2.7.4.7　臨床的安全性　付録

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次　　頁

目次 2
略語及び専門用語一覧表 8
2.7.4.7.1　有害事象 9
2.7.4.7.2　主な有害事象 304
2.7.4.7.3　因果関係が否定できない有害事象 339
2.7.4.7.4　因果関係が否定できない主な有害事象 473
2.7.4.7.5　死亡例一覧表 496
2.7.4.7.6　重篤な有害事象発現例一覧表 502
2.7.4.7.7　投与中止に至った有害事象発現例一覧表 532
2.7.4.7.8　CTCAE Grade 別の有害事象 541
2.7.4.7.9　CTCAE Grade 別の主な有害事象 899
2.7.4.7.10　因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (第 II 相併合解析) 945
2.7.4.7.11　因果関係が否定できない有害事象 (第 I 相併合解析) 966
2.7.4.7.12　日本人と外国人との間で発現率に 10%以上差がある有害事象(CTCAE Grade 別) (第 II 相併合解析) 1015
2.7.4.7.13　有害事象 (AURA 試験の Cytology コホート) 1017
2.7.4.7.14　主な有害事象 (AURA 試験の Cytology コホート) 1023
2.7.4.7.15　因果関係が否定できない有害事象 (AURA 試験の Cytology コホート) 1025
2.7.4.7.16　因果関係が否定できない主な有害事象 (AURA 試験の Cytology コホート) 1029
2.7.4.7.17　死亡例一覧表 (AURA 試験の Cytology コホート) 1031
2.7.4.7.18　重篤な有害事象発現例一覧表 (AURA 試験の Cytology コホート) 1032
2.7.4.7.19　投与中止に至った有害事象発現例一覧表 (AURA 試験の Cytology コホート) 1033
2.7.4.7.20　CTCAE Grade 別の有害事象 (AURA 試験の Cytology コホート) 1034
2.7.4.7.21　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (AURA 試験の Cytology コホート) 1040
2.7.4.7.22　因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (AURA 試験の Cytology コホート) 1042

表目次

表 1　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期).....9
表 2　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量漸増期).....24
表 3　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期).....27
表 4　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期).....41
表 5　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期).....80
表 6　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期).....90
表 7　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート).....129
表 8　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の延長コホート).....153
表 9　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート).....162
表 10　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験) 183
表 11　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA2 試験).....204
表 12　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験).....212
表 13　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析) 231
表 14　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, 第 II 相併合解析).....263
表 15　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, 第 II 相併合解析).....275
表 16　主な有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期).....304
表 17　主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量漸増期) 307
表 18　主な有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期) 310
表 19　主な有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期).....313
表 20　主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期) 315
表 21　主な有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期) 319
表 22　主な有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート) 321
表 23　主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の延長コホート).....323
表 24　主な有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート).....325
表 25　主な有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験).....327
表 26　主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA2 試験) 329
表 27　主な有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験) 331

表 28　主な有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析).....333
表 29　主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, 第 II 相併合解析).....335
表 30　主な有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, 第 II 相併合解析).....337
表 31　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期).....339
表 32　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量漸増期).....345
表 33　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期).....347
表 34　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期).....353
表 35　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期).....368
表 36　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期).....375
表 37　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート).....389
表 38　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の延長コホート).....399
表 39　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート).....405
表 40　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験).....413
表 41　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA2 試験).....424
表 42　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験).....429
表 43　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析).....438
表 44　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, 第 II 相併合解析).....453
表 45　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, 第 II 相併合解析).....461
表 46　因果関係が否定できない主な有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期).....473
表 47　因果関係が否定できない主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量漸増期).....475
表 48　因果関係が否定できない主な有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期).....477
表 49　因果関係が否定できない主な有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期).....479
表 50　因果関係が否定できない主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期).....480
表 51　因果関係が否定できない主な有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期).....483

表 52　因果関係が否定できない主な有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)....484
表 53　因果関係が否定できない主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の延長コホート)....485
表 54　因果関係が否定できない主な有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)....487
表 55　因果関係が否定できない主な有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)....488
表 56　因果関係が否定できない主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA2 試験)....489
表 57　因果関係が否定できない主な有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)....491
表 58　因果関係が否定できない主な有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)....492
表 59　因果関係が否定できない主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, 第 II 相併合解析)....493
表 60　因果関係が否定できない主な有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, 第 II 相併合解析)....495
表 61　死亡例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA 試験の用量漸増期)....496
表 62　死亡例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA 試験の用量拡大期)....497
表 63　死亡例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA 試験の延長コホート)....499
表 64　死亡例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA2 試験)....501
表 65　重篤な有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA 試験の用量漸増期)....502
表 66　重篤な有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA 試験の用量拡大期)....505
表 67　重篤な有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA 試験の延長コホート)....519
表 68　重篤な有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA2 試験)....525
表 69　投与中止に至った有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA 試験の用量漸増期)....532
表 70　投与中止に至った有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA 試験の用量拡大期)....533
表 71　投与中止に至った有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA 試験の延長コホート)....537
表 72　投与中止に至った有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA2 試験)....539
表 73　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)....541
表 74　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量漸増期)....563
表 75　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)....568
表 76　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)....588

表 77　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)....641
表 78　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)....663
表 79　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)....713
表 80　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の延長コホート)....738
表 81　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)....748
表 82　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)....770
表 83　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA2 試験)....792
表 84　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)....800
表 85　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)....821
表 86　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, 第 II 相併合解析)....855
表 87　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, 第 II 相併合解析)....868
表 88　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)....899
表 89　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量漸増期)....903
表 90　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)....907
表 91　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)....911
表 92　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)....915
表 93　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)....922
表 94　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)....926
表 95　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の延長コホート)....928
表 96　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)....931
表 97　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)....933
表 98　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA2 試験)....935

表 99　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)....937
表 100　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)....939
表 101　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, 第 II 相併合解析)....941
表 102　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, 第 II 相併合解析)....943
表 103　因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)....945
表 104　因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (日本人集団, 第 II 相併合解析)....959
表 105　因果関係が否定できない有害事象　(安全性解析対象集団) (全体集団, 第 I 相併合解析)....966
表 106　因果関係が否定できない有害事象　(安全性解析対象集団) (日本人集団, 第 I 相併合解析)....984
表 107　因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 I 相併合解析)....992
表 108　因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (日本人集団, 第 I 相併合解析)....1008
表 109　日本人と外国人で発現率に 10% 以上差がある有害事象(CTCAE Grade 別) (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)....1015
表 110　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の Cytology コホート)....1017
表 111　主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の Cytology コホート)....1023
表 112　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の Cytology コホート)....1025
表 113　因果関係が否定できない主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の Cytology コホート)....1029
表 114　死亡例一覧表 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の Cytology コホート)....1031
表 115　重篤な有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の Cytology コホート)....1032
表 116　投与中止に至った有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の Cytology コホート)....1033
表 117　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の Cytology コホート)....1034
表 118　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の Cytology コホート)....1040
表 119　因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の Cytology コホート)....1042

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
CTCAE	有害事象共通用語規準
MedDRA	ICH 国際医薬用語集

2.7.4.7.1　有害事象

表 1　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(6 例)	(6 例)	(6 例)	(6 例)	(7 例)	(31 例)	(12 例)
有害事象	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	7 (100.0)	31 (100.0)	12 (100.0)
胃腸障害	6 (100.0)	5 (83.3)	5 (83.3)	5 (83.3)	7 (100.0)	28 (90.3)	11 (91.7)
下痢	4 (66.7)	3 (50.0)	3 (50.0)	4 (66.7)	5 (71.4)	19 (61.3)	5 (41.7)
悪心	3 (50.0)	0	0	2 (33.3)	3 (42.9)	8 (25.8)	5 (41.7)
口内炎	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	2 (28.6)	8 (25.8)	1 (8.3)
嘔吐	3 (50.0)	0	1 (16.7)	0	3 (42.9)	7 (22.6)	1 (8.3)
消化不良	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	4 (12.9)	1 (8.3)
腹痛	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	1 (14.3)	3 (9.7)	0
便秘	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (14.3)	3 (9.7)	1 (8.3)
上腹部痛	0	0	1 (16.7)	0	1 (14.3)	2 (6.5)	0
腹部不快感	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.2)	1 (8.3)
バレット食道	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (3.2)	0
口唇炎	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.2)	1 (8.3)
大腸炎	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (3.2)	0

表 1　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(6 例)	(6 例)	(6 例)	(6 例)	(7 例)	(31 例)	(12 例)
口内乾燥	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (3.2)	0
嚥下障害	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (3.2)	1 (8.3)
放屁	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.2)	1 (8.3)
血便排泄	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.2)	0
痔核	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (3.2)	0
嵌頓裂孔ヘルニア	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.2)	0
口腔内白斑症	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (3.2)	0
口唇乾燥	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.2)	0
膵炎	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (3.2)	0
レッチング	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (3.2)	0
腹部膨満	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)
食中毒	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)
口唇痛	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
食道狭窄	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
口唇のひび割れ	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
排便痛	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (33.3)	3 (50.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (85.7)	23 (74.2)	10 (83.3)

表 1　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(6 例)	(6 例)	(6 例)	(6 例)	(7 例)	(31 例)	(12 例)
発疹	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (50.0)	2 (33.3)	3 (42.9)	11 (35.5)	2 (16.7)
皮膚乾燥	2 (33.3)	2 (33.3)	0	3 (50.0)	1 (14.3)	8 (25.8)	4 (33.3)
そう痒症	0	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	2 (28.6)	8 (25.8)	3 (25.0)
皮膚亀裂	0	0	0	1 (16.7)	3 (42.9)	4 (12.9)	1 (8.3)
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	3 (42.9)	3 (9.7)	0
爪の障害	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (14.3)	3 (9.7)	0
爪変色	0	1 (16.7)	0	0	1 (14.3)	2 (6.5)	0
紅斑性皮疹	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (6.5)	0
皮膚剥脱	0	0	0	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (6.5)	0
湿疹	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (3.2)	0
紅斑	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (3.2)	0
斑	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.2)	0
爪甲離床症	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (3.2)	0
点状出血	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (3.2)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (3.2)	1 (8.3)
痂皮	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.2)	0
爪破損	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (3.2)	2 (16.7)
睫毛眉毛脱落症	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (3.2)	0

表 1　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(6 例)	(6 例)	(6 例)	(6 例)	(7 例)	(31 例)	(12 例)
脱毛症	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)
斑状出血	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
手掌紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
皮膚刺激	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
皮膚感作	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
感染症および寄生虫症	3 (50.0)	2 (33.3)	6 (100.0)	3 (50.0)	5 (71.4)	19 (61.3)	9 (75.0)
爪囲炎	0	0	4 (66.7)	1 (16.7)	3 (42.9)	8 (25.8)	2 (16.7)
鼻咽頭炎	0	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (14.3)	6 (19.4)	1 (8.3)
上気道感染	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	0	6 (19.4)	4 (33.3)
肺炎	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0	0	3 (9.7)	0
気管支炎	0	0	2 (33.3)	0	0	2 (6.5)	0
口腔ヘルペス	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	2 (6.5)	1 (8.3)
結膜炎	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (3.2)	0
膀胱炎	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (3.2)	0
耳感染	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (3.2)	0
毛包炎	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (3.2)	0
歯肉炎	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.2)	0
単純ヘルペス	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (3.2)	0

表 1　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(6 例)	(6 例)	(6 例)	(6 例)	(7 例)	(31 例)	(12 例)
下気道感染	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (3.2)	0
口腔カンジダ症	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (3.2)	0
膿疱性皮疹	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.2)	2 (16.7)
副鼻腔炎	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (3.2)	2 (16.7)
尿路感染	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (3.2)	1 (8.3)
細菌性下気道感染	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (3.2)	0
鼻炎	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
四肢膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
レンサ球菌性菌血症	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
肺感染	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
代謝および栄養障害	3 (50.0)	3 (50.0)	0	4 (66.7)	5 (71.4)	15 (48.4)	5 (41.7)
食欲減退	3 (50.0)	2 (33.3)	0	3 (50.0)	5 (71.4)	13 (41.9)	3 (25.0)
低カルシウム血症	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	1 (14.3)	3 (9.7)	0
脱水	1 (16.7)	0	0	0	1 (14.3)	2 (6.5)	1 (8.3)
高コレステロール血症	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.2)	0
高カリウム血症	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (3.2)	0
低カリウム血症	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (3.2)	1 (8.3)
低リン酸血症	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (3.2)	0

表 1　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(6 例)	(6 例)	(6 例)	(6 例)	(7 例)	(31 例)	(12 例)
神経系障害	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (50.0)	5 (83.3)	2 (28.6)	14 (45.2)	4 (33.3)
頭痛	0	1 (16.7)	3 (50.0)	0	0	4 (12.9)	1 (8.3)
味覚異常	0	0	0	2 (33.3)	1 (14.3)	3 (9.7)	0
錯感覚	0	2 (33.3)	0	0	1 (14.3)	3 (9.7)	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (6.5)	0
浮動性めまい	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.2)	2 (16.7)
異常感覚	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (3.2)	0
不全片麻痺	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (3.2)	0
不全単麻痺	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.2)	0
失神寸前の状態	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (3.2)	0
精神運動亢進	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.2)	0
坐骨神経痛	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.2)	0
視野欠損	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (3.2)	0
失語症	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
頚動脈瘤	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
脳血管発作	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
構語障害	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
痙攣発作	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)

表 1　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(6 例)	(6 例)	(6 例)	(6 例)	(7 例)	(31 例)	(12 例)
失神	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
一過性脳虚血発作	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
振戦	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (50.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (50.0)	3 (42.9)	13 (41.9)	8 (66.7)
疲労	2 (33.3)	1 (16.7)	0	2 (33.3)	1 (14.3)	6 (19.4)	2 (16.7)
無力症	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	1 (14.3)	3 (9.7)	1 (8.3)
顔面浮腫	0	0	1 (16.7)	0	1 (14.3)	2 (6.5)	0
浮腫	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.2)	0
発熱	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.2)	1 (8.3)
末梢腫脹	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (3.2)	0
全身健康状態低下	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.2)	0
カテーテル留置部位疼痛	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.2)	0
顔面痛	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
局所腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)
早期満腹	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (66.7)	3 (50.0)	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (14.3)	12 (38.7)	10 (83.3)

表 1　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(6 例)	(6 例)	(6 例)	(6 例)	(7 例)	(31 例)	(12 例)
咳嗽	2 (33.3)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	4 (12.9)	2 (16.7)
口腔咽頭痛	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	0	0	4 (12.9)	3 (25.0)
肺塞栓症	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	0	3 (9.7)	1 (8.3)
呼吸困難	0	2 (33.3)	0	0	0	2 (6.5)	4 (33.3)
鼻漏	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	2 (6.5)	1 (8.3)
鼻出血	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (3.2)	1 (8.3)
胸水	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (3.2)	1 (8.3)
気胸	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.2)	0
湿性咳嗽	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (3.2)	1 (8.3)
肺動脈血栓症	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.2)	0
ラ音	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (3.2)	0
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (3.2)	1 (8.3)
喀痰増加	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.2)	0
誤嚥	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
発声障害	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)
喀血	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
低酸素症	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)
鼻の炎症	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)

表 1　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(6 例)	(6 例)	(6 例)	(6 例)	(7 例)	(31 例)	(12 例)
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
肺臓炎	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
くしゃみ	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
喘鳴	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
鼻部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
血液およびリンパ系障害	0	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (66.7)	3 (42.9)	11 (35.5)	1 (8.3)
貧血	0	2 (33.3)	0	2 (33.3)	2 (28.6)	6 (19.4)	0
好中球減少症	0	0	2 (33.3)	2 (33.3)	0	4 (12.9)	0
血小板減少症	0	0	0	2 (33.3)	0	2 (6.5)	1 (8.3)
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (3.2)	0
白血球減少症	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.2)	0
リンパ球減少症	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.2)	0
リンパ節症	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
臨床検査	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (66.7)	2 (33.3)	1 (14.3)	11 (35.5)	4 (33.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	4 (12.9)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (33.3)	0	1 (16.7)	0	0	3 (9.7)	0
好中球数減少	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	3 (9.7)	0

表 1　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(6 例)	(6 例)	(6 例)	(6 例)	(7 例)	(31 例)	(12 例)
白血球数減少	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	3 (9.7)	0
血中ビリルビン増加	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	2 (6.5)	0
体重減少	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	2 (6.5)	1 (8.3)
血中カルシウム減少	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (3.2)	0
血中クレアチニン増加	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (3.2)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (3.2)	0
血小板数減少	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.2)	0
血中リン増加	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (3.2)	0
呼吸音異常	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (3.2)	0
心電図ＱＴ延長	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
胸部コンピュータ断層撮影異常	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
腎機能検査異常	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害	3 (50.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	2 (28.6)	11 (35.5)	10 (83.3)
関節痛	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	2 (28.6)	4 (12.9)	2 (16.7)
背部痛	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	3 (9.7)	2 (16.7)
筋痙縮	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	1 (14.3)	3 (9.7)	2 (16.7)
筋力低下	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	2 (6.5)	0
筋骨格痛	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	2 (6.5)	2 (16.7)

表 1　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(6 例)	(6 例)	(6 例)	(6 例)	(7 例)	(31 例)	(12 例)
側腹部痛	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.2)	0
筋肉痛	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (3.2)	3 (25.0)
頚部痛	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (3.2)	0
顎痛	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.2)	0
筋萎縮	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)
四肢痛	0	0	0	0	0	0	4 (33.3)
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
眼障害	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	4 (57.1)	8 (25.8)	2 (16.7)
眼乾燥	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (14.3)	3 (9.7)	0
眼瞼炎	0	0	1 (16.7)	0	1 (14.3)	2 (6.5)	0
結膜出血	1 (16.7)	0	0	0	1 (14.3)	2 (6.5)	0
霧視	0	0	1 (16.7)	0	1 (14.3)	2 (6.5)	0
弱視	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (3.2)	0
眼窩周囲浮腫	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (3.2)	0
視力低下	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.2)	1 (8.3)
白内障	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
眼の障害	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
眼瞼浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)

表 1　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(6 例)	(6 例)	(6 例)	(6 例)	(7 例)	(31 例)	(12 例)
流涙増加	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
黄斑変性	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
光視症	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
視力障害	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
硝子体剥離	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
硝子体浮遊物	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
血管障害	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (14.3)	5 (16.1)	4 (33.3)
高血圧	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (3.2)	2 (16.7)
低血圧	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (3.2)	2 (16.7)
蒼白	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.2)	0
静脈炎	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (3.2)	0
深部静脈血栓症	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.2)	1 (8.3)
血栓症	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
免疫系障害	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	1 (14.3)	3 (9.7)	0
季節性アレルギー	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (3.2)	0
アレルギー性浮腫	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (3.2)	0
造影剤アレルギー	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (3.2)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (14.3)	3 (9.7)	1 (8.3)

表 1　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(6 例)	(6 例)	(6 例)	(6 例)	(7 例)	(31 例)	(12 例)
外傷性骨折	0	0	1 (16.7)	0	1 (14.3)	2 (6.5)	0
外傷性気胸	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.2)	0
肋骨骨折	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
挫傷	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
生殖系および乳房障害	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	1 (14.3)	3 (9.7)	1 (8.3)
良性前立腺肥大症	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.2)	1 (8.3)
女性化乳房	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (3.2)	0
骨盤痛	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (3.2)	0
耳および迷路障害	0	0	1 (16.7)	0	1 (14.3)	2 (6.5)	2 (16.7)
聴覚障害	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (3.2)	1 (8.3)
聴力低下	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (3.2)	1 (8.3)
耳鳴	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (16.7)	0	0	1 (14.3)	2 (6.5)	0
基底細胞癌	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (3.2)	0
中枢神経系転移	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.2)	0
精神障害	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	2 (6.5)	3 (25.0)
抑うつ気分	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.2)	1 (8.3)

表 1 有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(6 例)	(6 例)	(6 例)	(6 例)	(7 例)	(31 例)	(12 例)
不眠症	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.2)	2 (16.7)
不安	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)
錯乱状態	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
腎および尿路障害	0	0	0	2 (33.3)	0	2 (6.5)	3 (25.0)
排尿困難	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.2)	0
蛋白尿	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.2)	0
血尿	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
水腎症	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
腎結石症	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
夜間頻尿	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
腎不全	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
心臓障害	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.2)	1 (8.3)
心房細動	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.2)	0
動悸	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
内分泌障害	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (3.2)	0
グルココルチコイド欠乏症	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (3.2)	0
肝胆道系障害	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (3.2)	0
肝細胞損傷	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (3.2)	0

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 2　　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(0 例)	(2 例)	(1 例)	(2 例)	(1 例)	(6 例)	(0 例)
有害事象	0	2 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	6 (100.0)	0
皮膚および皮下組織障害	0	2 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	6 (100.0)	0
発疹	0	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	5 (83.3)	0
皮膚乾燥	0	2 (100.0)	0	1 (50.0)	0	3 (50.0)	0
そう痒症	0	1 (50.0)	1 (100.0)	0	0	2 (33.3)	0
爪変色	0	1 (50.0)	0	0	0	1 (16.7)	0
爪の障害	0	0	0	1 (50.0)	0	1 (16.7)	0
胃腸障害	0	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	5 (83.3)	0
下痢	0	1 (50.0)	1 (100.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	4 (66.7)	0
口内炎	0	1 (50.0)	1 (100.0)	0	0	2 (33.3)	0
消化不良	0	0	1 (100.0)	0	0	1 (16.7)	0
悪心	0	0	0	0	1 (100.0)	1 (16.7)	0
嘔吐	0	0	0	0	1 (100.0)	1 (16.7)	0
感染症および寄生虫症	0	1 (50.0)	1 (100.0)	0	1 (100.0)	3 (50.0)	0
気管支炎	0	0	1 (100.0)	0	0	1 (16.7)	0
膀胱炎	0	0	0	0	1 (100.0)	1 (16.7)	0
鼻咽頭炎	0	1 (50.0)	0	0	0	1 (16.7)	0
爪囲炎	0	0	1 (100.0)	0	0	1 (16.7)	0

表 2　　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(0 例)	(2 例)	(1 例)	(2 例)	(1 例)	(6 例)	(0 例)
上気道感染	0	0	1 (100.0)	0	0	1 (16.7)	0
代謝および栄養障害	0	1 (50.0)	0	1 (50.0)	1 (100.0)	3 (50.0)	0
食欲減退	0	1 (50.0)	0	0	1 (100.0)	2 (33.3)	0
低カルシウム血症	0	0	0	1 (50.0)	0	1 (16.7)	0
神経系障害	0	0	1 (100.0)	2 (100.0)	0	3 (50.0)	0
味覚異常	0	0	0	2 (100.0)	0	2 (33.3)	0
頭痛	0	0	1 (100.0)	0	0	1 (16.7)	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (50.0)	0	1 (16.7)	0
貧血	0	0	0	1 (50.0)	0	1 (16.7)	0
白血球減少症	0	0	0	1 (50.0)	0	1 (16.7)	0
リンパ球減少症	0	0	0	1 (50.0)	0	1 (16.7)	0
好中球減少症	0	0	0	1 (50.0)	0	1 (16.7)	0
血小板減少症	0	0	0	1 (50.0)	0	1 (16.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (50.0)	0	0	0	1 (16.7)	0
疲労	0	1 (50.0)	0	0	0	1 (16.7)	0
発熱	0	1 (50.0)	0	0	0	1 (16.7)	0
臨床検査	0	0	1 (100.0)	0	0	1 (16.7)	0
血中ビリルビン増加	0	0	1 (100.0)	0	0	1 (16.7)	0

表 2　　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(0 例)	(2 例)	(1 例)	(2 例)	(1 例)	(6 例)	(0 例)
白血球数減少	0	0	1 (100.0)	0	0	1 (16.7)	0
精神障害	0	0	0	1 (50.0)	0	1 (16.7)	0
不眠症	0	0	0	1 (50.0)	0	1 (16.7)	0

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 3　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(6 例)	(4 例)	(5 例)	(4 例)	(6 例)	(25 例)	(12 例)
有害事象	6 (100.0)	4 (100.0)	5 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	25 (100.0)	12 (100.0)
胃腸障害	6 (100.0)	3 (75.0)	4 (80.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	23 (92.0)	11 (91.7)
下痢	4 (66.7)	2 (50.0)	2 (40.0)	3 (75.0)	4 (66.7)	15 (60.0)	5 (41.7)
悪心	3 (50.0)	0	0	2 (50.0)	2 (33.3)	7 (28.0)	5 (41.7)
口内炎	1 (16.7)	0	2 (40.0)	1 (25.0)	2 (33.3)	6 (24.0)	1 (8.3)
嘔吐	3 (50.0)	0	1 (20.0)	0	2 (33.3)	6 (24.0)	1 (8.3)
腹痛	1 (16.7)	0	1 (20.0)	0	1 (16.7)	3 (12.0)	0
便秘	0	1 (25.0)	0	1 (25.0)	1 (16.7)	3 (12.0)	1 (8.3)
消化不良	2 (33.3)	1 (25.0)	0	0	0	3 (12.0)	1 (8.3)
上腹部痛	0	0	1 (20.0)	0	1 (16.7)	2 (8.0)	0
腹部不快感	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.0)	1 (8.3)
バレット食道	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.0)	0
口唇炎	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (4.0)	1 (8.3)
大腸炎	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.0)	0
口内乾燥	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (4.0)	0
嚥下障害	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.0)	1 (8.3)
放屁	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (4.0)	1 (8.3)
血便排泄	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (4.0)	0

表 3　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(6 例)	(4 例)	(5 例)	(4 例)	(6 例)	(25 例)	(12 例)
痔核	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.0)	0
嵌頓裂孔ヘルニア	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (4.0)	0
口腔内白斑症	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (4.0)	0
口唇乾燥	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (4.0)	0
膵炎	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.0)	0
レッチング	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (4.0)	0
腹部膨満	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)
食中毒	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)
口唇痛	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
食道狭窄	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
口唇のひび割れ	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
排便痛	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (33.3)	1 (25.0)	5 (100.0)	4 (100.0)	5 (83.3)	17 (68.0)	10 (83.3)
そう痒症	0	1 (25.0)	2 (40.0)	1 (25.0)	2 (33.3)	6 (24.0)	3 (25.0)
発疹	1 (16.7)	0	2 (40.0)	1 (25.0)	2 (33.3)	6 (24.0)	2 (16.7)
皮膚乾燥	2 (33.3)	0	0	2 (50.0)	1 (16.7)	5 (20.0)	4 (33.3)
皮膚亀裂	0	0	0	1 (25.0)	3 (50.0)	4 (16.0)	1 (8.3)

表 3　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(6 例)	(4 例)	(5 例)	(4 例)	(6 例)	(25 例)	(12 例)
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	3 (50.0)	3 (12.0)	0
爪の障害	0	0	1 (20.0)	0	1 (16.7)	2 (8.0)	0
紅斑性皮疹	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (8.0)	0
皮膚剥脱	0	0	0	1 (25.0)	1 (16.7)	2 (8.0)	0
湿疹	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.0)	0
紅斑	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.0)	0
斑	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (4.0)	0
爪変色	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.0)	0
爪甲離床症	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (4.0)	0
点状出血	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (4.0)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (4.0)	1 (8.3)
痂皮	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (4.0)	0
爪破損	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.0)	2 (16.7)
睫毛眉毛脱落症	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (4.0)	0
脱毛症	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)
斑状出血	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
手掌紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
皮膚刺激	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)

表 3　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(6 例)	(4 例)	(5 例)	(4 例)	(6 例)	(25 例)	(12 例)
皮膚感作	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
感染症および寄生虫症	3 (50.0)	1 (25.0)	5 (100.0)	3 (75.0)	4 (66.7)	16 (64.0)	9 (75.0)
爪囲炎	0	0	3 (60.0)	1 (25.0)	3 (50.0)	7 (28.0)	2 (16.7)
鼻咽頭炎	0	0	3 (60.0)	1 (25.0)	1 (16.7)	5 (20.0)	1 (8.3)
上気道感染	1 (16.7)	1 (25.0)	1 (20.0)	2 (50.0)	0	5 (20.0)	4 (33.3)
肺炎	1 (16.7)	0	2 (40.0)	0	0	3 (12.0)	0
口腔ヘルペス	1 (16.7)	0	1 (20.0)	0	0	2 (8.0)	1 (8.3)
気管支炎	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (4.0)	0
結膜炎	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.0)	0
耳感染	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (4.0)	0
毛包炎	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.0)	0
歯肉炎	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (4.0)	0
単純ヘルペス	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (4.0)	0
下気道感染	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (4.0)	0
口腔カンジダ症	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (4.0)	0
膿疱性皮疹	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (4.0)	2 (16.7)
副鼻腔炎	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (4.0)	2 (16.7)
尿路感染	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (4.0)	1 (8.3)

表 3　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(6 例)	(4 例)	(5 例)	(4 例)	(6 例)	(25 例)	(12 例)
細菌性下気道感染	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (4.0)	0
鼻炎	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
四肢膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
レンサ球菌性菌血症	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
肺感染	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (50.0)	1 (25.0)	2 (40.0)	3 (75.0)	3 (50.0)	12 (48.0)	8 (66.7)
疲労	2 (33.3)	0	0	2 (50.0)	1 (16.7)	5 (20.0)	2 (16.7)
無力症	1 (16.7)	0	0	1 (25.0)	1 (16.7)	3 (12.0)	1 (8.3)
顔面浮腫	0	0	1 (20.0)	0	1 (16.7)	2 (8.0)	0
浮腫	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (4.0)	0
末梢腫脹	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (4.0)	0
全身健康状態低下	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (4.0)	0
カテーテル留置部位疼痛	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.0)	0
顔面痛	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
局所腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)
発熱	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
早期満腹	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)

表 3　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(6 例)	(4 例)	(5 例)	(4 例)	(6 例)	(25 例)	(12 例)
非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)
代謝および栄養障害	3 (50.0)	2 (50.0)	0	3 (75.0)	4 (66.7)	12 (48.0)	5 (41.7)
食欲減退	3 (50.0)	1 (25.0)	0	3 (75.0)	4 (66.7)	11 (44.0)	3 (25.0)
脱水	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	2 (8.0)	1 (8.3)
低カルシウム血症	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	2 (8.0)	0
高コレステロール血症	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.0)	0
高カリウム血症	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (4.0)	0
低カリウム血症	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (8.3)
低リン酸血症	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (4.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (66.7)	3 (75.0)	3 (60.0)	1 (25.0)	1 (16.7)	12 (48.0)	10 (83.3)
咳嗽	2 (33.3)	0	1 (20.0)	1 (25.0)	0	4 (16.0)	2 (16.7)
口腔咽頭痛	1 (16.7)	1 (25.0)	2 (40.0)	0	0	4 (16.0)	3 (25.0)
肺塞栓症	2 (33.3)	1 (25.0)	0	0	0	3 (12.0)	1 (8.3)
呼吸困難	0	2 (50.0)	0	0	0	2 (8.0)	4 (33.3)
鼻漏	0	1 (25.0)	1 (20.0)	0	0	2 (8.0)	1 (8.3)
鼻出血	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.0)	1 (8.3)
胸水	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (8.3)
気胸	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.0)	0

表 3　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(6 例)	(4 例)	(5 例)	(4 例)	(6 例)	(25 例)	(12 例)
湿性咳嗽	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (8.3)
肺動脈血栓症	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.0)	0
ラ音	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (4.0)	0
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (4.0)	1 (8.3)
喀痰増加	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.0)	0
誤嚥	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
発声障害	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)
喀血	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
低酸素症	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)
鼻の炎症	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
肺臓炎	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
くしゃみ	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
喘鳴	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
鼻部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
筋骨格系および結合組織障害	3 (50.0)	2 (50.0)	3 (60.0)	1 (25.0)	2 (33.3)	11 (44.0)	10 (83.3)
関節痛	1 (16.7)	0	1 (20.0)	0	2 (33.3)	4 (16.0)	2 (16.7)
背部痛	1 (16.7)	1 (25.0)	1 (20.0)	0	0	3 (12.0)	2 (16.7)

表 3　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(6 例)	(4 例)	(5 例)	(4 例)	(6 例)	(25 例)	(12 例)
筋痙縮	1 (16.7)	0	0	1 (25.0)	1 (16.7)	3 (12.0)	2 (16.7)
筋力低下	1 (16.7)	1 (25.0)	0	0	0	2 (8.0)	0
筋骨格痛	1 (16.7)	0	1 (20.0)	0	0	2 (8.0)	2 (16.7)
側腹部痛	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.0)	0
筋肉痛	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (4.0)	3 (25.0)
頚部痛	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (4.0)	0
顎痛	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.0)	0
筋萎縮	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)
四肢痛	0	0	0	0	0	0	4 (33.3)
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
神経系障害	2 (33.3)	2 (50.0)	2 (40.0)	3 (75.0)	2 (33.3)	11 (44.0)	4 (33.3)
頭痛	0	1 (25.0)	2 (40.0)	0	0	3 (12.0)	1 (8.3)
錯感覚	0	2 (50.0)	0	0	1 (16.7)	3 (12.0)	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (20.0)	1 (25.0)	0	2 (8.0)	0
浮動性めまい	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (4.0)	2 (16.7)
異常感覚	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (4.0)	0
味覚異常	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.0)	0
不全片麻痺	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (4.0)	0

表 3　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(6 例)	(4 例)	(5 例)	(4 例)	(6 例)	(25 例)	(12 例)
不全単麻痺	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.0)	0
失神寸前の状態	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.0)	0
精神運動亢進	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.0)	0
坐骨神経痛	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (4.0)	0
視野欠損	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (4.0)	0
失語症	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
頚動脈瘤	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
脳血管発作	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
構語障害	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
痙攣発作	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
失神	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
一過性脳虚血発作	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
振戦	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
血液およびリンパ系障害	0	2 (50.0)	2 (40.0)	3 (75.0)	3 (50.0)	10 (40.0)	1 (8.3)
貧血	0	2 (50.0)	0	1 (25.0)	2 (33.3)	5 (20.0)	0
好中球減少症	0	0	2 (40.0)	1 (25.0)	0	3 (12.0)	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.0)	0
血小板減少症	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (4.0)	1 (8.3)

表 3　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(6 例)	(4 例)	(5 例)	(4 例)	(6 例)	(25 例)	(12 例)
リンパ節症	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
臨床検査	2 (33.3)	2 (50.0)	3 (60.0)	2 (50.0)	1 (16.7)	10 (40.0)	4 (33.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (33.3)	1 (25.0)	1 (20.0)	0	0	4 (16.0)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (33.3)	0	1 (20.0)	0	0	3 (12.0)	0
好中球数減少	0	1 (25.0)	1 (20.0)	1 (25.0)	0	3 (12.0)	0
体重減少	1 (16.7)	0	0	1 (25.0)	0	2 (8.0)	1 (8.3)
白血球数減少	0	1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	2 (8.0)	0
血中ビリルビン増加	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (4.0)	0
血中カルシウム減少	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.0)	0
血中クレアチニン増加	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (4.0)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (4.0)	0
血小板数減少	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (4.0)	0
血中リン増加	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (4.0)	0
呼吸音異常	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (4.0)	0
心電図ＱＴ延長	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
胸部コンピュータ断層撮影異常	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
腎機能検査異常	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)
眼障害	2 (33.3)	1 (25.0)	1 (20.0)	0	4 (66.7)	8 (32.0)	2 (16.7)

表 3　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(6 例)	(4 例)	(5 例)	(4 例)	(6 例)	(25 例)	(12 例)
眼乾燥	1 (16.7)	1 (25.0)	0	0	1 (16.7)	3 (12.0)	0
眼瞼炎	0	0	1 (20.0)	0	1 (16.7)	2 (8.0)	0
結膜出血	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	2 (8.0)	0
霧視	0	0	1 (20.0)	0	1 (16.7)	2 (8.0)	0
弱視	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.0)	0
眼窩周囲浮腫	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.0)	0
視力低下	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.0)	1 (8.3)
白内障	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
眼の障害	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
眼瞼浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
流涙増加	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
黄斑変性	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
光視症	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
視力障害	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
硝子体剥離	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
硝子体浮遊物	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
血管障害	1 (16.7)	1 (25.0)	1 (20.0)	1 (25.0)	1 (16.7)	5 (20.0)	4 (33.3)
高血圧	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.0)	2 (16.7)

表 3　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(6 例)	(4 例)	(5 例)	(4 例)	(6 例)	(25 例)	(12 例)
低血圧	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (4.0)	2 (16.7)
蒼白	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (4.0)	0
静脈炎	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (4.0)	0
深部静脈血栓症	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.0)	1 (8.3)
血栓症	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
免疫系障害	1 (16.7)	0	1 (20.0)	0	1 (16.7)	3 (12.0)	0
季節性アレルギー	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (4.0)	0
アレルギー性浮腫	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.0)	0
造影剤アレルギー	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (4.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (25.0)	1 (20.0)	0	1 (16.7)	3 (12.0)	1 (8.3)
外傷性骨折	0	0	1 (20.0)	0	1 (16.7)	2 (8.0)	0
外傷性気胸	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.0)	0
肋骨骨折	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
挫傷	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
生殖系および乳房障害	1 (16.7)	0	0	1 (25.0)	1 (16.7)	3 (12.0)	1 (8.3)
良性前立腺肥大症	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (4.0)	1 (8.3)
女性化乳房	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (4.0)	0
骨盤痛	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.0)	0

表 3　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(6 例)	(4 例)	(5 例)	(4 例)	(6 例)	(25 例)	(12 例)
耳および迷路障害	0	0	1 (20.0)	0	1 (16.7)	2 (8.0)	2 (16.7)
聴覚障害	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.0)	1 (8.3)
聴力低下	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (4.0)	1 (8.3)
耳鳴	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む)	0	1 (25.0)	0	0	1 (16.7)	2 (8.0)	0
基底細胞癌	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.0)	0
中枢神経系転移	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.0)	0
腎および尿路障害	0	0	0	2 (50.0)	0	2 (8.0)	3 (25.0)
排尿困難	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (4.0)	0
蛋白尿	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (4.0)	0
血尿	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
水腎症	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
腎結石症	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
夜間頻尿	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
腎不全	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
心臓障害	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.0)	1 (8.3)
心房細動	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.0)	0

表 3　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(6 例)	(4 例)	(5 例)	(4 例)	(6 例)	(25 例)	(12 例)
動悸	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
内分泌障害	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (4.0)	0
グルココルチコイド欠乏症	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (4.0)	0
肝胆道系障害	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (4.0)	0
肝細胞損傷	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (4.0)	0
精神障害	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.0)	3 (25.0)
抑うつ気分	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.0)	1 (8.3)
不安	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)
錯乱状態	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
不眠症	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 4 有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
有害事象	15 (100.0)	50 (96.2)	96 (99.0)	93 (100.0)	14 (100.0)	268 (98.9)	30 (100.0)	30 (100.0)	60 (100.0)
胃腸障害	9 (60.0)	40 (76.9)	72 (74.2)	81 (87.1)	14 (100.0)	216 (79.7)	25 (83.3)	29 (96.7)	54 (90.0)
下痢	3 (20.0)	24 (46.2)	41 (42.3)	65 (69.9)	12 (85.7)	145 (53.5)	17 (56.7)	25 (83.3)	42 (70.0)
悪心	1 (6.7)	11 (21.2)	23 (23.7)	33 (35.5)	6 (42.9)	74 (27.3)	7 (23.3)	8 (26.7)	15 (25.0)
便秘	1 (6.7)	15 (28.8)	26 (26.8)	16 (17.2)	2 (14.3)	60 (22.1)	5 (16.7)	4 (13.3)	9 (15.0)
口内炎	3 (20.0)	8 (15.4)	11 (11.3)	26 (28.0)	2 (14.3)	50 (18.5)	10 (33.3)	13 (43.3)	23 (38.3)
嘔吐	2 (13.3)	5 (9.6)	18 (18.6)	21 (22.6)	4 (28.6)	50 (18.5)	5 (16.7)	4 (13.3)	9 (15.0)
腹痛	0	7 (13.5)	10 (10.3)	8 (8.6)	0	25 (9.2)	2 (6.7)	2 (6.7)	4 (6.7)
上腹部痛	3 (20.0)	1 (1.9)	6 (6.2)	7 (7.5)	2 (14.3)	19 (7.0)	6 (20.0)	2 (6.7)	8 (13.3)
口内乾燥	3 (20.0)	4 (7.7)	3 (3.1)	7 (7.5)	0	17 (6.3)	2 (6.7)	2 (6.7)	4 (6.7)
消化不良	1 (6.7)	1 (1.9)	4 (4.1)	8 (8.6)	2 (14.3)	16 (5.9)	0	4 (13.3)	4 (6.7)
腹部膨満	0	5 (9.6)	6 (6.2)	2 (2.2)	0	13 (4.8)	2 (6.7)	1 (3.3)	3 (5.0)
嚥下障害	0	3 (5.8)	3 (3.1)	4 (4.3)	1 (7.1)	11 (4.1)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
胃食道逆流性疾患	0	2 (3.8)	5 (5.2)	4 (4.3)	0	11 (4.1)	1 (3.3)	4 (13.3)	5 (8.3)
アフタ性口内炎	0	2 (3.8)	0	4 (4.3)	1 (7.1)	7 (2.6)	0	0	0
口唇炎	0	1 (1.9)	0	5 (5.4)	1 (7.1)	7 (2.6)	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (5.0)

表 4 有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
腹部不快感	0	0	4 (4.1)	1 (1.1)	0	5 (1.8)	0	0	0
放屁	0	1 (1.9)	3 (3.1)	1 (1.1)	0	5 (1.8)	0	0	0
痔核	0	0	4 (4.1)	0	1 (7.1)	5 (1.8)	2 (6.7)	1 (3.3)	3 (5.0)
歯痛	0	2 (3.8)	0	2 (2.2)	1 (7.1)	5 (1.8)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
口腔内潰瘍形成	0	0	0	4 (4.3)	0	4 (1.5)	6 (20.0)	2 (6.7)	8 (13.3)
おくび	0	0	1 (1.0)	1 (1.1)	1 (7.1)	3 (1.1)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
胃炎	0	0	1 (1.0)	1 (1.1)	1 (7.1)	3 (1.1)	4 (13.3)	0	4 (6.7)
口唇潰瘍	0	1 (1.9)	0	1 (1.1)	1 (7.1)	3 (1.1)	0	0	0
下腹部痛	1 (6.7)	0	0	1 (1.1)	0	2 (0.7)	0	0	0
食道炎	0	0	0	1 (1.1)	1 (7.1)	2 (0.7)	0	0	0
口腔内痛	0	1 (1.9)	0	1 (1.1)	0	2 (0.7)	0	0	0
口の錯感覚	0	0	0	2 (2.2)	0	2 (0.7)	0	0	0
裂肛	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
腹水	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
大腸炎	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
憩室	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
十二指腸炎	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0

表 4 有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
腸炎	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
食中毒	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
胃潰瘍	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
吐血	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血便排泄	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
イレウス	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
腸閉塞	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
口唇浮腫	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
メレナ	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
嚥下痛	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
食道痙攣	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
食道狭窄	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肛門周囲痛	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
舌の運動障害	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
変色歯	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
上部消化管出血	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
口唇水疱	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

表 4 有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
舌乾燥	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
肛門の炎症	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
心窩部不快感	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
弛緩歯	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
慢性胃炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
舌炎	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
口唇乾燥	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
食道痛	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
歯周病	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
小腸潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
舌潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
大腸ポリープ	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	8 (53.3)	28 (53.8)	64 (66.0)	72 (77.4)	11 (78.6)	183 (67.5)	27 (90.0)	29 (96.7)	56 (93.3)
発疹	3 (20.0)	9 (17.3)	25 (25.8)	33 (35.5)	5 (35.7)	75 (27.7)	12 (40.0)	8 (26.7)	20 (33.3)
皮膚乾燥	1 (6.7)	8 (15.4)	16 (16.5)	33 (35.5)	4 (28.6)	62 (22.9)	12 (40.0)	12 (40.0)	24 (40.0)
そう痒症	3 (20.0)	10 (19.2)	21 (21.6)	16 (17.2)	6 (42.9)	56 (20.7)	8 (26.7)	6 (20.0)	14 (23.3)
ざ瘡様皮膚炎	1 (6.7)	4 (7.7)	6 (6.2)	18 (19.4)	3 (21.4)	32 (11.8)	5 (16.7)	11 (36.7)	16 (26.7)

表 4 有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
皮膚亀裂	0	2 (3.8)	10 (10.3)	15 (16.1)	3 (21.4)	30 (11.1)	4 (13.3)	5 (16.7)	9 (15.0)
皮膚剥脱	1 (6.7)	1 (1.9)	5 (5.2)	7 (7.5)	0	14 (5.2)	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (5.0)
ざ瘡	0	0	4 (4.1)	6 (6.5)	1 (7.1)	11 (4.1)	3 (10.0)	1 (3.3)	4 (6.7)
斑状丘疹状皮疹	1 (6.7)	1 (1.9)	2 (2.1)	6 (6.5)	1 (7.1)	11 (4.1)	2 (6.7)	3 (10.0)	5 (8.3)
蕁麻疹	3 (20.0)	2 (3.8)	3 (3.1)	3 (3.2)	0	11 (4.1)	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
脱毛症	1 (6.7)	0	2 (2.1)	5 (5.4)	2 (14.3)	10 (3.7)	2 (6.7)	4 (13.3)	6 (10.0)
爪の障害	0	0	3 (3.1)	5 (5.4)	2 (14.3)	10 (3.7)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
紅斑	0	3 (5.8)	3 (3.1)	2 (2.2)	1 (7.1)	9 (3.3)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
嵌入爪	0	1 (1.9)	3 (3.1)	1 (1.1)	1 (7.1)	6 (2.2)	0	0	0
爪破損	0	1 (1.9)	3 (3.1)	2 (2.2)	0	6 (2.2)	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (5.0)
湿疹	0	0	1 (1.0)	2 (2.2)	1 (7.1)	4 (1.5)	2 (6.7)	2 (6.7)	4 (6.7)
寝汗	0	0	1 (1.0)	3 (3.2)	0	4 (1.5)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
皮膚炎	0	2 (3.8)	0	1 (1.1)	0	3 (1.1)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
爪ジストロフィー	0	0	0	2 (2.2)	1 (7.1)	3 (1.1)	0	0	0
光線過敏性反応	0	1 (1.9)	0	2 (2.2)	0	3 (1.1)	0	0	0
紫斑	0	0	0	3 (3.2)	0	3 (1.1)	0	0	0
紅斑性皮疹	0	0	1 (1.0)	2 (2.2)	0	3 (1.1)	0	0	0

表 4 有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
斑状皮疹	0	0	2 (2.1)	1 (1.1)	0	3 (1.1)	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (5.0)
皮膚潰瘍	0	0	0	2 (2.2)	1 (7.1)	3 (1.1)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
褥瘡性潰瘍	0	0	1 (1.0)	1 (1.1)	0	2 (0.7)	0	0	0
多汗症	0	1 (1.9)	0	1 (1.1)	0	2 (0.7)	0	0	0
爪甲離床症	0	0	1 (1.0)	1 (1.1)	0	2 (0.7)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
丘疹性皮疹	0	0	0	2 (2.2)	0	2 (0.7)	0	0	0
皮膚色素過剰	0	1 (1.9)	0	1 (1.1)	0	2 (0.7)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
爪線状隆起	0	1 (1.9)	0	1 (1.1)	0	2 (0.7)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
薬疹	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
斑状出血	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
毛質異常	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
過角化	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
多毛症	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚疼痛	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	2 (6.7)	0	2 (3.3)
丘疹	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
点状出血	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚色素減少	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0

表 4 有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
皮膚刺激	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
黄色板腫	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
爪甲脱落症	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
足底紅斑	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
睫毛眉毛脱落症	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
紅色症	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚毒性	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
白斑症	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
剥脱性発疹	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
水疱	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
毛髪成長異常	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
爪変色	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	0	0	0	0	3 (10.0)	1 (3.3)	4 (6.7)
全身性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
皮膚変色	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
爪毒性	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)

表 4 有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
感染症および寄生虫症	10 (66.7)	28 (53.8)	60 (61.9)	62 (66.7)	10 (71.4)	170 (62.7)	22 (73.3)	23 (76.7)	45 (75.0)
爪囲炎	3 (20.0)	5 (9.6)	21 (21.6)	30 (32.3)	5 (35.7)	64 (23.6)	9 (30.0)	14 (46.7)	23 (38.3)
上気道感染	4 (26.7)	4 (7.7)	11 (11.3)	8 (8.6)	1 (7.1)	28 (10.3)	5 (16.7)	6 (20.0)	11 (18.3)
鼻咽頭炎	1 (6.7)	1 (1.9)	6 (6.2)	11 (11.8)	2 (14.3)	21 (7.7)	2 (6.7)	0	2 (3.3)
尿路感染	1 (6.7)	5 (9.6)	9 (9.3)	4 (4.3)	0	19 (7.0)	2 (6.7)	0	2 (3.3)
肺炎	1 (6.7)	4 (7.7)	6 (6.2)	4 (4.3)	0	15 (5.5)	2 (6.7)	1 (3.3)	3 (5.0)
毛包炎	0	1 (1.9)	4 (4.1)	7 (7.5)	2 (14.3)	14 (5.2)	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (5.0)
帯状疱疹	0	1 (1.9)	4 (4.1)	4 (4.3)	1 (7.1)	10 (3.7)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
インフルエンザ	0	3 (5.8)	2 (2.1)	3 (3.2)	0	8 (3.0)	2 (6.7)	0	2 (3.3)
咽頭炎	0	1 (1.9)	1 (1.0)	2 (2.2)	3 (21.4)	7 (2.6)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
副鼻腔炎	0	1 (1.9)	4 (4.1)	2 (2.2)	0	7 (2.6)	0	0	0
気管支炎	0	1 (1.9)	1 (1.0)	4 (4.3)	0	6 (2.2)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
蜂巣炎	0	2 (3.8)	1 (1.0)	2 (2.2)	0	5 (1.8)	0	0	0
結膜炎	0	2 (3.8)	1 (1.0)	2 (2.2)	0	5 (1.8)	3 (10.0)	5 (16.7)	8 (13.3)
膀胱炎	0	1 (1.9)	2 (2.1)	2 (2.2)	0	5 (1.8)	0	2 (6.7)	2 (3.3)
歯肉炎	0	1 (1.9)	1 (1.0)	3 (3.2)	0	5 (1.8)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
気道感染	0	1 (1.9)	2 (2.1)	2 (2.2)	0	5 (1.8)	1 (3.3)	0	1 (1.7)

表 4 有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
膿疱性皮疹	0	1 (1.9)	0	3 (3.2)	0	4 (1.5)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
肺感染	1 (6.7)	0	2 (2.1)	1 (1.1)	0	4 (1.5)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
喉頭炎	1 (6.7)	0	1 (1.0)	0	1 (7.1)	3 (1.1)	0	0	0
限局性感染	0	0	0	3 (3.2)	0	3 (1.1)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
爪真菌症	0	0	1 (1.0)	2 (2.2)	0	3 (1.1)	0	0	0
口腔カンジダ症	0	0	2 (2.1)	1 (1.1)	0	3 (1.1)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
中耳炎	0	1 (1.9)	0	2 (2.2)	0	3 (1.1)	0	0	0
膿尿	0	1 (1.9)	1 (1.0)	1 (1.1)	0	3 (1.1)	0	0	0
鼻炎	0	2 (3.8)	1 (1.0)	0	0	3 (1.1)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
ウイルス感染	0	0	1 (1.0)	2 (2.2)	0	3 (1.1)	0	0	0
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (1.0)	2 (2.2)	0	3 (1.1)	0	0	0
菌血症	0	1 (1.9)	1 (1.0)	0	0	2 (0.7)	0	0	0
慢性副鼻腔炎	0	0	2 (2.1)	0	0	2 (0.7)	0	0	0
耳感染	0	0	0	2 (2.2)	0	2 (0.7)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
胃腸炎	1 (6.7)	0	0	1 (1.1)	0	2 (0.7)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
ヘルペスウイルス感染	0	1 (1.9)	1 (1.0)	0	0	2 (0.7)	0	0	0
細菌性気道感染	0	1 (1.9)	0	1 (1.1)	0	2 (0.7)	0	0	0

表 4　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
医療機器関連感染	0	1 (1.9)	0	1 (1.1)	0	2 (0.7)	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	2 (2.2)	0	2 (0.7)	0	0	0
膿瘍	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
虫垂炎	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
体部白癬	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
丹毒	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
真菌感染	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
Ｂ型肝炎	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
単純ヘルペス	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
麦粒腫	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
下気道感染	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
縦隔炎	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肺炎球菌性肺炎	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
歯髄炎	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0	0	0
急性腎盂腎炎	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

表 4　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
敗血症	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
敗血症性ショック	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
歯膿瘍	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
気管炎	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
結核	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0	0	0
尿道炎	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
歯感染	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚細菌感染	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
細菌性敗血症	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
細菌性尿路感染	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
細菌性上気道感染	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
ウイルス血症	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
白癬感染	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
細菌感染	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
細菌性肺炎	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
爪感染	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
ウイルス性気道感染	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0

表 4 有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
子宮感染	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
細菌性下気道感染	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
外陰膣真菌感染	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
粘膜感染	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
処置後感染	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
骨膿瘍	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
感染性胸水	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
カンジダ感染	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
細菌性膣症	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
膿炎	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
足部白癬	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
膣感染	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
外陰部膣カンジダ症	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
無症候性細菌尿	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
前庭炎	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
クレブシエラ感染	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
細菌性耳感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)

表 4 有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
陰部単純ヘルペス	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (40.0)	30 (57.7)	47 (48.5)	51 (54.8)	9 (64.3)	143 (52.8)	19 (63.3)	18 (60.0)	37 (61.7)
疲労	3 (20.0)	15 (28.8)	19 (19.6)	23 (24.7)	4 (28.6)	64 (23.6)	7 (23.3)	8 (26.7)	15 (25.0)
発熱	1 (6.7)	4 (7.7)	11 (11.3)	12 (12.9)	0	28 (10.3)	3 (10.0)	2 (6.7)	5 (8.3)
無力症	1 (6.7)	4 (7.7)	8 (8.2)	12 (12.9)	2 (14.3)	27 (10.0)	0	2 (6.7)	2 (3.3)
末梢性浮腫	1 (6.7)	4 (7.7)	9 (9.3)	5 (5.4)	1 (7.1)	20 (7.4)	0	2 (6.7)	2 (3.3)
粘膜の炎症	0	2 (3.8)	7 (7.2)	5 (5.4)	2 (14.3)	16 (5.9)	3 (10.0)	4 (13.3)	7 (11.7)
インフルエンザ様疾患	1 (6.7)	3 (5.8)	3 (3.1)	0	1 (7.1)	8 (3.0)	5 (16.7)	0	5 (8.3)
乾燥症	1 (6.7)	2 (3.8)	1 (1.0)	1 (1.1)	2 (14.3)	7 (2.6)	0	0	0
非心臓性胸痛	0	2 (3.8)	1 (1.0)	1 (1.1)	0	4 (1.5)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
顔面浮腫	0	0	1 (1.0)	1 (1.1)	1 (7.1)	3 (1.1)	0	2 (6.7)	2 (3.3)
局所腫脹	0	0	2 (2.1)	1 (1.1)	0	3 (1.1)	0	0	0
倦怠感	0	1 (1.9)	0	2 (2.2)	0	3 (1.1)	2 (6.7)	1 (3.3)	3 (5.0)
末梢腫脹	0	0	1 (1.0)	2 (2.2)	0	3 (1.1)	0	0	0
悪寒	0	1 (1.9)	1 (1.0)	0	0	2 (0.7)	2 (6.7)	1 (3.3)	3 (5.0)
粘膜乾燥	0	0	1 (1.0)	1 (1.1)	0	2 (0.7)	0	2 (6.7)	2 (3.3)
浮腫	0	0	1 (1.0)	1 (1.1)	0	2 (0.7)	0	0	0

表 4　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
疼痛	0	1 (1.9)	1 (1.0)	0	0	2 (0.7)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
全身健康状態低下	0	0	1 (1.0)	1 (1.1)	0	2 (0.7)	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	0	1 (1.9)	1 (1.0)	0	0	2 (0.7)	0	0	0
医薬品副作用	0	1 (1.9)	0	1 (1.1)	0	2 (0.7)	0	0	0
胸痛	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
顔面痛	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
歩行障害	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
注射部位漏出	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
注射部位疼痛	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0	0	0
腋窩痛	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
活動状態低下	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
カテーテル留置部位炎症	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
粘膜障害	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
口渇	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
温度変化不耐症	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (46.7)	25 (48.1)	57 (58.8)	51 (54.8)	3 (21.4)	143 (52.8)	20 (66.7)	11 (36.7)	31 (51.7)
咳嗽	2 (13.3)	11 (21.2)	17 (17.5)	24 (25.8)	1 (7.1)	55 (20.3)	6 (20.0)	3 (10.0)	9 (15.0)

表 4　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
呼吸困難	2 (13.3)	7 (13.5)	16 (16.5)	14 (15.1)	0	39 (14.4)	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
鼻漏	3 (20.0)	3 (5.8)	7 (7.2)	6 (6.5)	1 (7.1)	20 (7.4)	0	3 (10.0)	3 (5.0)
肺塞栓症	1 (6.7)	5 (9.6)	5 (5.2)	6 (6.5)	0	17 (6.3)	3 (10.0)	1 (3.3)	4 (6.7)
発声障害	0	2 (3.8)	2 (2.1)	7 (7.5)	2 (14.3)	13 (4.8)	0	0	0
鼻出血	0	3 (5.8)	3 (3.1)	6 (6.5)	1 (7.1)	13 (4.8)	3 (10.0)	6 (20.0)	9 (15.0)
口腔咽頭痛	0	1 (1.9)	3 (3.1)	6 (6.5)	1 (7.1)	11 (4.1)	3 (10.0)	0	3 (5.0)
湿性咳嗽	1 (6.7)	1 (1.9)	3 (3.1)	4 (4.3)	0	9 (3.3)	0	0	0
しゃっくり	0	3 (5.8)	4 (4.1)	0	0	7 (2.6)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
胸水	0	2 (3.8)	4 (4.1)	1 (1.1)	0	7 (2.6)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
労作性呼吸困難	0	2 (3.8)	1 (1.0)	3 (3.2)	0	6 (2.2)	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
喀血	1 (6.7)	1 (1.9)	2 (2.1)	2 (2.2)	0	6 (2.2)	4 (13.3)	0	4 (6.7)
肺臓炎	0	0	2 (2.1)	4 (4.3)	0	6 (2.2)	3 (10.0)	0	3 (5.0)
アレルギー性鼻炎	0	1 (1.9)	1 (1.0)	3 (3.2)	0	5 (1.8)	0	0	0
気胸	1 (6.7)	0	2 (2.1)	1 (1.1)	0	4 (1.5)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
鼻閉	0	0	1 (1.0)	2 (2.2)	0	3 (1.1)	0	0	0
鼻乾燥	0	0	2 (2.1)	1 (1.1)	0	3 (1.1)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
肺痛	0	0	1 (1.0)	2 (2.2)	0	3 (1.1)	0	0	0

表 4 有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
肺水腫	1 (6.7)	1 (1.9)	0	0	0	2 (0.7)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
副鼻腔うっ血	0	0	1 (1.0)	0	1 (7.1)	2 (0.7)	0	0	0
喘鳴	0	0	2 (2.1)	0	0	2 (0.7)	0	0	0
鼻部不快感	0	0	1 (1.0)	1 (1.1)	0	2 (0.7)	0	0	0
誤嚥	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
気管支痙攣	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
カタル	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
咽喉乾燥	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
低酸素症	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
間質性肺疾患	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
鼻の炎症	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
胸膜痛	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
誤嚥性肺炎	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肺うっ血	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肺出血	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
肺高血圧症	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肺梗塞	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0

表 4 有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
ラ音	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
低音性連続性ラ音	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
くしゃみ	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
喀痰増加	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
頻呼吸	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
咽頭紅斑	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
喉頭の炎症	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
咽頭障害	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
急性呼吸不全	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
肺動脈血栓症	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
肺肉芽腫	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
咽頭の炎症	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	8 (53.3)	22 (42.3)	48 (49.5)	40 (43.0)	9 (64.3)	127 (46.9)	12 (40.0)	10 (33.3)	22 (36.7)
背部痛	1 (6.7)	6 (11.5)	11 (11.3)	7 (7.5)	2 (14.3)	27 (10.0)	2 (6.7)	4 (13.3)	6 (10.0)
関節痛	1 (6.7)	5 (9.6)	11 (11.3)	8 (8.6)	1 (7.1)	26 (9.6)	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
筋痙縮	0	2 (3.8)	8 (8.2)	10 (10.8)	4 (28.6)	24 (8.9)	5 (16.7)	3 (10.0)	8 (13.3)
筋骨格痛	1 (6.7)	5 (9.6)	8 (8.2)	4 (4.3)	2 (14.3)	20 (7.4)	0	0	0

表 4　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
筋骨格系胸痛	2 (13.3)	3 (5.8)	6 (6.2)	6 (6.5)	3 (21.4)	20 (7.4)	5 (16.7)	1 (3.3)	6 (10.0)
四肢痛	0	5 (9.6)	5 (5.2)	8 (8.6)	1 (7.1)	19 (7.0)	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
筋肉痛	0	1 (1.9)	5 (5.2)	6 (6.5)	1 (7.1)	13 (4.8)	2 (6.7)	2 (6.7)	4 (6.7)
骨痛	0	0	6 (6.2)	3 (3.2)	1 (7.1)	10 (3.7)	0	0	0
側腹部痛	2 (13.3)	4 (7.7)	2 (2.1)	0	0	8 (3.0)	0	0	0
頚部痛	1 (6.7)	1 (1.9)	4 (4.1)	2 (2.2)	0	8 (3.0)	0	0	0
筋力低下	0	2 (3.8)	1 (1.0)	0	1 (7.1)	4 (1.5)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
変形性関節症	0	0	2 (2.1)	1 (1.1)	0	3 (1.1)	0	0	0
関節炎	0	1 (1.9)	1 (1.0)	0	0	2 (0.7)	0	0	0
滑液包炎	0	1 (1.9)	0	1 (1.1)	0	2 (0.7)	0	0	0
関節周囲炎	0	0	1 (1.0)	1 (1.1)	0	2 (0.7)	0	0	0
筋骨格不快感	1 (6.7)	0	1 (1.0)	0	0	2 (0.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
四肢不快感	0	1 (1.9)	1 (1.0)	0	0	2 (0.7)	0	0	0
脊椎痛	0	0	0	0	2 (14.3)	2 (0.7)	0	0	0
尾骨痛	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
外骨腫	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
肛径部痛	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0

表 4 有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
関節腫脹	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
筋萎縮	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
筋肉内出血	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
足底筋膜炎	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
リウマチ性多発筋痛	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
変形性脊椎症	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
滑液嚢腫	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
顎関節症候群	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
腱炎	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
関節可動域低下	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
筋緊張	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
椎間板突出	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
筋骨格硬直	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
椎間板変性症	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
筋拘縮	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
腱痛	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
高クレアチン血症	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0

表 4　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
肋軟骨炎	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
骨粗鬆症	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
代謝および栄養障害	5 (33.3)	17 (32.7)	46 (47.4)	36 (38.7)	5 (35.7)	109 (40.2)	12 (40.0)	12 (40.0)	24 (40.0)
食欲減退	5 (33.3)	10 (19.2)	29 (29.9)	23 (24.7)	3 (21.4)	70 (25.8)	8 (26.7)	7 (23.3)	15 (25.0)
低ナトリウム血症	0	1 (1.9)	7 (7.2)	5 (5.4)	0	13 (4.8)	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (5.0)
低アルブミン血症	0	3 (5.8)	6 (6.2)	3 (3.2)	0	12 (4.4)	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
高血糖	0	2 (3.8)	4 (4.1)	2 (2.2)	0	8 (3.0)	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (5.0)
高カリウム血症	1 (6.7)	1 (1.9)	5 (5.2)	0	1 (7.1)	8 (3.0)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
低カルシウム血症	0	1 (1.9)	2 (2.1)	5 (5.4)	0	8 (3.0)	2 (6.7)	1 (3.3)	3 (5.0)
低カリウム血症	0	1 (1.9)	1 (1.0)	5 (5.4)	1 (7.1)	8 (3.0)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
脱水	0	1 (1.9)	2 (2.1)	4 (4.3)	0	7 (2.6)	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
低マグネシウム血症	0	2 (3.8)	2 (2.1)	2 (2.2)	0	6 (2.2)	0	0	0
高コレステロール血症	0	1 (1.9)	2 (2.1)	0	0	3 (1.1)	0	0	0
低リン酸血症	0	1 (1.9)	1 (1.0)	1 (1.1)	0	3 (1.1)	0	0	0
低血糖症	0	0	1 (1.0)	1 (1.1)	0	2 (0.7)	0	0	0
高リパーゼ血症	0	0	1 (1.0)	1 (1.1)	0	2 (0.7)	0	0	0
糖尿病	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

表 4 有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
体液貯留	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
高カルシウム血症	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
高トリグリセリド血症	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ビタミンD欠乏	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
悪液質	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
高尿酸血症	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
低蛋白血症	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
神経系障害	1 (6.7)	24 (46.2)	28 (28.9)	39 (41.9)	5 (35.7)	97 (35.8)	11 (36.7)	16 (53.3)	27 (45.0)
頭痛	0	8 (15.4)	9 (9.3)	13 (14.0)	1 (7.1)	31 (11.4)	3 (10.0)	2 (6.7)	5 (8.3)
浮動性めまい	0	7 (13.5)	6 (6.2)	10 (10.8)	2 (14.3)	25 (9.2)	1 (3.3)	4 (13.3)	5 (8.3)
味覚異常	1 (6.7)	1 (1.9)	2 (2.1)	10 (10.8)	1 (7.1)	15 (5.5)	2 (6.7)	8 (26.7)	10 (16.7)
錯感覚	0	1 (1.9)	2 (2.1)	3 (3.2)	1 (7.1)	7 (2.6)	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (5.0)
末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (1.9)	2 (2.1)	4 (4.3)	0	7 (2.6)	2 (6.7)	0	2 (3.3)
末梢性ニューロパチー	0	2 (3.8)	3 (3.1)	0	0	5 (1.8)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
痙攣 [a]	0	1 (1.9)	2 (2.1)	1 (1.1)	0	4 (1.5)	0	0	0
感覚鈍麻	0	1 (1.9)	0	3 (3.2)	0	4 (1.5)	0	0	0
失語症	0	1 (1.9)	2 (2.1)	0	0	3 (1.1)	1 (3.3)	0	1 (1.7)

表 4 有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
神経痛	0	0	2 (2.1)	1 (1.1)	0	3 (1.1)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
下肢静止不能症候群	0	0	1 (1.0)	1 (1.1)	1 (7.1)	3 (1.1)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
小脳症候群	0	1 (1.9)	1 (1.0)	0	0	2 (0.7)	0	0	0
注意力障害	0	1 (1.9)	0	1 (1.1)	0	2 (0.7)	0	0	0
構語障害	0	0	1 (1.0)	1 (1.1)	0	2 (0.7)	0	0	0
頭部不快感	0	1 (1.9)	1 (1.0)	0	0	2 (0.7)	0	0	0
嗜眠	0	0	1 (1.0)	1 (1.1)	0	2 (0.7)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
記憶障害	0	0	1 (1.0)	1 (1.1)	0	2 (0.7)	0	0	0
嗅覚錯誤	0	0	0	2 (2.2)	0	2 (0.7)	0	0	0
痙攣発作	0	0	0	2 (2.2)	0	2 (0.7)	0	0	0
失神	0	1 (1.9)	1 (1.0)	0	0	2 (0.7)	0	0	0
振戦	0	1 (1.9)	0	1 (1.1)	0	2 (0.7)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
虚血性脳卒中	0	0	1 (1.0)	1 (1.1)	0	2 (0.7)	0	0	0
健忘	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
運動失調	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
脳出血	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
脳虚血	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0

表 4　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
脳血管発作	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
よだれ	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
ジスキネジア	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
塞栓性脳卒中	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
脳症	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
半盲	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
頭蓋内圧上昇	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
意識消失	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
精神的機能障害	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0	0	0
片頭痛	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
前兆を伴う片頭痛	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
筋痙直	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
脊髄症	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ヘルペス後神経痛	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
坐骨神経痛	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
老年認知症	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

表 4 有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
傾眠	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
緊張性頭痛	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
上位運動ニューロンの病変	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
声帯麻痺	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
脳浮腫	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
ラクナ梗塞	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
脳神経障害	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
部分発作	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0	0	0
脳嚢胞	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
脳損傷	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0	0	0
味覚減退	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
神経系障害	0	0	0	0	0	0	2 (6.7)	0	2 (3.3)
くも膜下出血	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
認知障害	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
顔面神経障害	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
臨床検査	1 (6.7)	16 (30.8)	38 (39.2)	33 (35.5)	6 (42.9)	94 (34.7)	11 (36.7)	17 (56.7)	28 (46.7)

表 4　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
血小板数減少	1 (6.7)	3 (5.8)	9 (9.3)	9 (9.7)	2 (14.3)	24 (8.9)	3 (10.0)	5 (16.7)	8 (13.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (3.8)	8 (8.2)	7 (7.5)	2 (14.3)	19 (7.0)	2 (6.7)	5 (16.7)	7 (11.7)
体重減少	0	4 (7.7)	4 (4.1)	8 (8.6)	3 (21.4)	19 (7.0)	4 (13.3)	9 (30.0)	13 (21.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (3.8)	6 (6.2)	7 (7.5)	1 (7.1)	16 (5.9)	2 (6.7)	4 (13.3)	6 (10.0)
好中球数減少	0	2 (3.8)	7 (7.2)	6 (6.5)	1 (7.1)	16 (5.9)	1 (3.3)	4 (13.3)	5 (8.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	3 (5.8)	5 (5.2)	3 (3.2)	0	11 (4.1)	0	3 (10.0)	3 (5.0)
血中クレアチニン増加	0	1 (1.9)	4 (4.1)	4 (4.3)	1 (7.1)	10 (3.7)	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (5.0)
心電図ＱＴ延長	0	1 (1.9)	3 (3.1)	4 (4.3)	1 (7.1)	9 (3.3)	2 (6.7)	3 (10.0)	5 (8.3)
白血球数減少	0	0	1 (1.0)	7 (7.5)	0	8 (3.0)	3 (10.0)	7 (23.3)	10 (16.7)
リンパ球数減少	0	0	2 (2.1)	4 (4.3)	1 (7.1)	7 (2.6)	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (5.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	4 (4.1)	1 (1.1)	1 (7.1)	6 (2.2)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
呼吸音異常	0	3 (5.8)	2 (2.1)	0	0	5 (1.8)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
アミラーゼ増加	0	0	1 (1.0)	2 (2.2)	0	3 (1.1)	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	1 (1.9)	1 (1.0)	0	0	2 (0.7)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
ヘモグロビン減少	0	0	2 (2.1)	0	0	2 (0.7)	0	1 (3.3)	1 (1.7)

表 4　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
血中リン減少	0	2 (3.8)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
血中コレステロール増加	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
血中尿素増加	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
心電図ＱＴ間隔	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
国際標準比増加	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
リパーゼ増加	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血中ミオグロビン増加	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
頚静脈圧上昇	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
体重増加	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
トロポニンＩ増加	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
心電図ＱＴ間隔異常	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

表 4　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
心電図ＱＴ短縮	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
尿中ブドウ糖	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
肺の理学的検査異常	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
血液およびリンパ系障害	2 (13.3)	9 (17.3)	30 (30.9)	25 (26.9)	1 (7.1)	67 (24.7)	10 (33.3)	5 (16.7)	15 (25.0)
貧血	1 (6.7)	6 (11.5)	14 (14.4)	15 (16.1)	0	36 (13.3)	5 (16.7)	4 (13.3)	9 (15.0)
血小板減少症	0	2 (3.8)	6 (6.2)	11 (11.8)	1 (7.1)	20 (7.4)	7 (23.3)	0	7 (11.7)
好中球減少症	1 (6.7)	1 (1.9)	4 (4.1)	6 (6.5)	0	12 (4.4)	3 (10.0)	0	3 (5.0)
白血球減少症	0	0	4 (4.1)	6 (6.5)	0	10 (3.7)	3 (10.0)	1 (3.3)	4 (6.7)
リンパ球減少症	0	0	3 (3.1)	3 (3.2)	0	6 (2.2)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
鉄欠乏性貧血	0	0	2 (2.1)	1 (1.1)	0	3 (1.1)	0	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	2 (2.1)	0	0	2 (0.7)	0	0	0
凝血異常	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
顆粒球減少症	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
内出血発生の増加傾向	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
白血球増加症	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
正色素性正球性貧血	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
汎血球減少症	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0

表 4　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
赤血球増加症	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
眼障害	3 (20.0)	7 (13.5)	13 (13.4)	26 (28.0)	2 (14.3)	51 (18.8)	10 (33.3)	12 (40.0)	22 (36.7)
眼乾燥	0	2 (3.8)	8 (8.2)	9 (9.7)	1 (7.1)	20 (7.4)	3 (10.0)	4 (13.3)	7 (11.7)
眼瞼炎	0	1 (1.9)	2 (2.1)	2 (2.2)	0	5 (1.8)	0	3 (10.0)	3 (5.0)
白内障	0	2 (3.8)	0	3 (3.2)	0	5 (1.8)	2 (6.7)	0	2 (3.3)
硝子体浮遊物	0	0	1 (1.0)	3 (3.2)	0	4 (1.5)	0	0	0
結膜出血	0	0	1 (1.0)	2 (2.2)	0	3 (1.1)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
眼痛	0	0	1 (1.0)	2 (2.2)	0	3 (1.1)	0	0	0
霧視	0	0	0	2 (2.2)	1 (7.1)	3 (1.1)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
視力低下	0	0	1 (1.0)	2 (2.2)	0	3 (1.1)	0	2 (6.7)	2 (3.3)
眼瞼浮腫	0	0	0	1 (1.1)	1 (7.1)	2 (0.7)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
流涙増加	0	1 (1.9)	0	0	1 (7.1)	2 (0.7)	0	0	0
視力障害	0	2 (3.8)	0	0	0	2 (0.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
変視症	0	1 (1.9)	1 (1.0)	0	0	2 (0.7)	0	0	0
眼精疲労	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
眼瞼痙攣	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
アレルギー性結膜炎	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

表 4 有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
複視	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
眼脂	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	2 (6.7)	2 (3.3)
眼刺激	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
眼部腫脹	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	2 (6.7)	2 (3.3)
緑内障	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
虹彩毛様体炎	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
眼充血	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0	0	0
眼窩周囲浮腫	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
網膜剥離	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
睫毛乱生	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
眼球乾燥症	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
結膜充血	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
眼球浮腫	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
眼そう痒症	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
眼瞼障害	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
角膜びらん	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
角膜症	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)

表 4 有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
光視症	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
眼部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
精神障害	2 (13.3)	9 (17.3)	18 (18.6)	20 (21.5)	2 (14.3)	51 (18.8)	5 (16.7)	4 (13.3)	9 (15.0)
不眠症	1 (6.7)	7 (13.5)	11 (11.3)	8 (8.6)	1 (7.1)	28 (10.3)	5 (16.7)	2 (6.7)	7 (11.7)
不安	0	3 (5.8)	4 (4.1)	3 (3.2)	1 (7.1)	11 (4.1)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
うつ病	1 (6.7)	2 (3.8)	5 (5.2)	3 (3.2)	0	11 (4.1)	0	2 (6.7)	2 (3.3)
抑うつ気分	0	0	1 (1.0)	3 (3.2)	0	4 (1.5)	0	0	0
激越	0	0	0	2 (2.2)	0	2 (0.7)	0	0	0
錯乱状態	0	0	1 (1.0)	1 (1.1)	0	2 (0.7)	0	0	0
易刺激性	0	1 (1.9)	1 (1.0)	0	0	2 (0.7)	0	0	0
妄想	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
幻覚	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
睡眠障害	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
自殺念慮	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
自殺企図	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
精神状態変化	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
食物嫌悪	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0

表 4 有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
腎および尿路障害	0	8 (15.4)	16 (16.5)	7 (7.5)	1 (7.1)	32 (11.8)	2 (6.7)	2 (6.7)	4 (6.7)
尿閉	0	0	4 (4.1)	2 (2.2)	0	6 (2.2)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
血尿	0	3 (5.8)	2 (2.1)	0	0	5 (1.8)	0	0	0
排尿困難	0	1 (1.9)	2 (2.1)	0	0	3 (1.1)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
腎結石症	0	1 (1.9)	2 (2.1)	0	0	3 (1.1)	0	0	0
腎不全	0	0	2 (2.1)	1 (1.1)	0	3 (1.1)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
高窒素血症	0	1 (1.9)	0	1 (1.1)	0	2 (0.7)	0	0	0
夜間頻尿	0	1 (1.9)	1 (1.0)	0	0	2 (0.7)	0	0	0
蛋白尿	0	0	1 (1.0)	0	1 (7.1)	2 (0.7)	0	0	0
腎臓痛	0	0	2 (2.1)	0	0	2 (0.7)	0	0	0
水腎症	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
排尿異常	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
頻尿	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
腎嚢胞	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
急性腎不全 [a]	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
慢性腎不全 [a]	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
尿失禁	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0

表 4 有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
膀胱痙縮	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
腎機能障害	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
慢性腎臓病	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
急性腎不全	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
下部尿路症状	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
緊張性膀胱	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
血管障害	1 (6.7)	6 (11.5)	12 (12.4)	12 (12.9)	1 (7.1)	32 (11.8)	4 (13.3)	7 (23.3)	11 (18.3)
深部静脈血栓症	1 (6.7)	3 (5.8)	1 (1.0)	4 (4.3)	0	9 (3.3)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
高血圧	0	1 (1.9)	4 (4.1)	2 (2.2)	0	7 (2.6)	1 (3.3)	3 (10.0)	4 (6.7)
ほてり	0	0	1 (1.0)	3 (3.2)	1 (7.1)	5 (1.8)	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (5.0)
潮紅	0	0	2 (2.1)	1 (1.1)	0	3 (1.1)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
低血圧	0	1 (1.9)	1 (1.0)	1 (1.1)	0	3 (1.1)	0	0	0
塞栓症	0	1 (1.9)	1 (1.0)	0	0	2 (0.7)	0	0	0
紅痛症	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
蒼白	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
末梢性虚血	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
静脈炎	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	1 (3.3)	1 (1.7)

表 4 有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
静脈血栓症	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
静脈出血	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
末梢動脈血栓症	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
頚静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (6.7)	5 (9.6)	15 (15.5)	7 (7.5)	3 (21.4)	31 (11.4)	3 (10.0)	3 (10.0)	6 (10.0)
転倒	0	0	2 (2.1)	3 (3.2)	0	5 (1.8)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
外傷性骨折	0	1 (1.9)	2 (2.1)	2 (2.2)	0	5 (1.8)	0	0	0
挫傷	0	2 (3.8)	1 (1.0)	0	1 (7.1)	4 (1.5)	0	0	0
創傷	0	0	2 (2.1)	1 (1.1)	0	3 (1.1)	0	0	0
処置による疼痛	0	1 (1.9)	2 (2.1)	0	0	3 (1.1)	0	0	0
節足動物咬傷	0	0	2 (2.1)	0	0	2 (0.7)	0	0	0
四肢損傷	0	0	0	0	2 (14.3)	2 (0.7)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
放射線壊死	0	0	1 (1.0)	1 (1.1)	0	2 (0.7)	0	0	0
角膜擦過傷	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0	0	0
足骨折	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
頭部損傷	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
裂傷	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

表 4 有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
過量投与	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
放射線性肺臓炎	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
脊椎骨折	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮下血腫	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
ワクチン接種合併症	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0	0	0
擦過傷	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
胸椎骨折	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0	0	0
肉離れ	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
熱傷	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
創合併症	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
口唇損傷	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
陰茎損傷	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
眼窩周囲出血	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
造影剤反応	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
硬膜下血腫	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
椎弓切除後症候群	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
耳および迷路障害	1 (6.7)	5 (9.6)	2 (2.1)	8 (8.6)	1 (7.1)	17 (6.3)	3 (10.0)	3 (10.0)	6 (10.0)

表 4　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
耳鳴	0	0	0	3 (3.2)	1 (7.1)	4 (1.5)	0	0	0
聴力低下	0	1 (1.9)	1 (1.0)	2 (2.2)	0	4 (1.5)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
聴覚障害	1 (6.7)	2 (3.8)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0
難聴	0	0	1 (1.0)	1 (1.1)	0	2 (0.7)	0	0	0
耳痛	0	1 (1.9)	0	1 (1.1)	0	2 (0.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
回転性めまい	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
前庭障害	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
耳垢栓塞	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
耳そう痒症	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
中耳の炎症	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
中耳滲出液	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
生殖系および乳房障害	1 (6.7)	6 (11.5)	3 (3.1)	6 (6.5)	1 (7.1)	17 (6.3)	3 (10.0)	1 (3.3)	4 (6.7)
良性前立腺肥大症	1 (6.7)	2 (3.8)	1 (1.0)	2 (2.2)	0	6 (2.2)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
腟出血	0	2 (3.8)	1 (1.0)	0	1 (7.1)	4 (1.5)	0	0	0
性交困難	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
月経過多	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
不規則月経	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0

表 4 有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
不正子宮出血	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
骨盤痛	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
前立腺炎	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
腟潰瘍	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
外陰腟乾燥	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
子宮留水症	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0	0	0
勃起不全	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
乳房腫瘤	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
月経障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
卵巣嚢胞	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
腺筋症	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
心臓障害	0	1 (1.9)	7 (7.2)	4 (4.3)	2 (14.3)	14 (5.2)	2 (6.7)	3 (10.0)	5 (8.3)
心房細動	0	0	1 (1.0)	2 (2.2)	1 (7.1)	4 (1.5)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
うっ血性心不全	0	1 (1.9)	0	1 (1.1)	0	2 (0.7)	0	0	0
心筋梗塞	0	1 (1.9)	1 (1.0)	0	0	2 (0.7)	0	0	0
上室性頻脈	0	0	2 (2.1)	0	0	2 (0.7)	0	0	0
頻脈	0	0	2 (2.1)	0	0	2 (0.7)	0	1 (3.3)	1 (1.7)

表 4 有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
徐脈	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
急性心不全	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
心筋虚血	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
動悸	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (5.0)
心嚢液貯留	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
上室性期外収縮	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
無脈性電気活動	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0	0	0
ストレス心筋症	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
第一度房室ブロック	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (6.7)	1 (1.9)	2 (2.1)	6 (6.5)	0	10 (3.7)	0	0	0
腫瘍疼痛	0	0	1 (1.0)	2 (2.2)	0	3 (1.1)	0	0	0
転移部痛	0	0	0	2 (2.2)	0	2 (0.7)	0	0	0
癌疼痛	1 (6.7)	0	0	1 (1.1)	0	2 (0.7)	0	0	0
悪性黒色腫	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
子宮平滑筋腫	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0

表 4　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
前立腺癌	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肝胆道系障害	0	2 (3.8)	3 (3.1)	2 (2.2)	0	7 (2.6)	3 (10.0)	0	3 (5.0)
胆管炎	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
胆嚢炎	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
胆石症	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肝機能異常	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
肝炎	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肝腫大	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
黄疸	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
高ビリルビン血症	0	0	0	0	0	0	2 (6.7)	0	2 (3.3)
免疫系障害	0	0	2 (2.1)	2 (2.2)	0	4 (1.5)	0	2 (6.7)	2 (3.3)
造影剤アレルギー	0	0	1 (1.0)	1 (1.1)	0	2 (0.7)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
動物アレルギー	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
過敏症	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
内分泌障害	1 (6.7)	0	0	1 (1.1)	0	2 (0.7)	0	0	0
副腎機能不全	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

表 4　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
甲状腺機能低下症	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0

[a] MedDRA/J 17.1

MedDRA/J ver 18.0

表 5　　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(0 例)	(2 例)	(7 例)	(9 例)	(0 例)	(18 例)	(7 例)	(8 例)	(15 例)
有害事象	0	2 (100.0)	7 (100.0)	9 (100.0)	0	18 (100.0)	7 (100.0)	8 (100.0)	15 (100.0)
胃腸障害	0	2 (100.0)	6 (85.7)	9 (100.0)	0	17 (94.4)	5 (71.4)	8 (100.0)	13 (86.7)
下痢	0	1 (50.0)	5 (71.4)	9 (100.0)	0	15 (83.3)	4 (57.1)	6 (75.0)	10 (66.7)
口内炎	0	0	2 (28.6)	7 (77.8)	0	9 (50.0)	4 (57.1)	6 (75.0)	10 (66.7)
悪心	0	0	3 (42.9)	5 (55.6)	0	8 (44.4)	1 (14.3)	2 (25.0)	3 (20.0)
便秘	0	2 (100.0)	2 (28.6)	1 (11.1)	0	5 (27.8)	1 (14.3)	3 (37.5)	4 (26.7)
嘔吐	0	0	3 (42.9)	1 (11.1)	0	4 (22.2)	1 (14.3)	1 (12.5)	2 (13.3)
痔核	0	0	3 (42.9)	0	0	3 (16.7)	0	0	0
口内乾燥	0	0	1 (14.3)	1 (11.1)	0	2 (11.1)	0	0	0
腹部不快感	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	0	0	0
腹痛	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	0	1 (12.5)	1 (6.7)
口唇炎	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	0	1 (12.5)	1 (6.7)
メレナ	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	0	0	0
肛門周囲痛	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	0	0	0
上腹部痛	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (12.5)	2 (13.3)
慢性胃炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
胃炎	0	0	0	0	0	0	3 (42.9)	0	3 (20.0)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	0	2 (25.0)	2 (13.3)

表 5　　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(0 例)	(2 例)	(7 例)	(9 例)	(0 例)	(18 例)	(7 例)	(8 例)	(15 例)
食道痛	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
小腸潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
大腸ポリープ	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
皮膚および皮下組織障害	0	0	6 (85.7)	9 (100.0)	0	15 (83.3)	7 (100.0)	8 (100.0)	15 (100.0)
ざ瘡様皮膚炎	0	0	2 (28.6)	6 (66.7)	0	8 (44.4)	2 (28.6)	7 (87.5)	9 (60.0)
皮膚乾燥	0	0	1 (14.3)	4 (44.4)	0	5 (27.8)	5 (71.4)	7 (87.5)	12 (80.0)
発疹	0	0	2 (28.6)	2 (22.2)	0	4 (22.2)	3 (42.9)	0	3 (20.0)
脱毛症	0	0	1 (14.3)	2 (22.2)	0	3 (16.7)	1 (14.3)	1 (12.5)	2 (13.3)
そう痒症	0	0	0	3 (33.3)	0	3 (16.7)	2 (28.6)	1 (12.5)	3 (20.0)
皮膚亀裂	0	0	2 (28.6)	1 (11.1)	0	3 (16.7)	0	0	0
ざ瘡	0	0	1 (14.3)	1 (11.1)	0	2 (11.1)	1 (14.3)	1 (12.5)	2 (13.3)
紫斑	0	0	0	2 (22.2)	0	2 (11.1)	0	0	0
嵌入爪	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	0	0	0
蕁麻疹	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	1 (14.3)	0	1 (6.7)
爪甲脱落症	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	1 (14.3)	0	1 (6.7)
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
湿疹	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)

表 5　　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(0 例)	(2 例)	(7 例)	(9 例)	(0 例)	(18 例)	(7 例)	(8 例)	(15 例)
紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
爪の障害	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
皮膚疼痛	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	0	0	0	0	2 (28.6)	1 (12.5)	3 (20.0)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (12.5)	2 (13.3)
皮膚色素過剰	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
爪線状隆起	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
感染症および寄生虫症	0	0	5 (71.4)	8 (88.9)	0	13 (72.2)	3 (42.9)	8 (100.0)	11 (73.3)
爪囲炎	0	0	4 (57.1)	7 (77.8)	0	11 (61.1)	2 (28.6)	7 (87.5)	9 (60.0)
歯肉炎	0	0	0	2 (22.2)	0	2 (11.1)	1 (14.3)	0	1 (6.7)
鼻咽頭炎	0	0	1 (14.3)	1 (11.1)	0	2 (11.1)	1 (14.3)	0	1 (6.7)
虫垂炎	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	0	0	0
気管支炎	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	1 (14.3)	0	1 (6.7)
結膜炎	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	0	4 (50.0)	4 (26.7)
毛包炎	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	0	0	0
帯状疱疹	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	0	0	0
インフルエンザ	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	0	0	0

表 5　　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(0 例)	(2 例)	(7 例)	(9 例)	(0 例)	(18 例)	(7 例)	(8 例)	(15 例)
肺炎	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	0	0	0
ウイルス感染	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	0	0	0
肺感染	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	1 (14.3)	0	1 (6.7)
膀胱炎	0	0	0	0	0	0	0	2 (25.0)	2 (13.3)
膿炎	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
上気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	3 (37.5)	4 (26.7)
白癬感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
臨床検査	0	0	4 (57.1)	5 (55.6)	0	9 (50.0)	5 (71.4)	8 (100.0)	13 (86.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (28.6)	4 (44.4)	0	6 (33.3)	1 (14.3)	2 (25.0)	3 (20.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (28.6)	3 (33.3)	0	5 (27.8)	1 (14.3)	2 (25.0)	3 (20.0)
心電図ＱＴ延長	0	0	2 (28.6)	2 (22.2)	0	4 (22.2)	1 (14.3)	2 (25.0)	3 (20.0)
リンパ球数減少	0	0	0	3 (33.3)	0	3 (16.7)	1 (14.3)	2 (25.0)	3 (20.0)
白血球数減少	0	0	0	3 (33.3)	0	3 (16.7)	3 (42.9)	6 (75.0)	9 (60.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (14.3)	1 (11.1)	0	2 (11.1)	1 (14.3)	0	1 (6.7)

表 5　　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(0 例)	(2 例)	(7 例)	(9 例)	(0 例)	(18 例)	(7 例)	(8 例)	(15 例)
血小板数減少	0	0	0	2 (22.2)	0	2 (11.1)	1 (14.3)	3 (37.5)	4 (26.7)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	1 (14.3)	0	1 (6.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	0	0	0
好中球数減少	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	1 (14.3)	3 (37.5)	4 (26.7)
体重減少	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	2 (28.6)	6 (75.0)	8 (53.3)
体重増加	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	0	1 (12.5)	1 (6.7)
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
尿中ブドウ糖	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
代謝および栄養障害	0	0	4 (57.1)	5 (55.6)	0	9 (50.0)	4 (57.1)	6 (75.0)	10 (66.7)
食欲減退	0	0	3 (42.9)	3 (33.3)	0	6 (33.3)	2 (28.6)	3 (37.5)	5 (33.3)
低カルシウム血症	0	0	1 (14.3)	2 (22.2)	0	3 (16.7)	2 (28.6)	1 (12.5)	3 (20.0)
高コレステロール血症	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	0	0	0
脱水	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)

表 5　　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(0 例)	(2 例)	(7 例)	(9 例)	(0 例)	(18 例)	(7 例)	(8 例)	(15 例)
高尿酸血症	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
低アルブミン血症	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
低ナトリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
低蛋白血症	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (50.0)	3 (42.9)	4 (44.4)	0	8 (44.4)	5 (71.4)	4 (50.0)	9 (60.0)
発熱	0	0	2 (28.6)	3 (33.3)	0	5 (27.8)	1 (14.3)	2 (25.0)	3 (20.0)
疲労	0	1 (50.0)	1 (14.3)	2 (22.2)	0	4 (22.2)	2 (28.6)	2 (25.0)	4 (26.7)
倦怠感	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	0	1 (12.5)	1 (6.7)
末梢性浮腫	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	0	0	0
悪寒	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
粘膜乾燥	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
粘膜障害	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	5 (71.4)	3 (33.3)	0	8 (44.4)	5 (71.4)	3 (37.5)	8 (53.3)
咳嗽	0	0	1 (14.3)	1 (11.1)	0	2 (11.1)	1 (14.3)	0	1 (6.7)
肺臓炎	0	0	1 (14.3)	1 (11.1)	0	2 (11.1)	2 (28.6)	0	2 (13.3)
口腔咽頭痛	0	0	0	2 (22.2)	0	2 (11.1)	1 (14.3)	0	1 (6.7)
鼻出血	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	0	2 (25.0)	2 (13.3)
鼻の炎症	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	0	0	0

表 5　　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(0 例)	(2 例)	(7 例)	(9 例)	(0 例)	(18 例)	(7 例)	(8 例)	(15 例)
肺塞栓症	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	0	0	0
肺出血	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
しゃっくり	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
鼻乾燥	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
気胸	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
咽頭の炎症	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
血液およびリンパ系障害	0	0	3 (42.9)	4 (44.4)	0	7 (38.9)	5 (71.4)	4 (50.0)	9 (60.0)
好中球減少症	0	0	2 (28.6)	3 (33.3)	0	5 (27.8)	3 (42.9)	0	3 (20.0)
血小板減少症	0	0	0	4 (44.4)	0	4 (22.2)	5 (71.4)	0	5 (33.3)
白血球減少症	0	0	2 (28.6)	1 (11.1)	0	3 (16.7)	2 (28.6)	1 (12.5)	3 (20.0)
貧血	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	3 (42.9)	3 (37.5)	6 (40.0)
リンパ球減少症	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	1 (14.3)	0	1 (6.7)
神経系障害	0	0	0	7 (77.8)	0	7 (38.9)	4 (57.1)	7 (87.5)	11 (73.3)
味覚異常	0	0	0	3 (33.3)	0	3 (16.7)	1 (14.3)	6 (75.0)	7 (46.7)
浮動性めまい	0	0	0	2 (22.2)	0	2 (11.1)	1 (14.3)	0	1 (6.7)
脳虚血	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	0	0	0

表 5　　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(0 例)	(2 例)	(7 例)	(9 例)	(0 例)	(18 例)	(7 例)	(8 例)	(15 例)
頭痛	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	1 (14.3)	2 (25.0)	3 (20.0)
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	2 (28.6)	0	2 (13.3)
味覚減退	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
脳浮腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
精神障害	0	1 (50.0)	1 (14.3)	3 (33.3)	0	5 (27.8)	2 (28.6)	1 (12.5)	3 (20.0)
不安	0	0	1 (14.3)	2 (22.2)	0	3 (16.7)	0	0	0
不眠症	0	1 (50.0)	1 (14.3)	0	0	2 (11.1)	2 (28.6)	1 (12.5)	3 (20.0)
うつ病	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	0	1 (12.5)	1 (6.7)
幻覚	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	0	0	0
血管障害	0	1 (50.0)	1 (14.3)	3 (33.3)	0	5 (27.8)	1 (14.3)	3 (37.5)	4 (26.7)
高血圧	0	1 (50.0)	1 (14.3)	0	0	2 (11.1)	0	2 (25.0)	2 (13.3)
潮紅	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	1 (14.3)	0	1 (6.7)
低血圧	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	0	0	0
ほてり	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	0	1 (12.5)	1 (6.7)
眼障害	0	0	2 (28.6)	2 (22.2)	0	4 (22.2)	1 (14.3)	5 (62.5)	6 (40.0)
眼乾燥	0	0	2 (28.6)	1 (11.1)	0	3 (16.7)	0	0	0
眼瞼炎	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	0	3 (37.5)	3 (20.0)

表 5 有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(0 例)	(2 例)	(7 例)	(9 例)	(0 例)	(18 例)	(7 例)	(8 例)	(15 例)
結膜出血	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	0	1 (12.5)	1 (6.7)
眼脂	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	0	1 (12.5)	1 (6.7)
眼部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (14.3)	2 (22.2)	0	3 (16.7)	3 (42.9)	2 (25.0)	5 (33.3)
関節痛	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	1 (14.3)	1 (12.5)	2 (13.3)
背部痛	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	1 (14.3)	1 (12.5)	2 (13.3)
顎関節症候群	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	1 (14.3)	0	1 (6.7)
筋痙縮	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (12.5)	2 (13.3)
筋肉痛	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (12.5)	2 (13.3)
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
腱痛	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (14.3)	1 (11.1)	0	2 (11.1)	0	0	0
転倒	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	0	0	0
皮下血腫	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	0	0	0
放射線壊死	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	0	0	0
内分泌障害	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	0	0	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	0	1 (12.5)	1 (6.7)

表 5　　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(0 例)	(2 例)	(7 例)	(9 例)	(0 例)	(18 例)	(7 例)	(8 例)	(15 例)
過敏症	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	0	0	0
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
腎および尿路障害	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	0	1 (12.5)	1 (6.7)
尿閉	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	0	0	0
緊張性膀胱	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
中耳滲出液	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	2 (28.6)	0	2 (13.3)
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
高ビリルビン血症	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
月経障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 6 有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
有害事象	15 (100.0)	48 (96.0)	89 (98.9)	84 (100.0)	14 (100.0)	250 (98.8)	23 (100.0)	22 (100.0)	45 (100.0)
胃腸障害	9 (60.0)	38 (76.0)	66 (73.3)	72 (85.7)	14 (100.0)	199 (78.7)	20 (87.0)	21 (95.5)	41 (91.1)
下痢	3 (20.0)	23 (46.0)	36 (40.0)	56 (66.7)	12 (85.7)	130 (51.4)	13 (56.5)	19 (86.4)	32 (71.1)
悪心	1 (6.7)	11 (22.0)	20 (22.2)	28 (33.3)	6 (42.9)	66 (26.1)	6 (26.1)	6 (27.3)	12 (26.7)
便秘	1 (6.7)	13 (26.0)	24 (26.7)	15 (17.9)	2 (14.3)	55 (21.7)	4 (17.4)	1 (4.5)	5 (11.1)
嘔吐	2 (13.3)	5 (10.0)	15 (16.7)	20 (23.8)	4 (28.6)	46 (18.2)	4 (17.4)	3 (13.6)	7 (15.6)
口内炎	3 (20.0)	8 (16.0)	9 (10.0)	19 (22.6)	2 (14.3)	41 (16.2)	6 (26.1)	7 (31.8)	13 (28.9)
腹痛	0	7 (14.0)	9 (10.0)	8 (9.5)	0	24 (9.5)	2 (8.7)	1 (4.5)	3 (6.7)
上腹部痛	3 (20.0)	1 (2.0)	6 (6.7)	7 (8.3)	2 (14.3)	19 (7.5)	5 (21.7)	1 (4.5)	6 (13.3)
消化不良	1 (6.7)	1 (2.0)	4 (4.4)	8 (9.5)	2 (14.3)	16 (6.3)	0	4 (18.2)	4 (8.9)
口内乾燥	3 (20.0)	4 (8.0)	2 (2.2)	6 (7.1)	0	15 (5.9)	2 (8.7)	2 (9.1)	4 (8.9)
腹部膨満	0	5 (10.0)	6 (6.7)	2 (2.4)	0	13 (5.1)	2 (8.7)	1 (4.5)	3 (6.7)
嚥下障害	0	3 (6.0)	3 (3.3)	4 (4.8)	1 (7.1)	11 (4.3)	1 (4.3)	0	1 (2.2)
胃食道逆流性疾患	0	2 (4.0)	5 (5.6)	4 (4.8)	0	11 (4.3)	1 (4.3)	2 (9.1)	3 (6.7)
アフタ性口内炎	0	2 (4.0)	0	4 (4.8)	1 (7.1)	7 (2.8)	0	0	0

表 6 有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
口唇炎	0	1 (2.0)	0	4 (4.8)	1 (7.1)	6 (2.4)	1 (4.3)	1 (4.5)	2 (4.4)
放屁	0	1 (2.0)	3 (3.3)	1 (1.2)	0	5 (2.0)	0	0	0
歯痛	0	2 (4.0)	0	2 (2.4)	1 (7.1)	5 (2.0)	1 (4.3)	0	1 (2.2)
腹部不快感	0	0	3 (3.3)	1 (1.2)	0	4 (1.6)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	4 (4.8)	0	4 (1.6)	6 (26.1)	2 (9.1)	8 (17.8)
おくび	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (7.1)	3 (1.2)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
胃炎	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (7.1)	3 (1.2)	1 (4.3)	0	1 (2.2)
口唇潰瘍	0	1 (2.0)	0	1 (1.2)	1 (7.1)	3 (1.2)	0	0	0
下腹部痛	1 (6.7)	0	0	1 (1.2)	0	2 (0.8)	0	0	0
痔核	0	0	1 (1.1)	0	1 (7.1)	2 (0.8)	2 (8.7)	1 (4.5)	3 (6.7)
食道炎	0	0	0	1 (1.2)	1 (7.1)	2 (0.8)	0	0	0
口腔内痛	0	1 (2.0)	0	1 (1.2)	0	2 (0.8)	0	0	0
口の錯感覚	0	0	0	2 (2.4)	0	2 (0.8)	0	0	0
裂肛	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
腹水	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
大腸炎	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0

表 6 有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
憩室	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
十二指腸炎	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
腸炎	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
食中毒	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
胃潰瘍	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
吐血	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血便排泄	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
イレウス	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
腸閉塞	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
口唇浮腫	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
嚥下痛	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	1 (4.3)	0	1 (2.2)
食道痙攣	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
食道狭窄	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
舌の運動障害	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
変色歯	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
上部消化管出血	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

表 6 有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
口唇水疱	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
舌乾燥	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
肛門の炎症	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
心窩部不快感	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
弛緩歯	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
舌炎	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (2.2)
口唇乾燥	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.2)
歯周病	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.2)
舌潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.2)
皮膚および皮下組織障害	8 (53.3)	28 (56.0)	58 (64.4)	63 (75.0)	11 (78.6)	168 (66.4)	20 (87.0)	21 (95.5)	41 (91.1)
発疹	3 (20.0)	9 (18.0)	23 (25.6)	31 (36.9)	5 (35.7)	71 (28.1)	9 (39.1)	8 (36.4)	17 (37.8)
皮膚乾燥	1 (6.7)	8 (16.0)	15 (16.7)	29 (34.5)	4 (28.6)	57 (22.5)	7 (30.4)	5 (22.7)	12 (26.7)
そう痒症	3 (20.0)	10 (20.0)	21 (23.3)	13 (15.5)	6 (42.9)	53 (20.9)	6 (26.1)	5 (22.7)	11 (24.4)
皮膚亀裂	0	2 (4.0)	8 (8.9)	14 (16.7)	3 (21.4)	27 (10.7)	4 (17.4)	5 (22.7)	9 (20.0)
ざ瘡様皮膚炎	1 (6.7)	4 (8.0)	4 (4.4)	12 (14.3)	3 (21.4)	24 (9.5)	3 (13.0)	4 (18.2)	7 (15.6)
皮膚剥脱	1 (6.7)	1 (2.0)	4 (4.4)	7 (8.3)	0	13 (5.1)	1 (4.3)	2 (9.1)	3 (6.7)

表 6 有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
斑状丘疹状皮疹	1 (6.7)	1 (2.0)	2 (2.2)	6 (7.1)	1 (7.1)	11 (4.3)	1 (4.3)	2 (9.1)	3 (6.7)
爪の障害	0	0	3 (3.3)	5 (6.0)	2 (14.3)	10 (4.0)	0	0	0
蕁麻疹	3 (20.0)	2 (4.0)	2 (2.2)	3 (3.6)	0	10 (4.0)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
ざ瘡	0	0	3 (3.3)	5 (6.0)	1 (7.1)	9 (3.6)	2 (8.7)	0	2 (4.4)
紅斑	0	3 (6.0)	3 (3.3)	2 (2.4)	1 (7.1)	9 (3.6)	0	0	0
脱毛症	1 (6.7)	0	1 (1.1)	3 (3.6)	2 (14.3)	7 (2.8)	1 (4.3)	3 (13.6)	4 (8.9)
爪破損	0	1 (2.0)	3 (3.3)	2 (2.4)	0	6 (2.4)	1 (4.3)	2 (9.1)	3 (6.7)
嵌入爪	0	1 (2.0)	2 (2.2)	1 (1.2)	1 (7.1)	5 (2.0)	0	0	0
湿疹	0	0	1 (1.1)	2 (2.4)	1 (7.1)	4 (1.6)	1 (4.3)	2 (9.1)	3 (6.7)
寝汗	0	0	1 (1.1)	3 (3.6)	0	4 (1.6)	1 (4.3)	0	1 (2.2)
皮膚炎	0	2 (4.0)	0	1 (1.2)	0	3 (1.2)	0	0	0
爪ジストロフィー	0	0	0	2 (2.4)	1 (7.1)	3 (1.2)	0	0	0
光線過敏性反応	0	1 (2.0)	0	2 (2.4)	0	3 (1.2)	0	0	0
紅斑性皮疹	0	0	1 (1.1)	2 (2.4)	0	3 (1.2)	0	0	0
斑状皮疹	0	0	2 (2.2)	1 (1.2)	0	3 (1.2)	1 (4.3)	2 (9.1)	3 (6.7)
皮膚潰瘍	0	0	0	2 (2.4)	1 (7.1)	3 (1.2)	0	0	0

表 6 有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
褥瘡性潰瘍	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)	0	2 (0.8)	0	0	0
多汗症	0	1 (2.0)	0	1 (1.2)	0	2 (0.8)	0	0	0
爪甲離床症	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)	0	2 (0.8)	1 (4.3)	0	1 (2.2)
丘疹性皮疹	0	0	0	2 (2.4)	0	2 (0.8)	0	0	0
皮膚色素過剰	0	1 (2.0)	0	1 (1.2)	0	2 (0.8)	0	0	0
爪線状隆起	0	1 (2.0)	0	1 (1.2)	0	2 (0.8)	0	0	0
薬疹	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
斑状出血	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
毛質異常	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
過角化	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
多毛症	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚疼痛	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	1 (4.3)	0	1 (2.2)
丘疹	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
点状出血	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
紫斑	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚色素減少	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0

表 6 有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
皮膚刺激	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
黄色板腫	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
足底紅斑	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
睫毛眉毛脱落症	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
紅色症	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚毒性	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
白斑症	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
剥脱性発疹	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
水疱	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (2.2)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (2.2)
毛髪成長異常	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.2)
爪変色	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (2.2)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (2.2)
全身性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.2)
皮膚変色	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.2)
爪毒性	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.2)

表 6 有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
感染症および寄生虫症	10 (66.7)	28 (56.0)	55 (61.1)	54 (64.3)	10 (71.4)	157 (62.1)	19 (82.6)	15 (68.2)	34 (75.6)
爪囲炎	3 (20.0)	5 (10.0)	17 (18.9)	23 (27.4)	5 (35.7)	53 (20.9)	7 (30.4)	7 (31.8)	14 (31.1)
上気道感染	4 (26.7)	4 (8.0)	11 (12.2)	8 (9.5)	1 (7.1)	28 (11.1)	4 (17.4)	3 (13.6)	7 (15.6)
鼻咽頭炎	1 (6.7)	1 (2.0)	5 (5.6)	10 (11.9)	2 (14.3)	19 (7.5)	1 (4.3)	0	1 (2.2)
尿路感染	1 (6.7)	5 (10.0)	9 (10.0)	4 (4.8)	0	19 (7.5)	2 (8.7)	0	2 (4.4)
肺炎	1 (6.7)	4 (8.0)	5 (5.6)	4 (4.8)	0	14 (5.5)	2 (8.7)	1 (4.5)	3 (6.7)
毛包炎	0	1 (2.0)	4 (4.4)	6 (7.1)	2 (14.3)	13 (5.1)	1 (4.3)	2 (9.1)	3 (6.7)
帯状疱疹	0	1 (2.0)	4 (4.4)	3 (3.6)	1 (7.1)	9 (3.6)	1 (4.3)	0	1 (2.2)
インフルエンザ	0	3 (6.0)	1 (1.1)	3 (3.6)	0	7 (2.8)	2 (8.7)	0	2 (4.4)
咽頭炎	0	1 (2.0)	1 (1.1)	2 (2.4)	3 (21.4)	7 (2.8)	0	0	0
副鼻腔炎	0	1 (2.0)	4 (4.4)	2 (2.4)	0	7 (2.8)	0	0	0
気管支炎	0	1 (2.0)	1 (1.1)	3 (3.6)	0	5 (2.0)	0	0	0
蜂巣炎	0	2 (4.0)	1 (1.1)	2 (2.4)	0	5 (2.0)	0	0	0
膀胱炎	0	1 (2.0)	2 (2.2)	2 (2.4)	0	5 (2.0)	0	0	0
気道感染	0	1 (2.0)	2 (2.2)	2 (2.4)	0	5 (2.0)	1 (4.3)	0	1 (2.2)
結膜炎	0	2 (4.0)	0	2 (2.4)	0	4 (1.6)	3 (13.0)	1 (4.5)	4 (8.9)

表 6 有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
膿疱性皮疹	0	1 (2.0)	0	3 (3.6)	0	4 (1.6)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
歯肉炎	0	1 (2.0)	1 (1.1)	1 (1.2)	0	3 (1.2)	0	0	0
喉頭炎	1 (6.7)	0	1 (1.1)	0	1 (7.1)	3 (1.2)	0	0	0
限局性感染	0	0	0	3 (3.6)	0	3 (1.2)	1 (4.3)	0	1 (2.2)
爪真菌症	0	0	1 (1.1)	2 (2.4)	0	3 (1.2)	0	0	0
口腔カンジダ症	0	0	2 (2.2)	1 (1.2)	0	3 (1.2)	1 (4.3)	0	1 (2.2)
中耳炎	0	1 (2.0)	0	2 (2.4)	0	3 (1.2)	0	0	0
膿尿	0	1 (2.0)	1 (1.1)	1 (1.2)	0	3 (1.2)	0	0	0
鼻炎	0	2 (4.0)	1 (1.1)	0	0	3 (1.2)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (1.1)	2 (2.4)	0	3 (1.2)	0	0	0
肺感染	1 (6.7)	0	1 (1.1)	1 (1.2)	0	3 (1.2)	0	0	0
菌血症	0	1 (2.0)	1 (1.1)	0	0	2 (0.8)	0	0	0
慢性副鼻腔炎	0	0	2 (2.2)	0	0	2 (0.8)	0	0	0
耳感染	0	0	0	2 (2.4)	0	2 (0.8)	1 (4.3)	0	1 (2.2)
胃腸炎	1 (6.7)	0	0	1 (1.2)	0	2 (0.8)	1 (4.3)	0	1 (2.2)
ヘルペスウイルス感染	0	1 (2.0)	1 (1.1)	0	0	2 (0.8)	0	0	0

表 6　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
ウイルス感染	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)	0	2 (0.8)	0	0	0
細菌性気道感染	0	1 (2.0)	0	1 (1.2)	0	2 (0.8)	0	0	0
医療機器関連感染	0	1 (2.0)	0	1 (1.2)	0	2 (0.8)	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	2 (2.4)	0	2 (0.8)	0	0	0
膿瘍	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
体部白癬	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
丹毒	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
真菌感染	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
Ｂ型肝炎	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
単純ヘルペス	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	1 (4.3)	0	1 (2.2)
麦粒腫	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
下気道感染	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	1 (4.3)	0	1 (2.2)
縦隔炎	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肺炎球菌性肺炎	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0

表 6 有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
歯髄炎	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0	0	0
急性腎盂腎炎	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
敗血症	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
敗血症性ショック	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
歯膿瘍	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
気管炎	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
結核	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0	0	0
尿道炎	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
歯感染	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚細菌感染	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
細菌性敗血症	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
細菌性尿路感染	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	1 (4.3)	1 (4.5)	2 (4.4)
細菌性上気道感染	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
ウイルス血症	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
白癬感染	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
細菌感染	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0

表 6 有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
細菌性肺炎	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
爪感染	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
ウイルス性気道感染	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
子宮感染	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
細菌性下気道感染	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
外陰腟真菌感染	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
粘膜感染	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
処置後感染	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
骨膿瘍	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
感染性胸水	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
カンジダ感染	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
細菌性腟症	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (2.2)
足部白癬	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.2)
腟感染	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (2.2)
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (2.2)
無症候性細菌尿	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (2.2)

表 6 有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
前庭炎	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (2.2)
クレブシエラ感染	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (2.2)
細菌性耳感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.2)
陰部単純ヘルペス	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (40.0)	29 (58.0)	44 (48.9)	47 (56.0)	9 (64.3)	135 (53.4)	14 (60.9)	14 (63.6)	28 (62.2)
疲労	3 (20.0)	14 (28.0)	18 (20.0)	21 (25.0)	4 (28.6)	60 (23.7)	5 (21.7)	6 (27.3)	11 (24.4)
無力症	1 (6.7)	4 (8.0)	8 (8.9)	12 (14.3)	2 (14.3)	27 (10.7)	0	2 (9.1)	2 (4.4)
発熱	1 (6.7)	4 (8.0)	9 (10.0)	9 (10.7)	0	23 (9.1)	2 (8.7)	0	2 (4.4)
末梢性浮腫	1 (6.7)	4 (8.0)	9 (10.0)	4 (4.8)	1 (7.1)	19 (7.5)	0	2 (9.1)	2 (4.4)
粘膜の炎症	0	2 (4.0)	7 (7.8)	5 (6.0)	2 (14.3)	16 (6.3)	3 (13.0)	4 (18.2)	7 (15.6)
インフルエンザ様疾患	1 (6.7)	3 (6.0)	3 (3.3)	0	1 (7.1)	8 (3.2)	5 (21.7)	0	5 (11.1)
乾燥症	1 (6.7)	2 (4.0)	1 (1.1)	1 (1.2)	2 (14.3)	7 (2.8)	0	0	0
非心臓性胸痛	0	2 (4.0)	1 (1.1)	1 (1.2)	0	4 (1.6)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
顔面浮腫	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (7.1)	3 (1.2)	0	2 (9.1)	2 (4.4)
局所腫脹	0	0	2 (2.2)	1 (1.2)	0	3 (1.2)	0	0	0
末梢腫脹	0	0	1 (1.1)	2 (2.4)	0	3 (1.2)	0	0	0

表 6 有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
悪寒	0	1 (2.0)	1 (1.1)	0	0	2 (0.8)	1 (4.3)	1 (4.5)	2 (4.4)
倦怠感	0	1 (2.0)	0	1 (1.2)	0	2 (0.8)	2 (8.7)	0	2 (4.4)
粘膜乾燥	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)	0	2 (0.8)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
浮腫	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)	0	2 (0.8)	0	0	0
疼痛	0	1 (2.0)	1 (1.1)	0	0	2 (0.8)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
全身健康状態低下	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)	0	2 (0.8)	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	0	1 (2.0)	1 (1.1)	0	0	2 (0.8)	0	0	0
医薬品副作用	0	1 (2.0)	0	1 (1.2)	0	2 (0.8)	0	0	0
胸痛	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
顔面痛	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
歩行障害	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
注射部位漏出	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
注射部位疼痛	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0	0	0
腋窩痛	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
活動状態低下	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
カテーテル留置部位炎症	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0

表 6 有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
口渇	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (2.2)
温度変化不耐症	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (46.7)	25 (50.0)	52 (57.8)	48 (57.1)	3 (21.4)	135 (53.4)	15 (65.2)	8 (36.4)	23 (51.1)
咳嗽	2 (13.3)	11 (22.0)	16 (17.8)	23 (27.4)	1 (7.1)	53 (20.9)	5 (21.7)	3 (13.6)	8 (17.8)
呼吸困難	2 (13.3)	7 (14.0)	16 (17.8)	14 (16.7)	0	39 (15.4)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
鼻漏	3 (20.0)	3 (6.0)	7 (7.8)	6 (7.1)	1 (7.1)	20 (7.9)	0	3 (13.6)	3 (6.7)
肺塞栓症	1 (6.7)	5 (10.0)	4 (4.4)	6 (7.1)	0	16 (6.3)	3 (13.0)	1 (4.5)	4 (8.9)
発声障害	0	2 (4.0)	2 (2.2)	7 (8.3)	2 (14.3)	13 (5.1)	0	0	0
鼻出血	0	3 (6.0)	2 (2.2)	6 (7.1)	1 (7.1)	12 (4.7)	3 (13.0)	4 (18.2)	7 (15.6)
湿性咳嗽	1 (6.7)	1 (2.0)	3 (3.3)	4 (4.8)	0	9 (3.6)	0	0	0
口腔咽頭痛	0	1 (2.0)	3 (3.3)	4 (4.8)	1 (7.1)	9 (3.6)	2 (8.7)	0	2 (4.4)
しゃっくり	0	3 (6.0)	4 (4.4)	0	0	7 (2.8)	0	0	0
胸水	0	2 (4.0)	4 (4.4)	1 (1.2)	0	7 (2.8)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
労作性呼吸困難	0	2 (4.0)	1 (1.1)	3 (3.6)	0	6 (2.4)	1 (4.3)	1 (4.5)	2 (4.4)
喀血	1 (6.7)	1 (2.0)	2 (2.2)	2 (2.4)	0	6 (2.4)	4 (17.4)	0	4 (8.9)
肺臓炎	0	0	1 (1.1)	3 (3.6)	0	4 (1.6)	1 (4.3)	0	1 (2.2)

表 6　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
気胸	1 (6.7)	0	2 (2.2)	1 (1.2)	0	4 (1.6)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	1 (2.0)	0	3 (3.6)	0	4 (1.6)	0	0	0
鼻閉	0	0	1 (1.1)	2 (2.4)	0	3 (1.2)	0	0	0
鼻乾燥	0	0	2 (2.2)	1 (1.2)	0	3 (1.2)	0	0	0
肺痛	0	0	1 (1.1)	2 (2.4)	0	3 (1.2)	0	0	0
肺水腫	1 (6.7)	1 (2.0)	0	0	0	2 (0.8)	1 (4.3)	0	1 (2.2)
副鼻腔うっ血	0	0	1 (1.1)	0	1 (7.1)	2 (0.8)	0	0	0
喘鳴	0	0	2 (2.2)	0	0	2 (0.8)	0	0	0
鼻部不快感	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)	0	2 (0.8)	0	0	0
誤嚥	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
気管支痙攣	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
カタル	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
咽喉乾燥	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
低酸素症	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
間質性肺疾患	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
胸膜痛	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0

表 6 有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
誤嚥性肺炎	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肺うっ血	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肺高血圧症	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肺梗塞	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ラ音	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
低音性連続性ラ音	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
くしゃみ	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
喀痰増加	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
頻呼吸	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
咽頭紅斑	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
喉頭の炎症	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
咽頭障害	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
急性呼吸不全	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (2.2)
肺動脈血栓症	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (2.2)
肺肉芽腫	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (2.2)
筋骨格系および結合組織障害	8 (53.3)	22 (44.0)	47 (52.2)	38 (45.2)	9 (64.3)	124 (49.0)	9 (39.1)	8 (36.4)	17 (37.8)

表 6 有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
背部痛	1 (6.7)	6 (12.0)	11 (12.2)	6 (7.1)	2 (14.3)	26 (10.3)	1 (4.3)	3 (13.6)	4 (8.9)
関節痛	1 (6.7)	5 (10.0)	10 (11.1)	8 (9.5)	1 (7.1)	25 (9.9)	0	0	0
筋痙縮	0	2 (4.0)	8 (8.9)	10 (11.9)	4 (28.6)	24 (9.5)	4 (17.4)	2 (9.1)	6 (13.3)
筋骨格痛	1 (6.7)	5 (10.0)	8 (8.9)	4 (4.8)	2 (14.3)	20 (7.9)	0	0	0
筋骨格系胸痛	2 (13.3)	3 (6.0)	6 (6.7)	6 (7.1)	3 (21.4)	20 (7.9)	4 (17.4)	1 (4.5)	5 (11.1)
四肢痛	0	5 (10.0)	5 (5.6)	8 (9.5)	1 (7.1)	19 (7.5)	1 (4.3)	1 (4.5)	2 (4.4)
筋肉痛	0	1 (2.0)	5 (5.6)	6 (7.1)	1 (7.1)	13 (5.1)	1 (4.3)	1 (4.5)	2 (4.4)
骨痛	0	0	6 (6.7)	3 (3.6)	1 (7.1)	10 (4.0)	0	0	0
側腹部痛	2 (13.3)	4 (8.0)	2 (2.2)	0	0	8 (3.2)	0	0	0
頚部痛	1 (6.7)	1 (2.0)	4 (4.4)	2 (2.4)	0	8 (3.2)	0	0	0
筋力低下	0	2 (4.0)	1 (1.1)	0	1 (7.1)	4 (1.6)	1 (4.3)	0	1 (2.2)
変形性関節症	0	0	2 (2.2)	1 (1.2)	0	3 (1.2)	0	0	0
関節炎	0	1 (2.0)	1 (1.1)	0	0	2 (0.8)	0	0	0
滑液包炎	0	1 (2.0)	0	1 (1.2)	0	2 (0.8)	0	0	0
関節周囲炎	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)	0	2 (0.8)	0	0	0
筋骨格不快感	1 (6.7)	0	1 (1.1)	0	0	2 (0.8)	1 (4.3)	1 (4.5)	2 (4.4)

表 6 有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
四肢不快感	0	1 (2.0)	1 (1.1)	0	0	2 (0.8)	0	0	0
脊椎痛	0	0	0	0	2 (14.3)	2 (0.8)	0	0	0
尾骨痛	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
外骨腫	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
肢径部痛	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
関節腫脹	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
筋萎縮	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
筋肉内出血	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
足底筋膜炎	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
リウマチ性多発筋痛	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
変形性脊椎症	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
滑液嚢腫	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
腱炎	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
関節可動域低下	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
筋緊張	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
椎間板突出	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0

表 6 有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
筋骨格硬直	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
椎間板変性症	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
筋拘縮	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
腱痛	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
高クレアチン血症	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肋軟骨炎	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (2.2)
骨粗鬆症	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (2.2)
代謝および栄養障害	5 (33.3)	17 (34.0)	42 (46.7)	31 (36.9)	5 (35.7)	100 (39.5)	8 (34.8)	6 (27.3)	14 (31.1)
食欲減退	5 (33.3)	10 (20.0)	26 (28.9)	20 (23.8)	3 (21.4)	64 (25.3)	6 (26.1)	4 (18.2)	10 (22.2)
低ナトリウム血症	0	1 (2.0)	7 (7.8)	5 (6.0)	0	13 (5.1)	1 (4.3)	1 (4.5)	2 (4.4)
低アルブミン血症	0	3 (6.0)	6 (6.7)	3 (3.6)	0	12 (4.7)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
高血糖	0	2 (4.0)	4 (4.4)	2 (2.4)	0	8 (3.2)	1 (4.3)	2 (9.1)	3 (6.7)
高カリウム血症	1 (6.7)	1 (2.0)	5 (5.6)	0	1 (7.1)	8 (3.2)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
低カリウム血症	0	1 (2.0)	1 (1.1)	5 (6.0)	1 (7.1)	8 (3.2)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
脱水	0	1 (2.0)	2 (2.2)	4 (4.8)	0	7 (2.8)	1 (4.3)	0	1 (2.2)
低マグネシウム血症	0	2 (4.0)	2 (2.2)	2 (2.4)	0	6 (2.4)	0	0	0

表 6 有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
低カルシウム血症	0	1 (2.0)	1 (1.1)	3 (3.6)	0	5 (2.0)	0	0	0
低リン酸血症	0	1 (2.0)	1 (1.1)	1 (1.2)	0	3 (1.2)	0	0	0
高コレステロール血症	0	1 (2.0)	1 (1.1)	0	0	2 (0.8)	0	0	0
低血糖症	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)	0	2 (0.8)	0	0	0
高リパーゼ血症	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)	0	2 (0.8)	0	0	0
糖尿病	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
体液貯留	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
高カルシウム血症	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
高トリグリセリド血症	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ビタミンD欠乏	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
悪液質	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.2)
神経系障害	1 (6.7)	24 (48.0)	28 (31.1)	32 (38.1)	5 (35.7)	90 (35.6)	7 (30.4)	9 (40.9)	16 (35.6)
頭痛	0	8 (16.0)	9 (10.0)	12 (14.3)	1 (7.1)	30 (11.9)	2 (8.7)	0	2 (4.4)
浮動性めまい	0	7 (14.0)	6 (6.7)	8 (9.5)	2 (14.3)	23 (9.1)	0	4 (18.2)	4 (8.9)
味覚異常	1 (6.7)	1 (2.0)	2 (2.2)	7 (8.3)	1 (7.1)	12 (4.7)	1 (4.3)	2 (9.1)	3 (6.7)
錯感覚	0	1 (2.0)	2 (2.2)	3 (3.6)	1 (7.1)	7 (2.8)	1 (4.3)	2 (9.1)	3 (6.7)

表 6 有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (2.0)	2 (2.2)	3 (3.6)	0	6 (2.4)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	0	2 (4.0)	3 (3.3)	0	0	5 (2.0)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
痙攣 [a]	0	1 (2.0)	2 (2.2)	1 (1.2)	0	4 (1.6)	0	0	0
感覚鈍麻	0	1 (2.0)	0	3 (3.6)	0	4 (1.6)	0	0	0
失語症	0	1 (2.0)	2 (2.2)	0	0	3 (1.2)	1 (4.3)	0	1 (2.2)
神経痛	0	0	2 (2.2)	1 (1.2)	0	3 (1.2)	1 (4.3)	0	1 (2.2)
下肢静止不能症候群	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (7.1)	3 (1.2)	0	0	0
小脳症候群	0	1 (2.0)	1 (1.1)	0	0	2 (0.8)	0	0	0
注意力障害	0	1 (2.0)	0	1 (1.2)	0	2 (0.8)	0	0	0
構語障害	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)	0	2 (0.8)	0	0	0
頭部不快感	0	1 (2.0)	1 (1.1)	0	0	2 (0.8)	0	0	0
嗜眠	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)	0	2 (0.8)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
記憶障害	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)	0	2 (0.8)	0	0	0
嗅覚錯誤	0	0	0	2 (2.4)	0	2 (0.8)	0	0	0
痙攣発作	0	0	0	2 (2.4)	0	2 (0.8)	0	0	0
失神	0	1 (2.0)	1 (1.1)	0	0	2 (0.8)	0	0	0

表 6 有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
振戦	0	1 (2.0)	0	1 (1.2)	0	2 (0.8)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
虚血性脳卒中	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)	0	2 (0.8)	0	0	0
健忘	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
運動失調	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
脳出血	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
脳血管発作	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
よだれ	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
ジスキネジア	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
塞栓性脳卒中	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
脳症	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
半盲	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
頭蓋内圧上昇	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
意識消失	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
精神的機能障害	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0	0	0
片頭痛	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
前兆を伴う片頭痛	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

表 6 有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
筋痙直	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
脊髄症	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ヘルペス後神経痛	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
坐骨神経痛	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
老年認知症	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
傾眠	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
緊張性頭痛	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
上位運動ニューロンの病変	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
声帯麻痺	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
脳浮腫	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ラクナ梗塞	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
脳神経障害	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
部分発作	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0	0	0
脳嚢胞	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0

表 6　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
脳損傷	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0	0	0
神経系障害	0	0	0	0	0	0	2 (8.7)	0	2 (4.4)
くも膜下出血	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (2.2)
認知障害	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (2.2)
顔面神経障害	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (2.2)
臨床検査	1 (6.7)	16 (32.0)	34 (37.8)	28 (33.3)	6 (42.9)	85 (33.6)	6 (26.1)	9 (40.9)	15 (33.3)
血小板数減少	1 (6.7)	3 (6.0)	9 (10.0)	7 (8.3)	2 (14.3)	22 (8.7)	2 (8.7)	2 (9.1)	4 (8.9)
体重減少	0	4 (8.0)	4 (4.4)	7 (8.3)	3 (21.4)	18 (7.1)	2 (8.7)	3 (13.6)	5 (11.1)
好中球数減少	0	2 (4.0)	6 (6.7)	6 (7.1)	1 (7.1)	15 (5.9)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (4.0)	6 (6.7)	4 (4.8)	2 (14.3)	14 (5.5)	1 (4.3)	3 (13.6)	4 (8.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (4.0)	4 (4.4)	3 (3.6)	1 (7.1)	10 (4.0)	1 (4.3)	2 (9.1)	3 (6.7)
血中クレアチニン増加	0	1 (2.0)	4 (4.4)	4 (4.8)	1 (7.1)	10 (4.0)	0	2 (9.1)	2 (4.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	3 (6.0)	5 (5.6)	2 (2.4)	0	10 (4.0)	0	2 (9.1)	2 (4.4)
心電図ＱＴ延長	0	1 (2.0)	1 (1.1)	2 (2.4)	1 (7.1)	5 (2.0)	1 (4.3)	1 (4.5)	2 (4.4)
白血球数減少	0	0	1 (1.1)	4 (4.8)	0	5 (2.0)	0	1 (4.5)	1 (2.2)

表 6 有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
呼吸音異常	0	3 (6.0)	2 (2.2)	0	0	5 (2.0)	1 (4.3)	0	1 (2.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	3 (3.3)	0	1 (7.1)	4 (1.6)	0	0	0
リンパ球数減少	0	0	2 (2.2)	1 (1.2)	1 (7.1)	4 (1.6)	0	0	0
アミラーゼ増加	0	0	1 (1.1)	2 (2.4)	0	3 (1.2)	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	1 (2.0)	1 (1.1)	0	0	2 (0.8)	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	2 (2.2)	0	0	2 (0.8)	0	0	0
血中リン減少	0	2 (4.0)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0
血中コレステロール増加	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
血中尿素増加	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
心電図ＱＴ間隔	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
国際標準比増加	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
リパーゼ増加	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
血中ミオグロビン増加	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
頚静脈圧上昇	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
トロポニンＩ増加	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

表 6 有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
心電図ＱＴ間隔異常	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
心電図ＱＴ短縮	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (2.2)
肺の理学的検査異常	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.2)
血液およびリンパ系障害	2 (13.3)	9 (18.0)	27 (30.0)	21 (25.0)	1 (7.1)	60 (23.7)	5 (21.7)	1 (4.5)	6 (13.3)
貧血	1 (6.7)	6 (12.0)	14 (15.6)	14 (16.7)	0	35 (13.8)	2 (8.7)	1 (4.5)	3 (6.7)
血小板減少症	0	2 (4.0)	6 (6.7)	7 (8.3)	1 (7.1)	16 (6.3)	2 (8.7)	0	2 (4.4)
白血球減少症	0	0	2 (2.2)	5 (6.0)	0	7 (2.8)	1 (4.3)	0	1 (2.2)
好中球減少症	1 (6.7)	1 (2.0)	2 (2.2)	3 (3.6)	0	7 (2.8)	0	0	0
リンパ球減少症	0	0	3 (3.3)	2 (2.4)	0	5 (2.0)	0	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	2 (2.2)	1 (1.2)	0	3 (1.2)	0	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	2 (2.2)	0	0	2 (0.8)	0	0	0
凝血異常	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
顆粒球減少症	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
内出血発生の増加傾向	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
白血球増加症	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0

表 6 有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
正色素性正球性貧血	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
汎血球減少症	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
赤血球増加症	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
眼障害	3 (20.0)	7 (14.0)	11 (12.2)	24 (28.6)	2 (14.3)	47 (18.6)	9 (39.1)	7 (31.8)	16 (35.6)
眼乾燥	0	2 (4.0)	6 (6.7)	8 (9.5)	1 (7.1)	17 (6.7)	3 (13.0)	4 (18.2)	7 (15.6)
白内障	0	2 (4.0)	0	3 (3.6)	0	5 (2.0)	2 (8.7)	0	2 (4.4)
眼瞼炎	0	1 (2.0)	1 (1.1)	2 (2.4)	0	4 (1.6)	0	0	0
硝子体浮遊物	0	0	1 (1.1)	3 (3.6)	0	4 (1.6)	0	0	0
眼痛	0	0	1 (1.1)	2 (2.4)	0	3 (1.2)	0	0	0
霧視	0	0	0	2 (2.4)	1 (7.1)	3 (1.2)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
視力低下	0	0	1 (1.1)	2 (2.4)	0	3 (1.2)	0	2 (9.1)	2 (4.4)
結膜出血	0	0	0	2 (2.4)	0	2 (0.8)	0	0	0
眼瞼浮腫	0	0	0	1 (1.2)	1 (7.1)	2 (0.8)	1 (4.3)	0	1 (2.2)
流涙増加	0	1 (2.0)	0	0	1 (7.1)	2 (0.8)	0	0	0
視力障害	0	2 (4.0)	0	0	0	2 (0.8)	1 (4.3)	1 (4.5)	2 (4.4)
変視症	0	1 (2.0)	1 (1.1)	0	0	2 (0.8)	0	0	0

表 6 有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
眼精疲労	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
眼瞼痙攣	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
アレルギー性結膜炎	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
複視	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
眼刺激	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
眼部腫脹	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	2 (9.1)	2 (4.4)
緑内障	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
虹彩毛様体炎	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
眼充血	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0	0	0
眼窩周囲浮腫	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	1 (4.3)	0	1 (2.2)
網膜剥離	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
睫毛乱生	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
眼球乾燥症	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
結膜充血	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
眼球浮腫	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
眼そう痒症	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (4.5)	1 (2.2)

表 6 有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
眼瞼障害	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
角膜びらん	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (2.2)
眼脂	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.2)
角膜症	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.2)
光視症	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.2)
精神障害	2 (13.3)	8 (16.0)	17 (18.9)	17 (20.2)	2 (14.3)	46 (18.2)	3 (13.0)	3 (13.6)	6 (13.3)
不眠症	1 (6.7)	6 (12.0)	10 (11.1)	8 (9.5)	1 (7.1)	26 (10.3)	3 (13.0)	1 (4.5)	4 (8.9)
うつ病	1 (6.7)	2 (4.0)	4 (4.4)	3 (3.6)	0	10 (4.0)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
不安	0	3 (6.0)	3 (3.3)	1 (1.2)	1 (7.1)	8 (3.2)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
抑うつ気分	0	0	1 (1.1)	3 (3.6)	0	4 (1.6)	0	0	0
激越	0	0	0	2 (2.4)	0	2 (0.8)	0	0	0
錯乱状態	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)	0	2 (0.8)	0	0	0
易刺激性	0	1 (2.0)	1 (1.1)	0	0	2 (0.8)	0	0	0
妄想	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
睡眠障害	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
自殺念慮	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0

表 6 有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
自殺企図	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
精神状態変化	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
食物嫌悪	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
腎および尿路障害	0	8 (16.0)	15 (16.7)	7 (8.3)	1 (7.1)	31 (12.3)	2 (8.7)	1 (4.5)	3 (6.7)
血尿	0	3 (6.0)	2 (2.2)	0	0	5 (2.0)	0	0	0
尿閉	0	0	3 (3.3)	2 (2.4)	0	5 (2.0)	1 (4.3)	0	1 (2.2)
排尿困難	0	1 (2.0)	2 (2.2)	0	0	3 (1.2)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
腎結石症	0	1 (2.0)	2 (2.2)	0	0	3 (1.2)	0	0	0
腎不全	0	0	2 (2.2)	1 (1.2)	0	3 (1.2)	1 (4.3)	0	1 (2.2)
高窒素血症	0	1 (2.0)	0	1 (1.2)	0	2 (0.8)	0	0	0
夜間頻尿	0	1 (2.0)	1 (1.1)	0	0	2 (0.8)	0	0	0
蛋白尿	0	0	1 (1.1)	0	1 (7.1)	2 (0.8)	0	0	0
腎臓痛	0	0	2 (2.2)	0	0	2 (0.8)	0	0	0
水腎症	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
排尿異常	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
頻尿	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0

表 6 有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
腎嚢胞	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
急性腎不全 [a]	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
慢性腎不全 [a]	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
尿失禁	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
膀胱痙縮	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
腎機能障害	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
慢性腎臓病	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
急性腎不全	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
下部尿路症状	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (6.7)	5 (10.0)	14 (15.6)	6 (7.1)	3 (21.4)	29 (11.5)	3 (13.0)	3 (13.6)	6 (13.3)
外傷性骨折	0	1 (2.0)	2 (2.2)	2 (2.4)	0	5 (2.0)	0	0	0
転倒	0	0	2 (2.2)	2 (2.4)	0	4 (1.6)	1 (4.3)	0	1 (2.2)
挫傷	0	2 (4.0)	1 (1.1)	0	1 (7.1)	4 (1.6)	0	0	0
創傷	0	0	2 (2.2)	1 (1.2)	0	3 (1.2)	0	0	0
処置による疼痛	0	1 (2.0)	2 (2.2)	0	0	3 (1.2)	0	0	0
節足動物咬傷	0	0	2 (2.2)	0	0	2 (0.8)	0	0	0

表 6　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
四肢損傷	0	0	0	0	2 (14.3)	2 (0.8)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
角膜擦過傷	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0	0	0
足骨折	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
頭部損傷	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
裂傷	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
過量投与	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
放射線性肺臓炎	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
脊椎骨折	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ワクチン接種合併症	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0	0	0
擦過傷	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
胸椎骨折	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0	0	0
肉離れ	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
熱傷	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	1 (4.3)	0	1 (2.2)
創合併症	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
口唇損傷	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
放射線壊死	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0

表 6 有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
陰茎損傷	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
眼窩周囲出血	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
造影剤反応	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.2)
硬膜下血腫	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.5)	2 (4.4)
椎弓切除後症候群	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (2.2)
血管障害	1 (6.7)	5 (10.0)	11 (12.2)	9 (10.7)	1 (7.1)	27 (10.7)	3 (13.0)	4 (18.2)	7 (15.6)
深部静脈血栓症	1 (6.7)	3 (6.0)	1 (1.1)	4 (4.8)	0	9 (3.6)	1 (4.3)	0	1 (2.2)
高血圧	0	0	3 (3.3)	2 (2.4)	0	5 (2.0)	1 (4.3)	1 (4.5)	2 (4.4)
ほてり	0	0	1 (1.1)	2 (2.4)	1 (7.1)	4 (1.6)	1 (4.3)	1 (4.5)	2 (4.4)
潮紅	0	0	2 (2.2)	0	0	2 (0.8)	0	0	0
低血圧	0	1 (2.0)	1 (1.1)	0	0	2 (0.8)	0	0	0
塞栓症	0	1 (2.0)	1 (1.1)	0	0	2 (0.8)	0	0	0
紅痛症	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
蒼白	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
末梢性虚血	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
静脈炎	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	1 (4.5)	1 (2.2)

表 6 有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
静脈血栓症	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
静脈出血	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
末梢動脈血栓症	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
頚静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.2)
耳および迷路障害	1 (6.7)	5 (10.0)	2 (2.2)	8 (9.5)	1 (7.1)	17 (6.7)	3 (13.0)	2 (9.1)	5 (11.1)
耳鳴	0	0	0	3 (3.6)	1 (7.1)	4 (1.6)	0	0	0
聴力低下	0	1 (2.0)	1 (1.1)	2 (2.4)	0	4 (1.6)	1 (4.3)	0	1 (2.2)
聴覚障害	1 (6.7)	2 (4.0)	0	0	0	3 (1.2)	0	0	0
難聴	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)	0	2 (0.8)	0	0	0
耳痛	0	1 (2.0)	0	1 (1.2)	0	2 (0.8)	1 (4.3)	1 (4.5)	2 (4.4)
回転性めまい	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	1 (4.3)	1 (4.5)	2 (4.4)
前庭障害	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
耳垢栓塞	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
耳そう痒症	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
中耳の炎症	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (6.7)	6 (12.0)	3 (3.3)	6 (7.1)	1 (7.1)	17 (6.7)	3 (13.0)	0	3 (6.7)

表 6 有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
良性前立腺肥大症	1 (6.7)	2 (4.0)	1 (1.1)	2 (2.4)	0	6 (2.4)	1 (4.3)	0	1 (2.2)
腟出血	0	2 (4.0)	1 (1.1)	0	1 (7.1)	4 (1.6)	0	0	0
性交困難	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
月経過多	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
不規則月経	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
不正子宮出血	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
骨盤痛	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
前立腺炎	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
腟潰瘍	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
外陰腟乾燥	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
子宮留水症	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0	0	0
勃起不全	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
乳房腫瘤	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (2.2)
卵巣嚢胞	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (2.2)
腺筋症	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (2.2)
心臓障害	0	1 (2.0)	7 (7.8)	4 (4.8)	2 (14.3)	14 (5.5)	2 (8.7)	3 (13.6)	5 (11.1)

表 6 有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
心房細動	0	0	1 (1.1)	2 (2.4)	1 (7.1)	4 (1.6)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
うっ血性心不全	0	1 (2.0)	0	1 (1.2)	0	2 (0.8)	0	0	0
心筋梗塞	0	1 (2.0)	1 (1.1)	0	0	2 (0.8)	0	0	0
上室性頻脈	0	0	2 (2.2)	0	0	2 (0.8)	0	0	0
頻脈	0	0	2 (2.2)	0	0	2 (0.8)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
徐脈	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	1 (4.3)	0	1 (2.2)
急性心不全	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
心筋虚血	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
動悸	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	1 (4.3)	2 (9.1)	3 (6.7)
心嚢液貯留	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
上室性期外収縮	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
無脈性電気活動	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0	0	0
ストレス心筋症	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
第一度房室ブロック	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (2.2)

表 6　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (6.7)	1 (2.0)	2 (2.2)	6 (7.1)	0	10 (4.0)	0	0	0
腫瘍疼痛	0	0	1 (1.1)	2 (2.4)	0	3 (1.2)	0	0	0
転移部痛	0	0	0	2 (2.4)	0	2 (0.8)	0	0	0
癌疼痛	1 (6.7)	0	0	1 (1.2)	0	2 (0.8)	0	0	0
悪性黒色腫	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
子宮平滑筋腫	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
前立腺癌	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肝胆道系障害	0	2 (4.0)	3 (3.3)	2 (2.4)	0	7 (2.8)	1 (4.3)	0	1 (2.2)
胆管炎	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
胆嚢炎	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
胆石症	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肝機能異常	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
肝炎	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肝腫大	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
黄疸	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

表 6　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
高ビリルビン血症	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (2.2)
免疫系障害	0	0	2 (2.2)	1 (1.2)	0	3 (1.2)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
造影剤アレルギー	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)	0	2 (0.8)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
動物アレルギー	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
内分泌障害	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
副腎機能不全	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

[a] MedDRA/J ver 17.1

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 7　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(61 例)	(140 例)	(201 例)
有害事象	60 (98.4)	138 (98.6)	198 (98.5)
胃腸障害	43 (70.5)	103 (73.6)	146 (72.6)
下痢	28 (45.9)	65 (46.4)	93 (46.3)
悪心	7 (11.5)	28 (20.0)	35 (17.4)
便秘	9 (14.8)	21 (15.0)	30 (14.9)
口内炎	8 (13.1)	19 (13.6)	27 (13.4)
嘔吐	4 (6.6)	19 (13.6)	23 (11.4)
口内乾燥	3 (4.9)	10 (7.1)	13 (6.5)
上腹部痛	3 (4.9)	9 (6.4)	12 (6.0)
腹痛	4 (6.6)	6 (4.3)	10 (5.0)
消化不良	2 (3.3)	6 (4.3)	8 (4.0)
胃食道逆流性疾患	1 (1.6)	4 (2.9)	5 (2.5)
嚥下障害	1 (1.6)	3 (2.1)	4 (2.0)
腹部不快感	0	3 (2.1)	3 (1.5)
齲歯	0	3 (2.1)	3 (1.5)
口腔内潰瘍形成	0	3 (2.1)	3 (1.5)
心窩部不快感	0	3 (2.1)	3 (1.5)
アフタ性口内炎	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)

表 7　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(61 例)	(140 例)	(201 例)
腹水	0	2 (1.4)	2 (1.0)
口唇炎	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
痔核	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
歯周病	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
慢性胃炎	1 (1.6)	0	1 (0.5)
便意切迫	1 (1.6)	0	1 (0.5)
おくび	0	1 (0.7)	1 (0.5)
放屁	0	1 (0.7)	1 (0.5)
胃潰瘍	1 (1.6)	0	1 (0.5)
胃炎	1 (1.6)	0	1 (0.5)
舌痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)
鼠径ヘルニア	0	1 (0.7)	1 (0.5)
嚥下痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)
食道痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)
食道炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
口腔内痛	1 (1.6)	0	1 (0.5)
肛門周囲痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)
唾液管閉塞	0	1 (0.7)	1 (0.5)

表 7　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(61 例)	(140 例)	(201 例)
舌血腫	0	1 (0.7)	1 (0.5)
口腔知覚不全	0	1 (0.7)	1 (0.5)
下部消化管出血	0	1 (0.7)	1 (0.5)
口唇びらん	0	1 (0.7)	1 (0.5)
腹部ヘルニア	1 (1.6)	0	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	37 (60.7)	94 (67.1)	131 (65.2)
発疹	14 (23.0)	35 (25.0)	49 (24.4)
皮膚乾燥	13 (21.3)	30 (21.4)	43 (21.4)
そう痒症	5 (8.2)	20 (14.3)	25 (12.4)
ざ瘡様皮膚炎	4 (6.6)	8 (5.7)	12 (6.0)
皮膚亀裂	4 (6.6)	8 (5.7)	12 (6.0)
斑状丘疹状皮疹	1 (1.6)	8 (5.7)	9 (4.5)
爪破損	0	8 (5.7)	8 (4.0)
脱毛症	1 (1.6)	6 (4.3)	7 (3.5)
紅斑	3 (4.9)	4 (2.9)	7 (3.5)
爪変色	0	4 (2.9)	4 (2.0)
爪の障害	1 (1.6)	3 (2.1)	4 (2.0)
皮膚炎	0	3 (2.1)	3 (1.5)

表 7　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(61 例)	(140 例)	(201 例)
蕁麻疹	1 (1.6)	2 (1.4)	3 (1.5)
ざ瘡	0	2 (1.4)	2 (1.0)
湿疹	0	2 (1.4)	2 (1.0)
毛髪障害	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
嵌入爪	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
寝汗	2 (3.3)	0	2 (1.0)
皮膚疼痛	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
丘疹性皮疹	0	2 (1.4)	2 (1.0)
皮膚剥脱	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
黄色板腫	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
爪甲脱落症	0	2 (1.4)	2 (1.0)
爪毒性	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
褥瘡性潰瘍	0	1 (0.7)	1 (0.5)
斑状出血	0	1 (0.7)	1 (0.5)
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (0.7)	1 (0.5)
皮下出血	0	1 (0.7)	1 (0.5)
毛質異常	0	1 (0.7)	1 (0.5)
多汗症	1 (1.6)	0	1 (0.5)

表 7　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(61 例)	(140 例)	(201 例)
多毛症	1 (1.6)	0	1 (0.5)
爪ジストロフィー	0	1 (0.7)	1 (0.5)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	1 (0.7)	1 (0.5)
丘疹	0	1 (0.7)	1 (0.5)
類天疱瘡	0	1 (0.7)	1 (0.5)
紫斑	0	1 (0.7)	1 (0.5)
全身性皮疹	1 (1.6)	0	1 (0.5)
そう痒性皮疹	0	1 (0.7)	1 (0.5)
皮膚萎縮	0	1 (0.7)	1 (0.5)
皮膚障害	1 (1.6)	0	1 (0.5)
皮膚色素過剰	0	1 (0.7)	1 (0.5)
毛細血管拡張症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
爪床圧痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)
全身性そう痒症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
中毒性皮疹	0	1 (0.7)	1 (0.5)
爪線状隆起	0	1 (0.7)	1 (0.5)
爪床の炎症	1 (1.6)	0	1 (0.5)
皮膚感作	0	1 (0.7)	1 (0.5)

表 7　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(61 例)	(140 例)	(201 例)
感染症および寄生虫症	34 (55.7)	78 (55.7)	112 (55.7)
爪囲炎	9 (14.8)	31 (22.1)	40 (19.9)
上気道感染	5 (8.2)	13 (9.3)	18 (9.0)
鼻咽頭炎	4 (6.6)	10 (7.1)	14 (7.0)
肺炎	4 (6.6)	7 (5.0)	11 (5.5)
尿路感染	4 (6.6)	7 (5.0)	11 (5.5)
気管支炎	2 (3.3)	5 (3.6)	7 (3.5)
咽頭炎	0	7 (5.0)	7 (3.5)
結膜炎	3 (4.9)	3 (2.1)	6 (3.0)
膀胱炎	0	5 (3.6)	5 (2.5)
インフルエンザ	3 (4.9)	2 (1.4)	5 (2.5)
膿疱性皮疹	1 (1.6)	4 (2.9)	5 (2.5)
帯状疱疹	1 (1.6)	3 (2.1)	4 (2.0)
ウイルス性上気道感染	1 (1.6)	3 (2.1)	4 (2.0)
毛包炎	1 (1.6)	2 (1.4)	3 (1.5)
副鼻腔炎	1 (1.6)	2 (1.4)	3 (1.5)
細菌性尿路感染	1 (1.6)	2 (1.4)	3 (1.5)
蜂巣炎	2 (3.3)	0	2 (1.0)

表 7　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(61 例)	(140 例)	(201 例)
鼻炎	0	2 (1.4)	2 (1.0)
足部白癬	0	2 (1.4)	2 (1.0)
ウイルス感染	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
細菌性肺炎	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
口腔ヘルペス	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
虫垂炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
気管支肺炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
胃腸炎	1 (1.6)	0	1 (0.5)
単純ヘルペス	0	1 (0.7)	1 (0.5)
口腔カンジダ症	1 (1.6)	0	1 (0.5)
外耳炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
歯周炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
歯膿瘍	1 (1.6)	0	1 (0.5)
気管炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
尿道炎	1 (1.6)	0	1 (0.5)
外陰部炎	1 (1.6)	0	1 (0.5)
四肢膿瘍	0	1 (0.7)	1 (0.5)
ヘリコバクター感染	1 (1.6)	0	1 (0.5)

表 7　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(61 例)	(140 例)	(201 例)
無症候性細菌尿	0	1 (0.7)	1 (0.5)
細菌性上気道感染	0	1 (0.7)	1 (0.5)
サルモネラ性敗血症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
細菌感染	1 (1.6)	0	1 (0.5)
爪感染	0	1 (0.7)	1 (0.5)
ウイルス性気道感染	0	1 (0.7)	1 (0.5)
細菌性下気道感染	0	1 (0.7)	1 (0.5)
外陰腟真菌感染	0	1 (0.7)	1 (0.5)
ブドウ球菌皮膚感染	0	1 (0.7)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	27 (44.3)	66 (47.1)	93 (46.3)
咳嗽	11 (18.0)	21 (15.0)	32 (15.9)
呼吸困難	7 (11.5)	12 (8.6)	19 (9.5)
湿性咳嗽	2 (3.3)	7 (5.0)	9 (4.5)
喀血	3 (4.9)	5 (3.6)	8 (4.0)
労作性呼吸困難	2 (3.3)	5 (3.6)	7 (3.5)
肺塞栓症	2 (3.3)	5 (3.6)	7 (3.5)
アレルギー性鼻炎	0	7 (5.0)	7 (3.5)
鼻出血	2 (3.3)	4 (2.9)	6 (3.0)

表 7　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(61 例)	(140 例)	(201 例)
低酸素症	1 (1.6)	4 (2.9)	5 (2.5)
気胸	1 (1.6)	4 (2.9)	5 (2.5)
鼻漏	3 (4.9)	2 (1.4)	5 (2.5)
間質性肺疾患	1 (1.6)	3 (2.1)	4 (2.0)
鼻閉	0	4 (2.9)	4 (2.0)
胸水	2 (3.3)	2 (1.4)	4 (2.0)
口腔咽頭痛	1 (1.6)	3 (2.1)	4 (2.0)
肺痛	4 (6.6)	0	4 (2.0)
誤嚥性肺炎	0	3 (2.1)	3 (1.5)
肺臓炎	0	3 (2.1)	3 (1.5)
発声障害	0	2 (1.4)	2 (1.0)
しゃっくり	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
鼻乾燥	2 (3.3)	0	2 (1.0)
胸膜痛	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
呼吸不全	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
喘鳴	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
誤嚥	0	1 (0.7)	1 (0.5)
喘息	1 (1.6)	0	1 (0.5)

表 7　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(61 例)	(140 例)	(201 例)
気管支痙攣	0	1 (0.7)	1 (0.5)
息詰まり	0	1 (0.7)	1 (0.5)
咽喉乾燥	0	1 (0.7)	1 (0.5)
喉頭痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)
鼻の炎症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
鼻閉塞	0	1 (0.7)	1 (0.5)
咽頭出血	0	1 (0.7)	1 (0.5)
自然気胸	0	1 (0.7)	1 (0.5)
ラ音	0	1 (0.7)	1 (0.5)
呼吸窮迫	0	1 (0.7)	1 (0.5)
頻呼吸	1 (1.6)	0	1 (0.5)
咽喉刺激感	0	1 (0.7)	1 (0.5)
上気道の炎症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
気縦隔症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
副鼻腔不快感	1 (1.6)	0	1 (0.5)
鼻粘膜障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)
器質化肺炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
上気道咳症候群	1 (1.6)	0	1 (0.5)

表 7　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(61 例)	(140 例)	(201 例)
一般・全身障害および投与部位の状態	24 (39.3)	54 (38.6)	78 (38.8)
疲労	7 (11.5)	18 (12.9)	25 (12.4)
無力症	10 (16.4)	10 (7.1)	20 (10.0)
末梢性浮腫	5 (8.2)	11 (7.9)	16 (8.0)
発熱	3 (4.9)	9 (6.4)	12 (6.0)
乾燥症	4 (6.6)	4 (2.9)	8 (4.0)
非心臓性胸痛	0	5 (3.6)	5 (2.5)
歩行障害	0	4 (2.9)	4 (2.0)
インフルエンザ様疾患	0	3 (2.1)	3 (1.5)
限局性浮腫	0	3 (2.1)	3 (1.5)
冷感	0	2 (1.4)	2 (1.0)
薬剤離脱症候群	1 (1.6)	0	1 (0.5)
顔面浮腫	0	1 (0.7)	1 (0.5)
注射部位内出血	0	1 (0.7)	1 (0.5)
注射部位血腫	0	1 (0.7)	1 (0.5)
倦怠感	0	1 (0.7)	1 (0.5)
疼痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)
乳頭炎	1 (1.6)	0	1 (0.5)

表 7　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(61 例)	(140 例)	(201 例)
カテーテル留置部位疼痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)
早期満腹	1 (1.6)	0	1 (0.5)
医薬品副作用	0	1 (0.7)	1 (0.5)
臨床検査	11 (18.0)	66 (47.1)	77 (38.3)
血小板数減少	6 (9.8)	21 (15.0)	27 (13.4)
白血球数減少	0	15 (10.7)	15 (7.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	14 (10.0)	14 (7.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.6)	11 (7.9)	12 (6.0)
好中球数減少	0	11 (7.9)	11 (5.5)
血中クレアチニン増加	1 (1.6)	8 (5.7)	9 (4.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.6)	7 (5.0)	8 (4.0)
心電図ＱＴ延長	1 (1.6)	5 (3.6)	6 (3.0)
体重減少	1 (1.6)	5 (3.6)	6 (3.0)
血中ビリルビン増加	1 (1.6)	3 (2.1)	4 (2.0)
呼吸音異常	0	3 (2.1)	3 (1.5)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	1 (0.7)	1 (0.5)
血中コレステロール増加	0	1 (0.7)	1 (0.5)
血中尿素増加	0	1 (0.7)	1 (0.5)

表 7　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(61 例)	(140 例)	(201 例)
心雑音	0	1 (0.7)	1 (0.5)
フィブリンDダイマー増加	0	1 (0.7)	1 (0.5)
深吸気量減少	0	1 (0.7)	1 (0.5)
リンパ球数減少	0	1 (0.7)	1 (0.5)
乳房撮影異常	0	1 (0.7)	1 (0.5)
尿ｐＨ上昇	0	1 (0.7)	1 (0.5)
網状赤血球数減少	0	1 (0.7)	1 (0.5)
体重増加	0	1 (0.7)	1 (0.5)
駆出率減少	0	1 (0.7)	1 (0.5)
尿比重減少	0	1 (0.7)	1 (0.5)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0	1 (0.7)	1 (0.5)
尿量減少	1 (1.6)	0	1 (0.5)
肺の理学的検査異常	0	1 (0.7)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	19 (31.1)	57 (40.7)	76 (37.8)
背部痛	8 (13.1)	19 (13.6)	27 (13.4)
関節痛	2 (3.3)	14 (10.0)	16 (8.0)
筋骨格痛	6 (9.8)	9 (6.4)	15 (7.5)
筋痙縮	2 (3.3)	11 (7.9)	13 (6.5)

表 7　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(61 例)	(140 例)	(201 例)
四肢痛	2 (3.3)	8 (5.7)	10 (5.0)
筋肉痛	2 (3.3)	7 (5.0)	9 (4.5)
頚部痛	2 (3.3)	7 (5.0)	9 (4.5)
筋骨格系胸痛	0	7 (5.0)	7 (3.5)
骨痛	2 (3.3)	1 (0.7)	3 (1.5)
側腹部痛	2 (3.3)	1 (0.7)	3 (1.5)
筋力低下	0	3 (2.1)	3 (1.5)
変形性関節症	0	3 (2.1)	3 (1.5)
関節腫脹	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
病的骨折	0	2 (1.4)	2 (1.0)
外骨腫	0	1 (0.7)	1 (0.5)
肛径部痛	1 (1.6)	0	1 (0.5)
骨粗鬆症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
顎痛	1 (1.6)	0	1 (0.5)
関節周囲炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
運動性低下	0	1 (0.7)	1 (0.5)
骨減少症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
筋骨格不快感	0	1 (0.7)	1 (0.5)

表 7　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(61 例)	(140 例)	(201 例)
後天性鉤爪趾	0	1 (0.7)	1 (0.5)
顎骨壊死	0	1 (0.7)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	17 (27.9)	49 (35.0)	66 (32.8)
食欲減退	10 (16.4)	26 (18.6)	36 (17.9)
低カルシウム血症	2 (3.3)	4 (2.9)	6 (3.0)
低カリウム血症	4 (6.6)	2 (1.4)	6 (3.0)
低ナトリウム血症	1 (1.6)	4 (2.9)	5 (2.5)
脱水	0	4 (2.9)	4 (2.0)
低マグネシウム血症	1 (1.6)	3 (2.1)	4 (2.0)
低リン酸血症	0	4 (2.9)	4 (2.0)
低アルブミン血症	0	3 (2.1)	3 (1.5)
水分過負荷	0	2 (1.4)	2 (1.0)
高血糖	0	2 (1.4)	2 (1.0)
高カリウム血症	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
高尿酸血症	0	2 (1.4)	2 (1.0)
高リパーゼ血症	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
高コレステロール血症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
高ナトリウム血症	0	1 (0.7)	1 (0.5)

表 7　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(61 例)	(140 例)	(201 例)
ビタミンD欠乏	0	1 (0.7)	1 (0.5)
神経系障害	15 (24.6)	46 (32.9)	61 (30.3)
頭痛	7 (11.5)	15 (10.7)	22 (10.9)
浮動性めまい	3 (4.9)	6 (4.3)	9 (4.5)
末梢性ニューロパチー	1 (1.6)	5 (3.6)	6 (3.0)
味覚異常	1 (1.6)	3 (2.1)	4 (2.0)
脳血管発作	1 (1.6)	2 (1.4)	3 (1.5)
体位性めまい	0	2 (1.4)	2 (1.0)
感覚鈍麻	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
傾眠	0	2 (1.4)	2 (1.0)
振戦	0	2 (1.4)	2 (1.0)
平衡障害	0	2 (1.4)	2 (1.0)
肋間神経痛	0	2 (1.4)	2 (1.0)
健忘	0	1 (0.7)	1 (0.5)
失語症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
前兆	1 (1.6)	0	1 (0.5)
脳出血	1 (1.6)	0	1 (0.5)
脳梗塞	0	1 (0.7)	1 (0.5)

表 7　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(61 例)	(140 例)	(201 例)
異常感覚	0	1 (0.7)	1 (0.5)
塞栓性脳卒中	0	1 (0.7)	1 (0.5)
蟻走感	0	1 (0.7)	1 (0.5)
頭部不快感	0	1 (0.7)	1 (0.5)
記憶障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)
ミオクローヌス	1 (1.6)	0	1 (0.5)
神経系障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)
錯感覚	1 (1.6)	0	1 (0.5)
末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (0.7)	1 (0.5)
ヘルペス後神経痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)
感覚障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)
失神	0	1 (0.7)	1 (0.5)
塞栓性脳梗塞	0	1 (0.7)	1 (0.5)
横隔神経麻痺	0	1 (0.7)	1 (0.5)
脳損傷	0	1 (0.7)	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	7 (11.5)	34 (24.3)	41 (20.4)
貧血	2 (3.3)	18 (12.9)	20 (10.0)

表 7　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(61 例)	(140 例)	(201 例)
血小板減少症	3 (4.9)	8 (5.7)	11 (5.5)
白血球減少症	2 (3.3)	7 (5.0)	9 (4.5)
好中球減少症	2 (3.3)	5 (3.6)	7 (3.5)
リンパ球減少症	1 (1.6)	4 (2.9)	5 (2.5)
鉄欠乏性貧血	0	2 (1.4)	2 (1.0)
播種性血管内凝固	0	1 (0.7)	1 (0.5)
溶血	0	1 (0.7)	1 (0.5)
脾機能亢進	0	1 (0.7)	1 (0.5)
内出血発生の増加傾向	0	1 (0.7)	1 (0.5)
汎血球減少症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
脾腫	0	1 (0.7)	1 (0.5)
眼障害	8 (13.1)	28 (20.0)	36 (17.9)
眼乾燥	2 (3.3)	10 (7.1)	12 (6.0)
霧視	0	4 (2.9)	4 (2.0)
硝子体浮遊物	1 (1.6)	2 (1.4)	3 (1.5)
眼瞼炎	0	2 (1.4)	2 (1.0)
結膜出血	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
眼刺激	0	2 (1.4)	2 (1.0)

表 7　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(61 例)	(140 例)	(201 例)
眼痛	0	2 (1.4)	2 (1.0)
流涙増加	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
視力低下	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
眼そう痒症	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
眼精疲労	0	1 (0.7)	1 (0.5)
複視	1 (1.6)	0	1 (0.5)
角膜炎	1 (1.6)	0	1 (0.5)
羞明	0	1 (0.7)	1 (0.5)
後嚢部混濁	0	1 (0.7)	1 (0.5)
点状角膜炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
網膜静脈閉塞	1 (1.6)	0	1 (0.5)
視力障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)
硝子体剥離	0	1 (0.7)	1 (0.5)
眼瞼縁痂皮	0	1 (0.7)	1 (0.5)
精神障害	6 (9.8)	24 (17.1)	30 (14.9)
不眠症	4 (6.6)	15 (10.7)	19 (9.5)
不安	1 (1.6)	3 (2.1)	4 (2.0)
うつ病	1 (1.6)	3 (2.1)	4 (2.0)

表 7　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(61 例)	(140 例)	(201 例)
反社会的行動	0	2 (1.4)	2 (1.0)
譫妄	0	2 (1.4)	2 (1.0)
幻覚	0	1 (0.7)	1 (0.5)
神経過敏	0	1 (0.7)	1 (0.5)
強迫性障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)
血管障害	6 (9.8)	10 (7.1)	16 (8.0)
低血圧	1 (1.6)	3 (2.1)	4 (2.0)
深部静脈血栓症	2 (3.3)	2 (1.4)	4 (2.0)
高血圧	2 (3.3)	1 (0.7)	3 (1.5)
ほてり	1 (1.6)	2 (1.4)	3 (1.5)
起立性低血圧	0	1 (0.7)	1 (0.5)
血栓性静脈炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
腎および尿路障害	3 (4.9)	9 (6.4)	12 (6.0)
排尿困難	1 (1.6)	3 (2.1)	4 (2.0)
尿失禁	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
高窒素血症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
血尿	0	1 (0.7)	1 (0.5)
尿意切迫	0	1 (0.7)	1 (0.5)

表 7　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(61 例)	(140 例)	(201 例)
頻尿	0	1 (0.7)	1 (0.5)
腎不全	0	1 (0.7)	1 (0.5)
尿閉	0	1 (0.7)	1 (0.5)
白血球尿	0	1 (0.7)	1 (0.5)
非感染性膀胱炎	1 (1.6)	0	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	3 (4.9)	8 (5.7)	11 (5.5)
良性前立腺肥大症	0	2 (1.4)	2 (1.0)
乳房痛	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
骨盤痛	0	2 (1.4)	2 (1.0)
閉経期症状	0	1 (0.7)	1 (0.5)
月経過多	1 (1.6)	0	1 (0.5)
陰嚢痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)
腟出血	0	1 (0.7)	1 (0.5)
乳房血腫	1 (1.6)	0	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.6)	9 (6.4)	10 (5.0)
転倒	0	4 (2.9)	4 (2.0)
外傷性骨折	0	3 (2.1)	3 (1.5)
処置による疼痛	0	2 (1.4)	2 (1.0)

表 7　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(61 例)	(140 例)	(201 例)
裂傷	0	1 (0.7)	1 (0.5)
靭帯捻挫	0	1 (0.7)	1 (0.5)
硬膜下血腫	0	1 (0.7)	1 (0.5)
放射線性食道炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
術後発熱	0	1 (0.7)	1 (0.5)
挫傷	0	1 (0.7)	1 (0.5)
処置後合併症	1 (1.6)	0	1 (0.5)
皮膚擦過傷	0	1 (0.7)	1 (0.5)
心臓障害	4 (6.6)	5 (3.6)	9 (4.5)
頻脈	2 (3.3)	1 (0.7)	3 (1.5)
動悸	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
房室ブロック	0	1 (0.7)	1 (0.5)
うっ血性心不全	0	1 (0.7)	1 (0.5)
洞性頻脈	1 (1.6)	0	1 (0.5)
三尖弁閉鎖不全症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
心室性期外収縮	0	1 (0.7)	1 (0.5)
拡張機能障害	1 (1.6)	0	1 (0.5)
耳および迷路障害	0	9 (6.4)	9 (4.5)

表 7　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(61 例)	(140 例)	(201 例)
回転性めまい	0	3 (2.1)	3 (1.5)
耳痛	0	2 (1.4)	2 (1.0)
聴力低下	0	2 (1.4)	2 (1.0)
耳の障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)
耳鳴	0	1 (0.7)	1 (0.5)
耳不快感	0	1 (0.7)	1 (0.5)
肝胆道系障害	1 (1.6)	7 (5.0)	8 (4.0)
高ビリルビン血症	1 (1.6)	2 (1.4)	3 (1.5)
肝機能異常	0	2 (1.4)	2 (1.0)
胆嚢炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
胆石症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
黄疸	0	1 (0.7)	1 (0.5)
肝障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (3.3)	2 (1.4)	4 (2.0)
基底細胞癌	0	1 (0.7)	1 (0.5)
乳癌	1 (1.6)	0	1 (0.5)
メラノサイト性母斑	1 (1.6)	0	1 (0.5)
転移部痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)

表 7　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(61 例)	(140 例)	(201 例)
免疫系障害	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
季節性アレルギー	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
内分泌障害	1 (1.6)	0	1 (0.5)
副腎機能不全	1 (1.6)	0	1 (0.5)

MedDRA/J ver 18.0

表 8　　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(3 例)	(32 例)	(35 例)
有害事象	3 (100.0)	32 (100.0)	35 (100.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (66.7)	27 (84.4)	29 (82.9)
発疹	1 (33.3)	8 (25.0)	9 (25.7)
皮膚乾燥	0	7 (21.9)	7 (20.0)
ざ瘡様皮膚炎	0	5 (15.6)	5 (14.3)
斑状丘疹状皮疹	0	3 (9.4)	3 (8.6)
皮膚亀裂	1 (33.3)	2 (6.3)	3 (8.6)
爪破損	0	3 (9.4)	3 (8.6)
ざ瘡	0	2 (6.3)	2 (5.7)
脱毛症	0	2 (6.3)	2 (5.7)
紅斑	0	2 (6.3)	2 (5.7)
爪変色	0	2 (6.3)	2 (5.7)
丘疹性皮疹	0	2 (6.3)	2 (5.7)
蕁麻疹	1 (33.3)	1 (3.1)	2 (5.7)
褥瘡性潰瘍	0	1 (3.1)	1 (2.9)
皮下出血	0	1 (3.1)	1 (2.9)
爪の障害	0	1 (3.1)	1 (2.9)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	1 (3.1)	1 (2.9)

表 8　　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(3 例)	(32 例)	(35 例)
紫斑	0	1 (3.1)	1 (2.9)
皮膚色素過剰	0	1 (3.1)	1 (2.9)
毛細血管拡張症	0	1 (3.1)	1 (2.9)
爪甲脱落症	0	1 (3.1)	1 (2.9)
中毒性皮疹	0	1 (3.1)	1 (2.9)
胃腸障害	2 (66.7)	24 (75.0)	26 (74.3)
下痢	1 (33.3)	12 (37.5)	13 (37.1)
口内炎	0	9 (28.1)	9 (25.7)
悪心	1 (33.3)	7 (21.9)	8 (22.9)
便秘	1 (33.3)	3 (9.4)	4 (11.4)
嘔吐	0	4 (12.5)	4 (11.4)
歯周病	1 (33.3)	1 (3.1)	2 (5.7)
上腹部痛	0	1 (3.1)	1 (2.9)
齲歯	0	1 (3.1)	1 (2.9)
口内乾燥	0	1 (3.1)	1 (2.9)
胃食道逆流性疾患	0	1 (3.1)	1 (2.9)
口腔知覚不全	0	1 (3.1)	1 (2.9)
下部消化管出血	0	1 (3.1)	1 (2.9)

表 8　　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(3 例)	(32 例)	(35 例)
感染症および寄生虫症	2 (66.7)	23 (71.9)	25 (71.4)
爪囲炎	0	12 (37.5)	12 (34.3)
咽頭炎	0	6 (18.8)	6 (17.1)
鼻咽頭炎	0	5 (15.6)	5 (14.3)
気管支炎	0	3 (9.4)	3 (8.6)
膀胱炎	0	3 (9.4)	3 (8.6)
上気道感染	0	3 (9.4)	3 (8.6)
結膜炎	0	2 (6.3)	2 (5.7)
インフルエンザ	1 (33.3)	1 (3.1)	2 (5.7)
細菌性肺炎	1 (33.3)	1 (3.1)	2 (5.7)
蜂巣炎	1 (33.3)	0	1 (2.9)
帯状疱疹	0	1 (3.1)	1 (2.9)
外耳炎	0	1 (3.1)	1 (2.9)
歯周炎	0	1 (3.1)	1 (2.9)
肺炎	0	1 (3.1)	1 (2.9)
鼻炎	0	1 (3.1)	1 (2.9)
足部白癬	0	1 (3.1)	1 (2.9)
気管炎	0	1 (3.1)	1 (2.9)

表 8　　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(3 例)	(32 例)	(35 例)
細菌性上気道感染	0	1 (3.1)	1 (2.9)
口腔ヘルペス	1 (33.3)	0	1 (2.9)
臨床検査	2 (66.7)	21 (65.6)	23 (65.7)
白血球数減少	0	10 (31.3)	10 (28.6)
血小板数減少	1 (33.3)	7 (21.9)	8 (22.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	4 (12.5)	4 (11.4)
体重減少	1 (33.3)	3 (9.4)	4 (11.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (9.4)	3 (8.6)
心電図ＱＴ延長	0	2 (6.3)	2 (5.7)
好中球数減少	0	2 (6.3)	2 (5.7)
血中クレアチニン増加	0	1 (3.1)	1 (2.9)
リンパ球数減少	0	1 (3.1)	1 (2.9)
体重増加	0	1 (3.1)	1 (2.9)
駆出率減少	0	1 (3.1)	1 (2.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (3.1)	1 (2.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (33.3)	13 (40.6)	14 (40.0)
発熱	1 (33.3)	6 (18.8)	7 (20.0)
末梢性浮腫	0	4 (12.5)	4 (11.4)

表 8　　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(3 例)	(32 例)	(35 例)
疲労	0	3 (9.4)	3 (8.6)
顔面浮腫	0	1 (3.1)	1 (2.9)
倦怠感	0	1 (3.1)	1 (2.9)
乾燥症	0	1 (3.1)	1 (2.9)
限局性浮腫	0	1 (3.1)	1 (2.9)
筋骨格系および結合組織障害	0	14 (43.8)	14 (40.0)
関節痛	0	4 (12.5)	4 (11.4)
背部痛	0	4 (12.5)	4 (11.4)
筋肉痛	0	2 (6.3)	2 (5.7)
変形性関節症	0	2 (6.3)	2 (5.7)
病的骨折	0	2 (6.3)	2 (5.7)
筋痙縮	0	1 (3.1)	1 (2.9)
筋骨格痛	0	1 (3.1)	1 (2.9)
頚部痛	0	1 (3.1)	1 (2.9)
骨粗鬆症	0	1 (3.1)	1 (2.9)
関節周囲炎	0	1 (3.1)	1 (2.9)
顎骨壊死	0	1 (3.1)	1 (2.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	14 (43.8)	14 (40.0)

表 8　　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(3 例)	(32 例)	(35 例)
間質性肺疾患	0	3 (9.4)	3 (8.6)
気胸	0	3 (9.4)	3 (8.6)
アレルギー性鼻炎	0	3 (9.4)	3 (8.6)
呼吸困難	0	1 (3.1)	1 (2.9)
鼻出血	0	1 (3.1)	1 (2.9)
喀血	0	1 (3.1)	1 (2.9)
しゃっくり	0	1 (3.1)	1 (2.9)
低酸素症	0	1 (3.1)	1 (2.9)
喉頭痛	0	1 (3.1)	1 (2.9)
咽頭出血	0	1 (3.1)	1 (2.9)
誤嚥性肺炎	0	1 (3.1)	1 (2.9)
上気道の炎症	0	1 (3.1)	1 (2.9)
気縦隔症	0	1 (3.1)	1 (2.9)
器質化肺炎	0	1 (3.1)	1 (2.9)
口腔咽頭痛	0	1 (3.1)	1 (2.9)
血液およびリンパ系障害	1 (33.3)	12 (37.5)	13 (37.1)
白血球減少症	1 (33.3)	5 (15.6)	6 (17.1)
貧血	0	4 (12.5)	4 (11.4)

表 8　　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(3 例)	(32 例)	(35 例)
リンパ球減少症	0	4 (12.5)	4 (11.4)
血小板減少症	0	3 (9.4)	3 (8.6)
好中球減少症	0	2 (6.3)	2 (5.7)
播種性血管内凝固	0	1 (3.1)	1 (2.9)
鉄欠乏性貧血	0	1 (3.1)	1 (2.9)
眼障害	1 (33.3)	10 (31.3)	11 (31.4)
眼乾燥	0	3 (9.4)	3 (8.6)
眼痛	0	2 (6.3)	2 (5.7)
硝子体浮遊物	1 (33.3)	1 (3.1)	2 (5.7)
眼瞼炎	0	1 (3.1)	1 (2.9)
結膜出血	0	1 (3.1)	1 (2.9)
羞明	0	1 (3.1)	1 (2.9)
後嚢部混濁	0	1 (3.1)	1 (2.9)
網膜静脈閉塞	1 (33.3)	0	1 (2.9)
硝子体剥離	0	1 (3.1)	1 (2.9)
代謝および栄養障害	0	11 (34.4)	11 (31.4)
食欲減退	0	6 (18.8)	6 (17.1)
低カルシウム血症	0	2 (6.3)	2 (5.7)

表 8　　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(3 例)	(32 例)	(35 例)
高尿酸血症	0	1 (3.1)	1 (2.9)
低アルブミン血症	0	1 (3.1)	1 (2.9)
低カリウム血症	0	1 (3.1)	1 (2.9)
低ナトリウム血症	0	1 (3.1)	1 (2.9)
神経系障害	0	9 (28.1)	9 (25.7)
頭痛	0	4 (12.5)	4 (11.4)
浮動性めまい	0	3 (9.4)	3 (8.6)
味覚異常	0	2 (6.3)	2 (5.7)
肋間神経痛	0	2 (6.3)	2 (5.7)
脳梗塞	0	1 (3.1)	1 (2.9)
異常感覚	0	1 (3.1)	1 (2.9)
末梢性ニューロパチー	0	1 (3.1)	1 (2.9)
精神障害	0	5 (15.6)	5 (14.3)
不眠症	0	2 (6.3)	2 (5.7)
不安	0	1 (3.1)	1 (2.9)
うつ病	0	1 (3.1)	1 (2.9)
幻覚	0	1 (3.1)	1 (2.9)
肝胆道系障害	0	2 (6.3)	2 (5.7)

表 8　　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(3 例)	(32 例)	(35 例)
肝機能異常	0	2 (6.3)	2 (5.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (6.3)	2 (5.7)
放射線性食道炎	0	1 (3.1)	1 (2.9)
術後発熱	0	1 (3.1)	1 (2.9)
腎および尿路障害	0	2 (6.3)	2 (5.7)
頻尿	0	1 (3.1)	1 (2.9)
尿閉	0	1 (3.1)	1 (2.9)
生殖系および乳房障害	0	2 (6.3)	2 (5.7)
骨盤痛	0	1 (3.1)	1 (2.9)
腟出血	0	1 (3.1)	1 (2.9)
血管障害	0	2 (6.3)	2 (5.7)
低血圧	0	2 (6.3)	2 (5.7)
心臓障害	0	1 (3.1)	1 (2.9)
房室ブロック	0	1 (3.1)	1 (2.9)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 9　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(58 例)	(108 例)	(166 例)
有害事象	57 (98.3)	106 (98.1)	163 (98.2)
胃腸障害	41 (70.7)	79 (73.1)	120 (72.3)
下痢	27 (46.6)	53 (49.1)	80 (48.2)
悪心	6 (10.3)	21 (19.4)	27 (16.3)
便秘	8 (13.8)	18 (16.7)	26 (15.7)
嘔吐	4 (6.9)	15 (13.9)	19 (11.4)
口内炎	8 (13.8)	10 (9.3)	18 (10.8)
口内乾燥	3 (5.2)	9 (8.3)	12 (7.2)
上腹部痛	3 (5.2)	8 (7.4)	11 (6.6)
腹痛	4 (6.9)	6 (5.6)	10 (6.0)
消化不良	2 (3.4)	6 (5.6)	8 (4.8)
嚥下障害	1 (1.7)	3 (2.8)	4 (2.4)
胃食道逆流性疾患	1 (1.7)	3 (2.8)	4 (2.4)
腹部不快感	0	3 (2.8)	3 (1.8)
口腔内潰瘍形成	0	3 (2.8)	3 (1.8)
心窩部不快感	0	3 (2.8)	3 (1.8)
アフタ性口内炎	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
腹水	0	2 (1.9)	2 (1.2)

表 9　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(58 例)	(108 例)	(166 例)
口唇炎	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
齲歯	0	2 (1.9)	2 (1.2)
痔核	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
慢性胃炎	1 (1.7)	0	1 (0.6)
便意切迫	1 (1.7)	0	1 (0.6)
おくび	0	1 (0.9)	1 (0.6)
放屁	0	1 (0.9)	1 (0.6)
胃潰瘍	1 (1.7)	0	1 (0.6)
胃炎	1 (1.7)	0	1 (0.6)
舌痛	0	1 (0.9)	1 (0.6)
鼡径ヘルニア	0	1 (0.9)	1 (0.6)
嚥下痛	0	1 (0.9)	1 (0.6)
食道痛	0	1 (0.9)	1 (0.6)
食道炎	0	1 (0.9)	1 (0.6)
口腔内痛	1 (1.7)	0	1 (0.6)
肛門周囲痛	0	1 (0.9)	1 (0.6)
唾液管閉塞	0	1 (0.9)	1 (0.6)
舌血腫	0	1 (0.9)	1 (0.6)

表 9　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(58 例)	(108 例)	(166 例)
口唇びらん	0	1 (0.9)	1 (0.6)
腹部ヘルニア	1 (1.7)	0	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	35 (60.3)	67 (62.0)	102 (61.4)
発疹	13 (22.4)	27 (25.0)	40 (24.1)
皮膚乾燥	13 (22.4)	23 (21.3)	36 (21.7)
そう痒症	5 (8.6)	20 (18.5)	25 (15.1)
皮膚亀裂	3 (5.2)	6 (5.6)	9 (5.4)
ざ瘡様皮膚炎	4 (6.9)	3 (2.8)	7 (4.2)
斑状丘疹状皮疹	1 (1.7)	5 (4.6)	6 (3.6)
脱毛症	1 (1.7)	4 (3.7)	5 (3.0)
紅斑	3 (5.2)	2 (1.9)	5 (3.0)
爪破損	0	5 (4.6)	5 (3.0)
皮膚炎	0	3 (2.8)	3 (1.8)
爪の障害	1 (1.7)	2 (1.9)	3 (1.8)
湿疹	0	2 (1.9)	2 (1.2)
毛髪障害	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
嵌入爪	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
爪変色	0	2 (1.9)	2 (1.2)

表 9　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(58 例)	(108 例)	(166 例)
寝汗	2 (3.4)	0	2 (1.2)
皮膚疼痛	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
皮膚剥脱	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
黄色板腫	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
爪毒性	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
斑状出血	0	1 (0.9)	1 (0.6)
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (0.9)	1 (0.6)
毛質異常	0	1 (0.9)	1 (0.6)
多汗症	1 (1.7)	0	1 (0.6)
多毛症	1 (1.7)	0	1 (0.6)
爪ジストロフィー	0	1 (0.9)	1 (0.6)
丘疹	0	1 (0.9)	1 (0.6)
類天疱瘡	0	1 (0.9)	1 (0.6)
全身性皮疹	1 (1.7)	0	1 (0.6)
そう痒性皮疹	0	1 (0.9)	1 (0.6)
皮膚萎縮	0	1 (0.9)	1 (0.6)
皮膚障害	1 (1.7)	0	1 (0.6)
蕁麻疹	0	1 (0.9)	1 (0.6)

表 9　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(58 例)	(108 例)	(166 例)
爪床圧痛	0	1 (0.9)	1 (0.6)
爪甲脱落症	0	1 (0.9)	1 (0.6)
全身性そう痒症	0	1 (0.9)	1 (0.6)
爪線状隆起	0	1 (0.9)	1 (0.6)
爪床の炎症	1 (1.7)	0	1 (0.6)
皮膚感作	0	1 (0.9)	1 (0.6)
感染症および寄生虫症	32 (55.2)	55 (50.9)	87 (52.4)
爪囲炎	9 (15.5)	19 (17.6)	28 (16.9)
上気道感染	5 (8.6)	10 (9.3)	15 (9.0)
尿路感染	4 (6.9)	7 (6.5)	11 (6.6)
肺炎	4 (6.9)	6 (5.6)	10 (6.0)
鼻咽頭炎	4 (6.9)	5 (4.6)	9 (5.4)
膿疱性皮疹	1 (1.7)	4 (3.7)	5 (3.0)
気管支炎	2 (3.4)	2 (1.9)	4 (2.4)
結膜炎	3 (5.2)	1 (0.9)	4 (2.4)
ウイルス性上気道感染	1 (1.7)	3 (2.8)	4 (2.4)
毛包炎	1 (1.7)	2 (1.9)	3 (1.8)
帯状疱疹	1 (1.7)	2 (1.9)	3 (1.8)

表 9　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(58 例)	(108 例)	(166 例)
インフルエンザ	2 (3.4)	1 (0.9)	3 (1.8)
副鼻腔炎	1 (1.7)	2 (1.9)	3 (1.8)
細菌性尿路感染	1 (1.7)	2 (1.9)	3 (1.8)
膀胱炎	0	2 (1.9)	2 (1.2)
ウイルス感染	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
虫垂炎	0	1 (0.9)	1 (0.6)
気管支肺炎	0	1 (0.9)	1 (0.6)
蜂巣炎	1 (1.7)	0	1 (0.6)
胃腸炎	1 (1.7)	0	1 (0.6)
単純ヘルペス	0	1 (0.9)	1 (0.6)
口腔カンジダ症	1 (1.7)	0	1 (0.6)
咽頭炎	0	1 (0.9)	1 (0.6)
鼻炎	0	1 (0.9)	1 (0.6)
足部白癬	0	1 (0.9)	1 (0.6)
歯膿瘍	1 (1.7)	0	1 (0.6)
尿道炎	1 (1.7)	0	1 (0.6)
外陰部炎	1 (1.7)	0	1 (0.6)
四肢膿瘍	0	1 (0.9)	1 (0.6)

表 9　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(58 例)	(108 例)	(166 例)
ヘリコバクター感染	1 (1.7)	0	1 (0.6)
無症候性細菌尿	0	1 (0.9)	1 (0.6)
サルモネラ性敗血症	0	1 (0.9)	1 (0.6)
細菌感染	1 (1.7)	0	1 (0.6)
爪感染	0	1 (0.9)	1 (0.6)
ウイルス性気道感染	0	1 (0.9)	1 (0.6)
細菌性下気道感染	0	1 (0.9)	1 (0.6)
外陰腟真菌感染	0	1 (0.9)	1 (0.6)
ブドウ球菌皮膚感染	0	1 (0.9)	1 (0.6)
口腔ヘルペス	0	1 (0.9)	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	27 (46.6)	52 (48.1)	79 (47.6)
咳嗽	11 (19.0)	21 (19.4)	32 (19.3)
呼吸困難	7 (12.1)	11 (10.2)	18 (10.8)
湿性咳嗽	2 (3.4)	7 (6.5)	9 (5.4)
労作性呼吸困難	2 (3.4)	5 (4.6)	7 (4.2)
喀血	3 (5.2)	4 (3.7)	7 (4.2)
肺塞栓症	2 (3.4)	5 (4.6)	7 (4.2)
鼻出血	2 (3.4)	3 (2.8)	5 (3.0)

表 9　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(58 例)	(108 例)	(166 例)
鼻漏	3 (5.2)	2 (1.9)	5 (3.0)
低酸素症	1 (1.7)	3 (2.8)	4 (2.4)
鼻閉	0	4 (3.7)	4 (2.4)
胸水	2 (3.4)	2 (1.9)	4 (2.4)
アレルギー性鼻炎	0	4 (3.7)	4 (2.4)
肺痛	4 (6.9)	0	4 (2.4)
肺臓炎	0	3 (2.8)	3 (1.8)
口腔咽頭痛	1 (1.7)	2 (1.9)	3 (1.8)
発声障害	0	2 (1.9)	2 (1.2)
鼻乾燥	2 (3.4)	0	2 (1.2)
胸膜痛	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
誤嚥性肺炎	0	2 (1.9)	2 (1.2)
気胸	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
呼吸不全	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
喘鳴	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
誤嚥	0	1 (0.9)	1 (0.6)
喘息	1 (1.7)	0	1 (0.6)
気管支痙攣	0	1 (0.9)	1 (0.6)

表 9　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(58 例)	(108 例)	(166 例)
息詰まり	0	1 (0.9)	1 (0.6)
咽喉乾燥	0	1 (0.9)	1 (0.6)
しゃっくり	1 (1.7)	0	1 (0.6)
間質性肺疾患	1 (1.7)	0	1 (0.6)
鼻の炎症	0	1 (0.9)	1 (0.6)
鼻閉塞	0	1 (0.9)	1 (0.6)
自然気胸	0	1 (0.9)	1 (0.6)
ラ音	0	1 (0.9)	1 (0.6)
呼吸窮迫	0	1 (0.9)	1 (0.6)
頻呼吸	1 (1.7)	0	1 (0.6)
咽喉刺激感	0	1 (0.9)	1 (0.6)
副鼻腔不快感	1 (1.7)	0	1 (0.6)
鼻粘膜障害	0	1 (0.9)	1 (0.6)
上気道咳症候群	1 (1.7)	0	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	23 (39.7)	41 (38.0)	64 (38.6)
疲労	7 (12.1)	15 (13.9)	22 (13.3)
無力症	10 (17.2)	10 (9.3)	20 (12.0)
末梢性浮腫	5 (8.6)	7 (6.5)	12 (7.2)

表 9　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(58 例)	(108 例)	(166 例)
乾燥症	4 (6.9)	3 (2.8)	7 (4.2)
発熱	2 (3.4)	3 (2.8)	5 (3.0)
非心臓性胸痛	0	5 (4.6)	5 (3.0)
歩行障害	0	4 (3.7)	4 (2.4)
インフルエンザ様疾患	0	3 (2.8)	3 (1.8)
冷感	0	2 (1.9)	2 (1.2)
限局性浮腫	0	2 (1.9)	2 (1.2)
薬剤離脱症候群	1 (1.7)	0	1 (0.6)
注射部位内出血	0	1 (0.9)	1 (0.6)
注射部位血腫	0	1 (0.9)	1 (0.6)
疼痛	0	1 (0.9)	1 (0.6)
乳頭炎	1 (1.7)	0	1 (0.6)
カテーテル留置部位疼痛	0	1 (0.9)	1 (0.6)
早期満腹	1 (1.7)	0	1 (0.6)
医薬品副作用	0	1 (0.9)	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	19 (32.8)	43 (39.8)	62 (37.3)
背部痛	8 (13.8)	15 (13.9)	23 (13.9)
筋骨格痛	6 (10.3)	8 (7.4)	14 (8.4)

表 9　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(58 例)	(108 例)	(166 例)
関節痛	2 (3.4)	10 (9.3)	12 (7.2)
筋痙縮	2 (3.4)	10 (9.3)	12 (7.2)
四肢痛	2 (3.4)	8 (7.4)	10 (6.0)
頚部痛	2 (3.4)	6 (5.6)	8 (4.8)
筋肉痛	2 (3.4)	5 (4.6)	7 (4.2)
筋骨格系胸痛	0	7 (6.5)	7 (4.2)
骨痛	2 (3.4)	1 (0.9)	3 (1.8)
側腹部痛	2 (3.4)	1 (0.9)	3 (1.8)
筋力低下	0	3 (2.8)	3 (1.8)
関節腫脹	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
外骨腫	0	1 (0.9)	1 (0.6)
肢径部痛	1 (1.7)	0	1 (0.6)
変形性関節症	0	1 (0.9)	1 (0.6)
顎痛	1 (1.7)	0	1 (0.6)
運動性低下	0	1 (0.9)	1 (0.6)
骨減少症	0	1 (0.9)	1 (0.6)
筋骨格不快感	0	1 (0.9)	1 (0.6)
後天性鉤爪趾	0	1 (0.9)	1 (0.6)

表 9　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(58 例)	(108 例)	(166 例)
代謝および栄養障害	17 (29.3)	38 (35.2)	55 (33.1)
食欲減退	10 (17.2)	20 (18.5)	30 (18.1)
低カリウム血症	4 (6.9)	1 (0.9)	5 (3.0)
脱水	0	4 (3.7)	4 (2.4)
低カルシウム血症	2 (3.4)	2 (1.9)	4 (2.4)
低マグネシウム血症	1 (1.7)	3 (2.8)	4 (2.4)
低ナトリウム血症	1 (1.7)	3 (2.8)	4 (2.4)
低リン酸血症	0	4 (3.7)	4 (2.4)
水分過負荷	0	2 (1.9)	2 (1.2)
高血糖	0	2 (1.9)	2 (1.2)
高カリウム血症	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
低アルブミン血症	0	2 (1.9)	2 (1.2)
高リパーゼ血症	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
高コレステロール血症	0	1 (0.9)	1 (0.6)
高ナトリウム血症	0	1 (0.9)	1 (0.6)
高尿酸血症	0	1 (0.9)	1 (0.6)
ビタミンD欠乏	0	1 (0.9)	1 (0.6)
臨床検査	9 (15.5)	45 (41.7)	54 (32.5)

表 9　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(58 例)	(108 例)	(166 例)
血小板数減少	5 (8.6)	14 (13.0)	19 (11.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	10 (9.3)	10 (6.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.7)	8 (7.4)	9 (5.4)
好中球数減少	0	9 (8.3)	9 (5.4)
血中クレアチニン増加	1 (1.7)	7 (6.5)	8 (4.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.7)	6 (5.6)	7 (4.2)
白血球数減少	0	5 (4.6)	5 (3.0)
血中ビリルビン増加	1 (1.7)	3 (2.8)	4 (2.4)
心電図ＱＴ延長	1 (1.7)	3 (2.8)	4 (2.4)
呼吸音異常	0	3 (2.8)	3 (1.8)
体重減少	0	2 (1.9)	2 (1.2)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	1 (0.9)	1 (0.6)
血中コレステロール増加	0	1 (0.9)	1 (0.6)
血中尿素増加	0	1 (0.9)	1 (0.6)
心雑音	0	1 (0.9)	1 (0.6)
フィブリンＤダイマー増加	0	1 (0.9)	1 (0.6)
深吸気量減少	0	1 (0.9)	1 (0.6)
乳房撮影異常	0	1 (0.9)	1 (0.6)

表 9　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(58 例)	(108 例)	(166 例)
尿ｐＨ上昇	0	1 (0.9)	1 (0.6)
網状赤血球数減少	0	1 (0.9)	1 (0.6)
尿比重減少	0	1 (0.9)	1 (0.6)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0	1 (0.9)	1 (0.6)
尿量減少	1 (1.7)	0	1 (0.6)
肺の理学的検査異常	0	1 (0.9)	1 (0.6)
神経系障害	15 (25.9)	37 (34.3)	52 (31.3)
頭痛	7 (12.1)	11 (10.2)	18 (10.8)
浮動性めまい	3 (5.2)	3 (2.8)	6 (3.6)
末梢性ニューロパチー	1 (1.7)	4 (3.7)	5 (3.0)
脳血管発作	1 (1.7)	2 (1.9)	3 (1.8)
体位性めまい	0	2 (1.9)	2 (1.2)
味覚異常	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
感覚鈍麻	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
傾眠	0	2 (1.9)	2 (1.2)
振戦	0	2 (1.9)	2 (1.2)
平衡障害	0	2 (1.9)	2 (1.2)
健忘	0	1 (0.9)	1 (0.6)

表 9　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(58 例)	(108 例)	(166 例)
失語症	0	1 (0.9)	1 (0.6)
前兆	1 (1.7)	0	1 (0.6)
脳出血	1 (1.7)	0	1 (0.6)
塞栓性脳卒中	0	1 (0.9)	1 (0.6)
蟻走感	0	1 (0.9)	1 (0.6)
頭部不快感	0	1 (0.9)	1 (0.6)
記憶障害	0	1 (0.9)	1 (0.6)
ミオクローヌス	1 (1.7)	0	1 (0.6)
神経系障害	0	1 (0.9)	1 (0.6)
錯感覚	1 (1.7)	0	1 (0.6)
末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (0.9)	1 (0.6)
ヘルペス後神経痛	0	1 (0.9)	1 (0.6)
感覚障害	0	1 (0.9)	1 (0.6)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (0.9)	1 (0.6)
失神	0	1 (0.9)	1 (0.6)
塞栓性脳梗塞	0	1 (0.9)	1 (0.6)
横隔神経麻痺	0	1 (0.9)	1 (0.6)
脳損傷	0	1 (0.9)	1 (0.6)

表 9　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(58 例)	(108 例)	(166 例)
血液およびリンパ系障害	6 (10.3)	22 (20.4)	28 (16.9)
貧血	2 (3.4)	14 (13.0)	16 (9.6)
血小板減少症	3 (5.2)	5 (4.6)	8 (4.8)
好中球減少症	2 (3.4)	3 (2.8)	5 (3.0)
白血球減少症	1 (1.7)	2 (1.9)	3 (1.8)
溶血	0	1 (0.9)	1 (0.6)
脾機能亢進	0	1 (0.9)	1 (0.6)
内出血発生の増加傾向	0	1 (0.9)	1 (0.6)
鉄欠乏性貧血	0	1 (0.9)	1 (0.6)
リンパ球減少症	1 (1.7)	0	1 (0.6)
汎血球減少症	0	1 (0.9)	1 (0.6)
脾腫	0	1 (0.9)	1 (0.6)
眼障害	7 (12.1)	18 (16.7)	25 (15.1)
眼乾燥	2 (3.4)	7 (6.5)	9 (5.4)
霧視	0	4 (3.7)	4 (2.4)
眼刺激	0	2 (1.9)	2 (1.2)
流涙増加	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
視力低下	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)

表 9　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(58 例)	(108 例)	(166 例)
眼そう痒症	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
眼精疲労	0	1 (0.9)	1 (0.6)
眼瞼炎	0	1 (0.9)	1 (0.6)
結膜出血	1 (1.7)	0	1 (0.6)
複視	1 (1.7)	0	1 (0.6)
角膜炎	1 (1.7)	0	1 (0.6)
点状角膜炎	0	1 (0.9)	1 (0.6)
視力障害	0	1 (0.9)	1 (0.6)
硝子体浮遊物	0	1 (0.9)	1 (0.6)
眼瞼縁痂皮	0	1 (0.9)	1 (0.6)
精神障害	6 (10.3)	19 (17.6)	25 (15.1)
不眠症	4 (6.9)	13 (12.0)	17 (10.2)
不安	1 (1.7)	2 (1.9)	3 (1.8)
うつ病	1 (1.7)	2 (1.9)	3 (1.8)
反社会的行動	0	2 (1.9)	2 (1.2)
譫妄	0	2 (1.9)	2 (1.2)
神経過敏	0	1 (0.9)	1 (0.6)
強迫性障害	0	1 (0.9)	1 (0.6)

表 9　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(58 例)	(108 例)	(166 例)
血管障害	6 (10.3)	8 (7.4)	14 (8.4)
深部静脈血栓症	2 (3.4)	2 (1.9)	4 (2.4)
高血圧	2 (3.4)	1 (0.9)	3 (1.8)
ほてり	1 (1.7)	2 (1.9)	3 (1.8)
低血圧	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
起立性低血圧	0	1 (0.9)	1 (0.6)
血栓性静脈炎	0	1 (0.9)	1 (0.6)
腎および尿路障害	3 (5.2)	7 (6.5)	10 (6.0)
排尿困難	1 (1.7)	3 (2.8)	4 (2.4)
尿失禁	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
高窒素血症	0	1 (0.9)	1 (0.6)
血尿	0	1 (0.9)	1 (0.6)
尿意切迫	0	1 (0.9)	1 (0.6)
腎不全	0	1 (0.9)	1 (0.6)
白血球尿	0	1 (0.9)	1 (0.6)
非感染性膀胱炎	1 (1.7)	0	1 (0.6)
耳および迷路障害	0	9 (8.3)	9 (5.4)
回転性めまい	0	3 (2.8)	3 (1.8)

表 9　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(58 例)	(108 例)	(166 例)
耳痛	0	2 (1.9)	2 (1.2)
聴力低下	0	2 (1.9)	2 (1.2)
耳の障害	0	1 (0.9)	1 (0.6)
耳鳴	0	1 (0.9)	1 (0.6)
耳不快感	0	1 (0.9)	1 (0.6)
生殖系および乳房障害	3 (5.2)	6 (5.6)	9 (5.4)
良性前立腺肥大症	0	2 (1.9)	2 (1.2)
乳房痛	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
閉経期症状	0	1 (0.9)	1 (0.6)
月経過多	1 (1.7)	0	1 (0.6)
骨盤痛	0	1 (0.9)	1 (0.6)
陰嚢痛	0	1 (0.9)	1 (0.6)
乳房血腫	1 (1.7)	0	1 (0.6)
心臓障害	4 (6.9)	4 (3.7)	8 (4.8)
頻脈	2 (3.4)	1 (0.9)	3 (1.8)
動悸	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
うっ血性心不全	0	1 (0.9)	1 (0.6)
洞性頻脈	1 (1.7)	0	1 (0.6)

表 9　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(58 例)	(108 例)	(166 例)
三尖弁閉鎖不全症	0	1 (0.9)	1 (0.6)
心室性期外収縮	0	1 (0.9)	1 (0.6)
拡張機能障害	1 (1.7)	0	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.7)	7 (6.5)	8 (4.8)
転倒	0	4 (3.7)	4 (2.4)
外傷性骨折	0	3 (2.8)	3 (1.8)
処置による疼痛	0	2 (1.9)	2 (1.2)
裂傷	0	1 (0.9)	1 (0.6)
靭帯捻挫	0	1 (0.9)	1 (0.6)
硬膜下血腫	0	1 (0.9)	1 (0.6)
挫傷	0	1 (0.9)	1 (0.6)
処置後合併症	1 (1.7)	0	1 (0.6)
皮膚擦過傷	0	1 (0.9)	1 (0.6)
肝胆道系障害	1 (1.7)	5 (4.6)	6 (3.6)
高ビリルビン血症	1 (1.7)	2 (1.9)	3 (1.8)
胆嚢炎	0	1 (0.9)	1 (0.6)
胆石症	0	1 (0.9)	1 (0.6)
黄疸	0	1 (0.9)	1 (0.6)

表 9　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(58 例)	(108 例)	(166 例)
肝障害	0	1 (0.9)	1 (0.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (3.4)	2 (1.9)	4 (2.4)
基底細胞癌	0	1 (0.9)	1 (0.6)
乳癌	1 (1.7)	0	1 (0.6)
メラノサイト性母斑	1 (1.7)	0	1 (0.6)
転移部痛	0	1 (0.9)	1 (0.6)
免疫系障害	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
季節性アレルギー	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
内分泌障害	1 (1.7)	0	1 (0.6)
副腎機能不全	1 (1.7)	0	1 (0.6)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 10　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(68 例)	(142 例)	(210 例)
有害事象	65 (95.6)	138 (97.2)	203 (96.7)
胃腸障害	47 (69.1)	94 (66.2)	141 (67.1)
下痢	27 (39.7)	54 (38.0)	81 (38.6)
悪心	13 (19.1)	21 (14.8)	34 (16.2)
便秘	11 (16.2)	21 (14.8)	32 (15.2)
口内炎	9 (13.2)	13 (9.2)	22 (10.5)
嘔吐	1 (1.5)	15 (10.6)	16 (7.6)
上腹部痛	4 (5.9)	7 (4.9)	11 (5.2)
腹痛	3 (4.4)	7 (4.9)	10 (4.8)
腹部膨満	2 (2.9)	5 (3.5)	7 (3.3)
口内乾燥	2 (2.9)	5 (3.5)	7 (3.3)
嚥下障害	1 (1.5)	5 (3.5)	6 (2.9)
胃食道逆流性疾患	2 (2.9)	3 (2.1)	5 (2.4)
口腔内潰瘍形成	2 (2.9)	3 (2.1)	5 (2.4)
胃炎	1 (1.5)	3 (2.1)	4 (1.9)
下腹部痛	1 (1.5)	2 (1.4)	3 (1.4)
歯痛	0	3 (2.1)	3 (1.4)
消化不良	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.0)

表 10　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(68 例)	(142 例)	(210 例)
歯肉痛	2 (2.9)	0	2 (1.0)
痔核	0	2 (1.4)	2 (1.0)
食道炎	2 (2.9)	0	2 (1.0)
口腔内痛	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.0)
腹部不快感	0	1 (0.7)	1 (0.5)
裂肛	0	1 (0.7)	1 (0.5)
アフタ性口内炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
呼気臭	1 (1.5)	0	1 (0.5)
口唇炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
慢性胃炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
おくび	0	1 (0.7)	1 (0.5)
舌炎	1 (1.5)	0	1 (0.5)
舌痛	1 (1.5)	0	1 (0.5)
裂孔ヘルニア	0	1 (0.7)	1 (0.5)
嚥下痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)
食道痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)
歯周病	0	1 (0.7)	1 (0.5)
肛門周囲痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)

表 10　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(68 例)	(142 例)	(210 例)
小腸閉塞	0	1 (0.7)	1 (0.5)
痔出血	0	1 (0.7)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	41 (60.3)	92 (64.8)	133 (63.3)
皮膚乾燥	14 (20.6)	38 (26.8)	52 (24.8)
発疹	13 (19.1)	36 (25.4)	49 (23.3)
そう痒症	8 (11.8)	24 (16.9)	32 (15.2)
ざ瘡様皮膚炎	7 (10.3)	9 (6.3)	16 (7.6)
斑状丘疹状皮疹	4 (5.9)	10 (7.0)	14 (6.7)
皮膚亀裂	6 (8.8)	6 (4.2)	12 (5.7)
爪の障害	3 (4.4)	6 (4.2)	9 (4.3)
ざ瘡	1 (1.5)	6 (4.2)	7 (3.3)
脱毛症	3 (4.4)	4 (2.8)	7 (3.3)
紅斑	2 (2.9)	2 (1.4)	4 (1.9)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (1.5)	3 (2.1)	4 (1.9)
皮膚剥脱	2 (2.9)	2 (1.4)	4 (1.9)
爪線状隆起	0	4 (2.8)	4 (1.9)
斑状皮疹	2 (2.9)	1 (0.7)	3 (1.4)
皮膚潰瘍	1 (1.5)	2 (1.4)	3 (1.4)

表 10　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(68 例)	(142 例)	(210 例)
爪破損	1 (1.5)	2 (1.4)	3 (1.4)
寝汗	2 (2.9)	0	2 (1.0)
紅斑性皮疹	2 (2.9)	0	2 (1.0)
丘疹性皮疹	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.0)
そう痒性皮疹	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.0)
日光角化症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
褥瘡性潰瘍	0	1 (0.7)	1 (0.5)
皮膚嚢腫	0	1 (0.7)	1 (0.5)
接触性皮膚炎	1 (1.5)	0	1 (0.5)
斑状出血	0	1 (0.7)	1 (0.5)
湿疹	0	1 (0.7)	1 (0.5)
多形紅斑	1 (1.5)	0	1 (0.5)
皮下出血	0	1 (0.7)	1 (0.5)
毛質異常	0	1 (0.7)	1 (0.5)
多汗症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
過角化	0	1 (0.7)	1 (0.5)
斑	1 (1.5)	0	1 (0.5)
爪変色	1 (1.5)	0	1 (0.5)

表 10　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(68 例)	(142 例)	(210 例)
爪甲離床症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
皮膚疼痛	1 (1.5)	0	1 (0.5)
光線過敏性反応	1 (1.5)	0	1 (0.5)
皮膚変色	1 (1.5)	0	1 (0.5)
皮膚反応	1 (1.5)	0	1 (0.5)
蕁麻疹	1 (1.5)	0	1 (0.5)
内方発育毛	1 (1.5)	0	1 (0.5)
爪痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)
爪床障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	37 (54.4)	63 (44.4)	100 (47.6)
爪囲炎	11 (16.2)	21 (14.8)	32 (15.2)
鼻咽頭炎	7 (10.3)	14 (9.9)	21 (10.0)
尿路感染	3 (4.4)	10 (7.0)	13 (6.2)
上気道感染	5 (7.4)	7 (4.9)	12 (5.7)
結膜炎	3 (4.4)	3 (2.1)	6 (2.9)
肺炎	1 (1.5)	4 (2.8)	5 (2.4)
肺感染	1 (1.5)	3 (2.1)	4 (1.9)
皮膚真菌感染	2 (2.9)	1 (0.7)	3 (1.4)

表 10　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(68 例)	(142 例)	(210 例)
胃腸炎	0	3 (2.1)	3 (1.4)
歯肉炎	1 (1.5)	2 (1.4)	3 (1.4)
インフルエンザ	1 (1.5)	2 (1.4)	3 (1.4)
副鼻腔炎	0	3 (2.1)	3 (1.4)
ウイルス性上気道感染	0	3 (2.1)	3 (1.4)
細菌性尿路感染	0	3 (2.1)	3 (1.4)
膀胱炎	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.0)
眼感染	0	2 (1.4)	2 (1.0)
皮膚感染	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.0)
気管支炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
蜂巣炎	1 (1.5)	0	1 (0.5)
サイトメガロウイルス感染	0	1 (0.7)	1 (0.5)
耳感染	0	1 (0.7)	1 (0.5)
毛包炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
帯状疱疹	1 (1.5)	0	1 (0.5)
麦粒腫	1 (1.5)	0	1 (0.5)
喉頭炎	1 (1.5)	0	1 (0.5)
下気道感染	0	1 (0.7)	1 (0.5)

表 10　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(68 例)	(142 例)	(210 例)
口腔カンジダ症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
中耳炎	1 (1.5)	0	1 (0.5)
歯周炎	1 (1.5)	0	1 (0.5)
咽頭炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
膿疱性皮疹	0	1 (0.7)	1 (0.5)
鼻炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
敗血症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
足部白癬	0	1 (0.7)	1 (0.5)
扁桃炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
外陰部腟カンジダ症	1 (1.5)	0	1 (0.5)
細菌性上気道感染	0	1 (0.7)	1 (0.5)
感染性小腸結腸炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
細菌性副鼻腔炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
爪感染	1 (1.5)	0	1 (0.5)
細菌性腟炎	1 (1.5)	0	1 (0.5)
気道感染	0	1 (0.7)	1 (0.5)
口腔ヘルペス	1 (1.5)	0	1 (0.5)
咽頭膿瘍	0	1 (0.7)	1 (0.5)

表 10　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(68 例)	(142 例)	(210 例)
筋骨格系および結合組織障害	33 (48.5)	47 (33.1)	80 (38.1)
背部痛	11 (16.2)	14 (9.9)	25 (11.9)
関節痛	7 (10.3)	11 (7.7)	18 (8.6)
筋骨格痛	8 (11.8)	7 (4.9)	15 (7.1)
四肢痛	10 (14.7)	4 (2.8)	14 (6.7)
筋痙縮	4 (5.9)	7 (4.9)	11 (5.2)
頚部痛	4 (5.9)	6 (4.2)	10 (4.8)
筋骨格系胸痛	2 (2.9)	7 (4.9)	9 (4.3)
筋肉痛	2 (2.9)	4 (2.8)	6 (2.9)
骨痛	1 (1.5)	4 (2.8)	5 (2.4)
筋力低下	1 (1.5)	2 (1.4)	3 (1.4)
筋骨格硬直	2 (2.9)	1 (0.7)	3 (1.4)
関節腫脹	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.0)
四肢不快感	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.0)
筋攣縮	1 (1.5)	0	1 (0.5)
ミオパチー	0	1 (0.7)	1 (0.5)
関節周囲炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
滑液嚢腫	0	1 (0.7)	1 (0.5)

表 10　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(68 例)	(142 例)	(210 例)
筋膜疼痛症候群	0	1 (0.7)	1 (0.5)
椎間板突出	0	1 (0.7)	1 (0.5)
軟骨石灰化症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	28 (41.2)	52 (36.6)	80 (38.1)
咳嗽	7 (10.3)	18 (12.7)	25 (11.9)
呼吸困難	6 (8.8)	9 (6.3)	15 (7.1)
肺塞栓症	6 (8.8)	4 (2.8)	10 (4.8)
鼻漏	3 (4.4)	6 (4.2)	9 (4.3)
口腔咽頭痛	2 (2.9)	7 (4.9)	9 (4.3)
鼻出血	2 (2.9)	4 (2.8)	6 (2.9)
湿性咳嗽	1 (1.5)	5 (3.5)	6 (2.9)
発声障害	1 (1.5)	4 (2.8)	5 (2.4)
労作性呼吸困難	1 (1.5)	3 (2.1)	4 (1.9)
鼻乾燥	0	4 (2.8)	4 (1.9)
しゃっくり	1 (1.5)	2 (1.4)	3 (1.4)
鼻閉	1 (1.5)	2 (1.4)	3 (1.4)
間質性肺疾患	0	2 (1.4)	2 (1.0)
鼻の炎症	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.0)

表 10　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(68 例)	(142 例)	(210 例)
呼吸時疼痛	2 (2.9)	0	2 (1.0)
胸水	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.0)
誤嚥性肺炎	2 (2.9)	0	2 (1.0)
肺臓炎	0	2 (1.4)	2 (1.0)
アレルギー性鼻炎	2 (2.9)	0	2 (1.0)
くしゃみ	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.0)
カタル	1 (1.5)	0	1 (0.5)
喀血	0	1 (0.7)	1 (0.5)
低酸素症	1 (1.5)	0	1 (0.5)
咽頭潰瘍	0	1 (0.7)	1 (0.5)
胸膜炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
肺水腫	0	1 (0.7)	1 (0.5)
咽喉絞扼感	1 (1.5)	0	1 (0.5)
喘鳴	0	1 (0.7)	1 (0.5)
上気道の炎症	1 (1.5)	0	1 (0.5)
気道うっ血	1 (1.5)	0	1 (0.5)
咽頭紅斑	0	1 (0.7)	1 (0.5)
気管支分泌増加	1 (1.5)	0	1 (0.5)

表 10　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(68 例)	(142 例)	(210 例)
咽頭の炎症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
肺痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	28 (41.2)	49 (34.5)	77 (36.7)
疲労	14 (20.6)	18 (12.7)	32 (15.2)
末梢性浮腫	9 (13.2)	8 (5.6)	17 (8.1)
無力症	1 (1.5)	10 (7.0)	11 (5.2)
発熱	4 (5.9)	6 (4.2)	10 (4.8)
インフルエンザ様疾患	4 (5.9)	2 (1.4)	6 (2.9)
歩行障害	2 (2.9)	2 (1.4)	4 (1.9)
悪寒	2 (2.9)	1 (0.7)	3 (1.4)
非心臓性胸痛	2 (2.9)	1 (0.7)	3 (1.4)
倦怠感	0	2 (1.4)	2 (1.0)
浮腫	0	2 (1.4)	2 (1.0)
乾燥症	0	2 (1.4)	2 (1.0)
医薬品副作用	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.0)
胸部不快感	1 (1.5)	0	1 (0.5)
薬剤離脱症候群	0	1 (0.7)	1 (0.5)
顔面浮腫	0	1 (0.7)	1 (0.5)

表 10　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(68 例)	(142 例)	(210 例)
注射部位内出血	0	1 (0.7)	1 (0.5)
注射部位出血	1 (1.5)	0	1 (0.5)
局所腫脹	1 (1.5)	0	1 (0.5)
末梢腫脹	0	1 (0.7)	1 (0.5)
注入部位反応	0	1 (0.7)	1 (0.5)
臨床検査	19 (27.9)	44 (31.0)	63 (30.0)
血小板数減少	5 (7.4)	15 (10.6)	20 (9.5)
白血球数減少	2 (2.9)	14 (9.9)	16 (7.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.9)	13 (9.2)	15 (7.1)
好中球数減少	0	14 (9.9)	14 (6.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.9)	10 (7.0)	12 (5.7)
心電図ＱＴ延長	6 (8.8)	5 (3.5)	11 (5.2)
体重減少	3 (4.4)	2 (1.4)	5 (2.4)
血中クレアチニン増加	3 (4.4)	1 (0.7)	4 (1.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.5)	2 (1.4)	3 (1.4)
血中ビリルビン増加	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2 (1.4)	2 (1.0)
駆出率減少	0	2 (1.4)	2 (1.0)

表 10　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(68 例)	(142 例)	(210 例)
アミラーゼ増加	0	1 (0.7)	1 (0.5)
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.7)	1 (0.5)
国際標準比増加	0	1 (0.7)	1 (0.5)
尿中白血球陽性	0	1 (0.7)	1 (0.5)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.7)	1 (0.5)
トロポニン増加	1 (1.5)	0	1 (0.5)
呼吸音異常	0	1 (0.7)	1 (0.5)
クレブシエラ検査陽性	0	1 (0.7)	1 (0.5)
神経系障害	18 (26.5)	34 (23.9)	52 (24.8)
頭痛	8 (11.8)	12 (8.5)	20 (9.5)
浮動性めまい	6 (8.8)	5 (3.5)	11 (5.2)
味覚異常	2 (2.9)	3 (2.1)	5 (2.4)
錯感覚	4 (5.9)	1 (0.7)	5 (2.4)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (2.9)	2 (1.4)	4 (1.9)
感覚鈍麻	0	3 (2.1)	3 (1.4)
振戦	0	3 (2.1)	3 (1.4)
脳梗塞	0	2 (1.4)	2 (1.0)
末梢性ニューロパチー	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.0)

表 10　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(68 例)	(142 例)	(210 例)
失神寸前の状態	0	2 (1.4)	2 (1.0)
失語症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
脳出血	1 (1.5)	0	1 (0.5)
構語障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)
頭部不快感	0	1 (0.7)	1 (0.5)
知覚過敏	1 (1.5)	0	1 (0.5)
記憶障害	1 (1.5)	0	1 (0.5)
精神的機能障害	1 (1.5)	0	1 (0.5)
片頭痛	1 (1.5)	0	1 (0.5)
神経系障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)
神経痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)
麻痺	0	1 (0.7)	1 (0.5)
坐骨神経痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)
一過性脳虚血発作	0	1 (0.7)	1 (0.5)
視野欠損	0	1 (0.7)	1 (0.5)
声帯麻痺	0	1 (0.7)	1 (0.5)
肋間神経痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)
第 7 脳神経麻痺	0	1 (0.7)	1 (0.5)

表 10　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(68 例)	(142 例)	(210 例)
代謝および栄養障害	16 (23.5)	31 (21.8)	47 (22.4)
食欲減退	9 (13.2)	20 (14.1)	29 (13.8)
脱水	3 (4.4)	2 (1.4)	5 (2.4)
高カリウム血症	2 (2.9)	2 (1.4)	4 (1.9)
低カルシウム血症	2 (2.9)	2 (1.4)	4 (1.9)
低ナトリウム血症	2 (2.9)	2 (1.4)	4 (1.9)
高血糖	0	3 (2.1)	3 (1.4)
低アルブミン血症	0	3 (2.1)	3 (1.4)
低マグネシウム血症	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.0)
成長障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)
高マグネシウム血症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
食欲亢進	1 (1.5)	0	1 (0.5)
眼障害	13 (19.1)	25 (17.6)	38 (18.1)
眼乾燥	3 (4.4)	8 (5.6)	11 (5.2)
霧視	2 (2.9)	6 (4.2)	8 (3.8)
白内障	3 (4.4)	3 (2.1)	6 (2.9)
眼瞼炎	0	2 (1.4)	2 (1.0)
眼刺激	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.0)

表 10　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(68 例)	(142 例)	(210 例)
眼痛	0	2 (1.4)	2 (1.0)
眼瞼浮腫	0	2 (1.4)	2 (1.0)
流涙増加	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.0)
羞明	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.0)
失明	0	1 (0.7)	1 (0.5)
結膜出血	0	1 (0.7)	1 (0.5)
アレルギー性結膜炎	1 (1.5)	0	1 (0.5)
上強膜炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
緑内障	1 (1.5)	0	1 (0.5)
角膜炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
黄斑浮腫	0	1 (0.7)	1 (0.5)
夜盲	0	1 (0.7)	1 (0.5)
眼充血	0	1 (0.7)	1 (0.5)
眼窩周囲浮腫	1 (1.5)	0	1 (0.5)
網膜出血	0	1 (0.7)	1 (0.5)
視力低下	1 (1.5)	0	1 (0.5)
視力障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)
硝子体浮遊物	0	1 (0.7)	1 (0.5)

表 10　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(68 例)	(142 例)	(210 例)
眼の異物感	1 (1.5)	0	1 (0.5)
結膜弛緩症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	11 (16.2)	25 (17.6)	36 (17.1)
貧血	7 (10.3)	13 (9.2)	20 (9.5)
血小板減少症	2 (2.9)	9 (6.3)	11 (5.2)
好中球減少症	2 (2.9)	8 (5.6)	10 (4.8)
白血球減少症	0	3 (2.1)	3 (1.4)
内出血発生の増加傾向	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.0)
脾臓梗塞	0	1 (0.7)	1 (0.5)
血管障害	11 (16.2)	11 (7.7)	22 (10.5)
深部静脈血栓症	2 (2.9)	6 (4.2)	8 (3.8)
高血圧	4 (5.9)	0	4 (1.9)
ほてり	2 (2.9)	1 (0.7)	3 (1.4)
静脈炎	0	2 (1.4)	2 (1.0)
大動脈狭窄	1 (1.5)	0	1 (0.5)
動脈血栓症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
低血圧	1 (1.5)	0	1 (0.5)
血液量減少性ショック	1 (1.5)	0	1 (0.5)

表 10　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(68 例)	(142 例)	(210 例)
頚静脈血栓症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
骨盤静脈血栓症	1 (1.5)	0	1 (0.5)
表在性血栓性静脈炎	1 (1.5)	0	1 (0.5)
精神障害	6 (8.8)	12 (8.5)	18 (8.6)
不眠症	2 (2.9)	9 (6.3)	11 (5.2)
錯乱状態	0	2 (1.4)	2 (1.0)
素行障害を伴う適応障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)
うつ病	1 (1.5)	0	1 (0.5)
幻覚	1 (1.5)	0	1 (0.5)
易刺激性	1 (1.5)	0	1 (0.5)
落ち着きのなさ	1 (1.5)	0	1 (0.5)
腎および尿路障害	3 (4.4)	12 (8.5)	15 (7.1)
排尿困難	0	6 (4.2)	6 (2.9)
頻尿	0	4 (2.8)	4 (1.9)
血尿	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.0)
腎結石症	1 (1.5)	0	1 (0.5)
蛋白尿	1 (1.5)	0	1 (0.5)
尿失禁	0	1 (0.7)	1 (0.5)

表 10　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(68 例)	(142 例)	(210 例)
尿閉	0	1 (0.7)	1 (0.5)
尿路痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)
腎機能障害	1 (1.5)	0	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	3 (4.4)	11 (7.7)	14 (6.7)
転倒	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.0)
靭帯捻挫	0	2 (1.4)	2 (1.0)
外傷性骨折	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.0)
損傷	0	1 (0.7)	1 (0.5)
裂傷	0	1 (0.7)	1 (0.5)
挫傷	0	1 (0.7)	1 (0.5)
熱傷	0	1 (0.7)	1 (0.5)
眼外傷	0	1 (0.7)	1 (0.5)
気管出血	0	1 (0.7)	1 (0.5)
皮膚擦過傷	1 (1.5)	0	1 (0.5)
アレルギー性輸血反応	0	1 (0.7)	1 (0.5)
放射線壊死	0	1 (0.7)	1 (0.5)
心臓障害	6 (8.8)	5 (3.5)	11 (5.2)
洞性頻脈	1 (1.5)	2 (1.4)	3 (1.4)

表 10　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(68 例)	(142 例)	(210 例)
動悸	2 (2.9)	0	2 (1.0)
上室性頻脈	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.0)
期外収縮	0	1 (0.7)	1 (0.5)
僧帽弁逸脱	0	1 (0.7)	1 (0.5)
頻脈	1 (1.5)	0	1 (0.5)
頻脈性不整脈	1 (1.5)	0	1 (0.5)
収縮機能障害	1 (1.5)	0	1 (0.5)
耳および迷路障害	1 (1.5)	8 (5.6)	9 (4.3)
耳鳴	1 (1.5)	5 (3.5)	6 (2.9)
聴覚障害	0	2 (1.4)	2 (1.0)
難聴	0	1 (0.7)	1 (0.5)
回転性めまい	0	1 (0.7)	1 (0.5)
聴力低下	0	1 (0.7)	1 (0.5)
耳不快感	1 (1.5)	0	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	3 (4.4)	3 (2.1)	6 (2.9)
バルトリン嚢腫	1 (1.5)	0	1 (0.5)
乳房痛	1 (1.5)	0	1 (0.5)
骨盤痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)

表 10　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(68 例)	(142 例)	(210 例)
前立腺炎	1 (1.5)	0	1 (0.5)
腟出血	0	1 (0.7)	1 (0.5)
外陰腟痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)
肝胆道系障害	0	2 (1.4)	2 (1.0)
肝腫大	0	1 (0.7)	1 (0.5)
薬物性肝障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)
内分泌障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)
クッシング様症状	0	1 (0.7)	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.5)	0	1 (0.5)
脂漏性角化症	1 (1.5)	0	1 (0.5)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 11　　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(9 例)	(36 例)	(45 例)
有害事象	9 (100.0)	33 (91.7)	42 (93.3)
皮膚および皮下組織障害	5 (55.6)	27 (75.0)	32 (71.1)
発疹	3 (33.3)	11 (30.6)	14 (31.1)
皮膚乾燥	2 (22.2)	11 (30.6)	13 (28.9)
ざ瘡様皮膚炎	1 (11.1)	6 (16.7)	7 (15.6)
そう痒症	1 (11.1)	5 (13.9)	6 (13.3)
斑状丘疹状皮疹	1 (11.1)	4 (11.1)	5 (11.1)
脱毛症	0	2 (5.6)	2 (4.4)
爪線状隆起	0	2 (5.6)	2 (4.4)
湿疹	0	1 (2.8)	1 (2.2)
皮下出血	0	1 (2.8)	1 (2.2)
爪の障害	0	1 (2.8)	1 (2.2)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	1 (2.8)	1 (2.2)
皮膚亀裂	0	1 (2.8)	1 (2.2)
皮膚潰瘍	0	1 (2.8)	1 (2.2)
胃腸障害	6 (66.7)	21 (58.3)	27 (60.0)
下痢	4 (44.4)	16 (44.4)	20 (44.4)
口内炎	2 (22.2)	8 (22.2)	10 (22.2)

表 11　　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(9 例)	(36 例)	(45 例)
便秘	3 (33.3)	3 (8.3)	6 (13.3)
悪心	1 (11.1)	3 (8.3)	4 (8.9)
上腹部痛	1 (11.1)	1 (2.8)	2 (4.4)
嘔吐	0	2 (5.6)	2 (4.4)
腹痛	1 (11.1)	0	1 (2.2)
口唇炎	0	1 (2.8)	1 (2.2)
慢性胃炎	0	1 (2.8)	1 (2.2)
口内乾燥	0	1 (2.8)	1 (2.2)
嚥下障害	0	1 (2.8)	1 (2.2)
胃食道逆流性疾患	0	1 (2.8)	1 (2.2)
痔核	0	1 (2.8)	1 (2.2)
歯周病	0	1 (2.8)	1 (2.2)
感染症および寄生虫症	5 (55.6)	21 (58.3)	26 (57.8)
爪囲炎	2 (22.2)	13 (36.1)	15 (33.3)
鼻咽頭炎	2 (22.2)	8 (22.2)	10 (22.2)
上気道感染	1 (11.1)	2 (5.6)	3 (6.7)
結膜炎	0	2 (5.6)	2 (4.4)
膀胱炎	1 (11.1)	1 (2.8)	2 (4.4)

表 11　　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(9 例)	(36 例)	(45 例)
胃腸炎	0	2 (5.6)	2 (4.4)
耳感染	0	1 (2.8)	1 (2.2)
眼感染	0	1 (2.8)	1 (2.2)
毛包炎	0	1 (2.8)	1 (2.2)
歯肉炎	0	1 (2.8)	1 (2.2)
麦粒腫	1 (11.1)	0	1 (2.2)
インフルエンザ	0	1 (2.8)	1 (2.2)
咽頭炎	0	1 (2.8)	1 (2.2)
肺炎	0	1 (2.8)	1 (2.2)
皮膚感染	0	1 (2.8)	1 (2.2)
細菌性上気道感染	0	1 (2.8)	1 (2.2)
感染性小腸結腸炎	0	1 (2.8)	1 (2.2)
肺感染	0	1 (2.8)	1 (2.2)
臨床検査	5 (55.6)	19 (52.8)	24 (53.3)
血小板数減少	3 (33.3)	9 (25.0)	12 (26.7)
白血球数減少	1 (11.1)	10 (27.8)	11 (24.4)
好中球数減少	0	10 (27.8)	10 (22.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	6 (16.7)	6 (13.3)

表 11　　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(9 例)	(36 例)	(45 例)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (11.1)	4 (11.1)	5 (11.1)
心電図ＱＴ延長	2 (22.2)	1 (2.8)	3 (6.7)
血中クレアチニン増加	1 (11.1)	1 (2.8)	2 (4.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	2 (5.6)	2 (4.4)
アミラーゼ増加	0	1 (2.8)	1 (2.2)
血中ビリルビン増加	0	1 (2.8)	1 (2.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (2.8)	1 (2.2)
体重減少	1 (11.1)	0	1 (2.2)
駆出率減少	0	1 (2.8)	1 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (44.4)	10 (27.8)	14 (31.1)
咳嗽	1 (11.1)	2 (5.6)	3 (6.7)
鼻乾燥	0	2 (5.6)	2 (4.4)
肺塞栓症	0	2 (5.6)	2 (4.4)
発声障害	0	1 (2.8)	1 (2.2)
間質性肺疾患	0	1 (2.8)	1 (2.2)
胸膜炎	0	1 (2.8)	1 (2.2)
誤嚥性肺炎	1 (11.1)	0	1 (2.2)
肺臓炎	0	1 (2.8)	1 (2.2)

表 11　　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(9 例)	(36 例)	(45 例)
咽喉絞扼感	1 (11.1)	0	1 (2.2)
上気道の炎症	1 (11.1)	0	1 (2.2)
咽頭の炎症	0	1 (2.8)	1 (2.2)
口腔咽頭痛	0	1 (2.8)	1 (2.2)
眼障害	2 (22.2)	9 (25.0)	11 (24.4)
霧視	0	3 (8.3)	3 (6.7)
眼瞼炎	0	2 (5.6)	2 (4.4)
眼乾燥	0	2 (5.6)	2 (4.4)
アレルギー性結膜炎	1 (11.1)	0	1 (2.2)
上強膜炎	0	1 (2.8)	1 (2.2)
眼瞼浮腫	0	1 (2.8)	1 (2.2)
角膜炎	0	1 (2.8)	1 (2.2)
流涙増加	0	1 (2.8)	1 (2.2)
黄斑浮腫	0	1 (2.8)	1 (2.2)
羞明	1 (11.1)	0	1 (2.2)
網膜出血	0	1 (2.8)	1 (2.2)
結膜弛緩症	0	1 (2.8)	1 (2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (44.4)	6 (16.7)	10 (22.2)

表 11　　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(9 例)	(36 例)	(45 例)
疲労	2 (22.2)	3 (8.3)	5 (11.1)
発熱	1 (11.1)	3 (8.3)	4 (8.9)
末梢性浮腫	1 (11.1)	0	1 (2.2)
血液およびリンパ系障害	4 (44.4)	4 (11.1)	8 (17.8)
貧血	4 (44.4)	3 (8.3)	7 (15.6)
好中球減少症	0	1 (2.8)	1 (2.2)
代謝および栄養障害	3 (33.3)	5 (13.9)	8 (17.8)
低カルシウム血症	2 (22.2)	1 (2.8)	3 (6.7)
低アルブミン血症	0	2 (5.6)	2 (4.4)
低ナトリウム血症	0	2 (5.6)	2 (4.4)
食欲減退	1 (11.1)	1 (2.8)	2 (4.4)
高血糖	0	1 (2.8)	1 (2.2)
高カリウム血症	1 (11.1)	0	1 (2.2)
神経系障害	1 (11.1)	5 (13.9)	6 (13.3)
頭痛	0	2 (5.6)	2 (4.4)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (11.1)	1 (2.8)	2 (4.4)
脳梗塞	0	1 (2.8)	1 (2.2)
味覚異常	0	1 (2.8)	1 (2.2)

表 11　　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(9 例)	(36 例)	(45 例)
麻痺	0	1 (2.8)	1 (2.2)
失神寸前の状態	0	1 (2.8)	1 (2.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	5 (13.9)	5 (11.1)
関節痛	0	1 (2.8)	1 (2.2)
筋痙縮	0	1 (2.8)	1 (2.2)
四肢痛	0	1 (2.8)	1 (2.2)
関節周囲炎	0	1 (2.8)	1 (2.2)
滑液嚢腫	0	1 (2.8)	1 (2.2)
心臓障害	1 (11.1)	2 (5.6)	3 (6.7)
僧帽弁逸脱	0	1 (2.8)	1 (2.2)
動悸	1 (11.1)	0	1 (2.2)
洞性頻脈	0	1 (2.8)	1 (2.2)
傷害、中毒および処置合併症	0	3 (8.3)	3 (6.7)
挫傷	0	1 (2.8)	1 (2.2)
熱傷	0	1 (2.8)	1 (2.2)
眼外傷	0	1 (2.8)	1 (2.2)
血管障害	0	2 (5.6)	2 (4.4)
深部静脈血栓症	0	1 (2.8)	1 (2.2)

表 11　　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(9 例)	(36 例)	(45 例)
ほてり	0	1 (2.8)	1 (2.2)
精神障害	0	1 (2.8)	1 (2.2)
不眠症	0	1 (2.8)	1 (2.2)
腎および尿路障害	0	1 (2.8)	1 (2.2)
血尿	0	1 (2.8)	1 (2.2)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 12　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(59 例)	(106 例)	(165 例)
有害事象	56 (94.9)	105 (99.1)	161 (97.6)
胃腸障害	41 (69.5)	73 (68.9)	114 (69.1)
下痢	23 (39.0)	38 (35.8)	61 (37.0)
悪心	12 (20.3)	18 (17.0)	30 (18.2)
便秘	8 (13.6)	18 (17.0)	26 (15.8)
嘔吐	1 (1.7)	13 (12.3)	14 (8.5)
口内炎	7 (11.9)	5 (4.7)	12 (7.3)
腹痛	2 (3.4)	7 (6.6)	9 (5.5)
上腹部痛	3 (5.1)	6 (5.7)	9 (5.5)
腹部膨満	2 (3.4)	5 (4.7)	7 (4.2)
口内乾燥	2 (3.4)	4 (3.8)	6 (3.6)
嚥下障害	1 (1.7)	4 (3.8)	5 (3.0)
口腔内潰瘍形成	2 (3.4)	3 (2.8)	5 (3.0)
胃炎	1 (1.7)	3 (2.8)	4 (2.4)
胃食道逆流性疾患	2 (3.4)	2 (1.9)	4 (2.4)
下腹部痛	1 (1.7)	2 (1.9)	3 (1.8)
歯痛	0	3 (2.8)	3 (1.8)
消化不良	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)

表 12　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(59 例)	(106 例)	(165 例)
歯肉痛	2 (3.4)	0	2 (1.2)
食道炎	2 (3.4)	0	2 (1.2)
口腔内痛	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
腹部不快感	0	1 (0.9)	1 (0.6)
裂肛	0	1 (0.9)	1 (0.6)
アフタ性口内炎	0	1 (0.9)	1 (0.6)
呼気臭	1 (1.7)	0	1 (0.6)
おくび	0	1 (0.9)	1 (0.6)
舌炎	1 (1.7)	0	1 (0.6)
舌痛	1 (1.7)	0	1 (0.6)
痔核	0	1 (0.9)	1 (0.6)
裂孔ヘルニア	0	1 (0.9)	1 (0.6)
嚥下痛	0	1 (0.9)	1 (0.6)
食道痛	0	1 (0.9)	1 (0.6)
肛門周囲痛	0	1 (0.9)	1 (0.6)
小腸閉塞	0	1 (0.9)	1 (0.6)
痔出血	0	1 (0.9)	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	36 (61.0)	65 (61.3)	101 (61.2)

表 12　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(59 例)	(106 例)	(165 例)
皮膚乾燥	12 (20.3)	27 (25.5)	39 (23.6)
発疹	10 (16.9)	25 (23.6)	35 (21.2)
そう痒症	7 (11.9)	19 (17.9)	26 (15.8)
皮膚亀裂	6 (10.2)	5 (4.7)	11 (6.7)
ざ瘡様皮膚炎	6 (10.2)	3 (2.8)	9 (5.5)
斑状丘疹状皮疹	3 (5.1)	6 (5.7)	9 (5.5)
爪の障害	3 (5.1)	5 (4.7)	8 (4.8)
ざ瘡	1 (1.7)	6 (5.7)	7 (4.2)
脱毛症	3 (5.1)	2 (1.9)	5 (3.0)
紅斑	2 (3.4)	2 (1.9)	4 (2.4)
皮膚剥脱	2 (3.4)	2 (1.9)	4 (2.4)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (1.7)	2 (1.9)	3 (1.8)
斑状皮疹	2 (3.4)	1 (0.9)	3 (1.8)
爪破損	1 (1.7)	2 (1.9)	3 (1.8)
寝汗	2 (3.4)	0	2 (1.2)
紅斑性皮疹	2 (3.4)	0	2 (1.2)
丘疹性皮疹	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
そう痒性皮疹	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)

表 12　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(59 例)	(106 例)	(165 例)
皮膚潰瘍	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
爪線状隆起	0	2 (1.9)	2 (1.2)
日光角化症	0	1 (0.9)	1 (0.6)
褥瘡性潰瘍	0	1 (0.9)	1 (0.6)
皮膚嚢腫	0	1 (0.9)	1 (0.6)
接触性皮膚炎	1 (1.7)	0	1 (0.6)
斑状出血	0	1 (0.9)	1 (0.6)
多形紅斑	1 (1.7)	0	1 (0.6)
毛質異常	0	1 (0.9)	1 (0.6)
多汗症	0	1 (0.9)	1 (0.6)
過角化	0	1 (0.9)	1 (0.6)
斑	1 (1.7)	0	1 (0.6)
爪変色	1 (1.7)	0	1 (0.6)
爪甲離床症	0	1 (0.9)	1 (0.6)
皮膚疼痛	1 (1.7)	0	1 (0.6)
光線過敏性反応	1 (1.7)	0	1 (0.6)
皮膚変色	1 (1.7)	0	1 (0.6)
皮膚反応	1 (1.7)	0	1 (0.6)

表 12　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(59 例)	(106 例)	(165 例)
蕁麻疹	1 (1.7)	0	1 (0.6)
内方発育毛	1 (1.7)	0	1 (0.6)
爪痛	0	1 (0.9)	1 (0.6)
爪床障害	0	1 (0.9)	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	33 (55.9)	42 (39.6)	75 (45.5)
背部痛	11 (18.6)	14 (13.2)	25 (15.2)
関節痛	7 (11.9)	10 (9.4)	17 (10.3)
筋骨格痛	8 (13.6)	7 (6.6)	15 (9.1)
四肢痛	10 (16.9)	3 (2.8)	13 (7.9)
筋痙縮	4 (6.8)	6 (5.7)	10 (6.1)
頚部痛	4 (6.8)	6 (5.7)	10 (6.1)
筋骨格系胸痛	2 (3.4)	7 (6.6)	9 (5.5)
筋肉痛	2 (3.4)	4 (3.8)	6 (3.6)
骨痛	1 (1.7)	4 (3.8)	5 (3.0)
筋力低下	1 (1.7)	2 (1.9)	3 (1.8)
筋骨格硬直	2 (3.4)	1 (0.9)	3 (1.8)
関節腫脹	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
四肢不快感	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)

表 12　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(59 例)	(106 例)	(165 例)
筋攣縮	1 (1.7)	0	1 (0.6)
ミオパチー	0	1 (0.9)	1 (0.6)
筋膜疼痛症候群	0	1 (0.9)	1 (0.6)
椎間板突出	0	1 (0.9)	1 (0.6)
軟骨石灰化症	0	1 (0.9)	1 (0.6)
感染症および寄生虫症	32 (54.2)	42 (39.6)	74 (44.8)
爪囲炎	9 (15.3)	8 (7.5)	17 (10.3)
尿路感染	3 (5.1)	10 (9.4)	13 (7.9)
鼻咽頭炎	5 (8.5)	6 (5.7)	11 (6.7)
上気道感染	4 (6.8)	5 (4.7)	9 (5.5)
結膜炎	3 (5.1)	1 (0.9)	4 (2.4)
肺炎	1 (1.7)	3 (2.8)	4 (2.4)
皮膚真菌感染	2 (3.4)	1 (0.9)	3 (1.8)
副鼻腔炎	0	3 (2.8)	3 (1.8)
ウイルス性上気道感染	0	3 (2.8)	3 (1.8)
細菌性尿路感染	0	3 (2.8)	3 (1.8)
肺感染	1 (1.7)	2 (1.9)	3 (1.8)
歯肉炎	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)

表 12　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(59 例)	(106 例)	(165 例)
インフルエンザ	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
気管支炎	0	1 (0.9)	1 (0.6)
蜂巣炎	1 (1.7)	0	1 (0.6)
サイトメガロウイルス感染	0	1 (0.9)	1 (0.6)
眼感染	0	1 (0.9)	1 (0.6)
胃腸炎	0	1 (0.9)	1 (0.6)
帯状疱疹	1 (1.7)	0	1 (0.6)
喉頭炎	1 (1.7)	0	1 (0.6)
下気道感染	0	1 (0.9)	1 (0.6)
口腔カンジダ症	0	1 (0.9)	1 (0.6)
中耳炎	1 (1.7)	0	1 (0.6)
歯周炎	1 (1.7)	0	1 (0.6)
膿疱性皮疹	0	1 (0.9)	1 (0.6)
鼻炎	0	1 (0.9)	1 (0.6)
敗血症	0	1 (0.9)	1 (0.6)
皮膚感染	1 (1.7)	0	1 (0.6)
足部白癬	0	1 (0.9)	1 (0.6)
扁桃炎	0	1 (0.9)	1 (0.6)

表 12　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(59 例)	(106 例)	(165 例)
外陰部腟カンジダ症	1 (1.7)	0	1 (0.6)
細菌性副鼻腔炎	0	1 (0.9)	1 (0.6)
爪感染	1 (1.7)	0	1 (0.6)
細菌性腟炎	1 (1.7)	0	1 (0.6)
気道感染	0	1 (0.9)	1 (0.6)
口腔ヘルペス	1 (1.7)	0	1 (0.6)
咽頭膿瘍	0	1 (0.9)	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	24 (40.7)	43 (40.6)	67 (40.6)
疲労	12 (20.3)	15 (14.2)	27 (16.4)
末梢性浮腫	8 (13.6)	8 (7.5)	16 (9.7)
無力症	1 (1.7)	10 (9.4)	11 (6.7)
インフルエンザ様疾患	4 (6.8)	2 (1.9)	6 (3.6)
発熱	3 (5.1)	3 (2.8)	6 (3.6)
歩行障害	2 (3.4)	2 (1.9)	4 (2.4)
悪寒	2 (3.4)	1 (0.9)	3 (1.8)
非心臓性胸痛	2 (3.4)	1 (0.9)	3 (1.8)
倦怠感	0	2 (1.9)	2 (1.2)
浮腫	0	2 (1.9)	2 (1.2)

表 12　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(59 例)	(106 例)	(165 例)
乾燥症	0	2 (1.9)	2 (1.2)
医薬品副作用	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
胸部不快感	1 (1.7)	0	1 (0.6)
薬剤離脱症候群	0	1 (0.9)	1 (0.6)
顔面浮腫	0	1 (0.9)	1 (0.6)
注射部位内出血	0	1 (0.9)	1 (0.6)
注射部位出血	1 (1.7)	0	1 (0.6)
局所腫脹	1 (1.7)	0	1 (0.6)
末梢腫脹	0	1 (0.9)	1 (0.6)
注入部位反応	0	1 (0.9)	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	24 (40.7)	42 (39.6)	66 (40.0)
咳嗽	6 (10.2)	16 (15.1)	22 (13.3)
呼吸困難	6 (10.2)	9 (8.5)	15 (9.1)
鼻漏	3 (5.1)	6 (5.7)	9 (5.5)
肺塞栓症	6 (10.2)	2 (1.9)	8 (4.8)
口腔咽頭痛	2 (3.4)	6 (5.7)	8 (4.8)
鼻出血	2 (3.4)	4 (3.8)	6 (3.6)
湿性咳嗽	1 (1.7)	5 (4.7)	6 (3.6)

表 12　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(59 例)	(106 例)	(165 例)
発声障害	1 (1.7)	3 (2.8)	4 (2.4)
労作性呼吸困難	1 (1.7)	3 (2.8)	4 (2.4)
しゃっくり	1 (1.7)	2 (1.9)	3 (1.8)
鼻閉	1 (1.7)	2 (1.9)	3 (1.8)
鼻乾燥	0	2 (1.9)	2 (1.2)
鼻の炎症	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
呼吸時疼痛	2 (3.4)	0	2 (1.2)
胸水	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
アレルギー性鼻炎	2 (3.4)	0	2 (1.2)
くしゃみ	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
カタル	1 (1.7)	0	1 (0.6)
喀血	0	1 (0.9)	1 (0.6)
低酸素症	1 (1.7)	0	1 (0.6)
間質性肺疾患	0	1 (0.9)	1 (0.6)
咽頭潰瘍	0	1 (0.9)	1 (0.6)
誤嚥性肺炎	1 (1.7)	0	1 (0.6)
肺臓炎	0	1 (0.9)	1 (0.6)
肺水腫	0	1 (0.9)	1 (0.6)

表 12　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(59 例)	(106 例)	(165 例)
喘鳴	0	1 (0.9)	1 (0.6)
気道うっ血	1 (1.7)	0	1 (0.6)
咽頭紅斑	0	1 (0.9)	1 (0.6)
気管支分泌増加	1 (1.7)	0	1 (0.6)
肺痛	0	1 (0.9)	1 (0.6)
神経系障害	17 (28.8)	29 (27.4)	46 (27.9)
頭痛	8 (13.6)	10 (9.4)	18 (10.9)
浮動性めまい	6 (10.2)	5 (4.7)	11 (6.7)
錯感覚	4 (6.8)	1 (0.9)	5 (3.0)
味覚異常	2 (3.4)	2 (1.9)	4 (2.4)
感覚鈍麻	0	3 (2.8)	3 (1.8)
振戦	0	3 (2.8)	3 (1.8)
末梢性ニューロパチー	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
失語症	0	1 (0.9)	1 (0.6)
脳出血	1 (1.7)	0	1 (0.6)
脳梗塞	0	1 (0.9)	1 (0.6)
構語障害	0	1 (0.9)	1 (0.6)

表 12　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(59 例)	(106 例)	(165 例)
頭部不快感	0	1 (0.9)	1 (0.6)
知覚過敏	1 (1.7)	0	1 (0.6)
記憶障害	1 (1.7)	0	1 (0.6)
精神的機能障害	1 (1.7)	0	1 (0.6)
片頭痛	1 (1.7)	0	1 (0.6)
神経系障害	0	1 (0.9)	1 (0.6)
神経痛	0	1 (0.9)	1 (0.6)
失神寸前の状態	0	1 (0.9)	1 (0.6)
坐骨神経痛	0	1 (0.9)	1 (0.6)
一過性脳虚血発作	0	1 (0.9)	1 (0.6)
視野欠損	0	1 (0.9)	1 (0.6)
声帯麻痺	0	1 (0.9)	1 (0.6)
肋間神経痛	0	1 (0.9)	1 (0.6)
第７脳神経麻痺	0	1 (0.9)	1 (0.6)
臨床検査	14 (23.7)	25 (23.6)	39 (23.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.4)	7 (6.6)	9 (5.5)
心電図ＱＴ延長	4 (6.8)	4 (3.8)	8 (4.8)
血小板数減少	2 (3.4)	6 (5.7)	8 (4.8)

表 12　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(59 例)	(106 例)	(165 例)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.7)	6 (5.7)	7 (4.2)
白血球数減少	1 (1.7)	4 (3.8)	5 (3.0)
好中球数減少	0	4 (3.8)	4 (2.4)
体重減少	2 (3.4)	2 (1.9)	4 (2.4)
血中クレアチニン増加	2 (3.4)	0	2 (1.2)
血中ビリルビン増加	1 (1.7)	0	1 (0.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.9)	1 (0.6)
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.9)	1 (0.6)
国際標準比増加	0	1 (0.9)	1 (0.6)
尿中白血球陽性	0	1 (0.9)	1 (0.6)
駆出率減少	0	1 (0.9)	1 (0.6)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.9)	1 (0.6)
トロポニン増加	1 (1.7)	0	1 (0.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.7)	0	1 (0.6)
呼吸音異常	0	1 (0.9)	1 (0.6)
クレブシエラ検査陽性	0	1 (0.9)	1 (0.6)
代謝および栄養障害	13 (22.0)	26 (24.5)	39 (23.6)
食欲減退	8 (13.6)	19 (17.9)	27 (16.4)

表 12　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(59 例)	(106 例)	(165 例)
脱水	3 (5.1)	2 (1.9)	5 (3.0)
高カリウム血症	1 (1.7)	2 (1.9)	3 (1.8)
高血糖	0	2 (1.9)	2 (1.2)
低マグネシウム血症	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
低ナトリウム血症	2 (3.4)	0	2 (1.2)
成長障害	0	1 (0.9)	1 (0.6)
高マグネシウム血症	0	1 (0.9)	1 (0.6)
低アルブミン血症	0	1 (0.9)	1 (0.6)
低カルシウム血症	0	1 (0.9)	1 (0.6)
食欲亢進	1 (1.7)	0	1 (0.6)
血液およびリンパ系障害	7 (11.9)	21 (19.8)	28 (17.0)
貧血	3 (5.1)	10 (9.4)	13 (7.9)
血小板減少症	2 (3.4)	9 (8.5)	11 (6.7)
好中球減少症	2 (3.4)	7 (6.6)	9 (5.5)
白血球減少症	0	3 (2.8)	3 (1.8)
内出血発生の増加傾向	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
脾臓梗塞	0	1 (0.9)	1 (0.6)
眼障害	11 (18.6)	16 (15.1)	27 (16.4)

表 12　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(59 例)	(106 例)	(165 例)
眼乾燥	3 (5.1)	6 (5.7)	9 (5.5)
白内障	3 (5.1)	3 (2.8)	6 (3.6)
霧視	2 (3.4)	3 (2.8)	5 (3.0)
眼刺激	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
眼痛	0	2 (1.9)	2 (1.2)
失明	0	1 (0.9)	1 (0.6)
結膜出血	0	1 (0.9)	1 (0.6)
眼瞼浮腫	0	1 (0.9)	1 (0.6)
緑内障	1 (1.7)	0	1 (0.6)
流涙増加	1 (1.7)	0	1 (0.6)
夜盲	0	1 (0.9)	1 (0.6)
眼充血	0	1 (0.9)	1 (0.6)
眼窩周囲浮腫	1 (1.7)	0	1 (0.6)
羞明	0	1 (0.9)	1 (0.6)
視力低下	1 (1.7)	0	1 (0.6)
視力障害	0	1 (0.9)	1 (0.6)
硝子体浮遊物	0	1 (0.9)	1 (0.6)
眼の異物感	1 (1.7)	0	1 (0.6)

表 12　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(59 例)	(106 例)	(165 例)
血管障害	11 (18.6)	9 (8.5)	20 (12.1)
深部静脈血栓症	2 (3.4)	5 (4.7)	7 (4.2)
高血圧	4 (6.8)	0	4 (2.4)
静脈炎	0	2 (1.9)	2 (1.2)
ほてり	2 (3.4)	0	2 (1.2)
大動脈狭窄	1 (1.7)	0	1 (0.6)
動脈血栓症	0	1 (0.9)	1 (0.6)
低血圧	1 (1.7)	0	1 (0.6)
血液量減少性ショック	1 (1.7)	0	1 (0.6)
頚静脈血栓症	0	1 (0.9)	1 (0.6)
骨盤静脈血栓症	1 (1.7)	0	1 (0.6)
表在性血栓性静脈炎	1 (1.7)	0	1 (0.6)
精神障害	6 (10.2)	11 (10.4)	17 (10.3)
不眠症	2 (3.4)	8 (7.5)	10 (6.1)
錯乱状態	0	2 (1.9)	2 (1.2)
素行障害を伴う適応障害	0	1 (0.9)	1 (0.6)
うつ病	1 (1.7)	0	1 (0.6)
幻覚	1 (1.7)	0	1 (0.6)

表 12　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(59 例)	(106 例)	(165 例)
易刺激性	1 (1.7)	0	1 (0.6)
落ち着きのなさ	1 (1.7)	0	1 (0.6)
腎および尿路障害	3 (5.1)	11 (10.4)	14 (8.5)
排尿困難	0	6 (5.7)	6 (3.6)
頻尿	0	4 (3.8)	4 (2.4)
血尿	1 (1.7)	0	1 (0.6)
腎結石症	1 (1.7)	0	1 (0.6)
蛋白尿	1 (1.7)	0	1 (0.6)
尿失禁	0	1 (0.9)	1 (0.6)
尿閉	0	1 (0.9)	1 (0.6)
尿路痛	0	1 (0.9)	1 (0.6)
腎機能障害	1 (1.7)	0	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	3 (5.1)	8 (7.5)	11 (6.7)
転倒	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
靭帯捻挫	0	2 (1.9)	2 (1.2)
外傷性骨折	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
損傷	0	1 (0.9)	1 (0.6)
裂傷	0	1 (0.9)	1 (0.6)

表 12　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(59 例)	(106 例)	(165 例)
気管出血	0	1 (0.9)	1 (0.6)
皮膚擦過傷	1 (1.7)	0	1 (0.6)
アレルギー性輸血反応	0	1 (0.9)	1 (0.6)
放射線壊死	0	1 (0.9)	1 (0.6)
耳および迷路障害	1 (1.7)	8 (7.5)	9 (5.5)
耳鳴	1 (1.7)	5 (4.7)	6 (3.6)
聴覚障害	0	2 (1.9)	2 (1.2)
難聴	0	1 (0.9)	1 (0.6)
回転性めまい	0	1 (0.9)	1 (0.6)
聴力低下	0	1 (0.9)	1 (0.6)
耳不快感	1 (1.7)	0	1 (0.6)
心臓障害	5 (8.5)	3 (2.8)	8 (4.8)
洞性頻脈	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
上室性頻脈	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
期外収縮	0	1 (0.9)	1 (0.6)
動悸	1 (1.7)	0	1 (0.6)
頻脈	1 (1.7)	0	1 (0.6)
頻脈性不整脈	1 (1.7)	0	1 (0.6)

表 12　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(59 例)	(106 例)	(165 例)
収縮機能障害	1 (1.7)	0	1 (0.6)
生殖系および乳房障害	3 (5.1)	3 (2.8)	6 (3.6)
バルトリン嚢腫	1 (1.7)	0	1 (0.6)
乳房痛	1 (1.7)	0	1 (0.6)
骨盤痛	0	1 (0.9)	1 (0.6)
前立腺炎	1 (1.7)	0	1 (0.6)
腟出血	0	1 (0.9)	1 (0.6)
外陰腟痛	0	1 (0.9)	1 (0.6)
肝胆道系障害	0	2 (1.9)	2 (1.2)
肝腫大	0	1 (0.9)	1 (0.6)
薬物性肝障害	0	1 (0.9)	1 (0.6)
内分泌障害	0	1 (0.9)	1 (0.6)
クッシング様症状	0	1 (0.9)	1 (0.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.7)	0	1 (0.6)
脂漏性角化症	1 (1.7)	0	1 (0.6)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 13　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
有害事象	125 (96.9)	276 (97.9)	401 (97.6)
胃腸障害	90 (69.8)	197 (69.9)	287 (69.8)
下痢	55 (42.6)	119 (42.2)	174 (42.3)
悪心	20 (15.5)	49 (17.4)	69 (16.8)
便秘	20 (15.5)	42 (14.9)	62 (15.1)
口内炎	17 (13.2)	32 (11.3)	49 (11.9)
嘔吐	5 (3.9)	34 (12.1)	39 (9.5)
上腹部痛	7 (5.4)	16 (5.7)	23 (5.6)
腹痛	7 (5.4)	13 (4.6)	20 (4.9)
口内乾燥	5 (3.9)	15 (5.3)	20 (4.9)
消化不良	3 (2.3)	7 (2.5)	10 (2.4)
嚥下障害	2 (1.6)	8 (2.8)	10 (2.4)
胃食道逆流性疾患	3 (2.3)	7 (2.5)	10 (2.4)
口腔内潰瘍形成	2 (1.6)	6 (2.1)	8 (1.9)
腹部膨満	2 (1.6)	5 (1.8)	7 (1.7)
胃炎	2 (1.6)	3 (1.1)	5 (1.2)
腹部不快感	0	4 (1.4)	4 (1.0)
痔核	1 (0.8)	3 (1.1)	4 (1.0)

表 13　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
下腹部痛	1 (0.8)	2 (0.7)	3 (0.7)
アフタ性口内炎	1 (0.8)	2 (0.7)	3 (0.7)
口唇炎	1 (0.8)	2 (0.7)	3 (0.7)
齲歯	0	3 (1.1)	3 (0.7)
食道炎	2 (1.6)	1 (0.4)	3 (0.7)
口腔内痛	2 (1.6)	1 (0.4)	3 (0.7)
歯周病	1 (0.8)	2 (0.7)	3 (0.7)
歯痛	0	3 (1.1)	3 (0.7)
心窩部不快感	0	3 (1.1)	3 (0.7)
腹水	0	2 (0.7)	2 (0.5)
慢性胃炎	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
おくび	0	2 (0.7)	2 (0.5)
歯肉痛	2 (1.6)	0	2 (0.5)
舌痛	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
嚥下痛	0	2 (0.7)	2 (0.5)
食道痛	0	2 (0.7)	2 (0.5)
肛門周囲痛	0	2 (0.7)	2 (0.5)
裂肛	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 13　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
呼気臭	1 (0.8)	0	1 (0.2)
便意切迫	1 (0.8)	0	1 (0.2)
放屁	0	1 (0.4)	1 (0.2)
胃潰瘍	1 (0.8)	0	1 (0.2)
舌炎	1 (0.8)	0	1 (0.2)
裂孔ヘルニア	0	1 (0.4)	1 (0.2)
単径ヘルニア	0	1 (0.4)	1 (0.2)
唾液管閉塞	0	1 (0.4)	1 (0.2)
小腸閉塞	0	1 (0.4)	1 (0.2)
舌血腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
口腔知覚不全	0	1 (0.4)	1 (0.2)
下部消化管出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
口唇びらん	0	1 (0.4)	1 (0.2)
痔出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腹部ヘルニア	1 (0.8)	0	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	78 (60.5)	186 (66.0)	264 (64.2)
発疹	27 (20.9)	71 (25.2)	98 (23.8)
皮膚乾燥	27 (20.9)	68 (24.1)	95 (23.1)

表 13　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
そう痒症	13 (10.1)	44 (15.6)	57 (13.9)
ざ瘡様皮膚炎	11 (8.5)	17 (6.0)	28 (6.8)
皮膚亀裂	10 (7.8)	14 (5.0)	24 (5.8)
斑状丘疹状皮疹	5 (3.9)	18 (6.4)	23 (5.6)
脱毛症	4 (3.1)	10 (3.5)	14 (3.4)
爪の障害	4 (3.1)	9 (3.2)	13 (3.2)
紅斑	5 (3.9)	6 (2.1)	11 (2.7)
爪破損	1 (0.8)	10 (3.5)	11 (2.7)
ざ瘡	1 (0.8)	8 (2.8)	9 (2.2)
皮膚剥脱	3 (2.3)	3 (1.1)	6 (1.5)
爪変色	1 (0.8)	4 (1.4)	5 (1.2)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.8)	4 (1.4)	5 (1.2)
爪線状隆起	0	5 (1.8)	5 (1.2)
寝汗	4 (3.1)	0	4 (1.0)
丘疹性皮疹	1 (0.8)	3 (1.1)	4 (1.0)
蕁麻疹	2 (1.6)	2 (0.7)	4 (1.0)
皮膚炎	0	3 (1.1)	3 (0.7)
湿疹	0	3 (1.1)	3 (0.7)

表 13　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
皮膚疼痛	2 (1.6)	1 (0.4)	3 (0.7)
斑状皮疹	2 (1.6)	1 (0.4)	3 (0.7)
そう痒性皮疹	1 (0.8)	2 (0.7)	3 (0.7)
皮膚潰瘍	1 (0.8)	2 (0.7)	3 (0.7)
褥瘡性潰瘍	0	2 (0.7)	2 (0.5)
斑状出血	0	2 (0.7)	2 (0.5)
皮下出血	0	2 (0.7)	2 (0.5)
毛髪障害	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
毛質異常	0	2 (0.7)	2 (0.5)
多汗症	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
嵌入爪	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
紅斑性皮疹	2 (1.6)	0	2 (0.5)
黄色板腫	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
爪甲脱落症	0	2 (0.7)	2 (0.5)
爪毒性	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
日光角化症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚嚢腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
接触性皮膚炎	1 (0.8)	0	1 (0.2)

表 13　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (0.4)	1 (0.2)
多形紅斑	1 (0.8)	0	1 (0.2)
過角化	0	1 (0.4)	1 (0.2)
多毛症	1 (0.8)	0	1 (0.2)
斑	1 (0.8)	0	1 (0.2)
爪ジストロフィー	0	1 (0.4)	1 (0.2)
爪甲離床症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
丘疹	0	1 (0.4)	1 (0.2)
類天疱瘡	0	1 (0.4)	1 (0.2)
光線過敏性反応	1 (0.8)	0	1 (0.2)
紫斑	0	1 (0.4)	1 (0.2)
全身性皮疹	1 (0.8)	0	1 (0.2)
皮膚萎縮	0	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚変色	1 (0.8)	0	1 (0.2)
皮膚障害	1 (0.8)	0	1 (0.2)
皮膚色素過剰	0	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚反応	1 (0.8)	0	1 (0.2)
毛細血管拡張症	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 13　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
爪床圧痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
全身性そう痒症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
内方発育毛	1 (0.8)	0	1 (0.2)
中毒性皮疹	0	1 (0.4)	1 (0.2)
爪床の炎症	1 (0.8)	0	1 (0.2)
爪痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
爪床障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚感作	0	1 (0.4)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	71 (55.0)	141 (50.0)	212 (51.6)
爪囲炎	20 (15.5)	52 (18.4)	72 (17.5)
鼻咽頭炎	11 (8.5)	24 (8.5)	35 (8.5)
上気道感染	10 (7.8)	20 (7.1)	30 (7.3)
尿路感染	7 (5.4)	17 (6.0)	24 (5.8)
肺炎	5 (3.9)	11 (3.9)	16 (3.9)
結膜炎	6 (4.7)	6 (2.1)	12 (2.9)
気管支炎	2 (1.6)	6 (2.1)	8 (1.9)
インフルエンザ	4 (3.1)	4 (1.4)	8 (1.9)
咽頭炎	0	8 (2.8)	8 (1.9)

表 13　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
膀胱炎	1 (0.8)	6 (2.1)	7 (1.7)
ウイルス性上気道感染	1 (0.8)	6 (2.1)	7 (1.7)
膿疱性皮疹	1 (0.8)	5 (1.8)	6 (1.5)
副鼻腔炎	1 (0.8)	5 (1.8)	6 (1.5)
細菌性尿路感染	1 (0.8)	5 (1.8)	6 (1.5)
帯状疱疹	2 (1.6)	3 (1.1)	5 (1.2)
毛包炎	1 (0.8)	3 (1.1)	4 (1.0)
胃腸炎	1 (0.8)	3 (1.1)	4 (1.0)
肺感染	1 (0.8)	3 (1.1)	4 (1.0)
蜂巣炎	3 (2.3)	0	3 (0.7)
皮膚真菌感染	2 (1.6)	1 (0.4)	3 (0.7)
歯肉炎	1 (0.8)	2 (0.7)	3 (0.7)
鼻炎	0	3 (1.1)	3 (0.7)
足部白癬	0	3 (1.1)	3 (0.7)
口腔ヘルペス	2 (1.6)	1 (0.4)	3 (0.7)
眼感染	0	2 (0.7)	2 (0.5)
口腔カンジダ症	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
歯周炎	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)

表 13　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
皮膚感染	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
ウイルス感染	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
細菌性上気道感染	0	2 (0.7)	2 (0.5)
細菌性肺炎	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
爪感染	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
虫垂炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
気管支肺炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
サイトメガロウイルス感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
耳感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
単純ヘルペス	0	1 (0.4)	1 (0.2)
麦粒腫	1 (0.8)	0	1 (0.2)
喉頭炎	1 (0.8)	0	1 (0.2)
下気道感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
外耳炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
中耳炎	1 (0.8)	0	1 (0.2)
敗血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
扁桃炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
歯膿瘍	1 (0.8)	0	1 (0.2)

表 13　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
気管炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
尿道炎	1 (0.8)	0	1 (0.2)
外陰部炎	1 (0.8)	0	1 (0.2)
外陰部腟カンジダ症	1 (0.8)	0	1 (0.2)
四肢膿瘍	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ヘリコバクター感染	1 (0.8)	0	1 (0.2)
無症候性細菌尿	0	1 (0.4)	1 (0.2)
感染性小腸結腸炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
サルモネラ性敗血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
細菌性副鼻腔炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
細菌感染	1 (0.8)	0	1 (0.2)
ウイルス性気道感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
細菌性腟炎	1 (0.8)	0	1 (0.2)
気道感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
細菌性下気道感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
外陰腟真菌感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ブドウ球菌皮膚感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
咽頭膿瘍	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 13　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	55 (42.6)	118 (41.8)	173 (42.1)
咳嗽	18 (14.0)	39 (13.8)	57 (13.9)
呼吸困難	13 (10.1)	21 (7.4)	34 (8.3)
肺塞栓症	8 (6.2)	9 (3.2)	17 (4.1)
湿性咳嗽	3 (2.3)	12 (4.3)	15 (3.6)
鼻漏	6 (4.7)	8 (2.8)	14 (3.4)
口腔咽頭痛	3 (2.3)	10 (3.5)	13 (3.2)
鼻出血	4 (3.1)	8 (2.8)	12 (2.9)
労作性呼吸困難	3 (2.3)	8 (2.8)	11 (2.7)
喀血	3 (2.3)	6 (2.1)	9 (2.2)
アレルギー性鼻炎	2 (1.6)	7 (2.5)	9 (2.2)
発声障害	1 (0.8)	6 (2.1)	7 (1.7)
鼻閉	1 (0.8)	6 (2.1)	7 (1.7)
低酸素症	2 (1.6)	4 (1.4)	6 (1.5)
間質性肺疾患	1 (0.8)	5 (1.8)	6 (1.5)
鼻乾燥	2 (1.6)	4 (1.4)	6 (1.5)
胸水	3 (2.3)	3 (1.1)	6 (1.5)
しゃっくり	2 (1.6)	3 (1.1)	5 (1.2)

表 13　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
誤嚥性肺炎	2 (1.6)	3 (1.1)	5 (1.2)
肺臓炎	0	5 (1.8)	5 (1.2)
気胸	1 (0.8)	4 (1.4)	5 (1.2)
肺痛	4 (3.1)	1 (0.4)	5 (1.2)
鼻の炎症	1 (0.8)	2 (0.7)	3 (0.7)
喘鳴	1 (0.8)	2 (0.7)	3 (0.7)
呼吸時疼痛	2 (1.6)	0	2 (0.5)
胸膜痛	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
呼吸不全	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
くしゃみ	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
上気道の炎症	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
誤嚥	0	1 (0.4)	1 (0.2)
喘息	1 (0.8)	0	1 (0.2)
気管支痙攣	0	1 (0.4)	1 (0.2)
カタル	1 (0.8)	0	1 (0.2)
息詰まり	0	1 (0.4)	1 (0.2)
咽喉乾燥	0	1 (0.4)	1 (0.2)
喉頭痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 13　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
鼻閉塞	0	1 (0.4)	1 (0.2)
咽頭出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
咽頭潰瘍	0	1 (0.4)	1 (0.2)
胸膜炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
自然気胸	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肺水腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ラ音	0	1 (0.4)	1 (0.2)
呼吸窮迫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
頻呼吸	1 (0.8)	0	1 (0.2)
咽喉刺激感	0	1 (0.4)	1 (0.2)
咽喉絞扼感	1 (0.8)	0	1 (0.2)
気縦隔症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
気道うっ血	1 (0.8)	0	1 (0.2)
副鼻腔不快感	1 (0.8)	0	1 (0.2)
咽頭紅斑	0	1 (0.4)	1 (0.2)
鼻粘膜障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
気管支分泌増加	1 (0.8)	0	1 (0.2)
咽頭の炎症	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 13　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
器質化肺炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
上気道咳症候群	1 (0.8)	0	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	52 (40.3)	104 (36.9)	156 (38.0)
背部痛	19 (14.7)	33 (11.7)	52 (12.7)
関節痛	9 (7.0)	25 (8.9)	34 (8.3)
筋骨格痛	14 (10.9)	16 (5.7)	30 (7.3)
筋痙縮	6 (4.7)	18 (6.4)	24 (5.8)
四肢痛	12 (9.3)	12 (4.3)	24 (5.8)
頚部痛	6 (4.7)	13 (4.6)	19 (4.6)
筋骨格系胸痛	2 (1.6)	14 (5.0)	16 (3.9)
筋肉痛	4 (3.1)	11 (3.9)	15 (3.6)
骨痛	3 (2.3)	5 (1.8)	8 (1.9)
筋力低下	1 (0.8)	5 (1.8)	6 (1.5)
関節腫脹	2 (1.6)	2 (0.7)	4 (1.0)
側腹部痛	2 (1.6)	1 (0.4)	3 (0.7)
変形性関節症	0	3 (1.1)	3 (0.7)
筋骨格硬直	2 (1.6)	1 (0.4)	3 (0.7)
病的骨折	0	2 (0.7)	2 (0.5)

表 13　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
関節周囲炎	0	2 (0.7)	2 (0.5)
四肢不快感	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
外骨腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肛径部痛	1 (0.8)	0	1 (0.2)
筋攣縮	1 (0.8)	0	1 (0.2)
ミオパチー	0	1 (0.4)	1 (0.2)
骨粗鬆症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
顎痛	1 (0.8)	0	1 (0.2)
滑液嚢腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
運動性低下	0	1 (0.4)	1 (0.2)
筋膜疼痛症候群	0	1 (0.4)	1 (0.2)
骨減少症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
椎間板突出	0	1 (0.4)	1 (0.2)
筋骨格不快感	0	1 (0.4)	1 (0.2)
後天性鉤爪趾	0	1 (0.4)	1 (0.2)
軟骨石灰化症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
顎骨壊死	0	1 (0.4)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	52 (40.3)	103 (36.5)	155 (37.7)

表 13　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
疲労	21 (16.3)	36 (12.8)	57 (13.9)
末梢性浮腫	14 (10.9)	19 (6.7)	33 (8.0)
無力症	11 (8.5)	20 (7.1)	31 (7.5)
発熱	7 (5.4)	15 (5.3)	22 (5.4)
乾燥症	4 (3.1)	6 (2.1)	10 (2.4)
インフルエンザ様疾患	4 (3.1)	5 (1.8)	9 (2.2)
歩行障害	2 (1.6)	6 (2.1)	8 (1.9)
非心臓性胸痛	2 (1.6)	6 (2.1)	8 (1.9)
悪寒	2 (1.6)	1 (0.4)	3 (0.7)
倦怠感	0	3 (1.1)	3 (0.7)
限局性浮腫	0	3 (1.1)	3 (0.7)
医薬品副作用	1 (0.8)	2 (0.7)	3 (0.7)
薬剤離脱症候群	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
顔面浮腫	0	2 (0.7)	2 (0.5)
冷感	0	2 (0.7)	2 (0.5)
注射部位内出血	0	2 (0.7)	2 (0.5)
浮腫	0	2 (0.7)	2 (0.5)
胸部不快感	1 (0.8)	0	1 (0.2)

表 13　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
注射部位血腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
注射部位出血	1 (0.8)	0	1 (0.2)
局所腫脹	1 (0.8)	0	1 (0.2)
疼痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
乳頭炎	1 (0.8)	0	1 (0.2)
末梢腫脹	0	1 (0.4)	1 (0.2)
カテーテル留置部位疼痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
注入部位反応	0	1 (0.4)	1 (0.2)
早期満腹	1 (0.8)	0	1 (0.2)
臨床検査	30 (23.3)	110 (39.0)	140 (34.1)
血小板数減少	11 (8.5)	36 (12.8)	47 (11.4)
白血球数減少	2 (1.6)	29 (10.3)	31 (7.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.3)	24 (8.5)	27 (6.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.6)	24 (8.5)	26 (6.3)
好中球数減少	0	25 (8.9)	25 (6.1)
心電図ＱＴ延長	7 (5.4)	10 (3.5)	17 (4.1)
血中クレアチニン増加	4 (3.1)	9 (3.2)	13 (3.2)
体重減少	4 (3.1)	7 (2.5)	11 (2.7)

表 13　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (1.6)	9 (3.2)	11 (2.7)
血中ビリルビン増加	2 (1.6)	4 (1.4)	6 (1.5)
呼吸音異常	0	4 (1.4)	4 (1.0)
駆出率減少	0	3 (1.1)	3 (0.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2 (0.7)	2 (0.5)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	1 (0.4)	1 (0.2)
アミラーゼ増加	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血中コレステロール増加	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血中尿素増加	0	1 (0.4)	1 (0.2)
心雑音	0	1 (0.4)	1 (0.2)
フィブリンＤダイマー増加	0	1 (0.4)	1 (0.2)
深吸気量減少	0	1 (0.4)	1 (0.2)
国際標準比増加	0	1 (0.4)	1 (0.2)
リンパ球数減少	0	1 (0.4)	1 (0.2)
乳房撮影異常	0	1 (0.4)	1 (0.2)
尿ｐＨ上昇	0	1 (0.4)	1 (0.2)
網状赤血球数減少	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 13　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
体重増加	0	1 (0.4)	1 (0.2)
尿中白血球陽性	0	1 (0.4)	1 (0.2)
尿比重減少	0	1 (0.4)	1 (0.2)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0	1 (0.4)	1 (0.2)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.4)	1 (0.2)
トロポニン増加	1 (0.8)	0	1 (0.2)
尿量減少	1 (0.8)	0	1 (0.2)
クレブシエラ検査陽性	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肺の理学的検査異常	0	1 (0.4)	1 (0.2)
代謝および栄養障害	33 (25.6)	80 (28.4)	113 (27.5)
食欲減退	19 (14.7)	46 (16.3)	65 (15.8)
低カルシウム血症	4 (3.1)	6 (2.1)	10 (2.4)
脱水	3 (2.3)	6 (2.1)	9 (2.2)
低ナトリウム血症	3 (2.3)	6 (2.1)	9 (2.2)
高カリウム血症	3 (2.3)	3 (1.1)	6 (1.5)
低アルブミン血症	0	6 (2.1)	6 (1.5)
低カリウム血症	4 (3.1)	2 (0.7)	6 (1.5)
低マグネシウム血症	2 (1.6)	4 (1.4)	6 (1.5)

表 13　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
高血糖	0	5 (1.8)	5 (1.2)
低リン酸血症	0	4 (1.4)	4 (1.0)
水分過負荷	0	2 (0.7)	2 (0.5)
高尿酸血症	0	2 (0.7)	2 (0.5)
高リパーゼ血症	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
成長障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
高コレステロール血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
高マグネシウム血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
高ナトリウム血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
食欲亢進	1 (0.8)	0	1 (0.2)
ビタミンD欠乏	0	1 (0.4)	1 (0.2)
神経系障害	33 (25.6)	80 (28.4)	113 (27.5)
頭痛	15 (11.6)	27 (9.6)	42 (10.2)
浮動性めまい	9 (7.0)	11 (3.9)	20 (4.9)
味覚異常	3 (2.3)	6 (2.1)	9 (2.2)
末梢性ニューロパチー	2 (1.6)	6 (2.1)	8 (1.9)
錯感覚	5 (3.9)	1 (0.4)	6 (1.5)
感覚鈍麻	1 (0.8)	4 (1.4)	5 (1.2)

表 13　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (1.6)	3 (1.1)	5 (1.2)
振戦	0	5 (1.8)	5 (1.2)
脳梗塞	0	3 (1.1)	3 (0.7)
脳血管発作	1 (0.8)	2 (0.7)	3 (0.7)
肋間神経痛	0	3 (1.1)	3 (0.7)
失語症	0	2 (0.7)	2 (0.5)
脳出血	2 (1.6)	0	2 (0.5)
体位性めまい	0	2 (0.7)	2 (0.5)
頭部不快感	0	2 (0.7)	2 (0.5)
記憶障害	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
神経系障害	0	2 (0.7)	2 (0.5)
失神寸前の状態	0	2 (0.7)	2 (0.5)
傾眠	0	2 (0.7)	2 (0.5)
平衡障害	0	2 (0.7)	2 (0.5)
健忘	0	1 (0.4)	1 (0.2)
前兆	1 (0.8)	0	1 (0.2)
異常感覚	0	1 (0.4)	1 (0.2)
構語障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 13　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
塞栓性脳卒中	0	1 (0.4)	1 (0.2)
蟻走感	0	1 (0.4)	1 (0.2)
知覚過敏	1 (0.8)	0	1 (0.2)
精神的機能障害	1 (0.8)	0	1 (0.2)
片頭痛	1 (0.8)	0	1 (0.2)
ミオクローヌス	1 (0.8)	0	1 (0.2)
神経痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
麻痺	0	1 (0.4)	1 (0.2)
ヘルペス後神経痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
坐骨神経痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
感覚障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
失神	0	1 (0.4)	1 (0.2)
一過性脳虚血発作	0	1 (0.4)	1 (0.2)
視野欠損	0	1 (0.4)	1 (0.2)
声帯麻痺	0	1 (0.4)	1 (0.2)
第 7 脳神経麻痺	0	1 (0.4)	1 (0.2)
塞栓性脳梗塞	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 13　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
横隔神経麻痺	0	1 (0.4)	1 (0.2)
脳損傷	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	18 (14.0)	59 (20.9)	77 (18.7)
貧血	9 (7.0)	31 (11.0)	40 (9.7)
血小板減少症	5 (3.9)	17 (6.0)	22 (5.4)
好中球減少症	4 (3.1)	13 (4.6)	17 (4.1)
白血球減少症	2 (1.6)	10 (3.5)	12 (2.9)
リンパ球減少症	1 (0.8)	4 (1.4)	5 (1.2)
内出血発生の増加傾向	1 (0.8)	2 (0.7)	3 (0.7)
鉄欠乏性貧血	0	2 (0.7)	2 (0.5)
播種性血管内凝固	0	1 (0.4)	1 (0.2)
溶血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
脾機能亢進	0	1 (0.4)	1 (0.2)
汎血球減少症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
脾臓梗塞	0	1 (0.4)	1 (0.2)
脾腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
眼障害	21 (16.3)	53 (18.8)	74 (18.0)
眼乾燥	5 (3.9)	18 (6.4)	23 (5.6)

表 13　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
霧視	2 (1.6)	10 (3.5)	12 (2.9)
白内障	3 (2.3)	3 (1.1)	6 (1.5)
眼瞼炎	0	4 (1.4)	4 (1.0)
眼刺激	1 (0.8)	3 (1.1)	4 (1.0)
眼痛	0	4 (1.4)	4 (1.0)
流涙増加	2 (1.6)	2 (0.7)	4 (1.0)
硝子体浮遊物	1 (0.8)	3 (1.1)	4 (1.0)
結膜出血	1 (0.8)	2 (0.7)	3 (0.7)
羞明	1 (0.8)	2 (0.7)	3 (0.7)
視力低下	2 (1.6)	1 (0.4)	3 (0.7)
眼瞼浮腫	0	2 (0.7)	2 (0.5)
角膜炎	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
視力障害	0	2 (0.7)	2 (0.5)
眼そう痒症	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
眼精疲労	0	1 (0.4)	1 (0.2)
失明	0	1 (0.4)	1 (0.2)
アレルギー性結膜炎	1 (0.8)	0	1 (0.2)
複視	1 (0.8)	0	1 (0.2)

表 13　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
上強膜炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
緑内障	1 (0.8)	0	1 (0.2)
黄斑浮腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
夜盲	0	1 (0.4)	1 (0.2)
眼充血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
眼窩周囲浮腫	1 (0.8)	0	1 (0.2)
後嚢部混濁	0	1 (0.4)	1 (0.2)
点状角膜炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
網膜出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
網膜静脈閉塞	1 (0.8)	0	1 (0.2)
硝子体剥離	0	1 (0.4)	1 (0.2)
眼の異物感	1 (0.8)	0	1 (0.2)
眼瞼縁痂皮	0	1 (0.4)	1 (0.2)
結膜弛緩症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
精神障害	12 (9.3)	36 (12.8)	48 (11.7)
不眠症	6 (4.7)	24 (8.5)	30 (7.3)
うつ病	2 (1.6)	3 (1.1)	5 (1.2)
不安	1 (0.8)	3 (1.1)	4 (1.0)

表 13　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
反社会的行動	0	2 (0.7)	2 (0.5)
錯乱状態	0	2 (0.7)	2 (0.5)
譫妄	0	2 (0.7)	2 (0.5)
幻覚	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
素行障害を伴う適応障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
易刺激性	1 (0.8)	0	1 (0.2)
神経過敏	0	1 (0.4)	1 (0.2)
強迫性障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
落ち着きのなさ	1 (0.8)	0	1 (0.2)
血管障害	17 (13.2)	21 (7.4)	38 (9.2)
深部静脈血栓症	4 (3.1)	8 (2.8)	12 (2.9)
高血圧	6 (4.7)	1 (0.4)	7 (1.7)
ほてり	3 (2.3)	3 (1.1)	6 (1.5)
低血圧	2 (1.6)	3 (1.1)	5 (1.2)
静脈炎	0	2 (0.7)	2 (0.5)
大動脈狭窄	1 (0.8)	0	1 (0.2)
動脈血栓症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血液量減少性ショック	1 (0.8)	0	1 (0.2)

表 13　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
頚静脈血栓症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
起立性低血圧	0	1 (0.4)	1 (0.2)
骨盤静脈血栓症	1 (0.8)	0	1 (0.2)
血栓性静脈炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
表在性血栓性静脈炎	1 (0.8)	0	1 (0.2)
腎および尿路障害	6 (4.7)	21 (7.4)	27 (6.6)
排尿困難	1 (0.8)	9 (3.2)	10 (2.4)
頻尿	0	5 (1.8)	5 (1.2)
血尿	1 (0.8)	2 (0.7)	3 (0.7)
尿失禁	1 (0.8)	2 (0.7)	3 (0.7)
尿閉	0	2 (0.7)	2 (0.5)
高窒素血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
尿意切迫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腎結石症	1 (0.8)	0	1 (0.2)
蛋白尿	1 (0.8)	0	1 (0.2)
腎不全	0	1 (0.4)	1 (0.2)
白血球尿	0	1 (0.4)	1 (0.2)
尿路痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 13　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
腎機能障害	1 (0.8)	0	1 (0.2)
非感染性膀胱炎	1 (0.8)	0	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	4 (3.1)	20 (7.1)	24 (5.8)
転倒	1 (0.8)	5 (1.8)	6 (1.5)
外傷性骨折	1 (0.8)	4 (1.4)	5 (1.2)
靭帯捻挫	0	3 (1.1)	3 (0.7)
裂傷	0	2 (0.7)	2 (0.5)
挫傷	0	2 (0.7)	2 (0.5)
処置による疼痛	0	2 (0.7)	2 (0.5)
皮膚擦過傷	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
損傷	0	1 (0.4)	1 (0.2)
硬膜下血腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
放射線性食道炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
術後発熱	0	1 (0.4)	1 (0.2)
熱傷	0	1 (0.4)	1 (0.2)
処置後合併症	1 (0.8)	0	1 (0.2)
眼外傷	0	1 (0.4)	1 (0.2)
気管出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 13　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
アレルギー性輸血反応	0	1 (0.4)	1 (0.2)
放射線壊死	0	1 (0.4)	1 (0.2)
心臓障害	10 (7.8)	10 (3.5)	20 (4.9)
動悸	3 (2.3)	1 (0.4)	4 (1.0)
洞性頻脈	2 (1.6)	2 (0.7)	4 (1.0)
頻脈	3 (2.3)	1 (0.4)	4 (1.0)
上室性頻脈	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
房室ブロック	0	1 (0.4)	1 (0.2)
うっ血性心不全	0	1 (0.4)	1 (0.2)
期外収縮	0	1 (0.4)	1 (0.2)
僧帽弁逸脱	0	1 (0.4)	1 (0.2)
三尖弁閉鎖不全症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
心室性期外収縮	0	1 (0.4)	1 (0.2)
頻脈性不整脈	1 (0.8)	0	1 (0.2)
拡張機能障害	1 (0.8)	0	1 (0.2)
収縮機能障害	1 (0.8)	0	1 (0.2)
耳および迷路障害	1 (0.8)	17 (6.0)	18 (4.4)
耳鳴	1 (0.8)	6 (2.1)	7 (1.7)

表 13　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
回転性めまい	0	4 (1.4)	4 (1.0)
聴力低下	0	3 (1.1)	3 (0.7)
耳痛	0	2 (0.7)	2 (0.5)
聴覚障害	0	2 (0.7)	2 (0.5)
耳不快感	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
難聴	0	1 (0.4)	1 (0.2)
耳の障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	6 (4.7)	11 (3.9)	17 (4.1)
乳房痛	2 (1.6)	1 (0.4)	3 (0.7)
骨盤痛	0	3 (1.1)	3 (0.7)
良性前立腺肥大症	0	2 (0.7)	2 (0.5)
腟出血	0	2 (0.7)	2 (0.5)
バルトリン嚢腫	1 (0.8)	0	1 (0.2)
閉経期症状	0	1 (0.4)	1 (0.2)
月経過多	1 (0.8)	0	1 (0.2)
前立腺炎	1 (0.8)	0	1 (0.2)
陰嚢痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
乳房血腫	1 (0.8)	0	1 (0.2)

表 13　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
外陰腟痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肝胆道系障害	1 (0.8)	9 (3.2)	10 (2.4)
高ビリルビン血症	1 (0.8)	2 (0.7)	3 (0.7)
肝機能異常	0	2 (0.7)	2 (0.5)
胆嚢炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
胆石症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肝腫大	0	1 (0.4)	1 (0.2)
黄疸	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肝障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
薬物性肝障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (2.3)	2 (0.7)	5 (1.2)
基底細胞癌	0	1 (0.4)	1 (0.2)
乳癌	1 (0.8)	0	1 (0.2)
メラノサイト性母斑	1 (0.8)	0	1 (0.2)
転移部痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
脂漏性角化症	1 (0.8)	0	1 (0.2)
内分泌障害	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
副腎機能不全	1 (0.8)	0	1 (0.2)

表 13　　有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
クッシング様症状	0	1 (0.4)	1 (0.2)
免疫系障害	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
季節性アレルギー	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)

MedDRA/J ver 18.0

表 14　　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(12 例)	(68 例)	(80 例)
有害事象	12 (100.0)	65 (95.6)	77 (96.3)
皮膚および皮下組織障害	7 (58.3)	54 (79.4)	61 (76.3)
発疹	4 (33.3)	19 (27.9)	23 (28.8)
皮膚乾燥	2 (16.7)	18 (26.5)	20 (25.0)
ざ瘡様皮膚炎	1 (8.3)	11 (16.2)	12 (15.0)
斑状丘疹状皮疹	1 (8.3)	7 (10.3)	8 (10.0)
そう痒症	1 (8.3)	5 (7.4)	6 (7.5)
脱毛症	0	4 (5.9)	4 (5.0)
皮膚亀裂	1 (8.3)	3 (4.4)	4 (5.0)
爪破損	0	3 (4.4)	3 (3.8)
ざ瘡	0	2 (2.9)	2 (2.5)
紅斑	0	2 (2.9)	2 (2.5)
皮下出血	0	2 (2.9)	2 (2.5)
爪変色	0	2 (2.9)	2 (2.5)
爪の障害	0	2 (2.9)	2 (2.5)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	2 (2.9)	2 (2.5)
丘疹性皮疹	0	2 (2.9)	2 (2.5)
蕁麻疹	1 (8.3)	1 (1.5)	2 (2.5)

表 14　　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(12 例)	(68 例)	(80 例)
爪線状隆起	0	2 (2.9)	2 (2.5)
褥瘡性潰瘍	0	1 (1.5)	1 (1.3)
湿疹	0	1 (1.5)	1 (1.3)
紫斑	0	1 (1.5)	1 (1.3)
皮膚色素過剰	0	1 (1.5)	1 (1.3)
皮膚潰瘍	0	1 (1.5)	1 (1.3)
毛細血管拡張症	0	1 (1.5)	1 (1.3)
爪甲脱落症	0	1 (1.5)	1 (1.3)
中毒性皮疹	0	1 (1.5)	1 (1.3)
胃腸障害	8 (66.7)	45 (66.2)	53 (66.3)
下痢	5 (41.7)	28 (41.2)	33 (41.3)
口内炎	2 (16.7)	17 (25.0)	19 (23.8)
悪心	2 (16.7)	10 (14.7)	12 (15.0)
便秘	4 (33.3)	6 (8.8)	10 (12.5)
嘔吐	0	6 (8.8)	6 (7.5)
上腹部痛	1 (8.3)	2 (2.9)	3 (3.8)
歯周病	1 (8.3)	2 (2.9)	3 (3.8)
口内乾燥	0	2 (2.9)	2 (2.5)

表 14　　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(12 例)	(68 例)	(80 例)
胃食道逆流性疾患	0	2 (2.9)	2 (2.5)
腹痛	1 (8.3)	0	1 (1.3)
口唇炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
慢性胃炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
齲歯	0	1 (1.5)	1 (1.3)
嚥下障害	0	1 (1.5)	1 (1.3)
痔核	0	1 (1.5)	1 (1.3)
口腔知覚不全	0	1 (1.5)	1 (1.3)
下部消化管出血	0	1 (1.5)	1 (1.3)
感染症および寄生虫症	7 (58.3)	44 (64.7)	51 (63.8)
爪囲炎	2 (16.7)	25 (36.8)	27 (33.8)
鼻咽頭炎	2 (16.7)	13 (19.1)	15 (18.8)
咽頭炎	0	7 (10.3)	7 (8.8)
上気道感染	1 (8.3)	5 (7.4)	6 (7.5)
膀胱炎	1 (8.3)	4 (5.9)	5 (6.3)
結膜炎	0	4 (5.9)	4 (5.0)
気管支炎	0	3 (4.4)	3 (3.8)
インフルエンザ	1 (8.3)	2 (2.9)	3 (3.8)

表 14　　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(12 例)	(68 例)	(80 例)
胃腸炎	0	2 (2.9)	2 (2.5)
肺炎	0	2 (2.9)	2 (2.5)
細菌性上気道感染	0	2 (2.9)	2 (2.5)
細菌性肺炎	1 (8.3)	1 (1.5)	2 (2.5)
蜂巣炎	1 (8.3)	0	1 (1.3)
耳感染	0	1 (1.5)	1 (1.3)
眼感染	0	1 (1.5)	1 (1.3)
毛包炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
歯肉炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
帯状疱疹	0	1 (1.5)	1 (1.3)
麦粒腫	1 (8.3)	0	1 (1.3)
外耳炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
歯周炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
鼻炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
皮膚感染	0	1 (1.5)	1 (1.3)
足部白癬	0	1 (1.5)	1 (1.3)
気管炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
感染性小腸結腸炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)

表 14　　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(12 例)	(68 例)	(80 例)
肺感染	0	1 (1.5)	1 (1.3)
口腔ヘルペス	1 (8.3)	0	1 (1.3)
臨床検査	7 (58.3)	40 (58.8)	47 (58.8)
白血球数減少	1 (8.3)	20 (29.4)	21 (26.3)
血小板数減少	4 (33.3)	16 (23.5)	20 (25.0)
好中球数減少	0	12 (17.6)	12 (15.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	9 (13.2)	9 (11.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (8.3)	8 (11.8)	9 (11.3)
心電図ＱＴ延長	2 (16.7)	3 (4.4)	5 (6.3)
体重減少	2 (16.7)	3 (4.4)	5 (6.3)
血中クレアチニン増加	1 (8.3)	2 (2.9)	3 (3.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	3 (4.4)	3 (3.8)
駆出率減少	0	2 (2.9)	2 (2.5)
アミラーゼ増加	0	1 (1.5)	1 (1.3)
血中ビリルビン増加	0	1 (1.5)	1 (1.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (1.5)	1 (1.3)
リンパ球数減少	0	1 (1.5)	1 (1.3)
体重増加	0	1 (1.5)	1 (1.3)

表 14　　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(12 例)	(68 例)	(80 例)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (33.3)	24 (35.3)	28 (35.0)
間質性肺疾患	0	4 (5.9)	4 (5.0)
咳嗽	1 (8.3)	2 (2.9)	3 (3.8)
気胸	0	3 (4.4)	3 (3.8)
アレルギー性鼻炎	0	3 (4.4)	3 (3.8)
鼻乾燥	0	2 (2.9)	2 (2.5)
誤嚥性肺炎	1 (8.3)	1 (1.5)	2 (2.5)
肺塞栓症	0	2 (2.9)	2 (2.5)
上気道の炎症	1 (8.3)	1 (1.5)	2 (2.5)
口腔咽頭痛	0	2 (2.9)	2 (2.5)
発声障害	0	1 (1.5)	1 (1.3)
呼吸困難	0	1 (1.5)	1 (1.3)
鼻出血	0	1 (1.5)	1 (1.3)
喀血	0	1 (1.5)	1 (1.3)
しゃっくり	0	1 (1.5)	1 (1.3)
低酸素症	0	1 (1.5)	1 (1.3)
喉頭痛	0	1 (1.5)	1 (1.3)
咽頭出血	0	1 (1.5)	1 (1.3)

表 14　　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(12 例)	(68 例)	(80 例)
胸膜炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
肺臓炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
咽喉絞扼感	1 (8.3)	0	1 (1.3)
気縦隔症	0	1 (1.5)	1 (1.3)
咽頭の炎症	0	1 (1.5)	1 (1.3)
器質化肺炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (41.7)	19 (27.9)	24 (30.0)
発熱	2 (16.7)	9 (13.2)	11 (13.8)
疲労	2 (16.7)	6 (8.8)	8 (10.0)
末梢性浮腫	1 (8.3)	4 (5.9)	5 (6.3)
顔面浮腫	0	1 (1.5)	1 (1.3)
倦怠感	0	1 (1.5)	1 (1.3)
乾燥症	0	1 (1.5)	1 (1.3)
限局性浮腫	0	1 (1.5)	1 (1.3)
眼障害	3 (25.0)	19 (27.9)	22 (27.5)
眼乾燥	0	5 (7.4)	5 (6.3)
眼瞼炎	0	3 (4.4)	3 (3.8)
霧視	0	3 (4.4)	3 (3.8)

表 14　　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(12 例)	(68 例)	(80 例)
眼痛	0	2 (2.9)	2 (2.5)
羞明	1 (8.3)	1 (1.5)	2 (2.5)
硝子体浮遊物	1 (8.3)	1 (1.5)	2 (2.5)
結膜出血	0	1 (1.5)	1 (1.3)
アレルギー性結膜炎	1 (8.3)	0	1 (1.3)
上強膜炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
眼瞼浮腫	0	1 (1.5)	1 (1.3)
角膜炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
流涙増加	0	1 (1.5)	1 (1.3)
黄斑浮腫	0	1 (1.5)	1 (1.3)
後嚢部混濁	0	1 (1.5)	1 (1.3)
網膜出血	0	1 (1.5)	1 (1.3)
網膜静脈閉塞	1 (8.3)	0	1 (1.3)
硝子体剥離	0	1 (1.5)	1 (1.3)
結膜弛緩症	0	1 (1.5)	1 (1.3)
血液およびリンパ系障害	5 (41.7)	16 (23.5)	21 (26.3)
貧血	4 (33.3)	7 (10.3)	11 (13.8)
白血球減少症	1 (8.3)	5 (7.4)	6 (7.5)

表 14　　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(12 例)	(68 例)	(80 例)
リンパ球減少症	0	4 (5.9)	4 (5.0)
好中球減少症	0	3 (4.4)	3 (3.8)
血小板減少症	0	3 (4.4)	3 (3.8)
播種性血管内凝固	0	1 (1.5)	1 (1.3)
鉄欠乏性貧血	0	1 (1.5)	1 (1.3)
代謝および栄養障害	3 (25.0)	16 (23.5)	19 (23.8)
食欲減退	1 (8.3)	7 (10.3)	8 (10.0)
低カルシウム血症	2 (16.7)	3 (4.4)	5 (6.3)
低アルブミン血症	0	3 (4.4)	3 (3.8)
低ナトリウム血症	0	3 (4.4)	3 (3.8)
高血糖	0	1 (1.5)	1 (1.3)
高カリウム血症	1 (8.3)	0	1 (1.3)
高尿酸血症	0	1 (1.5)	1 (1.3)
低カリウム血症	0	1 (1.5)	1 (1.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	19 (27.9)	19 (23.8)
関節痛	0	5 (7.4)	5 (6.3)
背部痛	0	4 (5.9)	4 (5.0)
筋痙縮	0	2 (2.9)	2 (2.5)

表 14　　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(12 例)	(68 例)	(80 例)
筋肉痛	0	2 (2.9)	2 (2.5)
変形性関節症	0	2 (2.9)	2 (2.5)
病的骨折	0	2 (2.9)	2 (2.5)
関節周囲炎	0	2 (2.9)	2 (2.5)
筋骨格痛	0	1 (1.5)	1 (1.3)
頚部痛	0	1 (1.5)	1 (1.3)
骨粗鬆症	0	1 (1.5)	1 (1.3)
四肢痛	0	1 (1.5)	1 (1.3)
滑液嚢腫	0	1 (1.5)	1 (1.3)
顎骨壊死	0	1 (1.5)	1 (1.3)
神経系障害	1 (8.3)	14 (20.6)	15 (18.8)
頭痛	0	6 (8.8)	6 (7.5)
浮動性めまい	0	3 (4.4)	3 (3.8)
味覚異常	0	3 (4.4)	3 (3.8)
脳梗塞	0	2 (2.9)	2 (2.5)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (8.3)	1 (1.5)	2 (2.5)
肋間神経痛	0	2 (2.9)	2 (2.5)
異常感覚	0	1 (1.5)	1 (1.3)

表 14　　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(12 例)	(68 例)	(80 例)
末梢性ニューロパチー	0	1 (1.5)	1 (1.3)
麻痺	0	1 (1.5)	1 (1.3)
失神寸前の状態	0	1 (1.5)	1 (1.3)
精神障害	0	6 (8.8)	6 (7.5)
不眠症	0	3 (4.4)	3 (3.8)
不安	0	1 (1.5)	1 (1.3)
うつ病	0	1 (1.5)	1 (1.3)
幻覚	0	1 (1.5)	1 (1.3)
傷害、中毒および処置合併症	0	5 (7.4)	5 (6.3)
放射線性食道炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
術後発熱	0	1 (1.5)	1 (1.3)
挫傷	0	1 (1.5)	1 (1.3)
熱傷	0	1 (1.5)	1 (1.3)
眼外傷	0	1 (1.5)	1 (1.3)
心臓障害	1 (8.3)	3 (4.4)	4 (5.0)
房室ブロック	0	1 (1.5)	1 (1.3)
僧帽弁逸脱	0	1 (1.5)	1 (1.3)
動悸	1 (8.3)	0	1 (1.3)

表 14　　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(12 例)	(68 例)	(80 例)
洞性頻脈	0	1 (1.5)	1 (1.3)
血管障害	0	4 (5.9)	4 (5.0)
低血圧	0	2 (2.9)	2 (2.5)
深部静脈血栓症	0	1 (1.5)	1 (1.3)
ほてり	0	1 (1.5)	1 (1.3)
腎および尿路障害	0	3 (4.4)	3 (3.8)
血尿	0	1 (1.5)	1 (1.3)
頻尿	0	1 (1.5)	1 (1.3)
尿閉	0	1 (1.5)	1 (1.3)
肝胆道系障害	0	2 (2.9)	2 (2.5)
肝機能異常	0	2 (2.9)	2 (2.5)
生殖系および乳房障害	0	2 (2.9)	2 (2.5)
骨盤痛	0	1 (1.5)	1 (1.3)
腟出血	0	1 (1.5)	1 (1.3)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 15　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(117 例)	(214 例)	(331 例)
有害事象	113 (96.6)	211 (98.6)	324 (97.9)
胃腸障害	82 (70.1)	152 (71.0)	234 (70.7)
下痢	50 (42.7)	91 (42.5)	141 (42.6)
悪心	18 (15.4)	39 (18.2)	57 (17.2)
便秘	16 (13.7)	36 (16.8)	52 (15.7)
嘔吐	5 (4.3)	28 (13.1)	33 (10.0)
口内炎	15 (12.8)	15 (7.0)	30 (9.1)
上腹部痛	6 (5.1)	14 (6.5)	20 (6.0)
腹痛	6 (5.1)	13 (6.1)	19 (5.7)
口内乾燥	5 (4.3)	13 (6.1)	18 (5.4)
消化不良	3 (2.6)	7 (3.3)	10 (3.0)
嚥下障害	2 (1.7)	7 (3.3)	9 (2.7)
胃食道逆流性疾患	3 (2.6)	5 (2.3)	8 (2.4)
口腔内潰瘍形成	2 (1.7)	6 (2.8)	8 (2.4)
腹部膨満	2 (1.7)	5 (2.3)	7 (2.1)
胃炎	2 (1.7)	3 (1.4)	5 (1.5)
腹部不快感	0	4 (1.9)	4 (1.2)
下腹部痛	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)

表 15　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(117 例)	(214 例)	(331 例)
アフタ性口内炎	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)
痔核	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)
食道炎	2 (1.7)	1 (0.5)	3 (0.9)
口腔内痛	2 (1.7)	1 (0.5)	3 (0.9)
歯痛	0	3 (1.4)	3 (0.9)
心窩部不快感	0	3 (1.4)	3 (0.9)
腹水	0	2 (0.9)	2 (0.6)
口唇炎	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
齲歯	0	2 (0.9)	2 (0.6)
おくび	0	2 (0.9)	2 (0.6)
歯肉痛	2 (1.7)	0	2 (0.6)
舌痛	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
嚥下痛	0	2 (0.9)	2 (0.6)
食道痛	0	2 (0.9)	2 (0.6)
肛門周囲痛	0	2 (0.9)	2 (0.6)
裂肛	0	1 (0.5)	1 (0.3)
呼気臭	1 (0.9)	0	1 (0.3)
慢性胃炎	1 (0.9)	0	1 (0.3)

表 15　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(117 例)	(214 例)	(331 例)
便意切迫	1 (0.9)	0	1 (0.3)
放屁	0	1 (0.5)	1 (0.3)
胃潰瘍	1 (0.9)	0	1 (0.3)
舌炎	1 (0.9)	0	1 (0.3)
裂孔ヘルニア	0	1 (0.5)	1 (0.3)
鼠径ヘルニア	0	1 (0.5)	1 (0.3)
唾液管閉塞	0	1 (0.5)	1 (0.3)
小腸閉塞	0	1 (0.5)	1 (0.3)
舌血腫	0	1 (0.5)	1 (0.3)
口唇びらん	0	1 (0.5)	1 (0.3)
痔出血	0	1 (0.5)	1 (0.3)
腹部ヘルニア	1 (0.9)	0	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	71 (60.7)	132 (61.7)	203 (61.3)
皮膚乾燥	25 (21.4)	50 (23.4)	75 (22.7)
発疹	23 (19.7)	52 (24.3)	75 (22.7)
そう痒症	12 (10.3)	39 (18.2)	51 (15.4)
皮膚亀裂	9 (7.7)	11 (5.1)	20 (6.0)
ざ瘡様皮膚炎	10 (8.5)	6 (2.8)	16 (4.8)

表 15　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(117 例)	(214 例)	(331 例)
斑状丘疹状皮疹	4 (3.4)	11 (5.1)	15 (4.5)
爪の障害	4 (3.4)	7 (3.3)	11 (3.3)
脱毛症	4 (3.4)	6 (2.8)	10 (3.0)
紅斑	5 (4.3)	4 (1.9)	9 (2.7)
爪破損	1 (0.9)	7 (3.3)	8 (2.4)
ざ瘡	1 (0.9)	6 (2.8)	7 (2.1)
皮膚剥脱	3 (2.6)	3 (1.4)	6 (1.8)
寝汗	4 (3.4)	0	4 (1.2)
皮膚炎	0	3 (1.4)	3 (0.9)
爪変色	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)
皮膚疼痛	2 (1.7)	1 (0.5)	3 (0.9)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)
斑状皮疹	2 (1.7)	1 (0.5)	3 (0.9)
そう痒性皮疹	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)
爪線状隆起	0	3 (1.4)	3 (0.9)
斑状出血	0	2 (0.9)	2 (0.6)
湿疹	0	2 (0.9)	2 (0.6)
毛髪障害	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)

表 15　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(117 例)	(214 例)	(331 例)
毛質異常	0	2 (0.9)	2 (0.6)
多汗症	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
嵌入爪	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
紅斑性皮疹	2 (1.7)	0	2 (0.6)
丘疹性皮疹	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
皮膚潰瘍	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
蕁麻疹	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
黄色板腫	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
爪毒性	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
日光角化症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
褥瘡性潰瘍	0	1 (0.5)	1 (0.3)
皮膚嚢腫	0	1 (0.5)	1 (0.3)
接触性皮膚炎	1 (0.9)	0	1 (0.3)
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (0.5)	1 (0.3)
多形紅斑	1 (0.9)	0	1 (0.3)
過角化	0	1 (0.5)	1 (0.3)
多毛症	1 (0.9)	0	1 (0.3)
斑	1 (0.9)	0	1 (0.3)

表 15　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(117 例)	(214 例)	(331 例)
爪ジストロフィー	0	1 (0.5)	1 (0.3)
爪甲離床症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
丘疹	0	1 (0.5)	1 (0.3)
類天疱瘡	0	1 (0.5)	1 (0.3)
光線過敏性反応	1 (0.9)	0	1 (0.3)
全身性皮疹	1 (0.9)	0	1 (0.3)
皮膚萎縮	0	1 (0.5)	1 (0.3)
皮膚変色	1 (0.9)	0	1 (0.3)
皮膚障害	1 (0.9)	0	1 (0.3)
皮膚反応	1 (0.9)	0	1 (0.3)
爪床圧痛	0	1 (0.5)	1 (0.3)
爪甲脱落症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
全身性そう痒症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
内方発育毛	1 (0.9)	0	1 (0.3)
爪床の炎症	1 (0.9)	0	1 (0.3)
爪痛	0	1 (0.5)	1 (0.3)
爪床障害	0	1 (0.5)	1 (0.3)
皮膚感作	0	1 (0.5)	1 (0.3)

表 15　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(117 例)	(214 例)	(331 例)
感染症および寄生虫症	64 (54.7)	97 (45.3)	161 (48.6)
爪囲炎	18 (15.4)	27 (12.6)	45 (13.6)
上気道感染	9 (7.7)	15 (7.0)	24 (7.3)
尿路感染	7 (6.0)	17 (7.9)	24 (7.3)
鼻咽頭炎	9 (7.7)	11 (5.1)	20 (6.0)
肺炎	5 (4.3)	9 (4.2)	14 (4.2)
結膜炎	6 (5.1)	2 (0.9)	8 (2.4)
ウイルス性上気道感染	1 (0.9)	6 (2.8)	7 (2.1)
膿疱性皮疹	1 (0.9)	5 (2.3)	6 (1.8)
副鼻腔炎	1 (0.9)	5 (2.3)	6 (1.8)
細菌性尿路感染	1 (0.9)	5 (2.3)	6 (1.8)
気管支炎	2 (1.7)	3 (1.4)	5 (1.5)
インフルエンザ	3 (2.6)	2 (0.9)	5 (1.5)
帯状疱疹	2 (1.7)	2 (0.9)	4 (1.2)
毛包炎	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)
皮膚真菌感染	2 (1.7)	1 (0.5)	3 (0.9)
肺感染	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)
蜂巣炎	2 (1.7)	0	2 (0.6)

表 15　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(117 例)	(214 例)	(331 例)
膀胱炎	0	2 (0.9)	2 (0.6)
胃腸炎	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
歯肉炎	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
口腔カンジダ症	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
鼻炎	0	2 (0.9)	2 (0.6)
足部白癬	0	2 (0.9)	2 (0.6)
ウイルス感染	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
爪感染	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
口腔ヘルペス	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
虫垂炎	0	1 (0.5)	1 (0.3)
気管支肺炎	0	1 (0.5)	1 (0.3)
サイトメガロウイルス感染	0	1 (0.5)	1 (0.3)
眼感染	0	1 (0.5)	1 (0.3)
単純ヘルペス	0	1 (0.5)	1 (0.3)
喉頭炎	1 (0.9)	0	1 (0.3)
下気道感染	0	1 (0.5)	1 (0.3)
中耳炎	1 (0.9)	0	1 (0.3)
歯周炎	1 (0.9)	0	1 (0.3)

表 15　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(117 例)	(214 例)	(331 例)
咽頭炎	0	1 (0.5)	1 (0.3)
敗血症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
皮膚感染	1 (0.9)	0	1 (0.3)
扁桃炎	0	1 (0.5)	1 (0.3)
歯膿瘍	1 (0.9)	0	1 (0.3)
尿道炎	1 (0.9)	0	1 (0.3)
外陰部炎	1 (0.9)	0	1 (0.3)
外陰部腟カンジダ症	1 (0.9)	0	1 (0.3)
四肢膿瘍	0	1 (0.5)	1 (0.3)
ヘリコバクター感染	1 (0.9)	0	1 (0.3)
無症候性細菌尿	0	1 (0.5)	1 (0.3)
サルモネラ性敗血症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
細菌性副鼻腔炎	0	1 (0.5)	1 (0.3)
細菌感染	1 (0.9)	0	1 (0.3)
ウイルス性気道感染	0	1 (0.5)	1 (0.3)
細菌性腟炎	1 (0.9)	0	1 (0.3)
気道感染	0	1 (0.5)	1 (0.3)
細菌性下気道感染	0	1 (0.5)	1 (0.3)

表 15　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(117 例)	(214 例)	(331 例)
外陰腟真菌感染	0	1 (0.5)	1 (0.3)
ブドウ球菌皮膚感染	0	1 (0.5)	1 (0.3)
咽頭膿瘍	0	1 (0.5)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	51 (43.6)	94 (43.9)	145 (43.8)
咳嗽	17 (14.5)	37 (17.3)	54 (16.3)
呼吸困難	13 (11.1)	20 (9.3)	33 (10.0)
湿性咳嗽	3 (2.6)	12 (5.6)	15 (4.5)
肺塞栓症	8 (6.8)	7 (3.3)	15 (4.5)
鼻漏	6 (5.1)	8 (3.7)	14 (4.2)
労作性呼吸困難	3 (2.6)	8 (3.7)	11 (3.3)
鼻出血	4 (3.4)	7 (3.3)	11 (3.3)
口腔咽頭痛	3 (2.6)	8 (3.7)	11 (3.3)
喀血	3 (2.6)	5 (2.3)	8 (2.4)
鼻閉	1 (0.9)	6 (2.8)	7 (2.1)
発声障害	1 (0.9)	5 (2.3)	6 (1.8)
胸水	3 (2.6)	3 (1.4)	6 (1.8)
アレルギー性鼻炎	2 (1.7)	4 (1.9)	6 (1.8)
低酸素症	2 (1.7)	3 (1.4)	5 (1.5)

表 15　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(117 例)	(214 例)	(331 例)
肺痛	4 (3.4)	1 (0.5)	5 (1.5)
しゃっくり	2 (1.7)	2 (0.9)	4 (1.2)
鼻乾燥	2 (1.7)	2 (0.9)	4 (1.2)
肺臓炎	0	4 (1.9)	4 (1.2)
鼻の炎症	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)
誤嚥性肺炎	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)
喘鳴	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)
間質性肺疾患	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
呼吸時疼痛	2 (1.7)	0	2 (0.6)
胸膜痛	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
気胸	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
呼吸不全	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
くしゃみ	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
誤嚥	0	1 (0.5)	1 (0.3)
喘息	1 (0.9)	0	1 (0.3)
気管支痙攣	0	1 (0.5)	1 (0.3)
カタル	1 (0.9)	0	1 (0.3)
息詰まり	0	1 (0.5)	1 (0.3)

表 15　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(117 例)	(214 例)	(331 例)
咽喉乾燥	0	1 (0.5)	1 (0.3)
鼻閉塞	0	1 (0.5)	1 (0.3)
咽頭潰瘍	0	1 (0.5)	1 (0.3)
自然気胸	0	1 (0.5)	1 (0.3)
肺水腫	0	1 (0.5)	1 (0.3)
ラ音	0	1 (0.5)	1 (0.3)
呼吸窮迫	0	1 (0.5)	1 (0.3)
頻呼吸	1 (0.9)	0	1 (0.3)
咽喉刺激感	0	1 (0.5)	1 (0.3)
気道うっ血	1 (0.9)	0	1 (0.3)
副鼻腔不快感	1 (0.9)	0	1 (0.3)
咽頭紅斑	0	1 (0.5)	1 (0.3)
鼻粘膜障害	0	1 (0.5)	1 (0.3)
気管支分泌増加	1 (0.9)	0	1 (0.3)
上気道咳症候群	1 (0.9)	0	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	52 (44.4)	85 (39.7)	137 (41.4)
背部痛	19 (16.2)	29 (13.6)	48 (14.5)
関節痛	9 (7.7)	20 (9.3)	29 (8.8)

表 15　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(117 例)	(214 例)	(331 例)
筋骨格痛	14 (12.0)	15 (7.0)	29 (8.8)
四肢痛	12 (10.3)	11 (5.1)	23 (6.9)
筋痙縮	6 (5.1)	16 (7.5)	22 (6.6)
頚部痛	6 (5.1)	12 (5.6)	18 (5.4)
筋骨格系胸痛	2 (1.7)	14 (6.5)	16 (4.8)
筋肉痛	4 (3.4)	9 (4.2)	13 (3.9)
骨痛	3 (2.6)	5 (2.3)	8 (2.4)
筋力低下	1 (0.9)	5 (2.3)	6 (1.8)
関節腫脹	2 (1.7)	2 (0.9)	4 (1.2)
側腹部痛	2 (1.7)	1 (0.5)	3 (0.9)
筋骨格硬直	2 (1.7)	1 (0.5)	3 (0.9)
四肢不快感	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
外骨腫	0	1 (0.5)	1 (0.3)
肛径部痛	1 (0.9)	0	1 (0.3)
筋攣縮	1 (0.9)	0	1 (0.3)
ミオパチー	0	1 (0.5)	1 (0.3)
変形性関節症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
顎痛	1 (0.9)	0	1 (0.3)

表 15　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(117 例)	(214 例)	(331 例)
運動性低下	0	1 (0.5)	1 (0.3)
筋膜疼痛症候群	0	1 (0.5)	1 (0.3)
骨減少症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
椎間板突出	0	1 (0.5)	1 (0.3)
筋骨格不快感	0	1 (0.5)	1 (0.3)
後天性鉤爪趾	0	1 (0.5)	1 (0.3)
軟骨石灰化症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	47 (40.2)	84 (39.3)	131 (39.6)
疲労	19 (16.2)	30 (14.0)	49 (14.8)
無力症	11 (9.4)	20 (9.3)	31 (9.4)
末梢性浮腫	13 (11.1)	15 (7.0)	28 (8.5)
発熱	5 (4.3)	6 (2.8)	11 (3.3)
インフルエンザ様疾患	4 (3.4)	5 (2.3)	9 (2.7)
乾燥症	4 (3.4)	5 (2.3)	9 (2.7)
歩行障害	2 (1.7)	6 (2.8)	8 (2.4)
非心臓性胸痛	2 (1.7)	6 (2.8)	8 (2.4)
悪寒	2 (1.7)	1 (0.5)	3 (0.9)
医薬品副作用	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)

表 15　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(117 例)	(214 例)	(331 例)
薬剤離脱症候群	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
冷感	0	2 (0.9)	2 (0.6)
注射部位内出血	0	2 (0.9)	2 (0.6)
倦怠感	0	2 (0.9)	2 (0.6)
浮腫	0	2 (0.9)	2 (0.6)
限局性浮腫	0	2 (0.9)	2 (0.6)
胸部不快感	1 (0.9)	0	1 (0.3)
顔面浮腫	0	1 (0.5)	1 (0.3)
注射部位血腫	0	1 (0.5)	1 (0.3)
注射部位出血	1 (0.9)	0	1 (0.3)
局所腫脹	1 (0.9)	0	1 (0.3)
疼痛	0	1 (0.5)	1 (0.3)
乳頭炎	1 (0.9)	0	1 (0.3)
末梢腫脹	0	1 (0.5)	1 (0.3)
カテーテル留置部位疼痛	0	1 (0.5)	1 (0.3)
注入部位反応	0	1 (0.5)	1 (0.3)
早期満腹	1 (0.9)	0	1 (0.3)
神経系障害	32 (27.4)	66 (30.8)	98 (29.6)

表 15　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(117 例)	(214 例)	(331 例)
頭痛	15 (12.8)	21 (9.8)	36 (10.9)
浮動性めまい	9 (7.7)	8 (3.7)	17 (5.1)
末梢性ニューロパチー	2 (1.7)	5 (2.3)	7 (2.1)
味覚異常	3 (2.6)	3 (1.4)	6 (1.8)
錯感覚	5 (4.3)	1 (0.5)	6 (1.8)
感覚鈍麻	1 (0.9)	4 (1.9)	5 (1.5)
振戦	0	5 (2.3)	5 (1.5)
脳血管発作	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)
失語症	0	2 (0.9)	2 (0.6)
脳出血	2 (1.7)	0	2 (0.6)
体位性めまい	0	2 (0.9)	2 (0.6)
頭部不快感	0	2 (0.9)	2 (0.6)
記憶障害	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
神経系障害	0	2 (0.9)	2 (0.6)
傾眠	0	2 (0.9)	2 (0.6)
平衡障害	0	2 (0.9)	2 (0.6)
健忘	0	1 (0.5)	1 (0.3)

表 15　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(117 例)	(214 例)	(331 例)
前兆	1 (0.9)	0	1 (0.3)
脳梗塞	0	1 (0.5)	1 (0.3)
構語障害	0	1 (0.5)	1 (0.3)
塞栓性脳卒中	0	1 (0.5)	1 (0.3)
蟻走感	0	1 (0.5)	1 (0.3)
知覚過敏	1 (0.9)	0	1 (0.3)
精神的機能障害	1 (0.9)	0	1 (0.3)
片頭痛	1 (0.9)	0	1 (0.3)
ミオクローヌス	1 (0.9)	0	1 (0.3)
神経痛	0	1 (0.5)	1 (0.3)
ヘルペス後神経痛	0	1 (0.5)	1 (0.3)
失神寸前の状態	0	1 (0.5)	1 (0.3)
坐骨神経痛	0	1 (0.5)	1 (0.3)
感覚障害	0	1 (0.5)	1 (0.3)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (0.5)	1 (0.3)
失神	0	1 (0.5)	1 (0.3)
一過性脳虚血発作	0	1 (0.5)	1 (0.3)
視野欠損	0	1 (0.5)	1 (0.3)

表 15　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(117 例)	(214 例)	(331 例)
声帯麻痺	0	1 (0.5)	1 (0.3)
肋間神経痛	0	1 (0.5)	1 (0.3)
第 7 脳神経麻痺	0	1 (0.5)	1 (0.3)
塞栓性脳梗塞	0	1 (0.5)	1 (0.3)
横隔神経麻痺	0	1 (0.5)	1 (0.3)
脳損傷	0	1 (0.5)	1 (0.3)
代謝および栄養障害	30 (25.6)	64 (29.9)	94 (28.4)
食欲減退	18 (15.4)	39 (18.2)	57 (17.2)
脱水	3 (2.6)	6 (2.8)	9 (2.7)
低マグネシウム血症	2 (1.7)	4 (1.9)	6 (1.8)
低ナトリウム血症	3 (2.6)	3 (1.4)	6 (1.8)
高カリウム血症	2 (1.7)	3 (1.4)	5 (1.5)
低カルシウム血症	2 (1.7)	3 (1.4)	5 (1.5)
低カリウム血症	4 (3.4)	1 (0.5)	5 (1.5)
高血糖	0	4 (1.9)	4 (1.2)
低リン酸血症	0	4 (1.9)	4 (1.2)
低アルブミン血症	0	3 (1.4)	3 (0.9)
水分過負荷	0	2 (0.9)	2 (0.6)

表 15　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(117 例)	(214 例)	(331 例)
高リパーゼ血症	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
成長障害	0	1 (0.5)	1 (0.3)
高コレステロール血症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
高マグネシウム血症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
高ナトリウム血症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
高尿酸血症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
食欲亢進	1 (0.9)	0	1 (0.3)
ビタミンD欠乏	0	1 (0.5)	1 (0.3)
臨床検査	23 (19.7)	70 (32.7)	93 (28.1)
血小板数減少	7 (6.0)	20 (9.3)	27 (8.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.6)	15 (7.0)	18 (5.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.9)	16 (7.5)	17 (5.1)
好中球数減少	0	13 (6.1)	13 (3.9)
心電図ＱＴ延長	5 (4.3)	7 (3.3)	12 (3.6)
血中クレアチニン増加	3 (2.6)	7 (3.3)	10 (3.0)
白血球数減少	1 (0.9)	9 (4.2)	10 (3.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (1.7)	6 (2.8)	8 (2.4)
体重減少	2 (1.7)	4 (1.9)	6 (1.8)

表 15　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(117 例)	(214 例)	(331 例)
血中ビリルビン増加	2 (1.7)	3 (1.4)	5 (1.5)
呼吸音異常	0	4 (1.9)	4 (1.2)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	1 (0.5)	1 (0.3)
血中コレステロール増加	0	1 (0.5)	1 (0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.5)	1 (0.3)
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.5)	1 (0.3)
血中尿素増加	0	1 (0.5)	1 (0.3)
心雑音	0	1 (0.5)	1 (0.3)
フィブリンDダイマー増加	0	1 (0.5)	1 (0.3)
深吸気量減少	0	1 (0.5)	1 (0.3)
国際標準比増加	0	1 (0.5)	1 (0.3)
乳房撮影異常	0	1 (0.5)	1 (0.3)
尿ｐＨ上昇	0	1 (0.5)	1 (0.3)
網状赤血球数減少	0	1 (0.5)	1 (0.3)
尿中白血球陽性	0	1 (0.5)	1 (0.3)
駆出率減少	0	1 (0.5)	1 (0.3)
尿比重減少	0	1 (0.5)	1 (0.3)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0	1 (0.5)	1 (0.3)

表 15　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(117 例)	(214 例)	(331 例)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.5)	1 (0.3)
トロポニン増加	1 (0.9)	0	1 (0.3)
尿量減少	1 (0.9)	0	1 (0.3)
クレブシエラ検査陽性	0	1 (0.5)	1 (0.3)
肺の理学的検査異常	0	1 (0.5)	1 (0.3)
血液およびリンパ系障害	13 (11.1)	43 (20.1)	56 (16.9)
貧血	5 (4.3)	24 (11.2)	29 (8.8)
血小板減少症	5 (4.3)	14 (6.5)	19 (5.7)
好中球減少症	4 (3.4)	10 (4.7)	14 (4.2)
白血球減少症	1 (0.9)	5 (2.3)	6 (1.8)
内出血発生の増加傾向	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)
溶血	0	1 (0.5)	1 (0.3)
脾機能亢進	0	1 (0.5)	1 (0.3)
鉄欠乏性貧血	0	1 (0.5)	1 (0.3)
リンパ球減少症	1 (0.9)	0	1 (0.3)
汎血球減少症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
脾臓梗塞	0	1 (0.5)	1 (0.3)
脾腫	0	1 (0.5)	1 (0.3)

表 15　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(117 例)	(214 例)	(331 例)
眼障害	18 (15.4)	34 (15.9)	52 (15.7)
眼乾燥	5 (4.3)	13 (6.1)	18 (5.4)
霧視	2 (1.7)	7 (3.3)	9 (2.7)
白内障	3 (2.6)	3 (1.4)	6 (1.8)
眼刺激	1 (0.9)	3 (1.4)	4 (1.2)
流涙増加	2 (1.7)	1 (0.5)	3 (0.9)
視力低下	2 (1.7)	1 (0.5)	3 (0.9)
結膜出血	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
眼痛	0	2 (0.9)	2 (0.6)
視力障害	0	2 (0.9)	2 (0.6)
硝子体浮遊物	0	2 (0.9)	2 (0.6)
眼そう痒症	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
眼精疲労	0	1 (0.5)	1 (0.3)
眼瞼炎	0	1 (0.5)	1 (0.3)
失明	0	1 (0.5)	1 (0.3)
複視	1 (0.9)	0	1 (0.3)
眼瞼浮腫	0	1 (0.5)	1 (0.3)
緑内障	1 (0.9)	0	1 (0.3)

表 15　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(117 例)	(214 例)	(331 例)
角膜炎	1 (0.9)	0	1 (0.3)
夜盲	0	1 (0.5)	1 (0.3)
眼充血	0	1 (0.5)	1 (0.3)
眼窩周囲浮腫	1 (0.9)	0	1 (0.3)
羞明	0	1 (0.5)	1 (0.3)
点状角膜炎	0	1 (0.5)	1 (0.3)
眼の異物感	1 (0.9)	0	1 (0.3)
眼瞼縁痂皮	0	1 (0.5)	1 (0.3)
精神障害	12 (10.3)	30 (14.0)	42 (12.7)
不眠症	6 (5.1)	21 (9.8)	27 (8.2)
うつ病	2 (1.7)	2 (0.9)	4 (1.2)
不安	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)
反社会的行動	0	2 (0.9)	2 (0.6)
錯乱状態	0	2 (0.9)	2 (0.6)
譫妄	0	2 (0.9)	2 (0.6)
素行障害を伴う適応障害	0	1 (0.5)	1 (0.3)
幻覚	1 (0.9)	0	1 (0.3)
易刺激性	1 (0.9)	0	1 (0.3)

表 15　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(117 例)	(214 例)	(331 例)
神経過敏	0	1 (0.5)	1 (0.3)
強迫性障害	0	1 (0.5)	1 (0.3)
落ち着きのなさ	1 (0.9)	0	1 (0.3)
血管障害	17 (14.5)	17 (7.9)	34 (10.3)
深部静脈血栓症	4 (3.4)	7 (3.3)	11 (3.3)
高血圧	6 (5.1)	1 (0.5)	7 (2.1)
ほてり	3 (2.6)	2 (0.9)	5 (1.5)
低血圧	2 (1.7)	1 (0.5)	3 (0.9)
静脈炎	0	2 (0.9)	2 (0.6)
大動脈狭窄	1 (0.9)	0	1 (0.3)
動脈血栓症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
血液量減少性ショック	1 (0.9)	0	1 (0.3)
頚静脈血栓症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
起立性低血圧	0	1 (0.5)	1 (0.3)
骨盤静脈血栓症	1 (0.9)	0	1 (0.3)
血栓性静脈炎	0	1 (0.5)	1 (0.3)
表在性血栓性静脈炎	1 (0.9)	0	1 (0.3)
腎および尿路障害	6 (5.1)	18 (8.4)	24 (7.3)

表 15　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(117 例)	(214 例)	(331 例)
排尿困難	1 (0.9)	9 (4.2)	10 (3.0)
頻尿	0	4 (1.9)	4 (1.2)
尿失禁	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)
血尿	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
高窒素血症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
尿意切迫	0	1 (0.5)	1 (0.3)
腎結石症	1 (0.9)	0	1 (0.3)
蛋白尿	1 (0.9)	0	1 (0.3)
腎不全	0	1 (0.5)	1 (0.3)
尿閉	0	1 (0.5)	1 (0.3)
白血球尿	0	1 (0.5)	1 (0.3)
尿路痛	0	1 (0.5)	1 (0.3)
腎機能障害	1 (0.9)	0	1 (0.3)
非感染性膀胱炎	1 (0.9)	0	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	4 (3.4)	15 (7.0)	19 (5.7)
転倒	1 (0.9)	5 (2.3)	6 (1.8)
外傷性骨折	1 (0.9)	4 (1.9)	5 (1.5)
靭帯捻挫	0	3 (1.4)	3 (0.9)

表 15　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(117 例)	(214 例)	(331 例)
裂傷	0	2 (0.9)	2 (0.6)
処置による疼痛	0	2 (0.9)	2 (0.6)
皮膚擦過傷	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
損傷	0	1 (0.5)	1 (0.3)
硬膜下血腫	0	1 (0.5)	1 (0.3)
挫傷	0	1 (0.5)	1 (0.3)
処置後合併症	1 (0.9)	0	1 (0.3)
気管出血	0	1 (0.5)	1 (0.3)
アレルギー性輸血反応	0	1 (0.5)	1 (0.3)
放射線壊死	0	1 (0.5)	1 (0.3)
耳および迷路障害	1 (0.9)	17 (7.9)	18 (5.4)
耳鳴	1 (0.9)	6 (2.8)	7 (2.1)
回転性めまい	0	4 (1.9)	4 (1.2)
聴力低下	0	3 (1.4)	3 (0.9)
耳痛	0	2 (0.9)	2 (0.6)
聴覚障害	0	2 (0.9)	2 (0.6)
耳不快感	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
難聴	0	1 (0.5)	1 (0.3)

表 15　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(117 例)	(214 例)	(331 例)
耳の障害	0	1 (0.5)	1 (0.3)
心臓障害	9 (7.7)	7 (3.3)	16 (4.8)
頻脈	3 (2.6)	1 (0.5)	4 (1.2)
動悸	2 (1.7)	1 (0.5)	3 (0.9)
洞性頻脈	2 (1.7)	1 (0.5)	3 (0.9)
上室性頻脈	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
うっ血性心不全	0	1 (0.5)	1 (0.3)
期外収縮	0	1 (0.5)	1 (0.3)
三尖弁閉鎖不全症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
心室性期外収縮	0	1 (0.5)	1 (0.3)
頻脈性不整脈	1 (0.9)	0	1 (0.3)
拡張機能障害	1 (0.9)	0	1 (0.3)
収縮機能障害	1 (0.9)	0	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	6 (5.1)	9 (4.2)	15 (4.5)
乳房痛	2 (1.7)	1 (0.5)	3 (0.9)
良性前立腺肥大症	0	2 (0.9)	2 (0.6)
骨盤痛	0	2 (0.9)	2 (0.6)
バルトリン嚢腫	1 (0.9)	0	1 (0.3)

表 15　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(117 例)	(214 例)	(331 例)
閉経期症状	0	1 (0.5)	1 (0.3)
月経過多	1 (0.9)	0	1 (0.3)
前立腺炎	1 (0.9)	0	1 (0.3)
陰嚢痛	0	1 (0.5)	1 (0.3)
腟出血	0	1 (0.5)	1 (0.3)
乳房血腫	1 (0.9)	0	1 (0.3)
外陰腟痛	0	1 (0.5)	1 (0.3)
肝胆道系障害	1 (0.9)	7 (3.3)	8 (2.4)
高ビリルビン血症	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)
胆嚢炎	0	1 (0.5)	1 (0.3)
胆石症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
肝腫大	0	1 (0.5)	1 (0.3)
黄疸	0	1 (0.5)	1 (0.3)
肝障害	0	1 (0.5)	1 (0.3)
薬物性肝障害	0	1 (0.5)	1 (0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (2.6)	2 (0.9)	5 (1.5)
基底細胞癌	0	1 (0.5)	1 (0.3)
乳癌	1 (0.9)	0	1 (0.3)

表 15　　有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(117 例)	(214 例)	(331 例)
メラノサイト性母斑	1 (0.9)	0	1 (0.3)
転移部痛	0	1 (0.5)	1 (0.3)
脂漏性角化症	1 (0.9)	0	1 (0.3)
内分泌障害	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
副腎機能不全	1 (0.9)	0	1 (0.3)
クッシング様症状	0	1 (0.5)	1 (0.3)
免疫系障害	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
季節性アレルギー	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

2.7.4.7.2 主な有害事象

表 16 主な有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群(錠)
器官別大分類 / 基本語	(6 例)	(6 例)	(6 例)	(6 例)	(7 例)	(31 例)	(12 例)
有害事象	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	7 (100.0)	31 (100.0)	12 (100.0)
胃腸障害	6 (100.0)	5 (83.3)	5 (83.3)	5 (83.3)	7 (100.0)	28 (90.3)	11 (91.7)
下痢	4 (66.7)	3 (50.0)	3 (50.0)	4 (66.7)	5 (71.4)	19 (61.3)	5 (41.7)
悪心	3 (50.0)	0	0	2 (33.3)	3 (42.9)	8 (25.8)	5 (41.7)
口内炎	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	2 (28.6)	8 (25.8)	1 (8.3)
嘔吐	3 (50.0)	0	1 (16.7)	0	3 (42.9)	7 (22.6)	1 (8.3)
消化不良	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	4 (12.9)	1 (8.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (33.3)	3 (50.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (85.7)	23 (74.2)	10 (83.3)
発疹	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (50.0)	2 (33.3)	3 (42.9)	11 (35.5)	2 (16.7)
皮膚乾燥	2 (33.3)	2 (33.3)	0	3 (50.0)	1 (14.3)	8 (25.8)	4 (33.3)
そう痒症	0	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	2 (28.6)	8 (25.8)	3 (25.0)
皮膚亀裂	0	0	0	1 (16.7)	3 (42.9)	4 (12.9)	1 (8.3)
感染症および寄生虫症	3 (50.0)	2 (33.3)	6 (100.0)	3 (50.0)	5 (71.4)	19 (61.3)	9 (75.0)
爪囲炎	0	0	4 (66.7)	1 (16.7)	3 (42.9)	8 (25.8)	2 (16.7)
鼻咽頭炎	0	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (14.3)	6 (19.4)	1 (8.3)

表 16　　主な有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群(錠)
器官別大分類 / 基本語	(6 例)	(6 例)	(6 例)	(6 例)	(7 例)	(31 例)	(12 例)
有害事象	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	7 (100.0)	31 (100.0)	12 (100.0)
上気道感染	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	0	6 (19.4)	4 (33.3)
代謝および栄養障害	3 (50.0)	3 (50.0)	0	4 (66.7)	5 (71.4)	15 (48.4)	5 (41.7)
食欲減退	3 (50.0)	2 (33.3)	0	3 (50.0)	5 (71.4)	13 (41.9)	3 (25.0)
神経系障害	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (50.0)	5 (83.3)	2 (28.6)	14 (45.2)	4 (33.3)
頭痛	0	1 (16.7)	3 (50.0)	0	0	4 (12.9)	1 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (50.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (50.0)	3 (42.9)	13 (41.9)	8 (66.7)
疲労	2 (33.3)	1 (16.7)	0	2 (33.3)	1 (14.3)	6 (19.4)	2 (16.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (66.7)	3 (50.0)	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (14.3)	12 (38.7)	10 (83.3)
咳嗽	2 (33.3)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	4 (12.9)	2 (16.7)
口腔咽頭痛	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	0	0	4 (12.9)	3 (25.0)
血液およびリンパ系障害	0	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (66.7)	3 (42.9)	11 (35.5)	1 (8.3)
貧血	0	2 (33.3)	0	2 (33.3)	2 (28.6)	6 (19.4)	0
好中球減少症	0	0	2 (33.3)	2 (33.3)	0	4 (12.9)	0
臨床検査	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (66.7)	2 (33.3)	1 (14.3)	11 (35.5)	4 (33.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	4 (12.9)	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (50.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	2 (28.6)	11 (35.5)	10 (83.3)
関節痛	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	2 (28.6)	4 (12.9)	2 (16.7)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 17 主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(0 例)	(2 例)	(1 例)	(2 例)	(1 例)	(6 例)	(0 例)
有害事象	0	2 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	6 (100.0)	0
皮膚および皮下組織障害	0	2 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	6 (100.0)	0
発疹	0	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	5 (83.3)	0
皮膚乾燥	0	2 (100.0)	0	1 (50.0)	0	3 (50.0)	0
そう痒症	0	1 (50.0)	1 (100.0)	0	0	2 (33.3)	0
爪変色	0	1 (50.0)	0	0	0	1 (16.7)	0
爪の障害	0	0	0	1 (50.0)	0	1 (16.7)	0
胃腸障害	0	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	5 (83.3)	0
下痢	0	1 (50.0)	1 (100.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	4 (66.7)	0
口内炎	0	1 (50.0)	1 (100.0)	0	0	2 (33.3)	0
消化不良	0	0	1 (100.0)	0	0	1 (16.7)	0
悪心	0	0	0	0	1 (100.0)	1 (16.7)	0
嘔吐	0	0	0	0	1 (100.0)	1 (16.7)	0
感染症および寄生虫症	0	1 (50.0)	1 (100.0)	0	1 (100.0)	3 (50.0)	0
気管支炎	0	0	1 (100.0)	0	0	1 (16.7)	0
膀胱炎	0	0	0	0	1 (100.0)	1 (16.7)	0
鼻咽頭炎	0	1 (50.0)	0	0	0	1 (16.7)	0
爪囲炎	0	0	1 (100.0)	0	0	1 (16.7)	0

表 17　　主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(0 例)	(2 例)	(1 例)	(2 例)	(1 例)	(6 例)	(0 例)
上気道感染	0	0	1 (100.0)	0	0	1 (16.7)	0
代謝および栄養障害	0	1 (50.0)	0	1 (50.0)	1 (100.0)	3 (50.0)	0
食欲減退	0	1 (50.0)	0	0	1 (100.0)	2 (33.3)	0
低カルシウム血症	0	0	0	1 (50.0)	0	1 (16.7)	0
神経系障害	0	0	1 (100.0)	2 (100.0)	0	3 (50.0)	0
味覚異常	0	0	0	2 (100.0)	0	2 (33.3)	0
頭痛	0	0	1 (100.0)	0	0	1 (16.7)	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (50.0)	0	1 (16.7)	0
貧血	0	0	0	1 (50.0)	0	1 (16.7)	0
白血球減少症	0	0	0	1 (50.0)	0	1 (16.7)	0
リンパ球減少症	0	0	0	1 (50.0)	0	1 (16.7)	0
好中球減少症	0	0	0	1 (50.0)	0	1 (16.7)	0
血小板減少症	0	0	0	1 (50.0)	0	1 (16.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (50.0)	0	0	0	1 (16.7)	0
疲労	0	1 (50.0)	0	0	0	1 (16.7)	0
発熱	0	1 (50.0)	0	0	0	1 (16.7)	0
臨床検査	0	0	1 (100.0)	0	0	1 (16.7)	0
血中ビリルビン増加	0	0	1 (100.0)	0	0	1 (16.7)	0

表 17　　主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(0 例)	(2 例)	(1 例)	(2 例)	(1 例)	(6 例)	(0 例)
白血球数減少	0	0	1 (100.0)	0	0	1 (16.7)	0
精神障害	0	0	0	1 (50.0)	0	1 (16.7)	0
不眠症	0	0	0	1 (50.0)	0	1 (16.7)	0

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 18　　主な有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(6 例)	(4 例)	(5 例)	(4 例)	(6 例)	(25 例)	(12 例)
有害事象	6 (100.0)	4 (100.0)	5 (100.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	25 (100.0)	12 (100.0)
胃腸障害	6 (100.0)	3 (75.0)	4 (80.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	23 (92.0)	11 (91.7)
下痢	4 (66.7)	2 (50.0)	2 (40.0)	3 (75.0)	4 (66.7)	15 (60.0)	5 (41.7)
悪心	3 (50.0)	0	0	2 (50.0)	2 (33.3)	7 (28.0)	5 (41.7)
口内炎	1 (16.7)	0	2 (40.0)	1 (25.0)	2 (33.3)	6 (24.0)	1 (8.3)
嘔吐	3 (50.0)	0	1 (20.0)	0	2 (33.3)	6 (24.0)	1 (8.3)
腹痛	1 (16.7)	0	1 (20.0)	0	1 (16.7)	3 (12.0)	0
便秘	0	1 (25.0)	0	1 (25.0)	1 (16.7)	3 (12.0)	1 (8.3)
消化不良	2 (33.3)	1 (25.0)	0	0	0	3 (12.0)	1 (8.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (33.3)	1 (25.0)	5 (100.0)	4 (100.0)	5 (83.3)	17 (68.0)	10 (83.3)
そう痒症	0	1 (25.0)	2 (40.0)	1 (25.0)	2 (33.3)	6 (24.0)	3 (25.0)
発疹	1 (16.7)	0	2 (40.0)	1 (25.0)	2 (33.3)	6 (24.0)	2 (16.7)
皮膚乾燥	2 (33.3)	0	0	2 (50.0)	1 (16.7)	5 (20.0)	4 (33.3)
皮膚亀裂	0	0	0	1 (25.0)	3 (50.0)	4 (16.0)	1 (8.3)
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	3 (50.0)	3 (12.0)	0
感染症および寄生虫症	3 (50.0)	1 (25.0)	5 (100.0)	3 (75.0)	4 (66.7)	16 (64.0)	9 (75.0)
爪囲炎	0	0	3 (60.0)	1 (25.0)	3 (50.0)	7 (28.0)	2 (16.7)
鼻咽頭炎	0	0	3 (60.0)	1 (25.0)	1 (16.7)	5 (20.0)	1 (8.3)

表 18　　主な有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(6 例)	(4 例)	(5 例)	(4 例)	(6 例)	(25 例)	(12 例)
上気道感染	1 (16.7)	1 (25.0)	1 (20.0)	2 (50.0)	0	5 (20.0)	4 (33.3)
肺炎	1 (16.7)	0	2 (40.0)	0	0	3 (12.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (50.0)	1 (25.0)	2 (40.0)	3 (75.0)	3 (50.0)	12 (48.0)	8 (66.7)
疲労	2 (33.3)	0	0	2 (50.0)	1 (16.7)	5 (20.0)	2 (16.7)
無力症	1 (16.7)	0	0	1 (25.0)	1 (16.7)	3 (12.0)	1 (8.3)
代謝および栄養障害	3 (50.0)	2 (50.0)	0	3 (75.0)	4 (66.7)	12 (48.0)	5 (41.7)
食欲減退	3 (50.0)	1 (25.0)	0	3 (75.0)	4 (66.7)	11 (44.0)	3 (25.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (66.7)	3 (75.0)	3 (60.0)	1 (25.0)	1 (16.7)	12 (48.0)	10 (83.3)
咳嗽	2 (33.3)	0	1 (20.0)	1 (25.0)	0	4 (16.0)	2 (16.7)
口腔咽頭痛	1 (16.7)	1 (25.0)	2 (40.0)	0	0	4 (16.0)	3 (25.0)
肺塞栓症	2 (33.3)	1 (25.0)	0	0	0	3 (12.0)	1 (8.3)
筋骨格系および結合組織障害	3 (50.0)	2 (50.0)	3 (60.0)	1 (25.0)	2 (33.3)	11 (44.0)	10 (83.3)
関節痛	1 (16.7)	0	1 (20.0)	0	2 (33.3)	4 (16.0)	2 (16.7)
背部痛	1 (16.7)	1 (25.0)	1 (20.0)	0	0	3 (12.0)	2 (16.7)
筋痙縮	1 (16.7)	0	0	1 (25.0)	1 (16.7)	3 (12.0)	2 (16.7)
神経系障害	2 (33.3)	2 (50.0)	2 (40.0)	3 (75.0)	2 (33.3)	11 (44.0)	4 (33.3)
頭痛	0	1 (25.0)	2 (40.0)	0	0	3 (12.0)	1 (8.3)
錯感覚	0	2 (50.0)	0	0	1 (16.7)	3 (12.0)	0

表 18　　主な有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(6 例)	(4 例)	(5 例)	(4 例)	(6 例)	(25 例)	(12 例)
血液およびリンパ系障害	0	2 (50.0)	2 (40.0)	3 (75.0)	3 (50.0)	10 (40.0)	1 (8.3)
貧血	0	2 (50.0)	0	1 (25.0)	2 (33.3)	5 (20.0)	0
好中球減少症	0	0	2 (40.0)	1 (25.0)	0	3 (12.0)	0
臨床検査	2 (33.3)	2 (50.0)	3 (60.0)	2 (50.0)	1 (16.7)	10 (40.0)	4 (33.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (33.3)	1 (25.0)	1 (20.0)	0	0	4 (16.0)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (33.3)	0	1 (20.0)	0	0	3 (12.0)	0
好中球数減少	0	1 (25.0)	1 (20.0)	1 (25.0)	0	3 (12.0)	0
眼障害	2 (33.3)	1 (25.0)	1 (20.0)	0	4 (66.7)	8 (32.0)	2 (16.7)
眼乾燥	1 (16.7)	1 (25.0)	0	0	1 (16.7)	3 (12.0)	0

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 19 主な有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
有害事象	15 (100.0)	50 (96.2)	96 (99.0)	93 (100.0)	14 (100.0)	268 (98.9)	30 (100.0)	30 (100.0)	60 (100.0)
胃腸障害	9 (60.0)	40 (76.9)	72 (74.2)	81 (87.1)	14 (100.0)	216 (79.7)	25 (83.3)	29 (96.7)	54 (90.0)
下痢	3 (20.0)	24 (46.2)	41 (42.3)	65 (69.9)	12 (85.7)	145 (53.5)	17 (56.7)	25 (83.3)	42 (70.0)
悪心	1 (6.7)	11 (21.2)	23 (23.7)	33 (35.5)	6 (42.9)	74 (27.3)	7 (23.3)	8 (26.7)	15 (25.0)
便秘	1 (6.7)	15 (28.8)	26 (26.8)	16 (17.2)	2 (14.3)	60 (22.1)	5 (16.7)	4 (13.3)	9 (15.0)
口内炎	3 (20.0)	8 (15.4)	11 (11.3)	26 (28.0)	2 (14.3)	50 (18.5)	10 (33.3)	13 (43.3)	23 (38.3)
嘔吐	2 (13.3)	5 (9.6)	18 (18.6)	21 (22.6)	4 (28.6)	50 (18.5)	5 (16.7)	4 (13.3)	9 (15.0)
皮膚および皮下組織障害	8 (53.3)	28 (53.8)	64 (66.0)	72 (77.4)	11 (78.6)	183 (67.5)	27 (90.0)	29 (96.7)	56 (93.3)
発疹	3 (20.0)	9 (17.3)	25 (25.8)	33 (35.5)	5 (35.7)	75 (27.7)	12 (40.0)	8 (26.7)	20 (33.3)
皮膚乾燥	1 (6.7)	8 (15.4)	16 (16.5)	33 (35.5)	4 (28.6)	62 (22.9)	12 (40.0)	12 (40.0)	24 (40.0)
そう痒症	3 (20.0)	10 (19.2)	21 (21.6)	16 (17.2)	6 (42.9)	56 (20.7)	8 (26.7)	6 (20.0)	14 (23.3)
ざ瘡様皮膚炎	1 (6.7)	4 (7.7)	6 (6.2)	18 (19.4)	3 (21.4)	32 (11.8)	5 (16.7)	11 (36.7)	16 (26.7)
皮膚亀裂	0	2 (3.8)	10 (10.3)	15 (16.1)	3 (21.4)	30 (11.1)	4 (13.3)	5 (16.7)	9 (15.0)
感染症および寄生虫症	10 (66.7)	28 (53.8)	60 (61.9)	62 (66.7)	10 (71.4)	170 (62.7)	22 (73.3)	23 (76.7)	45 (75.0)
爪囲炎	3 (20.0)	5 (9.6)	21 (21.6)	30 (32.3)	5 (35.7)	64 (23.6)	9 (30.0)	14 (46.7)	23 (38.3)
上気道感染	4 (26.7)	4 (7.7)	11 (11.3)	8 (8.6)	1 (7.1)	28 (10.3)	5 (16.7)	6 (20.0)	11 (18.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (40.0)	30 (57.7)	47 (48.5)	51 (54.8)	9 (64.3)	143 (52.8)	19 (63.3)	18 (60.0)	37 (61.7)

表 19　　主な有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
疲労	3 (20.0)	15 (28.8)	19 (19.6)	23 (24.7)	4 (28.6)	64 (23.6)	7 (23.3)	8 (26.7)	15 (25.0)
発熱	1 (6.7)	4 (7.7)	11 (11.3)	12 (12.9)	0	28 (10.3)	3 (10.0)	2 (6.7)	5 (8.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (46.7)	25 (48.1)	57 (58.8)	51 (54.8)	3 (21.4)	143 (52.8)	20 (66.7)	11 (36.7)	31 (51.7)
咳嗽	2 (13.3)	11 (21.2)	17 (17.5)	24 (25.8)	1 (7.1)	55 (20.3)	6 (20.0)	3 (10.0)	9 (15.0)
呼吸困難	2 (13.3)	7 (13.5)	16 (16.5)	14 (15.1)	0	39 (14.4)	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
代謝および栄養障害	5 (33.3)	17 (32.7)	46 (47.4)	36 (38.7)	5 (35.7)	109 (40.2)	12 (40.0)	12 (40.0)	24 (40.0)
食欲減退	5 (33.3)	10 (19.2)	29 (29.9)	23 (24.7)	3 (21.4)	70 (25.8)	8 (26.7)	7 (23.3)	15 (25.0)
神経系障害	1 (6.7)	24 (46.2)	28 (28.9)	39 (41.9)	5 (35.7)	97 (35.8)	11 (36.7)	16 (53.3)	27 (45.0)
頭痛	0	8 (15.4)	9 (9.3)	13 (14.0)	1 (7.1)	31 (11.4)	3 (10.0)	2 (6.7)	5 (8.3)
血液およびリンパ系障害	2 (13.3)	9 (17.3)	30 (30.9)	25 (26.9)	1 (7.1)	67 (24.7)	10 (33.3)	5 (16.7)	15 (25.0)
貧血	1 (6.7)	6 (11.5)	14 (14.4)	15 (16.1)	0	36 (13.3)	5 (16.7)	4 (13.3)	9 (15.0)
精神障害	2 (13.3)	9 (17.3)	18 (18.6)	20 (21.5)	2 (14.3)	51 (18.8)	5 (16.7)	4 (13.3)	9 (15.0)
不眠症	1 (6.7)	7 (13.5)	11 (11.3)	8 (8.6)	1 (7.1)	28 (10.3)	5 (16.7)	2 (6.7)	7 (11.7)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 20　　主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(0 例)	(2 例)	(7 例)	(9 例)	(0 例)	(18 例)	(7 例)	(8 例)	(15 例)
有害事象	0	2 (100.0)	7 (100.0)	9 (100.0)	0	18 (100.0)	7 (100.0)	8 (100.0)	15 (100.0)
胃腸障害	0	2 (100.0)	6 (85.7)	9 (100.0)	0	17 (94.4)	5 (71.4)	8 (100.0)	13 (86.7)
下痢	0	1 (50.0)	5 (71.4)	9 (100.0)	0	15 (83.3)	4 (57.1)	6 (75.0)	10 (66.7)
口内炎	0	0	2 (28.6)	7 (77.8)	0	9 (50.0)	4 (57.1)	6 (75.0)	10 (66.7)
悪心	0	0	3 (42.9)	5 (55.6)	0	8 (44.4)	1 (14.3)	2 (25.0)	3 (20.0)
便秘	0	2 (100.0)	2 (28.6)	1 (11.1)	0	5 (27.8)	1 (14.3)	3 (37.5)	4 (26.7)
嘔吐	0	0	3 (42.9)	1 (11.1)	0	4 (22.2)	1 (14.3)	1 (12.5)	2 (13.3)
痔核	0	0	3 (42.9)	0	0	3 (16.7)	0	0	0
口内乾燥	0	0	1 (14.3)	1 (11.1)	0	2 (11.1)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	6 (85.7)	9 (100.0)	0	15 (83.3)	7 (100.0)	8 (100.0)	15 (100.0)
ざ瘡様皮膚炎	0	0	2 (28.6)	6 (66.7)	0	8 (44.4)	2 (28.6)	7 (87.5)	9 (60.0)
皮膚乾燥	0	0	1 (14.3)	4 (44.4)	0	5 (27.8)	5 (71.4)	7 (87.5)	12 (80.0)
発疹	0	0	2 (28.6)	2 (22.2)	0	4 (22.2)	3 (42.9)	0	3 (20.0)
脱毛症	0	0	1 (14.3)	2 (22.2)	0	3 (16.7)	1 (14.3)	1 (12.5)	2 (13.3)
そう痒症	0	0	0	3 (33.3)	0	3 (16.7)	2 (28.6)	1 (12.5)	3 (20.0)
皮膚亀裂	0	0	2 (28.6)	1 (11.1)	0	3 (16.7)	0	0	0
ざ瘡	0	0	1 (14.3)	1 (11.1)	0	2 (11.1)	1 (14.3)	1 (12.5)	2 (13.3)
紫斑	0	0	0	2 (22.2)	0	2 (11.1)	0	0	0

表 20　　主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(0 例)	(2 例)	(7 例)	(9 例)	(0 例)	(18 例)	(7 例)	(8 例)	(15 例)
感染症および寄生虫症	0	0	5 (71.4)	8 (88.9)	0	13 (72.2)	3 (42.9)	8 (100.0)	11 (73.3)
爪囲炎	0	0	4 (57.1)	7 (77.8)	0	11 (61.1)	2 (28.6)	7 (87.5)	9 (60.0)
歯肉炎	0	0	0	2 (22.2)	0	2 (11.1)	1 (14.3)	0	1 (6.7)
鼻咽頭炎	0	0	1 (14.3)	1 (11.1)	0	2 (11.1)	1 (14.3)	0	1 (6.7)
臨床検査	0	0	4 (57.1)	5 (55.6)	0	9 (50.0)	5 (71.4)	8 (100.0)	13 (86.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (28.6)	4 (44.4)	0	6 (33.3)	1 (14.3)	2 (25.0)	3 (20.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (28.6)	3 (33.3)	0	5 (27.8)	1 (14.3)	2 (25.0)	3 (20.0)
心電図ＱＴ延長	0	0	2 (28.6)	2 (22.2)	0	4 (22.2)	1 (14.3)	2 (25.0)	3 (20.0)
リンパ球数減少	0	0	0	3 (33.3)	0	3 (16.7)	1 (14.3)	2 (25.0)	3 (20.0)
白血球数減少	0	0	0	3 (33.3)	0	3 (16.7)	3 (42.9)	6 (75.0)	9 (60.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (14.3)	1 (11.1)	0	2 (11.1)	1 (14.3)	0	1 (6.7)
血小板数減少	0	0	0	2 (22.2)	0	2 (11.1)	1 (14.3)	3 (37.5)	4 (26.7)
代謝および栄養障害	0	0	4 (57.1)	5 (55.6)	0	9 (50.0)	4 (57.1)	6 (75.0)	10 (66.7)
食欲減退	0	0	3 (42.9)	3 (33.3)	0	6 (33.3)	2 (28.6)	3 (37.5)	5 (33.3)
低カルシウム血症	0	0	1 (14.3)	2 (22.2)	0	3 (16.7)	2 (28.6)	1 (12.5)	3 (20.0)

表 20　　主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(0 例)	(2 例)	(7 例)	(9 例)	(0 例)	(18 例)	(7 例)	(8 例)	(15 例)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (50.0)	3 (42.9)	4 (44.4)	0	8 (44.4)	5 (71.4)	4 (50.0)	9 (60.0)
発熱	0	0	2 (28.6)	3 (33.3)	0	5 (27.8)	1 (14.3)	2 (25.0)	3 (20.0)
疲労	0	1 (50.0)	1 (14.3)	2 (22.2)	0	4 (22.2)	2 (28.6)	2 (25.0)	4 (26.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	5 (71.4)	3 (33.3)	0	8 (44.4)	5 (71.4)	3 (37.5)	8 (53.3)
咳嗽	0	0	1 (14.3)	1 (11.1)	0	2 (11.1)	1 (14.3)	0	1 (6.7)
肺臓炎	0	0	1 (14.3)	1 (11.1)	0	2 (11.1)	2 (28.6)	0	2 (13.3)
口腔咽頭痛	0	0	0	2 (22.2)	0	2 (11.1)	1 (14.3)	0	1 (6.7)
血液およびリンパ系障害	0	0	3 (42.9)	4 (44.4)	0	7 (38.9)	5 (71.4)	4 (50.0)	9 (60.0)
好中球減少症	0	0	2 (28.6)	3 (33.3)	0	5 (27.8)	3 (42.9)	0	3 (20.0)
血小板減少症	0	0	0	4 (44.4)	0	4 (22.2)	5 (71.4)	0	5 (33.3)
白血球減少症	0	0	2 (28.6)	1 (11.1)	0	3 (16.7)	2 (28.6)	1 (12.5)	3 (20.0)
神経系障害	0	0	0	7 (77.8)	0	7 (38.9)	4 (57.1)	7 (87.5)	11 (73.3)
味覚異常	0	0	0	3 (33.3)	0	3 (16.7)	1 (14.3)	6 (75.0)	7 (46.7)
浮動性めまい	0	0	0	2 (22.2)	0	2 (11.1)	1 (14.3)	0	1 (6.7)
精神障害	0	1 (50.0)	1 (14.3)	3 (33.3)	0	5 (27.8)	2 (28.6)	1 (12.5)	3 (20.0)
不安	0	0	1 (14.3)	2 (22.2)	0	3 (16.7)	0	0	0
不眠症	0	1 (50.0)	1 (14.3)	0	0	2 (11.1)	2 (28.6)	1 (12.5)	3 (20.0)

表 20　　主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(0 例)	(2 例)	(7 例)	(9 例)	(0 例)	(18 例)	(7 例)	(8 例)	(15 例)
血管障害	0	1 (50.0)	1 (14.3)	3 (33.3)	0	5 (27.8)	1 (14.3)	3 (37.5)	4 (26.7)
高血圧	0	1 (50.0)	1 (14.3)	0	0	2 (11.1)	0	2 (25.0)	2 (13.3)
眼障害	0	0	2 (28.6)	2 (22.2)	0	4 (22.2)	1 (14.3)	5 (62.5)	6 (40.0)
眼乾燥	0	0	2 (28.6)	1 (11.1)	0	3 (16.7)	0	0	0

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 21　　主な有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
有害事象	15 (100.0)	48 (96.0)	89 (98.9)	84 (100.0)	14 (100.0)	250 (98.8)	23 (100.0)	22 (100.0)	45 (100.0)
胃腸障害	9 (60.0)	38 (76.0)	66 (73.3)	72 (85.7)	14 (100.0)	199 (78.7)	20 (87.0)	21 (95.5)	41 (91.1)
下痢	3 (20.0)	23 (46.0)	36 (40.0)	56 (66.7)	12 (85.7)	130 (51.4)	13 (56.5)	19 (86.4)	32 (71.1)
悪心	1 (6.7)	11 (22.0)	20 (22.2)	28 (33.3)	6 (42.9)	66 (26.1)	6 (26.1)	6 (27.3)	12 (26.7)
便秘	1 (6.7)	13 (26.0)	24 (26.7)	15 (17.9)	2 (14.3)	55 (21.7)	4 (17.4)	1 (4.5)	5 (11.1)
嘔吐	2 (13.3)	5 (10.0)	15 (16.7)	20 (23.8)	4 (28.6)	46 (18.2)	4 (17.4)	3 (13.6)	7 (15.6)
口内炎	3 (20.0)	8 (16.0)	9 (10.0)	19 (22.6)	2 (14.3)	41 (16.2)	6 (26.1)	7 (31.8)	13 (28.9)
皮膚および皮下組織障害	8 (53.3)	28 (56.0)	58 (64.4)	63 (75.0)	11 (78.6)	168 (66.4)	20 (87.0)	21 (95.5)	41 (91.1)
発疹	3 (20.0)	9 (18.0)	23 (25.6)	31 (36.9)	5 (35.7)	71 (28.1)	9 (39.1)	8 (36.4)	17 (37.8)
皮膚乾燥	1 (6.7)	8 (16.0)	15 (16.7)	29 (34.5)	4 (28.6)	57 (22.5)	7 (30.4)	5 (22.7)	12 (26.7)
そう痒症	3 (20.0)	10 (20.0)	21 (23.3)	13 (15.5)	6 (42.9)	53 (20.9)	6 (26.1)	5 (22.7)	11 (24.4)
皮膚亀裂	0	2 (4.0)	8 (8.9)	14 (16.7)	3 (21.4)	27 (10.7)	4 (17.4)	5 (22.7)	9 (20.0)
感染症および寄生虫症	10 (66.7)	28 (56.0)	55 (61.1)	54 (64.3)	10 (71.4)	157 (62.1)	19 (82.6)	15 (68.2)	34 (75.6)
爪囲炎	3 (20.0)	5 (10.0)	17 (18.9)	23 (27.4)	5 (35.7)	53 (20.9)	7 (30.4)	7 (31.8)	14 (31.1)
上気道感染	4 (26.7)	4 (8.0)	11 (12.2)	8 (9.5)	1 (7.1)	28 (11.1)	4 (17.4)	3 (13.6)	7 (15.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (40.0)	29 (58.0)	44 (48.9)	47 (56.0)	9 (64.3)	135 (53.4)	14 (60.9)	14 (63.6)	28 (62.2)
疲労	3 (20.0)	14 (28.0)	18 (20.0)	21 (25.0)	4 (28.6)	60 (23.7)	5 (21.7)	6 (27.3)	11 (24.4)

表 21　　主な有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
無力症	1 (6.7)	4 (8.0)	8 (8.9)	12 (14.3)	2 (14.3)	27 (10.7)	0	2 (9.1)	2 (4.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (46.7)	25 (50.0)	52 (57.8)	48 (57.1)	3 (21.4)	135 (53.4)	15 (65.2)	8 (36.4)	23 (51.1)
咳嗽	2 (13.3)	11 (22.0)	16 (17.8)	23 (27.4)	1 (7.1)	53 (20.9)	5 (21.7)	3 (13.6)	8 (17.8)
呼吸困難	2 (13.3)	7 (14.0)	16 (17.8)	14 (16.7)	0	39 (15.4)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
筋骨格系および結合組織障害	8 (53.3)	22 (44.0)	47 (52.2)	38 (45.2)	9 (64.3)	124 (49.0)	9 (39.1)	8 (36.4)	17 (37.8)
背部痛	1 (6.7)	6 (12.0)	11 (12.2)	6 (7.1)	2 (14.3)	26 (10.3)	1 (4.3)	3 (13.6)	4 (8.9)
代謝および栄養障害	5 (33.3)	17 (34.0)	42 (46.7)	31 (36.9)	5 (35.7)	100 (39.5)	8 (34.8)	6 (27.3)	14 (31.1)
食欲減退	5 (33.3)	10 (20.0)	26 (28.9)	20 (23.8)	3 (21.4)	64 (25.3)	6 (26.1)	4 (18.2)	10 (22.2)
神経系障害	1 (6.7)	24 (48.0)	28 (31.1)	32 (38.1)	5 (35.7)	90 (35.6)	7 (30.4)	9 (40.9)	16 (35.6)
頭痛	0	8 (16.0)	9 (10.0)	12 (14.3)	1 (7.1)	30 (11.9)	2 (8.7)	0	2 (4.4)
血液およびリンパ系障害	2 (13.3)	9 (18.0)	27 (30.0)	21 (25.0)	1 (7.1)	60 (23.7)	5 (21.7)	1 (4.5)	6 (13.3)
貧血	1 (6.7)	6 (12.0)	14 (15.6)	14 (16.7)	0	35 (13.8)	2 (8.7)	1 (4.5)	3 (6.7)
精神障害	2 (13.3)	8 (16.0)	17 (18.9)	17 (20.2)	2 (14.3)	46 (18.2)	3 (13.0)	3 (13.6)	6 (13.3)
不眠症	1 (6.7)	6 (12.0)	10 (11.1)	8 (9.5)	1 (7.1)	26 (10.3)	3 (13.0)	1 (4.5)	4 (8.9)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 22　　主な有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(61 例)	(140 例)	(201 例)
有害事象	60 (98.4)	138 (98.6)	198 (98.5)
胃腸障害	43 (70.5)	103 (73.6)	146 (72.6)
下痢	28 (45.9)	65 (46.4)	93 (46.3)
悪心	7 (11.5)	28 (20.0)	35 (17.4)
便秘	9 (14.8)	21 (15.0)	30 (14.9)
口内炎	8 (13.1)	19 (13.6)	27 (13.4)
嘔吐	4 (6.6)	19 (13.6)	23 (11.4)
皮膚および皮下組織障害	37 (60.7)	94 (67.1)	131 (65.2)
発疹	14 (23.0)	35 (25.0)	49 (24.4)
皮膚乾燥	13 (21.3)	30 (21.4)	43 (21.4)
そう痒症	5 (8.2)	20 (14.3)	25 (12.4)
感染症および寄生虫症	34 (55.7)	78 (55.7)	112 (55.7)
爪囲炎	9 (14.8)	31 (22.1)	40 (19.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	27 (44.3)	66 (47.1)	93 (46.3)
咳嗽	11 (18.0)	21 (15.0)	32 (15.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	24 (39.3)	54 (38.6)	78 (38.8)
疲労	7 (11.5)	18 (12.9)	25 (12.4)
臨床検査	11 (18.0)	66 (47.1)	77 (38.3)

表 22　　主な有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(61 例)	(140 例)	(201 例)
血小板数減少	6 (9.8)	21 (15.0)	27 (13.4)
筋骨格系および結合組織障害	19 (31.1)	57 (40.7)	76 (37.8)
背部痛	8 (13.1)	19 (13.6)	27 (13.4)
代謝および栄養障害	17 (27.9)	49 (35.0)	66 (32.8)
食欲減退	10 (16.4)	26 (18.6)	36 (17.9)
神経系障害	15 (24.6)	46 (32.9)	61 (30.3)
頭痛	7 (11.5)	15 (10.7)	22 (10.9)

MedDRA/J ver 18.0

表 23　　主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(3 例)	(32 例)	(35 例)
有害事象	3 (100.0)	32 (100.0)	35 (100.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (66.7)	27 (84.4)	29 (82.9)
発疹	1 (33.3)	8 (25.0)	9 (25.7)
皮膚乾燥	0	7 (21.9)	7 (20.0)
ざ瘡様皮膚炎	0	5 (15.6)	5 (14.3)
胃腸障害	2 (66.7)	24 (75.0)	26 (74.3)
下痢	1 (33.3)	12 (37.5)	13 (37.1)
口内炎	0	9 (28.1)	9 (25.7)
悪心	1 (33.3)	7 (21.9)	8 (22.9)
便秘	1 (33.3)	3 (9.4)	4 (11.4)
嘔吐	0	4 (12.5)	4 (11.4)
感染症および寄生虫症	2 (66.7)	23 (71.9)	25 (71.4)
爪囲炎	0	12 (37.5)	12 (34.3)
咽頭炎	0	6 (18.8)	6 (17.1)
鼻咽頭炎	0	5 (15.6)	5 (14.3)
臨床検査	2 (66.7)	21 (65.6)	23 (65.7)
白血球数減少	0	10 (31.3)	10 (28.6)
血小板数減少	1 (33.3)	7 (21.9)	8 (22.9)

表 23　　主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(3 例)	(32 例)	(35 例)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	4 (12.5)	4 (11.4)
体重減少	1 (33.3)	3 (9.4)	4 (11.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (33.3)	13 (40.6)	14 (40.0)
発熱	1 (33.3)	6 (18.8)	7 (20.0)
末梢性浮腫	0	4 (12.5)	4 (11.4)
筋骨格系および結合組織障害	0	14 (43.8)	14 (40.0)
関節痛	0	4 (12.5)	4 (11.4)
背部痛	0	4 (12.5)	4 (11.4)
血液およびリンパ系障害	1 (33.3)	12 (37.5)	13 (37.1)
白血球減少症	1 (33.3)	5 (15.6)	6 (17.1)
貧血	0	4 (12.5)	4 (11.4)
リンパ球減少症	0	4 (12.5)	4 (11.4)
代謝および栄養障害	0	11 (34.4)	11 (31.4)
食欲減退	0	6 (18.8)	6 (17.1)
神経系障害	0	9 (28.1)	9 (25.7)
頭痛	0	4 (12.5)	4 (11.4)

MedDRA/J ver 18.0

表 24　　主な有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(58 例)	(108 例)	(166 例)
有害事象	57 (98.3)	106 (98.1)	163 (98.2)
胃腸障害	41 (70.7)	79 (73.1)	120 (72.3)
下痢	27 (46.6)	53 (49.1)	80 (48.2)
悪心	6 (10.3)	21 (19.4)	27 (16.3)
便秘	8 (13.8)	18 (16.7)	26 (15.7)
嘔吐	4 (6.9)	15 (13.9)	19 (11.4)
口内炎	8 (13.8)	10 (9.3)	18 (10.8)
皮膚および皮下組織障害	35 (60.3)	67 (62.0)	102 (61.4)
発疹	13 (22.4)	27 (25.0)	40 (24.1)
皮膚乾燥	13 (22.4)	23 (21.3)	36 (21.7)
そう痒症	5 (8.6)	20 (18.5)	25 (15.1)
感染症および寄生虫症	32 (55.2)	55 (50.9)	87 (52.4)
爪囲炎	9 (15.5)	19 (17.6)	28 (16.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	27 (46.6)	52 (48.1)	79 (47.6)
咳嗽	11 (19.0)	21 (19.4)	32 (19.3)
呼吸困難	7 (12.1)	11 (10.2)	18 (10.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	23 (39.7)	41 (38.0)	64 (38.6)
疲労	7 (12.1)	15 (13.9)	22 (13.3)

表 24　　主な有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(58 例)	(108 例)	(166 例)
無力症	10 (17.2)	10 (9.3)	20 (12.0)
筋骨格系および結合組織障害	19 (32.8)	43 (39.8)	62 (37.3)
背部痛	8 (13.8)	15 (13.9)	23 (13.9)
代謝および栄養障害	17 (29.3)	38 (35.2)	55 (33.1)
食欲減退	10 (17.2)	20 (18.5)	30 (18.1)
臨床検査	9 (15.5)	45 (41.7)	54 (32.5)
血小板数減少	5 (8.6)	14 (13.0)	19 (11.4)
神経系障害	15 (25.9)	37 (34.3)	52 (31.3)
頭痛	7 (12.1)	11 (10.2)	18 (10.8)
精神障害	6 (10.3)	19 (17.6)	25 (15.1)
不眠症	4 (6.9)	13 (12.0)	17 (10.2)

MedDRA/J ver 18.0

表 25　　主な有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(68 例)	(142 例)	(210 例)
有害事象	65 (95.6)	138 (97.2)	203 (96.7)
胃腸障害	47 (69.1)	94 (66.2)	141 (67.1)
下痢	27 (39.7)	54 (38.0)	81 (38.6)
悪心	13 (19.1)	21 (14.8)	34 (16.2)
便秘	11 (16.2)	21 (14.8)	32 (15.2)
口内炎	9 (13.2)	13 (9.2)	22 (10.5)
皮膚および皮下組織障害	41 (60.3)	92 (64.8)	133 (63.3)
皮膚乾燥	14 (20.6)	38 (26.8)	52 (24.8)
発疹	13 (19.1)	36 (25.4)	49 (23.3)
そう痒症	8 (11.8)	24 (16.9)	32 (15.2)
感染症および寄生虫症	37 (54.4)	63 (44.4)	100 (47.6)
爪囲炎	11 (16.2)	21 (14.8)	32 (15.2)
鼻咽頭炎	7 (10.3)	14 (9.9)	21 (10.0)
筋骨格系および結合組織障害	33 (48.5)	47 (33.1)	80 (38.1)
背部痛	11 (16.2)	14 (9.9)	25 (11.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	28 (41.2)	52 (36.6)	80 (38.1)
咳嗽	7 (10.3)	18 (12.7)	25 (11.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	28 (41.2)	49 (34.5)	77 (36.7)

表 25　　主な有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(68 例)	(142 例)	(210 例)
疲労	14 (20.6)	18 (12.7)	32 (15.2)
代謝および栄養障害	16 (23.5)	31 (21.8)	47 (22.4)
食欲減退	9 (13.2)	20 (14.1)	29 (13.8)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 26　　主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(9 例)	(36 例)	(45 例)
有害事象	9 (100.0)	33 (91.7)	42 (93.3)
皮膚および皮下組織障害	5 (55.6)	27 (75.0)	32 (71.1)
発疹	3 (33.3)	11 (30.6)	14 (31.1)
皮膚乾燥	2 (22.2)	11 (30.6)	13 (28.9)
ざ瘡様皮膚炎	1 (11.1)	6 (16.7)	7 (15.6)
そう痒症	1 (11.1)	5 (13.9)	6 (13.3)
斑状丘疹状皮疹	1 (11.1)	4 (11.1)	5 (11.1)
胃腸障害	6 (66.7)	21 (58.3)	27 (60.0)
下痢	4 (44.4)	16 (44.4)	20 (44.4)
口内炎	2 (22.2)	8 (22.2)	10 (22.2)
便秘	3 (33.3)	3 (8.3)	6 (13.3)
感染症および寄生虫症	5 (55.6)	21 (58.3)	26 (57.8)
爪囲炎	2 (22.2)	13 (36.1)	15 (33.3)
鼻咽頭炎	2 (22.2)	8 (22.2)	10 (22.2)
臨床検査	5 (55.6)	19 (52.8)	24 (53.3)
血小板数減少	3 (33.3)	9 (25.0)	12 (26.7)
白血球数減少	1 (11.1)	10 (27.8)	11 (24.4)
好中球数減少	0	10 (27.8)	10 (22.2)

表 26　　主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(9 例)	(36 例)	(45 例)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	6 (16.7)	6 (13.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (11.1)	4 (11.1)	5 (11.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (44.4)	6 (16.7)	10 (22.2)
疲労	2 (22.2)	3 (8.3)	5 (11.1)
血液およびリンパ系障害	4 (44.4)	4 (11.1)	8 (17.8)
貧血	4 (44.4)	3 (8.3)	7 (15.6)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 27　　主な有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(59 例)	(106 例)	(165 例)
有害事象	56 (94.9)	105 (99.1)	161 (97.6)
胃腸障害	41 (69.5)	73 (68.9)	114 (69.1)
下痢	23 (39.0)	38 (35.8)	61 (37.0)
悪心	12 (20.3)	18 (17.0)	30 (18.2)
便秘	8 (13.6)	18 (17.0)	26 (15.8)
皮膚および皮下組織障害	36 (61.0)	65 (61.3)	101 (61.2)
皮膚乾燥	12 (20.3)	27 (25.5)	39 (23.6)
発疹	10 (16.9)	25 (23.6)	35 (21.2)
そう痒症	7 (11.9)	19 (17.9)	26 (15.8)
筋骨格系および結合組織障害	33 (55.9)	42 (39.6)	75 (45.5)
背部痛	11 (18.6)	14 (13.2)	25 (15.2)
関節痛	7 (11.9)	10 (9.4)	17 (10.3)
感染症および寄生虫症	32 (54.2)	42 (39.6)	74 (44.8)
爪囲炎	9 (15.3)	8 (7.5)	17 (10.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	24 (40.7)	43 (40.6)	67 (40.6)
疲労	12 (20.3)	15 (14.2)	27 (16.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	24 (40.7)	42 (39.6)	66 (40.0)
咳嗽	6 (10.2)	16 (15.1)	22 (13.3)

表 27　　主な有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(59 例)	(106 例)	(165 例)
神経系障害	17 (28.8)	29 (27.4)	46 (27.9)
頭痛	8 (13.6)	10 (9.4)	18 (10.9)
代謝および栄養障害	13 (22.0)	26 (24.5)	39 (23.6)
食欲減退	8 (13.6)	19 (17.9)	27 (16.4)

MedDRA/J ver 18.0

表 28　　主な有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
有害事象	125 (96.9)	276 (97.9)	401 (97.6)
胃腸障害	90 (69.8)	197 (69.9)	287 (69.8)
下痢	55 (42.6)	119 (42.2)	174 (42.3)
悪心	20 (15.5)	49 (17.4)	69 (16.8)
便秘	20 (15.5)	42 (14.9)	62 (15.1)
口内炎	17 (13.2)	32 (11.3)	49 (11.9)
皮膚および皮下組織障害	78 (60.5)	186 (66.0)	264 (64.2)
発疹	27 (20.9)	71 (25.2)	98 (23.8)
皮膚乾燥	27 (20.9)	68 (24.1)	95 (23.1)
そう痒症	13 (10.1)	44 (15.6)	57 (13.9)
感染症および寄生虫症	71 (55.0)	141 (50.0)	212 (51.6)
爪囲炎	20 (15.5)	52 (18.4)	72 (17.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	55 (42.6)	118 (41.8)	173 (42.1)
咳嗽	18 (14.0)	39 (13.8)	57 (13.9)
筋骨格系および結合組織障害	52 (40.3)	104 (36.9)	156 (38.0)
背部痛	19 (14.7)	33 (11.7)	52 (12.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	52 (40.3)	103 (36.5)	155 (37.7)
疲労	21 (16.3)	36 (12.8)	57 (13.9)

表 28　　主な有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
臨床検査	30 (23.3)	110 (39.0)	140 (34.1)
血小板数減少	11 (8.5)	36 (12.8)	47 (11.4)
代謝および栄養障害	33 (25.6)	80 (28.4)	113 (27.5)
食欲減退	19 (14.7)	46 (16.3)	65 (15.8)
神経系障害	33 (25.6)	80 (28.4)	113 (27.5)
頭痛	15 (11.6)	27 (9.6)	42 (10.2)

MedDRA/J ver 18.0

表 29　　主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(12 例)	(68 例)	(80 例)
有害事象	12 (100.0)	65 (95.6)	77 (96.3)
皮膚および皮下組織障害	7 (58.3)	54 (79.4)	61 (76.3)
発疹	4 (33.3)	19 (27.9)	23 (28.8)
皮膚乾燥	2 (16.7)	18 (26.5)	20 (25.0)
ざ瘡様皮膚炎	1 (8.3)	11 (16.2)	12 (15.0)
斑状丘疹状皮疹	1 (8.3)	7 (10.3)	8 (10.0)
胃腸障害	8 (66.7)	45 (66.2)	53 (66.3)
下痢	5 (41.7)	28 (41.2)	33 (41.3)
口内炎	2 (16.7)	17 (25.0)	19 (23.8)
悪心	2 (16.7)	10 (14.7)	12 (15.0)
便秘	4 (33.3)	6 (8.8)	10 (12.5)
感染症および寄生虫症	7 (58.3)	44 (64.7)	51 (63.8)
爪囲炎	2 (16.7)	25 (36.8)	27 (33.8)
鼻咽頭炎	2 (16.7)	13 (19.1)	15 (18.8)
臨床検査	7 (58.3)	40 (58.8)	47 (58.8)
白血球数減少	1 (8.3)	20 (29.4)	21 (26.3)
血小板数減少	4 (33.3)	16 (23.5)	20 (25.0)
好中球数減少	0	12 (17.6)	12 (15.0)

表 29　　主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(12 例)	(68 例)	(80 例)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	9 (13.2)	9 (11.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (8.3)	8 (11.8)	9 (11.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (41.7)	19 (27.9)	24 (30.0)
発熱	2 (16.7)	9 (13.2)	11 (13.8)
疲労	2 (16.7)	6 (8.8)	8 (10.0)
血液およびリンパ系障害	5 (41.7)	16 (23.5)	21 (26.3)
貧血	4 (33.3)	7 (10.3)	11 (13.8)
代謝および栄養障害	3 (25.0)	16 (23.5)	19 (23.8)
食欲減退	1 (8.3)	7 (10.3)	8 (10.0)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 30　　主な有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(117 例)	(214 例)	(331 例)
有害事象	113 (96.6)	211 (98.6)	324 (97.9)
胃腸障害	82 (70.1)	152 (71.0)	234 (70.7)
下痢	50 (42.7)	91 (42.5)	141 (42.6)
悪心	18 (15.4)	39 (18.2)	57 (17.2)
便秘	16 (13.7)	36 (16.8)	52 (15.7)
皮膚および皮下組織障害	71 (60.7)	132 (61.7)	203 (61.3)
皮膚乾燥	25 (21.4)	50 (23.4)	75 (22.7)
発疹	23 (19.7)	52 (24.3)	75 (22.7)
そう痒症	12 (10.3)	39 (18.2)	51 (15.4)
感染症および寄生虫症	64 (54.7)	97 (45.3)	161 (48.6)
爪囲炎	18 (15.4)	27 (12.6)	45 (13.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	51 (43.6)	94 (43.9)	145 (43.8)
咳嗽	17 (14.5)	37 (17.3)	54 (16.3)
筋骨格系および結合組織障害	52 (44.4)	85 (39.7)	137 (41.4)
背部痛	19 (16.2)	29 (13.6)	48 (14.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	47 (40.2)	84 (39.3)	131 (39.6)
疲労	19 (16.2)	30 (14.0)	49 (14.8)
神経系障害	32 (27.4)	66 (30.8)	98 (29.6)

表 30　　主な有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(117 例)	(214 例)	(331 例)
頭痛	15 (12.8)	21 (9.8)	36 (10.9)
代謝および栄養障害	30 (25.6)	64 (29.9)	94 (28.4)
食欲減退	18 (15.4)	39 (18.2)	57 (17.2)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

2.7.4.7.3 因果関係が否定できない有害事象

表 31 因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(6 例)	(6 例)	(6 例)	(6 例)	(7 例)	(31 例)	(12 例)
因果関係が否定できない有害事象	5 (83.3)	4 (66.7)	5 (83.3)	6 (100.0)	7 (100.0)	27 (87.1)	12 (100.0)
胃腸障害	4 (66.7)	3 (50.0)	4 (66.7)	5 (83.3)	7 (100.0)	23 (74.2)	10 (83.3)
下痢	3 (50.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (66.7)	5 (71.4)	16 (51.6)	3 (25.0)
口内炎	0	1 (16.7)	3 (50.0)	0	2 (28.6)	6 (19.4)	0
悪心	2 (33.3)	0	0	0	3 (42.9)	5 (16.1)	3 (25.0)
嘔吐	2 (33.3)	0	0	0	2 (28.6)	4 (12.9)	1 (8.3)
上腹部痛	0	0	1 (16.7)	0	1 (14.3)	2 (6.5)	0
口唇炎	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.2)	1 (8.3)
放屁	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.2)	1 (8.3)
血便排泄	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.2)	0
口唇乾燥	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.2)	0
腹部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
腹部膨満	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
便秘	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)

表 31　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(6 例)	(6 例)	(6 例)	(6 例)	(7 例)	(31 例)	(12 例)
消化不良	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
口唇痛	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (33.3)	3 (50.0)	5 (83.3)	5 (83.3)	6 (85.7)	21 (67.7)	9 (75.0)
発疹	0	2 (33.3)	3 (50.0)	2 (33.3)	3 (42.9)	10 (32.3)	2 (16.7)
そう痒症	0	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (28.6)	7 (22.6)	2 (16.7)
皮膚乾燥	1 (16.7)	2 (33.3)	0	2 (33.3)	1 (14.3)	6 (19.4)	4 (33.3)
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	3 (42.9)	3 (9.7)	0
爪の障害	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (14.3)	3 (9.7)	0
皮膚亀裂	0	0	0	0	3 (42.9)	3 (9.7)	0
爪変色	0	1 (16.7)	0	0	1 (14.3)	2 (6.5)	0
紅斑性皮疹	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (6.5)	0
皮膚剥脱	0	0	0	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (6.5)	0
湿疹	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (3.2)	0
爪甲離床症	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (3.2)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (3.2)	1 (8.3)
痂皮	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.2)	0
爪破損	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (3.2)	2 (16.7)

表 31　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(6 例)	(6 例)	(6 例)	(6 例)	(7 例)	(31 例)	(12 例)
脱毛症	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
斑状出血	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
皮膚刺激	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
皮膚感作	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
感染症および寄生虫症	2 (33.3)	0	3 (50.0)	2 (33.3)	4 (57.1)	11 (35.5)	4 (33.3)
爪囲炎	0	0	3 (50.0)	1 (16.7)	3 (42.9)	7 (22.6)	2 (16.7)
膀胱炎	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (3.2)	0
毛包炎	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (3.2)	0
口腔カンジダ症	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (3.2)	0
肺炎	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (3.2)	0
膿疱性皮疹	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.2)	2 (16.7)
四肢膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
代謝および栄養障害	3 (50.0)	1 (16.7)	0	3 (50.0)	3 (42.9)	10 (32.3)	1 (8.3)
食欲減退	3 (50.0)	1 (16.7)	0	2 (33.3)	3 (42.9)	9 (29.0)	0
低カルシウム血症	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	1 (14.3)	3 (9.7)	0
高カリウム血症	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (3.2)	0
低カリウム血症	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (3.2)	0
脱水	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)

表 31　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(6 例)	(6 例)	(6 例)	(6 例)	(7 例)	(31 例)	(12 例)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (42.9)	9 (29.0)	3 (25.0)
疲労	2 (33.3)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (14.3)	5 (16.1)	2 (16.7)
無力症	0	0	0	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (6.5)	1 (8.3)
顔面浮腫	0	0	1 (16.7)	0	1 (14.3)	2 (6.5)	0
臨床検査	2 (33.3)	0	3 (50.0)	2 (33.3)	0	7 (22.6)	2 (16.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	2 (6.5)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	2 (6.5)	0
好中球数減少	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (6.5)	0
白血球数減少	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (6.5)	0
血中ビリルビン増加	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (3.2)	0
血中クレアチニン増加	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (3.2)	0
血小板数減少	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.2)	0
体重減少	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.2)	0
胸部コンピュータ断層撮影異常	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
腎機能検査異常	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (14.3)	5 (16.1)	1 (8.3)
貧血	0	0	0	2 (33.3)	1 (14.3)	3 (9.7)	0
好中球減少症	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (6.5)	0

表 31　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(6 例)	(6 例)	(6 例)	(6 例)	(7 例)	(31 例)	(12 例)
血小板減少症	0	0	0	2 (33.3)	0	2 (6.5)	1 (8.3)
白血球減少症	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.2)	0
リンパ球減少症	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.2)	0
神経系障害	0	0	0	2 (33.3)	1 (14.3)	3 (9.7)	1 (8.3)
味覚異常	0	0	0	2 (33.3)	1 (14.3)	3 (9.7)	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
眼障害	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	2 (6.5)	2 (16.7)
眼瞼炎	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (3.2)	0
眼乾燥	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.2)	0
流涙増加	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
視力低下	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	2 (6.5)	6 (50.0)
肺動脈血栓症	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.2)	0
肺塞栓症	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (3.2)	0
呼吸困難	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)
鼻出血	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
鼻の炎症	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)

表 31　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(6 例)	(6 例)	(6 例)	(6 例)	(7 例)	(31 例)	(12 例)
肺臓炎	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
鼻部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
血管障害	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	2 (6.5)	0
低血圧	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (3.2)	0
蒼白	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.2)	0
腎および尿路障害	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.2)	0
排尿困難	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (3.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0	3 (25.0)
筋萎縮	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
筋痙縮	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
筋肉痛	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 32　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(0 例)	(2 例)	(1 例)	(2 例)	(1 例)	(6 例)	(0 例)
因果関係が否定できない有害事象	0	2 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	6 (100.0)	0
皮膚および皮下組織障害	0	2 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	6 (100.0)	0
発疹	0	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	5 (83.3)	0
皮膚乾燥	0	2 (100.0)	0	1 (50.0)	0	3 (50.0)	0
そう痒症	0	1 (50.0)	1 (100.0)	0	0	2 (33.3)	0
爪変色	0	1 (50.0)	0	0	0	1 (16.7)	0
爪の障害	0	0	0	1 (50.0)	0	1 (16.7)	0
胃腸障害	0	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	5 (83.3)	0
下痢	0	1 (50.0)	1 (100.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	4 (66.7)	0
口内炎	0	1 (50.0)	1 (100.0)	0	0	2 (33.3)	0
悪心	0	0	0	0	1 (100.0)	1 (16.7)	0
嘔吐	0	0	0	0	1 (100.0)	1 (16.7)	0
代謝および栄養障害	0	1 (50.0)	0	1 (50.0)	1 (100.0)	3 (50.0)	0
食欲減退	0	1 (50.0)	0	0	1 (100.0)	2 (33.3)	0
低カルシウム血症	0	0	0	1 (50.0)	0	1 (16.7)	0
感染症および寄生虫症	0	0	1 (100.0)	0	1 (100.0)	2 (33.3)	0
膀胱炎	0	0	0	0	1 (100.0)	1 (16.7)	0
爪囲炎	0	0	1 (100.0)	0	0	1 (16.7)	0

表 32　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(0 例)	(2 例)	(1 例)	(2 例)	(1 例)	(6 例)	(0 例)
神経系障害	0	0	0	2 (100.0)	0	2 (33.3)	0
味覚異常	0	0	0	2 (100.0)	0	2 (33.3)	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (50.0)	0	1 (16.7)	0
貧血	0	0	0	1 (50.0)	0	1 (16.7)	0
白血球減少症	0	0	0	1 (50.0)	0	1 (16.7)	0
リンパ球減少症	0	0	0	1 (50.0)	0	1 (16.7)	0
好中球減少症	0	0	0	1 (50.0)	0	1 (16.7)	0
血小板減少症	0	0	0	1 (50.0)	0	1 (16.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (50.0)	0	0	0	1 (16.7)	0
疲労	0	1 (50.0)	0	0	0	1 (16.7)	0
臨床検査	0	0	1 (100.0)	0	0	1 (16.7)	0
白血球数減少	0	0	1 (100.0)	0	0	1 (16.7)	0

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 33　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(6 例)	(4 例)	(5 例)	(4 例)	(6 例)	(25 例)	(12 例)
因果関係が否定できない有害事象	5 (83.3)	2 (50.0)	4 (80.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	21 (84.0)	12 (100.0)
胃腸障害	4 (66.7)	1 (25.0)	3 (60.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	18 (72.0)	10 (83.3)
下痢	3 (50.0)	1 (25.0)	1 (20.0)	3 (75.0)	4 (66.7)	12 (48.0)	3 (25.0)
悪心	2 (33.3)	0	0	0	2 (33.3)	4 (16.0)	3 (25.0)
口内炎	0	0	2 (40.0)	0	2 (33.3)	4 (16.0)	0
嘔吐	2 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	3 (12.0)	1 (8.3)
上腹部痛	0	0	1 (20.0)	0	1 (16.7)	2 (8.0)	0
口唇炎	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (4.0)	1 (8.3)
放屁	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (4.0)	1 (8.3)
血便排泄	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (4.0)	0
口唇乾燥	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (4.0)	0
腹部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
腹部膨満	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
便秘	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
消化不良	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
口唇痛	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (33.3)	1 (25.0)	4 (80.0)	3 (75.0)	5 (83.3)	15 (60.0)	9 (75.0)

表 33　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(6 例)	(4 例)	(5 例)	(4 例)	(6 例)	(25 例)	(12 例)
そう痒症	0	1 (25.0)	1 (20.0)	1 (25.0)	2 (33.3)	5 (20.0)	2 (16.7)
発疹	0	0	2 (40.0)	1 (25.0)	2 (33.3)	5 (20.0)	2 (16.7)
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	3 (50.0)	3 (12.0)	0
皮膚乾燥	1 (16.7)	0	0	1 (25.0)	1 (16.7)	3 (12.0)	4 (33.3)
皮膚亀裂	0	0	0	0	3 (50.0)	3 (12.0)	0
爪の障害	0	0	1 (20.0)	0	1 (16.7)	2 (8.0)	0
紅斑性皮疹	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (8.0)	0
皮膚剥脱	0	0	0	1 (25.0)	1 (16.7)	2 (8.0)	0
湿疹	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.0)	0
爪変色	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.0)	0
爪甲離床症	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (4.0)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (4.0)	1 (8.3)
痂皮	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (4.0)	0
爪破損	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.0)	2 (16.7)
脱毛症	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
斑状出血	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
皮膚刺激	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
皮膚感作	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)

表 33　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(6 例)	(4 例)	(5 例)	(4 例)	(6 例)	(25 例)	(12 例)
感染症および寄生虫症	2 (33.3)	0	2 (40.0)	2 (50.0)	3 (50.0)	9 (36.0)	4 (33.3)
爪囲炎	0	0	2 (40.0)	1 (25.0)	3 (50.0)	6 (24.0)	2 (16.7)
毛包炎	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.0)	0
口腔カンジダ症	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (4.0)	0
肺炎	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (4.0)	0
膿疱性皮疹	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (4.0)	2 (16.7)
四肢膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (33.3)	0	1 (20.0)	2 (50.0)	3 (50.0)	8 (32.0)	3 (25.0)
疲労	2 (33.3)	0	0	1 (25.0)	1 (16.7)	4 (16.0)	2 (16.7)
無力症	0	0	0	1 (25.0)	1 (16.7)	2 (8.0)	1 (8.3)
顔面浮腫	0	0	1 (20.0)	0	1 (16.7)	2 (8.0)	0
代謝および栄養障害	3 (50.0)	0	0	2 (50.0)	2 (33.3)	7 (28.0)	1 (8.3)
食欲減退	3 (50.0)	0	0	2 (50.0)	2 (33.3)	7 (28.0)	0
低カルシウム血症	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	2 (8.0)	0
高カリウム血症	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (4.0)	0
低カリウム血症	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (4.0)	0
脱水	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
臨床検査	2 (33.3)	0	2 (40.0)	2 (50.0)	0	6 (24.0)	2 (16.7)

表 33　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(6 例)	(4 例)	(5 例)	(4 例)	(6 例)	(25 例)	(12 例)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	0	1 (20.0)	0	0	2 (8.0)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	0	1 (20.0)	0	0	2 (8.0)	0
好中球数減少	0	0	1 (20.0)	1 (25.0)	0	2 (8.0)	0
血中ビリルビン増加	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (4.0)	0
血中クレアチニン増加	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (4.0)	0
血小板数減少	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (4.0)	0
体重減少	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (4.0)	0
白血球数減少	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (4.0)	0
胸部コンピュータ断層撮影異常	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
腎機能検査異常	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (20.0)	2 (50.0)	1 (16.7)	4 (16.0)	1 (8.3)
貧血	0	0	0	1 (25.0)	1 (16.7)	2 (8.0)	0
好中球減少症	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (4.0)	0
血小板減少症	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (4.0)	1 (8.3)
眼障害	0	1 (25.0)	1 (20.0)	0	0	2 (8.0)	2 (16.7)
眼瞼炎	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (4.0)	0
眼乾燥	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.0)	0
流涙増加	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)

表 33　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(6 例)	(4 例)	(5 例)	(4 例)	(6 例)	(25 例)	(12 例)
視力低下	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (16.7)	1 (25.0)	0	0	0	2 (8.0)	6 (50.0)
肺動脈血栓症	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.0)	0
肺塞栓症	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (4.0)	0
呼吸困難	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)
鼻出血	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
鼻の炎症	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
肺臓炎	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
鼻部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
血管障害	1 (16.7)	0	0	1 (25.0)	0	2 (8.0)	0
低血圧	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (4.0)	0
蒼白	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (4.0)	0
神経系障害	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.0)	1 (8.3)
味覚異常	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (4.0)	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
腎および尿路障害	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (4.0)	0
排尿困難	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (4.0)	0

表 33　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(6 例)	(4 例)	(5 例)	(4 例)	(6 例)	(25 例)	(12 例)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0	3 (25.0)
筋萎縮	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
筋痙縮	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)
筋肉痛	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 34　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
因果関係が否定できない有害事象	10 (66.7)	36 (69.2)	84 (86.6)	87 (93.5)	14 (100.0)	231 (85.2)	29 (96.7)	30 (100.0)	59 (98.3)
皮膚および皮下組織障害	7 (46.7)	25 (48.1)	54 (55.7)	69 (74.2)	11 (78.6)	166 (61.3)	25 (83.3)	28 (93.3)	53 (88.3)
発疹	2 (13.3)	9 (17.3)	23 (23.7)	28 (30.1)	5 (35.7)	67 (24.7)	10 (33.3)	7 (23.3)	17 (28.3)
皮膚乾燥	1 (6.7)	8 (15.4)	14 (14.4)	32 (34.4)	4 (28.6)	59 (21.8)	12 (40.0)	12 (40.0)	24 (40.0)
そう痒症	3 (20.0)	9 (17.3)	15 (15.5)	15 (16.1)	6 (42.9)	48 (17.7)	6 (20.0)	5 (16.7)	11 (18.3)
ざ瘡様皮膚炎	1 (6.7)	4 (7.7)	6 (6.2)	18 (19.4)	3 (21.4)	32 (11.8)	5 (16.7)	11 (36.7)	16 (26.7)
皮膚亀裂	0	2 (3.8)	10 (10.3)	14 (15.1)	2 (14.3)	28 (10.3)	4 (13.3)	5 (16.7)	9 (15.0)
斑状丘疹状皮疹	1 (6.7)	1 (1.9)	2 (2.1)	6 (6.5)	1 (7.1)	11 (4.1)	1 (3.3)	3 (10.0)	4 (6.7)
ざ瘡	0	0	3 (3.1)	5 (5.4)	1 (7.1)	9 (3.3)	3 (10.0)	1 (3.3)	4 (6.7)
爪の障害	0	0	3 (3.1)	4 (4.3)	2 (14.3)	9 (3.3)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
皮膚剥脱	0	0	3 (3.1)	6 (6.5)	0	9 (3.3)	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (5.0)
蕁麻疹	3 (20.0)	1 (1.9)	1 (1.0)	3 (3.2)	0	8 (3.0)	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
紅斑	0	1 (1.9)	1 (1.0)	2 (2.2)	1 (7.1)	5 (1.8)	0	0	0
爪破損	0	1 (1.9)	3 (3.1)	1 (1.1)	0	5 (1.8)	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
脱毛症	0	0	1 (1.0)	2 (2.2)	1 (7.1)	4 (1.5)	0	4 (13.3)	4 (6.7)
皮膚炎	0	2 (3.8)	0	1 (1.1)	0	3 (1.1)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
湿疹	0	0	1 (1.0)	1 (1.1)	1 (7.1)	3 (1.1)	2 (6.7)	2 (6.7)	4 (6.7)

表 34　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
爪ジストロフィー	0	0	0	2 (2.2)	1 (7.1)	3 (1.1)	0	0	0
爪甲離床症	0	0	1 (1.0)	1 (1.1)	0	2 (0.7)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
光線過敏性反応	0	1 (1.9)	0	1 (1.1)	0	2 (0.7)	0	0	0
丘疹性皮疹	0	0	0	2 (2.2)	0	2 (0.7)	0	0	0
薬疹	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
毛質異常	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
嵌入爪	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚疼痛	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
紅斑性皮疹	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
斑状皮疹	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (5.0)
皮膚色素過剰	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
皮膚色素減少	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
爪甲脱落症	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
足底紅斑	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
睫毛眉毛脱落症	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚毒性	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
爪線状隆起	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (3.3)	1 (1.7)

表 34　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
剥脱性発疹	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
毛髪成長異常	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
爪変色	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	0	0	0	0	3 (10.0)	1 (3.3)	4 (6.7)
全身性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
爪毒性	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
胃腸障害	3 (20.0)	22 (42.3)	42 (43.3)	71 (76.3)	14 (100.0)	152 (56.1)	20 (66.7)	28 (93.3)	48 (80.0)
下痢	1 (6.7)	16 (30.8)	26 (26.8)	56 (60.2)	11 (78.6)	110 (40.6)	13 (43.3)	23 (76.7)	36 (60.0)
口内炎	2 (13.3)	3 (5.8)	8 (8.2)	25 (26.9)	2 (14.3)	40 (14.8)	9 (30.0)	13 (43.3)	22 (36.7)
悪心	0	3 (5.8)	9 (9.3)	21 (22.6)	5 (35.7)	38 (14.0)	4 (13.3)	5 (16.7)	9 (15.0)
嘔吐	0	0	4 (4.1)	8 (8.6)	4 (28.6)	16 (5.9)	3 (10.0)	2 (6.7)	5 (8.3)
口内乾燥	1 (6.7)	3 (5.8)	2 (2.1)	3 (3.2)	0	9 (3.3)	2 (6.7)	1 (3.3)	3 (5.0)
便秘	0	3 (5.8)	3 (3.1)	0	1 (7.1)	7 (2.6)	2 (6.7)	3 (10.0)	5 (8.3)
上腹部痛	0	0	3 (3.1)	2 (2.2)	1 (7.1)	6 (2.2)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
消化不良	0	1 (1.9)	1 (1.0)	3 (3.2)	1 (7.1)	6 (2.2)	0	1 (3.3)	1 (1.7)

表 34　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
器官別大分類 / 基本語	20 mg 群 (15 例)	40 mg 群 (52 例)	80 mg 群 (97 例)	160 mg 群 (93 例)	240 mg 群 (14 例)	合計 (271 例)	80 mg 群 (30 例)	160 mg 群 (30 例)	合計 (60 例)
アフタ性口内炎	0	2 (3.8)	0	2 (2.2)	1 (7.1)	5 (1.8)	0	0	0
口唇炎	0	0	0	4 (4.3)	1 (7.1)	5 (1.8)	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (5.0)
胃食道逆流性疾患	0	0	2 (2.1)	2 (2.2)	0	4 (1.5)	0	2 (6.7)	2 (3.3)
腹痛	0	1 (1.9)	1 (1.0)	1 (1.1)	0	3 (1.1)	0	2 (6.7)	2 (3.3)
口腔内潰瘍形成	0	0	0	3 (3.2)	0	3 (1.1)	4 (13.3)	2 (6.7)	6 (10.0)
腹部不快感	0	0	1 (1.0)	1 (1.1)	0	2 (0.7)	0	0	0
おくび	0	0	0	1 (1.1)	1 (7.1)	2 (0.7)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
腹部膨満	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
大腸炎	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
嚥下障害	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
腸炎	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
放屁	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
胃炎	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	3 (10.0)	0	3 (5.0)
腸閉塞	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
口唇潰瘍	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
食道炎	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0	0	0
舌乾燥	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0

表 34　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
舌炎	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
口唇乾燥	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
嚥下痛	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
舌潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
心窩部不快感	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
感染症および寄生虫症	3 (20.0)	7 (13.5)	23 (23.7)	40 (43.0)	5 (35.7)	78 (28.8)	11 (36.7)	17 (56.7)	28 (46.7)
爪囲炎	3 (20.0)	4 (7.7)	20 (20.6)	27 (29.0)	4 (28.6)	58 (21.4)	9 (30.0)	14 (46.7)	23 (38.3)
毛包炎	0	1 (1.9)	3 (3.1)	7 (7.5)	2 (14.3)	13 (4.8)	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (5.0)
結膜炎	0	1 (1.9)	1 (1.0)	2 (2.2)	0	4 (1.5)	0	2 (6.7)	2 (3.3)
歯肉炎	0	0	1 (1.0)	2 (2.2)	0	3 (1.1)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
膿疱性皮疹	0	0	0	3 (3.2)	0	3 (1.1)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
帯状疱疹	0	0	1 (1.0)	1 (1.1)	0	2 (0.7)	0	0	0
虫垂炎	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
蜂巣炎	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
膀胱炎	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
真菌感染	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
限局性感染	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	1 (3.3)	0	1 (1.7)

表 34　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
口腔カンジダ症	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
上気道感染	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚細菌感染	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
細菌性尿路感染	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
臍炎	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
鼻炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (20.0)	8 (15.4)	18 (18.6)	22 (23.7)	6 (42.9)	57 (21.0)	9 (30.0)	14 (46.7)	23 (38.3)
疲労	1 (6.7)	4 (7.7)	10 (10.3)	10 (10.8)	2 (14.3)	27 (10.0)	3 (10.0)	6 (20.0)	9 (15.0)
無力症	1 (6.7)	2 (3.8)	2 (2.1)	3 (3.2)	1 (7.1)	9 (3.3)	0	0	0
粘膜の炎症	0	0	3 (3.1)	4 (4.3)	2 (14.3)	9 (3.3)	3 (10.0)	4 (13.3)	7 (11.7)
乾燥症	1 (6.7)	2 (3.8)	0	1 (1.1)	2 (14.3)	6 (2.2)	0	0	0
末梢性浮腫	1 (6.7)	0	0	2 (2.2)	1 (7.1)	4 (1.5)	0	2 (6.7)	2 (3.3)
発熱	0	0	1 (1.0)	2 (2.2)	0	3 (1.1)	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (5.0)
倦怠感	0	1 (1.9)	0	1 (1.1)	0	2 (0.7)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
粘膜乾燥	0	0	1 (1.0)	1 (1.1)	0	2 (0.7)	0	2 (6.7)	2 (3.3)
顔面浮腫	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
局所腫脹	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0

表 34　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
浮腫	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
末梢腫脹	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
悪寒	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
粘膜障害	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
口渇	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
臨床検査	1 (6.7)	3 (5.8)	27 (27.8)	20 (21.5)	5 (35.7)	56 (20.7)	9 (30.0)	15 (50.0)	24 (40.0)
血小板数減少	1 (6.7)	3 (5.8)	9 (9.3)	5 (5.4)	1 (7.1)	19 (7.0)	1 (3.3)	5 (16.7)	6 (10.0)
好中球数減少	0	1 (1.9)	6 (6.2)	6 (6.5)	1 (7.1)	14 (5.2)	1 (3.3)	4 (13.3)	5 (8.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	5 (5.2)	6 (6.5)	1 (7.1)	12 (4.4)	2 (6.7)	4 (13.3)	6 (10.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	5 (5.2)	5 (5.4)	1 (7.1)	11 (4.1)	2 (6.7)	4 (13.3)	6 (10.0)
白血球数減少	0	0	0	7 (7.5)	0	7 (2.6)	3 (10.0)	7 (23.3)	10 (16.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	4 (4.1)	1 (1.1)	1 (7.1)	6 (2.2)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
心電図ＱＴ延長	0	0	2 (2.1)	2 (2.2)	1 (7.1)	5 (1.8)	2 (6.7)	3 (10.0)	5 (8.3)
リンパ球数減少	0	0	0	4 (4.3)	0	4 (1.5)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
体重減少	0	0	0	4 (4.3)	0	4 (1.5)	3 (10.0)	5 (16.7)	8 (13.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (1.0)	2 (2.2)	0	3 (1.1)	0	2 (6.7)	2 (3.3)

表 34　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (1.0)	0	1 (7.1)	2 (0.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
血中ビリルビン増加	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
心電図ＱＴ間隔	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
心電図ＱＴ間隔異常	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
尿中ブドウ糖	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
代謝および栄養障害	2 (13.3)	2 (3.8)	15 (15.5)	20 (21.5)	2 (14.3)	41 (15.1)	7 (23.3)	9 (30.0)	16 (26.7)
食欲減退	2 (13.3)	2 (3.8)	6 (6.2)	13 (14.0)	2 (14.3)	25 (9.2)	6 (20.0)	5 (16.7)	11 (18.3)
低ナトリウム血症	0	0	4 (4.1)	1 (1.1)	0	5 (1.8)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
低カルシウム血症	0	0	1 (1.0)	2 (2.2)	0	3 (1.1)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
低アルブミン血症	0	0	2 (2.1)	0	0	2 (0.7)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
低リン酸血症	0	0	1 (1.0)	1 (1.1)	0	2 (0.7)	0	0	0
高リパーゼ血症	0	0	1 (1.0)	1 (1.1)	0	2 (0.7)	0	0	0
高コレステロール血症	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
高血糖	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
高カリウム血症	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0

表 34　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
低カリウム血症	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
低マグネシウム血症	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
脱水	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
低蛋白血症	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
血液およびリンパ系障害	1 (6.7)	2 (3.8)	16 (16.5)	16 (17.2)	0	35 (12.9)	8 (26.7)	4 (13.3)	12 (20.0)
貧血	1 (6.7)	0	5 (5.2)	8 (8.6)	0	14 (5.2)	3 (10.0)	3 (10.0)	6 (10.0)
血小板減少症	0	1 (1.9)	4 (4.1)	7 (7.5)	0	12 (4.4)	7 (23.3)	0	7 (11.7)
白血球減少症	0	0	4 (4.1)	5 (5.4)	0	9 (3.3)	3 (10.0)	1 (3.3)	4 (6.7)
好中球減少症	0	1 (1.9)	4 (4.1)	4 (4.3)	0	9 (3.3)	2 (6.7)	0	2 (3.3)
リンパ球減少症	0	0	3 (3.1)	3 (3.2)	0	6 (2.2)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
顆粒球減少症	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (6.7)	4 (7.7)	8 (8.2)	16 (17.2)	1 (7.1)	30 (11.1)	7 (23.3)	6 (20.0)	13 (21.7)
肺臓炎	0	0	2 (2.1)	4 (4.3)	0	6 (2.2)	3 (10.0)	0	3 (5.0)
咳嗽	0	2 (3.8)	0	2 (2.2)	0	4 (1.5)	2 (6.7)	0	2 (3.3)
鼻出血	0	1 (1.9)	1 (1.0)	2 (2.2)	0	4 (1.5)	1 (3.3)	4 (13.3)	5 (8.3)
鼻漏	0	1 (1.9)	0	2 (2.2)	1 (7.1)	4 (1.5)	0	1 (3.3)	1 (1.7)

表 34　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
鼻乾燥	0	0	2 (2.1)	1 (1.1)	0	3 (1.1)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
肺塞栓症	1 (6.7)	0	2 (2.1)	0	0	3 (1.1)	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	3 (3.2)	0	3 (1.1)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
発声障害	0	1 (1.9)	0	1 (1.1)	0	2 (0.7)	0	0	0
咽喉乾燥	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
呼吸困難	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
間質性肺疾患	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
鼻閉	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
鼻の炎症	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
鼻部不快感	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
気胸	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
咽頭の炎症	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
神経系障害	1 (6.7)	2 (3.8)	6 (6.2)	15 (16.1)	3 (21.4)	27 (10.0)	4 (13.3)	10 (33.3)	14 (23.3)
味覚異常	1 (6.7)	0	2 (2.1)	8 (8.6)	1 (7.1)	12 (4.4)	2 (6.7)	8 (26.7)	10 (16.7)
浮動性めまい	0	1 (1.9)	1 (1.0)	1 (1.1)	1 (7.1)	4 (1.5)	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
頭痛	0	0	1 (1.0)	2 (2.2)	0	3 (1.1)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	0	1 (1.9)	2 (2.1)	0	0	3 (1.1)	0	1 (3.3)	1 (1.7)

表 34　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
嗅覚錯誤	0	0	0	2 (2.2)	0	2 (0.7)	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (1.0)	1 (1.1)	0	2 (0.7)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
脳虚血	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
注意力障害	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
錯感覚	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0	0	0
下肢静止不能症候群	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
味覚減退	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
嗜眠	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
眼障害	0	2 (3.8)	8 (8.2)	13 (14.0)	2 (14.3)	25 (9.2)	4 (13.3)	8 (26.7)	12 (20.0)
眼乾燥	0	1 (1.9)	5 (5.2)	6 (6.5)	1 (7.1)	13 (4.8)	2 (6.7)	3 (10.0)	5 (8.3)
眼瞼炎	0	0	1 (1.0)	2 (2.2)	0	3 (1.1)	0	0	0
眼痛	0	0	1 (1.0)	1 (1.1)	0	2 (0.7)	0	0	0
硝子体浮遊物	0	0	0	2 (2.2)	0	2 (0.7)	0	0	0
結膜出血	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
眼脂	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	2 (6.7)	2 (3.3)
眼刺激	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
眼瞼浮腫	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0	0	0

表 34　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
流涙増加	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0	0	0
睫毛乱生	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
霧視	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0	0	0
視力障害	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
眼そう痒症	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
眼瞼障害	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
変視症	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
白内障	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
眼部腫脹	0	0	0	0	0	0	0	2 (6.7)	2 (3.3)
角膜症	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
光視症	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
視力低下	0	0	0	0	0	0	0	2 (6.7)	2 (3.3)
眼部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	4 (7.7)	8 (8.2)	9 (9.7)	3 (21.4)	24 (8.9)	3 (10.0)	3 (10.0)	6 (10.0)
筋痙縮	0	0	3 (3.1)	5 (5.4)	3 (21.4)	11 (4.1)	2 (6.7)	1 (3.3)	3 (5.0)
関節痛	0	1 (1.9)	2 (2.1)	4 (4.3)	0	7 (2.6)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
筋肉痛	0	1 (1.9)	2 (2.1)	1 (1.1)	0	4 (1.5)	0	2 (6.7)	2 (3.3)

表 34　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
四肢痛	0	0	0	3 (3.2)	0	3 (1.1)	0	0	0
背部痛	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
骨痛	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
側腹部痛	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
筋力低下	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
筋骨格痛	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
筋緊張	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
腱痛	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
高クレアチン血症	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肋軟骨炎	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
骨粗鬆症	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
血管障害	0	0	2 (2.1)	4 (4.3)	1 (7.1)	7 (2.6)	0	4 (13.3)	4 (6.7)
ほてり	0	0	1 (1.0)	2 (2.2)	1 (7.1)	4 (1.5)	0	2 (6.7)	2 (3.3)
潮紅	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
高血圧	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	2 (6.7)	2 (3.3)
低血圧	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
精神障害	0	0	1 (1.0)	4 (4.3)	0	5 (1.8)	0	0	0

表 34　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
不眠症	0	0	1 (1.0)	1 (1.1)	0	2 (0.7)	0	0	0
抑うつ気分	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
うつ病	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
食物嫌悪	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
腎および尿路障害	0	2 (3.8)	1 (1.0)	2 (2.2)	0	5 (1.8)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
血尿	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
腎不全	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
慢性腎不全 [a]	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
尿閉	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
下部尿路症状	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
排尿困難	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
心臓障害	0	0	0	2 (2.2)	0	2 (0.7)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
心房細動	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
急性心不全	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
動悸	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
耳および迷路障害	0	0	0	2 (2.2)	0	2 (0.7)	0	0	0
耳痛	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0

表 34　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
聴力低下	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (1.1)	1 (7.1)	2 (0.7)	0	0	0
胸椎骨折	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0	0	0
創傷	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
内分泌障害	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
過敏症	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.4)	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
腟潰瘍	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
月経障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	2 (6.7)	0	2 (3.3)
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
高ビリルビン血症	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)

[a] MedDRA/J ver.17.1

MedDRA/J ver 18.0

表 35 因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(0 例)	(2 例)	(7 例)	(9 例)	(0 例)	(18 例)	(7 例)	(8 例)	(15 例)
因果関係が否定できない有害事象	0	2 (100.0)	7 (100.0)	9 (100.0)	0	18 (100.0)	7 (100.0)	8 (100.0)	15 (100.0)
胃腸障害	0	2 (100.0)	5 (71.4)	9 (100.0)	0	16 (88.9)	4 (57.1)	8 (100.0)	12 (80.0)
下痢	0	1 (50.0)	4 (57.1)	9 (100.0)	0	14 (77.8)	4 (57.1)	6 (75.0)	10 (66.7)
口内炎	0	0	1 (14.3)	6 (66.7)	0	7 (38.9)	4 (57.1)	6 (75.0)	10 (66.7)
悪心	0	0	2 (28.6)	3 (33.3)	0	5 (27.8)	1 (14.3)	2 (25.0)	3 (20.0)
便秘	0	2 (100.0)	0	0	0	2 (11.1)	0	3 (37.5)	3 (20.0)
腹痛	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	0	1 (12.5)	1 (6.7)
口唇炎	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	0	1 (12.5)	1 (6.7)
口内乾燥	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	0	0	0
嘔吐	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	1 (14.3)	1 (12.5)	2 (13.3)
上腹部痛	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
胃炎	0	0	0	0	0	0	3 (42.9)	0	3 (20.0)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
皮膚および皮下組織障害	0	0	5 (71.4)	9 (100.0)	0	14 (77.8)	7 (100.0)	8 (100.0)	15 (100.0)
ざ瘡様皮膚炎	0	0	2 (28.6)	6 (66.7)	0	8 (44.4)	2 (28.6)	7 (87.5)	9 (60.0)
皮膚乾燥	0	0	1 (14.3)	4 (44.4)	0	5 (27.8)	5 (71.4)	7 (87.5)	12 (80.0)
そう痒症	0	0	0	3 (33.3)	0	3 (16.7)	1 (14.3)	0	1 (6.7)

表 35　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
器官別大分類 / 基本語	20 mg 群 (0 例)	40 mg 群 (2 例)	80 mg 群 (7 例)	160 mg 群 (9 例)	240 mg 群 (0 例)	合計 (18 例)	80 mg 群 (7 例)	160 mg 群 (8 例)	合計 (15 例)
発疹	0	0	2 (28.6)	1 (11.1)	0	3 (16.7)	2 (28.6)	0	2 (13.3)
皮膚亀裂	0	0	2 (28.6)	1 (11.1)	0	3 (16.7)	0	0	0
ざ瘡	0	0	1 (14.3)	1 (11.1)	0	2 (11.1)	1 (14.3)	1 (12.5)	2 (13.3)
嵌入爪	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	0	0	0
蕁麻疹	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	1 (14.3)	0	1 (6.7)
爪甲脱落症	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	1 (14.3)	0	1 (6.7)
脱毛症	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
湿疹	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
爪の障害	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	0	0	0	0	2 (28.6)	1 (12.5)	3 (20.0)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
皮膚色素過剰	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
爪線状隆起	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
感染症および寄生虫症	0	0	4 (57.1)	8 (88.9)	0	12 (66.7)	3 (42.9)	7 (87.5)	10 (66.7)
爪囲炎	0	0	4 (57.1)	7 (77.8)	0	11 (61.1)	2 (28.6)	7 (87.5)	9 (60.0)

表 35　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(0 例)	(2 例)	(7 例)	(9 例)	(0 例)	(18 例)	(7 例)	(8 例)	(15 例)
虫垂炎	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	0	0	0
結膜炎	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	0	1 (12.5)	1 (6.7)
毛包炎	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	0	0	0
歯肉炎	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	1 (14.3)	0	1 (6.7)
帯状疱疹	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	0	0	0
臍炎	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
臨床検査	0	0	4 (57.1)	5 (55.6)	0	9 (50.0)	5 (71.4)	7 (87.5)	12 (80.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (14.3)	3 (33.3)	0	4 (22.2)	1 (14.3)	2 (25.0)	3 (20.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (14.3)	3 (33.3)	0	4 (22.2)	1 (14.3)	2 (25.0)	3 (20.0)
心電図ＱＴ延長	0	0	1 (14.3)	2 (22.2)	0	3 (16.7)	1 (14.3)	2 (25.0)	3 (20.0)
リンパ球数減少	0	0	0	3 (33.3)	0	3 (16.7)	1 (14.3)	0	1 (6.7)
白血球数減少	0	0	0	3 (33.3)	0	3 (16.7)	3 (42.9)	6 (75.0)	9 (60.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (14.3)	1 (11.1)	0	2 (11.1)	1 (14.3)	0	1 (6.7)
血小板数減少	0	0	0	2 (22.2)	0	2 (11.1)	0	3 (37.5)	3 (20.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	0	0	0
好中球数減少	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	1 (14.3)	3 (37.5)	4 (26.7)

表 35　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
器官別大分類 / 基本語	20 mg 群 (0 例)	40 mg 群 (2 例)	80 mg 群 (7 例)	160 mg 群 (9 例)	240 mg 群 (0 例)	合計 (18 例)	80 mg 群 (7 例)	160 mg 群 (8 例)	合計 (15 例)
体重減少	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	2 (28.6)	3 (37.5)	5 (33.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	0	1 (12.5)	1 (6.7)
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
尿中ブドウ糖	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
血液およびリンパ系障害	0	0	3 (42.9)	3 (33.3)	0	6 (33.3)	5 (71.4)	3 (37.5)	8 (53.3)
好中球減少症	0	0	2 (28.6)	1 (11.1)	0	3 (16.7)	2 (28.6)	0	2 (13.3)
血小板減少症	0	0	0	3 (33.3)	0	3 (16.7)	5 (71.4)	0	5 (33.3)
白血球減少症	0	0	2 (28.6)	0	0	2 (11.1)	2 (28.6)	1 (12.5)	3 (20.0)
貧血	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	3 (42.9)	2 (25.0)	5 (33.3)
リンパ球減少症	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	1 (14.3)	0	1 (6.7)
代謝および栄養障害	0	0	2 (28.6)	4 (44.4)	0	6 (33.3)	3 (42.9)	6 (75.0)	9 (60.0)
食欲減退	0	0	1 (14.3)	3 (33.3)	0	4 (22.2)	2 (28.6)	3 (37.5)	5 (33.3)
高コレステロール血症	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	0	0	0
低カルシウム血症	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	0	1 (12.5)	1 (6.7)
脱水	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)

表 35　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(0 例)	(2 例)	(7 例)	(9 例)	(0 例)	(18 例)	(7 例)	(8 例)	(15 例)
低アルブミン血症	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
低ナトリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
低蛋白血症	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
神経系障害	0	0	0	6 (66.7)	0	6 (33.3)	3 (42.9)	6 (75.0)	9 (60.0)
味覚異常	0	0	0	3 (33.3)	0	3 (16.7)	1 (14.3)	6 (75.0)	7 (46.7)
脳虚血	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	1 (14.3)	0	1 (6.7)
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	1 (14.3)	0	1 (6.7)
味覚減退	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	3 (42.9)	3 (33.3)	0	6 (33.3)	4 (57.1)	3 (37.5)	7 (46.7)
肺臓炎	0	0	1 (14.3)	1 (11.1)	0	2 (11.1)	2 (28.6)	0	2 (13.3)
口腔咽頭痛	0	0	0	2 (22.2)	0	2 (11.1)	1 (14.3)	0	1 (6.7)
鼻出血	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	0	2 (25.0)	2 (13.3)
鼻の炎症	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	0	0	0
肺塞栓症	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	0	0	0
咳嗽	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
鼻乾燥	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)

表 35　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(0 例)	(2 例)	(7 例)	(9 例)	(0 例)	(18 例)	(7 例)	(8 例)	(15 例)
気胸	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
咽頭の炎症	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (50.0)	1 (14.3)	3 (33.3)	0	5 (27.8)	3 (42.9)	4 (50.0)	7 (46.7)
疲労	0	1 (50.0)	0	2 (22.2)	0	3 (16.7)	1 (14.3)	2 (25.0)	3 (20.0)
発熱	0	0	1 (14.3)	1 (11.1)	0	2 (11.1)	1 (14.3)	2 (25.0)	3 (20.0)
倦怠感	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	0	1 (12.5)	1 (6.7)
末梢性浮腫	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	0	0	0
粘膜乾燥	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
粘膜障害	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
眼障害	0	0	2 (28.6)	2 (22.2)	0	4 (22.2)	1 (14.3)	1 (12.5)	2 (13.3)
眼乾燥	0	0	1 (14.3)	1 (11.1)	0	2 (11.1)	0	0	0
眼瞼炎	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	0	0	0
眼脂	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	0	1 (12.5)	1 (6.7)
眼部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
血管障害	0	0	0	2 (22.2)	0	2 (11.1)	0	3 (37.5)	3 (20.0)
低血圧	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	0	0	0
ほてり	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	0	1 (12.5)	1 (6.7)

表 35　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
器官別大分類 / 基本語	20 mg 群 (0 例)	40 mg 群 (2 例)	80 mg 群 (7 例)	160 mg 群 (9 例)	240 mg 群 (0 例)	合計 (18 例)	80 mg 群 (7 例)	160 mg 群 (8 例)	合計 (15 例)
高血圧	0	0	0	0	0	0	0	2 (25.0)	2 (13.3)
内分泌障害	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	0	0	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	0	0	0
過敏症	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (5.6)	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	0	0	0
尿閉	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (5.6)	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (12.5)	2 (13.3)
関節痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
筋痙縮	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
筋肉痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
月経障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 36 因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
因果関係が否定できない有害事象	10 (66.7)	34 (68.0)	77 (85.6)	78 (92.9)	14 (100.0)	213 (84.2)	22 (95.7)	22 (100.0)	44 (97.8)
皮膚および皮下組織障害	7 (46.7)	25 (50.0)	49 (54.4)	60 (71.4)	11 (78.6)	152 (60.1)	18 (78.3)	20 (90.9)	38 (84.4)
発疹	2 (13.3)	9 (18.0)	21 (23.3)	27 (32.1)	5 (35.7)	64 (25.3)	8 (34.8)	7 (31.8)	15 (33.3)
皮膚乾燥	1 (6.7)	8 (16.0)	13 (14.4)	28 (33.3)	4 (28.6)	54 (21.3)	7 (30.4)	5 (22.7)	12 (26.7)
そう痒症	3 (20.0)	9 (18.0)	15 (16.7)	12 (14.3)	6 (42.9)	45 (17.8)	5 (21.7)	5 (22.7)	10 (22.2)
皮膚亀裂	0	2 (4.0)	8 (8.9)	13 (15.5)	2 (14.3)	25 (9.9)	4 (17.4)	5 (22.7)	9 (20.0)
ざ瘡様皮膚炎	1 (6.7)	4 (8.0)	4 (4.4)	12 (14.3)	3 (21.4)	24 (9.5)	3 (13.0)	4 (18.2)	7 (15.6)
斑状丘疹状皮疹	1 (6.7)	1 (2.0)	2 (2.2)	6 (7.1)	1 (7.1)	11 (4.3)	1 (4.3)	2 (9.1)	3 (6.7)
爪の障害	0	0	3 (3.3)	4 (4.8)	2 (14.3)	9 (3.6)	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	3 (3.3)	6 (7.1)	0	9 (3.6)	1 (4.3)	2 (9.1)	3 (6.7)
ざ瘡	0	0	2 (2.2)	4 (4.8)	1 (7.1)	7 (2.8)	2 (8.7)	0	2 (4.4)
蕁麻疹	3 (20.0)	1 (2.0)	0	3 (3.6)	0	7 (2.8)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
紅斑	0	1 (2.0)	1 (1.1)	2 (2.4)	1 (7.1)	5 (2.0)	0	0	0
爪破損	0	1 (2.0)	3 (3.3)	1 (1.2)	0	5 (2.0)	1 (4.3)	1 (4.5)	2 (4.4)
脱毛症	0	0	1 (1.1)	2 (2.4)	1 (7.1)	4 (1.6)	0	3 (13.6)	3 (6.7)
皮膚炎	0	2 (4.0)	0	1 (1.2)	0	3 (1.2)	0	0	0
湿疹	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (7.1)	3 (1.2)	1 (4.3)	2 (9.1)	3 (6.7)

表 36　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
爪ジストロフィー	0	0	0	2 (2.4)	1 (7.1)	3 (1.2)	0	0	0
爪甲離床症	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)	0	2 (0.8)	1 (4.3)	0	1 (2.2)
光線過敏性反応	0	1 (2.0)	0	1 (1.2)	0	2 (0.8)	0	0	0
丘疹性皮疹	0	0	0	2 (2.4)	0	2 (0.8)	0	0	0
薬疹	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
毛質異常	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚疼痛	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
紅斑性皮疹	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
斑状皮疹	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	1 (4.3)	2 (9.1)	3 (6.7)
皮膚色素過剰	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚色素減少	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
足底紅斑	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
睫毛眉毛脱落症	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚毒性	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
爪線状隆起	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
剥脱性発疹	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (2.2)

表 36　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
毛髪成長異常	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.2)
爪変色	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (2.2)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (2.2)
全身性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.2)
爪毒性	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.2)
胃腸障害	3 (20.0)	20 (40.0)	37 (41.1)	62 (73.8)	14 (100.0)	136 (53.8)	16 (69.6)	20 (90.9)	36 (80.0)
下痢	1 (6.7)	15 (30.0)	22 (24.4)	47 (56.0)	11 (78.6)	96 (37.9)	9 (39.1)	17 (77.3)	26 (57.8)
悪心	0	3 (6.0)	7 (7.8)	18 (21.4)	5 (35.7)	33 (13.0)	3 (13.0)	3 (13.6)	6 (13.3)
口内炎	2 (13.3)	3 (6.0)	7 (7.8)	19 (22.6)	2 (14.3)	33 (13.0)	5 (21.7)	7 (31.8)	12 (26.7)
嘔吐	0	0	3 (3.3)	8 (9.5)	4 (28.6)	15 (5.9)	2 (8.7)	1 (4.5)	3 (6.7)
口内乾燥	1 (6.7)	3 (6.0)	1 (1.1)	3 (3.6)	0	8 (3.2)	2 (8.7)	1 (4.5)	3 (6.7)
上腹部痛	0	0	3 (3.3)	2 (2.4)	1 (7.1)	6 (2.4)	0	0	0
消化不良	0	1 (2.0)	1 (1.1)	3 (3.6)	1 (7.1)	6 (2.4)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
アフタ性口内炎	0	2 (4.0)	0	2 (2.4)	1 (7.1)	5 (2.0)	0	0	0
便秘	0	1 (2.0)	3 (3.3)	0	1 (7.1)	5 (2.0)	2 (8.7)	0	2 (4.4)
口唇炎	0	0	0	3 (3.6)	1 (7.1)	4 (1.6)	1 (4.3)	1 (4.5)	2 (4.4)
胃食道逆流性疾患	0	0	2 (2.2)	2 (2.4)	0	4 (1.6)	0	1 (4.5)	1 (2.2)

表 36　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
器官別大分類 / 基本語	20 mg 群 (15 例)	40 mg 群 (50 例)	80 mg 群 (90 例)	160 mg 群 (84 例)	240 mg 群 (14 例)	合計 (253 例)	80 mg 群 (23 例)	160 mg 群 (22 例)	合計 (45 例)
口腔内潰瘍形成	0	0	0	3 (3.6)	0	3 (1.2)	4 (17.4)	2 (9.1)	6 (13.3)
腹部不快感	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)	0	2 (0.8)	0	0	0
腹痛	0	1 (2.0)	0	1 (1.2)	0	2 (0.8)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
おくび	0	0	0	1 (1.2)	1 (7.1)	2 (0.8)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
腹部膨満	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
大腸炎	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
嚥下障害	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
腸炎	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
放屁	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
胃炎	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
腸閉塞	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
口唇潰瘍	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
食道炎	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0	0	0
舌乾燥	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
舌炎	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (2.2)
口唇乾燥	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.2)
嚥下痛	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (2.2)

表 36 因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
舌潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.2)
心窩部不快感	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.2)
感染症および寄生虫症	3 (20.0)	7 (14.0)	19 (21.1)	32 (38.1)	5 (35.7)	66 (26.1)	8 (34.8)	10 (45.5)	18 (40.0)
爪囲炎	3 (20.0)	4 (8.0)	16 (17.8)	20 (23.8)	4 (28.6)	47 (18.6)	7 (30.4)	7 (31.8)	14 (31.1)
毛包炎	0	1 (2.0)	3 (3.3)	6 (7.1)	2 (14.3)	12 (4.7)	1 (4.3)	2 (9.1)	3 (6.7)
結膜炎	0	1 (2.0)	0	2 (2.4)	0	3 (1.2)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
膿疱性皮疹	0	0	0	3 (3.6)	0	3 (1.2)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
歯肉炎	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)	0	2 (0.8)	0	0	0
蜂巣炎	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
膀胱炎	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
真菌感染	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
帯状疱疹	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
限局性感染	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	1 (4.3)	0	1 (2.2)
口腔カンジダ症	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
上気道感染	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
皮膚細菌感染	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
細菌性尿路感染	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0

表 36　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
鼻炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (20.0)	7 (14.0)	17 (18.9)	19 (22.6)	6 (42.9)	52 (20.6)	6 (26.1)	10 (45.5)	16 (35.6)
疲労	1 (6.7)	3 (6.0)	10 (11.1)	8 (9.5)	2 (14.3)	24 (9.5)	2 (8.7)	4 (18.2)	6 (13.3)
無力症	1 (6.7)	2 (4.0)	2 (2.2)	3 (3.6)	1 (7.1)	9 (3.6)	0	0	0
粘膜の炎症	0	0	3 (3.3)	4 (4.8)	2 (14.3)	9 (3.6)	3 (13.0)	4 (18.2)	7 (15.6)
乾燥症	1 (6.7)	2 (4.0)	0	1 (1.2)	2 (14.3)	6 (2.4)	0	0	0
末梢性浮腫	1 (6.7)	0	0	1 (1.2)	1 (7.1)	3 (1.2)	0	2 (9.1)	2 (4.4)
粘膜乾燥	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)	0	2 (0.8)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
顔面浮腫	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
局所腫脹	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
倦怠感	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
浮腫	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
発熱	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
末梢腫脹	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
悪寒	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.2)
口渇	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (2.2)
臨床検査	1 (6.7)	3 (6.0)	23 (25.6)	15 (17.9)	5 (35.7)	47 (18.6)	4 (17.4)	8 (36.4)	12 (26.7)

表 36　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
血小板数減少	1 (6.7)	3 (6.0)	9 (10.0)	3 (3.6)	1 (7.1)	17 (6.7)	1 (4.3)	2 (9.1)	3 (6.7)
好中球数減少	0	1 (2.0)	5 (5.6)	6 (7.1)	1 (7.1)	13 (5.1)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	4 (4.4)	3 (3.6)	1 (7.1)	8 (3.2)	1 (4.3)	2 (9.1)	3 (6.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	4 (4.4)	2 (2.4)	1 (7.1)	7 (2.8)	1 (4.3)	2 (9.1)	3 (6.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	3 (3.3)	0	1 (7.1)	4 (1.6)	0	0	0
白血球数減少	0	0	0	4 (4.8)	0	4 (1.6)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
体重減少	0	0	0	3 (3.6)	0	3 (1.2)	1 (4.3)	2 (9.1)	3 (6.7)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (1.1)	0	1 (7.1)	2 (0.8)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
心電図ＱＴ延長	0	0	1 (1.1)	0	1 (7.1)	2 (0.8)	1 (4.3)	1 (4.5)	2 (4.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)	0	2 (0.8)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
血中ビリルビン増加	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
心電図ＱＴ間隔	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
リンパ球数減少	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
心電図ＱＴ間隔異常	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
代謝および栄養障害	2 (13.3)	2 (4.0)	13 (14.4)	16 (19.0)	2 (14.3)	35 (13.8)	4 (17.4)	3 (13.6)	7 (15.6)

表 36　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
食欲減退	2 (13.3)	2 (4.0)	5 (5.6)	10 (11.9)	2 (14.3)	21 (8.3)	4 (17.4)	2 (9.1)	6 (13.3)
低ナトリウム血症	0	0	4 (4.4)	1 (1.2)	0	5 (2.0)	0	0	0
低アルブミン血症	0	0	2 (2.2)	0	0	2 (0.8)	0	0	0
低カルシウム血症	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)	0	2 (0.8)	0	0	0
低リン酸血症	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)	0	2 (0.8)	0	0	0
高リパーゼ血症	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)	0	2 (0.8)	0	0	0
高血糖	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
高カリウム血症	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
低カリウム血症	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
低マグネシウム血症	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (6.7)	2 (4.0)	13 (14.4)	13 (15.5)	0	29 (11.5)	3 (13.0)	1 (4.5)	4 (8.9)
貧血	1 (6.7)	0	5 (5.6)	7 (8.3)	0	13 (5.1)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
血小板減少症	0	1 (2.0)	4 (4.4)	4 (4.8)	0	9 (3.6)	2 (8.7)	0	2 (4.4)
白血球減少症	0	0	2 (2.2)	5 (6.0)	0	7 (2.8)	1 (4.3)	0	1 (2.2)
好中球減少症	0	1 (2.0)	2 (2.2)	3 (3.6)	0	6 (2.4)	0	0	0
リンパ球減少症	0	0	3 (3.3)	2 (2.4)	0	5 (2.0)	0	0	0
顆粒球減少症	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0

表 36　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
鉄欠乏性貧血	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	4 (8.0)	8 (8.9)	9 (10.7)	3 (21.4)	24 (9.5)	2 (8.7)	2 (9.1)	4 (8.9)
筋痙縮	0	0	3 (3.3)	5 (6.0)	3 (21.4)	11 (4.3)	1 (4.3)	1 (4.5)	2 (4.4)
関節痛	0	1 (2.0)	2 (2.2)	4 (4.8)	0	7 (2.8)	0	0	0
筋肉痛	0	1 (2.0)	2 (2.2)	1 (1.2)	0	4 (1.6)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
四肢痛	0	0	0	3 (3.6)	0	3 (1.2)	0	0	0
背部痛	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
骨痛	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
側腹部痛	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
筋力低下	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
筋骨格痛	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
筋緊張	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
腱痛	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
高クレアチン血症	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肋軟骨炎	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (2.2)
骨粗鬆症	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (6.7)	4 (8.0)	5 (5.6)	13 (15.5)	1 (7.1)	24 (9.5)	3 (13.0)	3 (13.6)	6 (13.3)

表 36　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
咳嗽	0	2 (4.0)	0	2 (2.4)	0	4 (1.6)	1 (4.3)	0	1 (2.2)
肺臓炎	0	0	1 (1.1)	3 (3.6)	0	4 (1.6)	1 (4.3)	0	1 (2.2)
鼻漏	0	1 (2.0)	0	2 (2.4)	1 (7.1)	4 (1.6)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
鼻出血	0	1 (2.0)	0	2 (2.4)	0	3 (1.2)	1 (4.3)	2 (9.1)	3 (6.7)
鼻乾燥	0	0	2 (2.2)	1 (1.2)	0	3 (1.2)	0	0	0
発声障害	0	1 (2.0)	0	1 (1.2)	0	2 (0.8)	0	0	0
肺塞栓症	1 (6.7)	0	1 (1.1)	0	0	2 (0.8)	0	0	0
咽喉乾燥	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
呼吸困難	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
間質性肺疾患	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
鼻閉	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
鼻部不快感	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
眼障害	0	2 (4.0)	6 (6.7)	11 (13.1)	2 (14.3)	21 (8.3)	3 (13.0)	7 (31.8)	10 (22.2)
眼乾燥	0	1 (2.0)	4 (4.4)	5 (6.0)	1 (7.1)	11 (4.3)	2 (8.7)	3 (13.6)	5 (11.1)
眼瞼炎	0	0	0	2 (2.4)	0	2 (0.8)	0	0	0
眼痛	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)	0	2 (0.8)	0	0	0

表 36　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
硝子体浮遊物	0	0	0	2 (2.4)	0	2 (0.8)	0	0	0
結膜出血	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
眼刺激	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
眼瞼浮腫	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0	0	0
流涙増加	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0	0	0
睫毛乱生	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
霧視	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0	0	0
視力障害	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
眼そう痒症	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
眼瞼障害	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
変視症	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
白内障	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (2.2)
眼脂	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.2)
眼部腫脹	0	0	0	0	0	0	0	2 (9.1)	2 (4.4)
角膜症	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.2)
光視症	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.2)
視力低下	0	0	0	0	0	0	0	2 (9.1)	2 (4.4)

表 36　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
神経系障害	1 (6.7)	2 (4.0)	6 (6.7)	9 (10.7)	3 (21.4)	21 (8.3)	1 (4.3)	4 (18.2)	5 (11.1)
味覚異常	1 (6.7)	0	2 (2.2)	5 (6.0)	1 (7.1)	9 (3.6)	1 (4.3)	2 (9.1)	3 (6.7)
浮動性めまい	0	1 (2.0)	1 (1.1)	0	1 (7.1)	3 (1.2)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
頭痛	0	0	1 (1.1)	2 (2.4)	0	3 (1.2)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	0	1 (2.0)	2 (2.2)	0	0	3 (1.2)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
嗅覚錯誤	0	0	0	2 (2.4)	0	2 (0.8)	0	0	0
注意力障害	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
錯感覚	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
下肢静止不能症候群	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
嗜眠	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.2)
精神障害	0	0	1 (1.1)	4 (4.8)	0	5 (2.0)	0	0	0
不眠症	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)	0	2 (0.8)	0	0	0
抑うつ気分	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
うつ病	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
食物嫌悪	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
血管障害	0	0	2 (2.2)	2 (2.4)	1 (7.1)	5 (2.0)	0	1 (4.5)	1 (2.2)

表 36　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
ほてり	0	0	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (7.1)	3 (1.2)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
潮紅	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
高血圧	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
腎および尿路障害	0	2 (4.0)	0	2 (2.4)	0	4 (1.6)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
血尿	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
腎不全	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
慢性腎不全 [a]	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0
下部尿路症状	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
排尿困難	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.2)
心臓障害	0	0	0	2 (2.4)	0	2 (0.8)	0	1 (4.5)	1 (2.2)
心房細動	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
急性心不全	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
動悸	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.2)
耳および迷路障害	0	0	0	2 (2.4)	0	2 (0.8)	0	0	0
耳痛	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
聴力低下	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (1.2)	1 (7.1)	2 (0.8)	0	0	0

表 36　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
胸椎骨折	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (0.4)	0	0	0
創傷	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
腟潰瘍	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (2.2)
高ビリルビン血症	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (2.2)

[a] MedDRA/J ver.17.1

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 37　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(61 例)	(140 例)	(201 例)
因果関係が否定できない有害事象	56 (91.8)	127 (90.7)	183 (91.0)
皮膚および皮下組織障害	30 (49.2)	88 (62.9)	118 (58.7)
発疹	11 (18.0)	33 (23.6)	44 (21.9)
皮膚乾燥	13 (21.3)	26 (18.6)	39 (19.4)
そう痒症	4 (6.6)	18 (12.9)	22 (10.9)
ざ瘡様皮膚炎	4 (6.6)	8 (5.7)	12 (6.0)
皮膚亀裂	3 (4.9)	8 (5.7)	11 (5.5)
斑状丘疹状皮疹	1 (1.6)	8 (5.7)	9 (4.5)
爪破損	0	8 (5.7)	8 (4.0)
脱毛症	0	5 (3.6)	5 (2.5)
爪変色	0	4 (2.9)	4 (2.0)
爪の障害	0	3 (2.1)	3 (1.5)
ざ瘡	0	2 (1.4)	2 (1.0)
皮膚炎	0	2 (1.4)	2 (1.0)
湿疹	0	2 (1.4)	2 (1.0)
紅斑	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
毛髪障害	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
丘疹性皮疹	0	2 (1.4)	2 (1.0)

表 37　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(61 例)	(140 例)	(201 例)
爪甲脱落症	0	2 (1.4)	2 (1.0)
爪毒性	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (0.7)	1 (0.5)
毛質異常	0	1 (0.7)	1 (0.5)
多毛症	1 (1.6)	0	1 (0.5)
爪ジストロフィー	0	1 (0.7)	1 (0.5)
皮膚疼痛	1 (1.6)	0	1 (0.5)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	1 (0.7)	1 (0.5)
類天疱瘡	0	1 (0.7)	1 (0.5)
全身性皮疹	1 (1.6)	0	1 (0.5)
そう痒性皮疹	0	1 (0.7)	1 (0.5)
皮膚剥脱	1 (1.6)	0	1 (0.5)
皮膚色素過剰	0	1 (0.7)	1 (0.5)
毛細血管拡張症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
蕁麻疹	0	1 (0.7)	1 (0.5)
黄色板腫	1 (1.6)	0	1 (0.5)
爪床圧痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)
全身性そう痒症	0	1 (0.7)	1 (0.5)

表 37　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(61 例)	(140 例)	(201 例)
爪線状隆起	0	1 (0.7)	1 (0.5)
爪床の炎症	1 (1.6)	0	1 (0.5)
胃腸障害	33 (54.1)	78 (55.7)	111 (55.2)
下痢	27 (44.3)	57 (40.7)	84 (41.8)
口内炎	8 (13.1)	17 (12.1)	25 (12.4)
悪心	2 (3.3)	18 (12.9)	20 (10.0)
口内乾燥	3 (4.9)	7 (5.0)	10 (5.0)
便秘	1 (1.6)	7 (5.0)	8 (4.0)
嘔吐	1 (1.6)	7 (5.0)	8 (4.0)
上腹部痛	1 (1.6)	3 (2.1)	4 (2.0)
消化不良	0	3 (2.1)	3 (1.5)
胃食道逆流性疾患	1 (1.6)	2 (1.4)	3 (1.5)
心窩部不快感	0	3 (2.1)	3 (1.5)
腹部不快感	0	2 (1.4)	2 (1.0)
腹痛	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
アフタ性口内炎	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
口唇炎	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
口腔内潰瘍形成	0	2 (1.4)	2 (1.0)

表 37　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(61 例)	(140 例)	(201 例)
便意切迫	1 (1.6)	0	1 (0.5)
放屁	0	1 (0.7)	1 (0.5)
舌痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)
口腔内痛	1 (1.6)	0	1 (0.5)
口腔知覚不全	0	1 (0.7)	1 (0.5)
口唇びらん	0	1 (0.7)	1 (0.5)
臨床検査	6 (9.8)	45 (32.1)	51 (25.4)
血小板数減少	5 (8.2)	17 (12.1)	22 (10.9)
白血球数減少	0	14 (10.0)	14 (7.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	11 (7.9)	11 (5.5)
好中球数減少	0	10 (7.1)	10 (5.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	7 (5.0)	7 (3.5)
体重減少	0	4 (2.9)	4 (2.0)
心電図ＱＴ延長	1 (1.6)	2 (1.4)	3 (1.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	3 (2.1)	3 (1.5)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	1 (0.7)	1 (0.5)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.7)	1 (0.5)
血中コレステロール増加	0	1 (0.7)	1 (0.5)

表 37　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(61 例)	(140 例)	(201 例)
駆出率減少	0	1 (0.7)	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	13 (21.3)	37 (26.4)	50 (24.9)
爪囲炎	9 (14.8)	28 (20.0)	37 (18.4)
膿疱性皮疹	1 (1.6)	3 (2.1)	4 (2.0)
結膜炎	2 (3.3)	1 (0.7)	3 (1.5)
毛包炎	1 (1.6)	2 (1.4)	3 (1.5)
気管支炎	0	2 (1.4)	2 (1.0)
蜂巣炎	1 (1.6)	0	1 (0.5)
インフルエンザ	0	1 (0.7)	1 (0.5)
鼻咽頭炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
外耳炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
鼻炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
四肢膿瘍	0	1 (0.7)	1 (0.5)
細菌性肺炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (18.0)	22 (15.7)	33 (16.4)
疲労	2 (3.3)	12 (8.6)	14 (7.0)
乾燥症	4 (6.6)	4 (2.9)	8 (4.0)
無力症	5 (8.2)	2 (1.4)	7 (3.5)

表 37　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(61 例)	(140 例)	(201 例)
発熱	0	2 (1.4)	2 (1.0)
顔面浮腫	0	1 (0.7)	1 (0.5)
倦怠感	0	1 (0.7)	1 (0.5)
末梢性浮腫	0	1 (0.7)	1 (0.5)
乳頭炎	1 (1.6)	0	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	5 (8.2)	22 (15.7)	27 (13.4)
貧血	1 (1.6)	9 (6.4)	10 (5.0)
血小板減少症	3 (4.9)	6 (4.3)	9 (4.5)
白血球減少症	2 (3.3)	6 (4.3)	8 (4.0)
リンパ球減少症	1 (1.6)	4 (2.9)	5 (2.5)
好中球減少症	1 (1.6)	3 (2.1)	4 (2.0)
播種性血管内凝固	0	1 (0.7)	1 (0.5)
汎血球減少症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	5 (8.2)	19 (13.6)	24 (11.9)
食欲減退	3 (4.9)	15 (10.7)	18 (9.0)
低カルシウム血症	0	2 (1.4)	2 (1.0)
高リパーゼ血症	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
高コレステロール血症	0	1 (0.7)	1 (0.5)

表 37　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(61 例)	(140 例)	(201 例)
低アルブミン血症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
低カリウム血症	1 (1.6)	0	1 (0.5)
低ナトリウム血症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
低リン酸血症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (6.6)	15 (10.7)	19 (9.5)
間質性肺疾患	1 (1.6)	3 (2.1)	4 (2.0)
肺臓炎	0	3 (2.1)	3 (1.5)
鼻出血	2 (3.3)	0	2 (1.0)
鼻乾燥	2 (3.3)	0	2 (1.0)
咳嗽	0	1 (0.7)	1 (0.5)
咽喉乾燥	0	1 (0.7)	1 (0.5)
発声障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)
呼吸困難	0	1 (0.7)	1 (0.5)
しゃっくり	0	1 (0.7)	1 (0.5)
喉頭痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)
咽頭出血	0	1 (0.7)	1 (0.5)
気胸	0	1 (0.7)	1 (0.5)
湿性咳嗽	0	1 (0.7)	1 (0.5)

表 37　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(61 例)	(140 例)	(201 例)
鼻漏	0	1 (0.7)	1 (0.5)
気縦隔症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
鼻粘膜障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)
眼障害	5 (8.2)	13 (9.3)	18 (9.0)
眼乾燥	2 (3.3)	8 (5.7)	10 (5.0)
霧視	0	2 (1.4)	2 (1.0)
眼精疲労	0	1 (0.7)	1 (0.5)
眼瞼炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
眼刺激	0	1 (0.7)	1 (0.5)
角膜炎	1 (1.6)	0	1 (0.5)
流涙増加	0	1 (0.7)	1 (0.5)
視力低下	1 (1.6)	0	1 (0.5)
視力障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)
眼そう痒症	1 (1.6)	0	1 (0.5)
神経系障害	1 (1.6)	9 (6.4)	10 (5.0)
頭痛	1 (1.6)	2 (1.4)	3 (1.5)
末梢性ニューロパチー	0	3 (2.1)	3 (1.5)
浮動性めまい	0	2 (1.4)	2 (1.0)

表 37　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(61 例)	(140 例)	(201 例)
味覚異常	0	2 (1.4)	2 (1.0)
体位性めまい	0	1 (0.7)	1 (0.5)
異常感覚	0	1 (0.7)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	0	8 (5.7)	8 (4.0)
筋痙縮	0	5 (3.6)	5 (2.5)
筋肉痛	0	2 (1.4)	2 (1.0)
関節痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)
背部痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)
後天性鉤爪趾	0	1 (0.7)	1 (0.5)
肝胆道系障害	1 (1.6)	4 (2.9)	5 (2.5)
高ビリルビン血症	1 (1.6)	2 (1.4)	3 (1.5)
肝機能異常	0	2 (1.4)	2 (1.0)
血管障害	0	2 (1.4)	2 (1.0)
ほてり	0	2 (1.4)	2 (1.0)
心臓障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)
房室ブロック	0	1 (0.7)	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.6)	0	1 (0.5)

表 37　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(61 例)	(140 例)	(201 例)
メラノサイト性母斑	1 (1.6)	0	1 (0.5)
精神障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)
うつ病	0	1 (0.7)	1 (0.5)
腎および尿路障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)
頻尿	0	1 (0.7)	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)
骨盤痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 38　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(3 例)	(32 例)	(35 例)
因果関係が否定できない有害事象	3 (100.0)	31 (96.9)	34 (97.1)
皮膚および皮下組織障害	1 (33.3)	26 (81.3)	27 (77.1)
発疹	1 (33.3)	8 (25.0)	9 (25.7)
皮膚乾燥	0	6 (18.8)	6 (17.1)
ざ瘡様皮膚炎	0	5 (15.6)	5 (14.3)
斑状丘疹状皮疹	0	3 (9.4)	3 (8.6)
爪破損	0	3 (9.4)	3 (8.6)
ざ瘡	0	2 (6.3)	2 (5.7)
脱毛症	0	2 (6.3)	2 (5.7)
爪変色	0	2 (6.3)	2 (5.7)
丘疹性皮疹	0	2 (6.3)	2 (5.7)
皮膚亀裂	0	2 (6.3)	2 (5.7)
紅斑	0	1 (3.1)	1 (2.9)
爪の障害	0	1 (3.1)	1 (2.9)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	1 (3.1)	1 (2.9)
皮膚色素過剰	0	1 (3.1)	1 (2.9)
毛細血管拡張症	0	1 (3.1)	1 (2.9)
爪甲脱落症	0	1 (3.1)	1 (2.9)

表 38　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(3 例)	(32 例)	(35 例)
臨床検査	1 (33.3)	19 (59.4)	20 (57.1)
白血球数減少	0	10 (31.3)	10 (28.6)
血小板数減少	1 (33.3)	7 (21.9)	8 (22.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	4 (12.5)	4 (11.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (9.4)	3 (8.6)
心電図ＱＴ延長	0	2 (6.3)	2 (5.7)
好中球数減少	0	2 (6.3)	2 (5.7)
体重減少	0	2 (6.3)	2 (5.7)
駆出率減少	0	1 (3.1)	1 (2.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (3.1)	1 (2.9)
胃腸障害	1 (33.3)	18 (56.3)	19 (54.3)
下痢	1 (33.3)	11 (34.4)	12 (34.3)
口内炎	0	8 (25.0)	8 (22.9)
悪心	0	6 (18.8)	6 (17.1)
便秘	0	2 (6.3)	2 (5.7)
嘔吐	0	2 (6.3)	2 (5.7)
口内乾燥	0	1 (3.1)	1 (2.9)
胃食道逆流性疾患	0	1 (3.1)	1 (2.9)

表 38　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(3 例)	(32 例)	(35 例)
口腔知覚不全	0	1 (3.1)	1 (2.9)
感染症および寄生虫症	0	16 (50.0)	16 (45.7)
爪囲炎	0	11 (34.4)	11 (31.4)
気管支炎	0	2 (6.3)	2 (5.7)
結膜炎	0	1 (3.1)	1 (2.9)
インフルエンザ	0	1 (3.1)	1 (2.9)
鼻咽頭炎	0	1 (3.1)	1 (2.9)
外耳炎	0	1 (3.1)	1 (2.9)
鼻炎	0	1 (3.1)	1 (2.9)
細菌性肺炎	0	1 (3.1)	1 (2.9)
血液およびリンパ系障害	1 (33.3)	11 (34.4)	12 (34.3)
白血球減少症	1 (33.3)	5 (15.6)	6 (17.1)
貧血	0	4 (12.5)	4 (11.4)
リンパ球減少症	0	4 (12.5)	4 (11.4)
血小板減少症	0	3 (9.4)	3 (8.6)
好中球減少症	0	2 (6.3)	2 (5.7)
播種性血管内凝固	0	1 (3.1)	1 (2.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	8 (25.0)	8 (22.9)

表 38　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(3 例)	(32 例)	(35 例)
疲労	0	2 (6.3)	2 (5.7)
発熱	0	2 (6.3)	2 (5.7)
顔面浮腫	0	1 (3.1)	1 (2.9)
倦怠感	0	1 (3.1)	1 (2.9)
末梢性浮腫	0	1 (3.1)	1 (2.9)
乾燥症	0	1 (3.1)	1 (2.9)
代謝および栄養障害	0	6 (18.8)	6 (17.1)
食欲減退	0	4 (12.5)	4 (11.4)
低カルシウム血症	0	2 (6.3)	2 (5.7)
低アルブミン血症	0	1 (3.1)	1 (2.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	6 (18.8)	6 (17.1)
間質性肺疾患	0	3 (9.4)	3 (8.6)
呼吸困難	0	1 (3.1)	1 (2.9)
しゃっくり	0	1 (3.1)	1 (2.9)
喉頭痛	0	1 (3.1)	1 (2.9)
咽頭出血	0	1 (3.1)	1 (2.9)
気胸	0	1 (3.1)	1 (2.9)
気縦隔症	0	1 (3.1)	1 (2.9)

表 38　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(3 例)	(32 例)	(35 例)
神経系障害	0	4 (12.5)	4 (11.4)
浮動性めまい	0	2 (6.3)	2 (5.7)
味覚異常	0	2 (6.3)	2 (5.7)
異常感覚	0	1 (3.1)	1 (2.9)
末梢性ニューロパチー	0	1 (3.1)	1 (2.9)
眼障害	0	3 (9.4)	3 (8.6)
眼乾燥	0	2 (6.3)	2 (5.7)
眼瞼炎	0	1 (3.1)	1 (2.9)
筋骨格系および結合組織障害	0	3 (9.4)	3 (8.6)
関節痛	0	1 (3.1)	1 (2.9)
背部痛	0	1 (3.1)	1 (2.9)
筋痙縮	0	1 (3.1)	1 (2.9)
筋肉痛	0	1 (3.1)	1 (2.9)
肝胆道系障害	0	2 (6.3)	2 (5.7)
肝機能異常	0	2 (6.3)	2 (5.7)
心臓障害	0	1 (3.1)	1 (2.9)
房室ブロック	0	1 (3.1)	1 (2.9)
精神障害	0	1 (3.1)	1 (2.9)

表 38　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(3 例)	(32 例)	(35 例)
うつ病	0	1 (3.1)	1 (2.9)
腎および尿路障害	0	1 (3.1)	1 (2.9)
頻尿	0	1 (3.1)	1 (2.9)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 39　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(58 例)	(108 例)	(166 例)
因果関係が否定できない有害事象	53 (91.4)	96 (88.9)	149 (89.8)
胃腸障害	32 (55.2)	60 (55.6)	92 (55.4)
下痢	26 (44.8)	46 (42.6)	72 (43.4)
口内炎	8 (13.8)	9 (8.3)	17 (10.2)
悪心	2 (3.4)	12 (11.1)	14 (8.4)
口内乾燥	3 (5.2)	6 (5.6)	9 (5.4)
便秘	1 (1.7)	5 (4.6)	6 (3.6)
嘔吐	1 (1.7)	5 (4.6)	6 (3.6)
上腹部痛	1 (1.7)	3 (2.8)	4 (2.4)
消化不良	0	3 (2.8)	3 (1.8)
心窩部不快感	0	3 (2.8)	3 (1.8)
腹部不快感	0	2 (1.9)	2 (1.2)
腹痛	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
アフタ性口内炎	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
口唇炎	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
胃食道逆流性疾患	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
口腔内潰瘍形成	0	2 (1.9)	2 (1.2)
便意切迫	1 (1.7)	0	1 (0.6)

表 39　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(58 例)	(108 例)	(166 例)
放屁	0	1 (0.9)	1 (0.6)
舌痛	0	1 (0.9)	1 (0.6)
口腔内痛	1 (1.7)	0	1 (0.6)
口唇びらん	0	1 (0.9)	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	29 (50.0)	62 (57.4)	91 (54.8)
発疹	10 (17.2)	25 (23.1)	35 (21.1)
皮膚乾燥	13 (22.4)	20 (18.5)	33 (19.9)
そう痒症	4 (6.9)	18 (16.7)	22 (13.3)
皮膚亀裂	3 (5.2)	6 (5.6)	9 (5.4)
ざ瘡様皮膚炎	4 (6.9)	3 (2.8)	7 (4.2)
斑状丘疹状皮疹	1 (1.7)	5 (4.6)	6 (3.6)
爪破損	0	5 (4.6)	5 (3.0)
脱毛症	0	3 (2.8)	3 (1.8)
皮膚炎	0	2 (1.9)	2 (1.2)
湿疹	0	2 (1.9)	2 (1.2)
毛髪障害	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
爪変色	0	2 (1.9)	2 (1.2)
爪の障害	0	2 (1.9)	2 (1.2)

表 39　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(58 例)	(108 例)	(166 例)
爪毒性	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (0.9)	1 (0.6)
紅斑	1 (1.7)	0	1 (0.6)
毛質異常	0	1 (0.9)	1 (0.6)
多毛症	1 (1.7)	0	1 (0.6)
爪ジストロフィー	0	1 (0.9)	1 (0.6)
皮膚疼痛	1 (1.7)	0	1 (0.6)
類天疱瘡	0	1 (0.9)	1 (0.6)
全身性皮疹	1 (1.7)	0	1 (0.6)
そう痒性皮疹	0	1 (0.9)	1 (0.6)
皮膚剥脱	1 (1.7)	0	1 (0.6)
蕁麻疹	0	1 (0.9)	1 (0.6)
黄色板腫	1 (1.7)	0	1 (0.6)
爪床圧痛	0	1 (0.9)	1 (0.6)
爪甲脱落症	0	1 (0.9)	1 (0.6)
全身性そう痒症	0	1 (0.9)	1 (0.6)
爪線状隆起	0	1 (0.9)	1 (0.6)
爪床の炎症	1 (1.7)	0	1 (0.6)

表 39　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(58 例)	(108 例)	(166 例)
感染症および寄生虫症	13 (22.4)	21 (19.4)	34 (20.5)
爪囲炎	9 (15.5)	17 (15.7)	26 (15.7)
膿疱性皮疹	1 (1.7)	3 (2.8)	4 (2.4)
毛包炎	1 (1.7)	2 (1.9)	3 (1.8)
結膜炎	2 (3.4)	0	2 (1.2)
蜂巣炎	1 (1.7)	0	1 (0.6)
四肢膿瘍	0	1 (0.9)	1 (0.6)
臨床検査	5 (8.6)	26 (24.1)	31 (18.7)
血小板数減少	4 (6.9)	10 (9.3)	14 (8.4)
好中球数減少	0	8 (7.4)	8 (4.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	7 (6.5)	7 (4.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	4 (3.7)	4 (2.4)
白血球数減少	0	4 (3.7)	4 (2.4)
体重減少	0	2 (1.9)	2 (1.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	2 (1.9)	2 (1.2)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	1 (0.9)	1 (0.6)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.9)	1 (0.6)
血中コレステロール増加	0	1 (0.9)	1 (0.6)

表 39　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(58 例)	(108 例)	(166 例)
心電図ＱＴ延長	1 (1.7)	0	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (19.0)	14 (13.0)	25 (15.1)
疲労	2 (3.4)	10 (9.3)	12 (7.2)
無力症	5 (8.6)	2 (1.9)	7 (4.2)
乾燥症	4 (6.9)	3 (2.8)	7 (4.2)
乳頭炎	1 (1.7)	0	1 (0.6)
代謝および栄養障害	5 (8.6)	13 (12.0)	18 (10.8)
食欲減退	3 (5.2)	11 (10.2)	14 (8.4)
高リパーゼ血症	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
高コレステロール血症	0	1 (0.9)	1 (0.6)
低カリウム血症	1 (1.7)	0	1 (0.6)
低ナトリウム血症	0	1 (0.9)	1 (0.6)
低リン酸血症	0	1 (0.9)	1 (0.6)
血液およびリンパ系障害	4 (6.9)	11 (10.2)	15 (9.0)
貧血	1 (1.7)	5 (4.6)	6 (3.6)
血小板減少症	3 (5.2)	3 (2.8)	6 (3.6)
白血球減少症	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
好中球減少症	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)

表 39　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(58 例)	(108 例)	(166 例)
リンパ球減少症	1 (1.7)	0	1 (0.6)
汎血球減少症	0	1 (0.9)	1 (0.6)
眼障害	5 (8.6)	10 (9.3)	15 (9.0)
眼乾燥	2 (3.4)	6 (5.6)	8 (4.8)
霧視	0	2 (1.9)	2 (1.2)
眼精疲労	0	1 (0.9)	1 (0.6)
眼刺激	0	1 (0.9)	1 (0.6)
角膜炎	1 (1.7)	0	1 (0.6)
流涙増加	0	1 (0.9)	1 (0.6)
視力低下	1 (1.7)	0	1 (0.6)
視力障害	0	1 (0.9)	1 (0.6)
眼そう痒症	1 (1.7)	0	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (6.9)	9 (8.3)	13 (7.8)
肺臓炎	0	3 (2.8)	3 (1.8)
鼻出血	2 (3.4)	0	2 (1.2)
鼻乾燥	2 (3.4)	0	2 (1.2)
咳嗽	0	1 (0.9)	1 (0.6)
咽喉乾燥	0	1 (0.9)	1 (0.6)

表 39　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(58 例)	(108 例)	(166 例)
発声障害	0	1 (0.9)	1 (0.6)
間質性肺疾患	1 (1.7)	0	1 (0.6)
湿性咳嗽	0	1 (0.9)	1 (0.6)
鼻漏	0	1 (0.9)	1 (0.6)
鼻粘膜障害	0	1 (0.9)	1 (0.6)
神経系障害	1 (1.7)	5 (4.6)	6 (3.6)
頭痛	1 (1.7)	2 (1.9)	3 (1.8)
末梢性ニューロパチー	0	2 (1.9)	2 (1.2)
体位性めまい	0	1 (0.9)	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	0	5 (4.6)	5 (3.0)
筋痙縮	0	4 (3.7)	4 (2.4)
筋肉痛	0	1 (0.9)	1 (0.6)
後天性鉤爪趾	0	1 (0.9)	1 (0.6)
肝胆道系障害	1 (1.7)	2 (1.9)	3 (1.8)
高ビリルビン血症	1 (1.7)	2 (1.9)	3 (1.8)
血管障害	0	2 (1.9)	2 (1.2)
ほてり	0	2 (1.9)	2 (1.2)

表 39　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(58 例)	(108 例)	(166 例)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む)	1 (1.7)	0	1 (0.6)
メラノサイト性母斑	1 (1.7)	0	1 (0.6)
生殖系および乳房障害	0	1 (0.9)	1 (0.6)
骨盤痛	0	1 (0.9)	1 (0.6)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 40　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(68 例)	(142 例)	(210 例)
因果関係が否定できない有害事象	54 (79.4)	118 (83.1)	172 (81.9)
皮膚および皮下組織障害	35 (51.5)	84 (59.2)	119 (56.7)
皮膚乾燥	12 (17.6)	36 (25.4)	48 (22.9)
発疹	13 (19.1)	31 (21.8)	44 (21.0)
そう痒症	7 (10.3)	19 (13.4)	26 (12.4)
ざ瘡様皮膚炎	6 (8.8)	9 (6.3)	15 (7.1)
斑状丘疹状皮疹	3 (4.4)	8 (5.6)	11 (5.2)
皮膚亀裂	6 (8.8)	4 (2.8)	10 (4.8)
爪の障害	3 (4.4)	5 (3.5)	8 (3.8)
ざ瘡	1 (1.5)	5 (3.5)	6 (2.9)
脱毛症	2 (2.9)	4 (2.8)	6 (2.9)
紅斑	2 (2.9)	2 (1.4)	4 (1.9)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (1.5)	3 (2.1)	4 (1.9)
爪線状隆起	0	4 (2.8)	4 (1.9)
皮膚剥脱	2 (2.9)	1 (0.7)	3 (1.4)
皮膚潰瘍	1 (1.5)	2 (1.4)	3 (1.4)
紅斑性皮疹	2 (2.9)	0	2 (1.0)
斑状皮疹	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.0)

表 40　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(68 例)	(142 例)	(210 例)
丘疹性皮疹	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.0)
そう痒性皮疹	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.0)
爪破損	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.0)
皮膚嚢腫	0	1 (0.7)	1 (0.5)
湿疹	0	1 (0.7)	1 (0.5)
毛質異常	0	1 (0.7)	1 (0.5)
過角化	0	1 (0.7)	1 (0.5)
斑	1 (1.5)	0	1 (0.5)
爪変色	1 (1.5)	0	1 (0.5)
皮膚疼痛	1 (1.5)	0	1 (0.5)
光線過敏性反応	1 (1.5)	0	1 (0.5)
皮膚変色	1 (1.5)	0	1 (0.5)
皮膚反応	1 (1.5)	0	1 (0.5)
爪痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)
爪床障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)
胃腸障害	37 (54.4)	61 (43.0)	98 (46.7)
下痢	22 (32.4)	44 (31.0)	66 (31.4)
口内炎	8 (11.8)	11 (7.7)	19 (9.0)

表 40　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(68 例)	(142 例)	(210 例)
悪心	6 (8.8)	4 (2.8)	10 (4.8)
便秘	6 (8.8)	2 (1.4)	8 (3.8)
口内乾燥	2 (2.9)	4 (2.8)	6 (2.9)
上腹部痛	2 (2.9)	3 (2.1)	5 (2.4)
口腔内潰瘍形成	2 (2.9)	3 (2.1)	5 (2.4)
腹部膨満	1 (1.5)	2 (1.4)	3 (1.4)
嘔吐	0	3 (2.1)	3 (1.4)
口腔内痛	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.0)
腹痛	1 (1.5)	0	1 (0.5)
下腹部痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)
アフタ性口内炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
呼気臭	1 (1.5)	0	1 (0.5)
口唇炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
嚥下障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)
胃食道逆流性疾患	1 (1.5)	0	1 (0.5)
舌炎	1 (1.5)	0	1 (0.5)
食道痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)
肛門周囲痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)

表 40　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(68 例)	(142 例)	(210 例)
痔出血	0	1 (0.7)	1 (0.5)
臨床検査	13 (19.1)	31 (21.8)	44 (21.0)
血小板数減少	3 (4.4)	12 (8.5)	15 (7.1)
白血球数減少	2 (2.9)	11 (7.7)	13 (6.2)
好中球数減少	0	12 (8.5)	12 (5.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.9)	9 (6.3)	11 (5.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.9)	7 (4.9)	9 (4.3)
心電図ＱＴ延長	6 (8.8)	3 (2.1)	9 (4.3)
血中クレアチニン増加	2 (2.9)	1 (0.7)	3 (1.4)
体重減少	2 (2.9)	1 (0.7)	3 (1.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2 (1.4)	2 (1.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	2 (1.4)	2 (1.0)
アミラーゼ増加	0	1 (0.7)	1 (0.5)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.7)	1 (0.5)
駆出率減少	0	1 (0.7)	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	14 (20.6)	28 (19.7)	42 (20.0)
爪囲炎	10 (14.7)	21 (14.8)	31 (14.8)
結膜炎	2 (2.9)	2 (1.4)	4 (1.9)

表 40　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(68 例)	(142 例)	(210 例)
眼感染	0	2 (1.4)	2 (1.0)
膀胱炎	1 (1.5)	0	1 (0.5)
耳感染	0	1 (0.7)	1 (0.5)
毛包炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
胃腸炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
咽頭炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
膿疱性皮疹	0	1 (0.7)	1 (0.5)
皮膚感染	0	1 (0.7)	1 (0.5)
尿路感染	0	1 (0.7)	1 (0.5)
肺感染	0	1 (0.7)	1 (0.5)
爪感染	1 (1.5)	0	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (16.2)	17 (12.0)	28 (13.3)
疲労	5 (7.4)	7 (4.9)	12 (5.7)
無力症	0	5 (3.5)	5 (2.4)
発熱	1 (1.5)	3 (2.1)	4 (1.9)
悪寒	2 (2.9)	0	2 (1.0)
末梢性浮腫	2 (2.9)	0	2 (1.0)
乾燥症	0	2 (1.4)	2 (1.0)

表 40　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(68 例)	(142 例)	(210 例)
医薬品副作用	0	1 (0.7)	1 (0.5)
非心臓性胸痛	1 (1.5)	0	1 (0.5)
血液およびリンパ系障害	6 (8.8)	18 (12.7)	24 (11.4)
貧血	5 (7.4)	6 (4.2)	11 (5.2)
好中球減少症	1 (1.5)	7 (4.9)	8 (3.8)
血小板減少症	0	7 (4.9)	7 (3.3)
白血球減少症	0	3 (2.1)	3 (1.4)
内出血発生の増加傾向	0	1 (0.7)	1 (0.5)
脾臓梗塞	0	1 (0.7)	1 (0.5)
眼障害	7 (10.3)	15 (10.6)	22 (10.5)
眼乾燥	3 (4.4)	5 (3.5)	8 (3.8)
白内障	2 (2.9)	1 (0.7)	3 (1.4)
霧視	1 (1.5)	2 (1.4)	3 (1.4)
眼瞼炎	0	2 (1.4)	2 (1.0)
流涙増加	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.0)
結膜出血	0	1 (0.7)	1 (0.5)
眼刺激	1 (1.5)	0	1 (0.5)
角膜炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)

表 40　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(68 例)	(142 例)	(210 例)
黄斑浮腫	0	1 (0.7)	1 (0.5)
夜盲	0	1 (0.7)	1 (0.5)
羞明	1 (1.5)	0	1 (0.5)
網膜出血	0	1 (0.7)	1 (0.5)
眼の異物感	1 (1.5)	0	1 (0.5)
結膜弛緩症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (7.4)	14 (9.9)	19 (9.0)
呼吸困難	1 (1.5)	2 (1.4)	3 (1.4)
間質性肺疾患	0	2 (1.4)	2 (1.0)
鼻乾燥	0	2 (1.4)	2 (1.0)
鼻の炎症	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.0)
肺臓炎	0	2 (1.4)	2 (1.0)
鼻漏	2 (2.9)	0	2 (1.0)
発声障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)
労作性呼吸困難	0	1 (0.7)	1 (0.5)
鼻出血	0	1 (0.7)	1 (0.5)
咽頭潰瘍	0	1 (0.7)	1 (0.5)
胸膜炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)

表 40　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(68 例)	(142 例)	(210 例)
肺塞栓症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
口腔咽頭痛	1 (1.5)	0	1 (0.5)
代謝および栄養障害	7 (10.3)	10 (7.0)	17 (8.1)
食欲減退	6 (8.8)	6 (4.2)	12 (5.7)
低アルブミン血症	0	2 (1.4)	2 (1.0)
低ナトリウム血症	0	2 (1.4)	2 (1.0)
脱水	1 (1.5)	0	1 (0.5)
高血糖	0	1 (0.7)	1 (0.5)
高カリウム血症	1 (1.5)	0	1 (0.5)
低カルシウム血症	0	1 (0.7)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	8 (11.8)	7 (4.9)	15 (7.1)
関節痛	2 (2.9)	3 (2.1)	5 (2.4)
筋痙縮	3 (4.4)	1 (0.7)	4 (1.9)
四肢痛	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.0)
背部痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)
筋骨格痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)
筋肉痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)
頚部痛	1 (1.5)	0	1 (0.5)

表 40　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(68 例)	(142 例)	(210 例)
筋骨格硬直	1 (1.5)	0	1 (0.5)
神経系障害	6 (8.8)	8 (5.6)	14 (6.7)
味覚異常	2 (2.9)	3 (2.1)	5 (2.4)
頭痛	2 (2.9)	1 (0.7)	3 (1.4)
浮動性めまい	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.0)
末梢性感覚ニューロパチー	0	2 (1.4)	2 (1.0)
脳梗塞	0	1 (0.7)	1 (0.5)
構語障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)
知覚過敏	1 (1.5)	0	1 (0.5)
感覚鈍麻	0	1 (0.7)	1 (0.5)
記憶障害	1 (1.5)	0	1 (0.5)
末梢性ニューロパチー	1 (1.5)	0	1 (0.5)
振戦	0	1 (0.7)	1 (0.5)
血管障害	2 (2.9)	3 (2.1)	5 (2.4)
ほてり	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.0)
高血圧	1 (1.5)	0	1 (0.5)
静脈炎	0	1 (0.7)	1 (0.5)
深部静脈血栓症	0	1 (0.7)	1 (0.5)

表 40　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(68 例)	(142 例)	(210 例)
腎および尿路障害	2 (2.9)	2 (1.4)	4 (1.9)
排尿困難	0	1 (0.7)	1 (0.5)
血尿	1 (1.5)	0	1 (0.5)
腎結石症	1 (1.5)	0	1 (0.5)
頻尿	0	1 (0.7)	1 (0.5)
腎機能障害	1 (1.5)	0	1 (0.5)
精神障害	2 (2.9)	1 (0.7)	3 (1.4)
錯乱状態	0	1 (0.7)	1 (0.5)
幻覚	1 (1.5)	0	1 (0.5)
易刺激性	1 (1.5)	0	1 (0.5)
心臓障害	2 (2.9)	0	2 (1.0)
動悸	2 (2.9)	0	2 (1.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.0)
裂傷	0	1 (0.7)	1 (0.5)
皮膚擦過傷	1 (1.5)	0	1 (0.5)
耳および迷路障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)
回転性めまい	0	1 (0.7)	1 (0.5)
肝胆道系障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)

表 40　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(68 例)	(142 例)	(210 例)
薬物性肝障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	0	1 (0.7)	1 (0.5)
外陰腟痛	0	1 (0.7)	1 (0.5)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 41　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(9 例)	(36 例)	(45 例)
因果関係が否定できない有害事象	9 (100.0)	32 (88.9)	41 (91.1)
皮膚および皮下組織障害	5 (55.6)	25 (69.4)	30 (66.7)
皮膚乾燥	2 (22.2)	11 (30.6)	13 (28.9)
発疹	3 (33.3)	8 (22.2)	11 (24.4)
ざ瘡様皮膚炎	1 (11.1)	6 (16.7)	7 (15.6)
そう痒症	1 (11.1)	5 (13.9)	6 (13.3)
斑状丘疹状皮疹	1 (11.1)	4 (11.1)	5 (11.1)
脱毛症	0	2 (5.6)	2 (4.4)
爪線状隆起	0	2 (5.6)	2 (4.4)
湿疹	0	1 (2.8)	1 (2.2)
爪の障害	0	1 (2.8)	1 (2.2)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	1 (2.8)	1 (2.2)
皮膚亀裂	0	1 (2.8)	1 (2.2)
皮膚潰瘍	0	1 (2.8)	1 (2.2)
臨床検査	5 (55.6)	19 (52.8)	24 (53.3)
血小板数減少	3 (33.3)	9 (25.0)	12 (26.7)
好中球数減少	0	10 (27.8)	10 (22.2)
白血球数減少	1 (11.1)	9 (25.0)	10 (22.2)

表 41　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(9 例)	(36 例)	(45 例)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	5 (13.9)	5 (11.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (11.1)	3 (8.3)	4 (8.9)
心電図ＱＴ延長	2 (22.2)	1 (2.8)	3 (6.7)
血中クレアチニン増加	1 (11.1)	1 (2.8)	2 (4.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	2 (5.6)	2 (4.4)
アミラーゼ増加	0	1 (2.8)	1 (2.2)
血中ビリルビン増加	0	1 (2.8)	1 (2.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (2.8)	1 (2.2)
体重減少	1 (11.1)	0	1 (2.2)
駆出率減少	0	1 (2.8)	1 (2.2)
胃腸障害	4 (44.4)	17 (47.2)	21 (46.7)
下痢	2 (22.2)	15 (41.7)	17 (37.8)
口内炎	1 (11.1)	7 (19.4)	8 (17.8)
上腹部痛	1 (11.1)	1 (2.8)	2 (4.4)
便秘	1 (11.1)	1 (2.8)	2 (4.4)
腹痛	1 (11.1)	0	1 (2.2)
口唇炎	0	1 (2.8)	1 (2.2)
口内乾燥	0	1 (2.8)	1 (2.2)

表 41　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(9 例)	(36 例)	(45 例)
感染症および寄生虫症	3 (33.3)	16 (44.4)	19 (42.2)
爪囲炎	2 (22.2)	13 (36.1)	15 (33.3)
結膜炎	0	2 (5.6)	2 (4.4)
膀胱炎	1 (11.1)	0	1 (2.2)
耳感染	0	1 (2.8)	1 (2.2)
眼感染	0	1 (2.8)	1 (2.2)
毛包炎	0	1 (2.8)	1 (2.2)
咽頭炎	0	1 (2.8)	1 (2.2)
皮膚感染	0	1 (2.8)	1 (2.2)
肺感染	0	1 (2.8)	1 (2.2)
眼障害	1 (11.1)	8 (22.2)	9 (20.0)
眼瞼炎	0	2 (5.6)	2 (4.4)
眼乾燥	0	2 (5.6)	2 (4.4)
角膜炎	0	1 (2.8)	1 (2.2)
流涙増加	0	1 (2.8)	1 (2.2)
黄斑浮腫	0	1 (2.8)	1 (2.2)
羞明	1 (11.1)	0	1 (2.2)
網膜出血	0	1 (2.8)	1 (2.2)

表 41　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(9 例)	(36 例)	(45 例)
霧視	0	1 (2.8)	1 (2.2)
結膜弛緩症	0	1 (2.8)	1 (2.2)
血液およびリンパ系障害	4 (44.4)	4 (11.1)	8 (17.8)
貧血	4 (44.4)	3 (8.3)	7 (15.6)
好中球減少症	0	1 (2.8)	1 (2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (22.2)	4 (11.1)	6 (13.3)
発熱	1 (11.1)	3 (8.3)	4 (8.9)
疲労	0	1 (2.8)	1 (2.2)
末梢性浮腫	1 (11.1)	0	1 (2.2)
代謝および栄養障害	1 (11.1)	5 (13.9)	6 (13.3)
低アルブミン血症	0	2 (5.6)	2 (4.4)
低ナトリウム血症	0	2 (5.6)	2 (4.4)
食欲減退	1 (11.1)	1 (2.8)	2 (4.4)
高血糖	0	1 (2.8)	1 (2.2)
高カリウム血症	1 (11.1)	0	1 (2.2)
低カルシウム血症	0	1 (2.8)	1 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	6 (16.7)	6 (13.3)
鼻乾燥	0	2 (5.6)	2 (4.4)

表 41　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(9 例)	(36 例)	(45 例)
間質性肺疾患	0	1 (2.8)	1 (2.2)
胸膜炎	0	1 (2.8)	1 (2.2)
肺臓炎	0	1 (2.8)	1 (2.2)
肺塞栓症	0	1 (2.8)	1 (2.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (5.6)	2 (4.4)
筋痙縮	0	1 (2.8)	1 (2.2)
四肢痛	0	1 (2.8)	1 (2.2)
神経系障害	0	2 (5.6)	2 (4.4)
味覚異常	0	1 (2.8)	1 (2.2)
頭痛	0	1 (2.8)	1 (2.2)
末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (2.8)	1 (2.2)
心臓障害	1 (11.1)	0	1 (2.2)
動悸	1 (11.1)	0	1 (2.2)
血管障害	0	1 (2.8)	1 (2.2)
ほてり	0	1 (2.8)	1 (2.2)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 42　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(59 例)	(106 例)	(165 例)
因果関係が否定できない有害事象	45 (76.3)	86 (81.1)	131 (79.4)
皮膚および皮下組織障害	30 (50.8)	59 (55.7)	89 (53.9)
皮膚乾燥	10 (16.9)	25 (23.6)	35 (21.2)
発疹	10 (16.9)	23 (21.7)	33 (20.0)
そう痒症	6 (10.2)	14 (13.2)	20 (12.1)
皮膚亀裂	6 (10.2)	3 (2.8)	9 (5.5)
ざ瘡様皮膚炎	5 (8.5)	3 (2.8)	8 (4.8)
爪の障害	3 (5.1)	4 (3.8)	7 (4.2)
ざ瘡	1 (1.7)	5 (4.7)	6 (3.6)
斑状丘疹状皮疹	2 (3.4)	4 (3.8)	6 (3.6)
脱毛症	2 (3.4)	2 (1.9)	4 (2.4)
紅斑	2 (3.4)	2 (1.9)	4 (2.4)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (1.7)	2 (1.9)	3 (1.8)
皮膚剥脱	2 (3.4)	1 (0.9)	3 (1.8)
紅斑性皮疹	2 (3.4)	0	2 (1.2)
斑状皮疹	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
丘疹性皮疹	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
そう痒性皮疹	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)

表 42　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(59 例)	(106 例)	(165 例)
皮膚潰瘍	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
爪破損	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
爪線状隆起	0	2 (1.9)	2 (1.2)
皮膚嚢腫	0	1 (0.9)	1 (0.6)
毛質異常	0	1 (0.9)	1 (0.6)
過角化	0	1 (0.9)	1 (0.6)
斑	1 (1.7)	0	1 (0.6)
爪変色	1 (1.7)	0	1 (0.6)
皮膚疼痛	1 (1.7)	0	1 (0.6)
光線過敏性反応	1 (1.7)	0	1 (0.6)
皮膚変色	1 (1.7)	0	1 (0.6)
皮膚反応	1 (1.7)	0	1 (0.6)
爪痛	0	1 (0.9)	1 (0.6)
爪床障害	0	1 (0.9)	1 (0.6)
胃腸障害	33 (55.9)	44 (41.5)	77 (46.7)
下痢	20 (33.9)	29 (27.4)	49 (29.7)
口内炎	7 (11.9)	4 (3.8)	11 (6.7)
悪心	6 (10.2)	4 (3.8)	10 (6.1)

表 42　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(59 例)	(106 例)	(165 例)
便秘	5 (8.5)	1 (0.9)	6 (3.6)
口内乾燥	2 (3.4)	3 (2.8)	5 (3.0)
口腔内潰瘍形成	2 (3.4)	3 (2.8)	5 (3.0)
腹部膨満	1 (1.7)	2 (1.9)	3 (1.8)
上腹部痛	1 (1.7)	2 (1.9)	3 (1.8)
嘔吐	0	3 (2.8)	3 (1.8)
口腔内痛	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
下腹部痛	0	1 (0.9)	1 (0.6)
アフタ性口内炎	0	1 (0.9)	1 (0.6)
呼気臭	1 (1.7)	0	1 (0.6)
嚥下障害	0	1 (0.9)	1 (0.6)
胃食道逆流性疾患	1 (1.7)	0	1 (0.6)
舌炎	1 (1.7)	0	1 (0.6)
食道痛	0	1 (0.9)	1 (0.6)
肛門周囲痛	0	1 (0.9)	1 (0.6)
痔出血	0	1 (0.9)	1 (0.6)
感染症および寄生虫症	11 (18.6)	12 (11.3)	23 (13.9)
爪囲炎	8 (13.6)	8 (7.5)	16 (9.7)

表 42　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(59 例)	(106 例)	(165 例)
結膜炎	2 (3.4)	0	2 (1.2)
眼感染	0	1 (0.9)	1 (0.6)
胃腸炎	0	1 (0.9)	1 (0.6)
膿疱性皮疹	0	1 (0.9)	1 (0.6)
尿路感染	0	1 (0.9)	1 (0.6)
爪感染	1 (1.7)	0	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (15.3)	13 (12.3)	22 (13.3)
疲労	5 (8.5)	6 (5.7)	11 (6.7)
無力症	0	5 (4.7)	5 (3.0)
悪寒	2 (3.4)	0	2 (1.2)
乾燥症	0	2 (1.9)	2 (1.2)
末梢性浮腫	1 (1.7)	0	1 (0.6)
医薬品副作用	0	1 (0.9)	1 (0.6)
非心臓性胸痛	1 (1.7)	0	1 (0.6)
臨床検査	8 (13.6)	12 (11.3)	20 (12.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.4)	4 (3.8)	6 (3.6)
心電図ＱＴ延長	4 (6.8)	2 (1.9)	6 (3.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.7)	4 (3.8)	5 (3.0)

表 42　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(59 例)	(106 例)	(165 例)
血小板数減少	0	3 (2.8)	3 (1.8)
白血球数減少	1 (1.7)	2 (1.9)	3 (1.8)
好中球数減少	0	2 (1.9)	2 (1.2)
体重減少	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.9)	1 (0.6)
血中クレアチニン増加	1 (1.7)	0	1 (0.6)
血液およびリンパ系障害	2 (3.4)	14 (13.2)	16 (9.7)
好中球減少症	1 (1.7)	6 (5.7)	7 (4.2)
血小板減少症	0	7 (6.6)	7 (4.2)
貧血	1 (1.7)	3 (2.8)	4 (2.4)
白血球減少症	0	3 (2.8)	3 (1.8)
内出血発生の増加傾向	0	1 (0.9)	1 (0.6)
脾臓梗塞	0	1 (0.9)	1 (0.6)
眼障害	6 (10.2)	7 (6.6)	13 (7.9)
眼乾燥	3 (5.1)	3 (2.8)	6 (3.6)
白内障	2 (3.4)	1 (0.9)	3 (1.8)
霧視	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
結膜出血	0	1 (0.9)	1 (0.6)

表 42　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(59 例)	(106 例)	(165 例)
眼刺激	1 (1.7)	0	1 (0.6)
流涙増加	1 (1.7)	0	1 (0.6)
夜盲	0	1 (0.9)	1 (0.6)
眼の異物感	1 (1.7)	0	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	8 (13.6)	5 (4.7)	13 (7.9)
関節痛	2 (3.4)	3 (2.8)	5 (3.0)
筋痙縮	3 (5.1)	0	3 (1.8)
背部痛	0	1 (0.9)	1 (0.6)
筋骨格痛	0	1 (0.9)	1 (0.6)
筋肉痛	0	1 (0.9)	1 (0.6)
頚部痛	1 (1.7)	0	1 (0.6)
四肢痛	1 (1.7)	0	1 (0.6)
筋骨格硬直	1 (1.7)	0	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (8.5)	8 (7.5)	13 (7.9)
呼吸困難	1 (1.7)	2 (1.9)	3 (1.8)
鼻の炎症	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
鼻漏	2 (3.4)	0	2 (1.2)
発声障害	0	1 (0.9)	1 (0.6)

表 42　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(59 例)	(106 例)	(165 例)
労作性呼吸困難	0	1 (0.9)	1 (0.6)
鼻出血	0	1 (0.9)	1 (0.6)
間質性肺疾患	0	1 (0.9)	1 (0.6)
咽頭潰瘍	0	1 (0.9)	1 (0.6)
肺臓炎	0	1 (0.9)	1 (0.6)
口腔咽頭痛	1 (1.7)	0	1 (0.6)
神経系障害	6 (10.2)	6 (5.7)	12 (7.3)
味覚異常	2 (3.4)	2 (1.9)	4 (2.4)
浮動性めまい	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
頭痛	2 (3.4)	0	2 (1.2)
脳梗塞	0	1 (0.9)	1 (0.6)
構語障害	0	1 (0.9)	1 (0.6)
知覚過敏	1 (1.7)	0	1 (0.6)
感覚鈍麻	0	1 (0.9)	1 (0.6)
記憶障害	1 (1.7)	0	1 (0.6)
末梢性ニューロパチー	1 (1.7)	0	1 (0.6)
末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (0.9)	1 (0.6)
振戦	0	1 (0.9)	1 (0.6)

表 42　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(59 例)	(106 例)	(165 例)
代謝および栄養障害	6 (10.2)	5 (4.7)	11 (6.7)
食欲減退	5 (8.5)	5 (4.7)	10 (6.1)
脱水	1 (1.7)	0	1 (0.6)
腎および尿路障害	2 (3.4)	2 (1.9)	4 (2.4)
排尿困難	0	1 (0.9)	1 (0.6)
血尿	1 (1.7)	0	1 (0.6)
腎結石症	1 (1.7)	0	1 (0.6)
頻尿	0	1 (0.9)	1 (0.6)
腎機能障害	1 (1.7)	0	1 (0.6)
血管障害	2 (3.4)	2 (1.9)	4 (2.4)
高血圧	1 (1.7)	0	1 (0.6)
静脈炎	0	1 (0.9)	1 (0.6)
深部静脈血栓症	0	1 (0.9)	1 (0.6)
ほてり	1 (1.7)	0	1 (0.6)
精神障害	2 (3.4)	1 (0.9)	3 (1.8)
錯乱状態	0	1 (0.9)	1 (0.6)
幻覚	1 (1.7)	0	1 (0.6)
易刺激性	1 (1.7)	0	1 (0.6)

表 42　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(59 例)	(106 例)	(165 例)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.2)
裂傷	0	1 (0.9)	1 (0.6)
皮膚擦過傷	1 (1.7)	0	1 (0.6)
心臓障害	1 (1.7)	0	1 (0.6)
動悸	1 (1.7)	0	1 (0.6)
耳および迷路障害	0	1 (0.9)	1 (0.6)
回転性めまい	0	1 (0.9)	1 (0.6)
肝胆道系障害	0	1 (0.9)	1 (0.6)
薬物性肝障害	0	1 (0.9)	1 (0.6)
生殖系および乳房障害	0	1 (0.9)	1 (0.6)
外陰腟痛	0	1 (0.9)	1 (0.6)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 43　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
因果関係が否定できない有害事象	110 (85.3)	245 (86.9)	355 (86.4)
皮膚および皮下組織障害	65 (50.4)	172 (61.0)	237 (57.7)
発疹	24 (18.6)	64 (22.7)	88 (21.4)
皮膚乾燥	25 (19.4)	62 (22.0)	87 (21.2)
そう痒症	11 (8.5)	37 (13.1)	48 (11.7)
ざ瘡様皮膚炎	10 (7.8)	17 (6.0)	27 (6.6)
皮膚亀裂	9 (7.0)	12 (4.3)	21 (5.1)
斑状丘疹状皮疹	4 (3.1)	16 (5.7)	20 (4.9)
脱毛症	2 (1.6)	9 (3.2)	11 (2.7)
爪の障害	3 (2.3)	8 (2.8)	11 (2.7)
爪破損	1 (0.8)	9 (3.2)	10 (2.4)
ざ瘡	1 (0.8)	7 (2.5)	8 (1.9)
紅斑	3 (2.3)	3 (1.1)	6 (1.5)
爪変色	1 (0.8)	4 (1.4)	5 (1.2)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.8)	4 (1.4)	5 (1.2)
爪線状隆起	0	5 (1.8)	5 (1.2)
丘疹性皮疹	1 (0.8)	3 (1.1)	4 (1.0)
皮膚剥脱	3 (2.3)	1 (0.4)	4 (1.0)

表 43　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
湿疹	0	3 (1.1)	3 (0.7)
そう痒性皮疹	1 (0.8)	2 (0.7)	3 (0.7)
皮膚潰瘍	1 (0.8)	2 (0.7)	3 (0.7)
皮膚炎	0	2 (0.7)	2 (0.5)
毛髪障害	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
毛質異常	0	2 (0.7)	2 (0.5)
皮膚疼痛	2 (1.6)	0	2 (0.5)
紅斑性皮疹	2 (1.6)	0	2 (0.5)
斑状皮疹	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
爪甲脱落症	0	2 (0.7)	2 (0.5)
爪毒性	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
皮膚嚢腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (0.4)	1 (0.2)
過角化	0	1 (0.4)	1 (0.2)
多毛症	1 (0.8)	0	1 (0.2)
斑	1 (0.8)	0	1 (0.2)
爪ジストロフィー	0	1 (0.4)	1 (0.2)
類天疱瘡	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 43　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
光線過敏性反応	1 (0.8)	0	1 (0.2)
全身性皮疹	1 (0.8)	0	1 (0.2)
皮膚変色	1 (0.8)	0	1 (0.2)
皮膚色素過剰	0	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚反応	1 (0.8)	0	1 (0.2)
毛細血管拡張症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
蕁麻疹	0	1 (0.4)	1 (0.2)
黄色板腫	1 (0.8)	0	1 (0.2)
爪床圧痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
全身性そう痒症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
爪床の炎症	1 (0.8)	0	1 (0.2)
爪痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
爪床障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
胃腸障害	70 (54.3)	139 (49.3)	209 (50.9)
下痢	49 (38.0)	101 (35.8)	150 (36.5)
口内炎	16 (12.4)	28 (9.9)	44 (10.7)
悪心	8 (6.2)	22 (7.8)	30 (7.3)
便秘	7 (5.4)	9 (3.2)	16 (3.9)

表 43 因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
口内乾燥	5 (3.9)	11 (3.9)	16 (3.9)
嘔吐	1 (0.8)	10 (3.5)	11 (2.7)
上腹部痛	3 (2.3)	6 (2.1)	9 (2.2)
口腔内潰瘍形成	2 (1.6)	5 (1.8)	7 (1.7)
胃食道逆流性疾患	2 (1.6)	2 (0.7)	4 (1.0)
腹部膨満	1 (0.8)	2 (0.7)	3 (0.7)
腹痛	2 (1.6)	1 (0.4)	3 (0.7)
アフタ性口内炎	1 (0.8)	2 (0.7)	3 (0.7)
口唇炎	1 (0.8)	2 (0.7)	3 (0.7)
消化不良	0	3 (1.1)	3 (0.7)
口腔内痛	2 (1.6)	1 (0.4)	3 (0.7)
心窩部不快感	0	3 (1.1)	3 (0.7)
腹部不快感	0	2 (0.7)	2 (0.5)
下腹部痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
呼気臭	1 (0.8)	0	1 (0.2)
便意切迫	1 (0.8)	0	1 (0.2)
嚥下障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
放屁	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 43　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
舌炎	1 (0.8)	0	1 (0.2)
舌痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
食道痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肛門周囲痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
口腔知覚不全	0	1 (0.4)	1 (0.2)
口唇びらん	0	1 (0.4)	1 (0.2)
痔出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
臨床検査	19 (14.7)	76 (27.0)	95 (23.1)
血小板数減少	8 (6.2)	29 (10.3)	37 (9.0)
白血球数減少	2 (1.6)	25 (8.9)	27 (6.6)
好中球数減少	0	22 (7.8)	22 (5.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.6)	18 (6.4)	20 (4.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.6)	16 (5.7)	18 (4.4)
心電図ＱＴ延長	7 (5.4)	5 (1.8)	12 (2.9)
体重減少	2 (1.6)	5 (1.8)	7 (1.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	5 (1.8)	5 (1.2)
血中クレアチニン増加	2 (1.6)	1 (0.4)	3 (0.7)
血中ビリルビン増加	0	2 (0.7)	2 (0.5)

表 43　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2 (0.7)	2 (0.5)
駆出率減少	0	2 (0.7)	2 (0.5)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	1 (0.4)	1 (0.2)
アミラーゼ増加	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血中コレステロール増加	0	1 (0.4)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	27 (20.9)	65 (23.0)	92 (22.4)
爪囲炎	19 (14.7)	49 (17.4)	68 (16.5)
結膜炎	4 (3.1)	3 (1.1)	7 (1.7)
膿疱性皮疹	1 (0.8)	4 (1.4)	5 (1.2)
毛包炎	1 (0.8)	3 (1.1)	4 (1.0)
気管支炎	0	2 (0.7)	2 (0.5)
眼感染	0	2 (0.7)	2 (0.5)
蜂巣炎	1 (0.8)	0	1 (0.2)
膀胱炎	1 (0.8)	0	1 (0.2)
耳感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
胃腸炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
インフルエンザ	0	1 (0.4)	1 (0.2)
鼻咽頭炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 43　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
外耳炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
咽頭炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
鼻炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
尿路感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
四肢膿瘍	0	1 (0.4)	1 (0.2)
細菌性肺炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肺感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
爪感染	1 (0.8)	0	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	22 (17.1)	39 (13.8)	61 (14.8)
疲労	7 (5.4)	19 (6.7)	26 (6.3)
無力症	5 (3.9)	7 (2.5)	12 (2.9)
乾燥症	4 (3.1)	6 (2.1)	10 (2.4)
発熱	1 (0.8)	5 (1.8)	6 (1.5)
末梢性浮腫	2 (1.6)	1 (0.4)	3 (0.7)
悪寒	2 (1.6)	0	2 (0.5)
顔面浮腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
倦怠感	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 43　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
乳頭炎	1 (0.8)	0	1 (0.2)
医薬品副作用	0	1 (0.4)	1 (0.2)
非心臓性胸痛	1 (0.8)	0	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	11 (8.5)	40 (14.2)	51 (12.4)
貧血	6 (4.7)	15 (5.3)	21 (5.1)
血小板減少症	3 (2.3)	13 (4.6)	16 (3.9)
好中球減少症	2 (1.6)	10 (3.5)	12 (2.9)
白血球減少症	2 (1.6)	9 (3.2)	11 (2.7)
リンパ球減少症	1 (0.8)	4 (1.4)	5 (1.2)
播種性血管内凝固	0	1 (0.4)	1 (0.2)
内出血発生の増加傾向	0	1 (0.4)	1 (0.2)
汎血球減少症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
脾臓梗塞	0	1 (0.4)	1 (0.2)
代謝および栄養障害	12 (9.3)	29 (10.3)	41 (10.0)
食欲減退	9 (7.0)	21 (7.4)	30 (7.3)
低アルブミン血症	0	3 (1.1)	3 (0.7)
低カルシウム血症	0	3 (1.1)	3 (0.7)
低ナトリウム血症	0	3 (1.1)	3 (0.7)

表 43　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
高リパーゼ血症	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
脱水	1 (0.8)	0	1 (0.2)
高コレステロール血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
高血糖	0	1 (0.4)	1 (0.2)
高カリウム血症	1 (0.8)	0	1 (0.2)
低カリウム血症	1 (0.8)	0	1 (0.2)
低リン酸血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
眼障害	12 (9.3)	28 (9.9)	40 (9.7)
眼乾燥	5 (3.9)	13 (4.6)	18 (4.4)
霧視	1 (0.8)	4 (1.4)	5 (1.2)
眼瞼炎	0	3 (1.1)	3 (0.7)
白内障	2 (1.6)	1 (0.4)	3 (0.7)
流涙増加	1 (0.8)	2 (0.7)	3 (0.7)
眼刺激	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
角膜炎	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
眼精疲労	0	1 (0.4)	1 (0.2)
結膜出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
黄斑浮腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 43　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
夜盲	0	1 (0.4)	1 (0.2)
羞明	1 (0.8)	0	1 (0.2)
網膜出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
視力低下	1 (0.8)	0	1 (0.2)
視力障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
眼の異物感	1 (0.8)	0	1 (0.2)
眼そう痒症	1 (0.8)	0	1 (0.2)
結膜弛緩症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (7.0)	29 (10.3)	38 (9.2)
間質性肺疾患	1 (0.8)	5 (1.8)	6 (1.5)
肺臓炎	0	5 (1.8)	5 (1.2)
呼吸困難	1 (0.8)	3 (1.1)	4 (1.0)
鼻乾燥	2 (1.6)	2 (0.7)	4 (1.0)
鼻出血	2 (1.6)	1 (0.4)	3 (0.7)
鼻漏	2 (1.6)	1 (0.4)	3 (0.7)
発声障害	0	2 (0.7)	2 (0.5)
鼻の炎症	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
咳嗽	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 43　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
咽喉乾燥	0	1 (0.4)	1 (0.2)
労作性呼吸困難	0	1 (0.4)	1 (0.2)
しゃっくり	0	1 (0.4)	1 (0.2)
喉頭痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
咽頭出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
咽頭潰瘍	0	1 (0.4)	1 (0.2)
胸膜炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
気胸	0	1 (0.4)	1 (0.2)
湿性咳嗽	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肺塞栓症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
気縦隔症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
鼻粘膜障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
口腔咽頭痛	1 (0.8)	0	1 (0.2)
神経系障害	7 (5.4)	17 (6.0)	24 (5.8)
味覚異常	2 (1.6)	5 (1.8)	7 (1.7)
頭痛	3 (2.3)	3 (1.1)	6 (1.5)
浮動性めまい	1 (0.8)	3 (1.1)	4 (1.0)
末梢性ニューロパチー	1 (0.8)	3 (1.1)	4 (1.0)

表 43　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
末梢性感覚ニューロパチー	0	2 (0.7)	2 (0.5)
脳梗塞	0	1 (0.4)	1 (0.2)
体位性めまい	0	1 (0.4)	1 (0.2)
異常感覚	0	1 (0.4)	1 (0.2)
構語障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
知覚過敏	1 (0.8)	0	1 (0.2)
感覚鈍麻	0	1 (0.4)	1 (0.2)
記憶障害	1 (0.8)	0	1 (0.2)
振戦	0	1 (0.4)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	8 (6.2)	15 (5.3)	23 (5.6)
筋痙縮	3 (2.3)	6 (2.1)	9 (2.2)
関節痛	2 (1.6)	4 (1.4)	6 (1.5)
筋肉痛	0	3 (1.1)	3 (0.7)
背部痛	0	2 (0.7)	2 (0.5)
四肢痛	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
筋骨格痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
頚部痛	1 (0.8)	0	1 (0.2)
筋骨格硬直	1 (0.8)	0	1 (0.2)

表 43　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
後天性鉤爪趾	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血管障害	2 (1.6)	5 (1.8)	7 (1.7)
ほてり	1 (0.8)	3 (1.1)	4 (1.0)
高血圧	1 (0.8)	0	1 (0.2)
静脈炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
深部静脈血栓症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肝胆道系障害	1 (0.8)	5 (1.8)	6 (1.5)
高ビリルビン血症	1 (0.8)	2 (0.7)	3 (0.7)
肝機能異常	0	2 (0.7)	2 (0.5)
薬物性肝障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腎および尿路障害	2 (1.6)	3 (1.1)	5 (1.2)
頻尿	0	2 (0.7)	2 (0.5)
排尿困難	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血尿	1 (0.8)	0	1 (0.2)
腎結石症	1 (0.8)	0	1 (0.2)
腎機能障害	1 (0.8)	0	1 (0.2)
精神障害	2 (1.6)	2 (0.7)	4 (1.0)
錯乱状態	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 43　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
うつ病	0	1 (0.4)	1 (0.2)
幻覚	1 (0.8)	0	1 (0.2)
易刺激性	1 (0.8)	0	1 (0.2)
心臓障害	2 (1.6)	1 (0.4)	3 (0.7)
動悸	2 (1.6)	0	2 (0.5)
房室ブロック	0	1 (0.4)	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
裂傷	0	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚擦過傷	1 (0.8)	0	1 (0.2)
生殖系および乳房障害	0	2 (0.7)	2 (0.5)
骨盤痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
外陰腟痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
耳および迷路障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
回転性めまい	0	1 (0.4)	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.8)	0	1 (0.2)
メラノサイト性母斑	1 (0.8)	0	1 (0.2)

MedDRA/J ver 18.0



表 44　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(12 例)	(68 例)	(80 例)
因果関係が否定できない有害事象	12 (100.0)	63 (92.6)	75 (93.8)
皮膚および皮下組織障害	6 (50.0)	51 (75.0)	57 (71.3)
発疹	4 (33.3)	16 (23.5)	20 (25.0)
皮膚乾燥	2 (16.7)	17 (25.0)	19 (23.8)
ざ瘡様皮膚炎	1 (8.3)	11 (16.2)	12 (15.0)
斑状丘疹状皮疹	1 (8.3)	7 (10.3)	8 (10.0)
そう痒症	1 (8.3)	5 (7.4)	6 (7.5)
脱毛症	0	4 (5.9)	4 (5.0)
皮膚亀裂	0	3 (4.4)	3 (3.8)
爪破損	0	3 (4.4)	3 (3.8)
ざ瘡	0	2 (2.9)	2 (2.5)
爪変色	0	2 (2.9)	2 (2.5)
爪の障害	0	2 (2.9)	2 (2.5)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	2 (2.9)	2 (2.5)
丘疹性皮疹	0	2 (2.9)	2 (2.5)
爪線状隆起	0	2 (2.9)	2 (2.5)
湿疹	0	1 (1.5)	1 (1.3)
紅斑	0	1 (1.5)	1 (1.3)

表 44　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(12 例)	(68 例)	(80 例)
皮膚色素過剰	0	1 (1.5)	1 (1.3)
皮膚潰瘍	0	1 (1.5)	1 (1.3)
毛細血管拡張症	0	1 (1.5)	1 (1.3)
爪甲脱落症	0	1 (1.5)	1 (1.3)
臨床検査	6 (50.0)	38 (55.9)	44 (55.0)
血小板数減少	4 (33.3)	16 (23.5)	20 (25.0)
白血球数減少	1 (8.3)	19 (27.9)	20 (25.0)
好中球数減少	0	12 (17.6)	12 (15.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	8 (11.8)	8 (10.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (8.3)	7 (10.3)	8 (10.0)
心電図ＱＴ延長	2 (16.7)	3 (4.4)	5 (6.3)
体重減少	1 (8.3)	2 (2.9)	3 (3.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	3 (4.4)	3 (3.8)
血中クレアチニン増加	1 (8.3)	1 (1.5)	2 (2.5)
駆出率減少	0	2 (2.9)	2 (2.5)
アミラーゼ増加	0	1 (1.5)	1 (1.3)
血中ビリルビン増加	0	1 (1.5)	1 (1.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (1.5)	1 (1.3)

表 44　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(12 例)	(68 例)	(80 例)
胃腸障害	5 (41.7)	35 (51.5)	40 (50.0)
下痢	3 (25.0)	26 (38.2)	29 (36.3)
口内炎	1 (8.3)	15 (22.1)	16 (20.0)
悪心	0	6 (8.8)	6 (7.5)
便秘	1 (8.3)	3 (4.4)	4 (5.0)
上腹部痛	1 (8.3)	1 (1.5)	2 (2.5)
口内乾燥	0	2 (2.9)	2 (2.5)
嘔吐	0	2 (2.9)	2 (2.5)
腹痛	1 (8.3)	0	1 (1.3)
口唇炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
胃食道逆流性疾患	0	1 (1.5)	1 (1.3)
口腔知覚不全	0	1 (1.5)	1 (1.3)
感染症および寄生虫症	3 (25.0)	32 (47.1)	35 (43.8)
爪囲炎	2 (16.7)	24 (35.3)	26 (32.5)
結膜炎	0	3 (4.4)	3 (3.8)
気管支炎	0	2 (2.9)	2 (2.5)
膀胱炎	1 (8.3)	0	1 (1.3)
耳感染	0	1 (1.5)	1 (1.3)

表 44　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(12 例)	(68 例)	(80 例)
眼感染	0	1 (1.5)	1 (1.3)
毛包炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
インフルエンザ	0	1 (1.5)	1 (1.3)
鼻咽頭炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
外耳炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
咽頭炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
鼻炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
皮膚感染	0	1 (1.5)	1 (1.3)
細菌性肺炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
肺感染	0	1 (1.5)	1 (1.3)
血液およびリンパ系障害	5 (41.7)	15 (22.1)	20 (25.0)
貧血	4 (33.3)	7 (10.3)	11 (13.8)
白血球減少症	1 (8.3)	5 (7.4)	6 (7.5)
リンパ球減少症	0	4 (5.9)	4 (5.0)
好中球減少症	0	3 (4.4)	3 (3.8)
血小板減少症	0	3 (4.4)	3 (3.8)
播種性血管内凝固	0	1 (1.5)	1 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (16.7)	12 (17.6)	14 (17.5)

表 44　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(12 例)	(68 例)	(80 例)
発熱	1 (8.3)	5 (7.4)	6 (7.5)
疲労	0	3 (4.4)	3 (3.8)
末梢性浮腫	1 (8.3)	1 (1.5)	2 (2.5)
顔面浮腫	0	1 (1.5)	1 (1.3)
倦怠感	0	1 (1.5)	1 (1.3)
乾燥症	0	1 (1.5)	1 (1.3)
眼障害	1 (8.3)	11 (16.2)	12 (15.0)
眼乾燥	0	4 (5.9)	4 (5.0)
眼瞼炎	0	3 (4.4)	3 (3.8)
角膜炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
流涙増加	0	1 (1.5)	1 (1.3)
黄斑浮腫	0	1 (1.5)	1 (1.3)
羞明	1 (8.3)	0	1 (1.3)
網膜出血	0	1 (1.5)	1 (1.3)
霧視	0	1 (1.5)	1 (1.3)
結膜弛緩症	0	1 (1.5)	1 (1.3)
代謝および栄養障害	1 (8.3)	11 (16.2)	12 (15.0)
食欲減退	1 (8.3)	5 (7.4)	6 (7.5)

表 44　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(12 例)	(68 例)	(80 例)
低アルブミン血症	0	3 (4.4)	3 (3.8)
低カルシウム血症	0	3 (4.4)	3 (3.8)
低ナトリウム血症	0	2 (2.9)	2 (2.5)
高血糖	0	1 (1.5)	1 (1.3)
高カリウム血症	1 (8.3)	0	1 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	12 (17.6)	12 (15.0)
間質性肺疾患	0	4 (5.9)	4 (5.0)
鼻乾燥	0	2 (2.9)	2 (2.5)
呼吸困難	0	1 (1.5)	1 (1.3)
しゃっくり	0	1 (1.5)	1 (1.3)
喉頭痛	0	1 (1.5)	1 (1.3)
咽頭出血	0	1 (1.5)	1 (1.3)
胸膜炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
肺臓炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
気胸	0	1 (1.5)	1 (1.3)
肺塞栓症	0	1 (1.5)	1 (1.3)
気縦隔症	0	1 (1.5)	1 (1.3)
神経系障害	0	6 (8.8)	6 (7.5)

表 44　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(12 例)	(68 例)	(80 例)
味覚異常	0	3 (4.4)	3 (3.8)
浮動性めまい	0	2 (2.9)	2 (2.5)
異常感覚	0	1 (1.5)	1 (1.3)
頭痛	0	1 (1.5)	1 (1.3)
末梢性ニューロパチー	0	1 (1.5)	1 (1.3)
末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (1.5)	1 (1.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	5 (7.4)	5 (6.3)
筋痙縮	0	2 (2.9)	2 (2.5)
関節痛	0	1 (1.5)	1 (1.3)
背部痛	0	1 (1.5)	1 (1.3)
筋肉痛	0	1 (1.5)	1 (1.3)
四肢痛	0	1 (1.5)	1 (1.3)
心臓障害	1 (8.3)	1 (1.5)	2 (2.5)
房室ブロック	0	1 (1.5)	1 (1.3)
動悸	1 (8.3)	0	1 (1.3)
肝胆道系障害	0	2 (2.9)	2 (2.5)
肝機能異常	0	2 (2.9)	2 (2.5)
精神障害	0	1 (1.5)	1 (1.3)

表 44　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(12 例)	(68 例)	(80 例)
うつ病	0	1 (1.5)	1 (1.3)
腎および尿路障害	0	1 (1.5)	1 (1.3)
頻尿	0	1 (1.5)	1 (1.3)
血管障害	0	1 (1.5)	1 (1.3)
ほてり	0	1 (1.5)	1 (1.3)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 45　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(117 例)	(214 例)	(331 例)
因果関係が否定できない有害事象	98 (83.8)	182 (85.0)	280 (84.6)
皮膚および皮下組織障害	59 (50.4)	121 (56.5)	180 (54.4)
皮膚乾燥	23 (19.7)	45 (21.0)	68 (20.5)
発疹	20 (17.1)	48 (22.4)	68 (20.5)
そう痒症	10 (8.5)	32 (15.0)	42 (12.7)
皮膚亀裂	9 (7.7)	9 (4.2)	18 (5.4)
ざ瘡様皮膚炎	9 (7.7)	6 (2.8)	15 (4.5)
斑状丘疹状皮疹	3 (2.6)	9 (4.2)	12 (3.6)
爪の障害	3 (2.6)	6 (2.8)	9 (2.7)
脱毛症	2 (1.7)	5 (2.3)	7 (2.1)
爪破損	1 (0.9)	6 (2.8)	7 (2.1)
ざ瘡	1 (0.9)	5 (2.3)	6 (1.8)
紅斑	3 (2.6)	2 (0.9)	5 (1.5)
皮膚剥脱	3 (2.6)	1 (0.5)	4 (1.2)
爪変色	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)
そう痒性皮疹	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)
爪線状隆起	0	3 (1.4)	3 (0.9)

表 45　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(117 例)	(214 例)	(331 例)
皮膚炎	0	2 (0.9)	2 (0.6)
湿疹	0	2 (0.9)	2 (0.6)
毛髪障害	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
毛質異常	0	2 (0.9)	2 (0.6)
皮膚疼痛	2 (1.7)	0	2 (0.6)
紅斑性皮疹	2 (1.7)	0	2 (0.6)
斑状皮疹	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
丘疹性皮疹	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
皮膚潰瘍	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
爪毒性	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
皮膚嚢腫	0	1 (0.5)	1 (0.3)
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (0.5)	1 (0.3)
過角化	0	1 (0.5)	1 (0.3)
多毛症	1 (0.9)	0	1 (0.3)
斑	1 (0.9)	0	1 (0.3)
爪ジストロフィー	0	1 (0.5)	1 (0.3)
類天疱瘡	0	1 (0.5)	1 (0.3)
光線過敏性反応	1 (0.9)	0	1 (0.3)

表 45　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(117 例)	(214 例)	(331 例)
全身性皮疹	1 (0.9)	0	1 (0.3)
皮膚変色	1 (0.9)	0	1 (0.3)
皮膚反応	1 (0.9)	0	1 (0.3)
蕁麻疹	0	1 (0.5)	1 (0.3)
黄色板腫	1 (0.9)	0	1 (0.3)
爪床圧痛	0	1 (0.5)	1 (0.3)
爪甲脱落症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
全身性そう痒症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
爪床の炎症	1 (0.9)	0	1 (0.3)
爪痛	0	1 (0.5)	1 (0.3)
爪床障害	0	1 (0.5)	1 (0.3)
胃腸障害	65 (55.6)	104 (48.6)	169 (51.1)
下痢	46 (39.3)	75 (35.0)	121 (36.6)
口内炎	15 (12.8)	13 (6.1)	28 (8.5)
悪心	8 (6.8)	16 (7.5)	24 (7.3)
口内乾燥	5 (4.3)	9 (4.2)	14 (4.2)
便秘	6 (5.1)	6 (2.8)	12 (3.6)
嘔吐	1 (0.9)	8 (3.7)	9 (2.7)

表 45　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(117 例)	(214 例)	(331 例)
上腹部痛	2 (1.7)	5 (2.3)	7 (2.1)
口腔内潰瘍形成	2 (1.7)	5 (2.3)	7 (2.1)
腹部膨満	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)
アフタ性口内炎	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)
消化不良	0	3 (1.4)	3 (0.9)
胃食道逆流性疾患	2 (1.7)	1 (0.5)	3 (0.9)
口腔内痛	2 (1.7)	1 (0.5)	3 (0.9)
心窩部不快感	0	3 (1.4)	3 (0.9)
腹部不快感	0	2 (0.9)	2 (0.6)
腹痛	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
口唇炎	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
下腹部痛	0	1 (0.5)	1 (0.3)
呼気臭	1 (0.9)	0	1 (0.3)
便意切迫	1 (0.9)	0	1 (0.3)
嚥下障害	0	1 (0.5)	1 (0.3)
放屁	0	1 (0.5)	1 (0.3)
舌炎	1 (0.9)	0	1 (0.3)
舌痛	0	1 (0.5)	1 (0.3)

表 45　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(117 例)	(214 例)	(331 例)
食道痛	0	1 (0.5)	1 (0.3)
肛門周囲痛	0	1 (0.5)	1 (0.3)
口唇びらん	0	1 (0.5)	1 (0.3)
痔出血	0	1 (0.5)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	24 (20.5)	33 (15.4)	57 (17.2)
爪囲炎	17 (14.5)	25 (11.7)	42 (12.7)
膿疱性皮疹	1 (0.9)	4 (1.9)	5 (1.5)
結膜炎	4 (3.4)	0	4 (1.2)
毛包炎	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)
蜂巣炎	1 (0.9)	0	1 (0.3)
眼感染	0	1 (0.5)	1 (0.3)
胃腸炎	0	1 (0.5)	1 (0.3)
尿路感染	0	1 (0.5)	1 (0.3)
四肢膿瘍	0	1 (0.5)	1 (0.3)
爪感染	1 (0.9)	0	1 (0.3)
臨床検査	13 (11.1)	38 (17.8)	51 (15.4)
血小板数減少	4 (3.4)	13 (6.1)	17 (5.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.9)	11 (5.1)	12 (3.6)

表 45　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(117 例)	(214 例)	(331 例)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.7)	8 (3.7)	10 (3.0)
好中球数減少	0	10 (4.7)	10 (3.0)
心電図ＱＴ延長	5 (4.3)	2 (0.9)	7 (2.1)
白血球数減少	1 (0.9)	6 (2.8)	7 (2.1)
体重減少	1 (0.9)	3 (1.4)	4 (1.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	2 (0.9)	2 (0.6)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	1 (0.5)	1 (0.3)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.5)	1 (0.3)
血中コレステロール増加	0	1 (0.5)	1 (0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.5)	1 (0.3)
血中クレアチニン増加	1 (0.9)	0	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (17.1)	27 (12.6)	47 (14.2)
疲労	7 (6.0)	16 (7.5)	23 (6.9)
無力症	5 (4.3)	7 (3.3)	12 (3.6)
乾燥症	4 (3.4)	5 (2.3)	9 (2.7)
悪寒	2 (1.7)	0	2 (0.6)
末梢性浮腫	1 (0.9)	0	1 (0.3)
乳頭炎	1 (0.9)	0	1 (0.3)

表 45　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(117 例)	(214 例)	(331 例)
医薬品副作用	0	1 (0.5)	1 (0.3)
非心臓性胸痛	1 (0.9)	0	1 (0.3)
血液およびリンパ系障害	6 (5.1)	25 (11.7)	31 (9.4)
血小板減少症	3 (2.6)	10 (4.7)	13 (3.9)
貧血	2 (1.7)	8 (3.7)	10 (3.0)
好中球減少症	2 (1.7)	7 (3.3)	9 (2.7)
白血球減少症	1 (0.9)	4 (1.9)	5 (1.5)
内出血発生の増加傾向	0	1 (0.5)	1 (0.3)
リンパ球減少症	1 (0.9)	0	1 (0.3)
汎血球減少症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
脾臓梗塞	0	1 (0.5)	1 (0.3)
代謝および栄養障害	11 (9.4)	18 (8.4)	29 (8.8)
食欲減退	8 (6.8)	16 (7.5)	24 (7.3)
高リパーゼ血症	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
脱水	1 (0.9)	0	1 (0.3)
高コレステロール血症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
低カリウム血症	1 (0.9)	0	1 (0.3)
低ナトリウム血症	0	1 (0.5)	1 (0.3)

表 45　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(117 例)	(214 例)	(331 例)
低リン酸血症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
眼障害	11 (9.4)	17 (7.9)	28 (8.5)
眼乾燥	5 (4.3)	9 (4.2)	14 (4.2)
霧視	1 (0.9)	3 (1.4)	4 (1.2)
白内障	2 (1.7)	1 (0.5)	3 (0.9)
眼刺激	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
流涙増加	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
眼精疲労	0	1 (0.5)	1 (0.3)
結膜出血	0	1 (0.5)	1 (0.3)
角膜炎	1 (0.9)	0	1 (0.3)
夜盲	0	1 (0.5)	1 (0.3)
視力低下	1 (0.9)	0	1 (0.3)
視力障害	0	1 (0.5)	1 (0.3)
眼の異物感	1 (0.9)	0	1 (0.3)
眼そう痒症	1 (0.9)	0	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (7.7)	17 (7.9)	26 (7.9)
肺臓炎	0	4 (1.9)	4 (1.2)
呼吸困難	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)

表 45　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(117 例)	(214 例)	(331 例)
鼻出血	2 (1.7)	1 (0.5)	3 (0.9)
鼻漏	2 (1.7)	1 (0.5)	3 (0.9)
発声障害	0	2 (0.9)	2 (0.6)
間質性肺疾患	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
鼻乾燥	2 (1.7)	0	2 (0.6)
鼻の炎症	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
咳嗽	0	1 (0.5)	1 (0.3)
咽喉乾燥	0	1 (0.5)	1 (0.3)
労作性呼吸困難	0	1 (0.5)	1 (0.3)
咽頭潰瘍	0	1 (0.5)	1 (0.3)
湿性咳嗽	0	1 (0.5)	1 (0.3)
鼻粘膜障害	0	1 (0.5)	1 (0.3)
口腔咽頭痛	1 (0.9)	0	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	8 (6.8)	10 (4.7)	18 (5.4)
筋痙縮	3 (2.6)	4 (1.9)	7 (2.1)
関節痛	2 (1.7)	3 (1.4)	5 (1.5)
筋肉痛	0	2 (0.9)	2 (0.6)
背部痛	0	1 (0.5)	1 (0.3)

表 45　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(117 例)	(214 例)	(331 例)
筋骨格痛	0	1 (0.5)	1 (0.3)
頚部痛	1 (0.9)	0	1 (0.3)
四肢痛	1 (0.9)	0	1 (0.3)
筋骨格硬直	1 (0.9)	0	1 (0.3)
後天性鉤爪趾	0	1 (0.5)	1 (0.3)
神経系障害	7 (6.0)	11 (5.1)	18 (5.4)
頭痛	3 (2.6)	2 (0.9)	5 (1.5)
味覚異常	2 (1.7)	2 (0.9)	4 (1.2)
末梢性ニューロパチー	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)
浮動性めまい	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
脳梗塞	0	1 (0.5)	1 (0.3)
体位性めまい	0	1 (0.5)	1 (0.3)
構語障害	0	1 (0.5)	1 (0.3)
知覚過敏	1 (0.9)	0	1 (0.3)
感覚鈍麻	0	1 (0.5)	1 (0.3)
記憶障害	1 (0.9)	0	1 (0.3)
末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (0.5)	1 (0.3)
振戦	0	1 (0.5)	1 (0.3)

表 45　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(117 例)	(214 例)	(331 例)
血管障害	2 (1.7)	4 (1.9)	6 (1.8)
ほてり	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)
高血圧	1 (0.9)	0	1 (0.3)
静脈炎	0	1 (0.5)	1 (0.3)
深部静脈血栓症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
肝胆道系障害	1 (0.9)	3 (1.4)	4 (1.2)
高ビリルビン血症	1 (0.9)	2 (0.9)	3 (0.9)
薬物性肝障害	0	1 (0.5)	1 (0.3)
腎および尿路障害	2 (1.7)	2 (0.9)	4 (1.2)
排尿困難	0	1 (0.5)	1 (0.3)
血尿	1 (0.9)	0	1 (0.3)
腎結石症	1 (0.9)	0	1 (0.3)
頻尿	0	1 (0.5)	1 (0.3)
腎機能障害	1 (0.9)	0	1 (0.3)
精神障害	2 (1.7)	1 (0.5)	3 (0.9)
錯乱状態	0	1 (0.5)	1 (0.3)
幻覚	1 (0.9)	0	1 (0.3)
易刺激性	1 (0.9)	0	1 (0.3)

表 45　　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(117 例)	(214 例)	(331 例)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)
裂傷	0	1 (0.5)	1 (0.3)
皮膚擦過傷	1 (0.9)	0	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	0	2 (0.9)	2 (0.6)
骨盤痛	0	1 (0.5)	1 (0.3)
外陰腟痛	0	1 (0.5)	1 (0.3)
心臓障害	1 (0.9)	0	1 (0.3)
動悸	1 (0.9)	0	1 (0.3)
耳および迷路障害	0	1 (0.5)	1 (0.3)
回転性めまい	0	1 (0.5)	1 (0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.9)	0	1 (0.3)
メラノサイト性母斑	1 (0.9)	0	1 (0.3)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

2.7.4.7.4　因果関係が否定できない主な有害事象

表 46　因果関係が否定できない主な有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(6 例)	(6 例)	(6 例)	(6 例)	(7 例)	(31 例)	(12 例)
因果関係が否定できない有害事象	5 (83.3)	4 (66.7)	5 (83.3)	6 (100.0)	7 (100.0)	27 (87.1)	12 (100.0)
胃腸障害	4 (66.7)	3 (50.0)	4 (66.7)	5 (83.3)	7 (100.0)	23 (74.2)	10 (83.3)
下痢	3 (50.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (66.7)	5 (71.4)	16 (51.6)	3 (25.0)
口内炎	0	1 (16.7)	3 (50.0)	0	2 (28.6)	6 (19.4)	0
悪心	2 (33.3)	0	0	0	3 (42.9)	5 (16.1)	3 (25.0)
嘔吐	2 (33.3)	0	0	0	2 (28.6)	4 (12.9)	1 (8.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (33.3)	3 (50.0)	5 (83.3)	5 (83.3)	6 (85.7)	21 (67.7)	9 (75.0)
発疹	0	2 (33.3)	3 (50.0)	2 (33.3)	3 (42.9)	10 (32.3)	2 (16.7)
そう痒症	0	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (28.6)	7 (22.6)	2 (16.7)
皮膚乾燥	1 (16.7)	2 (33.3)	0	2 (33.3)	1 (14.3)	6 (19.4)	4 (33.3)
感染症および寄生虫症	2 (33.3)	0	3 (50.0)	2 (33.3)	4 (57.1)	11 (35.5)	4 (33.3)
爪囲炎	0	0	3 (50.0)	1 (16.7)	3 (42.9)	7 (22.6)	2 (16.7)
代謝および栄養障害	3 (50.0)	1 (16.7)	0	3 (50.0)	3 (42.9)	10 (32.3)	1 (8.3)
食欲減退	3 (50.0)	1 (16.7)	0	2 (33.3)	3 (42.9)	9 (29.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (42.9)	9 (29.0)	3 (25.0)

表 46　　因果関係が否定できない主な有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(6 例)	(6 例)	(6 例)	(6 例)	(7 例)	(31 例)	(12 例)
疲労	2 (33.3)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (14.3)	5 (16.1)	2 (16.7)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 47　　因果関係が否定できない主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(0 例)	(2 例)	(1 例)	(2 例)	(1 例)	(6 例)	(0 例)
因果関係が否定できない有害事象	0	2 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	6 (100.0)	0
皮膚および皮下組織障害	0	2 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	6 (100.0)	0
発疹	0	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	5 (83.3)	0
皮膚乾燥	0	2 (100.0)	0	1 (50.0)	0	3 (50.0)	0
そう痒症	0	1 (50.0)	1 (100.0)	0	0	2 (33.3)	0
爪変色	0	1 (50.0)	0	0	0	1 (16.7)	0
爪の障害	0	0	0	1 (50.0)	0	1 (16.7)	0
胃腸障害	0	2 (100.0)	1 (100.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	5 (83.3)	0
下痢	0	1 (50.0)	1 (100.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	4 (66.7)	0
口内炎	0	1 (50.0)	1 (100.0)	0	0	2 (33.3)	0
悪心	0	0	0	0	1 (100.0)	1 (16.7)	0
嘔吐	0	0	0	0	1 (100.0)	1 (16.7)	0
代謝および栄養障害	0	1 (50.0)	0	1 (50.0)	1 (100.0)	3 (50.0)	0
食欲減退	0	1 (50.0)	0	0	1 (100.0)	2 (33.3)	0
低カルシウム血症	0	0	0	1 (50.0)	0	1 (16.7)	0
感染症および寄生虫症	0	0	1 (100.0)	0	1 (100.0)	2 (33.3)	0
膀胱炎	0	0	0	0	1 (100.0)	1 (16.7)	0
爪囲炎	0	0	1 (100.0)	0	0	1 (16.7)	0

表 47　　因果関係が否定できない主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(0 例)	(2 例)	(1 例)	(2 例)	(1 例)	(6 例)	(0 例)
神経系障害	0	0	0	2 (100.0)	0	2 (33.3)	0
味覚異常	0	0	0	2 (100.0)	0	2 (33.3)	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (50.0)	0	1 (16.7)	0
貧血	0	0	0	1 (50.0)	0	1 (16.7)	0
白血球減少症	0	0	0	1 (50.0)	0	1 (16.7)	0
リンパ球減少症	0	0	0	1 (50.0)	0	1 (16.7)	0
好中球減少症	0	0	0	1 (50.0)	0	1 (16.7)	0
血小板減少症	0	0	0	1 (50.0)	0	1 (16.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (50.0)	0	0	0	1 (16.7)	0
疲労	0	1 (50.0)	0	0	0	1 (16.7)	0
臨床検査	0	0	1 (100.0)	0	0	1 (16.7)	0
白血球数減少	0	0	1 (100.0)	0	0	1 (16.7)	0

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 48 因果関係が否定できない主な有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)						
	20 mg 群 (カプセル)	40 mg 群 (カプセル)	80 mg 群 (カプセル)	160 mg 群 (カプセル)	240 mg 群 (カプセル)	合計	80 mg 群 (錠)
器官別大分類 / 基本語	(6 例)	(4 例)	(5 例)	(4 例)	(6 例)	(25 例)	(12 例)
因果関係が否定できない有害事象	5 (83.3)	2 (50.0)	4 (80.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	21 (84.0)	12 (100.0)
胃腸障害	4 (66.7)	1 (25.0)	3 (60.0)	4 (100.0)	6 (100.0)	18 (72.0)	10 (83.3)
下痢	3 (50.0)	1 (25.0)	1 (20.0)	3 (75.0)	4 (66.7)	12 (48.0)	3 (25.0)
悪心	2 (33.3)	0	0	0	2 (33.3)	4 (16.0)	3 (25.0)
口内炎	0	0	2 (40.0)	0	2 (33.3)	4 (16.0)	0
嘔吐	2 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	3 (12.0)	1 (8.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (33.3)	1 (25.0)	4 (80.0)	3 (75.0)	5 (83.3)	15 (60.0)	9 (75.0)
そう痒症	0	1 (25.0)	1 (20.0)	1 (25.0)	2 (33.3)	5 (20.0)	2 (16.7)
発疹	0	0	2 (40.0)	1 (25.0)	2 (33.3)	5 (20.0)	2 (16.7)
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	3 (50.0)	3 (12.0)	0
皮膚乾燥	1 (16.7)	0	0	1 (25.0)	1 (16.7)	3 (12.0)	4 (33.3)
皮膚亀裂	0	0	0	0	3 (50.0)	3 (12.0)	0
感染症および寄生虫症	2 (33.3)	0	2 (40.0)	2 (50.0)	3 (50.0)	9 (36.0)	4 (33.3)
爪囲炎	0	0	2 (40.0)	1 (25.0)	3 (50.0)	6 (24.0)	2 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (33.3)	0	1 (20.0)	2 (50.0)	3 (50.0)	8 (32.0)	3 (25.0)
疲労	2 (33.3)	0	0	1 (25.0)	1 (16.7)	4 (16.0)	2 (16.7)
代謝および栄養障害	3 (50.0)	0	0	2 (50.0)	2 (33.3)	7 (28.0)	1 (8.3)
食欲減退	3 (50.0)	0	0	2 (50.0)	2 (33.3)	7 (28.0)	0

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 49 因果関係が否定できない主な有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(52 例)	(97 例)	(93 例)	(14 例)	(271 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
因果関係が否定できない有害事象	10 (66.7)	36 (69.2)	84 (86.6)	87 (93.5)	14 (100.0)	231 (85.2)	29 (96.7)	30 (100.0)	59 (98.3)
皮膚および皮下組織障害	7 (46.7)	25 (48.1)	54 (55.7)	69 (74.2)	11 (78.6)	166 (61.3)	25 (83.3)	28 (93.3)	53 (88.3)
発疹	2 (13.3)	9 (17.3)	23 (23.7)	28 (30.1)	5 (35.7)	67 (24.7)	10 (33.3)	7 (23.3)	17 (28.3)
皮膚乾燥	1 (6.7)	8 (15.4)	14 (14.4)	32 (34.4)	4 (28.6)	59 (21.8)	12 (40.0)	12 (40.0)	24 (40.0)
そう痒症	3 (20.0)	9 (17.3)	15 (15.5)	15 (16.1)	6 (42.9)	48 (17.7)	6 (20.0)	5 (16.7)	11 (18.3)
ざ瘡様皮膚炎	1 (6.7)	4 (7.7)	6 (6.2)	18 (19.4)	3 (21.4)	32 (11.8)	5 (16.7)	11 (36.7)	16 (26.7)
皮膚亀裂	0	2 (3.8)	10 (10.3)	14 (15.1)	2 (14.3)	28 (10.3)	4 (13.3)	5 (16.7)	9 (15.0)
胃腸障害	3 (20.0)	22 (42.3)	42 (43.3)	71 (76.3)	14 (100.0)	152 (56.1)	20 (66.7)	28 (93.3)	48 (80.0)
下痢	1 (6.7)	16 (30.8)	26 (26.8)	56 (60.2)	11 (78.6)	110 (40.6)	13 (43.3)	23 (76.7)	36 (60.0)
口内炎	2 (13.3)	3 (5.8)	8 (8.2)	25 (26.9)	2 (14.3)	40 (14.8)	9 (30.0)	13 (43.3)	22 (36.7)
悪心	0	3 (5.8)	9 (9.3)	21 (22.6)	5 (35.7)	38 (14.0)	4 (13.3)	5 (16.7)	9 (15.0)
感染症および寄生虫症	3 (20.0)	7 (13.5)	23 (23.7)	40 (43.0)	5 (35.7)	78 (28.8)	11 (36.7)	17 (56.7)	28 (46.7)
爪囲炎	3 (20.0)	4 (7.7)	20 (20.6)	27 (29.0)	4 (28.6)	58 (21.4)	9 (30.0)	14 (46.7)	23 (38.3)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 50　　因果関係が否定できない主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(0 例)	(2 例)	(7 例)	(9 例)	(0 例)	(18 例)	(7 例)	(8 例)	(15 例)
因果関係が否定できない有害事象	0	2 (100.0)	7 (100.0)	9 (100.0)	0	18 (100.0)	7 (100.0)	8 (100.0)	15 (100.0)
胃腸障害	0	2 (100.0)	5 (71.4)	9 (100.0)	0	16 (88.9)	4 (57.1)	8 (100.0)	12 (80.0)
下痢	0	1 (50.0)	4 (57.1)	9 (100.0)	0	14 (77.8)	4 (57.1)	6 (75.0)	10 (66.7)
口内炎	0	0	1 (14.3)	6 (66.7)	0	7 (38.9)	4 (57.1)	6 (75.0)	10 (66.7)
悪心	0	0	2 (28.6)	3 (33.3)	0	5 (27.8)	1 (14.3)	2 (25.0)	3 (20.0)
便秘	0	2 (100.0)	0	0	0	2 (11.1)	0	3 (37.5)	3 (20.0)
皮膚および皮下組織障害	0	0	5 (71.4)	9 (100.0)	0	14 (77.8)	7 (100.0)	8 (100.0)	15 (100.0)
ざ瘡様皮膚炎	0	0	2 (28.6)	6 (66.7)	0	8 (44.4)	2 (28.6)	7 (87.5)	9 (60.0)
皮膚乾燥	0	0	1 (14.3)	4 (44.4)	0	5 (27.8)	5 (71.4)	7 (87.5)	12 (80.0)
そう痒症	0	0	0	3 (33.3)	0	3 (16.7)	1 (14.3)	0	1 (6.7)
発疹	0	0	2 (28.6)	1 (11.1)	0	3 (16.7)	2 (28.6)	0	2 (13.3)
皮膚亀裂	0	0	2 (28.6)	1 (11.1)	0	3 (16.7)	0	0	0
ざ瘡	0	0	1 (14.3)	1 (11.1)	0	2 (11.1)	1 (14.3)	1 (12.5)	2 (13.3)
感染症および寄生虫症	0	0	4 (57.1)	8 (88.9)	0	12 (66.7)	3 (42.9)	7 (87.5)	10 (66.7)
爪囲炎	0	0	4 (57.1)	7 (77.8)	0	11 (61.1)	2 (28.6)	7 (87.5)	9 (60.0)
臨床検査	0	0	4 (57.1)	5 (55.6)	0	9 (50.0)	5 (71.4)	7 (87.5)	12 (80.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (14.3)	3 (33.3)	0	4 (22.2)	1 (14.3)	2 (25.0)	3 (20.0)

表 50　　因果関係が否定できない主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(0 例)	(2 例)	(7 例)	(9 例)	(0 例)	(18 例)	(7 例)	(8 例)	(15 例)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (14.3)	3 (33.3)	0	4 (22.2)	1 (14.3)	2 (25.0)	3 (20.0)
心電図ＱＴ延長	0	0	1 (14.3)	2 (22.2)	0	3 (16.7)	1 (14.3)	2 (25.0)	3 (20.0)
リンパ球数減少	0	0	0	3 (33.3)	0	3 (16.7)	1 (14.3)	0	1 (6.7)
白血球数減少	0	0	0	3 (33.3)	0	3 (16.7)	3 (42.9)	6 (75.0)	9 (60.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (14.3)	1 (11.1)	0	2 (11.1)	1 (14.3)	0	1 (6.7)
血小板数減少	0	0	0	2 (22.2)	0	2 (11.1)	0	3 (37.5)	3 (20.0)
血液およびリンパ系障害	0	0	3 (42.9)	3 (33.3)	0	6 (33.3)	5 (71.4)	3 (37.5)	8 (53.3)
好中球減少症	0	0	2 (28.6)	1 (11.1)	0	3 (16.7)	2 (28.6)	0	2 (13.3)
血小板減少症	0	0	0	3 (33.3)	0	3 (16.7)	5 (71.4)	0	5 (33.3)
白血球減少症	0	0	2 (28.6)	0	0	2 (11.1)	2 (28.6)	1 (12.5)	3 (20.0)
代謝および栄養障害	0	0	2 (28.6)	4 (44.4)	0	6 (33.3)	3 (42.9)	6 (75.0)	9 (60.0)
食欲減退	0	0	1 (14.3)	3 (33.3)	0	4 (22.2)	2 (28.6)	3 (37.5)	5 (33.3)
神経系障害	0	0	0	6 (66.7)	0	6 (33.3)	3 (42.9)	6 (75.0)	9 (60.0)
味覚異常	0	0	0	3 (33.3)	0	3 (16.7)	1 (14.3)	6 (75.0)	7 (46.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	3 (42.9)	3 (33.3)	0	6 (33.3)	4 (57.1)	3 (37.5)	7 (46.7)
肺臓炎	0	0	1 (14.3)	1 (11.1)	0	2 (11.1)	2 (28.6)	0	2 (13.3)

表 50　　因果関係が否定できない主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(0 例)	(2 例)	(7 例)	(9 例)	(0 例)	(18 例)	(7 例)	(8 例)	(15 例)
口腔咽頭痛	0	0	0	2 (22.2)	0	2 (11.1)	1 (14.3)	0	1 (6.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (50.0)	1 (14.3)	3 (33.3)	0	5 (27.8)	3 (42.9)	4 (50.0)	7 (46.7)
疲労	0	1 (50.0)	0	2 (22.2)	0	3 (16.7)	1 (14.3)	2 (25.0)	3 (20.0)
発熱	0	0	1 (14.3)	1 (11.1)	0	2 (11.1)	1 (14.3)	2 (25.0)	3 (20.0)
眼障害	0	0	2 (28.6)	2 (22.2)	0	4 (22.2)	1 (14.3)	1 (12.5)	2 (13.3)
眼乾燥	0	0	1 (14.3)	1 (11.1)	0	2 (11.1)	0	0	0

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 51　　因果関係が否定できない主な有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)								
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(15 例)	(50 例)	(90 例)	(84 例)	(14 例)	(253 例)	(23 例)	(22 例)	(45 例)
因果関係が否定できない有害事象	10 (66.7)	34 (68.0)	77 (85.6)	78 (92.9)	14 (100.0)	213 (84.2)	22 (95.7)	22 (100.0)	44 (97.8)
皮膚および皮下組織障害	7 (46.7)	25 (50.0)	49 (54.4)	60 (71.4)	11 (78.6)	152 (60.1)	18 (78.3)	20 (90.9)	38 (84.4)
発疹	2 (13.3)	9 (18.0)	21 (23.3)	27 (32.1)	5 (35.7)	64 (25.3)	8 (34.8)	7 (31.8)	15 (33.3)
皮膚乾燥	1 (6.7)	8 (16.0)	13 (14.4)	28 (33.3)	4 (28.6)	54 (21.3)	7 (30.4)	5 (22.7)	12 (26.7)
そう痒症	3 (20.0)	9 (18.0)	15 (16.7)	12 (14.3)	6 (42.9)	45 (17.8)	5 (21.7)	5 (22.7)	10 (22.2)
胃腸障害	3 (20.0)	20 (40.0)	37 (41.1)	62 (73.8)	14 (100.0)	136 (53.8)	16 (69.6)	20 (90.9)	36 (80.0)
下痢	1 (6.7)	15 (30.0)	22 (24.4)	47 (56.0)	11 (78.6)	96 (37.9)	9 (39.1)	17 (77.3)	26 (57.8)
悪心	0	3 (6.0)	7 (7.8)	18 (21.4)	5 (35.7)	33 (13.0)	3 (13.0)	3 (13.6)	6 (13.3)
口内炎	2 (13.3)	3 (6.0)	7 (7.8)	19 (22.6)	2 (14.3)	33 (13.0)	5 (21.7)	7 (31.8)	12 (26.7)
感染症および寄生虫症	3 (20.0)	7 (14.0)	19 (21.1)	32 (38.1)	5 (35.7)	66 (26.1)	8 (34.8)	10 (45.5)	18 (40.0)
爪囲炎	3 (20.0)	4 (8.0)	16 (17.8)	20 (23.8)	4 (28.6)	47 (18.6)	7 (30.4)	7 (31.8)	14 (31.1)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 52　　因果関係が否定できない主な有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(61 例)	(140 例)	(201 例)
因果関係が否定できない有害事象	56 (91.8)	127 (90.7)	183 (91.0)
皮膚および皮下組織障害	30 (49.2)	88 (62.9)	118 (58.7)
発疹	11 (18.0)	33 (23.6)	44 (21.9)
皮膚乾燥	13 (21.3)	26 (18.6)	39 (19.4)
そう痒症	4 (6.6)	18 (12.9)	22 (10.9)
胃腸障害	33 (54.1)	78 (55.7)	111 (55.2)
下痢	27 (44.3)	57 (40.7)	84 (41.8)
口内炎	8 (13.1)	17 (12.1)	25 (12.4)
臨床検査	6 (9.8)	45 (32.1)	51 (25.4)
血小板数減少	5 (8.2)	17 (12.1)	22 (10.9)
感染症および寄生虫症	13 (21.3)	37 (26.4)	50 (24.9)
爪囲炎	9 (14.8)	28 (20.0)	37 (18.4)

MedDRA/J ver 18.0

表 53　　因果関係が否定できない主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(3 例)	(32 例)	(35 例)
因果関係が否定できない有害事象	3 (100.0)	31 (96.9)	34 (97.1)
皮膚および皮下組織障害	1 (33.3)	26 (81.3)	27 (77.1)
発疹	1 (33.3)	8 (25.0)	9 (25.7)
皮膚乾燥	0	6 (18.8)	6 (17.1)
ざ瘡様皮膚炎	0	5 (15.6)	5 (14.3)
臨床検査	1 (33.3)	19 (59.4)	20 (57.1)
白血球数減少	0	10 (31.3)	10 (28.6)
血小板数減少	1 (33.3)	7 (21.9)	8 (22.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	4 (12.5)	4 (11.4)
胃腸障害	1 (33.3)	18 (56.3)	19 (54.3)
下痢	1 (33.3)	11 (34.4)	12 (34.3)
口内炎	0	8 (25.0)	8 (22.9)
悪心	0	6 (18.8)	6 (17.1)
感染症および寄生虫症	0	16 (50.0)	16 (45.7)
爪囲炎	0	11 (34.4)	11 (31.4)
血液およびリンパ系障害	1 (33.3)	11 (34.4)	12 (34.3)
白血球減少症	1 (33.3)	5 (15.6)	6 (17.1)
貧血	0	4 (12.5)	4 (11.4)

表 53　　因果関係が否定できない主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(3 例)	(32 例)	(35 例)
リンパ球減少症	0	4 (12.5)	4 (11.4)
代謝および栄養障害	0	6 (18.8)	6 (17.1)
食欲減退	0	4 (12.5)	4 (11.4)

MedDRA/J ver 18.0

表 54　　因果関係が否定できない主な有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(58 例)	(108 例)	(166 例)
因果関係が否定できない有害事象	53 (91.4)	96 (88.9)	149 (89.8)
胃腸障害	32 (55.2)	60 (55.6)	92 (55.4)
下痢	26 (44.8)	46 (42.6)	72 (43.4)
口内炎	8 (13.8)	9 (8.3)	17 (10.2)
皮膚および皮下組織障害	29 (50.0)	62 (57.4)	91 (54.8)
発疹	10 (17.2)	25 (23.1)	35 (21.1)
皮膚乾燥	13 (22.4)	20 (18.5)	33 (19.9)
そう痒症	4 (6.9)	18 (16.7)	22 (13.3)
感染症および寄生虫症	13 (22.4)	21 (19.4)	34 (20.5)
爪囲炎	9 (15.5)	17 (15.7)	26 (15.7)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 55　　因果関係が否定できない主な有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(68 例)	(142 例)	(210 例)
因果関係が否定できない有害事象	54 (79.4)	118 (83.1)	172 (81.9)
皮膚および皮下組織障害	35 (51.5)	84 (59.2)	119 (56.7)
皮膚乾燥	12 (17.6)	36 (25.4)	48 (22.9)
発疹	13 (19.1)	31 (21.8)	44 (21.0)
そう痒症	7 (10.3)	19 (13.4)	26 (12.4)
胃腸障害	37 (54.4)	61 (43.0)	98 (46.7)
下痢	22 (32.4)	44 (31.0)	66 (31.4)
感染症および寄生虫症	14 (20.6)	28 (19.7)	42 (20.0)
爪囲炎	10 (14.7)	21 (14.8)	31 (14.8)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 56　　因果関係が否定できない主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(9 例)	(36 例)	(45 例)
因果関係が否定できない有害事象	9 (100.0)	32 (88.9)	41 (91.1)
皮膚および皮下組織障害	5 (55.6)	25 (69.4)	30 (66.7)
皮膚乾燥	2 (22.2)	11 (30.6)	13 (28.9)
発疹	3 (33.3)	8 (22.2)	11 (24.4)
ざ瘡様皮膚炎	1 (11.1)	6 (16.7)	7 (15.6)
そう痒症	1 (11.1)	5 (13.9)	6 (13.3)
斑状丘疹状皮疹	1 (11.1)	4 (11.1)	5 (11.1)
臨床検査	5 (55.6)	19 (52.8)	24 (53.3)
血小板数減少	3 (33.3)	9 (25.0)	12 (26.7)
好中球数減少	0	10 (27.8)	10 (22.2)
白血球数減少	1 (11.1)	9 (25.0)	10 (22.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	5 (13.9)	5 (11.1)
胃腸障害	4 (44.4)	17 (47.2)	21 (46.7)
下痢	2 (22.2)	15 (41.7)	17 (37.8)
口内炎	1 (11.1)	7 (19.4)	8 (17.8)
感染症および寄生虫症	3 (33.3)	16 (44.4)	19 (42.2)
爪囲炎	2 (22.2)	13 (36.1)	15 (33.3)
血液およびリンパ系障害	4 (44.4)	4 (11.1)	8 (17.8)

表 56　　因果関係が否定できない主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(9 例)	(36 例)	(45 例)
貧血	4 (44.4)	3 (8.3)	7 (15.6)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 57　　因果関係が否定できない主な有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(59 例)	(106 例)	(165 例)
因果関係が否定できない有害事象	45 (76.3)	86 (81.1)	131 (79.4)
皮膚および皮下組織障害	30 (50.8)	59 (55.7)	89 (53.9)
皮膚乾燥	10 (16.9)	25 (23.6)	35 (21.2)
発疹	10 (16.9)	23 (21.7)	33 (20.0)
そう痒症	6 (10.2)	14 (13.2)	20 (12.1)
胃腸障害	33 (55.9)	44 (41.5)	77 (46.7)
下痢	20 (33.9)	29 (27.4)	49 (29.7)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 58　　因果関係が否定できない主な有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
因果関係が否定できない有害事象	110 (85.3)	245 (86.9)	355 (86.4)
皮膚および皮下組織障害	65 (50.4)	172 (61.0)	237 (57.7)
発疹	24 (18.6)	64 (22.7)	88 (21.4)
皮膚乾燥	25 (19.4)	62 (22.0)	87 (21.2)
そう痒症	11 (8.5)	37 (13.1)	48 (11.7)
胃腸障害	70 (54.3)	139 (49.3)	209 (50.9)
下痢	49 (38.0)	101 (35.8)	150 (36.5)
口内炎	16 (12.4)	28 (9.9)	44 (10.7)
感染症および寄生虫症	27 (20.9)	65 (23.0)	92 (22.4)
爪囲炎	19 (14.7)	49 (17.4)	68 (16.5)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 59　　因果関係が否定できない主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(12 例)	(68 例)	(80 例)
因果関係が否定できない有害事象	12 (100.0)	63 (92.6)	75 (93.8)
皮膚および皮下組織障害	6 (50.0)	51 (75.0)	57 (71.3)
発疹	4 (33.3)	16 (23.5)	20 (25.0)
皮膚乾燥	2 (16.7)	17 (25.0)	19 (23.8)
ざ瘡様皮膚炎	1 (8.3)	11 (16.2)	12 (15.0)
斑状丘疹状皮疹	1 (8.3)	7 (10.3)	8 (10.0)
臨床検査	6 (50.0)	38 (55.9)	44 (55.0)
血小板数減少	4 (33.3)	16 (23.5)	20 (25.0)
白血球数減少	1 (8.3)	19 (27.9)	20 (25.0)
好中球数減少	0	12 (17.6)	12 (15.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	8 (11.8)	8 (10.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (8.3)	7 (10.3)	8 (10.0)
胃腸障害	5 (41.7)	35 (51.5)	40 (50.0)
下痢	3 (25.0)	26 (38.2)	29 (36.3)
口内炎	1 (8.3)	15 (22.1)	16 (20.0)
感染症および寄生虫症	3 (25.0)	32 (47.1)	35 (43.8)
爪囲炎	2 (16.7)	24 (35.3)	26 (32.5)
血液およびリンパ系障害	5 (41.7)	15 (22.1)	20 (25.0)

表 59　　因果関係が否定できない主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(12 例)	(68 例)	(80 例)
貧血	4 (33.3)	7 (10.3)	11 (13.8)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 60　　因果関係が否定できない主な有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
器官別大分類 / 基本語	(117 例)	(214 例)	(331 例)
因果関係が否定できない有害事象	98 (83.8)	182 (85.0)	280 (84.6)
皮膚および皮下組織障害	59 (50.4)	121 (56.5)	180 (54.4)
皮膚乾燥	23 (19.7)	45 (21.0)	68 (20.5)
発疹	20 (17.1)	48 (22.4)	68 (20.5)
そう痒症	10 (8.5)	32 (15.0)	42 (12.7)
胃腸障害	65 (55.6)	104 (48.6)	169 (51.1)
下痢	46 (39.3)	75 (35.0)	121 (36.6)
感染症および寄生虫症	24 (20.5)	33 (15.4)	57 (17.2)
爪囲炎	17 (14.5)	25 (11.7)	42 (12.7)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

2.7.4.7.5 死亡例一覧表

表 61 死亡例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA 試験の用量漸増期)

投与群	症例番号	民族	性別	年齢(歳)	投与期間(日)	有害事象(基本語)	AE 発現日(日)[a]	AE 持続期間(日)	因果関係[b]	CTCAE grade	重篤	処置	転帰
20 mg 群 (カプセル)	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	5[redacted]	22	肺炎	22		あり	5	あり	投与中断	死亡
80 mg 群 (錠)	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	6[redacted]	77	腎不全	80		なし	5	あり	NA	死亡

事象名：MedDRA/J ver. 18.0、AE：有害事象、CTCAE：有害事象共通用語規準、NA：該当せず

[a] AE 発現日は、投与開始日を 1 日目として起算

[b] 治験担当医師の判断

[redacted]

表 62 死亡例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA 試験の用量拡大期)

投与群	症例番号	民族	性別	年齢 (歳)	投与期間 (日)	有害事象(基本語)	AE 発現日(日) a	AE 持続期間(日)	因果関係 b	CTCAE grade	重篤	処置	転帰
20mg 群 (T790M 陽性)	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	7[redacted]	292	肺感染	292		なし	5	あり	投与中止	死亡
40mg 群 (T790M 陽性)	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	7[redacted]	421	細菌性気道感染	421		なし	5	あり	投与中止	死亡
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	5[redacted]	164	肺炎	163		なし	5	あり	投与中止	死亡
40mg 群 (T790M 陰性)	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	4[redacted]	124	肺炎	124		なし	5	あり	投与中止	死亡
80mg 群 (T790M 陽性)	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	5[redacted]	2	敗血症性ショック	1		なし	5	あり	投与中止	死亡
80mg 群 (T790M 陰性)	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	6[redacted]	360	自殺企図	360		なし	5	あり	投与中止	死亡
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	6[redacted]	44	肺炎	55		なし	5	あり	NA	死亡

表 62　　死亡例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA 試験の用量拡大期)

投与群	症例番号	民族	性別	年齢 (歳)	投与期間 (日)	有害事象(基本語)	AE 発現日(日) a	AE 持続期間(日)	因果関係 b	CTCAE grade	重篤	処置	転帰
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	6[redacted]	114	肺炎	106		なし	5	あり	投与中止	死亡
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	7[redacted]	15	肺炎	16		なし	5	あり	NA	死亡
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	8[redacted]	366	肺炎	365		なし	5	あり	投与中断	死亡
240mg 群 (T790M 陽性)	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	6[redacted]	142	無脈性電気活動	141		なし	5	あり	投与中止	死亡
160mg 群 (T790M 陽性 paired biopsy)	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	5[redacted]	149	呼吸困難	148		なし	5	あり	なし	死亡

事象名：MedDRA/J ver. 18.0、AE：有害事象、CTCAE：有害事象共通用語規準、NA：該当せず

[a]　AE 発現日は、投与開始日を 1 日目として起算

[b]　治験担当医師の判断

[redacted]

表 63　　死亡例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA 試験の延長コホート)

投与群	症例番号	民族	性別	年齢 (歳)	投与期間 (日)	有害事象(基本語)	AE 発現日(日) [a]	AE 持続期間(日)	因果関係 [b]	CTCAE grade	重篤	処置	転帰
80mg 群	[redacted]	不明	女	8[redacted]	33	脳血管発作	33		なし	5	あり	投与中止	死亡
	[redacted]	不明	女	5[redacted]	180	脳出血	205		なし	5	あり	NA	死亡
	[redacted]	日本人	女	5[redacted]	230	間質性肺疾患	230		あり	5	あり	投与中止	死亡
	[redacted]	日本人	女	6[redacted]	47	間質性肺疾患	47		あり	5	あり	投与中止	死亡
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	6[redacted]	43	肺炎	45		なし	5	あり	NA	死亡
	[redacted]	不明	男	6[redacted]	221	肺臓炎	219		あり	4	あり	投与中止	死亡
						呼吸不全	243		なし		あり	NA	死亡
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	5[redacted]	186	呼吸不全	201		なし	5	あり	NA	死亡
	[redacted]	不明	女	7[redacted]	106	うっ血性心不全	122		なし	5	あり	NA	死亡
						肝障害	122		なし	5	あり	NA	死亡
						細菌性尿路感染	122		なし	5	あり	NA	死亡

事象名：MedDRA/J ver. 18.0、AE：有害事象、CTCAE：有害事象共通用語規準、NA：該当せず

a　AE 発現日は、投与開始日を 1 日目として起算

b　　治験担当医師の判断

[redacted]

表 64　　死亡例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA2 試験)

投与群	症例番号	民族	性別	年齢(歳)	投与期間(日)	有害事象(基本語)	AE 発現日(日)[a]	AE 持続期間(日)	因果関係[b]	CTCAE grade	重篤	処置	転帰
80mg 群	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	4[redacted]	18	誤嚥性肺炎	14		なし	5	あり	なし	死亡
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	6[redacted]	61	間質性肺疾患	59		あり	5	あり	投与中止	死亡
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	7[redacted]	146	肺炎	145		なし	3	あり	なし	死亡
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	5[redacted]	117	成長障害	121		なし	5	あり	投与中止	死亡
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	5[redacted]	33	肺炎	33		なし	5	あり	投与中止	死亡

事象名：MedDRA/J ver. 18.0、AE：有害事象、CTCAE：有害事象共通用語規準、NA：該当せず

[a]　AE 発現日は、投与開始日を 1 日目として起算

[b]　治験担当医師の判断

[redacted]

2.7.4.7.6 重篤な有害事象発現例一覧表

表 65 重篤な有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA 試験の用量漸増期)

投与群	症例番号	民族	性別	年齢(歳)	投与期間(日)	有害事象(基本語)	AE 発現日(日)[a]	AE 持続期間(日)	因果関係[b]	CTCAE grade	重篤	処置	転帰
20 mg 群 (カプセル)	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	5[redacted]	754	悪心	320	75	なし	3	あり	投与中断	回復
						食欲減退	590	4	あり	3	あり	なし	回復
						嘔吐	604	13	あり	2	あり	投与中断	回復
						下痢	605	12	あり	2	あり	投与中断	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	6[redacted]	759	下気道感染	736	7	なし	3	あり	投与中断	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	5[redacted]	22	疲労	4		あり	3	あり	なし	未回復
						胸水	19		なし	3	あり	なし	未回復
						食欲減退	21		あり	3	あり	なし	未回復
						アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	22		あり	4	あり	投与中止	未回復

表 65 重篤な有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA 試験の用量漸増期)

投与群	症例番号	民族	性別	年齢(歳)	投与期間(日)	有害事象(基本語)	AE 発現日(日)[a]	AE 持続期間(日)	因果関係[b]	CTCAE grade	重篤	処置	転帰
						アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22		あり	4	あり	投与中止	未回復
						肺炎	22		あり	5	あり	投与中断	死亡
						血中ビリルビン増加	23		あり	2	あり	投与中断	未回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	6[redacted]	31	悪心	20	2	あり	2	あり	なし	回復
						悪心	31		あり	2	あり	なし	未回復
40 mg 群 (カプセル)	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	6[redacted]	719	肺動脈血栓症	43	15	あり	3	あり	投与中断	回復
80 mg 群 (カプセル)	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	5[redacted]	669	肺炎	240	14	なし	2	あり	投与中断	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	6[redacted]	134	肺炎	155		なし	3	あり	NA	未回復
160 mg 群 (カプセル)	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	7[redacted]	148	全身健康状態低下	168	8	なし	3	あり	NA	回復
240 mg 群 (カプセル)	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	4[redacted]	362	膵炎	293	14	なし	2	あり	投与中断	回復

表 65　重篤な有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA 試験の用量漸増期)

投与群	症例番号	民族	性別	年齢(歳)	投与期間(日)	有害事象(基本語)	AE 発現日(日)[a]	AE 持続期間(日)	因果関係[b]	CTCAE grade	重篤	処置	転帰
80 mg 群(錠)	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	6[redacted]	77	レンサ球菌性菌血症	65	2	なし	3	あり	なし	回復したが後遺症あり
						腎不全	80		なし	5	あり	NA	死亡
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	7[redacted]	19	脳血管発作	27		なし	3	あり	NA	未回復
						低酸素症	40		なし	3	あり	NA	未回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	7[redacted]	438	食中毒	276	2	なし	2	あり	なし	回復
						失神	276	2	なし	1	あり	なし	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	5[redacted]	439	痙攣発作	37	5	なし	1	あり	なし	回復

事象名：MedDRA/J ver. 18.0、AE：有害事象、CTCAE：有害事象共通用語規準、NA：該当せず

a　AE 発現日は、投与開始日を 1 日目として起算

b　治験担当医師の判断

[redacted]

表 66 重篤な有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA 試験の用量拡大期)

投与群	症例番号	民族	性別	年齢 (歳)	投与期間 (日)	有害事象(基本語)	AE 発現日(日)[a]	AE 持続期間(日)	因果関係[b]	CTCAE grade	重篤	処置	転帰
20mg 群 (T790M 陽性)	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	5[redacted]	264	肺塞栓症	197	15	なし	3	あり	投与中断	回復
						肺塞栓症	263		あり	3	あり	投与中止	未回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	7[redacted]	292	呼吸困難	232	43	なし	2	あり	なし	回復
						肺感染	292		なし	5	あり	投与中止	死亡
40mg 群 (T790M 陽性)	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	5[redacted]	644	胸水	84		なし	2	あり	投与中断	未回復
						肺塞栓症	126	9	なし	3	あり	なし	回復
						うつ病	229	192	なし	4	あり	なし	回復
						末梢動脈血栓症	512		なし	3	あり	なし	未回復
						肺塞栓症	634		なし	3	あり	なし	未回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	6[redacted]	302	呼吸困難	290		なし	3	あり	なし	未回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	6[redacted]	290	深部静脈血栓症	263	49	なし	3	あり	なし	回復

表 66 重篤な有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA 試験の用量拡大期)

投与群	症例番号	民族	性別	年齢 (歳)	投与期間 (日)	有害事象(基本語)	AE 発現日(日)[a]	AE 持続期間(日)	因果関係[b]	CTCAE grade	重篤	処置	転帰
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	7[redacted]	199	敗血症	199	15	なし	4	あり	投与中止	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	7[redacted]	576	肺塞栓症	160	344	なし	3	あり	投与中断	回復
						細菌性敗血症	176	14	なし	3	あり	投与中断	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	7[redacted]	421	細菌性気道感染	421		なし	5	あり	投与中止	死亡
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	5[redacted]	164	肺炎	163		なし	5	あり	投与中止	死亡
40mg 群 (T790M 陰性)	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	5[redacted]	204	細菌性尿路感染	149	9	なし	3	あり	なし	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	5[redacted]	43	肺炎	63		なし	3	あり	NA	未回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	5[redacted]	169	急性腎盂腎炎	31	12	なし	3	あり	投与中断	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	6[redacted]	253	妄想	51		なし	3	あり	投与中断	未回復
						良性前立腺肥大症	53	3	なし	3	あり	なし	回復
						不眠症	61		なし	3	あり	投与中断	未回復

表 66　　重篤な有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA 試験の用量拡大期)

投与群	症例番号	民族	性別	年齢 (歳)	投与期間 (日)	有害事象(基本語)	AE 発現日(日)[a]	AE 持続期間(日)	因果関係[b]	CTCAE grade	重篤	処置	転帰
						発熱	253	9	なし	2	あり	なし	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ ラテンアメリカ系	男	4[redacted]	124	肺炎	124		なし	5	あり	投与中止	死亡
	[redacted]	非ヒスパニック/ ラテンアメリカ系	男	7[redacted]	42	心筋梗塞	59	1	なし	3	あり	NA	回復したが後遺症あり
80mg 群 (T790M 陽性)	[redacted]	非ヒスパニック/ ラテンアメリカ系	男	7[redacted]	519	腎不全	7	132	なし	3	あり	なし	回復
						腎機能障害	139		なし	2	あり	なし	未回復
						腎不全	148	22	なし	3	あり	投与中断	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ ラテンアメリカ系	女	5[redacted]	298	脳嚢胞	127	36	なし	3	あり	なし	回復
						うつ病	137		なし	2	あり	なし	未回復
						不安	255	40	なし	3	あり	なし	回復
	[redacted]	日本人	女	5[redacted]	294	肺塞栓症	208	85	あり	3	あり	投与中断	回復

表 66 重篤な有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA 試験の用量拡大期)

投与群	症例番号	民族	性別	年齢(歳)	投与期間(日)	有害事象(基本語)	AE 発現日(日)[a]	AE 持続期間(日)	因果関係[b]	CTCAE grade	重篤	処置	転帰
	[redacted]	非ヒスパニック/ ラテンアメリカ系	女	6[redacted]	53	肺臓炎	54		あり	3	あり	投与中断	軽快
	[redacted]	非ヒスパニック/ ラテンアメリカ系	男	6[redacted]	39	下痢	2	4	あり	3	あり	投与中断	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ ラテンアメリカ系	女	5[redacted]	2	敗血症性ショック	1		なし	5	あり	投与中止	死亡
	[redacted]	非ヒスパニック/ ラテンアメリカ系	女	5[redacted]	391	脊椎骨折	392		なし	3	あり	NA	軽快
	[redacted]	非ヒスパニック/ ラテンアメリカ系	男	6[redacted]	147	虚血性脳卒中	9		なし	1	あり	なし	未回復
						貧血	106		なし	3	あり	投与中断	軽快
	[redacted]	非ヒスパニック/ ラテンアメリカ系	女	6[redacted]	584	外傷性骨折	394	4	なし	3	あり	なし	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ ラテンアメリカ系	女	6[redacted]	401	胆嚢炎	29	15	なし	4	あり	投与中断	回復
80mg 群 (T790M 陰性)	[redacted]	非ヒスパニック/ ラテンアメリカ系	男	5[redacted]	486	気胸	439	6	なし	2	あり	なし	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ ラテンアメリカ系	女	5[redacted]	64	胸水	27		なし	2	あり	なし	未回復
						筋骨格系胸痛	36	17	なし	3	あり	なし	回復

表 66　重篤な有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA 試験の用量拡大期)

投与群	症例番号	民族	性別	年齢(歳)	投与期間(日)	有害事象(基本語)	AE 発現日(日)[a]	AE 持続期間(日)	因果関係[b]	CTCAE grade	重篤	処置	転帰
	[redacted]	日本人	男	6[redacted]	42	肺臓炎	50		あり	3	あり	NA	未回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	7[redacted]	37	低血糖症	29	1	なし	3	あり	なし	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	6[redacted]	360	食道狭窄	259	4	なし	3	あり	投与中断	回復
						食道狭窄	354	4	なし	3	あり	投与中断	回復
						自殺企図	360		なし	5	あり	投与中止	死亡
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	4[redacted]	39	皮膚毒性	33		あり	3	あり	なし	未回復
						汎血球減少症	48		なし	3	あり	NA	未回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	6[redacted]	220	低カリウム血症	231		なし	1	あり	NA	軽快
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	7[redacted]	254	菌血症	248	19	なし	3	あり	投与中断	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	6[redacted]	44	嚥下障害	27	9	なし	3	あり	投与中断	回復
						縦隔炎	42		なし	3	あり	投与中止	未回復
						肺炎	55		なし	5	あり	NA	死亡

表 66 重篤な有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA 試験の用量拡大期)

投与群	症例番号	民族	性別	年齢(歳)	投与期間(日)	有害事象(基本語)	AE 発現日(日)[a]	AE 持続期間(日)	因果関係[b]	CTCAE grade	重篤	処置	転帰
	[redacted]	非ヒスパニック/ ラテンアメリカ系	女	6[redacted]	114	肺炎	106		なし	5	あり	投与中止	死亡
	[redacted]	非ヒスパニック/ ラテンアメリカ系	男	7[redacted]	15	食欲減退	8		なし	3	あり	なし	未回復
						痙攣[c]	14		なし	3	あり	投与中止	未回復
						肺炎	16		なし	5	あり	NA	死亡
	[redacted]	非ヒスパニック/ ラテンアメリカ系	女	8[redacted]	366	肺炎	365		なし	5	あり	投与中断	死亡
	[redacted]	非ヒスパニック/ ラテンアメリカ系	女	5[redacted]	37	腫瘍疼痛	1	2	なし	3	あり	なし	回復
						塞栓症	12		なし	3	あり	なし	未回復
160mg 群 (T790M 陽性)	[redacted]	非ヒスパニック/ ラテンアメリカ系	女	6[redacted]	36	間質性肺疾患	40	36	あり	4	あり	NA	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ ラテンアメリカ系	男	7[redacted]	477	肺塞栓症	6	9	なし	3	あり	なし	回復
						肺感染	456	7	なし	2	あり	なし	回復
						肺塞栓症	464		なし	3	あり	なし	未回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ ラテンアメリカ系	女	6[redacted]	506	上腹部痛	23	7	なし	3	あり	投与中断	回復

表 66 重篤な有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA 試験の用量拡大期)

投与群	症例番号	民族	性別	年齢(歳)	投与期間(日)	有害事象(基本語)	AE 発現日(日)[a]	AE 持続期間(日)	因果関係[b]	CTCAE grade	重篤	処置	転帰
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	5[redacted]	549	下痢	531	2	なし	3	あり	なし	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	7[redacted]	527	頭痛	9	6	あり	2	あり	なし	回復
	[redacted]	日本人	男	5[redacted]	461	気管支炎	50	10	なし	3	あり	投与中断	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	5[redacted]	295	胆管炎	295		なし	3	あり	投与中止	未回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	7[redacted]	57	肺臓炎	27	26	あり	3	あり	投与中止	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	3[redacted]	128	急性心不全	128		あり	3	あり	投与中止	未回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	5[redacted]	85	子宮平滑筋腫	47	2	なし	1	あり	なし	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	4[redacted]	528	疲労	507	18	なし	3	あり	投与中断	回復
						下痢	511	8	なし	3	あり	投与中断	回復
160mg 群 (T790M 陰性)	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	6[redacted]	187	肺塞栓症	66		なし	3	あり	なし	未回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	6[redacted]	169	上気道感染	58	6	なし	2	あり	なし	回復

表 66 重篤な有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA 試験の用量拡大期)

投与群	症例番号	民族	性別	年齢(歳)	投与期間(日)	有害事象(基本語)	AE 発現日(日)[a]	AE 持続期間(日)	因果関係[b]	CTCAE grade	重篤	処置	転帰
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	5[redacted]	133	食道炎	15	14	なし	3	あり	投与中断	回復
						ウイルス血症	105	8	なし	3	あり	なし	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	7[redacted]	490	下痢	7	8	あり	3	あり	投与中断	回復
						肺塞栓症	374		なし	2	あり	投与中断	未回復
						嘔吐	478	6	あり	2	あり	投与中断	回復
						錯乱状態	492	13	なし	3	あり	なし	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	5[redacted]	36	過量投与	2	1	なし	3	あり	投与中断	回復
						虚血性脳卒中	2	6	なし	3	あり	投与中断	回復
						胸水	18		なし	2	あり	なし	未回復
						肺塞栓症	18		なし	2	あり	なし	未回復
						ストレス心筋症	37		なし	4	あり	NA	未回復
160mg 群 (T790M 不明)	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	6[redacted]	14	全身健康状態低下	5		なし	3	あり	投与中断	未回復

表 66 重篤な有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA 試験の用量拡大期)

投与群	症例番号	民族	性別	年齢(歳)	投与期間(日)	有害事象(基本語)	AE 発現日(日)[a]	AE 持続期間(日)	因果関係[b]	CTCAE grade	重篤	処置	転帰
						腸閉塞	14	10	あり	3	あり	投与中止	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	5[redacted]	218	腫瘍疼痛	2	2	なし	2	あり	なし	回復
						筋骨格系胸痛	8	13	なし	2	あり	なし	回復
						腫瘍疼痛	92	15	なし	2	あり	投与中断	回復
						嚥下障害	193	5	なし	2	あり	なし	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	6[redacted]	555	失神寸前の状態	22	3	なし	1	あり	なし	回復
240mg 群 (T790M 陽性)	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	4[redacted]	222	脊椎痛	164		なし	3	あり	なし	未回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	3[redacted]	57	胸椎骨折	20	12	あり	3	あり	投与中断	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	3[redacted]	282	部分発作	268	1	なし	1	あり	なし	回復
						背部痛	274	3	なし	3	あり	なし	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	6[redacted]	142	無脈性電気活動	141		なし	5	あり	投与中止	死亡
						脳損傷	142		なし	4	あり	NA	未回復

表 66 重篤な有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA 試験の用量拡大期)

投与群	症例番号	民族	性別	年齢(歳)	投与期間(日)	有害事象(基本語)	AE 発現日(日)[a]	AE 持続期間(日)	因果関係[b]	CTCAE grade	重篤	処置	転帰
80mg 群(一次治療)	[redacted]	日本人	男	6[redacted]	63	肺臓炎	63		あり	2	あり	投与中止	未回復
	[redacted]	日本人	女	7[redacted]	16	肺臓炎	14	41	あり	2	あり	投与中止	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	4[redacted]	499	肺肉芽腫	334		なし	1	あり	なし	未回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	5[redacted]	43	肺炎	49		なし	3	あり	NA	未回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	6[redacted]	466	顔面神経障害	113		なし	2	あり	なし	未回復
						神経系障害	393		なし	3	あり	なし	未回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	5[redacted]	459	角膜びらん	145		なし	3	あり	投与中断	未回復
						クレブシエラ感染	266	58	なし	3	あり	投与中断	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	7[redacted]	201	硬膜下血腫	200		なし	3	あり	投与中止	軽快
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	7[redacted]	458	肺塞栓症	31		なし	3	あり	なし	未回復
						肋軟骨炎	228	2	あり	2	あり	なし	回復
160mg 群(一次治療)	[redacted]	日本人	女	4[redacted]	325	小腸潰瘍	14		なし	2	あり	投与中断	未回復

表 66 重篤な有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA 試験の用量拡大期)

投与群	症例番号	民族	性別	年齢 (歳)	投与期間 (日)	有害事象(基本語)	AE 発現日(日)[a]	AE 持続期間(日)	因果関係[b]	CTCAE grade	重篤	処置	転帰
						アナフィラキシー反応	294	3	なし	3	あり	なし	回復
	[redacted]	日本人	女	6[redacted]	276	下痢	9		あり	1	あり	投与中断	未回復
						脱水	17	10	あり	2	あり	投与中断	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	6[redacted]	317	不安	36		なし	2	あり	なし	軽快
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	6[redacted]	274	下痢	60	3	なし	3	あり	投与中断	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	6[redacted]	340	肺炎	36	15	なし	3	あり	投与中断	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	7[redacted]	212	硬膜下血腫	34		なし	3	あり	なし	未回復
						肺塞栓症	98	5	なし	3	あり	なし	回復したが後遺症あり
80mg 群 (T790M 陽性 paired biopsy)	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	5[redacted]	312	肺塞栓症	162		なし	3	あり	なし	未回復

表 66 重篤な有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA 試験の用量拡大期)

投与群	症例番号	民族	性別	年齢(歳)	投与期間(日)	有害事象(基本語)	AE 発現日(日)[a]	AE 持続期間(日)	因果関係[b]	CTCAE grade	重篤	処置	転帰
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	5[redacted]	379	気胸	18	2	なし	1	あり	なし	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	4[redacted]	262	塞栓性脳卒中	259		なし	2	あり	なし	未回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	4[redacted]	283		283		なし	4	あり	なし	未回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	8[redacted]	379	悪心	295	64	なし	2	あり	投与中断	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	7[redacted]	415	呼吸困難	352	5	なし	3	あり	なし	回復したが後遺症あり
80mg 群 (T790M 不明 paired biopsy)	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	6[redacted]	346	処置後感染	18	5	なし	3	あり	なし	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	6[redacted]	339	悪心	313		なし	2	あり	なし	未回復
						嘔吐	313		なし	2	あり	なし	未回復
						吐血	332		なし	2	あり	なし	未回復

表 66 重篤な有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA 試験の用量拡大期)

投与群	症例番号	民族	性別	年齢(歳)	投与期間(日)	有害事象(基本語)	AE 発現日(日)[a]	AE 持続期間(日)	因果関係[b]	CTCAE grade	重篤	処置	転帰
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	7[redacted]	43	肺炎球菌性肺炎	8	8	なし	3	あり	投与中断	回復
160mg 群 (T790M 陽性 paired biopsy)	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	3[redacted]	55	肺塞栓症	65	3	なし	3	あり	NA	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	7[redacted]	156	丹毒	21	22	なし	3	あり	なし	回復
						膿瘍	110	33	なし	3	あり	なし	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	5[redacted]	149	呼吸困難	148		なし	5	あり	なし	死亡
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	4[redacted]	213	肺炎	41	15	なし	3	あり	投与中断	回復
						悪心	56	3	なし	3	あり	投与中断	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	3[redacted]	84	無力症	35	13	なし	3	あり	投与中断	回復
						医療機器関連感染	36	12	なし	3	あり	なし	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	7[redacted]	43	蜂巣炎	43	32	なし	3	あり	投与中止	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	5[redacted]	94	無力症	1		なし	2	あり	なし	軽快

表 66　　重篤な有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA 試験の用量拡大期)

投与群	症例番号	民族	性別	年齢 (歳)	投与期間 (日)	有害事象(基本語)	AE 発現日(日)[a]	AE 持続期間(日)	因果関係[b]	CTCAE grade	重篤	処置	転帰
	[redacted]	非ヒスパニック/ 女 ラテンアメリカ系		6[redacted]	79	転倒	37	3	なし	2	あり	投与中断	回復

事象名：MedDRA/J ver. 18.0、AE：有害事象、CTCAE：有害事象共通用語規準、NA：該当せず

[a] AE 発現日は、投与開始日を 1 日目として起算

[b] 治験担当医師の判断

[c] MedDRA/J ver.17.1

[redacted]

表 67 重篤な有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA 試験の延長コホート)

投与群	症例番号	民族	性別	年齢(歳)	投与期間(日)	有害事象(基本語)	AE 発現日(日)[a]	AE 持続期間(日)	因果関係[b]	CTCAE grade	重篤	処置	転帰
80mg 群	[redacted]	不明	男	6[redacted]	269	血小板減少症	8		あり	3	あり	なし	未回復
	[redacted]	不明	女	7[redacted]	207	サルモネラ性敗血症	189	16	なし	3	あり	投与中断	回復
	[redacted]	不明	女	8[redacted]	33	脳血管発作	33		なし	5	あり	投与中止	死亡
	[redacted]	不明	女	6[redacted]	43	肺塞栓症	8		なし	3	あり	なし	未回復
	[redacted]	不明	男	7[redacted]	39	呼吸困難	33	14	なし	3	あり	なし	回復
	[redacted]	ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	7[redacted]	161	塞栓性脳卒中	17		なし	3	あり	なし	未回復
						脳血管発作	150		なし	3	あり	投与中止	未回復
	[redacted]	ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	5[redacted]	260	自然気胸	127	4	なし	3	あり	なし	回復
	[redacted]	不明	女	5[redacted]	137	ウイルス感染	104	6	なし	3	あり	投与中断	回復
						貧血	156		なし	2	あり	NA	未回復
	[redacted]	不明	男	5[redacted]	256	肺塞栓症	185		なし	3	あり	なし	軽快
	[redacted]	不明	女	4[redacted]	203	外傷性骨折	52	13	なし	3	あり	投与中断	回復

表 67　　重篤な有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA 試験の延長コホート)

投与群	症例番号	民族	性別	年齢(歳)	投与期間(日)	有害事象(基本語)	AE 発現日(日)[a]	AE 持続期間(日)	因果関係[b]	CTCAE grade	重篤	処置	転帰
						肺塞栓症	203		なし	3	あり	投与中止	軽快
	[redacted]	ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	6[redacted]	254	便秘	241	4	なし	3	あり	投与中断	回復
	[redacted]	不明	女	5[redacted]	180	乳癌	162		なし	3	あり	なし	未回復
						脳出血	205		なし	5	あり	NA	死亡
	[redacted]	日本人	男	6[redacted]	313	肝機能異常	30	21	あり	3	あり	投与中断	回復
	[redacted]	日本人	女	5[redacted]	230	間質性肺疾患	230		あり	5	あり	投与中止	死亡
	[redacted]	日本人	女	6[redacted]	47	疲労	30		なし	2	あり	なし	未回復
						間質性肺疾患	47		あり	5	あり	投与中止	死亡
	[redacted]	日本人	女	6[redacted]	4	播種性血管内凝固	4	18	あり	2	あり	投与中断	回復
	[redacted]	日本人	女	7[redacted]	210	食欲減退	149	14	あり	3	あり	投与中断	回復
						下痢	151	12	あり	3	あり	投与中断	回復
	[redacted]	日本人	女	7[redacted]	298	インフルエンザ	275	24	あり	3	あり	投与中断	回復

表 67 重篤な有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA 試験の延長コホート)

投与群	症例番号	民族	性別	年齢(歳)	投与期間(日)	有害事象(基本語)	AE 発現日(日)[a]	AE 持続期間(日)	因果関係[b]	CTCAE grade	重篤	処置	転帰
	[redacted]	日本人	女	7[redacted]	219	貧血	211		あり	3	あり	なし	未回復
						好中球数減少	211		あり	4	あり	投与中止	未回復
						血小板数減少	211		あり	4	あり	なし	未回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	5[redacted]	270	肺炎	18		なし	3	あり	投与中断	軽快
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	6[redacted]	71	肺炎	74	14	なし	3	あり	NA	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	5[redacted]	81	誤嚥性肺炎	81		なし	4	あり	投与中断	未回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	6[redacted]	263	肺炎	246		なし	2	あり	投与中断	未回復
	[redacted]	ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	7[redacted]	353	胸水	268	1	なし	2	あり	なし	回復
						胸水	280		なし	3	あり	なし	未回復

表 67 重篤な有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA 試験の延長コホート)

投与群	症例番号	民族	性別	年齢(歳)	投与期間(日)	有害事象(基本語)	AE 発現日(日)[a]	AE 持続期間(日)	因果関係[b]	CTCAE grade	重篤	処置	転帰
	[redacted]	不明	男	3[redacted]	207	虫垂炎	93	6	なし	3	あり	投与中断	回復
	[redacted]	不明	男	3[redacted]	64	転移部痛	69		なし	3	あり	NA	未回復
	[redacted]	ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	6[redacted]	40	肺臓炎	40	12	あり	3	あり	投与中止	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	6[redacted]	43	肺炎	45		なし	5	あり	NA	死亡
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	6[redacted]	120	血中ビリルビン増加	64		なし	4	あり	投与中断	軽快
						黄疸	141		なし	3	あり	NA	未回復
						腎不全	141		なし	3	あり	NA	未回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	7[redacted]	284	鼠径ヘルニア	237	3	なし	3	あり	投与中断	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	5[redacted]	285	尿路感染	256	8	なし	3	あり	なし	回復

表 67 重篤な有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA 試験の延長コホート)

投与群	症例番号	民族	性別	年齢(歳)	投与期間(日)	有害事象(基本語)	AE 発現日(日)[a]	AE 持続期間(日)	因果関係[b]	CTCAE grade	重篤	処置	転帰
	[redacted]	不明	男	6[redacted]	148	肺臓炎	148		あり	3	あり	投与中止	未回復
	[redacted]	不明	女	6[redacted]	289	無力症	70	8	なし	3	あり	投与中断	回復
	[redacted]	不明	男	6[redacted]	221	気管支肺炎	204	8	なし	3	あり	投与中断	回復
						肺臓炎	219		あり	4	あり	投与中止	死亡
						肺炎	234		なし	3	あり	NA	未回復
						呼吸不全	243		なし		あり	NA	死亡
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	5[redacted]	186	呼吸不全	201		なし	5	あり	NA	死亡
	[redacted]	不明	男	6[redacted]	61	肺炎	12		なし	3	あり	なし	未回復
						胸水	35		なし	3	あり	投与中断	軽快
	[redacted]	不明	女	5[redacted]	9	低酸素症	8		なし	3	あり	なし	軽快
	[redacted]	不明	女	4[redacted]	246	悪心	158	4	なし	3	あり	なし	回復
						嘔吐	158	4	なし	3	あり	なし	回復

表 67 重篤な有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA 試験の延長コホート)

投与群	症例番号	民族	性別	年齢(歳)	投与期間(日)	有害事象(基本語)	AE 発現日(日)[a]	AE 持続期間(日)	因果関係[b]	CTCAE grade	重篤	処置	転帰
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	6[redacted]	266	肺炎	169	21	なし	3	あり	投与中断	回復
						低ナトリウム血症	254		なし	3	あり	なし	未回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	4[redacted]	339	インフルエンザ	312	13	なし	3	あり	投与中断	回復
	[redacted]	不明	女	7[redacted]	106	末梢性浮腫	99		なし	2	あり	なし	未回復
						呼吸困難	113	2	なし	2	あり	NA	回復
						限局性浮腫	113		なし	2	あり	NA	未回復
						うっ血性心不全	122		なし	5	あり	NA	死亡
						肝障害	122		なし	5	あり	NA	死亡
						細菌性尿路感染	122		なし	5	あり	NA	死亡

事象名：MedDRA/J ver. 18.0、AE：有害事象、CTCAE：有害事象共通用語規準、NA：該当せず

[a] AE 発現日は、投与開始日を 1 日目として起算

[b] 治験担当医師の判断

[redacted]

表 68 重篤な有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA2 試験)

投与群	症例番号	民族	性別	年齢(歳)	投与期間(日)	有害事象(基本語)	AE 発現日(日)[a]	AE 持続期間(日)	因果関係[b]	CTCAE grade	重篤	処置	転帰
80mg 群	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	4[redacted]	233	放射線壊死	120	57	なし	3	あり	なし	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	7[redacted]	193	一過性脳虚血発作	102	4	なし	2	あり	なし	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	5[redacted]	167	疲労	157		なし	2	あり	なし	未回復
						尿路感染	157		なし	2	あり	なし	未回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	4[redacted]	18	誤嚥性肺炎	14		なし	5	あり	なし	死亡
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	6[redacted]	44	脳梗塞	44		あり	3	あり	投与中止	未回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	5[redacted]	209	呼吸困難	201		なし	2	あり	なし	未回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	6[redacted]	246	肺炎	138	32	なし	3	あり	なし	回復

表 68 重篤な有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA2 試験)

投与群	症例番号	民族	性別	年齢 (歳)	投与期間 (日)	有害事象(基本語)	AE 発現日(日)[a]	AE 持続期間(日)	因果関係[b]	CTCAE grade	重篤	処置	転帰
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	7[redacted]	234	貧血	202		なし	3	あり	投与中断	未回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	6[redacted]	263	肺塞栓症	242		なし	2	あり	投与中断	未回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	6[redacted]	61	間質性肺疾患	59		あり	5	あり	投与中止	死亡
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	5[redacted]	206	肺塞栓症	4	35	なし	2	あり	なし	回復
	[redacted]	日本人	女	6[redacted]	268	肺塞栓症	169	43	あり	3	あり	投与中断	回復
	[redacted]	日本人	女	6[redacted]	210	上気道感染	170	8	なし	3	あり	投与中断	回復
	[redacted]	日本人	男	5[redacted]	106	肺塞栓症	106		なし	3	あり	投与中止	未回復
						脳梗塞	116		なし	3	あり	NA	未回復
	[redacted]	日本人	女	8[redacted]	16	肺臓炎	17	90	あり	3	あり	投与中止	回復

表 68 重篤な有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA2 試験)

投与群	症例番号	民族	性別	年齢(歳)	投与期間(日)	有害事象(基本語)	AE 発現日(日)[a]	AE 持続期間(日)	因果関係[b]	CTCAE grade	重篤	処置	転帰
	[redacted]	日本人	男	3[redacted]	82	間質性肺疾患	79		あり	1	あり	投与中止	軽快
	[redacted]	日本人	女	7[redacted]	263	発熱	7	6	あり	1	あり	なし	回復
						胸膜炎	30	41	あり	3	あり	投与中断	回復
	[redacted]	日本人	女	6[redacted]	71	肺感染	67		あり	3	あり	投与中断	軽快
	[redacted]	日本人	女	3[redacted]	128	胃腸炎	45	28	なし	3	あり	投与中断	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	6[redacted]	120	聴覚障害	24		なし	4	あり	投与中断	未回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	7[redacted]	16	敗血症	17	16	なし	3	あり	投与中断	回復したが後遺症あり
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	5[redacted]	319	咽頭膿瘍	111	11	なし	3	あり	投与中断	回復
						咽頭膿瘍	129	42	なし	3	あり	投与中断	回復

表 68 重篤な有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA2 試験)

投与群	症例番号	民族	性別	年齢(歳)	投与期間(日)	有害事象(基本語)	AE 発現日(日)[a]	AE 持続期間(日)	因果関係[b]	CTCAE grade	重篤	処置	転帰
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	7[redacted]	130	脱水	21	18	あり	3	あり	投与中断	回復したが後遺症あり
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	7[redacted]	146	肺炎	119	26	なし	1	あり	なし	回復
						肺炎	145		なし	3	あり	なし	死亡
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	5[redacted]	170	腹痛	42		なし	2	あり	なし	軽快
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	5[redacted]	243	上室性頻脈	182		なし	3	あり	投与中断	未回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	6[redacted]	234	胃炎	211		なし	3	あり	投与中断	軽快
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	7[redacted]	222	薬物性肝障害	168		あり	3	あり	投与中止	未回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	4[redacted]	228	上室性頻脈	61	2	なし	3	あり	投与中断	回復

表 68 重篤な有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA2 試験)

投与群	症例番号	民族	性別	年齢(歳)	投与期間(日)	有害事象(基本語)	AE 発現日(日)[a]	AE 持続期間(日)	因果関係[b]	CTCAE grade	重篤	処置	転帰
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	4[redacted]	230	深部静脈血栓症	230		なし	2	あり	なし	軽快
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	7[redacted]	219	肺塞栓症	86	43	なし	3	あり	なし	回復
						肺塞栓症	161		なし	3	あり	NA	未回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	5[redacted]	15	肺炎	16	26	なし	3	あり	NA	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	6[redacted]	289	肺塞栓症	33	131	なし	2	あり	なし	回復
						深部静脈血栓症	33	172	なし	2	あり	なし	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	5[redacted]	117	成長障害	121		なし	5	あり	投与中止	死亡
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	5[redacted]	241	筋骨格痛	24	45	なし	3	あり	なし	回復
						インフルエンザ	166	11	なし	2	あり	なし	回復

表 68 重篤な有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA2 試験)

投与群	症例番号	民族	性別	年齢(歳)	投与期間(日)	有害事象(基本語)	AE 発現日(日)[a]	AE 持続期間(日)	因果関係[b]	CTCAE grade	重篤	処置	転帰
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	5[redacted]	218	肺塞栓症	120	47	なし	3	あり	なし	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	5[redacted]	33	肺炎	33		なし	5	あり	投与中止	死亡
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	5[redacted]	111	肺塞栓症	112	3	なし	3	あり	NA	回復したが後遺症あり
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	8[redacted]	210	脳出血	78	8	なし	3	あり	投与中断	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	7[redacted]	201	小腸閉塞	201		なし	3	あり	なし	未回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	6[redacted]	95	頭痛	103		なし	3	あり	なし	軽快
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	5[redacted]	239	血小板減少症	14	1	あり	3	あり	投与中断	回復

事象名：MedDRA/J ver. 18.0、AE：有害事象、CTCAE：有害事象共通用語規準、NA：該当せず

[a]　AE 発現日は、投与開始日を 1 日目として起算

[b]　治験担当医師の判断

[redacted]

2.7.4.7.7 投与中止に至った有害事象発現例一覧表

表 69 投与中止に至った有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA 試験の用量漸増期)

投与群	症例番号	民族	性別	年齢(歳)	投与期間(日)	有害事象(基本語)	AE 発現日(日)[a]	AE 持続期間(日)	因果関係[b]	CTCAE grade	重篤	処置	転帰
20 mg 群(カプセル)	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	5[redacted]	22	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	22		あり	4	あり	投与中止	未回復
						アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22		あり	4	あり	投与中止	未回復
240 mg 群(カプセル)	[redacted]	日本人	女	6[redacted]	83	発疹	49		あり	3	なし	投与中止	未回復

事象名：MedDRA/J ver. 18.0、AE：有害事象、CTCAE：有害事象共通用語規準、NA：該当せず

[a] AE 発現日は、投与開始日を 1 日目として起算

[b] 治験担当医師の判断

[redacted]

表 70 投与中止に至った有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA 試験の用量拡大期)

投与群	症例番号	民族	性別	年齢(歳)	投与期間(日)	有害事象(基本語)	AE 発現日(日)[a]	AE 持続期間(日)	因果関係[b]	CTCAE grade	重篤	処置	転帰
20mg 群 (T790M 陽性)	[redacted]	非ヒスパニック/ ラテンアメリカ系	男	5[redacted]	264	肺塞栓症	263		あり	3	あり	投与中止	未回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ ラテンアメリカ系	男	7[redacted]	292	肺感染	292		なし	5	あり	投与中止	死亡
40mg 群 (T790M 陽性)	[redacted]	非ヒスパニック/ ラテンアメリカ系	女	5[redacted]	474	血中ビリルビン増加	474		なし	3	なし	投与中止	未回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ ラテンアメリカ系	男	7[redacted]	199	敗血症	199	15	なし	4	あり	投与中止	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ ラテンアメリカ系	女	7[redacted]	421	細菌性気道感染	421		なし	5	あり	投与中止	死亡
	[redacted]	非ヒスパニック/ ラテンアメリカ系	女	5[redacted]	164	肺炎	163		なし	5	あり	投与中止	死亡
40mg 群 (T790M 陰性)	[redacted]	非ヒスパニック/ ラテンアメリカ系	男	6[redacted]	253	嚥下障害	251		なし	2	なし	投与中止	未回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ ラテンアメリカ系	男	4[redacted]	124	肺炎	124		なし	5	あり	投与中止	死亡
80mg 群 (T790M 陽性)	[redacted]	非ヒスパニック/ ラテンアメリカ系	男	6[redacted]	164	肝炎	149	30	なし	3	なし	投与中止	回復

表 70 投与中止に至った有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA 試験の用量拡大期)

投与群	症例番号	民族	性別	年齢(歳)	投与期間(日)	有害事象(基本語)	AE 発現日(日)[a]	AE 持続期間(日)	因果関係[b]	CTCAE grade	重篤	処置	転帰
						B型肝炎	149		なし	3	なし	投与中止	未回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	5[redacted]	2	敗血症性ショック	1		なし	5	あり	投与中止	死亡
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	5[redacted]	275	脳症	275		なし	4	なし	投与中止	未回復
80mg 群 (T790M 陰性)	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	6[redacted]	360	自殺企図	360		なし	5	あり	投与中止	死亡
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	6[redacted]	44	縦隔炎	42		なし	3	あり	投与中止	未回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	6[redacted]	114	肺炎	106		なし	5	あり	投与中止	死亡
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	7[redacted]	15	痙攣[c]	14		なし	3	あり	投与中止	未回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	5[redacted]	37	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19		あり	3	なし	投与中止	未回復
160mg 群 (T790M 陽性)	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	5[redacted]	295	胆管炎	295		なし	3	あり	投与中止	未回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	7[redacted]	57	肺臓炎	27	26	あり	3	あり	投与中止	回復

表 70 投与中止に至った有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA 試験の用量拡大期)

投与群	症例番号	民族	性別	年齢(歳)	投与期間(日)	有害事象(基本語)	AE 発現日(日)[a]	AE 持続期間(日)	因果関係[b]	CTCAE grade	重篤	処置	転帰
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	3[redacted]	128	腎不全	127		あり	2	なし	投与中止	未回復
						急性心不全	128		あり	3	あり	投与中止	未回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	5[redacted]	85	肺臓炎	85	20	あり	3	なし	投与中止	回復
160mg 群 (T790M 陰性)	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	8[redacted]	42	肺臓炎	42	15	あり	2	なし	投与中止	回復
160mg 群 (T790M 不明)	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	6[redacted]	14	腸閉塞	14	10	あり	3	あり	投与中止	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	5[redacted]	218	心房細動	218		あり	2	なし	投与中止	未回復
240mg 群 (T790M 陽性)	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	6[redacted]	142	無脈性電気活動	141		なし	5	あり	投与中止	死亡
80mg 群(一次治療)	[redacted]	日本人	男	6[redacted]	63	肺臓炎	63		あり	2	あり	投与中止	未回復
	[redacted]	日本人	女	7[redacted]	16	肺臓炎	14	41	あり	2	あり	投与中止	回復

表 70　投与中止に至った有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA 試験の用量拡大期)

投与群	症例番号	民族	性別	年齢(歳)	投与期間(日)	有害事象(基本語)	AE 発現日(日)[a]	AE 持続期間(日)	因果関係[b]	CTCAE grade	重篤	処置	転帰
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	7[redacted]	201	硬膜下血腫	200		なし	3	あり	投与中止	軽快
160mg 群(一次治療)	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	8[redacted]	211	悪液質	211		なし	2	なし	投与中止	未回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	9[redacted]	35	斑状丘疹状皮疹	33		あり	3	なし	投与中止	未回復
160mg 群(T790M 陽性 paired biopsy)	[redacted]	日本人	女	6[redacted]	42	肺臓炎	43		あり	1	なし	投与中止	未回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	7[redacted]	43	蜂巣炎	43	32	なし	3	あり	投与中止	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	6[redacted]	79	放射線壊死	37		なし	2	なし	投与中止	未回復

事象名：MedDRA/J ver. 18.0、AE：有害事象、CTCAE：有害事象共通用語規準、NA：該当せず

[a] AE 発現日は、投与開始日を 1 日目として起算

[b] 治験担当医師の判断

[c] MedDRA/J ver.17.1

[redacted]

表 71 投与中止に至った有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA 試験の延長コホート)

投与群	症例番号	民族	性別	年齢(歳)	投与期間(日)	有害事象(基本語)	AE 発現日(日)[a]	AE 持続期間(日)	因果関係[b]	CTCAE grade	重篤	処置	転帰
80mg 群	[redacted]	不明	女	8[redacted]	33	脳血管発作	33		なし	5	あり	投与中止	死亡
	[redacted]	ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	7[redacted]	161	脳血管発作	150		なし	3	あり	投与中止	未回復
	[redacted]	不明	女	5[redacted]	137	無力症	135	14	あり	2	なし	投与中止	回復
						嘔吐	135	14	あり	1	なし	投与中止	回復
						食欲減退	135	14	あり	2	なし	投与中止	回復
						下痢	136	13	あり	1	なし	投与中止	回復
	[redacted]	不明	女	4[redacted]	203	肺塞栓症	203		なし	3	あり	投与中止	軽快
	[redacted]	日本人	女	5[redacted]	230	間質性肺疾患	230		あり	5	あり	投与中止	死亡
	[redacted]	日本人	女	6[redacted]	47	間質性肺疾患	47		あり	5	あり	投与中止	死亡
	[redacted]	日本人	女	7[redacted]	219	好中球数減少	211		あり	4	あり	投与中止	未回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	6[redacted]	169	間質性肺疾患	163	31	あり	1	なし	投与中止	回復

表 71　　投与中止に至った有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA 試験の延長コホート)

投与群	症例番号	民族	性別	年齢(歳)	投与期間(日)	有害事象(基本語)	AE 発現日(日)[a]	AE 持続期間(日)	因果関係[b]	CTCAE grade	重篤	処置	転帰
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	5[redacted]	81	塞栓性脳梗塞	81		なし	3	なし	投与中止	未回復
	[redacted]	ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	6[redacted]	40	肺臓炎	40	12	あり	3	あり	投与中止	回復
	[redacted]	不明	男	6[redacted]	148	肺臓炎	148		あり	3	あり	投与中止	未回復
	[redacted]	不明	男	6[redacted]	221	肺臓炎	219		あり	4	あり	投与中止	死亡

事象名：MedDRA/J ver. 18.0、AE：有害事象、CTCAE：有害事象共通用語規準、NA：該当せず

[a] AE 発現日は、投与開始日を 1 日目として起算

[b] 治験担当医師の判断

[redacted]

表 72 投与中止に至った有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA2 試験)

投与群	症例番号	民族	性別	年齢(歳)	投与期間(日)	有害事象(基本語)	AE 発現日(日)[a]	AE 持続期間(日)	因果関係[b]	CTCAE grade	重篤	処置	転帰
80mg 群	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	5[redacted]	135	背部痛	98		なし	2	なし	投与中止	未回復
						頚部痛	98		なし	2	なし	投与中止	未回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	男	6[redacted]	44	脳梗塞	44		あり	3	あり	投与中止	未回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	6[redacted]	61	呼吸困難	59		あり	2	なし	投与中止	未回復
						間質性肺疾患	59		あり	5	あり	投与中止	死亡
	[redacted]	日本人	女	7[redacted]	104	斑状丘疹状皮疹	12		あり	3	なし	投与中止	未回復
	[redacted]	日本人	男	5[redacted]	106	肺塞栓症	106		なし	3	あり	投与中止	未回復
	[redacted]	日本人	女	8[redacted]	16	肺臓炎	17	90	あり	3	あり	投与中止	回復
	[redacted]	日本人	男	3[redacted]	82	間質性肺疾患	79		あり	1	あり	投与中止	軽快
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	6[redacted]	84	肺臓炎	83	40	あり	1	なし	投与中止	回復
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	7[redacted]	222	薬物性肝障害	168		あり	3	あり	投与中止	未回復

表 72　投与中止に至った有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (AURA2 試験)

投与群	症例番号	民族	性別	年齢(歳)	投与期間(日)	有害事象(基本語)	AE 発現日(日)[a]	AE 持続期間(日)	因果関係[b]	CTCAE grade	重篤	処置	転帰
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	5[redacted]	117	成長障害	121		なし	5	あり	投与中止	死亡
	[redacted]	非ヒスパニック/ラテンアメリカ系	女	5[redacted]	33	低酸素症	33		なし	2	なし	投与中止	未回復
						肺炎	33		なし	5	あり	投与中止	死亡

事象名：MedDRA/J ver. 18.0、AE：有害事象、CTCAE：有害事象共通用語規準、NA：該当せず

[a] AE 発現日は、投与開始日を 1 日目として起算

[b] 治験担当医師の判断

[redacted]

2.7.4.7.8 CTCAE Grade 別の有害事象

表 73 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(6 例)		(6 例)		(6 例)		(7 例)		(31 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
有害事象	6 (100.0)	3 (50.0)	6 (100.0)	3 (50.0)	6 (100.0)	3 (50.0)	6 (100.0)	3 (50.0)	7 (100.0)	2 (28.6)	31 (100.0)	14 (45.2)	12 (100.0)	6 (50.0)
胃腸障害	6 (100.0)	1 (16.7)	5 (83.3)	0	5 (83.3)	0	5 (83.3)	0	7 (100.0)	1 (14.3)	28 (90.3)	2 (6.5)	11 (91.7)	2 (16.7)
下痢	4 (66.7)	0	3 (50.0)	0	3 (50.0)	0	4 (66.7)	0	5 (71.4)	1 (14.3)	19 (61.3)	1 (3.2)	5 (41.7)	0
悪心	3 (50.0)	1 (16.7)	0	0	0	0	2 (33.3)	0	3 (42.9)	0	8 (25.8)	1 (3.2)	5 (41.7)	1 (8.3)
口内炎	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	3 (50.0)	0	1 (16.7)	0	2 (28.6)	0	8 (25.8)	0	1 (8.3)	0
嘔吐	3 (50.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	3 (42.9)	0	7 (22.6)	0	1 (8.3)	0
消化不良	2 (33.3)	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	4 (12.9)	0	1 (8.3)	0
腹痛	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (14.3)	0	3 (9.7)	0	0	0

表 73 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(6 例)		(6 例)		(6 例)		(7 例)		(31 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
便秘	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (14.3)	0	3 (9.7)	0	1 (8.3)	0
上腹部痛	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (14.3)	0	2 (6.5)	0	0	0
腹部不快感	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	1 (8.3)	0
バレット食道	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (3.2)	0	0	0
口唇炎	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.2)	0	1 (8.3)	0
大腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (3.2)	0	0	0
口内乾燥	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0
嚥下障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (3.2)	0	1 (8.3)	0
放屁	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.2)	0	1 (8.3)	0
血便排泄	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0
痔核	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (3.2)	0	0	0
嵌頓裂孔ヘルニア	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0

表 73 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(6 例)		(6 例)		(6 例)		(7 例)		(31 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
口腔内白斑症	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0
口唇乾燥	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0
膵炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (3.2)	0	0	0
レッチング	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0
腹部膨満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)	0
食中毒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)	0
口唇痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
食道狭窄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)
口唇のひび割れ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
排便痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (33.3)	0	3 (50.0)	0	6 (100.0)	0	6 (100.0)	0	6 (85.7)	1 (14.3)	23 (74.2)	1 (3.2)	10 (83.3)	0

表 73 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(6 例)		(6 例)		(6 例)		(7 例)		(31 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
発疹	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0	3 (50.0)	0	2 (33.3)	0	3 (42.9)	1 (14.3)	11 (35.5)	1 (3.2)	2 (16.7)	0
皮膚乾燥	2 (33.3)	0	2 (33.3)	0	0	0	3 (50.0)	0	1 (14.3)	0	8 (25.8)	0	4 (33.3)	0
そう痒症	0	0	2 (33.3)	0	3 (50.0)	0	1 (16.7)	0	2 (28.6)	0	8 (25.8)	0	3 (25.0)	0
皮膚亀裂	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	3 (42.9)	0	4 (12.9)	0	1 (8.3)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (42.9)	0	3 (9.7)	0	0	0
爪の障害	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	1 (14.3)	0	3 (9.7)	0	0	0
爪変色	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	2 (6.5)	0	0	0
紅斑性皮疹	2 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (6.5)	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (14.3)	0	2 (6.5)	0	0	0
湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (3.2)	0	0	0
紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (3.2)	0	0	0

表 73 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(6 例)		(6 例)		(6 例)		(7 例)		(31 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
斑	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0
爪甲離床症	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0
点状出血	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	1 (8.3)	0
痂皮	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0
爪破損	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (3.2)	0	2 (16.7)	0
睫毛眉毛脱落症	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0
脱毛症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)	0
斑状出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
手掌紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
皮膚刺激	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
皮膚感作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0

表 73 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(6 例)		(6 例)		(6 例)		(7 例)		(31 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
感染症および寄生虫症	3 (50.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	0	6 (100.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	0	5 (71.4)	0	19 (61.3)	4 (12.9)	9 (75.0)	1 (8.3)
爪囲炎	0	0	0	0	4 (66.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	3 (42.9)	0	8 (25.8)	1 (3.2)	2 (16.7)	0
鼻咽頭炎	0	0	1 (16.7)	0	3 (50.0)	0	1 (16.7)	0	1 (14.3)	0	6 (19.4)	0	1 (8.3)	0
上気道感染	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0	2 (33.3)	0	0	0	6 (19.4)	0	4 (33.3)	0
肺炎	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	0	0	3 (9.7)	2 (6.5)	0	0
気管支炎	0	0	0	0	2 (33.3)	0	0	0	0	0	2 (6.5)	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	2 (6.5)	0	1 (8.3)	0
結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (3.2)	0	0	0
膀胱炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (3.2)	0	0	0
耳感染	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0
毛包炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (3.2)	0	0	0
歯肉炎	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0

表 73 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(6 例)		(6 例)		(6 例)		(7 例)		(31 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
単純ヘルペス	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0
下気道感染	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0
口腔カンジダ症	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0
膿疱性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.2)	0	2 (16.7)	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	2 (16.7)	0
尿路感染	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	1 (8.3)	0
細菌性下気道感染	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0
鼻炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
四肢膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
レンサ球菌性菌血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)
肺感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
代謝および栄養障害	3 (50.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	0	0	0	4 (66.7)	0	5 (71.4)	0	15 (48.4)	2 (6.5)	5 (41.7)	1 (8.3)

表 73 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(6 例)		(6 例)		(6 例)		(7 例)		(31 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
食欲減退	3 (50.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	0	0	0	3 (50.0)	0	5 (71.4)	0	13 (41.9)	2 (6.5)	3 (25.0)	0
低カルシウム血症	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (14.3)	0	3 (9.7)	0	0	0
脱水	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	2 (6.5)	1 (3.2)	1 (8.3)	0
高コレステロール血症	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0
高カリウム血症	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0
低カリウム血症	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	1 (8.3)	1 (8.3)
低リン酸血症	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0
神経系障害	2 (33.3)	0	2 (33.3)	0	3 (50.0)	0	5 (83.3)	0	2 (28.6)	0	14 (45.2)	0	4 (33.3)	1 (8.3)
頭痛	0	0	1 (16.7)	0	3 (50.0)	0	0	0	0	0	4 (12.9)	0	1 (8.3)	0
味覚異常	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)	0	1 (14.3)	0	3 (9.7)	0	0	0
錯感覚	0	0	2 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	3 (9.7)	0	0	0

表 73 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(6 例)		(6 例)		(6 例)		(7 例)		(31 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0	2 (6.5)	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.2)	0	2 (16.7)	0
異常感覚	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0
不全片麻痺	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0
不全単麻痺	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (3.2)	0	0	0
精神運動亢進	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0
坐骨神経痛	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0
視野欠損	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0
失語症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
頚動脈瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
脳血管発作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)

表 73 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(6 例)		(6 例)		(6 例)		(7 例)		(31 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
構語障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
痙攣発作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
失神	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
一過性脳虚血発作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
振戦	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (50.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	0	2 (33.3)	0	3 (50.0)	1 (16.7)	3 (42.9)	0	13 (41.9)	2 (6.5)	8 (66.7)	0
疲労	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	2 (33.3)	0	1 (14.3)	0	6 (19.4)	1 (3.2)	2 (16.7)	0
無力症	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (14.3)	0	3 (9.7)	0	1 (8.3)	0
顔面浮腫	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (14.3)	0	2 (6.5)	0	0	0
浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0
発熱	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	1 (8.3)	0
末梢腫脹	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0

表 73 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(6 例)		(6 例)		(6 例)		(7 例)		(31 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
全身健康状態低下	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0
カテーテル留置部位疼痛	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0
顔面痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
局所腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)	0
早期満腹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (66.7)	2 (33.3)	3 (50.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	0	1 (16.7)	0	1 (14.3)	0	12 (38.7)	4 (12.9)	10 (83.3)	3 (25.0)
咳嗽	2 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0	4 (12.9)	0	2 (16.7)	0
口腔咽頭痛	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0	0	0	0	0	4 (12.9)	0	3 (25.0)	0

表 73 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(6 例)		(6 例)		(6 例)		(7 例)		(31 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
肺塞栓症	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	3 (9.7)	2 (6.5)	1 (8.3)	1 (8.3)
呼吸困難	0	0	2 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	2 (6.5)	0	4 (33.3)	0
鼻漏	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	2 (6.5)	0	1 (8.3)	0
鼻出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (3.2)	0	1 (8.3)	0
胸水	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	1 (8.3)	0
気胸	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0
湿性咳嗽	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	1 (8.3)	0
肺動脈血栓症	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0
ラ音	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	1 (8.3)	0
喀痰増加	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0
誤嚥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)

表 73　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(6 例)		(6 例)		(6 例)		(7 例)		(31 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
発声障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)	0
喀血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
低酸素症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)	2 (16.7)
鼻の炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
肺臓炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
くしゃみ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
喘鳴	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
鼻部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
血液およびリンパ系障害	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	0	4 (66.7)	1 (16.7)	3 (42.9)	0	11 (35.5)	2 (6.5)	1 (8.3)	0
貧血	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	2 (33.3)	0	2 (28.6)	0	6 (19.4)	1 (3.2)	0	0
好中球減少症	0	0	0	0	2 (33.3)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	4 (12.9)	1 (3.2)	0	0

表 73 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(6 例)		(6 例)		(6 例)		(7 例)		(31 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
血小板減少症	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)	0	0	0	2 (6.5)	0	1 (8.3)	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (3.2)	0	0	0
白血球減少症	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0
リンパ球減少症	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	0	0
リンパ節症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
臨床検査	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	4 (66.7)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (14.3)	0	11 (35.5)	3 (9.7)	4 (33.3)	1 (8.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	4 (12.9)	1 (3.2)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	3 (9.7)	1 (3.2)	0	0
好中球数減少	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	3 (9.7)	2 (6.5)	0	0

表 73 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(6 例)		(6 例)		(6 例)		(7 例)		(31 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
白血球数減少	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0	3 (9.7)	1 (3.2)	0	0
血中ビリルビン増加	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	2 (6.5)	0	0	0
体重減少	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	2 (6.5)	0	1 (8.3)	0
血中カルシウム減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (3.2)	0	0	0
血中クレアチニン増加	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0
血小板数減少	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0
血中リン増加	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0
呼吸音異常	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0
心電図ＱＴ延長	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0

表 73 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(6 例)		(6 例)		(6 例)		(7 例)		(31 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
胸部コンピュータ断層撮影異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
腎機能検査異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)	1 (8.3)
筋骨格系および結合組織障害	3 (50.0)	0	2 (33.3)	0	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (28.6)	0	11 (35.5)	1 (3.2)	10 (83.3)	0
関節痛	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	2 (28.6)	0	4 (12.9)	0	2 (16.7)	0
背部痛	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	3 (9.7)	1 (3.2)	2 (16.7)	0
筋痙縮	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (14.3)	0	3 (9.7)	0	2 (16.7)	0
筋力低下	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	2 (6.5)	0	0	0
筋骨格痛	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	2 (6.5)	0	2 (16.7)	0
側腹部痛	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0

表 73 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(6 例)		(6 例)		(6 例)		(7 例)		(31 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
筋肉痛	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	3 (25.0)	0
頚部痛	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0
顎痛	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0
筋萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)	0
四肢痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (33.3)	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
眼障害	2 (33.3)	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0	4 (57.1)	0	8 (25.8)	0	2 (16.7)	0
眼乾燥	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	3 (9.7)	0	0	0
眼瞼炎	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (14.3)	0	2 (6.5)	0	0	0
結膜出血	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	2 (6.5)	0	0	0
霧視	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (14.3)	0	2 (6.5)	0	0	0
弱視	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (3.2)	0	0	0

表 73 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(6 例)		(6 例)		(6 例)		(7 例)		(31 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
眼窩周囲浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (3.2)	0	0	0
視力低下	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	1 (8.3)	0
白内障	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
眼の障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
眼瞼浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
流涙増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
黄斑変性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
光視症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
視力障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
硝子体剥離	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
硝子体浮遊物	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
血管障害	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	1 (14.3)	0	5 (16.1)	0	4 (33.3)	2 (16.7)
高血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (3.2)	0	2 (16.7)	1 (8.3)

表 73 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(6 例)		(6 例)		(6 例)		(7 例)		(31 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
低血圧	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	2 (16.7)	1 (8.3)
蒼白	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0
静脈炎	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0
深部静脈血栓症	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	1 (8.3)	1 (8.3)
血栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
免疫系障害	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (14.3)	0	3 (9.7)	0	0	0
季節性アレルギー	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0
アレルギー性浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (3.2)	0	0	0
造影剤アレルギー	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (14.3)	0	3 (9.7)	0	1 (8.3)	0
外傷性骨折	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (14.3)	0	2 (6.5)	0	0	0
外傷性気胸	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0

表 73 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(6 例)		(6 例)		(6 例)		(7 例)		(31 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
肋骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
挫傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
生殖系および乳房障害	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (14.3)	0	3 (9.7)	0	1 (8.3)	0
良性前立腺肥大症	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.2)	0	1 (8.3)	0
女性化乳房	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0
骨盤痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (3.2)	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (14.3)	0	2 (6.5)	0	2 (16.7)	1 (8.3)
聴覚障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (3.2)	0	1 (8.3)	1 (8.3)
聴力低下	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	1 (8.3)	0
耳鳴	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	2 (6.5)	0	0	0
基底細胞癌	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (3.2)	0	0	0

表 73 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(6 例)		(6 例)		(6 例)		(7 例)		(31 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
中枢神経系転移	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0
精神障害	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	2 (6.5)	0	3 (25.0)	0
抑うつ気分	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	1 (8.3)	0
不眠症	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.2)	0	2 (16.7)	0
不安	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)	0
錯乱状態	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	0	2 (33.3)	0	0	0	2 (6.5)	0	3 (25.0)	1 (8.3)
排尿困難	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0
蛋白尿	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0
血尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0

表 73 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(6 例)		(6 例)		(6 例)		(7 例)		(31 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
水腎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
腎結石症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
夜間頻尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
腎不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)
心臓障害	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	1 (8.3)	0
心房細動	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0
動悸	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
内分泌障害	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0
グルココルチコイド欠乏症	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0
肝細胞損傷	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 74 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(0 例)		(2 例)		(1 例)		(2 例)		(1 例)		(6 例)		(0 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
有害事象	0	0	2 (100.0)	0	1 (100.0)	0	2 (100.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	6 (100.0)	2 (33.3)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	2 (100.0)	0	1 (100.0)	0	2 (100.0)	0	1 (100.0)	1 (100.0)	6 (100.0)	1 (16.7)	0	0
発疹	0	0	2 (100.0)	0	1 (100.0)	0	1 (50.0)	0	1 (100.0)	1 (100.0)	5 (83.3)	1 (16.7)	0	0
皮膚乾燥	0	0	2 (100.0)	0	0	0	1 (50.0)	0	0	0	3 (50.0)	0	0	0
そう痒症	0	0	1 (50.0)	0	1 (100.0)	0	0	0	0	0	2 (33.3)	0	0	0
爪変色	0	0	1 (50.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
爪の障害	0	0	0	0	0	0	1 (50.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
胃腸障害	0	0	2 (100.0)	0	1 (100.0)	0	1 (50.0)	0	1 (100.0)	0	5 (83.3)	0	0	0
下痢	0	0	1 (50.0)	0	1 (100.0)	0	1 (50.0)	0	1 (100.0)	0	4 (66.7)	0	0	0

表 74 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(0 例)		(2 例)		(1 例)		(2 例)		(1 例)		(6 例)		(0 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
口内炎	0	0	1 (50.0)	0	1 (100.0)	0	0	0	0	0	2 (33.3)	0	0	0
消化不良	0	0	0	0	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
悪心	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (100.0)	0	1 (16.7)	0	0	0
嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (100.0)	0	1 (16.7)	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	1 (50.0)	0	1 (100.0)	0	0	0	1 (100.0)	0	3 (50.0)	0	0	0
気管支炎	0	0	0	0	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
膀胱炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (100.0)	0	1 (16.7)	0	0	0
鼻咽頭炎	0	0	1 (50.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
爪囲炎	0	0	0	0	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0

表 74 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(0 例)		(2 例)		(1 例)		(2 例)		(1 例)		(6 例)		(0 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
上気道感染	0	0	0	0	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (50.0)	0	0	0	1 (50.0)	0	1 (100.0)	0	3 (50.0)	0	0	0
食欲減退	0	0	1 (50.0)	0	0	0	0	0	1 (100.0)	0	2 (33.3)	0	0	0
低カルシウム血症	0	0	0	0	0	0	1 (50.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
神経系障害	0	0	0	0	1 (100.0)	0	2 (100.0)	0	0	0	3 (50.0)	0	0	0
味覚異常	0	0	0	0	0	0	2 (100.0)	0	0	0	2 (33.3)	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
貧血	0	0	0	0	0	0	1 (50.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0

表 74 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(0 例)		(2 例)		(1 例)		(2 例)		(1 例)		(6 例)		(0 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
白血球減少症	0	0	0	0	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
リンパ球減少症	0	0	0	0	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
好中球減少症	0	0	0	0	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
血小板減少症	0	0	0	0	0	0	1 (50.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (50.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
疲労	0	0	1 (50.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
発熱	0	0	1 (50.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
臨床検査	0	0	0	0	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0

表 74　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(0 例)		(2 例)		(1 例)		(2 例)		(1 例)		(6 例)		(0 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
白血球数減少	0	0	0	0	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
精神障害	0	0	0	0	0	0	1 (50.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
不眠症	0	0	0	0	0	0	1 (50.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 75 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(4 例)		(5 例)		(4 例)		(6 例)		(25 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
有害事象	6 (100.0)	3 (50.0)	4 (100.0)	3 (75.0)	5 (100.0)	3 (60.0)	4 (100.0)	2 (50.0)	6 (100.0)	1 (16.7)	25 (100.0)	12 (48.0)	12 (100.0)	6 (50.0)
胃腸障害	6 (100.0)	1 (16.7)	3 (75.0)	0	4 (80.0)	0	4 (100.0)	0	6 (100.0)	1 (16.7)	23 (92.0)	2 (8.0)	11 (91.7)	2 (16.7)
下痢	4 (66.7)	0	2 (50.0)	0	2 (40.0)	0	3 (75.0)	0	4 (66.7)	1 (16.7)	15 (60.0)	1 (4.0)	5 (41.7)	0
悪心	3 (50.0)	1 (16.7)	0	0	0	0	2 (50.0)	0	2 (33.3)	0	7 (28.0)	1 (4.0)	5 (41.7)	1 (8.3)
口内炎	1 (16.7)	0	0	0	2 (40.0)	0	1 (25.0)	0	2 (33.3)	0	6 (24.0)	0	1 (8.3)	0
嘔吐	3 (50.0)	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	2 (33.3)	0	6 (24.0)	0	1 (8.3)	0
腹痛	1 (16.7)	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	3 (12.0)	0	0	0
便秘	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (16.7)	0	3 (12.0)	0	1 (8.3)	0
消化不良	2 (33.3)	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	3 (12.0)	0	1 (8.3)	0
上腹部痛	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (8.0)	0	0	0

表 75 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(4 例)		(5 例)		(4 例)		(6 例)		(25 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
腹部不快感	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (8.3)	0
バレット食道	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.0)	0	0	0
口唇炎	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (8.3)	0
大腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.0)	0	0	0
口内乾燥	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
嚥下障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.0)	0	1 (8.3)	0
放屁	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (8.3)	0
血便排泄	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
痔核	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.0)	0	0	0
嵌頓裂孔ヘルニア	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
口腔内白斑症	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
口唇乾燥	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
膵炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.0)	0	0	0
レッチング	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
腹部膨満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)	0

表 75 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(4 例)		(5 例)		(4 例)		(6 例)		(25 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
食中毒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)	0
口唇痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
食道狭窄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)
口唇のひび割れ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
排便痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (33.3)	0	1 (25.0)	0	5 (100.0)	0	4 (100.0)	0	5 (83.3)	0	17 (68.0)	0	10 (83.3)	0
そう痒症	0	0	1 (25.0)	0	2 (40.0)	0	1 (25.0)	0	2 (33.3)	0	6 (24.0)	0	3 (25.0)	0
発疹	1 (16.7)	0	0	0	2 (40.0)	0	1 (25.0)	0	2 (33.3)	0	6 (24.0)	0	2 (16.7)	0
皮膚乾燥	2 (33.3)	0	0	0	0	0	2 (50.0)	0	1 (16.7)	0	5 (20.0)	0	4 (33.3)	0
皮膚亀裂	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	3 (50.0)	0	4 (16.0)	0	1 (8.3)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (50.0)	0	3 (12.0)	0	0	0

表 75 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(4 例)		(5 例)		(4 例)		(6 例)		(25 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
爪の障害	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (8.0)	0	0	0
紅斑性皮疹	2 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (8.0)	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (16.7)	0	2 (8.0)	0	0	0
湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.0)	0	0	0
紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.0)	0	0	0
斑	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
爪変色	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.0)	0	0	0
爪甲離床症	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
点状出血	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (8.3)	0
痂皮	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
爪破損	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.0)	0	2 (16.7)	0
睫毛眉毛脱落症	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
脱毛症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)	0
斑状出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0

表 75 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(4 例)		(5 例)		(4 例)		(6 例)		(25 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
手掌紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
皮膚刺激	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
皮膚感作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
感染症および寄生虫症	3 (50.0)	2 (33.3)	1 (25.0)	0	5 (100.0)	2 (40.0)	3 (75.0)	0	4 (66.7)	0	16 (64.0)	4 (16.0)	9 (75.0)	1 (8.3)
爪囲炎	0	0	0	0	3 (60.0)	1 (20.0)	1 (25.0)	0	3 (50.0)	0	7 (28.0)	1 (4.0)	2 (16.7)	0
鼻咽頭炎	0	0	0	0	3 (60.0)	0	1 (25.0)	0	1 (16.7)	0	5 (20.0)	0	1 (8.3)	0
上気道感染	1 (16.7)	0	1 (25.0)	0	1 (20.0)	0	2 (50.0)	0	0	0	5 (20.0)	0	4 (33.3)	0
肺炎	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	2 (40.0)	1 (20.0)	0	0	0	0	3 (12.0)	2 (8.0)	0	0
口腔ヘルペス	1 (16.7)	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	2 (8.0)	0	1 (8.3)	0
気管支炎	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.0)	0	0	0
耳感染	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
毛包炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.0)	0	0	0
歯肉炎	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0

表 75 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(4 例)		(5 例)		(4 例)		(6 例)		(25 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
単純ヘルペス	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
下気道感染	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0
口腔カンジダ症	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
膿疱性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.0)	0	2 (16.7)	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	2 (16.7)	0
尿路感染	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (8.3)	0
細菌性下気道感染	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
鼻炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
四肢膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
レンサ球菌性菌血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)
肺感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (25.0)	0	2 (40.0)	0	3 (75.0)	1 (25.0)	3 (50.0)	0	12 (48.0)	2 (8.0)	8 (66.7)	0

表 75 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(4 例)		(5 例)		(4 例)		(6 例)		(25 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
疲労	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	0	0	2 (50.0)	0	1 (16.7)	0	5 (20.0)	1 (4.0)	2 (16.7)	0
無力症	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (16.7)	0	3 (12.0)	0	1 (8.3)	0
顔面浮腫	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (8.0)	0	0	0
浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
末梢腫脹	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
全身健康状態低下	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0
カテーテル留置部位疼痛	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
顔面痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
局所腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)	0
発熱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
早期満腹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)	0

表 75 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(4 例)		(5 例)		(4 例)		(6 例)		(25 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
代謝および栄養障害	3 (50.0)	2 (33.3)	2 (50.0)	0	0	0	3 (75.0)	0	4 (66.7)	0	12 (48.0)	2 (8.0)	5 (41.7)	1 (8.3)
食欲減退	3 (50.0)	2 (33.3)	1 (25.0)	0	0	0	3 (75.0)	0	4 (66.7)	0	11 (44.0)	2 (8.0)	3 (25.0)	0
脱水	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (8.0)	1 (4.0)	1 (8.3)	0
低カルシウム血症	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (8.0)	0	0	0
高コレステロール血症	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
高カリウム血症	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
低カリウム血症	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (8.3)	1 (8.3)
低リン酸血症	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (66.7)	2 (33.3)	3 (75.0)	2 (50.0)	3 (60.0)	0	1 (25.0)	0	1 (16.7)	0	12 (48.0)	4 (16.0)	10 (83.3)	3 (25.0)
咳嗽	2 (33.3)	0	0	0	1 (20.0)	0	1 (25.0)	0	0	0	4 (16.0)	0	2 (16.7)	0
口腔咽頭痛	1 (16.7)	0	1 (25.0)	0	2 (40.0)	0	0	0	0	0	4 (16.0)	0	3 (25.0)	0

表 75 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(4 例)		(5 例)		(4 例)		(6 例)		(25 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
肺塞栓症	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	3 (12.0)	2 (8.0)	1 (8.3)	1 (8.3)
呼吸困難	0	0	2 (50.0)	0	0	0	0	0	0	0	2 (8.0)	0	4 (33.3)	0
鼻漏	0	0	1 (25.0)	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	2 (8.0)	0	1 (8.3)	0
鼻出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.0)	0	1 (8.3)	0
胸水	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	1 (8.3)	0
気胸	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
湿性咳嗽	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (8.3)	0
肺動脈血栓症	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (4.0)	0	0
ラ音	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (8.3)	0
喀痰増加	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
誤嚥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)

表 75 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(4 例)		(5 例)		(4 例)		(6 例)		(25 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
発声障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)	0
喀血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
低酸素症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)	2 (16.7)
鼻の炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
肺臓炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
くしゃみ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
喘鳴	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
鼻部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (50.0)	0	2 (50.0)	0	3 (60.0)	1 (20.0)	1 (25.0)	0	2 (33.3)	0	11 (44.0)	1 (4.0)	10 (83.3)	0
関節痛	1 (16.7)	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	2 (33.3)	0	4 (16.0)	0	2 (16.7)	0
背部痛	1 (16.7)	0	1 (25.0)	0	1 (20.0)	1 (20.0)	0	0	0	0	3 (12.0)	1 (4.0)	2 (16.7)	0

表 75 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(4 例)		(5 例)		(4 例)		(6 例)		(25 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
筋痙縮	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (16.7)	0	3 (12.0)	0	2 (16.7)	0
筋力低下	1 (16.7)	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	2 (8.0)	0	0	0
筋骨格痛	1 (16.7)	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	2 (8.0)	0	2 (16.7)	0
側腹部痛	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
筋肉痛	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	3 (25.0)	0
頚部痛	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
顎痛	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
筋萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)	0
四肢痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (33.3)	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0

表 75 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(4 例)		(5 例)		(4 例)		(6 例)		(25 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
神経系障害	2 (33.3)	0	2 (50.0)	0	2 (40.0)	0	3 (75.0)	0	2 (33.3)	0	11 (44.0)	0	4 (33.3)	1 (8.3)
頭痛	0	0	1 (25.0)	0	2 (40.0)	0	0	0	0	0	3 (12.0)	0	1 (8.3)	0
錯感覚	0	0	2 (50.0)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	3 (12.0)	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	0	1 (20.0)	0	1 (25.0)	0	0	0	2 (8.0)	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.0)	0	2 (16.7)	0
異常感覚	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
味覚異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.0)	0	0	0
不全片麻痺	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
不全単麻痺	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.0)	0	0	0
精神運動亢進	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0

表 75 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(4 例)		(5 例)		(4 例)		(6 例)		(25 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
坐骨神経痛	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
視野欠損	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
失語症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
頚動脈瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
脳血管発作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)
構語障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
痙攣発作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
失神	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
一過性脳虚血発作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
振戦	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
血液およびリンパ系障害	0	0	2 (50.0)	1 (25.0)	2 (40.0)	0	3 (75.0)	0	3 (50.0)	0	10 (40.0)	1 (4.0)	1 (8.3)	0
貧血	0	0	2 (50.0)	1 (25.0)	0	0	1 (25.0)	0	2 (33.3)	0	5 (20.0)	1 (4.0)	0	0
好中球減少症	0	0	0	0	2 (40.0)	0	1 (25.0)	0	0	0	3 (12.0)	0	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.0)	0	0	0
血小板減少症	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (8.3)	0

表 75 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(4 例)		(5 例)		(4 例)		(6 例)		(25 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
リンパ節症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
臨床検査	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (50.0)	1 (25.0)	3 (60.0)	0	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (16.7)	0	10 (40.0)	3 (12.0)	4 (33.3)	1 (8.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (25.0)	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	4 (16.0)	1 (4.0)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	3 (12.0)	1 (4.0)	0	0
好中球数減少	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (20.0)	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	3 (12.0)	2 (8.0)	0	0
体重減少	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	2 (8.0)	0	1 (8.3)	0
白血球数減少	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	1 (25.0)	0	0	0	2 (8.0)	1 (4.0)	0	0
血中ビリルビン増加	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
血中カルシウム減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.0)	0	0	0

表 75　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(4 例)		(5 例)		(4 例)		(6 例)		(25 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
血中クレアチニン増加	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
血小板数減少	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
血中リン増加	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
呼吸音異常	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
心電図ＱＴ延長	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
胸部コンピュータ断層撮影異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
腎機能検査異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)	1 (8.3)
眼障害	2 (33.3)	0	1 (25.0)	0	1 (20.0)	0	0	0	4 (66.7)	0	8 (32.0)	0	2 (16.7)	0
眼乾燥	1 (16.7)	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	3 (12.0)	0	0	0
眼瞼炎	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (8.0)	0	0	0
結膜出血	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (8.0)	0	0	0

表 75　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(4 例)		(5 例)		(4 例)		(6 例)		(25 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
霧視	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (8.0)	0	0	0
弱視	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.0)	0	0	0
眼窩周囲浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.0)	0	0	0
視力低下	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (8.3)	0
白内障	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
眼の障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
眼瞼浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
流涙増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
黄斑変性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
光視症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
視力障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
硝子体剥離	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
硝子体浮遊物	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
血管障害	1 (16.7)	0	1 (25.0)	0	1 (20.0)	0	1 (25.0)	0	1 (16.7)	0	5 (20.0)	0	4 (33.3)	2 (16.7)

表 75 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(4 例)		(5 例)		(4 例)		(6 例)		(25 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
高血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.0)	0	2 (16.7)	1 (8.3)
低血圧	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	2 (16.7)	1 (8.3)
蒼白	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
静脈炎	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
深部静脈血栓症	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (8.3)	1 (8.3)
血栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
免疫系障害	1 (16.7)	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	3 (12.0)	0	0	0
季節性アレルギー	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
アレルギー性浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.0)	0	0	0
造影剤アレルギー	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (25.0)	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	3 (12.0)	0	1 (8.3)	0
外傷性骨折	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (8.0)	0	0	0

表 75　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(4 例)		(5 例)		(4 例)		(6 例)		(25 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
外傷性気胸	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
肋骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
挫傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
生殖系および乳房障害	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (16.7)	0	3 (12.0)	0	1 (8.3)	0
良性前立腺肥大症	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (8.3)	0
女性化乳房	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
骨盤痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.0)	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (8.0)	0	2 (16.7)	1 (8.3)
聴覚障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.0)	0	1 (8.3)	1 (8.3)
聴力低下	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (8.3)	0
耳鳴	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (8.0)	0	0	0
基底細胞癌	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (4.0)	0	0	0

表 75 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(4 例)		(5 例)		(4 例)		(6 例)		(25 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
中枢神経系転移	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	0	2 (50.0)	0	0	0	2 (8.0)	0	3 (25.0)	1 (8.3)
排尿困難	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
蛋白尿	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
血尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
水腎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
腎結石症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
夜間頻尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
腎不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)
心臓障害	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (8.3)	0
心房細動	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
動悸	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
内分泌障害	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0

表 75　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(4 例)		(5 例)		(4 例)		(6 例)		(25 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
グルココルチコイド欠乏症	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
肝細胞損傷	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	0
精神障害	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	3 (25.0)	0
抑うつ気分	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1 (8.3)	0
不安	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)	0
錯乱状態	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
不眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)	0

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 76 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(52 例)		(97 例)		(93 例)		(14 例)		(271 例)		(30 例)		(30 例)		(60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
有害事象	15 (100.0)	4 (26.7)	50 (96.2)	25 (48.1)	96 (99.0)	44 (45.4)	93 (100.0)	38 (40.9)	14 (100.0)	8 (57.1)	268 (98.9)	119 (43.9)	30 (100.0)	10 (33.3)	30 (100.0)	13 (43.3)	60 (100.0)	23 (38.3)
胃腸障害	9 (60.0)	0	40 (76.9)	3 (5.8)	72 (74.2)	7 (7.2)	81 (87.1)	9 (9.7)	14 (100.0)	0	216 (79.7)	19 (7.0)	25 (83.3)	1 (3.3)	29 (96.7)	3 (10.0)	54 (90.0)	4 (6.7)
下痢	3 (20.0)	0	24 (46.2)	1 (1.9)	41 (42.3)	1 (1.0)	65 (69.9)	4 (4.3)	12 (85.7)	0	145 (53.5)	6 (2.2)	17 (56.7)	0	25 (83.3)	2 (6.7)	42 (70.0)	2 (3.3)
悪心	1 (6.7)	0	11 (21.2)	0	23 (23.7)	1 (1.0)	33 (35.5)	2 (2.2)	6 (42.9)	0	74 (27.3)	3 (1.1)	7 (23.3)	1 (3.3)	8 (26.7)	0	15 (25.0)	1 (1.7)
便秘	1 (6.7)	0	15 (28.8)	0	26 (26.8)	0	16 (17.2)	0	2 (14.3)	0	60 (22.1)	0	5 (16.7)	0	4 (13.3)	0	9 (15.0)	0
口内炎	3 (20.0)	0	8 (15.4)	0	11 (11.3)	0	26 (28.0)	0	2 (14.3)	0	50 (18.5)	0	10 (33.3)	0	13 (43.3)	1 (3.3)	23 (38.3)	1 (1.7)
嘔吐	2 (13.3)	0	5 (9.6)	1 (1.9)	18 (18.6)	1 (1.0)	21 (22.6)	1 (1.1)	4 (28.6)	0	50 (18.5)	3 (1.1)	5 (16.7)	0	4 (13.3)	0	9 (15.0)	0
腹痛	0	0	7 (13.5)	0	10 (10.3)	1 (1.0)	8 (8.6)	0	0	0	25 (9.2)	1 (0.4)	2 (6.7)	0	2 (6.7)	0	4 (6.7)	0

表 76 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群 (15 例)		40 mg 群 (52 例)		80 mg 群 (97 例)		160 mg 群 (93 例)		240 mg 群 (14 例)		合計 (271 例)		80 mg 群 (30 例)		160 mg 群 (30 例)		合計 (60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
上腹部痛	3 (20.0)	0	1 (1.9)	0	6 (6.2)	0	7 (7.5)	1 (1.1)	2 (14.3)	0	19 (7.0)	1 (0.4)	6 (20.0)	0	2 (6.7)	0	8 (13.3)	0
口内乾燥	3 (20.0)	0	4 (7.7)	0	3 (3.1)	0	7 (7.5)	0	0	0	17 (6.3)	0	2 (6.7)	0	2 (6.7)	0	4 (6.7)	0
消化不良	1 (6.7)	0	1 (1.9)	0	4 (4.1)	0	8 (8.6)	0	2 (14.3)	0	16 (5.9)	0	0	0	4 (13.3)	0	4 (6.7)	0
腹部膨満	0	0	5 (9.6)	1 (1.9)	6 (6.2)	1 (1.0)	2 (2.2)	0	0	0	13 (4.8)	2 (0.7)	2 (6.7)	0	1 (3.3)	0	3 (5.0)	0
嚥下障害	0	0	3 (5.8)	0	3 (3.1)	1 (1.0)	4 (4.3)	0	1 (7.1)	0	11 (4.1)	1 (0.4)	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	2 (3.8)	0	5 (5.2)	0	4 (4.3)	0	0	0	11 (4.1)	0	1 (3.3)	0	4 (13.3)	0	5 (8.3)	0
アフタ性口内炎	0	0	2 (3.8)	0	0	0	4 (4.3)	0	1 (7.1)	0	7 (2.6)	0	0	0	0	0	0	0
口唇炎	0	0	1 (1.9)	0	0	0	5 (5.4)	0	1 (7.1)	0	7 (2.6)	0	1 (3.3)	0	2 (6.7)	0	3 (5.0)	0
腹部不快感	0	0	0	0	4 (4.1)	0	1 (1.1)	0	0	0	5 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
放屁	0	0	1 (1.9)	0	3 (3.1)	0	1 (1.1)	0	0	0	5 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
痔核	0	0	0	0	4 (4.1)	0	0	0	1 (7.1)	0	5 (1.8)	0	2 (6.7)	0	1 (3.3)	0	3 (5.0)	0

表 76 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群 (15 例)		40 mg 群 (52 例)		80 mg 群 (97 例)		160 mg 群 (93 例)		240 mg 群 (14 例)		合計 (271 例)		80 mg 群 (30 例)		160 mg 群 (30 例)		合計 (60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
歯痛	0	0	2 (3.8)	0	0	0	2 (2.2)	0	1 (7.1)	0	5 (1.8)	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	0	0	4 (4.3)	0	0	0	4 (1.5)	0	6 (20.0)	0	2 (6.7)	0	8 (13.3)	0
おくび	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (1.1)	0	1 (7.1)	0	3 (1.1)	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
胃炎	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (1.1)	0	1 (7.1)	0	3 (1.1)	0	4 (13.3)	0	0	0	4 (6.7)	0
口唇潰瘍	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (7.1)	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
下腹部痛	1 (6.7)	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
食道炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (7.1)	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
口腔内痛	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
口の錯感覚	0	0	0	0	0	0	2 (2.2)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
裂肛	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
腹水	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
大腸炎	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
憩室	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
十二指腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 76　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(52 例)		(97 例)		(93 例)		(14 例)		(271 例)		(30 例)		(30 例)		(60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
食中毒	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
胃潰瘍	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
吐血	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
血便排泄	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
イレウス	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
腸閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
口唇浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
メレナ	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
嚥下痛	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
食道痙攣	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
食道狭窄	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
肛門周囲痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
舌の運動障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 76 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(52 例)		(97 例)		(93 例)		(14 例)		(271 例)		(30 例)		(30 例)		(60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
変色歯	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
上部消化管出血	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
口唇水疱	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
舌乾燥	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
肛門の炎症	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
心窩部不快感	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
弛緩歯	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
慢性胃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
舌炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
口唇乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
食道痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
歯周病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
小腸潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
舌潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
大腸ポリープ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0

表 76　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(52 例)		(97 例)		(93 例)		(14 例)		(271 例)		(30 例)		(30 例)		(60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
皮膚および皮下組織障害	8 (53.3)	0	28 (53.8)	0	64 (66.0)	1 (1.0)	72 (77.4)	4 (4.3)	11 (78.6)	0	183 (67.5)	5 (1.8)	27 (90.0)	0	29 (96.7)	1 (3.3)	56 (93.3)	1 (1.7)
発疹	3 (20.0)	0	9 (17.3)	0	25 (25.8)	0	33 (35.5)	1 (1.1)	5 (35.7)	0	75 (27.7)	1 (0.4)	12 (40.0)	0	8 (26.7)	0	20 (33.3)	0
皮膚乾燥	1 (6.7)	0	8 (15.4)	0	16 (16.5)	0	33 (35.5)	0	4 (28.6)	0	62 (22.9)	0	12 (40.0)	0	12 (40.0)	0	24 (40.0)	0
そう痒症	3 (20.0)	0	10 (19.2)	0	21 (21.6)	0	16 (17.2)	0	6 (42.9)	0	56 (20.7)	0	8 (26.7)	0	6 (20.0)	0	14 (23.3)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (6.7)	0	4 (7.7)	0	6 (6.2)	0	18 (19.4)	0	3 (21.4)	0	32 (11.8)	0	5 (16.7)	0	11 (36.7)	0	16 (26.7)	0
皮膚亀裂	0	0	2 (3.8)	0	10 (10.3)	0	15 (16.1)	0	3 (21.4)	0	30 (11.1)	0	4 (13.3)	0	5 (16.7)	0	9 (15.0)	0
皮膚剥脱	1 (6.7)	0	1 (1.9)	0	5 (5.2)	0	7 (7.5)	0	0	0	14 (5.2)	0	1 (3.3)	0	2 (6.7)	0	3 (5.0)	0
ざ瘡	0	0	0	0	4 (4.1)	0	6 (6.5)	0	1 (7.1)	0	11 (4.1)	0	3 (10.0)	0	1 (3.3)	0	4 (6.7)	0

表 76 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(52 例)		(97 例)		(93 例)		(14 例)		(271 例)		(30 例)		(30 例)		(60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
斑状丘疹状皮疹	1 (6.7)	0	1 (1.9)	0	2 (2.1)	0	6 (6.5)	1 (1.1)	1 (7.1)	0	11 (4.1)	1 (0.4)	2 (6.7)	0	3 (10.0)	1 (3.3)	5 (8.3)	1 (1.7)
蕁麻疹	3 (20.0)	0	2 (3.8)	0	3 (3.1)	0	3 (3.2)	0	0	0	11 (4.1)	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0	2 (3.3)	0
脱毛症	1 (6.7)	0	0	0	2 (2.1)	0	5 (5.4)	0	2 (14.3)	0	10 (3.7)	0	2 (6.7)	0	4 (13.3)	0	6 (10.0)	0
爪の障害	0	0	0	0	3 (3.1)	0	5 (5.4)	1 (1.1)	2 (14.3)	0	10 (3.7)	1 (0.4)	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
紅斑	0	0	3 (5.8)	0	3 (3.1)	0	2 (2.2)	0	1 (7.1)	0	9 (3.3)	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
嵌入爪	0	0	1 (1.9)	0	3 (3.1)	0	1 (1.1)	0	1 (7.1)	0	6 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0
爪破損	0	0	1 (1.9)	0	3 (3.1)	0	2 (2.2)	0	0	0	6 (2.2)	0	1 (3.3)	0	2 (6.7)	0	3 (5.0)	0
湿疹	0	0	0	0	1 (1.0)	0	2 (2.2)	0	1 (7.1)	0	4 (1.5)	0	2 (6.7)	0	2 (6.7)	0	4 (6.7)	0
寝汗	0	0	0	0	1 (1.0)	0	3 (3.2)	0	0	0	4 (1.5)	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
皮膚炎	0	0	2 (3.8)	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
爪ジストロフィー	0	0	0	0	0	0	2 (2.2)	0	1 (7.1)	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
光線過敏性反応	0	0	1 (1.9)	0	0	0	2 (2.2)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0

表 76 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群 (15 例)		40 mg 群 (52 例)		80 mg 群 (97 例)		160 mg 群 (93 例)		240 mg 群 (14 例)		合計 (271 例)		80 mg 群 (30 例)		160 mg 群 (30 例)		合計 (60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
紫斑	0	0	0	0	0	0	3 (3.2)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
紅斑性皮疹	0	0	0	0	1 (1.0)	0	2 (2.2)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
斑状皮疹	0	0	0	0	2 (2.1)	0	1 (1.1)	0	0	0	3 (1.1)	0	1 (3.3)	0	2 (6.7)	0	3 (5.0)	0
皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	0	2 (2.2)	0	1 (7.1)	0	3 (1.1)	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
褥瘡性潰瘍	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (1.1)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
多汗症	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
爪甲離床症	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (1.1)	0	0	0	2 (0.7)	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
丘疹性皮疹	0	0	0	0	0	0	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
皮膚色素過剰	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
爪線状隆起	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
薬疹	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
斑状出血	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
毛質異常	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
過角化	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
多毛症	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 76 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群 (15 例)		40 mg 群 (52 例)		80 mg 群 (97 例)		160 mg 群 (93 例)		240 mg 群 (14 例)		合計 (271 例)		80 mg 群 (30 例)		160 mg 群 (30 例)		合計 (60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
皮膚疼痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	2 (6.7)	0	0	0	2 (3.3)	0
丘疹	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
点状出血	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚色素減少	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚刺激	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
黄色板腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
爪甲脱落症	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
足底紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
睫毛眉毛脱落症	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
紅色症	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚毒性	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
白斑症	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
剥脱性発疹	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
水疱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0

表 76 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群 (15 例)		40 mg 群 (52 例)		80 mg 群 (97 例)		160 mg 群 (93 例)		240 mg 群 (14 例)		合計 (271 例)		80 mg 群 (30 例)		160 mg 群 (30 例)		合計 (60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
毛髪成長異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
爪変色	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (10.0)	0	1 (3.3)	0	4 (6.7)	0
全身性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
皮膚変色	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
爪毒性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
感染症および寄生虫症	10 (66.7)	1 (6.7)	28 (53.8)	9 (17.3)	60 (61.9)	14 (14.4)	62 (66.7)	13 (14.0)	10 (71.4)	1 (7.1)	170 (62.7)	38 (14.0)	22 (73.3)	2 (6.7)	23 (76.7)	3 (10.0)	45 (75.0)	5 (8.3)
爪囲炎	3 (20.0)	0	5 (9.6)	0	21 (21.6)	1 (1.0)	30 (32.3)	4 (4.3)	5 (35.7)	1 (7.1)	64 (23.6)	6 (2.2)	9 (30.0)	0	14 (46.7)	2 (6.7)	23 (38.3)	2 (3.3)
上気道感染	4 (26.7)	0	4 (7.7)	0	11 (11.3)	0	8 (8.6)	0	1 (7.1)	0	28 (10.3)	0	5 (16.7)	0	6 (20.0)	0	11 (18.3)	0
鼻咽頭炎	1 (6.7)	0	1 (1.9)	0	6 (6.2)	0	11 (11.8)	0	2 (14.3)	0	21 (7.7)	0	2 (6.7)	0	0	0	2 (3.3)	0

表 76 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群 (15 例)		40 mg 群 (52 例)		80 mg 群 (97 例)		160 mg 群 (93 例)		240 mg 群 (14 例)		合計 (271 例)		80 mg 群 (30 例)		160 mg 群 (30 例)		合計 (60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
尿路感染	1 (6.7)	0	5 (9.6)	1 (1.9)	9 (9.3)	1 (1.0)	4 (4.3)	0	0	0	19 (7.0)	2 (0.7)	2 (6.7)	0	0	0	2 (3.3)	0
肺炎	1 (6.7)	0	4 (7.7)	4 (7.7)	6 (6.2)	5 (5.2)	4 (4.3)	1 (1.1)	0	0	15 (5.5)	10 (3.7)	2 (6.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	3 (5.0)	2 (3.3)
毛包炎	0	0	1 (1.9)	0	4 (4.1)	0	7 (7.5)	1 (1.1)	2 (14.3)	0	14 (5.2)	1 (0.4)	1 (3.3)	0	2 (6.7)	0	3 (5.0)	0
帯状疱疹	0	0	1 (1.9)	0	4 (4.1)	0	4 (4.3)	0	1 (7.1)	0	10 (3.7)	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
インフルエンザ	0	0	3 (5.8)	0	2 (2.1)	0	3 (3.2)	0	0	0	8 (3.0)	0	2 (6.7)	0	0	0	2 (3.3)	0
咽頭炎	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0	2 (2.2)	0	3 (21.4)	0	7 (2.6)	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
副鼻腔炎	0	0	1 (1.9)	0	4 (4.1)	0	2 (2.2)	0	0	0	7 (2.6)	0	0	0	0	0	0	0
気管支炎	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0	4 (4.3)	1 (1.1)	0	0	6 (2.2)	1 (0.4)	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
蜂巣炎	0	0	2 (3.8)	0	1 (1.0)	0	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0	5 (1.8)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
結膜炎	0	0	2 (3.8)	0	1 (1.0)	0	2 (2.2)	0	0	0	5 (1.8)	0	3 (10.0)	0	5 (16.7)	0	8 (13.3)	0
膀胱炎	0	0	1 (1.9)	0	2 (2.1)	0	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0	5 (1.8)	1 (0.4)	0	0	2 (6.7)	0	2 (3.3)	0

表 76　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(52 例)		(97 例)		(93 例)		(14 例)		(271 例)		(30 例)		(30 例)		(60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
歯肉炎	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0	3 (3.2)	0	0	0	5 (1.8)	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
気道感染	0	0	1 (1.9)	0	2 (2.1)	1 (1.0)	2 (2.2)	0	0	0	5 (1.8)	1 (0.4)	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
膿疱性皮疹	0	0	1 (1.9)	0	0	0	3 (3.2)	0	0	0	4 (1.5)	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
肺感染	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0	2 (2.1)	1 (1.0)	1 (1.1)	0	0	0	4 (1.5)	2 (0.7)	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
喉頭炎	1 (6.7)	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (7.1)	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
限局性感染	0	0	0	0	0	0	3 (3.2)	0	0	0	3 (1.1)	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
爪真菌症	0	0	0	0	1 (1.0)	0	2 (2.2)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	0	0	0	0	2 (2.1)	0	1 (1.1)	0	0	0	3 (1.1)	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
中耳炎	0	0	1 (1.9)	0	0	0	2 (2.2)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
膿尿	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0	1 (1.1)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
鼻炎	0	0	2 (3.8)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
ウイルス感染	0	0	0	0	1 (1.0)	0	2 (2.2)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	1 (1.0)	0	2 (2.2)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0

表 76 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(52 例)		(97 例)		(93 例)		(14 例)		(271 例)		(30 例)		(30 例)		(60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
菌血症	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
慢性副鼻腔炎	0	0	0	0	2 (2.1)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
耳感染	0	0	0	0	0	0	2 (2.2)	0	0	0	2 (0.7)	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
胃腸炎	1 (6.7)	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	2 (0.7)	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
ヘルペスウイルス感染	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
細菌性気道感染	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
医療機器関連感染	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	2 (2.2)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
虫垂炎	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
体部白癬	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 76 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群 (15 例)		40 mg 群 (52 例)		80 mg 群 (97 例)		160 mg 群 (93 例)		240 mg 群 (14 例)		合計 (271 例)		80 mg 群 (30 例)		160 mg 群 (30 例)		合計 (60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
丹毒	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
真菌感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
B型肝炎	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
単純ヘルペス	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
麦粒腫	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
下気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
縦隔炎	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
肺炎球菌性肺炎	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
歯髄炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
急性腎盂腎炎	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0

表 76 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(52 例)		(97 例)		(93 例)		(14 例)		(271 例)		(30 例)		(30 例)		(60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
敗血症	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
敗血症性ショック	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
歯膿瘍	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
気管炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
結核	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
尿道炎	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
歯感染	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚細菌感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
細菌性敗血症	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
細菌性尿路感染	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0	2 (3.3)	0
細菌性上気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス血症	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
白癬感染	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
細菌感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 76 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(52 例)		(97 例)		(93 例)		(14 例)		(271 例)		(30 例)		(30 例)		(60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
細菌性肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
爪感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性気道感染	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
子宮感染	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
細菌性下気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
外陰腟真菌感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
粘膜感染	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
処置後感染	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
骨膿瘍	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
感染性胸水	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
カンジダ感染	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
細菌性腟症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
膿炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
足部白癬	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0

表 76 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群 (15 例)		40 mg 群 (52 例)		80 mg 群 (97 例)		160 mg 群 (93 例)		240 mg 群 (14 例)		合計 (271 例)		80 mg 群 (30 例)		160 mg 群 (30 例)		合計 (60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
腟感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
無症候性細菌尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
前庭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
クレブシエラ感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)
細菌性耳感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
陰部単純ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (40.0)	0	30 (57.7)	1 (1.9)	47 (48.5)	2 (2.1)	51 (54.8)	5 (5.4)	9 (64.3)	1 (7.1)	143 (52.8)	9 (3.3)	19 (63.3)	0	18 (60.0)	0	37 (61.7)	0
疲労	3 (20.0)	0	15 (28.8)	0	19 (19.6)	0	23 (24.7)	1 (1.1)	4 (28.6)	1 (7.1)	64 (23.6)	2 (0.7)	7 (23.3)	0	8 (26.7)	0	15 (25.0)	0
発熱	1 (6.7)	0	4 (7.7)	0	11 (11.3)	0	12 (12.9)	0	0	0	28 (10.3)	0	3 (10.0)	0	2 (6.7)	0	5 (8.3)	0
無力症	1 (6.7)	0	4 (7.7)	0	8 (8.2)	2 (2.1)	12 (12.9)	2 (2.2)	2 (14.3)	0	27 (10.0)	4 (1.5)	0	0	2 (6.7)	0	2 (3.3)	0

表 76 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(52 例)		(97 例)		(93 例)		(14 例)		(271 例)		(30 例)		(30 例)		(60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
末梢性浮腫	1 (6.7)	0	4 (7.7)	1 (1.9)	9 (9.3)	0	5 (5.4)	0	1 (7.1)	0	20 (7.4)	1 (0.4)	0	0	2 (6.7)	0	2 (3.3)	0
粘膜の炎症	0	0	2 (3.8)	0	7 (7.2)	0	5 (5.4)	0	2 (14.3)	1 (7.1)	16 (5.9)	1 (0.4)	3 (10.0)	0	4 (13.3)	0	7 (11.7)	0
インフルエンザ様疾患	1 (6.7)	0	3 (5.8)	0	3 (3.1)	0	0	0	1 (7.1)	0	8 (3.0)	0	5 (16.7)	0	0	0	5 (8.3)	0
乾燥症	1 (6.7)	0	2 (3.8)	0	1 (1.0)	0	1 (1.1)	0	2 (14.3)	0	7 (2.6)	0	0	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	2 (3.8)	0	1 (1.0)	0	1 (1.1)	0	0	0	4 (1.5)	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
顔面浮腫	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (1.1)	0	1 (7.1)	0	3 (1.1)	0	0	0	2 (6.7)	0	2 (3.3)	0
局所腫脹	0	0	0	0	2 (2.1)	0	1 (1.1)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	0	0	1 (1.9)	0	0	0	2 (2.2)	0	0	0	3 (1.1)	0	2 (6.7)	0	1 (3.3)	0	3 (5.0)	0
末梢腫脹	0	0	0	0	1 (1.0)	0	2 (2.2)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
悪寒	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	2 (6.7)	0	1 (3.3)	0	3 (5.0)	0
粘膜乾燥	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (1.1)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (6.7)	0	2 (3.3)	0
浮腫	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (1.1)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0

表 76 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(52 例)		(97 例)		(93 例)		(14 例)		(271 例)		(30 例)		(30 例)		(60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
疼痛	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
全身健康状態低下	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
医薬品副作用	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
胸痛	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
顔面痛	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
歩行障害	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
注射部位漏出	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
注射部位疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
腋窩痛	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
活動状態低下	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位炎症	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
粘膜障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
口渇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0

表 76 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群 (15 例)		40 mg 群 (52 例)		80 mg 群 (97 例)		160 mg 群 (93 例)		240 mg 群 (14 例)		合計 (271 例)		80 mg 群 (30 例)		160 mg 群 (30 例)		合計 (60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
温度変化不耐症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (46.7)	1 (6.7)	25 (48.1)	8 (15.4)	57 (58.8)	7 (7.2)	51 (54.8)	7 (7.5)	3 (21.4)	0	143 (52.8)	23 (8.5)	20 (66.7)	1 (3.3)	11 (36.7)	1 (3.3)	31 (51.7)	2 (3.3)
咳嗽	2 (13.3)	0	11 (21.2)	0	17 (17.5)	0	24 (25.8)	0	1 (7.1)	0	55 (20.3)	0	6 (20.0)	0	3 (10.0)	0	9 (15.0)	0
呼吸困難	2 (13.3)	0	7 (13.5)	5 (9.6)	16 (16.5)	1 (1.0)	14 (15.1)	1 (1.1)	0	0	39 (14.4)	7 (2.6)	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0	2 (3.3)	0
鼻漏	3 (20.0)	0	3 (5.8)	0	7 (7.2)	0	6 (6.5)	0	1 (7.1)	0	20 (7.4)	0	0	0	3 (10.0)	0	3 (5.0)	0
肺塞栓症	1 (6.7)	1 (6.7)	5 (9.6)	3 (5.8)	5 (5.2)	3 (3.1)	6 (6.5)	3 (3.2)	0	0	17 (6.3)	10 (3.7)	3 (10.0)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	4 (6.7)	2 (3.3)
発声障害	0	0	2 (3.8)	0	2 (2.1)	0	7 (7.5)	0	2 (14.3)	0	13 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血	0	0	3 (5.8)	0	3 (3.1)	0	6 (6.5)	0	1 (7.1)	0	13 (4.8)	0	3 (10.0)	0	6 (20.0)	0	9 (15.0)	0
口腔咽頭痛	0	0	1 (1.9)	0	3 (3.1)	0	6 (6.5)	0	1 (7.1)	0	11 (4.1)	0	3 (10.0)	0	0	0	3 (5.0)	0

表 76　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(52 例)		(97 例)		(93 例)		(14 例)		(271 例)		(30 例)		(30 例)		(60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
湿性咳嗽	1 (6.7)	0	1 (1.9)	0	3 (3.1)	0	4 (4.3)	0	0	0	9 (3.3)	0	0	0	0	0	0	0
しゃっくり	0	0	3 (5.8)	0	4 (4.1)	0	0	0	0	0	7 (2.6)	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
胸水	0	0	2 (3.8)	1 (1.9)	4 (4.1)	0	1 (1.1)	0	0	0	7 (2.6)	1 (0.4)	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
労作性呼吸困難	0	0	2 (3.8)	0	1 (1.0)	0	3 (3.2)	0	0	0	6 (2.2)	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0	2 (3.3)	0
喀血	1 (6.7)	0	1 (1.9)	0	2 (2.1)	0	2 (2.2)	0	0	0	6 (2.2)	0	4 (13.3)	0	0	0	4 (6.7)	0
肺臓炎	0	0	0	0	2 (2.1)	2 (2.1)	4 (4.3)	2 (2.2)	0	0	6 (2.2)	4 (1.5)	3 (10.0)	0	0	0	3 (5.0)	0
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0	3 (3.2)	0	0	0	5 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
気胸	1 (6.7)	0	0	0	2 (2.1)	0	1 (1.1)	0	0	0	4 (1.5)	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
鼻閉	0	0	0	0	1 (1.0)	0	2 (2.2)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
鼻乾燥	0	0	0	0	2 (2.1)	0	1 (1.1)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
肺痛	0	0	0	0	1 (1.0)	0	2 (2.2)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
肺水腫	1 (6.7)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (7.1)	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
喘鳴	0	0	0	0	2 (2.1)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0

表 76 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群 (15 例)		40 mg 群 (52 例)		80 mg 群 (97 例)		160 mg 群 (93 例)		240 mg 群 (14 例)		合計 (271 例)		80 mg 群 (30 例)		160 mg 群 (30 例)		合計 (60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
鼻部不快感	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (1.1)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
誤嚥	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
気管支痙攣	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
カタル	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
咽喉乾燥	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
低酸素症	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
間質性肺疾患	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
鼻の炎症	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
胸膜痛	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
肺うっ血	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
肺出血	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
肺高血圧症	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
肺梗塞	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 76 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(52 例)		(97 例)		(93 例)		(14 例)		(271 例)		(30 例)		(30 例)		(60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
ラ音	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
低音性連続性ラ音	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
くしゃみ	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
喀痰増加	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
頻呼吸	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
咽頭紅斑	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
喉頭の炎症	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
咽頭障害	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
急性呼吸不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)
肺動脈血栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
肺肉芽腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
咽頭の炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	8 (53.3)	1 (6.7)	22 (42.3)	2 (3.8)	48 (49.5)	2 (2.1)	40 (43.0)	1 (1.1)	9 (64.3)	2 (14.3)	127 (46.9)	8 (3.0)	12 (40.0)	0	10 (33.3)	0	22 (36.7)	0

表 76 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(52 例)		(97 例)		(93 例)		(14 例)		(271 例)		(30 例)		(30 例)		(60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
背部痛	1 (6.7)	0	6 (11.5)	1 (1.9)	11 (11.3)	0	7 (7.5)	1 (1.1)	2 (14.3)	1 (7.1)	27 (10.0)	3 (1.1)	2 (6.7)	0	4 (13.3)	0	6 (10.0)	0
関節痛	1 (6.7)	0	5 (9.6)	0	11 (11.3)	0	8 (8.6)	0	1 (7.1)	0	26 (9.6)	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0	2 (3.3)	0
筋痙縮	0	0	2 (3.8)	0	8 (8.2)	0	10 (10.8)	0	4 (28.6)	0	24 (8.9)	0	5 (16.7)	0	3 (10.0)	0	8 (13.3)	0
筋骨格痛	1 (6.7)	0	5 (9.6)	1 (1.9)	8 (8.2)	0	4 (4.3)	0	2 (14.3)	0	20 (7.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	2 (13.3)	0	3 (5.8)	0	6 (6.2)	2 (2.1)	6 (6.5)	0	3 (21.4)	0	20 (7.4)	2 (0.7)	5 (16.7)	0	1 (3.3)	0	6 (10.0)	0
四肢痛	0	0	5 (9.6)	0	5 (5.2)	0	8 (8.6)	0	1 (7.1)	0	19 (7.0)	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0	2 (3.3)	0
筋肉痛	0	0	1 (1.9)	0	5 (5.2)	0	6 (6.5)	0	1 (7.1)	0	13 (4.8)	0	2 (6.7)	0	2 (6.7)	0	4 (6.7)	0
骨痛	0	0	0	0	6 (6.2)	0	3 (3.2)	0	1 (7.1)	0	10 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0

表 76 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群 (15 例)		40 mg 群 (52 例)		80 mg 群 (97 例)		160 mg 群 (93 例)		240 mg 群 (14 例)		合計 (271 例)		80 mg 群 (30 例)		160 mg 群 (30 例)		合計 (60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
側腹部痛	2 (13.3)	1 (6.7)	4 (7.7)	0	2 (2.1)	0	0	0	0	0	8 (3.0)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
頚部痛	1 (6.7)	0	1 (1.9)	0	4 (4.1)	0	2 (2.2)	0	0	0	8 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
筋力低下	0	0	2 (3.8)	1 (1.9)	1 (1.0)	0	0	0	1 (7.1)	0	4 (1.5)	1 (0.4)	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
変形性関節症	0	0	0	0	2 (2.1)	0	1 (1.1)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
関節炎	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
滑液包炎	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
関節周囲炎	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (1.1)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格不快感	1 (6.7)	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0	2 (3.3)	0
四肢不快感	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
脊椎痛	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (14.3)	1 (7.1)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
尾骨痛	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
外骨腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
鼡径部痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
関節腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 76 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(52 例)		(97 例)		(93 例)		(14 例)		(271 例)		(30 例)		(30 例)		(60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
筋萎縮	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
筋肉内出血	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
足底筋膜炎	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
リウマチ性多発筋痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
変形性脊椎症	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
滑液嚢腫	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
顎関節症候群	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
腱炎	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
関節可動域低下	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
筋緊張	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
椎間板突出	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
椎間板変性症	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
筋拘縮	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 76 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(52 例)		(97 例)		(93 例)		(14 例)		(271 例)		(30 例)		(30 例)		(60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
腱痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
高クレアチン血症	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
肋軟骨炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
骨粗鬆症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
代謝および栄養障害	5 (33.3)	1 (6.7)	17 (32.7)	3 (5.8)	46 (47.4)	6 (6.2)	36 (38.7)	4 (4.3)	5 (35.7)	1 (7.1)	109 (40.2)	15 (5.5)	12 (40.0)	1 (3.3)	12 (40.0)	0	24 (40.0)	1 (1.7)
食欲減退	5 (33.3)	0	10 (19.2)	0	29 (29.9)	3 (3.1)	23 (24.7)	0	3 (21.4)	1 (7.1)	70 (25.8)	4 (1.5)	8 (26.7)	0	7 (23.3)	0	15 (25.0)	0
低ナトリウム血症	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	7 (7.2)	1 (1.0)	5 (5.4)	0	0	0	13 (4.8)	2 (0.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (6.7)	0	3 (5.0)	1 (1.7)
低アルブミン血症	0	0	3 (5.8)	2 (3.8)	6 (6.2)	0	3 (3.2)	1 (1.1)	0	0	12 (4.4)	3 (1.1)	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0	2 (3.3)	0
高血糖	0	0	2 (3.8)	0	4 (4.1)	0	2 (2.2)	0	0	0	8 (3.0)	0	1 (3.3)	0	2 (6.7)	0	3 (5.0)	0
高カリウム血症	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (1.9)	0	5 (5.2)	1 (1.0)	0	0	1 (7.1)	0	8 (3.0)	2 (0.7)	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
低カルシウム血症	0	0	1 (1.9)	0	2 (2.1)	0	5 (5.4)	0	0	0	8 (3.0)	0	2 (6.7)	0	1 (3.3)	0	3 (5.0)	0

表 76 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(52 例)		(97 例)		(93 例)		(14 例)		(271 例)		(30 例)		(30 例)		(60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
低カリウム血症	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0	5 (5.4)	1 (1.1)	1 (7.1)	0	8 (3.0)	1 (0.4)	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
脱水	0	0	1 (1.9)	0	2 (2.1)	0	4 (4.3)	1 (1.1)	0	0	7 (2.6)	1 (0.4)	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0	2 (3.3)	0
低マグネシウム血症	0	0	2 (3.8)	0	2 (2.1)	0	2 (2.2)	0	0	0	6 (2.2)	0	0	0	0	0	0	0
高コレステロール血症	0	0	1 (1.9)	0	2 (2.1)	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
低リン酸血症	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
低血糖症	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.1)	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
高リパーゼ血症	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (1.1)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
糖尿病	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
体液貯留	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
高カルシウム血症	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
高トリグリセリド血症	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
ビタミンD欠乏	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 76 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(52 例)		(97 例)		(93 例)		(14 例)		(271 例)		(30 例)		(30 例)		(60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
悪液質	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
高尿酸血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
低蛋白血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
神経系障害	1 (6.7)	0	24 (46.2)	1 (1.9)	28 (28.9)	4 (4.1)	39 (41.9)	1 (1.1)	5 (35.7)	2 (14.3)	97 (35.8)	8 (3.0)	11 (36.7)	1 (3.3)	16 (53.3)	0	27 (45.0)	1 (1.7)
頭痛	0	0	8 (15.4)	0	9 (9.3)	0	13 (14.0)	0	1 (7.1)	0	31 (11.4)	0	3 (10.0)	0	2 (6.7)	0	5 (8.3)	0
浮動性めまい	0	0	7 (13.5)	0	6 (6.2)	0	10 (10.8)	0	2 (14.3)	0	25 (9.2)	0	1 (3.3)	0	4 (13.3)	0	5 (8.3)	0
味覚異常	1 (6.7)	0	1 (1.9)	0	2 (2.1)	0	10 (10.8)	0	1 (7.1)	0	15 (5.5)	0	2 (6.7)	0	8 (26.7)	0	10 (16.7)	0
錯感覚	0	0	1 (1.9)	0	2 (2.1)	0	3 (3.2)	0	1 (7.1)	0	7 (2.6)	0	1 (3.3)	0	2 (6.7)	0	3 (5.0)	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (1.9)	0	2 (2.1)	0	4 (4.3)	0	0	0	7 (2.6)	0	2 (6.7)	0	0	0	2 (3.3)	0
末梢性ニューロパチー	0	0	2 (3.8)	0	3 (3.1)	0	0	0	0	0	5 (1.8)	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0

表 76 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群 (15 例)		40 mg 群 (52 例)		80 mg 群 (97 例)		160 mg 群 (93 例)		240 mg 群 (14 例)		合計 (271 例)		80 mg 群 (30 例)		160 mg 群 (30 例)		合計 (60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
痙攣 [a]	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (2.1)	1 (1.0)	1 (1.1)	0	0	0	4 (1.5)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	1 (1.9)	0	0	0	3 (3.2)	0	0	0	4 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
失語症	0	0	1 (1.9)	0	2 (2.1)	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
神経痛	0	0	0	0	2 (2.1)	0	1 (1.1)	0	0	0	3 (1.1)	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (1.1)	0	1 (7.1)	0	3 (1.1)	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
小脳症候群	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
注意力障害	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
構語障害	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (1.1)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
頭部不快感	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
嗜眠	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (1.1)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
記憶障害	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (1.1)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
嗅覚錯誤	0	0	0	0	0	0	2 (2.2)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
痙攣発作	0	0	0	0	0	0	2 (2.2)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0

表 76 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群 (15 例)		40 mg 群 (52 例)		80 mg 群 (97 例)		160 mg 群 (93 例)		240 mg 群 (14 例)		合計 (271 例)		80 mg 群 (30 例)		160 mg 群 (30 例)		合計 (60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
失神	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
振戦	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
虚血性脳卒中	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
健忘	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
運動失調	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
脳出血	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
脳虚血	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
脳血管発作	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
よだれ	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
ジスキネジア	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
塞栓性脳卒中	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
脳症	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
半盲	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
頭蓋内圧上昇	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 76　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(52 例)		(97 例)		(93 例)		(14 例)		(271 例)		(30 例)		(30 例)		(60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
意識消失	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
精神的機能障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
片頭痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
前兆を伴う片頭痛	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
筋痙直	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
脊髄症	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
ヘルペス後神経痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
老年認知症	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
傾眠	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
緊張性頭痛	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
上位運動ニューロンの病変	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 76 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(52 例)		(97 例)		(93 例)		(14 例)		(271 例)		(30 例)		(30 例)		(60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
声帯麻痺	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
脳浮腫	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
ラクナ梗塞	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
脳神経障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
部分発作	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
脳嚢胞	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
脳損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
味覚減退	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
神経系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (6.7)	1 (3.3)	0	0	2 (3.3)	1 (1.7)
くも膜下出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
認知障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
顔面神経障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0

表 76 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(52 例)		(97 例)		(93 例)		(14 例)		(271 例)		(30 例)		(30 例)		(60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
臨床検査	1 (6.7)	0	16 (30.8)	4 (7.7)	38 (39.2)	7 (7.2)	33 (35.5)	9 (9.7)	6 (42.9)	1 (7.1)	94 (34.7)	21 (7.7)	11 (36.7)	3 (10.0)	17 (56.7)	4 (13.3)	28 (46.7)	7 (11.7)
血小板数減少	1 (6.7)	0	3 (5.8)	0	9 (9.3)	0	9 (9.7)	1 (1.1)	2 (14.3)	0	24 (8.9)	1 (0.4)	3 (10.0)	0	5 (16.7)	0	8 (13.3)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (3.8)	1 (1.9)	8 (8.2)	2 (2.1)	7 (7.5)	1 (1.1)	2 (14.3)	0	19 (7.0)	4 (1.5)	2 (6.7)	0	5 (16.7)	1 (3.3)	7 (11.7)	1 (1.7)
体重減少	0	0	4 (7.7)	0	4 (4.1)	0	8 (8.6)	0	3 (21.4)	0	19 (7.0)	0	4 (13.3)	0	9 (30.0)	0	13 (21.7)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (3.8)	0	6 (6.2)	1 (1.0)	7 (7.5)	1 (1.1)	1 (7.1)	0	16 (5.9)	2 (0.7)	2 (6.7)	1 (3.3)	4 (13.3)	1 (3.3)	6 (10.0)	2 (3.3)
好中球数減少	0	0	2 (3.8)	0	7 (7.2)	1 (1.0)	6 (6.5)	4 (4.3)	1 (7.1)	0	16 (5.9)	5 (1.8)	1 (3.3)	0	4 (13.3)	1 (3.3)	5 (8.3)	1 (1.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	3 (5.8)	0	5 (5.2)	1 (1.0)	3 (3.2)	0	0	0	11 (4.1)	1 (0.4)	0	0	3 (10.0)	0	3 (5.0)	0
血中クレアチニン増加	0	0	1 (1.9)	0	4 (4.1)	0	4 (4.3)	0	1 (7.1)	0	10 (3.7)	0	1 (3.3)	0	2 (6.7)	0	3 (5.0)	0

表 76 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群 (15 例)		40 mg 群 (52 例)		80 mg 群 (97 例)		160 mg 群 (93 例)		240 mg 群 (14 例)		合計 (271 例)		80 mg 群 (30 例)		160 mg 群 (30 例)		合計 (60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
心電図ＱＴ延長	0	0	1 (1.9)	0	3 (3.1)	1 (1.0)	4 (4.3)	0	1 (7.1)	0	9 (3.3)	1 (0.4)	2 (6.7)	0	3 (10.0)	0	5 (8.3)	0
白血球数減少	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	7 (7.5)	3 (3.2)	0	0	8 (3.0)	4 (1.5)	3 (10.0)	1 (3.3)	7 (23.3)	0	10 (16.7)	1 (1.7)
リンパ球数減少	0	0	0	0	2 (2.1)	1 (1.0)	4 (4.3)	2 (2.2)	1 (7.1)	1 (7.1)	7 (2.6)	4 (1.5)	1 (3.3)	0	2 (6.7)	2 (6.7)	3 (5.0)	2 (3.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	4 (4.1)	1 (1.0)	1 (1.1)	0	1 (7.1)	0	6 (2.2)	1 (0.4)	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
呼吸音異常	0	0	3 (5.8)	0	2 (2.1)	0	0	0	0	0	5 (1.8)	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
アミラーゼ増加	0	0	0	0	1 (1.0)	0	2 (2.2)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	2 (2.1)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
血中リン減少	0	0	2 (3.8)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)

表 76　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(52 例)		(97 例)		(93 例)		(14 例)		(271 例)		(30 例)		(30 例)		(60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
血中コレステロール増加	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
血中尿素増加	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
心電図ＱＴ間隔	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
国際標準比増加	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
リパーゼ増加	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
血中ミオグロビン増加	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
頚静脈圧上昇	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
体重増加	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
トロポニンＩ増加	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0

表 76　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(52 例)		(97 例)		(93 例)		(14 例)		(271 例)		(30 例)		(30 例)		(60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
心電図ＱＴ間隔異常	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
心電図ＱＴ短縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
尿中ブドウ糖	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
肺の理学的検査異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
血液およびリンパ系障害	2 (13.3)	1 (6.7)	9 (17.3)	1 (1.9)	30 (30.9)	7 (7.2)	25 (26.9)	7 (7.5)	1 (7.1)	0	67 (24.7)	16 (5.9)	10 (33.3)	3 (10.0)	5 (16.7)	0	15 (25.0)	3 (5.0)
貧血	1 (6.7)	0	6 (11.5)	1 (1.9)	14 (14.4)	4 (4.1)	15 (16.1)	3 (3.2)	0	0	36 (13.3)	8 (3.0)	5 (16.7)	0	4 (13.3)	0	9 (15.0)	0
血小板減少症	0	0	2 (3.8)	0	6 (6.2)	0	11 (11.8)	1 (1.1)	1 (7.1)	0	20 (7.4)	1 (0.4)	7 (23.3)	1 (3.3)	0	0	7 (11.7)	1 (1.7)
好中球減少症	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (1.9)	0	4 (4.1)	0	6 (6.5)	2 (2.2)	0	0	12 (4.4)	3 (1.1)	3 (10.0)	2 (6.7)	0	0	3 (5.0)	2 (3.3)

表 76 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(52 例)		(97 例)		(93 例)		(14 例)		(271 例)		(30 例)		(30 例)		(60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
白血球減少症	0	0	0	0	4 (4.1)	1 (1.0)	6 (6.5)	1 (1.1)	0	0	10 (3.7)	2 (0.7)	3 (10.0)	0	1 (3.3)	0	4 (6.7)	0
リンパ球減少症	0	0	0	0	3 (3.1)	0	3 (3.2)	1 (1.1)	0	0	6 (2.2)	1 (0.4)	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	2 (2.1)	0	1 (1.1)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	2 (2.1)	2 (2.1)	0	0	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
凝血異常	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
顆粒球減少症	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
内出血発生の増加傾向	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
白血球増加症	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
正色素性正球性貧血	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
汎血球減少症	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
赤血球増加症	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 76 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(52 例)		(97 例)		(93 例)		(14 例)		(271 例)		(30 例)		(30 例)		(60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
眼障害	3 (20.0)	0	7 (13.5)	0	13 (13.4)	0	26 (28.0)	1 (1.1)	2 (14.3)	0	51 (18.8)	1 (0.4)	10 (33.3)	1 (3.3)	12 (40.0)	0	22 (36.7)	1 (1.7)
眼乾燥	0	0	2 (3.8)	0	8 (8.2)	0	9 (9.7)	0	1 (7.1)	0	20 (7.4)	0	3 (10.0)	0	4 (13.3)	0	7 (11.7)	0
眼瞼炎	0	0	1 (1.9)	0	2 (2.1)	0	2 (2.2)	0	0	0	5 (1.8)	0	0	0	3 (10.0)	0	3 (5.0)	0
白内障	0	0	2 (3.8)	0	0	0	3 (3.2)	1 (1.1)	0	0	5 (1.8)	1 (0.4)	2 (6.7)	0	0	0	2 (3.3)	0
硝子体浮遊物	0	0	0	0	1 (1.0)	0	3 (3.2)	0	0	0	4 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
結膜出血	0	0	0	0	1 (1.0)	0	2 (2.2)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
眼痛	0	0	0	0	1 (1.0)	0	2 (2.2)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
霧視	0	0	0	0	0	0	2 (2.2)	0	1 (7.1)	0	3 (1.1)	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
視力低下	0	0	0	0	1 (1.0)	0	2 (2.2)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	2 (6.7)	0	2 (3.3)	0
眼瞼浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (7.1)	0	2 (0.7)	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
流涙増加	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
視力障害	0	0	2 (3.8)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0	2 (3.3)	0
変視症	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0

表 76　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(52 例)		(97 例)		(93 例)		(14 例)		(271 例)		(30 例)		(30 例)		(60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
眼精疲労	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼痙攣	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
複視	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
眼脂	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	2 (6.7)	0	2 (3.3)	0
眼刺激	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
眼部腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	2 (6.7)	0	2 (3.3)	0
緑内障	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
虹彩毛様体炎	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
眼充血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
眼窩周囲浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
網膜剥離	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
睫毛乱生	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
眼球乾燥症	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 76 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(52 例)		(97 例)		(93 例)		(14 例)		(271 例)		(30 例)		(30 例)		(60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
結膜充血	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
眼球浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
眼そう痒症	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
眼瞼障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
角膜びらん	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0	1 (1.7)	1 (1.7)
角膜症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
光視症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
眼部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
精神障害	2 (13.3)	0	9 (17.3)	2 (3.8)	18 (18.6)	3 (3.1)	20 (21.5)	1 (1.1)	2 (14.3)	0	51 (18.8)	6 (2.2)	5 (16.7)	0	4 (13.3)	1 (3.3)	9 (15.0)	1 (1.7)
不眠症	1 (6.7)	0	7 (13.5)	1 (1.9)	11 (11.3)	0	8 (8.6)	0	1 (7.1)	0	28 (10.3)	1 (0.4)	5 (16.7)	0	2 (6.7)	0	7 (11.7)	0
不安	0	0	3 (5.8)	0	4 (4.1)	1 (1.0)	3 (3.2)	0	1 (7.1)	0	11 (4.1)	1 (0.4)	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0

表 76 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(52 例)		(97 例)		(93 例)		(14 例)		(271 例)		(30 例)		(30 例)		(60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
うつ病	1 (6.7)	0	2 (3.8)	1 (1.9)	5 (5.2)	0	3 (3.2)	0	0	0	11 (4.1)	1 (0.4)	0	0	2 (6.7)	1 (3.3)	2 (3.3)	1 (1.7)
抑うつ気分	0	0	0	0	1 (1.0)	0	3 (3.2)	0	0	0	4 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
激越	0	0	0	0	0	0	2 (2.2)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
錯乱状態	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
易刺激性	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
妄想	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
幻覚	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
睡眠障害	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
自殺念慮	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
自殺企図	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
精神状態変化	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
食物嫌悪	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 76 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(52 例)		(97 例)		(93 例)		(14 例)		(271 例)		(30 例)		(30 例)		(60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
腎および尿路障害	0	0	8 (15.4)	1 (1.9)	16 (16.5)	3 (3.1)	7 (7.5)	0	1 (7.1)	0	32 (11.8)	4 (1.5)	2 (6.7)	0	2 (6.7)	0	4 (6.7)	0
尿閉	0	0	0	0	4 (4.1)	0	2 (2.2)	0	0	0	6 (2.2)	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
血尿	0	0	3 (5.8)	0	2 (2.1)	0	0	0	0	0	5 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
排尿困難	0	0	1 (1.9)	0	2 (2.1)	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
腎結石症	0	0	1 (1.9)	0	2 (2.1)	1 (1.0)	0	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
腎不全	0	0	0	0	2 (2.1)	1 (1.0)	1 (1.1)	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
高窒素血症	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
夜間頻尿	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
蛋白尿	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (7.1)	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
腎臓痛	0	0	0	0	2 (2.1)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
水腎症	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
排尿異常	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
頻尿	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 76 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(52 例)		(97 例)		(93 例)		(14 例)		(271 例)		(30 例)		(30 例)		(60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
腎嚢胞	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
急性腎不全	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
慢性腎不全	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
尿失禁	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
膀胱痙縮	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
腎機能障害	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
慢性腎臓病	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
急性腎不全	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
下部尿路症状	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
緊張性膀胱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
血管障害	1 (6.7)	0	6 (11.5)	2 (3.8)	12 (12.4)	3 (3.1)	12 (12.9)	1 (1.1)	1 (7.1)	0	32 (11.8)	6 (2.2)	4 (13.3)	0	7 (23.3)	2 (6.7)	11 (18.3)	2 (3.3)
深部静脈血栓症	1 (6.7)	0	3 (5.8)	1 (1.9)	1 (1.0)	0	4 (4.3)	0	0	0	9 (3.3)	1 (0.4)	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
高血圧	0	0	1 (1.9)	0	4 (4.1)	1 (1.0)	2 (2.2)	0	0	0	7 (2.6)	1 (0.4)	1 (3.3)	0	3 (10.0)	1 (3.3)	4 (6.7)	1 (1.7)

表 76 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(52 例)		(97 例)		(93 例)		(14 例)		(271 例)		(30 例)		(30 例)		(60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
ほてり	0	0	0	0	1 (1.0)	0	3 (3.2)	0	1 (7.1)	0	5 (1.8)	0	1 (3.3)	0	2 (6.7)	0	3 (5.0)	0
潮紅	0	0	0	0	2 (2.1)	0	1 (1.1)	0	0	0	3 (1.1)	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
低血圧	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.1)	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
塞栓症	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
紅痛症	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
蒼白	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
末梢性虚血	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
静脈炎	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
静脈血栓症	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
静脈出血	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
末梢動脈血栓症	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
頚静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (1.7)	1 (1.7)

表 76 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(52 例)		(97 例)		(93 例)		(14 例)		(271 例)		(30 例)		(30 例)		(60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
傷害、中毒および処置合併症	1 (6.7)	0	5 (9.6)	0	15 (15.5)	2 (2.1)	7 (7.5)	1 (1.1)	3 (21.4)	1 (7.1)	31 (11.4)	4 (1.5)	3 (10.0)	1 (3.3)	3 (10.0)	1 (3.3)	6 (10.0)	2 (3.3)
転倒	0	0	0	0	2 (2.1)	0	3 (3.2)	0	0	0	5 (1.8)	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
外傷性骨折	0	0	1 (1.9)	0	2 (2.1)	1 (1.0)	2 (2.2)	0	0	0	5 (1.8)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
挫傷	0	0	2 (3.8)	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (7.1)	0	4 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
創傷	0	0	0	0	2 (2.1)	0	1 (1.1)	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
処置による疼痛	0	0	1 (1.9)	0	2 (2.1)	0	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0
節足動物咬傷	0	0	0	0	2 (2.1)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
四肢損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (14.3)	0	2 (0.7)	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
放射線壊死	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (1.1)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
角膜擦過傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
足骨折	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
頭部損傷	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
裂傷	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 76 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群 (15 例)		40 mg 群 (52 例)		80 mg 群 (97 例)		160 mg 群 (93 例)		240 mg 群 (14 例)		合計 (271 例)		80 mg 群 (30 例)		160 mg 群 (30 例)		合計 (60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
過量投与	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
放射線性肺臓炎	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
脊椎骨折	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
皮下血腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
ワクチン接種合併症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
擦過傷	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
胸椎骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
肉離れ	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
熱傷	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
創合併症	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
口唇損傷	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
陰茎損傷	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
眼窩周囲出血	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
造影剤反応	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0

表 76 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群 (15 例)		40 mg 群 (52 例)		80 mg 群 (97 例)		160 mg 群 (93 例)		240 mg 群 (14 例)		合計 (271 例)		80 mg 群 (30 例)		160 mg 群 (30 例)		合計 (60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
硬膜下血腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)	2 (3.3)
椎弓切除後症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
耳および迷路障害	1 (6.7)	0	5 (9.6)	2 (3.8)	2 (2.1)	0	8 (8.6)	0	1 (7.1)	0	17 (6.3)	2 (0.7)	3 (10.0)	0	3 (10.0)	0	6 (10.0)	0
耳鳴	0	0	0	0	0	0	3 (3.2)	0	1 (7.1)	0	4 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
聴力低下	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0	2 (2.2)	0	0	0	4 (1.5)	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
聴覚障害	1 (6.7)	0	2 (3.8)	2 (3.8)	0	0	0	0	0	0	3 (1.1)	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0
難聴	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (1.1)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
耳痛	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	2 (0.7)	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0	2 (3.3)	0
回転性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0	2 (3.3)	0
前庭障害	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
耳垢栓塞	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
耳そう痒症	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
中耳の炎症	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
中耳滲出液	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0

表 76 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(52 例)		(97 例)		(93 例)		(14 例)		(271 例)		(30 例)		(30 例)		(60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
生殖系および乳房障害	1 (6.7)	0	6 (11.5)	1 (1.9)	3 (3.1)	0	6 (6.5)	0	1 (7.1)	0	17 (6.3)	1 (0.4)	3 (10.0)	0	1 (3.3)	0	4 (6.7)	0
良性前立腺肥大症	1 (6.7)	0	2 (3.8)	1 (1.9)	1 (1.0)	0	2 (2.2)	0	0	0	6 (2.2)	1 (0.4)	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
腟出血	0	0	2 (3.8)	0	1 (1.0)	0	0	0	1 (7.1)	0	4 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
性交困難	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
月経過多	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
不規則月経	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
不正子宮出血	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
骨盤痛	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
前立腺炎	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
腟潰瘍	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
外陰腟乾燥	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
子宮留水症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
勃起不全	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
乳房腫瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0

表 76　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(52 例)		(97 例)		(93 例)		(14 例)		(271 例)		(30 例)		(30 例)		(60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
月経障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
卵巣嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
腺筋症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
心臓障害	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	7 (7.2)	2 (2.1)	4 (4.3)	2 (2.2)	2 (14.3)	1 (7.1)	14 (5.2)	6 (2.2)	2 (6.7)	0	3 (10.0)	1 (3.3)	5 (8.3)	1 (1.7)
心房細動	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.2)	0	1 (7.1)	0	4 (1.5)	1 (0.4)	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
うっ血性心不全	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
心筋梗塞	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
上室性頻脈	0	0	0	0	2 (2.1)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
頻脈	0	0	0	0	2 (2.1)	0	0	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (1.7)	1 (1.7)
徐脈	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
急性心不全	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0

表 76　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(52 例)		(97 例)		(93 例)		(14 例)		(271 例)		(30 例)		(30 例)		(60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
心筋虚血	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
動悸	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (3.3)	0	2 (6.7)	0	3 (5.0)	0
心嚢液貯留	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
上室性期外収縮	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
無脈性電気活動	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
ストレス心筋症	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
第一度房室ブロック	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (6.7)	0	1 (1.9)	0	2 (2.1)	1 (1.0)	6 (6.5)	0	0	0	10 (3.7)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
腫瘍疼痛	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.2)	0	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
転移部痛	0	0	0	0	0	0	2 (2.2)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
癌疼痛	1 (6.7)	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
悪性黒色腫	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 76 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群 (15 例)		40 mg 群 (52 例)		80 mg 群 (97 例)		160 mg 群 (93 例)		240 mg 群 (14 例)		合計 (271 例)		80 mg 群 (30 例)		160 mg 群 (30 例)		合計 (60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
子宮平滑筋腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
前立腺癌	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	2 (3.8)	0	3 (3.1)	2 (2.1)	2 (2.2)	2 (2.2)	0	0	7 (2.6)	4 (1.5)	3 (10.0)	0	0	0	3 (5.0)	0
胆管炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
胆嚢炎	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
胆石症	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (3.3)	0	0	0	1 (1.7)	0
肝炎	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
肝腫大	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
黄疸	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
高ビリルビン血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (6.7)	0	0	0	2 (3.3)	0
免疫系障害	0	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (2.2)	0	0	0	4 (1.5)	0	0	0	2 (6.7)	1 (3.3)	2 (3.3)	1 (1.7)

表 76　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群 (15 例)		40 mg 群 (52 例)		80 mg 群 (97 例)		160 mg 群 (93 例)		240 mg 群 (14 例)		合計 (271 例)		80 mg 群 (30 例)		160 mg 群 (30 例)		合計 (60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
造影剤アレルギー	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (1.1)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)	0
動物アレルギー	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
過敏症	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (1.7)	1 (1.7)
内分泌障害	1 (6.7)	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
副腎機能不全	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

[a] MedDRA/J ver.17.1

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 77　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(0 例)		(2 例)		(7 例)		(9 例)		(0 例)		(18 例)		(7 例)		(8 例)		(15 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
有害事象	0	0	2 (100.0)	0	7 (100.0)	5 (71.4)	9 (100.0)	4 (44.4)	0	0	18 (100.0)	9 (50.0)	7 (100.0)	3 (42.9)	8 (100.0)	6 (75.0)	15 (100.0)	9 (60.0)
胃腸障害	0	0	2 (100.0)	0	6 (85.7)	0	9 (100.0)	0	0	0	17 (94.4)	0	5 (71.4)	0	8 (100.0)	0	13 (86.7)	0
下痢	0	0	1 (50.0)	0	5 (71.4)	0	9 (100.0)	0	0	0	15 (83.3)	0	4 (57.1)	0	6 (75.0)	0	10 (66.7)	0
口内炎	0	0	0	0	2 (28.6)	0	7 (77.8)	0	0	0	9 (50.0)	0	4 (57.1)	0	6 (75.0)	0	10 (66.7)	0
悪心	0	0	0	0	3 (42.9)	0	5 (55.6)	0	0	0	8 (44.4)	0	1 (14.3)	0	2 (25.0)	0	3 (20.0)	0
便秘	0	0	2 (100.0)	0	2 (28.6)	0	1 (11.1)	0	0	0	5 (27.8)	0	1 (14.3)	0	3 (37.5)	0	4 (26.7)	0
嘔吐	0	0	0	0	3 (42.9)	0	1 (11.1)	0	0	0	4 (22.2)	0	1 (14.3)	0	1 (12.5)	0	2 (13.3)	0
痔核	0	0	0	0	3 (42.9)	0	0	0	0	0	3 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0

表 77　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(0 例)		(2 例)		(7 例)		(9 例)		(0 例)		(18 例)		(7 例)		(8 例)		(15 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
口内乾燥	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (11.1)	0	0	0	2 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0
腹部不快感	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0
腹痛	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.7)	0
口唇炎	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.7)	0
メレナ	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0
肛門周囲痛	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (12.5)	0	2 (13.3)	0
慢性胃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.7)	0

表 77 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(0 例)		(2 例)		(7 例)		(9 例)		(0 例)		(18 例)		(7 例)		(8 例)		(15 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
胃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (42.9)	0	0	0	3 (20.0)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (25.0)	0	2 (13.3)	0
食道痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
小腸潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.7)	0
大腸ポリープ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	6 (85.7)	0	9 (100.0)	0	0	0	15 (83.3)	0	7 (100.0)	0	8 (100.0)	0	15 (100.0)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	2 (28.6)	0	6 (66.7)	0	0	0	8 (44.4)	0	2 (28.6)	0	7 (87.5)	0	9 (60.0)	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	1 (14.3)	0	4 (44.4)	0	0	0	5 (27.8)	0	5 (71.4)	0	7 (87.5)	0	12 (80.0)	0

表 77　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(0 例)		(2 例)		(7 例)		(9 例)		(0 例)		(18 例)		(7 例)		(8 例)		(15 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
発疹	0	0	0	0	2 (28.6)	0	2 (22.2)	0	0	0	4 (22.2)	0	3 (42.9)	0	0	0	3 (20.0)	0
脱毛症	0	0	0	0	1 (14.3)	0	2 (22.2)	0	0	0	3 (16.7)	0	1 (14.3)	0	1 (12.5)	0	2 (13.3)	0
そう痒症	0	0	0	0	0	0	3 (33.3)	0	0	0	3 (16.7)	0	2 (28.6)	0	1 (12.5)	0	3 (20.0)	0
皮膚亀裂	0	0	0	0	2 (28.6)	0	1 (11.1)	0	0	0	3 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
ざ瘡	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (11.1)	0	0	0	2 (11.1)	0	1 (14.3)	0	1 (12.5)	0	2 (13.3)	0
紫斑	0	0	0	0	0	0	2 (22.2)	0	0	0	2 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0
嵌入爪	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0

表 77 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(0 例)		(2 例)		(7 例)		(9 例)		(0 例)		(18 例)		(7 例)		(8 例)		(15 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
蕁麻疹	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
爪甲脱落症	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.7)	0
湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
爪の障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
皮膚疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (28.6)	0	1 (12.5)	0	3 (20.0)	0

表 77 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(0 例)		(2 例)		(7 例)		(9 例)		(0 例)		(18 例)		(7 例)		(8 例)		(15 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (12.5)	0	2 (13.3)	0
皮膚色素過剰	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.7)	0
皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.7)	0
爪線状隆起	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.7)	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	5 (71.4)	2 (28.6)	8 (88.9)	3 (33.3)	0	0	13 (72.2)	5 (27.8)	3 (42.9)	0	8 (100.0)	2 (25.0)	11 (73.3)	2 (13.3)
爪囲炎	0	0	0	0	4 (57.1)	1 (14.3)	7 (77.8)	2 (22.2)	0	0	11 (61.1)	3 (16.7)	2 (28.6)	0	7 (87.5)	2 (25.0)	9 (60.0)	2 (13.3)
歯肉炎	0	0	0	0	0	0	2 (22.2)	0	0	0	2 (11.1)	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
鼻咽頭炎	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (11.1)	0	0	0	2 (11.1)	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (6.7)	0

表 77 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(0 例)		(2 例)		(7 例)		(9 例)		(0 例)		(18 例)		(7 例)		(8 例)		(15 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
虫垂炎	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0
気管支炎	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (14.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
結膜炎	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	4 (50.0)	0	4 (26.7)	0
毛包炎	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0
肺炎	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス感染	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0

表 77　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(0 例)		(2 例)		(7 例)		(9 例)		(0 例)		(18 例)		(7 例)		(8 例)		(15 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
肺感染	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
膀胱炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (25.0)	0	2 (13.3)	0
膿炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.7)	0
上気道感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	3 (37.5)	0	4 (26.7)	0
白癬感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.7)	0
臨床検査	0	0	0	0	4 (57.1)	1 (14.3)	5 (55.6)	3 (33.3)	0	0	9 (50.0)	4 (22.2)	5 (71.4)	2 (28.6)	8 (100.0)	3 (37.5)	13 (86.7)	5 (33.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	2 (28.6)	0	4 (44.4)	0	0	0	6 (33.3)	0	1 (14.3)	0	2 (25.0)	0	3 (20.0)	0

表 77　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(0 例)		(2 例)		(7 例)		(9 例)		(0 例)		(18 例)		(7 例)		(8 例)		(15 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	2 (28.6)	0	3 (33.3)	0	0	0	5 (27.8)	0	1 (14.3)	0	2 (25.0)	0	3 (20.0)	0
心電図ＱＴ延長	0	0	0	0	2 (28.6)	0	2 (22.2)	0	0	0	4 (22.2)	0	1 (14.3)	0	2 (25.0)	0	3 (20.0)	0
リンパ球数減少	0	0	0	0	0	0	3 (33.3)	2 (22.2)	0	0	3 (16.7)	2 (11.1)	1 (14.3)	0	2 (25.0)	2 (25.0)	3 (20.0)	2 (13.3)
白血球数減少	0	0	0	0	0	0	3 (33.3)	2 (22.2)	0	0	3 (16.7)	2 (11.1)	3 (42.9)	1 (14.3)	6 (75.0)	0	9 (60.0)	1 (6.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (11.1)	0	0	0	2 (11.1)	1 (5.6)	1 (14.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
血小板数減少	0	0	0	0	0	0	2 (22.2)	0	0	0	2 (11.1)	0	1 (14.3)	0	3 (37.5)	0	4 (26.7)	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0

表 77 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(0 例)		(2 例)		(7 例)		(9 例)		(0 例)		(18 例)		(7 例)		(8 例)		(15 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
好中球数減少	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (14.3)	0	3 (37.5)	1 (12.5)	4 (26.7)	1 (6.7)
体重減少	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (5.6)	0	2 (28.6)	0	6 (75.0)	0	8 (53.3)	0
体重増加	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.7)	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
尿中ブドウ糖	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.7)	0

表 77　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(0 例)		(2 例)		(7 例)		(9 例)		(0 例)		(18 例)		(7 例)		(8 例)		(15 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
代謝および栄養障害	0	0	0	0	4 (57.1)	1 (14.3)	5 (55.6)	0	0	0	9 (50.0)	1 (5.6)	4 (57.1)	0	6 (75.0)	0	10 (66.7)	0
食欲減退	0	0	0	0	3 (42.9)	1 (14.3)	3 (33.3)	0	0	0	6 (33.3)	1 (5.6)	2 (28.6)	0	3 (37.5)	0	5 (33.3)	0
低カルシウム血症	0	0	0	0	1 (14.3)	0	2 (22.2)	0	0	0	3 (16.7)	0	2 (28.6)	0	1 (12.5)	0	3 (20.0)	0
高コレステロール血症	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0
脱水	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.7)	0
高尿酸血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.7)	0
低アルブミン血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
低ナトリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.7)	0

表 77　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(0 例)		(2 例)		(7 例)		(9 例)		(0 例)		(18 例)		(7 例)		(8 例)		(15 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
低蛋白血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (50.0)	0	3 (42.9)	0	4 (44.4)	0	0	0	8 (44.4)	0	5 (71.4)	0	4 (50.0)	0	9 (60.0)	0
発熱	0	0	0	0	2 (28.6)	0	3 (33.3)	0	0	0	5 (27.8)	0	1 (14.3)	0	2 (25.0)	0	3 (20.0)	0
疲労	0	0	1 (50.0)	0	1 (14.3)	0	2 (22.2)	0	0	0	4 (22.2)	0	2 (28.6)	0	2 (25.0)	0	4 (26.7)	0
倦怠感	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.7)	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0
悪寒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
粘膜乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.7)	0

表 77 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(0 例)		(2 例)		(7 例)		(9 例)		(0 例)		(18 例)		(7 例)		(8 例)		(15 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
粘膜障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	5 (71.4)	2 (28.6)	3 (33.3)	0	0	0	8 (44.4)	2 (11.1)	5 (71.4)	0	3 (37.5)	0	8 (53.3)	0
咳嗽	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (11.1)	0	0	0	2 (11.1)	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
肺臓炎	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (11.1)	0	0	0	2 (11.1)	1 (5.6)	2 (28.6)	0	0	0	2 (13.3)	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0	2 (22.2)	0	0	0	2 (11.1)	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
鼻出血	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	2 (25.0)	0	2 (13.3)	0
鼻の炎症	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0
肺塞栓症	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0

表 77　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(0 例)		(2 例)		(7 例)		(9 例)		(0 例)		(18 例)		(7 例)		(8 例)		(15 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
肺出血	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
しゃっくり	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
鼻乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.7)	0
気胸	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
咽頭の炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.7)	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	3 (42.9)	1 (14.3)	4 (44.4)	3 (33.3)	0	0	7 (38.9)	4 (22.2)	5 (71.4)	3 (42.9)	4 (50.0)	0	9 (60.0)	3 (20.0)

表 77　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(0 例)		(2 例)		(7 例)		(9 例)		(0 例)		(18 例)		(7 例)		(8 例)		(15 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
好中球減少症	0	0	0	0	2 (28.6)	0	3 (33.3)	2 (22.2)	0	0	5 (27.8)	2 (11.1)	3 (42.9)	2 (28.6)	0	0	3 (20.0)	2 (13.3)
血小板減少症	0	0	0	0	0	0	4 (44.4)	0	0	0	4 (22.2)	0	5 (71.4)	1 (14.3)	0	0	5 (33.3)	1 (6.7)
白血球減少症	0	0	0	0	2 (28.6)	1 (14.3)	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	3 (16.7)	2 (11.1)	2 (28.6)	0	1 (12.5)	0	3 (20.0)	0
貧血	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (5.6)	0	3 (42.9)	0	3 (37.5)	0	6 (40.0)	0
リンパ球減少症	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (14.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
神経系障害	0	0	0	0	0	0	7 (77.8)	0	0	0	7 (38.9)	0	4 (57.1)	0	7 (87.5)	0	11 (73.3)	0
味覚異常	0	0	0	0	0	0	3 (33.3)	0	0	0	3 (16.7)	0	1 (14.3)	0	6 (75.0)	0	7 (46.7)	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	2 (22.2)	0	0	0	2 (11.1)	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (6.7)	0

表 77 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(0 例)		(2 例)		(7 例)		(9 例)		(0 例)		(18 例)		(7 例)		(8 例)		(15 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
脳虚血	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (14.3)	0	2 (25.0)	0	3 (20.0)	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (5.6)	0	2 (28.6)	0	0	0	2 (13.3)	0
味覚減退	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
脳浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.7)	0
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.7)	0
精神障害	0	0	1 (50.0)	0	1 (14.3)	0	3 (33.3)	0	0	0	5 (27.8)	0	2 (28.6)	0	1 (12.5)	1 (12.5)	3 (20.0)	1 (6.7)
不安	0	0	0	0	1 (14.3)	0	2 (22.2)	0	0	0	3 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0

表 77 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(0 例)		(2 例)		(7 例)		(9 例)		(0 例)		(18 例)		(7 例)		(8 例)		(15 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
不眠症	0	0	1 (50.0)	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	2 (11.1)	0	2 (28.6)	0	1 (12.5)	0	3 (20.0)	0
うつ病	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (6.7)	1 (6.7)
幻覚	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	1 (50.0)	0	1 (14.3)	1 (14.3)	3 (33.3)	0	0	0	5 (27.8)	1 (5.6)	1 (14.3)	0	3 (37.5)	0	4 (26.7)	0
高血圧	0	0	1 (50.0)	0	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0	0	0	2 (11.1)	1 (5.6)	0	0	2 (25.0)	0	2 (13.3)	0
潮紅	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
低血圧	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0
ほてり	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.7)	0

表 77　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(0 例)		(2 例)		(7 例)		(9 例)		(0 例)		(18 例)		(7 例)		(8 例)		(15 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
眼障害	0	0	0	0	2 (28.6)	0	2 (22.2)	0	0	0	4 (22.2)	0	1 (14.3)	0	5 (62.5)	0	6 (40.0)	0
眼乾燥	0	0	0	0	2 (28.6)	0	1 (11.1)	0	0	0	3 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼炎	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	3 (37.5)	0	3 (20.0)	0
結膜出血	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.7)	0
眼脂	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.7)	0
眼部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1 (14.3)	0	2 (22.2)	0	0	0	3 (16.7)	0	3 (42.9)	0	2 (25.0)	0	5 (33.3)	0
関節痛	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (14.3)	0	1 (12.5)	0	2 (13.3)	0

表 77 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群 (0 例)		40 mg 群 (2 例)		80 mg 群 (7 例)		160 mg 群 (9 例)		240 mg 群 (0 例)		合計 (18 例)		80 mg 群 (7 例)		160 mg 群 (8 例)		合計 (15 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
背部痛	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (14.3)	0	1 (12.5)	0	2 (13.3)	0
顎関節症候群	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
筋痙縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (12.5)	0	2 (13.3)	0
筋肉痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (12.5)	0	2 (13.3)	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
腱痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (11.1)	0	0	0	2 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0
転倒	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0

表 77 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(0 例)		(2 例)		(7 例)		(9 例)		(0 例)		(18 例)		(7 例)		(8 例)		(15 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
皮下血腫	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0
放射線壊死	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (6.7)	1 (6.7)
過敏症	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (6.7)	1 (6.7)
腎および尿路障害	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.7)	0

表 77　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(0 例)		(2 例)		(7 例)		(9 例)		(0 例)		(18 例)		(7 例)		(8 例)		(15 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
尿閉	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0
緊張性膀胱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.7)	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.7)	0
中耳滲出液	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.7)	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (28.6)	0	0	0	2 (13.3)	0
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
高ビリルビン血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.7)	0

表 77　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(0 例)		(2 例)		(7 例)		(9 例)		(0 例)		(18 例)		(7 例)		(8 例)		(15 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
月経障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (6.7)	0

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 78 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
有害事象	15 (100.0)	4 (26.7)	48 (96.0)	25 (50.0)	89 (98.9)	39 (43.3)	84 (100.0)	34 (40.5)	14 (100.0)	8 (57.1)	250 (98.8)	110 (43.5)	23 (100.0)	7 (30.4)	22 (100.0)	7 (31.8)	45 (100.0)	14 (31.1)
胃腸障害	9 (60.0)	0	38 (76.0)	3 (6.0)	66 (73.3)	7 (7.8)	72 (85.7)	9 (10.7)	14 (100.0)	0	199 (78.7)	19 (7.5)	20 (87.0)	1 (4.3)	21 (95.5)	3 (13.6)	41 (91.1)	4 (8.9)
下痢	3 (20.0)	0	23 (46.0)	1 (2.0)	36 (40.0)	1 (1.1)	56 (66.7)	4 (4.8)	12 (85.7)	0	130 (51.4)	6 (2.4)	13 (56.5)	0	19 (86.4)	2 (9.1)	32 (71.1)	2 (4.4)
悪心	1 (6.7)	0	11 (22.0)	0	20 (22.2)	1 (1.1)	28 (33.3)	2 (2.4)	6 (42.9)	0	66 (26.1)	3 (1.2)	6 (26.1)	1 (4.3)	6 (27.3)	0	12 (26.7)	1 (2.2)
便秘	1 (6.7)	0	13 (26.0)	0	24 (26.7)	0	15 (17.9)	0	2 (14.3)	0	55 (21.7)	0	4 (17.4)	0	1 (4.5)	0	5 (11.1)	0
嘔吐	2 (13.3)	0	5 (10.0)	1 (2.0)	15 (16.7)	1 (1.1)	20 (23.8)	1 (1.2)	4 (28.6)	0	46 (18.2)	3 (1.2)	4 (17.4)	0	3 (13.6)	0	7 (15.6)	0
口内炎	3 (20.0)	0	8 (16.0)	0	9 (10.0)	0	19 (22.6)	0	2 (14.3)	0	41 (16.2)	0	6 (26.1)	0	7 (31.8)	1 (4.5)	13 (28.9)	1 (2.2)
腹痛	0	0	7 (14.0)	0	9 (10.0)	1 (1.1)	8 (9.5)	0	0	0	24 (9.5)	1 (0.4)	2 (8.7)	0	1 (4.5)	0	3 (6.7)	0

表 78 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
上腹部痛	3 (20.0)	0	1 (2.0)	0	6 (6.7)	0	7 (8.3)	1 (1.2)	2 (14.3)	0	19 (7.5)	1 (0.4)	5 (21.7)	0	1 (4.5)	0	6 (13.3)	0
消化不良	1 (6.7)	0	1 (2.0)	0	4 (4.4)	0	8 (9.5)	0	2 (14.3)	0	16 (6.3)	0	0	0	4 (18.2)	0	4 (8.9)	0
口内乾燥	3 (20.0)	0	4 (8.0)	0	2 (2.2)	0	6 (7.1)	0	0	0	15 (5.9)	0	2 (8.7)	0	2 (9.1)	0	4 (8.9)	0
腹部膨満	0	0	5 (10.0)	1 (2.0)	6 (6.7)	1 (1.1)	2 (2.4)	0	0	0	13 (5.1)	2 (0.8)	2 (8.7)	0	1 (4.5)	0	3 (6.7)	0
嚥下障害	0	0	3 (6.0)	0	3 (3.3)	1 (1.1)	4 (4.8)	0	1 (7.1)	0	11 (4.3)	1 (0.4)	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	2 (4.0)	0	5 (5.6)	0	4 (4.8)	0	0	0	11 (4.3)	0	1 (4.3)	0	2 (9.1)	0	3 (6.7)	0
アフタ性口内炎	0	0	2 (4.0)	0	0	0	4 (4.8)	0	1 (7.1)	0	7 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
口唇炎	0	0	1 (2.0)	0	0	0	4 (4.8)	0	1 (7.1)	0	6 (2.4)	0	1 (4.3)	0	1 (4.5)	0	2 (4.4)	0
放屁	0	0	1 (2.0)	0	3 (3.3)	0	1 (1.2)	0	0	0	5 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0
歯痛	0	0	2 (4.0)	0	0	0	2 (2.4)	0	1 (7.1)	0	5 (2.0)	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
腹部不快感	0	0	0	0	3 (3.3)	0	1 (1.2)	0	0	0	4 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0

表 78　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群 (15 例)		40 mg 群 (50 例)		80 mg 群 (90 例)		160 mg 群 (84 例)		240 mg 群 (14 例)		合計 (253 例)		80 mg 群 (23 例)		160 mg 群 (22 例)		合計 (45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	0	0	4 (4.8)	0	0	0	4 (1.6)	0	6 (26.1)	0	2 (9.1)	0	8 (17.8)	0
おくび	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	1 (7.1)	0	3 (1.2)	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (2.2)	0
胃炎	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	1 (7.1)	0	3 (1.2)	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
口唇潰瘍	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (7.1)	0	3 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
下腹部痛	1 (6.7)	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
痔核	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (7.1)	0	2 (0.8)	0	2 (8.7)	0	1 (4.5)	0	3 (6.7)	0
食道炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (7.1)	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
口腔内痛	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
口の錯感覚	0	0	0	0	0	0	2 (2.4)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
裂肛	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
腹水	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
大腸炎	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
憩室	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
十二指腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 78 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
食中毒	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
胃潰瘍	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
吐血	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
血便排泄	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
イレウス	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
腸閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
口唇浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
嚥下痛	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
食道痙攣	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
食道狭窄	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
舌の運動障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
変色歯	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
上部消化管出血	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 78　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
口唇水疱	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
舌乾燥	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
肛門の炎症	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
心窩部不快感	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (2.2)	0
弛緩歯	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
舌炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
口唇乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (2.2)	0
歯周病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (2.2)	0
舌潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (2.2)	0
皮膚および皮下組織障害	8 (53.3)	0	28 (56.0)	0	58 (64.4)	1 (1.1)	63 (75.0)	4 (4.8)	11 (78.6)	0	168 (66.4)	5 (2.0)	20 (87.0)	0	21 (95.5)	1 (4.5)	41 (91.1)	1 (2.2)
発疹	3 (20.0)	0	9 (18.0)	0	23 (25.6)	0	31 (36.9)	1 (1.2)	5 (35.7)	0	71 (28.1)	1 (0.4)	9 (39.1)	0	8 (36.4)	0	17 (37.8)	0
皮膚乾燥	1 (6.7)	0	8 (16.0)	0	15 (16.7)	0	29 (34.5)	0	4 (28.6)	0	57 (22.5)	0	7 (30.4)	0	5 (22.7)	0	12 (26.7)	0

表 78 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
そう痒症	3 (20.0)	0	10 (20.0)	0	21 (23.3)	0	13 (15.5)	0	6 (42.9)	0	53 (20.9)	0	6 (26.1)	0	5 (22.7)	0	11 (24.4)	0
皮膚亀裂	0	0	2 (4.0)	0	8 (8.9)	0	14 (16.7)	0	3 (21.4)	0	27 (10.7)	0	4 (17.4)	0	5 (22.7)	0	9 (20.0)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (6.7)	0	4 (8.0)	0	4 (4.4)	0	12 (14.3)	0	3 (21.4)	0	24 (9.5)	0	3 (13.0)	0	4 (18.2)	0	7 (15.6)	0
皮膚剥脱	1 (6.7)	0	1 (2.0)	0	4 (4.4)	0	7 (8.3)	0	0	0	13 (5.1)	0	1 (4.3)	0	2 (9.1)	0	3 (6.7)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (6.7)	0	1 (2.0)	0	2 (2.2)	0	6 (7.1)	1 (1.2)	1 (7.1)	0	11 (4.3)	1 (0.4)	1 (4.3)	0	2 (9.1)	1 (4.5)	3 (6.7)	1 (2.2)
爪の障害	0	0	0	0	3 (3.3)	0	5 (6.0)	1 (1.2)	2 (14.3)	0	10 (4.0)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	3 (20.0)	0	2 (4.0)	0	2 (2.2)	0	3 (3.6)	0	0	0	10 (4.0)	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (2.2)	0
ざ瘡	0	0	0	0	3 (3.3)	0	5 (6.0)	0	1 (7.1)	0	9 (3.6)	0	2 (8.7)	0	0	0	2 (4.4)	0
紅斑	0	0	3 (6.0)	0	3 (3.3)	0	2 (2.4)	0	1 (7.1)	0	9 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0

表 78 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
脱毛症	1 (6.7)	0	0	0	1 (1.1)	0	3 (3.6)	0	2 (14.3)	0	7 (2.8)	0	1 (4.3)	0	3 (13.6)	0	4 (8.9)	0
爪破損	0	0	1 (2.0)	0	3 (3.3)	0	2 (2.4)	0	0	0	6 (2.4)	0	1 (4.3)	0	2 (9.1)	0	3 (6.7)	0
嵌入爪	0	0	1 (2.0)	0	2 (2.2)	0	1 (1.2)	0	1 (7.1)	0	5 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	0	0	0	0	1 (1.1)	0	2 (2.4)	0	1 (7.1)	0	4 (1.6)	0	1 (4.3)	0	2 (9.1)	0	3 (6.7)	0
寝汗	0	0	0	0	1 (1.1)	0	3 (3.6)	0	0	0	4 (1.6)	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
皮膚炎	0	0	2 (4.0)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	3 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
爪ジストロフィー	0	0	0	0	0	0	2 (2.4)	0	1 (7.1)	0	3 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
光線過敏性反応	0	0	1 (2.0)	0	0	0	2 (2.4)	0	0	0	3 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
紅斑性皮疹	0	0	0	0	1 (1.1)	0	2 (2.4)	0	0	0	3 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
斑状皮疹	0	0	0	0	2 (2.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	3 (1.2)	0	1 (4.3)	0	2 (9.1)	0	3 (6.7)	0
皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	0	2 (2.4)	0	1 (7.1)	0	3 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
褥瘡性潰瘍	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
多汗症	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
爪甲離床症	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0

表 78 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群 (15 例)		40 mg 群 (50 例)		80 mg 群 (90 例)		160 mg 群 (84 例)		240 mg 群 (14 例)		合計 (253 例)		80 mg 群 (23 例)		160 mg 群 (22 例)		合計 (45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
丘疹性皮疹	0	0	0	0	0	0	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
皮膚色素過剰	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
爪線状隆起	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
薬疹	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
斑状出血	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
毛質異常	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
過角化	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
多毛症	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚疼痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
丘疹	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
点状出血	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
紫斑	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚色素減少	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚刺激	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 78　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
黄色板腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
足底紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
睫毛眉毛脱落症	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
紅色症	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚毒性	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
白斑症	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
剥脱性発疹	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
水疱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
毛髪成長異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (2.2)	0
爪変色	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
全身性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (2.2)	0
皮膚変色	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (2.2)	0

表 78 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
爪毒性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (2.2)	0
感染症および寄生虫症	10 (66.7)	1 (6.7)	28 (56.0)	9 (18.0)	55 (61.1)	12 (13.3)	54 (64.3)	10 (11.9)	10 (71.4)	1 (7.1)	157 (62.1)	33 (13.0)	19 (82.6)	2 (8.7)	15 (68.2)	1 (4.5)	34 (75.6)	3 (6.7)
爪囲炎	3 (20.0)	0	5 (10.0)	0	17 (18.9)	0	23 (27.4)	2 (2.4)	5 (35.7)	1 (7.1)	53 (20.9)	3 (1.2)	7 (30.4)	0	7 (31.8)	0	14 (31.1)	0
上気道感染	4 (26.7)	0	4 (8.0)	0	11 (12.2)	0	8 (9.5)	0	1 (7.1)	0	28 (11.1)	0	4 (17.4)	0	3 (13.6)	0	7 (15.6)	0
鼻咽頭炎	1 (6.7)	0	1 (2.0)	0	5 (5.6)	0	10 (11.9)	0	2 (14.3)	0	19 (7.5)	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
尿路感染	1 (6.7)	0	5 (10.0)	1 (2.0)	9 (10.0)	1 (1.1)	4 (4.8)	0	0	0	19 (7.5)	2 (0.8)	2 (8.7)	0	0	0	2 (4.4)	0
肺炎	1 (6.7)	0	4 (8.0)	4 (8.0)	5 (5.6)	5 (5.6)	4 (4.8)	1 (1.2)	0	0	14 (5.5)	10 (4.0)	2 (8.7)	1 (4.3)	1 (4.5)	1 (4.5)	3 (6.7)	2 (4.4)
毛包炎	0	0	1 (2.0)	0	4 (4.4)	0	6 (7.1)	1 (1.2)	2 (14.3)	0	13 (5.1)	1 (0.4)	1 (4.3)	0	2 (9.1)	0	3 (6.7)	0
帯状疱疹	0	0	1 (2.0)	0	4 (4.4)	0	3 (3.6)	0	1 (7.1)	0	9 (3.6)	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
インフルエンザ	0	0	3 (6.0)	0	1 (1.1)	0	3 (3.6)	0	0	0	7 (2.8)	0	2 (8.7)	0	0	0	2 (4.4)	0

表 78 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
咽頭炎	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.1)	0	2 (2.4)	0	3 (21.4)	0	7 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	1 (2.0)	0	4 (4.4)	0	2 (2.4)	0	0	0	7 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
気管支炎	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.1)	0	3 (3.6)	0	0	0	5 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0
蜂巣炎	0	0	2 (4.0)	0	1 (1.1)	0	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0	5 (2.0)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
膀胱炎	0	0	1 (2.0)	0	2 (2.2)	0	2 (2.4)	1 (1.2)	0	0	5 (2.0)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
気道感染	0	0	1 (2.0)	0	2 (2.2)	1 (1.1)	2 (2.4)	0	0	0	5 (2.0)	1 (0.4)	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
結膜炎	0	0	2 (4.0)	0	0	0	2 (2.4)	0	0	0	4 (1.6)	0	3 (13.0)	0	1 (4.5)	0	4 (8.9)	0
膿疱性皮疹	0	0	1 (2.0)	0	0	0	3 (3.6)	0	0	0	4 (1.6)	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (2.2)	0
歯肉炎	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	0	3 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
喉頭炎	1 (6.7)	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (7.1)	0	3 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
限局性感染	0	0	0	0	0	0	3 (3.6)	0	0	0	3 (1.2)	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
爪真菌症	0	0	0	0	1 (1.1)	0	2 (2.4)	0	0	0	3 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0

表 78 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
口腔カンジダ症	0	0	0	0	2 (2.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	3 (1.2)	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
中耳炎	0	0	1 (2.0)	0	0	0	2 (2.4)	0	0	0	3 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
膿尿	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	0	3 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
鼻炎	0	0	2 (4.0)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	3 (1.2)	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (2.2)	0
ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	1 (1.1)	0	2 (2.4)	0	0	0	3 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
肺感染	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.2)	0	0	0	3 (1.2)	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
菌血症	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
慢性副鼻腔炎	0	0	0	0	2 (2.2)	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
耳感染	0	0	0	0	0	0	2 (2.4)	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
胃腸炎	1 (6.7)	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
ヘルペスウイルス感染	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス感染	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
細菌性気道感染	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0

表 78　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
医療機器関連感染	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	2 (2.4)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
体部白癬	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
丹毒	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
真菌感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Ｂ型肝炎	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
単純ヘルペス	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
麦粒腫	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
下気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0

表 78　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
縦隔炎	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
肺炎球菌性肺炎	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
歯髄炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
急性腎盂腎炎	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
敗血症	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
敗血症性ショック	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
歯膿瘍	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
気管炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
結核	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
尿道炎	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
歯感染	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚細菌感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
細菌性敗血症	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
細菌性尿路感染	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (4.3)	0	1 (4.5)	0	2 (4.4)	0
細菌性上気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 78 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
ウイルス血症	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
白癬感染	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
細菌感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
細菌性肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
爪感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性気道感染	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
子宮感染	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
細菌性下気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
外陰腟真菌感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
粘膜感染	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
処置後感染	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
骨膿瘍	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
感染性胸水	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
カンジダ感染	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 78　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
細菌性膣症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
足部白癬	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (2.2)	0
膣感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
外陰部膣カンジダ症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
無症候性細菌尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
前庭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
クレブシエラ感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
細菌性耳感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (2.2)	0
陰部単純ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (40.0)	0	29 (58.0)	1 (2.0)	44 (48.9)	2 (2.2)	47 (56.0)	5 (6.0)	9 (64.3)	1 (7.1)	135 (53.4)	9 (3.6)	14 (60.9)	0	14 (63.6)	0	28 (62.2)	0
疲労	3 (20.0)	0	14 (28.0)	0	18 (20.0)	0	21 (25.0)	1 (1.2)	4 (28.6)	1 (7.1)	60 (23.7)	2 (0.8)	5 (21.7)	0	6 (27.3)	0	11 (24.4)	0

表 78 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
無力症	1 (6.7)	0	4 (8.0)	0	8 (8.9)	2 (2.2)	12 (14.3)	2 (2.4)	2 (14.3)	0	27 (10.7)	4 (1.6)	0	0	2 (9.1)	0	2 (4.4)	0
発熱	1 (6.7)	0	4 (8.0)	0	9 (10.0)	0	9 (10.7)	0	0	0	23 (9.1)	0	2 (8.7)	0	0	0	2 (4.4)	0
末梢性浮腫	1 (6.7)	0	4 (8.0)	1 (2.0)	9 (10.0)	0	4 (4.8)	0	1 (7.1)	0	19 (7.5)	1 (0.4)	0	0	2 (9.1)	0	2 (4.4)	0
粘膜の炎症	0	0	2 (4.0)	0	7 (7.8)	0	5 (6.0)	0	2 (14.3)	1 (7.1)	16 (6.3)	1 (0.4)	3 (13.0)	0	4 (18.2)	0	7 (15.6)	0
インフルエンザ様疾患	1 (6.7)	0	3 (6.0)	0	3 (3.3)	0	0	0	1 (7.1)	0	8 (3.2)	0	5 (21.7)	0	0	0	5 (11.1)	0
乾燥症	1 (6.7)	0	2 (4.0)	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	2 (14.3)	0	7 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	2 (4.0)	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	0	4 (1.6)	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (2.2)	0
顔面浮腫	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	1 (7.1)	0	3 (1.2)	0	0	0	2 (9.1)	0	2 (4.4)	0
局所腫脹	0	0	0	0	2 (2.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	3 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
末梢腫脹	0	0	0	0	1 (1.1)	0	2 (2.4)	0	0	0	3 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
悪寒	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (4.3)	0	1 (4.5)	0	2 (4.4)	0

表 78　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
倦怠感	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	0	2 (8.7)	0	0	0	2 (4.4)	0
粘膜乾燥	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (2.2)	0
浮腫	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
疼痛	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (2.2)	0
全身健康状態低下	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
医薬品副作用	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
胸痛	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
顔面痛	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
歩行障害	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (2.2)	0
注射部位漏出	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
注射部位疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
腋窩痛	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 78 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
活動状態低下	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位炎症	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
口渇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
温度変化不耐症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (2.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (46.7)	1 (6.7)	25 (50.0)	8 (16.0)	52 (57.8)	5 (5.6)	48 (57.1)	7 (8.3)	3 (21.4)	0	135 (53.4)	21 (8.3)	15 (65.2)	1 (4.3)	8 (36.4)	1 (4.5)	23 (51.1)	2 (4.4)
咳嗽	2 (13.3)	0	11 (22.0)	0	16 (17.8)	0	23 (27.4)	0	1 (7.1)	0	53 (20.9)	0	5 (21.7)	0	3 (13.6)	0	8 (17.8)	0
呼吸困難	2 (13.3)	0	7 (14.0)	5 (10.0)	16 (17.8)	1 (1.1)	14 (16.7)	1 (1.2)	0	0	39 (15.4)	7 (2.8)	0	0	1 (4.5)	0	1 (2.2)	0
鼻漏	3 (20.0)	0	3 (6.0)	0	7 (7.8)	0	6 (7.1)	0	1 (7.1)	0	20 (7.9)	0	0	0	3 (13.6)	0	3 (6.7)	0
肺塞栓症	1 (6.7)	1 (6.7)	5 (10.0)	3 (6.0)	4 (4.4)	2 (2.2)	6 (7.1)	3 (3.6)	0	0	16 (6.3)	9 (3.6)	3 (13.0)	1 (4.3)	1 (4.5)	1 (4.5)	4 (8.9)	2 (4.4)

表 78　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
発声障害	0	0	2 (4.0)	0	2 (2.2)	0	7 (8.3)	0	2 (14.3)	0	13 (5.1)	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血	0	0	3 (6.0)	0	2 (2.2)	0	6 (7.1)	0	1 (7.1)	0	12 (4.7)	0	3 (13.0)	0	4 (18.2)	0	7 (15.6)	0
湿性咳嗽	1 (6.7)	0	1 (2.0)	0	3 (3.3)	0	4 (4.8)	0	0	0	9 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	1 (2.0)	0	3 (3.3)	0	4 (4.8)	0	1 (7.1)	0	9 (3.6)	0	2 (8.7)	0	0	0	2 (4.4)	0
しゃっくり	0	0	3 (6.0)	0	4 (4.4)	0	0	0	0	0	7 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
胸水	0	0	2 (4.0)	1 (2.0)	4 (4.4)	0	1 (1.2)	0	0	0	7 (2.8)	1 (0.4)	0	0	1 (4.5)	0	1 (2.2)	0
労作性呼吸困難	0	0	2 (4.0)	0	1 (1.1)	0	3 (3.6)	0	0	0	6 (2.4)	0	1 (4.3)	0	1 (4.5)	0	2 (4.4)	0
喀血	1 (6.7)	0	1 (2.0)	0	2 (2.2)	0	2 (2.4)	0	0	0	6 (2.4)	0	4 (17.4)	0	0	0	4 (8.9)	0
肺臓炎	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	3 (3.6)	2 (2.4)	0	0	4 (1.6)	3 (1.2)	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
気胸	1 (6.7)	0	0	0	2 (2.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	4 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (2.0)	0	0	0	3 (3.6)	0	0	0	4 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0
鼻閉	0	0	0	0	1 (1.1)	0	2 (2.4)	0	0	0	3 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0

表 78 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
鼻乾燥	0	0	0	0	2 (2.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	3 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
肺痛	0	0	0	0	1 (1.1)	0	2 (2.4)	0	0	0	3 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
肺水腫	1 (6.7)	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (7.1)	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
喘鳴	0	0	0	0	2 (2.2)	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
鼻部不快感	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
誤嚥	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
気管支痙攣	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
カタル	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
咽喉乾燥	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
低酸素症	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
間質性肺疾患	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
胸膜痛	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0

表 78 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
肺うっ血	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
肺高血圧症	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
肺梗塞	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
ラ音	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
低音性連続性ラ音	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
くしゃみ	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
喀痰増加	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
頻呼吸	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
咽頭紅斑	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
喉頭の炎症	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
咽頭障害	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
急性呼吸不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
肺動脈血栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
肺肉芽腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0

表 78 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
筋骨格系および結合組織障害	8 (53.3)	1 (6.7)	22 (44.0)	2 (4.0)	47 (52.2)	2 (2.2)	38 (45.2)	1 (1.2)	9 (64.3)	2 (14.3)	124 (49.0)	8 (3.2)	9 (39.1)	0	8 (36.4)	0	17 (37.8)	0
背部痛	1 (6.7)	0	6 (12.0)	1 (2.0)	11 (12.2)	0	6 (7.1)	1 (1.2)	2 (14.3)	1 (7.1)	26 (10.3)	3 (1.2)	1 (4.3)	0	3 (13.6)	0	4 (8.9)	0
関節痛	1 (6.7)	0	5 (10.0)	0	10 (11.1)	0	8 (9.5)	0	1 (7.1)	0	25 (9.9)	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	0	0	2 (4.0)	0	8 (8.9)	0	10 (11.9)	0	4 (28.6)	0	24 (9.5)	0	4 (17.4)	0	2 (9.1)	0	6 (13.3)	0
筋骨格痛	1 (6.7)	0	5 (10.0)	1 (2.0)	8 (8.9)	0	4 (4.8)	0	2 (14.3)	0	20 (7.9)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	2 (13.3)	0	3 (6.0)	0	6 (6.7)	2 (2.2)	6 (7.1)	0	3 (21.4)	0	20 (7.9)	2 (0.8)	4 (17.4)	0	1 (4.5)	0	5 (11.1)	0
四肢痛	0	0	5 (10.0)	0	5 (5.6)	0	8 (9.5)	0	1 (7.1)	0	19 (7.5)	0	1 (4.3)	0	1 (4.5)	0	2 (4.4)	0
筋肉痛	0	0	1 (2.0)	0	5 (5.6)	0	6 (7.1)	0	1 (7.1)	0	13 (5.1)	0	1 (4.3)	0	1 (4.5)	0	2 (4.4)	0

表 78　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
骨痛	0	0	0	0	6 (6.7)	0	3 (3.6)	0	1 (7.1)	0	10 (4.0)	0	0	0	0	0	0	0
側腹部痛	2 (13.3)	1 (6.7)	4 (8.0)	0	2 (2.2)	0	0	0	0	0	8 (3.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
頚部痛	1 (6.7)	0	1 (2.0)	0	4 (4.4)	0	2 (2.4)	0	0	0	8 (3.2)	0	0	0	0	0	0	0
筋力低下	0	0	2 (4.0)	1 (2.0)	1 (1.1)	0	0	0	1 (7.1)	0	4 (1.6)	1 (0.4)	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
変形性関節症	0	0	0	0	2 (2.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	3 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
関節炎	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
滑液包炎	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
関節周囲炎	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格不快感	1 (6.7)	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (4.3)	0	1 (4.5)	0	2 (4.4)	0
四肢不快感	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
脊椎痛	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (14.3)	1 (7.1)	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
尾骨痛	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
外骨腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 78　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
鼡径部痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
関節腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
筋萎縮	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
筋肉内出血	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
足底筋膜炎	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
リウマチ性多発筋痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
変形性脊椎症	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
滑液嚢腫	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
腱炎	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
関節可動域低下	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
筋緊張	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
椎間板突出	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
椎間板変性症	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 78　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
筋拘縮	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
腱痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
高クレアチン血症	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
肋軟骨炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
骨粗鬆症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
代謝および栄養障害	5 (33.3)	1 (6.7)	17 (34.0)	3 (6.0)	42 (46.7)	5 (5.6)	31 (36.9)	4 (4.8)	5 (35.7)	1 (7.1)	100 (39.5)	14 (5.5)	8 (34.8)	1 (4.3)	6 (27.3)	0	14 (31.1)	1 (2.2)
食欲減退	5 (33.3)	0	10 (20.0)	0	26 (28.9)	2 (2.2)	20 (23.8)	0	3 (21.4)	1 (7.1)	64 (25.3)	3 (1.2)	6 (26.1)	0	4 (18.2)	0	10 (22.2)	0
低ナトリウム血症	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	7 (7.8)	1 (1.1)	5 (6.0)	0	0	0	13 (5.1)	2 (0.8)	1 (4.3)	1 (4.3)	1 (4.5)	0	2 (4.4)	1 (2.2)
低アルブミン血症	0	0	3 (6.0)	2 (4.0)	6 (6.7)	0	3 (3.6)	1 (1.2)	0	0	12 (4.7)	3 (1.2)	0	0	1 (4.5)	0	1 (2.2)	0
高血糖	0	0	2 (4.0)	0	4 (4.4)	0	2 (2.4)	0	0	0	8 (3.2)	0	1 (4.3)	0	2 (9.1)	0	3 (6.7)	0
高カリウム血症	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (2.0)	0	5 (5.6)	1 (1.1)	0	0	1 (7.1)	0	8 (3.2)	2 (0.8)	0	0	1 (4.5)	0	1 (2.2)	0

表 78　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
低カリウム血症	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.1)	0	5 (6.0)	1 (1.2)	1 (7.1)	0	8 (3.2)	1 (0.4)	0	0	1 (4.5)	0	1 (2.2)	0
脱水	0	0	1 (2.0)	0	2 (2.2)	0	4 (4.8)	1 (1.2)	0	0	7 (2.8)	1 (0.4)	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
低マグネシウム血症	0	0	2 (4.0)	0	2 (2.2)	0	2 (2.4)	0	0	0	6 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0
低カルシウム血症	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.1)	0	3 (3.6)	0	0	0	5 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0
低リン酸血症	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	3 (1.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
高コレステロール血症	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
低血糖症	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
高リパーゼ血症	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
糖尿病	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
体液貯留	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
高カルシウム血症	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (2.2)	0

表 78　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
高トリグリセリド血症	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
ビタミンD欠乏	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
悪液質	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (2.2)	0
神経系障害	1 (6.7)	0	24 (48.0)	1 (2.0)	28 (31.1)	4 (4.4)	32 (38.1)	1 (1.2)	5 (35.7)	2 (14.3)	90 (35.6)	8 (3.2)	7 (30.4)	1 (4.3)	9 (40.9)	0	16 (35.6)	1 (2.2)
頭痛	0	0	8 (16.0)	0	9 (10.0)	0	12 (14.3)	0	1 (7.1)	0	30 (11.9)	0	2 (8.7)	0	0	0	2 (4.4)	0
浮動性めまい	0	0	7 (14.0)	0	6 (6.7)	0	8 (9.5)	0	2 (14.3)	0	23 (9.1)	0	0	0	4 (18.2)	0	4 (8.9)	0
味覚異常	1 (6.7)	0	1 (2.0)	0	2 (2.2)	0	7 (8.3)	0	1 (7.1)	0	12 (4.7)	0	1 (4.3)	0	2 (9.1)	0	3 (6.7)	0
錯感覚	0	0	1 (2.0)	0	2 (2.2)	0	3 (3.6)	0	1 (7.1)	0	7 (2.8)	0	1 (4.3)	0	2 (9.1)	0	3 (6.7)	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (2.0)	0	2 (2.2)	0	3 (3.6)	0	0	0	6 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	0	0	2 (4.0)	0	3 (3.3)	0	0	0	0	0	5 (2.0)	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (2.2)	0

表 78 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
痙攣	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.2)	0	0	0	4 (1.6)	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	1 (2.0)	0	0	0	3 (3.6)	0	0	0	4 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0
失語症	0	0	1 (2.0)	0	2 (2.2)	0	0	0	0	0	3 (1.2)	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
神経痛	0	0	0	0	2 (2.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	3 (1.2)	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	1 (7.1)	0	3 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
小脳症候群	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
注意力障害	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
構語障害	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
頭部不快感	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
嗜眠	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (2.2)	0
記憶障害	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
嗅覚錯誤	0	0	0	0	0	0	2 (2.4)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
痙攣発作	0	0	0	0	0	0	2 (2.4)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
失神	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0

表 78　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
振戦	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (2.2)	0
虚血性脳卒中	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
健忘	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
運動失調	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
脳出血	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
脳血管発作	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
よだれ	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
ジスキネジア	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
塞栓性脳卒中	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
脳症	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
半盲	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
頭蓋内圧上昇	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
意識消失	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
精神的機能障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 78 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
片頭痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
前兆を伴う片頭痛	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
筋痙直	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
脊髄症	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
ヘルペス後神経痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
老年認知症	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
傾眠	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
緊張性頭痛	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
上位運動ニューロンの病変	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
声帯麻痺	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
脳浮腫	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0

表 78　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
ラクナ梗塞	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
脳神経障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
部分発作	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
脳嚢胞	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
脳損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (8.7)	1 (4.3)	0	0	2 (4.4)	1 (2.2)
くも膜下出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
認知障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
顔面神経障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
臨床検査	1 (6.7)	0	16 (32.0)	4 (8.0)	34 (37.8)	6 (6.7)	28 (33.3)	6 (7.1)	6 (42.9)	1 (7.1)	85 (33.6)	17 (6.7)	6 (26.1)	1 (4.3)	9 (40.9)	1 (4.5)	15 (33.3)	2 (4.4)
血小板数減少	1 (6.7)	0	3 (6.0)	0	9 (10.0)	0	7 (8.3)	1 (1.2)	2 (14.3)	0	22 (8.7)	1 (0.4)	2 (8.7)	0	2 (9.1)	0	4 (8.9)	0
体重減少	0	0	4 (8.0)	0	4 (4.4)	0	7 (8.3)	0	3 (21.4)	0	18 (7.1)	0	2 (8.7)	0	3 (13.6)	0	5 (11.1)	0

表 78　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
好中球数減少	0	0	2 (4.0)	0	6 (6.7)	1 (1.1)	6 (7.1)	4 (4.8)	1 (7.1)	0	15 (5.9)	5 (2.0)	0	0	1 (4.5)	0	1 (2.2)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (4.0)	1 (2.0)	6 (6.7)	2 (2.2)	4 (4.8)	1 (1.2)	2 (14.3)	0	14 (5.5)	4 (1.6)	1 (4.3)	0	3 (13.6)	1 (4.5)	4 (8.9)	1 (2.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (4.0)	0	4 (4.4)	1 (1.1)	3 (3.6)	1 (1.2)	1 (7.1)	0	10 (4.0)	2 (0.8)	1 (4.3)	1 (4.3)	2 (9.1)	1 (4.5)	3 (6.7)	2 (4.4)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (2.0)	0	4 (4.4)	0	4 (4.8)	0	1 (7.1)	0	10 (4.0)	0	0	0	2 (9.1)	0	2 (4.4)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	3 (6.0)	0	5 (5.6)	1 (1.1)	2 (2.4)	0	0	0	10 (4.0)	1 (0.4)	0	0	2 (9.1)	0	2 (4.4)	0
心電図ＱＴ延長	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.4)	0	1 (7.1)	0	5 (2.0)	1 (0.4)	1 (4.3)	0	1 (4.5)	0	2 (4.4)	0
白血球数減少	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	4 (4.8)	1 (1.2)	0	0	5 (2.0)	2 (0.8)	0	0	1 (4.5)	0	1 (2.2)	0
呼吸音異常	0	0	3 (6.0)	0	2 (2.2)	0	0	0	0	0	5 (2.0)	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	3 (3.3)	0	0	0	1 (7.1)	0	4 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0

表 78　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
リンパ球数減少	0	0	0	0	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.2)	0	1 (7.1)	1 (7.1)	4 (1.6)	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
アミラーゼ増加	0	0	0	0	1 (1.1)	0	2 (2.4)	0	0	0	3 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	2 (2.2)	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
血中リン減少	0	0	2 (4.0)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
血中コレステロール増加	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (2.2)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
血中尿素増加	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
心電図ＱＴ間隔	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
国際標準比増加	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
リパーゼ増加	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
血中ミオグロビン増加	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 78　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
頚静脈圧上昇	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
トロポニンＩ増加	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
心電図ＱＴ間隔異常	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
心電図ＱＴ短縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
肺の理学的検査異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (2.2)	0
血液およびリンパ系障害	2 (13.3)	1 (6.7)	9 (18.0)	1 (2.0)	27 (30.0)	6 (6.7)	21 (25.0)	4 (4.8)	1 (7.1)	0	60 (23.7)	12 (4.7)	5 (21.7)	0	1 (4.5)	0	6 (13.3)	0
貧血	1 (6.7)	0	6 (12.0)	1 (2.0)	14 (15.6)	4 (4.4)	14 (16.7)	3 (3.6)	0	0	35 (13.8)	8 (3.2)	2 (8.7)	0	1 (4.5)	0	3 (6.7)	0
血小板減少症	0	0	2 (4.0)	0	6 (6.7)	0	7 (8.3)	1 (1.2)	1 (7.1)	0	16 (6.3)	1 (0.4)	2 (8.7)	0	0	0	2 (4.4)	0
白血球減少症	0	0	0	0	2 (2.2)	0	5 (6.0)	0	0	0	7 (2.8)	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
好中球減少症	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (2.0)	0	2 (2.2)	0	3 (3.6)	0	0	0	7 (2.8)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0

表 78　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
リンパ球減少症	0	0	0	0	3 (3.3)	0	2 (2.4)	0	0	0	5 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	2 (2.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	3 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	2 (2.2)	2 (2.2)	0	0	0	0	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
凝血異常	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
顆粒球減少症	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
内出血発生の増加傾向	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
白血球増加症	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
正色素性正球性貧血	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
汎血球減少症	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
赤血球増加症	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	3 (20.0)	0	7 (14.0)	0	11 (12.2)	0	24 (28.6)	1 (1.2)	2 (14.3)	0	47 (18.6)	1 (0.4)	9 (39.1)	1 (4.3)	7 (31.8)	0	16 (35.6)	1 (2.2)

表 78 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
眼乾燥	0	0	2 (4.0)	0	6 (6.7)	0	8 (9.5)	0	1 (7.1)	0	17 (6.7)	0	3 (13.0)	0	4 (18.2)	0	7 (15.6)	0
白内障	0	0	2 (4.0)	0	0	0	3 (3.6)	1 (1.2)	0	0	5 (2.0)	1 (0.4)	2 (8.7)	0	0	0	2 (4.4)	0
眼瞼炎	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.1)	0	2 (2.4)	0	0	0	4 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0
硝子体浮遊物	0	0	0	0	1 (1.1)	0	3 (3.6)	0	0	0	4 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0
眼痛	0	0	0	0	1 (1.1)	0	2 (2.4)	0	0	0	3 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
霧視	0	0	0	0	0	0	2 (2.4)	0	1 (7.1)	0	3 (1.2)	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (2.2)	0
視力低下	0	0	0	0	1 (1.1)	0	2 (2.4)	0	0	0	3 (1.2)	0	0	0	2 (9.1)	0	2 (4.4)	0
結膜出血	0	0	0	0	0	0	2 (2.4)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (7.1)	0	2 (0.8)	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
流涙増加	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
視力障害	0	0	2 (4.0)	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (4.3)	0	1 (4.5)	0	2 (4.4)	0
変視症	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
眼精疲労	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼痙攣	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 78　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
アレルギー性結膜炎	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
複視	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
眼刺激	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
眼部腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	2 (9.1)	0	2 (4.4)	0
緑内障	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
虹彩毛様体炎	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
眼充血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
眼窩周囲浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
網膜剥離	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
睫毛乱生	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
眼球乾燥症	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
結膜充血	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
眼球浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
眼そう痒症	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (2.2)	0

表 78　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
眼瞼障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
角膜びらん	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
眼脂	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (2.2)	0
角膜症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (2.2)	0
光視症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (2.2)	0
精神障害	2 (13.3)	0	8 (16.0)	2 (4.0)	17 (18.9)	3 (3.3)	17 (20.2)	1 (1.2)	2 (14.3)	0	46 (18.2)	6 (2.4)	3 (13.0)	0	3 (13.6)	0	6 (13.3)	0
不眠症	1 (6.7)	0	6 (12.0)	1 (2.0)	10 (11.1)	0	8 (9.5)	0	1 (7.1)	0	26 (10.3)	1 (0.4)	3 (13.0)	0	1 (4.5)	0	4 (8.9)	0
うつ病	1 (6.7)	0	2 (4.0)	1 (2.0)	4 (4.4)	0	3 (3.6)	0	0	0	10 (4.0)	1 (0.4)	0	0	1 (4.5)	0	1 (2.2)	0
不安	0	0	3 (6.0)	0	3 (3.3)	1 (1.1)	1 (1.2)	0	1 (7.1)	0	8 (3.2)	1 (0.4)	0	0	1 (4.5)	0	1 (2.2)	0
抑うつ気分	0	0	0	0	1 (1.1)	0	3 (3.6)	0	0	0	4 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0
激越	0	0	0	0	0	0	2 (2.4)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0

表 78　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
錯乱状態	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
易刺激性	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
妄想	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
睡眠障害	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
自殺念慮	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
自殺企図	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
精神状態変化	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
食物嫌悪	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	8 (16.0)	1 (2.0)	15 (16.7)	3 (3.3)	7 (8.3)	0	1 (7.1)	0	31 (12.3)	4 (1.6)	2 (8.7)	0	1 (4.5)	0	3 (6.7)	0
血尿	0	0	3 (6.0)	0	2 (2.2)	0	0	0	0	0	5 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0
尿閉	0	0	0	0	3 (3.3)	0	2 (2.4)	0	0	0	5 (2.0)	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
排尿困難	0	0	1 (2.0)	0	2 (2.2)	0	0	0	0	0	3 (1.2)	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (2.2)	0
腎結石症	0	0	1 (2.0)	0	2 (2.2)	1 (1.1)	0	0	0	0	3 (1.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
腎不全	0	0	0	0	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.2)	0	0	0	3 (1.2)	1 (0.4)	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0

表 78　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
高窒素血症	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
夜間頻尿	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
蛋白尿	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (7.1)	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
腎臓痛	0	0	0	0	2 (2.2)	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
水腎症	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
排尿異常	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
頻尿	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
腎嚢胞	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
急性腎不全 [a]	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
慢性腎不全 [a]	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
尿失禁	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
膀胱痙縮	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
腎機能障害	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
慢性腎臓病	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
急性腎不全	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 78 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
下部尿路症状	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (6.7)	0	5 (10.0)	0	14 (15.6)	2 (2.2)	6 (7.1)	1 (1.2)	3 (21.4)	1 (7.1)	29 (11.5)	4 (1.6)	3 (13.0)	1 (4.3)	3 (13.6)	1 (4.5)	6 (13.3)	2 (4.4)
外傷性骨折	0	0	1 (2.0)	0	2 (2.2)	1 (1.1)	2 (2.4)	0	0	0	5 (2.0)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
転倒	0	0	0	0	2 (2.2)	0	2 (2.4)	0	0	0	4 (1.6)	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
挫傷	0	0	2 (4.0)	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (7.1)	0	4 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0
創傷	0	0	0	0	2 (2.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	3 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
処置による疼痛	0	0	1 (2.0)	0	2 (2.2)	0	0	0	0	0	3 (1.2)	0	0	0	0	0	0	0
節足動物咬傷	0	0	0	0	2 (2.2)	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
四肢損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (14.3)	0	2 (0.8)	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (2.2)	0
角膜擦過傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
足骨折	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
頭部損傷	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
裂傷	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 78　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
過量投与	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
放射線性肺臓炎	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
脊椎骨折	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
ワクチン接種合併症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
擦過傷	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
胸椎骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
肉離れ	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
熱傷	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
創合併症	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
口唇損傷	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
放射線壊死	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
陰茎損傷	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
眼窩周囲出血	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
造影剤反応	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (2.2)	0

表 78 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
硬膜下血腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	1 (4.5)	1 (4.5)	2 (4.4)	2 (4.4)
椎弓切除後症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
血管障害	1 (6.7)	0	5 (10.0)	2 (4.0)	11 (12.2)	2 (2.2)	9 (10.7)	1 (1.2)	1 (7.1)	0	27 (10.7)	5 (2.0)	3 (13.0)	0	4 (18.2)	2 (9.1)	7 (15.6)	2 (4.4)
深部静脈血栓症	1 (6.7)	0	3 (6.0)	1 (2.0)	1 (1.1)	0	4 (4.8)	0	0	0	9 (3.6)	1 (0.4)	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
高血圧	0	0	0	0	3 (3.3)	0	2 (2.4)	0	0	0	5 (2.0)	0	1 (4.3)	0	1 (4.5)	1 (4.5)	2 (4.4)	1 (2.2)
ほてり	0	0	0	0	1 (1.1)	0	2 (2.4)	0	1 (7.1)	0	4 (1.6)	0	1 (4.3)	0	1 (4.5)	0	2 (4.4)	0
潮紅	0	0	0	0	2 (2.2)	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
低血圧	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
塞栓症	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
紅痛症	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
蒼白	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
末梢性虚血	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0

表 78 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
静脈炎	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (2.2)	0
静脈血栓症	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
静脈出血	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
末梢動脈血栓症	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
頚静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)	1 (2.2)	1 (2.2)
耳および迷路障害	1 (6.7)	0	5 (10.0)	2 (4.0)	2 (2.2)	0	8 (9.5)	0	1 (7.1)	0	17 (6.7)	2 (0.8)	3 (13.0)	0	2 (9.1)	0	5 (11.1)	0
耳鳴	0	0	0	0	0	0	3 (3.6)	0	1 (7.1)	0	4 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0
聴力低下	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.1)	0	2 (2.4)	0	0	0	4 (1.6)	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
聴覚障害	1 (6.7)	0	2 (4.0)	2 (4.0)	0	0	0	0	0	0	3 (1.2)	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
難聴	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
耳痛	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	0	1 (4.3)	0	1 (4.5)	0	2 (4.4)	0
回転性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (4.3)	0	1 (4.5)	0	2 (4.4)	0
前庭障害	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
耳垢栓塞	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 78 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
耳そう痒症	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
中耳の炎症	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (6.7)	0	6 (12.0)	1 (2.0)	3 (3.3)	0	6 (7.1)	0	1 (7.1)	0	17 (6.7)	1 (0.4)	3 (13.0)	0	0	0	3 (6.7)	0
良性前立腺肥大症	1 (6.7)	0	2 (4.0)	1 (2.0)	1 (1.1)	0	2 (2.4)	0	0	0	6 (2.4)	1 (0.4)	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
腟出血	0	0	2 (4.0)	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (7.1)	0	4 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0
性交困難	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
月経過多	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
不規則月経	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
不正子宮出血	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
骨盤痛	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
前立腺炎	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
腟潰瘍	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
外陰腟乾燥	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
子宮留水症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 78 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
勃起不全	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
乳房腫瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
卵巣嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
腺筋症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
心臓障害	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	7 (7.8)	2 (2.2)	4 (4.8)	2 (2.4)	2 (14.3)	1 (7.1)	14 (5.5)	6 (2.4)	2 (8.7)	0	3 (13.6)	1 (4.5)	5 (11.1)	1 (2.2)
心房細動	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.4)	0	1 (7.1)	0	4 (1.6)	1 (0.4)	0	0	1 (4.5)	0	1 (2.2)	0
うっ血性心不全	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
心筋梗塞	0	0	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
上室性頻脈	0	0	0	0	2 (2.2)	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
頻脈	0	0	0	0	2 (2.2)	0	0	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	1 (4.5)	1 (4.5)	1 (2.2)	1 (2.2)
徐脈	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
急性心不全	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0

表 78 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
心筋虚血	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
動悸	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (4.3)	0	2 (9.1)	0	3 (6.7)	0
心嚢液貯留	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
上室性期外収縮	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
無脈性電気活動	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
ストレス心筋症	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
第一度房室ブロック	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (6.7)	0	1 (2.0)	0	2 (2.2)	1 (1.1)	6 (7.1)	0	0	0	10 (4.0)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
腫瘍疼痛	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.4)	0	0	0	3 (1.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
転移部痛	0	0	0	0	0	0	2 (2.4)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
癌疼痛	1 (6.7)	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
悪性黒色腫	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

表 78 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
子宮平滑筋腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
前立腺癌	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	2 (4.0)	0	3 (3.3)	2 (2.2)	2 (2.4)	2 (2.4)	0	0	7 (2.8)	4 (1.6)	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
胆管炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
胆嚢炎	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
胆石症	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
肝炎	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
肝腫大	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
黄疸	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
高ビリルビン血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (2.2)	0
免疫系障害	0	0	0	0	2 (2.2)	0	1 (1.2)	0	0	0	3 (1.2)	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (2.2)	0
造影剤アレルギー	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.2)	0	0	0	2 (0.8)	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (2.2)	0

表 78　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
動物アレルギー	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0
副腎機能不全	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0	0

[a] MedDRA/J ver 17.1

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 79　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(61 例)		(140 例)		(201 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
有害事象	60 (98.4)	14 (23.0)	138 (98.6)	46 (32.9)	198 (98.5)	60 (29.9)
胃腸障害	43 (70.5)	1 (1.6)	103 (73.6)	5 (3.6)	146 (72.6)	6 (3.0)
下痢	28 (45.9)	0	65 (46.4)	2 (1.4)	93 (46.3)	2 (1.0)
悪心	7 (11.5)	0	28 (20.0)	2 (1.4)	35 (17.4)	2 (1.0)
便秘	9 (14.8)	0	21 (15.0)	1 (0.7)	30 (14.9)	1 (0.5)
口内炎	8 (13.1)	0	19 (13.6)	0	27 (13.4)	0
嘔吐	4 (6.6)	1 (1.6)	19 (13.6)	1 (0.7)	23 (11.4)	2 (1.0)
口内乾燥	3 (4.9)	0	10 (7.1)	0	13 (6.5)	0
上腹部痛	3 (4.9)	0	9 (6.4)	1 (0.7)	12 (6.0)	1 (0.5)
腹痛	4 (6.6)	0	6 (4.3)	0	10 (5.0)	0
消化不良	2 (3.3)	0	6 (4.3)	0	8 (4.0)	0
胃食道逆流性疾患	1 (1.6)	0	4 (2.9)	0	5 (2.5)	0
嚥下障害	1 (1.6)	0	3 (2.1)	0	4 (2.0)	0
腹部不快感	0	0	3 (2.1)	0	3 (1.5)	0
齲歯	0	0	3 (2.1)	0	3 (1.5)	0
口腔内潰瘍形成	0	0	3 (2.1)	0	3 (1.5)	0
心窩部不快感	0	0	3 (2.1)	0	3 (1.5)	0

表 79　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(61 例)		(140 例)		(201 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
アフタ性口内炎	1 (1.6)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0
腹水	0	0	2 (1.4)	0	2 (1.0)	0
口唇炎	1 (1.6)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0
痔核	1 (1.6)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0
歯周病	1 (1.6)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0
慢性胃炎	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.5)	0
便意切迫	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.5)	0
おくび	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
放屁	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
胃潰瘍	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.5)	0
胃炎	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.5)	0
舌痛	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
鼠径ヘルニア	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
嚥下痛	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
食道痛	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
食道炎	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
口腔内痛	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.5)	0

表 79　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(61 例)		(140 例)		(201 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
肛門周囲痛	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
唾液管閉塞	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
舌血腫	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
口腔知覚不全	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
下部消化管出血	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
口唇びらん	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
腹部ヘルニア	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.5)	0
皮膚および皮下組織障害	37 (60.7)	0	94 (67.1)	2 (1.4)	131 (65.2)	2 (1.0)
発疹	14 (23.0)	0	35 (25.0)	0	49 (24.4)	0
皮膚乾燥	13 (21.3)	0	30 (21.4)	0	43 (21.4)	0
そう痒症	5 (8.2)	0	20 (14.3)	0	25 (12.4)	0
ざ瘡様皮膚炎	4 (6.6)	0	8 (5.7)	0	12 (6.0)	0
皮膚亀裂	4 (6.6)	0	8 (5.7)	0	12 (6.0)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (1.6)	0	8 (5.7)	0	9 (4.5)	0
爪破損	0	0	8 (5.7)	0	8 (4.0)	0
脱毛症	1 (1.6)	0	6 (4.3)	0	7 (3.5)	0
紅斑	3 (4.9)	0	4 (2.9)	1 (0.7)	7 (3.5)	1 (0.5)

表 79　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(61 例)		(140 例)		(201 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
爪変色	0	0	4 (2.9)	0	4 (2.0)	0
爪の障害	1 (1.6)	0	3 (2.1)	0	4 (2.0)	0
皮膚炎	0	0	3 (2.1)	0	3 (1.5)	0
蕁麻疹	1 (1.6)	0	2 (1.4)	0	3 (1.5)	0
ざ瘡	0	0	2 (1.4)	0	2 (1.0)	0
湿疹	0	0	2 (1.4)	0	2 (1.0)	0
毛髪障害	1 (1.6)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0
嵌入爪	1 (1.6)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0
寝汗	2 (3.3)	0	0	0	2 (1.0)	0
皮膚疼痛	1 (1.6)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0
丘疹性皮疹	0	0	2 (1.4)	0	2 (1.0)	0
皮膚剥脱	1 (1.6)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0
黄色板腫	1 (1.6)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0
爪甲脱落症	0	0	2 (1.4)	0	2 (1.0)	0
爪毒性	1 (1.6)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0
褥瘡性潰瘍	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
斑状出血	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0

表 79　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(61 例)		(140 例)		(201 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
皮脂欠乏性湿疹	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
皮下出血	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
毛質異常	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
多汗症	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.5)	0
多毛症	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.5)	0
爪ジストロフィー	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
丘疹	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
類天疱瘡	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
紫斑	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
全身性皮疹	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.5)	0
そう痒性皮疹	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
皮膚萎縮	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
皮膚障害	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.5)	0
皮膚色素過剰	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
毛細血管拡張症	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
爪床圧痛	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0

表 79 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(61 例)		(140 例)		(201 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
全身性そう痒症	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
中毒性皮疹	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
爪線状隆起	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
爪床の炎症	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.5)	0
皮膚感作	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
感染症および寄生虫症	34 (55.7)	4 (6.6)	78 (55.7)	10 (7.1)	112 (55.7)	14 (7.0)
爪囲炎	9 (14.8)	0	31 (22.1)	0	40 (19.9)	0
上気道感染	5 (8.2)	0	13 (9.3)	0	18 (9.0)	0
鼻咽頭炎	4 (6.6)	0	10 (7.1)	0	14 (7.0)	0
肺炎	4 (6.6)	3 (4.9)	7 (5.0)	4 (2.9)	11 (5.5)	7 (3.5)
尿路感染	4 (6.6)	0	7 (5.0)	1 (0.7)	11 (5.5)	1 (0.5)
気管支炎	2 (3.3)	0	5 (3.6)	0	7 (3.5)	0
咽頭炎	0	0	7 (5.0)	0	7 (3.5)	0
結膜炎	3 (4.9)	0	3 (2.1)	0	6 (3.0)	0
膀胱炎	0	0	5 (3.6)	0	5 (2.5)	0
インフルエンザ	3 (4.9)	0	2 (1.4)	2 (1.4)	5 (2.5)	2 (1.0)
膿疱性皮疹	1 (1.6)	0	4 (2.9)	0	5 (2.5)	0

表 79 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(61 例)		(140 例)		(201 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
帯状疱疹	1 (1.6)	0	3 (2.1)	0	4 (2.0)	0
ウイルス性上気道感染	1 (1.6)	0	3 (2.1)	0	4 (2.0)	0
毛包炎	1 (1.6)	0	2 (1.4)	0	3 (1.5)	0
副鼻腔炎	1 (1.6)	0	2 (1.4)	0	3 (1.5)	0
細菌性尿路感染	1 (1.6)	0	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (1.5)	1 (0.5)
蜂巣炎	2 (3.3)	0	0	0	2 (1.0)	0
鼻炎	0	0	2 (1.4)	0	2 (1.0)	0
足部白癬	0	0	2 (1.4)	0	2 (1.0)	0
ウイルス感染	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (0.7)	0	2 (1.0)	1 (0.5)
細菌性肺炎	1 (1.6)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.0)	1 (0.5)
口腔ヘルペス	1 (1.6)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0
虫垂炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
気管支肺炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
胃腸炎	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.5)	0
単純ヘルペス	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
口腔カンジダ症	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.5)	0
外耳炎	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0

表 79 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(61 例)		(140 例)		(201 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
歯周炎	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
歯膿瘍	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.5)	0
気管炎	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
尿道炎	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.5)	0
外陰部炎	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.5)	0
四肢膿瘍	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
ヘリコバクター感染	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.5)	0
無症候性細菌尿	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
細菌性上気道感染	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
サルモネラ性敗血症	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
細菌感染	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.5)	0
爪感染	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
ウイルス性気道感染	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
細菌性下気道感染	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
外陰腟真菌感染	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	27 (44.3)	6 (9.8)	66 (47.1)	14 (10.0)	93 (46.3)	20 (10.0)

表 79 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(61 例)		(140 例)		(201 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
咳嗽	11 (18.0)	0	21 (15.0)	0	32 (15.9)	0
呼吸困難	7 (11.5)	2 (3.3)	12 (8.6)	3 (2.1)	19 (9.5)	5 (2.5)
湿性咳嗽	2 (3.3)	0	7 (5.0)	0	9 (4.5)	0
喀血	3 (4.9)	0	5 (3.6)	0	8 (4.0)	0
労作性呼吸困難	2 (3.3)	0	5 (3.6)	0	7 (3.5)	0
肺塞栓症	2 (3.3)	2 (3.3)	5 (3.6)	1 (0.7)	7 (3.5)	3 (1.5)
アレルギー性鼻炎	0	0	7 (5.0)	0	7 (3.5)	0
鼻出血	2 (3.3)	0	4 (2.9)	0	6 (3.0)	0
低酸素症	1 (1.6)	1 (1.6)	4 (2.9)	2 (1.4)	5 (2.5)	3 (1.5)
気胸	1 (1.6)	0	4 (2.9)	0	5 (2.5)	0
鼻漏	3 (4.9)	0	2 (1.4)	0	5 (2.5)	0
間質性肺疾患	1 (1.6)	0	3 (2.1)	2 (1.4)	4 (2.0)	2 (1.0)
鼻閉	0	0	4 (2.9)	0	4 (2.0)	0
胸水	2 (3.3)	1 (1.6)	2 (1.4)	1 (0.7)	4 (2.0)	2 (1.0)
口腔咽頭痛	1 (1.6)	0	3 (2.1)	0	4 (2.0)	0
肺痛	4 (6.6)	0	0	0	4 (2.0)	0
誤嚥性肺炎	0	0	3 (2.1)	1 (0.7)	3 (1.5)	1 (0.5)

表 79 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(61 例)		(140 例)		(201 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
肺臓炎	0	0	3 (2.1)	3 (2.1)	3 (1.5)	3 (1.5)
発声障害	0	0	2 (1.4)	0	2 (1.0)	0
しゃっくり	1 (1.6)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0
鼻乾燥	2 (3.3)	0	0	0	2 (1.0)	0
胸膜痛	1 (1.6)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0
呼吸不全	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (0.7)	0	2 (1.0)	1 (0.5)
喘鳴	1 (1.6)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0
誤嚥	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
喘息	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.5)	0
気管支痙攣	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
息詰まり	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
咽喉乾燥	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
喉頭痛	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
鼻の炎症	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
鼻閉塞	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
咽頭出血	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
自然気胸	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)

表 79　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(61 例)		(140 例)		(201 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
ラ音	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
呼吸窮迫	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
頻呼吸	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.5)	0
咽喉刺激感	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
上気道の炎症	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
気縦隔症	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
副鼻腔不快感	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.5)	0
鼻粘膜障害	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
器質化肺炎	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
上気道咳症候群	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	24 (39.3)	1 (1.6)	54 (38.6)	5 (3.6)	78 (38.8)	6 (3.0)
疲労	7 (11.5)	0	18 (12.9)	2 (1.4)	25 (12.4)	2 (1.0)
無力症	10 (16.4)	1 (1.6)	10 (7.1)	2 (1.4)	20 (10.0)	3 (1.5)
末梢性浮腫	5 (8.2)	0	11 (7.9)	0	16 (8.0)	0
発熱	3 (4.9)	0	9 (6.4)	0	12 (6.0)	0
乾燥症	4 (6.6)	0	4 (2.9)	0	8 (4.0)	0
非心臓性胸痛	0	0	5 (3.6)	1 (0.7)	5 (2.5)	1 (0.5)

表 79 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(61 例)		(140 例)		(201 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
歩行障害	0	0	4 (2.9)	0	4 (2.0)	0
インフルエンザ様疾患	0	0	3 (2.1)	0	3 (1.5)	0
限局性浮腫	0	0	3 (2.1)	0	3 (1.5)	0
冷感	0	0	2 (1.4)	0	2 (1.0)	0
薬剤離脱症候群	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.5)	0
顔面浮腫	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
注射部位内出血	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
注射部位血腫	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
倦怠感	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
疼痛	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
乳頭炎	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.5)	0
カテーテル留置部位疼痛	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
早期満腹	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.5)	0
医薬品副作用	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
臨床検査	11 (18.0)	1 (1.6)	66 (47.1)	10 (7.1)	77 (38.3)	11 (5.5)
血小板数減少	6 (9.8)	0	21 (15.0)	1 (0.7)	27 (13.4)	1 (0.5)
白血球数減少	0	0	15 (10.7)	2 (1.4)	15 (7.5)	2 (1.0)

表 79　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(61 例)		(140 例)		(201 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	14 (10.0)	0	14 (7.0)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.6)	1 (1.6)	11 (7.9)	2 (1.4)	12 (6.0)	3 (1.5)
好中球数減少	0	0	11 (7.9)	4 (2.9)	11 (5.5)	4 (2.0)
血中クレアチニン増加	1 (1.6)	0	8 (5.7)	0	9 (4.5)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.6)	1 (1.6)	7 (5.0)	0	8 (4.0)	1 (0.5)
心電図ＱＴ延長	1 (1.6)	0	5 (3.6)	0	6 (3.0)	0
体重減少	1 (1.6)	0	5 (3.6)	0	6 (3.0)	0
血中ビリルビン増加	1 (1.6)	0	3 (2.1)	1 (0.7)	4 (2.0)	1 (0.5)
呼吸音異常	0	0	3 (2.1)	0	3 (1.5)	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
血中コレステロール増加	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
血中尿素増加	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
心雑音	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
フィブリンＤダイマー増加	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
深吸気量減少	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
リンパ球数減少	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
乳房撮影異常	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0

表 79　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(61 例)		(140 例)		(201 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
尿ｐＨ上昇	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
網状赤血球数減少	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
体重増加	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
駆出率減少	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
尿比重減少	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
尿量減少	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.5)	0
肺の理学的検査異常	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	19 (31.1)	0	57 (40.7)	3 (2.1)	76 (37.8)	3 (1.5)
背部痛	8 (13.1)	0	19 (13.6)	1 (0.7)	27 (13.4)	1 (0.5)
関節痛	2 (3.3)	0	14 (10.0)	0	16 (8.0)	0
筋骨格痛	6 (9.8)	0	9 (6.4)	0	15 (7.5)	0
筋痙縮	2 (3.3)	0	11 (7.9)	0	13 (6.5)	0
四肢痛	2 (3.3)	0	8 (5.7)	0	10 (5.0)	0
筋肉痛	2 (3.3)	0	7 (5.0)	1 (0.7)	9 (4.5)	1 (0.5)
頚部痛	2 (3.3)	0	7 (5.0)	1 (0.7)	9 (4.5)	1 (0.5)
筋骨格系胸痛	0	0	7 (5.0)	0	7 (3.5)	0

表 79　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(61 例)		(140 例)		(201 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
骨痛	2 (3.3)	0	1 (0.7)	0	3 (1.5)	0
側腹部痛	2 (3.3)	0	1 (0.7)	0	3 (1.5)	0
筋力低下	0	0	3 (2.1)	0	3 (1.5)	0
変形性関節症	0	0	3 (2.1)	0	3 (1.5)	0
関節腫脹	1 (1.6)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0
病的骨折	0	0	2 (1.4)	0	2 (1.0)	0
外骨腫	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
尺骨部痛	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.5)	0
骨粗鬆症	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
顎痛	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.5)	0
関節周囲炎	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
運動性低下	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
骨減少症	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
筋骨格不快感	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
後天性鉤爪趾	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
顎骨壊死	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
代謝および栄養障害	17 (27.9)	3 (4.9)	49 (35.0)	5 (3.6)	66 (32.8)	8 (4.0)

表 79　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(61 例)		(140 例)		(201 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
食欲減退	10 (16.4)	1 (1.6)	26 (18.6)	1 (0.7)	36 (17.9)	2 (1.0)
低カルシウム血症	2 (3.3)	0	4 (2.9)	1 (0.7)	6 (3.0)	1 (0.5)
低カリウム血症	4 (6.6)	1 (1.6)	2 (1.4)	1 (0.7)	6 (3.0)	2 (1.0)
低ナトリウム血症	1 (1.6)	1 (1.6)	4 (2.9)	1 (0.7)	5 (2.5)	2 (1.0)
脱水	0	0	4 (2.9)	0	4 (2.0)	0
低マグネシウム血症	1 (1.6)	0	3 (2.1)	0	4 (2.0)	0
低リン酸血症	0	0	4 (2.9)	0	4 (2.0)	0
低アルブミン血症	0	0	3 (2.1)	0	3 (1.5)	0
水分過負荷	0	0	2 (1.4)	0	2 (1.0)	0
高血糖	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.0)	1 (0.5)
高カリウム血症	1 (1.6)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0
高尿酸血症	0	0	2 (1.4)	0	2 (1.0)	0
高リパーゼ血症	1 (1.6)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0
高コレステロール血症	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
高ナトリウム血症	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
ビタミンD欠乏	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
神経系障害	15 (24.6)	2 (3.3)	46 (32.9)	3 (2.1)	61 (30.3)	5 (2.5)

表 79　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(61 例)		(140 例)		(201 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
頭痛	7 (11.5)	0	15 (10.7)	0	22 (10.9)	0
浮動性めまい	3 (4.9)	0	6 (4.3)	0	9 (4.5)	0
末梢性ニューロパチー	1 (1.6)	0	5 (3.6)	0	6 (3.0)	0
味覚異常	1 (1.6)	0	3 (2.1)	0	4 (2.0)	0
脳血管発作	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (1.5)	2 (1.0)
体位性めまい	0	0	2 (1.4)	0	2 (1.0)	0
感覚鈍麻	1 (1.6)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0
傾眠	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.0)	1 (0.5)
振戦	0	0	2 (1.4)	0	2 (1.0)	0
平衡障害	0	0	2 (1.4)	0	2 (1.0)	0
肋間神経痛	0	0	2 (1.4)	0	2 (1.0)	0
健忘	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
失語症	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
前兆	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.5)	0
脳出血	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
脳梗塞	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
異常感覚	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0

表 79　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(61 例)		(140 例)		(201 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
塞栓性脳卒中	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
蟻走感	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
頭部不快感	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
記憶障害	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
ミオクローヌス	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.5)	0
神経系障害	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
錯感覚	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.5)	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
ヘルペス後神経痛	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
感覚障害	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
失神	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
塞栓性脳梗塞	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
横隔神経麻痺	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
脳損傷	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
血液およびリンパ系障害	7 (11.5)	0	34 (24.3)	10 (7.1)	41 (20.4)	10 (5.0)
貧血	2 (3.3)	0	18 (12.9)	4 (2.9)	20 (10.0)	4 (2.0)

表 79 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(61 例)		(140 例)		(201 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
血小板減少症	3 (4.9)	0	8 (5.7)	1 (0.7)	11 (5.5)	1 (0.5)
白血球減少症	2 (3.3)	0	7 (5.0)	2 (1.4)	9 (4.5)	2 (1.0)
好中球減少症	2 (3.3)	0	5 (3.6)	1 (0.7)	7 (3.5)	1 (0.5)
リンパ球減少症	1 (1.6)	0	4 (2.9)	1 (0.7)	5 (2.5)	1 (0.5)
鉄欠乏性貧血	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.0)	1 (0.5)
播種性血管内凝固	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
溶血	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
脾機能亢進	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
内出血発生の増加傾向	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
汎血球減少症	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
脾腫	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
眼障害	8 (13.1)	0	28 (20.0)	0	36 (17.9)	0
眼乾燥	2 (3.3)	0	10 (7.1)	0	12 (6.0)	0
霧視	0	0	4 (2.9)	0	4 (2.0)	0
硝子体浮遊物	1 (1.6)	0	2 (1.4)	0	3 (1.5)	0
眼瞼炎	0	0	2 (1.4)	0	2 (1.0)	0
結膜出血	1 (1.6)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0

表 79　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(61 例)		(140 例)		(201 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
眼刺激	0	0	2 (1.4)	0	2 (1.0)	0
眼痛	0	0	2 (1.4)	0	2 (1.0)	0
流涙増加	1 (1.6)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0
視力低下	1 (1.6)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0
眼そう痒症	1 (1.6)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0
眼精疲労	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
複視	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.5)	0
角膜炎	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.5)	0
羞明	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
後嚢部混濁	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
点状角膜炎	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
網膜静脈閉塞	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.5)	0
視力障害	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
硝子体剥離	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
眼瞼縁痂皮	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
精神障害	6 (9.8)	0	24 (17.1)	1 (0.7)	30 (14.9)	1 (0.5)
不眠症	4 (6.6)	0	15 (10.7)	0	19 (9.5)	0

表 79 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(61 例)		(140 例)		(201 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
不安	1 (1.6)	0	3 (2.1)	1 (0.7)	4 (2.0)	1 (0.5)
うつ病	1 (1.6)	0	3 (2.1)	0	4 (2.0)	0
反社会的行動	0	0	2 (1.4)	0	2 (1.0)	0
譫妄	0	0	2 (1.4)	0	2 (1.0)	0
幻覚	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
神経過敏	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
強迫性障害	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
血管障害	6 (9.8)	1 (1.6)	10 (7.1)	1 (0.7)	16 (8.0)	2 (1.0)
低血圧	1 (1.6)	1 (1.6)	3 (2.1)	0	4 (2.0)	1 (0.5)
深部静脈血栓症	2 (3.3)	0	2 (1.4)	1 (0.7)	4 (2.0)	1 (0.5)
高血圧	2 (3.3)	0	1 (0.7)	0	3 (1.5)	0
ほてり	1 (1.6)	0	2 (1.4)	0	3 (1.5)	0
起立性低血圧	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
血栓性静脈炎	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
腎および尿路障害	3 (4.9)	0	9 (6.4)	1 (0.7)	12 (6.0)	1 (0.5)
排尿困難	1 (1.6)	0	3 (2.1)	0	4 (2.0)	0
尿失禁	1 (1.6)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0

表 79　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(61 例)		(140 例)		(201 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
高窒素血症	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
血尿	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
尿意切迫	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
頻尿	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
腎不全	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
尿閉	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
白血球尿	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
非感染性膀胱炎	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.5)	0
生殖系および乳房障害	3 (4.9)	0	8 (5.7)	0	11 (5.5)	0
良性前立腺肥大症	0	0	2 (1.4)	0	2 (1.0)	0
乳房痛	1 (1.6)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0
骨盤痛	0	0	2 (1.4)	0	2 (1.0)	0
閉経期症状	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
月経過多	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.5)	0
陰嚢痛	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
腟出血	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
乳房血腫	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.5)	0

表 79 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(61 例)		(140 例)		(201 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.6)	0	9 (6.4)	2 (1.4)	10 (5.0)	2 (1.0)
転倒	0	0	4 (2.9)	0	4 (2.0)	0
外傷性骨折	0	0	3 (2.1)	1 (0.7)	3 (1.5)	1 (0.5)
処置による疼痛	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.0)	1 (0.5)
裂傷	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
靭帯捻挫	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
硬膜下血腫	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
放射線性食道炎	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
術後発熱	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
挫傷	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
処置後合併症	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.5)	0
皮膚擦過傷	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
心臓障害	4 (6.6)	1 (1.6)	5 (3.6)	1 (0.7)	9 (4.5)	2 (1.0)
頻脈	2 (3.3)	1 (1.6)	1 (0.7)	0	3 (1.5)	1 (0.5)
動悸	1 (1.6)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0
房室ブロック	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
うっ血性心不全	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)

表 79 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(61 例)		(140 例)		(201 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
洞性頻脈	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.5)	0
三尖弁閉鎖不全症	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
心室性期外収縮	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
拡張機能障害	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.5)	0
耳および迷路障害	0	0	9 (6.4)	0	9 (4.5)	0
回転性めまい	0	0	3 (2.1)	0	3 (1.5)	0
耳痛	0	0	2 (1.4)	0	2 (1.0)	0
聴力低下	0	0	2 (1.4)	0	2 (1.0)	0
耳の障害	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
耳鳴	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
耳不快感	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
肝胆道系障害	1 (1.6)	0	7 (5.0)	3 (2.1)	8 (4.0)	3 (1.5)
高ビリルビン血症	1 (1.6)	0	2 (1.4)	0	3 (1.5)	0
肝機能異常	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.0)	1 (0.5)
胆嚢炎	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
胆石症	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
黄疸	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)

表 79　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(61 例)		(140 例)		(201 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
肝障害	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む)	2 (3.3)	1 (1.6)	2 (1.4)	1 (0.7)	4 (2.0)	2 (1.0)
基底細胞癌	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
乳癌	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
メラノサイト性母斑	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.5)	0
転移部痛	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
免疫系障害	1 (1.6)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0
季節性アレルギー	1 (1.6)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0
内分泌障害	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.5)	0
副腎機能不全	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.5)	0

MedDRA/J ver 18.0

表 80　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(3 例)		(32 例)		(35 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
有害事象	3 (100.0)	0	32 (100.0)	15 (46.9)	35 (100.0)	15 (42.9)
皮膚および皮下組織障害	2 (66.7)	0	27 (84.4)	1 (3.1)	29 (82.9)	1 (2.9)
発疹	1 (33.3)	0	8 (25.0)	0	9 (25.7)	0
皮膚乾燥	0	0	7 (21.9)	0	7 (20.0)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	5 (15.6)	0	5 (14.3)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	3 (9.4)	0	3 (8.6)	0
皮膚亀裂	1 (33.3)	0	2 (6.3)	0	3 (8.6)	0
爪破損	0	0	3 (9.4)	0	3 (8.6)	0
ざ瘡	0	0	2 (6.3)	0	2 (5.7)	0
脱毛症	0	0	2 (6.3)	0	2 (5.7)	0
紅斑	0	0	2 (6.3)	1 (3.1)	2 (5.7)	1 (2.9)
爪変色	0	0	2 (6.3)	0	2 (5.7)	0
丘疹性皮疹	0	0	2 (6.3)	0	2 (5.7)	0
蕁麻疹	1 (33.3)	0	1 (3.1)	0	2 (5.7)	0
褥瘡性潰瘍	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
皮下出血	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
爪の障害	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0

表 80 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(3 例)		(32 例)		(35 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
紫斑	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
皮膚色素過剰	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
毛細血管拡張症	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
爪甲脱落症	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
中毒性皮疹	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
胃腸障害	2 (66.7)	0	24 (75.0)	1 (3.1)	26 (74.3)	1 (2.9)
下痢	1 (33.3)	0	12 (37.5)	1 (3.1)	13 (37.1)	1 (2.9)
口内炎	0	0	9 (28.1)	0	9 (25.7)	0
悪心	1 (33.3)	0	7 (21.9)	1 (3.1)	8 (22.9)	1 (2.9)
便秘	1 (33.3)	0	3 (9.4)	0	4 (11.4)	0
嘔吐	0	0	4 (12.5)	0	4 (11.4)	0
歯周病	1 (33.3)	0	1 (3.1)	0	2 (5.7)	0
上腹部痛	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
齲歯	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
口内乾燥	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0

表 80　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(3 例)		(32 例)		(35 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
口腔知覚不全	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
下部消化管出血	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
感染症および寄生虫症	2 (66.7)	0	23 (71.9)	1 (3.1)	25 (71.4)	1 (2.9)
爪囲炎	0	0	12 (37.5)	0	12 (34.3)	0
咽頭炎	0	0	6 (18.8)	0	6 (17.1)	0
鼻咽頭炎	0	0	5 (15.6)	0	5 (14.3)	0
気管支炎	0	0	3 (9.4)	0	3 (8.6)	0
膀胱炎	0	0	3 (9.4)	0	3 (8.6)	0
上気道感染	0	0	3 (9.4)	0	3 (8.6)	0
結膜炎	0	0	2 (6.3)	0	2 (5.7)	0
インフルエンザ	1 (33.3)	0	1 (3.1)	1 (3.1)	2 (5.7)	1 (2.9)
細菌性肺炎	1 (33.3)	0	1 (3.1)	1 (3.1)	2 (5.7)	1 (2.9)
蜂巣炎	1 (33.3)	0	0	0	1 (2.9)	0
帯状疱疹	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
外耳炎	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
歯周炎	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
肺炎	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0

表 80　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(3 例)		(32 例)		(35 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
鼻炎	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
足部白癬	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
気管炎	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
細菌性上気道感染	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
口腔ヘルペス	1 (33.3)	0	0	0	1 (2.9)	0
臨床検査	2 (66.7)	0	21 (65.6)	5 (15.6)	23 (65.7)	5 (14.3)
白血球数減少	0	0	10 (31.3)	2 (6.3)	10 (28.6)	2 (5.7)
血小板数減少	1 (33.3)	0	7 (21.9)	1 (3.1)	8 (22.9)	1 (2.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	4 (12.5)	0	4 (11.4)	0
体重減少	1 (33.3)	0	3 (9.4)	0	4 (11.4)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	3 (9.4)	1 (3.1)	3 (8.6)	1 (2.9)
心電図ＱＴ延長	0	0	2 (6.3)	0	2 (5.7)	0
好中球数減少	0	0	2 (6.3)	1 (3.1)	2 (5.7)	1 (2.9)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
リンパ球数減少	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)	1 (2.9)	1 (2.9)
体重増加	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
駆出率減少	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)	1 (2.9)	1 (2.9)

表 80　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(3 例)		(32 例)		(35 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (33.3)	0	13 (40.6)	1 (3.1)	14 (40.0)	1 (2.9)
発熱	1 (33.3)	0	6 (18.8)	0	7 (20.0)	0
末梢性浮腫	0	0	4 (12.5)	0	4 (11.4)	0
疲労	0	0	3 (9.4)	1 (3.1)	3 (8.6)	1 (2.9)
顔面浮腫	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
倦怠感	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
乾燥症	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
限局性浮腫	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	14 (43.8)	1 (3.1)	14 (40.0)	1 (2.9)
関節痛	0	0	4 (12.5)	0	4 (11.4)	0
背部痛	0	0	4 (12.5)	0	4 (11.4)	0
筋肉痛	0	0	2 (6.3)	1 (3.1)	2 (5.7)	1 (2.9)
変形性関節症	0	0	2 (6.3)	0	2 (5.7)	0
病的骨折	0	0	2 (6.3)	0	2 (5.7)	0
筋痙縮	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
筋骨格痛	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0

表 80　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(3 例)		(32 例)		(35 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
頚部痛	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
骨粗鬆症	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
関節周囲炎	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
顎骨壊死	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	14 (43.8)	3 (9.4)	14 (40.0)	3 (8.6)
間質性肺疾患	0	0	3 (9.4)	2 (6.3)	3 (8.6)	2 (5.7)
気胸	0	0	3 (9.4)	0	3 (8.6)	0
アレルギー性鼻炎	0	0	3 (9.4)	0	3 (8.6)	0
呼吸困難	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
鼻出血	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
喀血	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
しゃっくり	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
低酸素症	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)	1 (2.9)	1 (2.9)
喉頭痛	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
咽頭出血	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
誤嚥性肺炎	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
上気道の炎症	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0

表 80　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(3 例)		(32 例)		(35 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
気縦隔症	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
器質化肺炎	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
口腔咽頭痛	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
血液およびリンパ系障害	1 (33.3)	0	12 (37.5)	5 (15.6)	13 (37.1)	5 (14.3)
白血球減少症	1 (33.3)	0	5 (15.6)	1 (3.1)	6 (17.1)	1 (2.9)
貧血	0	0	4 (12.5)	2 (6.3)	4 (11.4)	2 (5.7)
リンパ球減少症	0	0	4 (12.5)	1 (3.1)	4 (11.4)	1 (2.9)
血小板減少症	0	0	3 (9.4)	0	3 (8.6)	0
好中球減少症	0	0	2 (6.3)	1 (3.1)	2 (5.7)	1 (2.9)
播種性血管内凝固	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
鉄欠乏性貧血	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)	1 (2.9)	1 (2.9)
眼障害	1 (33.3)	0	10 (31.3)	0	11 (31.4)	0
眼乾燥	0	0	3 (9.4)	0	3 (8.6)	0
眼痛	0	0	2 (6.3)	0	2 (5.7)	0
硝子体浮遊物	1 (33.3)	0	1 (3.1)	0	2 (5.7)	0
眼瞼炎	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
結膜出血	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0

表 80　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(3 例)		(32 例)		(35 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
羞明	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
後嚢部混濁	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
網膜静脈閉塞	1 (33.3)	0	0	0	1 (2.9)	0
硝子体剥離	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
代謝および栄養障害	0	0	11 (34.4)	3 (9.4)	11 (31.4)	3 (8.6)
食欲減退	0	0	6 (18.8)	1 (3.1)	6 (17.1)	1 (2.9)
低カルシウム血症	0	0	2 (6.3)	0	2 (5.7)	0
高尿酸血症	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
低アルブミン血症	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
低カリウム血症	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)	1 (2.9)	1 (2.9)
低ナトリウム血症	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)	1 (2.9)	1 (2.9)
神経系障害	0	0	9 (28.1)	0	9 (25.7)	0
頭痛	0	0	4 (12.5)	0	4 (11.4)	0
浮動性めまい	0	0	3 (9.4)	0	3 (8.6)	0
味覚異常	0	0	2 (6.3)	0	2 (5.7)	0
肋間神経痛	0	0	2 (6.3)	0	2 (5.7)	0
脳梗塞	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0

表 80　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(3 例)		(32 例)		(35 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
異常感覚	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
末梢性ニューロパチー	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
精神障害	0	0	5 (15.6)	0	5 (14.3)	0
不眠症	0	0	2 (6.3)	0	2 (5.7)	0
不安	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
うつ病	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
幻覚	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
肝胆道系障害	0	0	2 (6.3)	1 (3.1)	2 (5.7)	1 (2.9)
肝機能異常	0	0	2 (6.3)	1 (3.1)	2 (5.7)	1 (2.9)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	2 (6.3)	0	2 (5.7)	0
放射線性食道炎	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
術後発熱	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
腎および尿路障害	0	0	2 (6.3)	0	2 (5.7)	0
頻尿	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
尿閉	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
生殖系および乳房障害	0	0	2 (6.3)	0	2 (5.7)	0
骨盤痛	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0

表 80　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(3 例)		(32 例)		(35 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
膣出血	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
血管障害	0	0	2 (6.3)	0	2 (5.7)	0
低血圧	0	0	2 (6.3)	0	2 (5.7)	0
心臓障害	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0
房室ブロック	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 81　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(58 例)		(108 例)		(166 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
有害事象	57 (98.3)	14 (24.1)	106 (98.1)	31 (28.7)	163 (98.2)	45 (27.1)
胃腸障害	41 (70.7)	1 (1.7)	79 (73.1)	4 (3.7)	120 (72.3)	5 (3.0)
下痢	27 (46.6)	0	53 (49.1)	1 (0.9)	80 (48.2)	1 (0.6)
悪心	6 (10.3)	0	21 (19.4)	1 (0.9)	27 (16.3)	1 (0.6)
便秘	8 (13.8)	0	18 (16.7)	1 (0.9)	26 (15.7)	1 (0.6)
嘔吐	4 (6.9)	1 (1.7)	15 (13.9)	1 (0.9)	19 (11.4)	2 (1.2)
口内炎	8 (13.8)	0	10 (9.3)	0	18 (10.8)	0
口内乾燥	3 (5.2)	0	9 (8.3)	0	12 (7.2)	0
上腹部痛	3 (5.2)	0	8 (7.4)	1 (0.9)	11 (6.6)	1 (0.6)
腹痛	4 (6.9)	0	6 (5.6)	0	10 (6.0)	0
消化不良	2 (3.4)	0	6 (5.6)	0	8 (4.8)	0
嚥下障害	1 (1.7)	0	3 (2.8)	0	4 (2.4)	0
胃食道逆流性疾患	1 (1.7)	0	3 (2.8)	0	4 (2.4)	0
腹部不快感	0	0	3 (2.8)	0	3 (1.8)	0
口腔内潰瘍形成	0	0	3 (2.8)	0	3 (1.8)	0
心窩部不快感	0	0	3 (2.8)	0	3 (1.8)	0
アフタ性口内炎	1 (1.7)	0	1 (0.9)	0	2 (1.2)	0

表 81 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(58 例)		(108 例)		(166 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
腹水	0	0	2 (1.9)	0	2 (1.2)	0
口唇炎	1 (1.7)	0	1 (0.9)	0	2 (1.2)	0
齲歯	0	0	2 (1.9)	0	2 (1.2)	0
痔核	1 (1.7)	0	1 (0.9)	0	2 (1.2)	0
慢性胃炎	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
便意切迫	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
おくび	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
放屁	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
胃潰瘍	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
胃炎	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
舌痛	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
鼡径ヘルニア	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.6)	1 (0.6)
嚥下痛	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
食道痛	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
食道炎	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
口腔内痛	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
肛門周囲痛	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0

表 81　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(58 例)		(108 例)		(166 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
唾液管閉塞	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
舌血腫	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
口唇びらん	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
腹部ヘルニア	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
皮膚および皮下組織障害	35 (60.3)	0	67 (62.0)	1 (0.9)	102 (61.4)	1 (0.6)
発疹	13 (22.4)	0	27 (25.0)	0	40 (24.1)	0
皮膚乾燥	13 (22.4)	0	23 (21.3)	0	36 (21.7)	0
そう痒症	5 (8.6)	0	20 (18.5)	0	25 (15.1)	0
皮膚亀裂	3 (5.2)	0	6 (5.6)	0	9 (5.4)	0
ざ瘡様皮膚炎	4 (6.9)	0	3 (2.8)	0	7 (4.2)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (1.7)	0	5 (4.6)	0	6 (3.6)	0
脱毛症	1 (1.7)	0	4 (3.7)	0	5 (3.0)	0
紅斑	3 (5.2)	0	2 (1.9)	0	5 (3.0)	0
爪破損	0	0	5 (4.6)	0	5 (3.0)	0
皮膚炎	0	0	3 (2.8)	0	3 (1.8)	0
爪の障害	1 (1.7)	0	2 (1.9)	0	3 (1.8)	0
湿疹	0	0	2 (1.9)	0	2 (1.2)	0

表 81　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(58 例)		(108 例)		(166 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
毛髪障害	1 (1.7)	0	1 (0.9)	0	2 (1.2)	0
嵌入爪	1 (1.7)	0	1 (0.9)	0	2 (1.2)	0
爪変色	0	0	2 (1.9)	0	2 (1.2)	0
寝汗	2 (3.4)	0	0	0	2 (1.2)	0
皮膚疼痛	1 (1.7)	0	1 (0.9)	0	2 (1.2)	0
皮膚剥脱	1 (1.7)	0	1 (0.9)	0	2 (1.2)	0
黄色板腫	1 (1.7)	0	1 (0.9)	0	2 (1.2)	0
爪毒性	1 (1.7)	0	1 (0.9)	0	2 (1.2)	0
斑状出血	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.6)	1 (0.6)
毛質異常	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
多汗症	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
多毛症	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
爪ジストロフィー	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
丘疹	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
類天疱瘡	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
全身性皮疹	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0

表 81　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(58 例)		(108 例)		(166 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
そう痒性皮疹	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
皮膚萎縮	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
皮膚障害	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
蕁麻疹	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
爪床圧痛	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
爪甲脱落症	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
全身性そう痒症	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
爪線状隆起	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
爪床の炎症	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
皮膚感作	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
感染症および寄生虫症	32 (55.2)	4 (6.9)	55 (50.9)	9 (8.3)	87 (52.4)	13 (7.8)
爪囲炎	9 (15.5)	0	19 (17.6)	0	28 (16.9)	0
上気道感染	5 (8.6)	0	10 (9.3)	0	15 (9.0)	0
尿路感染	4 (6.9)	0	7 (6.5)	1 (0.9)	11 (6.6)	1 (0.6)
肺炎	4 (6.9)	3 (5.2)	6 (5.6)	4 (3.7)	10 (6.0)	7 (4.2)
鼻咽頭炎	4 (6.9)	0	5 (4.6)	0	9 (5.4)	0
膿疱性皮疹	1 (1.7)	0	4 (3.7)	0	5 (3.0)	0

表 81 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(58 例)		(108 例)		(166 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
気管支炎	2 (3.4)	0	2 (1.9)	0	4 (2.4)	0
結膜炎	3 (5.2)	0	1 (0.9)	0	4 (2.4)	0
ウイルス性上気道感染	1 (1.7)	0	3 (2.8)	0	4 (2.4)	0
毛包炎	1 (1.7)	0	2 (1.9)	0	3 (1.8)	0
帯状疱疹	1 (1.7)	0	2 (1.9)	0	3 (1.8)	0
インフルエンザ	2 (3.4)	0	1 (0.9)	1 (0.9)	3 (1.8)	1 (0.6)
副鼻腔炎	1 (1.7)	0	2 (1.9)	0	3 (1.8)	0
細菌性尿路感染	1 (1.7)	0	2 (1.9)	1 (0.9)	3 (1.8)	1 (0.6)
膀胱炎	0	0	2 (1.9)	0	2 (1.2)	0
ウイルス感染	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (0.9)	0	2 (1.2)	1 (0.6)
虫垂炎	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.6)	1 (0.6)
気管支肺炎	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.6)	1 (0.6)
蜂巣炎	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
胃腸炎	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
単純ヘルペス	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
口腔カンジダ症	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
咽頭炎	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0

表 81　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(58 例)		(108 例)		(166 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
鼻炎	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
足部白癬	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
歯膿瘍	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
尿道炎	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
外陰部炎	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
四肢膿瘍	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
ヘリコバクター感染	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
無症候性細菌尿	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
サルモネラ性敗血症	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.6)	1 (0.6)
細菌感染	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
爪感染	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
ウイルス性気道感染	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
細菌性下気道感染	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
外陰腟真菌感染	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
口腔ヘルペス	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	27 (46.6)	6 (10.3)	52 (48.1)	11 (10.2)	79 (47.6)	17 (10.2)

表 81　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(58 例)		(108 例)		(166 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
咳嗽	11 (19.0)	0	21 (19.4)	0	32 (19.3)	0
呼吸困難	7 (12.1)	2 (3.4)	11 (10.2)	3 (2.8)	18 (10.8)	5 (3.0)
湿性咳嗽	2 (3.4)	0	7 (6.5)	0	9 (5.4)	0
労作性呼吸困難	2 (3.4)	0	5 (4.6)	0	7 (4.2)	0
喀血	3 (5.2)	0	4 (3.7)	0	7 (4.2)	0
肺塞栓症	2 (3.4)	2 (3.4)	5 (4.6)	1 (0.9)	7 (4.2)	3 (1.8)
鼻出血	2 (3.4)	0	3 (2.8)	0	5 (3.0)	0
鼻漏	3 (5.2)	0	2 (1.9)	0	5 (3.0)	0
低酸素症	1 (1.7)	1 (1.7)	3 (2.8)	1 (0.9)	4 (2.4)	2 (1.2)
鼻閉	0	0	4 (3.7)	0	4 (2.4)	0
胸水	2 (3.4)	1 (1.7)	2 (1.9)	1 (0.9)	4 (2.4)	2 (1.2)
アレルギー性鼻炎	0	0	4 (3.7)	0	4 (2.4)	0
肺痛	4 (6.9)	0	0	0	4 (2.4)	0
肺臓炎	0	0	3 (2.8)	3 (2.8)	3 (1.8)	3 (1.8)
口腔咽頭痛	1 (1.7)	0	2 (1.9)	0	3 (1.8)	0
発声障害	0	0	2 (1.9)	0	2 (1.2)	0
鼻乾燥	2 (3.4)	0	0	0	2 (1.2)	0

表 81　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(58 例)		(108 例)		(166 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
胸膜痛	1 (1.7)	0	1 (0.9)	0	2 (1.2)	0
誤嚥性肺炎	0	0	2 (1.9)	1 (0.9)	2 (1.2)	1 (0.6)
気胸	1 (1.7)	0	1 (0.9)	0	2 (1.2)	0
呼吸不全	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (0.9)	0	2 (1.2)	1 (0.6)
喘鳴	1 (1.7)	0	1 (0.9)	0	2 (1.2)	0
誤嚥	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
喘息	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
気管支痙攣	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
息詰まり	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
咽喉乾燥	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
しゃっくり	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
間質性肺疾患	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
鼻の炎症	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
鼻閉塞	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
自然気胸	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.6)	1 (0.6)
ラ音	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
呼吸窮迫	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.6)	1 (0.6)

表 81　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(58 例)		(108 例)		(166 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
頻呼吸	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
咽喉刺激感	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
副鼻腔不快感	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
鼻粘膜障害	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
上気道咳症候群	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	23 (39.7)	1 (1.7)	41 (38.0)	4 (3.7)	64 (38.6)	5 (3.0)
疲労	7 (12.1)	0	15 (13.9)	1 (0.9)	22 (13.3)	1 (0.6)
無力症	10 (17.2)	1 (1.7)	10 (9.3)	2 (1.9)	20 (12.0)	3 (1.8)
末梢性浮腫	5 (8.6)	0	7 (6.5)	0	12 (7.2)	0
乾燥症	4 (6.9)	0	3 (2.8)	0	7 (4.2)	0
発熱	2 (3.4)	0	3 (2.8)	0	5 (3.0)	0
非心臓性胸痛	0	0	5 (4.6)	1 (0.9)	5 (3.0)	1 (0.6)
歩行障害	0	0	4 (3.7)	0	4 (2.4)	0
インフルエンザ様疾患	0	0	3 (2.8)	0	3 (1.8)	0
冷感	0	0	2 (1.9)	0	2 (1.2)	0
限局性浮腫	0	0	2 (1.9)	0	2 (1.2)	0
薬剤離脱症候群	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0

表 81　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(58 例)		(108 例)		(166 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
注射部位内出血	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
注射部位血腫	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
疼痛	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
乳頭炎	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
カテーテル留置部位疼痛	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
早期満腹	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
医薬品副作用	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
筋骨格系および結合組織障害	19 (32.8)	0	43 (39.8)	2 (1.9)	62 (37.3)	2 (1.2)
背部痛	8 (13.8)	0	15 (13.9)	1 (0.9)	23 (13.9)	1 (0.6)
筋骨格痛	6 (10.3)	0	8 (7.4)	0	14 (8.4)	0
関節痛	2 (3.4)	0	10 (9.3)	0	12 (7.2)	0
筋痙縮	2 (3.4)	0	10 (9.3)	0	12 (7.2)	0
四肢痛	2 (3.4)	0	8 (7.4)	0	10 (6.0)	0
頚部痛	2 (3.4)	0	6 (5.6)	1 (0.9)	8 (4.8)	1 (0.6)
筋肉痛	2 (3.4)	0	5 (4.6)	0	7 (4.2)	0
筋骨格系胸痛	0	0	7 (6.5)	0	7 (4.2)	0
骨痛	2 (3.4)	0	1 (0.9)	0	3 (1.8)	0

表 81　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(58 例)		(108 例)		(166 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
側腹部痛	2 (3.4)	0	1 (0.9)	0	3 (1.8)	0
筋力低下	0	0	3 (2.8)	0	3 (1.8)	0
関節腫脹	1 (1.7)	0	1 (0.9)	0	2 (1.2)	0
外骨腫	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
肛径部痛	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
変形性関節症	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
顎痛	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
運動性低下	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
骨減少症	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
筋骨格不快感	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
後天性鉤爪趾	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
代謝および栄養障害	17 (29.3)	3 (5.2)	38 (35.2)	2 (1.9)	55 (33.1)	5 (3.0)
食欲減退	10 (17.2)	1 (1.7)	20 (18.5)	0	30 (18.1)	1 (0.6)
低カリウム血症	4 (6.9)	1 (1.7)	1 (0.9)	0	5 (3.0)	1 (0.6)
脱水	0	0	4 (3.7)	0	4 (2.4)	0
低カルシウム血症	2 (3.4)	0	2 (1.9)	1 (0.9)	4 (2.4)	1 (0.6)
低マグネシウム血症	1 (1.7)	0	3 (2.8)	0	4 (2.4)	0

表 81　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(58 例)		(108 例)		(166 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
低ナトリウム血症	1 (1.7)	1 (1.7)	3 (2.8)	0	4 (2.4)	1 (0.6)
低リン酸血症	0	0	4 (3.7)	0	4 (2.4)	0
水分過負荷	0	0	2 (1.9)	0	2 (1.2)	0
高血糖	0	0	2 (1.9)	1 (0.9)	2 (1.2)	1 (0.6)
高カリウム血症	1 (1.7)	0	1 (0.9)	0	2 (1.2)	0
低アルブミン血症	0	0	2 (1.9)	0	2 (1.2)	0
高リパーゼ血症	1 (1.7)	0	1 (0.9)	0	2 (1.2)	0
高コレステロール血症	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
高ナトリウム血症	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
高尿酸血症	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
ビタミンD欠乏	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
臨床検査	9 (15.5)	1 (1.7)	45 (41.7)	5 (4.6)	54 (32.5)	6 (3.6)
血小板数減少	5 (8.6)	0	14 (13.0)	0	19 (11.4)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	10 (9.3)	0	10 (6.0)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.7)	1 (1.7)	8 (7.4)	1 (0.9)	9 (5.4)	2 (1.2)
好中球数減少	0	0	9 (8.3)	3 (2.8)	9 (5.4)	3 (1.8)
血中クレアチニン増加	1 (1.7)	0	7 (6.5)	0	8 (4.8)	0

表 81　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(58 例)		(108 例)		(166 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.7)	1 (1.7)	6 (5.6)	0	7 (4.2)	1 (0.6)
白血球数減少	0	0	5 (4.6)	0	5 (3.0)	0
血中ビリルビン増加	1 (1.7)	0	3 (2.8)	1 (0.9)	4 (2.4)	1 (0.6)
心電図ＱＴ延長	1 (1.7)	0	3 (2.8)	0	4 (2.4)	0
呼吸音異常	0	0	3 (2.8)	0	3 (1.8)	0
体重減少	0	0	2 (1.9)	0	2 (1.2)	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
血中コレステロール増加	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
血中尿素増加	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
心雑音	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
フィブリンＤダイマー増加	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
深吸気量減少	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
乳房撮影異常	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
尿ｐＨ上昇	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
網状赤血球数減少	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
尿比重減少	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.6)	1 (0.6)

表 81　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(58 例)		(108 例)		(166 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
尿量減少	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
肺の理学的検査異常	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
神経系障害	15 (25.9)	2 (3.4)	37 (34.3)	3 (2.8)	52 (31.3)	5 (3.0)
頭痛	7 (12.1)	0	11 (10.2)	0	18 (10.8)	0
浮動性めまい	3 (5.2)	0	3 (2.8)	0	6 (3.6)	0
末梢性ニューロパチー	1 (1.7)	0	4 (3.7)	0	5 (3.0)	0
脳血管発作	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (1.9)	1 (0.9)	3 (1.8)	2 (1.2)
体位性めまい	0	0	2 (1.9)	0	2 (1.2)	0
味覚異常	1 (1.7)	0	1 (0.9)	0	2 (1.2)	0
感覚鈍麻	1 (1.7)	0	1 (0.9)	0	2 (1.2)	0
傾眠	0	0	2 (1.9)	1 (0.9)	2 (1.2)	1 (0.6)
振戦	0	0	2 (1.9)	0	2 (1.2)	0
平衡障害	0	0	2 (1.9)	0	2 (1.2)	0
健忘	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
失語症	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
前兆	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
脳出血	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)

表 81　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(58 例)		(108 例)		(166 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
塞栓性脳卒中	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.6)	1 (0.6)
蟻走感	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
頭部不快感	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
記憶障害	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
ミオクローヌス	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
神経系障害	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
錯感覚	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
ヘルペス後神経痛	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
感覚障害	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
失神	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
塞栓性脳梗塞	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.6)	1 (0.6)
横隔神経麻痺	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
脳損傷	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
血液およびリンパ系障害	6 (10.3)	0	22 (20.4)	5 (4.6)	28 (16.9)	5 (3.0)
貧血	2 (3.4)	0	14 (13.0)	2 (1.9)	16 (9.6)	2 (1.2)

表 81　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(58 例)		(108 例)		(166 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
血小板減少症	3 (5.2)	0	5 (4.6)	1 (0.9)	8 (4.8)	1 (0.6)
好中球減少症	2 (3.4)	0	3 (2.8)	0	5 (3.0)	0
白血球減少症	1 (1.7)	0	2 (1.9)	1 (0.9)	3 (1.8)	1 (0.6)
溶血	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
脾機能亢進	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.6)	1 (0.6)
内出血発生の増加傾向	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
鉄欠乏性貧血	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
リンパ球減少症	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
汎血球減少症	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
脾腫	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
眼障害	7 (12.1)	0	18 (16.7)	0	25 (15.1)	0
眼乾燥	2 (3.4)	0	7 (6.5)	0	9 (5.4)	0
霧視	0	0	4 (3.7)	0	4 (2.4)	0
眼刺激	0	0	2 (1.9)	0	2 (1.2)	0
流涙増加	1 (1.7)	0	1 (0.9)	0	2 (1.2)	0
視力低下	1 (1.7)	0	1 (0.9)	0	2 (1.2)	0
眼そう痒症	1 (1.7)	0	1 (0.9)	0	2 (1.2)	0

表 81　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(58 例)		(108 例)		(166 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
眼精疲労	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
眼瞼炎	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
結膜出血	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
複視	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
角膜炎	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
点状角膜炎	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
視力障害	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
硝子体浮遊物	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
眼瞼縁痂皮	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
精神障害	6 (10.3)	0	19 (17.6)	1 (0.9)	25 (15.1)	1 (0.6)
不眠症	4 (6.9)	0	13 (12.0)	0	17 (10.2)	0
不安	1 (1.7)	0	2 (1.9)	1 (0.9)	3 (1.8)	1 (0.6)
うつ病	1 (1.7)	0	2 (1.9)	0	3 (1.8)	0
反社会的行動	0	0	2 (1.9)	0	2 (1.2)	0
譫妄	0	0	2 (1.9)	0	2 (1.2)	0
神経過敏	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
強迫性障害	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0

表 81　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(58 例)		(108 例)		(166 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
血管障害	6 (10.3)	1 (1.7)	8 (7.4)	1 (0.9)	14 (8.4)	2 (1.2)
深部静脈血栓症	2 (3.4)	0	2 (1.9)	1 (0.9)	4 (2.4)	1 (0.6)
高血圧	2 (3.4)	0	1 (0.9)	0	3 (1.8)	0
ほてり	1 (1.7)	0	2 (1.9)	0	3 (1.8)	0
低血圧	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (0.9)	0	2 (1.2)	1 (0.6)
起立性低血圧	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
血栓性静脈炎	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
腎および尿路障害	3 (5.2)	0	7 (6.5)	1 (0.9)	10 (6.0)	1 (0.6)
排尿困難	1 (1.7)	0	3 (2.8)	0	4 (2.4)	0
尿失禁	1 (1.7)	0	1 (0.9)	0	2 (1.2)	0
高窒素血症	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
血尿	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
尿意切迫	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
腎不全	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.6)	1 (0.6)
白血球尿	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
非感染性膀胱炎	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
耳および迷路障害	0	0	9 (8.3)	0	9 (5.4)	0

表 81　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(58 例)		(108 例)		(166 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
回転性めまい	0	0	3 (2.8)	0	3 (1.8)	0
耳痛	0	0	2 (1.9)	0	2 (1.2)	0
聴力低下	0	0	2 (1.9)	0	2 (1.2)	0
耳の障害	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
耳鳴	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
耳不快感	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
生殖系および乳房障害	3 (5.2)	0	6 (5.6)	0	9 (5.4)	0
良性前立腺肥大症	0	0	2 (1.9)	0	2 (1.2)	0
乳房痛	1 (1.7)	0	1 (0.9)	0	2 (1.2)	0
閉経期症状	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
月経過多	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
骨盤痛	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
陰嚢痛	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
乳房血腫	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
心臓障害	4 (6.9)	1 (1.7)	4 (3.7)	1 (0.9)	8 (4.8)	2 (1.2)
頻脈	2 (3.4)	1 (1.7)	1 (0.9)	0	3 (1.8)	1 (0.6)
動悸	1 (1.7)	0	1 (0.9)	0	2 (1.2)	0

表 81　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(58 例)		(108 例)		(166 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
うっ血性心不全	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.6)	1 (0.6)
洞性頻脈	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
三尖弁閉鎖不全症	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
心室性期外収縮	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
拡張機能障害	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.7)	0	7 (6.5)	2 (1.9)	8 (4.8)	2 (1.2)
転倒	0	0	4 (3.7)	0	4 (2.4)	0
外傷性骨折	0	0	3 (2.8)	1 (0.9)	3 (1.8)	1 (0.6)
処置による疼痛	0	0	2 (1.9)	1 (0.9)	2 (1.2)	1 (0.6)
裂傷	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
靭帯捻挫	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
硬膜下血腫	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
挫傷	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
処置後合併症	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
皮膚擦過傷	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
肝胆道系障害	1 (1.7)	0	5 (4.6)	2 (1.9)	6 (3.6)	2 (1.2)
高ビリルビン血症	1 (1.7)	0	2 (1.9)	0	3 (1.8)	0

表 81 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(58 例)		(108 例)		(166 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
胆嚢炎	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
胆石症	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
黄疸	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.6)	1 (0.6)
肝障害	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.6)	1 (0.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (3.4)	1 (1.7)	2 (1.9)	1 (0.9)	4 (2.4)	2 (1.2)
基底細胞癌	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
乳癌	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
メラノサイト性母斑	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
転移部痛	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.6)	1 (0.6)
免疫系障害	1 (1.7)	0	1 (0.9)	0	2 (1.2)	0
季節性アレルギー	1 (1.7)	0	1 (0.9)	0	2 (1.2)	0
内分泌障害	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
副腎機能不全	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0

MedDRA/J ver 18.0

表 82 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(68 例)		(142 例)		(210 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
有害事象	65 (95.6)	14 (20.6)	138 (97.2)	47 (33.1)	203 (96.7)	61 (29.0)
胃腸障害	47 (69.1)	2 (2.9)	94 (66.2)	2 (1.4)	141 (67.1)	4 (1.9)
下痢	27 (39.7)	2 (2.9)	54 (38.0)	0	81 (38.6)	2 (1.0)
悪心	13 (19.1)	0	21 (14.8)	0	34 (16.2)	0
便秘	11 (16.2)	0	21 (14.8)	0	32 (15.2)	0
口内炎	9 (13.2)	0	13 (9.2)	0	22 (10.5)	0
嘔吐	1 (1.5)	0	15 (10.6)	0	16 (7.6)	0
上腹部痛	4 (5.9)	0	7 (4.9)	0	11 (5.2)	0
腹痛	3 (4.4)	0	7 (4.9)	0	10 (4.8)	0
腹部膨満	2 (2.9)	0	5 (3.5)	0	7 (3.3)	0
口内乾燥	2 (2.9)	0	5 (3.5)	0	7 (3.3)	0
嚥下障害	1 (1.5)	0	5 (3.5)	0	6 (2.9)	0
胃食道逆流性疾患	2 (2.9)	0	3 (2.1)	0	5 (2.4)	0
口腔内潰瘍形成	2 (2.9)	0	3 (2.1)	0	5 (2.4)	0
胃炎	1 (1.5)	0	3 (2.1)	1 (0.7)	4 (1.9)	1 (0.5)
下腹部痛	1 (1.5)	0	2 (1.4)	0	3 (1.4)	0
歯痛	0	0	3 (2.1)	0	3 (1.4)	0

表 82　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(68 例)		(142 例)		(210 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
消化不良	1 (1.5)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0
歯肉痛	2 (2.9)	0	0	0	2 (1.0)	0
痔核	0	0	2 (1.4)	0	2 (1.0)	0
食道炎	2 (2.9)	0	0	0	2 (1.0)	0
口腔内痛	1 (1.5)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0
腹部不快感	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
裂肛	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
アフタ性口内炎	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
呼気臭	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
口唇炎	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
慢性胃炎	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
おくび	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
舌炎	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
舌痛	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
裂孔ヘルニア	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
嚥下痛	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
食道痛	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0

表 82　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(68 例)		(142 例)		(210 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
歯周病	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
肛門周囲痛	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
小腸閉塞	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
痔出血	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
皮膚および皮下組織障害	41 (60.3)	0	92 (64.8)	1 (0.7)	133 (63.3)	1 (0.5)
皮膚乾燥	14 (20.6)	0	38 (26.8)	0	52 (24.8)	0
発疹	13 (19.1)	0	36 (25.4)	0	49 (23.3)	0
そう痒症	8 (11.8)	0	24 (16.9)	0	32 (15.2)	0
ざ瘡様皮膚炎	7 (10.3)	0	9 (6.3)	0	16 (7.6)	0
斑状丘疹状皮疹	4 (5.9)	0	10 (7.0)	1 (0.7)	14 (6.7)	1 (0.5)
皮膚亀裂	6 (8.8)	0	6 (4.2)	0	12 (5.7)	0
爪の障害	3 (4.4)	0	6 (4.2)	0	9 (4.3)	0
ざ瘡	1 (1.5)	0	6 (4.2)	0	7 (3.3)	0
脱毛症	3 (4.4)	0	4 (2.8)	0	7 (3.3)	0
紅斑	2 (2.9)	0	2 (1.4)	0	4 (1.9)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (1.5)	0	3 (2.1)	0	4 (1.9)	0
皮膚剥脱	2 (2.9)	0	2 (1.4)	0	4 (1.9)	0

表 82 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(68 例)		(142 例)		(210 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
爪線状隆起	0	0	4 (2.8)	0	4 (1.9)	0
斑状皮疹	2 (2.9)	0	1 (0.7)	0	3 (1.4)	0
皮膚潰瘍	1 (1.5)	0	2 (1.4)	0	3 (1.4)	0
爪破損	1 (1.5)	0	2 (1.4)	0	3 (1.4)	0
寝汗	2 (2.9)	0	0	0	2 (1.0)	0
紅斑性皮疹	2 (2.9)	0	0	0	2 (1.0)	0
丘疹性皮疹	1 (1.5)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0
そう痒性皮疹	1 (1.5)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0
日光角化症	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
褥瘡性潰瘍	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
皮膚嚢腫	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
接触性皮膚炎	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
斑状出血	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
湿疹	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
多形紅斑	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
皮下出血	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
毛質異常	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0

表 82　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(68 例)		(142 例)		(210 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
多汗症	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
過角化	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
斑	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
爪変色	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
爪甲離床症	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
皮膚疼痛	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
光線過敏性反応	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
皮膚変色	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
皮膚反応	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
蕁麻疹	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
内方発育毛	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
爪痛	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
爪床障害	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
感染症および寄生虫症	37 (54.4)	1 (1.5)	63 (44.4)	9 (6.3)	100 (47.6)	10 (4.8)
爪囲炎	11 (16.2)	0	21 (14.8)	0	32 (15.2)	0
鼻咽頭炎	7 (10.3)	0	14 (9.9)	0	21 (10.0)	0
尿路感染	3 (4.4)	0	10 (7.0)	0	13 (6.2)	0

表 82　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(68 例)		(142 例)		(210 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
上気道感染	5 (7.4)	0	7 (4.9)	1 (0.7)	12 (5.7)	1 (0.5)
結膜炎	3 (4.4)	0	3 (2.1)	0	6 (2.9)	0
肺炎	1 (1.5)	1 (1.5)	4 (2.8)	3 (2.1)	5 (2.4)	4 (1.9)
肺感染	1 (1.5)	0	3 (2.1)	1 (0.7)	4 (1.9)	1 (0.5)
皮膚真菌感染	2 (2.9)	0	1 (0.7)	0	3 (1.4)	0
胃腸炎	0	0	3 (2.1)	1 (0.7)	3 (1.4)	1 (0.5)
歯肉炎	1 (1.5)	0	2 (1.4)	0	3 (1.4)	0
インフルエンザ	1 (1.5)	0	2 (1.4)	0	3 (1.4)	0
副鼻腔炎	0	0	3 (2.1)	0	3 (1.4)	0
ウイルス性上気道感染	0	0	3 (2.1)	0	3 (1.4)	0
細菌性尿路感染	0	0	3 (2.1)	1 (0.7)	3 (1.4)	1 (0.5)
膀胱炎	1 (1.5)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.0)	1 (0.5)
眼感染	0	0	2 (1.4)	0	2 (1.0)	0
皮膚感染	1 (1.5)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0
気管支炎	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
蜂巣炎	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
サイトメガロウイルス感染	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0

表 82 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(68 例)		(142 例)		(210 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
耳感染	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
毛包炎	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
帯状疱疹	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
麦粒腫	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
喉頭炎	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
下気道感染	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
口腔カンジダ症	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
中耳炎	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
歯周炎	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
咽頭炎	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
膿疱性皮疹	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
鼻炎	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
敗血症	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
足部白癬	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
扁桃炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
外陰部腟カンジダ症	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
細菌性上気道感染	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0

表 82　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(68 例)		(142 例)		(210 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
感染性小腸結腸炎	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
細菌性副鼻腔炎	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
爪感染	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
細菌性膣炎	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
気道感染	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
口腔ヘルペス	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
咽頭膿瘍	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	33 (48.5)	1 (1.5)	47 (33.1)	2 (1.4)	80 (38.1)	3 (1.4)
背部痛	11 (16.2)	0	14 (9.9)	2 (1.4)	25 (11.9)	2 (1.0)
関節痛	7 (10.3)	0	11 (7.7)	0	18 (8.6)	0
筋骨格痛	8 (11.8)	1 (1.5)	7 (4.9)	0	15 (7.1)	1 (0.5)
四肢痛	10 (14.7)	0	4 (2.8)	0	14 (6.7)	0
筋痙縮	4 (5.9)	0	7 (4.9)	0	11 (5.2)	0
頚部痛	4 (5.9)	0	6 (4.2)	0	10 (4.8)	0
筋骨格系胸痛	2 (2.9)	0	7 (4.9)	0	9 (4.3)	0
筋肉痛	2 (2.9)	0	4 (2.8)	0	6 (2.9)	0
骨痛	1 (1.5)	0	4 (2.8)	0	5 (2.4)	0

表 82　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(68 例)		(142 例)		(210 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
筋力低下	1 (1.5)	0	2 (1.4)	0	3 (1.4)	0
筋骨格硬直	2 (2.9)	0	1 (0.7)	0	3 (1.4)	0
関節腫脹	1 (1.5)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0
四肢不快感	1 (1.5)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0
筋攣縮	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
ミオパチー	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
関節周囲炎	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
滑液嚢腫	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
筋膜疼痛症候群	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
椎間板突出	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
軟骨石灰化症	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	28 (41.2)	3 (4.4)	52 (36.6)	11 (7.7)	80 (38.1)	14 (6.7)
咳嗽	7 (10.3)	0	18 (12.7)	1 (0.7)	25 (11.9)	1 (0.5)
呼吸困難	6 (8.8)	0	9 (6.3)	2 (1.4)	15 (7.1)	2 (1.0)
肺塞栓症	6 (8.8)	2 (2.9)	4 (2.8)	4 (2.8)	10 (4.8)	6 (2.9)
鼻漏	3 (4.4)	0	6 (4.2)	0	9 (4.3)	0
口腔咽頭痛	2 (2.9)	0	7 (4.9)	0	9 (4.3)	0

表 82　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(68 例)		(142 例)		(210 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
鼻出血	2 (2.9)	0	4 (2.8)	0	6 (2.9)	0
湿性咳嗽	1 (1.5)	0	5 (3.5)	0	6 (2.9)	0
発声障害	1 (1.5)	0	4 (2.8)	0	5 (2.4)	0
労作性呼吸困難	1 (1.5)	0	3 (2.1)	0	4 (1.9)	0
鼻乾燥	0	0	4 (2.8)	0	4 (1.9)	0
しゃっくり	1 (1.5)	0	2 (1.4)	0	3 (1.4)	0
鼻閉	1 (1.5)	0	2 (1.4)	0	3 (1.4)	0
間質性肺疾患	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.0)	1 (0.5)
鼻の炎症	1 (1.5)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0
呼吸時疼痛	2 (2.9)	0	0	0	2 (1.0)	0
胸水	1 (1.5)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0
誤嚥性肺炎	2 (2.9)	1 (1.5)	0	0	2 (1.0)	1 (0.5)
肺臓炎	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.0)	1 (0.5)
アレルギー性鼻炎	2 (2.9)	0	0	0	2 (1.0)	0
くしゃみ	1 (1.5)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0
カタル	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
喀血	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0

表 82　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(68 例)		(142 例)		(210 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
低酸素症	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
咽頭潰瘍	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
胸膜炎	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
肺水腫	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
咽喉絞扼感	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
喘鳴	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
上気道の炎症	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
気道うっ血	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
咽頭紅斑	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
気管支分泌増加	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
咽頭の炎症	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
肺痛	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	28 (41.2)	0	49 (34.5)	2 (1.4)	77 (36.7)	2 (1.0)
疲労	14 (20.6)	0	18 (12.7)	0	32 (15.2)	0
末梢性浮腫	9 (13.2)	0	8 (5.6)	1 (0.7)	17 (8.1)	1 (0.5)
無力症	1 (1.5)	0	10 (7.0)	0	11 (5.2)	0
発熱	4 (5.9)	0	6 (4.2)	0	10 (4.8)	0

表 82 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(68 例)		(142 例)		(210 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
インフルエンザ様疾患	4 (5.9)	0	2 (1.4)	0	6 (2.9)	0
歩行障害	2 (2.9)	0	2 (1.4)	1 (0.7)	4 (1.9)	1 (0.5)
悪寒	2 (2.9)	0	1 (0.7)	0	3 (1.4)	0
非心臓性胸痛	2 (2.9)	0	1 (0.7)	0	3 (1.4)	0
倦怠感	0	0	2 (1.4)	0	2 (1.0)	0
浮腫	0	0	2 (1.4)	0	2 (1.0)	0
乾燥症	0	0	2 (1.4)	0	2 (1.0)	0
医薬品副作用	1 (1.5)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0
胸部不快感	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
薬剤離脱症候群	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
顔面浮腫	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
注射部位内出血	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
注射部位出血	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
局所腫脹	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
末梢腫脹	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
注入部位反応	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
臨床検査	19 (27.9)	2 (2.9)	44 (31.0)	11 (7.7)	63 (30.0)	13 (6.2)

表 82　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(68 例)		(142 例)		(210 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
血小板数減少	5 (7.4)	0	15 (10.6)	1 (0.7)	20 (9.5)	1 (0.5)
白血球数減少	2 (2.9)	0	14 (9.9)	1 (0.7)	16 (7.6)	1 (0.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.9)	0	13 (9.2)	2 (1.4)	15 (7.1)	2 (1.0)
好中球数減少	0	0	14 (9.9)	3 (2.1)	14 (6.7)	3 (1.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.9)	0	10 (7.0)	1 (0.7)	12 (5.7)	1 (0.5)
心電図ＱＴ延長	6 (8.8)	2 (2.9)	5 (3.5)	3 (2.1)	11 (5.2)	5 (2.4)
体重減少	3 (4.4)	0	2 (1.4)	0	5 (2.4)	0
血中クレアチニン増加	3 (4.4)	0	1 (0.7)	0	4 (1.9)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.5)	0	2 (1.4)	0	3 (1.4)	0
血中ビリルビン増加	1 (1.5)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	2 (1.4)	2 (1.4)	2 (1.0)	2 (1.0)
駆出率減少	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.0)	1 (0.5)
アミラーゼ増加	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
国際標準比増加	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
尿中白血球陽性	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0

表 82 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(68 例)		(142 例)		(210 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
トロポニン増加	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
呼吸音異常	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
クレブシエラ検査陽性	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
神経系障害	18 (26.5)	1 (1.5)	34 (23.9)	5 (3.5)	52 (24.8)	6 (2.9)
頭痛	8 (11.8)	0	12 (8.5)	1 (0.7)	20 (9.5)	1 (0.5)
浮動性めまい	6 (8.8)	0	5 (3.5)	0	11 (5.2)	0
味覚異常	2 (2.9)	0	3 (2.1)	0	5 (2.4)	0
錯感覚	4 (5.9)	0	1 (0.7)	0	5 (2.4)	0
末梢性感覚ニューロパチー	2 (2.9)	0	2 (1.4)	0	4 (1.9)	0
感覚鈍麻	0	0	3 (2.1)	0	3 (1.4)	0
振戦	0	0	3 (2.1)	0	3 (1.4)	0
脳梗塞	0	0	2 (1.4)	2 (1.4)	2 (1.0)	2 (1.0)
末梢性ニューロパチー	1 (1.5)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0
失神寸前の状態	0	0	2 (1.4)	2 (1.4)	2 (1.0)	2 (1.0)
失語症	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
脳出血	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
構語障害	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0

表 82　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(68 例)		(142 例)		(210 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
頭部不快感	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
知覚過敏	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
記憶障害	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
精神的機能障害	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
片頭痛	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
神経系障害	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
神経痛	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
麻痺	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
坐骨神経痛	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
一過性脳虚血発作	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
視野欠損	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
声帯麻痺	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
肋間神経痛	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
第 7 脳神経麻痺	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
代謝および栄養障害	16 (23.5)	2 (2.9)	31 (21.8)	3 (2.1)	47 (22.4)	5 (2.4)
食欲減退	9 (13.2)	0	20 (14.1)	1 (0.7)	29 (13.8)	1 (0.5)
脱水	3 (4.4)	1 (1.5)	2 (1.4)	0	5 (2.4)	1 (0.5)

表 82 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(68 例)		(142 例)		(210 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
高カリウム血症	2 (2.9)	0	2 (1.4)	0	4 (1.9)	0
低カルシウム血症	2 (2.9)	0	2 (1.4)	0	4 (1.9)	0
低ナトリウム血症	2 (2.9)	1 (1.5)	2 (1.4)	1 (0.7)	4 (1.9)	2 (1.0)
高血糖	0	0	3 (2.1)	0	3 (1.4)	0
低アルブミン血症	0	0	3 (2.1)	0	3 (1.4)	0
低マグネシウム血症	1 (1.5)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0
成長障害	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
高マグネシウム血症	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
食欲亢進	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
眼障害	13 (19.1)	1 (1.5)	25 (17.6)	0	38 (18.1)	1 (0.5)
眼乾燥	3 (4.4)	0	8 (5.6)	0	11 (5.2)	0
霧視	2 (2.9)	0	6 (4.2)	0	8 (3.8)	0
白内障	3 (4.4)	1 (1.5)	3 (2.1)	0	6 (2.9)	1 (0.5)
眼瞼炎	0	0	2 (1.4)	0	2 (1.0)	0
眼刺激	1 (1.5)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0
眼痛	0	0	2 (1.4)	0	2 (1.0)	0
眼瞼浮腫	0	0	2 (1.4)	0	2 (1.0)	0

表 82 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(68 例)		(142 例)		(210 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
流涙増加	1 (1.5)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0
羞明	1 (1.5)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0
失明	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
結膜出血	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
アレルギー性結膜炎	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
上強膜炎	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
緑内障	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
角膜炎	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
黄斑浮腫	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
夜盲	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
眼充血	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
眼窩周囲浮腫	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
網膜出血	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
視力低下	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
視力障害	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
硝子体浮遊物	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
眼の異物感	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0

表 82　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(68 例)		(142 例)		(210 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
結膜弛緩症	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
血液およびリンパ系障害	11 (16.2)	0	25 (17.6)	6 (4.2)	36 (17.1)	6 (2.9)
貧血	7 (10.3)	0	13 (9.2)	2 (1.4)	20 (9.5)	2 (1.0)
血小板減少症	2 (2.9)	0	9 (6.3)	3 (2.1)	11 (5.2)	3 (1.4)
好中球減少症	2 (2.9)	0	8 (5.6)	1 (0.7)	10 (4.8)	1 (0.5)
白血球減少症	0	0	3 (2.1)	1 (0.7)	3 (1.4)	1 (0.5)
内出血発生の増加傾向	1 (1.5)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0
脾臓梗塞	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
血管障害	11 (16.2)	0	11 (7.7)	0	22 (10.5)	0
深部静脈血栓症	2 (2.9)	0	6 (4.2)	0	8 (3.8)	0
高血圧	4 (5.9)	0	0	0	4 (1.9)	0
ほてり	2 (2.9)	0	1 (0.7)	0	3 (1.4)	0
静脈炎	0	0	2 (1.4)	0	2 (1.0)	0
大動脈狭窄	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
動脈血栓症	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
低血圧	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
血液量減少性ショック	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0

表 82　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(68 例)		(142 例)		(210 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
頚静脈血栓症	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
骨盤静脈血栓症	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
表在性血栓性静脈炎	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
精神障害	6 (8.8)	0	12 (8.5)	0	18 (8.6)	0
不眠症	2 (2.9)	0	9 (6.3)	0	11 (5.2)	0
錯乱状態	0	0	2 (1.4)	0	2 (1.0)	0
素行障害を伴う適応障害	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
うつ病	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
幻覚	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
易刺激性	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
落ち着きのなさ	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
腎および尿路障害	3 (4.4)	0	12 (8.5)	1 (0.7)	15 (7.1)	1 (0.5)
排尿困難	0	0	6 (4.2)	0	6 (2.9)	0
頻尿	0	0	4 (2.8)	0	4 (1.9)	0
血尿	1 (1.5)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0
腎結石症	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
蛋白尿	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0

表 82 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(68 例)		(142 例)		(210 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
尿失禁	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
尿閉	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
尿路痛	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
腎機能障害	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (4.4)	0	11 (7.7)	2 (1.4)	14 (6.7)	2 (1.0)
転倒	1 (1.5)	0	1 (0.7)	0	2 (1.0)	0
靭帯捻挫	0	0	2 (1.4)	0	2 (1.0)	0
外傷性骨折	1 (1.5)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.0)	1 (0.5)
損傷	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
裂傷	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
挫傷	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
熱傷	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
眼外傷	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
気管出血	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
皮膚擦過傷	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
アレルギー性輸血反応	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
放射線壊死	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)

表 82　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(68 例)		(142 例)		(210 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
心臓障害	6 (8.8)	2 (2.9)	5 (3.5)	2 (1.4)	11 (5.2)	4 (1.9)
洞性頻脈	1 (1.5)	0	2 (1.4)	0	3 (1.4)	0
動悸	2 (2.9)	0	0	0	2 (1.0)	0
上室性頻脈	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.0)	2 (1.0)
期外収縮	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
僧帽弁逸脱	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
頻脈	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
頻脈性不整脈	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
収縮機能障害	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
耳および迷路障害	1 (1.5)	0	8 (5.6)	1 (0.7)	9 (4.3)	1 (0.5)
耳鳴	1 (1.5)	0	5 (3.5)	0	6 (2.9)	0
聴覚障害	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.0)	1 (0.5)
難聴	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
回転性めまい	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
聴力低下	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
耳不快感	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
生殖系および乳房障害	3 (4.4)	0	3 (2.1)	0	6 (2.9)	0

表 82　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(68 例)		(142 例)		(210 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
バルトリン嚢腫	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
乳房痛	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
骨盤痛	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
前立腺炎	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
腟出血	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
外陰腟痛	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
肝胆道系障害	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.0)	1 (0.5)
肝腫大	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
薬物性肝障害	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
内分泌障害	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
クッシング様症状	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.5)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0
脂漏性角化症	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.5)	0

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 83　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(9 例)		(36 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
有害事象	9 (100.0)	2 (22.2)	33 (91.7)	14 (38.9)	42 (93.3)	16 (35.6)
皮膚および皮下組織障害	5 (55.6)	0	27 (75.0)	1 (2.8)	32 (71.1)	1 (2.2)
発疹	3 (33.3)	0	11 (30.6)	0	14 (31.1)	0
皮膚乾燥	2 (22.2)	0	11 (30.6)	0	13 (28.9)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (11.1)	0	6 (16.7)	0	7 (15.6)	0
そう痒症	1 (11.1)	0	5 (13.9)	0	6 (13.3)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (11.1)	0	4 (11.1)	1 (2.8)	5 (11.1)	1 (2.2)
脱毛症	0	0	2 (5.6)	0	2 (4.4)	0
爪線状隆起	0	0	2 (5.6)	0	2 (4.4)	0
湿疹	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
皮下出血	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
爪の障害	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
皮膚亀裂	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
皮膚潰瘍	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
胃腸障害	6 (66.7)	1 (11.1)	21 (58.3)	0	27 (60.0)	1 (2.2)
下痢	4 (44.4)	1 (11.1)	16 (44.4)	0	20 (44.4)	1 (2.2)

表 83　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(9 例)		(36 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
口内炎	2 (22.2)	0	8 (22.2)	0	10 (22.2)	0
便秘	3 (33.3)	0	3 (8.3)	0	6 (13.3)	0
悪心	1 (11.1)	0	3 (8.3)	0	4 (8.9)	0
上腹部痛	1 (11.1)	0	1 (2.8)	0	2 (4.4)	0
嘔吐	0	0	2 (5.6)	0	2 (4.4)	0
腹痛	1 (11.1)	0	0	0	1 (2.2)	0
口唇炎	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
慢性胃炎	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
口内乾燥	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
嚥下障害	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
痔核	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
歯周病	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
感染症および寄生虫症	5 (55.6)	0	21 (58.3)	3 (8.3)	26 (57.8)	3 (6.7)
爪囲炎	2 (22.2)	0	13 (36.1)	0	15 (33.3)	0
鼻咽頭炎	2 (22.2)	0	8 (22.2)	0	10 (22.2)	0
上気道感染	1 (11.1)	0	2 (5.6)	1 (2.8)	3 (6.7)	1 (2.2)

表 83 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(9 例)		(36 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
結膜炎	0	0	2 (5.6)	0	2 (4.4)	0
膀胱炎	1 (11.1)	0	1 (2.8)	1 (2.8)	2 (4.4)	1 (2.2)
胃腸炎	0	0	2 (5.6)	1 (2.8)	2 (4.4)	1 (2.2)
耳感染	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
眼感染	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
毛包炎	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
歯肉炎	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
麦粒腫	1 (11.1)	0	0	0	1 (2.2)	0
インフルエンザ	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
咽頭炎	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
肺炎	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
皮膚感染	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
細菌性上気道感染	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
感染性小腸結腸炎	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
肺感染	0	0	1 (2.8)	1 (2.8)	1 (2.2)	1 (2.2)
臨床検査	5 (55.6)	1 (11.1)	19 (52.8)	4 (11.1)	24 (53.3)	5 (11.1)
血小板数減少	3 (33.3)	0	9 (25.0)	0	12 (26.7)	0

表 83　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(9 例)		(36 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
白血球数減少	1 (11.1)	0	10 (27.8)	1 (2.8)	11 (24.4)	1 (2.2)
好中球数減少	0	0	10 (27.8)	3 (8.3)	10 (22.2)	3 (6.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	6 (16.7)	1 (2.8)	6 (13.3)	1 (2.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (11.1)	0	4 (11.1)	1 (2.8)	5 (11.1)	1 (2.2)
心電図ＱＴ延長	2 (22.2)	1 (11.1)	1 (2.8)	0	3 (6.7)	1 (2.2)
血中クレアチニン増加	1 (11.1)	0	1 (2.8)	0	2 (4.4)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	2 (5.6)	0	2 (4.4)	0
アミラーゼ増加	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
血中ビリルビン増加	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (2.8)	1 (2.8)	1 (2.2)	1 (2.2)
体重減少	1 (11.1)	0	0	0	1 (2.2)	0
駆出率減少	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (44.4)	0	10 (27.8)	4 (11.1)	14 (31.1)	4 (8.9)
咳嗽	1 (11.1)	0	2 (5.6)	0	3 (6.7)	0
鼻乾燥	0	0	2 (5.6)	0	2 (4.4)	0
肺塞栓症	0	0	2 (5.6)	2 (5.6)	2 (4.4)	2 (4.4)
発声障害	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0

表 83　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(9 例)		(36 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
間質性肺疾患	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
胸膜炎	0	0	1 (2.8)	1 (2.8)	1 (2.2)	1 (2.2)
誤嚥性肺炎	1 (11.1)	0	0	0	1 (2.2)	0
肺臓炎	0	0	1 (2.8)	1 (2.8)	1 (2.2)	1 (2.2)
咽喉絞扼感	1 (11.1)	0	0	0	1 (2.2)	0
上気道の炎症	1 (11.1)	0	0	0	1 (2.2)	0
咽頭の炎症	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
口腔咽頭痛	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
眼障害	2 (22.2)	0	9 (25.0)	0	11 (24.4)	0
霧視	0	0	3 (8.3)	0	3 (6.7)	0
眼瞼炎	0	0	2 (5.6)	0	2 (4.4)	0
眼乾燥	0	0	2 (5.6)	0	2 (4.4)	0
アレルギー性結膜炎	1 (11.1)	0	0	0	1 (2.2)	0
上強膜炎	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
眼瞼浮腫	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
角膜炎	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
流涙増加	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0

表 83　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(9 例)		(36 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
黄斑浮腫	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
羞明	1 (11.1)	0	0	0	1 (2.2)	0
網膜出血	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
結膜弛緩症	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (44.4)	0	6 (16.7)	0	10 (22.2)	0
疲労	2 (22.2)	0	3 (8.3)	0	5 (11.1)	0
発熱	1 (11.1)	0	3 (8.3)	0	4 (8.9)	0
末梢性浮腫	1 (11.1)	0	0	0	1 (2.2)	0
血液およびリンパ系障害	4 (44.4)	0	4 (11.1)	1 (2.8)	8 (17.8)	1 (2.2)
貧血	4 (44.4)	0	3 (8.3)	1 (2.8)	7 (15.6)	1 (2.2)
好中球減少症	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
代謝および栄養障害	3 (33.3)	0	5 (13.9)	1 (2.8)	8 (17.8)	1 (2.2)
低カルシウム血症	2 (22.2)	0	1 (2.8)	0	3 (6.7)	0
低アルブミン血症	0	0	2 (5.6)	0	2 (4.4)	0
低ナトリウム血症	0	0	2 (5.6)	1 (2.8)	2 (4.4)	1 (2.2)
食欲減退	1 (11.1)	0	1 (2.8)	0	2 (4.4)	0
高血糖	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0

表 83　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(9 例)		(36 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
高カリウム血症	1 (11.1)	0	0	0	1 (2.2)	0
神経系障害	1 (11.1)	0	5 (13.9)	2 (5.6)	6 (13.3)	2 (4.4)
頭痛	0	0	2 (5.6)	0	2 (4.4)	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (11.1)	0	1 (2.8)	0	2 (4.4)	0
脳梗塞	0	0	1 (2.8)	1 (2.8)	1 (2.2)	1 (2.2)
味覚異常	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
麻痺	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
失神寸前の状態	0	0	1 (2.8)	1 (2.8)	1 (2.2)	1 (2.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	5 (13.9)	0	5 (11.1)	0
関節痛	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
筋痙縮	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
四肢痛	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
関節周囲炎	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
滑液嚢腫	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
心臓障害	1 (11.1)	0	2 (5.6)	1 (2.8)	3 (6.7)	1 (2.2)
僧帽弁逸脱	0	0	1 (2.8)	1 (2.8)	1 (2.2)	1 (2.2)
動悸	1 (11.1)	0	0	0	1 (2.2)	0

表 83　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(9 例)		(36 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
洞性頻脈	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	3 (8.3)	0	3 (6.7)	0
挫傷	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
熱傷	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
眼外傷	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
血管障害	0	0	2 (5.6)	0	2 (4.4)	0
深部静脈血栓症	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
ほてり	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
精神障害	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
不眠症	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
腎および尿路障害	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0
血尿	0	0	1 (2.8)	0	1 (2.2)	0

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 84　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(59 例)		(106 例)		(165 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
有害事象	56 (94.9)	12 (20.3)	105 (99.1)	33 (31.1)	161 (97.6)	45 (27.3)
胃腸障害	41 (69.5)	1 (1.7)	73 (68.9)	2 (1.9)	114 (69.1)	3 (1.8)
下痢	23 (39.0)	1 (1.7)	38 (35.8)	0	61 (37.0)	1 (0.6)
悪心	12 (20.3)	0	18 (17.0)	0	30 (18.2)	0
便秘	8 (13.6)	0	18 (17.0)	0	26 (15.8)	0
嘔吐	1 (1.7)	0	13 (12.3)	0	14 (8.5)	0
口内炎	7 (11.9)	0	5 (4.7)	0	12 (7.3)	0
腹痛	2 (3.4)	0	7 (6.6)	0	9 (5.5)	0
上腹部痛	3 (5.1)	0	6 (5.7)	0	9 (5.5)	0
腹部膨満	2 (3.4)	0	5 (4.7)	0	7 (4.2)	0
口内乾燥	2 (3.4)	0	4 (3.8)	0	6 (3.6)	0
嚥下障害	1 (1.7)	0	4 (3.8)	0	5 (3.0)	0
口腔内潰瘍形成	2 (3.4)	0	3 (2.8)	0	5 (3.0)	0
胃炎	1 (1.7)	0	3 (2.8)	1 (0.9)	4 (2.4)	1 (0.6)
胃食道逆流性疾患	2 (3.4)	0	2 (1.9)	0	4 (2.4)	0
下腹部痛	1 (1.7)	0	2 (1.9)	0	3 (1.8)	0
歯痛	0	0	3 (2.8)	0	3 (1.8)	0

表 84　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(59 例)		(106 例)		(165 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
消化不良	1 (1.7)	0	1 (0.9)	0	2 (1.2)	0
歯肉痛	2 (3.4)	0	0	0	2 (1.2)	0
食道炎	2 (3.4)	0	0	0	2 (1.2)	0
口腔内痛	1 (1.7)	0	1 (0.9)	0	2 (1.2)	0
腹部不快感	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
裂肛	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
アフタ性口内炎	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
呼気臭	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
おくび	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
舌炎	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
舌痛	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
痔核	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
裂孔ヘルニア	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
嚥下痛	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
食道痛	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
肛門周囲痛	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
小腸閉塞	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.6)	1 (0.6)

表 84　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(59 例)		(106 例)		(165 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
痔出血	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
皮膚および皮下組織障害	36 (61.0)	0	65 (61.3)	0	101 (61.2)	0
皮膚乾燥	12 (20.3)	0	27 (25.5)	0	39 (23.6)	0
発疹	10 (16.9)	0	25 (23.6)	0	35 (21.2)	0
そう痒症	7 (11.9)	0	19 (17.9)	0	26 (15.8)	0
皮膚亀裂	6 (10.2)	0	5 (4.7)	0	11 (6.7)	0
ざ瘡様皮膚炎	6 (10.2)	0	3 (2.8)	0	9 (5.5)	0
斑状丘疹状皮疹	3 (5.1)	0	6 (5.7)	0	9 (5.5)	0
爪の障害	3 (5.1)	0	5 (4.7)	0	8 (4.8)	0
ざ瘡	1 (1.7)	0	6 (5.7)	0	7 (4.2)	0
脱毛症	3 (5.1)	0	2 (1.9)	0	5 (3.0)	0
紅斑	2 (3.4)	0	2 (1.9)	0	4 (2.4)	0
皮膚剥脱	2 (3.4)	0	2 (1.9)	0	4 (2.4)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (1.7)	0	2 (1.9)	0	3 (1.8)	0
斑状皮疹	2 (3.4)	0	1 (0.9)	0	3 (1.8)	0
爪破損	1 (1.7)	0	2 (1.9)	0	3 (1.8)	0
寝汗	2 (3.4)	0	0	0	2 (1.2)	0

表 84　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(59 例)		(106 例)		(165 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
紅斑性皮疹	2 (3.4)	0	0	0	2 (1.2)	0
丘疹性皮疹	1 (1.7)	0	1 (0.9)	0	2 (1.2)	0
そう痒性皮疹	1 (1.7)	0	1 (0.9)	0	2 (1.2)	0
皮膚潰瘍	1 (1.7)	0	1 (0.9)	0	2 (1.2)	0
爪線状隆起	0	0	2 (1.9)	0	2 (1.2)	0
日光角化症	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
褥瘡性潰瘍	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
皮膚嚢腫	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
接触性皮膚炎	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
斑状出血	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
多形紅斑	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
毛質異常	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
多汗症	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
過角化	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
斑	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
爪変色	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
爪甲離床症	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0

表 84　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(59 例)		(106 例)		(165 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
皮膚疼痛	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
光線過敏性反応	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
皮膚変色	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
皮膚反応	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
蕁麻疹	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
内方発育毛	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
爪痛	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
爪床障害	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
筋骨格系および結合組織障害	33 (55.9)	1 (1.7)	42 (39.6)	2 (1.9)	75 (45.5)	3 (1.8)
背部痛	11 (18.6)	0	14 (13.2)	2 (1.9)	25 (15.2)	2 (1.2)
関節痛	7 (11.9)	0	10 (9.4)	0	17 (10.3)	0
筋骨格痛	8 (13.6)	1 (1.7)	7 (6.6)	0	15 (9.1)	1 (0.6)
四肢痛	10 (16.9)	0	3 (2.8)	0	13 (7.9)	0
筋痙縮	4 (6.8)	0	6 (5.7)	0	10 (6.1)	0
頚部痛	4 (6.8)	0	6 (5.7)	0	10 (6.1)	0
筋骨格系胸痛	2 (3.4)	0	7 (6.6)	0	9 (5.5)	0
筋肉痛	2 (3.4)	0	4 (3.8)	0	6 (3.6)	0

表 84　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(59 例)		(106 例)		(165 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
骨痛	1 (1.7)	0	4 (3.8)	0	5 (3.0)	0
筋力低下	1 (1.7)	0	2 (1.9)	0	3 (1.8)	0
筋骨格硬直	2 (3.4)	0	1 (0.9)	0	3 (1.8)	0
関節腫脹	1 (1.7)	0	1 (0.9)	0	2 (1.2)	0
四肢不快感	1 (1.7)	0	1 (0.9)	0	2 (1.2)	0
筋攣縮	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
ミオパチー	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
筋膜疼痛症候群	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
椎間板突出	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
軟骨石灰化症	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
感染症および寄生虫症	32 (54.2)	1 (1.7)	42 (39.6)	6 (5.7)	74 (44.8)	7 (4.2)
爪囲炎	9 (15.3)	0	8 (7.5)	0	17 (10.3)	0
尿路感染	3 (5.1)	0	10 (9.4)	0	13 (7.9)	0
鼻咽頭炎	5 (8.5)	0	6 (5.7)	0	11 (6.7)	0
上気道感染	4 (6.8)	0	5 (4.7)	0	9 (5.5)	0
結膜炎	3 (5.1)	0	1 (0.9)	0	4 (2.4)	0
肺炎	1 (1.7)	1 (1.7)	3 (2.8)	3 (2.8)	4 (2.4)	4 (2.4)

表 84　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(59 例)		(106 例)		(165 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
皮膚真菌感染	2 (3.4)	0	1 (0.9)	0	3 (1.8)	0
副鼻腔炎	0	0	3 (2.8)	0	3 (1.8)	0
ウイルス性上気道感染	0	0	3 (2.8)	0	3 (1.8)	0
細菌性尿路感染	0	0	3 (2.8)	1 (0.9)	3 (1.8)	1 (0.6)
肺感染	1 (1.7)	0	2 (1.9)	0	3 (1.8)	0
歯肉炎	1 (1.7)	0	1 (0.9)	0	2 (1.2)	0
インフルエンザ	1 (1.7)	0	1 (0.9)	0	2 (1.2)	0
気管支炎	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
蜂巣炎	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
サイトメガロウイルス感染	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
眼感染	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
胃腸炎	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
帯状疱疹	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
喉頭炎	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
下気道感染	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
口腔カンジダ症	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
中耳炎	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0

表 84　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(59 例)		(106 例)		(165 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
歯周炎	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
膿疱性皮疹	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
鼻炎	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
敗血症	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.6)	1 (0.6)
皮膚感染	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
足部白癬	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
扁桃炎	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.6)	1 (0.6)
外陰部腟カンジダ症	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
細菌性副鼻腔炎	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
爪感染	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
細菌性腟炎	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
気道感染	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
口腔ヘルペス	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
咽頭膿瘍	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.6)	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	24 (40.7)	0	43 (40.6)	2 (1.9)	67 (40.6)	2 (1.2)
疲労	12 (20.3)	0	15 (14.2)	0	27 (16.4)	0
末梢性浮腫	8 (13.6)	0	8 (7.5)	1 (0.9)	16 (9.7)	1 (0.6)

表 84　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(59 例)		(106 例)		(165 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
無力症	1 (1.7)	0	10 (9.4)	0	11 (6.7)	0
インフルエンザ様疾患	4 (6.8)	0	2 (1.9)	0	6 (3.6)	0
発熱	3 (5.1)	0	3 (2.8)	0	6 (3.6)	0
歩行障害	2 (3.4)	0	2 (1.9)	1 (0.9)	4 (2.4)	1 (0.6)
悪寒	2 (3.4)	0	1 (0.9)	0	3 (1.8)	0
非心臓性胸痛	2 (3.4)	0	1 (0.9)	0	3 (1.8)	0
倦怠感	0	0	2 (1.9)	0	2 (1.2)	0
浮腫	0	0	2 (1.9)	0	2 (1.2)	0
乾燥症	0	0	2 (1.9)	0	2 (1.2)	0
医薬品副作用	1 (1.7)	0	1 (0.9)	0	2 (1.2)	0
胸部不快感	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
薬剤離脱症候群	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
顔面浮腫	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
注射部位内出血	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
注射部位出血	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
局所腫脹	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
末梢腫脹	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0

表 84　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(59 例)		(106 例)		(165 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
注入部位反応	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	24 (40.7)	3 (5.1)	42 (39.6)	7 (6.6)	66 (40.0)	10 (6.1)
咳嗽	6 (10.2)	0	16 (15.1)	1 (0.9)	22 (13.3)	1 (0.6)
呼吸困難	6 (10.2)	0	9 (8.5)	2 (1.9)	15 (9.1)	2 (1.2)
鼻漏	3 (5.1)	0	6 (5.7)	0	9 (5.5)	0
肺塞栓症	6 (10.2)	2 (3.4)	2 (1.9)	2 (1.9)	8 (4.8)	4 (2.4)
口腔咽頭痛	2 (3.4)	0	6 (5.7)	0	8 (4.8)	0
鼻出血	2 (3.4)	0	4 (3.8)	0	6 (3.6)	0
湿性咳嗽	1 (1.7)	0	5 (4.7)	0	6 (3.6)	0
発声障害	1 (1.7)	0	3 (2.8)	0	4 (2.4)	0
労作性呼吸困難	1 (1.7)	0	3 (2.8)	0	4 (2.4)	0
しゃっくり	1 (1.7)	0	2 (1.9)	0	3 (1.8)	0
鼻閉	1 (1.7)	0	2 (1.9)	0	3 (1.8)	0
鼻乾燥	0	0	2 (1.9)	0	2 (1.2)	0
鼻の炎症	1 (1.7)	0	1 (0.9)	0	2 (1.2)	0
呼吸時疼痛	2 (3.4)	0	0	0	2 (1.2)	0
胸水	1 (1.7)	0	1 (0.9)	0	2 (1.2)	0

表 84　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(59 例)		(106 例)		(165 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
アレルギー性鼻炎	2 (3.4)	0	0	0	2 (1.2)	0
くしゃみ	1 (1.7)	0	1 (0.9)	0	2 (1.2)	0
カタル	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
喀血	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
低酸素症	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
間質性肺疾患	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.6)	1 (0.6)
咽頭潰瘍	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
誤嚥性肺炎	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
肺臓炎	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
肺水腫	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
喘鳴	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
気道うっ血	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
咽頭紅斑	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
気管支分泌増加	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
肺痛	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.6)	1 (0.6)
神経系障害	17 (28.8)	1 (1.7)	29 (27.4)	3 (2.8)	46 (27.9)	4 (2.4)
頭痛	8 (13.6)	0	10 (9.4)	1 (0.9)	18 (10.9)	1 (0.6)

表 84　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(59 例)		(106 例)		(165 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
浮動性めまい	6 (10.2)	0	5 (4.7)	0	11 (6.7)	0
錯感覚	4 (6.8)	0	1 (0.9)	0	5 (3.0)	0
味覚異常	2 (3.4)	0	2 (1.9)	0	4 (2.4)	0
感覚鈍麻	0	0	3 (2.8)	0	3 (1.8)	0
振戦	0	0	3 (2.8)	0	3 (1.8)	0
末梢性ニューロパチー	1 (1.7)	0	1 (0.9)	0	2 (1.2)	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (1.7)	0	1 (0.9)	0	2 (1.2)	0
失語症	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
脳出血	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
脳梗塞	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.6)	1 (0.6)
構語障害	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
頭部不快感	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
知覚過敏	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
記憶障害	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
精神的機能障害	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
片頭痛	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
神経系障害	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0

表 84　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(59 例)		(106 例)		(165 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
神経痛	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
失神寸前の状態	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.6)	1 (0.6)
坐骨神経痛	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
一過性脳虚血発作	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
視野欠損	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
声帯麻痺	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
肋間神経痛	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
第 7 脳神経麻痺	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
臨床検査	14 (23.7)	1 (1.7)	25 (23.6)	7 (6.6)	39 (23.6)	8 (4.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.4)	0	7 (6.6)	1 (0.9)	9 (5.5)	1 (0.6)
心電図ＱＴ延長	4 (6.8)	1 (1.7)	4 (3.8)	3 (2.8)	8 (4.8)	4 (2.4)
血小板数減少	2 (3.4)	0	6 (5.7)	1 (0.9)	8 (4.8)	1 (0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.7)	0	6 (5.7)	0	7 (4.2)	0
白血球数減少	1 (1.7)	0	4 (3.8)	0	5 (3.0)	0
好中球数減少	0	0	4 (3.8)	0	4 (2.4)	0
体重減少	2 (3.4)	0	2 (1.9)	0	4 (2.4)	0
血中クレアチニン増加	2 (3.4)	0	0	0	2 (1.2)	0

表 84　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(59 例)		(106 例)		(165 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
血中ビリルビン増加	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.6)	1 (0.6)
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
国際標準比増加	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.6)	1 (0.6)
尿中白血球陽性	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
駆出率減少	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.6)	1 (0.6)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
トロポニン増加	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
呼吸音異常	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
クレブシエラ検査陽性	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
代謝および栄養障害	13 (22.0)	2 (3.4)	26 (24.5)	2 (1.9)	39 (23.6)	4 (2.4)
食欲減退	8 (13.6)	0	19 (17.9)	1 (0.9)	27 (16.4)	1 (0.6)
脱水	3 (5.1)	1 (1.7)	2 (1.9)	0	5 (3.0)	1 (0.6)
高カリウム血症	1 (1.7)	0	2 (1.9)	0	3 (1.8)	0
高血糖	0	0	2 (1.9)	0	2 (1.2)	0
低マグネシウム血症	1 (1.7)	0	1 (0.9)	0	2 (1.2)	0

表 84　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(59 例)		(106 例)		(165 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
低ナトリウム血症	2 (3.4)	1 (1.7)	0	0	2 (1.2)	1 (0.6)
成長障害	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.6)	1 (0.6)
高マグネシウム血症	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
低アルブミン血症	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
低カルシウム血症	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
食欲亢進	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
血液およびリンパ系障害	7 (11.9)	0	21 (19.8)	5 (4.7)	28 (17.0)	5 (3.0)
貧血	3 (5.1)	0	10 (9.4)	1 (0.9)	13 (7.9)	1 (0.6)
血小板減少症	2 (3.4)	0	9 (8.5)	3 (2.8)	11 (6.7)	3 (1.8)
好中球減少症	2 (3.4)	0	7 (6.6)	1 (0.9)	9 (5.5)	1 (0.6)
白血球減少症	0	0	3 (2.8)	1 (0.9)	3 (1.8)	1 (0.6)
内出血発生の増加傾向	1 (1.7)	0	1 (0.9)	0	2 (1.2)	0
脾臓梗塞	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.6)	1 (0.6)
眼障害	11 (18.6)	1 (1.7)	16 (15.1)	0	27 (16.4)	1 (0.6)
眼乾燥	3 (5.1)	0	6 (5.7)	0	9 (5.5)	0
白内障	3 (5.1)	1 (1.7)	3 (2.8)	0	6 (3.6)	1 (0.6)
霧視	2 (3.4)	0	3 (2.8)	0	5 (3.0)	0

表 84　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(59 例)		(106 例)		(165 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
眼刺激	1 (1.7)	0	1 (0.9)	0	2 (1.2)	0
眼痛	0	0	2 (1.9)	0	2 (1.2)	0
失明	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
結膜出血	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
眼瞼浮腫	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
緑内障	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
流涙増加	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
夜盲	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
眼充血	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
眼窩周囲浮腫	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
羞明	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
視力低下	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
視力障害	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
硝子体浮遊物	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
眼の異物感	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
血管障害	11 (18.6)	0	9 (8.5)	0	20 (12.1)	0
深部静脈血栓症	2 (3.4)	0	5 (4.7)	0	7 (4.2)	0

表 84　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(59 例)		(106 例)		(165 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
高血圧	4 (6.8)	0	0	0	4 (2.4)	0
静脈炎	0	0	2 (1.9)	0	2 (1.2)	0
ほてり	2 (3.4)	0	0	0	2 (1.2)	0
大動脈狭窄	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
動脈血栓症	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
低血圧	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
血液量減少性ショック	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
頚静脈血栓症	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
骨盤静脈血栓症	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
表在性血栓性静脈炎	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
精神障害	6 (10.2)	0	11 (10.4)	0	17 (10.3)	0
不眠症	2 (3.4)	0	8 (7.5)	0	10 (6.1)	0
錯乱状態	0	0	2 (1.9)	0	2 (1.2)	0
素行障害を伴う適応障害	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
うつ病	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
幻覚	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
易刺激性	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0

表 84　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(59 例)		(106 例)		(165 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
落ち着きのなさ	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
腎および尿路障害	3 (5.1)	0	11 (10.4)	1 (0.9)	14 (8.5)	1 (0.6)
排尿困難	0	0	6 (5.7)	0	6 (3.6)	0
頻尿	0	0	4 (3.8)	0	4 (2.4)	0
血尿	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
腎結石症	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
蛋白尿	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
尿失禁	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.6)	1 (0.6)
尿閉	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
尿路痛	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
腎機能障害	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (5.1)	0	8 (7.5)	2 (1.9)	11 (6.7)	2 (1.2)
転倒	1 (1.7)	0	1 (0.9)	0	2 (1.2)	0
靭帯捻挫	0	0	2 (1.9)	0	2 (1.2)	0
外傷性骨折	1 (1.7)	0	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.2)	1 (0.6)
損傷	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
裂傷	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0

表 84　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(59 例)		(106 例)		(165 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
気管出血	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
皮膚擦過傷	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
アレルギー性輸血反応	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
放射線壊死	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.6)	1 (0.6)
耳および迷路障害	1 (1.7)	0	8 (7.5)	1 (0.9)	9 (5.5)	1 (0.6)
耳鳴	1 (1.7)	0	5 (4.7)	0	6 (3.6)	0
聴覚障害	0	0	2 (1.9)	1 (0.9)	2 (1.2)	1 (0.6)
難聴	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
回転性めまい	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
聴力低下	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
耳不快感	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
心臓障害	5 (8.5)	2 (3.4)	3 (2.8)	1 (0.9)	8 (4.8)	3 (1.8)
洞性頻脈	1 (1.7)	0	1 (0.9)	0	2 (1.2)	0
上室性頻脈	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.2)	2 (1.2)
期外収縮	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
動悸	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
頻脈	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0

表 84　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(59 例)		(106 例)		(165 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
頻脈性不整脈	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
収縮機能障害	1 (1.7)	1 (1.7)	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)
生殖系および乳房障害	3 (5.1)	0	3 (2.8)	0	6 (3.6)	0
バルトリン嚢腫	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
乳房痛	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
骨盤痛	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
前立腺炎	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
腟出血	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
外陰腟痛	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
肝胆道系障害	0	0	2 (1.9)	1 (0.9)	2 (1.2)	1 (0.6)
肝腫大	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
薬物性肝障害	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.6)	1 (0.6)
内分泌障害	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
クッシング様症状	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.6)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0
脂漏性角化症	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.6)	0

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 85 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(129 例)		(282 例)		(411 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
有害事象	125 (96.9)	28 (21.7)	276 (97.9)	93 (33.0)	401 (97.6)	121 (29.4)
胃腸障害	90 (69.8)	3 (2.3)	197 (69.9)	7 (2.5)	287 (69.8)	10 (2.4)
下痢	55 (42.6)	2 (1.6)	119 (42.2)	2 (0.7)	174 (42.3)	4 (1.0)
悪心	20 (15.5)	0	49 (17.4)	2 (0.7)	69 (16.8)	2 (0.5)
便秘	20 (15.5)	0	42 (14.9)	1 (0.4)	62 (15.1)	1 (0.2)
口内炎	17 (13.2)	0	32 (11.3)	0	49 (11.9)	0
嘔吐	5 (3.9)	1 (0.8)	34 (12.1)	1 (0.4)	39 (9.5)	2 (0.5)
上腹部痛	7 (5.4)	0	16 (5.7)	1 (0.4)	23 (5.6)	1 (0.2)
腹痛	7 (5.4)	0	13 (4.6)	0	20 (4.9)	0
口内乾燥	5 (3.9)	0	15 (5.3)	0	20 (4.9)	0
消化不良	3 (2.3)	0	7 (2.5)	0	10 (2.4)	0
嚥下障害	2 (1.6)	0	8 (2.8)	0	10 (2.4)	0
胃食道逆流性疾患	3 (2.3)	0	7 (2.5)	0	10 (2.4)	0
口腔内潰瘍形成	2 (1.6)	0	6 (2.1)	0	8 (1.9)	0
腹部膨満	2 (1.6)	0	5 (1.8)	0	7 (1.7)	0
胃炎	2 (1.6)	0	3 (1.1)	1 (0.4)	5 (1.2)	1 (0.2)
腹部不快感	0	0	4 (1.4)	0	4 (1.0)	0

表 85　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(129 例)		(282 例)		(411 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
痔核	1 (0.8)	0	3 (1.1)	0	4 (1.0)	0
下腹部痛	1 (0.8)	0	2 (0.7)	0	3 (0.7)	0
アフタ性口内炎	1 (0.8)	0	2 (0.7)	0	3 (0.7)	0
口唇炎	1 (0.8)	0	2 (0.7)	0	3 (0.7)	0
齲歯	0	0	3 (1.1)	0	3 (0.7)	0
食道炎	2 (1.6)	0	1 (0.4)	0	3 (0.7)	0
口腔内痛	2 (1.6)	0	1 (0.4)	0	3 (0.7)	0
歯周病	1 (0.8)	0	2 (0.7)	0	3 (0.7)	0
歯痛	0	0	3 (1.1)	0	3 (0.7)	0
心窩部不快感	0	0	3 (1.1)	0	3 (0.7)	0
腹水	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
慢性胃炎	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
おくび	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
歯肉痛	2 (1.6)	0	0	0	2 (0.5)	0
舌痛	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
嚥下痛	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
食道痛	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0

表 85　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(129 例)		(282 例)		(411 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
肛門周囲痛	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
裂肛	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
呼気臭	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
便意切迫	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
放屁	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
胃潰瘍	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
舌炎	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
裂孔ヘルニア	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
臍径ヘルニア	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
唾液管閉塞	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
小腸閉塞	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
舌血腫	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
口腔知覚不全	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
下部消化管出血	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
口唇びらん	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
痔出血	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
腹部ヘルニア	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0

表 85　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(129 例)		(282 例)		(411 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
皮膚および皮下組織障害	78 (60.5)	0	186 (66.0)	3 (1.1)	264 (64.2)	3 (0.7)
発疹	27 (20.9)	0	71 (25.2)	0	98 (23.8)	0
皮膚乾燥	27 (20.9)	0	68 (24.1)	0	95 (23.1)	0
そう痒症	13 (10.1)	0	44 (15.6)	0	57 (13.9)	0
ざ瘡様皮膚炎	11 (8.5)	0	17 (6.0)	0	28 (6.8)	0
皮膚亀裂	10 (7.8)	0	14 (5.0)	0	24 (5.8)	0
斑状丘疹状皮疹	5 (3.9)	0	18 (6.4)	1 (0.4)	23 (5.6)	1 (0.2)
脱毛症	4 (3.1)	0	10 (3.5)	0	14 (3.4)	0
爪の障害	4 (3.1)	0	9 (3.2)	0	13 (3.2)	0
紅斑	5 (3.9)	0	6 (2.1)	1 (0.4)	11 (2.7)	1 (0.2)
爪破損	1 (0.8)	0	10 (3.5)	0	11 (2.7)	0
ざ瘡	1 (0.8)	0	8 (2.8)	0	9 (2.2)	0
皮膚剥脱	3 (2.3)	0	3 (1.1)	0	6 (1.5)	0
爪変色	1 (0.8)	0	4 (1.4)	0	5 (1.2)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.8)	0	4 (1.4)	0	5 (1.2)	0
爪線状隆起	0	0	5 (1.8)	0	5 (1.2)	0
寝汗	4 (3.1)	0	0	0	4 (1.0)	0

表 85 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(129 例)		(282 例)		(411 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
丘疹性皮疹	1 (0.8)	0	3 (1.1)	0	4 (1.0)	0
蕁麻疹	2 (1.6)	0	2 (0.7)	0	4 (1.0)	0
皮膚炎	0	0	3 (1.1)	0	3 (0.7)	0
湿疹	0	0	3 (1.1)	0	3 (0.7)	0
皮膚疼痛	2 (1.6)	0	1 (0.4)	0	3 (0.7)	0
斑状皮疹	2 (1.6)	0	1 (0.4)	0	3 (0.7)	0
そう痒性皮疹	1 (0.8)	0	2 (0.7)	0	3 (0.7)	0
皮膚潰瘍	1 (0.8)	0	2 (0.7)	0	3 (0.7)	0
褥瘡性潰瘍	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
斑状出血	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
皮下出血	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
毛髪障害	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
毛質異常	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
多汗症	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
嵌入爪	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
紅斑性皮疹	2 (1.6)	0	0	0	2 (0.5)	0
黄色板腫	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0

表 85　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(129 例)		(282 例)		(411 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
爪甲脱落症	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
爪毒性	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
日光角化症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
皮膚嚢腫	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
接触性皮膚炎	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
多形紅斑	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
過角化	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
多毛症	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
斑	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
爪ジストロフィー	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
爪甲離床症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
丘疹	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
類天疱瘡	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
光線過敏性反応	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
紫斑	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
全身性皮疹	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0

表 85　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(129 例)		(282 例)		(411 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
皮膚萎縮	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
皮膚変色	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
皮膚障害	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
皮膚色素過剰	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
皮膚反応	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
毛細血管拡張症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
爪床圧痛	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
全身性そう痒症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
内方発育毛	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
中毒性皮疹	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
爪床の炎症	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
爪痛	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
爪床障害	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
皮膚感作	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
感染症および寄生虫症	71 (55.0)	5 (3.9)	141 (50.0)	19 (6.7)	212 (51.6)	24 (5.8)
爪囲炎	20 (15.5)	0	52 (18.4)	0	72 (17.5)	0
鼻咽頭炎	11 (8.5)	0	24 (8.5)	0	35 (8.5)	0

表 85　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(129 例)		(282 例)		(411 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
上気道感染	10 (7.8)	0	20 (7.1)	1 (0.4)	30 (7.3)	1 (0.2)
尿路感染	7 (5.4)	0	17 (6.0)	1 (0.4)	24 (5.8)	1 (0.2)
肺炎	5 (3.9)	4 (3.1)	11 (3.9)	7 (2.5)	16 (3.9)	11 (2.7)
結膜炎	6 (4.7)	0	6 (2.1)	0	12 (2.9)	0
気管支炎	2 (1.6)	0	6 (2.1)	0	8 (1.9)	0
インフルエンザ	4 (3.1)	0	4 (1.4)	2 (0.7)	8 (1.9)	2 (0.5)
咽頭炎	0	0	8 (2.8)	0	8 (1.9)	0
膀胱炎	1 (0.8)	0	6 (2.1)	1 (0.4)	7 (1.7)	1 (0.2)
ウイルス性上気道感染	1 (0.8)	0	6 (2.1)	0	7 (1.7)	0
膿疱性皮疹	1 (0.8)	0	5 (1.8)	0	6 (1.5)	0
副鼻腔炎	1 (0.8)	0	5 (1.8)	0	6 (1.5)	0
細菌性尿路感染	1 (0.8)	0	5 (1.8)	2 (0.7)	6 (1.5)	2 (0.5)
帯状疱疹	2 (1.6)	0	3 (1.1)	0	5 (1.2)	0
毛包炎	1 (0.8)	0	3 (1.1)	0	4 (1.0)	0
胃腸炎	1 (0.8)	0	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (1.0)	1 (0.2)
肺感染	1 (0.8)	0	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (1.0)	1 (0.2)
蜂巣炎	3 (2.3)	0	0	0	3 (0.7)	0

表 85 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(129 例)		(282 例)		(411 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
皮膚真菌感染	2 (1.6)	0	1 (0.4)	0	3 (0.7)	0
歯肉炎	1 (0.8)	0	2 (0.7)	0	3 (0.7)	0
鼻炎	0	0	3 (1.1)	0	3 (0.7)	0
足部白癬	0	0	3 (1.1)	0	3 (0.7)	0
口腔ヘルペス	2 (1.6)	0	1 (0.4)	0	3 (0.7)	0
眼感染	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
口腔カンジダ症	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
歯周炎	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
皮膚感染	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
ウイルス感染	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)	0	2 (0.5)	1 (0.2)
細菌性上気道感染	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
細菌性肺炎	1 (0.8)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.2)
爪感染	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
虫垂炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
気管支肺炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
サイトメガロウイルス感染	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
耳感染	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0

表 85　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(129 例)		(282 例)		(411 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
単純ヘルペス	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
麦粒腫	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
喉頭炎	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
下気道感染	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
外耳炎	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
中耳炎	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
敗血症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
扁桃炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
歯膿瘍	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
気管炎	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
尿道炎	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
外陰部炎	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
外陰部腟カンジダ症	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
四肢膿瘍	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
ヘリコバクター感染	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
無症候性細菌尿	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
感染性小腸結腸炎	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0

表 85　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(129 例)		(282 例)		(411 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
サルモネラ性敗血症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
細菌性副鼻腔炎	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
細菌感染	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
ウイルス性気道感染	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
細菌性腟炎	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
気道感染	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
細菌性下気道感染	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
外陰腟真菌感染	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
咽頭膿瘍	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	55 (42.6)	9 (7.0)	118 (41.8)	25 (8.9)	173 (42.1)	34 (8.3)
咳嗽	18 (14.0)	0	39 (13.8)	1 (0.4)	57 (13.9)	1 (0.2)
呼吸困難	13 (10.1)	2 (1.6)	21 (7.4)	5 (1.8)	34 (8.3)	7 (1.7)
肺塞栓症	8 (6.2)	4 (3.1)	9 (3.2)	5 (1.8)	17 (4.1)	9 (2.2)
湿性咳嗽	3 (2.3)	0	12 (4.3)	0	15 (3.6)	0
鼻漏	6 (4.7)	0	8 (2.8)	0	14 (3.4)	0
口腔咽頭痛	3 (2.3)	0	10 (3.5)	0	13 (3.2)	0

表 85　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(129 例)		(282 例)		(411 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
鼻出血	4 (3.1)	0	8 (2.8)	0	12 (2.9)	0
労作性呼吸困難	3 (2.3)	0	8 (2.8)	0	11 (2.7)	0
喀血	3 (2.3)	0	6 (2.1)	0	9 (2.2)	0
アレルギー性鼻炎	2 (1.6)	0	7 (2.5)	0	9 (2.2)	0
発声障害	1 (0.8)	0	6 (2.1)	0	7 (1.7)	0
鼻閉	1 (0.8)	0	6 (2.1)	0	7 (1.7)	0
低酸素症	2 (1.6)	1 (0.8)	4 (1.4)	2 (0.7)	6 (1.5)	3 (0.7)
間質性肺疾患	1 (0.8)	0	5 (1.8)	3 (1.1)	6 (1.5)	3 (0.7)
鼻乾燥	2 (1.6)	0	4 (1.4)	0	6 (1.5)	0
胸水	3 (2.3)	1 (0.8)	3 (1.1)	1 (0.4)	6 (1.5)	2 (0.5)
しゃっくり	2 (1.6)	0	3 (1.1)	0	5 (1.2)	0
誤嚥性肺炎	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (1.1)	1 (0.4)	5 (1.2)	2 (0.5)
肺臓炎	0	0	5 (1.8)	4 (1.4)	5 (1.2)	4 (1.0)
気胸	1 (0.8)	0	4 (1.4)	0	5 (1.2)	0
肺痛	4 (3.1)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (1.2)	1 (0.2)
鼻の炎症	1 (0.8)	0	2 (0.7)	0	3 (0.7)	0
喘鳴	1 (0.8)	0	2 (0.7)	0	3 (0.7)	0

表 85 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(129 例)		(282 例)		(411 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
呼吸時疼痛	2 (1.6)	0	0	0	2 (0.5)	0
胸膜痛	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
呼吸不全	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)	0	2 (0.5)	1 (0.2)
くしゃみ	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
上気道の炎症	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
誤嚥	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
喘息	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
気管支痙攣	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
カタル	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
息詰まり	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
咽喉乾燥	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
喉頭痛	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
鼻閉塞	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
咽頭出血	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
咽頭潰瘍	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
胸膜炎	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
自然気胸	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)

表 85　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(129 例)		(282 例)		(411 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
肺水腫	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
ラ音	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
呼吸窮迫	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
頻呼吸	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
咽喉刺激感	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
咽喉絞扼感	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
気縦隔症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
気道うっ血	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
副鼻腔不快感	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
咽頭紅斑	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
鼻粘膜障害	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
気管支分泌増加	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
咽頭の炎症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
器質化肺炎	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
上気道咳症候群	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	52 (40.3)	1 (0.8)	104 (36.9)	5 (1.8)	156 (38.0)	6 (1.5)
背部痛	19 (14.7)	0	33 (11.7)	3 (1.1)	52 (12.7)	3 (0.7)

表 85 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(129 例)		(282 例)		(411 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
関節痛	9 (7.0)	0	25 (8.9)	0	34 (8.3)	0
筋骨格痛	14 (10.9)	1 (0.8)	16 (5.7)	0	30 (7.3)	1 (0.2)
筋痙縮	6 (4.7)	0	18 (6.4)	0	24 (5.8)	0
四肢痛	12 (9.3)	0	12 (4.3)	0	24 (5.8)	0
頚部痛	6 (4.7)	0	13 (4.6)	1 (0.4)	19 (4.6)	1 (0.2)
筋骨格系胸痛	2 (1.6)	0	14 (5.0)	0	16 (3.9)	0
筋肉痛	4 (3.1)	0	11 (3.9)	1 (0.4)	15 (3.6)	1 (0.2)
骨痛	3 (2.3)	0	5 (1.8)	0	8 (1.9)	0
筋力低下	1 (0.8)	0	5 (1.8)	0	6 (1.5)	0
関節腫脹	2 (1.6)	0	2 (0.7)	0	4 (1.0)	0
側腹部痛	2 (1.6)	0	1 (0.4)	0	3 (0.7)	0
変形性関節症	0	0	3 (1.1)	0	3 (0.7)	0
筋骨格硬直	2 (1.6)	0	1 (0.4)	0	3 (0.7)	0
病的骨折	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
関節周囲炎	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
四肢不快感	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
外骨腫	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0

表 85　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(129 例)		(282 例)		(411 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
尚径部痛	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
筋攣縮	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
ミオパチー	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
骨粗鬆症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
顎痛	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
滑液嚢腫	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
運動性低下	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
筋膜疼痛症候群	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
骨減少症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
椎間板突出	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
筋骨格不快感	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
後天性鉤爪趾	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
軟骨石灰化症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
顎骨壊死	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	52 (40.3)	1 (0.8)	103 (36.5)	7 (2.5)	155 (37.7)	8 (1.9)
疲労	21 (16.3)	0	36 (12.8)	2 (0.7)	57 (13.9)	2 (0.5)
末梢性浮腫	14 (10.9)	0	19 (6.7)	1 (0.4)	33 (8.0)	1 (0.2)

表 85　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(129 例)		(282 例)		(411 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
無力症	11 (8.5)	1 (0.8)	20 (7.1)	2 (0.7)	31 (7.5)	3 (0.7)
発熱	7 (5.4)	0	15 (5.3)	0	22 (5.4)	0
乾燥症	4 (3.1)	0	6 (2.1)	0	10 (2.4)	0
インフルエンザ様疾患	4 (3.1)	0	5 (1.8)	0	9 (2.2)	0
歩行障害	2 (1.6)	0	6 (2.1)	1 (0.4)	8 (1.9)	1 (0.2)
非心臓性胸痛	2 (1.6)	0	6 (2.1)	1 (0.4)	8 (1.9)	1 (0.2)
悪寒	2 (1.6)	0	1 (0.4)	0	3 (0.7)	0
倦怠感	0	0	3 (1.1)	0	3 (0.7)	0
限局性浮腫	0	0	3 (1.1)	0	3 (0.7)	0
医薬品副作用	1 (0.8)	0	2 (0.7)	0	3 (0.7)	0
薬剤離脱症候群	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
顔面浮腫	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
冷感	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
注射部位内出血	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
浮腫	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
胸部不快感	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
注射部位血腫	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0

表 85　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(129 例)		(282 例)		(411 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
注射部位出血	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
局所腫脹	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
疼痛	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
乳頭炎	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
末梢腫脹	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
カテーテル留置部位疼痛	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
注入部位反応	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
早期満腹	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
臨床検査	30 (23.3)	3 (2.3)	110 (39.0)	21 (7.4)	140 (34.1)	24 (5.8)
血小板数減少	11 (8.5)	0	36 (12.8)	2 (0.7)	47 (11.4)	2 (0.5)
白血球数減少	2 (1.6)	0	29 (10.3)	3 (1.1)	31 (7.5)	3 (0.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.3)	1 (0.8)	24 (8.5)	4 (1.4)	27 (6.6)	5 (1.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.6)	0	24 (8.5)	1 (0.4)	26 (6.3)	1 (0.2)
好中球数減少	0	0	25 (8.9)	7 (2.5)	25 (6.1)	7 (1.7)
心電図ＱＴ延長	7 (5.4)	2 (1.6)	10 (3.5)	3 (1.1)	17 (4.1)	5 (1.2)
血中クレアチニン増加	4 (3.1)	0	9 (3.2)	0	13 (3.2)	0
体重減少	4 (3.1)	0	7 (2.5)	0	11 (2.7)	0

表 85　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(129 例)		(282 例)		(411 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (1.6)	1 (0.8)	9 (3.2)	0	11 (2.7)	1 (0.2)
血中ビリルビン増加	2 (1.6)	0	4 (1.4)	1 (0.4)	6 (1.5)	1 (0.2)
呼吸音異常	0	0	4 (1.4)	0	4 (1.0)	0
駆出率減少	0	0	3 (1.1)	2 (0.7)	3 (0.7)	2 (0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.5)	2 (0.5)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
アミラーゼ増加	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
血中コレステロール増加	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
血中尿素増加	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
心雑音	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
フィブリンＤダイマー増加	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
深吸気量減少	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
国際標準比増加	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
リンパ球数減少	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
乳房撮影異常	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
尿ｐＨ上昇	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0

表 85　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(129 例)		(282 例)		(411 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
網状赤血球数減少	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
体重増加	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
尿中白血球陽性	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
尿比重減少	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
トロポニン増加	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
尿量減少	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
クレブシエラ検査陽性	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
肺の理学的検査異常	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
代謝および栄養障害	33 (25.6)	5 (3.9)	80 (28.4)	8 (2.8)	113 (27.5)	13 (3.2)
食欲減退	19 (14.7)	1 (0.8)	46 (16.3)	2 (0.7)	65 (15.8)	3 (0.7)
低カルシウム血症	4 (3.1)	0	6 (2.1)	1 (0.4)	10 (2.4)	1 (0.2)
脱水	3 (2.3)	1 (0.8)	6 (2.1)	0	9 (2.2)	1 (0.2)
低ナトリウム血症	3 (2.3)	2 (1.6)	6 (2.1)	2 (0.7)	9 (2.2)	4 (1.0)
高カリウム血症	3 (2.3)	0	3 (1.1)	0	6 (1.5)	0
低アルブミン血症	0	0	6 (2.1)	0	6 (1.5)	0

表 85　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(129 例)		(282 例)		(411 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
低カリウム血症	4 (3.1)	1 (0.8)	2 (0.7)	1 (0.4)	6 (1.5)	2 (0.5)
低マグネシウム血症	2 (1.6)	0	4 (1.4)	0	6 (1.5)	0
高血糖	0	0	5 (1.8)	1 (0.4)	5 (1.2)	1 (0.2)
低リン酸血症	0	0	4 (1.4)	0	4 (1.0)	0
水分過負荷	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
高尿酸血症	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
高リパーゼ血症	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
成長障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
高コレステロール血症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
高マグネシウム血症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
高ナトリウム血症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
食欲亢進	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
ビタミンD欠乏	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
神経系障害	33 (25.6)	3 (2.3)	80 (28.4)	8 (2.8)	113 (27.5)	11 (2.7)
頭痛	15 (11.6)	0	27 (9.6)	1 (0.4)	42 (10.2)	1 (0.2)
浮動性めまい	9 (7.0)	0	11 (3.9)	0	20 (4.9)	0
味覚異常	3 (2.3)	0	6 (2.1)	0	9 (2.2)	0

表 85 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(129 例)		(282 例)		(411 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
末梢性ニューロパチー	2 (1.6)	0	6 (2.1)	0	8 (1.9)	0
錯感覚	5 (3.9)	0	1 (0.4)	0	6 (1.5)	0
感覚鈍麻	1 (0.8)	0	4 (1.4)	0	5 (1.2)	0
末梢性感覚ニューロパチー	2 (1.6)	0	3 (1.1)	0	5 (1.2)	0
振戦	0	0	5 (1.8)	0	5 (1.2)	0
脳梗塞	0	0	3 (1.1)	2 (0.7)	3 (0.7)	2 (0.5)
脳血管発作	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.7)	2 (0.5)
肋間神経痛	0	0	3 (1.1)	0	3 (0.7)	0
失語症	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
脳出血	2 (1.6)	2 (1.6)	0	0	2 (0.5)	2 (0.5)
体位性めまい	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
頭部不快感	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
記憶障害	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
神経系障害	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
失神寸前の状態	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.5)	2 (0.5)
傾眠	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.2)
平衡障害	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0

表 85　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(129 例)		(282 例)		(411 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
健忘	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
前兆	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
異常感覚	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
構語障害	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
塞栓性脳卒中	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
蟻走感	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
知覚過敏	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
精神的機能障害	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
片頭痛	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
ミオクローヌス	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
神経痛	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
麻痺	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
ヘルペス後神経痛	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
坐骨神経痛	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
感覚障害	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
失神	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0

表 85　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(129 例)		(282 例)		(411 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
一過性脳虚血発作	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
視野欠損	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
声帯麻痺	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
第 7 脳神経麻痺	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
塞栓性脳梗塞	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
横隔神経麻痺	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
脳損傷	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
血液およびリンパ系障害	18 (14.0)	0	59 (20.9)	16 (5.7)	77 (18.7)	16 (3.9)
貧血	9 (7.0)	0	31 (11.0)	6 (2.1)	40 (9.7)	6 (1.5)
血小板減少症	5 (3.9)	0	17 (6.0)	4 (1.4)	22 (5.4)	4 (1.0)
好中球減少症	4 (3.1)	0	13 (4.6)	2 (0.7)	17 (4.1)	2 (0.5)
白血球減少症	2 (1.6)	0	10 (3.5)	3 (1.1)	12 (2.9)	3 (0.7)
リンパ球減少症	1 (0.8)	0	4 (1.4)	1 (0.4)	5 (1.2)	1 (0.2)
内出血発生の増加傾向	1 (0.8)	0	2 (0.7)	0	3 (0.7)	0
鉄欠乏性貧血	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.2)
播種性血管内凝固	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
溶血	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0

表 85　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(129 例)		(282 例)		(411 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
脾機能亢進	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
汎血球減少症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
脾臓梗塞	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
脾腫	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
眼障害	21 (16.3)	1 (0.8)	53 (18.8)	0	74 (18.0)	1 (0.2)
眼乾燥	5 (3.9)	0	18 (6.4)	0	23 (5.6)	0
霧視	2 (1.6)	0	10 (3.5)	0	12 (2.9)	0
白内障	3 (2.3)	1 (0.8)	3 (1.1)	0	6 (1.5)	1 (0.2)
眼瞼炎	0	0	4 (1.4)	0	4 (1.0)	0
眼刺激	1 (0.8)	0	3 (1.1)	0	4 (1.0)	0
眼痛	0	0	4 (1.4)	0	4 (1.0)	0
流涙増加	2 (1.6)	0	2 (0.7)	0	4 (1.0)	0
硝子体浮遊物	1 (0.8)	0	3 (1.1)	0	4 (1.0)	0
結膜出血	1 (0.8)	0	2 (0.7)	0	3 (0.7)	0
羞明	1 (0.8)	0	2 (0.7)	0	3 (0.7)	0
視力低下	2 (1.6)	0	1 (0.4)	0	3 (0.7)	0
眼瞼浮腫	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0

表 85　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(129 例)		(282 例)		(411 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
角膜炎	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
視力障害	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
眼そう痒症	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
眼精疲労	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
失明	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
アレルギー性結膜炎	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
複視	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
上強膜炎	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
緑内障	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
黄斑浮腫	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
夜盲	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
眼充血	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
眼窩周囲浮腫	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
後嚢部混濁	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
点状角膜炎	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
網膜出血	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
網膜静脈閉塞	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0

表 85　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(129 例)		(282 例)		(411 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
硝子体剥離	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
眼の異物感	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
眼瞼縁痂皮	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
結膜弛緩症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
精神障害	12 (9.3)	0	36 (12.8)	1 (0.4)	48 (11.7)	1 (0.2)
不眠症	6 (4.7)	0	24 (8.5)	0	30 (7.3)	0
うつ病	2 (1.6)	0	3 (1.1)	0	5 (1.2)	0
不安	1 (0.8)	0	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (1.0)	1 (0.2)
反社会的行動	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
錯乱状態	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
譫妄	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
幻覚	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
素行障害を伴う適応障害	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
易刺激性	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
神経過敏	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
強迫性障害	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
落ち着きのなさ	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0

表 85　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(129 例)		(282 例)		(411 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
血管障害	17 (13.2)	1 (0.8)	21 (7.4)	1 (0.4)	38 (9.2)	2 (0.5)
深部静脈血栓症	4 (3.1)	0	8 (2.8)	1 (0.4)	12 (2.9)	1 (0.2)
高血圧	6 (4.7)	0	1 (0.4)	0	7 (1.7)	0
ほてり	3 (2.3)	0	3 (1.1)	0	6 (1.5)	0
低血圧	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (1.1)	0	5 (1.2)	1 (0.2)
静脈炎	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
大動脈狭窄	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
動脈血栓症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
血液量減少性ショック	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
頚静脈血栓症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
起立性低血圧	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
骨盤静脈血栓症	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
血栓性静脈炎	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
表在性血栓性静脈炎	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
腎および尿路障害	6 (4.7)	0	21 (7.4)	2 (0.7)	27 (6.6)	2 (0.5)
排尿困難	1 (0.8)	0	9 (3.2)	0	10 (2.4)	0
頻尿	0	0	5 (1.8)	0	5 (1.2)	0

表 85 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(129 例)		(282 例)		(411 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
血尿	1 (0.8)	0	2 (0.7)	0	3 (0.7)	0
尿失禁	1 (0.8)	0	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.7)	1 (0.2)
尿閉	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
高窒素血症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
尿意切迫	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
腎結石症	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
蛋白尿	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
腎不全	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
白血球尿	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
尿路痛	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
腎機能障害	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
非感染性膀胱炎	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (3.1)	0	20 (7.1)	4 (1.4)	24 (5.8)	4 (1.0)
転倒	1 (0.8)	0	5 (1.8)	0	6 (1.5)	0
外傷性骨折	1 (0.8)	0	4 (1.4)	2 (0.7)	5 (1.2)	2 (0.5)
靭帯捻挫	0	0	3 (1.1)	0	3 (0.7)	0
裂傷	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0

表 85　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(129 例)		(282 例)		(411 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
挫傷	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
処置による疼痛	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.2)
皮膚擦過傷	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
損傷	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
硬膜下血腫	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
放射線性食道炎	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
術後発熱	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
熱傷	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
処置後合併症	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
眼外傷	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
気管出血	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
アレルギー性輸血反応	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
放射線壊死	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
心臓障害	10 (7.8)	3 (2.3)	10 (3.5)	3 (1.1)	20 (4.9)	6 (1.5)
動悸	3 (2.3)	0	1 (0.4)	0	4 (1.0)	0
洞性頻脈	2 (1.6)	0	2 (0.7)	0	4 (1.0)	0
頻脈	3 (2.3)	1 (0.8)	1 (0.4)	0	4 (1.0)	1 (0.2)

表 85 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(129 例)		(282 例)		(411 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
上室性頻脈	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.5)	2 (0.5)
房室ブロック	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
うっ血性心不全	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
期外収縮	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
僧帽弁逸脱	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
三尖弁閉鎖不全症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
心室性期外収縮	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
頻脈性不整脈	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
拡張機能障害	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
収縮機能障害	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
耳および迷路障害	1 (0.8)	0	17 (6.0)	1 (0.4)	18 (4.4)	1 (0.2)
耳鳴	1 (0.8)	0	6 (2.1)	0	7 (1.7)	0
回転性めまい	0	0	4 (1.4)	0	4 (1.0)	0
聴力低下	0	0	3 (1.1)	0	3 (0.7)	0
耳痛	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
聴覚障害	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.2)
耳不快感	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0

表 85　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(129 例)		(282 例)		(411 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
難聴	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
耳の障害	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
生殖系および乳房障害	6 (4.7)	0	11 (3.9)	0	17 (4.1)	0
乳房痛	2 (1.6)	0	1 (0.4)	0	3 (0.7)	0
骨盤痛	0	0	3 (1.1)	0	3 (0.7)	0
良性前立腺肥大症	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
腟出血	0	0	2 (0.7)	0	2 (0.5)	0
バルトリン嚢腫	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
閉経期症状	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
月経過多	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
前立腺炎	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
陰嚢痛	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
乳房血腫	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
外陰腟痛	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
肝胆道系障害	1 (0.8)	0	9 (3.2)	4 (1.4)	10 (2.4)	4 (1.0)
高ビリルビン血症	1 (0.8)	0	2 (0.7)	0	3 (0.7)	0
肝機能異常	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.2)

表 85　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(129 例)		(282 例)		(411 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
胆嚢炎	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
胆石症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
肝腫大	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
黄疸	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
肝障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
薬物性肝障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (2.3)	1 (0.8)	2 (0.7)	1 (0.4)	5 (1.2)	2 (0.5)
基底細胞癌	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
乳癌	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
メラノサイト性母斑	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
転移部痛	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
脂漏性角化症	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
内分泌障害	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0
副腎機能不全	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.2)	0
クッシング様症状	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0
免疫系障害	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0

表 85　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(129 例)		(282 例)		(411 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
季節性アレルギー	1 (0.8)	0	1 (0.4)	0	2 (0.5)	0

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 86　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(12 例)		(68 例)		(80 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
有害事象	12 (100.0)	2 (16.7)	65 (95.6)	29 (42.6)	77 (96.3)	31 (38.8)
皮膚および皮下組織障害	7 (58.3)	0	54 (79.4)	2 (2.9)	61 (76.3)	2 (2.5)
発疹	4 (33.3)	0	19 (27.9)	0	23 (28.8)	0
皮膚乾燥	2 (16.7)	0	18 (26.5)	0	20 (25.0)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (8.3)	0	11 (16.2)	0	12 (15.0)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (8.3)	0	7 (10.3)	1 (1.5)	8 (10.0)	1 (1.3)
そう痒症	1 (8.3)	0	5 (7.4)	0	6 (7.5)	0
脱毛症	0	0	4 (5.9)	0	4 (5.0)	0
皮膚亀裂	1 (8.3)	0	3 (4.4)	0	4 (5.0)	0
爪破損	0	0	3 (4.4)	0	3 (3.8)	0
ざ瘡	0	0	2 (2.9)	0	2 (2.5)	0
紅斑	0	0	2 (2.9)	1 (1.5)	2 (2.5)	1 (1.3)
皮下出血	0	0	2 (2.9)	0	2 (2.5)	0
爪変色	0	0	2 (2.9)	0	2 (2.5)	0
爪の障害	0	0	2 (2.9)	0	2 (2.5)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	2 (2.9)	0	2 (2.5)	0
丘疹性皮疹	0	0	2 (2.9)	0	2 (2.5)	0

表 86　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(12 例)		(68 例)		(80 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
蕁麻疹	1 (8.3)	0	1 (1.5)	0	2 (2.5)	0
爪線状隆起	0	0	2 (2.9)	0	2 (2.5)	0
褥瘡性潰瘍	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
湿疹	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
紫斑	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
皮膚色素過剰	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
皮膚潰瘍	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
毛細血管拡張症	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
爪甲脱落症	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
中毒性皮疹	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
胃腸障害	8 (66.7)	1 (8.3)	45 (66.2)	1 (1.5)	53 (66.3)	2 (2.5)
下痢	5 (41.7)	1 (8.3)	28 (41.2)	1 (1.5)	33 (41.3)	2 (2.5)
口内炎	2 (16.7)	0	17 (25.0)	0	19 (23.8)	0
悪心	2 (16.7)	0	10 (14.7)	1 (1.5)	12 (15.0)	1 (1.3)
便秘	4 (33.3)	0	6 (8.8)	0	10 (12.5)	0
嘔吐	0	0	6 (8.8)	0	6 (7.5)	0
上腹部痛	1 (8.3)	0	2 (2.9)	0	3 (3.8)	0

表 86　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(12 例)		(68 例)		(80 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
歯周病	1 (8.3)	0	2 (2.9)	0	3 (3.8)	0
口内乾燥	0	0	2 (2.9)	0	2 (2.5)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	2 (2.9)	0	2 (2.5)	0
腹痛	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.3)	0
口唇炎	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
慢性胃炎	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
齲歯	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
嚥下障害	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
痔核	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
口腔知覚不全	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
下部消化管出血	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
感染症および寄生虫症	7 (58.3)	0	44 (64.7)	4 (5.9)	51 (63.8)	4 (5.0)
爪囲炎	2 (16.7)	0	25 (36.8)	0	27 (33.8)	0
鼻咽頭炎	2 (16.7)	0	13 (19.1)	0	15 (18.8)	0
咽頭炎	0	0	7 (10.3)	0	7 (8.8)	0
上気道感染	1 (8.3)	0	5 (7.4)	1 (1.5)	6 (7.5)	1 (1.3)
膀胱炎	1 (8.3)	0	4 (5.9)	1 (1.5)	5 (6.3)	1 (1.3)

表 86 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(12 例)		(68 例)		(80 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
結膜炎	0	0	4 (5.9)	0	4 (5.0)	0
気管支炎	0	0	3 (4.4)	0	3 (3.8)	0
インフルエンザ	1 (8.3)	0	2 (2.9)	1 (1.5)	3 (3.8)	1 (1.3)
胃腸炎	0	0	2 (2.9)	1 (1.5)	2 (2.5)	1 (1.3)
肺炎	0	0	2 (2.9)	0	2 (2.5)	0
細菌性上気道感染	0	0	2 (2.9)	0	2 (2.5)	0
細菌性肺炎	1 (8.3)	0	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (2.5)	1 (1.3)
蜂巣炎	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.3)	0
耳感染	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
眼感染	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
毛包炎	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
歯肉炎	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
帯状疱疹	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
麦粒腫	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.3)	0
外耳炎	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
歯周炎	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
鼻炎	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0

表 86　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(12 例)		(68 例)		(80 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
皮膚感染	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
足部白癬	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
気管炎	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
感染性小腸結腸炎	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
肺感染	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.3)	1 (1.3)
口腔ヘルペス	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.3)	0
臨床検査	7 (58.3)	1 (8.3)	40 (58.8)	9 (13.2)	47 (58.8)	10 (12.5)
白血球数減少	1 (8.3)	0	20 (29.4)	3 (4.4)	21 (26.3)	3 (3.8)
血小板数減少	4 (33.3)	0	16 (23.5)	1 (1.5)	20 (25.0)	1 (1.3)
好中球数減少	0	0	12 (17.6)	4 (5.9)	12 (15.0)	4 (5.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	9 (13.2)	2 (2.9)	9 (11.3)	2 (2.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (8.3)	0	8 (11.8)	1 (1.5)	9 (11.3)	1 (1.3)
心電図ＱＴ延長	2 (16.7)	1 (8.3)	3 (4.4)	0	5 (6.3)	1 (1.3)
体重減少	2 (16.7)	0	3 (4.4)	0	5 (6.3)	0
血中クレアチニン増加	1 (8.3)	0	2 (2.9)	0	3 (3.8)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	3 (4.4)	0	3 (3.8)	0
駆出率減少	0	0	2 (2.9)	1 (1.5)	2 (2.5)	1 (1.3)

表 86 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(12 例)		(68 例)		(80 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
アミラーゼ増加	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
血中ビリルビン増加	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.3)	1 (1.3)
リンパ球数減少	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.3)	1 (1.3)
体重増加	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (33.3)	0	24 (35.3)	7 (10.3)	28 (35.0)	7 (8.8)
間質性肺疾患	0	0	4 (5.9)	2 (2.9)	4 (5.0)	2 (2.5)
咳嗽	1 (8.3)	0	2 (2.9)	0	3 (3.8)	0
気胸	0	0	3 (4.4)	0	3 (3.8)	0
アレルギー性鼻炎	0	0	3 (4.4)	0	3 (3.8)	0
鼻乾燥	0	0	2 (2.9)	0	2 (2.5)	0
誤嚥性肺炎	1 (8.3)	0	1 (1.5)	0	2 (2.5)	0
肺塞栓症	0	0	2 (2.9)	2 (2.9)	2 (2.5)	2 (2.5)
上気道の炎症	1 (8.3)	0	1 (1.5)	0	2 (2.5)	0
口腔咽頭痛	0	0	2 (2.9)	0	2 (2.5)	0
発声障害	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
呼吸困難	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0

表 86　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(12 例)		(68 例)		(80 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
鼻出血	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
喀血	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
しゃっくり	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
低酸素症	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.3)	1 (1.3)
喉頭痛	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
咽頭出血	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
胸膜炎	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.3)	1 (1.3)
肺臓炎	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.3)	1 (1.3)
咽喉絞扼感	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.3)	0
気縦隔症	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
咽頭の炎症	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
器質化肺炎	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (41.7)	0	19 (27.9)	1 (1.5)	24 (30.0)	1 (1.3)
発熱	2 (16.7)	0	9 (13.2)	0	11 (13.8)	0
疲労	2 (16.7)	0	6 (8.8)	1 (1.5)	8 (10.0)	1 (1.3)
末梢性浮腫	1 (8.3)	0	4 (5.9)	0	5 (6.3)	0
顔面浮腫	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0

表 86　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(12 例)		(68 例)		(80 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
倦怠感	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
乾燥症	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
限局性浮腫	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
眼障害	3 (25.0)	0	19 (27.9)	0	22 (27.5)	0
眼乾燥	0	0	5 (7.4)	0	5 (6.3)	0
眼瞼炎	0	0	3 (4.4)	0	3 (3.8)	0
霧視	0	0	3 (4.4)	0	3 (3.8)	0
眼痛	0	0	2 (2.9)	0	2 (2.5)	0
羞明	1 (8.3)	0	1 (1.5)	0	2 (2.5)	0
硝子体浮遊物	1 (8.3)	0	1 (1.5)	0	2 (2.5)	0
結膜出血	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
アレルギー性結膜炎	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.3)	0
上強膜炎	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
眼瞼浮腫	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
角膜炎	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
流涙増加	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
黄斑浮腫	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0

表 86　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(12 例)		(68 例)		(80 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
後嚢部混濁	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
網膜出血	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
網膜静脈閉塞	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.3)	0
硝子体剥離	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
結膜弛緩症	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
血液およびリンパ系障害	5 (41.7)	0	16 (23.5)	6 (8.8)	21 (26.3)	6 (7.5)
貧血	4 (33.3)	0	7 (10.3)	3 (4.4)	11 (13.8)	3 (3.8)
白血球減少症	1 (8.3)	0	5 (7.4)	1 (1.5)	6 (7.5)	1 (1.3)
リンパ球減少症	0	0	4 (5.9)	1 (1.5)	4 (5.0)	1 (1.3)
好中球減少症	0	0	3 (4.4)	1 (1.5)	3 (3.8)	1 (1.3)
血小板減少症	0	0	3 (4.4)	0	3 (3.8)	0
播種性血管内凝固	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
鉄欠乏性貧血	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.3)	1 (1.3)
代謝および栄養障害	3 (25.0)	0	16 (23.5)	4 (5.9)	19 (23.8)	4 (5.0)
食欲減退	1 (8.3)	0	7 (10.3)	1 (1.5)	8 (10.0)	1 (1.3)
低カルシウム血症	2 (16.7)	0	3 (4.4)	0	5 (6.3)	0
低アルブミン血症	0	0	3 (4.4)	0	3 (3.8)	0

表 86　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(12 例)		(68 例)		(80 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
低ナトリウム血症	0	0	3 (4.4)	2 (2.9)	3 (3.8)	2 (2.5)
高血糖	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
高カリウム血症	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.3)	0
高尿酸血症	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
低カリウム血症	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.3)	1 (1.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	19 (27.9)	1 (1.5)	19 (23.8)	1 (1.3)
関節痛	0	0	5 (7.4)	0	5 (6.3)	0
背部痛	0	0	4 (5.9)	0	4 (5.0)	0
筋痙縮	0	0	2 (2.9)	0	2 (2.5)	0
筋肉痛	0	0	2 (2.9)	1 (1.5)	2 (2.5)	1 (1.3)
変形性関節症	0	0	2 (2.9)	0	2 (2.5)	0
病的骨折	0	0	2 (2.9)	0	2 (2.5)	0
関節周囲炎	0	0	2 (2.9)	0	2 (2.5)	0
筋骨格痛	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
頚部痛	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
骨粗鬆症	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
四肢痛	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0

表 86　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(12 例)		(68 例)		(80 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
滑液嚢腫	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
顎骨壊死	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
神経系障害	1 (8.3)	0	14 (20.6)	2 (2.9)	15 (18.8)	2 (2.5)
頭痛	0	0	6 (8.8)	0	6 (7.5)	0
浮動性めまい	0	0	3 (4.4)	0	3 (3.8)	0
味覚異常	0	0	3 (4.4)	0	3 (3.8)	0
脳梗塞	0	0	2 (2.9)	1 (1.5)	2 (2.5)	1 (1.3)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (8.3)	0	1 (1.5)	0	2 (2.5)	0
肋間神経痛	0	0	2 (2.9)	0	2 (2.5)	0
異常感覚	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
末梢性ニューロパチー	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
麻痺	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
失神寸前の状態	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.3)	1 (1.3)
精神障害	0	0	6 (8.8)	0	6 (7.5)	0
不眠症	0	0	3 (4.4)	0	3 (3.8)	0
不安	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
うつ病	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0

表 86　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(12 例)		(68 例)		(80 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
幻覚	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	5 (7.4)	0	5 (6.3)	0
放射線性食道炎	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
術後発熱	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
挫傷	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
熱傷	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
眼外傷	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
心臓障害	1 (8.3)	0	3 (4.4)	1 (1.5)	4 (5.0)	1 (1.3)
房室ブロック	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
僧帽弁逸脱	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.3)	1 (1.3)
動悸	1 (8.3)	0	0	0	1 (1.3)	0
洞性頻脈	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
血管障害	0	0	4 (5.9)	0	4 (5.0)	0
低血圧	0	0	2 (2.9)	0	2 (2.5)	0
深部静脈血栓症	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
ほてり	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
腎および尿路障害	0	0	3 (4.4)	0	3 (3.8)	0

表 86　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(12 例)		(68 例)		(80 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
血尿	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
頻尿	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
尿閉	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
肝胆道系障害	0	0	2 (2.9)	1 (1.5)	2 (2.5)	1 (1.3)
肝機能異常	0	0	2 (2.9)	1 (1.5)	2 (2.5)	1 (1.3)
生殖系および乳房障害	0	0	2 (2.9)	0	2 (2.5)	0
骨盤痛	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0
腟出血	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 87　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(117 例)		(214 例)		(331 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
有害事象	113 (96.6)	26 (22.2)	211 (98.6)	64 (29.9)	324 (97.9)	90 (27.2)
胃腸障害	82 (70.1)	2 (1.7)	152 (71.0)	6 (2.8)	234 (70.7)	8 (2.4)
下痢	50 (42.7)	1 (0.9)	91 (42.5)	1 (0.5)	141 (42.6)	2 (0.6)
悪心	18 (15.4)	0	39 (18.2)	1 (0.5)	57 (17.2)	1 (0.3)
便秘	16 (13.7)	0	36 (16.8)	1 (0.5)	52 (15.7)	1 (0.3)
嘔吐	5 (4.3)	1 (0.9)	28 (13.1)	1 (0.5)	33 (10.0)	2 (0.6)
口内炎	15 (12.8)	0	15 (7.0)	0	30 (9.1)	0
上腹部痛	6 (5.1)	0	14 (6.5)	1 (0.5)	20 (6.0)	1 (0.3)
腹痛	6 (5.1)	0	13 (6.1)	0	19 (5.7)	0
口内乾燥	5 (4.3)	0	13 (6.1)	0	18 (5.4)	0
消化不良	3 (2.6)	0	7 (3.3)	0	10 (3.0)	0
嚥下障害	2 (1.7)	0	7 (3.3)	0	9 (2.7)	0
胃食道逆流性疾患	3 (2.6)	0	5 (2.3)	0	8 (2.4)	0
口腔内潰瘍形成	2 (1.7)	0	6 (2.8)	0	8 (2.4)	0
腹部膨満	2 (1.7)	0	5 (2.3)	0	7 (2.1)	0
胃炎	2 (1.7)	0	3 (1.4)	1 (0.5)	5 (1.5)	1 (0.3)
腹部不快感	0	0	4 (1.9)	0	4 (1.2)	0

表 87　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(117 例)		(214 例)		(331 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
下腹部痛	1 (0.9)	0	2 (0.9)	0	3 (0.9)	0
アフタ性口内炎	1 (0.9)	0	2 (0.9)	0	3 (0.9)	0
痔核	1 (0.9)	0	2 (0.9)	0	3 (0.9)	0
食道炎	2 (1.7)	0	1 (0.5)	0	3 (0.9)	0
口腔内痛	2 (1.7)	0	1 (0.5)	0	3 (0.9)	0
歯痛	0	0	3 (1.4)	0	3 (0.9)	0
心窩部不快感	0	0	3 (1.4)	0	3 (0.9)	0
腹水	0	0	2 (0.9)	0	2 (0.6)	0
口唇炎	1 (0.9)	0	1 (0.5)	0	2 (0.6)	0
齲歯	0	0	2 (0.9)	0	2 (0.6)	0
おくび	0	0	2 (0.9)	0	2 (0.6)	0
歯肉痛	2 (1.7)	0	0	0	2 (0.6)	0
舌痛	1 (0.9)	0	1 (0.5)	0	2 (0.6)	0
嚥下痛	0	0	2 (0.9)	0	2 (0.6)	0
食道痛	0	0	2 (0.9)	0	2 (0.6)	0
肛門周囲痛	0	0	2 (0.9)	0	2 (0.6)	0
裂肛	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0

表 87 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(117 例)		(214 例)		(331 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
呼気臭	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
慢性胃炎	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
便意切迫	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
放屁	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
胃潰瘍	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
舌炎	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
裂孔ヘルニア	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
単径ヘルニア	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
唾液管閉塞	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
小腸閉塞	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
舌血腫	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
口唇びらん	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
痔出血	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
腹部ヘルニア	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
皮膚および皮下組織障害	71 (60.7)	0	132 (61.7)	1 (0.5)	203 (61.3)	1 (0.3)
皮膚乾燥	25 (21.4)	0	50 (23.4)	0	75 (22.7)	0
発疹	23 (19.7)	0	52 (24.3)	0	75 (22.7)	0

表 87　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(117 例)		(214 例)		(331 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
そう痒症	12 (10.3)	0	39 (18.2)	0	51 (15.4)	0
皮膚亀裂	9 (7.7)	0	11 (5.1)	0	20 (6.0)	0
ざ瘡様皮膚炎	10 (8.5)	0	6 (2.8)	0	16 (4.8)	0
斑状丘疹状皮疹	4 (3.4)	0	11 (5.1)	0	15 (4.5)	0
爪の障害	4 (3.4)	0	7 (3.3)	0	11 (3.3)	0
脱毛症	4 (3.4)	0	6 (2.8)	0	10 (3.0)	0
紅斑	5 (4.3)	0	4 (1.9)	0	9 (2.7)	0
爪破損	1 (0.9)	0	7 (3.3)	0	8 (2.4)	0
ざ瘡	1 (0.9)	0	6 (2.8)	0	7 (2.1)	0
皮膚剥脱	3 (2.6)	0	3 (1.4)	0	6 (1.8)	0
寝汗	4 (3.4)	0	0	0	4 (1.2)	0
皮膚炎	0	0	3 (1.4)	0	3 (0.9)	0
爪変色	1 (0.9)	0	2 (0.9)	0	3 (0.9)	0
皮膚疼痛	2 (1.7)	0	1 (0.5)	0	3 (0.9)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.9)	0	2 (0.9)	0	3 (0.9)	0
斑状皮疹	2 (1.7)	0	1 (0.5)	0	3 (0.9)	0
そう痒性皮疹	1 (0.9)	0	2 (0.9)	0	3 (0.9)	0

表 87 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(117 例)		(214 例)		(331 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
爪線状隆起	0	0	3 (1.4)	0	3 (0.9)	0
斑状出血	0	0	2 (0.9)	0	2 (0.6)	0
湿疹	0	0	2 (0.9)	0	2 (0.6)	0
毛髪障害	1 (0.9)	0	1 (0.5)	0	2 (0.6)	0
毛質異常	0	0	2 (0.9)	0	2 (0.6)	0
多汗症	1 (0.9)	0	1 (0.5)	0	2 (0.6)	0
嵌入爪	1 (0.9)	0	1 (0.5)	0	2 (0.6)	0
紅斑性皮疹	2 (1.7)	0	0	0	2 (0.6)	0
丘疹性皮疹	1 (0.9)	0	1 (0.5)	0	2 (0.6)	0
皮膚潰瘍	1 (0.9)	0	1 (0.5)	0	2 (0.6)	0
蕁麻疹	1 (0.9)	0	1 (0.5)	0	2 (0.6)	0
黄色板腫	1 (0.9)	0	1 (0.5)	0	2 (0.6)	0
爪毒性	1 (0.9)	0	1 (0.5)	0	2 (0.6)	0
日光角化症	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
褥瘡性潰瘍	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
皮膚嚢腫	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
接触性皮膚炎	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0

表 87　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(117 例)		(214 例)		(331 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
皮脂欠乏性湿疹	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
多形紅斑	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
過角化	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
多毛症	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
斑	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
爪ジストロフィー	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
爪甲離床症	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
丘疹	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
類天疱瘡	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
光線過敏性反応	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
全身性皮疹	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
皮膚萎縮	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
皮膚変色	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
皮膚障害	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
皮膚反応	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
爪床圧痛	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
爪甲脱落症	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0

表 87　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(117 例)		(214 例)		(331 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
全身性そう痒症	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
内方発育毛	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
爪床の炎症	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
爪痛	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
爪床障害	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
皮膚感作	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
感染症および寄生虫症	64 (54.7)	5 (4.3)	97 (45.3)	15 (7.0)	161 (48.6)	20 (6.0)
爪囲炎	18 (15.4)	0	27 (12.6)	0	45 (13.6)	0
上気道感染	9 (7.7)	0	15 (7.0)	0	24 (7.3)	0
尿路感染	7 (6.0)	0	17 (7.9)	1 (0.5)	24 (7.3)	1 (0.3)
鼻咽頭炎	9 (7.7)	0	11 (5.1)	0	20 (6.0)	0
肺炎	5 (4.3)	4 (3.4)	9 (4.2)	7 (3.3)	14 (4.2)	11 (3.3)
結膜炎	6 (5.1)	0	2 (0.9)	0	8 (2.4)	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.9)	0	6 (2.8)	0	7 (2.1)	0
膿疱性皮疹	1 (0.9)	0	5 (2.3)	0	6 (1.8)	0
副鼻腔炎	1 (0.9)	0	5 (2.3)	0	6 (1.8)	0
細菌性尿路感染	1 (0.9)	0	5 (2.3)	2 (0.9)	6 (1.8)	2 (0.6)

表 87 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(117 例)		(214 例)		(331 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
気管支炎	2 (1.7)	0	3 (1.4)	0	5 (1.5)	0
インフルエンザ	3 (2.6)	0	2 (0.9)	1 (0.5)	5 (1.5)	1 (0.3)
帯状疱疹	2 (1.7)	0	2 (0.9)	0	4 (1.2)	0
毛包炎	1 (0.9)	0	2 (0.9)	0	3 (0.9)	0
皮膚真菌感染	2 (1.7)	0	1 (0.5)	0	3 (0.9)	0
肺感染	1 (0.9)	0	2 (0.9)	0	3 (0.9)	0
蜂巣炎	2 (1.7)	0	0	0	2 (0.6)	0
膀胱炎	0	0	2 (0.9)	0	2 (0.6)	0
胃腸炎	1 (0.9)	0	1 (0.5)	0	2 (0.6)	0
歯肉炎	1 (0.9)	0	1 (0.5)	0	2 (0.6)	0
口腔カンジダ症	1 (0.9)	0	1 (0.5)	0	2 (0.6)	0
鼻炎	0	0	2 (0.9)	0	2 (0.6)	0
足部白癬	0	0	2 (0.9)	0	2 (0.6)	0
ウイルス感染	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.5)	0	2 (0.6)	1 (0.3)
爪感染	1 (0.9)	0	1 (0.5)	0	2 (0.6)	0
口腔ヘルペス	1 (0.9)	0	1 (0.5)	0	2 (0.6)	0
虫垂炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)

表 87　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(117 例)		(214 例)		(331 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
気管支肺炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
サイトメガロウイルス感染	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
眼感染	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
単純ヘルペス	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
喉頭炎	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
下気道感染	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
中耳炎	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
歯周炎	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
咽頭炎	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
敗血症	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
皮膚感染	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
扁桃炎	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
歯膿瘍	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
尿道炎	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
外陰部炎	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
外陰部腟カンジダ症	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
四肢膿瘍	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0

表 87 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(117 例)		(214 例)		(331 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
ヘリコバクター感染	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
無症候性細菌尿	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
サルモネラ性敗血症	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
細菌性副鼻腔炎	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
細菌感染	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
ウイルス性気道感染	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
細菌性腟炎	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
気道感染	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
細菌性下気道感染	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
外陰腟真菌感染	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
咽頭膿瘍	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	51 (43.6)	9 (7.7)	94 (43.9)	18 (8.4)	145 (43.8)	27 (8.2)
咳嗽	17 (14.5)	0	37 (17.3)	1 (0.5)	54 (16.3)	1 (0.3)
呼吸困難	13 (11.1)	2 (1.7)	20 (9.3)	5 (2.3)	33 (10.0)	7 (2.1)
湿性咳嗽	3 (2.6)	0	12 (5.6)	0	15 (4.5)	0
肺塞栓症	8 (6.8)	4 (3.4)	7 (3.3)	3 (1.4)	15 (4.5)	7 (2.1)

表 87　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(117 例)		(214 例)		(331 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
鼻漏	6 (5.1)	0	8 (3.7)	0	14 (4.2)	0
労作性呼吸困難	3 (2.6)	0	8 (3.7)	0	11 (3.3)	0
鼻出血	4 (3.4)	0	7 (3.3)	0	11 (3.3)	0
口腔咽頭痛	3 (2.6)	0	8 (3.7)	0	11 (3.3)	0
喀血	3 (2.6)	0	5 (2.3)	0	8 (2.4)	0
鼻閉	1 (0.9)	0	6 (2.8)	0	7 (2.1)	0
発声障害	1 (0.9)	0	5 (2.3)	0	6 (1.8)	0
胸水	3 (2.6)	1 (0.9)	3 (1.4)	1 (0.5)	6 (1.8)	2 (0.6)
アレルギー性鼻炎	2 (1.7)	0	4 (1.9)	0	6 (1.8)	0
低酸素症	2 (1.7)	1 (0.9)	3 (1.4)	1 (0.5)	5 (1.5)	2 (0.6)
肺痛	4 (3.4)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	5 (1.5)	1 (0.3)
しゃっくり	2 (1.7)	0	2 (0.9)	0	4 (1.2)	0
鼻乾燥	2 (1.7)	0	2 (0.9)	0	4 (1.2)	0
肺臓炎	0	0	4 (1.9)	3 (1.4)	4 (1.2)	3 (0.9)
鼻の炎症	1 (0.9)	0	2 (0.9)	0	3 (0.9)	0
誤嚥性肺炎	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.5)	3 (0.9)	2 (0.6)
喘鳴	1 (0.9)	0	2 (0.9)	0	3 (0.9)	0

表 87　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(117 例)		(214 例)		(331 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
間質性肺疾患	1 (0.9)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.6)	1 (0.3)
呼吸時疼痛	2 (1.7)	0	0	0	2 (0.6)	0
胸膜痛	1 (0.9)	0	1 (0.5)	0	2 (0.6)	0
気胸	1 (0.9)	0	1 (0.5)	0	2 (0.6)	0
呼吸不全	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.5)	0	2 (0.6)	1 (0.3)
くしゃみ	1 (0.9)	0	1 (0.5)	0	2 (0.6)	0
誤嚥	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
喘息	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
気管支痙攣	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
カタル	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
息詰まり	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
咽喉乾燥	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
鼻閉塞	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
咽頭潰瘍	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
自然気胸	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
肺水腫	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
ラ音	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0

表 87　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(117 例)		(214 例)		(331 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
呼吸窮迫	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
頻呼吸	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
咽喉刺激感	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
気道うっ血	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
副鼻腔不快感	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
咽頭紅斑	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
鼻粘膜障害	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
気管支分泌増加	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
上気道咳症候群	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	52 (44.4)	1 (0.9)	85 (39.7)	4 (1.9)	137 (41.4)	5 (1.5)
背部痛	19 (16.2)	0	29 (13.6)	3 (1.4)	48 (14.5)	3 (0.9)
関節痛	9 (7.7)	0	20 (9.3)	0	29 (8.8)	0
筋骨格痛	14 (12.0)	1 (0.9)	15 (7.0)	0	29 (8.8)	1 (0.3)
四肢痛	12 (10.3)	0	11 (5.1)	0	23 (6.9)	0
筋痙縮	6 (5.1)	0	16 (7.5)	0	22 (6.6)	0
頚部痛	6 (5.1)	0	12 (5.6)	1 (0.5)	18 (5.4)	1 (0.3)
筋骨格系胸痛	2 (1.7)	0	14 (6.5)	0	16 (4.8)	0

表 87　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(117 例)		(214 例)		(331 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
筋肉痛	4 (3.4)	0	9 (4.2)	0	13 (3.9)	0
骨痛	3 (2.6)	0	5 (2.3)	0	8 (2.4)	0
筋力低下	1 (0.9)	0	5 (2.3)	0	6 (1.8)	0
関節腫脹	2 (1.7)	0	2 (0.9)	0	4 (1.2)	0
側腹部痛	2 (1.7)	0	1 (0.5)	0	3 (0.9)	0
筋骨格硬直	2 (1.7)	0	1 (0.5)	0	3 (0.9)	0
四肢不快感	1 (0.9)	0	1 (0.5)	0	2 (0.6)	0
外骨腫	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
肌痙部痛	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
筋攣縮	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
ミオパチー	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
変形性関節症	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
顎痛	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
運動性低下	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
筋膜疼痛症候群	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
骨減少症	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
椎間板突出	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0

表 87　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(117 例)		(214 例)		(331 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
筋骨格不快感	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
後天性鉤爪趾	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
軟骨石灰化症	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	47 (40.2)	1 (0.9)	84 (39.3)	6 (2.8)	131 (39.6)	7 (2.1)
疲労	19 (16.2)	0	30 (14.0)	1 (0.5)	49 (14.8)	1 (0.3)
無力症	11 (9.4)	1 (0.9)	20 (9.3)	2 (0.9)	31 (9.4)	3 (0.9)
末梢性浮腫	13 (11.1)	0	15 (7.0)	1 (0.5)	28 (8.5)	1 (0.3)
発熱	5 (4.3)	0	6 (2.8)	0	11 (3.3)	0
インフルエンザ様疾患	4 (3.4)	0	5 (2.3)	0	9 (2.7)	0
乾燥症	4 (3.4)	0	5 (2.3)	0	9 (2.7)	0
歩行障害	2 (1.7)	0	6 (2.8)	1 (0.5)	8 (2.4)	1 (0.3)
非心臓性胸痛	2 (1.7)	0	6 (2.8)	1 (0.5)	8 (2.4)	1 (0.3)
悪寒	2 (1.7)	0	1 (0.5)	0	3 (0.9)	0
医薬品副作用	1 (0.9)	0	2 (0.9)	0	3 (0.9)	0
薬剤離脱症候群	1 (0.9)	0	1 (0.5)	0	2 (0.6)	0
冷感	0	0	2 (0.9)	0	2 (0.6)	0
注射部位内出血	0	0	2 (0.9)	0	2 (0.6)	0

表 87　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(117 例)		(214 例)		(331 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
倦怠感	0	0	2 (0.9)	0	2 (0.6)	0
浮腫	0	0	2 (0.9)	0	2 (0.6)	0
限局性浮腫	0	0	2 (0.9)	0	2 (0.6)	0
胸部不快感	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
顔面浮腫	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
注射部位血腫	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
注射部位出血	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
局所腫脹	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
疼痛	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
乳頭炎	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
末梢腫脹	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
カテーテル留置部位疼痛	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
注入部位反応	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
早期満腹	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
神経系障害	32 (27.4)	3 (2.6)	66 (30.8)	6 (2.8)	98 (29.6)	9 (2.7)
頭痛	15 (12.8)	0	21 (9.8)	1 (0.5)	36 (10.9)	1 (0.3)
浮動性めまい	9 (7.7)	0	8 (3.7)	0	17 (5.1)	0

表 87　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(117 例)		(214 例)		(331 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
末梢性ニューロパチー	2 (1.7)	0	5 (2.3)	0	7 (2.1)	0
味覚異常	3 (2.6)	0	3 (1.4)	0	6 (1.8)	0
錯感覚	5 (4.3)	0	1 (0.5)	0	6 (1.8)	0
感覚鈍麻	1 (0.9)	0	4 (1.9)	0	5 (1.5)	0
振戦	0	0	5 (2.3)	0	5 (1.5)	0
脳血管発作	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.5)	3 (0.9)	2 (0.6)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.9)	0	2 (0.9)	0	3 (0.9)	0
失語症	0	0	2 (0.9)	0	2 (0.6)	0
脳出血	2 (1.7)	2 (1.7)	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)
体位性めまい	0	0	2 (0.9)	0	2 (0.6)	0
頭部不快感	0	0	2 (0.9)	0	2 (0.6)	0
記憶障害	1 (0.9)	0	1 (0.5)	0	2 (0.6)	0
神経系障害	0	0	2 (0.9)	0	2 (0.6)	0
傾眠	0	0	2 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)	1 (0.3)
平衡障害	0	0	2 (0.9)	0	2 (0.6)	0
健忘	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
前兆	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0

表 87　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(117 例)		(214 例)		(331 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
脳梗塞	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
構語障害	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
塞栓性脳卒中	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
蟻走感	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
知覚過敏	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
精神的機能障害	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
片頭痛	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
ミオクローヌス	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
神経痛	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
ヘルペス後神経痛	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
失神寸前の状態	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
坐骨神経痛	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
感覚障害	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
失神	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
一過性脳虚血発作	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
視野欠損	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0

表 87 CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(117 例)		(214 例)		(331 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
声帯麻痺	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
肋間神経痛	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
第 7 脳神経麻痺	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
塞栓性脳梗塞	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
横隔神経麻痺	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
脳損傷	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
代謝および栄養障害	30 (25.6)	5 (4.3)	64 (29.9)	4 (1.9)	94 (28.4)	9 (2.7)
食欲減退	18 (15.4)	1 (0.9)	39 (18.2)	1 (0.5)	57 (17.2)	2 (0.6)
脱水	3 (2.6)	1 (0.9)	6 (2.8)	0	9 (2.7)	1 (0.3)
低マグネシウム血症	2 (1.7)	0	4 (1.9)	0	6 (1.8)	0
低ナトリウム血症	3 (2.6)	2 (1.7)	3 (1.4)	0	6 (1.8)	2 (0.6)
高カリウム血症	2 (1.7)	0	3 (1.4)	0	5 (1.5)	0
低カルシウム血症	2 (1.7)	0	3 (1.4)	1 (0.5)	5 (1.5)	1 (0.3)
低カリウム血症	4 (3.4)	1 (0.9)	1 (0.5)	0	5 (1.5)	1 (0.3)
高血糖	0	0	4 (1.9)	1 (0.5)	4 (1.2)	1 (0.3)
低リン酸血症	0	0	4 (1.9)	0	4 (1.2)	0
低アルブミン血症	0	0	3 (1.4)	0	3 (0.9)	0

表 87　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(117 例)		(214 例)		(331 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
水分過負荷	0	0	2 (0.9)	0	2 (0.6)	0
高リパーゼ血症	1 (0.9)	0	1 (0.5)	0	2 (0.6)	0
成長障害	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
高コレステロール血症	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
高マグネシウム血症	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
高ナトリウム血症	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
高尿酸血症	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
食欲亢進	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
ビタミンＤ欠乏	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
臨床検査	23 (19.7)	2 (1.7)	70 (32.7)	12 (5.6)	93 (28.1)	14 (4.2)
血小板数減少	7 (6.0)	0	20 (9.3)	1 (0.5)	27 (8.2)	1 (0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.6)	1 (0.9)	15 (7.0)	2 (0.9)	18 (5.4)	3 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.9)	0	16 (7.5)	0	17 (5.1)	0
好中球数減少	0	0	13 (6.1)	3 (1.4)	13 (3.9)	3 (0.9)
心電図ＱＴ延長	5 (4.3)	1 (0.9)	7 (3.3)	3 (1.4)	12 (3.6)	4 (1.2)
血中クレアチニン増加	3 (2.6)	0	7 (3.3)	0	10 (3.0)	0
白血球数減少	1 (0.9)	0	9 (4.2)	0	10 (3.0)	0

表 87　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(117 例)		(214 例)		(331 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (1.7)	1 (0.9)	6 (2.8)	0	8 (2.4)	1 (0.3)
体重減少	2 (1.7)	0	4 (1.9)	0	6 (1.8)	0
血中ビリルビン増加	2 (1.7)	0	3 (1.4)	1 (0.5)	5 (1.5)	1 (0.3)
呼吸音異常	0	0	4 (1.9)	0	4 (1.2)	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
血中コレステロール増加	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
血中尿素増加	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
心雑音	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
フィブリンＤダイマー増加	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
深吸気量減少	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
国際標準比増加	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
乳房撮影異常	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
尿ｐＨ上昇	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
網状赤血球数減少	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
尿中白血球陽性	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0

表 87　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(117 例)		(214 例)		(331 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
駆出率減少	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
尿比重減少	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
トロポニン増加	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
尿量減少	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
クレブシエラ検査陽性	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
肺の理学的検査異常	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
血液およびリンパ系障害	13 (11.1)	0	43 (20.1)	10 (4.7)	56 (16.9)	10 (3.0)
貧血	5 (4.3)	0	24 (11.2)	3 (1.4)	29 (8.8)	3 (0.9)
血小板減少症	5 (4.3)	0	14 (6.5)	4 (1.9)	19 (5.7)	4 (1.2)
好中球減少症	4 (3.4)	0	10 (4.7)	1 (0.5)	14 (4.2)	1 (0.3)
白血球減少症	1 (0.9)	0	5 (2.3)	2 (0.9)	6 (1.8)	2 (0.6)
内出血発生の増加傾向	1 (0.9)	0	2 (0.9)	0	3 (0.9)	0
溶血	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
脾機能亢進	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
鉄欠乏性貧血	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0

表 87　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(117 例)		(214 例)		(331 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
リンパ球減少症	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
汎血球減少症	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
脾臓梗塞	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
脾腫	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
眼障害	18 (15.4)	1 (0.9)	34 (15.9)	0	52 (15.7)	1 (0.3)
眼乾燥	5 (4.3)	0	13 (6.1)	0	18 (5.4)	0
霧視	2 (1.7)	0	7 (3.3)	0	9 (2.7)	0
白内障	3 (2.6)	1 (0.9)	3 (1.4)	0	6 (1.8)	1 (0.3)
眼刺激	1 (0.9)	0	3 (1.4)	0	4 (1.2)	0
流涙増加	2 (1.7)	0	1 (0.5)	0	3 (0.9)	0
視力低下	2 (1.7)	0	1 (0.5)	0	3 (0.9)	0
結膜出血	1 (0.9)	0	1 (0.5)	0	2 (0.6)	0
眼痛	0	0	2 (0.9)	0	2 (0.6)	0
視力障害	0	0	2 (0.9)	0	2 (0.6)	0
硝子体浮遊物	0	0	2 (0.9)	0	2 (0.6)	0
眼そう痒症	1 (0.9)	0	1 (0.5)	0	2 (0.6)	0
眼精疲労	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0

表 87　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(117 例)		(214 例)		(331 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
眼瞼炎	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
失明	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
複視	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
眼瞼浮腫	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
緑内障	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
角膜炎	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
夜盲	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
眼充血	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
眼窩周囲浮腫	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
羞明	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
点状角膜炎	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
眼の異物感	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
眼瞼縁痂皮	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
精神障害	12 (10.3)	0	30 (14.0)	1 (0.5)	42 (12.7)	1 (0.3)
不眠症	6 (5.1)	0	21 (9.8)	0	27 (8.2)	0
うつ病	2 (1.7)	0	2 (0.9)	0	4 (1.2)	0
不安	1 (0.9)	0	2 (0.9)	1 (0.5)	3 (0.9)	1 (0.3)

表 87　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(117 例)		(214 例)		(331 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
反社会的行動	0	0	2 (0.9)	0	2 (0.6)	0
錯乱状態	0	0	2 (0.9)	0	2 (0.6)	0
譫妄	0	0	2 (0.9)	0	2 (0.6)	0
素行障害を伴う適応障害	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
幻覚	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
易刺激性	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
神経過敏	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
強迫性障害	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
落ち着きのなさ	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
血管障害	17 (14.5)	1 (0.9)	17 (7.9)	1 (0.5)	34 (10.3)	2 (0.6)
深部静脈血栓症	4 (3.4)	0	7 (3.3)	1 (0.5)	11 (3.3)	1 (0.3)
高血圧	6 (5.1)	0	1 (0.5)	0	7 (2.1)	0
ほてり	3 (2.6)	0	2 (0.9)	0	5 (1.5)	0
低血圧	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (0.5)	0	3 (0.9)	1 (0.3)
静脈炎	0	0	2 (0.9)	0	2 (0.6)	0
大動脈狭窄	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
動脈血栓症	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0

表 87　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(117 例)		(214 例)		(331 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
血液量減少性ショック	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
頚静脈血栓症	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
起立性低血圧	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
骨盤静脈血栓症	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
血栓性静脈炎	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
表在性血栓性静脈炎	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
腎および尿路障害	6 (5.1)	0	18 (8.4)	2 (0.9)	24 (7.3)	2 (0.6)
排尿困難	1 (0.9)	0	9 (4.2)	0	10 (3.0)	0
頻尿	0	0	4 (1.9)	0	4 (1.2)	0
尿失禁	1 (0.9)	0	2 (0.9)	1 (0.5)	3 (0.9)	1 (0.3)
血尿	1 (0.9)	0	1 (0.5)	0	2 (0.6)	0
高窒素血症	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
尿意切迫	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
腎結石症	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
蛋白尿	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
腎不全	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
尿閉	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0

表 87　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(117 例)		(214 例)		(331 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
白血球尿	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
尿路痛	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
腎機能障害	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
非感染性膀胱炎	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (3.4)	0	15 (7.0)	4 (1.9)	19 (5.7)	4 (1.2)
転倒	1 (0.9)	0	5 (2.3)	0	6 (1.8)	0
外傷性骨折	1 (0.9)	0	4 (1.9)	2 (0.9)	5 (1.5)	2 (0.6)
靭帯捻挫	0	0	3 (1.4)	0	3 (0.9)	0
裂傷	0	0	2 (0.9)	0	2 (0.6)	0
処置による疼痛	0	0	2 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)	1 (0.3)
皮膚擦過傷	1 (0.9)	0	1 (0.5)	0	2 (0.6)	0
損傷	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
硬膜下血腫	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
挫傷	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
処置後合併症	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
気管出血	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
アレルギー性輸血反応	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0

表 87　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(117 例)		(214 例)		(331 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
放射線壊死	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
耳および迷路障害	1 (0.9)	0	17 (7.9)	1 (0.5)	18 (5.4)	1 (0.3)
耳鳴	1 (0.9)	0	6 (2.8)	0	7 (2.1)	0
回転性めまい	0	0	4 (1.9)	0	4 (1.2)	0
聴力低下	0	0	3 (1.4)	0	3 (0.9)	0
耳痛	0	0	2 (0.9)	0	2 (0.6)	0
聴覚障害	0	0	2 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.6)	1 (0.3)
耳不快感	1 (0.9)	0	1 (0.5)	0	2 (0.6)	0
難聴	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
耳の障害	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
心臓障害	9 (7.7)	3 (2.6)	7 (3.3)	2 (0.9)	16 (4.8)	5 (1.5)
頻脈	3 (2.6)	1 (0.9)	1 (0.5)	0	4 (1.2)	1 (0.3)
動悸	2 (1.7)	0	1 (0.5)	0	3 (0.9)	0
洞性頻脈	2 (1.7)	0	1 (0.5)	0	3 (0.9)	0
上室性頻脈	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.6)	2 (0.6)
うっ血性心不全	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
期外収縮	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0

表 87　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(117 例)		(214 例)		(331 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
三尖弁閉鎖不全症	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
心室性期外収縮	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
頻脈性不整脈	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
拡張機能障害	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
収縮機能障害	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	6 (5.1)	0	9 (4.2)	0	15 (4.5)	0
乳房痛	2 (1.7)	0	1 (0.5)	0	3 (0.9)	0
良性前立腺肥大症	0	0	2 (0.9)	0	2 (0.6)	0
骨盤痛	0	0	2 (0.9)	0	2 (0.6)	0
バルトリン嚢腫	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
閉経期症状	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
月経過多	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
前立腺炎	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
陰嚢痛	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
腟出血	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
乳房血腫	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
外陰腟痛	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0

表 87　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(117 例)		(214 例)		(331 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
肝胆道系障害	1 (0.9)	0	7 (3.3)	3 (1.4)	8 (2.4)	3 (0.9)
高ビリルビン血症	1 (0.9)	0	2 (0.9)	0	3 (0.9)	0
胆嚢炎	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
胆石症	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
肝腫大	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
黄疸	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
肝障害	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
薬物性肝障害	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (2.6)	1 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.5)	5 (1.5)	2 (0.6)
基底細胞癌	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
乳癌	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
メラノサイト性母斑	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
転移部痛	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
脂漏性角化症	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0
内分泌障害	1 (0.9)	0	1 (0.5)	0	2 (0.6)	0
副腎機能不全	1 (0.9)	0	0	0	1 (0.3)	0

表 87　　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(117 例)		(214 例)		(331 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
クッシング様症状	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
免疫系障害	1 (0.9)	0	1 (0.5)	0	2 (0.6)	0
季節性アレルギー	1 (0.9)	0	1 (0.5)	0	2 (0.6)	0

MedDRA/J ver 18.0

2.7.4.7.9 CTCAE Grade 別の主な有害事象

表 88 CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(6 例)		(6 例)		(6 例)		(7 例)		(31 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
有害事象	6 (100.0)	3 (50.0)	6 (100.0)	3 (50.0)	6 (100.0)	3 (50.0)	6 (100.0)	3 (50.0)	7 (100.0)	2 (28.6)	31 (100.0)	14 (45.2)	12 (100.0)	6 (50.0)
胃腸障害	6 (100.0)	1 (16.7)	5 (83.3)	0	5 (83.3)	0	5 (83.3)	0	7 (100.0)	1 (14.3)	28 (90.3)	2 (6.5)	11 (91.7)	2 (16.7)
下痢	4 (66.7)	0	3 (50.0)	0	3 (50.0)	0	4 (66.7)	0	5 (71.4)	1 (14.3)	19 (61.3)	1 (3.2)	5 (41.7)	0
悪心	3 (50.0)	1 (16.7)	0	0	0	0	2 (33.3)	0	3 (42.9)	0	8 (25.8)	1 (3.2)	5 (41.7)	1 (8.3)
口内炎	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	3 (50.0)	0	1 (16.7)	0	2 (28.6)	0	8 (25.8)	0	1 (8.3)	0
嘔吐	3 (50.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	3 (42.9)	0	7 (22.6)	0	1 (8.3)	0
消化不良	2 (33.3)	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	4 (12.9)	0	1 (8.3)	0

表 88　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(6 例)		(6 例)		(6 例)		(7 例)		(31 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚および皮下組織障害	2 (33.3)	0	3 (50.0)	0	6 (100.0)	0	6 (100.0)	0	6 (85.7)	1 (14.3)	23 (74.2)	1 (3.2)	10 (83.3)	0
発疹	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0	3 (50.0)	0	2 (33.3)	0	3 (42.9)	1 (14.3)	11 (35.5)	1 (3.2)	2 (16.7)	0
皮膚乾燥	2 (33.3)	0	2 (33.3)	0	0	0	3 (50.0)	0	1 (14.3)	0	8 (25.8)	0	4 (33.3)	0
そう痒症	0	0	2 (33.3)	0	3 (50.0)	0	1 (16.7)	0	2 (28.6)	0	8 (25.8)	0	3 (25.0)	0
皮膚亀裂	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	3 (42.9)	0	4 (12.9)	0	1 (8.3)	0
感染症および寄生虫症	3 (50.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	0	6 (100.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	0	5 (71.4)	0	19 (61.3)	4 (12.9)	9 (75.0)	1 (8.3)
爪囲炎	0	0	0	0	4 (66.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	3 (42.9)	0	8 (25.8)	1 (3.2)	2 (16.7)	0
鼻咽頭炎	0	0	1 (16.7)	0	3 (50.0)	0	1 (16.7)	0	1 (14.3)	0	6 (19.4)	0	1 (8.3)	0
上気道感染	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0	2 (33.3)	0	0	0	6 (19.4)	0	4 (33.3)	0

表 88 CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(6 例)		(6 例)		(6 例)		(7 例)		(31 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
代謝および栄養障害	3 (50.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	0	0	0	4 (66.7)	0	5 (71.4)	0	15 (48.4)	2 (6.5)	5 (41.7)	1 (8.3)
食欲減退	3 (50.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	0	0	0	3 (50.0)	0	5 (71.4)	0	13 (41.9)	2 (6.5)	3 (25.0)	0
神経系障害	2 (33.3)	0	2 (33.3)	0	3 (50.0)	0	5 (83.3)	0	2 (28.6)	0	14 (45.2)	0	4 (33.3)	1 (8.3)
頭痛	0	0	1 (16.7)	0	3 (50.0)	0	0	0	0	0	4 (12.9)	0	1 (8.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (50.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	0	2 (33.3)	0	3 (50.0)	1 (16.7)	3 (42.9)	0	13 (41.9)	2 (6.5)	8 (66.7)	0
疲労	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	2 (33.3)	0	1 (14.3)	0	6 (19.4)	1 (3.2)	2 (16.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (66.7)	2 (33.3)	3 (50.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	0	1 (16.7)	0	1 (14.3)	0	12 (38.7)	4 (12.9)	10 (83.3)	3 (25.0)
咳嗽	2 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0	4 (12.9)	0	2 (16.7)	0
口腔咽頭痛	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0	0	0	0	0	4 (12.9)	0	3 (25.0)	0

表 88　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(6 例)		(6 例)		(6 例)		(7 例)		(31 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血液およびリンパ系障害	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	0	4 (66.7)	1 (16.7)	3 (42.9)	0	11 (35.5)	2 (6.5)	1 (8.3)	0
貧血	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	2 (33.3)	0	2 (28.6)	0	6 (19.4)	1 (3.2)	0	0
好中球減少症	0	0	0	0	2 (33.3)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	4 (12.9)	1 (3.2)	0	0
臨床検査	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	4 (66.7)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (14.3)	0	11 (35.5)	3 (9.7)	4 (33.3)	1 (8.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	4 (12.9)	1 (3.2)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (50.0)	0	2 (33.3)	0	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (28.6)	0	11 (35.5)	1 (3.2)	10 (83.3)	0
関節痛	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	2 (28.6)	0	4 (12.9)	0	2 (16.7)	0

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 89 CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(0 例)		(2 例)		(1 例)		(2 例)		(1 例)		(6 例)		(0 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
有害事象	0	0	2 (100.0)	0	1 (100.0)	0	2 (100.0)	1 (50.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	6 (100.0)	2 (33.3)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	2 (100.0)	0	1 (100.0)	0	2 (100.0)	0	1 (100.0)	1 (100.0)	6 (100.0)	1 (16.7)	0	0
発疹	0	0	2 (100.0)	0	1 (100.0)	0	1 (50.0)	0	1 (100.0)	1 (100.0)	5 (83.3)	1 (16.7)	0	0
皮膚乾燥	0	0	2 (100.0)	0	0	0	1 (50.0)	0	0	0	3 (50.0)	0	0	0
そう痒症	0	0	1 (50.0)	0	1 (100.0)	0	0	0	0	0	2 (33.3)	0	0	0
爪変色	0	0	1 (50.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
爪の障害	0	0	0	0	0	0	1 (50.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
胃腸障害	0	0	2 (100.0)	0	1 (100.0)	0	1 (50.0)	0	1 (100.0)	0	5 (83.3)	0	0	0
下痢	0	0	1 (50.0)	0	1 (100.0)	0	1 (50.0)	0	1 (100.0)	0	4 (66.7)	0	0	0
口内炎	0	0	1 (50.0)	0	1 (100.0)	0	0	0	0	0	2 (33.3)	0	0	0

表 89　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(0 例)		(2 例)		(1 例)		(2 例)		(1 例)		(6 例)		(0 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
消化不良	0	0	0	0	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
悪心	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (100.0)	0	1 (16.7)	0	0	0
嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (100.0)	0	1 (16.7)	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	1 (50.0)	0	1 (100.0)	0	0	0	1 (100.0)	0	3 (50.0)	0	0	0
気管支炎	0	0	0	0	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
膀胱炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (100.0)	0	1 (16.7)	0	0	0
鼻咽頭炎	0	0	1 (50.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
爪囲炎	0	0	0	0	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
上気道感染	0	0	0	0	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (50.0)	0	0	0	1 (50.0)	0	1	0	3 (50.0)	0	0	0

表 89 CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(0 例)		(2 例)		(1 例)		(2 例)		(1 例)		(6 例)		(0 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
									(100.0)					
食欲減退	0	0	1 (50.0)	0	0	0	0	0	1 (100.0)	0	2 (33.3)	0	0	0
低カルシウム血症	0	0	0	0	0	0	1 (50.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
神経系障害	0	0	0	0	1 (100.0)	0	2 (100.0)	0	0	0	3 (50.0)	0	0	0
味覚異常	0	0	0	0	0	0	2 (100.0)	0	0	0	2 (33.3)	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
貧血	0	0	0	0	0	0	1 (50.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
白血球減少症	0	0	0	0	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
リンパ球減少症	0	0	0	0	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
好中球減少症	0	0	0	0	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
血小板減少症	0	0	0	0	0	0	1 (50.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の	0	0	1 (50.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0

表 89　　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(0 例)		(2 例)		(1 例)		(2 例)		(1 例)		(6 例)		(0 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
状態														
疲労	0	0	1 (50.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
発熱	0	0	1 (50.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
臨床検査	0	0	0	0	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
白血球数減少	0	0	0	0	1 (100.0)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
精神障害	0	0	0	0	0	0	1 (50.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0
不眠症	0	0	0	0	0	0	1 (50.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 90　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(4 例)		(5 例)		(4 例)		(6 例)		(25 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
有害事象	6 (100.0)	3 (50.0)	4 (100.0)	3 (75.0)	5 (100.0)	3 (60.0)	4 (100.0)	2 (50.0)	6 (100.0)	1 (16.7)	25 (100.0)	12 (48.0)	12 (100.0)	6 (50.0)
胃腸障害	6 (100.0)	1 (16.7)	3 (75.0)	0	4 (80.0)	0	4 (100.0)	0	6 (100.0)	1 (16.7)	23 (92.0)	2 (8.0)	11 (91.7)	2 (16.7)
下痢	4 (66.7)	0	2 (50.0)	0	2 (40.0)	0	3 (75.0)	0	4 (66.7)	1 (16.7)	15 (60.0)	1 (4.0)	5 (41.7)	0
悪心	3 (50.0)	1 (16.7)	0	0	0	0	2 (50.0)	0	2 (33.3)	0	7 (28.0)	1 (4.0)	5 (41.7)	1 (8.3)
口内炎	1 (16.7)	0	0	0	2 (40.0)	0	1 (25.0)	0	2 (33.3)	0	6 (24.0)	0	1 (8.3)	0
嘔吐	3 (50.0)	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	2 (33.3)	0	6 (24.0)	0	1 (8.3)	0
腹痛	1 (16.7)	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	3 (12.0)	0	0	0
便秘	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (16.7)	0	3 (12.0)	0	1 (8.3)	0
消化不良	2 (33.3)	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	3 (12.0)	0	1 (8.3)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (33.3)	0	1 (25.0)	0	5 (100.0)	0	4 (100.0)	0	5 (83.3)	0	17 (68.0)	0	10 (83.3)	0
そう痒症	0	0	1 (25.0)	0	2 (40.0)	0	1 (25.0)	0	2 (33.3)	0	6 (24.0)	0	3 (25.0)	0
発疹	1 (16.7)	0	0	0	2 (40.0)	0	1 (25.0)	0	2 (33.3)	0	6 (24.0)	0	2 (16.7)	0
皮膚乾燥	2 (33.3)	0	0	0	0	0	2 (50.0)	0	1 (16.7)	0	5 (20.0)	0	4 (33.3)	0

表 90　　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(4 例)		(5 例)		(4 例)		(6 例)		(25 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚亀裂	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	3 (50.0)	0	4 (16.0)	0	1 (8.3)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (50.0)	0	3 (12.0)	0	0	0
感染症および寄生虫症	3 (50.0)	2 (33.3)	1 (25.0)	0	5 (100.0)	2 (40.0)	3 (75.0)	0	4 (66.7)	0	16 (64.0)	4 (16.0)	9 (75.0)	1 (8.3)
爪囲炎	0	0	0	0	3 (60.0)	1 (20.0)	1 (25.0)	0	3 (50.0)	0	7 (28.0)	1 (4.0)	2 (16.7)	0
鼻咽頭炎	0	0	0	0	3 (60.0)	0	1 (25.0)	0	1 (16.7)	0	5 (20.0)	0	1 (8.3)	0
上気道感染	1 (16.7)	0	1 (25.0)	0	1 (20.0)	0	2 (50.0)	0	0	0	5 (20.0)	0	4 (33.3)	0
肺炎	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	2 (40.0)	1 (20.0)	0	0	0	0	3 (12.0)	2 (8.0)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (25.0)	0	2 (40.0)	0	3 (75.0)	1 (25.0)	3 (50.0)	0	12 (48.0)	2 (8.0)	8 (66.7)	0
疲労	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	0	0	2 (50.0)	0	1 (16.7)	0	5 (20.0)	1 (4.0)	2 (16.7)	0
無力症	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (16.7)	0	3 (12.0)	0	1 (8.3)	0
代謝および栄養障害	3 (50.0)	2 (33.3)	2 (50.0)	0	0	0	3 (75.0)	0	4 (66.7)	0	12 (48.0)	2 (8.0)	5 (41.7)	1 (8.3)
食欲減退	3 (50.0)	2 (33.3)	1 (25.0)	0	0	0	3 (75.0)	0	4 (66.7)	0	11 (44.0)	2 (8.0)	3 (25.0)	0

表 90　　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(4 例)		(5 例)		(4 例)		(6 例)		(25 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (66.7)	2 (33.3)	3 (75.0)	2 (50.0)	3 (60.0)	0	1 (25.0)	0	1 (16.7)	0	12 (48.0)	4 (16.0)	10 (83.3)	3 (25.0)
咳嗽	2 (33.3)	0	0	0	1 (20.0)	0	1 (25.0)	0	0	0	4 (16.0)	0	2 (16.7)	0
口腔咽頭痛	1 (16.7)	0	1 (25.0)	0	2 (40.0)	0	0	0	0	0	4 (16.0)	0	3 (25.0)	0
肺塞栓症	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	3 (12.0)	2 (8.0)	1 (8.3)	1 (8.3)
筋骨格系および結合組織障害	3 (50.0)	0	2 (50.0)	0	3 (60.0)	1 (20.0)	1 (25.0)	0	2 (33.3)	0	11 (44.0)	1 (4.0)	10 (83.3)	0
関節痛	1 (16.7)	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0	2 (33.3)	0	4 (16.0)	0	2 (16.7)	0
背部痛	1 (16.7)	0	1 (25.0)	0	1 (20.0)	1 (20.0)	0	0	0	0	3 (12.0)	1 (4.0)	2 (16.7)	0
筋痙縮	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (16.7)	0	3 (12.0)	0	2 (16.7)	0
神経系障害	2 (33.3)	0	2 (50.0)	0	2 (40.0)	0	3 (75.0)	0	2 (33.3)	0	11 (44.0)	0	4 (33.3)	1 (8.3)
頭痛	0	0	1 (25.0)	0	2 (40.0)	0	0	0	0	0	3 (12.0)	0	1 (8.3)	0
錯感覚	0	0	2 (50.0)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	3 (12.0)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	2 (50.0)	1 (25.0)	2 (40.0)	0	3 (75.0)	0	3 (50.0)	0	10 (40.0)	1 (4.0)	1 (8.3)	0
貧血	0	0	2 (50.0)	1 (25.0)	0	0	1 (25.0)	0	2 (33.3)	0	5 (20.0)	1 (4.0)	0	0

表 90　　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量漸増期)

	例数 (%)													
	20 mg 群(カプセル)		40 mg 群(カプセル)		80 mg 群(カプセル)		160 mg 群(カプセル)		240 mg 群(カプセル)		合計		80 mg 群(錠)	
	(6 例)		(4 例)		(5 例)		(4 例)		(6 例)		(25 例)		(12 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
好中球減少症	0	0	0	0	2 (40.0)	0	1 (25.0)	0	0	0	3 (12.0)	0	0	0
臨床検査	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (50.0)	1 (25.0)	3 (60.0)	0	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (16.7)	0	10 (40.0)	3 (12.0)	4 (33.3)	1 (8.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (25.0)	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	4 (16.0)	1 (4.0)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	3 (12.0)	1 (4.0)	0	0
好中球数減少	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (20.0)	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	3 (12.0)	2 (8.0)	0	0
眼障害	2 (33.3)	0	1 (25.0)	0	1 (20.0)	0	0	0	4 (66.7)	0	8 (32.0)	0	2 (16.7)	0
眼乾燥	1 (16.7)	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	3 (12.0)	0	0	0

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 91　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群 (15 例)		40 mg 群 (52 例)		80 mg 群 (97 例)		160 mg 群 (93 例)		240 mg 群 (14 例)		合計 (271 例)		80 mg 群 (30 例)		160 mg 群 (30 例)		合計 (60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
有害事象	15 (100.0)	4 (26.7)	50 (96.2)	25 (48.1)	96 (99.0)	44 (45.4)	93 (100.0)	38 (40.9)	14 (100.0)	8 (57.1)	268 (98.9)	119 (43.9)	30 (100.0)	10 (33.3)	30 (100.0)	13 (43.3)	60 (100.0)	23 (38.3)
胃腸障害	9 (60.0)	0	40 (76.9)	3 (5.8)	72 (74.2)	7 (7.2)	81 (87.1)	9 (9.7)	14 (100.0)	0	216 (79.7)	19 (7.0)	25 (83.3)	1 (3.3)	29 (96.7)	3 (10.0)	54 (90.0)	4 (6.7)
下痢	3 (20.0)	0	24 (46.2)	1 (1.9)	41 (42.3)	1 (1.0)	65 (69.9)	4 (4.3)	12 (85.7)	0	145 (53.5)	6 (2.2)	17 (56.7)	0	25 (83.3)	2 (6.7)	42 (70.0)	2 (3.3)
悪心	1 (6.7)	0	11 (21.2)	0	23 (23.7)	1 (1.0)	33 (35.5)	2 (2.2)	6 (42.9)	0	74 (27.3)	3 (1.1)	7 (23.3)	1 (3.3)	8 (26.7)	0	15 (25.0)	1 (1.7)
便秘	1 (6.7)	0	15 (28.8)	0	26 (26.8)	0	16 (17.2)	0	2 (14.3)	0	60 (22.1)	0	5 (16.7)	0	4 (13.3)	0	9 (15.0)	0
口内炎	3 (20.0)	0	8 (15.4)	0	11 (11.3)	0	26 (28.0)	0	2 (14.3)	0	50 (18.5)	0	10 (33.3)	0	13 (43.3)	1 (3.3)	23 (38.3)	1 (1.7)
嘔吐	2 (13.3)	0	5 (9.6)	1 (1.9)	18 (18.6)	1 (1.0)	21 (22.6)	1 (1.1)	4 (28.6)	0	50 (18.5)	3 (1.1)	5 (16.7)	0	4 (13.3)	0	9 (15.0)	0
皮膚および皮下組織障害	8 (53.3)	0	28 (53.8)	0	64 (66.0)	1 (1.0)	72 (77.4)	4 (4.3)	11 (78.6)	0	183 (67.5)	5 (1.8)	27 (90.0)	0	29 (96.7)	1 (3.3)	56 (93.3)	1 (1.7)

表 91　　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(52 例)		(97 例)		(93 例)		(14 例)		(271 例)		(30 例)		(30 例)		(60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
発疹	3 (20.0)	0	9 (17.3)	0	25 (25.8)	0	33 (35.5)	1 (1.1)	5 (35.7)	0	75 (27.7)	1 (0.4)	12 (40.0)	0	8 (26.7)	0	20 (33.3)	0
皮膚乾燥	1 (6.7)	0	8 (15.4)	0	16 (16.5)	0	33 (35.5)	0	4 (28.6)	0	62 (22.9)	0	12 (40.0)	0	12 (40.0)	0	24 (40.0)	0
そう痒症	3 (20.0)	0	10 (19.2)	0	21 (21.6)	0	16 (17.2)	0	6 (42.9)	0	56 (20.7)	0	8 (26.7)	0	6 (20.0)	0	14 (23.3)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (6.7)	0	4 (7.7)	0	6 (6.2)	0	18 (19.4)	0	3 (21.4)	0	32 (11.8)	0	5 (16.7)	0	11 (36.7)	0	16 (26.7)	0
皮膚亀裂	0	0	2 (3.8)	0	10 (10.3)	0	15 (16.1)	0	3 (21.4)	0	30 (11.1)	0	4 (13.3)	0	5 (16.7)	0	9 (15.0)	0
感染症および寄生虫症	10 (66.7)	1 (6.7)	28 (53.8)	9 (17.3)	60 (61.9)	14 (14.4)	62 (66.7)	13 (14.0)	10 (71.4)	1 (7.1)	170 (62.7)	38 (14.0)	22 (73.3)	2 (6.7)	23 (76.7)	3 (10.0)	45 (75.0)	5 (8.3)
爪囲炎	3 (20.0)	0	5 (9.6)	0	21 (21.6)	1 (1.0)	30 (32.3)	4 (4.3)	5 (35.7)	1 (7.1)	64 (23.6)	6 (2.2)	9 (30.0)	0	14 (46.7)	2 (6.7)	23 (38.3)	2 (3.3)
上気道感染	4 (26.7)	0	4 (7.7)	0	11 (11.3)	0	8 (8.6)	0	1 (7.1)	0	28 (10.3)	0	5 (16.7)	0	6 (20.0)	0	11 (18.3)	0

表 91　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(52 例)		(97 例)		(93 例)		(14 例)		(271 例)		(30 例)		(30 例)		(60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (40.0)	0	30 (57.7)	1 (1.9)	47 (48.5)	2 (2.1)	51 (54.8)	5 (5.4)	9 (64.3)	1 (7.1)	143 (52.8)	9 (3.3)	19 (63.3)	0	18 (60.0)	0	37 (61.7)	0
疲労	3 (20.0)	0	15 (28.8)	0	19 (19.6)	0	23 (24.7)	1 (1.1)	4 (28.6)	1 (7.1)	64 (23.6)	2 (0.7)	7 (23.3)	0	8 (26.7)	0	15 (25.0)	0
発熱	1 (6.7)	0	4 (7.7)	0	11 (11.3)	0	12 (12.9)	0	0	0	28 (10.3)	0	3 (10.0)	0	2 (6.7)	0	5 (8.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (46.7)	1 (6.7)	25 (48.1)	8 (15.4)	57 (58.8)	7 (7.2)	51 (54.8)	7 (7.5)	3 (21.4)	0	143 (52.8)	23 (8.5)	20 (66.7)	1 (3.3)	11 (36.7)	1 (3.3)	31 (51.7)	2 (3.3)
咳嗽	2 (13.3)	0	11 (21.2)	0	17 (17.5)	0	24 (25.8)	0	1 (7.1)	0	55 (20.3)	0	6 (20.0)	0	3 (10.0)	0	9 (15.0)	0
呼吸困難	2 (13.3)	0	7 (13.5)	5 (9.6)	16 (16.5)	1 (1.0)	14 (15.1)	1 (1.1)	0	0	39 (14.4)	7 (2.6)	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0	2 (3.3)	0
代謝および栄養障害	5 (33.3)	1 (6.7)	17 (32.7)	3 (5.8)	46 (47.4)	6 (6.2)	36 (38.7)	4 (4.3)	5 (35.7)	1 (7.1)	109 (40.2)	15 (5.5)	12 (40.0)	1 (3.3)	12 (40.0)	0	24 (40.0)	1 (1.7)
食欲減退	5 (33.3)	0	10 (19.2)	0	29 (29.9)	3 (3.1)	23 (24.7)	0	3 (21.4)	1 (7.1)	70 (25.8)	4 (1.5)	8 (26.7)	0	7 (23.3)	0	15 (25.0)	0

表 91　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(52 例)		(97 例)		(93 例)		(14 例)		(271 例)		(30 例)		(30 例)		(60 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
神経系障害	1 (6.7)	0	24 (46.2)	1 (1.9)	28 (28.9)	4 (4.1)	39 (41.9)	1 (1.1)	5 (35.7)	2 (14.3)	97 (35.8)	8 (3.0)	11 (36.7)	1 (3.3)	16 (53.3)	0	27 (45.0)	1 (1.7)
頭痛	0	0	8 (15.4)	0	9 (9.3)	0	13 (14.0)	0	1 (7.1)	0	31 (11.4)	0	3 (10.0)	0	2 (6.7)	0	5 (8.3)	0
血液およびリンパ系障害	2 (13.3)	1 (6.7)	9 (17.3)	1 (1.9)	30 (30.9)	7 (7.2)	25 (26.9)	7 (7.5)	1 (7.1)	0	67 (24.7)	16 (5.9)	10 (33.3)	3 (10.0)	5 (16.7)	0	15 (25.0)	3 (5.0)
貧血	1 (6.7)	0	6 (11.5)	1 (1.9)	14 (14.4)	4 (4.1)	15 (16.1)	3 (3.2)	0	0	36 (13.3)	8 (3.0)	5 (16.7)	0	4 (13.3)	0	9 (15.0)	0
精神障害	2 (13.3)	0	9 (17.3)	2 (3.8)	18 (18.6)	3 (3.1)	20 (21.5)	1 (1.1)	2 (14.3)	0	51 (18.8)	6 (2.2)	5 (16.7)	0	4 (13.3)	1 (3.3)	9 (15.0)	1 (1.7)
不眠症	1 (6.7)	0	7 (13.5)	1 (1.9)	11 (11.3)	0	8 (8.6)	0	1 (7.1)	0	28 (10.3)	1 (0.4)	5 (16.7)	0	2 (6.7)	0	7 (11.7)	0

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 92　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(0 例)		(2 例)		(7 例)		(9 例)		(0 例)		(18 例)		(7 例)		(8 例)		(15 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上
有害事象	0	0	2 (100.0)	0	7 (100.0)	5 (71.4)	9 (100.0)	4 (44.4)	0	0	18 (100.0)	9 (50.0)	7 (100.0)	3 (42.9)	8 (100.0)	6 (75.0)	15 (100.0)	9 (60.0)
胃腸障害	0	0	2 (100.0)	0	6 (85.7)	0	9 (100.0)	0	0	0	17 (94.4)	0	5 (71.4)	0	8 (100.0)	0	13 (86.7)	0
下痢	0	0	1 (50.0)	0	5 (71.4)	0	9 (100.0)	0	0	0	15 (83.3)	0	4 (57.1)	0	6 (75.0)	0	10 (66.7)	0
口内炎	0	0	0	0	2 (28.6)	0	7 (77.8)	0	0	0	9 (50.0)	0	4 (57.1)	0	6 (75.0)	0	10 (66.7)	0
悪心	0	0	0	0	3 (42.9)	0	5 (55.6)	0	0	0	8 (44.4)	0	1 (14.3)	0	2 (25.0)	0	3 (20.0)	0
便秘	0	0	2 (100.0)	0	2 (28.6)	0	1 (11.1)	0	0	0	5 (27.8)	0	1 (14.3)	0	3 (37.5)	0	4 (26.7)	0
嘔吐	0	0	0	0	3 (42.9)	0	1 (11.1)	0	0	0	4 (22.2)	0	1 (14.3)	0	1 (12.5)	0	2 (13.3)	0
痔核	0	0	0	0	3 (42.9)	0	0	0	0	0	3 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
口内乾燥	0	0	0	0	1	0	1 (11.1)	0	0	0	2 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0

表 92 CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(0 例)		(2 例)		(7 例)		(9 例)		(0 例)		(18 例)		(7 例)		(8 例)		(15 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上
					(14.3)													
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	6 (85.7)	0	9 (100.0)	0	0	0	15 (83.3)	0	7 (100.0)	0	8 (100.0)	0	15 (100.0)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	2 (28.6)	0	6 (66.7)	0	0	0	8 (44.4)	0	2 (28.6)	0	7 (87.5)	0	9 (60.0)	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	1 (14.3)	0	4 (44.4)	0	0	0	5 (27.8)	0	5 (71.4)	0	7 (87.5)	0	12 (80.0)	0
発疹	0	0	0	0	2 (28.6)	0	2 (22.2)	0	0	0	4 (22.2)	0	3 (42.9)	0	0	0	3 (20.0)	0
脱毛症	0	0	0	0	1 (14.3)	0	2 (22.2)	0	0	0	3 (16.7)	0	1 (14.3)	0	1 (12.5)	0	2 (13.3)	0
そう痒症	0	0	0	0	0	0	3 (33.3)	0	0	0	3 (16.7)	0	2 (28.6)	0	1 (12.5)	0	3 (20.0)	0
皮膚亀裂	0	0	0	0	2 (28.6)	0	1 (11.1)	0	0	0	3 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
ざ瘡	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (11.1)	0	0	0	2 (11.1)	0	1 (14.3)	0	1 (12.5)	0	2 (13.3)	0
紫斑	0	0	0	0	0	0	2 (22.2)	0	0	0	2 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0

表 92　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(0 例)		(2 例)		(7 例)		(9 例)		(0 例)		(18 例)		(7 例)		(8 例)		(15 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	5 (71.4)	2 (28.6)	8 (88.9)	3 (33.3)	0	0	13 (72.2)	5 (27.8)	3 (42.9)	0	8 (100.0)	2 (25.0)	11 (73.3)	2 (13.3)
爪囲炎	0	0	0	0	4 (57.1)	1 (14.3)	7 (77.8)	2 (22.2)	0	0	11 (61.1)	3 (16.7)	2 (28.6)	0	7 (87.5)	2 (25.0)	9 (60.0)	2 (13.3)
歯肉炎	0	0	0	0	0	0	2 (22.2)	0	0	0	2 (11.1)	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
鼻咽頭炎	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (11.1)	0	0	0	2 (11.1)	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
臨床検査	0	0	0	0	4 (57.1)	1 (14.3)	5 (55.6)	3 (33.3)	0	0	9 (50.0)	4 (22.2)	5 (71.4)	2 (28.6)	8 (100.0)	3 (37.5)	13 (86.7)	5 (33.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	2 (28.6)	0	4 (44.4)	0	0	0	6 (33.3)	0	1 (14.3)	0	2 (25.0)	0	3 (20.0)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	2 (28.6)	0	3 (33.3)	0	0	0	5 (27.8)	0	1 (14.3)	0	2 (25.0)	0	3 (20.0)	0
心電図ＱＴ延長	0	0	0	0	2 (28.6)	0	2 (22.2)	0	0	0	4 (22.2)	0	1 (14.3)	0	2 (25.0)	0	3 (20.0)	0
リンパ球数減少	0	0	0	0	0	0	3 (33.3)	2	0	0	3 (16.7)	2	1 (14.3)	0	2 (25.0)	2	3 (20.0)	2

表 92　　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(0 例)		(2 例)		(7 例)		(9 例)		(0 例)		(18 例)		(7 例)		(8 例)		(15 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上
								(22.2)				(11.1)				(25.0)		(13.3)
白血球数減少	0	0	0	0	0	0	3 (33.3)	2 (22.2)	0	0	3 (16.7)	2 (11.1)	3 (42.9)	1 (14.3)	6 (75.0)	0	9 (60.0)	1 (6.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (11.1)	0	0	0	2 (11.1)	1 (5.6)	1 (14.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
血小板数減少	0	0	0	0	0	0	2 (22.2)	0	0	0	2 (11.1)	0	1 (14.3)	0	3 (37.5)	0	4 (26.7)	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	4 (57.1)	1 (14.3)	5 (55.6)	0	0	0	9 (50.0)	1 (5.6)	4 (57.1)	0	6 (75.0)	0	10 (66.7)	0
食欲減退	0	0	0	0	3 (42.9)	1 (14.3)	3 (33.3)	0	0	0	6 (33.3)	1 (5.6)	2 (28.6)	0	3 (37.5)	0	5 (33.3)	0
低カルシウム血症	0	0	0	0	1 (14.3)	0	2 (22.2)	0	0	0	3 (16.7)	0	2 (28.6)	0	1 (12.5)	0	3 (20.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (50.0)	0	3 (42.9)	0	4 (44.4)	0	0	0	8 (44.4)	0	5 (71.4)	0	4 (50.0)	0	9 (60.0)	0
発熱	0	0	0	0	2 (28.6)	0	3 (33.3)	0	0	0	5 (27.8)	0	1 (14.3)	0	2 (25.0)	0	3 (20.0)	0
疲労	0	0	1	0	1	0	2 (22.2)	0	0	0	4 (22.2)	0	2 (28.6)	0	2 (25.0)	0	4 (26.7)	0

表 92　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(0 例)		(2 例)		(7 例)		(9 例)		(0 例)		(18 例)		(7 例)		(8 例)		(15 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上
			(50.0)		(14.3)													
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	5 (71.4)	2 (28.6)	3 (33.3)	0	0	0	8 (44.4)	2 (11.1)	5 (71.4)	0	3 (37.5)	0	8 (53.3)	0
咳嗽	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (11.1)	0	0	0	2 (11.1)	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
肺臓炎	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (11.1)	0	0	0	2 (11.1)	1 (5.6)	2 (28.6)	0	0	0	2 (13.3)	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0	2 (22.2)	0	0	0	2 (11.1)	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	3 (42.9)	1 (14.3)	4 (44.4)	3 (33.3)	0	0	7 (38.9)	4 (22.2)	5 (71.4)	3 (42.9)	4 (50.0)	0	9 (60.0)	3 (20.0)
好中球減少症	0	0	0	0	2 (28.6)	0	3 (33.3)	2 (22.2)	0	0	5 (27.8)	2 (11.1)	3 (42.9)	2 (28.6)	0	0	3 (20.0)	2 (13.3)
血小板減少症	0	0	0	0	0	0	4 (44.4)	0	0	0	4 (22.2)	0	5 (71.4)	1 (14.3)	0	0	5 (33.3)	1 (6.7)
白血球減少症	0	0	0	0	2 (28.6)	1 (14.3)	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	3 (16.7)	2 (11.1)	2 (28.6)	0	1 (12.5)	0	3 (20.0)	0
神経系障害	0	0	0	0	0	0	7 (77.8)	0	0	0	7 (38.9)	0	4 (57.1)	0	7 (87.5)	0	11	0

表 92　　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(0 例)		(2 例)		(7 例)		(9 例)		(0 例)		(18 例)		(7 例)		(8 例)		(15 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上
																	(73.3)	
味覚異常	0	0	0	0	0	0	3 (33.3)	0	0	0	3 (16.7)	0	1 (14.3)	0	6 (75.0)	0	7 (46.7)	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	2 (22.2)	0	0	0	2 (11.1)	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (6.7)	0
精神障害	0	0	1 (50.0)	0	1 (14.3)	0	3 (33.3)	0	0	0	5 (27.8)	0	2 (28.6)	0	1 (12.5)	1 (12.5)	3 (20.0)	1 (6.7)
不安	0	0	0	0	1 (14.3)	0	2 (22.2)	0	0	0	3 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
不眠症	0	0	1 (50.0)	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	2 (11.1)	0	2 (28.6)	0	1 (12.5)	0	3 (20.0)	0
血管障害	0	0	1 (50.0)	0	1 (14.3)	1 (14.3)	3 (33.3)	0	0	0	5 (27.8)	1 (5.6)	1 (14.3)	0	3 (37.5)	0	4 (26.7)	0
高血圧	0	0	1 (50.0)	0	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0	0	0	2 (11.1)	1 (5.6)	0	0	2 (25.0)	0	2 (13.3)	0
眼障害	0	0	0	0	2 (28.6)	0	2 (22.2)	0	0	0	4 (22.2)	0	1 (14.3)	0	5 (62.5)	0	6 (40.0)	0
眼乾燥	0	0	0	0	2 (28.6)	0	1 (11.1)	0	0	0	3 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 93　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上
有害事象	15 (100.0)	4 (26.7)	48 (96.0)	25 (50.0)	89 (98.9)	39 (43.3)	84 (100.0)	34 (40.5)	14 (100.0)	8 (57.1)	250 (98.8)	110 (43.5)	23 (100.0)	7 (30.4)	22 (100.0)	7 (31.8)	45 (100.0)	14 (31.1)
胃腸障害	9 (60.0)	0	38 (76.0)	3 (6.0)	66 (73.3)	7 (7.8)	72 (85.7)	9 (10.7)	14 (100.0)	0	199 (78.7)	19 (7.5)	20 (87.0)	1 (4.3)	21 (95.5)	3 (13.6)	41 (91.1)	4 (8.9)
下痢	3 (20.0)	0	23 (46.0)	1 (2.0)	36 (40.0)	1 (1.1)	56 (66.7)	4 (4.8)	12 (85.7)	0	130 (51.4)	6 (2.4)	13 (56.5)	0	19 (86.4)	2 (9.1)	32 (71.1)	2 (4.4)
悪心	1 (6.7)	0	11 (22.0)	0	20 (22.2)	1 (1.1)	28 (33.3)	2 (2.4)	6 (42.9)	0	66 (26.1)	3 (1.2)	6 (26.1)	1 (4.3)	6 (27.3)	0	12 (26.7)	1 (2.2)
便秘	1 (6.7)	0	13 (26.0)	0	24 (26.7)	0	15 (17.9)	0	2 (14.3)	0	55 (21.7)	0	4 (17.4)	0	1 (4.5)	0	5 (11.1)	0
嘔吐	2 (13.3)	0	5 (10.0)	1 (2.0)	15 (16.7)	1 (1.1)	20 (23.8)	1 (1.2)	4 (28.6)	0	46 (18.2)	3 (1.2)	4 (17.4)	0	3 (13.6)	0	7 (15.6)	0
口内炎	3 (20.0)	0	8 (16.0)	0	9 (10.0)	0	19 (22.6)	0	2 (14.3)	0	41 (16.2)	0	6 (26.1)	0	7 (31.8)	1 (4.5)	13 (28.9)	1 (2.2)
皮膚および皮下組織障害	8 (53.3)	0	28 (56.0)	0	58 (64.4)	1 (1.1)	63 (75.0)	4 (4.8)	11 (78.6)	0	168 (66.4)	5 (2.0)	20 (87.0)	0	21 (95.5)	1 (4.5)	41 (91.1)	1 (2.2)

表 93　　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上
発疹	3 (20.0)	0	9 (18.0)	0	23 (25.6)	0	31 (36.9)	1 (1.2)	5 (35.7)	0	71 (28.1)	1 (0.4)	9 (39.1)	0	8 (36.4)	0	17 (37.8)	0
皮膚乾燥	1 (6.7)	0	8 (16.0)	0	15 (16.7)	0	29 (34.5)	0	4 (28.6)	0	57 (22.5)	0	7 (30.4)	0	5 (22.7)	0	12 (26.7)	0
そう痒症	3 (20.0)	0	10 (20.0)	0	21 (23.3)	0	13 (15.5)	0	6 (42.9)	0	53 (20.9)	0	6 (26.1)	0	5 (22.7)	0	11 (24.4)	0
皮膚亀裂	0	0	2 (4.0)	0	8 (8.9)	0	14 (16.7)	0	3 (21.4)	0	27 (10.7)	0	4 (17.4)	0	5 (22.7)	0	9 (20.0)	0
感染症および寄生虫症	10 (66.7)	1 (6.7)	28 (56.0)	9 (18.0)	55 (61.1)	12 (13.3)	54 (64.3)	10 (11.9)	10 (71.4)	1 (7.1)	157 (62.1)	33 (13.0)	19 (82.6)	2 (8.7)	15 (68.2)	1 (4.5)	34 (75.6)	3 (6.7)
爪囲炎	3 (20.0)	0	5 (10.0)	0	17 (18.9)	0	23 (27.4)	2 (2.4)	5 (35.7)	1 (7.1)	53 (20.9)	3 (1.2)	7 (30.4)	0	7 (31.8)	0	14 (31.1)	0
上気道感染	4 (26.7)	0	4 (8.0)	0	11 (12.2)	0	8 (9.5)	0	1 (7.1)	0	28 (11.1)	0	4 (17.4)	0	3 (13.6)	0	7 (15.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (40.0)	0	29 (58.0)	1 (2.0)	44 (48.9)	2 (2.2)	47 (56.0)	5 (6.0)	9 (64.3)	1 (7.1)	135 (53.4)	9 (3.6)	14 (60.9)	0	14 (63.6)	0	28 (62.2)	0

表 93　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上
疲労	3 (20.0)	0	14 (28.0)	0	18 (20.0)	0	21 (25.0)	1 (1.2)	4 (28.6)	1 (7.1)	60 (23.7)	2 (0.8)	5 (21.7)	0	6 (27.3)	0	11 (24.4)	0
無力症	1 (6.7)	0	4 (8.0)	0	8 (8.9)	2 (2.2)	12 (14.3)	2 (2.4)	2 (14.3)	0	27 (10.7)	4 (1.6)	0	0	2 (9.1)	0	2 (4.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (46.7)	1 (6.7)	25 (50.0)	8 (16.0)	52 (57.8)	5 (5.6)	48 (57.1)	7 (8.3)	3 (21.4)	0	135 (53.4)	21 (8.3)	15 (65.2)	1 (4.3)	8 (36.4)	1 (4.5)	23 (51.1)	2 (4.4)
咳嗽	2 (13.3)	0	11 (22.0)	0	16 (17.8)	0	23 (27.4)	0	1 (7.1)	0	53 (20.9)	0	5 (21.7)	0	3 (13.6)	0	8 (17.8)	0
呼吸困難	2 (13.3)	0	7 (14.0)	5 (10.0)	16 (17.8)	1 (1.1)	14 (16.7)	1 (1.2)	0	0	39 (15.4)	7 (2.8)	0	0	1 (4.5)	0	1 (2.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	8 (53.3)	1 (6.7)	22 (44.0)	2 (4.0)	47 (52.2)	2 (2.2)	38 (45.2)	1 (1.2)	9 (64.3)	2 (14.3)	124 (49.0)	8 (3.2)	9 (39.1)	0	8 (36.4)	0	17 (37.8)	0
背部痛	1 (6.7)	0	6 (12.0)	1 (2.0)	11 (12.2)	0	6 (7.1)	1 (1.2)	2 (14.3)	1 (7.1)	26 (10.3)	3 (1.2)	1 (4.3)	0	3 (13.6)	0	4 (8.9)	0
代謝および栄養障害	5 (33.3)	1 (6.7)	17 (34.0)	3 (6.0)	42 (46.7)	5 (5.6)	31 (36.9)	4 (4.8)	5 (35.7)	1 (7.1)	100 (39.5)	14 (5.5)	8 (34.8)	1 (4.3)	6 (27.3)	0	14 (31.1)	1 (2.2)

表 93　　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の用量拡大期)

	例数 (%)																	
	前治療あり AZD9291 (カプセル)												一次治療 AZD9291 (カプセル)					
	20 mg 群		40 mg 群		80 mg 群		160 mg 群		240 mg 群		合計		80 mg 群		160 mg 群		合計	
	(15 例)		(50 例)		(90 例)		(84 例)		(14 例)		(253 例)		(23 例)		(22 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade3 以上
食欲減退	5 (33.3)	0	10 (20.0)	0	26 (28.9)	2 (2.2)	20 (23.8)	0	3 (21.4)	1 (7.1)	64 (25.3)	3 (1.2)	6 (26.1)	0	4 (18.2)	0	10 (22.2)	0
神経系障害	1 (6.7)	0	24 (48.0)	1 (2.0)	28 (31.1)	4 (4.4)	32 (38.1)	1 (1.2)	5 (35.7)	2 (14.3)	90 (35.6)	8 (3.2)	7 (30.4)	1 (4.3)	9 (40.9)	0	16 (35.6)	1 (2.2)
頭痛	0	0	8 (16.0)	0	9 (10.0)	0	12 (14.3)	0	1 (7.1)	0	30 (11.9)	0	2 (8.7)	0	0	0	2 (4.4)	0
血液およびリンパ系障害	2 (13.3)	1 (6.7)	9 (18.0)	1 (2.0)	27 (30.0)	6 (6.7)	21 (25.0)	4 (4.8)	1 (7.1)	0	60 (23.7)	12 (4.7)	5 (21.7)	0	1 (4.5)	0	6 (13.3)	0
貧血	1 (6.7)	0	6 (12.0)	1 (2.0)	14 (15.6)	4 (4.4)	14 (16.7)	3 (3.6)	0	0	35 (13.8)	8 (3.2)	2 (8.7)	0	1 (4.5)	0	3 (6.7)	0
精神障害	2 (13.3)	0	8 (16.0)	2 (4.0)	17 (18.9)	3 (3.3)	17 (20.2)	1 (1.2)	2 (14.3)	0	46 (18.2)	6 (2.4)	3 (13.0)	0	3 (13.6)	0	6 (13.3)	0
不眠症	1 (6.7)	0	6 (12.0)	1 (2.0)	10 (11.1)	0	8 (9.5)	0	1 (7.1)	0	26 (10.3)	1 (0.4)	3 (13.0)	0	1 (4.5)	0	4 (8.9)	0

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 94　　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(61 例)		(140 例)		(201 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
有害事象	60 (98.4)	14 (23.0)	138 (98.6)	46 (32.9)	198 (98.5)	60 (29.9)
胃腸障害	43 (70.5)	1 (1.6)	103 (73.6)	5 (3.6)	146 (72.6)	6 (3.0)
下痢	28 (45.9)	0	65 (46.4)	2 (1.4)	93 (46.3)	2 (1.0)
悪心	7 (11.5)	0	28 (20.0)	2 (1.4)	35 (17.4)	2 (1.0)
便秘	9 (14.8)	0	21 (15.0)	1 (0.7)	30 (14.9)	1 (0.5)
口内炎	8 (13.1)	0	19 (13.6)	0	27 (13.4)	0
嘔吐	4 (6.6)	1 (1.6)	19 (13.6)	1 (0.7)	23 (11.4)	2 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	37 (60.7)	0	94 (67.1)	2 (1.4)	131 (65.2)	2 (1.0)
発疹	14 (23.0)	0	35 (25.0)	0	49 (24.4)	0
皮膚乾燥	13 (21.3)	0	30 (21.4)	0	43 (21.4)	0
そう痒症	5 (8.2)	0	20 (14.3)	0	25 (12.4)	0
感染症および寄生虫症	34 (55.7)	4 (6.6)	78 (55.7)	10 (7.1)	112 (55.7)	14 (7.0)
爪囲炎	9 (14.8)	0	31 (22.1)	0	40 (19.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	27 (44.3)	6 (9.8)	66 (47.1)	14 (10.0)	93 (46.3)	20 (10.0)
咳嗽	11 (18.0)	0	21 (15.0)	0	32 (15.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	24 (39.3)	1 (1.6)	54 (38.6)	5 (3.6)	78 (38.8)	6 (3.0)
疲労	7 (11.5)	0	18 (12.9)	2 (1.4)	25 (12.4)	2 (1.0)

表 94　　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(61 例)		(140 例)		(201 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
臨床検査	11 (18.0)	1 (1.6)	66 (47.1)	10 (7.1)	77 (38.3)	11 (5.5)
血小板数減少	6 (9.8)	0	21 (15.0)	1 (0.7)	27 (13.4)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	19 (31.1)	0	57 (40.7)	3 (2.1)	76 (37.8)	3 (1.5)
背部痛	8 (13.1)	0	19 (13.6)	1 (0.7)	27 (13.4)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	17 (27.9)	3 (4.9)	49 (35.0)	5 (3.6)	66 (32.8)	8 (4.0)
食欲減退	10 (16.4)	1 (1.6)	26 (18.6)	1 (0.7)	36 (17.9)	2 (1.0)
神経系障害	15 (24.6)	2 (3.3)	46 (32.9)	3 (2.1)	61 (30.3)	5 (2.5)
頭痛	7 (11.5)	0	15 (10.7)	0	22 (10.9)	0

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 95　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(3 例)		(32 例)		(35 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
有害事象	3 (100.0)	0	32 (100.0)	15 (46.9)	35 (100.0)	15 (42.9)
皮膚および皮下組織障害	2 (66.7)	0	27 (84.4)	1 (3.1)	29 (82.9)	1 (2.9)
発疹	1 (33.3)	0	8 (25.0)	0	9 (25.7)	0
皮膚乾燥	0	0	7 (21.9)	0	7 (20.0)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	5 (15.6)	0	5 (14.3)	0
胃腸障害	2 (66.7)	0	24 (75.0)	1 (3.1)	26 (74.3)	1 (2.9)
下痢	1 (33.3)	0	12 (37.5)	1 (3.1)	13 (37.1)	1 (2.9)
口内炎	0	0	9 (28.1)	0	9 (25.7)	0
悪心	1 (33.3)	0	7 (21.9)	1 (3.1)	8 (22.9)	1 (2.9)
便秘	1 (33.3)	0	3 (9.4)	0	4 (11.4)	0
嘔吐	0	0	4 (12.5)	0	4 (11.4)	0
感染症および寄生虫症	2 (66.7)	0	23 (71.9)	1 (3.1)	25 (71.4)	1 (2.9)
爪囲炎	0	0	12 (37.5)	0	12 (34.3)	0
咽頭炎	0	0	6 (18.8)	0	6 (17.1)	0
鼻咽頭炎	0	0	5 (15.6)	0	5 (14.3)	0
臨床検査	2 (66.7)	0	21 (65.6)	5 (15.6)	23 (65.7)	5 (14.3)
白血球数減少	0	0	10 (31.3)	2 (6.3)	10 (28.6)	2 (5.7)

表 95　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(3 例)		(32 例)		(35 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
血小板数減少	1 (33.3)	0	7 (21.9)	1 (3.1)	8 (22.9)	1 (2.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	4 (12.5)	0	4 (11.4)	0
体重減少	1 (33.3)	0	3 (9.4)	0	4 (11.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (33.3)	0	13 (40.6)	1 (3.1)	14 (40.0)	1 (2.9)
発熱	1 (33.3)	0	6 (18.8)	0	7 (20.0)	0
末梢性浮腫	0	0	4 (12.5)	0	4 (11.4)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	14 (43.8)	1 (3.1)	14 (40.0)	1 (2.9)
関節痛	0	0	4 (12.5)	0	4 (11.4)	0
背部痛	0	0	4 (12.5)	0	4 (11.4)	0
血液およびリンパ系障害	1 (33.3)	0	12 (37.5)	5 (15.6)	13 (37.1)	5 (14.3)
白血球減少症	1 (33.3)	0	5 (15.6)	1 (3.1)	6 (17.1)	1 (2.9)
貧血	0	0	4 (12.5)	2 (6.3)	4 (11.4)	2 (5.7)
リンパ球減少症	0	0	4 (12.5)	1 (3.1)	4 (11.4)	1 (2.9)
代謝および栄養障害	0	0	11 (34.4)	3 (9.4)	11 (31.4)	3 (8.6)
食欲減退	0	0	6 (18.8)	1 (3.1)	6 (17.1)	1 (2.9)
神経系障害	0	0	9 (28.1)	0	9 (25.7)	0

表 95　　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(3 例)		(32 例)		(35 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
頭痛	0	0	4 (12.5)	0	4 (11.4)	0

MedDRA/J ver 18.0

表 96　　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(58 例)		(108 例)		(166 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
有害事象	57 (98.3)	14 (24.1)	106 (98.1)	31 (28.7)	163 (98.2)	45 (27.1)
胃腸障害	41 (70.7)	1 (1.7)	79 (73.1)	4 (3.7)	120 (72.3)	5 (3.0)
下痢	27 (46.6)	0	53 (49.1)	1 (0.9)	80 (48.2)	1 (0.6)
悪心	6 (10.3)	0	21 (19.4)	1 (0.9)	27 (16.3)	1 (0.6)
便秘	8 (13.8)	0	18 (16.7)	1 (0.9)	26 (15.7)	1 (0.6)
嘔吐	4 (6.9)	1 (1.7)	15 (13.9)	1 (0.9)	19 (11.4)	2 (1.2)
口内炎	8 (13.8)	0	10 (9.3)	0	18 (10.8)	0
皮膚および皮下組織障害	35 (60.3)	0	67 (62.0)	1 (0.9)	102 (61.4)	1 (0.6)
発疹	13 (22.4)	0	27 (25.0)	0	40 (24.1)	0
皮膚乾燥	13 (22.4)	0	23 (21.3)	0	36 (21.7)	0
そう痒症	5 (8.6)	0	20 (18.5)	0	25 (15.1)	0
感染症および寄生虫症	32 (55.2)	4 (6.9)	55 (50.9)	9 (8.3)	87 (52.4)	13 (7.8)
爪囲炎	9 (15.5)	0	19 (17.6)	0	28 (16.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	27 (46.6)	6 (10.3)	52 (48.1)	11 (10.2)	79 (47.6)	17 (10.2)
咳嗽	11 (19.0)	0	21 (19.4)	0	32 (19.3)	0
呼吸困難	7 (12.1)	2 (3.4)	11 (10.2)	3 (2.8)	18 (10.8)	5 (3.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	23 (39.7)	1 (1.7)	41 (38.0)	4 (3.7)	64 (38.6)	5 (3.0)

表 96　　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA 試験の延長コホート)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(58 例)		(108 例)		(166 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
疲労	7 (12.1)	0	15 (13.9)	1 (0.9)	22 (13.3)	1 (0.6)
無力症	10 (17.2)	1 (1.7)	10 (9.3)	2 (1.9)	20 (12.0)	3 (1.8)
筋骨格系および結合組織障害	19 (32.8)	0	43 (39.8)	2 (1.9)	62 (37.3)	2 (1.2)
背部痛	8 (13.8)	0	15 (13.9)	1 (0.9)	23 (13.9)	1 (0.6)
代謝および栄養障害	17 (29.3)	3 (5.2)	38 (35.2)	2 (1.9)	55 (33.1)	5 (3.0)
食欲減退	10 (17.2)	1 (1.7)	20 (18.5)	0	30 (18.1)	1 (0.6)
臨床検査	9 (15.5)	1 (1.7)	45 (41.7)	5 (4.6)	54 (32.5)	6 (3.6)
血小板数減少	5 (8.6)	0	14 (13.0)	0	19 (11.4)	0
神経系障害	15 (25.9)	2 (3.4)	37 (34.3)	3 (2.8)	52 (31.3)	5 (3.0)
頭痛	7 (12.1)	0	11 (10.2)	0	18 (10.8)	0
精神障害	6 (10.3)	0	19 (17.6)	1 (0.9)	25 (15.1)	1 (0.6)
不眠症	4 (6.9)	0	13 (12.0)	0	17 (10.2)	0

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 97　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(68 例)		(142 例)		(210 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
有害事象	65 (95.6)	14 (20.6)	138 (97.2)	47 (33.1)	203 (96.7)	61 (29.0)
胃腸障害	47 (69.1)	2 (2.9)	94 (66.2)	2 (1.4)	141 (67.1)	4 (1.9)
下痢	27 (39.7)	2 (2.9)	54 (38.0)	0	81 (38.6)	2 (1.0)
悪心	13 (19.1)	0	21 (14.8)	0	34 (16.2)	0
便秘	11 (16.2)	0	21 (14.8)	0	32 (15.2)	0
口内炎	9 (13.2)	0	13 (9.2)	0	22 (10.5)	0
皮膚および皮下組織障害	41 (60.3)	0	92 (64.8)	1 (0.7)	133 (63.3)	1 (0.5)
皮膚乾燥	14 (20.6)	0	38 (26.8)	0	52 (24.8)	0
発疹	13 (19.1)	0	36 (25.4)	0	49 (23.3)	0
そう痒症	8 (11.8)	0	24 (16.9)	0	32 (15.2)	0
感染症および寄生虫症	37 (54.4)	1 (1.5)	63 (44.4)	9 (6.3)	100 (47.6)	10 (4.8)
爪囲炎	11 (16.2)	0	21 (14.8)	0	32 (15.2)	0
鼻咽頭炎	7 (10.3)	0	14 (9.9)	0	21 (10.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	33 (48.5)	1 (1.5)	47 (33.1)	2 (1.4)	80 (38.1)	3 (1.4)
背部痛	11 (16.2)	0	14 (9.9)	2 (1.4)	25 (11.9)	2 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	28 (41.2)	3 (4.4)	52 (36.6)	11 (7.7)	80 (38.1)	14 (6.7)
咳嗽	7 (10.3)	0	18 (12.7)	1 (0.7)	25 (11.9)	1 (0.5)

表 97　　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(68 例)		(142 例)		(210 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
一般・全身障害および投与部位の状態	28 (41.2)	0	49 (34.5)	2 (1.4)	77 (36.7)	2 (1.0)
疲労	14 (20.6)	0	18 (12.7)	0	32 (15.2)	0
代謝および栄養障害	16 (23.5)	2 (2.9)	31 (21.8)	3 (2.1)	47 (22.4)	5 (2.4)
食欲減退	9 (13.2)	0	20 (14.1)	1 (0.7)	29 (13.8)	1 (0.5)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 98　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(9 例)		(36 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
有害事象	9 (100.0)	2 (22.2)	33 (91.7)	14 (38.9)	42 (93.3)	16 (35.6)
皮膚および皮下組織障害	5 (55.6)	0	27 (75.0)	1 (2.8)	32 (71.1)	1 (2.2)
発疹	3 (33.3)	0	11 (30.6)	0	14 (31.1)	0
皮膚乾燥	2 (22.2)	0	11 (30.6)	0	13 (28.9)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (11.1)	0	6 (16.7)	0	7 (15.6)	0
そう痒症	1 (11.1)	0	5 (13.9)	0	6 (13.3)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (11.1)	0	4 (11.1)	1 (2.8)	5 (11.1)	1 (2.2)
胃腸障害	6 (66.7)	1 (11.1)	21 (58.3)	0	27 (60.0)	1 (2.2)
下痢	4 (44.4)	1 (11.1)	16 (44.4)	0	20 (44.4)	1 (2.2)
口内炎	2 (22.2)	0	8 (22.2)	0	10 (22.2)	0
便秘	3 (33.3)	0	3 (8.3)	0	6 (13.3)	0
感染症および寄生虫症	5 (55.6)	0	21 (58.3)	3 (8.3)	26 (57.8)	3 (6.7)
爪囲炎	2 (22.2)	0	13 (36.1)	0	15 (33.3)	0
鼻咽頭炎	2 (22.2)	0	8 (22.2)	0	10 (22.2)	0
臨床検査	5 (55.6)	1 (11.1)	19 (52.8)	4 (11.1)	24 (53.3)	5 (11.1)
血小板数減少	3 (33.3)	0	9 (25.0)	0	12 (26.7)	0
白血球数減少	1 (11.1)	0	10 (27.8)	1 (2.8)	11 (24.4)	1 (2.2)

表 98　　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(9 例)		(36 例)		(45 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
好中球数減少	0	0	10 (27.8)	3 (8.3)	10 (22.2)	3 (6.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	6 (16.7)	1 (2.8)	6 (13.3)	1 (2.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (11.1)	0	4 (11.1)	1 (2.8)	5 (11.1)	1 (2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (44.4)	0	6 (16.7)	0	10 (22.2)	0
疲労	2 (22.2)	0	3 (8.3)	0	5 (11.1)	0
血液およびリンパ系障害	4 (44.4)	0	4 (11.1)	1 (2.8)	8 (17.8)	1 (2.2)
貧血	4 (44.4)	0	3 (8.3)	1 (2.8)	7 (15.6)	1 (2.2)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 99　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(59 例)		(106 例)		(165 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
有害事象	56 (94.9)	12 (20.3)	105 (99.1)	33 (31.1)	161 (97.6)	45 (27.3)
胃腸障害	41 (69.5)	1 (1.7)	73 (68.9)	2 (1.9)	114 (69.1)	3 (1.8)
下痢	23 (39.0)	1 (1.7)	38 (35.8)	0	61 (37.0)	1 (0.6)
悪心	12 (20.3)	0	18 (17.0)	0	30 (18.2)	0
便秘	8 (13.6)	0	18 (17.0)	0	26 (15.8)	0
皮膚および皮下組織障害	36 (61.0)	0	65 (61.3)	0	101 (61.2)	0
皮膚乾燥	12 (20.3)	0	27 (25.5)	0	39 (23.6)	0
発疹	10 (16.9)	0	25 (23.6)	0	35 (21.2)	0
そう痒症	7 (11.9)	0	19 (17.9)	0	26 (15.8)	0
筋骨格系および結合組織障害	33 (55.9)	1 (1.7)	42 (39.6)	2 (1.9)	75 (45.5)	3 (1.8)
背部痛	11 (18.6)	0	14 (13.2)	2 (1.9)	25 (15.2)	2 (1.2)
関節痛	7 (11.9)	0	10 (9.4)	0	17 (10.3)	0
感染症および寄生虫症	32 (54.2)	1 (1.7)	42 (39.6)	6 (5.7)	74 (44.8)	7 (4.2)
爪囲炎	9 (15.3)	0	8 (7.5)	0	17 (10.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	24 (40.7)	0	43 (40.6)	2 (1.9)	67 (40.6)	2 (1.2)
疲労	12 (20.3)	0	15 (14.2)	0	27 (16.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	24 (40.7)	3 (5.1)	42 (39.6)	7 (6.6)	66 (40.0)	10 (6.1)

表 99　　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, AURA2 試験)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(59 例)		(106 例)		(165 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
咳嗽	6 (10.2)	0	16 (15.1)	1 (0.9)	22 (13.3)	1 (0.6)
神経系障害	17 (28.8)	1 (1.7)	29 (27.4)	3 (2.8)	46 (27.9)	4 (2.4)
頭痛	8 (13.6)	0	10 (9.4)	1 (0.9)	18 (10.9)	1 (0.6)
代謝および栄養障害	13 (22.0)	2 (3.4)	26 (24.5)	2 (1.9)	39 (23.6)	4 (2.4)
食欲減退	8 (13.6)	0	19 (17.9)	1 (0.9)	27 (16.4)	1 (0.6)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 100　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(129 例)		(282 例)		(411 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
有害事象	125 (96.9)	28 (21.7)	276 (97.9)	93 (33.0)	401 (97.6)	121 (29.4)
胃腸障害	90 (69.8)	3 (2.3)	197 (69.9)	7 (2.5)	287 (69.8)	10 (2.4)
下痢	55 (42.6)	2 (1.6)	119 (42.2)	2 (0.7)	174 (42.3)	4 (1.0)
悪心	20 (15.5)	0	49 (17.4)	2 (0.7)	69 (16.8)	2 (0.5)
便秘	20 (15.5)	0	42 (14.9)	1 (0.4)	62 (15.1)	1 (0.2)
口内炎	17 (13.2)	0	32 (11.3)	0	49 (11.9)	0
皮膚および皮下組織障害	78 (60.5)	0	186 (66.0)	3 (1.1)	264 (64.2)	3 (0.7)
発疹	27 (20.9)	0	71 (25.2)	0	98 (23.8)	0
皮膚乾燥	27 (20.9)	0	68 (24.1)	0	95 (23.1)	0
そう痒症	13 (10.1)	0	44 (15.6)	0	57 (13.9)	0
感染症および寄生虫症	71 (55.0)	5 (3.9)	141 (50.0)	19 (6.7)	212 (51.6)	24 (5.8)
爪囲炎	20 (15.5)	0	52 (18.4)	0	72 (17.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	55 (42.6)	9 (7.0)	118 (41.8)	25 (8.9)	173 (42.1)	34 (8.3)
咳嗽	18 (14.0)	0	39 (13.8)	1 (0.4)	57 (13.9)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	52 (40.3)	1 (0.8)	104 (36.9)	5 (1.8)	156 (38.0)	6 (1.5)
背部痛	19 (14.7)	0	33 (11.7)	3 (1.1)	52 (12.7)	3 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	52 (40.3)	1 (0.8)	103 (36.5)	7 (2.5)	155 (37.7)	8 (1.9)

表 100　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(129 例)		(282 例)		(411 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
疲労	21 (16.3)	0	36 (12.8)	2 (0.7)	57 (13.9)	2 (0.5)
臨床検査	30 (23.3)	3 (2.3)	110 (39.0)	21 (7.4)	140 (34.1)	24 (5.8)
血小板数減少	11 (8.5)	0	36 (12.8)	2 (0.7)	47 (11.4)	2 (0.5)
代謝および栄養障害	33 (25.6)	5 (3.9)	80 (28.4)	8 (2.8)	113 (27.5)	13 (3.2)
食欲減退	19 (14.7)	1 (0.8)	46 (16.3)	2 (0.7)	65 (15.8)	3 (0.7)
神経系障害	33 (25.6)	3 (2.3)	80 (28.4)	8 (2.8)	113 (27.5)	11 (2.7)
頭痛	15 (11.6)	0	27 (9.6)	1 (0.4)	42 (10.2)	1 (0.2)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 101　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(12 例)		(68 例)		(80 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
有害事象	12 (100.0)	2 (16.7)	65 (95.6)	29 (42.6)	77 (96.3)	31 (38.8)
皮膚および皮下組織障害	7 (58.3)	0	54 (79.4)	2 (2.9)	61 (76.3)	2 (2.5)
発疹	4 (33.3)	0	19 (27.9)	0	23 (28.8)	0
皮膚乾燥	2 (16.7)	0	18 (26.5)	0	20 (25.0)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (8.3)	0	11 (16.2)	0	12 (15.0)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (8.3)	0	7 (10.3)	1 (1.5)	8 (10.0)	1 (1.3)
胃腸障害	8 (66.7)	1 (8.3)	45 (66.2)	1 (1.5)	53 (66.3)	2 (2.5)
下痢	5 (41.7)	1 (8.3)	28 (41.2)	1 (1.5)	33 (41.3)	2 (2.5)
口内炎	2 (16.7)	0	17 (25.0)	0	19 (23.8)	0
悪心	2 (16.7)	0	10 (14.7)	1 (1.5)	12 (15.0)	1 (1.3)
便秘	4 (33.3)	0	6 (8.8)	0	10 (12.5)	0
感染症および寄生虫症	7 (58.3)	0	44 (64.7)	4 (5.9)	51 (63.8)	4 (5.0)
爪囲炎	2 (16.7)	0	25 (36.8)	0	27 (33.8)	0
鼻咽頭炎	2 (16.7)	0	13 (19.1)	0	15 (18.8)	0
臨床検査	7 (58.3)	1 (8.3)	40 (58.8)	9 (13.2)	47 (58.8)	10 (12.5)
白血球数減少	1 (8.3)	0	20 (29.4)	3 (4.4)	21 (26.3)	3 (3.8)
血小板数減少	4 (33.3)	0	16 (23.5)	1 (1.5)	20 (25.0)	1 (1.3)

表 101　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(12 例)		(68 例)		(80 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
好中球数減少	0	0	12 (17.6)	4 (5.9)	12 (15.0)	4 (5.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	9 (13.2)	2 (2.9)	9 (11.3)	2 (2.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (8.3)	0	8 (11.8)	1 (1.5)	9 (11.3)	1 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (41.7)	0	19 (27.9)	1 (1.5)	24 (30.0)	1 (1.3)
発熱	2 (16.7)	0	9 (13.2)	0	11 (13.8)	0
疲労	2 (16.7)	0	6 (8.8)	1 (1.5)	8 (10.0)	1 (1.3)
血液およびリンパ系障害	5 (41.7)	0	16 (23.5)	6 (8.8)	21 (26.3)	6 (7.5)
貧血	4 (33.3)	0	7 (10.3)	3 (4.4)	11 (13.8)	3 (3.8)
代謝および栄養障害	3 (25.0)	0	16 (23.5)	4 (5.9)	19 (23.8)	4 (5.0)
食欲減退	1 (8.3)	0	7 (10.3)	1 (1.5)	8 (10.0)	1 (1.3)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 102　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(117 例)		(214 例)		(331 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
有害事象	113 (96.6)	26 (22.2)	211 (98.6)	64 (29.9)	324 (97.9)	90 (27.2)
胃腸障害	82 (70.1)	2 (1.7)	152 (71.0)	6 (2.8)	234 (70.7)	8 (2.4)
下痢	50 (42.7)	1 (0.9)	91 (42.5)	1 (0.5)	141 (42.6)	2 (0.6)
悪心	18 (15.4)	0	39 (18.2)	1 (0.5)	57 (17.2)	1 (0.3)
便秘	16 (13.7)	0	36 (16.8)	1 (0.5)	52 (15.7)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	71 (60.7)	0	132 (61.7)	1 (0.5)	203 (61.3)	1 (0.3)
皮膚乾燥	25 (21.4)	0	50 (23.4)	0	75 (22.7)	0
発疹	23 (19.7)	0	52 (24.3)	0	75 (22.7)	0
そう痒症	12 (10.3)	0	39 (18.2)	0	51 (15.4)	0
感染症および寄生虫症	64 (54.7)	5 (4.3)	97 (45.3)	15 (7.0)	161 (48.6)	20 (6.0)
爪囲炎	18 (15.4)	0	27 (12.6)	0	45 (13.6)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	51 (43.6)	9 (7.7)	94 (43.9)	18 (8.4)	145 (43.8)	27 (8.2)
咳嗽	17 (14.5)	0	37 (17.3)	1 (0.5)	54 (16.3)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	52 (44.4)	1 (0.9)	85 (39.7)	4 (1.9)	137 (41.4)	5 (1.5)
背部痛	19 (16.2)	0	29 (13.6)	3 (1.4)	48 (14.5)	3 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	47 (40.2)	1 (0.9)	84 (39.3)	6 (2.8)	131 (39.6)	7 (2.1)
疲労	19 (16.2)	0	30 (14.0)	1 (0.5)	49 (14.8)	1 (0.3)

表 102　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (外国人集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)					
	80 mg 群(カプセル)					
	二次治療群		三次治療以降群		合計	
	(117 例)		(214 例)		(331 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
神経系障害	32 (27.4)	3 (2.6)	66 (30.8)	6 (2.8)	98 (29.6)	9 (2.7)
頭痛	15 (12.8)	0	21 (9.8)	1 (0.5)	36 (10.9)	1 (0.3)
代謝および栄養障害	30 (25.6)	5 (4.3)	64 (29.9)	4 (1.9)	94 (28.4)	9 (2.7)
食欲減退	18 (15.4)	1 (0.9)	39 (18.2)	1 (0.5)	57 (17.2)	2 (0.6)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

2.7.4.7.10　　因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (第 II 相併合解析)

表 103　因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
因果関係が否定できない有害事象	110 (85.3)	245 (86.9)	355 (86.4)
下痢	49 (38.0)	101 (35.8)	150 (36.5)
発疹	24 (18.6)	64 (22.7)	88 (21.4)
皮膚乾燥	25 (19.4)	62 (22.0)	87 (21.2)
爪囲炎	19 (14.7)	49 (17.4)	68 (16.5)
そう痒症	11 (8.5)	37 (13.1)	48 (11.7)
口内炎	16 (12.4)	28 (9.9)	44 (10.7)
血小板数減少	8 (6.2)	29 (10.3)	37 (9.0)
悪心	8 (6.2)	22 (7.8)	30 (7.3)
食欲減退	9 (7.0)	21 (7.4)	30 (7.3)
ざ瘡様皮膚炎	10 (7.8)	17 (6.0)	27 (6.6)
白血球数減少	2 (1.6)	25 (8.9)	27 (6.6)
疲労	7 (5.4)	19 (6.7)	26 (6.3)
好中球数減少	0	22 (7.8)	22 (5.4)

表 103　因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (全体集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
貧血	6 (4.7)	15 (5.3)	21 (5.1)
皮膚亀裂	9 (7.0)	12 (4.3)	21 (5.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.6)	18 (6.4)	20 (4.9)
斑状丘疹状皮疹	4 (3.1)	16 (5.7)	20 (4.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.6)	16 (5.7)	18 (4.4)
眼乾燥	5 (3.9)	13 (4.6)	18 (4.4)
便秘	7 (5.4)	9 (3.2)	16 (3.9)
口内乾燥	5 (3.9)	11 (3.9)	16 (3.9)
血小板減少症	3 (2.3)	13 (4.6)	16 (3.9)
無力症	5 (3.9)	7 (2.5)	12 (2.9)
心電図ＱＴ延長	7 (5.4)	5 (1.8)	12 (2.9)
好中球減少症	2 (1.6)	10 (3.5)	12 (2.9)
脱毛症	2 (1.6)	9 (3.2)	11 (2.7)
白血球減少症	2 (1.6)	9 (3.2)	11 (2.7)
爪の障害	3 (2.3)	8 (2.8)	11 (2.7)
嘔吐	1 (0.8)	10 (3.5)	11 (2.7)
乾燥症	4 (3.1)	6 (2.1)	10 (2.4)
爪破損	1 (0.8)	9 (3.2)	10 (2.4)

表 103　因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (全体集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
上腹部痛	3 (2.3)	6 (2.1)	9 (2.2)
筋痙縮	3 (2.3)	6 (2.1)	9 (2.2)
ざ瘡	1 (0.8)	7 (2.5)	8 (1.9)
結膜炎	4 (3.1)	3 (1.1)	7 (1.7)
味覚異常	2 (1.6)	5 (1.8)	7 (1.7)
口腔内潰瘍形成	2 (1.6)	5 (1.8)	7 (1.7)
体重減少	2 (1.6)	5 (1.8)	7 (1.7)
関節痛	2 (1.6)	4 (1.4)	6 (1.5)
紅斑	3 (2.3)	3 (1.1)	6 (1.5)
頭痛	3 (2.3)	3 (1.1)	6 (1.5)
間質性肺疾患	1 (0.8)	5 (1.8)	6 (1.5)
発熱	1 (0.8)	5 (1.8)	6 (1.5)
リンパ球減少症	1 (0.8)	4 (1.4)	5 (1.2)
爪変色	1 (0.8)	4 (1.4)	5 (1.2)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.8)	4 (1.4)	5 (1.2)
肺臓炎	0	5 (1.8)	5 (1.2)
膿疱性皮疹	1 (0.8)	4 (1.4)	5 (1.2)
霧視	1 (0.8)	4 (1.4)	5 (1.2)

表 103　因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (全体集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	5 (1.8)	5 (1.2)
爪線状隆起	0	5 (1.8)	5 (1.2)
浮動性めまい	1 (0.8)	3 (1.1)	4 (1.0)
呼吸困難	1 (0.8)	3 (1.1)	4 (1.0)
毛包炎	1 (0.8)	3 (1.1)	4 (1.0)
胃食道逆流性疾患	2 (1.6)	2 (0.7)	4 (1.0)
鼻乾燥	2 (1.6)	2 (0.7)	4 (1.0)
末梢性ニューロパチー	1 (0.8)	3 (1.1)	4 (1.0)
丘疹性皮疹	1 (0.8)	3 (1.1)	4 (1.0)
皮膚剥脱	3 (2.3)	1 (0.4)	4 (1.0)
ほてり	1 (0.8)	3 (1.1)	4 (1.0)
腹部膨満	1 (0.8)	2 (0.7)	3 (0.7)
腹痛	2 (1.6)	1 (0.4)	3 (0.7)
アフタ性口内炎	1 (0.8)	2 (0.7)	3 (0.7)
眼瞼炎	0	3 (1.1)	3 (0.7)
血中クレアチニン増加	2 (1.6)	1 (0.4)	3 (0.7)
白内障	2 (1.6)	1 (0.4)	3 (0.7)
口唇炎	1 (0.8)	2 (0.7)	3 (0.7)

表 103　因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (全体集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
消化不良	0	3 (1.1)	3 (0.7)
湿疹	0	3 (1.1)	3 (0.7)
鼻出血	2 (1.6)	1 (0.4)	3 (0.7)
高ビリルビン血症	1 (0.8)	2 (0.7)	3 (0.7)
低アルブミン血症	0	3 (1.1)	3 (0.7)
低カルシウム血症	0	3 (1.1)	3 (0.7)
低ナトリウム血症	0	3 (1.1)	3 (0.7)
流涙増加	1 (0.8)	2 (0.7)	3 (0.7)
筋肉痛	0	3 (1.1)	3 (0.7)
末梢性浮腫	2 (1.6)	1 (0.4)	3 (0.7)
口腔内痛	2 (1.6)	1 (0.4)	3 (0.7)
そう痒性皮疹	1 (0.8)	2 (0.7)	3 (0.7)
鼻漏	2 (1.6)	1 (0.4)	3 (0.7)
皮膚潰瘍	1 (0.8)	2 (0.7)	3 (0.7)
心窩部不快感	0	3 (1.1)	3 (0.7)
腹部不快感	0	2 (0.7)	2 (0.5)
背部痛	0	2 (0.7)	2 (0.5)
血中ビリルビン増加	0	2 (0.7)	2 (0.5)

表 103　因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (全体集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2 (0.7)	2 (0.5)
気管支炎	0	2 (0.7)	2 (0.5)
悪寒	2 (1.6)	0	2 (0.5)
皮膚炎	0	2 (0.7)	2 (0.5)
発声障害	0	2 (0.7)	2 (0.5)
眼感染	0	2 (0.7)	2 (0.5)
眼刺激	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
毛髪障害	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
毛質異常	0	2 (0.7)	2 (0.5)
肝機能異常	0	2 (0.7)	2 (0.5)
角膜炎	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
鼻の炎症	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
四肢痛	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
皮膚疼痛	2 (1.6)	0	2 (0.5)
動悸	2 (1.6)	0	2 (0.5)
末梢性感覚ニューロパチー	0	2 (0.7)	2 (0.5)
頻尿	0	2 (0.7)	2 (0.5)
紅斑性皮疹	2 (1.6)	0	2 (0.5)

表 103　因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (全体集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
斑状皮疹	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
爪甲脱落症	0	2 (0.7)	2 (0.5)
駆出率減少	0	2 (0.7)	2 (0.5)
爪毒性	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
高リパーゼ血症	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.5)
下腹部痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	1 (0.4)	1 (0.2)
アミラーゼ増加	0	1 (0.4)	1 (0.2)
眼精疲労	0	1 (0.4)	1 (0.2)
房室ブロック	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血中コレステロール増加	0	1 (0.4)	1 (0.2)
呼気臭	1 (0.8)	0	1 (0.2)
蜂巣炎	1 (0.8)	0	1 (0.2)
脳梗塞	0	1 (0.4)	1 (0.2)
錯乱状態	0	1 (0.4)	1 (0.2)
結膜出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
咳嗽	0	1 (0.4)	1 (0.2)
膀胱炎	1 (0.8)	0	1 (0.2)

表 103　因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (全体集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
便意切迫	1 (0.8)	0	1 (0.2)
脱水	1 (0.8)	0	1 (0.2)
うつ病	0	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚嚢腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
播種性血管内凝固	0	1 (0.4)	1 (0.2)
体位性めまい	0	1 (0.4)	1 (0.2)
咽喉乾燥	0	1 (0.4)	1 (0.2)
異常感覚	0	1 (0.4)	1 (0.2)
構語障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
嚥下障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
労作性呼吸困難	0	1 (0.4)	1 (0.2)
排尿困難	0	1 (0.4)	1 (0.2)
耳感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (0.4)	1 (0.2)
顔面浮腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
放屁	0	1 (0.4)	1 (0.2)
胃腸炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
舌炎	1 (0.8)	0	1 (0.2)

表 103　因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
舌痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
血尿	1 (0.8)	0	1 (0.2)
幻覚	1 (0.8)	0	1 (0.2)
しゃっくり	0	1 (0.4)	1 (0.2)
知覚過敏	1 (0.8)	0	1 (0.2)
高コレステロール血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
高血糖	0	1 (0.4)	1 (0.2)
高カリウム血症	1 (0.8)	0	1 (0.2)
過角化	0	1 (0.4)	1 (0.2)
高血圧	1 (0.8)	0	1 (0.2)
多毛症	1 (0.8)	0	1 (0.2)
感覚鈍麻	0	1 (0.4)	1 (0.2)
低カリウム血症	1 (0.8)	0	1 (0.2)
低リン酸血症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
内出血発生の増加傾向	0	1 (0.4)	1 (0.2)
インフルエンザ	0	1 (0.4)	1 (0.2)
易刺激性	1 (0.8)	0	1 (0.2)
裂傷	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 103　因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (全体集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
喉頭痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
黄斑浮腫	0	1 (0.4)	1 (0.2)
斑	1 (0.8)	0	1 (0.2)
倦怠感	0	1 (0.4)	1 (0.2)
メラノサイト性母斑	1 (0.8)	0	1 (0.2)
記憶障害	1 (0.8)	0	1 (0.2)
筋骨格痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
爪ジストロフィー	0	1 (0.4)	1 (0.2)
鼻咽頭炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
頚部痛	1 (0.8)	0	1 (0.2)
腎結石症	1 (0.8)	0	1 (0.2)
夜盲	0	1 (0.4)	1 (0.2)
食道痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
外耳炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
汎血球減少症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
乳頭炎	1 (0.8)	0	1 (0.2)
骨盤痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
類天疱瘡	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 103　因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (全体集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
咽頭出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
咽頭潰瘍	0	1 (0.4)	1 (0.2)
咽頭炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
静脈炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
羞明	1 (0.8)	0	1 (0.2)
光線過敏性反応	1 (0.8)	0	1 (0.2)
胸膜炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
気胸	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肛門周囲痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
湿性咳嗽	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肺塞栓症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
全身性皮疹	1 (0.8)	0	1 (0.2)
網膜出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
鼻炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚変色	1 (0.8)	0	1 (0.2)
皮膚色素過剰	0	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚反応	1 (0.8)	0	1 (0.2)

表 103　因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
脾臓梗塞	0	1 (0.4)	1 (0.2)
毛細血管拡張症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
振戦	0	1 (0.4)	1 (0.2)
尿路感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
蕁麻疹	0	1 (0.4)	1 (0.2)
回転性めまい	0	1 (0.4)	1 (0.2)
視力低下	1 (0.8)	0	1 (0.2)
視力障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
黄色板腫	1 (0.8)	0	1 (0.2)
爪床圧痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
気縦隔症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
四肢膿瘍	0	1 (0.4)	1 (0.2)
口腔知覚不全	0	1 (0.4)	1 (0.2)
深部静脈血栓症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
眼の異物感	1 (0.8)	0	1 (0.2)
口唇びらん	0	1 (0.4)	1 (0.2)
眼そう痒症	1 (0.8)	0	1 (0.2)
全身性そう痒症	0	1 (0.4)	1 (0.2)

表 103　因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (全体集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
基本語	(129 例)	(282 例)	(411 例)
筋骨格硬直	1 (0.8)	0	1 (0.2)
痔出血	0	1 (0.4)	1 (0.2)
後天性鉤爪趾	0	1 (0.4)	1 (0.2)
細菌性肺炎	0	1 (0.4)	1 (0.2)
肺感染	0	1 (0.4)	1 (0.2)
爪感染	1 (0.8)	0	1 (0.2)
鼻粘膜障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
医薬品副作用	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腎機能障害	1 (0.8)	0	1 (0.2)
非心臓性胸痛	1 (0.8)	0	1 (0.2)
爪床の炎症	1 (0.8)	0	1 (0.2)
結膜弛緩症	0	1 (0.4)	1 (0.2)
爪痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
皮膚擦過傷	1 (0.8)	0	1 (0.2)
口腔咽頭痛	1 (0.8)	0	1 (0.2)
外陰腟痛	0	1 (0.4)	1 (0.2)
爪床障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)
薬物性肝障害	0	1 (0.4)	1 (0.2)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 104　因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (日本人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
基本語	(12 例)	(68 例)	(80 例)
因果関係が否定できない有害事象	12 (100.0)	63 (92.6)	75 (93.8)
下痢	3 (25.0)	26 (38.2)	29 (36.3)
爪囲炎	2 (16.7)	24 (35.3)	26 (32.5)
血小板数減少	4 (33.3)	16 (23.5)	20 (25.0)
発疹	4 (33.3)	16 (23.5)	20 (25.0)
白血球数減少	1 (8.3)	19 (27.9)	20 (25.0)
皮膚乾燥	2 (16.7)	17 (25.0)	19 (23.8)
口内炎	1 (8.3)	15 (22.1)	16 (20.0)
ざ瘡様皮膚炎	1 (8.3)	11 (16.2)	12 (15.0)
好中球数減少	0	12 (17.6)	12 (15.0)
貧血	4 (33.3)	7 (10.3)	11 (13.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	8 (11.8)	8 (10.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (8.3)	7 (10.3)	8 (10.0)
斑状丘疹状皮疹	1 (8.3)	7 (10.3)	8 (10.0)
白血球減少症	1 (8.3)	5 (7.4)	6 (7.5)
悪心	0	6 (8.8)	6 (7.5)
そう痒症	1 (8.3)	5 (7.4)	6 (7.5)

表 104　因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (日本人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
基本語	(12 例)	(68 例)	(80 例)
発熱	1 (8.3)	5 (7.4)	6 (7.5)
食欲減退	1 (8.3)	5 (7.4)	6 (7.5)
心電図ＱＴ延長	2 (16.7)	3 (4.4)	5 (6.3)
脱毛症	0	4 (5.9)	4 (5.0)
便秘	1 (8.3)	3 (4.4)	4 (5.0)
眼乾燥	0	4 (5.9)	4 (5.0)
間質性肺疾患	0	4 (5.9)	4 (5.0)
リンパ球減少症	0	4 (5.9)	4 (5.0)
眼瞼炎	0	3 (4.4)	3 (3.8)
結膜炎	0	3 (4.4)	3 (3.8)
味覚異常	0	3 (4.4)	3 (3.8)
疲労	0	3 (4.4)	3 (3.8)
低アルブミン血症	0	3 (4.4)	3 (3.8)
低カルシウム血症	0	3 (4.4)	3 (3.8)
好中球減少症	0	3 (4.4)	3 (3.8)
皮膚亀裂	0	3 (4.4)	3 (3.8)
血小板減少症	0	3 (4.4)	3 (3.8)

表 104　因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (日本人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
基本語	(12 例)	(68 例)	(80 例)
体重減少	1 (8.3)	2 (2.9)	3 (3.8)
爪破損	0	3 (4.4)	3 (3.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	3 (4.4)	3 (3.8)
上腹部痛	1 (8.3)	1 (1.5)	2 (2.5)
ざ瘡	0	2 (2.9)	2 (2.5)
血中クレアチニン増加	1 (8.3)	1 (1.5)	2 (2.5)
気管支炎	0	2 (2.9)	2 (2.5)
浮動性めまい	0	2 (2.9)	2 (2.5)
口内乾燥	0	2 (2.9)	2 (2.5)
肝機能異常	0	2 (2.9)	2 (2.5)
低ナトリウム血症	0	2 (2.9)	2 (2.5)
筋痙縮	0	2 (2.9)	2 (2.5)
爪変色	0	2 (2.9)	2 (2.5)
爪の障害	0	2 (2.9)	2 (2.5)
鼻乾燥	0	2 (2.9)	2 (2.5)
末梢性浮腫	1 (8.3)	1 (1.5)	2 (2.5)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	2 (2.9)	2 (2.5)

表 104　因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (日本人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
基本語	(12 例)	(68 例)	(80 例)
丘疹性皮疹	0	2 (2.9)	2 (2.5)
嘔吐	0	2 (2.9)	2 (2.5)
駆出率減少	0	2 (2.9)	2 (2.5)
爪線状隆起	0	2 (2.9)	2 (2.5)
腹痛	1 (8.3)	0	1 (1.3)
アミラーゼ増加	0	1 (1.5)	1 (1.3)
関節痛	0	1 (1.5)	1 (1.3)
房室ブロック	0	1 (1.5)	1 (1.3)
背部痛	0	1 (1.5)	1 (1.3)
血中ビリルビン増加	0	1 (1.5)	1 (1.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (1.5)	1 (1.3)
口唇炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
膀胱炎	1 (8.3)	0	1 (1.3)
うつ病	0	1 (1.5)	1 (1.3)
播種性血管内凝固	0	1 (1.5)	1 (1.3)
異常感覚	0	1 (1.5)	1 (1.3)
呼吸困難	0	1 (1.5)	1 (1.3)

表 104　因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (日本人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
基本語	(12 例)	(68 例)	(80 例)
耳感染	0	1 (1.5)	1 (1.3)
湿疹	0	1 (1.5)	1 (1.3)
紅斑	0	1 (1.5)	1 (1.3)
眼感染	0	1 (1.5)	1 (1.3)
顔面浮腫	0	1 (1.5)	1 (1.3)
毛包炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
胃食道逆流性疾患	0	1 (1.5)	1 (1.3)
頭痛	0	1 (1.5)	1 (1.3)
しゃっくり	0	1 (1.5)	1 (1.3)
高血糖	0	1 (1.5)	1 (1.3)
高カリウム血症	1 (8.3)	0	1 (1.3)
インフルエンザ	0	1 (1.5)	1 (1.3)
角膜炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
流涙増加	0	1 (1.5)	1 (1.3)
喉頭痛	0	1 (1.5)	1 (1.3)
黄斑浮腫	0	1 (1.5)	1 (1.3)
倦怠感	0	1 (1.5)	1 (1.3)

表 104　因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (日本人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
基本語	(12 例)	(68 例)	(80 例)
筋肉痛	0	1 (1.5)	1 (1.3)
鼻咽頭炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
末梢性ニューロパチー	0	1 (1.5)	1 (1.3)
外耳炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
四肢痛	0	1 (1.5)	1 (1.3)
動悸	1 (8.3)	0	1 (1.3)
末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (1.5)	1 (1.3)
咽頭出血	0	1 (1.5)	1 (1.3)
咽頭炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
羞明	1 (8.3)	0	1 (1.3)
胸膜炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
肺臓炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
気胸	0	1 (1.5)	1 (1.3)
頻尿	0	1 (1.5)	1 (1.3)
肺塞栓症	0	1 (1.5)	1 (1.3)
網膜出血	0	1 (1.5)	1 (1.3)
鼻炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)

表 104　因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (日本人集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)		
	80 mg 群(カプセル)		
	二次治療群	三次治療以降群	合計
基本語	(12 例)	(68 例)	(80 例)
皮膚色素過剰	0	1 (1.5)	1 (1.3)
皮膚感染	0	1 (1.5)	1 (1.3)
皮膚潰瘍	0	1 (1.5)	1 (1.3)
毛細血管拡張症	0	1 (1.5)	1 (1.3)
霧視	0	1 (1.5)	1 (1.3)
乾燥症	0	1 (1.5)	1 (1.3)
爪甲脱落症	0	1 (1.5)	1 (1.3)
気縦隔症	0	1 (1.5)	1 (1.3)
口腔知覚不全	0	1 (1.5)	1 (1.3)
ほてり	0	1 (1.5)	1 (1.3)
細菌性肺炎	0	1 (1.5)	1 (1.3)
肺感染	0	1 (1.5)	1 (1.3)
結膜弛緩症	0	1 (1.5)	1 (1.3)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

2.7.4.7.11 因果関係が否定できない有害事象 (第 I 相併合解析)

表 105 因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 I 相併合解析)

	例数 (%)									
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)			
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群 (錠)	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(21 例)	(58 例)	(103 例)	(99 例)	(21 例)	(302 例)	(12 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
因果関係が否定できない有害事象	15 (71.4)	40 (69.0)	89 (86.4)	93 (93.9)	21 (100.0)	258 (85.4)	12 (100.0)	29 (96.7)	30 (100.0)	59 (98.3)
皮膚および皮下組織障害	9 (42.9)	28 (48.3)	59 (57.3)	74 (74.7)	17 (81.0)	187 (61.9)	9 (75.0)	25 (83.3)	28 (93.3)	53 (88.3)
発疹	2 (9.5)	11 (19.0)	26 (25.2)	30 (30.3)	8 (38.1)	77 (25.5)	2 (16.7)	10 (33.3)	7 (23.3)	17 (28.3)
皮膚乾燥	2 (9.5)	10 (17.2)	14 (13.6)	34 (34.3)	5 (23.8)	65 (21.5)	4 (33.3)	12 (40.0)	12 (40.0)	24 (40.0)
そう痒症	3 (14.3)	11 (19.0)	17 (16.5)	16 (16.2)	8 (38.1)	55 (18.2)	2 (16.7)	6 (20.0)	5 (16.7)	11 (18.3)
ざ瘡様皮膚炎	1 (4.8)	4 (6.9)	6 (5.8)	18 (18.2)	6 (28.6)	35 (11.6)	0	5 (16.7)	11 (36.7)	16 (26.7)
皮膚亀裂	0	2 (3.4)	10 (9.7)	14 (14.1)	5 (23.8)	31 (10.3)	0	4 (13.3)	5 (16.7)	9 (15.0)
爪の障害	0	0	4 (3.9)	5 (5.1)	3 (14.3)	12 (4.0)	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
斑状丘疹状皮疹	1 (4.8)	1 (1.7)	3 (2.9)	6 (6.1)	1 (4.8)	12 (4.0)	1 (8.3)	1 (3.3)	3 (10.0)	4 (6.7)
皮膚剥脱	0	0	3 (2.9)	7 (7.1)	1 (4.8)	11 (3.6)	0	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (5.0)
ざ瘡	0	0	3 (2.9)	5 (5.1)	1 (4.8)	9 (3.0)	0	3 (10.0)	1 (3.3)	4 (6.7)

表 105　因果関係が否定できない有害事象　(安全性解析対象集団) (全体集団，第 I 相併合解析)

	例数 (%)									
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)			
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群 (錠)	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(21 例)	(58 例)	(103 例)	(99 例)	(21 例)	(302 例)	(12 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
蕁麻疹	3 (14.3)	1 (1.7)	1 (1.0)	3 (3.0)	0	8 (2.6)	0	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
爪破損	0	1 (1.7)	3 (2.9)	1 (1.0)	1 (4.8)	6 (2.0)	2 (16.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
紅斑	0	1 (1.7)	1 (1.0)	2 (2.0)	1 (4.8)	5 (1.7)	0	0	0	0
脱毛症	0	0	1 (1.0)	2 (2.0)	1 (4.8)	4 (1.3)	1 (8.3)	0	4 (13.3)	4 (6.7)
湿疹	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (9.5)	4 (1.3)	0	2 (6.7)	2 (6.7)	4 (6.7)
皮膚炎	0	2 (3.4)	0	1 (1.0)	0	3 (1.0)	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
爪ジストロフィー	0	0	0	2 (2.0)	1 (4.8)	3 (1.0)	0	0	0	0
爪甲離床症	0	0	2 (1.9)	1 (1.0)	0	3 (1.0)	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
紅斑性皮疹	2 (9.5)	0	0	1 (1.0)	0	3 (1.0)	0	0	0	0
爪変色	0	1 (1.7)	0	0	1 (4.8)	2 (0.7)	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
光線過敏性反応	0	1 (1.7)	0	1 (1.0)	0	2 (0.7)	0	0	0	0
丘疹性皮疹	0	0	0	2 (2.0)	0	2 (0.7)	0	0	0	0
薬疹	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
毛質異常	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
嵌入爪	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
皮膚疼痛	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0

表 105 因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 I 相併合解析)

	例数 (%)									
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)			
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群 (錠)	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(21 例)	(58 例)	(103 例)	(99 例)	(21 例)	(302 例)	(12 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
斑状皮疹	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (5.0)
痂皮	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
皮膚色素過剰	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
皮膚色素減少	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
爪甲脱落症	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
足底紅斑	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
睫毛眉毛脱落症	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
皮膚毒性	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
爪線状隆起	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
剥脱性発疹	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
斑状出血	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0
毛髪成長異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	0	0	0	0	0	3 (10.0)	1 (3.3)	4 (6.7)
全身性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
皮膚刺激	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0

表 105 因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 I 相併合解析)

	例数 (%)									
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)			
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群 (錠)	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(21 例)	(58 例)	(103 例)	(99 例)	(21 例)	(302 例)	(12 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
爪毒性	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
皮膚感作	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0
胃腸障害	7 (33.3)	25 (43.1)	46 (44.7)	76 (76.8)	21 (100.0)	175 (57.9)	10 (83.3)	20 (66.7)	28 (93.3)	48 (80.0)
下痢	4 (19.0)	18 (31.0)	28 (27.2)	60 (60.6)	16 (76.2)	126 (41.7)	3 (25.0)	13 (43.3)	23 (76.7)	36 (60.0)
口内炎	2 (9.5)	4 (6.9)	11 (10.7)	25 (25.3)	4 (19.0)	46 (15.2)	0	9 (30.0)	13 (43.3)	22 (36.7)
悪心	2 (9.5)	3 (5.2)	9 (8.7)	21 (21.2)	8 (38.1)	43 (14.2)	3 (25.0)	4 (13.3)	5 (16.7)	9 (15.0)
嘔吐	2 (9.5)	0	4 (3.9)	8 (8.1)	6 (28.6)	20 (6.6)	1 (8.3)	3 (10.0)	2 (6.7)	5 (8.3)
口内乾燥	1 (4.8)	3 (5.2)	2 (1.9)	3 (3.0)	0	9 (3.0)	0	2 (6.7)	1 (3.3)	3 (5.0)
上腹部痛	0	0	4 (3.9)	2 (2.0)	2 (9.5)	8 (2.6)	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
便秘	0	3 (5.2)	3 (2.9)	0	1 (4.8)	7 (2.3)	1 (8.3)	2 (6.7)	3 (10.0)	5 (8.3)
口唇炎	0	0	0	5 (5.1)	1 (4.8)	6 (2.0)	1 (8.3)	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (5.0)
消化不良	0	1 (1.7)	1 (1.0)	3 (3.0)	1 (4.8)	6 (2.0)	1 (8.3)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
アフタ性口内炎	0	2 (3.4)	0	2 (2.0)	1 (4.8)	5 (1.7)	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	2 (1.9)	2 (2.0)	0	4 (1.3)	1 (8.3)	0	2 (6.7)	2 (3.3)

表 105 因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 I 相併合解析)

	例数 (%)									
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)			
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群 (錠)	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(21 例)	(58 例)	(103 例)	(99 例)	(21 例)	(302 例)	(12 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
腹痛	0	1 (1.7)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	3 (1.0)	0	0	2 (6.7)	2 (3.3)
口腔内潰瘍形成	0	0	0	3 (3.0)	0	3 (1.0)	0	4 (13.3)	2 (6.7)	6 (10.0)
腹部不快感	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (0.7)	1 (8.3)	0	0	0
おくび	0	0	0	1 (1.0)	1 (4.8)	2 (0.7)	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
放屁	0	0	0	2 (2.0)	0	2 (0.7)	1 (8.3)	0	0	0
腹部膨満	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	1 (8.3)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
大腸炎	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
嚥下障害	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
腸炎	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
胃炎	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	3 (10.0)	0	3 (5.0)
血便排泄	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
腸閉塞	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
口唇乾燥	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
口唇潰瘍	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
食道炎	0	0	0	0	1 (4.8)	1 (0.3)	0	0	0	0
舌乾燥	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0

表 105 因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 I 相併合解析)

	例数 (%)									
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)			
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群 (錠)	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(21 例)	(58 例)	(103 例)	(99 例)	(21 例)	(302 例)	(12 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
舌炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
口唇痛	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0
嚥下痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
舌潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
心窩部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
感染症および寄生虫症	5 (23.8)	7 (12.1)	26 (25.2)	42 (42.4)	9 (42.9)	89 (29.5)	4 (33.3)	11 (36.7)	17 (56.7)	28 (46.7)
爪囲炎	3 (14.3)	4 (6.9)	23 (22.3)	28 (28.3)	7 (33.3)	65 (21.5)	2 (16.7)	9 (30.0)	14 (46.7)	23 (38.3)
毛包炎	0	1 (1.7)	3 (2.9)	7 (7.1)	3 (14.3)	14 (4.6)	0	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (5.0)
結膜炎	0	1 (1.7)	1 (1.0)	2 (2.0)	0	4 (1.3)	0	0	2 (6.7)	2 (3.3)
膿疱性皮疹	0	0	0	4 (4.0)	0	4 (1.3)	2 (16.7)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
歯肉炎	0	0	1 (1.0)	2 (2.0)	0	3 (1.0)	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
膀胱炎	0	0	0	1 (1.0)	1 (4.8)	2 (0.7)	0	0	0	0
帯状疱疹	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (0.7)	0	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (4.8)	0	0	1 (1.0)	0	2 (0.7)	0	0	0	0
虫垂炎	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
蜂巣炎	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0

表 105 因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 I 相併合解析)

	例数 (%)									
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)			
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群 (錠)	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(21 例)	(58 例)	(103 例)	(99 例)	(21 例)	(302 例)	(12 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
真菌感染	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
限局性感染	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
肺炎	1 (4.8)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
上気道感染	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
皮膚細菌感染	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
細菌性尿路感染	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
膿炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
鼻炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
四肢膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (23.8)	9 (15.5)	19 (18.4)	24 (24.2)	9 (42.9)	66 (21.9)	3 (25.0)	9 (30.0)	14 (46.7)	23 (38.3)
疲労	3 (14.3)	5 (8.6)	10 (9.7)	11 (11.1)	3 (14.3)	32 (10.6)	2 (16.7)	3 (10.0)	6 (20.0)	9 (15.0)
無力症	1 (4.8)	2 (3.4)	2 (1.9)	4 (4.0)	2 (9.5)	11 (3.6)	1 (8.3)	0	0	0
粘膜の炎症	0	0	3 (2.9)	4 (4.0)	2 (9.5)	9 (3.0)	0	3 (10.0)	4 (13.3)	7 (11.7)
乾燥症	1 (4.8)	2 (3.4)	0	1 (1.0)	2 (9.5)	6 (2.0)	0	0	0	0
末梢性浮腫	1 (4.8)	0	0	2 (2.0)	1 (4.8)	4 (1.3)	0	0	2 (6.7)	2 (3.3)
顔面浮腫	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (4.8)	3 (1.0)	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)

表 105 因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 I 相併合解析)

	例数 (%)									
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)			
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群 (錠)	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(21 例)	(58 例)	(103 例)	(99 例)	(21 例)	(302 例)	(12 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
発熱	0	0	1 (1.0)	2 (2.0)	0	3 (1.0)	0	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (5.0)
倦怠感	0	1 (1.7)	0	1 (1.0)	0	2 (0.7)	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
粘膜乾燥	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (0.7)	0	0	2 (6.7)	2 (3.3)
局所腫脹	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
浮腫	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
末梢腫脹	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
悪寒	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
粘膜障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
口渇	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
臨床検査	3 (14.3)	3 (5.2)	30 (29.1)	22 (22.2)	5 (23.8)	63 (20.9)	2 (16.7)	9 (30.0)	15 (50.0)	24 (40.0)
血小板数減少	1 (4.8)	3 (5.2)	9 (8.7)	6 (6.1)	1 (4.8)	20 (6.6)	0	1 (3.3)	5 (16.7)	6 (10.0)
好中球数減少	0	1 (1.7)	7 (6.8)	7 (7.1)	1 (4.8)	16 (5.3)	0	1 (3.3)	4 (13.3)	5 (8.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.8)	0	6 (5.8)	6 (6.1)	1 (4.8)	14 (4.6)	0	2 (6.7)	4 (13.3)	6 (10.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.8)	0	6 (5.8)	5 (5.1)	1 (4.8)	13 (4.3)	0	2 (6.7)	4 (13.3)	6 (10.0)
白血球数減少	0	0	1 (1.0)	8 (8.1)	0	9 (3.0)	0	3 (10.0)	7 (23.3)	10 (16.7)

表 105　因果関係が否定できない有害事象　(安全性解析対象集団) (全体集団，第 I 相併合解析)

	例数 (%)									
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)			
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群 (錠)	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(21 例)	(58 例)	(103 例)	(99 例)	(21 例)	(302 例)	(12 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	4 (3.9)	1 (1.0)	1 (4.8)	6 (2.0)	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
心電図ＱＴ延長	0	0	2 (1.9)	2 (2.0)	1 (4.8)	5 (1.7)	0	2 (6.7)	3 (10.0)	5 (8.3)
体重減少	0	0	0	5 (5.1)	0	5 (1.7)	0	3 (10.0)	5 (16.7)	8 (13.3)
リンパ球数減少	0	0	0	4 (4.0)	0	4 (1.3)	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
血中クレアチニン増加	1 (4.8)	0	1 (1.0)	0	1 (4.8)	3 (1.0)	0	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (1.0)	2 (2.0)	0	3 (1.0)	0	0	2 (6.7)	2 (3.3)
血中ビリルビン増加	1 (4.8)	0	1 (1.0)	0	0	2 (0.7)	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
心電図ＱＴ間隔	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
心電図ＱＴ間隔異常	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
尿中ブドウ糖	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
胸部コンピュータ断層撮影異常	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0
腎機能検査異常	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0
代謝および栄養障害	5 (23.8)	3 (5.2)	15 (14.6)	23 (23.2)	5 (23.8)	51 (16.9)	1 (8.3)	7 (23.3)	9 (30.0)	16 (26.7)

表 105 因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 I 相併合解析)

	例数 (%)									
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)			
器官別大分類 / 基本語	20 mg 群 (21 例)	40 mg 群 (58 例)	80 mg 群 (103 例)	160 mg 群 (99 例)	240 mg 群 (21 例)	合計 (302 例)	80 mg 群 (錠) (12 例)	80 mg 群 (30 例)	160 mg 群 (30 例)	合計 (60 例)
食欲減退	5 (23.8)	3 (5.2)	6 (5.8)	15 (15.2)	5 (23.8)	34 (11.3)	0	6 (20.0)	5 (16.7)	11 (18.3)
低カルシウム血症	1 (4.8)	0	1 (1.0)	3 (3.0)	1 (4.8)	6 (2.0)	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
低ナトリウム血症	0	0	4 (3.9)	1 (1.0)	0	5 (1.7)	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
高カリウム血症	1 (4.8)	0	1 (1.0)	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0
低アルブミン血症	0	0	2 (1.9)	0	0	2 (0.7)	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
低カリウム血症	1 (4.8)	0	0	1 (1.0)	0	2 (0.7)	0	0	0	0
低リン酸血症	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (0.7)	0	0	0	0
高リパーゼ血症	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (0.7)	0	0	0	0
高コレステロール血症	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
高血糖	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
低マグネシウム血症	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
脱水	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
低蛋白血症	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
血液およびリンパ系障害	1 (4.8)	2 (3.4)	17 (16.5)	19 (19.2)	1 (4.8)	40 (13.2)	1 (8.3)	8 (26.7)	4 (13.3)	12 (20.0)
貧血	1 (4.8)	0	5 (4.9)	10 (10.1)	1 (4.8)	17 (5.6)	0	3 (10.0)	3 (10.0)	6 (10.0)
血小板減少症	0	1 (1.7)	4 (3.9)	9 (9.1)	0	14 (4.6)	1 (8.3)	7 (23.3)	0	7 (11.7)

表 105 因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 I 相併合解析)

	例数 (%)									
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)			
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群 (錠)	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(21 例)	(58 例)	(103 例)	(99 例)	(21 例)	(302 例)	(12 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
好中球減少症	0	1 (1.7)	5 (4.9)	5 (5.1)	0	11 (3.6)	0	2 (6.7)	0	2 (3.3)
白血球減少症	0	0	4 (3.9)	6 (6.1)	0	10 (3.3)	0	3 (10.0)	1 (3.3)	4 (6.7)
リンパ球減少症	0	0	3 (2.9)	4 (4.0)	0	7 (2.3)	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
顆粒球減少症	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (9.5)	5 (8.6)	8 (7.8)	16 (16.2)	1 (4.8)	32 (10.6)	6 (50.0)	7 (23.3)	6 (20.0)	13 (21.7)
肺臓炎	0	0	2 (1.9)	4 (4.0)	0	6 (2.0)	1 (8.3)	3 (10.0)	0	3 (5.0)
咳嗽	0	2 (3.4)	0	2 (2.0)	0	4 (1.3)	0	2 (6.7)	0	2 (3.3)
鼻出血	0	1 (1.7)	1 (1.0)	2 (2.0)	0	4 (1.3)	1 (8.3)	1 (3.3)	4 (13.3)	5 (8.3)
肺塞栓症	2 (9.5)	0	2 (1.9)	0	0	4 (1.3)	0	0	0	0
鼻漏	0	1 (1.7)	0	2 (2.0)	1 (4.8)	4 (1.3)	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
鼻乾燥	0	0	2 (1.9)	1 (1.0)	0	3 (1.0)	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
口腔咽頭痛	0	0	0	3 (3.0)	0	3 (1.0)	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
発声障害	0	1 (1.7)	0	1 (1.0)	0	2 (0.7)	0	0	0	0
咽喉乾燥	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
呼吸困難	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	2 (16.7)	0	0	0

表 105 因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 I 相併合解析)

	例数 (%)									
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)			
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群 (錠)	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(21 例)	(58 例)	(103 例)	(99 例)	(21 例)	(302 例)	(12 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
間質性肺疾患	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
鼻閉	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
鼻の炎症	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	1 (8.3)	0	0	0
肺動脈血栓症	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
鼻部不快感	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	1 (8.3)	0	0	0
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0
気胸	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
咽頭の炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
神経系障害	1 (4.8)	2 (3.4)	6 (5.8)	17 (17.2)	4 (19.0)	30 (9.9)	1 (8.3)	4 (13.3)	10 (33.3)	14 (23.3)
味覚異常	1 (4.8)	0	2 (1.9)	10 (10.1)	2 (9.5)	15 (5.0)	0	2 (6.7)	8 (26.7)	10 (16.7)
浮動性めまい	0	1 (1.7)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (4.8)	4 (1.3)	1 (8.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
頭痛	0	0	1 (1.0)	2 (2.0)	0	3 (1.0)	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	0	1 (1.7)	2 (1.9)	0	0	3 (1.0)	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
嗅覚錯誤	0	0	0	2 (2.0)	0	2 (0.7)	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (0.7)	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
脳虚血	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0

表 105　因果関係が否定できない有害事象　(安全性解析対象集団) (全体集団，第 I 相併合解析)

	例数 (%)									
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)			
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群 (錠)	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(21 例)	(58 例)	(103 例)	(99 例)	(21 例)	(302 例)	(12 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
注意力障害	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
錯感覚	0	0	0	0	1 (4.8)	1 (0.3)	0	0	0	0
下肢静止不能症候群	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
味覚減退	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
嗜眠	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
眼障害	0	3 (5.2)	9 (8.7)	13 (13.1)	2 (9.5)	27 (8.9)	2 (16.7)	4 (13.3)	8 (26.7)	12 (20.0)
眼乾燥	0	2 (3.4)	5 (4.9)	6 (6.1)	1 (4.8)	14 (4.6)	0	2 (6.7)	3 (10.0)	5 (8.3)
眼瞼炎	0	0	2 (1.9)	2 (2.0)	0	4 (1.3)	0	0	0	0
眼痛	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (0.7)	0	0	0	0
硝子体浮遊物	0	0	0	2 (2.0)	0	2 (0.7)	0	0	0	0
結膜出血	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
眼脂	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	2 (6.7)	2 (3.3)
眼刺激	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
眼瞼浮腫	0	0	0	0	1 (4.8)	1 (0.3)	0	0	0	0
流涙増加	0	0	0	0	1 (4.8)	1 (0.3)	1 (8.3)	0	0	0
睫毛乱生	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0

表 105 因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 I 相併合解析)

	例数 (%)									
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)			
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群 (錠)	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(21 例)	(58 例)	(103 例)	(99 例)	(21 例)	(302 例)	(12 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
霧視	0	0	0	0	1 (4.8)	1 (0.3)	0	0	0	0
視力障害	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
眼そう痒症	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
眼瞼障害	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
変視症	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
白内障	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
眼部腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (6.7)	2 (3.3)
角膜症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
光視症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
視力低下	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	2 (6.7)	2 (3.3)
眼部不快感	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	4 (6.9)	8 (7.8)	9 (9.1)	3 (14.3)	24 (7.9)	3 (25.0)	3 (10.0)	3 (10.0)	6 (10.0)
筋痙縮	0	0	3 (2.9)	5 (5.1)	3 (14.3)	11 (3.6)	1 (8.3)	2 (6.7)	1 (3.3)	3 (5.0)
関節痛	0	1 (1.7)	2 (1.9)	4 (4.0)	0	7 (2.3)	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
筋肉痛	0	1 (1.7)	2 (1.9)	1 (1.0)	0	4 (1.3)	1 (8.3)	0	2 (6.7)	2 (3.3)
四肢痛	0	0	0	3 (3.0)	0	3 (1.0)	0	0	0	0

表 105　因果関係が否定できない有害事象　(安全性解析対象集団) (全体集団，第 I 相併合解析)

	例数 (%)									
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)			
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群 (錠)	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(21 例)	(58 例)	(103 例)	(99 例)	(21 例)	(302 例)	(12 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
背部痛	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
骨痛	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
側腹部痛	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
筋力低下	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
筋骨格痛	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
筋緊張	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
腱痛	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
高クレアチン血症	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
肋軟骨炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
筋萎縮	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0
骨粗鬆症	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
血管障害	1 (4.8)	0	2 (1.9)	5 (5.1)	1 (4.8)	9 (3.0)	0	0	4 (13.3)	4 (6.7)
ほてり	0	0	1 (1.0)	2 (2.0)	1 (4.8)	4 (1.3)	0	0	2 (6.7)	2 (3.3)
低血圧	1 (4.8)	0	0	1 (1.0)	0	2 (0.7)	0	0	0	0
潮紅	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
高血圧	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	2 (6.7)	2 (3.3)

表 105 因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 I 相併合解析)

	例数 (%)									
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)			
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群 (錠)	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(21 例)	(58 例)	(103 例)	(99 例)	(21 例)	(302 例)	(12 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
蒼白	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	2 (3.4)	1 (1.0)	3 (3.0)	0	6 (2.0)	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
排尿困難	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
血尿	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
腎不全	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
慢性腎不全*	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
尿閉	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
下部尿路症状	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
精神障害	0	0	1 (1.0)	4 (4.0)	0	5 (1.7)	0	0	0	0
不眠症	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (0.7)	0	0	0	0
抑うつ気分	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
うつ病	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
食物嫌悪	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
心臓障害	0	0	0	2 (2.0)	0	2 (0.7)	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
心房細動	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
急性心不全	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0

表 105 因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 I 相併合解析)

	例数 (%)									
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)			
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群 (錠)	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(21 例)	(58 例)	(103 例)	(99 例)	(21 例)	(302 例)	(12 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
動悸	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
耳および迷路障害	0	0	0	2 (2.0)	0	2 (0.7)	0	0	0	0
耳痛	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
聴力低下	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (1.0)	1 (4.8)	2 (0.7)	0	0	0	0
胸椎骨折	0	0	0	0	1 (4.8)	1 (0.3)	0	0	0	0
創傷	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
内分泌障害	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
過敏症	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
腟潰瘍	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
月経障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	0	2 (6.7)	0	2 (3.3)
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)

表 105　因果関係が否定できない有害事象　(安全性解析対象集団) (全体集団，第 I 相併合解析)

	例数 (%)									
	前治療あり AZD9291 (カプセル)							一次治療 AZD9291 (カプセル)		
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群 (錠)	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(21 例)	(58 例)	(103 例)	(99 例)	(21 例)	(302 例)	(12 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
高ビリルビン血症	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)

[a] MedDRA/J ver 17.1

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 106 因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, 第 I 相併合解析)

	例数 (%)									
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)			
器官別大分類 / 基本語	20 mg 群 (0 例)	40 mg 群 (4 例)	80 mg 群 (8 例)	160 mg 群 (11 例)	240 mg 群 (1 例)	合計 (24 例)	80 mg 群(錠) (0 例)	80 mg 群 (7 例)	160 mg 群 (8 例)	合計 (15 例)
因果関係が否定できない有害事象	0	4 (100.0)	8 (100.0)	11 (100.0)	1 (100.0)	24 (100.0)	0	7 (100.0)	8 (100.0)	15 (100.0)
胃腸障害	0	4 (100.0)	6 (75.0)	10 (90.9)	1 (100.0)	21 (87.5)	0	4 (57.1)	8 (100.0)	12 (80.0)
下痢	0	2 (50.0)	5 (62.5)	10 (90.9)	1 (100.0)	18 (75.0)	0	4 (57.1)	6 (75.0)	10 (66.7)
口内炎	0	1 (25.0)	2 (25.0)	6 (54.5)	0	9 (37.5)	0	4 (57.1)	6 (75.0)	10 (66.7)
悪心	0	0	2 (25.0)	3 (27.3)	1 (100.0)	6 (25.0)	0	1 (14.3)	2 (25.0)	3 (20.0)
便秘	0	2 (50.0)	0	0	0	2 (8.3)	0	0	3 (37.5)	3 (20.0)
嘔吐	0	0	1 (12.5)	0	1 (100.0)	2 (8.3)	0	1 (14.3)	1 (12.5)	2 (13.3)
腹痛	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
口唇炎	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (4.2)	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
口内乾燥	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0
上腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
胃炎	0	0	0	0	0	0	0	3 (42.9)	0	3 (20.0)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
皮膚および皮下組織障害	0	2 (50.0)	6 (75.0)	11 (100.0)	1 (100.0)	20 (83.3)	0	7 (100.0)	8 (100.0)	15 (100.0)
ざ瘡様皮膚炎	0	0	2 (25.0)	6 (54.5)	0	8 (33.3)	0	2 (28.6)	7 (87.5)	9 (60.0)

表 106 因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, 第 I 相併合解析)

	例数 (%)									
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)			
器官別大分類 / 基本語	20 mg 群 (0 例)	40 mg 群 (4 例)	80 mg 群 (8 例)	160 mg 群 (11 例)	240 mg 群 (1 例)	合計 (24 例)	80 mg 群(錠) (0 例)	80 mg 群 (7 例)	160 mg 群 (8 例)	合計 (15 例)
皮膚乾燥	0	2 (50.0)	1 (12.5)	5 (45.5)	0	8 (33.3)	0	5 (71.4)	7 (87.5)	12 (80.0)
発疹	0	2 (50.0)	3 (37.5)	2 (18.2)	1 (100.0)	8 (33.3)	0	2 (28.6)	0	2 (13.3)
そう痒症	0	1 (25.0)	1 (12.5)	3 (27.3)	0	5 (20.8)	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
皮膚亀裂	0	0	2 (25.0)	1 (9.1)	0	3 (12.5)	0	0	0	0
ざ瘡	0	0	1 (12.5)	1 (9.1)	0	2 (8.3)	0	1 (14.3)	1 (12.5)	2 (13.3)
嵌入爪	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0
爪変色	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0
爪の障害	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (4.2)	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
蕁麻疹	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
爪甲脱落症	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
脱毛症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
湿疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	0	0	0	0	0	2 (28.6)	1 (12.5)	3 (20.0)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
皮膚色素過剰	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)

表 106 因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, 第 I 相併合解析)

	例数 (%)									
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)			
器官別大分類 / 基本語	20 mg 群 (0 例)	40 mg 群 (4 例)	80 mg 群 (8 例)	160 mg 群 (11 例)	240 mg 群 (1 例)	合計 (24 例)	80 mg 群(錠) (0 例)	80 mg 群 (7 例)	160 mg 群 (8 例)	合計 (15 例)
皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
爪線状隆起	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
感染症および寄生虫症	0	0	5 (62.5)	8 (72.7)	1 (100.0)	14 (58.3)	0	3 (42.9)	7 (87.5)	10 (66.7)
爪囲炎	0	0	5 (62.5)	7 (63.6)	0	12 (50.0)	0	2 (28.6)	7 (87.5)	9 (60.0)
虫垂炎	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0
結膜炎	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
膀胱炎	0	0	0	0	1 (100.0)	1 (4.2)	0	0	0	0
毛包炎	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (4.2)	0	0	0	0
歯肉炎	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (4.2)	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
帯状疱疹	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (4.2)	0	0	0	0
膿炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
臨床検査	0	0	5 (62.5)	5 (45.5)	0	10 (41.7)	0	5 (71.4)	7 (87.5)	12 (80.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (12.5)	3 (27.3)	0	4 (16.7)	0	1 (14.3)	2 (25.0)	3 (20.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (12.5)	3 (27.3)	0	4 (16.7)	0	1 (14.3)	2 (25.0)	3 (20.0)
白血球数減少	0	0	1 (12.5)	3 (27.3)	0	4 (16.7)	0	3 (42.9)	6 (75.0)	9 (60.0)

表 106　因果関係が否定できない有害事象　(安全性解析対象集団) (日本人集団，第 I 相併合解析)

	例数 (%)									
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)			
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群(錠)	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(0 例)	(4 例)	(8 例)	(11 例)	(1 例)	(24 例)	(0 例)	(7 例)	(8 例)	(15 例)
心電図ＱＴ延長	0	0	1 (12.5)	2 (18.2)	0	3 (12.5)	0	1 (14.3)	2 (25.0)	3 (20.0)
リンパ球数減少	0	0	0	3 (27.3)	0	3 (12.5)	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (12.5)	1 (9.1)	0	2 (8.3)	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
血小板数減少	0	0	0	2 (18.2)	0	2 (8.3)	0	0	3 (37.5)	3 (20.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0
好中球数減少	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)	0	1 (14.3)	3 (37.5)	4 (26.7)
体重減少	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (4.2)	0	2 (28.6)	3 (37.5)	5 (33.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (4.2)	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
尿中ブドウ糖	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
代謝および栄養障害	0	1 (25.0)	2 (25.0)	5 (45.5)	1 (100.0)	9 (37.5)	0	3 (42.9)	6 (75.0)	9 (60.0)
食欲減退	0	1 (25.0)	1 (12.5)	3 (27.3)	1 (100.0)	6 (25.0)	0	2 (28.6)	3 (37.5)	5 (33.3)
低カルシウム血症	0	0	0	2 (18.2)	0	2 (8.3)	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
高コレステロール血症	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0

表 106 因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, 第 I 相併合解析)

	例数 (%)									
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)			
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群(錠)	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(0 例)	(4 例)	(8 例)	(11 例)	(1 例)	(24 例)	(0 例)	(7 例)	(8 例)	(15 例)
脱水	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
低アルブミン血症	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
低ナトリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
低蛋白血症	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
神経系障害	0	0	0	8 (72.7)	0	8 (33.3)	0	3 (42.9)	6 (75.0)	9 (60.0)
味覚異常	0	0	0	5 (45.5)	0	5 (20.8)	0	1 (14.3)	6 (75.0)	7 (46.7)
脳虚血	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (4.2)	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (4.2)	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (4.2)	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
味覚減退	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
血液およびリンパ系障害	0	0	3 (37.5)	4 (36.4)	0	7 (29.2)	0	5 (71.4)	3 (37.5)	8 (53.3)
好中球減少症	0	0	2 (25.0)	2 (18.2)	0	4 (16.7)	0	2 (28.6)	0	2 (13.3)
血小板減少症	0	0	0	4 (36.4)	0	4 (16.7)	0	5 (71.4)	0	5 (33.3)
白血球減少症	0	0	2 (25.0)	1 (9.1)	0	3 (12.5)	0	2 (28.6)	1 (12.5)	3 (20.0)
貧血	0	0	0	2 (18.2)	0	2 (8.3)	0	3 (42.9)	2 (25.0)	5 (33.3)
リンパ球減少症	0	0	0	2 (18.2)	0	2 (8.3)	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)

表 106　因果関係が否定できない有害事象　(安全性解析対象集団) (日本人集団，第 I 相併合解析)

	例数 (%)									
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)			
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群(錠)	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(0 例)	(4 例)	(8 例)	(11 例)	(1 例)	(24 例)	(0 例)	(7 例)	(8 例)	(15 例)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (50.0)	1 (12.5)	3 (27.3)	0	6 (25.0)	0	3 (42.9)	4 (50.0)	7 (46.7)
疲労	0	2 (50.0)	0	2 (18.2)	0	4 (16.7)	0	1 (14.3)	2 (25.0)	3 (20.0)
発熱	0	0	1 (12.5)	1 (9.1)	0	2 (8.3)	0	1 (14.3)	2 (25.0)	3 (20.0)
倦怠感	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (4.2)	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
末梢性浮腫	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (4.2)	0	0	0	0
粘膜乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
粘膜障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	3 (37.5)	3 (27.3)	0	6 (25.0)	0	4 (57.1)	3 (37.5)	7 (46.7)
肺臓炎	0	0	1 (12.5)	1 (9.1)	0	2 (8.3)	0	2 (28.6)	0	2 (13.3)
口腔咽頭痛	0	0	0	2 (18.2)	0	2 (8.3)	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
鼻出血	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)	0	0	2 (25.0)	2 (13.3)
鼻の炎症	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (4.2)	0	0	0	0
肺塞栓症	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0
咳嗽	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
鼻乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
気胸	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)

表 106 因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, 第 I 相併合解析)

	例数 (%)									
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)			
器官別大分類 / 基本語	20 mg 群 (0 例)	40 mg 群 (4 例)	80 mg 群 (8 例)	160 mg 群 (11 例)	240 mg 群 (1 例)	合計 (24 例)	80 mg 群(錠) (0 例)	80 mg 群 (7 例)	160 mg 群 (8 例)	合計 (15 例)
咽頭の炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
眼障害	0	0	2 (25.0)	2 (18.2)	0	4 (16.7)	0	1 (14.3)	1 (12.5)	2 (13.3)
眼乾燥	0	0	1 (12.5)	1 (9.1)	0	2 (8.3)	0	0	0	0
眼瞼炎	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0
眼脂	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (4.2)	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
眼部不快感	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
血管障害	0	0	0	2 (18.2)	0	2 (8.3)	0	0	3 (37.5)	3 (20.0)
低血圧	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (4.2)	0	0	0	0
ほてり	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (4.2)	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
高血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (25.0)	2 (13.3)
内分泌障害	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (4.2)	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (4.2)	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (4.2)	0	0	0	0
過敏症	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (4.2)	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0
尿閉	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0

表 106　因果関係が否定できない有害事象　(安全性解析対象集団) (日本人集団，第 I 相併合解析)

	例数 (%)									
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)			
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群(錠)	80 mg 群	160 mg 群	合計
器官別大分類 / 基本語	(0 例)	(4 例)	(8 例)	(11 例)	(1 例)	(24 例)	(0 例)	(7 例)	(8 例)	(15 例)
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (12.5)	2 (13.3)
関節痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
筋痙縮	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
筋肉痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
月経障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 107 因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 I 相併合解析)

	例数 (%)									
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)			
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群(錠)	80 mg 群	160 mg 群	合計
基本語	(21 例)	(58 例)	(103 例)	(99 例)	(21 例)	(302 例)	(12 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
因果関係が否定できない有害事象	15 (71.4)	40 (69.0)	89 (86.4)	93 (93.9)	21 (100.0)	258 (85.4)	12 (100.0)	29 (96.7)	30 (100.0)	59 (98.3)
下痢	4 (19.0)	18 (31.0)	28 (27.2)	60 (60.6)	16 (76.2)	126 (41.7)	3 (25.0)	13 (43.3)	23 (76.7)	36 (60.0)
発疹	2 (9.5)	11 (19.0)	26 (25.2)	30 (30.3)	8 (38.1)	77 (25.5)	2 (16.7)	10 (33.3)	7 (23.3)	17 (28.3)
皮膚乾燥	2 (9.5)	10 (17.2)	14 (13.6)	34 (34.3)	5 (23.8)	65 (21.5)	4 (33.3)	12 (40.0)	12 (40.0)	24 (40.0)
爪囲炎	3 (14.3)	4 (6.9)	23 (22.3)	28 (28.3)	7 (33.3)	65 (21.5)	2 (16.7)	9 (30.0)	14 (46.7)	23 (38.3)
そう痒症	3 (14.3)	11 (19.0)	17 (16.5)	16 (16.2)	8 (38.1)	55 (18.2)	2 (16.7)	6 (20.0)	5 (16.7)	11 (18.3)
口内炎	2 (9.5)	4 (6.9)	11 (10.7)	25 (25.3)	4 (19.0)	46 (15.2)	0	9 (30.0)	13 (43.3)	22 (36.7)
悪心	2 (9.5)	3 (5.2)	9 (8.7)	21 (21.2)	8 (38.1)	43 (14.2)	3 (25.0)	4 (13.3)	5 (16.7)	9 (15.0)
ざ瘡様皮膚炎	1 (4.8)	4 (6.9)	6 (5.8)	18 (18.2)	6 (28.6)	35 (11.6)	0	5 (16.7)	11 (36.7)	16 (26.7)
食欲減退	5 (23.8)	3 (5.2)	6 (5.8)	15 (15.2)	5 (23.8)	34 (11.3)	0	6 (20.0)	5 (16.7)	11 (18.3)
疲労	3 (14.3)	5 (8.6)	10 (9.7)	11 (11.1)	3 (14.3)	32 (10.6)	2 (16.7)	3 (10.0)	6 (20.0)	9 (15.0)
皮膚亀裂	0	2 (3.4)	10 (9.7)	14 (14.1)	5 (23.8)	31 (10.3)	0	4 (13.3)	5 (16.7)	9 (15.0)
血小板数減少	1 (4.8)	3 (5.2)	9 (8.7)	6 (6.1)	1 (4.8)	20 (6.6)	0	1 (3.3)	5 (16.7)	6 (10.0)
嘔吐	2 (9.5)	0	4 (3.9)	8 (8.1)	6 (28.6)	20 (6.6)	1 (8.3)	3 (10.0)	2 (6.7)	5 (8.3)
貧血	1 (4.8)	0	5 (4.9)	10 (10.1)	1 (4.8)	17 (5.6)	0	3 (10.0)	3 (10.0)	6 (10.0)

表 107 因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 I 相併合解析)

	例数 (%)									
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)			
基本語	20 mg 群 (21 例)	40 mg 群 (58 例)	80 mg 群 (103 例)	160 mg 群 (99 例)	240 mg 群 (21 例)	合計 (302 例)	80 mg 群(錠) (12 例)	80 mg 群 (30 例)	160 mg 群 (30 例)	合計 (60 例)
好中球数減少	0	1 (1.7)	7 (6.8)	7 (7.1)	1 (4.8)	16 (5.3)	0	1 (3.3)	4 (13.3)	5 (8.3)
味覚異常	1 (4.8)	0	2 (1.9)	10 (10.1)	2 (9.5)	15 (5.0)	0	2 (6.7)	8 (26.7)	10 (16.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.8)	0	6 (5.8)	6 (6.1)	1 (4.8)	14 (4.6)	0	2 (6.7)	4 (13.3)	6 (10.0)
眼乾燥	0	2 (3.4)	5 (4.9)	6 (6.1)	1 (4.8)	14 (4.6)	0	2 (6.7)	3 (10.0)	5 (8.3)
毛包炎	0	1 (1.7)	3 (2.9)	7 (7.1)	3 (14.3)	14 (4.6)	0	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (5.0)
血小板減少症	0	1 (1.7)	4 (3.9)	9 (9.1)	0	14 (4.6)	1 (8.3)	7 (23.3)	0	7 (11.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.8)	0	6 (5.8)	5 (5.1)	1 (4.8)	13 (4.3)	0	2 (6.7)	4 (13.3)	6 (10.0)
爪の障害	0	0	4 (3.9)	5 (5.1)	3 (14.3)	12 (4.0)	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
斑状丘疹状皮疹	1 (4.8)	1 (1.7)	3 (2.9)	6 (6.1)	1 (4.8)	12 (4.0)	1 (8.3)	1 (3.3)	3 (10.0)	4 (6.7)
無力症	1 (4.8)	2 (3.4)	2 (1.9)	4 (4.0)	2 (9.5)	11 (3.6)	1 (8.3)	0	0	0
筋痙縮	0	0	3 (2.9)	5 (5.1)	3 (14.3)	11 (3.6)	1 (8.3)	2 (6.7)	1 (3.3)	3 (5.0)
好中球減少症	0	1 (1.7)	5 (4.9)	5 (5.1)	0	11 (3.6)	0	2 (6.7)	0	2 (3.3)
皮膚剥脱	0	0	3 (2.9)	7 (7.1)	1 (4.8)	11 (3.6)	0	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (5.0)
白血球減少症	0	0	4 (3.9)	6 (6.1)	0	10 (3.3)	0	3 (10.0)	1 (3.3)	4 (6.7)
ざ瘡	0	0	3 (2.9)	5 (5.1)	1 (4.8)	9 (3.0)	0	3 (10.0)	1 (3.3)	4 (6.7)

表 107 因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 I 相併合解析)

	例数 (%)									
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)			
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群(錠)	80 mg 群	160 mg 群	合計
基本語	(21 例)	(58 例)	(103 例)	(99 例)	(21 例)	(302 例)	(12 例)	(30 例)	(30 例)	(60 例)
口内乾燥	1 (4.8)	3 (5.2)	2 (1.9)	3 (3.0)	0	9 (3.0)	0	2 (6.7)	1 (3.3)	3 (5.0)
粘膜の炎症	0	0	3 (2.9)	4 (4.0)	2 (9.5)	9 (3.0)	0	3 (10.0)	4 (13.3)	7 (11.7)
白血球数減少	0	0	1 (1.0)	8 (8.1)	0	9 (3.0)	0	3 (10.0)	7 (23.3)	10 (16.7)
上腹部痛	0	0	4 (3.9)	2 (2.0)	2 (9.5)	8 (2.6)	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
蕁麻疹	3 (14.3)	1 (1.7)	1 (1.0)	3 (3.0)	0	8 (2.6)	0	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
関節痛	0	1 (1.7)	2 (1.9)	4 (4.0)	0	7 (2.3)	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
便秘	0	3 (5.2)	3 (2.9)	0	1 (4.8)	7 (2.3)	1 (8.3)	2 (6.7)	3 (10.0)	5 (8.3)
リンパ球減少症	0	0	3 (2.9)	4 (4.0)	0	7 (2.3)	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	4 (3.9)	1 (1.0)	1 (4.8)	6 (2.0)	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
口唇炎	0	0	0	5 (5.1)	1 (4.8)	6 (2.0)	1 (8.3)	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (5.0)
消化不良	0	1 (1.7)	1 (1.0)	3 (3.0)	1 (4.8)	6 (2.0)	1 (8.3)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
低カルシウム血症	1 (4.8)	0	1 (1.0)	3 (3.0)	1 (4.8)	6 (2.0)	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
肺臓炎	0	0	2 (1.9)	4 (4.0)	0	6 (2.0)	1 (8.3)	3 (10.0)	0	3 (5.0)
乾燥症	1 (4.8)	2 (3.4)	0	1 (1.0)	2 (9.5)	6 (2.0)	0	0	0	0
爪破損	0	1 (1.7)	3 (2.9)	1 (1.0)	1 (4.8)	6 (2.0)	2 (16.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
アフタ性口内炎	0	2 (3.4)	0	2 (2.0)	1 (4.8)	5 (1.7)	0	0	0	0

表 107　因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (全体集団，第 I 相併合解析)

	例数 (%)									
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)			
基本語	20 mg 群 (21 例)	40 mg 群 (58 例)	80 mg 群 (103 例)	160 mg 群 (99 例)	240 mg 群 (21 例)	合計 (302 例)	80 mg 群(錠) (12 例)	80 mg 群 (30 例)	160 mg 群 (30 例)	合計 (60 例)
心電図ＱＴ延長	0	0	2 (1.9)	2 (2.0)	1 (4.8)	5 (1.7)	0	2 (6.7)	3 (10.0)	5 (8.3)
紅斑	0	1 (1.7)	1 (1.0)	2 (2.0)	1 (4.8)	5 (1.7)	0	0	0	0
低ナトリウム血症	0	0	4 (3.9)	1 (1.0)	0	5 (1.7)	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
体重減少	0	0	0	5 (5.1)	0	5 (1.7)	0	3 (10.0)	5 (16.7)	8 (13.3)
脱毛症	0	0	1 (1.0)	2 (2.0)	1 (4.8)	4 (1.3)	1 (8.3)	0	4 (13.3)	4 (6.7)
眼瞼炎	0	0	2 (1.9)	2 (2.0)	0	4 (1.3)	0	0	0	0
結膜炎	0	1 (1.7)	1 (1.0)	2 (2.0)	0	4 (1.3)	0	0	2 (6.7)	2 (3.3)
咳嗽	0	2 (3.4)	0	2 (2.0)	0	4 (1.3)	0	2 (6.7)	0	2 (3.3)
浮動性めまい	0	1 (1.7)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (4.8)	4 (1.3)	1 (8.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
湿疹	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (9.5)	4 (1.3)	0	2 (6.7)	2 (6.7)	4 (6.7)
鼻出血	0	1 (1.7)	1 (1.0)	2 (2.0)	0	4 (1.3)	1 (8.3)	1 (3.3)	4 (13.3)	5 (8.3)
胃食道逆流性疾患	0	0	2 (1.9)	2 (2.0)	0	4 (1.3)	1 (8.3)	0	2 (6.7)	2 (3.3)
リンパ球数減少	0	0	0	4 (4.0)	0	4 (1.3)	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
筋肉痛	0	1 (1.7)	2 (1.9)	1 (1.0)	0	4 (1.3)	1 (8.3)	0	2 (6.7)	2 (3.3)
末梢性浮腫	1 (4.8)	0	0	2 (2.0)	1 (4.8)	4 (1.3)	0	0	2 (6.7)	2 (3.3)
肺塞栓症	2 (9.5)	0	2 (1.9)	0	0	4 (1.3)	0	0	0	0

表 107 因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 I 相併合解析)

	例数 (%)									
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)			
基本語	20 mg 群 (21 例)	40 mg 群 (58 例)	80 mg 群 (103 例)	160 mg 群 (99 例)	240 mg 群 (21 例)	合計 (302 例)	80 mg 群(錠) (12 例)	80 mg 群 (30 例)	160 mg 群 (30 例)	合計 (60 例)
膿疱性皮疹	0	0	0	4 (4.0)	0	4 (1.3)	2 (16.7)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
鼻漏	0	1 (1.7)	0	2 (2.0)	1 (4.8)	4 (1.3)	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
ほてり	0	0	1 (1.0)	2 (2.0)	1 (4.8)	4 (1.3)	0	0	2 (6.7)	2 (3.3)
腹痛	0	1 (1.7)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	3 (1.0)	0	0	2 (6.7)	2 (3.3)
血中クレアチニン増加	1 (4.8)	0	1 (1.0)	0	1 (4.8)	3 (1.0)	0	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
皮膚炎	0	2 (3.4)	0	1 (1.0)	0	3 (1.0)	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
顔面浮腫	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (4.8)	3 (1.0)	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
歯肉炎	0	0	1 (1.0)	2 (2.0)	0	3 (1.0)	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
頭痛	0	0	1 (1.0)	2 (2.0)	0	3 (1.0)	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	3 (3.0)	0	3 (1.0)	0	4 (13.3)	2 (6.7)	6 (10.0)
爪ジストロフィー	0	0	0	2 (2.0)	1 (4.8)	3 (1.0)	0	0	0	0
鼻乾燥	0	0	2 (1.9)	1 (1.0)	0	3 (1.0)	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
末梢性ニューロパチー	0	1 (1.7)	2 (1.9)	0	0	3 (1.0)	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
爪甲離床症	0	0	2 (1.9)	1 (1.0)	0	3 (1.0)	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
四肢痛	0	0	0	3 (3.0)	0	3 (1.0)	0	0	0	0
発熱	0	0	1 (1.0)	2 (2.0)	0	3 (1.0)	0	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (5.0)

表 107 因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 I 相併合解析)

	例数 (%)									
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)			
基本語	20 mg 群 (21 例)	40 mg 群 (58 例)	80 mg 群 (103 例)	160 mg 群 (99 例)	240 mg 群 (21 例)	合計 (302 例)	80 mg 群(錠) (12 例)	80 mg 群 (30 例)	160 mg 群 (30 例)	合計 (60 例)
紅斑性皮疹	2 (9.5)	0	0	1 (1.0)	0	3 (1.0)	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (1.0)	2 (2.0)	0	3 (1.0)	0	0	2 (6.7)	2 (3.3)
口腔咽頭痛	0	0	0	3 (3.0)	0	3 (1.0)	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
腹部不快感	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (0.7)	1 (8.3)	0	0	0
血中ビリルビン増加	1 (4.8)	0	1 (1.0)	0	0	2 (0.7)	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
膀胱炎	0	0	0	1 (1.0)	1 (4.8)	2 (0.7)	0	0	0	0
発声障害	0	1 (1.7)	0	1 (1.0)	0	2 (0.7)	0	0	0	0
おくび	0	0	0	1 (1.0)	1 (4.8)	2 (0.7)	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
眼痛	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (0.7)	0	0	0	0
放屁	0	0	0	2 (2.0)	0	2 (0.7)	1 (8.3)	0	0	0
帯状疱疹	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (0.7)	0	0	0	0
高カリウム血症	1 (4.8)	0	1 (1.0)	0	0	2 (0.7)	0	0	0	0
低アルブミン血症	0	0	2 (1.9)	0	0	2 (0.7)	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
低カリウム血症	1 (4.8)	0	0	1 (1.0)	0	2 (0.7)	0	0	0	0
低リン酸血症	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (0.7)	0	0	0	0
低血圧	1 (4.8)	0	0	1 (1.0)	0	2 (0.7)	0	0	0	0

表 107 因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 I 相併合解析)

	例数 (%)									
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)			
基本語	20 mg 群 (21 例)	40 mg 群 (58 例)	80 mg 群 (103 例)	160 mg 群 (99 例)	240 mg 群 (21 例)	合計 (302 例)	80 mg 群(錠) (12 例)	80 mg 群 (30 例)	160 mg 群 (30 例)	合計 (60 例)
不眠症	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (0.7)	0	0	0	0
倦怠感	0	1 (1.7)	0	1 (1.0)	0	2 (0.7)	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
粘膜乾燥	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (0.7)	0	0	2 (6.7)	2 (3.3)
爪変色	0	1 (1.7)	0	0	1 (4.8)	2 (0.7)	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
口腔カンジダ症	1 (4.8)	0	0	1 (1.0)	0	2 (0.7)	0	0	0	0
嗅覚錯誤	0	0	0	2 (2.0)	0	2 (0.7)	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (0.7)	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
光線過敏性反応	0	1 (1.7)	0	1 (1.0)	0	2 (0.7)	0	0	0	0
丘疹性皮疹	0	0	0	2 (2.0)	0	2 (0.7)	0	0	0	0
硝子体浮遊物	0	0	0	2 (2.0)	0	2 (0.7)	0	0	0	0
高リパーゼ血症	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (0.7)	0	0	0	0
腹部膨満	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	1 (8.3)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
虫垂炎	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
心房細動	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
背部痛	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
骨痛	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0

表 107　因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (全体集団，第 I 相併合解析)

	例数 (%)									
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)			
基本語	20 mg 群 (21 例)	40 mg 群 (58 例)	80 mg 群 (103 例)	160 mg 群 (99 例)	240 mg 群 (21 例)	合計 (302 例)	80 mg 群(錠) (12 例)	80 mg 群 (30 例)	160 mg 群 (30 例)	合計 (60 例)
急性心不全	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
蜂巣炎	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
脳虚血	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
大腸炎	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
結膜出血	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
抑うつ気分	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
うつ病	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
注意力障害	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
薬疹	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
咽喉乾燥	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
嚥下障害	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
呼吸困難	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	2 (16.7)	0	0	0
排尿困難	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
耳痛	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
心電図ＱＴ間隔	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
腸炎	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0

表 107 因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 I 相併合解析)

	例数 (%)									
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)			
基本語	20 mg 群 (21 例)	40 mg 群 (58 例)	80 mg 群 (103 例)	160 mg 群 (99 例)	240 mg 群 (21 例)	合計 (302 例)	80 mg 群(錠) (12 例)	80 mg 群 (30 例)	160 mg 群 (30 例)	合計 (60 例)
眼脂	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	2 (6.7)	2 (3.3)
眼刺激	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
眼瞼浮腫	0	0	0	0	1 (4.8)	1 (0.3)	0	0	0	0
側腹部痛	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
潮紅	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
真菌感染	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
胃炎	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	3 (10.0)	0	3 (5.0)
顆粒球減少症	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
血便排泄	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
血尿	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
毛質異常	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
高コレステロール血症	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
高血糖	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
過敏症	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0

表 107 因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 I 相併合解析)

	例数 (%)									
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)			
基本語	20 mg 群 (21 例)	40 mg 群 (58 例)	80 mg 群 (103 例)	160 mg 群 (99 例)	240 mg 群 (21 例)	合計 (302 例)	80 mg 群(錠) (12 例)	80 mg 群 (30 例)	160 mg 群 (30 例)	合計 (60 例)
高血圧	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	2 (6.7)	2 (3.3)
低マグネシウム血症	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
嵌入爪	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
間質性肺疾患	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
腸閉塞	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
流涙増加	0	0	0	0	1 (4.8)	1 (0.3)	1 (8.3)	0	0	0
口唇乾燥	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
口唇潰瘍	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
局所腫脹	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
限局性感染	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
筋力低下	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
筋骨格痛	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
鼻閉	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
鼻の炎症	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	1 (8.3)	0	0	0

表 107　因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (全体集団，第 I 相併合解析)

	例数 (%)									
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)			
基本語	20 mg 群 (21 例)	40 mg 群 (58 例)	80 mg 群 (103 例)	160 mg 群 (99 例)	240 mg 群 (21 例)	合計 (302 例)	80 mg 群(錠) (12 例)	80 mg 群 (30 例)	160 mg 群 (30 例)	合計 (60 例)
浮腫	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
食道炎	0	0	0	0	1 (4.8)	1 (0.3)	0	0	0	0
皮膚疼痛	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
蒼白	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
錯感覚	0	0	0	0	1 (4.8)	1 (0.3)	0	0	0	0
肺炎	1 (4.8)	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
肺動脈血栓症	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
斑状皮疹	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (5.0)
腎不全	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
慢性腎不全 [a]	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
痂皮	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
皮膚色素過剰	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
皮膚色素減少	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
睫毛乱生	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
上気道感染	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
尿閉	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0

表 107 因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 I 相併合解析)

	例数 (%)									
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)			
基本語	20 mg 群 (21 例)	40 mg 群 (58 例)	80 mg 群 (103 例)	160 mg 群 (99 例)	240 mg 群 (21 例)	合計 (302 例)	80 mg 群(錠) (12 例)	80 mg 群 (30 例)	160 mg 群 (30 例)	合計 (60 例)
膣潰瘍	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
霧視	0	0	0	0	1 (4.8)	1 (0.3)	0	0	0	0
視力障害	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
聴力低下	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
末梢腫脹	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
食物嫌悪	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
爪甲脱落症	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
舌乾燥	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
筋緊張	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
胸椎骨折	0	0	0	0	1 (4.8)	1 (0.3)	0	0	0	0
足底紅斑	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
睫毛眉毛脱落症	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
眼そう痒症	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
創傷	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
鼻部不快感	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	1 (8.3)	0	0	0
皮膚細菌感染	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0

表 107 因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 I 相併合解析)

	例数 (%)									
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)			
基本語	20 mg 群 (21 例)	40 mg 群 (58 例)	80 mg 群 (103 例)	160 mg 群 (99 例)	240 mg 群 (21 例)	合計 (302 例)	80 mg 群(錠) (12 例)	80 mg 群 (30 例)	160 mg 群 (30 例)	合計 (60 例)
細菌性尿路感染	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
下肢静止不能症候群	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
皮膚毒性	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
眼瞼障害	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
爪線状隆起	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
変視症	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
心電図ＱＴ間隔異常	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
剥脱性発疹	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
腱痛	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
高クレアチン血症	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0
下部尿路症状	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0	0	0	0
白内障	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
悪寒	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
肋軟骨炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
脱水	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)

表 107 因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 I 相併合解析)

	例数 (%)									
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)			
基本語	20 mg 群 (21 例)	40 mg 群 (58 例)	80 mg 群 (103 例)	160 mg 群 (99 例)	240 mg 群 (21 例)	合計 (302 例)	80 mg 群(錠) (12 例)	80 mg 群 (30 例)	160 mg 群 (30 例)	合計 (60 例)
斑状出血	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0
眼部腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (6.7)	2 (3.3)
舌炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
尿中ブドウ糖	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
毛髪成長異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
高ビリルビン血症	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
味覚減退	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
低蛋白血症	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
角膜症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
嗜眠	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
口唇痛	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0
月経障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
粘膜障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
筋萎縮	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0
嚥下痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)

表 107 因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (全体集団, 第 I 相併合解析)

	例数 (%)									
	前治療あり AZD9291 (カプセル)							一次治療 AZD9291 (カプセル)		
基本語	20 mg 群 (21 例)	40 mg 群 (58 例)	80 mg 群 (103 例)	160 mg 群 (99 例)	240 mg 群 (21 例)	合計 (302 例)	80 mg 群(錠) (12 例)	80 mg 群 (30 例)	160 mg 群 (30 例)	合計 (60 例)
膵炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
骨粗鬆症	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	0	0	0	0	0	3 (10.0)	1 (3.3)	4 (6.7)
動悸	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
光視症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0
気胸	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
全身性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
鼻炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
皮膚刺激	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0
皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
口渇	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)
舌潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
視力低下	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	2 (6.7)	2 (3.3)
四肢膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0
眼部不快感	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (1.7)

表 107　因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (全体集団，第 I 相併合解析)

	例数 (%)									
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)			
基本語	20 mg 群 (21 例)	40 mg 群 (58 例)	80 mg 群 (103 例)	160 mg 群 (99 例)	240 mg 群 (21 例)	合計 (302 例)	80 mg 群(錠) (12 例)	80 mg 群 (30 例)	160 mg 群 (30 例)	合計 (60 例)
心窩部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
胸部コンピュータ断層撮影異常	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0
爪毒性	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
腎機能検査異常	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0
咽頭の炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.7)
皮膚感作	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0

[a] MedDRA/J ver 17.1

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

表 108 因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (日本人集団, 第 I 相併合解析)

	例数 (%)									
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)			
基本語	20 mg 群 (0 例)	40 mg 群 (4 例)	80 mg 群 (8 例)	160 mg 群 (11 例)	240 mg 群 (1 例)	合計 (24 例)	80 mg 群(錠) (0 例)	80 mg 群 (7 例)	160 mg 群 (8 例)	合計 (15 例)
因果関係が否定できない有害事象	0	4 (100.0)	8 (100.0)	11 (100.0)	1 (100.0)	24 (100.0)	0	7 (100.0)	8 (100.0)	15 (100.0)
下痢	0	2 (50.0)	5 (62.5)	10 (90.9)	1 (100.0)	18 (75.0)	0	4 (57.1)	6 (75.0)	10 (66.7)
爪囲炎	0	0	5 (62.5)	7 (63.6)	0	12 (50.0)	0	2 (28.6)	7 (87.5)	9 (60.0)
口内炎	0	1 (25.0)	2 (25.0)	6 (54.5)	0	9 (37.5)	0	4 (57.1)	6 (75.0)	10 (66.7)
ざ瘡様皮膚炎	0	0	2 (25.0)	6 (54.5)	0	8 (33.3)	0	2 (28.6)	7 (87.5)	9 (60.0)
皮膚乾燥	0	2 (50.0)	1 (12.5)	5 (45.5)	0	8 (33.3)	0	5 (71.4)	7 (87.5)	12 (80.0)
発疹	0	2 (50.0)	3 (37.5)	2 (18.2)	1 (100.0)	8 (33.3)	0	2 (28.6)	0	2 (13.3)
悪心	0	0	2 (25.0)	3 (27.3)	1 (100.0)	6 (25.0)	0	1 (14.3)	2 (25.0)	3 (20.0)
食欲減退	0	1 (25.0)	1 (12.5)	3 (27.3)	1 (100.0)	6 (25.0)	0	2 (28.6)	3 (37.5)	5 (33.3)
味覚異常	0	0	0	5 (45.5)	0	5 (20.8)	0	1 (14.3)	6 (75.0)	7 (46.7)
そう痒症	0	1 (25.0)	1 (12.5)	3 (27.3)	0	5 (20.8)	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (12.5)	3 (27.3)	0	4 (16.7)	0	1 (14.3)	2 (25.0)	3 (20.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (12.5)	3 (27.3)	0	4 (16.7)	0	1 (14.3)	2 (25.0)	3 (20.0)
疲労	0	2 (50.0)	0	2 (18.2)	0	4 (16.7)	0	1 (14.3)	2 (25.0)	3 (20.0)
好中球減少症	0	0	2 (25.0)	2 (18.2)	0	4 (16.7)	0	2 (28.6)	0	2 (13.3)

表 108　因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (日本人集団，第 I 相併合解析)

	例数 (%)									
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)			
基本語	20 mg 群 (0 例)	40 mg 群 (4 例)	80 mg 群 (8 例)	160 mg 群 (11 例)	240 mg 群 (1 例)	合計 (24 例)	80 mg 群(錠) (0 例)	80 mg 群 (7 例)	160 mg 群 (8 例)	合計 (15 例)
血小板減少症	0	0	0	4 (36.4)	0	4 (16.7)	0	5 (71.4)	0	5 (33.3)
白血球数減少	0	0	1 (12.5)	3 (27.3)	0	4 (16.7)	0	3 (42.9)	6 (75.0)	9 (60.0)
心電図ＱＴ延長	0	0	1 (12.5)	2 (18.2)	0	3 (12.5)	0	1 (14.3)	2 (25.0)	3 (20.0)
白血球減少症	0	0	2 (25.0)	1 (9.1)	0	3 (12.5)	0	2 (28.6)	1 (12.5)	3 (20.0)
リンパ球数減少	0	0	0	3 (27.3)	0	3 (12.5)	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
皮膚亀裂	0	0	2 (25.0)	1 (9.1)	0	3 (12.5)	0	0	0	0
ざ瘡	0	0	1 (12.5)	1 (9.1)	0	2 (8.3)	0	1 (14.3)	1 (12.5)	2 (13.3)
貧血	0	0	0	2 (18.2)	0	2 (8.3)	0	3 (42.9)	2 (25.0)	5 (33.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (12.5)	1 (9.1)	0	2 (8.3)	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
便秘	0	2 (50.0)	0	0	0	2 (8.3)	0	0	3 (37.5)	3 (20.0)
眼乾燥	0	0	1 (12.5)	1 (9.1)	0	2 (8.3)	0	0	0	0
低カルシウム血症	0	0	0	2 (18.2)	0	2 (8.3)	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
リンパ球減少症	0	0	0	2 (18.2)	0	2 (8.3)	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
血小板数減少	0	0	0	2 (18.2)	0	2 (8.3)	0	0	3 (37.5)	3 (20.0)
肺臓炎	0	0	1 (12.5)	1 (9.1)	0	2 (8.3)	0	2 (28.6)	0	2 (13.3)
発熱	0	0	1 (12.5)	1 (9.1)	0	2 (8.3)	0	1 (14.3)	2 (25.0)	3 (20.0)

表 108　因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (日本人集団，第 I 相併合解析)

	例数 (%)									
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)			
基本語	20 mg 群 (0 例)	40 mg 群 (4 例)	80 mg 群 (8 例)	160 mg 群 (11 例)	240 mg 群 (1 例)	合計 (24 例)	80 mg 群(錠) (0 例)	80 mg 群 (7 例)	160 mg 群 (8 例)	合計 (15 例)
嘔吐	0	0	1 (12.5)	0	1 (100.0)	2 (8.3)	0	1 (14.3)	1 (12.5)	2 (13.3)
口腔咽頭痛	0	0	0	2 (18.2)	0	2 (8.3)	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
腹痛	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
虫垂炎	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0
眼瞼炎	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0
脳虚血	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (4.2)	0	0	0	0
口唇炎	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (4.2)	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
結膜炎	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
膀胱炎	0	0	0	0	1 (100.0)	1 (4.2)	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (4.2)	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
口内乾燥	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0
鼻出血	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)	0	0	2 (25.0)	2 (13.3)
眼脂	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (4.2)	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
毛包炎	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (4.2)	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0
歯肉炎	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (4.2)	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)

表 108　因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (日本人集団，第 I 相併合解析)

	例数 (%)									
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)			
基本語	20 mg 群 (0 例)	40 mg 群 (4 例)	80 mg 群 (8 例)	160 mg 群 (11 例)	240 mg 群 (1 例)	合計 (24 例)	80 mg 群(錠) (0 例)	80 mg 群 (7 例)	160 mg 群 (8 例)	合計 (15 例)
帯状疱疹	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (4.2)	0	0	0	0
高コレステロール血症	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0
過敏症	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (4.2)	0	0	0	0
低血圧	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (4.2)	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (4.2)	0	0	0	0
嵌入爪	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0
倦怠感	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (4.2)	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
爪変色	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0
爪の障害	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (4.2)	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
鼻の炎症	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (4.2)	0	0	0	0
好中球数減少	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)	0	1 (14.3)	3 (37.5)	4 (26.7)
末梢性浮腫	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (4.2)	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (4.2)	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
肺塞栓症	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0
尿閉	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)

表 108 因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (日本人集団, 第 I 相併合解析)

	例数 (%)									
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)			
基本語	20 mg 群 (0 例)	40 mg 群 (4 例)	80 mg 群 (8 例)	160 mg 群 (11 例)	240 mg 群 (1 例)	合計 (24 例)	80 mg 群(錠) (0 例)	80 mg 群 (7 例)	160 mg 群 (8 例)	合計 (15 例)
体重減少	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (4.2)	0	2 (28.6)	3 (37.5)	5 (33.3)
爪甲脱落症	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (4.2)	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
ほてり	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (4.2)	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
上腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
脱毛症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
関節痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
咳嗽	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
脱水	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
湿疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
胃炎	0	0	0	0	0	0	0	3 (42.9)	0	3 (20.0)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
尿中ブドウ糖	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)

表 108　因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (日本人集団，第 I 相併合解析)

	例数 (%)									
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)			
基本語	20 mg 群 (0 例)	40 mg 群 (4 例)	80 mg 群 (8 例)	160 mg 群 (11 例)	240 mg 群 (1 例)	合計 (24 例)	80 mg 群(錠) (0 例)	80 mg 群 (7 例)	160 mg 群 (8 例)	合計 (15 例)
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
高血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (25.0)	2 (13.3)
低アルブミン血症	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
味覚減退	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
低ナトリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
低蛋白血症	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
月経障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
粘膜乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
粘膜障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
筋痙縮	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
筋肉痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
鼻乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
臍炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	0	0	0	0	0	2 (28.6)	1 (12.5)	3 (20.0)
気胸	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)

表 108　因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (日本人集団，第 I 相併合解析)

	例数 (%)									
	前治療あり AZD9291 (カプセル)						一次治療 AZD9291 (カプセル)			
	20 mg 群	40 mg 群	80 mg 群	160 mg 群	240 mg 群	合計	80 mg 群(錠)	80 mg 群	160 mg 群	合計
基本語	(0 例)	(4 例)	(8 例)	(11 例)	(1 例)	(24 例)	(0 例)	(7 例)	(8 例)	(15 例)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
皮膚色素過剰	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
眼部不快感	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (6.7)
爪線状隆起	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)
咽頭の炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

2.7.4.7.12　日本人と外国人との間で発現率に 10%以上差がある有害事象(CTCAE Grade 別) (第 II 相併合解析)

表 109　日本人と外国人で発現率に 10% 以上差がある有害事象(CTCAE Grade 別) (安全性解析対象集団) (全体集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)			
	80 mg 群(カプセル)			
	日本人		外国人	
	(80 例)		(331 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
有害事象	77 (96.3)	31 (38.8)	324 (97.9)	90 (27.2)
皮膚および皮下組織障害	61 (76.3)	2 (2.5)	203 (61.3)	1 (0.3)
ざ瘡様皮膚炎	12 (15.0)	0	16 (4.8)	0
胃腸障害	53 (66.3)	2 (2.5)	234 (70.7)	8 (2.4)
口内炎	19 (23.8)	0	30 (9.1)	0
感染症および寄生虫症	51 (63.8)	4 (5.0)	161 (48.6)	20 (6.0)
爪囲炎	27 (33.8)	0	45 (13.6)	0
鼻咽頭炎	15 (18.8)	0	20 (6.0)	0
臨床検査	47 (58.8)	10 (12.5)	93 (28.1)	14 (4.2)
白血球数減少	21 (26.3)	3 (3.8)	10 (3.0)	0

表 109　日本人と外国人で発現率に 10% 以上差がある有害事象(CTCAE Grade 別) (安全性解析対象集団) (全体集団，第 II 相併合解析)

	例数 (%)			
	80 mg 群(カプセル)			
	日本人		外国人	
	(80 例)		(331 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
血小板数減少	20 (25.0)	1 (1.3)	27 (8.2)	1 (0.3)
好中球数減少	12 (15.0)	4 (5.0)	13 (3.9)	3 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	28 (35.0)	7 (8.8)	145 (43.8)	27 (8.2)
咳嗽	3 (3.8)	0	54 (16.3)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	24 (30.0)	1 (1.3)	131 (39.6)	7 (2.1)
発熱	11 (13.8)	0	11 (3.3)	0

MedDRA/J ver 18.0

2.7.4.7.13　有害事象 (AURA 試験の Cytology コホート)

表 110　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の Cytology コホート)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) Cytology コホート (28 例)
有害事象	25 (89.3)
胃腸障害	18 (64.3)
下痢	9 (32.1)
口内炎	5 (17.9)
悪心	3 (10.7)
便秘	2 (7.1)
口唇炎	1 (3.6)
口内乾燥	1 (3.6)
舌炎	1 (3.6)
嘔吐	1 (3.6)
軟便	1 (3.6)
皮膚および皮下組織障害	18 (64.3)
皮膚乾燥	8 (28.6)
そう痒症	3 (10.7)
発疹	3 (10.7)

表 110　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の Cytology コホート)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) Cytology コホート (28 例)
ざ瘡様皮膚炎	2 (7.1)
湿疹	2 (7.1)
紅斑	2 (7.1)
ざ瘡	1 (3.6)
皮膚炎	1 (3.6)
接触性皮膚炎	1 (3.6)
剥脱性皮膚炎	1 (3.6)
毛質異常	1 (3.6)
爪の障害	1 (3.6)
斑状皮疹	1 (3.6)
斑状丘疹状皮疹	1 (3.6)
丘疹性皮疹	1 (3.6)
皮膚剥脱	1 (3.6)
皮膚亀裂	1 (3.6)
爪破損	1 (3.6)
感染症および寄生虫症	14 (50.0)
爪囲炎	8 (28.6)
鼻咽頭炎	2 (7.1)
咽頭炎	2 (7.1)

表 110　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の Cytology コホート)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) Cytology コホート (28 例)
上気道感染	2 (7.1)
口腔ヘルペス	2 (7.1)
気管支炎	1 (3.6)
膀胱炎	1 (3.6)
胃腸炎	1 (3.6)
歯肉炎	1 (3.6)
帯状疱疹	1 (3.6)
口腔カンジダ症	1 (3.6)
歯周炎	1 (3.6)
肺炎	1 (3.6)
尿路感染	1 (3.6)
細菌性肺炎	1 (3.6)
爪感染	1 (3.6)
気道感染	1 (3.6)
血液およびリンパ系障害	10 (35.7)
貧血	5 (17.9)
好中球減少症	4 (14.3)
白血球減少症	3 (10.7)
リンパ球減少症	2 (7.1)

表 110　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の Cytology コホート)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) Cytology コホート (28 例)
血小板減少症	2 (7.1)
鉄欠乏性貧血	1 (3.6)
臨床検査	10 (35.7)
好中球数減少	6 (21.4)
白血球数減少	5 (17.9)
心電図ＱＴ延長	3 (10.7)
血小板数減少	3 (10.7)
リンパ球数減少	2 (7.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (3.6)
血中クレアチニン増加	1 (3.6)
好酸球数増加	1 (3.6)
体重減少	1 (3.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (21.4)
肺臓炎	3 (10.7)
間質性肺疾患	1 (3.6)
肺塞栓症	1 (3.6)
上気道の炎症	1 (3.6)
代謝および栄養障害	4 (14.3)
高カリウム血症	2 (7.1)

表 110　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の Cytology コホート)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) Cytology コホート (28 例)
低アルブミン血症	1 (3.6)
食欲減退	1 (3.6)
筋骨格系および結合組織障害	4 (14.3)
筋骨格痛	2 (7.1)
関節痛	1 (3.6)
背部痛	1 (3.6)
眼障害	3 (10.7)
眼乾燥	1 (3.6)
眼脂	1 (3.6)
睫毛乱生	1 (3.6)
神経系障害	3 (10.7)
アカシジア	1 (3.6)
味覚異常	1 (3.6)
下肢静止不能症候群	1 (3.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (7.1)
倦怠感	1 (3.6)
発熱	1 (3.6)
精神障害	2 (7.1)
不安	1 (3.6)

表 110　有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の Cytology コホート)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) Cytology コホート (28 例)
睡眠障害	1 (3.6)
肝胆道系障害	1 (3.6)
肝機能異常	1 (3.6)
腎および尿路障害	1 (3.6)
蛋白尿	1 (3.6)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

2.7.4.7.14　　主な有害事象 (AURA 試験の Cytology コホート)

表 111　主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の Cytology コホート)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) Cytology コホート (28 例)
有害事象	25 (89.3)
胃腸障害	18 (64.3)
下痢	9 (32.1)
口内炎	5 (17.9)
悪心	3 (10.7)
皮膚および皮下組織障害	18 (64.3)
皮膚乾燥	8 (28.6)
そう痒症	3 (10.7)
発疹	3 (10.7)
感染症および寄生虫症	14 (50.0)
爪囲炎	8 (28.6)
血液およびリンパ系障害	10 (35.7)
貧血	5 (17.9)
好中球減少症	4 (14.3)
白血球減少症	3 (10.7)

表 111　主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の Cytology コホート)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) Cytology コホート (28 例)
臨床検査	10 (35.7)
好中球数減少	6 (21.4)
白血球数減少	5 (17.9)
心電図ＱＴ延長	3 (10.7)
血小板数減少	3 (10.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (21.4)
肺臓炎	3 (10.7)

MedDRA/J ver 18.0

2.7.4.7.15　　因果関係が否定できない有害事象 (AURA 試験の Cytology コホート)

表 112　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の Cytology コホート)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) Cytology コホート (28 例)
因果関係が否定できない有害事象	24 (85.7)
皮膚および皮下組織障害	17 (60.7)
皮膚乾燥	7 (25.0)
そう痒症	3 (10.7)
発疹	3 (10.7)
ざ瘡様皮膚炎	2 (7.1)
湿疹	2 (7.1)
紅斑	2 (7.1)
ざ瘡	1 (3.6)
皮膚炎	1 (3.6)
剥脱性皮膚炎	1 (3.6)
毛質異常	1 (3.6)
爪の障害	1 (3.6)
斑状皮疹	1 (3.6)
斑状丘疹状皮疹	1 (3.6)

表 112　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の Cytology コホート)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) Cytology コホート (28 例)
丘疹性皮疹	1 (3.6)
皮膚亀裂	1 (3.6)
爪破損	1 (3.6)
胃腸障害	16 (57.1)
下痢	8 (28.6)
口内炎	5 (17.9)
口唇炎	1 (3.6)
便秘	1 (3.6)
口内乾燥	1 (3.6)
舌炎	1 (3.6)
悪心	1 (3.6)
軟便	1 (3.6)
感染症および寄生虫症	8 (28.6)
爪囲炎	8 (28.6)
気管支炎	1 (3.6)
歯肉炎	1 (3.6)
鼻咽頭炎	1 (3.6)
上気道感染	1 (3.6)
尿路感染	1 (3.6)

表 112　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の Cytology コホート)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) Cytology コホート (28 例)
爪感染	1 (3.6)
口腔ヘルペス	1 (3.6)
臨床検査	7 (25.0)
好中球数減少	5 (17.9)
白血球数減少	5 (17.9)
血小板数減少	3 (10.7)
心電図ＱＴ延長	2 (7.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (3.6)
血中クレアチニン増加	1 (3.6)
好酸球数増加	1 (3.6)
リンパ球数減少	1 (3.6)
血液およびリンパ系障害	6 (21.4)
貧血	5 (17.9)
白血球減少症	2 (7.1)
好中球減少症	2 (7.1)
血小板減少症	2 (7.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (14.3)
肺臓炎	3 (10.7)
間質性肺疾患	1 (3.6)

表 112　因果関係が否定できない有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の Cytology コホート)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) Cytology コホート (28 例)
眼障害	2 (7.1)
眼乾燥	1 (3.6)
眼脂	1 (3.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (7.1)
倦怠感	1 (3.6)
発熱	1 (3.6)
代謝および栄養障害	2 (7.1)
高カリウム血症	1 (3.6)
食欲減退	1 (3.6)
肝胆道系障害	1 (3.6)
肝機能異常	1 (3.6)
神経系障害	1 (3.6)
味覚異常	1 (3.6)
腎および尿路障害	1 (3.6)
蛋白尿	1 (3.6)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

2.7.4.7.16　　因果関係が否定できない主な有害事象 (AURA 試験の Cytology コホート)

表 113　因果関係が否定できない主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の Cytology コホート)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) Cytology コホート (28 例)
因果関係が否定できない有害事象	24 (85.7)
皮膚および皮下組織障害	17 (60.7)
皮膚乾燥	7 (25.0)
そう痒症	3 (10.7)
発疹	3 (10.7)
胃腸障害	16 (57.1)
下痢	8 (28.6)
口内炎	5 (17.9)
感染症および寄生虫症	8 (28.6)
爪囲炎	8 (28.6)
臨床検査	7 (25.0)
好中球数減少	5 (17.9)
白血球数減少	5 (17.9)
血小板数減少	3 (10.7)
血液およびリンパ系障害	6 (21.4)

表 113　因果関係が否定できない主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の Cytology コホート)

器官別大分類 / 基本語	例数 (%) Cytology コホート (28 例)
貧血	5 (17.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (14.3)
肺臓炎	3 (10.7)

MedDRA/J ver 18.0

2.7.4.7.17　　死亡例一覧表 (AURA 試験の Cytology コホート)

表 114　死亡例一覧表 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の Cytology コホート)

該当症例なし

2.7.4.7.18　重篤な有害事象発現例一覧表 (AURA 試験の Cytology コホート)

表 115　重篤な有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の Cytology コホート)

投与群	症例番号	民族	性別	年齢(歳)	投与期間(日)	有害事象(基本語)	AE 発現日(日)[a]	AE 持続期間(日)	因果関係[b]	CTCAE grade	重篤	処置	転帰
80mg 群 (T790M 不明)	[redacted]	日本人	女	4[redacted]	130	肺臓炎	131		あり	3	あり	投与中止	軽快
	[redacted]	日本人	女	5[redacted]	133	背部痛	15		なし	3	あり	なし	軽快
	[redacted]	日本人	女	6[redacted]	42	間質性肺疾患	42		あり	3	あり	投与中止	未回復
	[redacted]	日本人	女	8[redacted]	21	肺臓炎	22		あり	3	あり	投与中止	軽快

事象名：MedDRA/J ver. 18.0、AE：有害事象、CTCAE：有害事象共通用語規準、NA：該当せず

[a] AE 発現日は、投与開始日を 1 日目として起算

[b] 治験担当医師の判断

[redacted]

2.7.4.7.19　投与中止に至った有害事象発現例一覧表 (AURA 試験の Cytology コホート)

表 116　投与中止に至った有害事象発現例一覧表 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の Cytology コホート)

投与群	症例番号	民族	性別	年齢(歳)	投与期間(日)	有害事象(基本語)	AE 発現日(日)[a]	AE 持続期間(日)	因果関係[b]	CTCAE grade	重篤	処置	転帰
80mg 群 (T790M 不明)	[redacted]	日本人	男	6[redacted]	85	肺臓炎	85		あり	1	なし	投与中止	未回復
	[redacted]	日本人	女	4[redacted]	130	肺臓炎	131		あり	3	あり	投与中止	軽快
	[redacted]	日本人	女	6[redacted]	42	間質性肺疾患	42		あり	3	あり	投与中止	未回復
	[redacted]	日本人	女	8[redacted]	21	肺臓炎	22		あり	3	あり	投与中止	軽快

事象名：MedDRA/J ver. 18.0、AE：有害事象、CTCAE：有害事象共通用語規準、NA：該当せず

[a] AE 発現日は、投与開始日を 1 日目として起算

[b] 治験担当医師の判断

[redacted]

2.7.4.7.20　CTCAE Grade 別の有害事象 (AURA 試験の Cytology コホート)

表 117　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の Cytology コホート)

	例数 (%) Cytology コホート (28 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上
有害事象	25 (89.3)	11 (39.3)
胃腸障害	18 (64.3)	0
下痢	9 (32.1)	0
口内炎	5 (17.9)	0
悪心	3 (10.7)	0
便秘	2 (7.1)	0
口唇炎	1 (3.6)	0
口内乾燥	1 (3.6)	0
舌炎	1 (3.6)	0
嘔吐	1 (3.6)	0
軟便	1 (3.6)	0
皮膚および皮下組織障害	18 (64.3)	0
皮膚乾燥	8 (28.6)	0
そう痒症	3 (10.7)	0

表 117　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の Cytology コホート)

	例数 (%) Cytology コホート (28 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上
発疹	3 (10.7)	0
ざ瘡様皮膚炎	2 (7.1)	0
湿疹	2 (7.1)	0
紅斑	2 (7.1)	0
ざ瘡	1 (3.6)	0
皮膚炎	1 (3.6)	0
接触性皮膚炎	1 (3.6)	0
剥脱性皮膚炎	1 (3.6)	0
毛質異常	1 (3.6)	0
爪の障害	1 (3.6)	0
斑状皮疹	1 (3.6)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (3.6)	0
丘疹性皮疹	1 (3.6)	0
皮膚剥脱	1 (3.6)	0
皮膚亀裂	1 (3.6)	0
爪破損	1 (3.6)	0
感染症および寄生虫症	14 (50.0)	0
爪囲炎	8 (28.6)	0

表 117　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の Cytology コホート)

	例数 (%) Cytology コホート (28 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上
鼻咽頭炎	2 (7.1)	0
咽頭炎	2 (7.1)	0
上気道感染	2 (7.1)	0
口腔ヘルペス	2 (7.1)	0
気管支炎	1 (3.6)	0
膀胱炎	1 (3.6)	0
胃腸炎	1 (3.6)	0
歯肉炎	1 (3.6)	0
帯状疱疹	1 (3.6)	0
口腔カンジダ症	1 (3.6)	0
歯周炎	1 (3.6)	0
肺炎	1 (3.6)	0
尿路感染	1 (3.6)	0
細菌性肺炎	1 (3.6)	0
爪感染	1 (3.6)	0
気道感染	1 (3.6)	0
血液およびリンパ系障害	10 (35.7)	4 (14.3)
貧血	5 (17.9)	0

表 117　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の Cytology コホート)

	例数 (%) Cytology コホート (28 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上
好中球減少症	4 (14.3)	2 (7.1)
白血球減少症	3 (10.7)	1 (3.6)
リンパ球減少症	2 (7.1)	2 (7.1)
血小板減少症	2 (7.1)	0
鉄欠乏性貧血	1 (3.6)	1 (3.6)
臨床検査	10 (35.7)	4 (14.3)
好中球数減少	6 (21.4)	2 (7.1)
白血球数減少	5 (17.9)	2 (7.1)
心電図ＱＴ延長	3 (10.7)	0
血小板数減少	3 (10.7)	1 (3.6)
リンパ球数減少	2 (7.1)	2 (7.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (3.6)	0
血中クレアチニン増加	1 (3.6)	0
好酸球数増加	1 (3.6)	0
体重減少	1 (3.6)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (21.4)	4 (14.3)
肺臓炎	3 (10.7)	2 (7.1)
間質性肺疾患	1 (3.6)	1 (3.6)

表 117　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の Cytology コホート)

	例数 (%) Cytology コホート (28 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上
肺塞栓症	1 (3.6)	1 (3.6)
上気道の炎症	1 (3.6)	0
代謝および栄養障害	4 (14.3)	0
高カリウム血症	2 (7.1)	0
低アルブミン血症	1 (3.6)	0
食欲減退	1 (3.6)	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (14.3)	1 (3.6)
筋骨格痛	2 (7.1)	0
関節痛	1 (3.6)	0
背部痛	1 (3.6)	1 (3.6)
眼障害	3 (10.7)	0
眼乾燥	1 (3.6)	0
眼脂	1 (3.6)	0
睫毛乱生	1 (3.6)	0
神経系障害	3 (10.7)	0
アカシジア	1 (3.6)	0
味覚異常	1 (3.6)	0
下肢静止不能症候群	1 (3.6)	0

表 117　CTCAE Grade 別の有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の Cytology コホート)

	例数 (%) Cytology コホート (28 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (7.1)	0
倦怠感	1 (3.6)	0
発熱	1 (3.6)	0
精神障害	2 (7.1)	0
不安	1 (3.6)	0
睡眠障害	1 (3.6)	0
肝胆道系障害	1 (3.6)	1 (3.6)
肝機能異常	1 (3.6)	1 (3.6)
腎および尿路障害	1 (3.6)	0
蛋白尿	1 (3.6)	0

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

2.7.4.7.21　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (AURA 試験の Cytology コホート)

表 118　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の Cytology コホート)

	例数 (%)	
	Cytology コホート	
	(28 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上
有害事象	25 (89.3)	11 (39.3)
胃腸障害	18 (64.3)	0
下痢	9 (32.1)	0
口内炎	5 (17.9)	0
悪心	3 (10.7)	0
皮膚および皮下組織障害	18 (64.3)	0
皮膚乾燥	8 (28.6)	0
そう痒症	3 (10.7)	0
発疹	3 (10.7)	0
感染症および寄生虫症	14 (50.0)	0
爪囲炎	8 (28.6)	0
血液およびリンパ系障害	10 (35.7)	4 (14.3)
貧血	5 (17.9)	0
好中球減少症	4 (14.3)	2 (7.1)

表 118　CTCAE Grade 別の主な有害事象 (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の Cytology コホート)

	例数 (%) Cytology コホート (28 例)	
器官別大分類 / 基本語	全 Grade	Grade3 以上
白血球減少症	3 (10.7)	1 (3.6)
臨床検査	10 (35.7)	4 (14.3)
好中球数減少	6 (21.4)	2 (7.1)
白血球数減少	5 (17.9)	2 (7.1)
心電図ＱＴ延長	3 (10.7)	0
血小板数減少	3 (10.7)	1 (3.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (21.4)	4 (14.3)
肺臓炎	3 (10.7)	2 (7.1)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

2.7.4.7.22　　因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (AURA 試験の Cytology コホート)

表 119　因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の Cytology コホート)

基本語	例数 (%) Cytology コホート (28 例)
因果関係が否定できない有害事象	24 (85.7)
下痢	8 (28.6)
爪囲炎	8 (28.6)
皮膚乾燥	7 (25.0)
貧血	5 (17.9)
好中球数減少	5 (17.9)
口内炎	5 (17.9)
白血球数減少	5 (17.9)
血小板数減少	3 (10.7)
肺臓炎	3 (10.7)
そう痒症	3 (10.7)
発疹	3 (10.7)
ざ瘡様皮膚炎	2 (7.1)
湿疹	2 (7.1)
心電図ＱＴ延長	2 (7.1)

表 119　因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の Cytology コホート)

基本語	例数 (%) Cytology コホート (28 例)
紅斑	2 (7.1)
白血球減少症	2 (7.1)
好中球減少症	2 (7.1)
血小板減少症	2 (7.1)
ざ瘡	1 (3.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (3.6)
血中クレアチニン増加	1 (3.6)
気管支炎	1 (3.6)
口唇炎	1 (3.6)
便秘	1 (3.6)
皮膚炎	1 (3.6)
剥脱性皮膚炎	1 (3.6)
眼乾燥	1 (3.6)
口内乾燥	1 (3.6)
味覚異常	1 (3.6)
好酸球数増加	1 (3.6)
眼脂	1 (3.6)
歯肉炎	1 (3.6)
舌炎	1 (3.6)

表 119　因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の Cytology コホート)

基本語	例数 (%) Cytology コホート (28 例)
毛質異常	1 (3.6)
肝機能異常	1 (3.6)
高カリウム血症	1 (3.6)
間質性肺疾患	1 (3.6)
リンパ球数減少	1 (3.6)
倦怠感	1 (3.6)
爪の障害	1 (3.6)
鼻咽頭炎	1 (3.6)
悪心	1 (3.6)
蛋白尿	1 (3.6)
発熱	1 (3.6)
斑状皮疹	1 (3.6)
斑状丘疹状皮疹	1 (3.6)
丘疹性皮疹	1 (3.6)
皮膚亀裂	1 (3.6)
上気道感染	1 (3.6)
尿路感染	1 (3.6)
爪破損	1 (3.6)
爪感染	1 (3.6)

表 119　因果関係が否定できない有害事象 (基本語別集計) (安全性解析対象集団) (日本人集団, AURA 試験の Cytology コホート)

基本語	例数 (%) Cytology コホート (28 例)
食欲減退	1 (3.6)
口腔ヘルペス	1 (3.6)
軟便	1 (3.6)

MedDRA/J ver 18.0

[redacted]

2.7.5 参考文献
タグリッソ®錠

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

参考文献

Ades et al 2014
Ades F, Zardavas D, Pinto AC, Criscitiello C, Aftimos P, de Azambuja E. Cardiotoxicity of Systemic Agents used in Breast Cancer. The Breast 2014;23:317-328

Akinosoglou et al 2013
Akinosoglou KS1, Karkoulias K, Marangos M. Infectious complications in patients with lung cancer. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013; 17(1): 8-18.

Alarcón et al 1997
Alarcón GS, Kremer JM, Macaluso M, Weinblatt ME, Cannon GW, Palmer WR, et al. Risk Factors for Methotrexate-Induced Lung Injury in Patients with Rheumatoid Arthritis. A Multicenter, Case-Control Study. Ann Intern Med 1997; 127: 356-364.

Azuma and Kudoh 2007
Azuma A and Kudoh S. High Prevalence of Drug-induced Pneumonia in Japan. JMAJ 2007; 50(5): 405–11.

Basch et al 2009
Basch E, Jia X, Heller G, Barz A, Sit L, Fruscione M, et al.　Adverse symptom event reporting by patients vs clinicians: relationship with clinical outcomes. J Natl Cancer Inst 2009; 101(23): 1624-32.

Basch et al 2014
Basch E, Reeve BB, Mitchell SA, Clauser SB, Minasian LM, Dueck AC, et al.　Development of the National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). JNCI 2014; 106(9): dju244.

Baselga et al 2002
Baselga J, Rischin D, Ranson M, Calvert H, Raymond E, Kieback DG, et al. Phase I Safety, Pharmacokinetic, and Pharmacodynamic Trial of ZD1839, a Selective Oral Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients With Five Selected Solid Tumor Types. J Clinical Oncol 2002; 20(21): 4292-302.

Blumenthal et al 2015
Blumenthal GM, Karuri SW, Zhang H, Zhang L, Khozin S, Kazandijian D, et al. Overall response rate, progression-free survival, and overall survival with targeted and standard therapies in advanced non-small-cell lung cancer: A US Food and Drug Administration trial level and patient-analyses. J Clin Oncol 2015; 33: 1-8.

Camus P et al 2004
Camus P, Bonniaud P, Fanton A, Camus C, Baudaun N, Foucher P. Drug-induced and iatrogenic infiltrative lung disease. Clin Chest Med 2004; 25: 479-519.

Chaft et al 2011
Chaft JE, Oxnard GR, Sima CS, et al.　Disease flare after Tyrosine Kinase Inhibitor discontinuation in patients with EGFR-Mutant Lung Cancer and acquired resistance to Erlotinib or Gefitinib: Implications for

Clinical Trial Design. Clin Cancer Res 2011; 17: 6298-6303.
http://clincancerres.aacrjournals.org/content/17/19/6298.full.pdf+html

Cymbalta SPC
https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/15694

Dearden et al 2014
Dearden SP, Brown H, Cole R, Jenkins S. EGFR T790M mutation testing with a phase I study with AZD9291. 2014 ASCO Annual Meeting. J Clin Oncol 2014; 32 (suppl;abstr e19051).

de Boer et al 2011
de Boer RH, Arrieta Ó, Yang CH, Gottfried M, Chan V, Raats J, et al. Vandetanib plus pemetrexed for the second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a randomized, double-blind phase III trial. J Clin Oncol 2011; 29(8): 1067-74.

Diczfalusy et al 2009
Diczfalusy U, Kanebratt KP, Bredberg E, Andersson TB, Böttiger Y, Bertilsson L. 4β-Hydroxycholesterol as an endogenous marker for CYP3A4/5 activity. Stability and half-life of elimination after induction with rifampicin. Br J Clin Pharmacol 2009; 67: 38-43.

Douillard et al 2014
Douillard JY, Ostoros G, Cobo M, Ciuleanu T, McCormack R, Webster A, et al. First-line gefitinib in Caucasian EGFR mutation-positive NSCLC patients: a phase-IV, open-label, single-arm study. Br J Cancer 2014 Jan 7; 110(1): 55-62.

Ellis et al 2014
Ellis PM, Shepherd FA, Millward M, Perrone F, Seymour L, Liu G, et al. Dacomitinib compared with placebo in pretreated patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NCIC CTG BR.26): a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2014; 15: 1379-88.

EMA 2012
EMA 2012 Guideline on the investigation of drug interactions (CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr.*) 2012.

Erlotinib SPC
https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/16781

Everds et al 2013
Everds NE, Snyder PW, Bailey KL, Bolon B, Creasy DM, Foley GL, et al. Interpreting Stress Responses during Routine Toxicity Studies: A Review of the Biology, Impact, and Assessment. Toxicologic Pathology 2013; 41: 560-614.

Ewer et al 2014
Ewer MS, Patel K, O'Brien D and Lorence RM. Cardiac safety of afatinib: review of clinical trial data. J Clin Oncol 2014; 32 (suppl abstr e19037)

Ewer and O'Shaughnessy 2007
Ewer M, O'Shaughnessy JA. Cardiac Toxicity of Trastuzumab-related regimens in HER2-Overexpressing Breast Cancer. Clinical Breast Cancer 2007; 7(8): 600-607.

FDA 2000
Guidance for industry - waiver of in vivo Bioavailability and Bioequivalence studies for Immediate-Release solid oral dosage forms based on a Biopharmaceutics Classification System, FDA CDER, 2000

FDA 2012
FDA Guidance for Drug Interaction Studies – Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labelling Recommendations (US. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER); draft guidance, February 2012. Available from URL: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm292362.pdf

Fossella et al 2000
Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. J Clin Oncol 2000; 18(12): 2354-62.

Friberg et al 2002
Friberg L, Henningsson A, Maas H, Nguyen L, O'Karlsson M. Model of chemotherapy-induced myelosuppression with parameter consistency across drugs. Clin Oncol 2002:(20):4713-4721. by American Society of Clinical Oncology.

Fukuoka et al 2011
Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, Sriuranpong V, et al. Sriuranpong V, Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-Line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non–small-cell lung cancer in Asia (IPASS). J Clin Oncol 2011; 29: 2866-74.

Gefitinib SPC
https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/22104

Goldberg et al 2012
Goldberg SB, Oxnard GR, Digumarthy S, Muzikansky A, Jackman DM, Lennes IT, et al. Chemotherapy with erlotinib or chemotherapy alone in advanced NSCLC with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKI). J Clin Oncol 2012; 30(suppl;abstr 7524).

Gridelli et al 2012
Gridelli C, Ciardiello F, Gallo C, Feld R, Butts C, Gebbia V, et al. First-line erlotinib followed by second-line cisplatin-gemcitabine chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer:The TORCH Randomized Trial. J Clin Oncol 2012; 30: 3002-11.

Hanna et al 2004
Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, DeMarinis F, von Pawel J, et al. Randomised phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol 2004; 22: 1589-97.

Hata et al 2011
Hata A, Katakami N, Yoshioka H, Fujita S, Kunimasa K, Nanjo S, et al. Erlotinib after gefitinib failure in relapsed non-small cell lung cancer: clinical benefit with optimal patient selection. Lung Cancer 2011; 74: 268-73.

Herbst et al 2010
Herbst RS, Sun Y, Eberhardt WE, Germonpré P, Saijo N, Zhou C, et al. Vandetanib plus docetaxel versus docetaxel as second-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer (ZODIAC): a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2010; 11(7): 619-26.

Hidalgo and Bloedow 2003
Hidalgo M, Bloedow D. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Maximizing the Clinical Potential of Erlotinib (Tarceva). Seminars in Oncology 2003; 30(3): 25-33.

ICH E14
ICH E14 The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs; Section 2.2.4: Interpretation of the “Thorough QT/QTc Study’
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E14/E14_Guideline.pdf

ICH M4E [R1] 2002
ICH M4E [R1], The common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use; Efficacy M4E[R1] (2002).
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4__R1__Efficacy/M4E__R1_.pdf

ICH-S9 2009
ICHS9 Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals. (October 2009)
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S9/Step4/S9_Step4_Guideline.pdf

Jackman et al 2010
Jackman D, Pao W, Riely GJ, Engelman JA, Kris MG, Jänne PA, et al. Clinical definition of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2010; 28(2): 357-60.

Janjigian et al 2014
Janjigian YY, Smit EF, Groen HJ, Horn L, Gettinger S, Camidge DR, et al. Dual inhibition of EGFR with afatinib and cetuximab in kinase inhibitor-resistant EGFR-mutant lung cancer with and without T790M mutations. Cancer Discov 2014; 4(9): 1036-45.

Jantratid et al 2008
Jantratid E, Janssen N, Reppas C, Dressman J. B. Dissolution media simulating conditions in the proximal human gastrointestinal tract: an update. Pharm. Res 2008; 25 (7): 1663–1676.

Kawaguchi et al 2014
Kawaguchi T, Ando M, Asami K, Okano Y, Fukuda M, Nakagawa H, et al. Randomized phase III trial of erlotinib versus docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). J Clin Oncol 2014; 32(18): 1902-8.

Kim et al 2008
Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu Y-L, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. Lancet 2008; 372: 1809–18.

Kim et al 2013
Kim ES, Neubauer M, Cohn A, Schwartzberg L, Garbo L, Caton J, et al. Docetaxel or pemetrexed with or without cetuximab in recurrent or progressive non-small-cell lung cancer after platinum-based therapy: a phase 3, open-label, randomised trial. Lancet Oncol 2013; 14(13): 1326-36.

Kudoh et al 2008
Kudoh S, Kato H, Nishiwaki Y, Fukuoka M, Nakata K, Ichinose Y, et al. Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: a cohort and nested case-control study. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177(12): 1348-57.

Maemondo et al 2010
Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med 2010; 362(25): 2380-8.

Melosky & Hirsh 2014
Melosky B, Hirsh V. Management of common toxicities in metastatic NSCLC related to anti-lung cancer therapies with EGFR-TKIs. Frontiers in Oncology 2014; 4: 238.

MHLW 2014
「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）」厚生労働省医薬食品局審査管理課（平成 26 年 7 月 8 日）

Miller et al 2012
Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, Chen Y-M, Park K, Kim S-W, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. Lancet Oncol 2012; 13: 528-38.

Mitsudomi et al 2010
Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2010 Feb; 11(2): 121-28.

Mok et al 2014
Mok TS, Wu Y, Nakagawa K, Kim S, Yang J, Anh M, et al. Gefitinib/chemotherapy vs chemotherapy in epidermal growth factor receptor(EGFR) mutation-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC) after progression on first-line gefitinib: the phase III, randomised IMPRESS study. ESMO 2014, Madrid; Abstract LBA2_PR.

Nichols et al 2012
Nichols L, Saunders R, Knollmann FD. Causes of death of patients with lung cancer. Arch Pathol Lab Med 2012; 136(12): 1552-7. doi: 10.5858/arpa.2011-0521-OA

Oxnard et al 2011
Oxnard GR, Arcila ME, Sima CS, Riely GJ, Chmielecki J, Kris MG, et al. Acquired Resistance to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in EGFR-Mutant Lung Cancer: Distinct Natural History of Patients with Tumors Harboring the T790M Mutation. Clin Cancer Res 2011; 17: 1616-22.

Patrick et al 2011a
Patrick DL, Burke LB, Gwaltney CJ, Leidy NK, Martin ML, Molsen L, et al. Establishing and reporting the evidence in newly developed patient-reported outcomes (PRO) instruments for Medical Product Evaluation: ISPOR PRO Good Research Practices Task Force. Part I: Eliciting concepts for a new PRO instrument. Value Health 2011a; 14(8): 967-977.

Patrick et al 2011b
Patrick DL, Burke LB, Gwaltney CJ, Leidy NK, Martin ML, Molsen L, et al. Establishing and reporting the evidence in newly developed patient-reported outcomes (PRO) instruments for Medical Product Evaluation: ISPOR PRO Good Research Practices Task Force. Part II: Assessing respondent understanding. Value Health 2011b; 14(8): 978-988.

Pazdur 2008
Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. The Oncologist 2008; 13: 19-21.

Pearse 2006
Pearse G. Histopathology of the Thymus. Toxicologic Pathology 2006; 34: 515-547.

Perez et al 2008
Perez EA, Koehler M, Byrne J, Preston AJ, Rappold E, Ewer M. Cardiac safety of Lapatinib: Pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials. Mayo Clinic Proceedings 2008;83(6):679-686

Riely et al 2007
Riely GJ, Kris MG, Zhao B, Akhurst T, Milton DT, Moore E, et al. Prospective Assessment of Discontinuation and Reinitiation of Erlotinib or Gefitinib in Patients with Acquired Resistance to Erlotinib or Gefitinib Followed by the Addition of Everolimus. Clin Cancer Res 2007; 13: 5150-55.

Rosell et al 2012
Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2012 Mar; 13(3): 239-46.

Sequist et al 2013
Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. J Clin Oncol 2013; 31(27): 3327-34.

Shepherd et al 2000
Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. J Clin Oncol 2000; 18(10): 2095-103.

Shepherd et al 2005
Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2005; 353: 123-32.

Spraggs et al 2013
Spraggs, Xu, Hunt. Genetic characterization to improve interpretation and clinical management of hepatotoxicity caused by tyrosine kinase inhibitors. Pharmacogenomics 2013; 14(5): 541-554.

Thatcher et al 2005
Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, von Pawel J, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-smallcell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). Lancet 2005; 366: 1527-37.

Wang et al 2012
Wang F, Guo G-F, Qiu H-J, He W-Z, Zhou F-F, Chen X-X, et al. Initial progression-free survival after non-first line TKIs therapy potentially guides immediate treatment after its failure in advanced non-small cell lung cancer. Cancer Biol Med 2012; 9: 38-43.

Wood et al 2011
Wood D, Buttar D, Cumming J, Davis A, Norinder U, Rodgers S. Automated QSAR with a Hierarchy of Global and Local Models. Mol. Inf 2011, 30: 960-972.

Wu et al 2010
Wu J-Y, Shih J-Y, Yang C-H, Chen K-Y, Ho C-C, Yu C-J, et al. Second-line treatments after first-line gefitinib therapy in advanced non small cell lung cancer. Int J Cancer 2012; 126: 247-55.

Wu et al 2014
Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2014; 15(2): 213-22.

Yang et al 2015
Yang JC, Wu YL, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. Lancet Oncol 2015; 16: 141-51.

Yano et al 2003
Yano S, Kondo K, Yamaguchi M, Richmond G, Hutchison M, Wakeling A, et al. Distribution and function of EGFR in human tissue and the effect of EGFR tyrosine kinase inhibition. Anticancer Res 2003; 23: 3639-50.

Yu et al 2013
Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, Sima CS, Zakowski MF, Pao W, et al. Analysis of Tumor Specimens at the Time of Acquired Resistance to EGFR-TKI Therapy in 155 Patients with EGFR-Mutant Lung Cancers. Clin Cancer Res 2013; 19: 2240-7.

Zhou et al 2011
Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol 2011; 12(8): 735-42.

Zhou et al 2012
Zhou C, Wu YL, Liu X, Wang C, Chen G, Feng JF, et al. Overall survival (OS) results from OPTIMAL (CTONG0802), a phase III trial of erlotinib (E) versus carboplatin plus gemcitabine (GC) as first-line treatment for Chinese patients with EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 2012; 30 (suppl; abstr 7520).

Zięba et al 2003
Zięba M, Baranowska A, Krawczyk M, Noweta K, Grzelewska-Rzymowska I, Kwiatkowska S. Pneumonia as a cause of death in patients with lung cancer. Radiol Oncol 2003; 37(3): 167-74.

2.7.6 個々の試験のまとめ
タグリッソ®錠

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次　　頁

目次 2
略語及び専門用語一覧表 21
2.7.6.1 臨床試験の一覧 23
2.7.6.2 個々の試験の概要 31
2.7.6.2.1 進行非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 I/II 相試験の第 I 相パート（AURA 試験、試験 D5160C00001） 31
2.7.6.2.1.1 試験方法 31
2.7.6.2.1.2 試験成績 45
2.7.6.2.1.2.1 被験者の内訳 45
2.7.6.2.1.2.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性 47
2.7.6.2.1.2.2.1 二次治療以降の AZD9291 カプセル群 47
2.7.6.2.1.2.2.2 AZD9291 錠剤群 47
2.7.6.2.1.2.2.3 一次治療の AZD9291 カプセル群 48
2.7.6.2.1.2.3 有効性の結果 48
2.7.6.2.1.2.3.1 用量漸増期 48
2.7.6.2.1.2.3.2 用量拡大期 49
2.7.6.2.1.2.3.2.1 二次治療以降の AZD9291 カプセル群（EGFR T790M 変異陽性） 49
2.7.6.2.1.2.3.2.2 二次治療以降の AZD9291 カプセル群（EGFR T790M 変異陰性） 52
2.7.6.2.1.2.3.2.3 二次治療以降の AZD9291 カプセル群（EGFR T790M 変異不明） 54
2.7.6.2.1.2.3.2.4 一次治療の AZD9291 カプセル群 55
2.7.6.2.1.2.4 薬物動態の結果 56
2.7.6.2.1.2.4.1 単回投与時の血漿中薬物動態 56
2.7.6.2.1.2.4.2 反復投与時の血漿中薬物動態 57
2.7.6.2.1.2.4.3 用量比例性 60
2.7.6.2.1.2.4.4 AZD9291 の曝露量における製剤（カプセル剤及び錠剤）間比較 60
2.7.6.2.1.2.5 安全性の結果 61
2.7.6.2.1.2.5.1 曝露状況 61
2.7.6.2.1.2.5.2 有害事象 63
2.7.6.2.1.2.5.2.1 有害事象の分類 63
2.7.6.2.1.2.5.2.2 Grade 3 以上の有害事象 71
2.7.6.2.1.2.5.2.3 死亡 71
2.7.6.2.1.2.5.2.4 重篤な有害事象 73

2.7.6.2.1.2.5.2.5　治験薬の投与中止に至った有害事象 73
2.7.6.2.1.2.5.2.6　注目すべき有害事象 74
2.7.6.2.1.2.5.2.7　その他の重要な有害事象 76
2.7.6.2.1.2.5.3　臨床検査値 77
2.7.6.2.1.2.5.3.1　血液学検査 77
2.7.6.2.1.2.5.3.2　血液生化学検査 77
2.7.6.2.1.2.5.3.3　尿検査 78
2.7.6.2.1.2.5.4　バイタルサイン、心電図、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目 78
2.7.6.2.1.2.5.4.1　バイタルサイン 78
2.7.6.2.1.2.5.4.2　心電図 78
2.7.6.2.1.2.6　結論 79
2.7.6.2.2　進行非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 I/II 相試験の第 II 相パート（AURA 試験、試験 D5160C00001） 80
2.7.6.2.2.1　試験方法 80
2.7.6.2.2.2　試験成績 83
2.7.6.2.2.2.1　被験者の内訳 83
2.7.6.2.2.2.2　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性 85
2.7.6.2.2.2.3　有効性の結果 86
2.7.6.2.2.2.3.1　主要評価項目：客観的奏効率 86
2.7.6.2.2.2.3.2　副次的評価項目 87
2.7.6.2.2.2.3.2.1　奏効期間及び奏効までの期間 87
2.7.6.2.2.2.3.2.2　病勢コントロール率 88
2.7.6.2.2.2.3.2.3　腫瘍サイズの変化 89
2.7.6.2.2.2.3.2.4　無増悪生存期間（PFS） 89
2.7.6.2.2.2.3.2.5　全生存期間（OS） 89
2.7.6.2.2.2.4　薬物動態の結果 90
2.7.6.2.2.2.5　安全性の結果 91
2.7.6.2.2.2.5.1　曝露状況 91
2.7.6.2.2.2.5.2　有害事象 92
2.7.6.2.2.2.5.2.1　有害事象の分類 92
2.7.6.2.2.2.5.2.2　Grade 3 以上の有害事象 94
2.7.6.2.2.2.5.2.3　治験薬との因果関係が否定できない有害事象 96
2.7.6.2.2.2.5.2.4　死亡 96
2.7.6.2.2.2.5.2.5　重篤な有害事象 97
2.7.6.2.2.2.5.2.6　治験薬の投与中止に至った有害事象 98
2.7.6.2.2.2.5.2.7　注目すべき有害事象 98
2.7.6.2.2.2.5.2.8　その他の重要な有害事象 100

2.7.6.2.2.2.5.3　臨床検査値 100
2.7.6.2.2.2.5.3.1　血液学検査 100
2.7.6.2.2.2.5.3.2　血液生化学検査 101
2.7.6.2.2.2.5.3.3　尿検査 102
2.7.6.2.2.2.5.4　バイタルサイン、心電図、身体所見及び安全性に関する他の観察項目 102
2.7.6.2.2.2.5.4.1　バイタルサイン 102
2.7.6.2.2.2.5.4.2　心電図 102
2.7.6.2.2.2.6　結論 102
2.7.6.2.3　局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 II 相試験（AURA2 試験、試験 D5160C00002） 103
2.7.6.2.3.1　試験方法 103
2.7.6.2.3.2　試験成績 115
2.7.6.2.3.2.1　被験者の内訳 115
2.7.6.2.3.2.2　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性 117
2.7.6.2.3.2.3　有効性の結果 118
2.7.6.2.3.2.3.1　主要評価項目：客観的奏効率 118
2.7.6.2.3.2.3.2　副次的評価項目 119
2.7.6.2.3.2.3.2.1　奏効期間及び奏効までの期間 119
2.7.6.2.3.2.3.2.2　病勢コントロール率 120
2.7.6.2.3.2.3.2.3　腫瘍サイズの変化 120
2.7.6.2.3.2.3.2.4　無増悪生存期間（PFS） 121
2.7.6.2.3.2.3.2.5　全生存期間（OS） 121
2.7.6.2.3.2.4　薬物動態の結果 121
2.7.6.2.3.2.4.1　単回投与時の血漿中薬物動態 121
2.7.6.2.3.2.4.2　反復投与時の血漿中薬物動態 122
2.7.6.2.3.2.5　安全性の結果 124
2.7.6.2.3.2.5.1　曝露状況 124
2.7.6.2.3.2.5.2　有害事象 125
2.7.6.2.3.2.5.2.1　有害事象の分類 125
2.7.6.2.3.2.5.2.2　Grade 3 以上の有害事象 127
2.7.6.2.3.2.5.2.3　治験薬との因果関係が否定できない有害事象 128
2.7.6.2.3.2.5.2.4　死亡 128
2.7.6.2.3.2.5.2.5　重篤な有害事象 129
2.7.6.2.3.2.5.2.6　治験薬の投与中止に至った有害事象 129
2.7.6.2.3.2.5.2.7　注目すべき有害事象 130
2.7.6.2.3.2.5.2.8　その他の重要な有害事象 132
2.7.6.2.3.2.5.3　臨床検査値 132

2.7.6.2.3.2.5.3.1 血液学検査 132
2.7.6.2.3.2.5.3.2 血液生化学検査 133
2.7.6.2.3.2.5.3.3 尿検査 134
2.7.6.2.3.2.5.4 バイタルサイン、心電図、身体所見及び安全性に関する他の観察項目 134
2.7.6.2.3.2.5.4.1 バイタルサイン 134
2.7.6.2.3.2.5.4.2 心電図 134
2.7.6.2.3.2.6 結論 134
2.7.6.2.4 3 種の異なる経口製剤間での相対バイオアベイラビリティ及び食事の影響を評価する試験［海外試験］（試験 D5160C00005） 135
2.7.6.2.4.1 試験方法 135
2.7.6.2.4.2 試験成績 137
2.7.6.2.4.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 137
2.7.6.2.4.2.2 薬物動態の結果 139
2.7.6.2.4.2.2.1 3 種の異なる経口製剤間での相対バイオアベイラビリティ（パート A） 139
2.7.6.2.4.2.2.2 食事の影響（パート B） 148
2.7.6.2.4.2.3 安全性の結果 157
2.7.6.2.4.2.4 結論 158
2.7.6.2.5 オメプラゾールとの薬物相互作用試験［海外試験］（試験 D5160C00010） 160
2.7.6.2.5.1 試験方法 160
2.7.6.2.5.2 試験成績 162
2.7.6.2.5.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 162
2.7.6.2.5.2.2 薬物動態の結果 164
2.7.6.2.5.2.3 安全性の結果 174
2.7.6.2.5.2.4 結論 179
2.7.6.2.6 [^{14}C]-AZD9291 を投与したときの薬物動態［海外試験］（試験 D5160C00011） 180
2.7.6.2.6.1 試験方法 180
2.7.6.2.6.2 試験成績 182
2.7.6.2.6.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 182
2.7.6.2.6.2.2 薬物動態の結果 184
2.7.6.2.6.2.2.1 放射能の尿及び糞便中排泄率 184
2.7.6.2.6.2.2.2 AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の血漿中濃度並びに血漿中及び全血中放射能濃度 186

2.7.6.2.6.2.2.3 尿中 AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 濃度から算出した薬物動態パラメータ 192
2.7.6.2.6.2.3 安全性の結果 192
2.7.6.2.6.2.4 結論 194
2.7.6.2.7 非小細胞肺癌患者を対象とした食事の影響を評価する試験［海外試験］（試験 D5160C00009） 196
2.7.6.2.7.1 試験方法 196
2.7.6.2.7.2 試験成績 199
2.7.6.2.7.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 199
2.7.6.2.7.2.2 薬物動態 201
2.7.6.2.7.2.2.1 AZD9291 201
2.7.6.2.7.2.2.1.1 AZD9291－薬物動態解析対象集団 201
2.7.6.2.7.2.2.1.2 AZD9291－追加解析対象集団 205
2.7.6.2.7.2.2.1.3 AZD9291－探索的解析対象集団 205
2.7.6.2.7.2.2.2 AZ5104 206
2.7.6.2.7.2.2.2.1 AZ5104－薬物動態解析対象集団 206
2.7.6.2.7.2.2.2.2 AZ5104－追加解析対象集団 209
2.7.6.2.7.2.2.2.3 AZ5104－探索的解析対象集団 209
2.7.6.2.7.2.2.3 AZ7550 209
2.7.6.2.7.2.2.3.1 AZ7550－薬物動態解析対象集団 209
2.7.6.2.7.2.2.3.2 AZ7550－追加解析対象集団 213
2.7.6.2.7.2.2.3.3 AZ7550－探索的解析対象集団 213
2.7.6.2.7.2.3 安全性 213
2.7.6.2.7.2.4 結論 217
2.7.6.2.8 イトラコナゾールとの薬物相互作用試験［海外試験］（試験 D5160C00012） 218
2.7.6.2.8.1 試験方法 218
2.7.6.2.8.2 試験成績 220
2.7.6.2.8.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 220
2.7.6.2.8.2.2 薬物動態 221
2.7.6.2.8.2.2.1 AZD9291 222
2.7.6.2.8.2.2.1.1 AZD9291－薬物動態解析対象集団 222
2.7.6.2.8.2.2.1.2 AZD9291－追加解析対象集団 226
2.7.6.2.8.2.2.1.3 AZD9291－探索的解析対象集団 227
2.7.6.2.8.2.2.2 AZ5104 及び AZ7550 227
2.7.6.2.8.2.2.2.1 AZ5104－薬物動態解析対象集団 227
2.7.6.2.8.2.2.2.2 AZ5104－追加解析対象集団 231
2.7.6.2.8.2.2.2.3 AZ5104－探索的解析対象集団 232

2.7.6.2.8.2.2.2.4 AZ7550－薬物動態解析対象集団 232
2.7.6.2.8.2.2.2.5 AZ7550－追加解析対象集団 232
2.7.6.2.8.2.2.2.6 AZ7550－探索的解析対象集団 236
2.7.6.2.8.2.2.3 イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾール 237
2.7.6.2.8.2.3 安全性 238
2.7.6.2.8.2.4 結論 242
2.7.6.2.9 リファンピシンとの薬物相互作用試験［海外試験］（試験D5160C00013） 243
2.7.6.2.9.1 試験方法 243
2.7.6.2.9.2 試験成績 246
2.7.6.2.9.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 246
2.7.6.2.9.2.2 薬物動態 248
2.7.6.2.9.2.2.1 AZD9291 248
2.7.6.2.9.2.2.2 AZ5104 256
2.7.6.2.9.2.2.3 AZ7550 264
2.7.6.2.9.2.2.4 リファンピシン 271
2.7.6.2.9.2.2.5 4β-水酸化コレステロール 271
2.7.6.2.9.2.3 安全性 271
2.7.6.2.9.2.4 結論 277
2.7.6.2.10 シンバスタチンとの薬物相互作用試験［海外試験］（試験D5160C00014） 279
2.7.6.2.10.1 試験方法 279
2.7.6.2.10.2 試験成績 282
2.7.6.2.10.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 282
2.7.6.2.10.2.2 薬物動態 284
2.7.6.2.10.2.2.1 シンバスタチン 284
2.7.6.2.10.2.2.2 オープンアシド体（シンバスタチン酸） 289
2.7.6.2.10.2.2.3 AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 294
2.7.6.2.10.2.2.4 4β-水酸化コレステロール 298
2.7.6.2.10.2.3 安全性 298
2.7.6.2.10.2.4 結論 302
2.7.6.2.11 ロスバスタチンとの薬物相互作用試験［海外試験］（試験D5160C00019） 304
2.7.6.2.11.1 試験方法 304
2.7.6.2.11.2 試験成績 307
2.7.6.2.11.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性 307
2.7.6.2.11.2.2 薬物動態 309

2.7.6.2.11.2.2.1　ロスバスタチン 309
2.7.6.2.11.2.2.2　AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 315
2.7.6.2.11.2.2.3　4β-水酸化コレステロール 319
2.7.6.2.11.2.3　安全性 320
2.7.6.2.11.2.4　結論 324

表目次

表 1　臨床試験の一覧 23
表 2　試験方法の概略（AURA 試験） 31
表 3　用量漸増期　スケジュール 37
表 4　治験スケジュール（用量漸増期）（AURA 試験の第 I 相パート） 41
表 5　治験スケジュール（用量拡大期及び Paired Biopsy コホート）（AURA 試験の第 I 相パート） 43
表 6　被験者の内訳（AURA 試験の第 I 相パート、用量漸増期） 45
表 7　被験者の内訳（AURA 試験の第 I 相パート、用量拡大期） 46
表 8　人口統計学的特性（AURA 試験の第 I 相パート、安全性解析対象集団、二次治療以降の AZD9291 カプセル群） 47
表 9　人口統計学的特性（AURA 試験の第 I 相パート、安全性解析対象集団、一次治療の AZD9291 カプセル群） 48
表 10　最良総合効果（AURA 試験の第 I 相パート、奏効解析対象集団、二次治療以降の AZD9291 カプセル群、用量漸増期） 49
表 11　客観的奏効率及び最良総合効果（AURA 試験の第 I 相パート、奏効解析対象集団、二次治療以降の AZD9291 カプセル群、EGFR T790M 変異陽性、用量拡大期） 50
表 12　客観的奏効率及び最良総合効果（AURA 試験の第 I 相パート、奏効解析対象集団、二次治療以降の AZD9291 カプセル群、EGFR T790M 変異陰性、用量拡大期） 53
表 13　客観的奏効率及び最良総合効果（AURA 試験の第 I 相パート、奏効解析対象集団、一次治療の AZD9291 カプセル群、用量拡大期） 55
表 14　AZD9291 を反復投与したとき（サイクル 2 の投与 1 日）の薬物動態パラメータ（AURA 試験の第 I 相パート、薬物動態解析対象集団、用量漸増期及び用量拡大期） 60
表 15　AZD9291 反復投与時（サイクル 2 の投与 1 日）の曝露量における製剤（カプセル剤及び錠剤）間比較（AURA 試験の第 I 相パート、薬物動態解析対象集団、用量漸増期及び用量拡大期） 61

表 16　治験薬の投与期間（AURA 試験の第 I 相パート、安全性解析対象集団、用量漸増期）.....61
表 17　治験薬の投与期間（AURA 試験の第 I 相パート、安全性解析対象集団、用量拡大期、二次治療以降の AZD9291 カプセル群）.....62
表 18　治験薬の投与期間（AURA 試験の第 I 相パート、安全性解析対象集団、用量拡大期、一次治療の AZD9291 カプセル群）.....63
表 19　有害事象の分類別発現例数（AURA 試験の第 I 相パート、安全性解析対象集団、用量漸増期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群及び錠剤群）.....65
表 20　有害事象の分類別発現例数（AURA 試験の第 I 相パート、安全性解析対象集団、用量拡大期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群）.....66
表 21　有害事象の分類別発現例数（AURA 試験の第 I 相パート、安全性解析対象集団、用量拡大期の一次治療の AZD9291 カプセル群）.....67
表 22　発現率 10%以上の有害事象（AURA 試験の第 I 相パート、安全性解析対象集団、用量漸増期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群）.....68
表 23　発現率 10%以上の有害事象（AURA 試験の第 I 相パート、安全性解析対象集団、用量拡大期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群）.....69
表 24　発現率 10%以上の有害事象（AURA 試験の第 I 相パート、安全性解析対象集団、用量拡大期の一次治療の AZD9291 カプセル群）.....70
表 25　死亡に至った有害事象（AURA 試験の第 I 相パート、安全性解析対象集団、用量拡大期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群）.....72
表 26　治験薬投与中の血液学検査値異常の Grade のベースラインから最大値までの変化（AURA 試験の第 I 相パート、安全性解析対象集団、用量拡大期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群）.....77
表 27　治験薬投与中の血液生化学検査値異常の Grade のベースラインから最大値までの変化（AURA 試験の第 I 相パート、安全性解析対象集団、用量拡大期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群）.....78
表 28　治験スケジュール（AURA 試験の第 II 相延長コホート）.....81
表 29　人口統計学的特性（AURA 試験の第 II 相延長コホート、FAS）.....85
表 30　中央判定による最良総合効果（AURA 試験の第 II 相延長コホート、奏効解析対象集団）.....86
表 31　客観的奏効率（AURA 試験の第 II 相延長コホート）.....86
表 32　中央判定による奏効期間及び奏効までの期間（AURA 試験の第 II 相延長コホート、奏効解析対象集団の奏効例）.....88
表 33　病勢コントロール率（AURA 試験の第 II 相延長コホート）.....88
表 34　治験薬の投与期間（AURA 試験の第 II 相延長コホート、FAS）.....91
表 35　有害事象の分類別発現例数（AURA 試験の第 II 相延長コホート、FAS）.....93

表 36　発現率 10%以上の有害事象（AURA 試験の第 II 相延長コホート、FAS）....94
表 37　2 例以上に発現した Grade 3 以上の有害事象（AURA 試験の第 II 相延長コホート、FAS）....95
表 38　死亡に至った有害事象（AURA 試験の第 II 相延長コホート）....97
表 39　治験薬の投与中止に至った有害事象（AURA 試験の第 II 相延長コホート）....98
表 40　血液学検査値異常の最大 Grade のベースラインからの変化（AURA 試験の第 II 相延長コホート、FAS）....101
表 41　血液生化学検査値異常の最大 Grade のベースラインからの変化（AURA 試験の第 II 相延長コホート、FAS）....101
表 42　試験方法の概略（AURA2 試験）....103
表 43　治験スケジュール（AURA2 試験）....110
表 44　人口統計学的特性（AURA2 試験、FAS）....117
表 45　中央判定による最良総合効果（AURA2 試験、奏効解析対象集団）....118
表 46　客観的奏効率（AURA2 試験）....118
表 47　中央判定による奏効期間及び奏効までの期間（AURA2 試験、奏効解析対象集団の奏効例）....120
表 48　病勢コントロール率（AURA2 試験）....120
表 49　治験薬の投与期間（AURA2 試験、FAS）....125
表 50　有害事象の分類別発現例数（AURA2 試験、FAS）....126
表 51　発現率 10%以上の有害事象（AURA2 試験、FAS）....127
表 52　2 例以上に発現した Grade 3 以上の有害事象（AURA2 試験、FAS）....128
表 53　死亡に至った有害事象（AURA2 試験）....129
表 54　治験薬の投与中止に至った有害事象（AURA2 試験）....130
表 55　血液学検査値異常の最大 Grade のベースラインからの変化（AURA2 試験、FAS）....133
表 56　血液生化学検査値異常の最大 Grade のベースラインからの変化（AURA2 試験、FAS）....133
表 57　試験方法の概略（試験 D5160C00005）....135
表 58　被験者の内訳（試験 D5160C00005、全体）....138
表 59　被験者の人口統計学的特性（試験 D5160C00005、全体）....139
表 60　3 種の異なる製剤を単回経口投与したときの AZD9291 の薬物動態パラメータ（試験 D5160C00005、パート A）....141
表 61　3 種の異なる製剤を単回経口投与したときの AZD9291 の薬物動態パラメータ（統計解析結果）（試験 D5160C00005、パート A）....142
表 62　3 種の異なる製剤を単回経口投与したときの AZ5104 の薬物動態パラメータ（試験 D5160C00005、パート A）....144

表 63　3 種の異なる製剤を単回経口投与したときの AZ5104 の薬物動態パラメータ（統計解析結果）（試験 D5160C00005、パート A）.....145
表 64　3 種の異なる製剤を単回経口投与したときの AZ7550 の薬物動態パラメータ（試験 D5160C00005、パート A）.....147
表 65　3 種の異なる製剤を単回経口投与したときの AZ7550 の薬物動態パラメータ（統計解析結果）（試験 D5160C00005、パート A）.....148
表 66　AZD9291（錠剤）を 20 mg の用量で空腹時及び食後に単回経口投与したときの AZD9291 の薬物動態パラメータ（試験 D5160C00005、パート B）.....150
表 67　AZD9291（錠剤）を 20 mg の用量で空腹時及び食後に単回経口投与したときの AZD9291 の薬物動態パラメータ（統計解析結果）（試験 D5160C00005、パート B）.....150
表 68　AZD9291（錠剤）を 20 mg の用量で空腹時及び食後に単回経口投与したときの AZ5104 の薬物動態パラメータ（試験 D5160C00005、パート B）.....153
表 69　AZD9291（錠剤）を 20 mg の用量で空腹時及び食後に単回経口投与したときの AZ5104 の薬物動態パラメータ（統計解析結果）（試験 D5160C00005、パート B）.....153
表 70　AZD9291（錠剤）を 20 mg の用量で空腹時及び食後に単回経口投与したときの AZ7550 の薬物動態パラメータ（試験 D5160C00005、パート B）.....156
表 71　AZD9291（錠剤）を 20 mg の用量で空腹時及び食後に単回経口投与したときの AZ7550 の薬物動態パラメータ（統計解析結果）（試験 D5160C00005、パート B）.....156
表 72　有害事象の発現例数（試験 D5160C00005、パート A、安全性解析対象集団）.....157
表 73　有害事象の発現例数（試験 D5160C00005、パート B、安全性解析対象集団）.....158
表 74　試験方法の概略（試験 D5160C00010）.....160
表 75　被験者の内訳（試験 D5160C00010）.....163
表 76　被験者の人口統計学的特性（試験 D5160C00010、安全性解析対象集団）.....164
表 77　AZD9291 単独投与及びオメプラゾールと併用投与したときの AZD9291 の薬物動態パラメータ（試験 D5160C00010、薬物動態解析対象集団）.....167
表 78　AZD9291 単独投与及びオメプラゾールと併用投与したときの AZD9291 の薬物動態パラメータ（統計解析結果）（試験 D5160C00010、薬物動態解析対象集団）.....168

表 79　AZD9291 単独投与及びオメプラゾールと併用投与したときの AZ5104 の薬物動態パラメータ（試験 D5160C00010、薬物動態解析対象集団）.....170
表 80　AZD9291 単独投与及びオメプラゾールと併用投与したときの AZ5104 の薬物動態パラメータ（統計解析結果）（試験 D5160C00010、薬物動態解析対象集団）.....171
表 81　AZD9291 単独投与及びオメプラゾールと併用投与したときの AZ7550 の薬物動態パラメータ（試験 D5160C00010、薬物動態解析対象集団）.....173
表 82　AZD9291 単独投与及びオメプラゾールと併用投与したときの AZ7550 の薬物動態パラメータ（統計解析結果）（試験 D5160C00010、薬物動態解析対象集団）.....174
表 83　有害事象の要約（試験 D5160C00010、安全性解析対象集団）.....176
表 84　器官別大分類及び基本語で 2 例以上発現した有害事象（試験 D5160C00010、安全性解析対象集団）.....177
表 85　重篤な有害事象の一覧（試験 D5160C00010、安全性解析対象集団）.....178
表 86　試験方法の概略（試験 D5160C00011）.....180
表 87　被験者の内訳（試験 D5160C00011）.....183
表 88　被験者の人口統計学的特性（試験 D5160C00011）.....183
表 89　[^{14}C]-AZD9291 を 20 mg の用量で単回経口投与したときの放射能の累積尿糞便中排泄量及び排泄率（試験 D5160C00011）.....186
表 90　血漿中 AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 濃度から算出した薬物動態パラメータ並びに血漿中及び全血中の放射能濃度から算出した薬物動態パラメータ（試験 D5160C00011）.....190
表 91　AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の腎クリアランス（試験 D5160C00011）.....192
表 92　AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の尿中累積排泄率（試験 D5160C00011）.....192
表 93　有害事象の発現例数（試験 D5160C00011、安全性解析対象集団）.....194
表 94　試験方法の概略（試験 D5160C00009）.....196
表 95　被験者の内訳（試験 D5160C00009、全体）.....199
表 96　被験者の人口統計学的特性（試験 D5160C00009、安全性解析対象集団）.....200
表 97　AZD9291 を空腹時あるいは食後に投与したときの AZD9291 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）.....203
表 98　AZD9291 の C_{max}、$AUC_{(0-72)}$及び t_{max} の統計解析結果（薬物動態解析対象集団）.....205
表 99　AZD9291 を空腹時あるいは食後に投与したときの AZ5104 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）.....207

表 100　AZ5104 の C_{max} 及び $AUC_{(0-72)}$の統計解析結果（薬物動態解析対象集団）.....209
表 101　AZD9291 を空腹時あるいは食後に投与したときの AZ7550 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）.....211
表 102　AZ7550 の C_{max} 及び $AUC_{(0-72)}$の統計解析結果（薬物動態解析対象集団）.....212
表 103　有害事象の分類別発現例数（試験 D5160C00009、安全性解析対象集団）.....214
表 104　2 例以上に発現した有害事象（試験 D5160C00009、安全性解析集団）.....214
表 105　重篤な有害事象の一覧（試験 D5160C00009、安全性解析対象集団）.....216
表 106　試験方法の概略（試験 D5160C00012）.....218
表 107　被験者の内訳（試験 D5160C00012、全体）.....220
表 108　被験者の人口統計学的特性（試験 D5160C00012、安全性解析対象集団）.....221
表 109　AZD9291 を単独投与あるいはイトラコナゾールと併用投与したときの AZD9291 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）.....224
表 110　AZD9291 の C_{max}、AUC 及び t_{max} の統計解析結果（薬物動態解析対象集団）.....226
表 111　AZD9291 を単独投与あるいはイトラコナゾールと併用投与したときの AZ5104 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）.....229
表 112　AZ5104 の C_{max}、AUC 及び t_{max} の統計解析結果（薬物動態解析対象集団）.....231
表 113　AZD9291 を単独投与あるいはイトラコナゾールと併用投与したときの AZ7550 の薬物動態パラメータ（追加解析対象集団）.....234
表 114　AZ7550 の C_{max}、AUC 及び t_{max} の統計解析結果（追加解析対象集団）.....236
表 115　イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）.....238
表 116　有害事象の分類別発現例数（試験 D5160C00012、安全性解析対象集団）.....239
表 117　2 例以上に発現した有害事象（試験 D5160C00012、安全性解析集団）.....240
表 118　重篤な有害事象の一覧（試験 D5160C00012、安全性解析対象集団）.....241
表 119　試験方法の概略（試験 D5160C00013）.....243
表 120　被験者の内訳（試験 D5160C00013、全体）.....246
表 121　被験者の人口統計学的特性（試験 D5160C00013、安全性解析対象集団）.....247

表 122　投与 28 日、49 日及び 77 日における AZD9291 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）.....252
表 123　AZD9291 の $C_{ss,max}$、AUC_{τ} 及び $t_{ss,max}$ の統計解析結果（薬物動態解析対象集団）.....255
表 124　投与 28 日、49 日及び 77 日における AZ5104 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）.....260
表 125　AZ5104 の $C_{ss,max}$、AUC_{τ} 及び $t_{ss,max}$ の統計解析結果（薬物動態解析対象集団）.....263
表 126　投与 28 日、49 日及び 77 日における AZ7550 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）.....268
表 127　AZ7550 の $C_{ss,max}$、AUC_{τ} 及び $t_{ss,max}$ の統計解析結果（薬物動態解析対象集団）.....270
表 128　有害事象の分類別発現例数（試験 D5160C00013、安全性解析対象集団）.....272
表 129　合計 10%以上に発現した有害事象（試験 D5160C00013、安全性解析集団）.....273
表 130　重篤な有害事象の一覧（試験 D5160C00013、安全性解析対象集団）.....275
表 131　試験方法の概略（試験 D5160C00014）.....279
表 132　被験者の内訳（試験 D5160C00014、全体）.....282
表 133　被験者の人口統計学的特性（試験 D5160C00014、安全性解析対象集団）.....283
表 134　シンバスタチンを単独投与又は AZD9291 と併用投与したときのシンバスタチンの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）.....287
表 135　シンバスタチンの C_{max}、AUC 及び t_{max} の統計解析結果（薬物動態解析対象集団）.....289
表 136　シンバスタチンを単独投与又は AZD9291 と併用投与したときのオープンアシド体の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）.....292
表 137　オープンアシド体の C_{max}、AUC 及び t_{max} の統計解析結果（薬物動態解析対象集団）.....294
表 138　投与 3 日から 1 日 1 回反復投与したときの投与 31 日（反復投与開始後 29 日目）における AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）.....297
表 139　投与 1 日、24 日及び 31 日に評価した血漿中 4β-水酸化コレステロール濃度並びにその比（投与 24 日／投与 1 日及び投与 31 日／投与 1 日）（薬物動態解析対象集団）.....298
表 140　有害事象の分類別発現例数（試験 D5160C00014、安全性解析対象集団）.....299
表 141　合計 10%超で発現した有害事象（試験 D5160C00014、安全性解析集団）.....300

表 142 重篤な有害事象の一覧（試験 D5160C00014、安全性解析対象集団）.....301
表 143 試験方法の概略（試験 D5160C00019）.....304
表 144 被験者の内訳（試験 D5160C00019、全体）.....308
表 145 被験者の人口統計学的特性（試験 D5160C00019、安全性解析対象集団）.....308
表 146 ロスバスタチンを単独投与又は AZD9291 と併用投与したときのロスバスタチンの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）.....312
表 147 ロスバスタチンの C_{max}、AUC 及び t_{max} の統計解析結果（薬物動態解析対象集団）.....314
表 148 ロスバスタチンの C_{max}、AUC 及び t_{max} の感度分析結果.....315
表 149 AZD9291 を投与 4 日から 1 日 1 回反復投与したときの投与 32 日（反復投与開始後 29 日目）における AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）.....319
表 150 投与 1 日、25 日及び 32 日の血漿中 4β-水酸化コレステロール濃度並びにその比（投与 25 日／投与 1 日及び投与 32 日／投与 1 日）（薬物動態解析対象集団）.....320
表 151 有害事象の分類別発現例数（試験 D5160C00019、安全性解析対象集団）.....321
表 152 合計 10%超に発現した有害事象（試験 D5160C00019、安全性解析集団）.....322
表 153 重篤な有害事象の一覧（試験 D5160C00019、安全性解析対象集団）.....323

図目次

図 1 試験のフローチャート（AURA 試験）.....40
図 2 奏効期間の Kaplan-Meier プロット（AURA 試験の第 I 相パート、奏効解析対象集団、二次治療以降の AZD9291 カプセル群、EGFR T790M 変異陽性、用量拡大期）.....51
図 3 PFS の Kaplan-Meier プロット（AURA 試験の第 I 相パート、安全性解析対象集団、二次治療以降の AZD9291 カプセル群、用量拡大期）.....52
図 4 奏効期間の Kaplan-Meier プロット（AURA 試験の第 I 相パート、奏効解析対象集団、二次治療以降の AZD9291 カプセル群、EGFR T790M 変異陰性、用量拡大期）.....54
図 5 PFS の Kaplan-Meier プロット（AURA 試験の第 I 相パート、安全性解析対象集団、一次治療の AZD9291 カプセル群、用量拡大期）.....56

図 6　AZD9291 単回投与時（サイクル 0）の血漿中 AZD9291 濃度推移（幾何平均）（AURA 試験の第 I 相パート、薬物動態解析対象集団、用量漸増期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群）.....57
図 7　AZD9291 を反復投与したときのサイクル 2 の投与 1 日における血漿中 AZD9291 濃度推移（幾何平均）（AURA 試験の第 I 相パート、薬物動態解析対象集団、用量漸増期及び用量拡大期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群）.....58
図 8　AZD9291 を反復投与したときの血漿中 AZD9291 トラフ濃度推移（幾何平均）（AURA 試験の第 I 相パート、薬物動態解析対象集団、用量漸増期及び用量拡大期）.....59
図 9　被験者の内訳（AURA 試験の第 II 相延長コホート）.....84
図 10　客観的奏効率のサブグループ解析（AURA 試験の第 II 相延長コホート）.....87
図 11　中央判定による PFS の Kaplan-Meier プロット（AURA 試験の第 II 相延長コホート、FAS）.....89
図 12　AZD9291 を反復投与したときのサイクル 2 の投与 1 日における AZD9291 及び代謝物の血漿中濃度（幾何平均）の推移（AURA 試験の第 II 相延長コホート、薬物動態解析対象集団）.....90
図 13　AZD9291 を反復投与したときの AZD9291 及び代謝物のトラフ血漿中濃度（幾何平均）の推移（AURA 試験の第 II 相延長コホート、薬物動態解析対象集団）.....91
図 14　試験のフローチャート（AURA2 試験）.....109
図 15　被験者の内訳（AURA2 試験）.....116
図 16　客観的奏効率のサブグループ解析（AURA2 試験）.....119
図 17　中央判定による PFS の Kaplan-Meier プロット（AURA2 試験、FAS）.....121
図 18　AZD9291 を単回投与したとき（サイクル 1 の投与 1 日）の AZD9291 及び代謝物の血漿中濃度（幾何平均）の推移（AURA2 試験、薬物動態解析対象集団）.....122
図 19　AZD9291 を反復投与したとき（サイクル 3 の投与 1 日）の AZD9291 及び代謝物の血漿中濃度（幾何平均）の推移（AURA2 試験、薬物動態解析対象集団）.....123
図 20　AZD9291 を反復投与したときの AZD9291 及び代謝物のトラフ血漿中濃度（幾何平均）の推移（AURA2 試験、薬物動態解析対象集団）.....124
図 21　試験のフローチャート（パート A）.....137
図 22　試験のフローチャート（パート B）.....137
図 23　3 種の異なる製剤を単回経口投与したときの血漿中 AZD9291 濃度推移（試験 D5160C00005、パート A）.....140

図 24　3 種の異なる製剤を単回経口投与したときの血漿中 AZ5104 濃度推移（試験 D5160C00005、パート A）.....143
図 25　3 種の異なる製剤を単回経口投与したときの血漿中 AZ7550 濃度推移（試験 D5160C00005、パート A）.....146
図 26　AZD9291（錠剤）を 20 mg の用量で空腹時及び食後に単回経口投与したときの血漿中 AZD9291 濃度推移（試験 D5160C00005、パート B）.....149
図 27　AZD9291（錠剤）を 20 mg の用量で空腹時及び食後に単回経口投与したときの血漿中 AZ5104 濃度推移（試験 D5160C00005、パート B）.....152
図 28　AZD9291（錠剤）を 20 mg の用量で空腹時及び食後に単回経口投与したときの血漿中 AZ7550 濃度推移（試験 D5160C00005、パート B）.....155
図 29　試験のフローチャート.....162
図 30　AZD9291 単独投与及びオメプラゾールと併用投与したときの血漿中 AZD9291 濃度推移（試験 D5160C00010、薬物動態解析対象集団）.....166
図 31　AZD9291 単独投与及びオメプラゾールと併用投与したときの血漿中 AZ5104 濃度推移（試験 D5160C00010、薬物動態解析対象集団）.....169
図 32　AZD9291 単独投与及びオメプラゾールと併用投与したときの血漿中 AZ7550 濃度推移（試験 D5160C00010、薬物動態解析対象集団）.....172
図 33　試験のフローチャート.....182
図 34　[^{14}C]-AZD9291 を 20 mg の用量で単回経口投与したときの放射能の累積尿糞便中排泄率（試験 D5160C00011）.....185
図 35　[^{14}C]-AZD9291 を 20 mg の用量で単回経口投与したときの AZD9291 及び放射能の血漿中濃度推移（試験 D5160C00011）.....188
図 36　[^{14}C]-AZD9291 を 20 mg の用量で単回経口投与したときの血漿中及び全血中の放射能濃度推移（試験 D5160C00011）.....189
図 37　試験のフローチャート.....199
図 38　AZD9291 を空腹時あるいは食後に投与したときの血漿中 AZD9291 濃度推移（幾何平均）（薬物動態解析対象集団）.....202
図 39　AZD9291 を空腹時あるいは食後に投与したときの AZD9291 の C_{max} 及び $AUC_{(0-72)}$の個体値及び幾何平均（薬物動態解析対象集団）.....204
図 40　AZD9291 を空腹時あるいは食後に投与したときの血漿中 AZ5104 濃度推移（幾何平均）（薬物動態解析対象集団）.....206
図 41　AZD9291 を空腹時あるいは食後に投与したときの AZ5104 の C_{max} 及び $AUC_{(0-72)}$の個体値及び幾何平均（薬物動態解析対象集団）.....208
図 42　AZD9291 を空腹時あるいは食後に投与したときの血漿中 AZ7550 濃度推移（幾何平均）（薬物動態解析対象集団）.....210

図 43　AZD9291 を空腹時あるいは食後に投与したときの血漿中 AZ7550 濃度推移（幾何平均）（薬物動態解析対象集団の投与期 1 のデータ）.....212
図 44　試験のフローチャート（パート A）.....220
図 45　AZD9291 を単独投与あるいはイトラコナゾールと併用投与したときの血漿中 AZD9291 濃度推移（幾何平均）（薬物動態解析対象集団）.....223
図 46　AZD9291 を単独投与あるいはイトラコナゾールと併用投与したときの AZD9291 の C_{max} 及び AUC の個体値及び幾何平均（薬物動態解析対象集団）.....225
図 47　AZD9291 を単独投与あるいはイトラコナゾールと併用投与したときの血漿中 AZ5104 濃度推移（幾何平均）（薬物動態解析対象集団）.....227
図 48　AZD9291 を単独投与あるいはイトラコナゾールと併用投与したときの AZ5104 の C_{max} 及び AUC の個体値及び幾何平均（薬物動態解析対象集団）.....230
図 49　AZD9291 を単独投与あるいはイトラコナゾールと併用投与したときの血漿中 AZ7550 濃度推移（幾何平均）（追加解析対象集団）.....233
図 50　AZD9291 を単独投与あるいはイトラコナゾールと併用投与したときの AZ7550 の C_{max} 及び AUC の個体値及び幾何平均（追加解析対象集団）.....235
図 51　血漿中イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾール濃度推移（薬物動態解析対象集団）.....237
図 52　試験のフローチャート（パート A）.....246
図 53　AZD9291 のトラフ血漿中濃度の推移（幾何平均±標準偏差）（薬物動態解析対象集団）.....249
図 54　投与 28 日、49 日及び 77 日における投与後 0～24 時間までの血漿中 AZD9291 濃度推移（幾何平均±標準偏差）（薬物動態解析対象集団）.....250
図 55　投与 28 日、49 日及び 77 日における AZD9291 の $C_{ss,max}$ の個体値及び幾何平均（薬物動態解析対象集団）.....253
図 56　投与 28 日、49 日及び 77 日における AZD9291 の AUC_{τ} の個体値及び幾何平均（薬物動態解析対象集団）.....253
図 57　AZ5104 のトラフ血漿中濃度の推移（幾何平均±標準偏差）（薬物動態解析対象集団）.....257
図 58　投与 28 日、49 日及び 77 日における投与後 0～24 時間までの血漿中 AZ5104 濃度推移（幾何平均±標準偏差）（薬物動態解析対象集団）.....258
図 59　投与 28 日、49 日及び 77 日における AZ5104 の $C_{ss,max}$ の個体値及び幾何平均（薬物動態解析対象集団）.....261
図 60　投与 28 日、49 日及び 77 日における AZ5104 の AUC_{τ} の個体値及び幾何平均（薬物動態解析対象集団）.....261

図 61　AZ7550 のトラフ血漿中濃度の推移（幾何平均±標準偏差）（薬物動態解析対象集団）.....265
図 62　投与 28 日、49 日及び 77 日における投与後 0～24 時間までの血漿中 AZ7550 濃度推移（幾何平均±標準偏差）（薬物動態解析対象集団）.....266
図 63　投与 28 日、49 日及び 77 日における AZ7550 の $C_{ss,max}$ の個体値及び幾何平均（薬物動態解析対象集団）.....269
図 64　投与 28 日、49 日及び 77 日における AZ7550 の AUC_{τ} の個体値及び幾何平均（薬物動態解析対象集団）.....269
図 65　試験のフローチャート（パート A）.....282
図 66　シンバスタチンを単独投与又は AZD9291 と併用投与したときの血漿中シンバスタチン濃度推移（幾何平均±標準偏差）（薬物動態解析対象集団）.....285
図 67　シンバスタチンを単独投与又は AZD9291 と併用投与したときのシンバスタチンの C_{max} の個体値及び幾何平均（薬物動態解析対象集団）.....288
図 68　シンバスタチンを単独投与又は AZD9291 と併用投与したときのシンバスタチンの AUC の個体値及び幾何平均（薬物動態解析対象集団）.....288
図 69　シンバスタチンを単独投与又は AZD9291 と併用投与したときの血漿中オープンアシド体濃度推移（幾何平均±標準偏差）（薬物動態解析対象集団）.....290
図 70　シンバスタチンを単独投与又は AZD9291 と併用投与したときのオープンアシド体の C_{max} の個体値及び幾何平均（薬物動態解析対象集団）.....293
図 71　シンバスタチンを単独投与又は AZD9291 と併用投与したときのオープンアシド体の AUC の個体値及び幾何平均（薬物動態解析対象集団）.....293
図 72　AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 のトラフ血漿中濃度の推移（幾何平均±標準偏差）（薬物動態解析対象集団）.....295
図 73　AZD9291 を投与 3 日から 1 日 1 回反復投与したときの投与 31 日（反復投与開始後 29 日目）における AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の血漿中濃度推移（投与後 0～24 時間）（薬物動態解析対象集団）.....296
図 74　試験のフローチャート（パート A）.....307
図 75　ロスバスタチンを単独投与又は AZD9291 と併用投与したときの血漿中ロスバスタチン濃度推移（幾何平均±標準偏差）（薬物動態解析対象集団）.....310
図 76　ロスバスタチンを単独投与又は AZD9291 と併用投与したときのロスバスタチンの C_{max} の個体値及び幾何平均（薬物動態解析対象集団）.....313
図 77　ロスバスタチンを単独投与又は AZD9291 と併用投与したときのロスバスタチンの AUC の個体値及び幾何平均（薬物動態解析対象集団）.....313

図 78　AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 のトラフ血漿中濃度の推移（幾何平均±標準偏差）（薬物動態解析対象集団）.....316
図 79　AZD9291 を投与 4 日から 1 日 1 回反復投与したときの投与 32 日（反復投与開始後 29 日目）における AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の血漿中濃度推移（投与後 0～24 時間）（薬物動態解析対象集団）.....317

略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
A_e	尿中累積排泄量
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{(0-24)}$	投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{(0-72)}$	投与後 0 時間から 72 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{(0-8)}$	投与後 0 時間から 8 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
$AUC_{(0-t)}$	投与後 0 時間から濃度が定量可能であった最終採血時点までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC_{ss}	定常状態における投与間隔での血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUCτ	投与間隔での血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AURC	排泄率 - 時間曲線下面積
BMI	body mass index
CI	信頼区間
CL/F	経口クリアランス
CL_R	腎クリアランス
CL_{ss}/F	定常状態における経口クリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
CR	完全奏効
$C_{ss\ max}$	定常状態における最高血漿中濃度
$C_{ss\ min}$	定常状態におけるトラフ血漿中濃度
CT	コンピュータ断層撮影
CTCAE	有害事象共通用語規準
CYP	チトクロム P450
DLT	用量制限毒性
EGFR	上皮成長因子受容体
EGFRm+	活性型 EGFR 変異陽性
EGFR-TKI	EGFR チロシンキナーゼ阻害薬
EORTC QLQ-C30	患者の全般的な癌症状及び身体機能を測定するための 30 項目で構成される質問票
EORTC QLQLC13	肺癌症状並びに従来の化学療法及び放射線療法による副作用を測定するための 13 項目で構成される補完的な質問票
FAS	最大の解析対象集団
f_e	尿中累積排泄率
LVEF	左室駆出率
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MRT	平均滞留時間

略語及び専門用語	用語の説明
MTD	最大耐量
MUGA	心臓超音波検査
NA	該当せず
NC	算出せず
ND	算出せず
NE	評価不能
NSCLC	非小細胞肺癌
OS	全生存期間
PD	進行
PFS	無増悪生存期間
PR（治療効果判定に関する記載の場合）	部分奏効
PR（心電図に関する記載の場合）	心電図における P 波の始めから QRS 波の始めまでの間隔
PRO	被験者の自己評価による医療効果
PRO-CTCAE	患者自己評価式の有害事象共通用語規準
QRS	心電図上の Q の始まりから S の終りまでに要する時間
QT	QRS 群の開始から T 波終了までの時間
QTc	補正式を用いて心拍数に対して補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia 法により補正した QT 間隔
R_{AC}	累計係数
RECIST	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST ガイドライン）
SD	安定
SRC	安全性レビュー委員会
$t_{½\lambda z}$	終末相における消失半減期
T790M+	T790M 変異陽性
TKI	チロシンキナーゼ阻害薬（剤）
t_{lag}	薬物を投与してから血漿中濃度が定量可能となるまでの時間
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
$t_{ss\ max}$	定常状態における最高血漿中濃度到達時間
V_{ss}/F	定常状態における分布容積
V_z/F	終末相における見かけの分布容積
WHO	世界保健機関
λ_z	消失速度定数

2.7.6.1 臨床試験の一覧

表 1　　臨床試験の一覧

試験の相	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	試験の主要目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬用法・用量	割付け例数又は組入れ例数	健康被験者又は診断疾患名	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
国際共同 第 I 相	D5160C00001 米国他 計 9 カ国	5.3.5.1.1-1	安全性 忍容性 有効性	非盲検 用量漸増	AZD9291 20～240 mg 1 日 1 回経口投与	用量漸増期：31 例（日本人 6 例） 用量拡大期：331 例（日本人 33 例） 二次治療以降の AZD9291 80 mg 錠剤群：12 例 Cytology コホート（日本のみ）：28 例	進行非小細胞肺癌	病勢進行又はその他の中止基準に該当するまで	継続中 中間報告書
国際共同 第 II 相	D5160C00001 米国他 計 10 カ国	5.3.5.1.2-1	有効性 安全性	非盲検	AZD9291 80 mg 1 日 1 回経口投与	201 例（日本人 35 例）	進行非小細胞肺癌	病勢進行又はその他の中止基準に該当するまで	継続中 中間報告書

表 1　　臨床試験の一覧

試験の相	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	試験の主要目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬用法・用量	割付け例数又は組入れ例数	健康被験者又は診断疾患名	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
国際共同 第 II 相	D5160C00002 米国他 計 8 カ国	5.3.5.1.3-1	有効性	非盲検	AZD9291 80 mg 1 日 1 回経口投与	210 例 （日本人 45 例）	局所進行又は転移性非小細胞肺癌	病勢進行又はその他の中止基準に該当するまで	継続中 中間報告書
海外 第 I 相	D5160C00005 米国	5.3.1.2.1	薬物動態 （パート A：異なる経口製剤間での相対バイオアベイラビリティ、パート B：食事の影響） 安全性	非盲検 パート A：3 期 パート B：2 期	AZD9291 20 mg カプセル剤、液剤又は錠剤を経口投与	パート A：16 例 パート B：16 例	健康男性被験者	パート A：1 日×3 回 パート B：1 日×2 回	完了 完全な報告書

表 1　　臨床試験の一覧

試験の相	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	試験の主要目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬用法・用量	割付け例数又は組入れ例数	健康被験者又は診断疾患名	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
海外 第 I 相	D5160C00010 米国	5.3.3.3.1	薬物動態（オメプラゾールとの薬物相互作用） 安全性	非盲検、 2 期、 fixed-sequence デザイン	Treatment A（投与期 1）：オメプラゾール 40 mg を 4 日間 1 日 1 回経口投与後、投与 5 日にオメプラゾール 40 mg と AZD9291 80 mg を併用経口投与。 Treatment B（投与期 2）：AZD9291 80 mg を単回経口投与。	68 例	健康男性被験者	投与期 1：1 日 投与期 2：1 日	完了 完全な報告書
海外 第 I 相	D5160C00011 英国	5.3.3.1.1	薬物動態（マスバランス試験）	非無作為化、非盲検	[^{14}C]-AZD9291 経口溶液 20 mg（フリー体として）を単回投与	8 例	健康男性被験者	1 日	完了 完全な報告書

表 1　　臨床試験の一覧

試験の相	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	試験の主要目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬用法・用量	割付け例数又は組入れ例数	健康被験者又は診断疾患名	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
海外 第 I 相	D5160C00009 スペイン他 計 4 カ国	5.3.1.1.1	薬物動態（食事の影響） 安全性	非盲検、2 パート パート A：無作為化、2 期クロスオーバー	AZD9291 80 mg パート A：食後及び空腹時に各 1 回経口投与 パート B：1 日 1 回経口投与	パート A： 38 例 パート B： 38 例	進行非小細胞肺癌	パート A： 15 日間（2 期合計） パート B： 最後の患者がパート B に移行した日から 12 カ月間	継続中（パート A は完了） 完全な報告書

表 1　　臨床試験の一覧

試験の相	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	試験の主要目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬用法・用量	割付け例数又は組入れ例数	健康被験者又は診断疾患名	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
海外 第 I 相	D5160C00012 米国他 計 6 カ国	5.3.3.4.1	薬物動態（パート A） 安全性（パート B）	非盲検、非無作為化、2 パート パート A：逐次デザイン	パート A：（投与期 1）AZD9291 80 mg を投与 1 日に単回経口投与後、投与 6～9 日にイトラコナゾール 200 mg を 1 日 2 回経口投与。（投与期 2）投与 10 日に AZD9291 80 mg を単回経口投与し、投与 10～18 日にイトラコナゾール 200 mg を 1 日 2 回経口投与。 パート B：AZD9291 80 mg を 1 日 1 回経口投与	パート A：39 例 パート B：38 例	進行非小細胞肺癌	パート A：32 日間（3 期合計） パート B：最後の患者がパート B に移行した日から 12 カ月間	継続中（パート A は完了） 完全な報告書

表 1　　臨床試験の一覧

試験の相	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	試験の主要目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬用法・用量	割付け例数又は組入れ例数	健康被験者又は診断疾患名	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
海外 第 I 相	D5160C00013 米国他 計 6 カ国	5.3.3.4.2	薬物動態（リファンピシンとの薬物相互作用） 安全性	非盲検、非無作為化、2 パート パート A：3 期、逐次デザイン	パート A：投与期 1～3 を通して AZD9291 80 mg を 1 日 1 回経口投与。投与期 2（投与 29～49 日）にリファンシピン 600 mg を 1 日 1 回経口投与 パート B：AZD9291 80 mg を 1 日 1 回経口投与	パート A：41 例 パート B：34 例	進行非小細胞肺癌	パート A：77 日間（3 期合計） パート B：最後の患者がパート B に移行した日から 12 カ月間	継続中（パート A は完了） 完全な報告書

表 1　　臨床試験の一覧

試験の相	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	試験の主要目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬用法・用量	割付け例数又は組入れ例数	健康被験者又は診断疾患名	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
海外 第 I 相	D5160C00014 米国他 計 5 カ国	5.3.3.4.3	薬物動態（シンバスタチンとの薬物相互作用） 安全性	非盲検、非無作為化、2 パート パート A：3 期、逐次デザイン	パート A： （投与期 1）投与 1 日にシンバスタチン 40 mg を単回投与。 （投与期 2）投与 3～30 日に AZD9291 80 mg を 1 日 1 回経口投与 （投与期 3）投与 31 日にシンバスタチン 40 mg を単回投与。投与 31～32 日に AZD9291 80 mg を 1 日 1 回経口投与。 パート B： AZD9291 80 mg を 1 日 1 回経口投与	パート A： 52 例 パート B： 50 例	進行非小細胞肺癌	パート A： 32 日間（3 期合計） パート B： 最後の患者がパート B に移行した日から 12 カ月間	継続中（パート A は完了） 完全な報告書

表 1　　臨床試験の一覧

試験の相	試験番号 実施国	試験報告書を添付した場所	試験の主要目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬用法・用量	割付け例数又は組入れ例数	健康被験者又は診断疾患名	投与期間	試験の進行状況・報告書の種類
海外 第 I 相	D5160C00019 米国他 計 4 カ国	5.3.3.4.4	薬物動態（ロスバスタチンとの薬物相互作用） 安全性	非盲検、非無作為化、2 パート パート A：3 期、逐次デザイン	パート A： （投与期 1）投与 1 日にロスバスタチン 20 mg を単回投与。 （投与期 2）投与 4～31 日に AZD9291 80 mg を 1 日 1 回経口投与 （投与期 3）投与 32 日にロスバスタチン 20 mg を単回投与。投与 32～34 日に AZD9291 80 mg を 1 日 1 回経口投与 パート B： AZD9291 80 mg を 1 日 1 回経口投与	パート A： 44 例 パート B： 42 例	進行非小細胞肺癌	パート A： 35 日間（3 期合計） パート B： 最後の患者がパート B に移行した日から 12 カ月間	継続中（パート A は完了） 完全な報告書

2.7.6.2 個々の試験の概要

2.7.6.2.1 進行非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 I/II 相試験の第 I 相パート（AURA 試験、試験 D5160C00001）

2.7.6.2.1.1 試験方法

試験方法の概略を表 2に示した。

表 2 試験方法の概略（AURA 試験）

項目	内容
治験の標題	上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤による治療後に進行が認められた進行非小細胞肺癌患者を対象とした、AZD9291 の安全性、忍容性、薬物動態、及び抗腫瘍効果を評価する非盲検用量漸増多施設共同第 I/II 相試験（AURA）
治験の目的	<u>主要目的</u> 上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）による治療後に進行が認められた局所進行又は転移性非小細胞肺癌（NSCLC）患者に AZD9291 を経口投与したときの安全性、忍容性及び有効性（客観的奏効率）を検討する。 <u>副次的目的</u> 最大耐量（MTD）を決定する。可能であれば、生物活性（固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン〔RECIST ガイドライン〕改訂版 第 1.1 版、腫瘍及び血液由来バイオマーカー等〔ただし、これらに限定されるものではない〕で確認される生物活性）を示すことが予測される用量/曝露量、又は投与可能な最大用量を決定する。 EGFR-TKI 治療を受けたことのない活性型 EGFR 変異陽性（EGFRm+）の局所進行又は転移性 NSCLC 患者に AZD9291 を一次治療として経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。 単回経口投与後及び反復経口投与後の定常状態における、AZD9291 及びその代謝物（AZ5104 及び AZ7550）の体内動態を検討する。 用量漸増期及び用量拡大期：RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく奏効期間と無増悪生存期間（PFS）を評価することにより AZD9291 の抗腫瘍効果に関する予備的な検討を行う。 Cytology コホート［日本人のみ］：細胞診検体において T790M 変異陽性（T790M+）を示した患者における AZD9291 の抗腫瘍効果を予備的に評価する。 第 II 相延長コホート：放射線画像診断の独立中央判定及び全生存期間（OS）による、RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づく奏効期間、病勢コントロール率、腫瘍縮小及び PFS を評価することにより、AZD9291 の抗腫瘍効果に関する追加的な評価を得る。 薬物動態と特定の有効性、薬力学及び/又は安全性評価項目の関連を評価する。

表 2　　試験方法の概略（AURA 試験）

項目	内容
	選択された臨床用量での EGFRm+/T790M 変異陽性（T790M+）腫瘍における薬力学マーカーの生理活性の根拠を示す。
治験デザイン	非盲検、用量漸増、多施設共同
選択基準	本試験への組入れにあたり、被験者は下記の基準を全て満たしていなければならないこととした。 1. 治験に関わる手順・検査を開始する前に、文書による同意が得られていること。 自由意思による探索的バイオマーカー研究又は本試験の薬理遺伝学研究への参加を辞退しても、患者は不利益を被ることはなく、探索的バイオマーカー研究又は本試験の薬理遺伝学研究を除く本試験への参加は可能とした。 2. 年齢 18 歳以上の患者。日本人である場合は 20 歳以上の患者。 3. 組織学的又は細胞学的に NSCLC と確定診断された患者。 4. 前治療の EGFR-TKI（ゲフィチニブ、エルロチニブ等）の継続投与中に放射線画像診断により病勢進行が確認された患者（一次治療拡大コホートを除く）。なお、その他の前治療歴は問わなかった。全ての被験者は、治験への組入れ前に受けた最後の治療後、放射線画像診断による病勢進行が確認されていなければならないこととした。 5. 被験者は下記の基準のうち 1 つを満たしていなければならないこととした（一次治療拡大コホートを除く）。 – 腫瘍が EGFR-TKI 感受性と関連することが知られている EGFR 変異（G719X、エクソン 19 欠失、L858R、L861Q を含む）を有することが確認されている。 又は – EGFR-TKI を継続投与中に、Jackman criteria*による EGFR-TKI による臨床上のベネフィットが認められた後に、客観的全身進行（RECIST ガイドライン又は世界保健機関〔WHO〕基準による）が認められている。 *：ゲフィチニブ又はエルロチニブでの治療開始以降、次のいずれかが文書で確認できる場合、「EGFR-TKI での治療による臨床上のベネフィットが認められた」と規定する。 – RECIST ガイドライン又は WHO 基準で部分奏効（PR）又は完全奏効（CR）の判定 – 顕著かつ持続的（6 カ月以上）な臨床上のベネフィット（RECIST ガイドライン又は WHO 基準で安定〔SD〕の判定） EGFR-TKI での治療により症状の改善が認められたが、画像上で安定（SD）のエビデンスが確認できない患者については、通常は、十分な臨床上のベネフィットが認められたと判断すべきではないこととした。 6. 一次治療拡大コホート：EGFR 変異陽性、かつ、進行 NSCLC に対し前治療歴がないことが確認されていなければならないこととした。 （一次治療患者における生検は進行 NSCLC の診断時に実施した。） 7. 用量拡大期（Cytology コホートを除く）及び第 II 相延長コホート：

表 2　　試験方法の概略（AURA 試験）

項目	内容
	被験者は、直近の治療（当該治療が EGFR-TKI 又は化学療法のいずれであるかは問わない）で病勢進行が認められた後に採取した生検サンプルにより、腫瘍 T790M 変異の状態（陽性又は陰性）が確認されていなければならないこととした。 – T790M 変異の有無に関する中央検査の結果は、初回投与前に入手しなければならないこととした。 8. 治験薬投与開始前 2 週間に WHO 基準による performance status が 0～1 であり、悪化がなく、12 週間以上の生存が期待される。 9. ベースライン時に、CT 検査又は MRI 検査により正確に測定された、最長径が 10 mm 以上（リンパ節の場合は短径 15 mm 以上）の放射線の照射されていない、かつ、スクリーニング時の生検が実施されていない測定可能病変を 1 つ以上有する患者。 10. 妊娠可能な女性の場合（抗悪性腫瘍剤等の投与による化学閉経の被験者も妊娠可能な女性として扱う）、適切な避妊措置を行い、授乳中ではなく、AZD9291 投与開始前の妊娠検査結果が陰性である患者。又は、スクリーニング時に下記の基準のうちのいずれかを満たし妊娠不可能と判断できること。 – 閉経後。閉経後とは、51 歳以上の女性では、全ての外因性ホルモン治療の中止後少なくとも 12 カ月間無月経であること。 – 50 歳以下の女性では、外因性ホルモン治療の中止後 12 カ月あるいはそれ以上無月経であり、黄体形成ホルモン及び卵胞刺激ホルモン値が施設基準値において閉経後の範囲内である場合に、閉経後とみなすこととした。 – 子宮摘出術、両側性卵巣摘出術又は両側性卵管摘除術（卵管結紮は不可）による永久不妊手術を受けていることが記録から確認できること。 11. 男性は、バリアー避妊法（コンドーム）を使用する意思があること。 12. 日本人被験者では、初回投与時からサイクル 2 の投与 2 日までの期間、入院可能な患者。（第 II 相延長コホート及び Cytology コホートを除く）。 13. 用量拡大期/Paired Biopsy コホート： – AZD9291 投与中に複数回の生検に適した非標的病変が 1 つ以上存在する。 14. 任意の薬理遺伝学研究への組入れにあたり、被験者は下記の基準を満たしていなければならないこととした。 – 薬理遺伝学研究に関する文書による同意が得られている。
除外基準	被験者は下記の基準のいずれにも抵触してはならないこととした。 1. 下記のいずれかの治療が行われている患者。 – EGFR-TKI（ゲフィチニブ、エルロチニブ等）の治療期間が AZD9291 投与開始前 8 日以内又は、半減期の約 5 倍以内のいずれか長い方の患者。（投与スケジュールや薬物動態学的特性により十分なウォッシュ

表 2　　試験方法の概略（AURA 試験）

項目	内容
	アウト期間が確保できない場合、既知の薬剤に関連する有害事象からの回復時間や期間に基づき、代わりに適切なウォッシュアウト期間について治験依頼者と治験担当医師が合意することとした。） – AZD9291 投与開始前 14 日以内に、治療又は治験で進行 NSCLC に対し細胞毒性を有する化学療法、治験薬又は他の抗癌剤治療の投与を受けた患者。 – 本試験で AZD9291 の投与を受けた患者（即ち、既に本試験に組み入れられ AZD9291 の投与を受けた患者）。 – AZD9291 投与開始前 4 週間以内に大手術（血管確保術を除く）を受けた患者。 – AZD9291 投与開始前 1 週間以内に緩和治療のための局所照射の放射線治療を受けた患者。ただし、骨髄の 30%以上の放射線を受けた場合を除く。又は、AZD9291 投与開始前 4 週間以内に広範囲照射の放射線治療を受けた患者。 – CYP2C8 に対する強力な阻害が知られている薬剤（天然由来及び植物性のサプリメントを含む）、並びに CYP3A4 に対する強力な阻害又は誘導作用が知られている薬剤（天然由来及び植物性のサプリメントを含む）を併用中の患者（又は AZD9291 初回投与の少なくとも 1 週間前に中止不可能な患者）。 2. AZD9291 投与開始時に前治療による有害事象共通用語規準（CTCAE）Grade 2 以上の毒性が継続している患者（脱毛症、及び前治療の白金製剤による Grade 2 の神経障害を除く）。 3. 脊髄圧迫又は脳転移のある患者。ただし、ステロイド治療を必要とせず、AZD9291 投与開始前少なくとも 4 週間無症状で安定している場合は組入れ可とした。 4. 治験担当医師により、重度又はコントロール困難な全身性疾患を有すると判断された患者。例えば、コントロール困難な高血圧、活動性出血性素因、治験担当医師により治験への参加が望ましくないと判断される場合、治験実施計画書の遵守が困難と判断される場合、B 型肝炎、C 型肝炎、及びヒト免疫不全ウイルス感染を含む活動性感染症。なお、これらの疾患の有無を確認するための検査は必須としないこととした。 5. 下記のいずれかの基準に該当する患者。 – スクリーニング時に実施医療機関の 3 回の心電図から得た平均安静時 QTc が 470 ms を超える患者。 – 安静時心電図の心拍リズム、伝導、波形において、臨床的に重大な異常が認められる患者。例えば完全左脚ブロック、第 3 度房室ブロック、第 2 度房室ブロック、PR 間隔 250 ms を超える患者。 – QTc 延長又は不整脈誘発のリスクを高める因子を有する患者。例えば、心不全、低カリウム血症、先天性 QT 延長症候群が認められる患者、QT 延長症候群の家族歴を有する患者又は一親等の親族に 40 歳未満での原因不明の突然死の家族歴を有する患者、QT 間隔を延長させる

表 2　　試験方法の概略（AURA 試験）

項目	内容
	ことが知られている併用薬を使用する患者。 6. 間質性肺疾患、薬剤性間質性肺疾患、ステロイド治療を必要とした放射線性肺臓炎の既往歴を有する、又は活動期間質性肺疾患のエビデンスがみられる患者。 7. 下記の臨床検査値のいずれかを満たすような骨髄機能及び臓器機能が不十分な患者。 – 絶対好中球数 ＜1.5 x 10^9/L – 血小板数 ＜100 x 10^9/L – ヘモグロビン ＜9 g/dL – 肝転移がない場合、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の 2.5 倍を超える患者又は肝転移がある場合、基準値上限の 5 倍を超える患者。 – 肝転移がない場合、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が基準値上限の 2.5 倍を超える患者又は肝転移がある場合、基準値上限の 5 倍を超える患者。 – 肝転移がない場合、総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える患者。ジルベール症候群（非抱合型高ビリルビン血症）であることが確認されている場合又は肝転移がある場合、基準値上限の 3 倍を超える患者。 – クレアチニンが基準値上限の 1.5 倍を超え、かつ、クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 未満の患者（実測値又は Cockcroft-Gault 式により算出した値を用いた）。なお、クレアチニンが基準値上限の 1.5 倍を超える場合にのみ、クレアチニンクリアランスを評価することとした。 8. 難治性悪心及び嘔吐、慢性消化器疾患又は製剤嚥下不能、又は AZD9291 の吸収に著しく影響する可能性のある胃腸切除等の既往歴を有する患者。 9. AZD9291 若しくは AZD9291 と同じ化学構造又は同じクラスの薬剤に対する過敏症の既往歴を有する患者。 10. 授乳中の女性。 11. 本試験の計画及び実施に関与した患者（治験依頼者及び実施医療機関の従業員又は職員が該当）。 12. 治験の手順、制限及び要件を遵守することができず、治験への参加が適切でないと治験担当医師により判断された患者。 また、下記の基準に該当する者は、探索的薬理遺伝学研究から除外した。 13. 同種骨髄移植の治療歴がある患者。 14. 薬理遺伝学研究サンプル採取日前 120 日以内に非白血球除去全血製剤の輸血を受けた患者。
目標症例数	用量漸増期：約 36 例 用量拡大期：約 162 例 第 II 相延長コホート：約 175 例

表 2　　試験方法の概略（AURA 試験）

項目	内容
使用薬剤	• AZD9291 20 mg カプセル • AZD9291 40 mg カプセル • AZD9291 80 mg 錠
用法・用量	**第 I 相パート** **用量漸増期** 開始用量は 20 mg 1 日 1 回投与とした。 投与サイクルは 21 日継続投与とした。 コホート 1 では、2 例目の被験者への投与開始日は、最初の被験者の投与開始日から少なくとも 7 日間の間隔をあけることとした。安全性に関して重篤又は原因不明の問題がない場合は、適切な患者が特定されたとして、そのコホートの残りの被験者への投与を継続することとした。しかし、判断が難しい所見が得られた場合は、安全性レビュー委員会（SRC）は残りの被験者への投与開始を遅らせる場合があることとした。コホート 1 の終了後に安全性に関する懸念がない場合、適切な患者が特定されたとして、その後のコホートの被験者に投与を行うこととした。コホート 1 終了後に判断が難しい所見が得られた場合は、SRC がコホート 2 及びその後のコホートについて投与開始を変更する場合があることとした。 各コホートにつき、最少 3 例、最大 6 例の評価可能症例が得られるように被験者を組み入れた。以下の基準に基づき用量漸増及び減量の可否を判断した。 • 評価可能症例 3～6 例中に用量制限毒性（DLT）がみられた症例がなかった場合は、次の用量段階に増量することとした。増量判定のためには少なくとも 3 例の評価可能症例が必要であることとした。 • 評価可能症例 3 例中 1 例に DLT がみられた場合は、当該コホートへ更に最大 3 例の被験者を組み入れることとした。評価可能症例合計 6 例中 DLT がみられた症例が 1 例の場合は、次の用量段階に増量することとした。 • 組み入れられた被験者数に関わらず 2 例以上に DLT が認められた場合、この用量は MTD を上回るとみなし、増量を中止することとした。当該用量と既に評価済みの 1 段階少ない用量との中間の用量を MTD 候補用量として検討してもよいこととした。 以下の場合は MTD に達する前に、用量漸増を中止することとした。 • 次の用量段階で 1 回の投与あたり 9 カプセル又は 9 錠以上投与する必要があると考えられる場合、 又は • 用量と曝露量の関係から、吸収の飽和が示唆された場合 最終的な用量漸増については、表 3を参照。コホート 2 以降の全投与量は、新たな安全性及び薬物動態データを考慮して変更される可能性があることとした。予定される用量漸増は用量の 2 倍を超えることはないこととした。しかし、コホート 1 又はコホート 2 の薬物血中濃度が測定不可能、又は予測される薬剤曝露量に到達しないと判断される（例：差が 2 倍を超える場合）、かつ安全性又は忍容性に関する重大な問題がみられない場合は、最初の 2 段階の漸増時のみ、4 倍量まで漸増可能とした。

表 2　　試験方法の概略（AURA 試験）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>
表 3　　用量漸増期　スケジュール
<table>
<tr><th>コホート</th><th>用量 mg (1 日 1 回投与)</th></tr>
<tr><td>1</td><td>20</td></tr>
<tr><td>2</td><td>40</td></tr>
<tr><td>3</td><td>80</td></tr>
<tr><td>4</td><td>160</td></tr>
<tr><td>5</td><td>240</td></tr>
</table>
あるコホートでの、SRC レビューに必要な最終被験者の評価実施から次のコホートの投与開始までの期間は最短 2 日とした。
同一被験者内で用量漸増は行わなかった。ただし、80 mg 未満の用量で投与を開始後、6 カ月以上投与中であり臨床上のベネフィットが認められ（治験担当医師の判断による）、その後 RECIST ガイドラインに基づく病勢進行が確認された被験者を除くこととした。治験担当医師と治験依頼者の臨床試験実施チーム医学専門家の間で漸増後の用量を事前に合意していなければならず、用量は、SRC により安全で忍容性があるとされている 80 mg を超えないこととした。
次コホートの用量や用量漸増期への組入れ中止の判断については、各コホートでのデータ評価後に SRC が承認した。

<u>用量拡大期</u>
選択された用量の被験者コホートを拡大して、AZD9291 の忍容性、体内動態及び生物活性について更に調査した。被験者の腫瘍 T790M+の有無を確認した。各拡大コホートにおいて、評価可能症例が約 30 例となるように被験者を組み入れることとした。このパートの中止基準は特に設定していないが、用量拡大期に得られた新規データは SRC により定期的に評価された。
追加コホートとして、生検の繰返し採取に適した T790M+の NSCLC 患者を約 12 例組み入れることとした。
また、Cytology コホートとして、細胞診において T790M+を示した日本人患者 28 例を組み入れることとした。

第 II 相延長コホート
MTD 又は第 II 相での推奨用量に到達後は、腫瘍の T790M+が中央検査機関で確認された患者を第 II 相延長コホートに組み入れ、AZD9291 の有効性及び忍容性を更に評価した。組入れ被験者数は、評価対象被験者約 175 例を確保するために必要な被験者数に基づいて決定することとした。
</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>RECIST ガイドライン第 1.1 版で定義された病勢進行が認められる又は中止基準に該当するまで AZD9291 の被験者への投与を継続することとした。AZD9291 の投与期間に上限はなく、RECIST ガイドライン第 1.1 版で定義された病勢進行が認められたとしても、治験担当医師の判断で臨床上のベネフィットを示している限り、</td></tr>
</table>

表 2　　試験方法の概略（AURA 試験）

項目	内容
	AZD9291 の被験者への投与を継続できることとした。サイクル 2 開始前、及び DLT 又は忍容不能な有害事象によるサイクル 1 での投与中断後の投与再開前には、被験者から投与継続に関する文書による再同意を取得することとした。 病勢進行以外の理由で AZD9291 の投与を中止した場合、その後に他の抗癌治療が開始された場合でも、病勢進行が認められるまで 6 週毎の RECIST ガイドライン第 1.1 版による評価を継続しなければならないこととした。
治験スケジュール	図 1及び表 4～表 5を参照。
評価項目	**第 I 相パート** **安全性の評価項目** • 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図 **有効性の評価項目** • 客観的奏効率 • PFS • 奏効期間 • 病勢コントロール率 • 腫瘍サイズの変化 **薬物動態の評価項目** • 本試験の単回投与時（又は初回投与時）のデータ： C_{max}、t_{max}、λ_z、$t_{½\lambda z}$、$AUC_{(0-24)}$、$AUC_{(0-72)}$、$AUC_{(0-t)}$、AUC、CL/F、V_{ss}/F 及び MRT • 本試験の反復投与時のデータ： $C_{ss\ max}$、$t_{ss\ max}$、$C_{ss\ min}$、AUC_{ss}、CL_{ss}/F、R_{AC}（用量漸増期）、線形性（用量漸増期）及び AZD9291 に対する代謝物の割合（用量拡大期） **第 II 相延長コホート** **有効性の評価項目** • 客観的奏効率 • PFS • 奏効期間 • 病勢コントロール率 • 腫瘍サイズの変化 • OS **安全性の評価項目** • 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

表 2　　試験方法の概略（AURA 試験）

項目	内容
	<u>薬物動態の評価項目</u> • $C_{ss\,max}$、$t_{ss\,max}$、AUC_{ss}、$C_{ss\,min}$ 及び CL_{ss}/F
解析方法	<u>安全性</u> 安全性データについては正式な統計的検定を行わなかった。治験終了時に、全ての安全性データについて適切に集計を行った。 <u>有効性</u> 抗腫瘍効果（完全奏効〔CR〕、部分奏効〔PR〕、安定〔SD〕、進行〔PD〕及び評価不能〔NE〕）を集計し、客観的奏効率及び病勢コントロール率を算出した。 奏効期間及び PFS の Kaplan-Meier プロットを作成し、中央値を算出した。 <u>薬物動態</u> 血漿中濃度及び薬物動態パラメータを投与群別に集計した。
治験実施施設	9 カ国、35 施設
治験期間	AURA 試験の第 I 相パート：2013 年 3 月～2015 年 5 月（データカットオフ日） AURA 試験の第 II 相延長コホート：2014 年 4 月～2015 年 5 月（データカットオフ日）

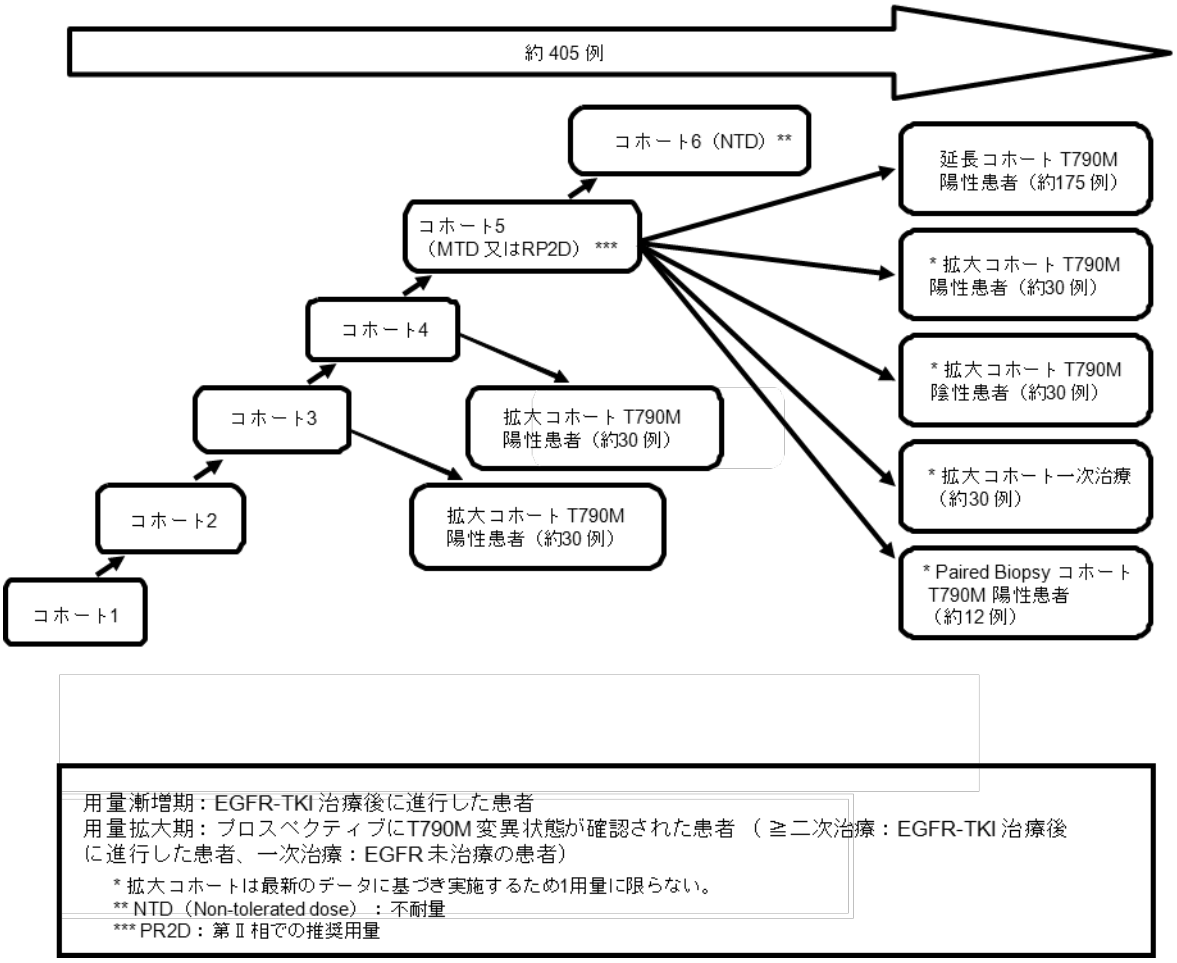


図 1　　試験のフローチャート（AURA 試験）

AURA 試験の治験実施計画書　図 1 から引用

表 4　　治験スケジュール（用量漸増期）（AURA 試験の第 I 相パート）

	スクリーニング	単回投与/サイクル 0 (7 日サイクル)					反復投与/サイクル 1 (21 日サイクル)			サイクル 2～6 (21 日サイクル)	サイクル 7 以降 (6 週間毎)	投与中止時	28 日後の追跡調査	病勢進行
Day	-28～-1	D1	D2	D3	D4	D6	D1	D8	D15	D1	D1			
同意取得	X									X[a]				
患者背景及びベースライン特性	X													
既往歴/手術歴	X													
選択除外基準の確認	X													
診察	X	X					X			X	X	X		
WHO performance status	X	X					X			X	X	X		
妊娠検査（妊娠可能な女性のみ）	X	X												
眼科検査	X													
EGFR 変異の有無（保存腫瘍組織）	X													
保存腫瘍組織	X													
腫瘍生検（任意）	X								X			X		
バイタルサイン	X	X	X				X	X	X	X	X	X		
身長	X													
体重	X	X					X			X	X	X		
血液生化学検査/血液学検査/尿検査	X	X					X	X	X	X	X	X		
心電図	X	X	X				X	X	X	X	X	X		
薬物動態血液サンプル（代謝物を含む）		X	X	X	X	X	X	X	X	X（サイクル 2 のみ）				

表 4　　治験スケジュール（用量漸増期）（AURA 試験の第 I 相パート）

	スクリーニング	単回投与/サイクル 0 (7 日サイクル)					反復投与/サイクル 1 (21 日サイクル)			サイクル 2～6 (21 日サイクル)	サイクル 7 以降 (6 週間毎)	投与中止時	28 日後の追跡調査	病勢進行
Day	-28～-1	D1	D2	D3	D4	D6	D1	D8	D15	D1	D1			
循環遊離 DNA 用血液サンプル	X	X								6 週間毎（RECIST ガイドラインでの評価時）← →				X
薬理遺伝学研究用同意取得及び血液サンプル（任意）	X													
脳脊髄液（任意）										X（1 回のみ実施）				
RECIST ガイドラインでの評価	X						反復投与の AZD9291 初回投与から病勢進行まで 6 週間毎 ← →							
AZD9291 の処方		X					X			X	X			
AZD9291 投与		X					連日投与 ← →							
併用薬	← →													
有害事象	← →													

a：サイクル 2 開始前に被験者から文書による再同意を取得することとした。
AURA 試験の治験実施計画書　表 2 から引用

表 5　　治験スケジュール（用量拡大期及び Paired Biopsy コホート）（AURA 試験の第 I 相パート）

	スクリーニング	反復投与/ サイクル 1 (21 日サイクル)			サイクル 2～6 (21 日サイクル)	サイクル 7 以降 (6 週間毎)	投与中止時	28 日後の追跡調査	病勢進行
Day	-28～-1	D1	D8	D15	D1	D1			
同意取得	X				X[a]				
患者背景及びベースライン特性	X								
既往歴/手術歴	X								
選択除外基準の確認	X								
診察	X	X			X	X	X		
WHO performance status	X	X			X	X	X		
眼科検査	X								
健康関連の Quality of Life 書式	X	X			X（初回投与から病勢進行まで 6 週毎）		X		X
妊娠検査（妊娠可能な女性のみ）	X	X							
EGFR/T790M 変異の有無（腫瘍サンプル）（必須）	X								
保存腫瘍組織	X								
腫瘍生検（Paired Biopsy コホートは必須）	X			X					
腫瘍生検（任意）	X			X			X		
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X		
身長	X								
体重	X	X			X	X	X		
血液生化学検査/血液学検査/尿検査	X	X	X	X	X	X	X		
心電図	X	X	X	X	X	X	X		
薬物動態評価用血液サンプル（代謝物を含む）		X	X	X	X（サイクル 2 のみ）				
循環遊離 DNA 用血液サンプル	X	X			6 週間毎（RECIST ガイドラインでの評価時）←――――――――――――――――――――→				X

表 5　　治験スケジュール（用量拡大期及び Paired Biopsy コホート）（AURA 試験の第 I 相パート）

	スクリーニング	反復投与/ サイクル 1 (21 日サイクル)			サイクル 2～6 (21 日サイクル)	サイクル 7 以降 (6 週間毎)	投与中止時	28 日後の追跡調査	病勢進行
Day	-28～-1	D1	D8	D15	D1	D1			
薬理遺伝学研究用同意取得及び血液サンプル（任意）	X								
脳脊髄液（任意）					X（1 回のみ実施）				
RECIST ガイドラインでの評価	X	AZD9291 初回投与から病勢進行まで 6 週間毎 ←――→							
被験者の忍容性に関するインタビュー（任意）					AZD9291 初回投与から 4～6 週後、4～6 カ月後 ←――――――――――――――――――――――――――――――→				
AZD9291 の処方		X			X	X			
AZD9291 投与		連日投与 ←――→							
併用薬	←――→								
有害事象	←――→								

a：サイクル 2 開始前に被験者から文書による再同意を取得することとした。
AURA 試験の治験実施計画書　表 3 から引用

2.7.6.2.1.2 試験成績

2.7.6.2.1.2.1 被験者の内訳

用量漸増期における被験者の内訳を表 6に示す。

用量漸増期では 44 例が割り付けられ、43 例（二次治療以降の AZD9291 カプセル群 31 例、AZD9291 錠剤群 12 例）が治験薬の投与を受けた。二次治療以降の AZD9291 カプセル群の 1 例は治験薬投与前に死亡したため、治験薬の投与を受けなかった。

二次治療以降の AZD9291 カプセル群 31 例のうち、データカットオフ時点の投与継続例は 16 例（51.6%）、投与中止例は 15 例（48.4%）であった。投与中止理由は病勢進行（11 例）、有害事象（2 例）、同意撤回（2 例）であった。

AZD9291 錠剤群 12 例のうち、データカットオフ時点の投与継続例は 6 例（50.0%）、投与中止例は 6 例（50.0%）であった。投与中止理由は病勢進行（5 例）及び有害事象（1 例）であった。

安全性及び奏効解析対象集団は二次治療以降の AZD9291 カプセル群が 31 例、AZD9291 錠剤群が 12 例、薬物動態解析対象集団は二次治療以降の AZD9291 カプセル群が 30 例、AZD9291 錠剤群が 11 例であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.1.3〔用量漸増期〕参照）。

表 6　　被験者の内訳（AURA 試験の第 I 相パート、用量漸増期）

	二次治療以降の AZD9291 カプセル群						AZD9291 錠剤群
例数（%）	20 mg	40 mg	80 mg	160 mg	240 mg	合計	80 mg
割付け例	6 (100.0)	7 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	7 (100.0)	32 (100.0)	12 (100.0)
投与例	6 (100.0)	6 (85.7)	6 (100.0)	6 (100.0)	7 (100.0)	31 (96.9)	12 (100.0)
未投与例	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (3.1)	0
死亡	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (3.1)	0
投与継続例 [a]	2 (33.3)	3 (50.0)	4 (66.7)	4 (66.7)	3 (42.9)	16 (51.6)	6 (50.0)
投与中止例 [a]	4 (66.7)	3 (50.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (57.1)	15 (48.4)	6 (50.0)
有害事象	1 (16.7)	0	0	0	1 (14.3)	2 (6.5)	1 (8.3)
病勢進行	2 (33.3)	3 (50.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (28.6)	11 (35.5)	5 (41.7)
同意撤回	1 (16.7)	0	0	0	1 (14.3)	2 (6.5)	0
試験継続例 [a]	2 (33.3)	3 (42.9)	4 (66.7)	4 (66.7)	3 (42.9)	16 (50.0)	6 (50.0)
試験中止例 [a]	4 (66.7)	4 (57.1)	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (57.1)	16 (50.0)	6 (50.0)
死亡	1 (16.7)	1 (14.3)	0	0	0	2 (6.3)	2 (16.7)
病勢進行	2 (33.3)	3 (42.9)	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (42.9)	12 (37.5)	4 (33.3)
同意撤回	1 (16.7)	0	0	0	1 (14.3)	2 (6.3)	0

a：投与例に対する%を算出した。
AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.1.1（用量漸増期）から引用

用量拡大期における被験者の内訳を表 7に示す。

用量拡大期では 331 例が割り付けられ、治験薬の投与を受けた（二次治療以降の AZD9291 カプセル群 271 例、一次治療の AZD9291 カプセル群 60 例）。

二次治療以降の AZD9291 カプセル群 271 例のうち、データカットオフ時点の投与継続例は 109 例（40.2%）、投与中止例は 162 例（59.8%）であった。投与中止理由は病勢進行（122 例）、有害事象（25 例）、その他（13 例）、同意撤回（2 例）であった。

二次治療以降の AZD9291 カプセル群 271 例のうち、EGFR T790M 変異陽性の被験者は 182 例（67.2%）、EGFR T790M 変異陰性の被験者は 69 例（25.5%）、EGFR T790M 変異の状態が不明の被験者は 20 例（7.4%）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.1.12〔用量拡大期〕参照）。

一次治療の AZD9291 カプセル群 60 例のうち、データカットオフ時点の投与継続例は 48 例（80.0%）、投与中止例は 12 例（20.0%）であった。投与中止理由は有害事象（4 例）、病勢進行（5 例）、その他（2 例）、同意撤回（1 例）であった。

安全性解析対象集団は二次治療以降の AZD9291 カプセル群が 271 例、一次治療の AZD9291 カプセル群が 60 例、奏効解析対象集団は二次治療以降の AZD9291 カプセル群が 264 例、一次治療の AZD9291 カプセル群が 60 例、薬物動態解析対象集団は二次治療以降の AZD9291 カプセル群が 257 例、一次治療の AZD9291 カプセル群が 56 例であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.1.3〔用量拡大期〕参照）。

表 7　　被験者の内訳（AURA 試験の第 I 相パート、用量拡大期）

	二次治療以降の AZD9291 カプセル群						一次治療の AZD9291 カプセル群		
例数（%）	20 mg	40 mg	80 mg	160 mg	240 mg	合計	80 mg	160 mg	合計
割付け例	15 (100.0)	52 (100.0)	99 (100.0)	91 (100.0)	14 (100.0)	271 (100.0)	30 (100.0)	30 (100.0)	60 (100.0)
投与例	15 (100.0)	52 (100.0)	97 (98.0)[b]	93 (102.2)[b]	14 (100.0)	271 (100.0)	30 (100.0)	30 (100.0)	60 (100.0)
未投与例	0	0	0	0	0	0	0	0	0
投与継続例 [a]	4 (26.7)	15 (28.8)	38 (39.2)	46 (49.5)	6 (42.9)	109 (40.2)	23(76.7)	25(83.3)	48(80.0)
投与中止例 [a]	11 (73.3)	37 (71.2)	59 (60.8)	47 (50.5)	8 (57.1)	162 (59.8)	7(23.3)	5(16.7)	12(20.0)
同意撤回	0	1 (1.9)	1 (1.0)	0	0	2 (0.7)	0	1 (3.3)	1 (1.7)
有害事象	2 (13.3)	6 (11.5)	8 (8.2)	8 (8.6)	1 (7.1)	25 (9.2)	3 (10.0)	1 (3.3)	4 (6.7)
その他	0	0	9 (9.3)	4 (4.3)	0	13 (4.8)	1 (3.3)	1 (3.3)	2(3.3)
病勢進行	9 (60.0)	30 (57.7)	41 (42.3)	35 (37.6)	7 (50.0)	122 (45.0)	3 (10.0)	2 (6.7)	5(8.3)
試験継続例 [a]	4 (26.7)	15 (28.8)	42 (42.4)	48 (52.7)	6 (42.9)	115 (42.4)	23(76.7)	27(90.0)	50(83.3)
試験中止例 [a]	11 (73.3)	37 (71.2)	55 (55.6)	45 (49.5)	8 (57.1)	156 (57.6)	7(23.3)	3(10.0)	10(16.7)
死亡	2 (13.3)	8 (15.4)	19 (19.2)	7 (7.7)	2 (14.3)	38 (14.0)	0	0	0
同意撤回	1 (6.7)	2 (3.8)	1 (1.0)	3 (3.3)	0	7 (2.6)	2(6.7)	1(3.3)	3(5.0)
その他	0	2 (3.8)	2 (2.0)	3 (3.3)	0	7 (2.6)	1 (3.3)	0	1 (1.7)
病勢進行	8 (53.3)	25 (48.1)	33 (33.3)	32 (35.2)	6 (42.9)	104 (38.4)	4(13.3)	2(6.7)	6(10.0)

a：投与例に対する%を算出した。
b：80 mg 群の 1 例で 160 mg カプセルが投与されたため、160 mg 群の%が 100%を上回った。
AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.1.1（用量拡大期）から引用

2.7.6.2.1.2.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

2.7.6.2.1.2.2.1 二次治療以降の AZD9291 カプセル群

二次治療以降の AZD9291 カプセル群における人口統計学的特性を表 8に示す。

二次治療以降の AZD9291 カプセル群における年齢の中央値は 60.0～61.0 歳（範囲：28～88歳）であった。被験者の過半数は女性（61.6～64.5%）であり、人種は主にアジア人（59.0～67.7%）又は白人（16.1～35.1%）であった。

ほとんどの被験者は転移性 NSCLC 患者（97.0%）であり、組織学的分類は腺癌（95.0%）、WHO performance status は 1（69.9%）、喫煙歴は非喫煙者（61.9%）の被験者が多かった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.1.5.1〔用量漸増期〕、表 11.1.5.1〔用量拡大期〕、表 11.1.12〔用量漸増期〕、表 11.1.12〔用量拡大期〕参照）。

表 8　人口統計学的特性（AURA 試験の第 I 相パート、安全性解析対象集団、二次治療以降の AZD9291 カプセル群）

	用量漸増期 31 例	用量拡大期 271 例
性別、例数（%）		
男性	11 (35.5)	104 (38.4)
女性	20 (64.5)	167 (61.6)
年齢（歳）、中央値（範囲）	61.0 (39～81)	60.0 (28～88)
年齢区分、例数（%）		
50 歳未満	3 (9.7)	42 (15.5)
50 歳以上 65 歳未満	19 (61.3)	142 (52.4)
65 歳以上 75 歳未満	9 (29.0)	59 (21.8)
75 歳以上	-	28 (10.3)
体重（kg）、中央値（範囲）	60.0 (43～93)	62.0 (38～117)
人種、例数（%）		
白人	5 (16.1)	95 (35.1)
黒人/アフリカ系アメリカ人	0	3 (1.1)
アジア人	21 (67.7)	160 (59.0)
アメリカ/アラスカ先住民	-	0
その他	1 (3.2)	2 (0.7)
不明 [a]	4 (12.9)	11 (4.1)

a：フランス及び英国の施設では人種の情報を収集しなかった。
AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 14 から引用

2.7.6.2.1.2.2.2 AZD9291 錠剤群

AZD9291 錠剤群における人口統計学的特性及びその他の基準値の特性は二次治療以降の AZD9291 カプセル群と同様であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.1.5.1〔用量漸増期〕、表 11.1.12〔用量漸増期〕、表 11.1.4〔用量漸増期〕、表 11.1.5〔用量漸増期〕参照）。

2.7.6.2.1.2.2.3 一次治療の AZD9291 カプセル群

一次治療の AZD9291 カプセル群における人口統計学的特性を表 9に示す。

一次治療の AZD9291 カプセル群における年齢の中央値は 63.5 歳（範囲：38～91 歳）であった。被験者の過半数は女性（75.0%）であり、人種は主にアジア人（71.7%）又は白人（23.3%）であった。

ほとんどの被験者は転移性 NSCLC 患者（93.3%）であり、組織学的分類は腺癌（100%）、WHO performance status は 0（56.7%）、喫煙歴は非喫煙者（66.7%）の被験者が多かった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.1.5.1〔用量拡大期〕、表 11.1.12〔用量拡大期〕参照）。

表 9　人口統計学的特性（AURA 試験の第 I 相パート、安全性解析対象集団、一次治療の AZD9291 カプセル群）

	一次治療の AZD9291 カプセル群
	合計 60 例
性別、例数（%）	
男性	15 (25.0)
女性	45 (75.0)
年齢（歳）、中央値（範囲）	63.5 (38～91)
年齢区分、例数（%）	
50 歳未満	8 (13.3)
50 歳以上 65 歳未満	23 (38.3)
65 歳以上 75 歳未満	22 (36.7)
75 歳以上	7 (11.7)
体重（kg）、中央値（範囲）	60.0 (43～92)
人種、例数（%）	
白人	14 (23.3)
黒人/アフリカ系アメリカ人	0
アジア人	43 (71.7)
アメリカ/アラスカ先住民	1 (1.7)
その他	1 (1.7)
不明 [a]	1 (1.7)

a：フランス及び英国の施設では人種の情報を収集しなかった。
AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 55 から引用

2.7.6.2.1.2.3 有効性の結果

2.7.6.2.1.2.3.1 用量漸増期

用量漸増期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群における最良総合効果を表 10に示す。

二次治療以降の AZD9291 カプセル群 31 例中 18 例（58.1%）に部分奏効（PR）が認められた。部分奏効（PR）は全ての用量群で認められた（範囲：50.0～66.7%）。

用量漸増期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群では、腫瘍サイズの縮小が認められた被験者の割合は 83%であり、腫瘍サイズのベースラインからの最大変化率の平均値は-39.5%（範囲：-100.0～27.9%）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.2.6.3〔用量漸増期〕参照）。

部分奏効（PR）が認められた 18 例における奏効期間の中央値は 17.8 カ月（95%信頼区間〔CI〕：9.9 カ月～算出せず）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.2.5.1〔用量漸増期〕参照）。

表 10　最良総合効果（AURA 試験の第 I 相パート、奏効解析対象集団、二次治療以降の AZD9291 カプセル群、用量漸増期）

	二次治療以降の AZD9291 カプセル群					
例数（%）	20 mg 6 例	40 mg 6 例	80 mg 6 例	160 mg 6 例	240 mg 7 例	合計 31 例
部分奏効（PR）	3 (50.0)	3 (50.0)	4 (66.7)	4 (66.7)	4 (57.1)	18 (58.1)
6 週以上の安定（SD）	0	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (28.6)	6 (19.4)
進行（PD）	2 (33.3)	2 (33.3)	0	1 (16.7)	0	5 (16.1)
評価不能（NE）	1 (16.7)	0	0	0	1 (14.3)	2 (6.5)

AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 20 から引用

AZD9291 錠剤群では 12 例中 6 例に奏効が認められ、客観的奏効率は 50.0%であった。6 週以上の安定（SD）は 3 例に認められた（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.2.1.1〔用量漸増期〕参照）。腫瘍サイズの縮小が認められた被験者の割合は 67%であり、腫瘍サイズのベースラインからの最大変化率の平均値は-26.8%であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.2.6.3〔用量漸増期〕参照）。

2.7.6.2.1.2.3.2　用量拡大期

2.7.6.2.1.2.3.2.1　二次治療以降の AZD9291 カプセル群（EGFR T790M 変異陽性）

客観的奏効率及び最良総合効果

用量拡大期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群（EGFR T790M 変異陽性）における客観的奏効率及び最良総合効果を表 11に示す。

2015 年 5 月 1 日のデータカットオフ時点では、EGFR T790M 変異陽性の被験者 175 例中 108 例に奏効（完全奏効〔CR〕が 2 例、部分奏効〔PR〕が 106 例）が認められ、客観的奏効率は 61.7%（95% CI：54.1～68.9%）であった。6 週以上の安定（SD）は 58 例に認められ、病勢コントロール率は 94.9%（95% CI：90.5～97.6%）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.2.9.2〔用量拡大期〕参照）。

表 11　客観的奏効率及び最良総合効果（AURA 試験の第 I 相パート、奏効解析対象集団、二次治療以降の AZD9291 カプセル群、EGFR T790M 変異陽性、用量拡大期）

例数（%）	二次治療以降の AZD9291 カプセル群 登録時の EGFR T790M 変異陽性					
	20 mg 10 例	40 mg 32 例	80 mg 61 例	160 mg 59 例	240 mg 13 例	合計 175 例
完全奏効（CR）	0	0	1 (1.6)	1 (1.7)	0	2 (1.1)
部分奏効（PR）	5 (50.0)	20 (62.5)	42 (68.9)	32 (54.2)	7 (53.8)	106 (60.6)
客観的奏効率	5 (50.0)	20 (62.5)	43 (70.5)	33 (55.9)	7 (53.8)	108 (61.7)
95% CI	18.7～81.3	43.7～78.9	57.4～81.5	42.4～68.8	25.1～80.8	54.1～68.9
6 週以上の安定（SD）	4 (40.0)	12 (37.5)	14 (23.0)	24 (40.7)	4 (30.8)	58 (33.1)
進行（PD）	1 (10.0)	0	4 (6.6)	2 (3.4)	1 (7.7)	8 (4.6)
評価不能（NE）	0	0	0	0	1 (7.7)	1 (0.6)

AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 21 から引用

腫瘍サイズの変化

標的病変のデータを有する EGFR T790M 変異陽性の被験者 175 例中 166 例（95%）に腫瘍サイズの縮小が認められ、腫瘍サイズのベースラインからの最大変化率の平均値は-45.3%（範囲：-100～26.7%）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.2.6.3〔用量拡大期〕参照）。

奏効期間

用量拡大期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群（EGFR T790M 変異陽性）における奏効期間の Kaplan-Meier プロットを図 2に示す。

奏効が認められた 108 例における奏効期間の中央値は 11.1 カ月（95% CI：8.3～13.8 カ月）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.2.5.1〔用量拡大期〕参照）。

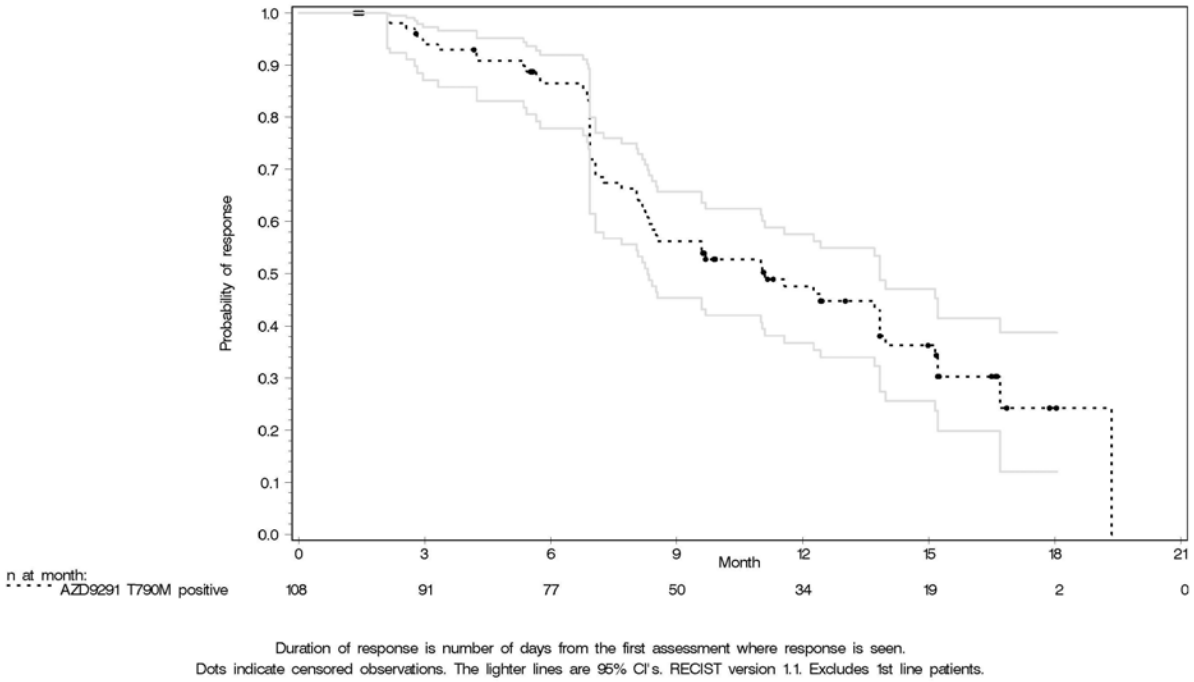


図 2　　奏効期間の Kaplan-Meier プロット（AURA 試験の第 I 相パート、奏効解析対象集団、二次治療以降の AZD9291 カプセル群、EGFR T790M 変異陽性、用量拡大期）

AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　図 8 から引用

無増悪生存期間（PFS）

用量拡大期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群における PFS の Kaplan-Meier プロットを図 3に示す。

安全性解析対象集団の EGFR T790M 変異陽性の被験者 182 例における PFS の中央値は 9.7 カ月（95% CI：8.3～12.5 カ月）であり、6 カ月無増悪生存率は 74.4%、9 カ月無増悪生存率は 55.7%、12 カ月無増悪生存率は 43.8%であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.2.3.2〔用量拡大期〕参照）。

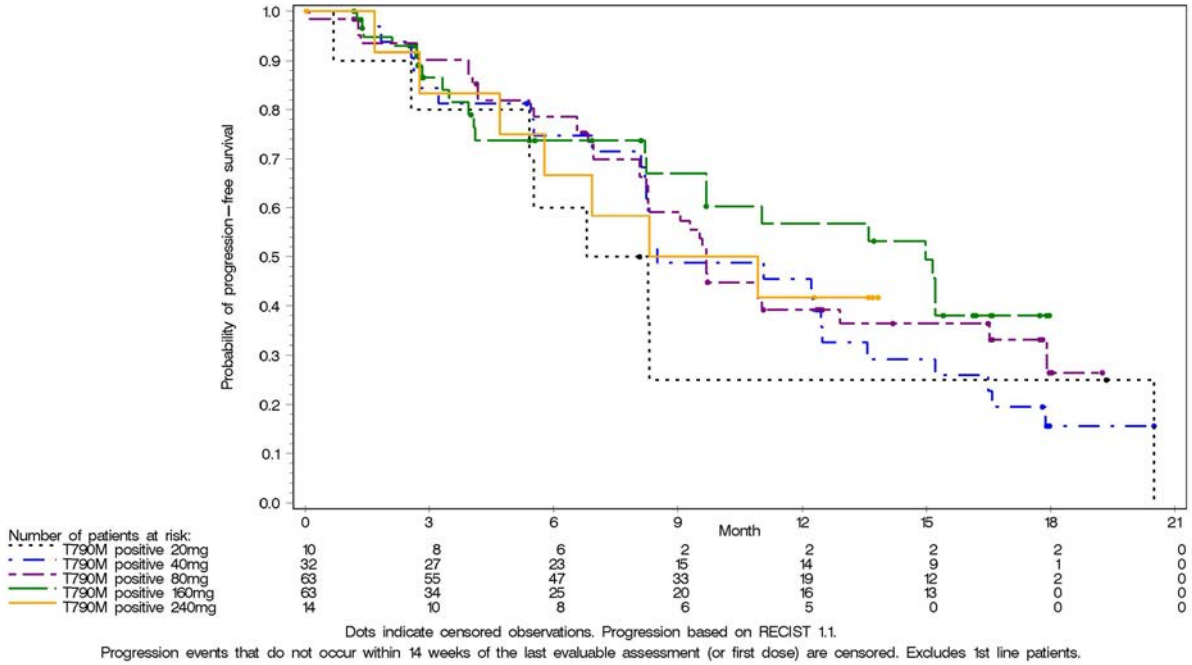


図 3　　PFS の Kaplan-Meier プロット（AURA 試験の第 I 相パート、安全性解析対象集団、二次治療以降の AZD9291 カプセル群、用量拡大期）

AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　図 10 から引用

2.7.6.2.1.2.3.2.2　　二次治療以降の AZD9291 カプセル群（EGFR T790M 変異陰性）

客観的奏効率及び最良総合効果

用量拡大期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群（EGFR T790M 変異陰性）における客観的奏効率及び最良総合効果を表 12に示す。

2015 年 5 月 1 日のデータカットオフ時点では、EGFR T790M 変異陰性の被験者 69 例中 17 例に奏効が認められ、客観的奏効率は 24.6%（95% CI：15.1～36.5%）であった。6 週以上の安定（SD）は 27 例に認められ、病勢コントロール率は 63.8%（95% CI：51.3～75.0%）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.2.9.2〔用量拡大期〕参照）。

表 12　客観的奏効率及び最良総合効果（AURA 試験の第 I 相パート、奏効解析対象集団、二次治療以降の AZD9291 カプセル群、EGFR T790M 変異陰性、用量拡大期）

例数（%）	二次治療以降の AZD9291 カプセル群 登録時の EGFR T790M 変異陰性				
	20 mg 3 例	40 mg 17 例	80 mg 29 例	160 mg 20 例	合計 69 例
部分奏効（PR）	2 (66.7)	2 (11.8)	7 (24.1)	6 (30.0)	17 (24.6)
客観的奏効率	2 (66.7)	2 (11.8)	7 (24.1)	6 (30.0)	17 (24.6)
95% CI	9.4～99.2	1.5～36.4	10.3～43.5	11.9～54.3	15.1～36.5
6 週以上の安定（SD）	1 (33.3)	5 (29.4)	13 (44.8)	8 (40.0)	27 (39.1)
進行（PD）	0	10 (58.8)	9 (31.0)	6 (30.0)	25 (36.2)
評価不能（NE）	0	0	0	0	0

AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 24 から引用

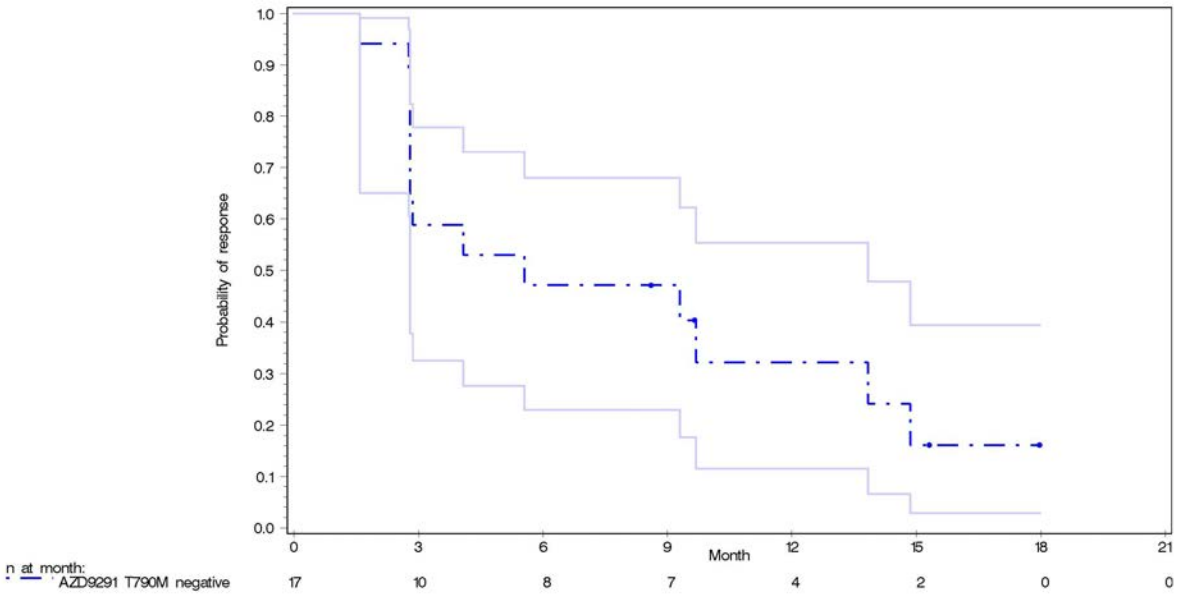
腫瘍サイズの変化

EGFR T790M 変異陰性の被験者 69 例中 42 例（61%）に腫瘍サイズの縮小が認められ、腫瘍サイズのベースラインからの最大変化率の平均値は-13.1%であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.2.6.3〔用量拡大期〕参照）。

奏効期間

用量拡大期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群（EGFR T790M 変異陰性）における奏効期間の Kaplan-Meier プロットを図 4に示す。

奏効が認められた 17 例における奏効期間の中央値は 5.6 カ月（95% CI：2.8～13.8 カ月）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.2.5.1〔用量拡大期〕参照）。



Duration of response is number of days from the first assessment where response is seen.
Dots indicate censored observations. The lighter lines are 95% CI's. RECIST version 1.1. Excludes 1st line patients.

図 4　　奏効期間の Kaplan-Meier プロット（AURA 試験の第 I 相パート、奏効解析対象集団、二次治療以降の AZD9291 カプセル群、EGFR T790M 変異陰性、用量拡大期）

AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　図 16 から引用

無増悪生存期間（PFS）

安全性解析対象集団の EGFR T790M 変異陰性の被験者 69 例における PFS の中央値は 3.0 カ月（95% CI：2.1～4.2 カ月）であり、6 カ月無増悪生存率は 27.5%であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.2.3.2〔用量拡大期〕参照）。

2.7.6.2.1.2.3.2.3　　二次治療以降の AZD9291 カプセル群（EGFR T790M 変異不明）

2015 年 5 月 1 日のデータカットオフ時点では、EGFR T790M 変異不明の被験者 20 例中 15 例に奏効が認められ、客観的奏効率は 75.0%（95% CI：50.9～91.3%）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.2.1.1〔用量拡大期〕、表 11.2.4〔用量拡大期〕参照）。6 週以上の安定（SD）は 4 例に認められ、病勢コントロール率は 95.0%（95% CI：75.1～99.9%）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.2.9.2〔用量拡大期〕参照）。腫瘍サイズの縮小が認められた被験者の割合は 95%であり、腫瘍サイズのベースラインからの最大変化率の平均値は-45.8%であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.2.6.3〔用量拡大期〕参照）。

奏効が認められた 15 例における奏効期間の中央値は 11.1 カ月（95% CI：6.9 カ月～算出せず）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.2.5.1〔用量拡大期〕参照）。

PFS の中央値は 11.3 カ月（95% CI：7.4～15.1 カ月）であり、6 カ月無増悪生存率は 77.4%であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.2.3.2〔用量拡大期〕参照）。

2.7.6.2.1.2.3.2.4 一次治療の AZD9291 カプセル群

客観的奏効率及び最良総合効果

一次治療の AZD9291 カプセル群における客観的奏効率及び最良総合効果を表 13に示す。

一次治療の AZD9291 カプセル群における客観的奏効率は、全体で 73.3%（95% CI：60.3～83.9%）、80 mg 群で 63.3%（95% CI：43.9～80.1%）、160 mg 群で 83.3%（95% CI：65.3～94.4%）であった。

表 13 客観的奏効率及び最良総合効果（AURA 試験の第 I 相パート、奏効解析対象集団、一次治療の AZD9291 カプセル群、用量拡大期）

	一次治療の AZD9291 カプセル群		
例数（%）	80 mg 30 例	160 mg 30 例	合計 60 例
部分奏効（PR）	19 (63.3)	24 (80.0)	43 (71.7)
客観的奏効率	19 (63.3)	25 (83.3)	44 (73.3)
95% CI	43.9～80.1	65.3～94.4	60.3～83.9
6 週以上の安定（SD）	9 (30.0)	5 (16.7)	14 (23.3)
進行（PD）	2 (6.7)	0	2 (3.3)
評価不能（NE）	0	0	0

AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 57 から引用

腫瘍サイズの変化

一次治療の AZD9291 カプセル群 60 例中 59 例（98%）に腫瘍サイズの縮小が認められ、腫瘍サイズのベースラインからの最大変化率の平均値は全体で-46.3%、80 mg 群で-41.1%、160 mg 群で-51.6%であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.2.6.3〔用量拡大期〕参照）。

奏効期間

一次治療の AZD9291 カプセル群の奏効期間データは immature であったが、奏効期間の中央値の 95% CI の下限は 12.5 カ月と推定された。奏効例 44 例のうちデータカットオフ時点で進行（PD）が認められた被験者は 8 例であり、その内訳は 80 mg 群 4 例及び 160 mg 群 4 例であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.2.5.1〔用量拡大期〕参照）。奏効期間の最大値は 463 日（約 15.2 カ月）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　付録 12.2.6.3〔用量拡大期〕参照）。

無増悪生存期間（PFS）

一次治療の AZD9291 カプセル群における PFS の Kaplan-Meier プロットを図 5に示す。

一次治療の AZD9291 カプセル群では PFS は中央値に達しなかったが、その中央値の下限は 13.7 カ月（80 mg 群では 12.2 カ月）と推定された（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書表 11.2.3.2〔用量拡大期〕参照）。データカットオフ時点で進行（PD）又は死亡が認められていない被験者は 41 例（68.3%）、進行（PD）が認められた被験者は 15 例（25.0%）、同意撤回又は試験中止した被験者は 4 例（6.7%）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書表 11.2.3.1〔用量拡大期〕参照）。

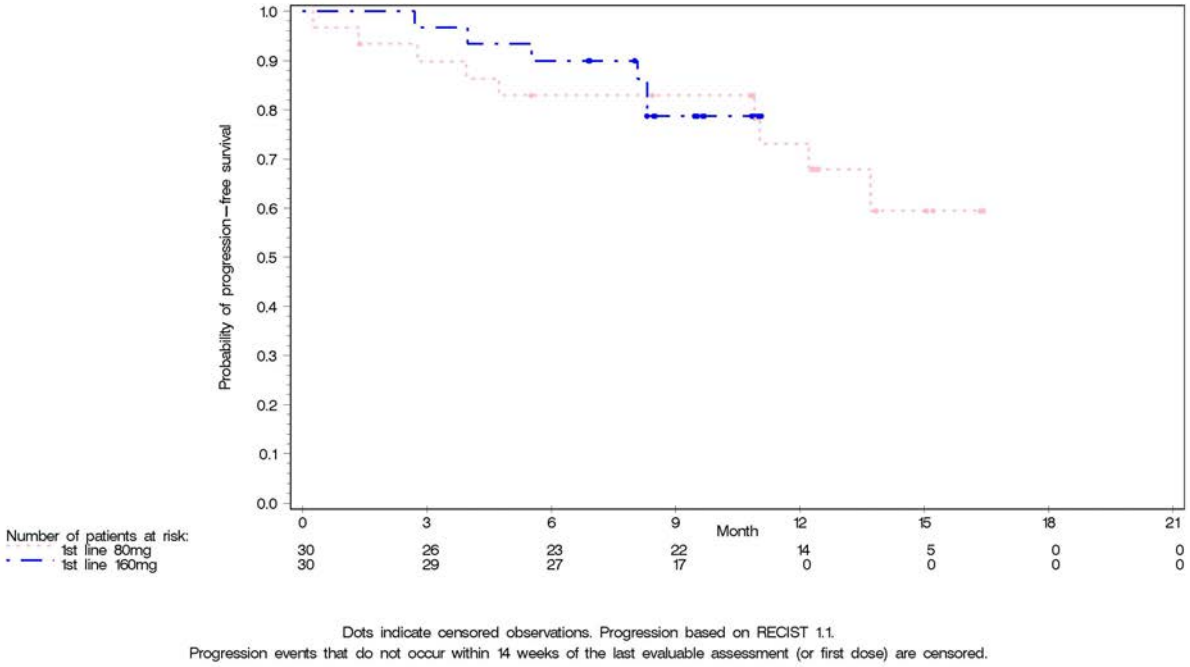


図 5　　PFS の Kaplan-Meier プロット（AURA 試験の第 I 相パート、安全性解析対象集団、一次治療の AZD9291 カプセル群、用量拡大期）

AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　図 26 から引用

2.7.6.2.1.2.4　　薬物動態の結果

2.7.6.2.1.2.4.1　　単回投与時の血漿中薬物動態

AZD9291 単回投与時（サイクル 0）の血漿中 AZD9291 濃度推移（幾何平均）を図 6に示す。

AZD9291 をカプセル剤として単回投与したとき、AZD9291 は緩徐に吸収され、t_{max} の中央値（範囲）は各用量群で 5.93～8 時間（2.93～24.1 時間）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.2.11.2.1〔用量漸増期〕参照）。同様に、AZD9291 を錠剤として単回投与したとき、AZD9291 は緩徐に吸収され、t_{max} の中央値（範囲）は 6 時間（2.1～23.8 時間）であった。

$t_{½\lambda z}$ が算出可能であった二次治療以降の AZD9291 カプセル群における 160 mg 群及び 240 mg 群の 9 例では、$t_{½\lambda z}$ の平均値（範囲）は 48.3 時間（35.8～62.7 時間）であった。$t_{½\lambda z}$ が算出可能であった AZD9291 錠剤群の 9 例では、$t_{½\lambda z}$ の平均値（範囲）は 48.6 時間（39.9～59.4 時間）であった。多くの被験者では測定期間が短く $t_{½\lambda z}$ が算出できなかったため、$t_{½\lambda z}$ の平均値は真の値よりも短く算出されている可能性がある。

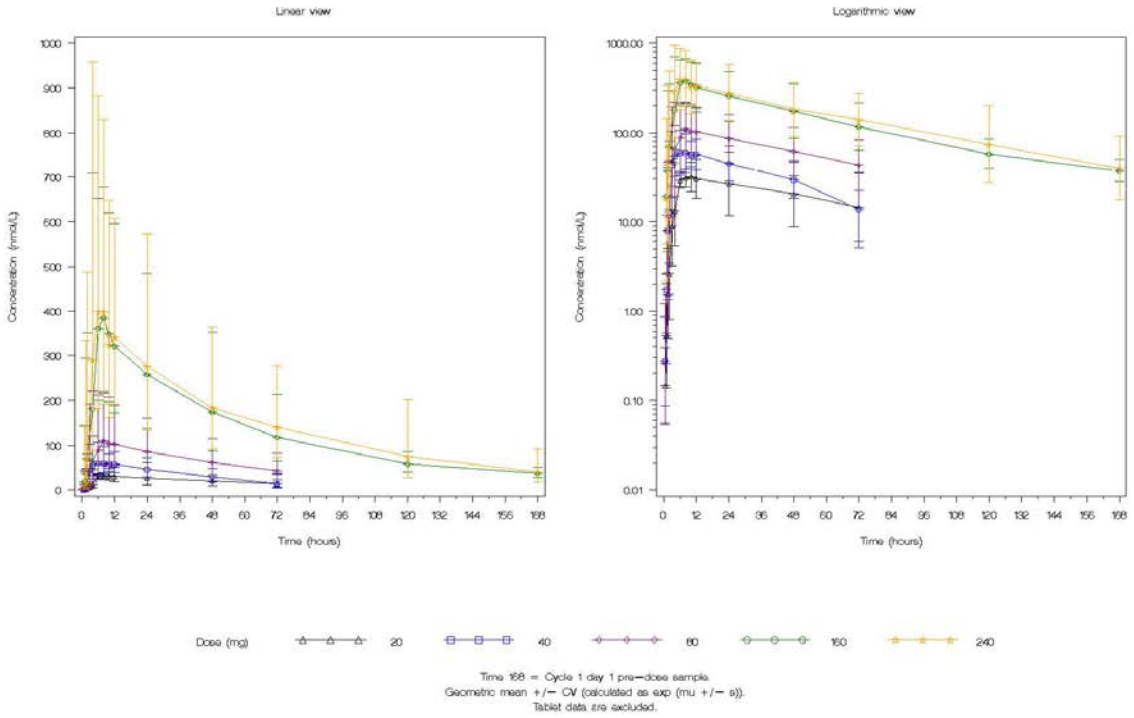


図 6　　AZD9291 単回投与時（サイクル 0）の血漿中 AZD9291 濃度推移（幾何平均）（AURA 試験の第 I 相パート、薬物動態解析対象集団、用量漸増期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群）

AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　図 16 から引用

2.7.6.2.1.2.4.2　　反復投与時の血漿中薬物動態

AZD9291 を反復投与したときのサイクル 2 の投与 1 日における血漿中 AZD9291 濃度推移（幾何平均）を図 7に、薬物動態パラメータを表 14に示す。また、血漿中 AZD9291 トラフ濃度推移（幾何平均）を図 8に示す。

AZD9291 をカプセル剤として反復投与したとき、AZD9291 は緩徐に吸収され、$t_{ss\ max}$ の中央値（範囲）は各用量群で 4.075～8 時間（0.97～24 時間）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 99.2.11.2.3〔用量漸増期と用量拡大期の併合〕参照）。

比較的長い $t_{½\lambda z}$ から予想されたとおり、反復投与後に AZD9291 の蓄積が認められた（R_{AC} の中央値 3.214）。AZD9291 の $t_{½\lambda z}$ の平均値を約 50 時間とすると、血漿中 AZD9291 濃度は反復投与後 10～11 日に定常状態に到達すると予想された。用量間でばらつきが認められたものの、トラフ濃度から判断して、血漿中 AZD9291 濃度は投与 15 日までに定常状態に到達しているものと考えられた。

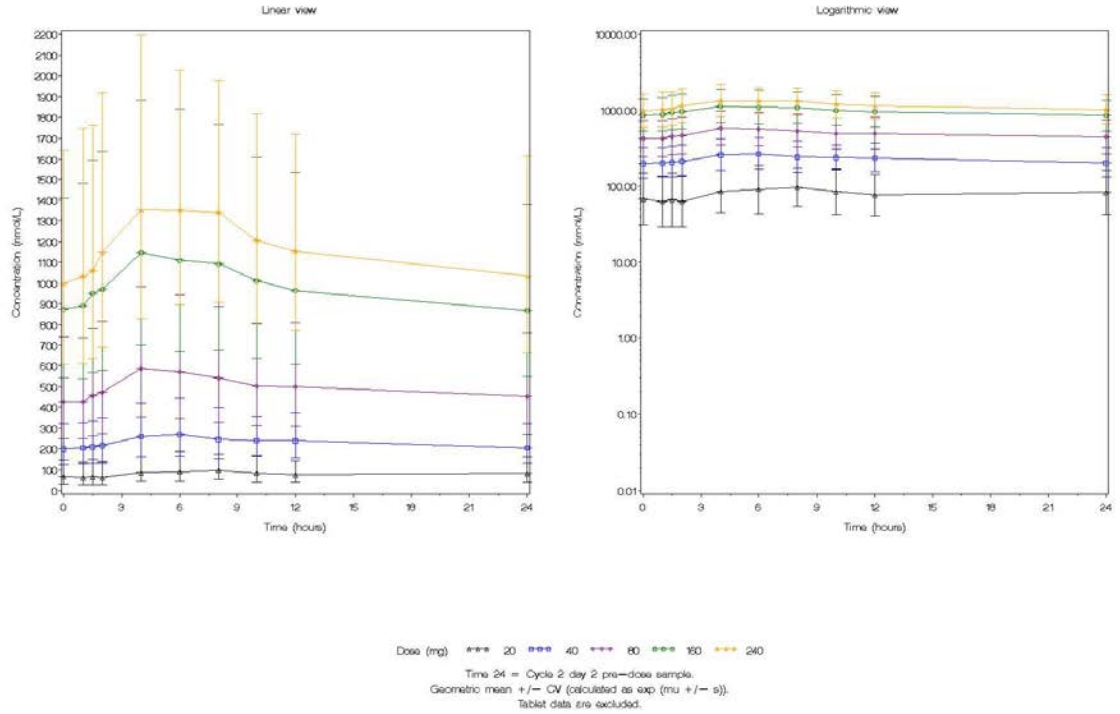


図 7　　AZD9291 を反復投与したときのサイクル 2 の投与 1 日における血漿中 AZD9291 濃度推移（幾何平均）（AURA 試験の第 I 相パート、薬物動態解析対象集団、用量漸増期及び用量拡大期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群）

AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　図 18 から引用

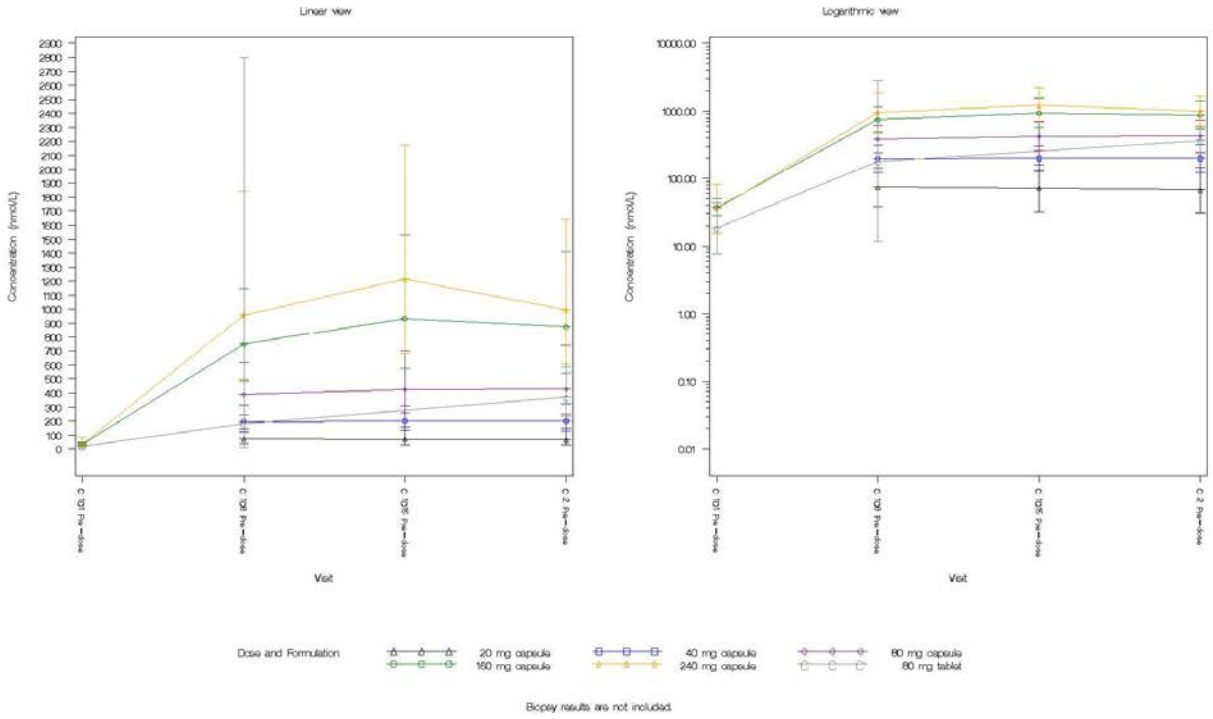


図 8　　AZD9291 を反復投与したときの血漿中 AZD9291 トラフ濃度推移（幾何平均）
（AURA 試験の第 I 相パート、薬物動態解析対象集団、用量漸増期及び用量拡大期）

AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　図 20 から引用

表 14　AZD9291 を反復投与したとき（サイクル 2 の投与 1 日）の薬物動態パラメータ（AURA 試験の第 I 相パート、薬物動態解析対象集団、用量漸増期及び用量拡大期）

		AUC_{τ} (nmol·h/L)	$C_{ss\ max}$ (nmol/L)	$C_{ss\ min}$ (nmol/L)	CL_{ss}/F (L/h)	R_{AC}	$t_{ss\ max}$ (h)
EGFR	例数	58	58	58	58	-	58
T790M 変	幾何平均	11570	612.1	372.6	-	-	-
異陽性	変動係数（%）	55.42	57.58	60.74	-	-	-
(80 mg)	算術平均	13260	704.4	437.2	15.69	-	-
59 例	標準偏差	7563	395	270.5	8.031	-	-
	中央値	11020	601.5	356.3	14.53	-	4.08
	最小値	3650	167	104	4.18	-	2
	最大値	38300	2080	1350	43.8	-	12
カプセル群	例数	-	-	-	262	10	-
合計 308 例	幾何平均	-	-	-	-	-	-
	変動係数（%）	-	-	-	-	-	-
	算術平均	-	-	-	15.53	5.486	-
	標準偏差	-	-	-	7.744	5.277	-
	中央値	-	-	-	14.04	3.214	-
	最小値	-	-	-	4.12	2.05	-
	最大値	-	-	-	53.6	19.4	-

AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 26 及び表 27 から引用

2.7.6.2.1.2.4.3　用量比例性

パワーモデル（$\log[AUC_{(0\text{-}72)}$あるいは $C_{max}] = \alpha + \beta \cdot \log[$投与量$]$）で算出した AZD9291 20～240 mg の単回投与時の $AUC_{(0\text{-}72)}$の傾き（β）は 1.00（90% CI：0.80～1.21）、C_{max} の傾き（β）は 1.05（90% CI：0.84～1.26）であり、単回投与時の AZD9291 の曝露量に用量比例的な増加が認められた（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.2.11.9.1〔用量漸増期〕参照）。

パワーモデル（$\log[AUC_{ss}$ あるいは $C_{ss\ max}] = \alpha + \beta \cdot \log[$投与量$]$）で算出した AZD9291 20～240 mg の 1 日 1 回 22 日間反復投与時の AUC_{ss} の傾き（β）は 1.03（90% CI：0.94～1.11）、$C_{ss\ max}$ の傾き（β）は 1.01（90% CI：0.93～1.09）であり、反復投与時の AZD9291 の曝露量に用量比例的な増加が認められた（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 99.2.11.9.3〔用量漸増期と用量拡大期の併合〕参照）。

2.7.6.2.1.2.4.4　AZD9291 の曝露量における製剤（カプセル剤及び錠剤）間比較

AZD9291 反復投与時（サイクル 2 の投与 1 日）の曝露量をカプセル剤と錠剤との間で比較した結果を表 15に示す。

AZD9291 反復投与時の AUC_{τ} 及び $C_{ss\ max}$ について、カプセル剤と錠剤の比（錠剤/カプセル剤）を算出したところ、その 90% CI はいずれも 1 を含んでおり、AZD9291 カプセル剤と錠剤の投与後の曝露量に顕著な差はないことが考えられる。しかし、90% CI の下限値がいずれもおよそ 0.66 であることから、最大 34%の平均曝露量の相違がある可能性は否定できない。

表 15　AZD9291 反復投与時（サイクル 2 の投与 1 日）の曝露量における製剤（カプセル剤及び錠剤）間比較（AURA 試験の第 I 相パート、薬物動態解析対象集団、用量漸増期及び用量拡大期）

	AZD9291 80 mg カプセル剤		AZD9291 80 mg 錠剤		幾何平均の比（錠剤/カプセル剤）	
	例数	最小二乗幾何平均	例数	最小二乗幾何平均	点推定値	90% CI
AUCτ (nmol·h/L)	111	12000	10	10360	0.8633	0.6612～1.127
$C_{ss\ max}$ (nmol/L)	111	627	10	544.7	0.8688	0.6604～1.143

AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 49 から引用

2.7.6.2.1.2.5　安全性の結果

2.7.6.2.1.2.5.1　曝露状況

用量漸増期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群及び錠剤群、用量拡大期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群並びに用量拡大期の一次治療の AZD9291 カプセル群における治験薬の投与期間をそれぞれ表 16、表 17及び表 18に示す。

用量漸増期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群では、治験薬の投与期間の中央値は 424.9 日（範囲：8～759 日）であった。

用量拡大期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群では、治験薬の投与期間の中央値は 251.0 日（範囲：2～656 日）であった。

AZD9291 錠剤群では、治験薬の投与期間の中央値は 303.0 日（範囲：19～452 日）であった。

一次治療の AZD9291 カプセル群では、治験薬の投与期間の中央値は 195.5 日（範囲：16～501 日）であった。

表 16　治験薬の投与期間（AURA 試験の第 I 相パート、安全性解析対象集団、用量漸増期）

	二次治療以降の AZD9291 カプセル群						AZD9291 錠剤群
投与期間（日）	20 mg 6 例	40 mg 6 例	80 mg 6 例	160 mg 6 例	240 mg 7 例	合計 31 例	80 mg 12 例
平均値	339.5	387.8	572.7	481.3	354.9	424.9	265.6
標準偏差	356.15	356.57	215.25	204.85	226.75	274.25	191.97
中央値	235.5	416.0	663.5	603.0	385.0	551.0	303.0
最小値	22	28	134	148	8	8	19
最大値	759	719	669	620	565	759	452
総投与年	5.6	6.4	9.4	7.9	6.8	36.1	8.7

AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 29 及び表 51 から引用

表 17　　治験薬の投与期間（AURA 試験の第 I 相パート、安全性解析対象集団、用量拡大期、二次治療以降の AZD9291 カプセル群）

	二次治療以降の AZD9291 カプセル群					
	20 mg 15 例	40 mg 52 例	80 mg 97 例	160 mg 93 例	240 mg 14 例	合計 271 例
投与期間（日）						
平均値	365.2	293.7	289.2	245.3	285.2	279.0
標準偏差	231.74	217.62	174.53	191.36	159.41	192.73
中央値	292.0	252.0	292.0	169.0	330.5	251.0
最小値	21	22	2	10	22	2
最大値	656	644	593	564	459	656
総投与年	15	42	77	62	11	207
投与期間、例数（%）						
3 カ月未満	2 (13.3)	15 (28.8)	20 (20.6)	26 (28.0)	3 (21.4)	66 (24.4)
3～6 カ月	3 (20.0)	8 (15.4)	10 (10.3)	21 (22.6)	1 (7.1)	43 (15.9)
6～9 カ月	2 (13.3)	5 (9.6)	14 (14.4)	13 (14.0)	2 (14.3)	36 (13.3)
9～12 カ月	1 (6.7)	3 (5.8)	17 (17.5)	2 (2.2)	1 (7.1)	24 (8.9)
12～15 カ月	0	4 (7.7)	17 (17.5)	7 (7.5)	6 (42.9)	34 (12.5)
15～18 カ月	2 (13.3)	4 (7.7)	11 (11.3)	16 (17.2)	1 (7.1)	34 (12.5)
18～21 カ月	3 (20.0)	12 (23.1)	8 (8.2)	8 (8.6)	0	31 (11.4)
21 カ月以上	2 (13.3)	1 (1.9)	0	0	0	3 (1.1)

AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 30 から引用

表 18　治験薬の投与期間（AURA 試験の第 I 相パート、安全性解析対象集団、用量拡大期、一次治療の AZD9291 カプセル群）

	一次治療の AZD9291 カプセル群		
	80 mg 30 例	160 mg 30 例	合計 60 例
投与期間（日）			
平均値	360.4	295.3	327.9
標準偏差	139.13	75.74	115.8
中央値	409.5	317.5	345.0
最小値	16	35	16
最大値	501	360	501
総投与年	30	24	54
投与期間、例数（%）			
3 カ月未満	3 (10.0)	2 (6.7)	5 (8.3)
3～6 カ月	1 (3.3)	0	1 (1.7)
6～9 カ月	2 (6.7)	3 (10.0)	5 (8.3)
9～12 カ月	5 (16.7)	25 (83.3)	30 (50.0)
12～15 カ月	9 (30.0)	0	9 (15.0)
15～18 カ月	10 (33.3)	0	10 (16.7)
18～21 カ月	0	0	0
21 カ月以上	0	0	0

AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 58 から引用

2.7.6.2.1.2.5.2　有害事象

2.7.6.2.1.2.5.2.1　有害事象の分類

有害事象の分類別発現例数を表 19（用量漸増期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群及び錠剤群）、表 20（用量拡大期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群）及び表 21（用量拡大期の一次治療の AZD9291 カプセル群）に示す。

用量漸増期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群における有害事象の発現率は 100%（31/31 例）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は 87.1%（27/31 例）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現率は 45.2%（14/31 例）、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象の発現率は 25.8%（8/31 例）であった。死亡に至った有害事象は 20 mg 群で 1 例（16.7%）に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な有害事象の発現率は 29.0%（9/31 例）、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現率は 12.9%（4/31 例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 例（20 mg 群及び 240 mg 群で各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

用量拡大期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群における有害事象の発現率は 98.9%（268/271 例）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は 85.2%（231/271 例）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現率は 43.9%（119/271 例）、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象の発現率は 15.9%（43/271 例）であった。死亡に至った有害事象

は 12 例（4.4%）に認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定された。重篤な有害事象の発現率は 28.8%（78/271 例）、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現率は 4.8%（13/271 例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 10.0%（27/271 例）、治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 3.3%（9/271 例）であった。

AZD9291 錠剤群における有害事象の発現率は 100%（12/12 例）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は 100%（12/12 例）であった。Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現率は、二次治療以降の AZD9291 カプセル群の 80 mg 群と同様であった。死亡に至った有害事象は 1 例に認められ、治験薬との因果関係が否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

一次治療の AZD9291 カプセル群における有害事象の発現率は 100%（60/60 例）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は 98.3%（59/60 例）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現率は 38.3%（23/60 例）、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象の発現率は 15.0%（9/60 例）であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象の発現率は 23.3%（14/60 例）、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現率は 6.7%（4/60 例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 8.3%（5/60 例）、治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 5.0%（3/60 例）であった。

表 19　有害事象の分類別発現例数（AURA 試験の第 I 相パート、安全性解析対象集団、用量漸増期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群及び錠剤群）

	二次治療以降の AZD9291 カプセル群						AZD9291 錠剤群
例数（%）	20 mg 6 例	40 mg 6 例	80 mg 6 例	160 mg 6 例	240 mg 7 例	合計 31 例	80 mg 12 例
有害事象	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	7 (100.0)	31 (100.0)	12 (100.0)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	5 (83.3)	4 (66.7)	5 (83.3)	6 (100.0)	7 (100.0)	27 (87.1)	12 (100.0)
Grade 3 以上の有害事象	3 (50.0)	3 (50.0)	3 (50.0)	3 (50.0)	2 (28.6)	14 (45.2)	6 (50.0)
治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (28.6)	8 (25.8)	0
死亡に至った有害事象	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (3.2)	1 (8.3)
治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (3.2)	0
重篤な有害事象（死亡を含む）	4 (66.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (14.3)	9 (29.0)	4 (33.3)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（死亡を含む）	3 (50.0)	1 (16.7)	0	0	0	4 (12.9)	0
治験薬の投与中断に至った有害事象	3 (50.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (50.0)	3 (42.9)	12 (38.7)	2 (16.7)
治験薬の減量に至った有害事象	0	0	0	3 (50.0)	2 (28.6)	5 (16.1)	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (16.7)	0	0	0	1 (14.3)	2 (6.5)	0
治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (16.7)	0	0	0	1 (14.3)	2 (6.5)	0

AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 32 及び表 52 から引用

表 20　有害事象の分類別発現例数（AURA 試験の第 I 相パート、安全性解析対象集団、用量拡大期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群）

例数（%）	二次治療以降の AZD9291 カプセル群					
	20 mg 15 例	40 mg 52 例	80 mg 97 例	160 mg 93 例	240 mg 14 例	合計 271 例
有害事象	15 (100.0)	50 (96.2)	96 (99.0)	93 (100.0)	14 (100.0)	268 (98.9)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	10 (66.7)	36 (69.2)	84 (86.6)	87 (93.5)	14 (100.0)	231 (85.2)
Grade 3 以上の有害事象	4 (26.7)	25 (48.1)	44 (45.4)	38 (40.9)	8 (57.1)	119 (43.9)
治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象	1 (6.7)	2 (3.8)	14 (14.4)	23 (24.7)	3 (21.4)	43 (15.9)
死亡に至った有害事象	1 (6.7)	3 (5.8)	6 (6.2)	1 (1.1)	1 (7.1)	12 (4.4)
治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象（死亡を含む）	2 (13.3)	13 (25.0)	32 (33.0)	27 (29.0)	4 (28.6)	78 (28.8)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（死亡を含む）	1 (6.7)	0	5 (5.2)	6 (6.5)	1 (7.1)	13 (4.8)
治験薬の投与中断に至った有害事象	2 (13.3)	7 (13.5)	24 (24.7)	25 (26.9)	4 (28.6)	62 (22.9)
治験薬の減量に至った有害事象	0	2 (3.8)	1 (1.0)	18 (19.4)	8 (57.1)	29 (10.7)
治験薬の投与中止に至った有害事象	2 (13.3)	6 (11.5)	8 (8.2)	10 (10.8)	1 (7.1)	27 (10.0)
治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (6.7)	0	1 (1.0)	7 (7.5)	0	9 (3.3)

AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 34 から引用

表 21　有害事象の分類別発現例数（AURA 試験の第 I 相パート、安全性解析対象集団、用量拡大期の一次治療の AZD9291 カプセル群）

例数（%）	一次治療の AZD9291 カプセル群		
	80 mg 30 例	160 mg 30 例	合計 60 例
有害事象	30 (100.0)	30 (100.0)	60 (100.0)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	29 (96.7)	30 (100.0)	59 (98.3)
Grade 3 以上の有害事象	10 (33.3)	13 (43.3)	23 (38.3)
治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象	3 (10.0)	6 (20.0)	9 (15.0)
死亡に至った有害事象	0	0	0
治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象	0	0	0
重篤な有害事象（死亡を含む）	8 (26.7)	6 (20.0)	14 (23.3)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（死亡を含む）	3 (10.0)	1 (3.3)	4 (6.7)
治験薬の投与中断に至った有害事象	5 (16.7)	8 (26.7)	13 (21.7)
治験薬の減量に至った有害事象	3 (10.0)	13 (43.3)	16 (26.7)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3 (10.0)	2 (6.7)	5 (8.3)
治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象	2 (6.7)	1 (3.3)	3 (5.0)

AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 59 から引用

発現率 10%以上の有害事象を表 22（用量漸増期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群）、表 23（用量拡大期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群）及び表 24（用量拡大期の一次治療の AZD9291 カプセル群）に示す。

用量漸増期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群で発現率が高かった有害事象は下痢（19/31 例、61.3%）、食欲減退（13/31 例、41.9%）、発疹（11/31 例、35.5%）、皮膚乾燥、悪心、爪囲炎、そう痒症及び口内炎（各 8/31 例、25.8%）であった。

用量拡大期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群で発現率が高かった有害事象は下痢（145/271 例、53.5%）、発疹（75/271 例、27.7%）、悪心（74/271 例、27.3%）、食欲減退（70/271 例、25.8%）、爪囲炎及び疲労（各 64/271 例、23.6%）であった。

AZD9291 錠剤群で発現率が高かった有害事象は下痢及び悪心（各 5/12 例、41.7%）、皮膚乾燥、呼吸困難、上気道感染及び四肢痛（各 4/12 例、33.3%）、食欲減退、そう痒症、口腔咽頭痛及び筋肉痛（各 3/12 例、25.0%）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.2.5〔用量漸増期〕参照）。

一次治療の AZD9291 カプセル群で発現率が高かった有害事象は下痢（42/60 例、70.0%）、皮膚乾燥（24/60 例、40.0%）、口内炎及び爪囲炎（各 23/60 例、38.3%）、発疹（20/60 例、33.3%）、ざ瘡様皮膚炎（16/60 例、26.7%）、疲労、食欲減退及び悪心（各 15/60 例、25.0%）であった。

表 22　　発現率 10%以上の有害事象（AURA 試験の第 I 相パート、安全性解析対象集団、用量漸増期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群）

	二次治療以降の AZD9291 カプセル群					
基本語、例数（%）	20 mg 6 例	40 mg 6 例	80 mg 6 例	160 mg 6 例	240 mg 7 例	合計 31 例
下痢	4 (66.7)	3 (50.0)	3 (50.0)	4 (66.7)	5 (71.4)	19 (61.3)
食欲減退	3 (50.0)	2 (33.3)	0	3 (50.0)	5 (71.4)	13 (41.9)
発疹	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (50.0)	2 (33.3)	3 (42.9)	11 (35.5)
皮膚乾燥	2 (33.3)	2 (33.3)	0	3 (50.0)	1 (14.3)	8 (25.8)
悪心	3 (50.0)	0	0	2 (33.3)	3 (42.9)	8 (25.8)
爪囲炎	0	0	4 (66.7)	1 (16.7)	3 (42.9)	8 (25.8)
そう痒症	0	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	2 (28.6)	8 (25.8)
口内炎	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	2 (28.6)	8 (25.8)
嘔吐	3 (50.0)	0	1 (16.7)	0	3 (42.9)	7 (22.6)
上気道感染	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	0	6 (19.4)
疲労	2 (33.3)	1 (16.7)	0	2 (33.3)	1 (14.3)	6 (19.4)
鼻咽頭炎	0	1 (16.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (14.3)	6 (19.4)
貧血	0	2 (33.3)	0	2 (33.3)	2 (28.6)	6 (19.4)
咳嗽	2 (33.3)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	4 (12.9)
口腔咽頭痛	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	0	0	4 (12.9)
関節痛	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	2 (28.6)	4 (12.9)
消化不良	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	4 (12.9)
頭痛	0	1 (16.7)	3 (50.0)	0	0	4 (12.9)
皮膚亀裂	0	0	0	1 (16.7)	3 (42.9)	4 (12.9)
好中球減少症	0	0	2 (33.3)	2 (33.3)	0	4 (12.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	4 (12.9)

MedDRA/J ver：17.1
AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 33 から引用

表 23　　発現率 10%以上の有害事象（AURA 試験の第 I 相パート、安全性解析対象集団、用量拡大期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群）

	二次治療以降の AZD9291 カプセル群					
基本語、例数（%）	20 mg 15 例	40 mg 52 例	80 mg 97 例	160 mg 93 例	240 mg 14 例	合計 271 例
下痢	3 (20.0)	24 (46.2)	41 (42.3)	65 (69.9)	12 (85.7)	145 (53.5)
発疹	3 (20.0)	9 (17.3)	25 (25.8)	33 (35.5)	5 (35.7)	75 (27.7)
悪心	1 (6.7)	11 (21.2)	23 (23.7)	33 (35.5)	6 (42.9)	74 (27.3)
食欲減退	5 (33.3)	10 (19.2)	29 (29.9)	23 (24.7)	3 (21.4)	70 (25.8)
爪囲炎	3 (20.0)	5 (9.6)	21 (21.6)	30 (32.3)	5 (35.7)	64 (23.6)
疲労	3 (20.0)	15 (28.8)	19 (19.6)	23 (24.7)	4 (28.6)	64 (23.6)
皮膚乾燥	1 (6.7)	8 (15.4)	16 (16.5)	33 (35.5)	4 (28.6)	62 (22.9)
便秘	1 (6.7)	15 (28.8)	26 (26.8)	16 (17.2)	2 (14.3)	60 (22.1)
そう痒症	3 (20.0)	10 (19.2)	21 (21.6)	16 (17.2)	6 (42.9)	56 (20.7)
咳嗽	2 (13.3)	11 (21.2)	17 (17.5)	24 (25.8)	1 (7.1)	55 (20.3)
嘔吐	2 (13.3)	5 (9.6)	18 (18.6)	21 (22.6)	4 (28.6)	50 (18.5)
口内炎	3 (20.0)	8 (15.4)	11 (11.3)	26 (28.0)	2 (14.3)	50 (18.5)
呼吸困難	2 (13.3)	7 (13.5)	16 (16.5)	14 (15.1)	0	39 (14.4)
貧血	1 (6.7)	6 (11.5)	14 (14.4)	15 (16.1)	0	36 (13.3)
ざ瘡様皮膚炎	1 (6.7)	4 (7.7)	6 (6.2)	18 (19.4)	3 (21.4)	32 (11.8)
頭痛	0	8 (15.4)	9 (9.3)	13 (14.0)	1 (7.1)	31 (11.4)
皮膚亀裂	0	2 (3.8)	10 (10.3)	15 (16.1)	3 (21.4)	30 (11.1)
上気道感染	4 (26.7)	4 (7.7)	11 (11.3)	8 (8.6)	1 (7.1)	28 (10.3)
不眠症	1 (6.7)	7 (13.5)	11 (11.3)	8 (8.6)	1 (7.1)	28 (10.3)
発熱	1 (6.7)	4 (7.7)	11 (11.3)	12 (12.9)	0	28 (10.3)
背部痛	1 (6.7)	6 (11.5)	11 (11.3)	7 (7.5)	2 (14.3)	27 (10.0)
無力症	1 (6.7)	4 (7.7)	8 (8.2)	12 (12.9)	2 (14.3)	27 (10.0)

MedDRA/J ver：17.1
AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 35 から引用

表 24　　発現率 10%以上の有害事象（AURA 試験の第 I 相パート、安全性解析対象集団、用量拡大期の一次治療の AZD9291 カプセル群）

	一次治療の AZD9291 カプセル群		
基本語、例数（%）	80 mg 30 例	160 mg 30 例	合計 60 例
下痢	17 (56.7)	25 (83.3)	42 (70.0)
皮膚乾燥	12 (40.0)	12 (40.0)	24 (40.0)
口内炎	10 (33.3)	13 (43.3)	23 (38.3)
爪囲炎	9 (30.0)	14 (46.7)	23 (38.3)
発疹	12 (40.0)	8 (26.7)	20 (33.3)
ざ瘡様皮膚炎	5 (16.7)	11 (36.7)	16 (26.7)
疲労	7 (23.3)	8 (26.7)	15 (25.0)
食欲減退	8 (26.7)	7 (23.3)	15 (25.0)
悪心	7 (23.3)	8 (26.7)	15 (25.0)
そう痒症	8 (26.7)	6 (20.0)	14 (23.3)
体重減少	4 (13.3)	9 (30.0)	13 (21.7)
上気道感染	5 (16.7)	6 (20.0)	11 (18.3)
白血球数減少	3 (10.0)	7 (23.3)	10 (16.7)
味覚異常	2 (6.7)	8 (26.7)	10 (16.7)
貧血	5 (16.7)	4 (13.3)	9 (15.0)
皮膚亀裂	4 (13.3)	5 (16.7)	9 (15.0)
嘔吐	5 (16.7)	4 (13.3)	9 (15.0)
咳嗽	6 (20.0)	3 (10.0)	9 (15.0)
鼻出血	3 (10.0)	6 (20.0)	9 (15.0)
便秘	5 (16.7)	4 (13.3)	9 (15.0)
結膜炎	3 (10.0)	5 (16.7)	8 (13.3)
筋痙縮	5 (16.7)	3 (10.0)	8 (13.3)
上腹部痛	6 (20.0)	2 (6.7)	8 (13.3)
口腔内潰瘍形成	6 (20.0)	2 (6.7)	8 (13.3)
血小板減少症	3 (10.0)	5 (16.7)	8 (13.3)
粘膜の炎症	3 (10.0)	4 (13.3)	7 (11.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.7)	5 (16.7)	7 (11.7)
血小板減少症	7 (23.3)	0	7 (11.7)
不眠症	5 (16.7)	2 (6.7)	7 (11.7)
眼乾燥	3 (10.0)	4 (13.3)	7 (11.7)
脱毛症	2 (6.7)	4 (13.3)	6 (10.0)
背部痛	2 (6.7)	4 (13.3)	6 (10.0)
筋骨格系胸痛	5 (16.7)	1 (3.3)	6 (10.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.7)	4 (13.3)	6 (10.0)

MedDRA/J ver：17.1
AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 60 から引用

2.7.6.2.1.2.5.2.2　　Grade 3 以上の有害事象

用量拡大期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群で発現率が高かった Grade 3 以上の有害事象は肺炎及び肺塞栓症（各 10/271 例、3.7%）、貧血（8/271 例、3.0%）、呼吸困難（7/271 例、2.6%）、下痢及び爪囲炎（各 6/271 例、2.2%）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 36 参照）。

AZD9291 錠剤群で発現率が高かった Grade 3 以上の有害事象は低酸素症（2/12 例、16.7%）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.2.8〔用量漸増期〕参照）。

一次治療の AZD9291 カプセル群で発現率が高かった Grade 3 以上の有害事象は爪囲炎、肺炎、好中球減少症、肺塞栓症、下痢、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、リンパ球数減少及び硬膜下血腫（各 2/60 例、3.3%）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.2.8〔用量拡大期〕参照）。

2.7.6.2.1.2.5.2.3　　死亡

用量拡大期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群では、死亡例は 40 例（40/271 例、14.8%）認められた（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 42 参照）。このうち 28 例（10.3%）は原疾患による死亡、9 例（3.3%）は有害事象による死亡、3 例（1.1%）は原疾患及び有害事象による死亡と判断された。発現率が高かった死亡に至った有害事象は肺炎（6 例）であった（表 25）。治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象は認められなかった。

AZD9291 錠剤群では、死亡例は 2 例（2/12 例、16.7%）認められた（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.3.1.1〔用量漸増期〕参照）。このうち 1 例（8.3%）は原疾患による死亡、1 例（8.3%）は有害事象（腎不全）による死亡と判断された（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.3.2.2〔用量漸増期〕参照）。

一次治療の AZD9291 カプセル群では、死亡例は認められなかった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.3.1.1〔用量拡大期〕参照）。

表 25　死亡に至った有害事象（AURA 試験の第 I 相パート、安全性解析対象集団、用量拡大期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群）

被験者番号	性別	年齢	有害事象（基本語）	治験薬との因果関係	発現日	主要な死因（基本語）	副次的な死因（基本語）	NSCLCとの因果関係	病歴/重要な情報
AZD9291 20 mg									
[redacted]	男性	7[redacted]歳	肺感染	なし	292	肺の悪性新生物	-	あり	肺炎による放射線画像及び身体所見の変化
AZD9291 40 mg									
[redacted]	男性	4[redacted]歳	肺炎	なし	124	呼吸不全	肺炎	なし	咳嗽及び喀痰増加（胸部 X 線で診断）
[redacted]	女性	7[redacted]歳	細菌性気道感染	なし	421	細菌性気道感染	-	なし	死亡前に病勢進行のため入院。入院後発熱し、抗生物質を投与したが改善なし。
[redacted]	女性	5[redacted]歳	肺炎	なし	163	肺炎	-	なし	-
AZD9291 80 mg									
[redacted]	男性	6[redacted]歳	自殺企図	なし	360	自殺企図	-	なし	-
[redacted]	女性	5[redacted]歳	敗血症性ショック	なし	1	敗血症性ショック	-	なし	腹膜癌腫症の既往歴
[redacted]	男性	6[redacted]歳	肺炎	なし	55	肺炎	肺の悪性新生物	あり	腫瘍壊死に伴う重度の縦隔感染及び肺炎、気管虚脱の既往、感染の放射線画像及び微生物学的所見
[redacted]	女性	6[redacted]歳	肺炎	なし	106	肺炎	-	なし	放射線画像検査で進行性肺炎が認められた。複数の抗生物質を投与したが改善なし
[redacted]	男性	7[redacted]歳	肺炎	なし	16	肺炎	-	なし	胸部 X 線で肺炎と診断
[redacted]	女性	8[redacted]歳	肺炎	なし	365	肺炎	-	なし	腹痛により入院し、肺炎と診断。死亡直前に酸素吸入を中止。
AZD9291 160 mg									
[redacted]	女性	5[redacted]歳	呼吸困難	なし	148	肺の悪性新生物	呼吸困難	あり	-
AZD9291 240 mg									
[redacted]	男性	6[redacted]歳	無脈性電気活動	なし	141	無脈性電気活動	脳損傷	なし	高血圧、2 型糖尿病

AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 43 から引用

2.7.6.2.1.2.5.2.4 重篤な有害事象

重篤な有害事象は安全性解析対象集団 374 例中 105 例（28.1%）に認められた（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 99.3.4.1.1〔用量漸増期と用量拡大期の併合〕参照）。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現率は 5.6%（21/374 例）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 99.3.2.2〔用量漸増期と用量拡大期の併合〕参照）。死亡に至った重篤な有害事象は 14 例に認められた（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書表 11.3.3.2.2〔用量漸増期〕、表 11.3.3.2.2〔用量拡大期〕参照）。

発現率が高かった重篤な有害事象は肺炎（13/374 例、3.5%）、肺塞栓症（12/374 例、3.2%）、下痢（7/374 例、1.9%）、肺臓炎（5/374 例、1.3%）、悪心（5/374 例、1.3%）、呼吸困難（4/374 例、1.1%）、胸水（4/374 例、1.1%）、食欲減退（3/374 例、0.8%）、嘔吐（3/374 例、0.8%）であり、進行 NSCLC 患者に予想されるものであった。

用量拡大期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群では、重篤な有害事象の発現率は 28.8%（78/271 例）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.2.2〔用量拡大期〕参照）。発現率が高かった重篤な有害事象は肺塞栓症（10/271 例、3.7%）、肺炎（8/271 例、3.0%）、下痢及び呼吸困難（各 4/271 例、1.5%）、肺臓炎、悪心及び胸水（各 3/271 例、1.1%）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.4.1.1〔用量拡大期〕参照）。

AZD9291 錠剤群では、重篤な有害事象の発現率は 33.3%（4/12 例）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.2.2〔用量漸増期〕参照）。2 例以上に発現した重篤な有害事象は認められなかった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.4.1.1〔用量漸増期〕参照）。

一次治療の AZD9291 カプセル群では、重篤な有害事象の発現率は 23.3%（14/60 例）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.2.2〔用量拡大期〕参照）。発現率が高かった重篤な有害事象は肺炎、肺臓炎、肺塞栓症、下痢、及び硬膜下血腫（各 2/60 例、3.3%）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.4.1.1〔用量拡大期〕参照）。

2.7.6.2.1.2.5.2.5 治験薬の投与中止に至った有害事象

用量拡大期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 10.0%（27/270 例）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.5.1.1〔用量拡大期〕参照）。治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 3.3%（9/271 例）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書表 11.3.2.2〔用量拡大期〕参照）。発現率が高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は肺臓炎（4 例）及び肺炎（3 例）であり、肺臓炎はいずれも 160 mg 群で認められた。

AZD9291 錠剤群では、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.5.1.1〔用量漸増期〕参照）。

一次治療の AZD9291 カプセル群では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 8.3%（5/60 例）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.5.1.1〔用量拡大期〕参照）。治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 5.0%（3/60 例）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.5.3.1〔用量拡大期〕参照）。発現率が高かった治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象は肺臓炎（2 例、いずれも 80 mg 群）であった。

2.7.6.2.1.2.5.2.6 注目すべき有害事象

下痢

用量拡大期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群における下痢の発現率は 53.5%（145/271 例）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.16.2〔用量拡大期〕参照）。ほとんどの下痢の Grade は 1（40.6%）又は 2（8.9%）であり、Grade 3 以上の下痢は 6 例（2.2%）に認められた（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.7〔用量拡大期〕参照）。重篤な下痢は 4 例に認められた（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.4.1.1〔用量拡大期〕参照）。治験薬の投与中断に至った下痢は 6 例、治験薬の減量に至った下痢は 5 例に認められた（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.11〔用量拡大期〕、表 11.3.2.12〔用量拡大期〕参照）。治験薬の投与中止に至った下痢は認められなかった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.5.1.1〔用量拡大期〕参照）。

皮膚に対する影響（グループ化事象）

用量拡大期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群における皮膚に対する影響（グループ化事象）の発現率は 66.8%（181/271 例）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.16.2〔用量拡大期〕参照）。治験薬の投与中断に至った皮膚に対する影響（グループ化事象）は 5 例（1.8%）に認められたが、治験薬の投与中止に至った皮膚に対する影響（グループ化事象）は認められなかった。治験薬の投与中断又は減量に至った皮膚に対する影響（グループ化事象）は 10 例（3.7%）に認められた。

爪に対する影響（グループ化事象）

用量拡大期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群における爪に対する影響（グループ化事象）の発現率は 29.5%（80/271 例）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.16.2〔用量拡大期〕参照）。ほとんどの爪に対する影響（グループ化事象）の Grade は 1（18.8%）又は 2（8.1%）であり、Grade 3 の事象は 7 例（2.6%）に認められた（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.15〔用量拡大期〕参照）。発現率が高かった爪に対する影響（グループ化事象）は爪囲炎（23.6%）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.5〔用量拡大期〕参照）。爪に対する影響（グループ化事象）で重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.4.1.1〔用量拡大期〕、表 11.3.2.16.2〔用量拡大期〕参照）。治験薬の投与中断に至った爪に対する影響（グループ化事象）は 5 例に認められた（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.16.2〔用量拡大期〕参照）。治験薬の投与中断又は減量に至った爪に対する影響（グループ化事象）は 10 例に認められた。

間質性肺疾患（グループ化事象）

治験薬を投与された全ての被験者における間質性肺疾患（グループ化事象）の発現率は 3.7%（15/402 例）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.2.16.2〔用量漸増期〕、表 11.3.2.16.2〔用量拡大期〕参照）。Grade 3 以上の間質性肺疾患（グループ化事象）は 8 例、間質性肺疾患（グループ化事象）の重篤な有害事象は 9 例に認められた（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 38 参照）。死亡に至った間質性肺疾患（グループ化事象）は認められなかった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.3.1.2〔用量漸増期〕、表 11.3.3.1.2〔用量拡大期〕参照）。

心臓に対する影響（グループ化事象）

用量拡大期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群における MedDRA 標準検索式（SMQ）の心不全の発現率は 1.8%（5/271 例）、心筋症の発現率は 0.4%（1/271 例）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.2.15〔用量拡大期〕参照）。

用量拡大期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群における心臓に対する影響（グループ化事象）（QT）の発現率は 3.7%（10/271 例）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.2.15〔用量拡大期〕参照）。ほとんどの心臓に対する影響（グループ化事象）（QT）の Grade は 1 であり、Grade 2 の事象は 2 例（心電図 QT 間隔異常〔80 mg 群〕、心電図 QT 延長〔160 mg 群〕）、Grade 3 の事象は 1 例（心電図 QT 延長、80 mg 群）に認められた（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.2.7〔用量拡大期〕参照）。

用量拡大期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群において、心臓に対する影響（グループ化事象）以外の心臓関連事象の発現率は 3.3%（9/271 例）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.2.4〔用量拡大期〕参照）。Grade 3 以上の心臓に対する影響（グループ化事象）以外の心臓関連事象は 3 例（1.1%）に認められた（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.2.7〔用量拡大期〕、表 11.3.3.2.1〔用量拡大期〕参照）。発現率が高かった心臓に対する影響（グループ化事象）以外の心臓関連事象は心房細動（1.5%）、心筋梗塞、上室性頻脈及び頻脈（各 0.7%）であった。

眼に対する影響（グループ化事象）

用量拡大期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群における眼に対する影響（グループ化事象）の発現率は 14.0%（38/271 例）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.2.16.2〔用量拡大期〕参照）。ほとんどの眼に対する影響（グループ化事象）の Grade は 1 であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.2.15〔用量拡大期〕参照）。発現率が高かった眼に対する影響（グループ化事象）は眼乾燥（7.4%）及び結膜炎（1.8%）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.2.5〔用量拡大期〕参照）。眼に対する影響（グループ化事象）で重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.4.1.1〔用量拡大期〕、表 11.3.2.16.2〔用量拡大期〕参照）。治験薬の投与中断又は減量に至った眼に対する影響（グループ化事象）は 3 例、治験薬の投与中断に至った眼に対する影響（グループ化事象）は 1 例に認められた（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.2.16.2〔用量拡大期〕参照）。

上部消化管炎症（グループ化事象）

用量拡大期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群における上部消化管炎症（グループ化事象）の発現率は 33.6%（91/271 例）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.2.16.2〔用量拡大期〕参照）。発現率が高かった上部消化管炎症（グループ化事象）は口内炎（18.5%）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.2.5〔用量拡大期〕参照）。上部消化管炎症（グループ化事象）の重篤な有害事象は 3 例（80 mg 群及び 160 mg 群で嚥下障害が各 1 例、160 mg 群で食道炎が 1 例）に認められた（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.4.1.1〔用量拡大期〕参照）。治験薬の投与中断に至った上部消化管炎症（グループ化事象）は 5 例に認められた（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.2.16.2〔用量拡大期〕参照）。治験薬の減量に至った上部消化管炎症（グループ化事象）は 1 例（口内炎、240 mg 群）に認められた（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.2.12〔用量拡大期〕参照）。治験薬の投与中止に至った上部消化管炎症（グループ化事象）

は 1 例（嚥下障害、40 mg 群）に認められた（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.5.1.1〔用量拡大期〕参照）。

肝胆道系障害

用量拡大期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群における器官別大分類で肝胆道系障害に属する有害事象の発現率は 2.6%（7/271 例）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.2.4〔用量拡大期〕参照）。Grade 3 以上の肝胆道系障害に属する有害事象は 4 例（胆管炎、胆嚢炎、肝機能異常、肝炎が各 1 例）に認められた。また、器官別大分類の臨床検査に属する有害事象として、Grade 3 以上のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（4 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2 例）及び血中ビリルビン増加（1 例）が認められた（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.2.7〔用量拡大期〕参照）。肝胆道系障害に属する重篤な有害事象は 2 例（胆管炎及び胆嚢炎が各 1 例）に認められた（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.4.1.1〔用量拡大期〕参照）。治験薬の投与中断に至った肝胆道系障害又は臨床検査に属する有害事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2 例）、胆嚢炎（1 例）及び血中ビリルビン増加（1 例）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.2.11〔用量拡大期〕参照）。治験薬の減量に至った肝胆道系障害に属する有害事象は 1 例（肝機能異常）に認められた（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.2.12〔用量拡大期〕参照）。治験薬の投与中止に至った肝胆道系障害又は臨床検査に属する有害事象は胆管炎（1 例）、肝炎（1 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（1 例）及び血中ビリルビン増加（1 例）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.5.1.1〔用量拡大期〕参照）。

腎障害

用量拡大期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群における器官別大分類で腎および尿路障害に属する有害事象の発現率は 11.8%（32/271 例）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.2.4〔用量拡大期〕参照）。Grade 3 以上の腎および尿路障害に属する有害事象は腎結石症（1 例）、腎不全（1 例）、慢性腎臓病（1 例）、急性腎不全（1 例）及び慢性腎不全（1 例）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.2.7〔用量拡大期〕参照）。腎および尿路障害に属する重篤な有害事象は腎不全／腎機能障害（1 例）及び急性腎不全（1 例）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.4.1.1〔用量拡大期〕参照）。治験薬の投与中断に至った腎および尿路障害に属する有害事象は腎結石症（1 例）、慢性腎臓病（1 例）及び腎不全（1 例）であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.2.11〔用量拡大期〕参照）。治験薬の減量に至った腎および尿路障害に属する有害事象は 1 例（慢性腎不全）に認められた（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.2.12〔用量拡大期〕参照）。治験薬の投与中止に至った腎および尿路障害に属する有害事象は 1 例（腎不全）に認められた（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.5.1.1〔用量拡大期〕参照）。

2.7.6.2.1.2.5.2.7　その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.1.2.5.3 臨床検査値

2.7.6.2.1.2.5.3.1 血液学検査

用量拡大期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群では、投与開始後早期に血小板数、好中球数及び白血球数の中央値の減少が認められたが（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書 表 11.3.7.1〔用量拡大期〕参照）、これらの検査値の Grade が 2 段階以上悪化した被験者の割合は低かった（表 26）。血液学検査値異常の Grade が 3 又は 4 に悪化した被験者の割合は低かった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.7.13〔用量拡大期〕参照）。

用量漸増期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群、AZD9291 錠剤群及び一次治療の AZD9291 カプセル群での結果は用量拡大期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群と同様であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.7.1〔用量漸増期〕、表 11.3.7.1〔用量拡大期〕参照）。

表 26　治験薬投与中の血液学検査値異常の Grade のベースラインから最大値までの変化（AURA 試験の第 I 相パート、安全性解析対象集団、用量拡大期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群）

	治験薬投与中の最大 Grade 変化				
例数（%）	0	1	2	3	4
ヘモグロビン（270 例）	56 (20.7)	148 (54.8)	58 (21.5)	8 (3.0)	0
白血球数（270 例）	104 (38.5)	107 (39.6)	53 (19.6)	6 (2.2)	0
リンパ球数（270 例）	78 (28.9)	75 (27.8)	80 (29.6)	33 (12.2)	4 (1.5)
好中球数（270 例）	193 (71.5)	32 (11.9)	38 (14.1)	5 (1.9)	2 (0.7)
血小板数（270 例）	127 (47.0)	133 (49.3)	8 (3.0)	2 (0.7)	0

AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 46 から引用

2.7.6.2.1.2.5.3.2 血液生化学検査

用量拡大期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群では、血液生化学検査値の中央値に臨床的に重大な傾向は認められなかった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.7.1〔用量拡大期〕参照）。血液生化学検査値異常の Grade が 3 又は 4 に悪化した被験者の割合は低かった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.7.14〔用量拡大期〕参照）。

用量漸増期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群、AZD9291 錠剤群及び一次治療の AZD9291 カプセル群での結果は用量拡大期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群と同様であった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.7.1〔用量漸増期〕、表 11.3.7.1〔用量拡大期〕参照）。

表 27　治験薬投与中の血液生化学検査値異常の Grade のベースラインから最大値までの変化（AURA 試験の第 I 相パート、安全性解析対象集団、用量拡大期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群）

	治験薬投与中の最大 Grade 変化				
例数（%）	0	1	2	3	4
アルブミン（265 例）	215 (81.1)	17 (6.4)	30 (11.3)	3 (1.1)	0
クレアチニン（270 例）	11 (4.1)	222 (82.2)	35 (13.0)	2 (0.7)	0
カルシウム（増加）（271 例）	268 (98.9)	2 (0.7)	0	0	0
カルシウム（減少）（271 例）	14 (5.2)	219 (80.8)	32 (11.8)	2 (0.7)	3 (1.1)
グルコース（増加）（271 例）	132 (48.7)	101 (37.3)	32 (11.8)	5(1.8)	0
グルコース（減少）（271 例）	245 (90.4)	24 (8.9)	1 (0.4)	0	0
マグネシウム（増加）（271 例）	213 (78.6)	52 (19.2)	0	4 (1.5)	0
マグネシウム（減少）（271 例）	235 (86.7)	31 (11.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	0
カリウム（増加）（271 例）	225 (83.0)	37 (13.7)	7 (2.6)	0	1 (0.4)
カリウム（減少）（271 例）	242 (89.3)	27 (10.0)	0	1 (0.4)	0
ナトリウム（増加）（271 例）	257 (94.8)	12 (4.4)	1 (0.4)	0	0
ナトリウム（減少）（271 例）	138 (50.9)	113 (41.7)	0	18 (6.6)	1 (0.4)
ALT（270 例）	220 (81.5)	45 (16.7)	1 (0.4)	4 (1.5)	0
アルカリホスファターゼ（270 例）	176 (65.2)	72 (26.7)	14 (5.2)	8 (3.0)	0
AST（270 例）	199 (73.7)	65 (24.1)	2 (0.7)	4 (1.5)	0
ビリルビン（270 例）	251 (93.0)	14 (5.2)	4 (1.5)	1 (0.4)	0

AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 41 及び表 47 から引用

2.7.6.2.1.2.5.3.3　尿検査

用量拡大期において、いずれの尿検査項目でも試験期間中に治験薬との因果関係が否定できない臨床的に重大な傾向は認められなかった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.7.11〔用量拡大期〕参照）。

2.7.6.2.1.2.5.4　バイタルサイン、心電図、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

2.7.6.2.1.2.5.4.1　バイタルサイン

用量拡大期において、バイタルサインに臨床的に重大な傾向は認められなかった（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 11.3.8.1〔用量拡大期〕及び表 11.3.8.2〔用量拡大期〕参照）。

2.7.6.2.1.2.5.4.2　心電図

用量拡大期の二次治療以降の AZD9291 カプセル群では、QTcF が 450 ms を上回った被験者の割合は 26.2%（71/271 例）であり、480 ms を上回った被験者は 6 例（2.2%）、500 ms を上回った被験者は 1 例（0.4%）認められた（AURA 試験の第 I 相パートの治験総括報告書　表 40 参照）。

QTcF のベースラインからの増加が 30 ms を上回った被験者の割合は 38.4%（104/271 例）であり、60 ms を上回った被験者は 4 例（1.5%）認められた。

2.7.6.2.1.2.6　結論

AZD9291 は進行 NSCLC 患者に対して強力な抗腫瘍効果を示し、安全性プロファイルは許容可能であった。第 II 相パートの推奨用量は、有害事象の発現率及び重症度を最小にした上で、抗腫瘍効果を最大にする用量として、80 mg 1 日 1 回に決定された。

2.7.6.2.2 進行非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 I/II 相試験の第 II 相パート（AURA 試験、試験 D5160C00001）

2.7.6.2.2.1 試験方法

試験方法の概略を表 2に、試験のフローチャートを図 1に、治験スケジュールを表 28に示した。

表 28　　治験スケジュール（AURA 試験の第 II 相延長コホート）

	スクリーニング	反復投与/サイクル 1 (21 日サイクル)			サイクル 2～6 (21 日サイクル)	サイクル 7 以降 (6 週間毎)	投与中止時	28 日後の追跡調査	病勢進行	病勢進行後の生存調査
Day	-28～-1	D1	D8	D15	D1	D1				病勢進行から 6 週間毎
同意取得	X				X[a]					
患者背景及びベースライン特性	X									
既往歴/手術歴	X									
選択除外基準の確認	X									
診察	X	X			X	X	X			
WHO performance status	X	X			X	X	X			
眼科検査	X									
健康関連の Quality of Life 書式	X	X			X（初回投与から病勢進行まで 6 週間毎）		X		X	
妊娠検査（妊娠可能な女性のみ）	X	X								
EGFR T790M 変異の有無（腫瘍サンプル）（必須）	X									
保存腫瘍組織	X									
腫瘍生検（任意）	X			X			X			
バイタルサイン	X	X	X	X	X	X	X			
身長	X									
体重	X	X			X	X	X			
血液生化学検査/血液学検査/尿検査	X	X	X	X	X	X	X			
心電図	X	X	X	X	X	X	X			

表 28　　治験スケジュール（AURA 試験の第 II 相延長コホート）

	スクリーニング	反復投与/サイクル 1 (21 日サイクル)			サイクル 2～6 (21 日サイクル)	サイクル 7 以降 (6 週間毎)	投与中止時	28 日後の追跡調査	病勢進行	病勢進行後の生存調査
Day	-28～-1	D1	D8	D15	D1	D1				病勢進行から 6 週間毎
心エコー/MUGA	X	初回投与から 12 週間毎								
薬物動態評価用血液サンプル（代謝物を含む）		X	X	X	X（サイクル 2 のみ）					
循環遊離 DNA 用血液サンプル	X	X			6 週間毎（RECIST ガイドラインでの評価時）				X	
薬理遺伝学研究用同意取得及び血液サンプル（任意）	X									
脳脊髄液（任意）					X（1 回のみ実施）					
RECIST ガイドラインでの評価	X	初回投与から病勢進行まで 6 週間毎								
被験者の忍容性に関するインタビュー（任意）					初回投与から 4～6 週後、4～6 カ月後					
AZD9291 の処方		X			X	X				
AZD9291 投与		連日投与								
併用薬										
有害事象										
生存確認									X	X

MUGA：心臓超音波検査
a：サイクル 2 開始前に被験者から文書による再同意を取得することとした。
AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書　表 1 から引用

2.7.6.2.2.2　試験成績

2.7.6.2.2.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を図 9に示す。

第 II 相延長コホートでは 201 例が AZD9291 80 mg 錠の投与を受けた（二次治療群 61 例、三次治療以降群 140 例）。

2015 年 5 月 1 日のデータカットオフ時点で 201 例中 141 例（70.1%）が治験薬の投与を継続中であり、60 例（29.9%）が中止していた。投与中止理由は病勢進行（36 例）、有害事象（12 例）、その他（10 例）、同意撤回（2 例）であった。

最大の解析対象集団（FAS）は 201 例、奏効解析対象集団は 199 例、薬物動態解析対象集団は 191 例であった（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書　表 5 参照）。

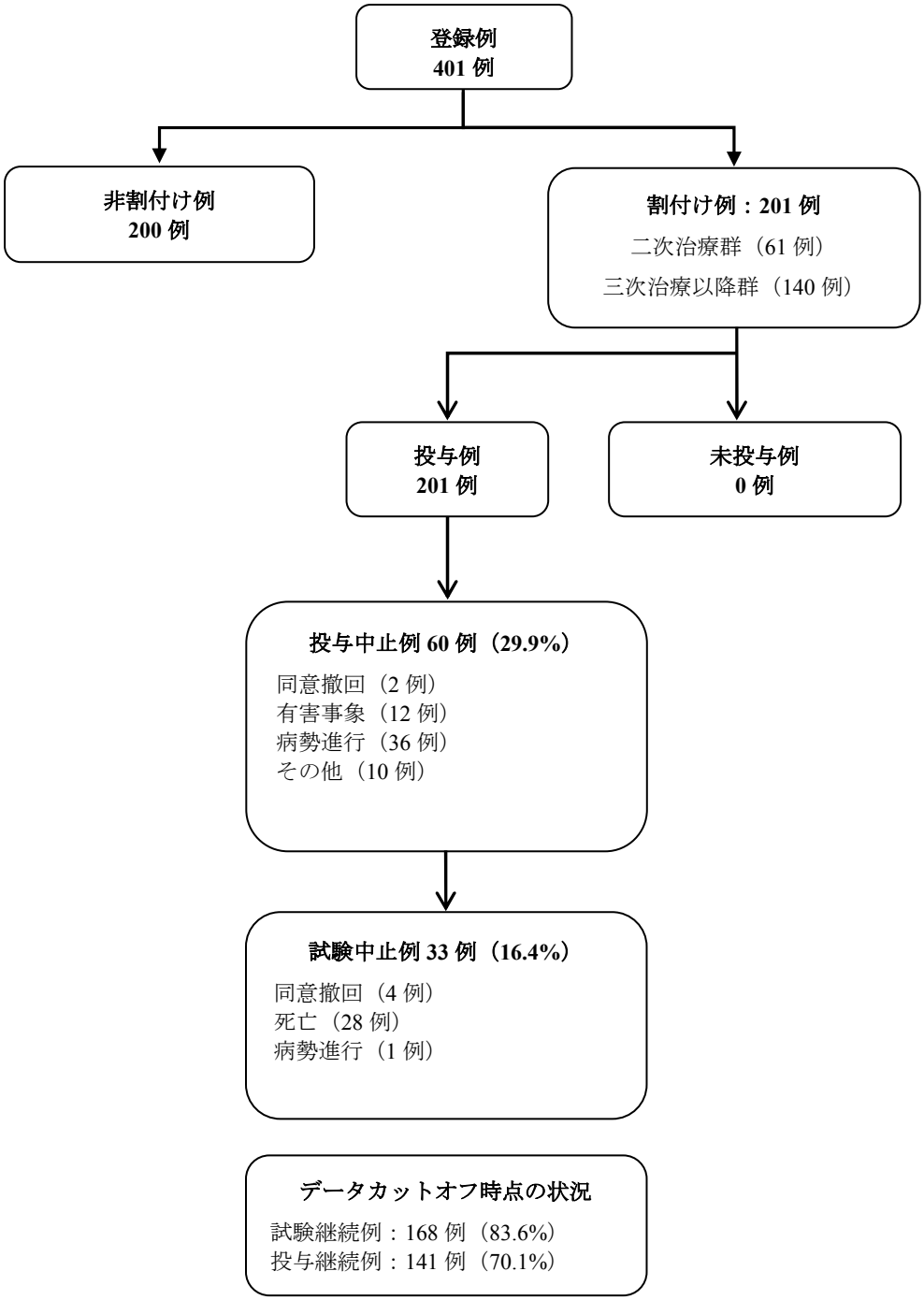


図 9　　被験者の内訳（AURA 試験の第 II 相延長コホート）

AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書　図 2 から引用

2.7.6.2.2.2.2 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 29に示す。

治験薬の投与を受けた 201 例における年齢の中央値は 62.0 歳（範囲：37～89 歳）であり、75 歳以上の被験者は 21 例（10.4%）であった。被験者の約 3 分の 2 は女性（66.2%）であった。人種は主にアジア人（57.3%）又は白人（38.2%）であり、黒人/アフリカ系アメリカ人は 1 例（0.5%）であった。

ほとんどの被験者は非喫煙者（66.7%）又は元喫煙者（30.8%）であり、喫煙者は 5 例（2.5%）であった（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書　表 11.1.11 参照）。

主な EGFR 変異はエクソン 19 欠失（70.6%）及び L858R（25.4%）であった（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書　表 7 参照）。ほとんどの被験者は転移性 NSCLC 患者（98.0%）であり、組織学的分類は腺癌（97.0%）、WHO performance status は 1（65.7%）であった。

表 29　人口統計学的特性（AURA 試験の第 II 相延長コホート、FAS）

		二次治療群 61 例	三次治療以降群 140 例	合計 201 例
年齢（歳）	例数	61	140	201
	平均値	62.6	60.9	61.4
	標準偏差	10.24	10.73	10.58
	中央値	61.0	63.0	62.0
	最小値	45	37	37
	最大値	89	84	89
年齢区分、例数（%）	50 歳未満	5 (8.2)	25 (17.9)	30 (14.9)
	50 歳以上 65 歳未満	29 (47.5)	57 (40.7)	86 (42.8)
	65 歳以上 75 歳未満	18 (29.5)	46 (32.9)	64 (31.8)
	75 歳以上	9 (14.8)	12 (8.6)	21 (10.4)
性別、例数（%）	男性	20 (32.8)	48 (34.3)	68 (33.8)
	女性	41 (67.2)	92 (65.7)	133 (66.2)
人種、例数（%）[a]	白人	24 (40.7)	52 (37.1)	76 (38.2)
	黒人/アフリカ系アメリカ人	0	1 (0.7)	1 (0.5)
	アジア人	32 (54.2)	82 (58.6)	114 (57.3)
	その他	1 (1.7)	3 (2.1)	4 (2.0)
	不明	2 (3.4)	2 (1.4)	4 (2.0)
民族、例数（%）[b]	ヒスパニック/ラテンアメリカ系	3 (4.9)	13 (9.3)	16 (8.0)
	アフリカ系アメリカ人	0	1 (0.7)	1 (0.5)
	アジア人（日本人/中国人以外）	17 (27.9)	28 (20.0)	45 (22.4)
	中国人	11 (18.0)	19 (13.6)	30 (14.9)
	日本人	3 (4.9)	32 (22.9)	35 (17.4)
	その他	27 (44.3)	47 (33.6)	74 (36.8)

a：一部の施設では人種の情報を収集しなかった。
b：一部の規制当局では民族の情報の収集が禁止されているため、白人の項目は表示していない。
AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書　表 6 から引用

2.7.6.2.2.2.3 有効性の結果

2.7.6.2.2.2.3.1 主要評価項目：客観的奏効率

中央判定による最良総合効果を表 30に示す。

2015 年 5 月 1 日のデータカットオフ時点で奏効解析対象集団 199 例中 122 例に中央判定による奏効（いずれも部分奏効〔PR〕）が認められ、客観的奏効率は 61.3%（95%信頼区間〔CI〕：54.2～68.1%）であった。客観的奏効率は二次治療群と三次治療以降群で同程度であった。

FAS では、201 例中 122 例に中央判定による奏効が認められ、客観的奏効率は 60.7%（95% CI：53.6～67.5%）であった（表 31）。

客観的奏効率のサブグループ解析では、各サブグループにおける中央判定による客観的奏効率は 51.7～67.5%であった（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書　表 11.2.1.1.7 参照）。最も差が大きかったサブグループはアジア人（客観的奏効率：67.5%、95% CI：58.14～76.01%）と非アジア人（客観的奏効率：52.9%、95% CI：41.81～63.87%）であったが、全てのサブグループで 95% CI は重なっていた（図 10）。

表 30　中央判定による最良総合効果（AURA 試験の第 II 相延長コホート、奏効解析対象集団）

	最良総合効果	二次治療群 61 例	三次治療以降群 138 例	合計 199 例
客観的奏効率、%（95% CI）		60.7 (47.3～72.9)	61.6 (52.9～69.7)	61.3 (54.2～68.1)
奏効例（%）	合計	37 (60.7)	85 (61.6)	122 (61.3)
	完全奏効（CR）	0	0	0
	部分奏効（PR）	37 (60.7)	85 (61.6)	122 (61.3)
非奏効例（%）	合計	24 (39.3)	53 (38.4)	77 (38.7)
	6 週以上の安定（SD）	17 (27.9)	41 (29.7)	58 (29.1)
	進行（PD）	7 (11.5)	12 (8.7)	19 (9.5)

AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書　表 9 から引用

表 31　客観的奏効率（AURA 試験の第 II 相延長コホート）

	n/N	客観的奏効率（%）	95% CI
中央判定（奏効解析対象集団）	122/199	61.3	54.2～68.1
中央判定（FAS）	122/201	60.7	53.6～67.5
主治医の判定（FAS）	142/201	70.6	63.8～76.8

AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書　表 10 から引用

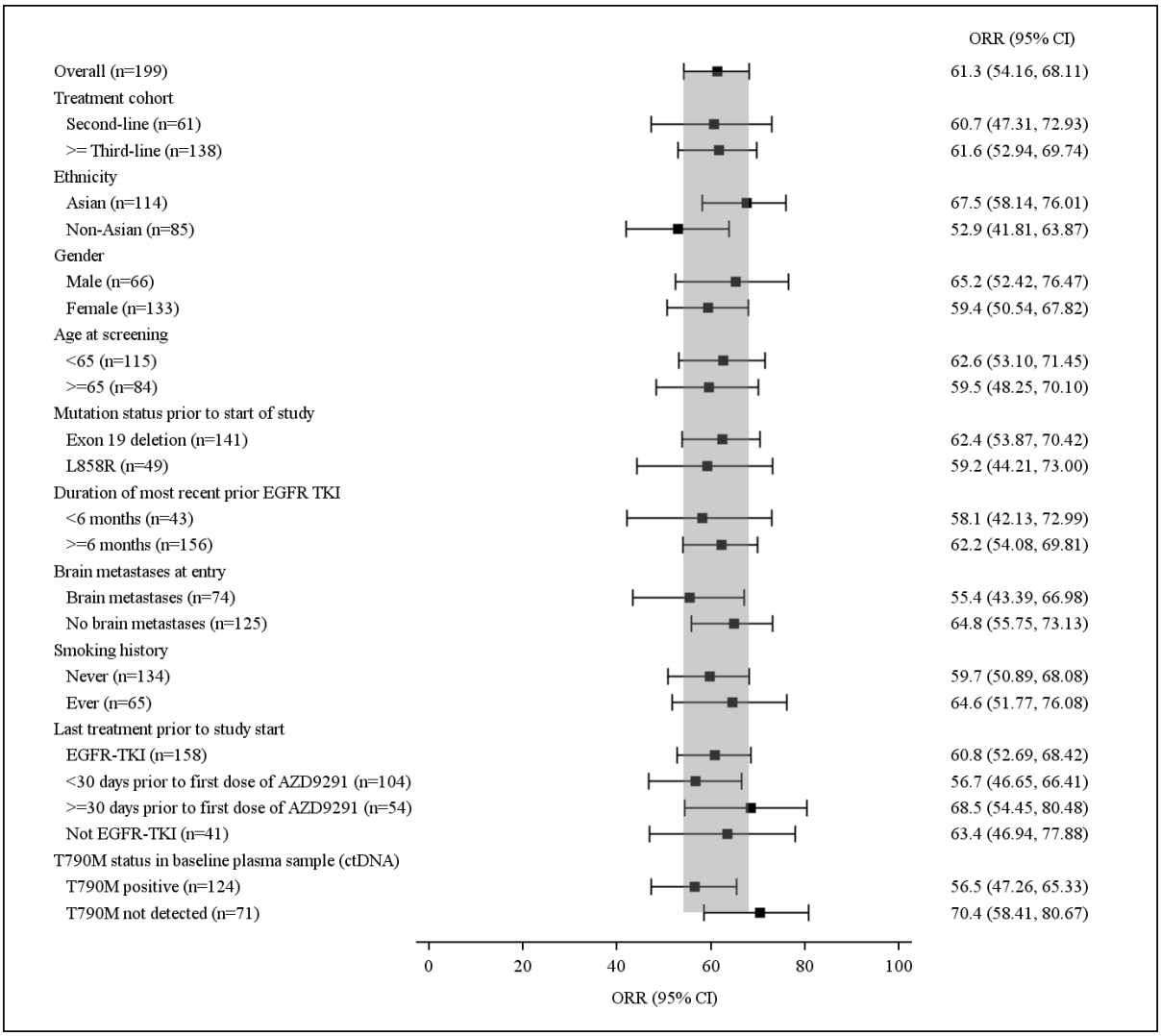


図 10　　客観的奏効率のサブグループ解析（AURA 試験の第 II 相延長コホート）

AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書　図 3 から引用

2.7.6.2.2.2.3.2　　副次的評価項目

2.7.6.2.2.2.3.2.1　　奏効期間及び奏効までの期間

中央判定による奏効期間及び奏効までの期間を表 32に示す。

奏効例 122 例のうち進行（PD）又は死亡が認められた被験者は 22 例であり、奏効期間は中央値に到達しなかった。

初回投与から奏効までの期間の中央値は 5.9 週であった（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書　表 11.2.1.3.1 参照）。奏効例のうち初回の抗腫瘍効果の評価時点（投与 6 ± 1

週）で奏効が認められた被験者の割合は 85.2%、投与 12 ± 1 週までに奏効が認められた被験者の割合は 94.3%であった。

表 32　中央判定による奏効期間及び奏効までの期間（AURA 試験の第 II 相延長コホート、奏効解析対象集団の奏効例）

	二次治療群 37 例	三次治療以降群 85 例	合計 122 例
奏効後の進行（PD）又は死亡例数	6	16	22
奏効期間（月）			
中央値	NC	NC	NC
95% CI	6.9～NC	NC～NC	NC～NC
推定 3 カ月奏効持続率（95% CI）	100.0 (100.0～100.0)	97.5 (90.5～99.4)	98.3 (93.4～99.6)
推定 6 カ月奏効持続率（95% CI）	79.8 (57.0～91.3)	84.2 (73.0～91.0)	83.1 (73.7～89.4)
推定 9 カ月奏効持続率（95% CI）	-	72.7 (58.3～82.8)	70.9 (57.7～80.7)
初回投与から奏効までの期間、例数（%）			
6 週まで	32 (86.5)	72 (84.7)	104 (85.2)
12 週まで	35 (94.6)	80 (94.1)	115 (94.3)
18 週まで	37 (100.0)	82 (96.5)	119 (97.5)
24 週まで	37 (100.0)	84 (98.8)	121 (99.2)

NC：算出せず
AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書　表 12 から引用

2.7.6.2.2.2.3.2.2　病勢コントロール率

病勢コントロール率を表 33に示す。

中央判定による奏効解析対象集団 199 例では、部分奏効（PR）が 122 例（61.3%）、6 週以上の安定（SD）が 58 例（29.1%）に認められ（表 30）、病勢コントロール率（完全奏効〔CR〕 + 部分奏効〔PR〕 + 6 週以上の安定〔SD〕）は 90.5%（95% CI：85.5～94.2%）であった。

表 33　病勢コントロール率（AURA 試験の第 II 相延長コホート）

	n/N	病勢コントロール率（%）	95% CI
中央判定（奏効解析対象集団）	180/199	90.5	85.5～94.2
二次治療群	54/61	88.5	77.8～95.3
三次治療以降群	126/138	91.3	85.3～95.4
中央判定（FAS）	182/201	90.5	85.6～94.2
主治医の判定（FAS）	188/201	93.5	89.2～96.5

AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書　表 13 から引用

2.7.6.2.2.2.3.2.3　　腫瘍サイズの変化

奏効解析対象集団 199 例中 187 例（94%）に腫瘍サイズの縮小が認められ、腫瘍サイズのベースラインからの最大変化率の平均値は-41.1%であった（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書　表 11.2.1.5.1 参照）。

2.7.6.2.2.2.3.2.4　　無増悪生存期間（PFS）

中央判定による PFS の Kaplan-Meier プロットを図 11に示す。

中央判定（FAS）によるデータカットオフ時点（maturity 40%：201 例中 80 例で進行又は死亡を確認）での推定無増悪生存率は、72.0%（95% CI：65.1～77.8%）と推定されが、PFS は中央値に到達しておらず、試験での追跡調査を継続中である。3 カ月無増悪生存率は 81.5%、6 カ月無増悪生存率は 72.0%、9 カ月無増悪生存率は 54.6%であった（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書　表 11.2.1.6.3 参照）。

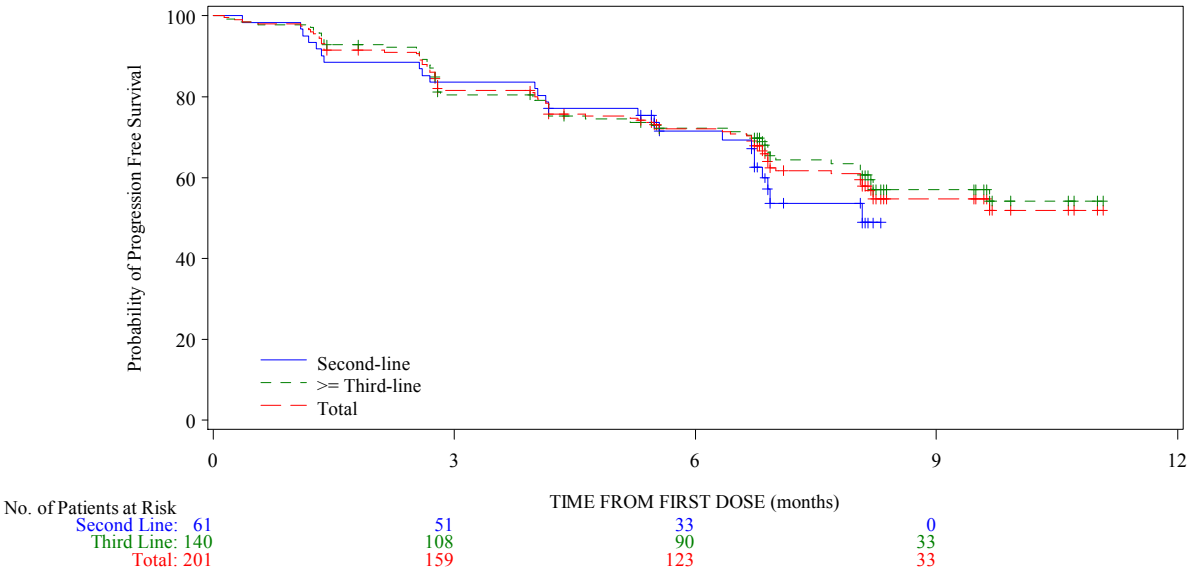


図 11　　中央判定による PFS の Kaplan-Meier プロット（AURA 試験の第 II 相延長コホート、FAS）

AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書　図 6 から引用

2.7.6.2.2.2.3.2.5　　全生存期間（OS）

データカットオフ時点では OS のデータは immature（13.9%：死亡例は 201 例中 28 例）であった。大多数の被験者（83.6%）は試験を継続中であり、死亡例は 28 例（13.9%）認められた（図 9）。

2.7.6.2.2.2.4 薬物動態の結果

AZD9291 を反復投与したときのサイクル 2 の投与 1 日における AZD9291 及び代謝物の血漿中濃度（幾何平均）の推移を図 12に、AZD9291 を反復投与したときの AZD9291 及び代謝物のトラフ血漿中濃度（幾何平均）の推移を図 13に示す。

AZD9291 を錠剤として反復投与したとき、AZD9291 は緩徐に吸収され、$t_{ss\ max}$ の中央値は 6.00 時間（範囲：1.00～23.97 時間）であった（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書表 11.2.3.2.1 参照）。AZD9291 の CL_{ss}/F の平均値は 14.67 L/h（範囲：3.77～39.2 L/h）、AUC_{ss} の幾何平均値は 11980 nM·h（範囲：4080～42500 nM·h）であった。

トラフ濃度から判断して、血漿中 AZD9291 濃度は投与 15 日までに定常状態に到達するものと考えられた。

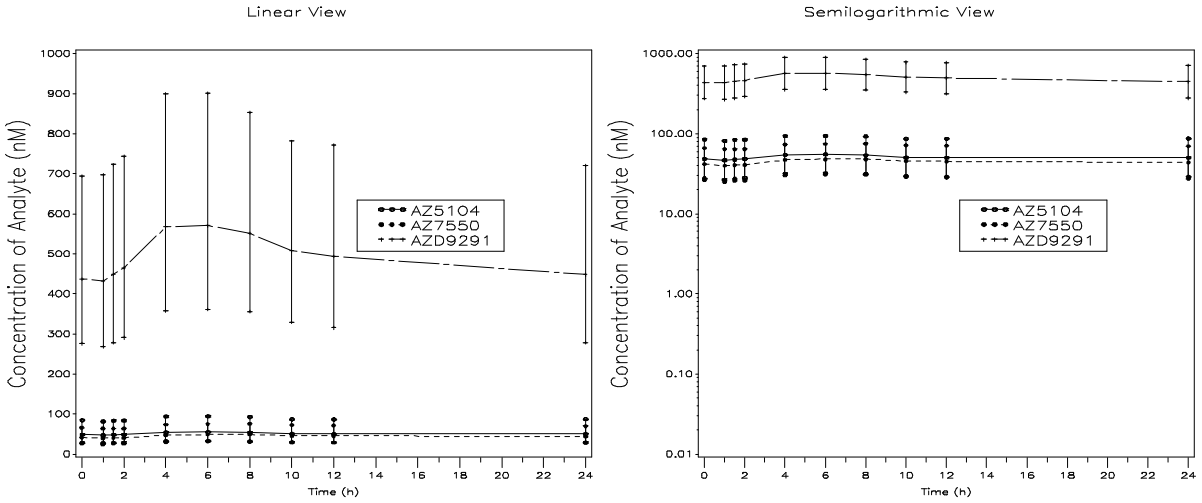


図 12　AZD9291 を反復投与したときのサイクル 2 の投与 1 日における AZD9291 及び代謝物の血漿中濃度（幾何平均）の推移（AURA 試験の第 II 相延長コホート、薬物動態解析対象集団）

AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書　図 7 から引用

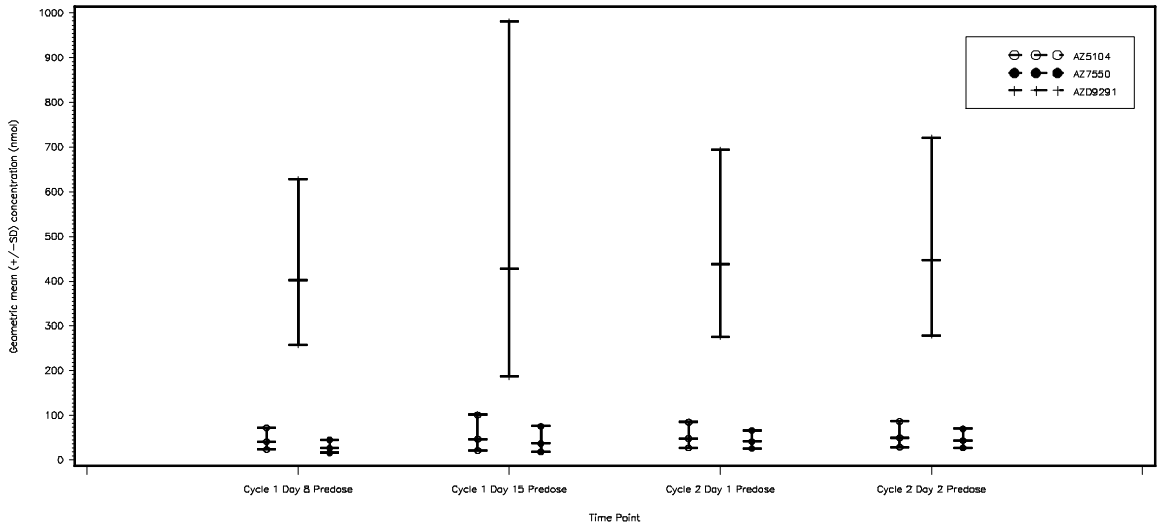


図 13　AZD9291 を反復投与したときの AZD9291 及び代謝物のトラフ血漿中濃度（幾何平均）の推移（AURA 試験の第 II 相延長コホート、薬物動態解析対象集団）

AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書　図 8 から引用

2.7.6.2.2.2.5　安全性の結果

2.7.6.2.2.2.5.1　曝露状況

治験薬の投与期間を表 34に示す。

治験薬の投与期間の中央値は 8.2 カ月（範囲：0.1～11.6 カ月）であった。

表 34　治験薬の投与期間（AURA 試験の第 II 相延長コホート、FAS）

		二次治療群 61 例	三次治療以降群 140 例	合計 201 例
総投与期間（月）	中央値	7.0	8.6	8.2
	最小値	0.3	0.1	0.1
	最大値	9.8	11.6	11.6
総投与期間、例数（%）	3 カ月未満	5 (8.2)	14 (10.0)	19 (9.5)
	3～6 カ月	6 (9.8)	11 (7.9)	17 (8.5)
	6～9 カ月	43 (70.5)	59 (42.1)	102 (50.7)
	9～12 カ月	7 (11.5)	56 (40.0)	63 (31.3)
実際の投与期間、例数（%）	3 カ月未満	5 (8.2)	14 (10.0)	19 (9.5)
	3～6 カ月	7 (11.5)	12 (8.6)	19 (9.5)
	6～9 カ月	42 (68.9)	61 (43.6)	103 (51.2)
	9～12 カ月	7 (11.5)	53 (37.9)	60 (29.9)

AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書　表 17 から引用

2.7.6.2.2.2.5.2　　有害事象

2.7.6.2.2.2.5.2.1　　有害事象の分類

有害事象の分類別発現例数を表 35に示す。

有害事象の発現率は 98.5%（198/201 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は 91.0%であった。大多数の有害事象（68.7%）は Grade 1（29.4%〔59/201 例〕）又は Grade 2（39.3%〔79/201 例〕）であった（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書　表 11.3.2.3.1 参照）。

Grade 3 以上の有害事象の発現率は 29.9%（60/201 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象の発現率は 11.9%（24/201 例）であった。

重篤な有害事象の発現率は 20.4%（41/201 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現率は 5.5%（11/201 例）であった。

Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の用量変更に至った有害事象の発現率は二次治療群と比べて三次治療以降群で高かった。

死亡に至った有害事象は 201 例中 8 例（4.0%）に認められ、このうち 3 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 201 例中 12 例（6.0%）に認められた。

表 35　　有害事象の分類別発現例数（AURA 試験の第 II 相延長コホート、FAS）

	二次治療群 61 例	三次治療以降群 140 例	合計 201 例
有害事象（%）	60 (98.4)	138 (98.6)	198 (98.5)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	56 (91.8)	127 (90.7)	183 (91.0)
Grade 3 以上の有害事象	14 (23.0)	46 (32.9)	60 (29.9)
治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象	1 (1.6)	23 (16.4)	24 (11.9)
死亡に至った有害事象	3 (4.9)	5 (3.6)	8 (4.0)
治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象	0	3 (2.1)	3 (1.5)
重篤な有害事象（死亡を含む）	9 (14.8)	32 (22.9)	41 (20.4)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（死亡を含む）	0	11 (7.9)	11 (5.5)
治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象	1 (1.6)	8 (5.7)	9 (4.5)
治験薬の投与中止に至った有害事象	3 (4.9)	9 (6.4)	12 (6.0)
治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象	2 (3.3)	6 (4.3)	8 (4.0)
治験薬の用量変更に至った有害事象	8 (13.1)	33 (23.6)	41 (20.4)
治験薬の投与中断に至った有害事象	8 (13.1)	30 (21.4)	38 (18.9)
治験薬の減量に至った有害事象	2 (3.3)	7 (5.0)	9 (4.5)
その他の重要な有害事象	0	0	0

AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書　表 18 から引用

発現率 10%以上の有害事象を表 36に示す。

発現率が高かった有害事象の器官別大分類は胃腸障害（146/201 例、72.6%）、皮膚および皮下組織障害（131/201 例、65.2%）、感染症および寄生虫症（112/201 例、55.7%）であった（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書　表 11.3.2.2 参照）。

発現率が高かった有害事象は下痢（93/201 例、46.3%）、発疹（49/201 例、24.4%）、皮膚乾燥（43/201 例、21.4%）及び爪囲炎（40/201 例、19.9%）であった。

表 36　発現率 10%以上の有害事象（AURA 試験の第 II 相延長コホート、FAS）

器官別大分類/基本語	二次治療群 61 例	三次治療以降群 140 例	合計 201 例
有害事象発現例数（%）	60 (98.4)	138 (98.6)	198 (98.5)
感染症および寄生虫症			
爪囲炎	9 (14.8)	31 (22.1)	40 (19.9)
血液およびリンパ系障害			
貧血	2 (3.3)	18 (12.9)	20 (10.0)
代謝および栄養障害			
食欲減退	10 (16.4)	26 (18.6)	36 (17.9)
神経系障害			
頭痛	7 (11.5)	15 (10.7)	22 (10.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
咳嗽	11 (18.0)	21 (15.0)	32 (15.9)
胃腸障害			
下痢	28 (45.9)	65 (46.4)	93 (46.3)
悪心	7 (11.5)	28 (20.0)	35 (17.4)
便秘	9 (14.8)	21 (15.0)	30 (14.9)
口内炎	8 (13.1)	19 (13.6)	27 (13.4)
嘔吐	4 (6.6)	19 (13.6)	23 (11.4)
皮膚および皮下組織障害			
発疹	14 (23.0)	35 (25.0)	49 (24.4)
皮膚乾燥	13 (21.3)	30 (21.4)	43 (21.4)
そう痒症	5 (8.2)	20 (14.3)	25 (12.4)
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	8 (13.1)	19 (13.6)	27 (13.4)
一般・全身障害および投与部位の状態			
疲労	7 (11.5)	18 (12.9)	25 (12.4)
無力症	10 (16.4)	10 (7.1)	20 (10.0)
臨床検査			
血小板数減少	6 (9.8)	21 (15.0)	27 (13.4)

MedDRA/J ver：18.0
AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書　表 19 から引用

2.7.6.2.2.2.5.2.2　Grade 3 以上の有害事象

2 例以上に発現した Grade 3 以上の有害事象を表 37に示す。

発現率が高かった Grade 3 以上の有害事象の器官別大分類は呼吸器、胸郭および縦隔障害（20/201 例、10.0%）、感染症および寄生虫症（14/201 例、7.0%）、臨床検査（11/201 例、5.5%）、血液およびリンパ系障害（10/201 例、5.0%）であった（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書　表 11.3.2.3.2 参照）。

3 例以上に発現した Grade 3 以上の有害事象は肺炎（7/201 例、3.5%）、呼吸困難（5/201 例、2.5%）、貧血及び好中球数減少（各 4/201 例、2.0%）、低酸素症、肺臓炎、肺塞栓症、無力症及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 3/201 例、1.5%）であった。

表 37　2 例以上に発現した Grade 3 以上の有害事象（AURA 試験の第 II 相延長コホート、FAS）

器官別大分類/基本語	二次治療群 61 例	三次治療以降群 140 例	合計 201 例
Grade 3 以上の有害事象発現例数（%）	14 (23.0)	46 (32.9)	60 (29.9)
感染症および寄生虫症			
肺炎	3 (4.9)	4 (2.9)	7 (3.5)
インフルエンザ	0	2 (1.4)	2 (1.0)
血液およびリンパ系障害			
貧血	0	4 (2.9)	4 (2.0)
白血球減少症	0	2 (1.4)	2 (1.0)
代謝および栄養障害			
食欲減退	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
低カリウム血症	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
低ナトリウム血症	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
神経系障害			
脳血管発作	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
呼吸困難	2 (3.3)	3 (2.1)	5 (2.5)
低酸素症	1 (1.6)	2 (1.4)	3 (1.5)
肺臓炎	0	2 (1.4)	2 (1.0)
肺塞栓症	2 (3.3)	1 (0.7)	3 (1.5)
間質性肺疾患	0	2 (1.4)	2 (1.0)
胸水	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
胃腸障害			
下痢	0	2 (1.4)	2 (1.0)
悪心	0	2 (1.4)	2 (1.0)
嘔吐	1 (1.6)	1 (0.7)	2 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態			
無力症	1 (1.6)	2 (1.4)	3 (1.5)
疲労	0	2 (1.4)	2 (1.0)
臨床検査			
好中球数減少	0	4 (2.9)	4 (2.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.6)	2 (1.4)	3 (1.5)
白血球数減少	0	2 (1.4)	2 (1.0)

MedDRA/J ver：18.0
AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書　表 20 から引用

2.7.6.2.2.2.5.2.3　　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

発現率 10%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は下痢（84/201 例、41.8%）、発疹（44/201 例、21.9%）、皮膚乾燥（39/201 例、19.4%）、爪囲炎（37/201 例、18.4%）、口内炎（25/201 例、12.4%）、そう痒症及び血小板数減少（各 22/201 例、10.9%）、悪心（20/201 例、10.0%）であった（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書　表 11.3.2.4 参照）。

2.7.6.2.2.2.5.2.4　　死亡

本試験では死亡例は 28 例認められた。このうち 20 例は原疾患による死亡、2 例は有害事象による死亡、6 例は原疾患及び有害事象による死亡と判断された。

死亡に至った有害事象を表 38に示す。

死亡に至った有害事象は 8 例（間質性肺疾患が 2 例、脳血管発作が 1 例、脳出血が 1 例、呼吸不全が 1 例、呼吸不全/肺臓炎が 1 例、細菌性尿路感染/うっ血性心不全/肝障害が 1 例、肺炎が 1 例）に認められ、このうち 3 例（間質性肺疾患が 2 例、肺臓炎が 1 例）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 38　死亡に至った有害事象（AURA 試験の第 II 相延長コホート）

被験者番号	性別	年齢	有害事象	治験薬との因果関係	発現日	主要な死因	副次的な死因	NSCLCとの因果関係	病歴/重要な情報
[redacted]	女性	8[redacted]歳	脳血管発作	なし	33	脳血管発作	-	なし	高血圧
[redacted]	女性	5[redacted]歳	脳出血	なし	205	脳出血	中枢神経系への転移	あり	進行性脳転移による出血.
[redacted]	男性	5[redacted]歳	呼吸不全	なし	201	急性呼吸不全	NSCLC	あり	-
[redacted]	女性	5[redacted]歳	間質性肺疾患	あり	233	間質性肺疾患	肺の悪性新生物	あり	剖検により報告された主な死因は小細胞肺癌を伴う進行 NSCLC
[redacted]	男性	6[redacted]歳	呼吸不全	なし	243	呼吸不全	肺の悪性新生物	あり	AZD9291 投与中止後 28 日目、エルロチニブ投与開始後 12 日目に死亡
			肺臓炎	あり					
[redacted]	女性	7[redacted]歳	細菌性尿路感染 うっ血性心不全 肝障害	なし	122	うっ血性心不全	肝障害	なし	うっ血性心不全、高血圧、心房細動、慢性閉塞性肺疾患の既往歴
[redacted]	女性	6[redacted]歳	間質性肺疾患	あり	47	間質性肺疾患	肺癌	あり	剖検結果では、主な死因は進行肺癌、副次的な死因はショック肝と確認された。
[redacted]	男性	6[redacted]歳	肺炎	なし	45	NSCLC	肺炎	あり	-

AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書　表 32 から引用

2.7.6.2.2.2.5.2.5　重篤な有害事象

重篤な有害事象は 41 例（20.4%）に認められた（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書　表 11.3.4.1 参照）。発現率が高かった重篤な有害事象の器官別大分類は呼吸器、胸郭および縦隔障害（16 例）、感染症および寄生虫症（14 例）であった。2 例以上に発現した重篤な有害事象は肺炎（7 例、3.5%）、肺塞栓症及び肺臓炎（各 3 例、1.5%）、貧血、脳血管発作、呼吸困難、インフルエンザ、間質性肺疾患、胸水及び呼吸不全（各 2 例、1.0%）であった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 11 例（5.5%）に認められ、内訳は肺臓炎が 3 例、間質性肺疾患が 2 例、インフルエンザ、貧血、播種性血管内凝固、血小板減少症、食

欲減退、下痢、肝機能異常、好中球数減少及び血小板数減少が各 1 例であった（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書　表 11.3.4.2 参照）。

2.7.6.2.2.2.5.2.6　　治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を表 39に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 12 例（6.0%）に認められ、このうち 8 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。なお、間質性肺疾患及び肺臓炎については、治験実施計画書で中止基準として規定されていた。

表 39　　治験薬の投与中止に至った有害事象（AURA 試験の第 II 相延長コホート）

被験者番号	性別	年齢	有害事象（報告用語/基本語）	治験薬との因果関係	発現日/投与中止日
[redacted]	女性	6[redacted]歳	Drug-induced interstitial pneumonitis/間質性肺疾患	あり	47/47
[redacted]	女性	6[redacted]歳	Interstitial pneumonitis/間質性肺疾患	あり	163/169
[redacted]	女性	6[redacted]歳	肺臓炎	あり	40/40
[redacted]	男性	6[redacted]歳	肺臓炎	あり	148/148
[redacted]	女性	8[redacted]歳	脳血管発作	なし	33/33
[redacted]	男性	7[redacted]歳	Stroke/脳血管発作	なし	150/161
[redacted]	男性	5[redacted]歳	塞栓性脳梗塞	なし	81/81
[redacted]	女性	5[redacted]歳	Anorexia/食欲減退	あり	135/137
			無力症	あり	135/137
			下痢	あり	136/137
			嘔吐	あり	135/137
[redacted]	女性	4[redacted]歳	肺塞栓症	なし	203/203
[redacted]	女性	5[redacted]歳	間質性肺疾患	あり	230/230
[redacted]	女性	7[redacted]歳	好中球数減少	あり	211/219
[redacted]	男性	6[redacted]歳	肺臓炎	あり	219/221

MedDRA/J ver：18.0
AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書　表 34 から引用

2.7.6.2.2.2.5.2.7　　注目すべき有害事象

下痢

下痢の発現率は 46.3%（93/201 例）であった（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書　表 11.3.2.8.2 参照）。ほとんどの下痢の Grade は 1（37.8%）又は 2（6.5%）であった。Grade 3 の下痢は 2 例（1.0%）に認められ、このうち 1 例は重篤であり、治験薬の投与中断に至った。当該事象は治験薬との因果関係が否定された（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書　表 11.3.2.8.3 参照）。

皮膚に対する影響（グループ化事象）

皮膚に対する影響（グループ化事象）の発現率は 59.2%（119/201 例）であった（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書　表 11.3.2.8.2 参照）。ほとんどの皮膚に対する影響

（グループ化事象）の Grade は 1（48.8%）又は Grade 2（10.0%）であり、Grade 3 の事象は 1 例（0.5%）に認められた。皮膚に対する影響（グループ化事象）の重篤な有害事象及び治験薬の減量又は投与中止に至った有害事象は認められなかった（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書　表 11.3.2.6.4、表 11.3.4.1 及び表 11.3.5.1 参照）。治験薬の投与中断に至った皮膚に対する影響（グループ化事象）は 1 例（Grade 3 の紅斑）に認められた。発現率が高かった皮膚に対する影響（グループ化事象）は発疹（24.4%）及び皮膚乾燥（21.4%）であった（表 36）。

爪に対する影響（グループ化事象）

爪に対する影響（グループ化事象）の発現率は 27.4%（55/201 例）であった（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書　表 11.3.2.8.3 参照）。全ての爪に対する影響（グループ化事象）は Grade 1（20.4%）又は Grade 2（7.0%）であった。爪に対する影響（グループ化事象）の重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。爪に対する影響（グループ化事象）で治験薬の減量に至った有害事象が 1 例（Grade 2 の爪囲炎及び Grade 3 の筋肉痛を発現）認められた。発現率が高かった爪に対する影響（グループ化事象）は爪囲炎（19.9%）であった（表 36）。

間質性肺疾患（グループ化事象）

間質性肺疾患（グループ化事象）の発現率は 3.5%（7/201 例）であった（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書　表 11.3.2.8.2 参照）。内訳は間質性肺疾患が 4 例（2.0%）、肺臓炎が 3 例（1.5%）であった。これらの被験者のうち、間質性肺疾患を発現した 2 例（[redacted]、[redacted]）及び呼吸不全/肺臓炎を発現した 1 例（[redacted]）は死亡した（表 38）。間質性肺疾患により投与中断した 1 例（[redacted]）を除く 6 例では治験実施計画書の規定に従って治験薬の投与が中止された（表 39）。

心臓に対する影響（グループ化事象）

心臓に対する影響（グループ化事象）（QT）の発現率は 3.0%（6/201 例）であった（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書　表 11.3.2.8.3 参照）。全ての心臓に対する影響（グループ化事象）（QT）の基本語は心電図 QT 延長であり、Grade 1 が 5 例、Grade 2 が 1 例であった。

心臓に対する影響（グループ化事象）（左室駆出率〔LVEF〕又は心不全）の発現率は 1.0%（2/201 例）であった。内訳は Grade 5 のうっ血性心不全が 1 例（表 38）、Grade 3 の駆出率減少が 1 例であった。

器官別大分類で心臓障害に属する有害事象の発現率は 4.0%（8/201 例）であった。全ての心臓に対する影響（グループ化事象）以外の心臓関連事象は Grade 1 が 7 例、Grade 3 が 1 例であった。2 例以上に発現した心臓に対する影響（グループ化事象）以外の心臓関連事象は頻脈（3 例）及び動悸（2 例）であった（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書　表 11.3.2.3.1 参照）。

眼に対する影響（グループ化事象）

眼に対する影響（グループ化事象）の発現率は 11.4%（23/201 例）であった（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書　表 11.3.2.8.3 参照）。全ての眼に対する影響（グループ化事象）は Grade 1（8.5%）又は Grade 2（3.0%）であった。眼に対する影響（グループ化事象）の重篤な有害事象は認められなかった。眼に対する影響（グループ化事象）で治験薬の減量に至った有害事象が角膜炎で 1 例（[redacted]）認められた。発現率が高かった眼に対する影響（グループ化事象）は眼乾燥（6.0%）及び結膜炎（3.0%）であった。

上部消化管炎症（グループ化事象）

上部消化管炎症（グループ化事象）の発現率は 22.4%（45/201 例）であった（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書　表 11.3.2.8.3 参照）。全ての上部消化管炎症（グループ化事象）は Grade 1（18.4%）又は Grade 2（4.0%）であった。上部消化管炎症（グループ化事象）の重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。上部消化管炎症（グループ化事象）で治験薬の中断に至った有害事象が口腔内痛で 1 例（[redacted]）認められた。発現率が高かった上部消化管炎症（グループ化事象）は口内炎（13.4%）であった（表 36）。

肝胆道系障害

器官別大分類で肝胆道系障害に属する有害事象の発現率は 4.0%（8/201 例）であった（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書　表 11.3.2.2 参照）。Grade 3 以上の肝胆道系障害に属する有害事象は、Grade 5 の肝障害が 1 例（表 38）、Grade 3 の黄疸及び Grade 4 の血中ビリルビン増加が 1 例、Grade 3 の肝機能異常が 1 例であった。重篤な肝胆道系障害に属する有害事象は 3 例に認められた（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書　表 11.3.4.1 参照）。Grade 3 以上の臨床検査（肝胆道系障害）に属する有害事象は 5 例であり、内訳はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 3 例及び血中アルカリホスファターゼ増加 1 例が Grade 3、血中ビリルビン増加 1 例（当該事象は重篤な有害事象として報告された）が Grade 4 であった。治験薬の投与中止に至った肝胆道系障害に属する有害事象は認められなかった。治験薬の投与中断に至った肝胆道系障害又は臨床検査に属する有害事象は 5 例に認められた（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書　付録 12.2.7.1 参照）。

腎障害

器官別大分類で腎および尿路障害に属する有害事象の発現率は 6.0%（12/201 例）であり、Grade 1 が 9 例、Grade 2 が 2 例、Grade 3 が 1 例であった（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書　表 11.3.2.3.1 参照）。腎および尿路障害に属する重篤な有害事象（腎不全、Grade 3）が 1 例に認められ、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の用量変更又は投与中止に至った腎および尿路障害に属する有害事象は認められなかった。Grade 3 以上の臨床検査（腎障害）に属する有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.2.2.5.2.8　その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.2.2.5.3　臨床検査値

2.7.6.2.2.2.5.3.1　血液学検査

初期のサイクルで血小板数、好中球数及び白血球数の中央値の減少が認められたが、これらの変化に伴う臨床的に重大な異常は認められなかった（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書　表 11.3.7.1 参照）。

血液学検査値異常の最大 Grade のベースラインからの変化を表 40に示す。

血液学検査値異常が最大 Grade で 3 段階悪化した被験者の割合は低かった。

表 40 血液学検査値異常の最大 Grade のベースラインからの変化（AURA 試験の第 II 相延長コホート、FAS）

	Grade の変化				
	全 Grade n/N（%）	1 段階 n/N（%）	2 段階 n/N（%）	3 段階 n/N（%）	4 段階 n/N（%）
ヘモグロビン（減少）	81/201 (40.3)	74/201 (36.8)	6/201 (3.0)	1/201 (0.5)	0
血小板数（減少）	105/201 (52.2)	100/201 (49.8)	3/201 (1.5)	1/201 (0.5)	1/201 (0.5)
白血球数（減少）	144/201 (71.6)	109/201 (54.2)	33/201 (16.4)	2/201 (1.0)	0
好中球数（減少）	72/201 (35.8)	33/201 (16.4)	30/201 (14.9)	9/201 (4.5)	0

AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書 表 35 から引用

2.7.6.2.2.2.5.3.2 血液生化学検査

全体的に血液生化学検査値の中央値の変動は小さかった（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書 表 11.3.7.1 参照）。

血液生化学検査値異常の最大 Grade のベースラインからの変化を表 41に示す。

血液生化学検査値異常が最大 Grade で 3 段階悪化した被験者の割合は低かった。

表 41 血液生化学検査値異常の最大 Grade のベースラインからの変化（AURA 試験の第 II 相延長コホート、FAS）

	Grade の変化				
	全 Grade n/N（%）	1 段階 n/N（%）	2 段階 n/N（%）	3 段階 n/N（%）	4 段階 n/N（%）
AST（増加）	31/201 (15.4)	28/201 (13.9)	2/201 (1.0)	1/201 (0.5)	0
ALT（増加）	32/201 (15.9)	27/201 (13.4)	3/201 (1.5)	2/201 (1.0)	0
アルカリホスファターゼ（増加）	40/201 (19.9)	36/201(17.9)	3/201 (1.5)	1/201 (0.5)	0
総ビリルビン（増加）	17/201 (8.5)	12/201 (6.0)	3/201 (1.5)	2/201 (1.0)	0
アルブミン（減少）	25/201 (12.4)	22/201 (10.9)	3/201 (1.5)	0	0
クレアチニン（増加）	195/201 (95.0)	173/201 (86.1)	17 (8.5)	1/201 (0.5)	0
空腹時グルコース（増加）	40/158 (25.3)	34/158 (21.5)	6/158 (3.8)	0	0
空腹時グルコース（減少）	14/158 (8.9)	14/158 (8.9)	0	0	0
マグネシウム（増加）	36/201 (17.9)	34/201(16.9)	1/201 (0.5)	1/201 (0.5)	0
マグネシウム（減少）	14/201 (7.0)	14/201 (7.0)	0	0	0
カリウム（増加）	26/201 (12.9)	21/201 (10.4)	5/201 (2.5)	0	0
カリウム（減少）	16/201 (8.0)	14/201 (7.0)	0	2/201 (1.0)	0
ナトリウム（増加）	17/201 (8.5)	17/201 (8.5)	0	0	0
ナトリウム（減少）	52/201 (25.9)	39/201(19.4)	7/201 (3.5)	6/201 (3.0)	0

AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書 表 31、表 36 から引用

2.7.6.2.2.2.5.3.3　　尿検査

いずれの尿検査項目でも試験期間中に臨床的に重大な変化又は傾向は認められなかった（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書　表 11.3.7.7 参照）。

2.7.6.2.2.2.5.4　　バイタルサイン、心電図、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

2.7.6.2.2.2.5.4.1　　バイタルサイン

バイタルサイン及び身体所見に治験薬との因果関係が否定できない臨床的に重大な傾向は認められなかった（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書　表 11.3.8.1 参照）。

2.7.6.2.2.2.5.4.2　　心電図

QTcF が 450 ms を上回った被験者は 55 例（27.4%）、480 ms を上回った被験者は 7 例（3.5%）認められ、500 ms を上回った被験者は認められなかった。QTcF のベースラインからの変化量が 30 ms を上回った被験者は 83 例（41.3%）、60 ms を上回った被験者は 5 例（2.5%）認められた（AURA 試験の第 II 相延長コホートの治験総括報告書　表 27 参照）。

2.7.6.2.2.2.6　　結論

EGFR チロシンキナーゼ阻害薬治療中又は治療後に進行が認められた EGFR T790M 変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者に対して、AZD9291 80 mg の 1 日 1 回投与は強力な抗腫瘍効果を示した。奏効解析対象集団における中央判定による客観的奏効率は高く（61.3%、95% CI：54.2～68.1%）、FAS における中央判定、主治医の判定及びサブグループ解析でも同様の結果が得られた。また、病勢コントロール率も高く、初回投与から奏効までの期間は早く、奏効例のうち初回の抗腫瘍効果の評価時点（投与 6 ± 1 週）で奏効が認められた被験者の割合は 85.2%であった。

主な有害事象は重症度の低い胃腸障害（主に下痢）及び皮膚に対する影響（主に発疹及びざ瘡〔グループ化事象〕及び皮膚乾燥）であり、AZD9291 80 mg の安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.2.3 局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 II 相試験（AURA2 試験、試験 D5160C00002）

2.7.6.2.3.1 試験方法

試験方法の概略を表 42に示した。

表 42 試験方法の概略（AURA2 試験）

項目	内容
治験の標題	上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤による治療後に進行が認められた、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼに活性型変異及び T790M 変異を有する局所進行又は転移性非小細胞肺癌患者を対象とした AZD9291 の安全性及び有効性を評価する第 II 相非盲検単群試験（AURA2）
治験の目的	<u>主要目的</u> 客観的奏効率の測定によって AZD9291 の有効性を評価する。 <u>副次的目的</u> • 以下の指標に基づき、AZD9291 の有効性を更に評価する： – 無増悪生存期間（PFS） – 奏効期間 – 病勢コントロール率 – 腫瘍の縮小 – 全生存期間（OS） • AZD9291 の安全性及び忍容性プロファイルを評価する。 • 非小細胞肺癌（NSCLC）患者に対する AZD9291 経口投与後の QTc への影響を調査する。 • 疾患関連の症状及び健康関連の Quality of Life を探索するために、被験者の自己評価による医療効果（PRO）データを収集する。 • AZD9291 及びその代謝物（AZ5104 及び AZ7550）の体内動態の特徴を明らかにする。
治験デザイン	非盲検、単群、多施設共同
選択基準	被験者は下記の基準を全て満たしていなければならないこととした。 15. 試験に関わる手順・検査を開始する前に、文書による同意が得られている者 自由意思による探索的バイオマーカー研究又は本試験の薬理遺伝学研究への参加を辞退しても、患者は不利益を被ることはなく、探索的バイオマーカー研究又は本試験の薬理遺伝学研究を除く本試験への参加は可能とした。 16. 年齢が 18 歳以上の患者。日本人の場合、20 歳以上の患者とした。 17. 組織学的又は細胞学的に確認された NSCLC 患者 18. 局所進行又は転移が認められ、手術療法又は放射線療法適応外である患者 19. 放射線画像診断によって病勢進行が確認されている患者

表 42　試験方法の概略（AURA2 試験）

項目	内容
	• 上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬（EGFR-TKI）による治療（一次治療）の後、その他の前治療を行っていない 又は • EGFR-TKI 及び白金製剤を使用した 2 剤併用化学療法による治療を行っている。その他の前治療歴は問わない。全ての被験者において、本試験への組入れ直前の治療時に放射線画像診断により病勢進行が確認されていること。 20. EGFR-TKI 感受性（G719X、エクソン 19 欠失、L858R、L861Q を含む）のいずれかが腫瘍に認められることが確認されている患者 21. 直近の治療レジメン実施中に病勢進行が確認された後に採取した生検サンプルをもとに、腫瘍 T790M 変異陽性（T790M+）が中央検査によって確認された患者 22. 世界保健機関（WHO）基準による performance status が 0～1 であり、同意取得前 2 週間に performance status の悪化がなく、12 週間以上の生存が期待される患者 23. ベースライン時に、CT 検査又は MRI 検査により正確に測定された、最長径が 10 mm 以上（リンパ節の場合は短径 15 mm 以上）の放射線の照射されていない、かつ、スクリーニング期間中に生検が実施されていない測定可能病変を 1 つ以上有する患者 24. 妊娠可能な女性の場合、適切な避妊措置を行い、授乳中ではなく、AZD9291 投与開始前の妊娠検査結果が陰性である患者。又は、スクリーニング時に下記の基準のうちのいずれかを満たし妊娠不可能と判断できる患者 • 51 歳以上で、全ての外因性ホルモン治療の中止後少なくとも 12 カ月間無月経である、閉経後の女性 • 50 歳以下で、外因性ホルモン治療の中止後 12 カ月あるいはそれ以上無月経であり、黄体形成ホルモン及び卵胞刺激ホルモン値が施設基準値において閉経後の範囲内である、閉経後とみなされる女性 • 子宮摘出術、両側性卵巣摘出術又は両側性卵管摘除術（卵管結紮は不可）による永久不妊手術を受けていることが記録から確認できる女性 25. 男性の場合は、例えばコンドームを用いた避妊法を使用すること。 26. 任意の薬理遺伝学研究への組入れにあたり、被験者は下記の基準を満たす必要があることとした。 – 薬理遺伝学研究に関する文書による同意が得られている患者
除外基準	被験者は下記の基準のいずれにも抵触してはならないこととした。 27. 本試験の計画及び実施に関与する者（治験依頼者及び実施医療機関の従業員又は職員） 28. 下記のいずれかの治療が行われている患者 – AZD9291 投与開始前 8 日以内、又は半減期の約 5 倍以内（いずれか長い方）に EGFR-TKI（ゲフィチニブ、エルロチニブ又はアファチニブ

表 42　試験方法の概略（AURA2 試験）

項目	内容
	等）を投与した患者（スケジュールや薬物動態プロファイルにより十分なウォッシュアウト期間が確保できない場合、既知の薬剤に関連する有害事象からの回復の時間や期間に基づき、代わりに適切なウォッシュアウト期間について治験依頼者と治験担当医師が合意することとした。） – AZD9291 投与開始前 14 日以内に、治療又は臨床試験で細胞毒性を有する化学療法、治験薬又は他の抗癌剤治療の投与を受けた患者 – AZD9291 又は第三世代 EGFR-TKI（CO-1686 等）による治療歴がある患者 – AZD9291 投与開始前 4 週間以内に大手術（血管確保術を除く）を受けた患者 – 骨髄の 30%以上の放射線治療を受けた患者。又は、AZD9291 投与開始前 4 週間以内に広範囲照射の放射線治療を受けた患者 – CYP3A4 に対する強力な阻害又は誘導作用が知られている薬剤（天然由来及び植物性のサプリメントを含む）を併用中の患者（又は AZD9291 初回投与の少なくとも 1 週間前に中止不可能な患者） – 治験薬による治療を、当該治験薬の半減期の約 5 倍以内に受けた患者 29. 前治療が原因である有害事象共通用語規準（CTCAE）Grade 2 以上の毒性が継続している者（脱毛症及び前治療の白金製剤による Grade 2 の神経障害を除く） 30. 脊髄圧迫又は脳転移のある患者。ただし、ステロイド治療を必要とせず、AZD9291 投与開始前少なくとも 4 週間無症状で安定している場合は組入れ可とした。 31. 治験担当医師により、重度又はコントロール困難な全身性疾患を有すると判断された患者。例えば、治験担当医師により試験への参加が望ましくないと判断される、若しくは、治験実施計画書の遵守が困難と判断されるコントロール困難な高血圧及び活動性出血性素因、又は、B 型肝炎、C 型肝炎、及びヒト免疫不全ウイルス感染を含む活動性感染症。なお、これらの疾患の有無を確認するための検査は必須としなかった。 32. 難治性悪心及び嘔吐、慢性消化器疾患又は製剤嚥下不能、又は AZD9291 の吸収に著しく影響する可能性のある胃腸切除等の既往歴を有する患者 33. 下記のいずれかの心臓関連の基準に該当する患者 – 3 回の心電図測定から得た平均安静時 QTc が 470 ms を超える患者 – 安静時心電図の心拍リズム、伝導、波形において、臨床的に重大な異常が認められる患者。例えば完全左脚ブロック、第 3 度房室ブロック、第 2 度房室ブロック、PR 間隔 250 ms を超える患者 – QTc 延長又は不整脈誘発のリスクを高める因子を有する患者。例えば、心不全、低カリウム血症、先天性 QT 延長症候群が認められる患者、第一度近親者内で QT 延長症候群の家族歴を有する患者又は 40 歳未満での原因不明の突然死の家族歴を有する患者、QT 間隔を延長させ

表 42　試験方法の概略（AURA2 試験）

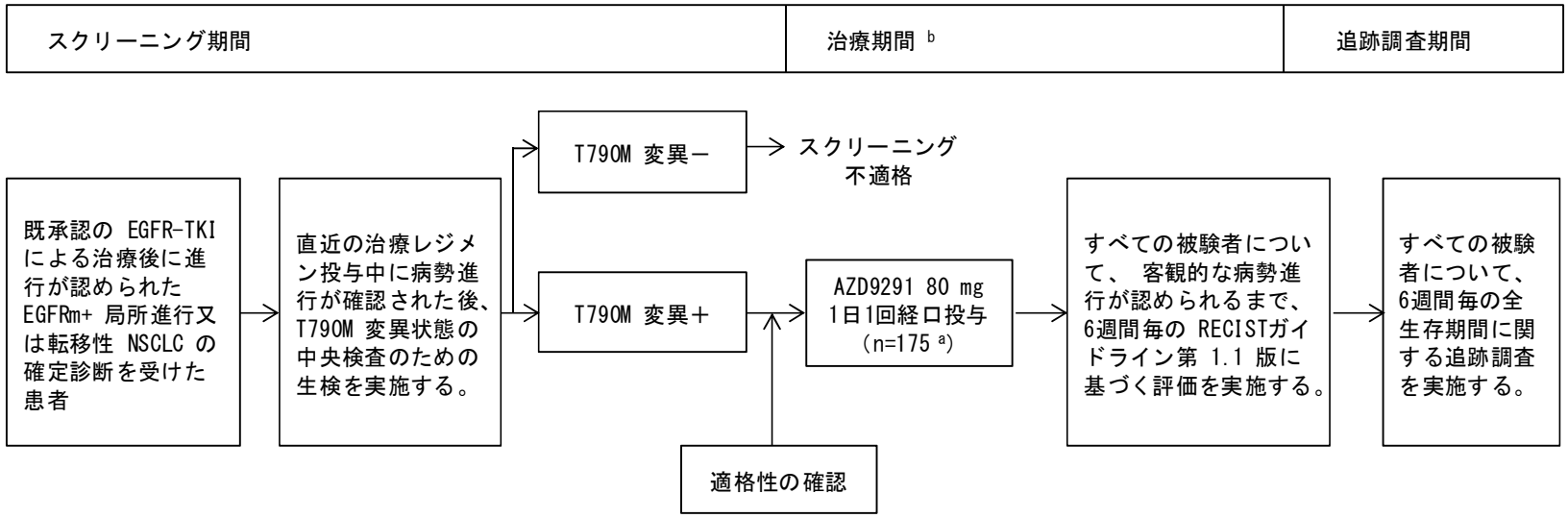
項目	内容
	ることが知られている併用薬を使用する患者 34. 間質性肺疾患、薬剤性間質性肺疾患、ステロイド治療を必要とした放射線性肺臓炎の既往歴を有する、又は活動期間質性肺疾患のエビデンスがみられる患者 35. 下記の臨床検査値のいずれかを満たすような骨髄機能及び臓器機能が不十分な患者 – 絶対好中球数 ＜1.5 x 10^9/L – 血小板数 ＜100 x 10^9/L – ヘモグロビン ＜9 g/dL – 肝転移がない場合、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の 2.5 倍を超える患者又は肝転移がある場合、基準値上限の 5 倍を超える患者 – 肝転移がない場合、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が基準値上限の 2.5 倍を超える患者又は肝転移がある場合、基準値上限の 5 倍を超える患者 – 肝転移がない場合、総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える患者。ジルベール症候群（非抱合型高ビリルビン血症）と確認されている場合又は肝転移がある場合、基準値上限の 3 倍を超える患者 – クレアチニンが基準値上限の 1.5 倍を超え、かつ、クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 未満の患者（実測値又は Cockcroft-Gault 式により算出した値を用いた）。なお、クレアチニンが基準値上限の 1.5 倍を超える場合にのみ、クレアチニンクリアランスを評価することとした。 36. AZD9291 若しくは AZD9291 と同じ化学構造又は同じクラスの薬剤に対する過敏症の既往歴を有する患者 37. 授乳中の女性 38. 試験の手順、制限及び要件を遵守することができず、試験への参加が適切でないと治験担当医師により判断された者 また、下記の基準に該当する者は、探索的薬理遺伝学研究から除外した。 39. 同種骨髄移植の治療歴がある患者 40. 薬理遺伝学研究サンプル採取前 120 日以内に非白血球除去全血製剤の輸血を受けた患者
目標症例数	EGFR-TKI による治療後（化学療法未経験、50 例）又は EGFR-TKI 及び白金製剤を使用した 2 剤併用化学療法による治療後（その他の前治療歴は問わない、125 例）に進行が認められた EGFR T790M 変異陽性の進行 NSCLC 患者約 175 例
使用薬剤	• AZD9291 40 mg 錠 • AZD9291 80 mg 錠
用法・用量	AZD9291 を 80 mg 含有する錠剤を 1 錠、1 日 1 回経口投与した。AZD9291 の 1 日 1 回投与を 21 日間にわたって実施することを 1 投与サイクルと定義した。被験者は投与 1 時間以上前から投与 2 時間後までは絶食しなければならないこととした（インスリン依存性糖尿病患者を除く）。絶食時は飲水のみ可能とした。全ての被

表 42　試験方法の概略（AURA2 試験）

項目	内容
	験者（インスリン依存性糖尿病患者を含む）は、治験スケジュールに従い、空腹時グルコースのサンプルを採取する 8 時間以上前からは絶食（飲水のみ可能）しなければならないこととした。 被験者は、AZD9291 の 80 mg 錠について 1 日 1 回 1 錠の投与をサイクル 1 の投与 1 日に開始した。錠剤は、水とともにかまずに飲み込むこととした。 治験薬と関連する毒性の管理のため、再開時の AZD9291 の用量を 40 mg に減量してもよいこととした。 薬物動態評価用サンプルの採取が予定されている来院日では、実施医療機関に到着後、投与前の心電図測定とその後の薬物動態評価用サンプル採取が完了するまで投与を遅らせた。 投与は、約 24 時間間隔となるように毎日同じ時刻に行うこととした。被験者が予定された投与を忘れた場合、投与予定時刻の 12 時間以内の場合は、AZD9291 を投与してもよいこととした。被験者が投与後に AZD9291 を吐き出してしまった場合には再度投与せず、次回に予定されたとおりの投与を行うこととした。
投与期間	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST ガイドライン）第 1.1 版で定義された病勢進行が認められるまで、又は中止基準に該当するまで AZD9291 の被験者への投与を継続することとした。AZD9291 の投与期間に上限はなく、RECIST ガイドライン第 1.1 版で定義された病勢進行が認められたとしても、治験担当医師が臨床的ベネフィットを示していると判断する限り、AZD9291 の被験者への投与を継続できることとした。
治験スケジュール	図 14及び表 43を参照。
評価項目	<u>有効性の評価項目</u> • 客観的奏効率 • PFS • 奏効期間 • 病勢コントロール率 • 腫瘍の縮小 • OS **PRO** • EORTC QLQ-C30 • EORTC QLQLC13 <u>安全性の評価項目</u> • 有害事象（CTCAE 第 4 版による Grade 分類） • 血液生化学検査、血液学検査及び尿検査 • バイタルサイン、身体所見、体重

表 42　試験方法の概略（AURA2 試験）

項目	内容
	• デジタル心電図（QTc 評価を含む） • WHO performance status • 心エコー/心臓超音波検査（MUGA）（左室駆出率［LVEF］測定） **薬物動態の評価項目** • AZD9291、並びにその代謝物 AZ5104 及び AZ7550 の血漿中濃度から求めた薬物動態パラメータ： C_{max}、$C_{ss\,max}$、t_{max}、$t_{ss\,max}$、$AUC_{(0\text{-}8)}$、AUC_{ss}、$C_{ss\,min}$、CL_{ss}/F • AZD9291 に対する代謝物の比率
解析方法	有効性の解析は、最大の解析対象集団（FAS）及び奏効解析対象集団に基づく。安全性の解析は、FAS に基づく。薬物動態の解析は、薬物動態解析対象集団に基づく。QTc 解析は、QTc 解析対象集団に基づく。 奏効解析対象集団について、RECIST ガイドライン第 1.1 版に基づいた中央判定によるデータから客観的奏効率を算出し、主要な解析とした。FAS について、当該ガイドラインに基づいた中央判定及び治験担当医師の判定によるデータから客観的奏効率を算出した。客観的奏効率は正確な（Clopper-Pearson）95%信頼区間（CI）とともに示した。病勢コントロール率についても、同様に解析した。 奏効解析対象集団について、当該ガイドラインに基づいた中央判定によるデータから以下の各カテゴリーの最良効果を示した被験者数を集計した：完全奏効（CR）、部分奏効（PR）、安定（SD）、進行（PD）及び評価不能（NE）。奏効までの期間、奏効期間、腫瘍の縮小も集計した。奏効期間に関しては、Kaplan-Meier plot により解析した。腫瘍の縮小に関しては、Waterfall plot を作成した。 FAS について、当該ガイドラインに基づいた中央判定によるデータから、PFS を要約し、Kaplan-Meier plot により解析した。OS に関しても同様に解析した。
治験実施施設	8 カ国、44 施設
治験期間	2014 年 4 月 28 日～2015 年 5 月 1 日（データカットオフ日）



(a) 本試験では、計 175 名の被験者に AZD9291 を投与する。2 つのコホートに被験者を登録する：EGFR-TKI による治療後に進行が認められたが、その他の前治療を受けていない T790M+NSCLC 患者が約 50 例、並びに EGFR-TKI 及び白金製剤を使用した 2 剤併用化学療法による治療後に進行が認められた T790M+NSCLC 患者が約 125 例（その他の前治療歴は問わない）。

(b) AZD9291 投与を開始した時点で、被験者の登録が完了し、治療期間に入ったとみなす。被験者は客観的な病勢進行（RECIST ガイドライン第 1.1 版）まで、又は治験担当医師が臨床上のベネフィットが得られていると判断する間は AZD9291 投与を継続する。病勢進行以外の理由で治験薬を中止する場合は、進行まで治験スケジュールに従って腫瘍評価を継続しなければならない。

図 14　　試験のフローチャート（AURA2 試験）

AURA2 試験の治験総括報告書　図 1 から引用

表 43　　治験スケジュール（AURA2 試験）

	スクリーニング	投与期間（以降の投与サイクルはサイクル 7 と同じ）							中止	追跡調査期間		
Visit	1	2	3	4	5	6	7～9	10 以降		28 日間の追跡調査	病勢進行の追跡調査	生存確認の追跡調査
サイクル[a]、日		C1 D1	C1 D8	C1 D15	C2 D1	C3 D1	C4-6 D1	C7[b] 以降 D1	NA	NA	NA	NA
日	-28～-1	1	8	15	22	43	64～106	127 以降	NA	NA	NA	NA
許容範囲（日）	NA	±0	±2	±2	±7	±7	±7	±7	NA	±7	±7	±7
同意取得[c]	X											
T790M 変異の有無確認のための必須腫瘍組織サンプルの提供[d]	X											
診断薬開発のための腫瘍組織サンプルの提供（任意）[e]	X											
探索的研究を目的とした任意の腫瘍生検									X			
保存腫瘍組織の提供[f]	X											
患者背景及びベースライン特性の確認	X											
既往歴/手術歴	X											
選択/除外基準の確認	X											
診察、体重	X	X[g]			X	X	X	X	X			
身長	X											
WHO performance status	X	X			X	X	X	X	X			

表 43　　治験スケジュール（AURA2 試験）

	スクリーニング	投与期間（以降の投与サイクルはサイクル 7 と同じ）							中止	追跡調査期間		
Visit	1	2	3	4	5	6	7～9	10 以降		28 日間の追跡調査	病勢進行の追跡調査	生存確認の追跡調査
サイクル[a]、日		C1 D1	C1 D8	C1 D15	C2 D1	C3 D1	C4-6 D1	C7[b] 以降 D1	NA	NA	NA	NA
日	-28～-1	1	8	15	22	43	64～106	127 以降	NA	NA	NA	NA
許容範囲（日）	NA	±0	±2	±2	±7	±7	±7	±7	NA	±7	±7	±7
妊娠検査（妊娠可能な女性のみ）	X											
眼科検査	X	← 臨床上の必要に応じて実施 →										
バイタルサイン[g]	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
血液生化学検査、血液学検査、尿検査[g]	X[h]	X	X	X	X	X	X	X	X			
デジタル心電図	X	X	X[g]	X[g]	X[g]	X	X	X	X			
心エコー/MUGA	X		← AZD9291 投与開始から 12 週間毎 →									
薬物動態評価用血液サンプル（代謝物を含む）		X			X	X						
循環血中腫瘍 DNA を目的とした血漿サンプル[g]	X[i]	X	X	X	X	X	X	サイクル 7 以降 RECIST ガイドライン第 1.1 版による評価と同時に 6 週間毎[j]				
薬理遺伝学研究用同意取得及びサンプル（任意）	X[k]											
脳脊髄液（任意）					X（1 回のみ実施）[l]							

表 43　　治験スケジュール（AURA2 試験）

	スクリーニング	投与期間（以降の投与サイクルはサイクル 7 と同じ）							中止	追跡調査期間		
Visit	1	2	3	4	5	6	7～9	10 以降		28 日間の追跡調査	病勢進行の追跡調査	生存確認の追跡調査
サイクル[a]、日		C1 D1	C1 D8	C1 D15	C2 D1	C3 D1	C4-6 D1	C7[b] 以降 D1	NA	NA	NA	NA
日	-28～-1	1	8	15	22	43	64～106	127 以降	NA	NA	NA	NA
許容範囲（日）	NA	±0	±2	±2	±7	±7	±7	±7	NA	±7	±7	±7
腫瘍評価（RECIST ガイドライン第 1.1 版）[m]	X	AZD9291 投与開始から 6 週間毎（病勢進行まで）										
（電子機器による）EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D-5L		X[g]	AZD9291 投与開始から 6 週間毎						X		X[n]	X[n]
（電子機器による）EORTC QLQLC13		X[g]	AZD9291 投与開始から毎週		AZD9291 投与開始から 3 週間毎				X		X[o]	X[o]
（電子機器による）PRO-CTCAE[p]		X[g]	AZD9291 投与開始から最初の 18 週間は毎週					X[q]	X		X[o]	X[o]
医療資源利用												
AZD9291 の交付		X			X	X	X	X				
AZD9291 投与		連日投与										
併用薬												
有害事象											X[r]	X[r]

表 43　　治験スケジュール（AURA2 試験）

	スクリーニング	投与期間（以降の投与サイクルはサイクル 7 と同じ）							中止	追跡調査期間		
Visit	1	2	3	4	5	6	7～9	10 以降		28 日間の追跡調査	病勢進行の追跡調査	生存確認の追跡調査
サイクル[a]、日		C1 D1	C1 D8	C1 D15	C2 D1	C3 D1	C4-6 D1	C7[b] 以降 D1	NA	NA	NA	NA
日	-28～-1	1	8	15	22	43	64～106	127 以降	NA	NA	NA	NA
許容範囲（日）	NA	±0	±2	±2	±7	±7	±7	±7	NA	±7	±7	±7
生存状態												X[s]
抗癌治療や手術に関する情報											X	X[s]
その後の腫瘍縮小効果/病勢進行データ												X[t]

NA：該当せず

a　21 日間の投与期間を 1 サイクルと定義した。

b　21 日間（3 週間）毎の来院スケジュールは、サイクル 7 投与 1 日以降は 42 日間（6 週間）毎に変更した。

c　参加同意は必要に応じて、28 日間の許容範囲以前に取得してもよいこととした。

d　直近の治療レジメン実施中に病勢進行が確認された後に採取した。

e　任意の 2 回目の生検サンプルの採取は、変異の有無確認のための必須のスクリーニング生検を採取する際の同じ手順の一環として実施した。

f　保存腫瘍組織は中央検査において T790M+と確認されてから提出することとした。T790M 変異陰性の患者は保存腫瘍組織を提出する必要はないこととした。

g　AZD9291 投与前に実施した。

h　AZD9291 投与開始前 14 日以内に血液生化学検査、血液学検査及び尿検査のスクリーニング評価を実施した場合、被験者の状態に変化がない限り Visit 2 に再度検査を実施する必要はないこととした。

i　スクリーニング生検と同時に又は変異検査実施前に採血した。血漿サンプルは変異検査の結果に関わらず、治験依頼者に提供した。

j　病勢進行時まで 6 週間毎に血漿を採取（RECIST ガイドライン第 1.1 版による腫瘍評価スケジュールに対応。病勢進行が認められないときは、AZD9291 投与中止後も継続）した。

k　何らかの理由により AZD9291 投与の開始前にサンプルを採取できなかった場合は、最終観察日までのいずれかの Visit で採取を行うこととした。

l　サイクル 2 投与 1 日以降の任意の時点において脳脊髄液サンプルを 1 回採取した。

m　放射線の照射されていない、かつ、生検が実施されていない 1 つ以上の測定可能病変について評価した。

n　試験終了時（生存状態の確認のための追跡調査期間を含む）まで 6 週間毎及び病勢進行時に評価した。

o　試験終了時（生存状態の確認のための追跡調査期間を含む）まで 3 週間毎及び病勢進行時に評価した。

p　PRO-CTCAE は、正式な翻訳版が存在する国々においてのみ実施した。

q　病勢進行時及び試験終了時（生存状態の確認のための追跡調査期間を含む）まで、サイクル 7 投与 1 日以降 3 週間毎に評価した。

r　AZD9291 投与終了後も、病勢進行まで試験の手順と関連すると考えられる重篤な有害事象を引続き収集した。

s　抗癌治療に関する情報を含む生存状態の確認は、病勢進行後又は AZD9291 投与中止後 6 週間毎（投与開始日を起点とする）に実施した。

t　その後の治療中に病勢進行が最初に確認されるまで、6 週間毎に腫瘍縮小効果/病勢進行データを記録した。

AURA2 試験の治験総括報告書　表 1 から引用

2.7.6.2.3.2　試験成績

2.7.6.2.3.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を図 15に示す。

本試験では 210 例が割り付けられ、AZD9291 80 mg 錠の投与を受けた（二次治療群 68 例、三次治療以降群 142 例）。

2015 年 5 月 1 日のデータカットオフ時点で 210 例中 155 例（73.8%）が治験薬の投与を継続中であり、55 例（26.2%）が中止していた。投与中止理由は病勢進行（39 例）、有害事象（10 例）、その他（5 例）、同意撤回（1 例）であった。

FAS は 210 例、奏効解析対象集団は 199 例、薬物動態解析対象集団は 195 例であった（AURA2 試験の治験総括報告書　表 5 参照）。

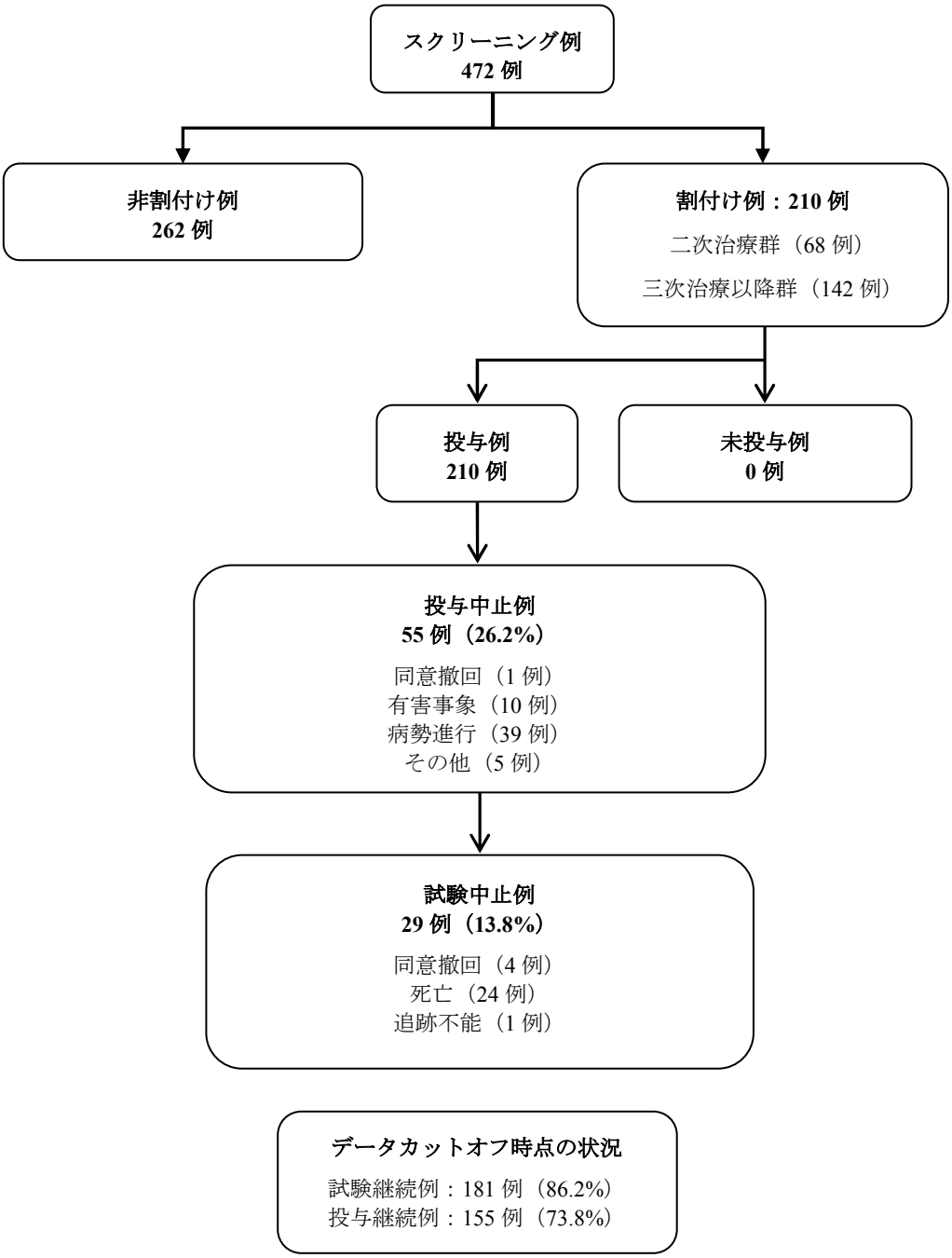


図 15　　被験者の内訳（AURA2 試験）

AURA2 試験の治験総括報告書　図 2 から引用

2.7.6.2.3.2.2　　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 44に示す。

治験薬の投与を受けた 210 例における年齢の中央値は 64.0 歳（範囲：35～88 歳）であり、75 歳以上の被験者は 33 例（15.7%）であった。女性の割合は 69.5%であった。人種は主にアジア人（62.9%）又は白人（34.3%）であり、黒人/アフリカ系アメリカ人は 3 例（1.4%）であった。

ほとんどの被験者は非喫煙者（76.2%）又は元喫煙者（22.9%）であり、喫煙者は 2 例（1.0%）であった（AURA2 試験の治験総括報告書　表 11.1.11 参照）。

主な EGFR 変異はエクソン 19 欠失（65.2%）及び L858R（31.9%）であった（AURA2 試験の治験総括報告書　表 7 参照）。ほとんどの被験者は転移性 NSCLC 患者（94.3%）であり、組織学的分類は腺癌（95.2%）、WHO performance status は 1（60.0%）であった。

表 44　　人口統計学的特性（AURA2 試験、FAS）

		二次治療群 68 例	三次治療以降群 142 例	合計 210 例
年齢（歳）	例数	68	142	210
	平均値	64.0	62.4	62.9
	標準偏差	11.76	10.48	10.91
	中央値	64.5	63.5	64.0
	最小値	36	35	35
	最大値	88	84	88
年齢区分、例数（%）	50 歳未満	5 (7.4)	15 (10.6)	20 (9.5)
	50 歳以上 65 歳未満	29 (42.6)	59 (41.5)	88 (41.9)
	65 歳以上 75 歳未満	20 (29.4)	49 (34.5)	69 (32.9)
	75 歳以上	14 (20.6)	19 (13.4)	33 (15.7)
性別、例数（%）	男性	24 (35.3)	40 (28.2)	64 (30.5)
	女性	44 (64.7)	102 (71.8)	146 (69.5)
人種、例数（%）	白人	26 (38.2)	46 (32.4)	72 (34.3)
	黒人/アフリカ系アメリカ人	0	3 (2.1)	3 (1.4)
	アジア人	39 (57.4)	93 (65.5)	132 (62.9)
	ハワイ諸島/太平洋諸島先住民	1 (1.5)	0	1 (0.5)
	その他	2 (2.9)	0	2 (1.0)
民族、例数（%）[a]	ヒスパニック/ラテンアメリカ系	2 (3.1)	3 (2.2)	5 (2.5)
	アジア人（日本人/中国人以外）	17 (26.2)	18 (12.9)	35 (17.2)
	中国人	12 (18.5)	39 (28.1)	51 (25.0)
	日本人	10 (15.4)	36 (25.9)[b]	46 (22.5)
	その他	24 (36.9)	43 (30.9)	67 (32.8)

a　米国の 6 例では民族のデータは報告されず、本項目（204/210 例）に含まれなかった。これらの被験者はいずれも症例報告書では民族は非ヒスパニック/ラテンアメリカ系、人種は白人と報告された。

b　民族の「日本人」には海外で組み入れられた日本人 1 例が含まれた。

AURA2 試験の治験総括報告書　表 6 から引用

2.7.6.2.3.2.3 有効性の結果

2.7.6.2.3.2.3.1 主要評価項目：客観的奏効率

中央判定による最良総合効果を表 45に示す。

2015 年 5 月 1 日のデータカットオフ時点で奏効解析対象集団 199 例中 141 例に中央判定による奏効（完全奏効［CR］が 2 例、部分奏効［PR］が 139 例）が認められ、客観的奏効率は 70.9%（95% CI：64.0～77.1%）であった。客観的奏効率は二次治療群と三次治療以降群で同程度であった。

FAS では、210 例中 142 例に中央判定による奏効が認められ、客観的奏効率は 67.6%（95% CI：60.8～73.9%）であった（表 46）。主治医の判定では、210 例中 148 例に奏効が認められ、客観的奏効率は 70.5%（95% CI：63.8～76.6%）であった。

客観的奏効率のサブグループ解析では、各サブグループにおける中央判定による客観的奏効率は 58.7～77.5%であった（AURA2 試験の治験総括報告書　表 11.2.1.1.7 参照）。EGFR 変異がエクソン 19 欠失（客観的奏効率：77.5%、95% CI：69.3～84.4%）と L858R（客観的奏効率：58.7%、95% CI：45.6～71.0%）のサブグループの間で差が認められた（図 16）。

表 45　中央判定による最良総合効果（AURA2 試験、奏効解析対象集団）

	最良総合効果	二次治療群 63 例	三次治療以降群 136 例	合計 199 例
客観的奏効率、%（95% CI）		73.0 (60.4～83.4)	69.9 (61.4～77.4)	70.9 (64.0～77.1)
奏効例（%）	合計	46 (73.0)	95 (69.9)	141 (70.9)
	完全奏効（CR）	0	2 (1.5)	2 (1.0)
	部分奏効（PR）	46 (73.0)	93 (68.4)	139 (69.8)
非奏効例（%）	合計	17 (27.0)	41 (30.1)	58 (29.1)
	6 週以上の安定（SD）	12 (19.0)	29 (21.3)	41 (20.6)
	進行（PD）	5 (7.9)	10 (7.4)	15 (7.5)

AURA2 試験の治験総括報告書　表 9 から引用

表 46　客観的奏効率（AURA2 試験）

	n/N	客観的奏効率（%）	95% CI
中央判定（奏効解析対象集団）	141/199	70.9	64.0～77.1
中央判定（FAS）	142/210	67.6	60.8～73.9
主治医の判定（FAS）	148/210	70.5	63.8～76.6

AURA2 試験の治験総括報告書　表 10 から引用

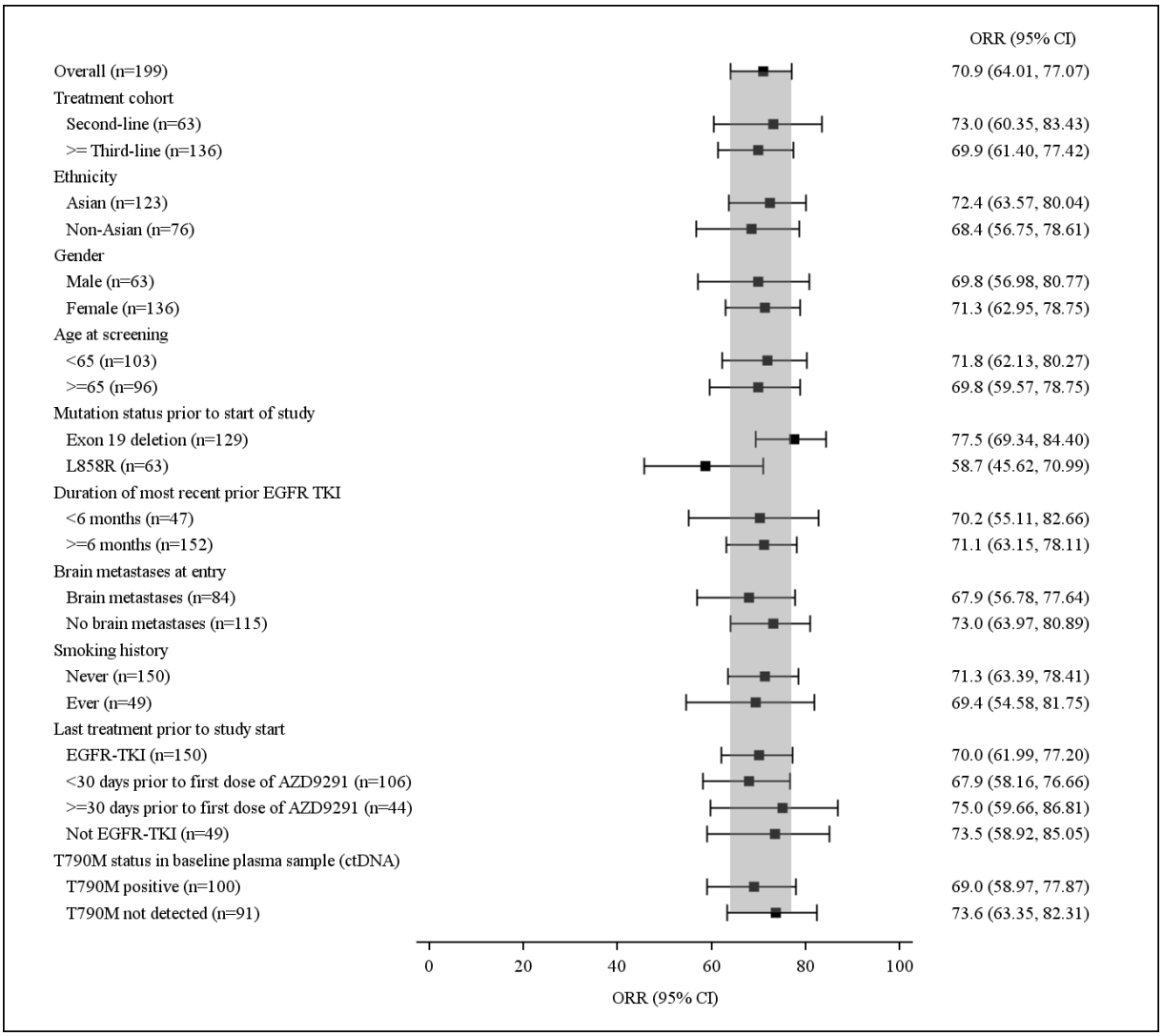


図 16　　客観的奏効率のサブグループ解析（AURA2 試験）

AURA2 試験の治験総括報告書　図 3 から引用

2.7.6.2.3.2.3.2　　副次的評価項目

2.7.6.2.3.2.3.2.1　　奏効期間及び奏効までの期間

中央判定による奏効期間及び奏効までの期間を表 47に示す。

奏効例 141 例のうち進行（PD）又は死亡が認められた被験者は 38 例であり、奏効期間の中央値は 7.8 カ月であった。Kaplan-Meier 法で推定した 3 カ月奏効持続率は 91.9%（95% CI：85.8～95.4%）、6 カ月奏効持続率は 74.5%（95% CI：65.2～81.6%）であった。

初回投与から奏効までの期間の中央値は 5.6 週であった（AURA2 試験の治験総括報告書　表 11.2.1.3.1 参照）。奏効例のうち初回の抗腫瘍効果の評価時点（投与 6 ± 1 週）で奏効が認められた被験者の割合は 87.2%、投与 12 ± 1 週までに奏効が認められた被験者の割合は 97.9%であった。

表 47　中央判定による奏効期間及び奏効までの期間（AURA2 試験、奏効解析対象集団の奏効例）

	二次治療群 46 例	三次治療以降群 95 例	合計 141 例
奏効後の進行（PD）又は死亡例数	13	25	38
奏効期間（月）			
中央値	7.4	NC	7.8
95% CI	7.1～NC	7.0～NC	7.1～NC
推定 3 カ月奏効持続率（95% CI）	93.1 (80.0～97.7)	91.3 (83.4～95.6)	91.9 (85.8～95.4)
推定 6 カ月奏効持続率（95% CI）	77.4 (59.1～88.2)	73.2 (62.0～81.6)	74.5 (65.2～81.6)
初回投与から奏効までの期間、例数（%）			
6 週まで	45 (97.8)	78 (82.1)	123 (87.2)
12 週まで	45 (97.8)	93 (97.9)	138 (97.9)
18 週まで	46 (100.0)	95 (100.0)	141 (100.0)
24 週まで	46 (100.0)	95 (100.0)	141 (100.0)

NC：算出せず
AURA2 試験の治験総括報告書　表 12 から引用

2.7.6.2.3.2.3.2.2　病勢コントロール率

病勢コントロール率を表 48に示す。

中央判定による奏効解析対象集団 199 例では、奏効（完全奏効［CR］又は部分奏効［PR］）が 141 例（70.9%）、6 週以上の安定（SD）が 41 例（20.6%）に認められ（表 45）、病勢コントロール率（完全奏効［CR］ + 部分奏効［PR］ + 6 週以上の安定［SD］）は 91.5%（95% CI：86.7～94.9%）であった。

表 48　病勢コントロール率（AURA2 試験）

	n/N	病勢コントロール率（%）	95% CI
中央判定（奏効解析対象集団）	182/199	91.5	86.7～94.9
二次治療群	58/63	92.1	82.4～97.4
三次治療以降群	124/136	91.2	85.1～95.4
中央判定（FAS）	192/210	91.4	86.8～94.8
主治医の判定（FAS）	197/210	93.8	89.7～96.7

AURA2 試験の治験総括報告書　表 13 から引用

2.7.6.2.3.2.3.2.3　腫瘍サイズの変化

中央判定により評価可能な 198 例中 186 例（94%）に腫瘍サイズの縮小が認められ、腫瘍サイズのベースラインからの最大変化率の平均値は-48.9%であった（AURA2 試験の治験総括報告書表 11.2.1.5.1 参照）。

2.7.6.2.3.2.3.2.4　　無増悪生存期間（PFS）

中央判定による PFS の Kaplan-Meier プロットを図 17に示す。

中央判定による FAS のうち、データカットオフ時点で進行（PD）又は死亡が認められた被験者は 79 例（37.6%）であり、PFS の中央値は 8.6 カ月であった（AURA2 試験の治験総括報告書 表 11.2.1.6.1 参照）。3 カ月無増悪生存率は 84.9%（95% CI：79.3～89.2%）、6 カ月無増悪生存率は 69.7%（95% CI：62.8～75.7%）、9 カ月無増悪生存率は 47.7%（95% CI：36.2～58.4%）であった（AURA2 試験の治験総括報告書　表 11.2.1.6.3 参照）。

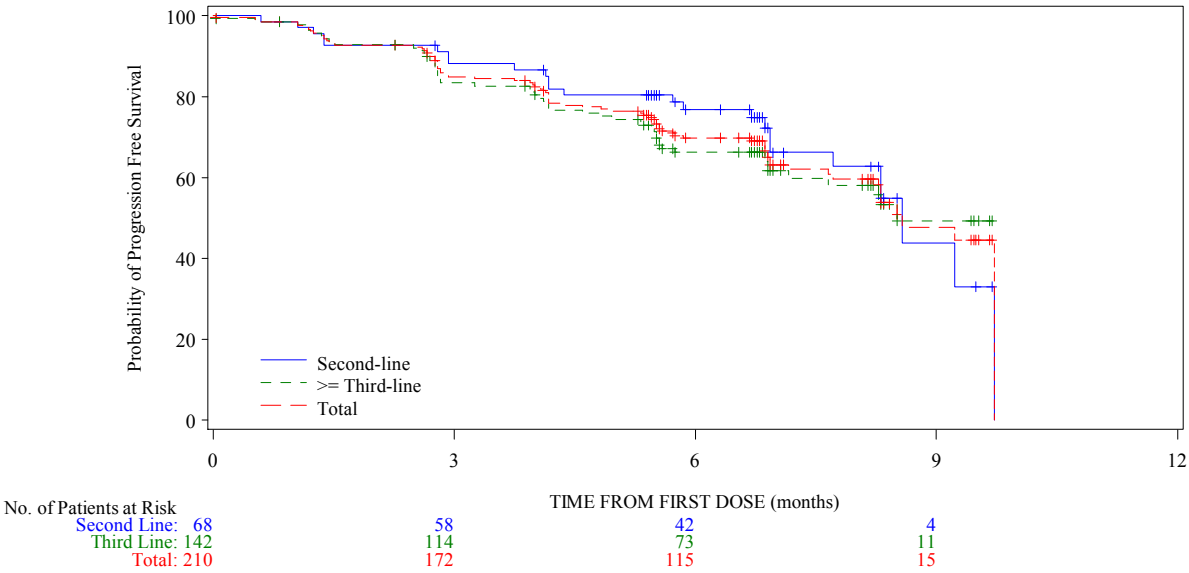


図 17　　中央判定による PFS の Kaplan-Meier プロット（AURA2 試験、FAS）

AURA2 試験の治験総括報告書　図 6 から引用

2.7.6.2.3.2.3.2.5　　全生存期間（OS）

データカットオフ時点において死亡例は 24 例（11.4%）認められた。Kaplan-Meier 法で推定した 6 カ月を超える生存率は 91.7%であった。データカットオフ時点における OS の追跡期間の中央値は 7.0 カ月であり（AURA2 試験の治験総括報告書　表 11.2.1.7.2 参照）、大多数の被験者（73.8%）は治験薬の投与を継続中であった（図 15）。

2.7.6.2.3.2.4　　薬物動態の結果

2.7.6.2.3.2.4.1　　単回投与時の血漿中薬物動態

AZD9291 を単回投与したとき（サイクル 1 の投与 1 日）の AZD9291 及び代謝物の血漿中濃度（幾何平均）の推移を図 18に示す。

AZD9291 を錠剤として単回投与したとき、AZD9291 は緩徐に吸収され、t_{max} の中央値は 5.93 時間であった（AURA2 試験の治験総括報告書　表 11.2.3.2.1.1 参照）。

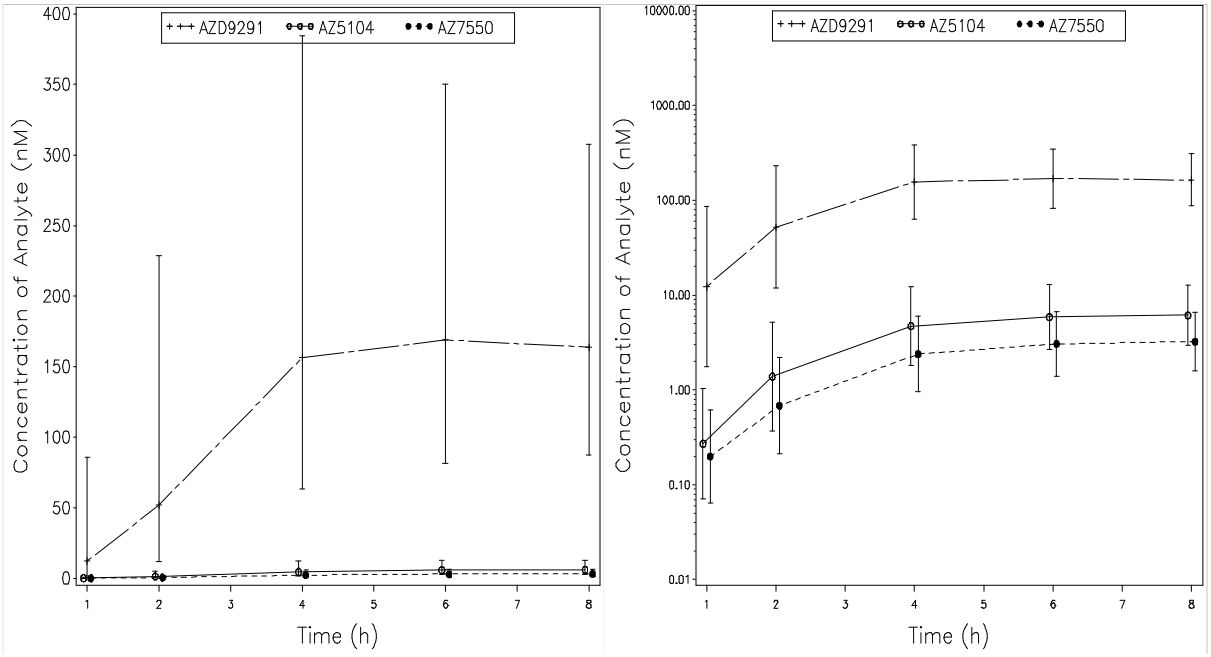


図 18　AZD9291 を単回投与したとき（サイクル 1 の投与 1 日）の AZD9291 及び代謝物の血漿中濃度（幾何平均）の推移（AURA2 試験、薬物動態解析対象集団）

AURA2 試験の治験総括報告書　図 7 から引用

2.7.6.2.3.2.4.2　反復投与時の血漿中薬物動態

AZD9291 を反復投与したとき（サイクル 3 の投与 1 日）の AZD9291 及び代謝物の血漿中濃度（幾何平均）の推移を図 19に、AZD9291 を反復投与したときの AZD9291 及び代謝物のトラフ血漿中濃度（幾何平均）の推移を図 20に示す。

AZD9291 を錠剤として反復投与したとき、AZD9291 は緩徐に吸収され、$t_{ss\ max}$ の中央値は 5.92 時間（範囲：0.97～23.37 時間）であった（AURA2 試験の治験総括報告書　表 11.2.3.2.2.1 参照）。AZD9291 の CL_{ss}/F の平均値は 17.05 L/h（範囲：4.60～46.0 L/h）、AUC_{ss} の幾何平均値は 10180 nM·h（範囲：3480～34800 nM·h）であった。

トラフ濃度から判断して、血漿中 AZD9291 濃度はサイクル 2 の投与 1 日（投与 22 日、反復投与時の初回採血時）までに定常状態に到達しているものと考えられた。

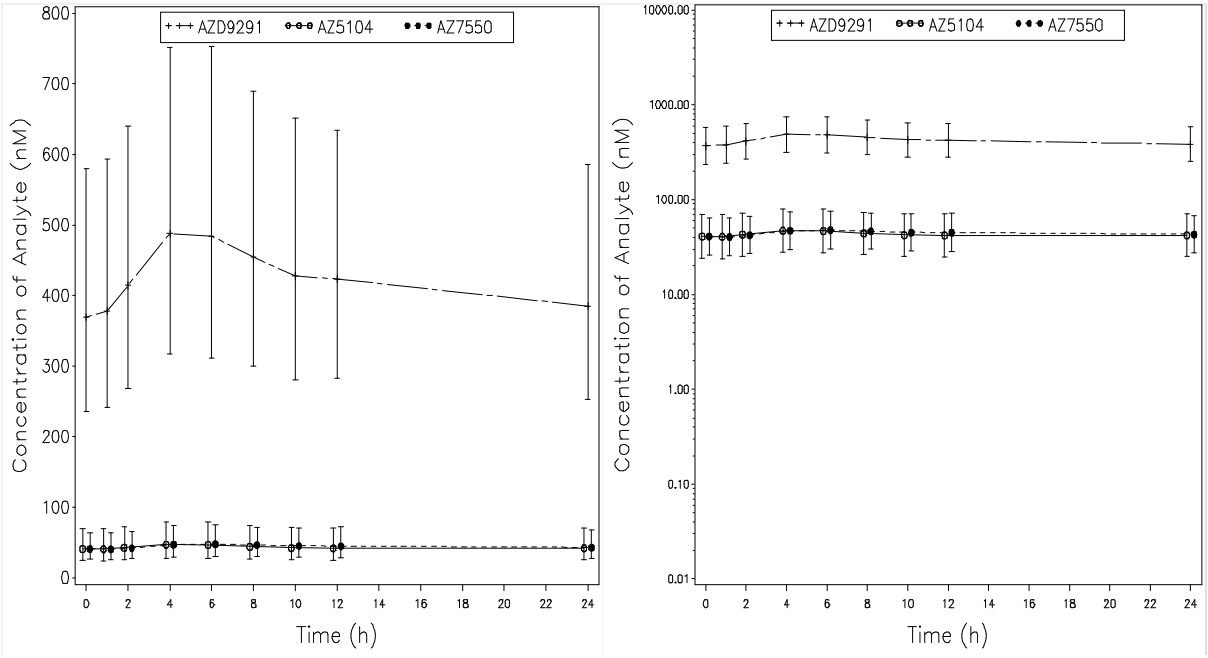


図 19　　AZD9291 を反復投与したとき（サイクル 3 の投与 1 日）の AZD9291 及び代謝物の血漿中濃度（幾何平均）の推移（AURA2 試験、薬物動態解析対象集団）

AURA2 試験の治験総括報告書　図 8 から引用

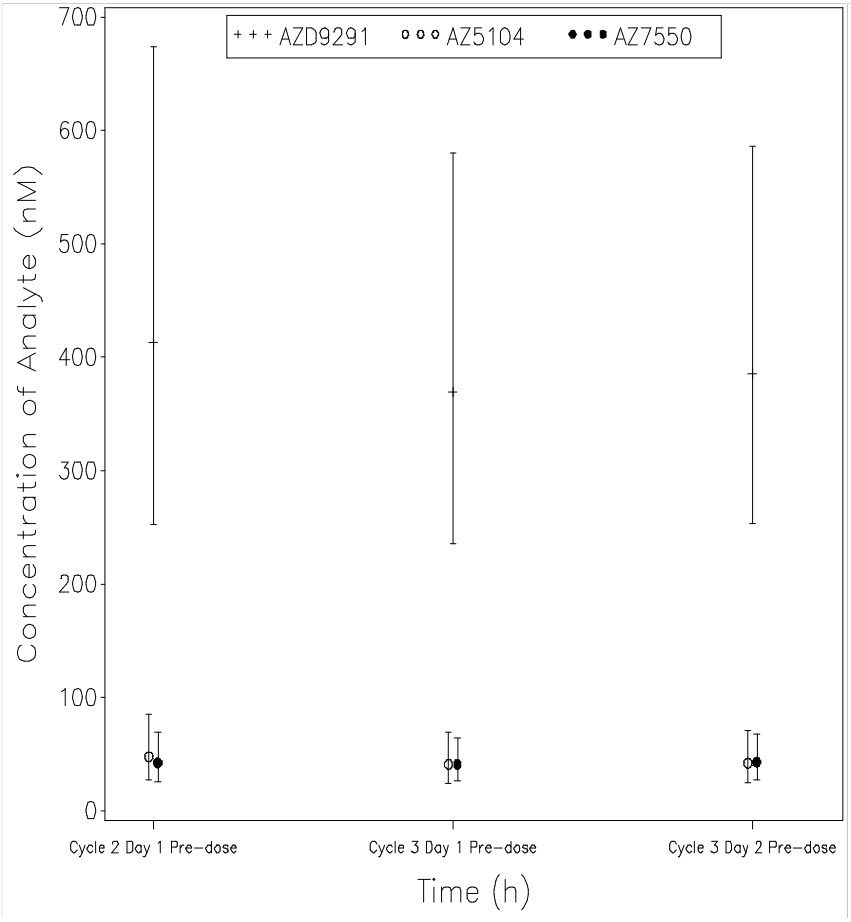


図 20　　AZD9291 を反復投与したときの AZD9291 及び代謝物のトラフ血漿中濃度（幾何平均）の推移（AURA2 試験、薬物動態解析対象集団）

AURA2 試験の治験総括報告書　図 9 から引用

2.7.6.2.3.2.5　　安全性の結果

2.7.6.2.3.2.5.1　　曝露状況

治験薬の投与期間を表 49に示す。

治験薬の投与期間の中央値は 7.4 カ月（範囲：0.03～10.61 カ月）であった。

表 49　治験薬の投与期間（AURA2 試験、FAS）

		二次治療群 68 例	三次治療以降群 142 例	合計 210 例
総投与期間（月）	中央値	7.4	7.4	7.4
	最小値	0.59	0.03	0.03
	最大値	10.28	10.61	10.61
総投与期間、例数（%）	3 カ月未満	2 (2.9)	16 (11.3)	18 (8.6)
	3～6 カ月	6 (8.8)	18 (12.7)	24 (11.4)
	6～9 カ月	50 (73.5)	84 (59.2)	134 (63.8)
	9～12 カ月	10 (14.7)	24 (16.9)	34 (16.2)
実際の投与期間、例数（%）	3 カ月未満	2 (2.9)	17 (12.0)	19 (9.0)
	3～6 カ月	7 (10.3)	19 (13.4)	26 (12.4)
	6～9 カ月	50 (73.5)	83 (58.5)	133 (63.3)
	9～12 カ月	9 (13.2)	23 (16.2)	32 (15.2)

AURA2 試験の治験総括報告書　表 17 から引用

2.7.6.2.3.2.5.2　有害事象

2.7.6.2.3.2.5.2.1　有害事象の分類

有害事象の分類別発現例数を表 50に示す。

有害事象の発現率は 96.7%（203/210 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は 81.9%であった。大多数の有害事象（67.6%）は Grade 1（31.4%〔66/210 例〕）又は Grade 2（36.2%［76/210 例］）であった（AURA2 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.3.1 参照）。

Grade 3 以上の有害事象の発現率は 29.0%（61/210 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象の発現率は 11.4%（24/210 例）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現率は二次治療群と比べて三次治療以降群で高かった。

重篤な有害事象の発現率は 20.0%（42/210 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現率は 4.8%（10/210 例）であった。

死亡に至った有害事象は 210 例中 5 例（2.4%）に認められ、このうち 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 210 例中 11 例（5.2%）に認められた。

表 50　有害事象の分類別発現例数（AURA2 試験、FAS）

	二次治療群 68 例	三次治療以降群 142 例	合計 210 例
有害事象（%）	65 (95.6)	138 (97.2)	203 (96.7)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	54 (79.4)	118 (83.1)	172 (81.9)
Grade 3 以上の有害事象	14 (20.6)	47 (33.1)	61 (29.0)
治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象	4 (5.9)	20 (14.1)	24 (11.4)
死亡に至った有害事象	2 (2.9)	3 (2.1)	5 (2.4)
治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象	0	1 (0.7)	1 (0.5)
重篤な有害事象（死亡を含む）	11 (16.2)	31 (21.8)	42 (20.0)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（死亡を含む）	1 (1.5)	9 (6.3)	10 (4.8)
治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象	1 (1.5)	7 (4.9)	8 (3.8)
治験薬の投与中止に至った有害事象	2 (2.9)	9 (6.3)	11 (5.2)
治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象	0	7 (4.9)	7 (3.3)
治験薬の用量変更に至った有害事象	12 (17.6)	29 (20.4)	41 (19.5)
治験薬の投与中断に至った有害事象	12 (17.6)	27 (19.0)	39 (18.6)
治験薬の減量に至った有害事象	1 (1.5)	4 (2.8)	5 (2.4)
その他の重要な有害事象	0	0	0

AURA2 試験の治験総括報告書　表 18 から引用

発現率 10%以上の有害事象を表 51に示す。

発現率が高かった有害事象の器官別大分類は胃腸障害（141/210 例、67.1%）、皮膚および皮下組織障害（133/210 例、63.3%）、感染症および寄生虫症（100/210 例、47.6%）、筋骨格系および結合組織障害（80/210 例、38.1%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（80/210 例、38.1%）であった（AURA2 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.2 参照）。

発現率 10%以上の有害事象は下痢（81/210 例、38.6%）、皮膚乾燥（52/210 例、24.8%）、発疹（49/210 例、23.3%）、悪心（34/210 例、16.2%）爪囲炎、便秘、そう痒症及び疲労（各 32/210 例、15.2%）、食欲減退（29/210 例、13.8%）、咳嗽及び背部痛（各 25/210 例、11.9%）、口内炎（22/210 例、10.5%）及び鼻咽頭炎（21/210 例、10.0%）であった。

表 51　発現率 10%以上の有害事象（AURA2 試験、FAS）

器官別大分類/基本語	二次治療群 68 例	三次治療以降群 142 例	合計 210 例
有害事象発現例数（%）	65 (95.6)	138 (97.2)	203 (96.7)
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	7 (10.3)	14 (9.9)	21 (10.0)
爪囲炎	11 (16.2)	21 (14.8)	32 (15.2)
代謝および栄養障害			
食欲減退	9 (13.2)	20 (14.1)	29 (13.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
咳嗽	7 (10.3)	18 (12.7)	25 (11.9)
胃腸障害			
便秘	11 (16.2)	21 (14.8)	32 (15.2)
下痢	27(39.7)	54 (38.0)	81 (38.6)
悪心	13 (19.1)	21 (14.8)	34 (16.2)
口内炎	9 (13.2)	13 (9.2)	22 (10.5)
皮膚および皮下組織障害			
皮膚乾燥	14 (20.6)	38 (26.8)	52 (24.8)
そう痒症	8 (11.8)	24 (16.9)	32 (15.2)
発疹	13 (19.1)	36 (25.4)	49 (23.3)
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	11 (16.2)	14 (9.9)	25 (11.9)
一般・全身障害および投与部位の状態			
疲労	14 (20.6)	18 (12.7)	32 (15.2)

MedDRA/J ver：18.0
AURA2 試験の治験総括報告書　表 19 から引用

2.7.6.2.3.2.5.2.2　Grade 3 以上の有害事象

2 例以上に発現した Grade 3 以上の有害事象を表 52に示す。

発現率が高かった Grade 3 以上の有害事象の器官別大分類は呼吸器、胸郭および縦隔障害（14/210 例、6.7%）、臨床検査（13/210 例、6.2%）、感染症および寄生虫症（10/210 例、4.8%）であった（AURA2 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.3.2 参照）。

3 例以上に発現した Grade 3 以上の有害事象は肺塞栓症（6/210 例、2.9%）、心電図 QT 延長（5/210 例、2.4%）、肺炎（4/210 例、1.9%）、血小板減少症及び好中球数減少（各 3/210 例、1.4%）であった。

表 52　2 例以上に発現した Grade 3 以上の有害事象（AURA2 試験、FAS）

器官別大分類/基本語	二次治療群 68 例	三次治療以降群 142 例	合計 210 例
Grade 3 以上の有害事象発現例数（%）	14 (20.6)	47 (33.1)	61 (29.0)
感染症および寄生虫症			
肺炎	1 (1.5)	3 (2.1)	4 (1.9)
血液およびリンパ系障害			
貧血	0	2 (1.4)	2 (1.0)
血小板減少症	0	3 (2.1)	3 (1.4)
代謝および栄養障害			
低ナトリウム血症	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.0)
神経系障害			
脳梗塞	0	2 (1.4)	2 (1.0)
失神寸前の状態	0	2 (1.4)	2 (1.0)
心臓障害			
上室性頻脈	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
呼吸困難	0	2 (1.4)	2 (1.0)
肺塞栓症	2 (2.9)	4 (2.8)	6 (2.9)
胃腸障害			
下痢	2 (2.9)	0	2 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害			
背部痛	0	2 (1.4)	2 (1.0)
臨床検査			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (1.4)	2 (1.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2 (1.4)	2 (1.0)
心電図 QT 延長	2 (2.9)	3 (2.1)	5 (2.4)
好中球数減少	0	3 (2.1)	3 (1.4)

MedDRA/J ver：18.0
AURA2 試験の治験総括報告書　表 20 から引用

2.7.6.2.3.2.5.2.3　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

発現率 10%以上の治験薬との因果関係が否定できない有害事象は下痢（66/210 例、31.4%）、皮膚乾燥（48/210 例、22.9%）、発疹（44/210 例、21.0%）、爪囲炎（31/210 例、14.8%）及びそう痒症（26/210 例、12.4%）であった（AURA2 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.4 参照）。

2.7.6.2.3.2.5.2.4　死亡

データカットオフ時点で死亡例は 24 例認められた。このうち 19 例は原疾患による死亡、3 例は有害事象による死亡、2 例は原疾患及び有害事象による死亡と判断された（AURA2 試験の治験総括報告書　表 11.3.3.1.1 参照）。

死亡に至った有害事象を表 53に示す。

死亡に至った有害事象は 5 例（肺炎が 2 例、誤嚥性肺炎、間質性肺疾患、成長障害が各 1 例）に認められ、このうち 1 例（間質性肺疾患）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

表 53　死亡に至った有害事象（AURA2 試験）

被験者番号	性別	年齢	有害事象（基本語）	治験薬との因果関係	発現日	主要な死因（基本語）	副次的な死因（基本語）	NSCLCとの因果関係	病歴/重要な情報
[redacted]	女性	5[redacted]歳	肺炎	なし	33	非小細胞肺癌	肺炎	あり	-
[redacted]	女性	4[redacted]歳	誤嚥性肺炎	なし	14	誤嚥性肺炎	肺の悪性新生物	あり	-
[redacted]	女性	6[redacted]歳	間質性肺疾患	あり	59	間質性肺疾患	呼吸不全	なし	AZD9291 の最終投与後 57 日に死亡
[redacted]	女性	7[redacted]歳	肺炎	なし	145	肺炎	肺の悪性新生物	なし	-
[redacted]	女性	5[redacted]歳	成長障害	なし	121	成長障害	-	なし	-

AURA2 試験の治験総括報告書　表 32 から引用

2.7.6.2.3.2.5.2.5　重篤な有害事象

重篤な有害事象は 42 例（20.0%）に認められた（AURA2 試験の治験総括報告書　表 11.3.4.1 参照）。発現率が高かった重篤な有害事象の器官別大分類は呼吸器、胸郭および縦隔障害（14 例、6.7%）、感染症および寄生虫症（11 例、5.2%）であった。2 例以上に発現した重篤な有害事象は肺塞栓症（8 例、3.8%）、肺炎（4 例、1.9%）、脳梗塞、深部静脈血栓症、間質性肺疾患及び上室性頻脈（各 2 例、1.0%）であった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 10 例（4.8%）に認められ、内訳は間質性肺疾患が 2 例、肺臓炎、発熱、血小板減少症、脱水、肺感染、胸膜炎、肺塞栓症、薬物性肝障害及び脳梗塞が各 1 例であった（AURA2 試験の治験総括報告書　表 11.3.4.2 参照）。

2.7.6.2.3.2.5.2.6　治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を表 54に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 11 例（5.2%）に認められ、このうち 7 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。なお、間質性肺疾患及び肺臓炎については、治験実施計画書で中止基準として規定されていた。

表 54　治験薬の投与中止に至った有害事象（AURA2 試験）

被験者番号	性別	年齢	有害事象（報告用語/基本語）	治験薬との因果関係	発現日/投与中止日
[redacted]	女性	5[redacted]歳	Back pain/背部痛	なし	98/135
			Neck pain/頚部痛	なし	98/135
[redacted]	男性	6[redacted]歳	Acute brain infarct/脳梗塞	あり	44/44
[redacted]	女性	6[redacted]歳	Worsening of dyspnoea/呼吸困難	あり	59/61
			Left interstitial lung disease/間質性肺疾患	あり	59/61
[redacted]	女性	7[redacted]歳	Rash maculopapular/斑状丘疹状皮疹	あり	12/104
[redacted]	男性	5[redacted]歳	Pulmonary embolism/肺塞栓症	なし	106/106
[redacted]	女性	8[redacted]歳	Drug-induced pneumonitis/肺臓炎	あり	17/16
[redacted]	男性	3[redacted]歳	Interstitial pneumonia/間質性肺疾患	あり	79/82
[redacted]	女性	6[redacted]歳	Pneumonitis/肺臓炎	あり	83/84
[redacted]	女性	7[redacted]歳	Potential Hy's Law/薬物性肝障害	あり	168/222
[redacted]	女性	5[redacted]歳	Failure to thrive/成長障害	なし	121/117
[redacted]	女性	5[redacted]歳	Acute hypoxia/低酸素症	なし	33/33
			Pneumonia/肺炎	なし	33/33

MedDRA/J ver：18.0
AURA2 試験の治験総括報告書　表 34 から引用

2.7.6.2.3.2.5.2.7　注目すべき有害事象

下痢

下痢の発現率は 38.6%（81/210 例）であった（AURA2 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.8.2 参照）。ほとんどの下痢は Grade 1（33.8%）又は Grade 2（3.8%）であった。Grade 3 の下痢は 2 例（1.0%）に認められ、重篤な下痢は認められなかった（AURA2 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.8.3、表 11.3.4.1 参照）。治験薬の投与中断に至った下痢が 3 例に認められた（AURA2 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.6.3 参照）。治験薬の減量に至った下痢又は投与中止に至った下痢は認められなかった（AURA2 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.6.2、表 11.3.5.1 参照）。

皮膚に対する影響（グループ化事象）

皮膚に対する影響（グループ化事象）の発現率は 60.5%（127/210 例）であった（AURA2 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.8.2 参照）。ほとんどの皮膚に対する影響（グループ化事象）は Grade 1（54.8%）又は Grade 2（5.2%）であった。Grade 3 の事象として斑状丘疹状皮疹が 1 例（0.5%）に認められ、治験薬の投与中止に至った（AURA2 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.8.3、表 11.3.2.8.4、表 11.3.5.1、11.4 項参照）。皮膚に対する影響（グループ化事象）で治験薬の減量に至った有害事象が発疹で 1 例認められた（AURA2 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.6.2、表 11.3.2.6.4 参照）。皮膚に対する影響（グループ化事象）の重篤な有害事象及び治験薬の投与中断に至った有害事象は認められなかった（AURA2 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.6.3、表 11.3.4.1 参照）。発現率が高かった皮膚に対する影響（グループ化事象）は皮膚乾燥（24.8%）及び発疹（23.3%）であった（表 51）。

爪に対する影響（グループ化事象）

爪に対する影響（グループ化事象）の発現率は 22.9%（48/210 例）であった（AURA2 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.8.3 参照）。全ての爪に対する影響（グループ化事象）は Grade 1（19.0%）又は Grade 2（3.8%）であった。爪に対する影響（グループ化事象）の重篤な有害事象及び治験薬の用量変更又は投与中止に至った有害事象は認められなかった（AURA2 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.6.1、表 11.3.4.1、表 11.3.5.1 参照）。発現率が高かった爪に対する影響（グループ化事象）は爪囲炎（15.2%）であった（表 51）。

間質性肺疾患（グループ化事象）

間質性肺疾患（グループ化事象）の発現率は 1.9%（4/210 例）であった（AURA2 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.8.2 参照）。内訳は間質性肺疾患が 2 例（1.0%）、肺臓炎が 2 例（1.0%）であった。これらの被験者のうち、間質性肺疾患を発現した 1 例は死亡した（表 53）。いずれの被験者も治験実施計画書の規定に従って治験薬の投与が中止された（表 54）。

心臓に対する影響（グループ化事象）

心臓に対する影響（グループ化事象）（QT）の発現率は 5.2%（11/210 例）であった（AURA2 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.8.3 参照）。全ての心臓に対する影響（グループ化事象）（QT）の基本語は心電図 QT 延長であり、Grade 1 が 4 例（1.9%）、Grade 2 が 2 例（1.0%）、Grade 3 が 5 例（2.4%）であった。

心臓に対する影響（グループ化事象）（LVEF 又は心不全）の発現率は 1.4%（3/210 例）であった（AURA2 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.8.3 参照）。内訳は Grade 2 の肺水腫が 1 例、駆出率減少が 2 例（Grade 3 及び Grade 2 が各 1 例）であり、このうち駆出率減少の 2 例はいずれも治験薬の投与中断に至った（AURA2 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.6.3 参照）。

心臓に対する影響（グループ化事象）以外の心臓関連事象の発現率は 5.2%（11/210 例）であった。内訳は上室性頻脈 2 例（いずれも Grade 3）、洞性頻脈 3 例（最大で Grade 2）、動悸 2 例（いずれも Grade 1）であり、その他の基本語は各 1 例のみであった。Grade 3 以上の心臓に対する影響（グループ化事象）以外の心臓関連事象は上室性頻脈、頻脈性不整脈、僧帽弁逸脱及び収縮機能障害（各 1 例）であった。上室性頻脈 2 例は重篤で、いずれも治験薬の投与中断に至った。動悸 2 例を除いて治験薬との因果関係は否定された（AURA2 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.3.1、表 11.3.2.4、表 11.3.2.6.3 参照）。

眼に対する影響（グループ化事象）

眼に対する影響（グループ化事象）の発現率は 11.0%（23/210 例）であった（AURA2 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.8.3 参照）。全ての眼に対する影響（グループ化事象）は Grade 1（9.0%）又は Grade 2（1.9%）であった。眼に対する影響（グループ化事象）の重篤な有害事象及び治験薬の用量変更又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。発現率 2%以上の眼に対する影響（グループ化事象）は眼乾燥（5.2%）及び結膜炎（2.9%）であった。

上部消化管炎症（グループ化事象）

上部消化管炎症（グループ化事象）の発現率は 22.9%（48/210 例）であった（AURA2 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.8.3 参照）。ほとんどの上部消化管炎症（グループ化事象）は Grade 1（19.5%）又は Grade 2（2.9%）であった。上部消化管炎症（グループ化事象）で重篤な有害事象が Grade 3 の胃炎で 1 例認められ、治験薬の投与中断に至ったが治験薬との因果関係は否定された（AURA2 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.8.3 参照）。上部消化管炎症（グループ化事象）の

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（AURA2 試験の治験総括報告書　表 11.3.5.1 参照）。6 例以上に発現した上部消化管炎症（グループ化事象）は口内炎（22 例）、口腔咽頭痛（9 例）、並びに嚥下障害及び鼻出血（各 6 例）であった。

肝胆道系障害

器官別大分類で肝胆道系障害に属する有害事象として、Grade 1 の肝腫大及び重篤な有害事象として Grade 3 の薬物性肝障害が各 1 例（0.5%）に認められた（AURA2 試験の治験総括報告書表 11.3.2.3.1、表 11.3.4.1 参照）。薬物性肝障害は治験薬の投与中止に至り、治験薬との因果関係が否定されなかった（表 54参照）。器官別大分類で臨床検査（肝胆道系）に属する有害事象として、Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 2 例（1.0%）、Grade 3 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 1 例（0.5%）に認められた（AURA2 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.3.1 参照）。これらは重篤な有害事象ではなかったが、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬の投与中断に至った肝胆道系障害に属する有害事象は 2 例（いずれもアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）に認められた（AURA2 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.6.5 参照）。

腎障害

器官別大分類で腎および尿路障害に属する有害事象の発現率は 7.1%（15/210 例）であった（AURA2 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.2 参照）。ほとんどの腎および尿路障害に属する有害事象は Grade 1（5.7%）又は Grade 2（1.0%）であった。Grade 3 の事象として尿失禁が 1 例に認められた（AURA2 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.3.1 参照）。腎および尿路障害に属する重篤な有害事象は認められなかった（AURA2 試験の治験総括報告書　表 11.3.4.1 参照）。治験薬の投与中断に至った腎および尿路障害に属する有害事象が 1 例（腎機能障害）に認められた（AURA2 試験の治験総括報告書　表 11.3.2.6.3 参照）。

2.7.6.2.3.2.5.2.8　その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.3.2.5.3　臨床検査値

2.7.6.2.3.2.5.3.1　血液学検査

初期のサイクルで血小板数、白血球数及び好中球数の中央値の減少が認められたが、これらの変化に伴う臨床的に重大な異常は認められなかった（AURA2 試験の治験総括報告書　表 11.3.7.1 参照）。

血液学検査値異常の最大 Grade のベースラインからの変化を表 55に示す。

血液学検査値異常が 3 段階悪化した被験者の割合は低かった。

表 55　血液学検査値異常の最大 Grade のベースラインからの変化（AURA2 試験、FAS）

	Grade の変化				
	全 Grade n/N（%）	1 段階 n/N（%）	2 段階 n/N（%）	3 段階 n/N（%）	4 段階 n/N（%）
ヘモグロビン（減少）	99/209 (47.4)	92/209 (44.0)	7/209 (3.3)	0	0
血小板数（減少）	115/209 (55.0)	104/209 (49.8)	8/209 (3.8)	3/209 (1.4)	0
白血球数（減少）	130/209 (62.2)	95/209 (45.5)	32/209 (15.3)	3/209 (1.4)	0
好中球数（減少）	61/208 (29.3)	22/208 (10.6)	34/208 (16.3)	5/208 (2.4)	0

AURA2 試験の治験総括報告書　表 35 から引用

2.7.6.2.3.2.5.3.2　血液生化学検査

全体的に血液生化学検査値の中央値の変動は小さかった（AURA2 試験の治験総括報告書　表 11.3.7.1 参照）。

血液生化学検査値異常の最大 Grade のベースラインからの変化を表 56に示す。

血液生化学検査値異常が 3 段階悪化した被験者の割合は低かった。

表 56　血液生化学検査値異常の最大 Grade のベースラインからの変化（AURA2 試験、FAS）

	Grade の変化				
	全 Grade n/N（%）	1 段階 n/N（%）	2 段階 n/N（%）	3 段階 n/N（%）	4 段階 n/N（%）
AST（増加）	32/208 (15.4)	27/208 (13.0)	5/208 (2.4)	0	0
ALT（増加）	32/209 (15.3)	27/209 (12.9)	3/209 (1.4)	2/209 (1.0)	0
アルカリホスファターゼ（増加）	27/208 (13.0)	24/208 (11.5)	3/208 (1.4)	0	0
総ビリルビン（増加）	17/207 (8.2)	13/207 (6.3)	4/207 (1.9)	0	0
アルブミン（減少）	25/209 (12.0)	14/209 (6.7)	11/209 (5.3)	0	0
クレアチニン（増加）	196/209 (93.8)	176/209 (84.2)	19/209 (9.1)	1 (0.5)	0
空腹時グルコース（増加）	11/108 (10.2)	9/108 (8.3)	2/108 (1.9)	0	0
空腹時グルコース（減少）	2/108 (1.9)	2/108 (1.9)	0	0	0
マグネシウム（増加）	47/206 (22.8)	43/206 (20.9)	2/206 (1.0)	2/206 (1.0)	0
マグネシウム（減少）	10/206 (4.9)	9/206 (4.4)	1/206 (0.5)	0	0
カリウム（増加）	25/208 (12.0)	22/208 (10.6)	2/208 (1.0)	1/208 (0.5)	0
カリウム（減少）	12/208 (5.8)	11/208 (5.3)	0	1 (0.5)	0
ナトリウム（増加）	10/208 (4.8)	10/208 (4.8)	0	0	0
ナトリウム（減少）	56/208 (26.9)	41/208 (19.7)	7/208 (3.4)	8/208 (3.8)	0

AURA2 試験の治験総括報告書　表 31、表 36 から引用

2.7.6.2.3.2.5.3.3 尿検査

いずれの尿検査項目でも試験期間中に臨床的に重大な変化又は傾向は認められなかった（AURA2 試験の治験総括報告書　表 11.3.7.7 参照）。

2.7.6.2.3.2.5.4 バイタルサイン、心電図、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

2.7.6.2.3.2.5.4.1 バイタルサイン

バイタルサイン及び身体所見に治験薬との因果関係が否定できない臨床的に重大な傾向は認められなかった（AURA2 試験の治験総括報告書　表 11.3.8.1 参照）。

2.7.6.2.3.2.5.4.2 心電図

QTcF が 450 ms を上回った被験者は 63 例（30.0%）、このうち 480 ms を上回った被験者は 9 例（4.3%）、500 ms を上回った被験者は 1 例（0.5%）認められた（AURA2 試験の治験総括報告書　表 28 参照）。QTcF のベースラインからの変化量が 30 ms を上回った被験者は 87 例（41.4%）、60 ms を上回った被験者は 6 例（2.9%）認められた。

2.7.6.2.3.2.6 結論

EGFR-TKI 治療後に進行が認められた EGFR T790M 変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者に対して、AZD9291 80 mg の 1 日 1 回投与は強力な抗腫瘍効果を示した。奏効解析対象集団における中央判定による客観的奏効率は高く（70.9%、95% CI：64.0～77.1%）、FAS における中央判定、主治医の判定及びサブグループ解析でも同様の結果が得られた。また、病勢コントロール率も高く、初回投与から奏効までの期間は早く、奏効例のうち初回の抗腫瘍効果の評価時点（投与 6 ± 1 週）で奏効が認められた被験者の割合は 87.2%であった。

主な有害事象は重症度の低い胃腸障害（主に下痢）及び皮膚に対する影響（主に発疹及び皮膚乾燥）であり、AZD9291 80 mg の安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.2.4 3 種の異なる経口製剤間での相対バイオアベイラビリティ及び食事の影響を評価する試験［海外試験］（試験 D5160C00005）

2.7.6.2.4.1 試験方法

試験方法の概略を表 57に示す。

表 57 試験方法の概略（試験 D5160C00005）

項目	内容
治験の標題	健康被験者を対象に AZD9291 の異なる経口製剤間での相対バイオアベイラビリティ及び食事の影響を評価する逐次デザイン、非盲検、単施設第 I 相試験
治験の目的	主要目的： AZD9291 の第 I 相試験用カプセル剤 20 mg に対する液剤 20 mg 及び錠剤 20 mg の相対バイオアベイラビリティを評価する。（パート A） 副次的目的： AZD9291 の体内動態に対する食事（高脂肪食）の影響を評価する。（パート B） 安全性目的： 健康被験者での AZD9291 の安全性及び忍容性を評価する。（パート A 及びパート B）
治験デザイン	非盲検、単施設、2 パート（パート A 及びパート B）（図 21及び図 22参照） パート A：3 期、逐次デザイン パート B：2 期、fixed-sequence デザイン
対象	年齢 18 歳以上 55 歳以下、body mass index（BMI）19 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下、体重 50 kg 以上 100 kg 以下の健康男性被験者
目標症例数	16 例（パート A）、16 例（パート B）
使用薬剤	AZD9291 液剤用粉末 40 mg AZD9291 カプセル剤 20 mg AZD9291 錠剤 20 mg
用法・用量	パート A は 3 期から成り、剤形の異なる 3 種の AZD9291 製剤 20 mg（各投与期にそれぞれカプセル剤、液剤、錠剤）を 240 mL の水とともに空腹時に単回経口投与した。投与 10 時間前から投与 4 時間後までは絶食とし、投与 1 時間前から投与 1 時間後までは治験薬投与時以外の水の飲用を禁止した。各投与日の間には 21 日以上のウォッシュアウト期間を設定した（図 21参照）。 パート B は 2 期から成り、投与期 1 では空腹時に、投与期 2 では高脂肪食後に、AZD9291 錠剤 20 mg を 240 mL の水とともに単回経口投与した。投与期 1（空腹時投与）では、投与 10 時間前から投与 4 時間後までは絶食とし、投与 1 時間前から投与 1 時間後までは治験薬投与時以外の水の飲用を禁止した。投与期 2（高脂肪食後投与）では、10 時間以上絶食し、投与 30 分前から投与直前までに高脂肪食を全て摂食することとし、投与 4 時間後までは絶食とした。投与 1 時間前から投与 1 時間後までは、治験薬投与時と食事以外の水の飲用を禁止した。各投与日の間には 21 日以上のウォッシュアウト期間を設定した（図 22参照）。

表 57　試験方法の概略（試験 D5160C00005）

項目	内容
試験期間	パート A は、スクリーニング 28 日間、3 回の投与期、ウォッシュアウト期間、事後検査を含み約 14 週間 パート B は、スクリーニング 28 日間、2 回の投与期、ウォッシュアウト期間、事後検査を含み約 11 週間
評価項目	主要評価項目： 薬物動態：AZD9291 の C_{max}、AUC、$AUC_{(0-72)}$（パート A 及びパート B） 副次評価項目： 薬物動態：AZD9291 の t_{max}（パート A 及びパート B） 安全性評価項目： 有害事象、バイタルサイン、身体所見、眼科検査、心電図、臨床検査による安全性の評価（パート A 及びパート B）
解析方法	薬物動態解析は、薬物動態解析対象集団に基づく（治験薬の投与を 1 回以上受け、投与後に定量可能な血漿中濃度が 1 点以上得られ、薬物動態解析に影響を及ぼすような重要なプロトコル不遵守がない被験者）。安全性の解析は、安全性解析対象集団に基づく（治験薬の投与を 1 回以上受け、何らかの治験薬投与後のデータが利用可能な被験者）。 パート A（異なる経口製剤間での相対バイオアベイラビリティ）： 主要評価項目である血漿中 AZD9291 の AUC、$AUC_{(0-72)}$、C_{max} を自然対数に変換し、投与製剤を固定効果、被験者を変量効果とし、線形混合効果モデルを用いて解析した。製剤間の差の平均及びその 90%信頼区間（CI）を求め、これらの逆対数を求めて相対バイオアベイラビリティを推定した。結果は、各製剤の幾何平均、相対バイオアベイラビリティ（即ち、各製剤の幾何平均の比）、及び相対バイオアベイラビリティの 90% CI として示した。AZD9291 の代謝物（AZ5104 及び AZ7550）についても、AZD9291 と同様の解析を行った。本解析の目的は、カプセル剤に対する液剤及び錠剤の相対バイオアベイラビリティを求めることであった。本試験の被験者数は正式に生物学的同等性を評価するために設定されたものではないが、参考までに 90% CI を生物学的同等性の判定基準である 80.00～125.00%とも比較した。 副次的解析として、上記の製剤間の比較を t_{max} についても行った。ノンパラメトリック法により各製剤の t_{max} の中央値を求め、t_{max} の中央値の差とその 90% CI を求めた。それらを Wilcoxon signed rank 検定で解析した。差の 90% CI は Hahn and Meeker 法を用いて計算した。 パート B（食事の影響）： 食事の影響を評価するために、血漿中 AZD9291 の AUC、$AUC_{(0-72)}$、C_{max} を自然対数に変換し、投与方法を固定効果、被験者を変量効果とし、線形混合効果モデルを用いて解析した。投与方法間の差の平均及びその 90% CI を求め、これらの逆対数を求めて AZD9291 の曝露量に対する食事の影響を推定した。結果は、食事の有無での各幾何平均、AZD9291 の曝露量に対する食事の影響（即ち、食事の有無での幾何平均の比）、及び食事の影響の 90% CI として示した。AZ5104 及び AZ7550 についても、AZD9291 と同様の解析を行った。本解析の目的は、AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の曝露量に対する食事の影響を推定することであった。本試験の被験者数は正式に食事の影響を評価するために設定されたものではないが、参考までに 90% CI

表 57　　試験方法の概略（試験 D5160C00005）

項目	内容
	を生物学的同等性の判定基準である 80.00～125.00%とも比較した。 副次的解析として、空腹時投与と高脂肪食後投与の比較を t_{max} についても行った。ノンパラメトリック法により各投与方法の t_{max} の中央値を求め、t_{max} の中央値の差とその 90% CI を求めた。それらを Wilcoxon signed rank 検定で解析した。差の 90% CI は Hahn and Meeker 法を用いて計算した。
治験実施施設	米国 1 施設
治験期間	2013 年 10 月 9 日～2014 年 6 月 4 日

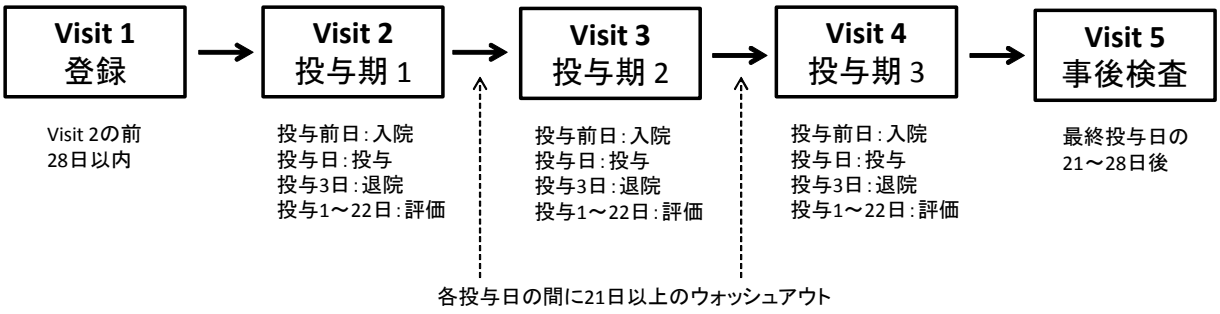


図 21　　試験のフローチャート（パート A）

試験 D5160C00005 の治験総括報告書　図 1 から引用

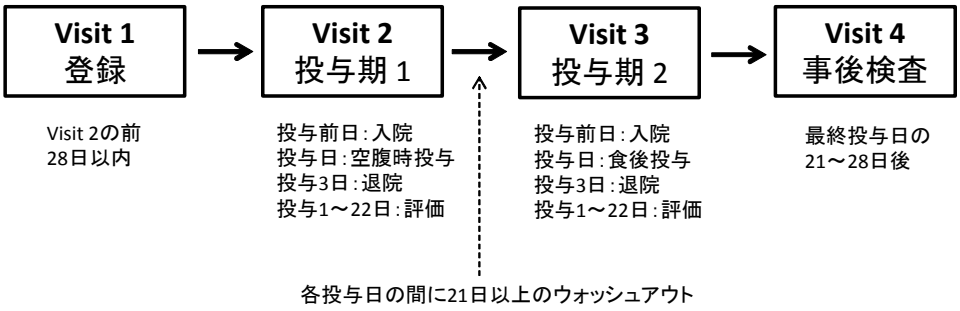


図 22　　試験のフローチャート（パート B）

試験 D5160C00005 の治験総括報告書　図 2 から引用

2.7.6.2.4.2　試験成績

2.7.6.2.4.2.1　被験者の内訳及び人口統計学的特性

被験者の内訳を表 58に示す。

パート A では、16 例が登録され、全例が治験薬の投与を受けた。全例の投与完了後に、2 例が追跡不能のため試験を中止し、14 例が試験を完了した。

パート B では、16 例が登録され、全例が治験薬の投与を受けた。うち 2 例が投与中止のうえ試験を中止し、14 例が試験を完了した。試験中止の理由は、有害事象 1 例及び追跡不能 1 例であった。

表 58　被験者の内訳（試験 D5160C00005、全体）

	例数（%）	
	パート A（16 例）	パート B（16 例）
登録例	16 (100.0)	16 (100.0)
投与例	16 (100.0)	16 (100.0)
非投与例	0 (0.0)	0 (0.0)
投与完了例	16 (100.0)	14 (87.5)
投与中止例	0 (0.0)	2 (12.5)
試験完了例	14 (87.5)	14 (87.5)
試験中止例	2 (12.5)	2 (12.5)
有害事象	0 (0.0)	1 (6.3)
追跡不能	2 (12.5)	1 (6.3)

試験 D5160C00005 の治験総括報告書　表 9 から引用

被験者の人口統計学的特性を表 59に示す。

パート A では、被験者の平均年齢は 32 歳（範囲：21～53 歳）、平均 BMI は 25.95 kg/m^2（範囲：19.94～30.16 kg/m^2）であった。白人は 9 例（56.3%）、黒人/アフリカ系アメリカ人は 7 例（43.8%）であった。

パート B では、被験者の平均年齢は 34 歳（範囲：21～55 歳）、平均 BMI は 26.55 kg/m^2（範囲：21.11～29.79 kg/m^2）であった。白人は 10 例（62.5%）、黒人/アフリカ系アメリカ人は 5 例（31.3%）、アメリカ/アラスカ先住民は 1 例（6.3%）であった。

表 59　被験者の人口統計学的特性（試験 D5160C00005、全体）

人口統計学的特性		パート A （16 例）	パート B （16 例）
性別 例数（%）	男性	16　(100.0)	16　(100.0)
年齢（歳）	平均（標準偏差） 範囲	32　(9) 21～53	34　(11) 21～55
人種 例数（%）	白人 黒人/アフリカ系アメリカ人 アメリカ/アラスカ先住民	9　(56.3) 7　(43.8) 0　(0.0)	10　(62.5) 5　(31.3) 1　(6.3)
身長（cm）	平均（標準偏差） 範囲	175.5　(7.9) 160.8～191.2	176.1　(5.8) 166.2～185.3
体重（kg）	平均（標準偏差） 範囲	79.6　(7.0) 66.0～95.3	82.3　(8.3) 64.2～94.4
BMI（kg/m^2）	平均（標準偏差） 範囲	25.95　(2.72) 19.94～30.16	26.55　(2.64) 21.11～29.79

試験 D5160C00005 の治験総括報告書　表 10 及び表 11 から引用

2.7.6.2.4.2.2　薬物動態の結果

2.7.6.2.4.2.2.1　3 種の異なる経口製剤間での相対バイオアベイラビリティ（パート A）

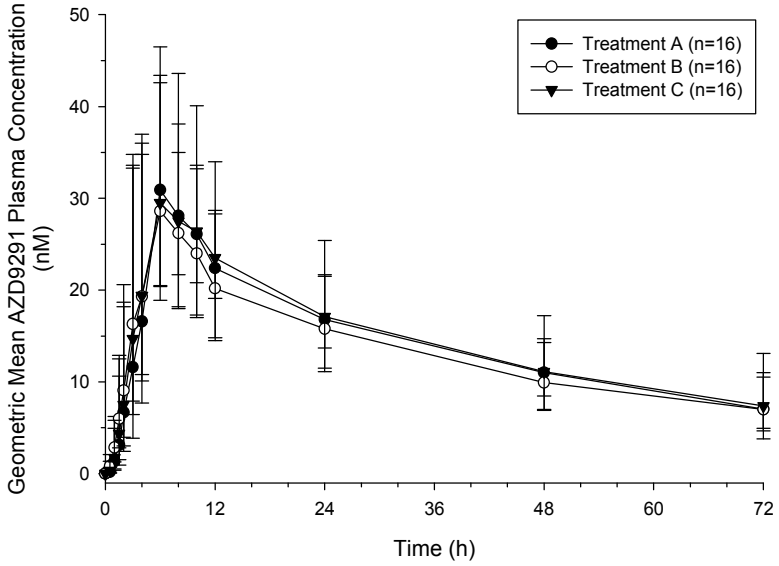
(a) AZD9291 の体内動態

AZD9291 を 3 種の異なる製剤（カプセル剤、液剤、錠剤）で 20 mg 単回経口投与したときの血漿中 AZD9291 濃度推移を図 23に、AZD9291 の薬物動態パラメータの要約を表 60に、統計解析結果を表 61に示す。

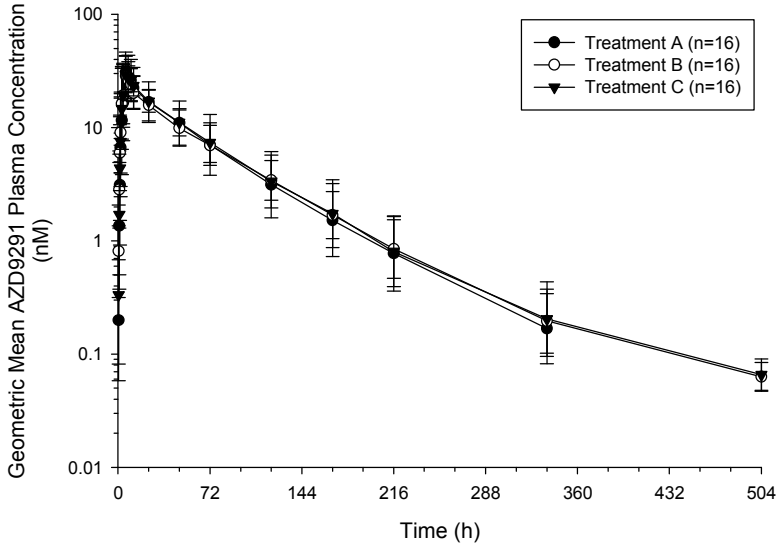
AUC 及び C_{max} の幾何平均において、3 製剤間での AZD9291 の曝露量は同程度であった。t_{max}（中央値）は、いずれの製剤でも 6.00 時間であった。$t_{1/2\lambda z}$（算術平均）は、カプセル剤 52.6 時間、液剤 60.0 時間、錠剤 59.7 時間であった。

参考までに、AUC 及び C_{max} のカプセル剤に対する液剤及び錠剤の最小二乗幾何平均の比の 90% CI は、いずれも生物学的同等性の判定基準とされる 80～125%の範囲内であった。t_{max}（中央値）について、液剤及び錠剤のいずれも、カプセル剤と統計学的な差は認められなかった。

a) 正規表示



b) 片対数表示



幾何平均 ± 標準偏差
Treatment A = 20 mg AZD9291 カプセル剤
Treatment B = 20 mg AZD9291 液剤
Treatment C = 20 mg AZD9291 錠剤

図 23　3 種の異なる製剤を単回経口投与したときの血漿中 AZD9291 濃度推移（試験 D5160C00005、パート A）

試験 D5160C00005 の治験総括報告書　図 3 から引用

表 60　3 種の異なる製剤を単回経口投与したときの AZD9291 の薬物動態パラメータ（試験 D5160C00005、パート A）

製剤（剤形）	統計量	AUC (nM·h)	$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)	C_{max} (nM)	t_{max} (h)	$t_{½λz}$ (h)
カプセル剤	例数	16	15	16	16	16
	幾何平均 [a]	1520	1060	31.6	6.00	51.4
	幾何変動係数（%）	50.5	47	42.9	-	22.2
	算術平均	1660	1140	33.9	-	52.6
	標準偏差	637	392	11.6	-	11.2
	最小値	470	322	10.3	6.00	32.6
	最大値	2770	1680	51.5	10.00	72.1
液剤	例数	16	16	16	16	16
	幾何平均 [a]	1480	967	30.4	6.00	58.4
	幾何変動係数（%）	35.1	35.1	36.0	-	25.2
	算術平均	1560	1020	32.1	-	60.0
	標準偏差	461	303	10.1	-	12.9
	最小値	638	446	15.5	3.00	28.2
	最大値	2380	1480	48.5	10.02	80.8
錠剤	例数	15	16	16	16	16
	幾何平均 [a]	1580	1060	31.6	6.00	57.8
	幾何変動係数（%）	32.6	24.0	27.8	-	26.8
	算術平均	1650	1080	32.7	-	59.7
	標準偏差	454	231	9.08	-	15.6
	最小値	767	607	18.9	4.00	39.0
	最大値	2610	1520	55.2	10.00	87.2

投与量はいずれの製剤も 20 mg

- 該当なし

a t_{max} は中央値

試験 D5160C00005 の治験総括報告書　表 14 から引用

表 61　3 種の異なる製剤を単回経口投与したときの AZD9291 の薬物動態パラメータ（統計解析結果）（試験 D5160C00005、パート A）

薬物動態パラメータ	製剤（剤形）	例数	最小二乗幾何平均	カプセル剤（A）との比較		
				比（%）		90% CI
AUC	カプセル剤（A）	16	1516	-	-	-
(nM·h)	液剤（B）	16	1481	B/A	97.73	(87.07, 109.70)
	錠剤（C）	15	1584	C/A	104.50	(92.85, 117.61)
C_{max}	カプセル剤（A）	16	31.64	-	-	-
(nM)	液剤（B）	16	30.40	B/A	96.07	(84.04, 109.82)
	錠剤（C）	16	31.60	C/A	99.88	(87.37, 114.17)

薬物動態パラメータ	製剤（剤形）	例数	中央値	カプセル剤（A）との比較			
				差 [a]		90% CI[a]	p 値 [b]
t_{max}	カプセル剤（A）	16	6.00	-	-	-	-
(h)	液剤（B）	16	6.00	B-A	0.00	(-2.00, 0.00)	0.3750
	錠剤（C）	16	6.00	C-A	0.00	(0.00, 0.00)	0.7188

投与量はいずれの製剤も 20 mg
- 該当なし
a Hahn and Meeker 法
b Wilcoxon signed rank 検定
試験 D5160C00005 の治験総括報告書　表 15 から引用

(b) AZ5104 の体内動態

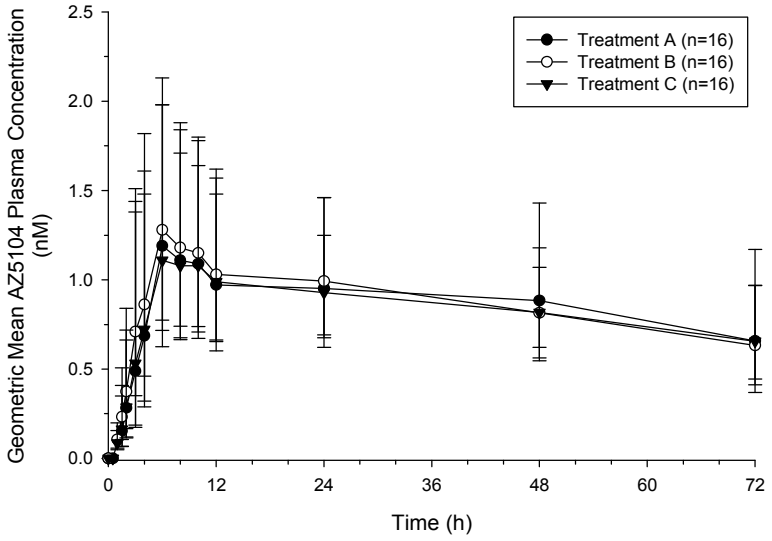
AZD9291 を 3 種の異なる製剤（カプセル剤、液剤、錠剤）で 20 mg 単回経口投与したときの血漿中 AZ5104 濃度推移を図 24に、AZ5104 の薬物動態パラメータの要約を表 62に、統計解析結果を表 63に示す。

血漿中 AZ5104 濃度は、3 製剤とも同様に推移した。

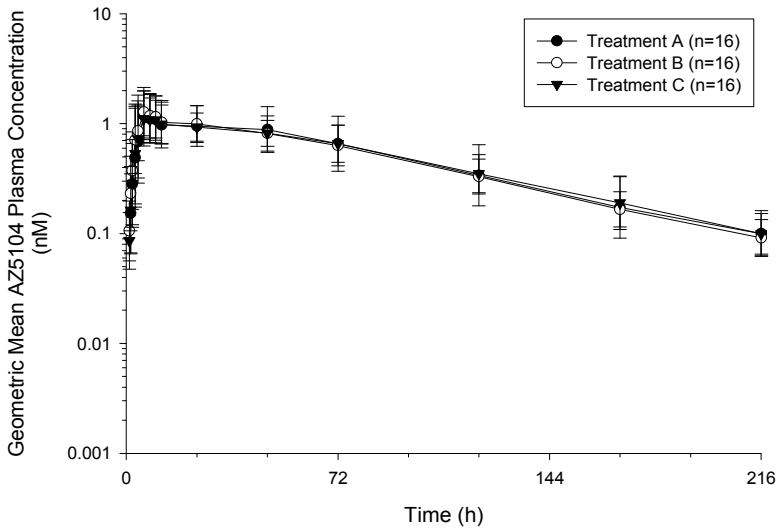
AZ5104 の AUC 及び C_{max} は、AZD9291 の 8%未満であった。

参考までに、AZ5104 のバイオアベイラビリティの同等性について検討したところ、カプセル剤に対する液剤及び錠剤の AUC 及び C_{max} の最小二乗幾何平均の比の 90% CI は、いずれも生物学的同等性の判定基準とされる 80～125%の範囲内であった。

a) 正規表示



b) 片対数表示



幾何平均 ± 標準偏差
Treatment A = 20 mg AZD9291 カプセル剤
Treatment B = 20 mg AZD9291 液剤
Treatment C = 20 mg AZD9291 錠剤

図 24　3 種の異なる製剤を単回経口投与したときの血漿中 AZ5104 濃度推移（試験 D5160C00005、パート A）

試験 D5160C00005 の治験総括報告書　図 6 から引用

表 62　3 種の異なる製剤を単回経口投与したときの AZ5104 の薬物動態パラメータ（試験 D5160C00005、パート A）

製剤（剤形）	統計量	AUC (nM·h)	$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)	C_{max} (nM)	t_{max} (h)	$t_{½λz}$ (h)	MRAUC	MRC_{max}
カプセル剤	例数	15	15	16	16	15	15	16
	幾何平均 [a]	112	64.5	1.31	9.02	47.8	0.0736	0.0412
	幾何変動係数（%）	57.2	51.8	56.8	-	20.2	16.4	26.0
	算術平均	126	71.2	1.47	-	48.7	0.0746	0.0426
	標準偏差	57.2	31.0	0.706	-	9.45	0.0123	0.0116
	最小値	31.1	19.4	0.394	6.00	31.2	0.0580	0.0284
	最大値	252	132	2.85	71.88	65.0	0.0948	0.0660
液剤	例数	16	16	16	16	16	16	16
	幾何平均 [a]	110	62.3	1.32	6.00	51.8	0.0745	0.0435
	幾何変動係数（%）	37.4	41.2	48.3	-	12.2	22.2	22.9
	算術平均	117	67.2	1.46	-	52.2	0.0762	0.0446
	標準偏差	41.2	28.6	0.739	-	6.54	0.0166	0.0109
	最小値	60.0	29.3	0.528	6.00	43.8	0.0454	0.0314
	最大値	220	152	3.67	10.02	66.0	0.115	0.0757
錠剤	例数	14	16	16	16	16	14	16
	幾何平均 [a]	118	60.4	1.26	7.00	54.1	0.0728	0.0399
	幾何変動係数（%）	31.4	32.2	44.8	-	25.4	16.2	27.7
	算術平均	123	63.4	1.38	-	55.8	0.0736	0.0413
	標準偏差	33.9	20.6	0.663	-	15.2	0.0117	0.0120
	最小値	62.5	34.6	0.624	4.00	34.7	0.0528	0.0225
	最大値	184	116	3.32	48.00	98.1	0.0979	0.0739

AZD9291 の投与量はいずれの製剤も 20 mg
MRAUC = AZ5104 の AUC / AZD9291 の AUC、MRC_{max} = AZ5104 の C_{max} / AZD9291 の C_{max}
- 該当なし
a t_{max} は中央値
試験 D5160C00005 の治験総括報告書　表 16 から引用

表 63　3 種の異なる製剤を単回経口投与したときの AZ5104 の薬物動態パラメータ（統計解析結果）（試験 D5160C00005、パート A）

薬物動態パラメータ	製剤（剤形）	例数	最小二乗幾何平均	カプセル剤（A）との比較		
				比（%）		90% CI
AUC	カプセル剤（A）	15	112.0	-	-	-
(nM·h)	液剤（B）	16	110.4	B/A	98.59	(85.10, 114.23)
	錠剤（C）	14	112.9	C/A	100.87	(86.42, 117.73)
C_{max}	カプセル剤（A）	16	1.305	-	-	-
(nM)	液剤（B）	16	1.321	B/A	101.26	(88.03, 116.48)
	錠剤（C）	16	1.260	C/A	96.58	(83.96, 111.09)

薬物動態パラメータ	製剤（剤形）	例数	中央値	カプセル剤（A）との比較			
				差 [a]		90% CI[a]	p 値 [b]
t_{max}	カプセル剤（A）	16	9.02	-	-	-	-
(h)	液剤（B）	16	6.00	B-A	-2.00	(-4.03, 0.00)	0.0020
	錠剤（C）	16	7.00	C-A	-1.02	(-4.00, 0.00)	0.0815

AZD9291 の投与量はいずれの製剤も 20 mg
- 該当なし
a Hahn and Meeker 法
b Wilcoxon signed rank 検定
試験 D5160C00005 の治験総括報告書　表 17 から引用

(c) AZ7550 の体内動態

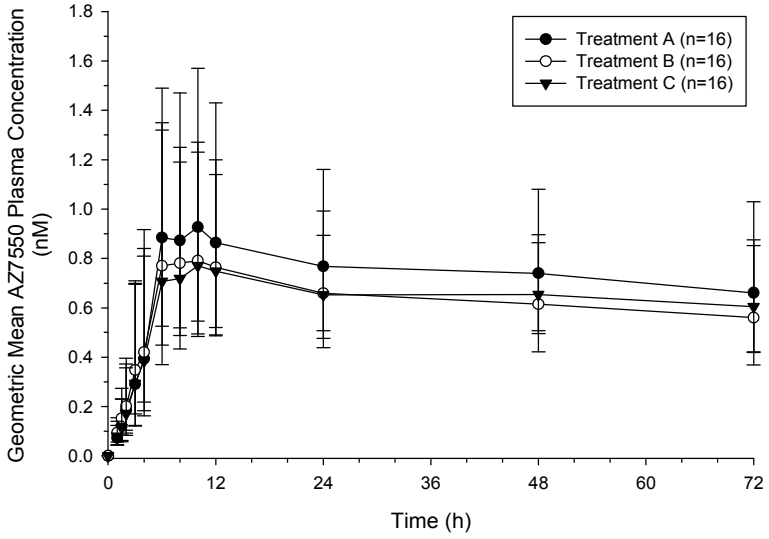
AZD9291 を 3 種の異なる製剤（カプセル剤、液剤、錠剤）で 20 mg 単回経口投与したときの血漿中 AZ7550 濃度推移を図 25に、AZ7550 の薬物動態パラメータの要約を表 64に、統計解析結果を表 65に示す。

血漿中 AZ7550 濃度は、液剤及び錠剤と比べてカプセル剤で高く推移したが、標準偏差を示すエラーバーには重なりがみられた。

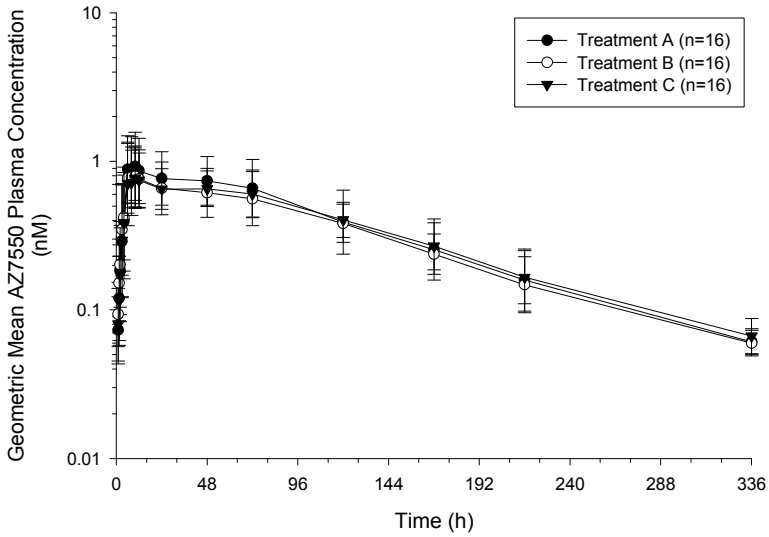
AZ7550 の AUC 及び C_{max} は、AZD9291 の 8%未満であった。

参考までに、AZ7550 のバイオアベイラビリティの同等性について検討したところ、カプセル剤に対する液剤及び錠剤の AUC 及び C_{max} の最小二乗幾何平均の比は 80～125%の範囲内であったが、90% CI は錠剤の AUC を除き 80～125%の範囲内ではなかった。

a) 正規表示



b) 片対数表示



幾何平均 ± 標準偏差
Treatment A = 20 mg AZD9291 カプセル剤
Treatment B = 20 mg AZD9291 液剤
Treatment C = 20 mg AZD9291 錠剤

図 25　3 種の異なる製剤を単回経口投与したときの血漿中 AZ7550 濃度推移（試験 D5160C00005、パート A）

試験 D5160C00005 の治験総括報告書　図 9 から引用

表 64　　3 種の異なる製剤を単回経口投与したときの AZ7550 の薬物動態パラメータ（試験 D5160C00005、パート A）

製剤（剤形）	統計量	AUC (nM·h)	$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)	C_{max} (nM)	t_{max} (h)	$t_{½λz}$ (h)	MRAUC	MRC_{max}
カプセル剤	例数	15	15	16	16	16	15	16
	幾何平均 [a]	130	54.2	1.01	10.00	71.4	0.0794	0.0318
	幾何変動係数（%）	27.9	47.0	55.8	-	19.9	34.2	24.7
	算術平均	135	58.7	1.12	-	72.7	0.0835	0.0327
	標準偏差	40.1	22.5	0.482	-	14.5	0.0278	0.00773
	最小値	95.8	15.9	0.256	6.00	52.3	0.0473	0.0195
	最大値	214	110	1.99	71.88	105	0.149	0.0434
液剤	例数	14	16	16	16	16	14	16
	幾何平均 [a]	111	45.0	0.865	9.00	72.3	0.0759	0.0284
	幾何変動係数（%）	37.5	41.9	46.6	-	25.8	41.8	35.1
	算術平均	118	48.6	0.946	-	74.3	0.0818	0.0301
	標準偏差	43.9	20.0	0.414	-	16.4	0.0337	0.0105
	最小値	59.8	22.2	0.402	6.00	35.7	0.0401	0.0169
	最大値	215	90.1	1.90	71.93	99.6	0.153	0.0507
錠剤	例数	14	16	16	16	16	14	16
	幾何平均 [a]	119	46.1	0.900	10.00	76.1	0.0729	0.0285
	幾何変動係数（%）	28.9	32.4	36.0	-	18.6	36.6	25.1
	算術平均	123	48.2	0.952	-	77.3	0.0773	0.0293
	標準偏差	36.2	15.2	0.330	-	13.9	0.0269	0.00700
	最小値	88.9	26.4	0.551	6.00	53.9	0.0456	0.0188
	最大値	183	77.3	1.54	72.65	102	0.127	0.0403

AZD9291 の投与量はいずれの製剤も 20 mg
MRAUC = AZ7550 の AUC / AZD9291 の AUC、MRC_{max} = AZ7550 の C_{max} / AZD9291 の C_{max}
-　　該当なし
a　　t_{max} は中央値
試験 D5160C00005 の治験総括報告書　表 18 から引用

表 65　3 種の異なる製剤を単回経口投与したときの AZ7550 の薬物動態パラメータ（統計解析結果）（試験 D5160C00005、パート A）

薬物動態パラメータ	製剤（剤形）	例数	最小二乗幾何平均	カプセル剤（A）との比較		
				比（%）		90% CI
AUC	カプセル剤（A）	15	128.0	-	-	-
(nM·h)	液剤（B）	14	108.0	B/A	84.38	(76.22, 93.41)
	錠剤（C）	14	118.3	C/A	92.44	(83.69, 102.10)
C_{max}	カプセル剤（A）	16	1.006	-	-	-
(nM)	液剤（B）	16	0.8647	B/A	85.94	(73.94, 99.88)
	錠剤（C）	16	0.8996	C/A	89.40	(76.92, 103.91)

薬物動態パラメータ	製剤（剤形）	例数	中央値	カプセル剤（A）との比較			
				差 [a]		90% CI[a]	p 値 [b]
t_{max}	カプセル剤（A）	16	10.00	-	-	-	-
(h)	液剤（B）	16	9.00	B-A	0.00	(-2.00, 2.00)	0.5078
	錠剤（C）	16	10.00	C-A	0.00	(0.00, 6.00)	0.4326

AZD9291 の投与量はいずれの製剤も 20 mg

- 該当なし

a Hahn and Meeker 法

b Wilcoxon signed rank 検定

試験 D5160C00005 の治験総括報告書　表 19 から引用

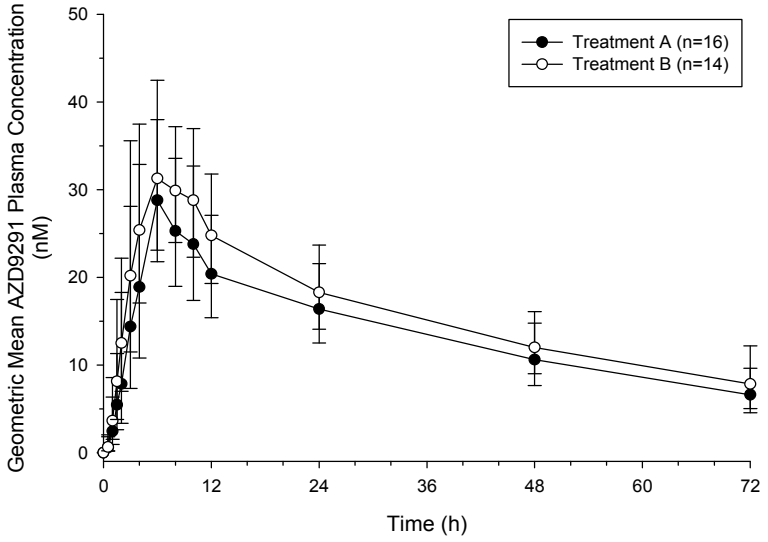
2.7.6.2.4.2.2.2　食事の影響（パート B）

(a) AZD9291 の体内動態に及ぼす食事の影響

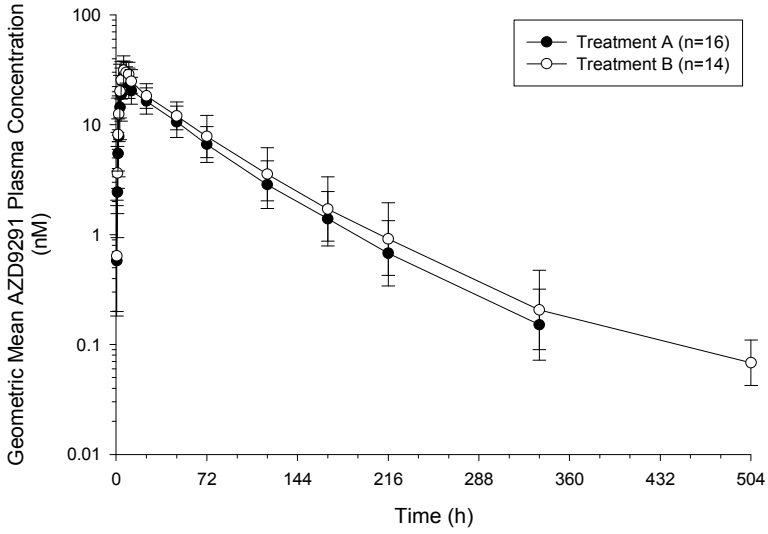
AZD9291 を 20 mg の用量で錠剤として空腹時及び食後（高脂肪食）に単回経口投与したときの血漿中 AZD9291 濃度推移を図 26に、AZD9291 の薬物動態パラメータの要約を表 66に、統計解析結果を表 67に示す。

空腹時投与に比べて、高脂肪食後投与では AUC は約 19%の増加、C_{max} は約 14%の増加を示した。t_{max}（中央値）は、高脂肪食事の影響を受けなかった。

a) 正規表示



b) 片対数表示



幾何平均 ± 標準偏差

Treatment A = 20 mg AZD9291 錠剤（空腹時投与）

Treatment B = 20 mg AZD9291 錠剤（高脂肪食後投与）

図 26　AZD9291（錠剤）を 20 mg の用量で空腹時及び食後に単回経口投与したときの血漿中 AZD9291 濃度推移（試験 D5160C00005、パート B）

試験 D5160C00005 の治験総括報告書　図 12 から引用

表 66　AZD9291（錠剤）を 20 mg の用量で空腹時及び食後に単回経口投与したときの AZD9291 の薬物動態パラメータ（試験 D5160C00005、パート B）

投与方法	統計量	AUC (nM·h)	$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)	C_{max} (nM)	t_{max} (h)	$t_{½λz}$ (h)
空腹時投与	例数	16	15	16	16	16
	幾何平均 [a]	1420	981	29.3	6.00	52.9
	幾何変動係数（%）	34.9	30.2	29.0	-	22.4
	算術平均	1490	1020	30.4	-	54.2
	標準偏差	442	272	8.63	-	12.3
	最小値	628	511	18.7	4.00	39.6
	最大値	2350	1450	45.2	10.00	76.4
食後投与（高脂肪食）	例数	14	14	14	14	14
	幾何平均 [a]	1700	1140	33.2	6.00	57.2
	幾何変動係数（%）	32.8	25.6	27.3	-	24.2
	算術平均	1790	1180	34.4	-	58.8
	標準偏差	564	304	10.1	-	14.7
	最小値	940	742	22.1	3.00	37.8
	最大値	2940	1830	61.4	10.00	93.2

- 該当なし
a t_{max} は中央値
試験 D5160C00005 の治験総括報告書　表 20 から引用

表 67　AZD9291（錠剤）を 20 mg の用量で空腹時及び食後に単回経口投与したときの AZD9291 の薬物動態パラメータ（統計解析結果）（試験 D5160C00005、パート B）

薬物動態パラメータ	投与方法	例数	最小二乗幾何平均	空腹時投与と食後投与との比較	
				比（%）	90% CI
AUC (nM·h)	空腹時投与	16	1419	-	-
	高脂肪食後投与	14	1691	119.14	(110.74, 128.17)
C_{max} (nM)	空腹時投与	16	29.29	-	-
	高脂肪食後投与	14	33.36	113.89	(102.36, 126.71)

薬物動態パラメータ	投与方法	例数	中央値	空腹時投与と食後投与との比較		
				差 [a]	90% CI [a]	p 値 [b]
t_{max} (h)	空腹時投与	16	6.00	-	-	-
	高脂肪食後投与	14	6.00	0.00	(-2.00, 2.00)	1.0000

- 該当なし
a Hahn and Meeker 法
b Wilcoxon signed rank 検定
試験 D5160C00005 の治験総括報告書　表 21 から引用

(b) AZ5104 の体内動態に及ぼす食事の影響

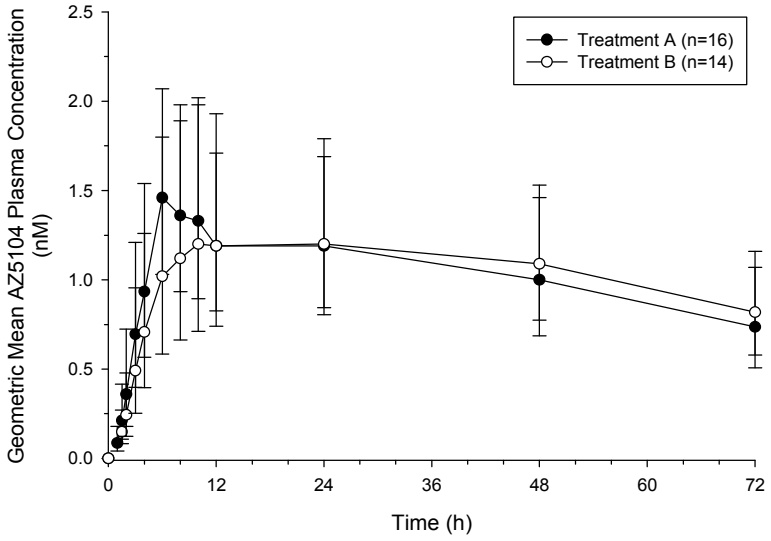
AZD9291 を 20 mg の用量で錠剤として空腹時及び高脂肪食後に単回経口投与したときの血漿中 AZ5104 濃度推移を図 27に、AZ5104 の薬物動態パラメータの要約を表 68に、統計解析結果を表 69に示す。

血漿中 AZ5104 濃度は、投与 10 時間後までは高脂肪食後投与では空腹時投与と比べて低く推移したが、投与 12 時間後以降は両投与方法で同様であった。

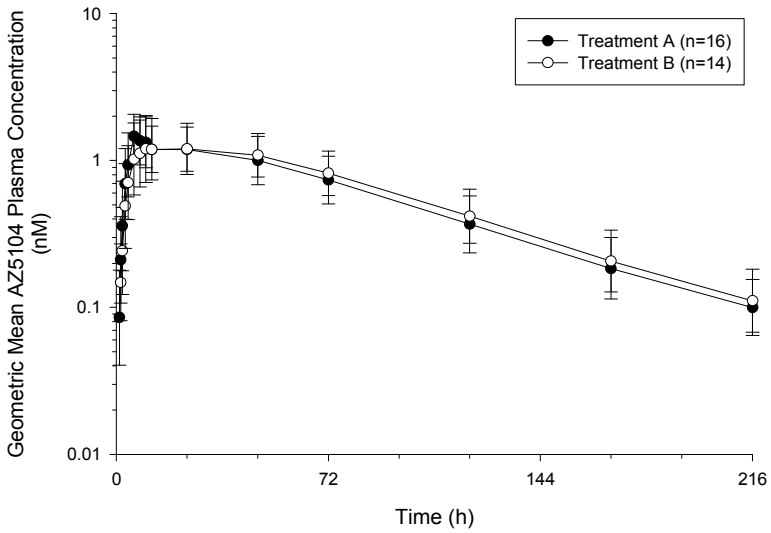
AZ5104 の AUC 及び C_{max} は、AZD9291 の 10%未満であった。

AZ5104 の AUC 及び C_{max} は高脂肪食事の影響を受けなかった。

a) 正規表示



b) 片対数表示



幾何平均 ± 標準偏差
Treatment A = 20 mg AZD9291 錠剤（空腹時投与）
Treatment B = 20 mg AZD9291 錠剤（高脂肪食後投与）

図 27　AZD9291（錠剤）を 20 mg の用量で空腹時及び食後に単回経口投与したときの血漿中 AZ5104 濃度推移（試験 D5160C00005、パート B）

試験 D5160C00005 の治験総括報告書　図 15 から引用

表 68　AZD9291（錠剤）を 20 mg の用量で空腹時及び食後に単回経口投与したときの AZ5104 の薬物動態パラメータ（試験 D5160C00005、パート B）

投与方法	統計量	AUC (nM·h)	$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)	C_{max} (nM)	t_{max} (h)	$t_{½λz}$ (h)	MRAUC	MRC_{max}
空腹時投与	例数	16	16	16	16	16	16	16
	幾何平均 [a]	128	73.6	1.51	7.00	51.1	0.0902	0.0516
	幾何変動係数（%）	37.6	36.4	36.5	-	22.0	22.2	22.4
	算術平均	136	78.1	1.60	-	52.3	0.0923	0.0528
	標準偏差	48.9	28.3	0.596	-	12.7	0.0216	0.0123
	最小値	67.0	47.0	0.907	6.00	38.9	0.0655	0.0339
	最大値	232	133	3.05	24.00	80.6	0.151	0.0876
食後投与（高脂肪食）	例数	14	14	14	14	14	14	14
	幾何平均 [a]	139	75.2	1.41	11.00	51.4	0.0813	0.0424
	幾何変動係数（%）	32.1	36.5	40.5	-	28.9	29.6	32.8
	算術平均	145	79.5	1.50	-	53.4	0.0845	0.0444
	標準偏差	46.9	27.0	0.544	-	15.9	0.0244	0.0138
	最小値	86.2	32.3	0.554	8.00	34.7	0.0440	0.0251
	最大値	251	148	2.82	48.00	87.4	0.142	0.0713

MRAUC = AZ5104 の AUC / AZD9291 の AUC、MRC_{max} = AZ5104 の C_{max} / AZD9291 の C_{max}
- 該当なし
a t_{max} は中央値
試験 D5160C00005 の治験総括報告書　表 22 から引用

表 69　AZD9291（錠剤）を 20 mg の用量で空腹時及び食後に単回経口投与したときの AZ5104 の薬物動態パラメータ（統計解析結果）（試験 D5160C00005、パート B）

薬物動態パラメータ	投与方法	例数	最小二乗幾何平均	空腹時投与と食後投与との比較	
				比（%）	90% CI
AUC (nM·h)	空腹時投与	16	127.9	-	-
	高脂肪食後投与	14	136.7	106.89	(98.49, 116.02)
C_{max} (nM)	空腹時投与	16	1.510	-	-
	高脂肪食後投与	14	1.405	93.05	(82.85, 104.50)

薬物動態パラメータ	投与方法	例数	中央値	空腹時投与と食後投与との比較		
				差 [a]	90% CI [a]	p 値 [b]
t_{max} (h)	空腹時投与	16	7.00	-	-	-
	高脂肪食後投与	14	11.00	5.00	(0.00, 18.00)	0.0205

- 該当なし
a Hahn and Meeker 法
b Wilcoxon signed rank 検定
試験 D5160C00005 の治験総括報告書　表 23 から引用

(c) AZ7550 の体内動態に及ぼす食事の影響

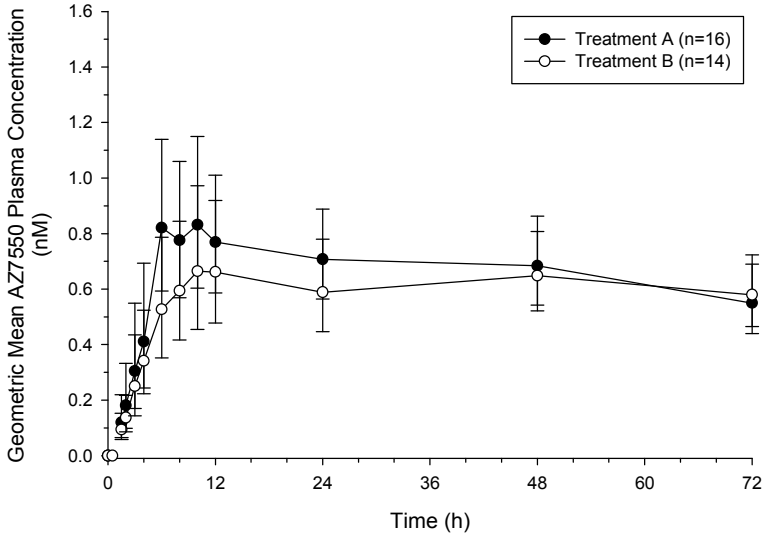
AZD9291 を 20 mg の用量で錠剤として空腹時及び高脂肪食後に単回経口投与したときの血漿中 AZ7550 濃度推移を図 28に、AZ7550 の薬物動態パラメータの要約を表 70に、統計解析結果を表 71に示す。

血漿中 AZ7550 濃度は、投与 48 時間後までは高脂肪食後投与では空腹時投与と比べて低く推移したが、投与 48 時間後以降は両投与方法で同様であった。

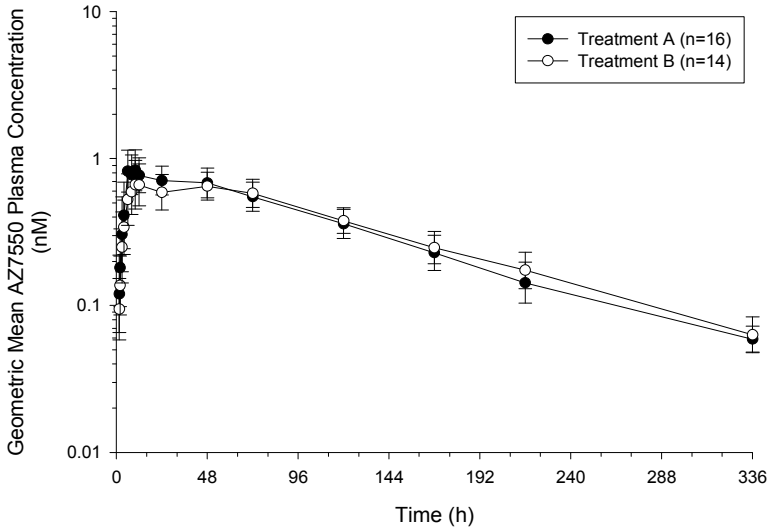
AZ7550 の AUC 及び C_{max} は、AZD9291 の 8%未満であった。

AZ7550 の AUC は高脂肪食事の影響を受けなかったが、C_{max} は空腹時投与と比べて高脂肪食後投与で約 16%低下した。

a) 正規表示



b) 片対数表示



幾何平均 ± 標準偏差

Treatment A = 20 mg AZD9291 錠剤（空腹時投与）

Treatment B = 20 mg AZD9291 錠剤（高脂肪食後投与）

図 28　AZD9291（錠剤）を 20 mg の用量で空腹時及び食後に単回経口投与したときの血漿中 AZ7550 濃度推移（試験 D5160C00005、パート B）

試験 D5160C00005 の治験総括報告書　図 18 から引用

表 70　AZD9291（錠剤）を 20 mg の用量で空腹時及び食後に単回経口投与したときの AZ7550 の薬物動態パラメータ（試験 D5160C00005、パート B）

投与方法	統計量	AUC (nM·h)	$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)	C_{max} (nM)	t_{max} (h)	$t_{½λz}$ (h)	MRAUC	MRC_{max}
空腹時投与	例数	16	16	16	16	16	16	16
	幾何平均 [a]	109	47.3	0.902	10.00	74.3	0.0767	0.0308
	幾何変動係数（%）	20.5	23.0	28.4	-	20.3	27.3	28.6
	算術平均	111	48.5	0.936	-	75.8	0.0795	0.0319
	標準偏差	22.1	11.4	0.278	-	15.5	0.0234	0.00894
	最小値	73.4	34.8	0.556	6.00	55.6	0.0468	0.0191
	最大値	145	70.9	1.55	48.03	110	0.148	0.0505
食後投与（高脂肪食）	例数	14	14	14	14	14	14	14
	幾何平均 [a]	112	42.6	0.769	11.00	78.4	0.0655	0.0232
	幾何変動係数（%）	15.0	22.8	28.3	-	20.2	31.3	36.0
	算術平均	113	43.6	0.796	-	79.9	0.0682	0.0244
	標準偏差	17.0	9.75	0.210	-	17.2	0.0189	0.00735
	最小値	89.4	29.9	0.473	10.00	57.4	0.0374	0.0117
	最大値	146	63.5	1.16	73.50	117	0.101	0.0377

MRAUC = AZ7550 の AUC / AZD9291 の AUC、MRC_{max} = AZ7550 の C_{max} / AZD9291 の C_{max}
- 該当なし
a t_{max} は中央値
試験 D5160C00005 の治験総括報告書　表 24 から引用

表 71　AZD9291（錠剤）を 20 mg の用量で空腹時及び食後に単回経口投与したときの AZ7550 の薬物動態パラメータ（統計解析結果）（試験 D5160C00005、パート B）

薬物動態パラメータ	投与方法	例数	最小二乗幾何平均	空腹時投与と食後投与との比較	
				比（%）	90% CI
AUC (nM·h)	空腹時投与	16	108.9	-	-
	高脂肪食後投与	14	108.5	99.68	(96.06, 103.43)
C_{max} (nM)	空腹時投与	16	0.9018	-	-
	高脂肪食後投与	14	0.7567	83.91	(77.01, 91.44)

薬物動態パラメータ	投与方法	例数	中央値	空腹時投与と食後投与との比較		
				差 [a]	90% CI [a]	p 値 [b]
t_{max} (h)	空腹時投与	16	10.00	-	-	-
	高脂肪食後投与	14	11.00	4.00	(0.00, 38.00)	0.0127

- 該当なし
a Hahn and Meeker 法
b Wilcoxon signed rank 検定
試験 D5160C00005 の治験総括報告書　表 25 から引用

2.7.6.2.4.2.3　　安全性の結果

本試験では、死亡、重篤な有害事象は発現しなかった。

パート B で、1 例が有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）のため中止した。この有害事象は軽度であり、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

パート A 及びパート B で発現した有害事象の発現例数をそれぞれ表 72及び表 73に示す。ほとんどの有害事象は軽度であり、ほとんどの有害事象は回復した。パート B の 1 例（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）のみ治験薬との因果関係が否定できないと判断されたが、その他の有害事象は因果関係が否定された。頻度の高かった有害事象（器官別大分類）は感染症および寄生虫症であり、パート A では 5/16 例（31.3%）、パート B では 2/16 例（12.5%）に発現した。頻度の高かった有害事象（基本語）は、パート A ではインフルエンザ（3/16 例、18.8%）、パート B では上気道感染（2/16 例、12.5%）であった。

血液学検査、血液生化学検査、尿検査及びバイタルサインの平均値及び中央値に一定の傾向は認められなかった。

心電図検査において、心拍数、QRS、QTcF 及び PR の平均値に一定の傾向は認められなかった。

身体所見において、パート A で 2 例に異常が認められたが（線状苔癬、筋力低下）、いずれも臨床的に重要でないと判断された。

表 72　　有害事象の発現例数（試験 D5160C00005、パート A、安全性解析対象集団）

器官別大分類/基本語	例数（%）			
	投与期 1 カプセル剤 （16 例）	投与期 2 液剤 （16 例）	投与期 3 錠剤 （16 例）	合計 （16 例）
有害事象発現例数	4 (25.0)	6 (37.5)	3 (18.8)	10 (62.5)
血液およびリンパ系障害	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
好中球減少症	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
耳および迷路障害	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)
耳痛	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)
眼障害	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
眼の知覚低下	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
胃腸障害	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
吐血	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
悪心	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
感染症および寄生虫症	2 (12.5)	4 (25.0)	1 (6.3)	5 (31.3)
インフルエンザ	1 (6.3)	2 (12.5)	0 (0.0)	3 (18.8)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (6.3)
上気道感染	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
ウイルス感染	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)
ウイルス性咽頭炎	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)

投与量はいずれの製剤も 20 mg
MedDRA/J version 16.1
試験 D5160C00005 の治験総括報告書　表 28 から引用

表 73　有害事象の発現例数（試験 D5160C00005、パート B、安全性解析対象集団）

器官別大分類/基本語	例数（%）		
	投与期 1 空腹時投与 （16 例）	投与期 2 食後投与 （14 例）	合計 （16 例）
有害事象発現例数	5 (31.3)	1 (7.1)	6 (37.5)
耳および迷路障害	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)
耳痛	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)
眼障害	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)
眼そう痒症	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)
感染症および寄生虫症	2 (12.5)	0 (0.0)	2 (12.5)
上気道感染	2 (12.5)	0 (0.0)	2 (12.5)
臨床検査	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)
神経系障害	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (6.3)
神経痛	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (6.3)
腎および尿路障害	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)
血尿	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (6.3)

投与製剤はいずれも 20 mg AZD9291 錠剤

MedDRA/J version 16.1

試験 D5160C00005 の治験総括報告書　表 29 から引用

2.7.6.2.4.2.4　結論

本試験では、健康被験者を対象に、AZD9291 の第 I 相試験用カプセル剤 20 mg に対する液剤 20 mg 及び錠剤 20 mg の相対バイオアベイラビリティを評価した。また、錠剤 20 mg を用いて食事の影響を評価した。なお、生物学的同等性を証明することは本試験の目的ではないが、参考として生物学的同等性の判定基準とも比較した。

AZD9291 を 3 種の異なる製剤（カプセル剤、液剤、錠剤）で 20 mg 単回経口投与したとき、AZD9291 の AUC 及び C_{max} について、カプセル剤に対する液剤及び錠剤の最小二乗幾何平均の比及びその 90% CI は、いずれも同程度であった。また、生物学的同等性の判定基準とされる 80～125%の範囲内であった。

AZD9291 を 3 種の異なる製剤（カプセル剤、液剤、錠剤）で 20 mg 単回経口投与したとき、AZ5104 及び AZ7550 の AUC 及び C_{max} は、AZD9291 の 8%未満であった。

AZD9291 を 3 種の異なる製剤（カプセル剤、液剤、錠剤）で 20 mg 単回経口投与したとき、AZ5104 の AUC 及び C_{max} について、カプセル剤に対する液剤及び錠剤の最小二乗幾何平均の比及びその 90% CI は、いずれも同程度であった。また、生物学的同等性の判定基準とされる 80～125%の範囲内であった。

AZD9291 を 3 種の異なる製剤（カプセル剤、液剤、錠剤）で 20 mg 単回経口投与したとき、AZ7550 の AUC 及び C_{max} ついて、カプセル剤に対する液剤及び錠剤の最小二乗幾何平均の比は 80～125%の範囲内であったが、90% CI は錠剤の AUC を除き 80～125%の範囲内ではなかった。

AZD9291 錠剤 20 mg を空腹時及び高脂肪食後に単回経口投与したとき、空腹時投与に比べて、高脂肪食後投与では AUC は約 19%の増加、C_{max} は約 14%の増加を示した。

AZD9291 錠剤 20 mg を空腹時及び高脂肪食後に単回経口投与したとき、AZ5104 及び AZ7550 の AUC 及び C_{max} は、AZD9291 の 10%未満であった。AZ5104 の AUC 及び C_{max}、並びに AZ7550 の AUC は高脂肪食事の影響を受けなかったが、AZ7550 の C_{max} は空腹時投与と比べて高脂肪食後投与で約 16%低下した。

AZD9291 を空腹時にカプセル剤、液剤及び錠剤で 20 mg 単回経口投与したとき、並びに高脂肪食後に錠剤で 20 mg 単回経口投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.2.5 オメプラゾールとの薬物相互作用試験［海外試験］（試験 D5160C00010）

2.7.6.2.5.1 試験方法

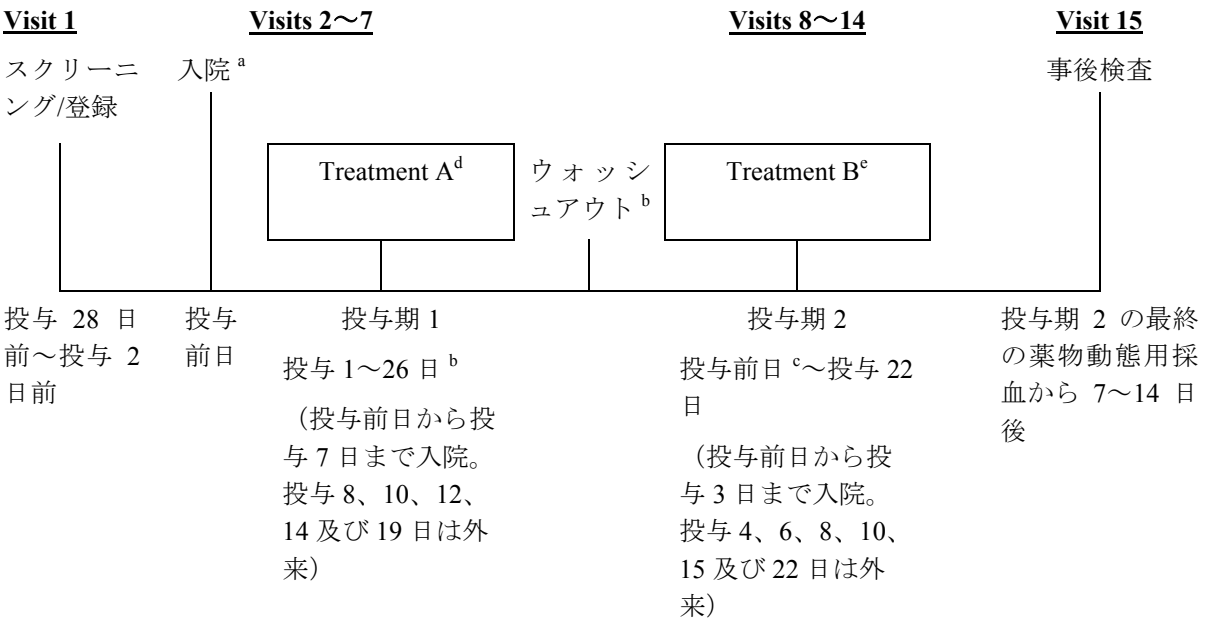
試験方法の概略を表 74に示す。

表 74 試験方法の概略（試験 D5160C00010）

項目	内容
治験の標題	健康男性被験者を対象に AZD9291 を 80 mg の用量で単独単回経口投与したとき及びオメプラゾールと併用投与したときの AZD9291 の体内動態を評価する fixed-sequence デザイン、非盲検、第 I 相試験
治験の目的	主要目的： 健康男性被験者を対象に AZD9291 の曝露量（C_{max} 及び AUC）に対するオメプラゾール（プロトンポンプ阻害薬）併用の影響を評価する。 副次的目的： 健康男性被験者を対象に AZD9291 及び代謝物（AZ5104 及び AZ7550）の体内動態に対するオメプラゾール併用の影響を評価する。 安全性目的： オメプラゾールを併用したときの AZD9291 の安全性及び忍容性を評価する。
治験デザイン	非盲検、2 期、fixed-sequence デザイン（図 29参照）
対象	年齢 18 歳以上 55 歳以下、body mass index（BMI）19 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下、体重 50 kg 以上 100 kg 以下の健康男性被験者
目標症例数	約 50 例
使用薬剤	AZD9291 錠 80 mg オメプラゾールカプセル 40 mg
用法・用量	被験者は、投与期 1 には Treatment A、投与期 2 には Treatment B の投与を受けた。 投与期 1 と投与期 2 の AZD9291 投与の間には 21 日間以上 5 週間以内のウォッシュアウト期間を設定した。 AZD9291 の投与 10 時間前から投与 4 時間後まで、オメプラゾールの投与 10 時間前から投与 1 時間後までは絶食とした。投与 1 時間前から投与 1 時間後までは治験薬投与時以外の水の飲用を禁止した。 Treatment A：投与 1～4 日は、投与前 10 時間は絶食とし、朝食の摂食 1 時間前に 240 mL の水とともにオメプラゾール 40 mg を投与した。投与 5 日は、投与前 10 時間は絶食とし、朝、240 mL の水とともにオメプラゾール 40 mg と AZD9291 80 mg を併用投与し、投与 4 時間後までは絶食とした。 Treatment B：投与前 10 時間は絶食とし、投与日の朝、240 mL の水とともに AZD9291 80 mg を投与し、投与 4 時間後までは絶食とした。
試験期間	スクリーニング期間、2 回の投与期、ウォッシュアウト期間、事後検査を含め約 8～15 週間

表 74　試験方法の概略（試験 D5160C00010）

項目	内容
評価項目	主要評価項目： 薬物動態：AZD9291 の AUC 及び C_{max} 副次評価項目： 薬物動態： • AZD9291 の $AUC_{(0-t)}$、$AUC_{(0-72)}$、t_{max}、t_{lag}、$t_{½λz}$、$λ_z$、CL/F 及び V_z/F • AZ5104 及び AZ7550 の AUC、C_{max}、$AUC_{(0-72)}$、$AUC_{(0-t)}$、t_{max}、t_{lag}、$t_{½λz}$ 及び $λ_z$、並びに AZD9291 に対する AZ5104 及び AZ7550 のパラメータ（C_{max} 及び AUC）の比 安全性評価項目： 有害事象、バイタルサイン、併用薬、身体所見、眼科検査、心電図、臨床検査
解析方法	薬物動態解析は、薬物動態解析対象集団に基づく（AZD9291 の投与を 1 回以上受け、投与後に定量可能な血漿中濃度が 1 点以上得られ、薬物動態解析に影響を及ぼすような重要なプロトコル不遵守がない被験者）。安全性の解析は、安全性解析対象集団に基づく（オメプラゾール又は AZD9291 の投与を 1 回以上受け、何らかの投与後のデータが利用可能な被験者）。 薬物動態、安全性及び他のデータは、記述統計（一覧、要約統計量、図表等）を用いて適宜解析した。 主要な薬物動態パラメータ（AZD9291 の AUC 及び C_{max}）を対数変換し、投与を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて、AZD9291 の体内動態に対するオメプラゾール併用の影響を解析した。投与間の平均の差及びその 90%信頼区間（CI）を求め、それらを逆対数変換して比の推定値及びその 90% CI を求めた。更に、逆対数変換した AUC 及び C_{max} の幾何平均及びその 95% CI を求め、各投与について示した。AUC 及び C_{max} の最小二乗幾何平均の比の 90% CI が完全に 80.00～125.00%の範囲内にある場合に、AZD9291 の曝露量に対するオメプラゾールの影響はないと結論することとした。 副次的な薬物動態パラメータである AZ5104 及び AZ7550 の AUC 及び C_{max} について、並びに AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の $AUC_{(0-72)}$及び $AUC_{(0-t)}$についても同様の解析を行った。AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の t_{max} については、Wilcoxon signed rank 検定を用いて解析し、Hodges-Lehmann 推定量を用いた投与間の差及びその 90% CI を示した。
治験実施施設	米国 2 施設
治験期間	2014 年 9 月 3 日～2015 年 1 月 5 日



a 被験者は両投与期とも投与前日に入院した。
b AZD9291 の各投与の間には 21 日間（504 時間）以上 5 週間以内のウォッシュアウト期間を設定した。
c ウォッシュアウトが 21 日間の場合は、投与期 1 の投与 26 日は投与期 2 の投与前日に該当するため、投与期 1 の投与 504 時間後の薬物動態用採血は投与期 2 の投与前日に行うこととした。ウォッシュアウトが 21 日間を超える場合は、投与期 2 の入院前に薬物動態用採血のために来院することとした。
d Treatment A：投与 1～4 日は、投与前 10 時間は絶食とし、朝食の摂食 1 時間前に 240 mL の水とともにオメプラゾールを投与した。投与 5 日は、投与前 10 時間は絶食とし、朝、240 mL の水とともにオメプラゾールと AZD9291 を併用投与し、投与 4 時間後までは絶食とした。
e Treatment B：投与前 10 時間は絶食とし、投与日の朝、240 mL の水とともに AZD9291 を投与し、投与 4 時間後までは絶食とした。

図 29　試験のフローチャート

試験 D5160C00010 の治験総括報告書　図 1 から引用

2.7.6.2.5.2　試験成績

2.7.6.2.5.2.1　被験者の内訳及び人口統計学的特性

被験者の内訳を表 75に示す。

136 例が登録され、うち 68 例が治験薬の投与を受けた。21 例（30.9%）が投与期 2 の前に試験を中止し、47 例（69.1%）が試験を完了した。試験中止の理由は、中止基準（AZD9291 曝露量超過）に該当 11 例（16.2%）（「その他」の 6 例と「治験依頼者の判断」の 7 例中 5 例）、プロトコル不遵守 4 例（5.9%）、有害事象 3 例（4.4%）、上記以外の治験依頼者の判断 2 例（2.9%）、同意撤回 1 例（1.5%）であった。

安全性解析対象集団は 68 例であった。薬物動態解析対象集団は AZD9291 曝露量が超過した 11 例を除く 57 例であったが、このうち 10 例は投与期 2 の投与前に試験を中止したため（プロトコ

ル不遵守による治験依頼者の判断 3 例、投与期 2 の前に実施したコチニン検査陽性によるプロトコル不遵守 3 例、重篤な有害事象 3 例、同意撤回 1 例）、投与期 2 の解析対象は 47 例であった。

6 例に重要なプロトコル不遵守があった。4 例が投与期 2 で薬物動態用の採血ができず（3 例はコチニン検査陽性により中止したため）、その他は併用禁止薬の使用及び試験手順の不遵守が各 1 例であった。投与期 1 では薬物動態解析に影響を及ぼすような重大な逸脱はなかったため、この 6 例を解析対象に含めた。投与期 2 では薬物動態用の採血ができなかった 4 例は解析対象から除外したが、2 例は薬物動態解析に影響を及ぼすような重大な逸脱ではなかったため、解析対象に含めた。

表 75　　被験者の内訳（試験 D5160C00010）

	例数（%）
登録例（同意取得）	136
割付け例	68
非割付け例	68
投与例	68 (100.0)
未投与例	0
試験完了例	47 (69.1)
試験中止例	21 (30.9)
投与期 1 の試験中止例	21 (30.9)
同意撤回	1 (1.5)
治験依頼者の判断 [a]	7 (10.3)
有害事象	3 (4.4)
プロトコル不遵守	4 (5.9)
その他 [a]	6 (8.8)
投与期 2 の試験中止例	0

a　「その他」の 6 例と「治験依頼者の判断」の 7 例中 5 例の合計 11 例（約 16%）は、AZD9291 曝露量超過のため中止した。
%は投与例に対する割合を示す。
投与期 2 より前の試験中止例は全て「投与期 1 の試験中止例」に含めた。
試験 D5160C00010 の治験総括報告書　表 7 から引用

被験者の人口統計学的特性を表 76に示す。

被験者の年齢は平均 34.0 歳（範囲：18～55 歳）であった。白人は 38 例（55.9%）、黒人/アフリカ系アメリカ人は 23 例（33.8%）であった。体重は平均 79.97 kg（範囲：59.5～99.7 kg）、BMI は平均 25.50 kg/m^2（範囲：19.9～29.9 kg/m^2）であった。

表 76　被験者の人口統計学的特性（試験 D5160C00010、安全性解析対象集団）

人口統計学的特性		AZD9291 投与例 （68 例）
性別 例数（%）	男性	68 (100.0)
年齢（歳）	平均（標準偏差） 範囲	34.0 (11.08) 18～55
人種 例数（%）	白人 黒人/アフリカ系アメリカ人 アジア人 ハワイ諸島/太平洋諸島先住民 アメリカ/アラスカ先住民 その他	38 (55.9) 23 (33.8) 1 (1.5) 1 (1.5) 2 (2.9) 3 (4.4)
身長（cm）	平均（標準偏差） 範囲	176.96 (8.023) 161.2～199.0
体重（kg）	平均（標準偏差） 範囲	79.97 (10.892) 59.5～99.7
BMI（kg/m²）	平均（標準偏差） 範囲	25.50 (2.763) 19.9～29.9

試験 D5160C00010 の治験総括報告書　表 9 から引用

2.7.6.2.5.2.2　薬物動態の結果

(a) AZD9291 の体内動態

AZD9291 単独投与及びオメプラゾールと併用投与したときの血漿中 AZD9291 濃度推移を図 30に、AZD9291 の薬物動態パラメータの要約を表 77に、統計解析結果を表 78に示す。

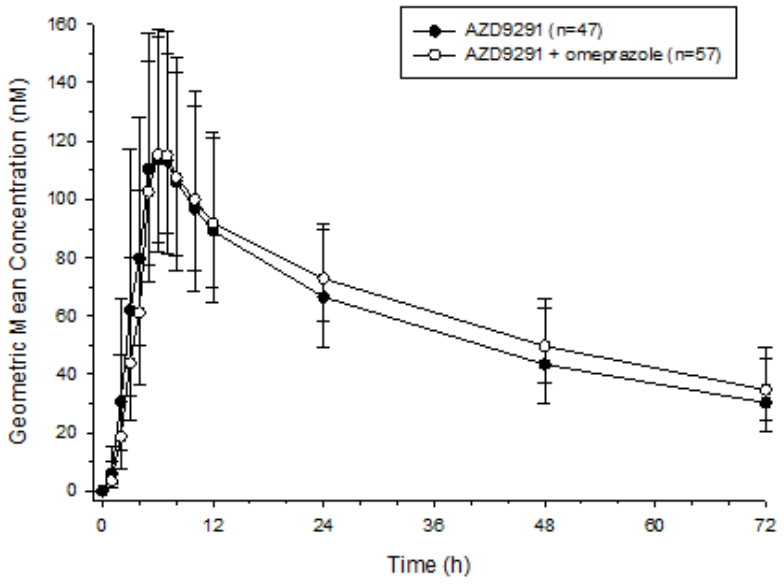
AZD9291 単独投与及びオメプラゾールと併用投与したときの血漿中 AZD9291 濃度は同様に推移した。

AZD9291 単独投与及びオメプラゾールと併用投与したときの AZD9291 の C_{max} 及び AUC の幾何平均は同程度であった。AZD9291 の t_{max} の中央値は、AZD9291 単独投与及びオメプラゾールと併用投与したときのいずれも 6.00 時間であった。AZD9291 の $t_{½λz}$（算術平均）は、AZD9291 単独投与では約 64 時間、オメプラゾールとの併用投与では約 60 時間であった。CL/F は、AZD9291 単独投与では 27.26 L/h（算術平均、範囲：11.3～60.1 L/h）、オメプラゾールとの併用投与では 25.00 L/h（算術平均、範囲：15.6～68.4 L/h）であった。V_z/F は、AZD9291 単独投与では 2495 L（算術平均、範囲：1250～5120 L）、オメプラゾールとの併用投与では 2105 L（算術平均、範囲：1280～3870 L）であった。

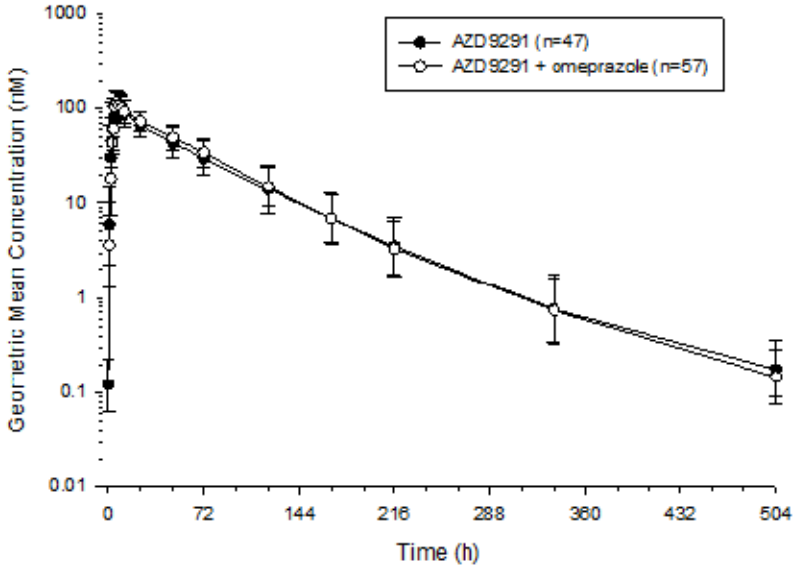
AZD9291 単独投与に比べて、オメプラゾールとの併用投与では AZD9291 の C_{max} は約 2%の増加、AUC は約 7%の増加を示したが、C_{max} 及び AUC の最小二乗幾何平均の比の 90% CI は、同等性の基準である 80.00～125.00%の範囲内であった。AZD9291 単独投与と比べて、オメプラゾールとの併用投与による AZD9291 の t_{max} の中央値に対する影響は認められなかった。なお、

AZD9291 の曝露量（C_{max} 及び AUC）について、曝露量超過の中止基準に該当した被験者も含めて解析した副次的解析でも主解析と同様の結果が得られた。

a) 正規表示



b) 片対数表示



幾何平均 ± 幾何標準偏差
AZD9291：AZD9291 80 mg 単回経口投与（投与期 2）
AZD9291 + omeprazole：オメプラゾール 40 mg を 4 日間 1 日 1 回経口投与後、投与 5 日にオメプラゾール 40 mg と AZD9291 80 mg を併用経口投与（投与期 1）

図 30　AZD9291 単独投与及びオメプラゾールと併用投与したときの血漿中 AZD9291 濃度推移（試験 D5160C00010、薬物動態解析対象集団）

試験 D5160C00010 の治験総括報告書　図 2 から引用

表 77　AZD9291 単独投与及びオメプラゾールと併用投与したときの AZD9291 の薬物動態パラメータ（試験 D5160C00010、薬物動態解析対象集団）

投与方法	統計量	AUC (nM·h)	$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)	C_{max} (nM)	t_{max} (h)	$t_{½λz}$ (h)
AZD9291 単独投与	例数	47	47	47	47	47
（投与期 2）	幾何平均	6269	4106	126.1	ND	63.60
	幾何変動係数（%）	37.0	32.3	31.0	ND	11.3
	算術平均	6663	4299	131.4	ND	63.99
	標準偏差	2342	1283	35.18	ND	7.287
	中央値	6330	4010	132	6.00	63.11
	最小値	2670	1760	49.0	3.00	52.3
	最大値	14200	7530	200	12.10	80.4
オメプラゾール併用投与	例数	53	54	57	57	53
（投与期 1）	幾何平均	6690	4404	127.8	ND	58.99
	幾何変動係数（%）	28.8	23.8	26.9	ND	14.0
	算術平均	6933	4514	131.9	ND	59.53
	標準偏差	1742	937.9	31.12	ND	7.828
	中央値	6930	4595	134	6.00	59.95
	最小値	2340	1710	47.6	5.00	39.2
	最大値	10200	6410	200	48.08	77.1

AZD9291 単独投与：AZD9291 80 mg 単回経口投与（投与期 2）
オメプラゾール併用投与：オメプラゾール 40 mg を 4 日間 1 日 1 回経口投与後、投与 5 日にオメプラゾール 40 mg と AZD9291 80 mg を併用経口投与（投与期 1）
ND：算出せず
試験 D5160C00010 の治験総括報告書　表 11 から引用

表 78　AZD9291 単独投与及びオメプラゾールと併用投与したときの AZD9291 の薬物動態パラメータ（統計解析結果）（試験 D5160C00010、薬物動態解析対象集団）

パラメータ	投与方法	例数	最小二乗幾何平均	オメプラゾール併用投与と AZD9291 単独投与との比較	
				比（%）	90% CI
AUC (nM·h)	オメプラゾール併用投与	53	6690	106.66	(100.26, 113.46)
	AZD9291 単独投与	47	6273		
C_{max} (nM)	オメプラゾール併用投与	57	127.8	101.65	(94.65, 109.16)
	AZD9291 単独投与	47	125.8		

パラメータ	投与方法	例数	中央値	オメプラゾール併用投与と AZD9291 単独投与との比較		
				差 [a]	90% CI[a]	p 値 [b]
t_{max} (h)	オメプラゾール併用投与	57	6.00	0.01	(0.00, 1.00)	0.3026
	AZD9291 単独投与	47	6.00			

AZD9291 単独投与：AZD9291 80 mg 単回経口投与（投与期 2）
オメプラゾール併用投与：オメプラゾール 40 mg を 4 日間 1 日 1 回経口投与後、投与 5 日にオメプラゾール 40 mg と AZD9291 80 mg を併用経口投与（投与期 1）
a　Hodges-Lehmann 推定量
b　Wilcoxon signed rank 検定
試験 D5160C00010 の治験総括報告書　表 12 から引用

(b) AZ5104 の体内動態

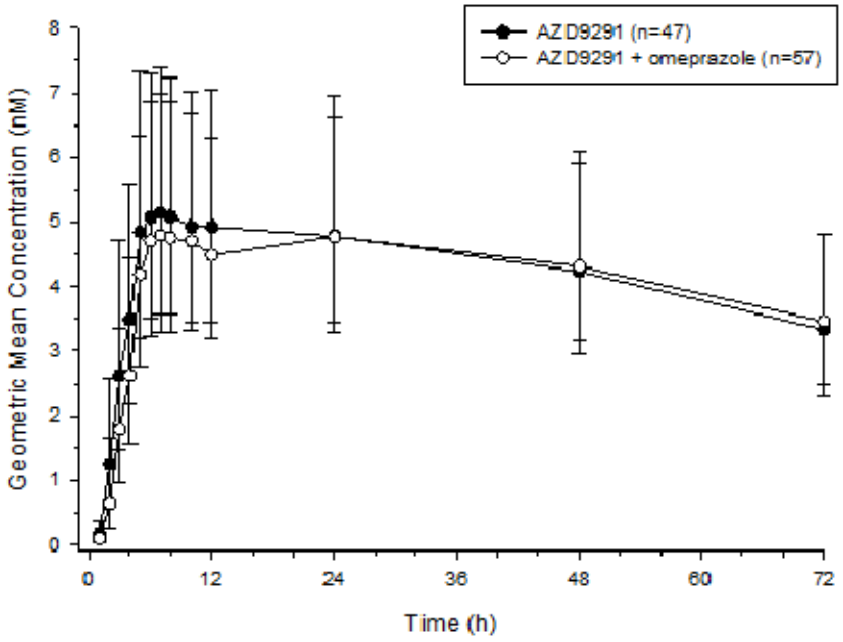
AZD9291 単独投与又はオメプラゾールと併用投与したときの血漿中 AZ5104 濃度推移を図 31 に、AZ5104 の薬物動態パラメータの要約を表 79に、統計解析結果を表 80に示す。

AZD9291 単独投与及びオメプラゾールと併用投与したときの血漿中 AZ5104 濃度は同様に推移した。

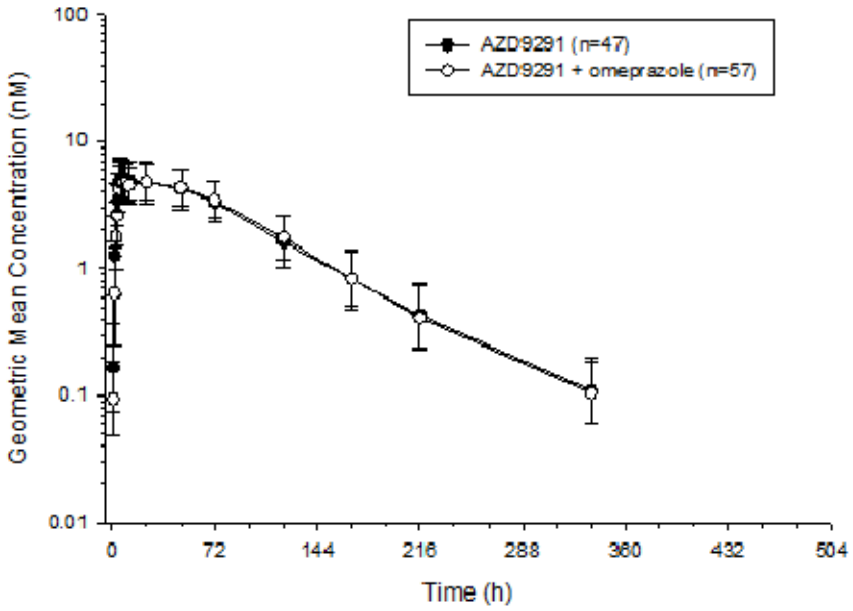
AZD9291 単独投与及びオメプラゾールと併用投与したときの AZ5104 の C_{max} 及び AUC の幾何平均は同程度であった。AZ5104 の t_{max} の中央値は、AZD9291 単独投与では 7.00 時間、オメプラゾールとの併用投与では 8.00 時間であった。AZ5104 の $t_{½λz}$（算術平均）は、AZD9291 単独投与では約 56 時間、オメプラゾールとの併用投与では約 52 時間であった。AZD9291 の曝露量（C_{max} 及び AUC）に対する AZ5104 の曝露量の算術平均の割合はいずれも 10%未満であり、AZD9291 単独投与及びオメプラゾールと併用投与したときで同程度であった。

AZD9291 単独投与に比べて、オメプラゾールとの併用投与では AZ5104 の C_{max} は約 5%の減少、AUC は約 2%の増加を示したが、C_{max} 及び AUC の最小二乗幾何平均の比の 90% CI は、同等性の基準である 80.00～125.00%の範囲内であった。AZD9291 単独投与と比べて、オメプラゾールと併用投与したときに AZ5104 の t_{max} の中央値は約 1.5 時間遅延し、統計学的に有意であった（有意水準 10%）。なお、AZ5104 の曝露量（C_{max} 及び AUC）について、曝露量超過の中止基準に該当した被験者も含めて解析した副次的解析でも主解析と同様の結果が得られた。

a) 正規表示



b) 片対数表示



幾何平均 ± 幾何標準偏差
AZD9291：AZD9291 80 mg 単回経口投与（投与期 2）
AZD9291 + omeprazole：オメプラゾール 40 mg を 4 日間 1 日 1 回経口投与後、投与 5 日にオメプラゾール 40 mg と AZD9291 80 mg を併用経口投与（投与期 1）

図 31　　AZD9291 単独投与及びオメプラゾールと併用投与したときの血漿中 AZ5104 濃度推移（試験 D5160C00010、薬物動態解析対象集団）

試験 D5160C00010 の治験総括報告書　図 5 から引用

表 79　AZD9291 単独投与及びオメプラゾールと併用投与したときの AZ5104 の薬物動態パラメータ（試験 D5160C00010、薬物動態解析対象集団）

投与方法	統計量	AUC (nM·h)	$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)	C_{max} (nM)	t_{max} (h)	$t_{½λz}$ (h)
AZD9291 単独投与	例数	47	47	47	47	47
（投与期 2）	幾何平均	550.7	304.0	5.889	ND	54.47
	幾何変動係数（%）	36.4	35.7	34.9	ND	24.4
	算術平均	585.0	322.2	6.226	ND	56.03
	標準偏差	208.2	111.2	2.111	ND	13.57
	中央値	551	295	5.96	7.00	54.9
	最小値	245	153	2.67	4.00	34.5
	最大値	1130	540	12.9	48.05	87.7
オメプラゾール併用投与	例数	53	54	57	57	53
（投与期 1）	幾何平均	556.6	301.5	5.543	ND	51.06
	幾何変動係数（%）	30.8	30.3	32.9	ND	21.4
	算術平均	580.3	314.6	5.828	ND	52.18
	標準偏差	162.0	93.48	1.891	ND	10.98
	中央値	608.0	304.0	5.440	8.00	51.68
	最小値	231	151	2.73	5.00	31.1
	最大値	948	589	12.0	72.12	85.4

AZD9291 単独投与：AZD9291 80 mg 単回経口投与（投与期 2）
オメプラゾール併用投与：オメプラゾール 40 mg を 4 日間 1 日 1 回経口投与後、投与 5 日にオメプラゾール 40 mg と AZD9291 80 mg を併用経口投与（投与期 1）
ND：算出せず
試験 D5160C00010 の治験総括報告書　表 14 から引用

表 80　AZD9291 単独投与及びオメプラゾールと併用投与したときの AZ5104 の薬物動態パラメータ（統計解析結果）（試験 D5160C00010、薬物動態解析対象集団）

パラメータ	投与方法	例数	最小二乗幾何平均	オメプラゾール併用投与と AZD9291 単独投与との比較	
				比（%）	90% CI
AUC (nM·h)	オメプラゾール併用投与	53	556.6	102.32	(96.87, 108.07)
	AZD9291 単独投与	47	544.0		
C_{max} (nM)	オメプラゾール併用投与	57	5.543	94.79	(88.77, 101.21)
	AZD9291 単独投与	47	5.847		

パラメータ	投与方法	例数	中央値	オメプラゾール併用投与と AZD9291 単独投与との比較		
				差 [a]	90% CI[a]	p 値 [b]
t_{max} (h)	オメプラゾール併用投与	57	8.00	1.49	(0.00, 3.50)	0.0546
	AZD9291 単独投与	47	7.00			

AZD9291 単独投与：AZD9291 80 mg 単回経口投与（投与期 2）
オメプラゾール併用投与：オメプラゾール 40 mg を 4 日間 1 日 1 回経口投与後、投与 5 日にオメプラゾール 40 mg と AZD9291 80 mg を併用経口投与（投与期 1）
a　Hodges-Lehmann 推定量
b　Wilcoxon signed rank 検定
試験 D5160C00010 の治験総括報告書　表 15 から引用

(c) AZ7550 の体内動態

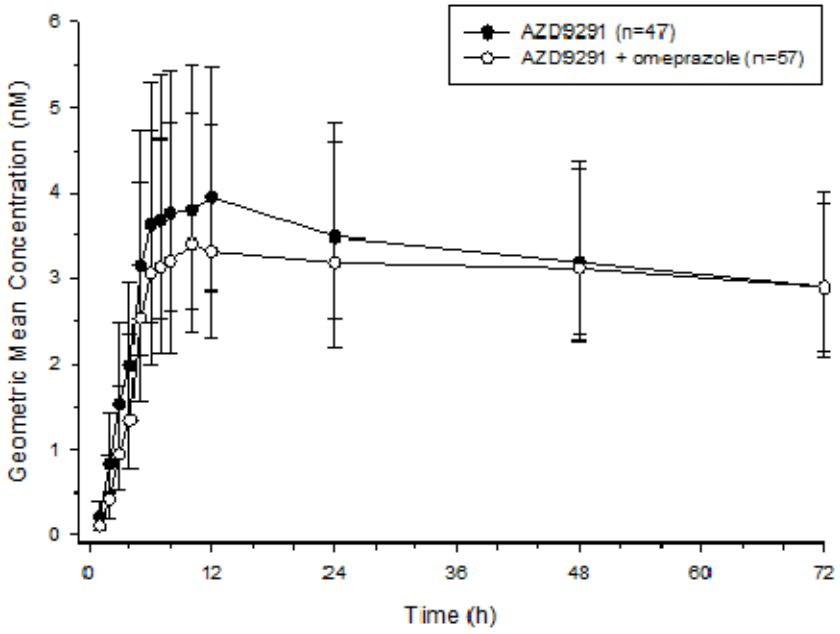
AZD9291 単独投与又はオメプラゾールと併用投与したときの血漿中 AZ7550 濃度推移を図 32 に、AZ7550 の薬物動態パラメータの要約を表 81に、統計解析結果を表 82に示す。

AZD9291 単独投与及びオメプラゾールと併用投与したときの血漿中 AZ7550 濃度は同様に推移した。

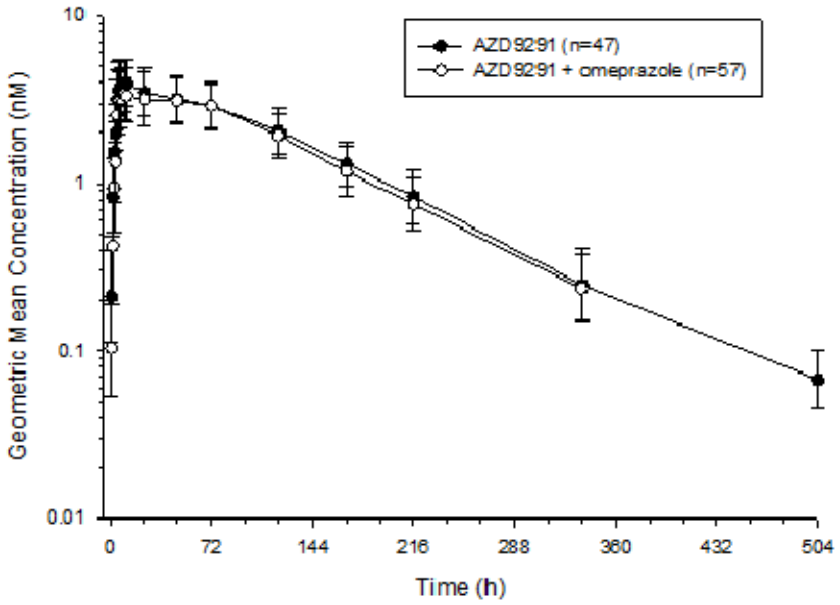
AZD9291 単独投与及びオメプラゾールと併用投与したときの AZ7550 の C_{max} 及び AUC の幾何平均は同程度であった。AZ7550 の t_{max} の中央値は、AZD9291 単独投与及びオメプラゾールと併用投与したときのいずれも 10.00 時間であった。AZ7550 の $t_{½λz}$（算術平均）は、AZD9291 単独投与では約 73 時間、オメプラゾールとの併用投与では約 72 時間であった。AZD9291 の曝露量（C_{max} 及び AUC）に対する AZ7550 の曝露量の算術平均の割合はいずれも 10%未満であり、AZD9291 単独投与及びオメプラゾールと併用投与したときで同程度であった。

AZD9291 単独投与に比べて、オメプラゾールとの併用投与では AZ7550 の C_{max} は約 10%の減少、AUC は約 6%の減少を示したが、C_{max} 及び AUC の最小二乗幾何平均の比の 90% CI は、同等性の基準である 80.00～125.00%の範囲内であった。AZD9291 単独投与と比べて、オメプラゾールと併用投与したときに AZ7550 の t_{max} の中央値は約 1.5 時間遅延し、統計学的に有意であった（有意水準 10%）。なお、AZ7550 の曝露量（C_{max} 及び AUC）について、曝露量超過の中止基準に該当した被験者も含めて解析した副次的解析でも主解析と同様の結果が得られた。

a) 正規表示



b) 片対数表示



幾何平均 ± 幾何標準偏差
AZD9291：AZD9291 80 mg 単回経口投与（投与期 2）
AZD9291 + omeprazole：オメプラゾール 40 mg を 4 日間 1 日 1 回経口投与後、投与 5 日にオメプラゾール 40 mg と AZD9291 80 mg を併用経口投与（投与期 1）

図 32　　AZD9291 単独投与及びオメプラゾールと併用投与したときの血漿中 AZ7550 濃度推移（試験 D5160C00010、薬物動態解析対象集団）

試験 D5160C00010 の治験総括報告書　図 8 から引用

表 81　AZD9291 単独投与及びオメプラゾールと併用投与したときの AZ7550 の薬物動態パラメータ（試験 D5160C00010、薬物動態解析対象集団）

投与方法	統計量	AUC (nM·h)	$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)	C_{max} (nM)	t_{max} (h)	$t_{½λz}$ (h)
AZD9291 単独投与	例数	47	47	47	47	47
（投与期 2）	幾何平均	574.9	231.3	4.402	ND	72.16
	幾何変動係数（%）	27.1	30.6	32.1	ND	18.3
	算術平均	594.4	241.4	4.617	ND	73.32
	標準偏差	151.8	71.01	1.482	ND	13.03
	中央値	603.0	234.0	4.430	10.00	73.14
	最小値	309	100	2.04	5.00	48.5
	最大値	955	445	9.69	71.77	102
オメプラゾール併用投与	例数	53	54	57	57	53
（投与期 1）	幾何平均	536.5	216.5	3.913	ND	71.34
	幾何変動係数（%）	30.0	34.0	35.6	ND	16.7
	算術平均	558.3	227.8	4.145	ND	72.32
	標準偏差	153.0	70.46	1.421	ND	12.22
	中央値	543.0	226.0	3.900	10.00	72.75
	最小値	231	82.1	1.68	5.00	47.0
	最大値	1020	398	7.98	72.42	106

AZD9291 単独投与：AZD9291 80 mg 単回経口投与（投与期 2）
オメプラゾール併用投与：オメプラゾール 40 mg を 4 日間 1 日 1 回経口投与後、投与 5 日にオメプラゾール 40 mg と AZD9291 80 mg を併用経口投与（投与期 1）
ND：算出せず
試験 D5160C00010 の治験総括報告書　表 17 から引用

表 82　AZD9291 単独投与及びオメプラゾールと併用投与したときの AZ7550 の薬物動態パラメータ（統計解析結果）（試験 D5160C00010、薬物動態解析対象集団）

パラメータ	投与方法	例数	最小二乗幾何平均	オメプラゾール併用投与と AZD9291 単独投与との比較	
				比（%）	90% CI
AUC (nM·h)	オメプラゾール併用投与	53	536.5	94.03	(89.92, 98.33)
	AZD9291 単独投与	47	570.6		
C_{max} (nM)	オメプラゾール併用投与	57	3.913	89.70	(83.89, 95.91)
	AZD9291 単独投与	47	4.363		

パラメータ	投与方法	例数	中央値	オメプラゾール併用投与と AZD9291 単独投与との比較		
				差 [a]	90% CI[a]	p 値 [b]
t_{max} (h)	オメプラゾール併用投与	57	10.00	1.50	(0.00, 5.00)	0.0335
	AZD9291 単独投与	47	10.00			

AZD9291 単独投与：AZD9291 80 mg 単回経口投与（投与期 2）
オメプラゾール併用投与：オメプラゾール 40 mg を 4 日間 1 日 1 回経口投与後、投与 5 日にオメプラゾール 40 mg と AZD9291 80 mg を併用経口投与（投与期 1）
a　Hodges-Lehmann 推定量
b　Wilcoxon signed rank 検定
試験 D5160C00010 の治験総括報告書　表 18 から引用

2.7.6.2.5.2.3　安全性の結果

有害事象の要約を表 83に、器官別大分類及び基本語で 2 例以上発現した有害事象を表 84に、重篤な有害事象の一覧を表 85に示す。重篤な有害事象の叙述は試験 D5160C00010 の治験総括報告書 11.4.2 項を参照。

投与期 1 では、有害事象の発現した時期によりオメプラゾール単独投与時又は AZD9291 とオメプラゾールの併用投与時に分けて集計した。投与期 1 全体では 24 例（35.3%）に合計 38 件の有害事象が発現し、オメプラゾール単独投与時には 6 例（8.8%）に 8 件、AZD9291 とオメプラゾールの併用投与時には 22 例（32.4%）に 30 件の有害事象が発現した。投与期 2（AZD9291 単独投与）では、10 例（21.3%）に 19 件の有害事象が発現した。

投与期 1 で頻度の高かった有害事象は頭痛 5 例（7.4%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 4 例（5.9%）であり、いずれも AZD9291 とオメプラゾールの併用投与時に発現した。投与期 1 に 2 例以上に発現した他の有害事象は失神寸前の状態（オメプラゾール単独投与時）、トランスアミナーゼ上昇（AZD9291 とオメプラゾールの併用投与時）、疲労（AZD9291 とオメプラゾールの併用投与時）であり、各 2 例（2.9%）に発現した。投与期 2（AZD9291 単独投与）で頻度の高かった有害事象は筋肉痛、頚部痛、血中クレアチンホスホキナーゼ増加であり、各 2 例（4.3%）に発現した。

投与期全体で、治験薬（AZD9291）との因果関係が否定できないと判断された有害事象が 2 例（2.9%）に発現した（頭痛及び疲労の各 1 例）。これらは AZD9291 とオメプラゾールの併用投与時に発現し、いずれも軽度であった。

投与期全体で、重度の有害事象が 3 例（4.4%）に発現したが、いずれも血中クレアチンホスホキナーゼ増加であり、治療せずに回復し、治験薬との因果関係は否定された。

本試験では、死亡例はなかった。

重篤な有害事象は、3 例（4.4%）に合計 4 件の中等度の有害事象が投与期 1 に発現し（トランスアミナーゼ上昇 2 件、胆石症 1 件、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1 件）、3 例とも試験を中止したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。トランスアミナーゼ上昇及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加は、おそらく激しい運動に起因するものであると考えられた。

AZD9291 の投与中止に至った有害事象は重篤な有害事象を発現した 3 例のみであり、ほかに治験薬（AZD9291 又はオメプラゾール）の投与中止に至った有害事象はなかった。

本試験では、血液学検査、尿検査、バイタルサイン、心電図検査、身体所見に臨床的に重要な異常所見や変動は認められなかった。

本試験では、血液生化学検査に関連するものとして、重篤な有害事象（中等度、因果関係は否定）が 3 例（4.4%）に発現し、重度の有害事象（治療せずに回復、因果関係は否定）が 3 例（4.4%）に発現し、個々の被験者に異常値はみられたものの、全般的に平均値において臨床的に重要な値や変動は認められなかった。

表 83　有害事象の要約（試験 D5160C00010、安全性解析対象集団）

有害事象の分類	例数（%）[a]			
	投与期 1			投与期 2
	オメプラゾール単独投与時（68 例）	AZD9291 とオメプラゾールの併用投与時（68 例）	投与期 1 の合計（68 例）	AZD9291 単独投与（47 例）
有害事象	6 (8.8)	22 (32.4)	24 (35.3)	10 (21.3)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象 [b]	0	2 (2.9)	2 (2.9)	0
AZD9291 との因果関係が否定できない有害事象 [b]	0	2 (2.9)	2 (2.9)	0
重度の有害事象	0	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (4.3)
治験薬との因果関係が否定できない重度の有害事象 [b]	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象（死亡を含む）	1 (1.5)	2 (2.9)	3 (4.4)	0
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（死亡を含む）[b]	0	0	0	0
AZD9291 の投与中止に至った重篤な有害事象	1 (1.5)	2 (2.9)	3 (4.4)	0
治験薬との因果関係が否定できない AZD9291 の投与中止に至った重篤な有害事象 [b]	0	0	0	0
AZD9291 の投与中止に至った有害事象	1 (1.5)	2 (2.9)	3 (4.4)	0
治験薬との因果関係が否定できない AZD9291 の投与中止に至った有害事象 [b]	0	0	0	0

a　同一分類の有害事象を複数回発現した被験者は 1 回のみ集計した。複数の分類の有害事象を発現した被験者は各分類につき 1 回として集計した。投与期 1 では、オメプラゾール単独投与時、AZD9291 とオメプラゾールの併用投与時のそれぞれに 1 回ずつ集計された場合でも投与期 1 の合計では 1 回のみ集計した。

b　併用投与では治験担当医師による判断及びプログラムでの判定を用いた。

オメプラゾール単独投与時：投与期 1 のオメプラゾール投与開始後かつ AZD9291 投与前に有害事象が発現した場合

AZD9291 とオメプラゾールの併用投与時：投与期 1 の AZD9291 とオメプラゾールの併用投与後かつ投与期 2 の AZD9291 投与前に有害事象が発現した場合

AZD9291 単独投与：投与期 2 の AZD9291 投与開始後に有害事象が発現した場合
試験 D5160C00010 の治験総括報告書　表 20 から引用

表 84　　器官別大分類及び基本語で 2 例以上発現した有害事象（試験 D5160C00010、安全性解析対象集団）

器官別大分類/基本語	例数（%）			
	投与期 1			投与期 2
	オメプラゾール単独投与時（68 例）	AZD9291 とオメプラゾールの併用投与時（68 例）	投与期 1 の合計（68 例）	AZD9291 単独投与（47 例）
有害事象発現例数	6 (8.8)	22 (32.4)	24 (35.3)	10 (21.3)
神経系障害	2 (2.9)	6 (8.8)	7 (10.3)	2 (4.3)
頭痛	0	5 (7.4)	5 (7.4)	0
失神寸前の状態	2 (2.9)	0	2 (2.9)	1 (2.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (2.9)	2 (2.9)	5 (10.6)
筋肉痛	0	0	0	2 (4.3)
頚部痛	0	0	0	2 (4.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	3 (4.4)	3 (4.4)	1 (2.1)
疲労	0	2 (2.9)	2 (2.9)	0
臨床検査	0	4 (5.9)	4 (5.9)	2 (4.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	4 (5.9)	4 (5.9)	2 (4.3)
トランスアミナーゼ上昇	0	2 (2.9)	2 (2.9)	0

投与期 1 では、オメプラゾール単独投与時、AZD9291 とオメプラゾールの併用投与時のそれぞれに 1 回ずつ集計された場合でも投与期 1 の合計では 1 回のみ集計した。

同一被験者が同一器官別大分類で複数の基本語に集計されることがある。

オメプラゾール単独投与時：投与期 1 のオメプラゾール投与開始後かつ AZD9291 投与前に有害事象が発現した場合

AZD9291 とオメプラゾールの併用投与時：投与期 1 の AZD9291 とオメプラゾールの併用投与後かつ投与期 2 の AZD9291 投与前に有害事象が発現した場合

AZD9291 単独投与：投与期 2 の AZD9291 投与開始後に有害事象が発現した場合

MedDRA/J version 17.1

試験 D5160C00010 の治験総括報告書　表 21 から引用

表 85　　重篤な有害事象の一覧（試験 D5160C00010、安全性解析対象集団）

被験者番号 性別/ 年齢 [a]	治験担当医師の報告用語	有害事象（基本語）	投与開始から有害事象発現までの期間（日）	有害事象発現時の総投与量 AZD9291/オメプラゾール	最終投与日から有害事象発現までの期間（日）	投与開始から有害事象が重篤になるまでの期間（日）	重症度	転帰/治療	処置 AZD9291/オメプラゾール	治験薬と有害事象の因果関係 [b] AZD9291/オメプラゾール
[redacted] 男性/ 2[redacted]歳	Lab results abnormal for ALT and AST	トランスアミナーゼ上昇	19	80 mg / 200 mg	15	19	中等度	回復/なし	投与中止/NA	否定できる/否定できる
[redacted] 男性/ 4[redacted]歳	Abnormal ALT and AST results	胆石症	5	NA / 160 mg	1	5	中等度	未回復/なし	投与中止/NA	否定できる/否定できる
[redacted] 男性/ 4[redacted]歳	Elevated CK	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	12	80 mg / 200 mg	8	12	中等度	回復/なし	投与中止/NA	否定できる/否定できる
	Abnormal liver function tests (Lab)	トランスアミナーゼ上昇	12	80 mg / 200 mg	8	12	中等度	回復/なし	投与中止/NA	否定できる/否定できる

NA：該当せず

a　登録時の年齢

b　治験担当医師の判断

MedDRA/J version 17.1

試験 D5160C00010 の治験総括報告書　表 22 から引用

2.7.6.2.5.2.4 結論

本試験では、健康男性被験者に AZD9291 を 80 mg の用量で単独単回経口投与したとき及びオメプラゾールと併用投与したときの AZD9291 及び代謝物（AZ5104 及び AZ7550）の体内動態を検討することにより、AZD9291 の体内動態に対するオメプラゾール（プロトンポンプ阻害薬）の影響を評価した。本試験で以下の結論が得られた。

AZD9291 単独投与と比べて、オメプラゾールとの併用投与による AZD9291 の曝露量（C_{max} 及び AUC）に対する影響は認められなかった。C_{max} 及び AUC の最小二乗幾何平均の比の 90% CI は、同等性の基準である 80.00～125.00%の範囲内であった。

AZD9291 単独投与と比べて、オメプラゾールとの併用投与による AZ5104 及び AZ7550 の曝露量（C_{max} 及び AUC）に対する影響は認められなかった。C_{max} 及び AUC の最小二乗幾何平均の比の 90% CI は、同等性の基準である 80.00～125.00%の範囲内であった。

AZD9291 単独投与と比べて、オメプラゾールとの併用投与による AZD9291 の t_{max} の中央値に対する影響は認められなかった。

AZD9291 単独投与と比べて、オメプラゾールと併用投与したときに AZ5104 及び AZ7550 の t_{max} の中央値は約 1.5 時間遅延した。

健康男性被験者に AZD9291 錠 80 mg を単独経口投与したとき及びオメプラゾールカプセル 40 mg と併用経口投与したときの忍容性は良好であり、特に安全性に関する懸念は認められなかった。

本試験の結果から、胃内 pH を変化させる薬物との併用時や医学的状態の時に AZD9291 の用量調節は必要ないことが示唆された。

2.7.6.2.6 [^{14}C]-AZD9291 を投与したときの薬物動態［海外試験］（試験 D5160C00011）

2.7.6.2.6.1 試験方法

試験方法の概略を表 86に示す。

表 86 試験方法の概略（試験 D5160C00011）

項目	内容
治験の標題	健康男性被験者に[^{14}C]-AZD9291 を経口投与したときの第 I 相、単施設、非無作為化、非盲検、薬物動態、マスバランス試験
治験の目的	主要目的： 健康男性被験者での[^{14}C]-AZD9291 の消失速度及び消失経路を、放射能又は AZD9291 及びその代謝物（AZ5104 及び AZ7550）の全血中、血漿中、尿中及び糞便中濃度を測定し、更に、経口投与後の放射能の尿中及び糞便中排泄率を算出することにより検討する。 副次的目的： • AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の血漿中及び尿中の薬物動態パラメータ、並びに全血中及び血漿中の放射能の薬物動態パラメータを求める。 • 血漿中放射能濃度と全血中放射能濃度とを比較する。 安全性目的： 健康男性被験者に AZD9291 を単回投与したときの安全性及び忍容性に関する追加情報を得る。
治験デザイン	単施設、非無作為化、非盲検（図 33参照）
対象	年齢 30 歳以上 65 歳以下、body mass index（BMI）19 kg/m^2 以上 32 kg/m^2 以下、体重 50 kg 以上 100 kg 以下、クレアチニンクリアランス（Cockcroft Gault 式）50 mL/min 以上、毎日規則的な排便のある健康男性被験者
目標症例数	8 例
使用薬剤	AZD9291：1 μCi の放射能を含む[^{14}C]-AZD9291 経口溶液 20 mg（フリー体として）（[^{14}C]で放射標識した AZD9291 と放射標識していない AZD9291 を混合して調整したもの） 緩衝液：0.01 M クエン酸緩衝液（pH 3.5）
用法・用量	1 μCi（0.037 MBq）の放射能を含む[^{14}C]-AZD9291 溶液 20 mg（フリー体として）を単回経口投与した。最初に 100 mL の溶液を服用し、次いで 50 mL の純水で容器をすすいで服用することを 2 回行った。服用した液量は合計で 240 mL になるようにした。投与 10 時間前から投与 4 時間後までは絶食とし、投与 1 時間前から投与 1 時間後までは治験薬投与時以外の水の飲用を禁止した。
試験期間	スクリーニング、投与、追跡調査を含め約 16 週間

表 86　試験方法の概略（試験 D5160C00011）

項目	内容
評価項目	主要評価項目： [^{14}C] -AZD9291 を経口投与したときの放射能の尿糞便中の排泄量及び排泄率 副次評価項目： • 血漿中及び全血中の放射能濃度、並びにこれらから求めた AUC、$AUC_{(0-t)}$、$AUC_{(0-72)}$、$AUC_{(0-24)}$、C_{max}、t_{max}、t_{lag}、$t_{1/2\lambda z}$、λ_z、CL/F 及び V_z/F • 血漿中放射能に対する全血中放射能の濃度比、AUC 比及び C_{max} 比 • 赤血球への放射能分布の推定 • 放射能に対する AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の血漿中濃度比、AUC 比及び C_{max} 比 • 血漿中 AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 濃度、並びにこれらから求めた AUC、$AUC_{(0-t)}$、$AUC_{(0-72)}$、$AUC_{(0-24)}$、C_{max}、t_{max}、t_{lag}、$t_{1/2\lambda z}$、λ_z、CL/F（AZD9291 のみ）及び V_z/F（AZD9291 のみ） • AZD9291 に対する AZ5104 及び AZ7550 の AUC 比及び C_{max} 比 • 放射能の A_e 及び f_e 並びに AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の A_e、f_e 及び CL_R 安全性評価項目： 有害事象、バイタルサイン、身体所見、眼科検査、心電図、臨床検査
解析方法	薬物動態の解析は、薬物動態解析対象集団に基づく（[^{14}C]-AZD9291 の投与を受け、投与後に 1 回以上の薬物動態パラメータ算出のための測定値が得られ、薬物動態に影響を及ぼすような重要なプロトコル不遵守や事象がない被験者）。安全性の解析は、安全性解析対象集団に基づく（[^{14}C]-AZD9291 の投与を受けた被験者）。 探索的な試験であるため、正式な統計学的仮説検定等は実施しなかった。解析は記述的に行い、一覧表、グラフ、要約統計量等を示した。
治験実施施設	英国 1 施設
治験期間	2014 年 5 月 21 日～2014 年 8 月 29 日

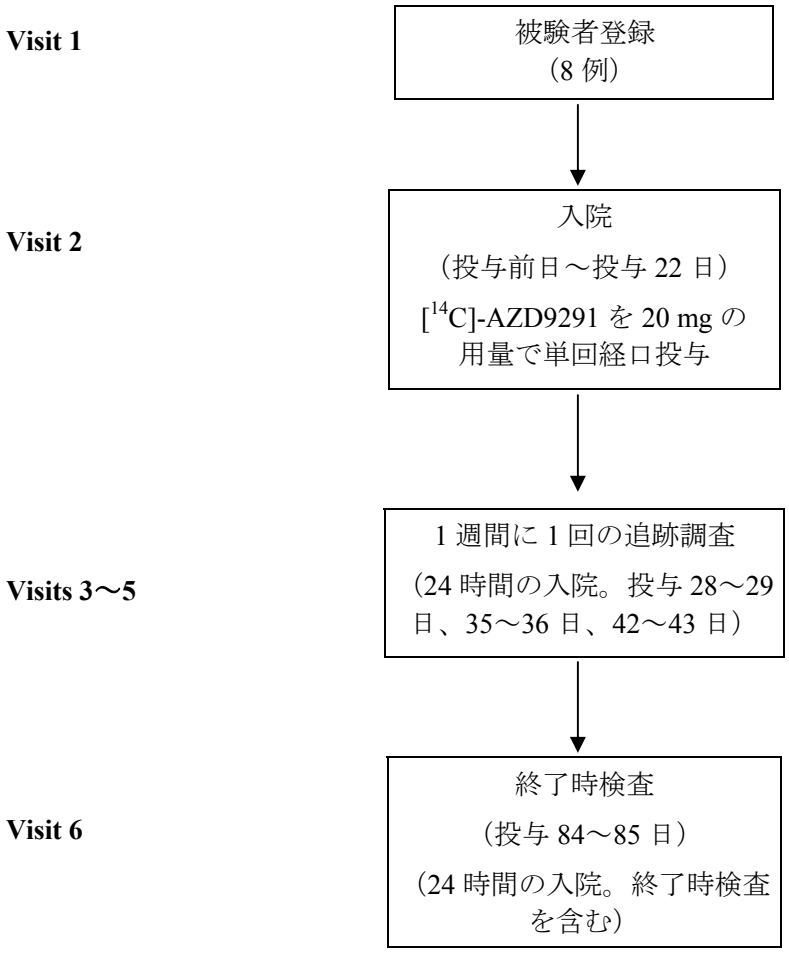


図 33　　試験のフローチャート

試験 D5160C00011 の治験総括報告書　図 1 から引用

2.7.6.2.6.2　試験成績

2.7.6.2.6.2.1　　被験者の内訳及び人口統計学的特性

被験者の内訳を表 87に示す。

全例（8 例）が治験薬の投与を受けた。全例が投与完了し、試験を完了した。

表 87　被験者の内訳（試験 D5160C00011）

	例数（%） AZD9291 投与例 [a] （8 例）
投与例	8 (100.0)
非投与例	0 (0.0)
投与完了例	8 (100.0)
投与中止例	0 (0.0)
試験完了例	8 (100.0)
試験中止例	0 (0.0)

%は投与例に対する割合
a　1 μCi（0.037 MBq）の放射能を含む[^{14}C]-AZD9291 溶液 20 mg（フリー体として）を単回経口投与した。
試験 D5160C00011 の治験総括報告書　表 6 から引用

被験者の人口統計学的特性を表 88に示す。

被験者の年齢は平均 42 歳（範囲：30～65 歳）であった。黒人/アフリカ系アメリカ人は 3 例（37.5%）、白人は 5 例（62.5%）であった。BMI は平均 26.88 kg/m^2（範囲：21.00～30.00 kg/m^2）、体重は平均 85.0 kg（範囲：71.0～97.0 kg）であった。

表 88　被験者の人口統計学的特性（試験 D5160C00011）

人口統計学的特性		AZD9291 投与例 [a] （8 例）
性別 例数（%）	男性	8　(100.0)
年齢（歳）	平均（標準偏差） 範囲	42　(13) 30～65
人種 例数（%）	黒人/アフリカ系アメリカ人 白人	3　(37.5) 5　(62.5)
身長（cm）	平均（標準偏差） 範囲	178.0　(8.5) 170.0～192.0
体重（kg）	平均（標準偏差） 範囲	85.0　(10.1) 71.0～97.0
BMI（kg/m²）	平均（標準偏差） 範囲	26.88　(2.90) 21.00～30.00

a　1 μCi（0.037 MBq）の放射能を含む[^{14}C]-AZD9291 溶液 20 mg（フリー体として）を単回経口投与した。
試験 D5160C00011 の治験総括報告書　表 7 及び表 8 から引用

2.7.6.2.6.2.2 薬物動態の結果

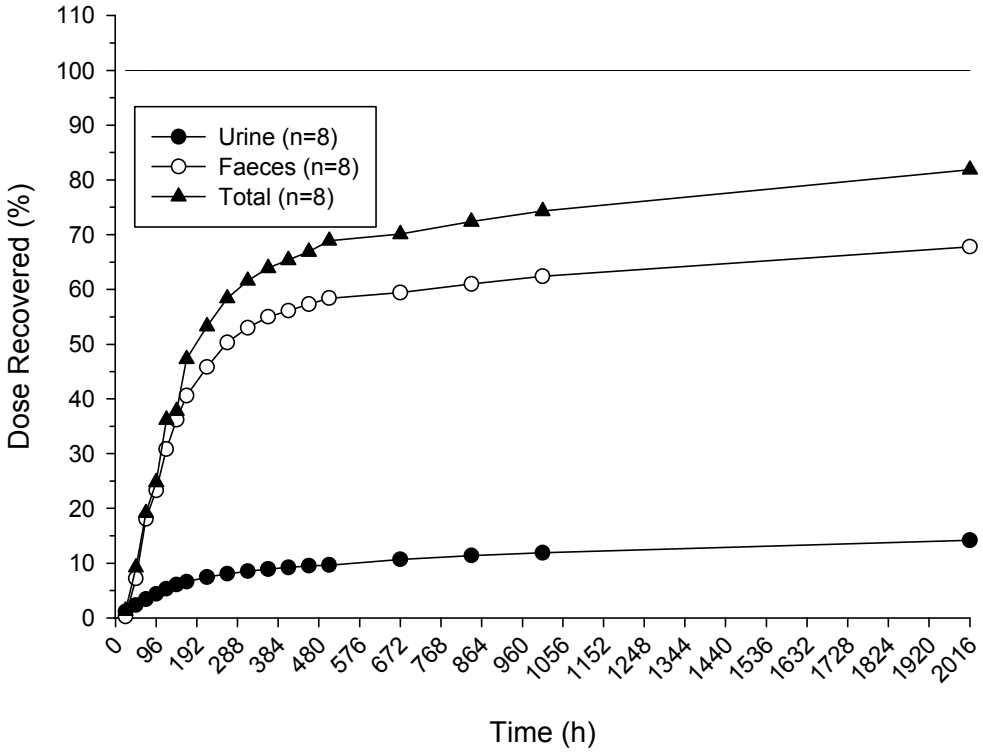
2.7.6.2.6.2.2.1 放射能の尿及び糞便中排泄率

放射能の尿及び糞便中への排泄量及び投与量に対する累積排泄率を表 89に、累積排泄率の経時的推移を図 34に示す。

尿糞便の採取終了時点（投与後 2016 時間）における尿糞便からの放射能の総排泄率は 81.9%（平均、範囲：77.2～89.8%）であり、投与量の約 70%（平均）が投与後 504 時間までに排泄された。投与後 72 時間での総排泄率は低く、約 19%（平均）であった。このことから、AZD9291 の吸収は良好であり、放射能が糞便から長時間排泄されているのは、AZD9291 の吸収に起因するものでなく、AZD9291 の排泄が持続するためと推察された。

投与後 2016 時間での尿からの放射能の総排泄率は 14.2%（平均、範囲：10.5～17.1%）であり、糞便からの放射能の総排泄率は 67.8%（平均、範囲：62.9～74.4%）であった。このことから、AZD9291 及びその代謝物の主要排泄経路は糞便中であることが示された。

糞便中排泄量は予め治験実施計画書に定めた方法で算出した。すなわち、投与後 504 時間までの入院期間中は規定した各採取期間での排泄量の和を求め、退院後は投与後 2016 時間までに 24 時間畜便を 4 回行い、排泄率 - 時間曲線下面積（area under the rate curve：AURC）法を用いて糞便中排泄量を算出した。一方、尿中排泄量については、4 例の被験者の尿サンプルを誤って混交（コンタミネーション）したため（被験者番号 [redacted]及び [redacted] の投与後 24～48 時間の検体、並びに被験者番号 [redacted] 及び [redacted] の投与後 480～504 時間の検体）、事前に規定した方法では尿中排泄量を算出できなかった。このため、上記サンプルのデータを除外した上で、全期間を通じて AURC 法を用いることにより尿中排泄量を算出した。



被験者番号 [redacted] 及び [redacted] の投与後 48 時間、並びに被験者番号 [redacted] 及び [redacted] の投与後 504 時間のデータは、尿サンプルのコンタミネーションがあったため除外した。

図 34　[^{14}C]-AZD9291 を 20 mg の用量で単回経口投与したときの放射能の累積尿糞便中排泄率（試験 D5160C00011）

試験 D5160C00011 の治験総括報告書　図 2 から引用

表 89 [^{14}C]-AZD9291 を 20 mg の用量で単回経口投与したときの放射能の累積尿糞便中排泄量及び排泄率（試験 D5160C00011）

	尿中		糞便中		合計	
	排泄量 (nmolEq)	排泄率 (%)[b]	排泄量 (nmolEq)	排泄率 (%)[b]	排泄量 (nmolEq)	排泄率 (%)[b]
入院期間終了時（投与後 504 時間）[a]						
例数	6	6	8	8	6	6
平均	3870	9.67	23400	58.4	27600	68.9
標準偏差	704	1.75	1690	4.18	1440	3.54
中央値	4090	10.2	24000	59.8	27800	69.4
最小値	2840	7.09	20300	50.8	25800	64.5
最大値	4700	11.7	25200	63.0	29300	73.3
試験終了時（投与後 2016 時間）						
例数	8	8	8	8	8	8
平均	5670	14.2	27200	67.8	32800	81.9
標準偏差	839	2.08	1740	4.35	1780	4.41
中央値	5760	14.4	26900	67.0	32100	80.0
最小値	4190	10.5	25200	62.9	30900	77.2
最大値	6860	17.1	29800	74.4	36000	89.8

a 被験者番号 [redacted] 及び [redacted] の投与後 480～504 時間の尿サンプルのコンタミネーションがあったため、当該サンプルのデータを除外して AURC（area under the rate curve）法を用いて算出した。被験者番号 [redacted] 及び [redacted] のデータは入院期間終了時（投与後 504 時間）の尿中排泄量及び排泄率、並びに合計排泄量及び排泄率の算出から除外した。
b [^{14}C]-AZD9291 20 mg = 40031 nmolEq

試験 D5160C00011 の治験総括報告書 表 9 から引用

2.7.6.2.6.2.2.2 AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の血漿中濃度並びに血漿中及び全血中放射能濃度

AZD9291 及び放射能の血漿中濃度推移を図 35に、血漿中及び全血中の放射能濃度推移を図 36に示す。また、血漿中 AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 濃度から算出した薬物動態パラメータ並びに血漿中及び全血中の放射能濃度から算出した薬物動態パラメータを併せて表 90に示す。

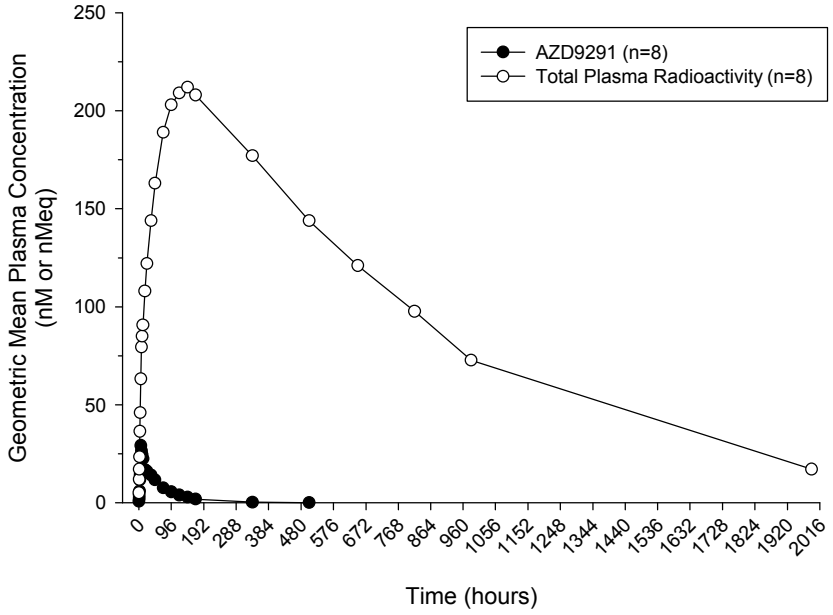
[^{14}C]-AZD9291 を 20 mg の用量で単回経口投与したとき、AZD9291 の t_{max} の中央値は 6.00 時間（範囲：6.00～8.12 時間）であった。AZ5104 の t_{max} の中央値は AZD9291 と同程度で 6.00 時間（範囲：6.00～36.00 時間）であったが、AZ7550 の t_{max} の中央値は 36.00 時間（範囲：6.00～48.00 時間）であった。血漿中放射能濃度の t_{max} の中央値は 144.00 時間（範囲：96.00～168.00 時間）であり、全血中放射能濃度の t_{max} の中央値は 132.02 時間（範囲：96.00～168.07 時間）であった。

AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の AUC は血漿中放射能濃度から算出した AUC のそれぞれ 0.83%、0.08%及び 0.07%（幾何平均）であった。血漿中放射能濃度の AUC に対する全血中放射能濃度の AUC の比（幾何平均）は 0.917 であり、1 に近いことから、AZD9291 及びその代謝物は全血中及び血漿中にほぼ等しく分配されていると考えられた。

血漿中 AZD9291 の $t_{1/2\lambda z}$ は平均で 61.2 時間であり、血漿中放射能の $t_{1/2\lambda z}$ は平均で 474 時間、全血中放射能の $t_{1/2\lambda z}$ は平均で 562 時間であった。AZD9291 の CL/F 及び V_z/F はそれぞれ平均で 26.7 L/h 及び 2260 L であり、血漿中放射能の CL/F 及び V_z/F はそれぞれ平均で 0.213 L/h 及び 146 L であった。

[^{14}C]-AZD9291 を 20 mg の用量で単回経口投与したとき、AZD9291 の曝露量（AUC 及び C_{max}）に対する AZ5104 及び AZ7550 の曝露量（AUC 及び C_{max}）の比（幾何平均）はいずれも 10%未満であった。

正規表示



片対数表示

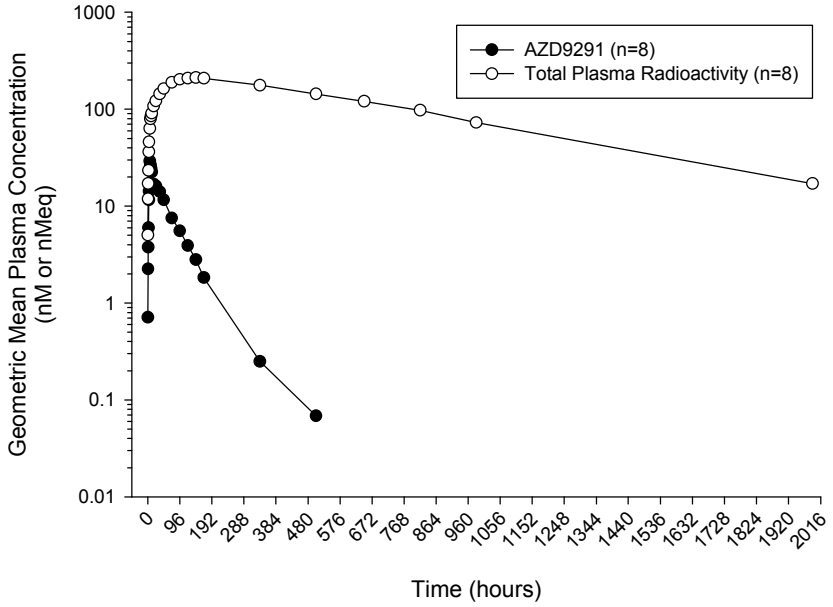
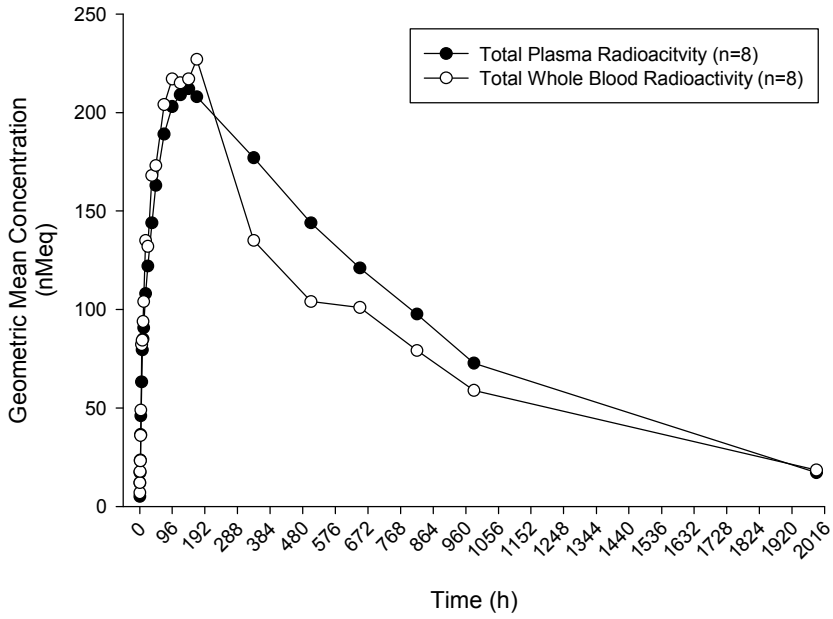


図 35　[^{14}C]-AZD9291 を 20 mg の用量で単回経口投与したときの AZD9291 及び放射能の血漿中濃度推移（試験 D5160C00011）

試験 D5160C00011 の治験総括報告書　図 3 から引用

正規表示



片対数表示

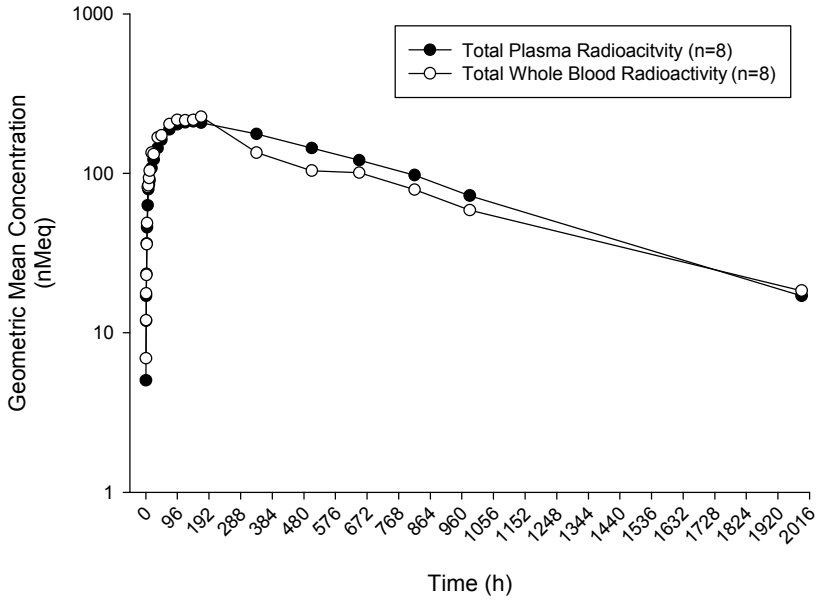


図 36　[^{14}C]-AZD9291 を 20 mg の用量で単回経口投与したときの血漿中及び全血中の放射能濃度推移（試験 D5160C00011）

試験 D5160C00011 の治験総括報告書　図 4 から引用

表 90　　血漿中 AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 濃度から算出した薬物動態パラメータ並びに血漿中及び全血中の放射能濃度から算出した薬物動態パラメータ（試験 D5160C00011）

パラメータ		AZD9291 （8 例）	AZ5104 （8 例）	AZ7550 （8 例）	血漿中[^{14}C] （8 例）	全血中[^{14}C] （8 例）
AUC [a] (nM·h)	幾何平均 （幾何変動係数%） （範囲）	1590 (36.2) (803, 2490)	143 (29.6) (106, 242) (n=7)	132 (19.9) (92.5, 170) (n=7)	190000 (17.7) (153000, 242000) (n=7)	174000 (12.8) (143000, 219000) (n=7)
$AUC_{(0\text{-}72)}$ [a] (nM·h)	幾何平均 （範囲）	1010 (632, 1490)	72.1 (53.8, 108)	50.9 (40.9, 64.0)	9670 (8060, 12200)	10700 (8240, 13200)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ [a] (nM·h)	幾何平均 （範囲）	1580 (799, 2480)	125 (93.6, 234)	113 (72.3, 153)	178000 (146000, 227000)	158000 (135000, 206000)
C_{max} [a] (nM)	幾何平均 （幾何変動係数%） （範囲）	29.9 (21.5) (22.3, 38.5)	1.41 (27.3) (0.918, 2.09)	0.957 (17.2) (0.804, 1.34)	217 (15.8) (189, 280)	260 (19.5) (187, 330)
t_{max} (h)	中央値 （範囲）	6.00 (6.00, 8.12)	6.00 (6.00, 36.00)	36.00 (6.00, 48.00)	144.00 (96.00, 168.00)	132.02 (96.00, 168.07)
t_{lag} (h)	中央値 （範囲）	0.00 (0.00, 0.00)	0.510 (0.500, 1.00)	0.760 (0.00, 1.50)	0.00 (0.00, 0.00)	0.250 (0.00, 0.500)
$t_{1/2\lambda z}$ (h)	算術平均 （範囲）	61.2 (48.2, 77.5)	55.2 (41.3, 77.0)	82.0 (60.2, 100)	474 (415, 537)	562 (477, 685)
CL/F (L/h)	算術平均 （範囲）	26.7 (16.1, 49.9)	NA	NA	0.213 (0.165, 0.262) (n=7)	0.231 (0.183, 0.280) (n=7)
V_z/F (L)	算術平均 （範囲）	2260 (1630, 3600)	NA	NA	146 (117, 168) (n=7)	191 (128, 230) (n=7)
MRAUC	幾何平均 （範囲）	NA	0.0909 (0.0566, 0.180) (n=7)	0.0848 (0.0635, 0.162) (n=7)	NA	NA

表 90　　血漿中 AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 濃度から算出した薬物動態パラメータ並びに血漿中及び全血中の放射能濃度から算出した薬物動態パラメータ（試験 D5160C00011）

パラメータ		AZD9291 （8 例）	AZ5104 （8 例）	AZ7550 （8 例）	血漿中[^{14}C] （8 例）	全血中[^{14}C] （8 例）
MRC_{max}	幾何平均 （範囲）	NA	0.0471 (0.0346, 0.0937)	0.0319 (0.0232, 0.0502)	NA	NA
RAUC	幾何平均 （範囲）	0.00826 (0.00429, 0.0163) (n=7)	0.000751 (0.000508, 0.00158) (n=7)	0.000698 (0.000566, 0.00103) (n=6)	NA	0.917 (0.809, 1.06) (n=7)

NA：該当せず

MRAUC：未変化体（AZD9291）の AUC に対する代謝物（AZ5104 又は AZ7550）の AUC の比

MRC_{max}：未変化体（AZD9291）の C_{max} に対する代謝物（AZ5104 又は AZ7550）の C_{max} の比

RAUC：血漿中濃度に基づき算出した、放射能の AUC に対する AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の AUC の比又は血漿中放射能濃度の AUC に対する全血中放射能濃度の AUC の比

a　　放射能の AUC の単位は nMEq·h、放射能の C_{max} の単位は nMEq

被験者番号 [redacted] については、最後の 2 回の来院がなかったために投与後 984～1992 時間のサンプルが得られず、これは血漿中及び全血中の放射能の AUC の外挿に大きな影響を及ぼすことから、血漿中及び全血中の放射能の AUC、$AUC_{(0-t)}$、CL/F 及び V_z/F の算出から除外した。

試験 D5160C00011 の治験総括報告書　表 10 から引用

2.7.6.2.6.2.2.3 尿中 AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 濃度から算出した薬物動態パラメータ

AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の腎クリアランスを表 91に、尿中累積排泄率を表 92に示す。

AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の腎クリアランスは小さく、それぞれ 0.235 L/h、1.37 L/h、1.77 L/h であった。[^{14}C]-AZD9291 を 20 mg（フリー体として）の用量で投与したとき、投与量の約 1.7%が AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 として尿中に排泄された。

表 91 AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の腎クリアランス（試験 D5160C00011）

	腎クリアランス (L/h)		
	AZD9291	AZ5104	AZ7550
例数	6	6	5
平均	0.235	1.37	1.77
標準偏差	0.116	0.596	0.781
中央値	0.218	1.09	1.48
最小値	0.134	0.907	0.889
最大値	0.450	2.41	2.87

被験者番号 [redacted] 及び [redacted]については、投与後 24～48 時間の尿サンプルのコンタミネーションがあったため、AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 のいずれも腎クリアランスは算出できなかった。被験者番号 [redacted]については、投与後 480～504 時間の尿サンプルのコンタミネーションがあったため、AZ7550 の腎クリアランスは算出できなかった。

試験 D5160C00011 の治験総括報告書　表 11 から引用

表 92 AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の尿中累積排泄率（試験 D5160C00011）

	尿中累積排泄率（%）		
	AZD9291	AZ5104	AZ7550
例数	6	6	5
平均	0.823	0.416	0.460
標準偏差	0.332	0.214	0.189
中央値	0.801	0.369	0.524
最小値	0.492	0.230	0.264
最大値	1.42	0.801	0.695

被験者番号 [redacted]及び [redacted] については、投与後 24～48 時間の尿サンプルのコンタミネーションがあったため、AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 のいずれも尿中排泄率は算出できなかった。被験者番号 [redacted] については、投与後 480～504 時間の尿サンプルのコンタミネーションがあったため、AZ7550 の尿中排泄率は算出できなかった。

試験 D5160C00011 の治験総括報告書　表 12 から引用

2.7.6.2.6.2.3 安全性の結果

本試験では、死亡、重篤な有害事象、有害事象による投与中止はなかった。

有害事象の発現例数を表 93に示す。

8 例中 7 例（87.5%）に 1 件以上の有害事象が発現した。頻度の高かった有害事象（器官別大分類）は胃腸障害であり、3 例（37.5%）に発現した。頻度の高かった有害事象（基本語）は頭痛であり、2 例（25.0%）に発現した。ほとんどの有害事象は治験薬との因果関係が否定された。同一被験者に発現した有害事象（便秘及び視力障害）が治験薬との因果関係が否定できないと判断されたが、視力障害は投与 7 日後にテレビ視聴中に発現した 10 分間の霧視として報告されたものであり、検査で異常は認められなかった。全ての有害事象は軽度であり、ラクツロースが投与された便秘を除き、その他の全ての有害事象は治療せずに回復した。

臨床検査、尿検査及びバイタルサインに変動がみられたが、平均値及び中央値に一定の傾向は認められなかった。

好中球数が 1.5×10^{9}/L 未満となった被験者は 2 例であった。

アラニンアミノトランスフェラーゼが基準値上限の 3 倍以上、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが基準値上限の 3 倍以上、総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上となった被験者はいなかった。

12 誘導心電図でいくつかの異常、身体所見で 3 例の異常、眼科検査でスクリーニング時に 1 例の異常が認められたが、いずれも臨床的に重要でないと判断された。

表 93　有害事象の発現例数（試験 D5160C00011、安全性解析対象集団）

器官別大分類/基本語	例数（%）
	AZD9291 投与例 [a]（8 例）
有害事象発現例数	7 (87.5)
眼障害	2 (25.0)
眼精疲労	1 (12.5)
視力障害	1 (12.5)
胃腸障害	3 (37.5)
上腹部痛	1 (12.5)
便秘	1 (12.5)
悪心	1 (12.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (12.5)
非心臓性胸痛	1 (12.5)
感染症および寄生虫症	1 (12.5)
中耳炎	1 (12.5)
傷害、中毒および処置合併症	1 (12.5)
裂傷	1 (12.5)
筋骨格系および結合組織障害	1 (12.5)
背部痛	1 (12.5)
神経系障害	2 (25.0)
頭痛	2 (25.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (12.5)
口腔咽頭痛	1 (12.5)
血管障害	1 (12.5)
ほてり	1 (12.5)

MedDRA/J version 17.1
a　1 μCi（0.037 MBq）の放射能を含む[^{14}C]-AZD9291 溶液 20 mg（フリー体として）を単回経口投与した。
試験 D5160C00011 の治験総括報告書　表 14 から引用

2.7.6.2.6.2.4　結論

本試験では、健康男性被験者に[^{14}C]-AZD9291 を 20 mg の用量（フリー体として、1 μCi［0.037 MBq］の放射能を含む）で単回経口投与したときの消失速度及び消失経路を検討した。本試験で以下の結論が得られた。

尿糞便の採取終了時点（投与後 2016 時間）における尿糞便からの放射能の総排泄率は 81.9%（平均、範囲：77.2～89.8%）であった。

投与後 2016 時間での尿からの放射能の総排泄率は 14.2%（平均、範囲：10.5～17.1%）であり、糞便からの放射能の総排泄率は 67.8%（平均、範囲：62.9～74.4%）であった。このことから、AZD9291 及びその代謝物の主要排泄経路は糞便中であることが示された。

投与後 72 時間での放射能の総排泄率は低かったことから、AZD9291 の吸収は良好であることが示された。

AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の AUC は血漿中放射能濃度から算出した AUC のそれぞれ 0.83%、0.08%及び 0.07%（幾何平均）であった。

血漿中 AZD9291 の $t_{1/2\lambda z}$ は平均で 61.2 時間であり、血漿中放射能の $t_{1/2\lambda z}$ は平均で 474 時間であった。

血漿中放射能濃度の AUC に対する全血中放射能濃度の AUC の比（幾何平均）は 0.917 であり、1 に近いことから、AZD9291 及びその代謝物は全血中及び血漿中にほぼ等しく分配されていると考えられた。

AZD9291 及びその代謝物の腎クリアランスは小さく、投与量の約 1.7%が AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 として尿中に排泄された。

AZD9291 の曝露量（AUC 及び C_{max}）に対する AZ5104 及び AZ7550 の曝露量（AUC 及び C_{max}）の比（幾何平均）はいずれも 10%未満であった。

本試験で、健康男性被験者に[^{14}C]-AZD9291 を 20 mg の用量（フリー体として、1 μCi［0.037 MBq］の放射能を含む）で単回経口投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.2.7 非小細胞肺癌患者を対象とした食事の影響を評価する試験［海外試験］（試験 D5160C00009）

2.7.6.2.7.1 試験方法

試験方法の概略を表 94に示す。

表 94 試験方法の概略（試験 D5160C00009）

項目	内容
治験の標題	上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象に AZD9291 を単回経口投与したときの体内動態における食事の影響を評価する非盲検、無作為化、第 I 相試験
治験の目的	主要目的： EGFR-TKI による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性 NSCLC 患者に AZD9291 錠を単回経口投与したときの AZD9291 の曝露量（$AUC_{(0-72)}$及び C_{max}）に対する食事の影響を評価する。 副次的目的： EGFR-TKI による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性 NSCLC 患者に AZD9291 錠を単回経口投与したときの AZD9291 の代謝物（AZ5104 及び AZ7550）の体内動態に対する食事の影響を評価する。 安全性目的： EGFR 変異陽性 NSCLC 患者に AZD9291 錠を反復経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。（パート B）
治験デザイン	非盲検、無作為化、2 パート（図 37参照） パート A：2 期（食後及び空腹時投与）クロスオーバー パート B：安全性評価のための継続投与期
対象	年齢 18 歳以上、EGFR-TKI による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性 NSCLC 患者
目標症例数	約 38 例（評価可能症例として 30 例）
使用薬剤	AZD9291 錠 80 mg 及び 40 mg ※AZD9291 錠 40 mg は、パート B における用量減量のためのもので、パート A では使用しなかった。

表 94　試験方法の概略（試験 D5160C00009）

項目	内容
用法・用量	パート A は 2 期から構成され、各投与期に AZD9291 錠 80 mg を約 240 mL の水とともに単回経口投与した。各投与日の間には 9 日間のウォッシュアウト期間を設けた。食後投与では、10 時間以上絶食し、投与 30 分前から投与直前までに高脂肪食をすべて摂食することとした。完食できなかった場合でも、摂食開始 30 分後に AZD9291 を投与し、投与後 15 分以内に 75%以上摂食できれば評価可能とした。投与 4 時間後までは絶食とした。投与 1 時間前から投与 1 時間後までは、治験薬投与時と食事以外の水の飲用を禁止した。空腹時投与では投与 10 時間前から投与 4 時間後までは絶食とし、投与 1 時間前から投与 1 時間後までは治験薬投与時以外の水の飲用を禁止した。 パート B では AZD9291 錠 80 mg を 1 日 1 回経口投与した。投与 1 時間前から投与 2 時間後までは絶食とした。
試験期間	パート A は、スクリーニング 28 日間、投与期 15 日間（2 期合計）、事後検査は最終投与後 30 日±7 日。但し、パート B へ移行する場合は、パート A の最終の薬物動態解析用検体採取後（投与 15 日）、直ちに AZD9291 の投与を開始した。 パート B の期間は、最後の患者がパート B に移行した日から 12 カ月間。
評価項目	主要評価項目： 薬物動態（パート A のみ）：AZD9291 の C_{max} 及び $AUC_{(0-72)}$ 副次評価項目： 薬物動態（パート A のみ）： • AZD9291 の $AUC_{(0-120)}$、$AUC_{(0-t)}$、AUC、t_{max}、$t_{½}$、λ_z、CL/F 及び V_z/F • AZ5104 及び AZ7550 の C_{max}、$AUC_{(0-72)}$、$AUC_{(0-120)}$、$AUC_{(0-t)}$、AUC、t_{max}、$t_{½}$及び λ_z 安全性評価項目： 有害事象、身体所見、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、体重、標準 12 誘導心電図、心エコー／心臓超音波検査（MUGA）（左室駆出率測定）、眼科検査、並びに臨床検査（血液生化学検査、血液学検査、血液凝固検査、尿検査）

表 94　試験方法の概略（試験 D5160C00009）

項目	内容
解析方法	AZD9291 の $AUC_{(0-72)}$及び C_{max} の自然対数変換値を、投与順序、投与期及び投与方法を固定効果とし、順序内でネストした患者を変量効果とする混合効果モデルを用いて、投与方法間で比較した。投与方法間の平均値の差（食後投与－空腹時投与）及びその 90%信頼区間（CI）を求めた。平均値の差及び CI を逆対数変換して元の尺度に戻し、比（食後投与／空腹時投与）及びその 90% CI を求めた。さらに、$AUC_{(0-72)}$及び C_{max} の幾何平均及びその 95% CI を求めた。 AZD9291 の $AUC_{(0-72)}$及び C_{max} の比の両側 90% CI がいずれも 70～143%の範囲内にあれば、AZD9291 の体内動態に食事の影響はないと判断した。 AZ5104 及び AZ7550 については、投与方法を固定効果とする分散分析を行い、$AUC_{(0-72)}$及び C_{max} の自然対数変換値を投与方法間で比較した。投与方法間の平均値の差（食後投与－空腹時投与）及びその 90% CI を算出した。平均値の差及び CI を逆対数変換して元の尺度に戻し、比（食後投与／空腹時投与）及びその 90% CI を求めた。さらに、$AUC_{(0-72)}$及び C_{max} 幾何平均及びその 95% CI も求めた。ほとんどの患者で投与期 2 の投与前濃度が C_{max} の 10%を超えていたため、投与期 2 のデータは解析に含めず、投与期 1 のデータのみを解析に供した。 AZD9291 の t_{max} について、Wilcoxon の符号付き順位検定を用いて解析した。投与方法間の差（食後投与－空腹時投与）の Hodges-Lehman 中央値推定量及びその 90% CI を求めた。AZ5104 及び AZ7550 の t_{max} については、投与期 2 のデータが十分でなかったため解析は行わなかった。 追加解析として、AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 について、投与期 2 のキャリーオーバーに関する除外基準を満たした患者を含めた集団についても、上記の混合効果モデル解析及び t_{max} の解析を実施した。追加解析では、先に AZD9291 の $AUC_{(0-72)}$及び C_{max} について構築した分散分析モデルを、3 種類の化合物すべてに使用した。同様に、3 種類の化合物の t_{max} についても、上記の AZD9291 に用いた方法で解析した。 さらに、探索的解析として、AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 について、投与期 1 の薬物動態解析対象集団のデータ及び投与期 2 のキャリーオーバーの程度で補正した薬物動態パラメータを用いて解析を実施した。
治験実施施設	4 カ国、12 施設
治験期間	2014 年 11 月 14 日～2015 年 3 月 23 日（パート A）

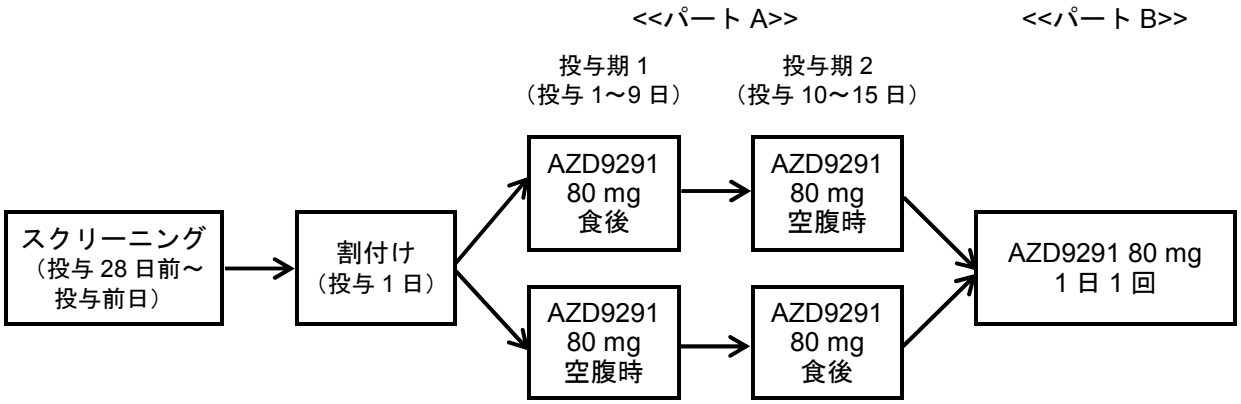


図 37　　試験のフローチャート

薬物動態解析のための評価はパート A で、安全性評価はパート A とパート B の双方で実施した。脱落又は中止した患者は追跡評価した。パート B の期間は、本試験で最後の患者がパート B に移行した日から 12 カ月間とした。
試験 D5160C00009 の治験総括報告書　図 1 から引用

2.7.6.2.7.2　試験成績

本項には完了したパート A のデータを提示する。パート B については、治験総括報告書の補遺として報告する。

2.7.6.2.7.2.1　被験者の内訳及び人口統計学的特性

被験者の内訳を表 95に示す。

組み入れた患者 43 例のうち、3 例は適格性基準を満たしておらず、1 例は治験薬投与開始前に病勢が進行し、1 例は同意を撤回した。残る 38 例に治験薬が投与され、全例がパート A を完了し、パート B に移行した。

表 95　　被験者の内訳（試験 D5160C00009、全体）

	例数（%）[b]		
	食後 / 空腹時投与	空腹時 / 食後投与	合計
登録例 [a]			43
割付け例	18	20	38
非割付け例			5
投与例	18 (100.0)	20 (100.0)	38 (100.0)
非投与例	0	0	0
投与完了例	18 (100.0)	20 (100.0)	38 (100.0)
投与中止例	0	0	0

	例数（%）[b]		
	食後 / 空腹時投与	空腹時 / 食後投与	合計
パート B への移行例	18 (100.0)	20 (100.0)	38 (100.0)

[a] 同意取得例
[b] 投与例数に対する割合をカッコ内（%）に示す。
被験者は食後 / 空腹時投与、又は空腹時 / 食後投与のいずれかの投与順序に割り付けられた。
試験 D5160C00009 の治験総括報告書　表 8 から引用

被験者の人口統計学的特性を表 96に示す。

被験者の平均年齢は 62.7 歳（範囲：31～84 歳）、平均体重は 66.6 kg（範囲：39～87 kg）、平均 BMI は 25.29 kg/m^2（範囲：17.8～33.8 kg/m^2）であった。白人は 31 例（81.6%）、アジア人は 6 例（15.8%）であった。

表 96　被験者の人口統計学的特性（試験 D5160C00009、安全性解析対象集団）

人口統計学的特性		AZD9291 投与例		
		食後 / 空腹時投与（18 例）	空腹時 / 食後投与（20 例）	合計（38 例）
性別、例数（%）	男性	2 (11.1)	10 (50.0)	12 (31.6)
	女性	16 (88.9)	10 (50.0)	26 (68.4)
年齢（歳）	平均（標準偏差）	64.1 (11.98)	61.4 (11.00)	62.7 (11.40)
	範囲	31～84	44～80	31～84
年齢区分、例数（%）	40 歳未満	1 (5.6)	0	1 (2.6)
	40 歳以上 50 歳未満	0	2 (10.0)	2 (5.3)
	50 歳以上 65 歳未満	6 (33.3)	11 (55.0)	17 (44.7)
	65 歳以上	11 (61.1)	7 (35.0)	18 (47.4)
身長（cm）	平均（標準偏差）	158.3 (7.65)	165.9 (11.32)	162.3 (10.35)
	範囲	147～170	150～194	147～194
体重（kg）	平均（標準偏差）	63.0 (12.32)	69.9 (10.32)	66.6 (11.68)
	範囲	39～83	48～87	39～87
BMI（kg/m^2）	平均（標準偏差）	25.12 (4.581)	25.43 (3.344)	25.29 (3.926)
	範囲	17.8～33.8	19.2～32.7	17.8～33.8
人種、例数（%）	白人	14 (77.8)	17 (85.0)	31 (81.6)
	アジア人	4 (22.2)	2 (10.0)	6 (15.8)
	不明	0	1 (5.0)	1 (2.6)
民族、例数（%）	ヒスパニック/ラテンアメリカ系	2 (11.1)	1 (5.0)	3 (7.9)
	その他	16 (88.9)	19 (95.0)	35 (92.1)

試験 D5160C00009 の治験総括報告書　表 12 から引用

2.7.6.2.7.2.2 薬物動態

AZD9291 及び代謝物（AZ5104 及び AZ7550）の $t_{½}$は長く、投与期 2 の投与前に血漿中濃度は定量下限以上の値を示した。解析対象集団からの除外を判断する目的でキャリーオーバーに関する基準を事前に規定したが、ほとんどの被験者において AZ5104 及び AZ7550 については当該基準に合致した。一方、AZD9291 については、約半数の被験者で当該基準に合致した。したがって、これら被験者の投与期 2 のデータは被験物質毎に解析対象集団から除外した。結果的に、3 種の方法でデータを要約し、統計解析に供した。

- 薬物動態解析対象集団：AZD9291 については、評価可能な全ての投与期 1 の被験者、及び、試験計画からの重大な逸脱がなく、事前に定めたキャリーオーバーに関する除外基準に合致しない投与期 2 の全被験者から成る解析対象集団。これらの集団から得られたデータを用いて記述統計量の算出及び統計解析を実施した。AZ5104 及び AZ7550 については、2 期クロスオーバーの比較を実施する上で、投与期 2 で評価可能な被験者数又はデータ数が十分に得られなかったため、投与期 1 の 17 例のデータのみ（すなわち、投与期 2 については評価可能なデータが得られていても全て除外）を用いて記述統計量の算出及び統計解析を行った。
- 追加解析対象集団：薬物動態解析対象集団から得られたデータに、キャリーオーバーに関する除外基準に合致した被験者から得られたデータを加えて補足的に記述統計量の算出及び統計解析を行った（追加解析）。
- 探索的解析対象集団：全被験者について、投与期 2 の血漿中濃度をキャリーオーバーの程度で補正し、その補正値を用いて薬物動態パラメータを算出した。投与期 1 の評価可能な全ての被験者のデータ及び投与期 2 のキャリーオーバーの程度で補正した評価可能なデータを用いて記述統計量の算出及び統計解析を行った（探索的解析）。

AZD9291 の体内動態に及ぼす食事の影響は本試験のパート A で検討し、パート B では薬物動態学的評価は実施していない。

2.7.6.2.7.2.2.1 AZD9291

2.7.6.2.7.2.2.1.1 AZD9291－薬物動態解析対象集団

AZD9291 の血漿中濃度推移（幾何平均）を図 38に示す。AZD9291 を空腹時あるいは食後に投与したとき、血漿中 AZD9291 濃度推移は採血期間を通じて両条件で類似していた。

a) 正規表示　　b) 片対数表示

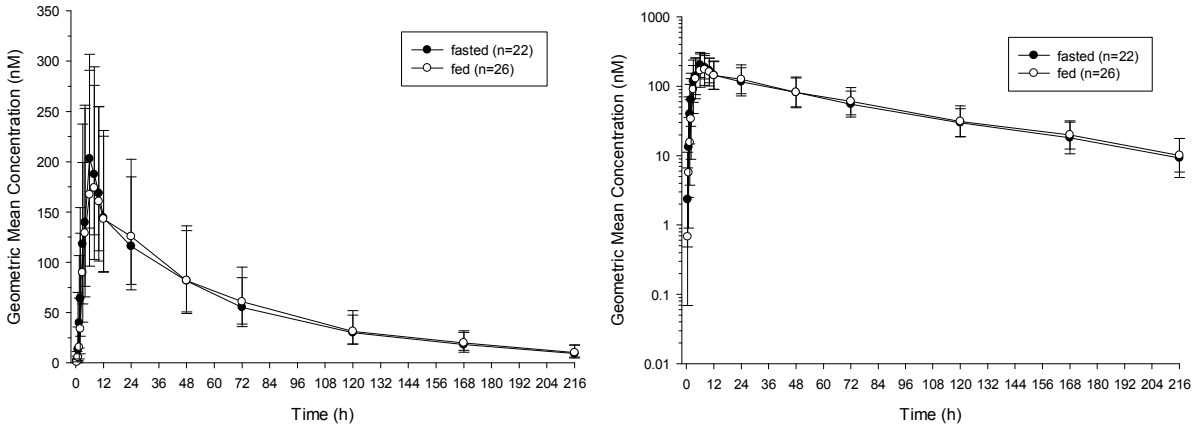


図 38　AZD9291 を空腹時あるいは食後に投与したときの血漿中 AZD9291 濃度推移（幾何平均）（薬物動態解析対象集団）

fasted：空腹時に AZD9291 を 80 mg の用量で単回経口投与した。
fed：食後に AZD9291 を 80 mg の用量で単回経口投与した。
薬物動態解析対象集団：キャリーオーバーに関する除外基準（投与期 2 の投与前の血漿中濃度が C_{max} の 5%超の値を示した場合、解析対象集団より除外する）に合致した被験者を除外した。
注：バーの末端は exp[m±s]を示す。なお、m は対数スケールのデータの平均値、s は対数スケールのデータの標準偏差である。
試験 D5160C00009 の治験総括報告書 図 3 より引用

薬物動態解析対象集団から得られた AZD9291 の薬物動態パラメータを表 97に要約する。C_{max} 並びに $AUC_{(0\text{-}72)}$の個体値及び幾何平均をそれぞれ図 39に示す。

AZD9291 を空腹時あるいは食後に投与したとき、AZD9291 の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}72)}$の幾何平均は両条件で同程度であった。t_{max} は空腹時投与で 6.08 時間（範囲：3.00～10.07 時間）、食後投与で 7.97 時間（範囲：3.02～24.13 時間）であった。$t_{½}$の算術平均は空腹時投与で 56.30 h（標準偏差：13.79 h）、食後投与で 54.37 h（標準偏差：13.36 h）であった。CL/F の算術平均は空腹時投与で 13.91 L/h（標準偏差：5.932 L/h）、食後投与で 15.21 L/h（標準偏差：7.082 L/h）であった。V_z/F の算術平均は空腹時投与で 1142 L（標準偏差：535.8 L）、食後投与で 1143 L（標準偏差：575.4 L）であった。

表 97　　AZD9291 を空腹時あるいは食後に投与したときの AZD9291 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

投与条件 [a]	記述統計量	AUC (nM·h)	$AUC_{(0-t)}$ (nM·h)	$AUC_{(0-120)}$ (nM·h)	$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)	C_{max} (nM)	t_{max} [b] (h)	$t_{½}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
空腹時投与	例数	19	22	21	22	22	22	21	19	19
	幾何平均	12530	10630	9308	7345	218.0	NA	54.64	12.78	1019
	変動係数（%）	44.3	46.5	46.0	46.5	44.6	NA	25.9	44.3	54.0
	算術平均	13620	11660	10190	8045	236.6	NA	56.30	13.91	1142
	標準偏差	5641	5170	4459	3477	93.77	NA	13.79	5.932	535.8
	中央値	12700	10480	10100	8335	228.0	6.08	56.68	12.60	1000
	最小値	6050	5300	4480	3400	95.2	3.00	31.2	6.28	432
	最大値	25500	22600	18900	14700	381	10.07	84.0	26.5	2200
食後投与	例数	22	26	25	26	25	25	25	22	22
	幾何平均	11640	10820	9549	7403	199.6	NA	52.82	13.75	1024
	変動係数（%）	48.5	47.3	48.2	48.3	51.7	NA	25.0	48.5	50.2
	算術平均	12830	11880	10500	8145	222.7	NA	54.37	15.21	1143
	標準偏差	5642	5083	4494	3524	104.1	NA	13.36	7.082	575.4
	中央値	11900	11000	10500	8055	223.0	7.97	52.81	13.50	1030
	最小値	5460	4860	4360	3170	80.8	3.02	32.1	6.65	470
	最大値	24100	21800	18800	15600	446	24.13	84.4	29.3	2580

薬物動態解析対象集団：キャリーオーバーに関する除外基準（投与期 2 の投与前の血漿中濃度が C_{max} の 5%超の値を示した場合、解析対象集団より除外する）に合致した被験者を除外した。

NA：該当せず

[a] 空腹時投与：空腹時に AZD9291 を 80 mg の用量で単回経口投与した。
食後投与：食後に AZD9291 を 80 mg の用量で単回経口投与した。

[b] 例数、中央値、最小値及び最大値のみ記載した。

試験 D5160C00009 の治験総括報告書 表 15 より引用

a) C_{max}　　b) $AUC_{(0\text{-}72)}$

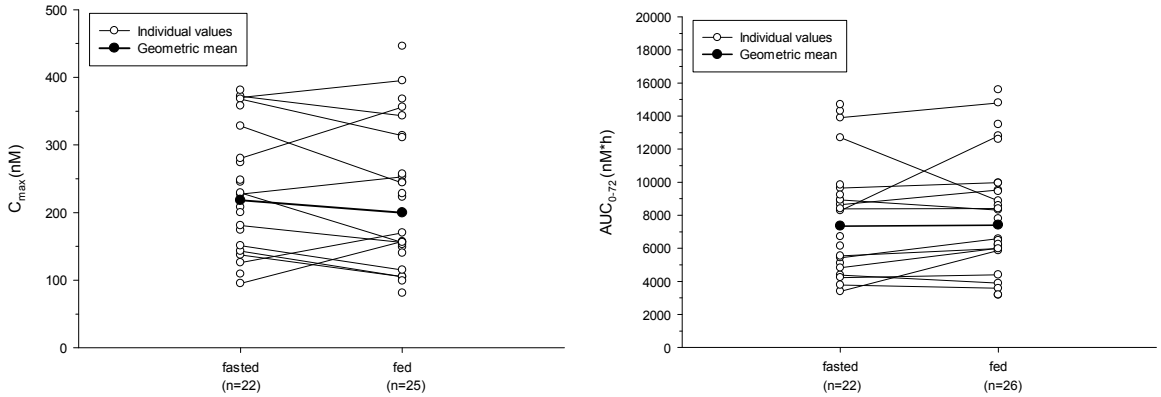


図 39　AZD9291 を空腹時あるいは食後に投与したときの AZD9291 の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}72)}$の個体値及び幾何平均（薬物動態解析対象集団）

薬物動態解析対象集団：キャリーオーバーに関する除外基準（投与期 2 の投与前の血漿中濃度が C_{max} の 5%超の値を示した場合、解析対象集団より除外する）に合致した被験者を除外した。
空腹時投与：空腹時に AZD9291 を 80 mg の用量で単回経口投与した。
食後投与：食後に AZD9291 を 80 mg の用量で単回経口投与した。
試験 D5160C00009 の治験総括報告書 図 4 及び図 5 より引用

薬物動態解析対象集団から得られた AZD9291 の C_{max}、$AUC_{(0\text{-}72)}$及び t_{max} の統計解析結果を表98に示す。

AZD9291 の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}72)}$の幾何最小二乗平均の比（食後投与／空腹時投与）はそれぞれ92.75%及び 106.05%であった。その 90%信頼区間は本試験で予め設定した同等性の基準（70～143%）の範囲内であった。t_{max} の差（食後投与－空腹時投与）の中央値は-0.04 時間であった。AZD9291 を空腹時あるいは食後に投与したとき、AZD9291 の t_{max} に統計学的に有意な差異は認められなかった。

表 98 AZD9291 の C_{max}、$AUC_{(0-72)}$及び t_{max} の統計解析結果（薬物動態解析対象集団）

薬物動態パラメータ	条件[a]	例数	幾何最小二乗平均	食後投与／空腹時投与	
				比 (%)	90%信頼区間
$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)	食後投与	26	7847		
	空腹時投与	22	7399	106.05	(94.82, 118.60)
C_{max} (nM)	食後投与	25	208.0		
	空腹時投与	22	224.3	92.75	(81.40, 105.68)

薬物動態パラメータ	条件[a]	例数	中央値	例数	食後投与－空腹時投与 差の中央値[b]	90%信頼区間[b]	p 値[c]
t_{max} (h)	食後投与	25	7.97				
	空腹時投与	22	6.08	13	-0.04	(-1.06, 1.46)	0.8501

薬物動態解析対象集団：キャリーオーバーに関する除外基準（投与期 2 の投与前の血漿中濃度が C_{max} の 5%超の値を示した場合、解析対象集団より除外する）に合致した被験者を除外した。

[a] 空腹時投与：空腹時に AZD9291 を 80 mg の用量で単回経口投与した。
食後投与：食後に AZD9291 を 80 mg の用量で単回経口投与した。

[b] 差の中央値及び信頼区間は Hodges-Lehmann 推定量を用いて算出した。

[c] t_{max} の中央値の差について、Wilcoxon の符号順位検定により p 値を算出した。

試験 D5160C00009 の治験総括報告書 表 16 より引用

2.7.6.2.7.2.2.1.2 AZD9291－追加解析対象集団

薬物動態解析対象集団から得られたデータに、キャリーオーバーに関する除外基準に合致した被験者から得られたデータを加えて、AZD9291 の C_{max}、$AUC_{(0-72)}$及び t_{max} の統計解析（追加解析）を行った。当該追加解析において、AZD9291 の C_{max} 及び $AUC_{(0-72)}$の幾何最小二乗平均における空腹時投与に対する食後投与の比はそれぞれ 95.21%及び 102.96%であった。その 90%信頼区間は本試験で予め設定した同等性の基準（70～143%）の範囲内であった。これらの結果は、上記の薬物動態解析対象集団から得られた C_{max} 及び $AUC_{(0-72)}$の統計解析結果と同様であった。t_{max} の差（食後投与－空腹時投与）の中央値は 0.62 時間であった。AZD9291 を空腹時あるいは食後に投与したとき、AZD9291 の t_{max} に統計学的に有意な差異は認められなかった。

2.7.6.2.7.2.2.1.3 AZD9291－探索的解析対象集団

投与期 1 について薬物動態解析対象集団のデータを、投与期 2 についてキャリーオーバーの程度で補正したデータを用いて AZD9291 の C_{max} 及び $AUC_{(0-72)}$の統計解析（探索的解析）を行った。

当該探索的解析において、AZD9291 の C_{max} 及び $AUC_{(0-72)}$の幾何最小二乗平均における空腹時投与に対する食後投与の比はそれぞれ 92.73%及び 103.79%であった。その 90%信頼区間は本試験で予め設定した同等性の基準（70～143%）の範囲内であった。これらの値は、上記の薬物動態解析対象集団から得られた結果及び追加解析結果と同程度であった。

2.7.6.2.7.2.2.2 AZ5104

2.7.6.2.7.2.2.2.1 AZ5104－薬物動態解析対象集団

AZ5104 の血漿中濃度推移（幾何平均）を図 40に示す。予め投与期 2 の投与前の血漿中濃度が C_{max} の 10%を超えた場合にはデータを解析対象集団から除外することを規定していたが、ほとんどの被験者では血漿中 AZ5104 濃度は当該基準に合致したため、投与期 2 のデータは解析対象集団から除外した。AZD9291 を食後投与したときの血漿中 AZ5104 濃度の幾何平均は、空腹時投与に比べ投与後 48 時間まで低く推移した。

a) 正規表示　　b) 片対数表示

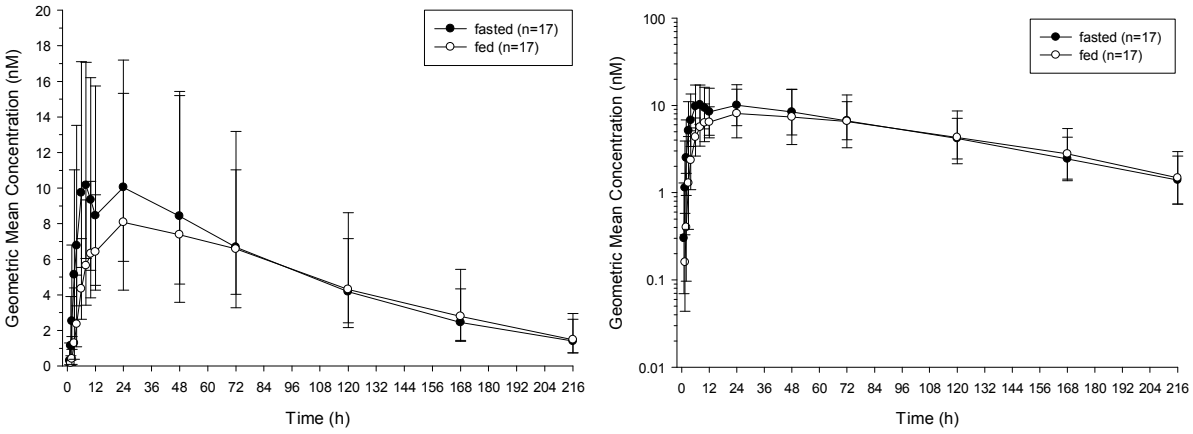


図 40　AZD9291 を空腹時あるいは食後に投与したときの血漿中 AZ5104 濃度推移（幾何平均）（薬物動態解析対象集団）

fasted：空腹時に AZD9291 を 80 mg の用量で単回経口投与した。
fed：食後に AZD9291 を 80 mg の用量で単回経口投与した。
薬物動態解析対象集団：投与期 2 において、ほとんどの被験者でキャリーオーバーに関する除外基準に合致したため、投与期 2 のデータは全て解析対象集団から除外した。
注：バーの末端は exp[m±s]を示す。なお、m は対数スケールのデータの平均値、s は対数スケールのデータの標準偏差である。
試験 D5160C00009 の治験総括報告書 図 6 より引用

AZ5104 の薬物動態パラメータを表 99に要約する。ほとんどの被験者では血漿中 AZ5104 濃度はキャリーオーバーに関する除外基準（投与期 2 の投与前の血漿中濃度が C_{max} の 10%を超えた場合にはデータを解析対象集団から除外する）に合致したため、投与期 2 のデータは解析対象集団から除外した。C_{max} 並びに $AUC_{(0\text{-}72)}$の個体値及び幾何平均をそれぞれ図 41に示す。

AZ5104 の C_{max} 及び AUC の幾何平均は、AZD9291 を空腹時投与したときに比べ食後投与したときの方が低かった。t_{max} の中央値は空腹時投与で 8.03 h（範囲：4.00～49.03 h）、食後投与で 24.17 h （範囲：8.08～72.75 h）であった。$t_{½}$の算術平均は空腹時投与で 64.73 h（標準偏差：16.22 h）、食後投与で 67.63 h（標準偏差：21.37 h）であった。

表 99　　AZD9291 を空腹時あるいは食後に投与したときの AZ5104 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

投与条件 [a]	記述統計量	AUC (nM·h)	$AUC_{(0-t)}$ (nM·h)	$AUC_{(0-120)}$ (nM·h)	$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)	C_{max} (nM)	t_{max} [b] (h)	$t_{½}$ (h)
空腹時投与	例数	15	17	17	17	17	17	17
	幾何平均	1257	1132	875.7	613.2	11.95	NA	62.89
	変動係数（%）	58.1	54.7	55.5	58.8	63.8	NA	25.1
	算術平均	1431	1273	988.0	700.6	13.97	NA	64.73
	標準偏差	744.9	620.2	482.8	359.3	7.907	NA	16.22
	中央値	1340	1130	895.0	622.0	12.00	8.03	60.10
	最小値	587	535	408	270	4.95	4.00	43.3
	最大値	3240	2640	1940	1450	28.6	49.03	96.2
食後投与	例数	13	17	16	17	17	17	17
	幾何平均	1140	1033	744.4	497.6	9.163	NA	64.74
	変動係数（%）	66.2	69.4	71.6	68.1	58.1	NA	30.6
	算術平均	1322	1221	889.0	585.1	10.46	NA	67.63
	標準偏差	706.0	686.5	523.3	325.5	5.571	NA	21.37
	中央値	1190	1090	758.5	575.0	10.10	24.17	57.63
	最小値	292	266	206	138	2.94	8.08	45.9
	最大値	2770	2590	2050	1360	24.7	72.75	113

薬物動態解析対象集団：投与期 2 において、ほとんどの被験者でキャリーオーバーに関する除外基準（投与期 2 の投与前の血漿中濃度が C_{max} の 10%超の値を示した場合、解析対象集団より除外する）に合致したため、投与期 2 のデータは全て解析対象集団から除外した。

NA：該当せず

[a] 空腹時投与：空腹時に AZD9291 を 80 mg の用量で単回経口投与した。
食後投与：食後に AZD9291 を 80 mg の用量で単回経口投与した。

[b] 例数、中央値、最小値及び最大値のみ記載した。

試験 D5160C00009 の治験総括報告書 表 19 より引用

a) C_{max}　　b) $AUC_{(0-72)}$

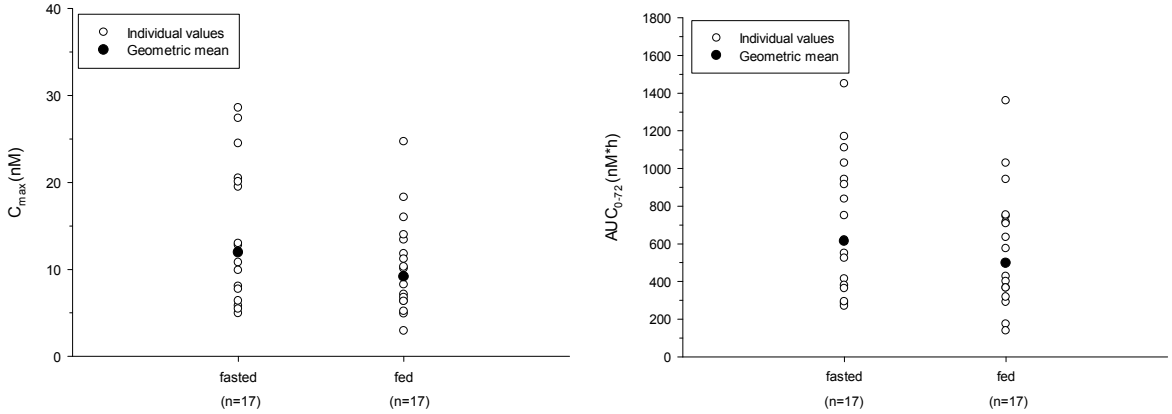


図 41　　AZD9291 を空腹時あるいは食後に投与したときの AZ5104 の C_{max} 及び $AUC_{(0-72)}$の個体値及び幾何平均（薬物動態解析対象集団）

fasted：空腹時に AZD9291 を 80 mg の用量で単回経口投与した。
fed：食後に AZD9291 を 80 mg の用量で単回経口投与した。
薬物動態解析対象集団：投与期 2 において、ほとんどの被験者でキャリーオーバーに関する除外基準（投与期 2 の投与前の血漿中濃度が C_{max} の 10%超の値を示した場合、解析対象集団より除外する）に合致したため、投与期 2 のデータは全て解析対象集団から除外した。
試験 D5160C00009 の治験総括報告書 図 7 及び図 8 より引用

薬物動態解析対象集団から得られた AZ5104 の C_{max} 及び $AUC_{(0-72)}$の統計解析結果を表 100に示す。ほとんどの被験者では血漿中 AZ5104 濃度はキャリーオーバーに関する除外基準（投与期 2 の投与前の血漿中濃度が C_{max} の 10%を超えた場合にはデータを解析対象集団から除外する）に合致したため、投与期 2 のデータは当該統計解析対象集団から除外した。AZ5104 の C_{max} 及び $AUC_{(0-72)}$の幾何最小二乗平均の比（食後投与／空腹時投与）はそれぞれ 76.68%及び 81.15%であった。投与期 2 のデータ数が不足していたため、AZ5104 の t_{max} について統計解析は実施しなかった。

表 100 AZ5104 の C_{max} 及び $AUC_{(0-72)}$の統計解析結果（薬物動態解析対象集団）

薬物動態パラメータ	条件[a]	例数	幾何最小二乗平均	食後投与／空腹時投与 比 (%)	90%信頼区間
$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)	食後投与	17	497.6		
	空腹時投与	17	613.2	81.15	(57.86, 113.83)
C_{max} (nM)	食後投与	17	9.163		
	空腹時投与	17	11.95	76.68	(55.31, 106.32)

薬物動態解析対象集団：投与期 2 において、ほとんどの被験者でキャリーオーバーに関する除外基準（投与期 2 の投与前の血漿中濃度が C_{max} の 10%超の値を示した場合、解析対象集団より除外する）に合致したため、投与期 2 のデータは全て解析対象集団から除外した。

[a] 空腹時投与：空腹時に AZD9291 を 80 mg の用量で単回経口投与した。
食後投与：食後に AZD9291 を 80 mg の用量で単回経口投与した。

試験 D5160C00009 の治験総括報告書 表 20 より引用

2.7.6.2.7.2.2.2.2 AZ5104－追加解析対象集団

薬物動態解析対象集団から得られたデータに、キャリーオーバーに関する除外基準に合致した被験者から得られたデータを加えて、AZ5104 の C_{max}、$AUC_{(0-72)}$及び t_{max} の統計解析（追加解析）を行った。

当該追加解析において、AZ5104 の C_{max} 及び $AUC_{(0-72)}$の幾何最小二乗平均における空腹時投与に対する食後投与の比はそれぞれ 80.99%及び 88.40%であった。これらの値は、上記の薬物動態解析対象集団から得られた AZ5104 の C_{max} 及び $AUC_{(0-72)}$の幾何最小二乗平均の比と同程度であった。

AZD9291 を食後投与したとき、空腹時投与に比べ AZ5104 の t_{max} は中央値で約 10 時間遅延した。この差は統計学的に有意であった。

2.7.6.2.7.2.2.2.3 AZ5104－探索的解析対象集団

投与期 1 について薬物動態解析対象集団のデータを、投与期 2 についてキャリーオーバーの程度で補正したデータを用いて AZ5104 の C_{max} 及び $AUC_{(0-72)}$の統計解析（探索的解析）を行った。

当該探索的解析において、AZ5104 の C_{max} 及び $AUC_{(0-72)}$の幾何最小二乗平均における空腹時投与に対する食後投与の比はそれぞれ 81.48%及び 89.25%であった。これらの値は、上記の薬物動態解析対象集団から得られた結果及び追加解析結果と同程度であった。

2.7.6.2.7.2.2.3 AZ7550

2.7.6.2.7.2.2.3.1 AZ7550－薬物動態解析対象集団

AZ7550 の血漿中濃度推移（幾何平均）を図 42に示す。ほとんどの被験者で血漿中 AZ7550 濃度が予め規定していたキャリーオーバーに関する除外基準（投与期 2 の投与前の血漿中濃度が C_{max} の 10%を超えた場合にはデータを解析対象集団から除外する）に合致したため、投与期 2 の

データは解析対象集団から除外した。AZD9291 を食後投与したときの血漿中 AZ7550 濃度の幾何平均は、空腹時投与に比べ投与後 24 時間まで低く推移した。

a) 正規表示　　b) 片対数表示

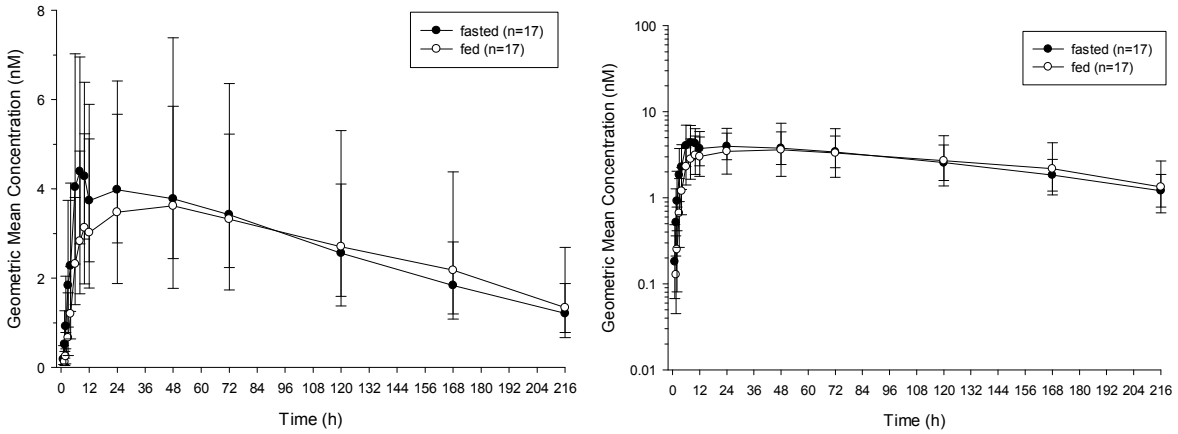


図 42　AZD9291 を空腹時あるいは食後に投与したときの血漿中 AZ7550 濃度推移（幾何平均）（薬物動態解析対象集団）

fasted：空腹時に AZD9291 を 80 mg の用量で単回経口投与した。
fed：食後に AZD9291 を 80 mg の用量で単回経口投与した。
薬物動態解析対象集団：投与期 2 において、ほとんどの被験者でキャリーオーバーに関する除外基準（投与期 2 の投与前の血漿中濃度が C_{max} の 10%超の値を示した場合、解析対象集団より除外する）に合致したため、投与期 2 のデータは全て解析対象集団から除外した。
注：バーの末端は exp[m±s]を示す。なお、m は対数スケールのデータの平均値、s は対数スケールのデータの標準偏差である。
試験 D5160C00009 の治験総括報告書 図 9 より引用

AZ7550 の薬物動態パラメータを表 101に要約する。ほとんどの被験者では血漿中 AZ7550 濃度はキャリーオーバーに関する除外基準（投与期 2 の投与前の血漿中濃度が C_{max} の 10%を超えた場合にはデータを解析対象集団から除外する）に合致したため、投与期 2 のデータは解析対象集団から除外した。AZ7550 の C_{max} 並びに $AUC_{(0\text{-}72)}$の個体値及び幾何平均をそれぞれ図 43に示す。

AZ7550 の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}72)}$の幾何平均は、AZD9291 を空腹時投与したときに比べ食後投与したときの方が低かった。AZ7550 の t_{max} の中央値は空腹時投与で 10.00 h（範囲：6.00～73.53 h）、食後投与で 24.60 h（範囲：8.08～120.58 h）であった。$t_{½}$の算術平均は空腹時投与で 95.95 h（標準偏差：33.95 h）、食後投与で 87.94 h（標準偏差：23.56 h）であった。

表 101　AZD9291 を空腹時あるいは食後に投与したときの AZ7550 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

投与条件 [a]	記述統計量	AUC (nM·h)	$AUC_{(0-t)}$ (nM·h)	$AUC_{(0-120)}$ (nM·h)	$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)	C_{max} (nM)	t_{max} [b] (h)	$t_{½}$ (h)
空腹時投与	例数	9	17	17	17	17	17	17
	幾何平均	748.3	591.9	411.4	266.4	5.109	NA	91.54
	変動係数（%）	39.6	41.2	41.7	41.2	47.7	NA	31.0
	算術平均	795.6	634.6	442.2	286.1	5.605	NA	95.95
	標準偏差	282.2	234.5	170.2	112.0	2.501	NA	33.95
	中央値	712.0	622.0	457.0	300.0	5.160	10.00	93.40
	最小値	383	270	178	112	1.78	6.00	58.2
	最大値	1200	1090	850	590	11.3	73.53	204
食後投与	例数	7	17	16	17	17	17	13
	幾何平均	768.7	584.5	373.4	235.0	4.236	NA	85.26
	変動係数（%）	103.7	70.7	71.1	68.4	65.2	NA	26.1
	算術平均	1038	715.4	464.7	288.7	5.140	NA	87.94
	標準偏差	908.5	546.4	397.8	240.6	4.154	NA	23.56
	中央値	849.0	637.0	376.5	243.0	4.390	24.60	84.22
	最小値	216	178	127	82.7	1.76	8.08	52.2
	最大値	2950	2530	1820	1140	19.7	120.58	142

薬物動態解析対象集団：投与期 2 において、ほとんどの被験者でキャリーオーバーに関する除外基準（投与期 2 の投与前の血漿中濃度が C_{max} の 10%超の値を示した場合、解析対象集団より除外する）に合致したため、投与期 2 のデータは全て解析対象集団から除外した。

NA：該当せず

[a] 空腹時投与：空腹時に AZD9291 を 80 mg の用量で単回経口投与した。
食後投与：食後に AZD9291 を 80 mg の用量で単回経口投与した。

[b] 例数、中央値、最小値及び最大値のみ記載した。

試験 D5160C00009 の治験総括報告書 表 23 より引用

a) C_{max}　　b) $AUC_{(0-72)}$

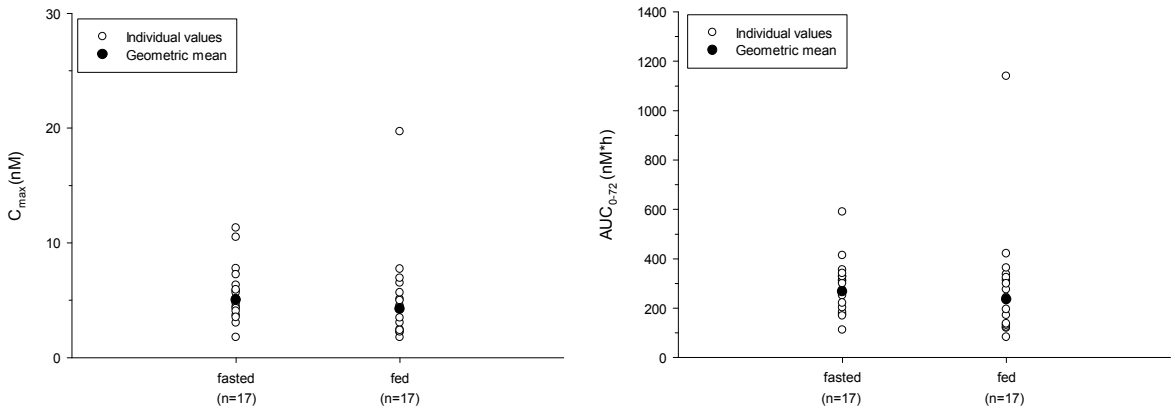


図 43　AZD9291 を空腹時あるいは食後に投与したときの血漿中 AZ7550 濃度推移（幾何平均）（薬物動態解析対象集団の投与期 1 のデータ）

fasted：空腹時に AZD9291 を 80 mg の用量で単回経口投与した。
fed：食後に AZD9291 を 80 mg の用量で単回経口投与した。
薬物動態解析対象集団：投与期 2 において、ほとんどの被験者でキャリーオーバーに関する除外基準（投与期 2 の投与前の血漿中濃度が C_{max} の 10%超の値を示した場合、解析対象集団より除外する）に合致したため、投与期 2 のデータは全て解析対象集団から除外した。
試験 D5160C00009 の治験総括報告書 図 10 及び図 11 より引用

薬物動態解析対象集団から得られた AZ7550 の C_{max} 及び $AUC_{(0-72)}$の統計解析結果を表 102に示す。ほとんどの被験者では血漿中 AZ7550 濃度はキャリーオーバーに関する除外基準（投与期 2 の投与前の血漿中濃度が C_{max} の 10%を超えた場合にはデータを解析対象集団から除外する）に合致したため、投与期 2 のデータは当該統計解析対象集団から除外した。AZ7550 の C_{max} 及び $AUC_{(0-72)}$の幾何最小二乗平均の比（食後投与／空腹時投与）はそれぞれ 82.92%及び 88.21%であった。AZ7550 の t_{max} の差（食後投与－空腹時投与）の中央値は-0.04 時間であった。投与期 2 のデータ数が不足していたため、AZ7550 の t_{max} について統計解析は実施しなかった。

表 102　AZ7550 の C_{max} 及び $AUC_{(0-72)}$の統計解析結果（薬物動態解析対象集団）

薬物動態パラメータ	条件 [a]	n	幾何最小二乗平均	食後投与／空腹時投与 比 (%)	90%信頼区間
$AUC_{(0-72)}$ (nM·h)	食後投与	17	235.0		
	空腹時投与	17	266.4	88.21	(65.21, 119.32)
C_{max} (nM)	食後投与	17	4.236		
	空腹時投与	17	5.109	82.92	(60.99, 112.74)

薬物動態解析対象集団：投与期 2 において、ほとんどの被験者でキャリーオーバーに関する除外基準（投与期 2 の投与前の血漿中濃度が C_{max} の 10%超の値を示した場合、解析対象集団より除外する）に合致したため、投与期 2 のデータは全て解析対象集団から除外した。
[a]　空腹時投与：空腹時に AZD9291 を 80 mg の用量で単回経口投与した。
食後投与：食後に AZD9291 を 80 mg の用量で単回経口投与した。
試験 D5160C00009 の治験総括報告書 表 24 より引用

2.7.6.2.7.2.2.3.2 AZ7550－追加解析対象集団

薬物動態解析対象集団から得られたデータに、キャリーオーバーに関する除外基準に合致した被験者から得られたデータを加えて、AZ7550 の C_{max}、$AUC_{(0-72)}$及び t_{max} の統計解析（追加解析）を行った。

当該追加解析において、AZ7550 の C_{max} 及び $AUC_{(0-72)}$の幾何最小二乗平均における空腹時投与に対する食後投与の比はそれぞれ 79.34%及び 81.98%であった。これらの値は、上記の薬物動態解析対象集団から得られた AZ7550 の C_{max} 及び $AUC_{(0-72)}$の幾何最小二乗平均の比と同程度であった。AZD9291 を食後投与したとき、空腹時投与に比べ AZ7550 の t_{max} は中央値で約 2 時間遅延した。当該追加解析において、AZD9291 を空腹時投与あるいは食後投与したとき、AZ7550 の t_{max} の中央値に統計学的に有意な差は認められなかった。

2.7.6.2.7.2.2.3.3 AZ7550－探索的解析対象集団

投与期 1 について薬物動態解析対象集団のデータを、投与期 2 についてキャリーオーバーの程度で補正したデータを用いて AZ7550 の C_{max} 及び $AUC_{(0-72)}$の統計解析（探索的解析）を行った。

当該探索的解析において、AZ7550 の C_{max} 及び $AUC_{(0-72)}$の幾何最小二乗平均における空腹時投与に対する食後投与の比はそれぞれ 77.86%及び 81.56%であった。これらの値は、上記の薬物動態解析対象集団及び追加解析対象集団から得られた結果と同程度であった。

2.7.6.2.7.2.3 安全性

有害事象の分類別発現例数を表 103に、2 例以上に発現した有害事象を表 104に、重篤な有害事象の一覧を表 105に示す。

安全性解析対象集団の 22 例（57.9%）に 70 件の有害事象が発現した。報告頻度が高かったのは、器官別大分類で「胃腸障害」（11 例、28.9%）、「神経系障害」（6 例、15.8%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（6 例、15.8%）、「筋骨格系および結合組織障害」（6 例、15.8%）の事象であった。報告頻度が高かった事象の基本語は、下痢（5 例、13.2%）、悪心（5 例、13.2%）、嘔吐（4 例、10.5%）であった。

9 例（23.7%）に、AZD9291 との因果関係が否定できないと判断された有害事象が発現し、主な事象は下痢（4 例、10.5%）、悪心（3 例、7.9%）、嘔吐（4 例、10.5%）であった。

2 例（5.3%）に Grade 3 以上の有害事象が発現した。その内容は、食後投与期の Grade 3 の呼吸困難が 1 例、空腹時投与期の Grade 3 の低カリウム血症が 1 例であった。この 2 事象のいずれも、AZD9291 との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は 1 件（心房粗動）認められたが、AZD9291 との因果関係は否定された。死亡の報告はなく、投与中止に至った有害事象はみられなかった。本試験では、その他の重要な有害事象に該当する事象はなかった。治験薬投与の変更、減量又は中断に至った有害事象は認められなかった。

表 103　有害事象の分類別発現例数（試験 D5160C00009、安全性解析対象集団）

有害事象の分類	例数（%）[a] 食後投与（38 例）	空腹時投与（38 例）	合計（38 例）
有害事象	13 (34.2)	17 (44.7)	22 (57.9)
AZD9291 との因果関係が否定できない有害事象[b]	5 (13.2)	6 (15.8)	9 (23.7)
Grade 3 以上の有害事象	1 (2.6)	1 (2.6)	2 (5.3)
死亡に至った有害事象	0	0	0
重篤な有害事象（死亡を含む）	0	1 (2.6)	1 (2.6)
AZD9291 の投与中止に至った重篤な有害事象	0	0	0
AZD9291 の投与中止に至った有害事象	0	0	0
その他の重要な有害事象[c]	0	0	0

[a] 同一分類の有害事象を複数回発現した被験者は 1 回のみ集計した。複数分類の有害事象を発現した被験者は各分類につき 1 回として集計した。
[b] 治験担当医師による判断。
[c] 重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象以外の重要な有害事象のうち、臨床上特に重要な事象を、その他の重要な有害事象として分類。
AZD9291 の初回投与後から最終投与 30 日後（パート B 移行前）までに発現した有害事象を集計した。
MedDRA/J version 17.0
試験 D5160C00009 の治験総括報告書　表 27 から引用

表 104　2 例以上に発現した有害事象（試験 D5160C00009、安全性解析集団）

器官別大分類／基本語	例数（%）[a] 食後投与（38 例）	空腹時投与（38 例）	合計（38 例）
有害事象発現例数	13 (34.2)	17 (44.7)	22 (57.9)
血液およびリンパ系障害	1 (2.6)	2 (5.3)	3 (7.9)
貧血	1 (2.6)	2 (5.3)	3 (7.9)
精神障害	2 (5.3)	0	2 (5.3)
不眠症	2 (5.3)	0	2 (5.3)
神経系障害	2 (5.3)	4 (10.5)	6 (15.8)
頭痛	1 (2.6)	2 (5.3)	3 (7.9)
血管障害	1 (2.6)	1 (2.6)	2 (5.3)
低血圧	1 (2.6)	1 (2.6)	2 (5.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (7.9)	4 (10.5)	6 (15.8)
鼻出血	1 (2.6)	3 (7.9)	3 (7.9)
呼吸困難	2 (5.3)	0	2 (5.3)
胃腸障害	4 (10.5)	8 (21.1)	11 (28.9)
下痢	1 (2.6)	4 (10.5)	5 (13.2)
悪心	1 (2.6)	4 (10.5)	5 (13.2)
嘔吐	2 (5.3)	3 (7.9)	4 (10.5)
筋骨格系および結合組織障害	4 (10.5)	2 (5.3)	6 (15.8)
筋骨格系胸痛	0	2 (5.3)	2 (5.3)
頚部痛	2 (5.3)	0	2 (5.3)

a　　有害事象の発現例数（%）は、器官別大分類の国際合意順、基本語のアルファベット順に表示
同一患者が、同一の器官別大分類の複数の基本語の有害事象を発現している場合もある。
パート A において、発現日が初回投与日から最終投与日の間の有害事象を含む。
MedDRA/J version 17.0
試験 D5160C00009 の治験総括報告書　表 28 から引用

表 105　重篤な有害事象の一覧（試験 D5160C00009、安全性解析対象集団）

被験者番号	性別/年齢（登録時）	治験担当医師の報告用語	有害事象（基本語）	投与開始から有害事象発現までの期間（日）	有害事象発現時の AZD9291 投与量	最終投与から有害事象発現までの期間（日）[a]	投与開始から有害事象が重篤になるまでの期間（日）	最大 CTCAE Grade	転帰/治療	AZD9291 の処置	AZD9291 と有害事象の因果関係[b]
[redacted]	男性/7[redacted]	atrial flutter	心房粗動	1	80 mg	NA	1	2	回復/あり	NA	なし

[a] 治験薬投与中止後に発現した有害事象の場合に算出
[b] 治験担当医師による判断
パート A において、発現日が初回投与日から最終投与日の間の重篤な有害事象を含む。
NA：該当せず
CTCAE version 4.0、MedDRA/J version 17.0
試験 D5160C00009 の治験総括報告書　表 31 から引用

本試験における注目すべき有害事象は、下痢、皮膚に対する影響、眼に対する影響、爪に対する影響、上部消化管炎症、間質性肺疾患、心臓に対する影響であり、下痢（基本語）を除き、いずれもグループ化事象であった。本試験のパート A で報告された注目すべき有害事象は、下痢（5 例）、皮膚に対する影響（1 例）、眼に対する影響（1 例）、爪に対する影響（1 例）及び上部消化管炎症（5 例）であり、新たに重要とみなされる又は予期しない安全性の懸念は特定されなかった。当該事象により治験薬投与に変更等が生じることはなく、食道炎の 1 例及び胃炎の 1 例を除く全事象が試験終了時までに消失している。いずれも Grade 1 又は 2 であり、重篤な事象はみられなかった。下痢及び皮膚に対する影響に関する事象は、AZD9291 との因果関係が否定できないと判断された。

血液学検査、血液生化学検査、尿検査、バイタルサイン、身体所見において臨床的に重要な所見は認められなかった。本試験で Hy's Law に合致する症例はなかった。本試験実施中に臨床的に問題となる心電図所見は認められなかった。

2.7.6.2.7.2.4 結論

EGFR-TKI による治療後に病勢が進行した EGFR 変異陽性 NSCLC 患者において、以下の結論が得られた。

- 高脂肪食摂取後に AZD9291 80 mg 錠を投与しても、AZD9291 の曝露量に影響はない。
- AZD9291 80 mg を食後及び空腹時に単回投与したときの忍容性は良好であり、新たな安全性の懸念は特定されなかった。

以上、本試験のデータより、AZD9291 は食後及び空腹時のいずれに投与してもよいことが示唆された。

2.7.6.2.8 イトラコナゾールとの薬物相互作用試験［海外試験］（試験 D5160C00012）

2.7.6.2.8.1 試験方法

試験方法の概略を表 106に示す。

表 106 試験方法の概略（試験 D5160C00012）

項目	内容
治験の標題	上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象に AZD9291 を単回経口投与したときの AZD9291 の体内動態に対するイトラコナゾールの影響を評価する非盲検、非無作為化、第 I 相試験
治験の目的	主要目的： EGFR-TKI による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性 NSCLC 患者に AZD9291 錠を経口投与したときの AZD9291 の曝露量（AUC 及び C_{max}）に対するイトラコナゾール（CYP3A4 阻害剤）併用の影響を評価する。 副次的目的： EGFR 変異陽性 NSCLC 患者に、イトラコナゾール併用あるいは非併用時に AZD9291 錠を経口投与したときの AZD9291 及び代謝物（AZ5104 及び AZ7550）の体内動態を評価する。 安全性目的： EGFR 変異陽性 NSCLC 患者を対象に AZD9291 の安全性及び忍容性を評価する（パート B）。
治験デザイン	非盲検、非無作為化、2 パート パート A：2 期、逐次デザイン（図 44参照） パート B：安全性評価のための継続投与期
対象	年齢 18 歳以上、EGFR-TKI による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性 NSCLC 患者
目標症例数	約 38 例（評価可能症例として 30 例）
使用薬剤	AZD9291 錠 80 mg 及び 40 mg イトラコナゾールカプセル 100 mg ※AZD9291 錠 40 mg はパート B における用量減量のためのもので、パート A では使用しない予定であったが、4 例に AZD9291 錠 40 mg（1 回に 2 錠）が投与された。
用法・用量	パート A では、投与 1 日及び投与 10 日の朝食（約 200 kcal の軽食）終了 1 時間後に AZD9291 錠 80 mg をそれぞれ単回経口投与した。投与 2 時間後までは絶食とした。 投与 6 日～18 日はイトラコナゾール 200 mg を 1 日 2 回、通常食とともに投与した。但し、投与 10 日の朝は、朝食（投与 1 日と同じ軽食）後にイトラコナゾールを投与し、その 1 時間後に AZD9291 を投与することとした。 パート B では、AZD9291 錠 80 mg を 1 日 1 回経口投与した。投与 1 時間前から投与 2 時間後までは絶食とした。 いずれの薬剤も、240 ml の水とともに投与した。

項目	内容
試験期間	パート A は、スクリーニング 28 日間、投与期 19 日間（2 期合計）、事後検査は最終投与後 30 日±7 日。但し、パート B へ移行する場合は、パート A の投与 19 日より投与を継続した。パート B の期間は、最後の患者がパート B に移行した日から 12 カ月間。
評価項目	主要評価項目： 薬物動態（パート A のみ）：AZD9291 の C_{max} 及び AUC 副次評価項目： 薬物動態（パート A のみ）： • AZD9291 の $AUC_{(0-t)}$、$AUC_{(0-120)}$、$AUC_{(0-216)}$、t_{max}、$t_{½}$、λ_{z}、CL/F 及び Vz/F • AZ5104 及び AZ7550 の AUC、C_{max}、t_{max}、$AUC_{(0-t)}$、$AUC_{(0-120)}$、$AUC_{(0-216)}$、λ_{z}、$t_{½}$及び AZD9291 に対する AZ5104 及び AZ7550 のパラメータ（AUC 及び C_{max}）の比 • イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールの C_{max}、t_{max} 及び AUC_{τ} 安全性評価項目： 有害事象、身体所見、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、体重、標準 12 誘導心電図、臨床検査（血液学検査、血液凝固検査、血液生化学検査、尿検査）及び眼科検査
解析方法	AZD9291 及び AZ5104 について、投与方法を固定効果とし、患者を変量効果とする混合効果モデルを用いて、自然対数変換した AUC 及び C_{max} を投与方法間で比較した。投与方法間の平均値の差（イトラコナゾール併用－AZD9291 単独）及びその 90%信頼区間（CI）を求めた。平均値の差及び CI を逆対数変換して元の尺度に戻し、比（イトラコナゾール併用/AZD9291 単独）及びその 90% CI を求めた。さらに、AUC、AUC_{0-t} 及び C_{max} の幾何平均及びその 95% CI も求めた。AZ7550 については、投与期 2 のデータが不十分であったため解析は行わなかった。 AZD9291 の AUC 及び C_{max} の比の 90% CI 上限値が 200%を下回れば、イトラコナゾールを併用しても AZD9291 の曝露量に影響はないと判断することとした。 AZD9291 及び AZ5104 の t_{max} について、Wilcoxon の符号付き順位検定を用いて解析した。投与方法間の差（イトラコナゾール併用－AZD9291 単独）の Hodges-Lehman 中央値推定量及びその 90% CI を求めた。AZ7550 については、投与期 2 のデータが不十分であったため解析は行わなかった。 追加解析として、AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 について、投与期 2 のキャリーオーバーに関する除外基準を満たした患者を含めた集団について上記の解析を実施した。 探索的解析として、AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 について、投与期 1 の薬物動態解析対象集団のデータ及び投与期 2 についてキャリーオーバーの程度で補正した薬物動態パラメータを用いて上記の解析を実施した。
治験実施施設	6 カ国、15 施設
治験期間	2014 年 11 月 6 日～2015 年 4 月 3 日（パート A）

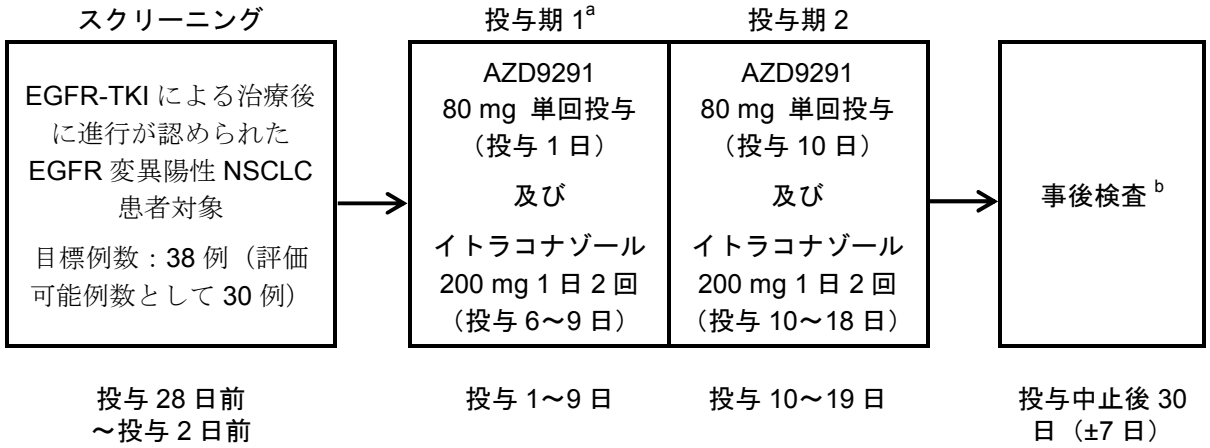


図 44　　試験のフローチャート（パート A）

[a]　投与期 1 及び投与期 2 は、AZD9291 投与時を起点として定める。
[b]　早期に試験を中止し継続投与期（パート B）に進まなかった患者に実施する。
試験 D5160C00012 の治験総括報告書　図 1 から引用

2.7.6.2.8.2　試験成績

本項には完了したパート A のデータを提示する。パート B については、治験総括報告書の補遺として報告する。

2.7.6.2.8.2.1　被験者の内訳及び人口統計学的特性

被験者の内訳を表 107に示す。

登録された 47 例のうち、8 例は適格性基準を満たさず、39 例がパート A で治験薬の投与を受けた。うち 1 例が投与を中止し、38 例がパート A を完了した。38 例がパート B に移行した。

被験者 [redacted] は、パート A で AZD9291 80 mg の 2 回目／最終投与から 5 日後に実施したコンピュータ断層撮影（CT）で、重篤な有害事象（大葉性肺炎、後に器質化肺炎を伴う閉塞性細気管支炎［BOOP］に事象名変更）の発現が認められた。同被験者は試験を中止し、パート B には進まなかった。被験者 [redacted] は（投与 1 日のみでなく）投与 1～4 日まで AZD9291 の投与を受け、これは重要な治験実施計画書からの逸脱に相当したため、パート A での投与は中止し（イトラコナゾールは投与せず）、直接パート B に移行した。

表 107　　被験者の内訳（試験 D5160C00012、全体）

	例数（%）[b]
登録例[a]	47
割付け例	39
非割付け例	8
スクリーニング不適格例	8

	例数（%）[b]
投与例	39 (100.0)
パート A 完了例	38 (97.4)
パート A での中止例	1 (2.6)
パート B への移行例	38 (97.4)
パート B への非移行例	1 (2.6)

[a] 同意取得例
[b] 投与例数に対する割合をカッコ内（%）に示す。
試験 D5160C00012 の治験総括報告書　表 7 から引用

被験者の人口統計学的特性を表 108に示す。

被験者の平均年齢は 58.8 歳（範囲：40～81 歳）、平均体重は 59.4 kg（範囲：43～84 kg）、平均 BMI は 22.81 kg/m^2（範囲：17.2～31.6 kg/m^2）であった。白人は 10 例（25.6%）、アジア人は 29 例（74.4%）であった。

表 108　被験者の人口統計学的特性（試験 D5160C00012、安全性解析対象集団）

人口統計学的特性		AZD9291 投与例（39 例）
性別、例数（%）	男性	12 (30.8)
	女性	27 (69.2)
年齢（歳）	平均（標準偏差）	58.8 (10.73)
	範囲	40～81
年齢区分（%）、例数（%）	40 歳以上 50 歳未満	9 (23.1)
	50 歳以上 65 歳未満	19 (48.7)
	65 歳以上	11 (28.2)
身長（cm）	平均（標準偏差）	161.1 (8.25)
	範囲	150～190
体重（kg）	平均（標準偏差）	59.4 (10.69)
	範囲	43～84
BMI（kg/m^2）	平均（標準偏差）	22.81 (3.082)
	範囲	17.2～31.6
人種、例数（%）	白人	10 (25.6)
	アジア人	29 (74.4)

試験 D5160C00012 の治験総括報告書　表 10 及び表 11 から引用

2.7.6.2.8.2.2　薬物動態

AZD9291 及び代謝物（AZ5104 及び AZ7550）の $t_{½}$は長く、投与期 2 の投与前に血漿中濃度は定量下限以上の値を示した。解析からの除外を判断する目的でキャリーオーバーに関する基準を事前に規定し、当該基準に合致した被験者の投与期 2 のデータは被験物質毎に、解析対象集団から除外した。探索的に、全被験者で投与期 2（AZD9291 とイトラコナゾールとの併用）における

AZ5104 及び AZ7550 の血漿中濃度をキャリーオーバーの程度で補正した。また、AZD9291 の血漿中濃度もキャリーオーバーの程度で補正した。結果的に、3 種の方法でデータを要約し、統計解析に供した。

- 薬物動態解析対象集団：AZD9291 については、評価可能な全ての投与期 1 の被験者、及び、試験計画からの重大な逸脱がなく、事前に定めたキャリーオーバーに関する除外基準に合致しない投与期 2 の全被験者から成る解析対象集団。これらの集団から得られたデータを用いて記述統計量の算出及び統計解析を実施した。
- 追加解析対象集団：薬物動態解析対象集団から得られたデータに、キャリーオーバーに関する除外基準に合致した被験者から得られたデータを加えて補足的に記述統計量の算出及び統計解析を行った（追加解析）。
- 探索的解析対象集団：全被験者について、投与期 2 の血漿中濃度をキャリーオーバーの程度で補正し、その補正値を用いて薬物動態パラメータを算出した。投与期 1 の評価可能な全ての被験者のデータ及び投与期 2 のキャリーオーバーの程度で補正した評価可能なデータを用いて記述統計量の算出及び統計解析を行った（探索的解析）。

2.7.6.2.8.2.2.1 AZD9291

被験者 [redacted] では、投与期 1 で投与前の血漿中 AZD9291 濃度が定量下限以上の値（0.146 nM）を示した。当該濃度は C_{max} の 5%未満であったため、被験者 [redacted] の投与期 1 のデータは薬物動態解析対象集団に含めた。

投与期 1（AZD9291 単独投与期）の血漿中 AZD9291 濃度を予備的に評価したところ、$AUC_{(0-t)}$ が AUC の 80%未満となる被験者が全被験者の 20%を超えており、投与後 120 時間以降の血漿中濃度が定量下限未満となった被験者における AUC、及び λ_z に関連する薬物動態パラメータは信頼性がないことが示唆されたため、投与後 216 時間において定量下限以上の血漿中濃度が認められた被験者からのみ AZD9291 の薬物動態パラメータを算出した。

2.7.6.2.8.2.2.1.1 AZD9291－薬物動態解析対象集団

AZD9291 の血漿中濃度推移（幾何平均）を図 45に示す。AZD9291 をイトラコナゾールと併用投与したとき、AZD9291 単独投与に比べて、投与後初期では血漿中 AZD9291 濃度の幾何平均は低く推移し、投与後後期（消失相）では若干高く推移した。

a) 正規表示　　b) 片対数表示

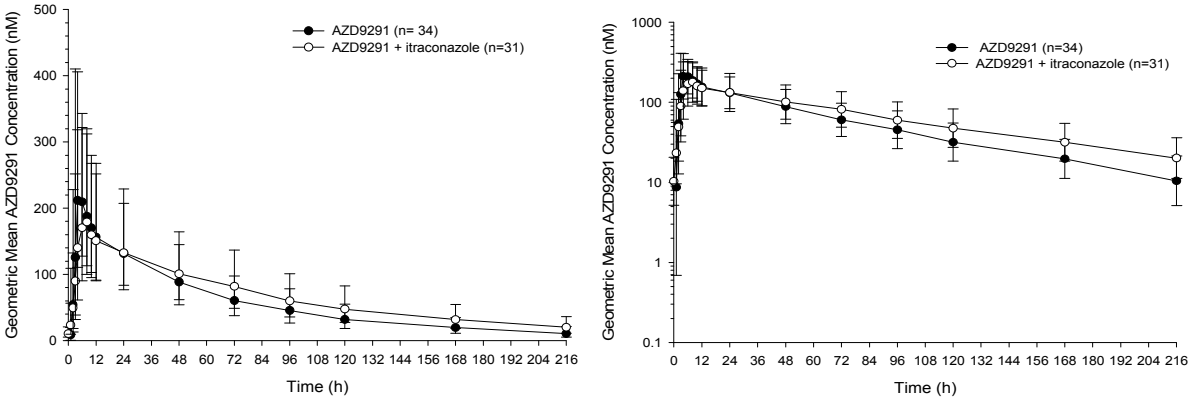


図 45　AZD9291 を単独投与あるいはイトラコナゾールと併用投与したときの血漿中 AZD9291 濃度推移（幾何平均）（薬物動態解析対象集団）

AZD9291：投与 1 日に AZD9291 を 80 mg の用量で単回投与した。
AZD9291＋itraconazole：投与 6 日～投与 18 日にイトラコナゾールを 200 mg の用量で 1 日 2 回反復投与し、投与 10 日に AZD9291 を 80 mg の用量で単回投与した。
薬物動態解析対象集団：キャリーオーバーに関する除外基準（投与期 2 の投与前の血漿中濃度が C_{max} の 10%以上の値を示した場合、解析対象集団より除外する）に合致した被験者を除外した。
注：バーの末端は exp[m±s]を示す。なお、m は対数スケールのデータの平均値、s は対数スケールのデータの標準偏差である。
試験 D5160C00012 の治験総括報告書 図 2 より引用

薬物動態解析対象集団から得られた AZD9291 の薬物動態パラメータを表 109に要約する。C_{max} 並びに AUC の個体値及び幾何平均を図 46に示す。

AZD9291 をイトラコナゾールと併用投与したとき、単独投与に比べて AZD9291 の C_{max}（幾何平均）は低く、AUC（幾何平均）は高かった。AZD9291 の t_{max} の中央値は AZD9291 単独投与で 4.00 h（範囲：2.03～11.87 h）であり、イトラコナゾールとの併用投与で 6.04 h（範囲：3.00～72.00 h）であった。AZD9291 の $t_{½}$の算術平均は AZD9291 単独投与で約 63 h（標準偏差：18.64 h、範囲：38.7～131 h）であり、イトラコナゾールとの併用投与で約 81 h（標準偏差：21.20 h、範囲：56.3～150 h）であった。AZD9291 の CL/F の算術平均は AZD9291 単独投与で 13.33 L/h（標準偏差：6.372 L/h、範囲：3.96 ～24.6 L/h）であり、イトラコナゾールとの併用投与で 10.62 L/h（標準偏差：5.299 L/h、範囲：2.69～22.5 L/h）であった。AZD9291 の V_z/F の算術平均は AZD9291 単独投与で 1122 L（標準偏差：513.4 L、範囲：491～2310 L）であり、イトラコナゾールとの併用投与で 1202 L（標準偏差：621.3 L、範囲：344～2630 L）であった。

表 109　AZD9291 を単独投与あるいはイトラコナゾールと併用投与したときの AZD9291 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

投与条件 [a]	記述統計量	AUC (nM·h)	$AUC_{(0\text{-}120)}$ (nM·h)	$AUC_{(0\text{-}216)}$ (nM·h)	C_{max} (nM)	t_{max} [b] (h)	$t_{½}$ (h)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
AZD9291 単独投与	例数	33	34	34	34	34	34	33	33
	幾何平均	13520	10280	12260	242.5	NA	61.05	11.84	1019
	変動係数（%）	54.0	51.6	51.8	61.2	NA	26.6	54.0	46.3
	算術平均	15330	11520	13770	283.1	NA	63.26	13.33	1122
	標準偏差	8077	5693	6880	165.8	NA	18.64	6.372	513.4
	中央値	13300	10350	12500	228.0	4.00	59.70	12.00	967
	最小値	6510	4980	6090	88.8	2.03	38.7	3.96	491
	最大値	40400	27500	33600	704	11.87	131	24.6	2310
AZD9291 とイトラコナゾールとの併用投与	例数	30	31	31	30	30	30	30	30
	幾何平均	17090	11370	14520	201.7	NA	78.36	9.368	1059
	変動係数（%）	56.0	53.0	53.4	58.5	NA	24.0	56.0	55.7
	算術平均	19550	12850	16450	233.7	NA	80.66	10.62	1202
	標準偏差	11100	6900	9015	140.2	NA	21.20	5.299	621.3
	中央値	16900	10100	12900	220	6.04	76.15	9.46	1080
	最小値	7130	5100	6280	78.2	3.00	56.3	2.69	344
	最大値	59600	37500	49600	676	72.00	150	22.5	2630

薬物動態解析対象集団：キャリーオーバーに関する除外基準（投与期 2 の投与前の血漿中濃度が C_{max} の 10%以上の値を示した場合、解析対象集団より除外する）に合致した被験者を除外した。なお、λ_z を算出するに当たり血漿中濃度の回帰曲線への当てはまりが不良であった又は終末相における血漿中濃度が十分得られていない被験者及び AUC を算出するに当たり $AUC_{(0\text{-}t)}$ からの外挿比が試験計画書に記載した基準に適合しない被験者のデータは除外した。

NA：該当せず

[a] AZD9291 単独投与：投与 1 日に AZD9291 を 80 mg の用量で単回投与した。
AZD9291 とイトラコナゾールとの併用投与：投与 6 日～投与 18 日にイトラコナゾールを 200 mg の用量で 1 日 2 回反復投与し、投与 10 日に AZD9291 を 80 mg の用量で単回投与した。

[b] 例数、中央値、最小値及び最大値のみ記載した。

試験 D5160C00012 の治験総括報告書 表 14 より引用

a) C_{max}　　b) AUC

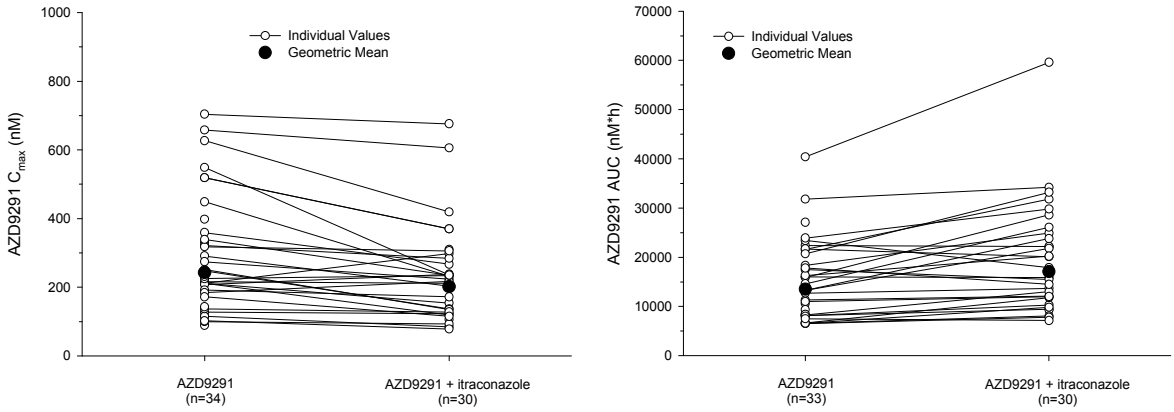


図 46　AZD9291 を単独投与あるいはイトラコナゾールと併用投与したときの AZD9291 の C_{max} 及び AUC の個体値及び幾何平均（薬物動態解析対象集団）

AZD9291：投与 1 日に AZD9291 を 80 mg の用量で単回投与した。
AZD9291＋itraconazole：投与 6 日～投与 18 日にイトラコナゾールを 200 mg の用量で 1 日 2 回反復投与し、投与 10 日に AZD9291 を 80 mg の用量で単回投与した。
薬物動態解析対象集団：キャリーオーバーに関する除外基準（投与期 2 の投与前の血漿中濃度が C_{max} の 10%以上の値を示した場合、解析対象集団より除外する）に合致した被験者を除外した。
試験 D5160C00012 の治験総括報告書 図 3 及び図 4 より引用

薬物動態解析対象集団から得られた AZD9291 の C_{max}、AUC 及び t_{max} の統計解析結果を表 110 に示す。

AZD9291 をイトラコナゾールと併用投与したとき、単独投与に比べ C_{max} は約 20%低下し、AUC は約 24%増加した。C_{max} 及び AUC の幾何最小二乗平均の比（イトラコナゾールとの併用／AZD9291 単独投与）を評価したところ、その 90%信頼区間上限は曝露量に影響がないと判断し得る基準（200%）内であった。AZD9291 をイトラコナゾールと併用投与したとき、単独投与に比べ t_{max} の中央値は約 2 時間延長し、その差は統計学的に有意（p 値=0.0002）であった。

表 110 AZD9291 の C_{max}、AUC 及び t_{max} の統計解析結果（薬物動態解析対象集団）

薬物動態パラメータ	条件[a]	例数	幾何最小二乗平均	イトラコナゾールとの併用／AZD9291 単独投与 比（%）	90%信頼区間
AUC (nM·h)	AZD9291 単独投与	33	13410		
	AZD9291 とイトラコナゾールとの併用投与	30	16650	124.17	(114.61, 134.53)
C_{max} (nM)	AZD9291 単独投与	34	241.7		
	AZD9291 とイトラコナゾールとの併用投与	30	193.0	79.87	(73.15, 87.21)

薬物動態パラメータ	条件[a]	例数	中央値	例数	イトラコナゾールとの併用－AZD9291 単独投与 差の中央値[b]	90%信頼区間[b]	p 値[c]
t_{max} (h)	AZD9291 単独投与	34	4.00				
	AZD9291 とイトラコナゾールとの併用投与	30	6.04	28	2.06	(1.50, 3.19)	0.0002

薬物動態解析対象集団：キャリーオーバーに関する除外基準（投与期 2 の投与前の血漿中濃度が C_{max} の 10%以上の値を示した場合、解析対象集団より除外する）に合致した被験者を除外した。なお、λ_z を算出するに当たり血漿中濃度の回帰曲線への当てはまりが不良であった又は終末相における血漿中濃度が十分得られていない被験者及び AUC を算出するに当たり $AUC_{(0-t)}$からの外挿比が試験計画書に記載した基準に適合しない被験者のデータは除外した。

[a] AZD9291 単独投与：投与 1 日に AZD9291 を 80 mg の用量で単回投与した。
AZD9291 とイトラコナゾールとの併用投与：投与 6 日～投与 18 日にイトラコナゾールを 200 mg の用量で 1 日 2 回反復投与し、投与 10 日に AZD9291 を 80 mg の用量で単回投与した。

[b] 差の中央値及び信頼区間は、Hodges-Lehmann median 推定量を用いて算出した。

[c] t_{max} の中央値の差について、Wilcoxon の符号順位検定により p 値を算出した。

試験 D5160C00012 の治験総括報告書 表 15 より引用

2.7.6.2.8.2.2.1.2 AZD9291－追加解析対象集団

薬物動態解析対象集団から得られたデータに、投与期 2 でキャリーオーバーに関する除外基準に合致した被験者から得られたデータを加えて、AZD9291 の C_{max}、AUC 及び t_{max} の統計解析（追加解析）を行った。

当該追加解析の結果は上記薬物動態解析対象集団における解析結果と一貫しており、AZD9291 をイトラコナゾールと併用投与したとき、単独投与に比べ C_{max} は約 20%低下し、AUC は約 25%増加した。C_{max} 及び AUC の幾何最小二乗平均の比（イトラコナゾールとの併用／AZD9291 単独投与）を評価したところ、その 90%信頼区間上限は曝露量に影響がないと判断し得る基準（200%）内であった。AZD9291 をイトラコナゾールと併用投与したとき、単独投与に比べ t_{max} の中央値は約 2 時間延長し、その差は統計学的に有意（p 値<0.0001）であった。

2.7.6.2.8.2.2.1.3 AZD9291－探索的解析対象集団

投与期 1 について薬物動態解析対象集団のデータを、投与期 2 についてキャリーオーバーを補正したデータを用いて AZD9291 の C_{max} 及び AUC の統計解析（探索的解析）を行った。

当該探索的解析の結果は、上記薬物動態解析対象集団における解析結果及び追加解析と概ね一貫しており、AZD9291 をイトラコナゾールと併用投与したとき、単独投与に比べ C_{max} は約 25%低下し、AUC は約 17%増加した。C_{max} 及び AUC の幾何最小二乗平均の比（イトラコナゾールとの併用／AZD9291 単独投与）を評価したところ、その 90%信頼区間上限は曝露量に影響がないと判断し得る基準（200%）内であった。当該探索的解析では t_{max} について統計解析を実施することは計画しなかった。

2.7.6.2.8.2.2.2 AZ5104 及び AZ7550

2.7.6.2.8.2.2.2.1 AZ5104－薬物動態解析対象集団

AZ5104 の血漿中濃度推移（幾何平均）を図 47に示す。AZD9291 をイトラコナゾールと併用投与したとき、単独投与に比べて血漿中 AZ5104 濃度の幾何平均は低く推移した。

a) 正規表示　　b) 片対数表示

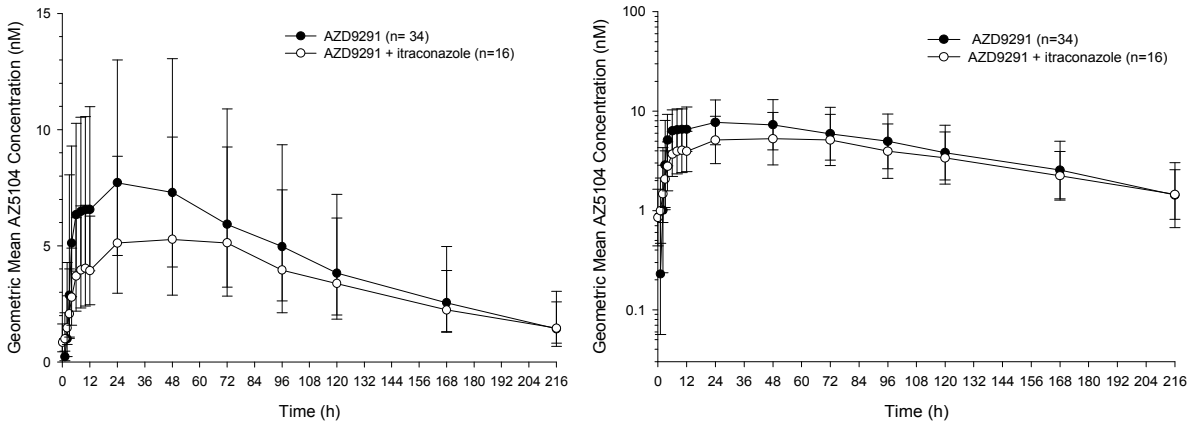


図 47　AZD9291 を単独投与あるいはイトラコナゾールと併用投与したときの血漿中 AZ5104 濃度推移（幾何平均）（薬物動態解析対象集団）

AZD9291：投与 1 日に AZD9291 を 80 mg の用量で単回投与した。
AZD9291＋itraconazole：投与 6 日～投与 18 日にイトラコナゾールを 200 mg の用量で 1 日 2 回反復投与し、投与 10 日に AZD9291 を 80 mg の用量で単回投与した。
薬物動態解析対象集団：キャリーオーバーに関する除外基準（投与期 2 の投与前の血漿中濃度が C_{max} の 20%以上の値を示した場合、解析対象集団より除外する）に合致した被験者を除外した。
注：バーの末端は exp[m±s]を示す。なお、m は対数スケールのデータの平均値、s は対数スケールのデータの標準偏差である。
試験 D5160C00012 の治験総括報告書 図 5 より引用

薬物動態解析対象集団から得られた AZ5104 の薬物動態パラメータを表 111に要約する。C_{max} 並びに AUC の個体値及び幾何平均を図 48に示す。

AZD9291 をイトラコナゾールと併用投与したとき、単独投与に比べて AZ5104 の C_{max} 及び AUC の幾何平均は低かった。AZ5104 の t_{max} の中央値は AZD9291 単独投与で 24.00 h（範囲：4.00～96.38 h）であり、イトラコナゾールとの併用投与で 47.17 h（範囲：6.00～72.57 h）であった。AZ5104 の $t_{½}$の算術平均は AZD9291 単独投与で約 77 h（標準偏差：35.44 h、範囲：38.0～198 h）であり、イトラコナゾールとの併用投与で約 82 h（標準偏差：19.64 h、範囲：67.7～143 h）であった。AZ5104 の C_{max} 及び AUC は AZD9291 の値の 10%未満であり、AZD9291 の単独投与時及びイトラコナゾールとの併用投与時とで同程度であった。

表 111　AZD9291 を単独投与あるいはイトラコナゾールと併用投与したときの AZ5104 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

投与条件 [a]	記述統計量	AUC (nM·h)	$AUC_{(0-120)}$ (nM·h)	$AUC_{(0-216)}$ (nM·h)	C_{max} (nM)	t_{max} [b] (h)	$t_{½}$ (h)	MRC_{max}	MRAUC
AZD9291 単独投与	例数	31	34	34	34	34	34	34	31
	幾何平均	1155	726.6	978.4	8.568	NA	71.95	0.03533	0.08755
	変動係数（%）	62.7	61.0	62.3	56.3	NA	37.8	38.9	25.2
	算術平均	1356	840.1	1141	9.691	NA	77.48	0.03775	0.08997
	標準偏差	834.4	458.4	653.1	4.756	NA	35.44	0.01397	0.01997
	中央値	1140	724.5	935.5	9.750	24.00	67.00	0.03480	0.09100
	最小値	367	213	318	2.36	4.00	38.0	0.0134	0.0421
	最大値	4360	2260	3300	23.4	96.38	198	0.0749	0.124
AZD9291 とイトラコナゾールとの併用投与	例数	15	16	16	16	16	16	16	15
	幾何平均	941.4	542.5	765.0	5.746	NA	80.24	0.03765	0.07506
	変動係数（%）	62.4	62.6	61.8	61.9	NA	20.6	31.8	21.7
	算術平均	1100	636.9	895.3	6.741	NA	81.99	0.03928	0.07665
	標準偏差	667.5	397.8	555.1	4.226	NA	19.64	0.01118	0.01610
	中央値	824.0	518.5	699.0	5.595	47.17	75.65	0.04015	0.07770
	最小値	337	189	265	2.15	6.00	67.7	0.0187	0.0473
	最大値	2620	1590	2230	15.8	72.57	143	0.0584	0.110

薬物動態解析対象集団：キャリーオーバーに関する除外基準（投与期 2 の投与前の血漿中濃度が C_{max} の 20%以上の値を示した場合、解析対象集団より除外する）に合致した被験者を除外した。なお、λ_z を算出するに当たり血漿中濃度の回帰曲線への当てはまりが不良であった又は終末相における血漿中濃度が十分得られていない被験者及び AUC を算出するに当たり $AUC_{(0-t)}$からの外挿比が試験計画書に記載した基準に適合しない被験者のデータは除外した。

NA：該当せず

[a] AZD9291 単独投与：投与 1 日に AZD9291 を 80 mg の用量で単回投与した。
AZD9291 とイトラコナゾールとの併用投与：投与 6 日～投与 18 日にイトラコナゾールを 200 mg の用量で 1 日 2 回反復投与し、投与 10 日に AZD9291 を 80 mg の用量で単回投与した。

[b] 例数、中央値、最小値及び最大値のみ記載した。

試験 D5160C00012 の治験総括報告書 表 18 より引用

a) C_{max}　　b) AUC

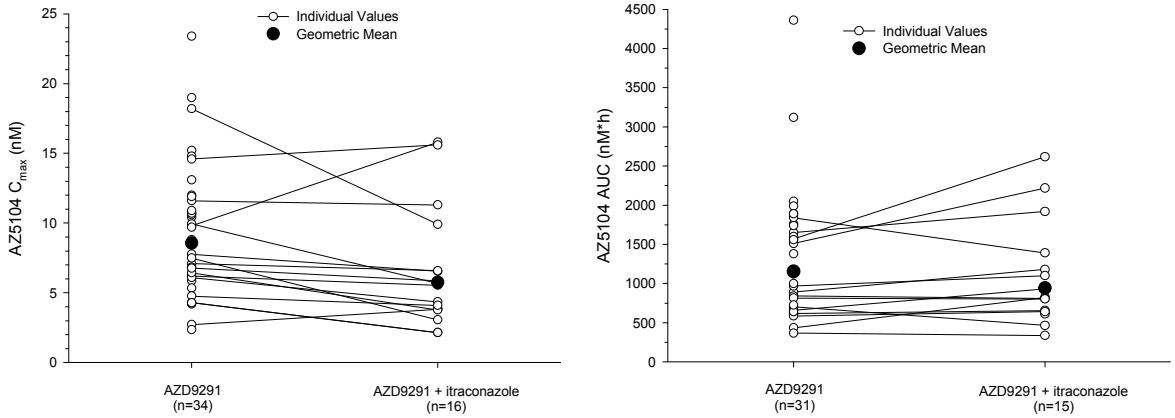


図 48　AZD9291 を単独投与あるいはイトラコナゾールと併用投与したときの AZ5104 の C_{max} 及び AUC の個体値及び幾何平均（薬物動態解析対象集団）

薬物動態解析対象集団：キャリーオーバーに関する除外基準（投与期 2 の投与前の血漿中濃度が C_{max} の 20%以上の値を示した場合、解析対象集団より除外する）に合致した被験者を除外した。
AZD9291：投与 1 日に AZD9291 を 80 mg の用量で単回投与した。
AZD9291＋itraconazole：投与 6 日～投与 18 日にイトラコナゾールを 200 mg の用量で 1 日 2 回反復投与し、投与 10 日に AZD9291 を 80 mg の用量で単回投与した。
試験 D5160C00012 の治験総括報告書 図 6 及び図 7 より引用

薬物動態解析対象集団から得られた AZ5104 の C_{max}、AUC 及び t_{max} の統計解析結果を表 112に示す。

AZD9291 をイトラコナゾールと併用投与したとき、単独投与に比べ C_{max} は約 24%低下し、AUC は約 8%増加した。AZD9291 をイトラコナゾールと併用投与したとき、単独投与に比べ t_{max} の中央値は約 19 時間延長し、その差は統計学的に有意（p 値=0.0181）であった。

表 112 AZ5104 の C_{max}、AUC 及び t_{max} の統計解析結果（薬物動態解析対象集団）

薬物動態パラメータ	条件[a]	例数	幾何最小二乗平均	イトラコナゾールとの併用／AZD9291 単独投与 比（%）	90%信頼区間
AUC (nM·h)	AZD9291 単独投与	31	1132		
	AZD9291 とイトラコナゾールとの併用投与	15	1225	108.25	(94.36, 124.19)
C_{max} (nM)	AZD9291 単独投与	34	8.472		
	AZD9291 とイトラコナゾールとの併用投与	16	6.428	75.87	(64.18, 89.69)

薬物動態パラメータ	条件[a]	例数	中央値	例数	イトラコナゾールとの併用－AZD9291 単独投与 差の中央値[b]	90% 信頼区間[b]	p 値[c]
t_{max} (h)	AZD9291 単独投与	34	24.00				
	AZD9291 とイトラコナゾールとの併用投与	16	47.17	15	19.15	(6.66, 31.15)	0.0181

薬物動態解析対象集団：キャリーオーバーに関する除外基準（投与期 2 の投与前の血漿中濃度が C_{max} の 20%以上の値を示した場合、解析対象集団より除外する）に合致した被験者を除外した。なお、λ_z を算出するに当たり血漿中濃度の回帰曲線への当てはまりが不良であった又は終末相における血漿中濃度が十分得られていない被験者及び AUC を算出するに当たり $AUC_{(0-t)}$からの外挿比が試験計画書に記載した基準に適合しない被験者のデータは除外した。

[a] AZD9291 単独投与：投与 1 日に AZD9291 を 80 mg の用量で単回投与した。
AZD9291 とイトラコナゾールとの併用投与：投与 6 日～投与 18 日にイトラコナゾールを 200 mg の用量で 1 日 2 回反復投与し、投与 10 日に AZD9291 を 80 mg の用量で単回投与した。

[b] 差の中央値及び信頼区間は、Hodges-Lehmann median 推定量を用いて算出した。

[c] t_{max} の中央値の差について、Wilcoxon の符号順位検定により p 値を算出した。

試験 D5160C00012 の治験総括報告書 表 19 より引用

2.7.6.2.8.2.2.2.2 AZ5104－追加解析対象集団

薬物動態解析対象集団から得られたデータに、投与期 2 でキャリーオーバーに関する除外基準に合致した被験者から得られたデータを加えて、AZ5104 の C_{max}、AUC 及び t_{max} の統計解析（追加解析）を行った。

AZD9291 をイトラコナゾールと併用投与したとき、単独投与に比べ AZ5104 の C_{max} は約 19%低下し、AUC は約 5%増加した。AZD9291 をイトラコナゾールと併用投与したとき、単独投与に比べ t_{max} の中央値は約 10 時間延長した（p 値＝0.0302）。大部分の被験者で投与期 2 の投与前の血漿中濃度は C_{max} の 20%以上であったため投与期 2 における曝露量は薬物動態解析対象集団の値

より高値を示したものの、当該追加解析の結果は上記薬物動態解析対象集団における解析結果とほぼ一貫していた。

2.7.6.2.8.2.2.2.3 AZ5104－探索的解析対象集団

投与期 1 について薬物動態解析対象集団のデータを、投与期 2 についてキャリーオーバーを補正したデータを用いて AZ5104 の C_{max} 及び AUC の統計解析（探索的解析）を行った。

当該探索的解析の結果は、上記薬物動態解析対象集団における解析結果及び追加解析と概ね一貫しており、AZD9291 をイトラコナゾールと併用投与したとき、単独投与に比べ AZ5104 の C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 32%及び約 6%低下した。当該探索的解析では t_{max} について統計解析を実施することは計画しなかった。

2.7.6.2.8.2.2.2.4 AZ7550－薬物動態解析対象集団

投与期 2 の投与前の血漿中 AZ7550 濃度には全被験者でキャリーオーバー（投与前の血漿中 AZ7550 濃度が C_{max} の 20%以上を示す）が認められたため、AZ7550 の薬物動態解析対象集団には投与期 1 のデータのみが含まれ、イトラコナゾールとの併用が AZ7550 の体内動態に及ぼす影響を評価することはできなかった。

2.7.6.2.8.2.2.2.5 AZ7550－追加解析対象集団

AZ7550 の血漿中濃度推移（幾何平均）を図 49に示す。投与期 2（AZD9291 とイトラコナゾールとの併用投与）において、全被験者がキャリーオーバーに関する除外基準（投与前の血漿中 AZ7550 濃度が C_{max} の 20%以上を示す）に合致した。AZD9291 をイトラコナゾールと併用投与したとき、単独投与に比べて血漿中 AZ7550 濃度の幾何平均は低く推移した。

a) 正規表示　　b) 片対数表示

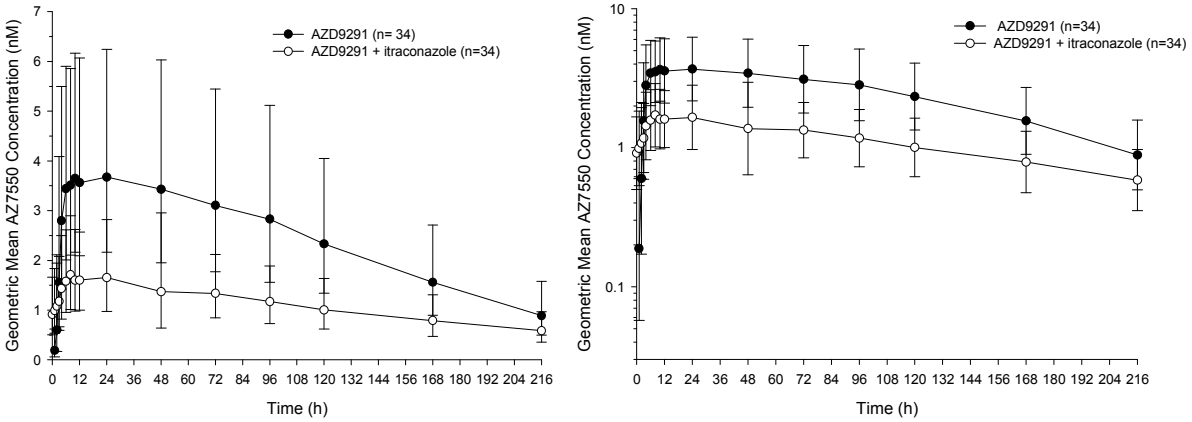


図 49　AZD9291 を単独投与あるいはイトラコナゾールと併用投与したときの血漿中 AZ7550 濃度推移（幾何平均）（追加解析対象集団）

注：バーの末端は exp[m±s]を示す。なお、m は対数スケールのデータの平均値、s は対数スケールのデータの標準偏差である。
追加解析対象集団：キャリーオーバーに関する除外基準（投与期 2 の投与前の血漿中濃度が C_{max} の 20%以上の値を示した場合、解析対象集団より除外する）に合致した被験者のデータを追加した。
AZD9291：投与 1 日に AZD9291 を 80 mg の用量で単回投与した。
AZD9291＋itraconazole：投与 6 日～投与 18 日にイトラコナゾールを 200 mg の用量で 1 日 2 回反復投与し、投与 10 日に AZD9291 を 80 mg の用量で単回投与した。
試験 D5160C00012 の治験総括報告書 図 8 より引用

追加解析対象集団から得られた AZ7550 の薬物動態パラメータを表 113に要約する。C_{max} 並びに AUC の個体値及び幾何平均を図 50に示す。

全例でキャリーオーバー（投与前の血漿中 AZ7550 濃度が C_{max} の 20%以上を示す）が認められたにも関わらず、AZD9291 を投与期 2 でイトラコナゾールと併用投与したとき、投与期 1 の単独投与に比べて AZ7550 の C_{max} 及び AUC の幾何平均は低かった。AZ7550 の t_{max} の中央値は AZD9291 単独投与で 11.94 h（範囲：4.00～96.00 h）であり、イトラコナゾールとの併用投与で 10.00 h（範囲：1.00～72.00 h）であった。AZ7550 の $t_{½}$の算術平均は AZD9291 単独投与で約 73 h（標準偏差：19.14 h、範囲：45.6～131 h）であり、イトラコナゾールとの併用投与で約 121 h（標準偏差：35.25 h、範囲：74.8～206 h）であった。AZD9291 をイトラコナゾールと併用投与したとき、AZ7550 の C_{max} 及び AUC は、AZD9291 の値との比に基づくと、単独投与時の値の 50%程度に低下することが示された。AZD9291 の単独投与時及びイトラコナゾールとの併用投与において、AZ7550 の C_{max} 及び AUC は AZD9291 の値の 6%未満であった。

表 113　AZD9291 を単独投与あるいはイトラコナゾールと併用投与したときの AZ7550 の薬物動態パラメータ（追加解析対象集団）

投与条件 [a]	記述統計量	AUC (nM·h)	$AUC_{(0-120)}$ (nM·h)	$AUC_{(0-216)}$ (nM·h)	C_{max} (nM)	t_{max} [b] (h)	$t_{½}$ (h)	MRC_{max}	MRAUC
AZD9291 単独投与	例数	33	34	34	34	34	34	34	33
	幾何平均	624.1	374.8	526.1	4.321	NA	70.62	0.01783	0.04731
	変動係数（%）	59.3	59.2	58.7	58.3	NA	24.2	62.6	56.3
	算術平均	717.4	429.3	601.6	4.966	NA	72.72	0.02106	0.05340
	標準偏差	378.1	216.8	303.9	2.681	NA	19.14	0.01456	0.02554
	中央値	678.0	395.0	576.0	4.110	11.94	68.85	0.01655	0.04640
	最小値	210	107	152	1.64	4.00	45.6	0.00484	0.0128
	最大値	1700	925	1250	11.7	96.00	131	0.0839	0.11
AZD9291 とイトラコナゾールとの併用投与	例数	19	34	34	33	33	31	33	19
	幾何平均	292.1	166.4	242.7	1.897	NA	116.4	0.009749	0.02025
	変動係数（%）	38.3	50.7	50.6	53.5	NA	28.3	42.8	38.6
	算術平均	311.3	185.4	271	2.143	NA	121.0	0.01058	0.02189
	標準偏差	113.4	90.05	135.3	1.122	NA	35.25	0.004418	0.01078
	中央値	292	173	246	1.99	10.00	114.0	0.009400	0.01820
	最小値	158	50.3	80.3	0.659	1.00	74.8	0.00447	0.0124
	最大値	578	466	714	5.42	72.00	206	0.0214	0.0597

追加解析対象集団：キャリーオーバーに関する除外基準（投与期 2 の投与前の血漿中濃度が C_{max} の 20%以上の値を示した場合、解析対象集団より除外する）に合致した被験者のデータを追加した。なお、λ_z を算出するに当たり血漿中濃度の回帰曲線への当てはまりが不良であった又は終末相における血漿中濃度が十分得られていない被験者及び AUC を算出するに当たり $AUC_{(0-t)}$ からの外挿比が試験計画書に記載した基準に適合しない被験者のデータは除外した。

NA：該当せず

[a] AZD9291 単独投与：投与 1 日に AZD9291 を 80 mg の用量で単回投与した。
AZD9291 とイトラコナゾールとの併用投与：投与 6 日～投与 18 日にイトラコナゾールを 200 mg の用量で 1 日 2 回反復投与し、投与 10 日に AZD9291 を 80 mg の用量で単回投与した。

[b] 例数、中央値、最小値及び最大値のみ記載した。

試験 D5160C00012 の治験総括報告書 表 22 より引用

a) C_{max}　　b) AUC

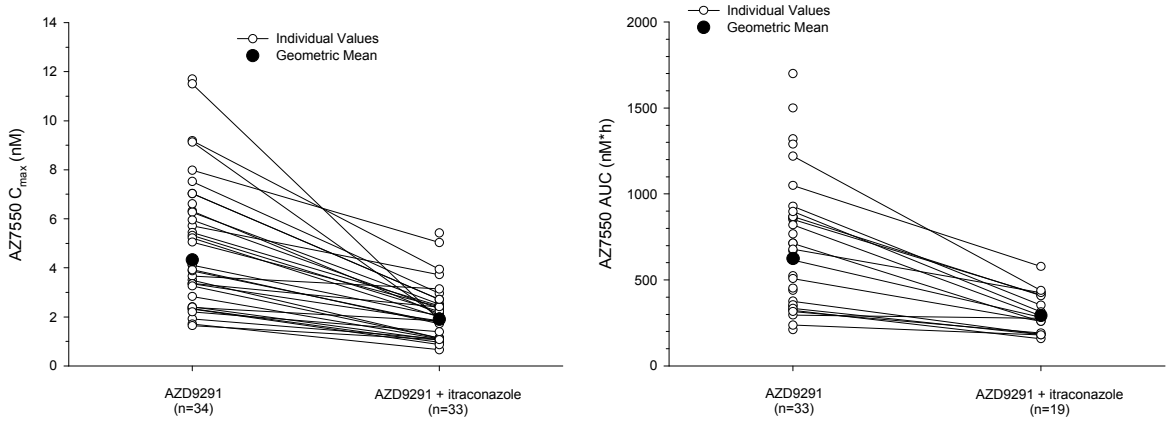


図 50　AZD9291 を単独投与あるいはイトラコナゾールと併用投与したときの AZ7550 の C_{max} 及び AUC の個体値及び幾何平均（追加解析対象集団）

AZD9291：投与 1 日に AZD9291 を 80 mg の用量で単回投与した。
AZD9291＋itraconazole：投与 6 日～投与 18 日にイトラコナゾールを 200 mg の用量で 1 日 2 回反復投与し、投与 10 日に AZD9291 を 80 mg の用量で単回投与した。
追加解析対象集団：キャリーオーバーに関する除外基準（投与期 2 の投与前の血漿中濃度が C_{max} の 20%以上の値を示した場合、解析対象集団より除外する）に合致した被験者のデータを追加した。
試験 D5160C00012 の治験総括報告書 図 9 及び図 10 より引用

追加解析対象集団から得られた AZ7550 の C_{max}、AUC 及び t_{max} の統計解析結果を表 114に示す。

AZD9291 をイトラコナゾールと併用投与したとき、単独投与に比べ AZ7550 の C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 56%及び約 51%低下した。イトラコナゾールとの併用投与時、単独投与時のいずれにおいても AZ7550 の t_{max} の中央値は同程度であった。

表 114 AZ7550 の C_{max}、AUC 及び t_{max} の統計解析結果（追加解析対象集団）

薬物動態パラメータ	条件[a]	例数	幾何最小二乗平均	イトラコナゾールとの併用／AZD9291 単独投与 比（%）	90%信頼区間
AUC (nM·h)	AZD9291 単独投与	33	628.8		
	AZD9291 とイトラコナゾールとの併用投与	19	308.2	49.02	(43.70, 54.99)
C_{max} (nM)	AZD9291 単独投与	34	4.414		
	AZD9291 とイトラコナゾールとの併用投与	33	1.957	44.33	(39.94, 49.21)

薬物動態パラメータ	条件[a]	例数	中央値	例数	イトラコナゾールとの併用－AZD9291 単独投与 差の中央値[b]	90%信頼区間[b]	p 値[c]
t_{max} (h)	AZD9291 単独投与	34	11.94				
	AZD9291 とイトラコナゾールとの併用投与	33	10.00	31	-1.15	(-9.94, 2.98)	0.5734

追加解析対象集団：キャリーオーバーに関する除外基準（投与期 2 の投与前の血漿中濃度が C_{max} の 20%以上の値を示した場合、解析対象集団より除外する）に合致した被験者のデータを追加した。なお、λ_z を算出するに当たり血漿中濃度の回帰曲線への当てはまりが不良であった又は終末相における血漿中濃度が十分得られていない被験者及び AUC を算出するに当たり $AUC_{(0\text{-}t)}$からの外挿比が試験計画書に記載した基準に適合しない被験者のデータは除外した。

[a] AZD9291 単独投与：投与 1 日に AZD9291 を 80 mg の用量で単回投与した。
AZD9291 とイトラコナゾールとの併用投与：投与 6 日～投与 18 日にイトラコナゾールを 200 mg の用量で 1 日 2 回反復投与し、投与 10 日に AZD9291 を 80 mg の用量で単回投与した。

[b] 差の中央値及び信頼区間は、Hodges-Lehmann median 推定量を用いて算出した。

[c] t_{max} の中央値の差について、Wilcoxon の符号順位検定により p 値を算出した。

試験 D5160C00012 の治験総括報告書 表 23 より引用

2.7.6.2.8.2.2.2.6 AZ7550－探索的解析対象集団

1 例（[redacted]）では、投与期 1 の λ_z を適切に算出することができず、投与期 2 の血漿中 AZ7550 濃度をキャリーオーバーの程度で補正することができなかった。

投与期 1 について薬物動態解析対象集団のデータを、投与期 2 についてキャリーオーバーを補正したデータを用いて AZ7550 の C_{max} 及び AUC の統計解析（探索的解析）を行った。

AZD9291 をイトラコナゾールと併用投与したとき、単独投与に比べ AZ7550 の C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 74%及び約 66%低下した。当該探索的解析では t_{max} について統計解析を実施することは計画しなかった。

2.7.6.2.8.2.2.3 イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾール

イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールの血漿中濃度推移（幾何平均）を図 51に示す。イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールの血漿中濃度の幾何平均は投与間隔を通じて 100 ng/mL を超えており、CYP3A4 の基質の代謝を阻害するのに十分な濃度が維持されていたと推察された。

a) 正規表示　　b) 片対数表示

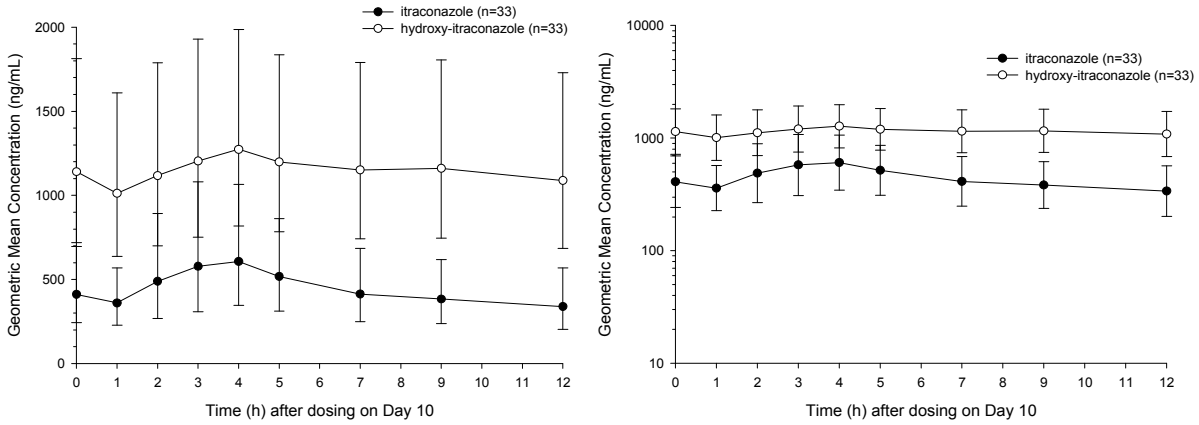


図 51　血漿中イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾール濃度推移（薬物動態解析対象集団）

注：バーの末端は exp[m±s]を示す。なお、m は対数スケールのデータの平均値、s は対数スケールのデータの標準偏差である。
投与 6 日～投与 18 日にイトラコナゾールを 200 mg の用量で 1 日 2 回反復投与し、投与 10 日（AZD9291 を 80 mg の用量で併用投与した）の血漿中イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾール濃度を評価した。
試験 D5160C00012 の治験総括報告書 図 11 より引用

薬物動態解析対象集団から得られたイトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールの薬物動態パラメータを表 115に要約する。

イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールの C_{max} の幾何平均はそれぞれ 694 ng/mL 及び 1358 ng/mL であり、AUC_{τ} の幾何平均はそれぞれ 5298 ng·h/mL 及び 13600 ng·h/mL であった。イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールの t_{max} の中央値はそれぞれ 3.13 h（範囲：0.00～8.78 h）及び 4.32 h（範囲：0.00～11.92 h）であった。

表 115 イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

測定対象	記述統計量	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a] (h)	AUC_{τ} (ng·h/mL)
イトラコナゾール	例数	33	33	28
	幾何平均	694	NA	5298
	変動係数（%）	48.9	NA	52.2
	算術平均	758.4	NA	5861
	標準偏差	295.2	NA	2414
	中央値	741	3.13	5865
	最小値	147	0.00	1320
	最大値	1590	8.78	10100
ヒドロキシイトラコナゾール	例数	33	33	28
	幾何平均	1358	NA	13600
	変動係数（%）	44.3	NA	44.3
	算術平均	1467	NA	14640
	標準偏差	558	NA	5085
	中央値	1430	4.32	15450
	最小値	374	0.00	3770
	最大値	3350	11.92	26300

試験計画書からの逸脱に加え、欠損等の理由により薬物動態学的評価が出来なかった被験者のデータは除外した。
投与 6 日～投与 18 日にイトラコナゾールを 200 mg の用量で 1 日 2 回反復投与し、投与 10 日（AZD9291 を 80 mg の用量で併用投与した）の血漿中イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾール濃度を評価した。
NA：該当なし
[a] 例数、中央値、最小値及び最大値のみ記載した。
試験 D5160C00012 の治験総括報告書 表 25 より引用

2.7.6.2.8.2.3 安全性

有害事象の分類別発現例数を表 116に、2 例以上に発現した有害事象を表 117に、重篤な有害事象の一覧を表 118に示す。

両投与期を通じて 26 例（66.7%）に 75 件の有害事象が発現した。治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象は 8 例（20.5%）に 13 件で発現し、そのうち 8 件が AZD9291、5 件がイトラコナゾールとの因果関係が否定できないと判断された。パート A で、Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象の報告はなかった（表 116）。

被験者 [redacted] は、パート A での AZD9291 及びイトラコナゾールの投与を完了してから、重篤な有害事象（大葉性肺炎、後に BOOP に変更）が発現した。同被験者は以後の試験参加への同意を撤回し、パート B には進まなかった。

本試験のパート A では 3 例（7.7%）に重篤な有害事象が発現し、そのうち上記の被験者 [redacted] の事象は治験薬（AZD9291）との因果関係が否定できないと判断された（表 116）。

その他 2 件の重篤な有害事象は、肝酵素上昇及び RS ウイルス感染であった。本試験のパート A では、その他の重要な有害事象は定義しなかった。

全体で報告例が最も多かった有害事象は悪心（7 例）及び嘔吐（6 例）であり、次いで多かったのが浮動性めまい（4 例）、咳嗽、腹痛及び疲労（各 3 例）であった。

表 116　有害事象の分類別発現例数（試験 D5160C00012、安全性解析対象集団）

有害事象の分類	投与例 [a]		
	AZD9291 単独投与時	AZD9291 とイトラコナゾール併用投与時	合計
	（39 例）	（38 例）	（39 例）
有害事象	16 (41.0)	22 (57.9)	26 (66.7)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象 [b]	2 (5.1)	7 (18.4)	8 (20.5)
AZD9291 との因果関係が否定できない有害事象 [b]	2 (5.1)	4 (10.5)	6 (15.4)
イトラコナゾールとの因果関係が否定できない有害事象 [b]	0	4 (10.5)	4 (10.3)
AZD9291 とイトラコナゾール両方との因果関係が否定できない有害事象 [b]	0	0	0
Grade 3 以上の有害事象	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0
重篤な有害事象（死亡を含む）	1 (2.6)	2 (5.3)	3 (7.7)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象 [b]	0	1 (2.6)	1 (2.6)
AZD9291 との因果関係が否定できない重篤な有害事象 [b]	0	1 (2.6)	1 (2.6)
AZD9291 の投与中止に至った有害事象	0	0	0
その他の重要な有害事象 [c]	0	0	0

[a] 同一分類の有害事象を複数回発現した被験者は 1 回のみ集計した。複数分類の有害事象を発現した被験者は各分類につき 1 回として集計した。

[b] 治験担当医師による判断。併用試験では個々の因果関係判定からプログラムで抽出。

[c] 重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象以外の重要な有害事象のうち、臨床上特に重要な事象を、その他の重要な有害事象として分類。

AZD9291 単独投与時：AZD9291 の初回投与後（投与 1 日）かつイトラコナゾールの初回投与（投与 6 日）以前に発現した有害事象を集計した。

AZD9291 とイトラコナゾール併用投与時：イトラコナゾール初回投与（投与 6 日）後から最終投与（投与 18 日）の 30 日後（かつパート B 移行前）までに発現した有害事象を集計した。

MedDRA version/J 17.0

試験 D5160C00012 の治験総括報告書　表 26 から引用

表 117　2 例以上に発現した有害事象（試験 D5160C00012、安全性解析集団）

器官別大分類／基本語	例数（%）[a] AZD9291 単独投与時（39 例）	AZD9291 とイトラコナゾール併用投与時（38 例）	合計（39 例）
有害事象発現例数	16 (41.0)	22 (57.9)	26 (66.7)
神経系障害	3 (7.7)	3 (7.9)	6 (15.4)
浮動性めまい	3 (7.7)	1 (2.6)	4 (10.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.6)	3 (7.9)	4 (10.3)
咳嗽	0	3 (7.9)	3 (7.7)
胃腸障害	8 (20.5)	8 (21.1)	14 (35.9)
腹痛	2 (5.1)	2 (5.3)	3 (7.7)
下痢	1 (2.6)	1 (2.6)	2 (5.1)
悪心	3 (7.7)	4 (10.5)	7 (17.9)
嘔吐	4 (10.3)	2 (5.3)	6 (15.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (5.1)	7 (18.4)	8 (20.5)
疲労	0	3 (7.9)	3 (7.7)
末梢性浮腫	1 (2.6)	1 (2.6)	2 (5.1)

[a]　有害事象の発現例数（%）は、器官別大分類の国際合意順、基本語のアルファベット順に表示

AZD9291 単独投与時：　AZD9291 の初回投与後（投与 1 日）かつイトラコナゾールの初回投与（投与 6 日）以前に発現した有害事象を集計した。

AZD9291 とイトラコナゾール併用投与時：イトラコナゾール初回投与（投与 6 日）後から最終投与（投与 18 日）の 30 日後（かつパート B 移行前）までに発現した有害事象を集計した。

同一患者が、同一の器官別大分類の複数の基本語の有害事象を発現している場合もある。

MedDRA/J version 17.0

試験 D5160C00012 の治験総括報告書　表 27 から引用

表 118　重篤な有害事象の一覧（試験 D5160C00012、安全性解析対象集団）

被験者番号	性別/年齢（歳）（登録時）	治験担当医師の報告用語	有害事象（基本語）	投与開始から有害事象発現までの期間（日）	有害事象発現時のAZD9291/イトナコナゾールの投与量	最終投与から有害事象発現までの期間[a]	投与開始から有害事象が重篤になるまでの期間（日）	最大CTCAE Grade	転帰/治療	AZD9291/イトナコナゾールの処置	AZD9291/イトナコナゾールと有害事象の因果関係[b]
AZD9291 単独投与時											
[redacted]	女性/4[redacted]	Viral infection; Respiratory syncytial virus B	ＲＳウイルス感染	2	80 mg	NA	2	2	回復/あり	なし/NA	なし/なし
AZD9291 とイトラコナゾール併用投与時											
[redacted]	女性/4[redacted]	Pneumonia of the right upper lobe	大葉性肺炎	15	80 mg/200 mg	NA	15	2	回復中/あり	なし/なし	あり/なし
[redacted]	女性/4[redacted]	Elevated liver enzyme	肝酵素上昇	6	80 mg/200 mg	NA	6	2	回復/なし	なし/なし	なし/なし

[a]　治験薬投与中止後に発現した有害事象の場合に算出
[b]　治験担当医師による判断
NA：該当せず
CTCAE version 4.0、MedDRA version/J 17.0
試験 D5160C00012 の治験総括報告書　表 29 から引用

本試験における注目すべき有害事象は、下痢、皮膚に対する影響、眼に対する影響、爪に対する影響、上部消化管炎症、間質性肺疾患及び心臓に対する影響であり、下痢（基本語）を除き、いずれもグループ化事象であった。本試験のパート A で報告された注目すべき有害事象は、下痢（2 例）、皮膚に対する影響（1 例）、眼に対する影響（2 例）及び心臓に対する影響（1 例）であり、新たに重要とみなされる又は予期しない安全上の懸念は特定されなかった。当該事象により治験薬投与に変更等が生じることはなく、全事象が試験終了時までに消失した。いずれも Grade 1 又は Grade 2 であり、重篤な事象はみられなかった。皮膚に対する影響（そう痒症及び発疹）並びに心臓に対する影響（QT 延長）に関する事象は、AZD9291 との因果関係が否定できないと判断された。

被験者 [redacted] にパート A の投与完了後、CT で右肺上葉に肺炎（基本語：大葉性肺炎）が確認されたが、肺炎の徴候及び症状がなく、呼吸器科医の意見により事象名は BOOP と変更された。BOOP は間質性肺疾患（グループ化事象）に属する 9 つの基本語に含まれていないが、本事象は関連ありと判断された。

血液学検査値又は血液生化学検査値に、意味のある傾向又はパターンは認められなかった。臨床的に重要な可能性がある変化の発現頻度は低かった。本治験で Hy's Law に合致する症例はなかった。

本試験実施中に臨床的に問題となる心電図異常の報告はなかった。1 例で投与 9 日に非重篤な有害事象（上記の注目すべき有害事象に記載の心臓に対する影響と同一）として QT 延長（Grade 1）が報告され、AZD9291 との因果関係が否定できないと判断された。これにより AZD9291 の投与が変更されることはなく、当事象は 20 日後に消失した。

2.7.6.2.8.2.4 結論

- 事前に規定した基準から、AZD9291 の曝露量にイトラコナゾールとの併用投与による影響はないものと判断された。
- イトラコナゾールの 1 日 2 回投与と併用して AZ9291 を 80 mg の用量で単回投与したとき、AZ5104 及び AZ7550 の曝露量に併用による影響が認められたものの、臨床的に特に問題となるものではないと考えられた。
- 本試験で認められたイトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールの曝露量は文献で報告されている値と同程度であり、CYP3A4 活性を阻害し得る十分な曝露量が維持されていたものと推察された。
- EGFR-TKI による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性 NSCLC 患者に AZ9291 80 mg 錠を経口投与したときの忍容性は良好であり、新たな安全性の懸念は特定されなかった。

2.7.6.2.9 リファンピシンとの薬物相互作用試験［海外試験］（試験 D5160C00013）

2.7.6.2.9.1 試験方法

試験方法の概略を表 119に示す。

表 119 試験方法の概略（試験 D5160C00013）

項目	内容
治験の標題	上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象に AZD9291 を反復経口投与したときの AZD9291 の体内動態に対するリファンピシン（CYP3A4 誘導剤）の影響を評価する非盲検、非無作為化、多施設、第 I 相試験
治験の目的	主要目的： EGFR-TKI による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性 NSCLC 患者を対象に AZD9291 反復経口投与後の定常状態における AZD9291 の曝露量（$C_{ss,max}$ 及び AUC_{τ}）に対するリファンピシン（反復経口投与）の影響を評価する。 副次的目的： EGFR 変異陽性 NSCLC 患者に AZD9291 を経口投与したときの AZD9291 及び代謝物（AZ5104 及び AZ7550）の曝露量をリファンピシン併用及び非併用時でそれぞれ評価する。 安全性目的： パート A ：EGFR 変異陽性 NSCLC 患者にリファンピシンを併用投与したときの AZD9291 の安全性及び忍容性を評価する。 パート B ：EGFR 変異陽性 NSCLC 患者に AZD9291 を延長投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
治験デザイン	非盲検、非無作為化、多施設共同、2 パート パート A：3 期、逐次デザイン（図 52参照） パート B：安全性評価のための継続投与期
対象	年齢 18 歳以上、EGFR-TKI による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性 NSCLC 患者
目標症例数	約 38 例（評価可能症例として 30 例）
使用薬剤	AZD9291 錠 80 mg 及び 40 mg リファンピシンカプセル 600 mg ※AZD9291 錠 40 mg はパート B における用量減量のためのもので、パート A では使用しなかった。

項目	内容
用法・用量	パート A では、投与期 1～3 の全投与期で AZD9291 錠 80 mg を 1 日 1 回経口投与した。投与期 2 ではリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回、AZD9291 と同時に投与した。いずれの投与期でも、投与 2 時間前から 2 時間後までは絶食とし、投与 28 日（投与期 1）、49 日（投与期 2）及び 77 日（投与期 3）のみ、投与 1 時間前から 1 時間後まで水分の摂取を禁止した。両薬剤は 240 ml の水とともに投与した。 パート B では、AZD9291 錠 80 mg を 1 日 1 回経口投与した。投与 1 時間前から 2 時間後までは絶食とした。
試験期間	パート A は、スクリーニング 28 日間、投与期 77 日間（3 期合計）、事後検査は最終投与後 30 日±7 日。但し、パート B へ移行する場合は、パート A の最終投与（投与 77 日）から 24 時間後に投与を開始した。パート B の期間は、最後の患者がパート B に移行した日から 12 カ月間。
評価項目	主要評価項目： 薬物動態（パート A のみ）：AZD9291 の $C_{ss,max}$ 及び AUC_{τ}（投与 28 及び 49 日） 副次評価項目： 薬物動態（パート A のみ）： • AZD9291 の AUC_{τ} 及び $C_{ss,max}$（投与 77 日）、$t_{ss,max}$、$C_{ss,min}$ 及び CL_{ss}/F（投与 28 日、49 日及び 77 日）並びにトラフ濃度（投与期 1：投与 7 日、14 日、21 日及び 28 日、投与期 2：投与 35 日、42 日及び 49 日並びに投与期 3：投与 56 日、63 日、70 日及び 77 日） • AZ5104 及び AZ7550 の AUC_{τ}、$C_{ss,max}$、$t_{ss,max}$、$C_{ss,min}$ 並びに AZD9291 に対する AZ5104 及び AZ7550 のパラメータ（AUC_{τ} 及び $C_{ss,max}$）の比 $MRAUC_{\tau}$ 及び MR $C_{ss,max}$（投与 28 日、49 日及び 77 日）並びにトラフ濃度（投与期 1：投与 7 日、14 日、21 日及び 28 日、投与期 2：投与 35 日、42 日及び 49 日並びに投与期 3：投与 56 日、63 日、70 日及び 77 日） • リファンピシンの AUC_{τ}、AUC_{0-t}、$C_{ss,max}$、$t_{ss,max}$、$C_{ss,min}$ 及び CL_{ss}/F（投与期 2）並びにトラフ濃度（投与期 2：投与 35 日、42 日及び 49 日） 安全性評価項目： 有害事象、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、体重、臨床検査（血液生化学検査、血液学検査、尿検査）、身体所見、標準 12 誘導心電図、心エコー／心臓超音波検査（MUGA）（左室駆出率測定）、及び眼科検査

項目	内容
解析方法	AZD9291 及びその代謝物である AZ5104 及び AZ7550 について、投与後 0 時間からの 1 投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{τ}）及び反復投与後の最高血漿中濃度（$C_{ss,max}$）の自然対数変換値について、投与期を固定効果、患者を変量効果とした混合効果モデルを用いて、投与期 2 及び投与期 3 を投与期 1 とそれぞれ比較した。AUC_{τ} 及び $C_{ss,max}$ の自然対数変換値について、投与期間の平均値の差（投与期 2－投与期 1、及び投与期 3－投与期 1）及びそれらの 90%信頼区間（CI）を求め、それらを逆対数変換し、比（投与期 2／投与期 1、及び投与期 3／投与期 1）及び 90% CI を求めた。同様に、AUC_{τ} 及び $C_{ss,max}$ についても幾何平均値及びそれらの 95% CI を求めた。AZD9291 の AUC_{τ} 及び $C_{ss,max}$ について投与期 2 の投与期 1 に対する比の 90% CI の下限値がいずれも 50%を上回った場合に、リファンピシンを併用しても AZD9291 の曝露量に影響はないと判断することとした。 AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の反復投与後の $t_{ss,max}$ について、Wilcoxon の符号付き順位検定を用いて解析した。投与期間の差（投与期 2－投与期 1、及び投与期 3－投与期 1）の Hodges-Lehman 中央値推定量及びその 90% CI を求めた。 さらに、投与 7 日、14 日、21 日、28 日（投与前）及び 29 日（28 日の 24 時間後）における AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 のトラフ濃度を視覚的に評価することに加え、トラフ濃度の自然対数変換値を用いた統計的評価を実施して、定常状態に関する検討を行った。投与日を固定効果とし、個体内分散共分散行列に 1 階の自己相関構造（AR1）を仮定した混合効果モデルを用いた反復測定分散分析を実施し、Helmert 型の対比を用いて各測定日の平均濃度とそれ以降の測定日の平均濃度間の直交対比及び 90% CI を求めた。 探索的解析として、リファンピシンによる誘導発現及び消失の可能性及びその時期について、リファンピシン併用前と併用後の AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 のトラフ濃度の比較により評価した。さらに、AZD9291 投与による CYP3A4 の誘導（自己誘導）の可能性、並びにリファンピシンによる誘導発現及び消失の可能性についても、ベースライン（投与 1 日の投与前）と AZD9291 投与開始後の 4β ヒドロキシコレステロール濃度の比較により評価した。 安全性データは一覧表示し、要約統計量も求めた。
治験実施施設	6 カ国、18 施設
治験期間	2014 年 12 月 4 日～2015 年 7 月 9 日（パート A）

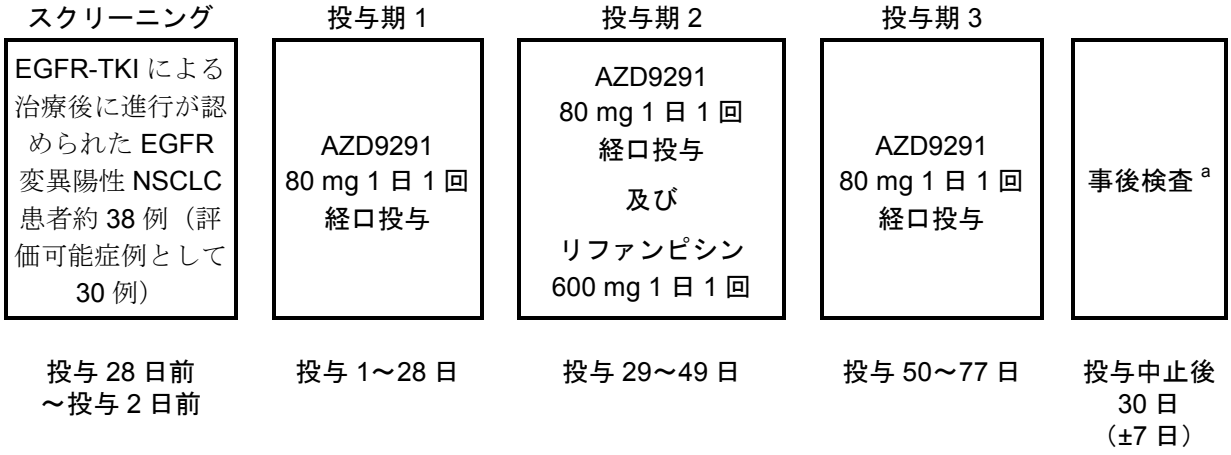


図 52　　試験のフローチャート（パート A）

[a]　　早期に試験を中止し継続投与期（パート B）に進まなかった患者に実施する。
試験 D5160C00013 の治験総括報告書　図 1 から引用

2.7.6.2.9.2　試験成績

本項には完了したパート A のデータを提示する。パート B については、治験総括報告書の補遺として報告する。

2.7.6.2.9.2.1　被験者の内訳及び人口統計学的特性

被験者の内訳を表 120に示す。

登録された 51 例のうち、10 例は適格性基準を満たさず、41 例が治験薬を投与された。32 例（78.0%）がパート A での投与を完了し、パート B に移行した。原疾患の悪化による投与中止例は、投与期 2 で 2 例及び投与期 3 で 2 例（パート A における一部の評価は未完了）であった。パート A におけるすべての評価を完了したが、原疾患の悪化により投与 78 日（投与期 3）で 3 例が試験を中止し、さらに 2 例は有害事象によりリファンピシンの投与中止に至り、パート A を完了せずにパート B に移行した。合計 34 例（82.9%）がパート B に移行した。

表 120　　被験者の内訳（試験 D5160C00013、全体）

	例数（%）[b] 合計
登録例 [a]	51
割付け例	41
非割付け例	10
スクリーニング中止例	10
投与例	41 (100.0)
パート A 投与完了例	32 (78.0)

表 120　被験者の内訳（試験 D5160C00013、全体）

	例数（%）[b] 合計
投与期 1 での中止例	0
投与期 2 での中止例	2 (4.9)
原疾患の悪化	2 (4.9)
投与期 3 での投与中止例	5 (12.2)
原疾患の悪化	5 (12.2)
パート B への移行例	34 (82.9)
パート A を中止したパート B への移行例	2 (4.9)

[a] 同意取得例
[b] 投与例数に対する割合をカッコ内（%）に示す。
3 例（[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）はパート A におけるすべての評価を完了したが、パート B 移行前に試験を中止した。
試験 D5160C00013 の治験総括報告書　表 7 から引用

被験者の人口統計学的特性を表 121に示す。

被験者の年齢は平均 62.5 歳（範囲：41～97 歳）であり、女性の割合は 78.0%であった。人種は主に白人 24 例（58.5%）、平均体重は 64.6 kg (範囲：43～132 kg）であり、多くの被験者が非喫煙者（27 例、65.9%）であった。

表 121　被験者の人口統計学的特性（試験 D5160C00013、安全性解析対象集団）

人口統計学的特性		AZD9291 投与例 （41 例）
性別、例数（%）	男性	9 (22.0)
	女性	32 (78.0)
年齢（歳）	平均（標準偏差）	62.5(11.74)
	範囲	41～97
年齢区分、例数(%)	40 歳以上 50 歳未満	5 (12.2)
	50 歳以上 65 歳未満	19 (46.3)
	65 歳以上	17 (41.5)
身長 (cm)	平均（標準偏差）	161.4 (9.91)
	範囲	144～190
体重 (kg)	平均（標準偏差）	64.6 (16.96)
	範囲	43～132
BMI (kg/m^2)	平均（標準偏差）	24.6 (4.62)
	範囲	17～41
人種、例数（%）	白人	24 (58.5)
	黒人/アフリカ系アメリカ人	2 (4.9)
	アジア人	15 (36.6)

試験 D5160C00013 の治験総括報告書　表 11 及び 12 から引用

2.7.6.2.9.2.2 薬物動態

2.7.6.2.9.2.2.1 AZD9291

77 日間にわたる AZD9291 の投与期間における AZD9291 のトラフ血漿中濃度の推移を図 53に示す。投与期 1 における AZD9291 のトラフ血漿中濃度について統計解析を行った。結果は試験 D5160C00013 の治験総括報告書 表 11.2.15 を参照のこと。また、投与 29 日における AZD9291 のトラフ血漿中濃度からの変化をリファンピシンとの併用投与時及び中止後にそれぞれ評価した。結果は試験 D5160C00013 の治験総括報告書 表 11.2.16 を参照のこと。投与 28 日における AZD9291 最終単独投与の 24 時間後（投与 29 日）に AZD9291 のトラフ血漿中濃度を評価するために採血を行った後、リファンピシンとの併用投与を開始した。

投与 77 日までの AZD9291 のトラフ血漿中濃度の推移を視覚的に評価するとともに、統計解析を実施したところ、血漿中 AZD9291 濃度は投与 28 日までに定常状態に到達していることが示唆された。したがって、投与 28 日の薬物動態パラメータは定常状態下で算出されている。

投与期 2 において、AZD9291 とリファンピシンとの併用投与を投与 29 日から 21 日間行ったところ、AZD9291 のトラフ血漿中濃度は低下し、投与 35 日（リファンピシンとの併用投与開始後 7 日目）で既に、トラフ血漿中濃度に統計学的に有意な低下が認められた。

リファンピシンの投与を中止したところ（投与期 3）、AZD9291 のトラフ血漿中濃度は投与期 1 の終了時点の濃度レベルまで回復した。投与 70 日（リファンピシンの投与中止後 21 日目）と投与 28 日との間で、AZD9291 のトラフ血漿中濃度にリファンピシンとの併用時及び非併用時で統計学的に有意な差はなく、リファンピシンとの併用による影響は認められなかった。

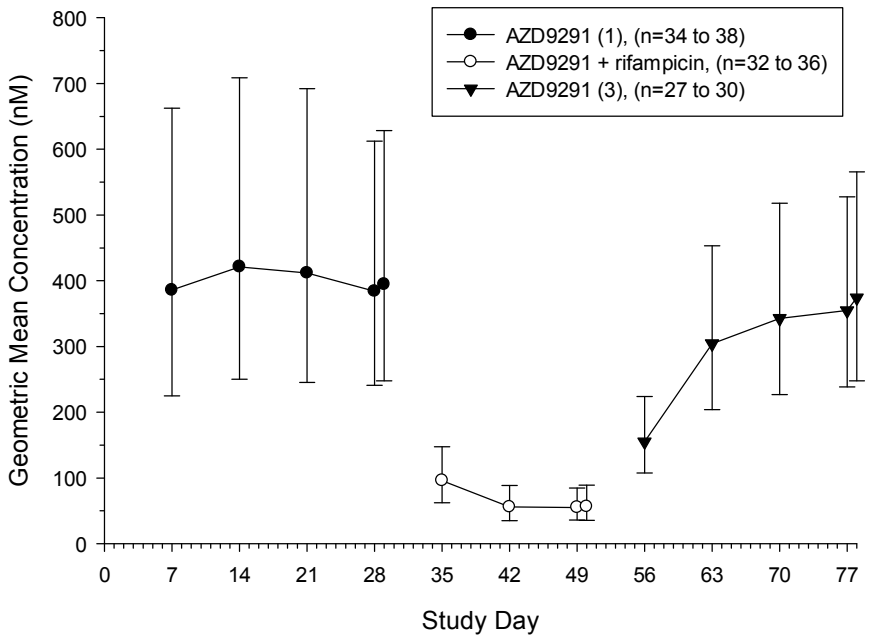


図 53　　AZD9291 のトラフ血漿中濃度の推移（幾何平均±標準偏差）（薬物動態解析対象集団）

注　バーの末端は exp[m±s]を示す。なお、m は対数スケールのデータの平均、s は対数スケールのデータの標準偏差である。

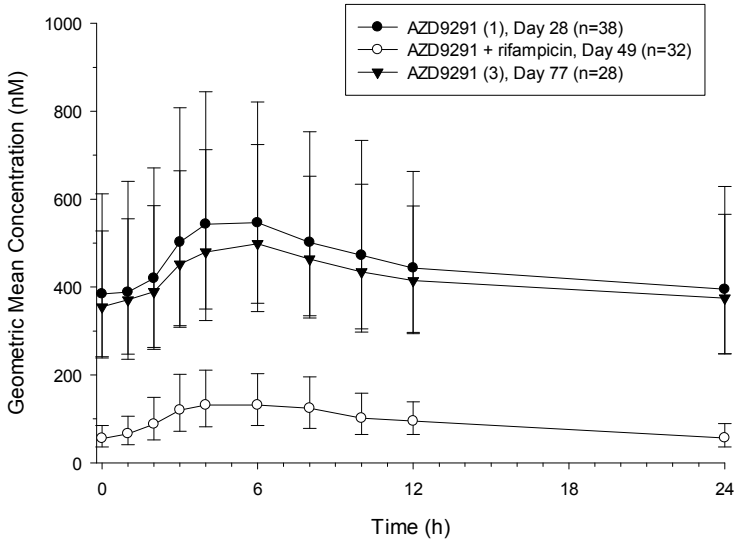
AZD9291 (1)	AZD9291 を 80 mg の用量で投与 1 日～28 日に 1 日 1 回反復経口投与（投与期 1）
AZD9291 + rifampicin	AZD9291（用量：80 mg）をリファンピシン（用量：600 mg）と併用して投与 29 日～49 日に 1 日 1 回反復経口投与（投与期 2）
AZD9291 (3)	AZD9291 を 80 mg の用量で投与 50 日～77 日に 1 日 1 回反復経口投与（投与期 3）

試験 D5160C00013 の治験総括報告書 図 2 より引用

投与 28 日（投与期 1：AZD9291 の単独投与 28 日目）、49 日（投与期 2：リファンピシンとの併用投与開始後 21 日目）及び 77 日（投与期 3：リファンピシンの投与中止後 28 日目）における投与後 0～24 時間までの血漿中 AZD9291 濃度推移を図 54に示す。

血漿中 AZD9291 濃度は投与 28 日に比べ、投与 49 日の方が低かった。投与 77 日の血漿中 AZD9291 濃度は、投与 28 日の値と同程度であった。

a) 正規表示



b) 片対数表示

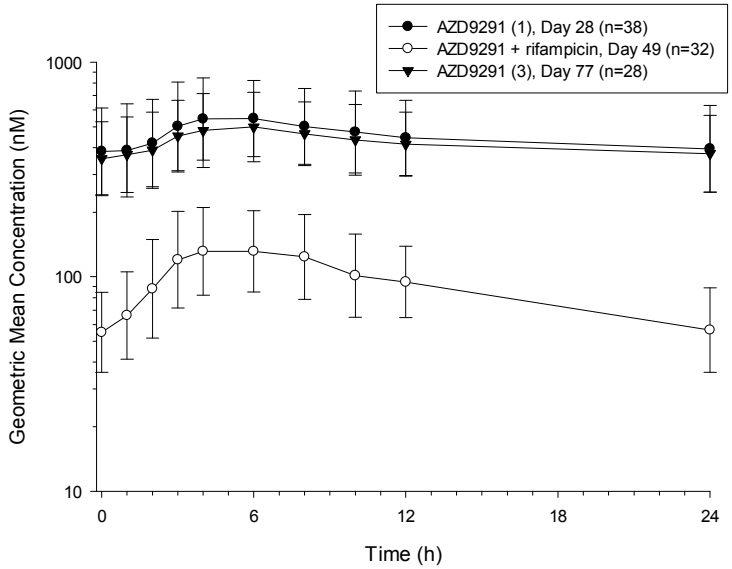


図 54　投与 28 日、49 日及び 77 日における投与後 0～24 時間までの血漿中 AZD9291 濃度推移（幾何平均±標準偏差）（薬物動態解析対象集団）

注 1 症例 [redacted] において、投与 49 日投与後 6 時間の血漿中濃度が定量下限未満であった。前後の採血時点の血漿中濃度を考慮すると、当該データは妥当な説明が付かない低値であったことから、要約から除外した。
注 2 バーの末端は exp[m±s]を示す。なお、m は対数スケールのデータの平均、s は対数スケールのデータの標準偏差である。

AZD9291 (1)　AZD9291 を 80 mg の用量で投与 1 日～28 日に 1 日 1 回反復経口投与（投与期 1）
AZD9291 + rifampicin　AZD9291（用量：80 mg）をリファンピシン（用量：600 mg）と併用して投与 29 日～49 日に 1 日 1 回反復経口投与（投与期 2）
AZD9291 (3)　AZD9291 を 80 mg の用量で投与 50 日～77 日に 1 日 1 回反復経口投与（投与期 3）
試験 D5160C00013 の治験総括報告書 図 3 より引用

AZD9291 の薬物動態パラメータを表 122に示す。$C_{ss,max}$ 及び AUC_{τ} の個体値を幾何平均とともにそれぞれ図 55及び図 56に示す。

AZD9291 の $C_{ss,max}$ 及び AUC_{τ} の幾何平均は AZD9291 の単独投与（投与 28 日）に比べ、リファンピシンとの併用（投与 49 日）の方が低かった。$t_{ss,max}$ の中央値は AZD9291 単独投与で 4.97 時間（範囲：2.88～9.88 時間）、リファンピシンとの併用投与で 5.88 時間（範囲：3.00～10.00 時間）であった。定常状態における経口クリアランス（CL_{ss}/F）（算術平均±標準偏差）は AZD9291 単独投与で 15.94±6.034 L/h、リファンピシンとの併用投与で 79.78±35.81 L/h であった。

投与 77 日において、AZD9291 の $C_{ss,max}$ 及び AUC_{τ} の幾何平均は投与 28 日の値と同程度であった。$t_{ss,max}$ の中央値は投与 28 日で 4.97 時間（範囲：2.88～9.88 時間）、投与 77 日で 6.00 時間（範囲：3.17～23.92 時間）であった。CL_{ss}/F（算術平均±標準偏差）は投与 28 日で 15.94±6.034 L/h、投与 77 日で 16.85±5.460 L/h であった。

表 122　投与 28 日、49 日及び 77 日における AZD9291 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

評価日（投与期） 処置 [a]	記述統計量	AUCτ (nM·h)	$C_{ss,max}$ (nM)	$t_{ss,max}$ [b] (h)	$C_{ss,min}$ (nM)	CL_{ss}/F (L/h)
投与 28 日（投与期 1：AZD9291 単独投与開始後 28 日目）	例数	38	38	38	38	38
	幾何平均	10870	577.4	NA	354.7	14.74
	変動係数（%）	44.3	44.7	NA	52.4	44.2
	算術平均	11980	637.5	NA	403.4	15.94
	標準偏差	6307	336.9	NA	239.9	6.034
	中央値	10550	586.5	4.97	335.5	15.25
	最小値	4770	287	2.88	117	4.27
	最大値	37500	1980	9.88	1350	33.6
投与 49 日（投与期 2：リファンピシンとの併用投与開始後 21 日目）	例数	32	32	32	31	32
	幾何平均	2192	147.5	NA	50.56	73.07
	変動係数（%）	43.8	48.2	NA	47.9	43.8
	算術平均	2376	162.4	NA	55.76	79.78
	標準偏差	938.2	70.68	NA	25.65	35.81
	中央値	2365	156.5	5.88	50.70	67.70
	最小値	924	59.1	3.00	20.9	34.7
	最大値	4610	333	10.00	136	173
投与 77 日（投与期 3：リファンピシンの投与中止後 28 日目）	例数	28	28	28	28	28
	幾何平均	10060	531.4	NA	326.9	15.92
	変動係数（%）	36.8	37.9	NA	41.1	36.7
	算術平均	10750	570.0	NA	353.4	16.85
	標準偏差	4392	241.5	NA	151.0	5.460
	中央値	9390	488.0	6.00	309.5	17.05
	最小値	5890	294	3.17	149	6.29
	最大値	25500	1380	23.92	795	27.2

a　投与 1 日～28 日に AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与し（投与期 1）、投与 29 日～49 日に AZD9291（用量：80 mg）をリファンピシン（用量：600 mg）と併用して 1 日 1 回反復経口投与し（投与期 2）、その後、リファンピシンとの投与を中止した後に投与 50 日～77 日に AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与した（投与期 3）。
b　中央値、最小値及び最大値を示した
NA　該当せず
試験 D5160C00013 の治験総括報告書 表 14 より引用

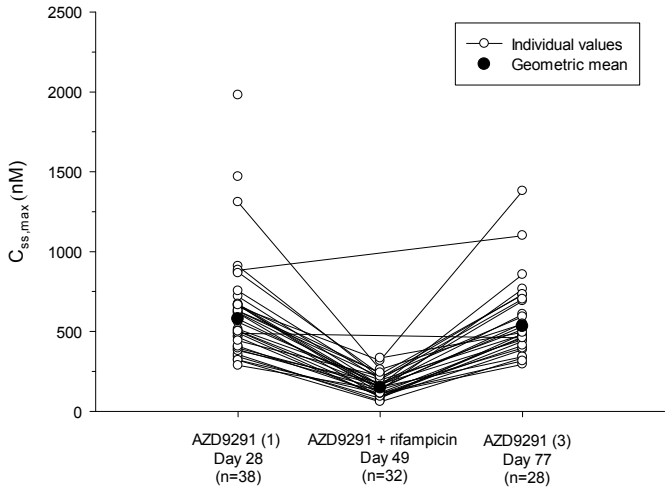


図 55　投与 28 日、49 日及び 77 日における AZD9291 の $C_{ss,max}$ の個体値及び幾何平均（薬物動態解析対象集団）

注：個体値が 2 点以上得られた場合には当該データを実線で結んだ。欠損値は除外した。
AZD9291 (1)　AZD9291 を 80 mg の用量で投与 1 日～28 日に 1 日 1 回反復経口投与（投与期 1）
AZD9291 + rifampicin　AZD9291（用量：80 mg）をリファンピシン（用量：600 mg）と併用して投与 29 日～49 日に 1 日 1 回反復経口投与（投与期 2）
AZD9291 (3)　AZD9291 を 80 mg の用量で投与 50 日～77 日に 1 日 1 回反復経口投与（投与期 3）
試験 D5160C00013 の治験総括報告書 図 4 より引用

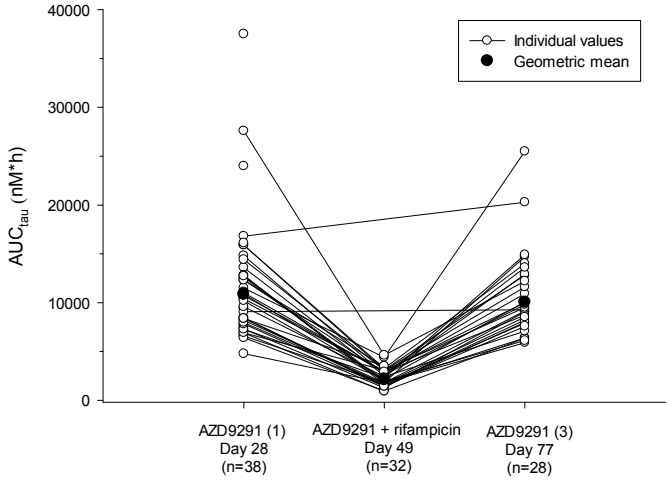


図 56　投与 28 日、49 日及び 77 日における AZD9291 の AUC_{τ} の個体値及び幾何平均（薬物動態解析対象集団）

注：個体値が 2 点以上得られた場合には当該データを実線で結んだ。欠損値は除外した。
AZD9291 (1)　AZD9291 を 80 mg の用量で投与 1 日～28 日に 1 日 1 回反復経口投与（投与期 1）
AZD9291 + rifampicin　AZD9291（用量：80 mg）をリファンピシン（用量：600 mg）と併用して投与 29 日～49 日に 1 日 1 回反復経口投与（投与期 2）
AZD9291 (3)　AZD9291 を 80 mg の用量で投与 50 日～77 日に 1 日 1 回反復経口投与（投与期 3）
試験 D5160C00013 の治験総括報告書 図 5 より引用

AZD9291 の $C_{ss,max}$、AUC_{τ} 及び $t_{ss,max}$ の統計解析結果を表 123に示す。

AZD9291 をリファンピシンと併用投与したとき、AZD9291 の $C_{ss,max}$ 及び AUC_{τ} は単独投与に比べ約 73%及び約 78%低下した。$C_{ss,max}$ 及び AUC_{τ} の幾何最小二乗平均の比（リファンピシンとの併用投与／AZD9291 単独投与）はそれぞれ 27.16%（90%信頼区間：24.36%～30.29%）及び 21.55%（90%信頼区間：19.50%～23.83%）であり、90%信頼区間の下限がいずれも 50%を下回った。$t_{ss,max}$ を AZD9291 単独投与とリファンピシン併用投与とで比較したとき、中央値に統計学的に有意な差は認められなかった。

AZD9291 の $C_{ss,max}$ 及び AUC_{τ} を投与 28 日と投与 77 日との間で比較するため、幾何最小二乗平均の比（投与 77 日：リファンピシンの投与中止後／投与 28 日：AZD9291 単独投与）を算出すると、それぞれ 95.53%（90%信頼区間：85.27%～107.03%）及び 95.89%（90%信頼区間：86.37%～106.45%）であった。当該成績より、AZD9291 の $C_{ss,max}$ 及び AUC_{τ} は投与 28 日と投与 77 日とで同程度であることが示された。$t_{ss,max}$ を AZD9291 単独投与時（投与期 1）とリファンピシン投与中止後（投与期 3）とで比較したとき、中央値に統計学的に有意な差は認められなかった。

表 123　AZD9291 の $C_{ss,max}$、AUC_{τ} 及び $t_{ss,max}$ の統計解析結果（薬物動態解析対象集団）

薬物動態パラメータ	投与期	処置[a]	例数	幾何最小二乗平均	比較	比(%)	90%信頼区間(%)
AUC_{τ} (nM·h)	1	AZD9291 単独投与	38	10730	NA	NA	NA
	2	AZD9291 とリファンピシンとの併用投与	32	2313	投与期 2／投与期 1	21.55	(19.50, 23.83)
	3	リファンピシンの投与中止後に AZD9291 単独投与	28	10290	投与期 3／投与期 1	95.89	(86.37, 106.45)
$C_{ss,max}$ (nM)	1	AZD9291 単独投与	38	572.9	NA	NA	NA
	2	AZD9291 とリファンピシンとの併用投与	32	155.6	投与期 2／投与期 1	27.16	(24.36, 30.29)
	3	リファンピシンの投与中止後に AZD9291 単独投与	28	547.3	投与期 3／投与期 1	95.53	(85.27, 107.03)

薬物動態パラメータ	投与期	処置[a]	例数	中央値	比較	評価可能例数	差の中央値[b]	90%信頼区間[b]	p値[c]
$t_{ss,max}$ (h)	1	AZD9291 単独投与	38	4.97	NA	NA	NA	NA	NA
	2	AZD9291 とリファンピシンとの併用投与	32	5.88	投与期 2／投与期 1	30	-0.42	(-1.00, 0.02)	0.2612
	3	リファンピシンの投与中止後に AZD9291 単独投与	28	6.00	投与期 3／投与期 1	27	0.08	(-0.05, 1.05)	0.3631

a　投与 1 日～28 日に AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与し（投与期 1）、投与 29 日～49 日に AZD9291（用量：80 mg）をリファンピシン（用量：600 mg）と併用して 1 日 1 回反復経口投与し（投与期 2）、その後、リファンピシンとの投与を中止した後に投与 50 日～77 日に AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与した（投与期 3）。

b　Hodges-Lehmann 推定量を用いて中央値及びその 90%信頼区間を算出した。

c　$t_{ss,max}$ の中央値の差について、Wilcoxon の符号順位検定により p 値を算出した。

NA　該当せず

試験 D5160C00013 の治験総括報告書 表 15 より引用

2.7.6.2.9.2.2.2 AZ5104

77 日間にわたる AZD9291 の投与期間における AZ5104 のトラフ血漿中濃度の推移を図 57に示す。投与期 1 における AZ5104 のトラフ血漿中濃度について統計解析を実施した。結果は試験 D5160C00013 の治験総括報告書の表 11.2.15 を参照のこと。また、投与 29 日における AZ5104 のトラフ血漿中濃度からの変化をリファンピシンとの併用投与時及び中止後にそれぞれ評価した。結果は試験 D5160C00013 の治験総括報告書の表 11.2.16 を参照のこと。投与 28 日における AZD9291 最終単独投与の 24 時間後（投与 29 日）に AZ5104 のトラフ血漿中濃度を評価するために採血を行った後、リファンピシンとの併用投与を開始した。

投与 77 日までの AZ5014 のトラフ血漿中濃度の推移を視覚的に評価するとともに、統計解析を実施したところ、血漿中 AZ5104 濃度は投与 28 日までに定常状態に到達していることが示唆された。したがって、投与 28 日の薬物動態パラメータは定常状態下で算出されている。

投与期 2 において、AZD9291 とリファンピシンとの併用投与を投与 29 日から 21 日間行ったところ、AZ5104 のトラフ血漿中濃度は低下し、投与 35 日（リファンピシンとの併用投与開始後 7 日目）で既に、トラフ血漿中濃度に統計学的に有意な低下が認められた。

リファンピシンの投与を中止したところ（投与期 3）、AZ5104 のトラフ血漿中濃度は投与期 1 の終了時点の濃度レベルまで回復した。投与 78 日（リファンピシンの投与中止後 29 日目）と投与 28 日との間で、AZ5104 のトラフ血漿中濃度にリファンピシン併用時及び非併用時で統計学的に有意な差はなく、リファンピシン併用による影響は認められなかった。

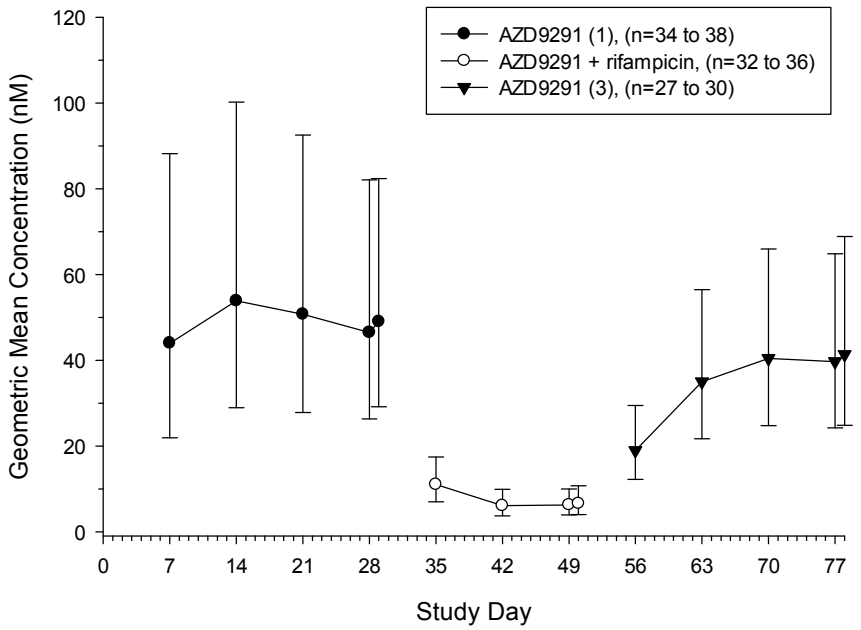


図 57　　AZ5104 のトラフ血漿中濃度の推移（幾何平均±標準偏差）（薬物動態解析対象集団）

注　バーの末端は exp[m±s]を示す。なお、m は対数スケールのデータの平均、s は対数スケールのデータの標準偏差である。

AZD9291 (1)	AZD9291 を 80 mg の用量で投与 1 日～28 日に 1 日 1 回反復経口投与（投与期 1）
AZD9291 + rifampicin	AZD9291（用量：80 mg）をリファンピシン（用量：600 mg）と併用して投与 29 日～49 日に 1 日 1 回反復経口投与（投与期 2）
AZD9291 (3)	AZD9291 を 80 mg の用量で投与 50 日～77 日に 1 日 1 回反復経口投与（投与期 3）

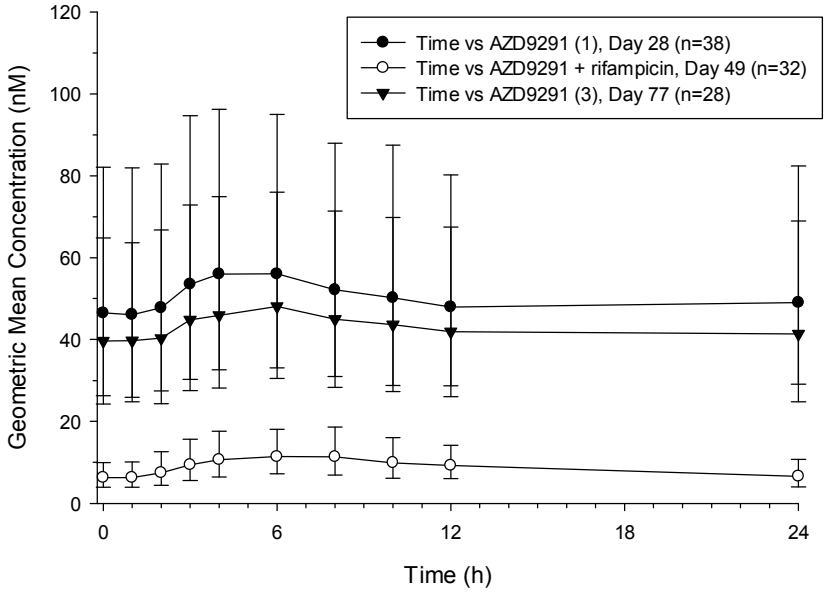
試験 D5160C00013 の治験総括報告書 図 6 より引用

投与 28 日、49 日及び 77 日における投与後 0～24 時間までの血漿中 AZ5104 濃度推移を図 58 に示す。

血漿中 AZ5104 濃度は投与 28 日に比べ、投与 49 日の方が低かった。

投与 77 日の血漿中 AZ5104 濃度は、投与 28 日と同程度であった。

a) 正規表示



b) 片対数表示

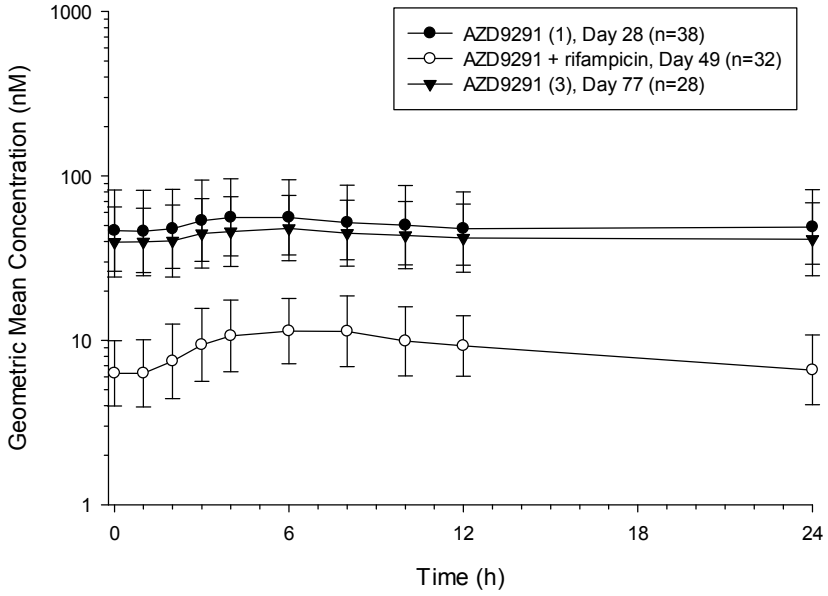


図 58　投与 28 日、49 日及び 77 日における投与後 0～24 時間までの血漿中 AZ5104 濃度推移（幾何平均±標準偏差）（薬物動態解析対象集団）

注　バーの末端は exp[m±s]を示す。なお、m は対数スケールのデータの平均、s は対数スケールのデータの標準偏差である。

AZD9291 (1)　AZD9291 を 80 mg の用量で投与 1 日～28 日に 1 日 1 回反復経口投与（投与期 1）

AZD9291 + rifampicin　AZD9291（用量：80 mg）をリファンピシン（用量：600 mg）と併用して投与 29 日～49 日に 1 日 1 回反復経口投与（投与期 2）

AZD9291 (3)　AZD9291 を 80 mg の用量で投与 50 日～77 日に 1 日 1 回反復経口投与（投与期 3）

試験 D5160C00013 の治験総括報告書 図 7 より引用

AZ5104 の薬物動態パラメータを表 124に示す。$C_{ss,max}$ 及び AUC_{τ} の個体値を幾何平均とともにそれぞれ図 59及び図 60に示す。

AZ5104 の $C_{ss,max}$ 及び AUC_{τ} の幾何平均は AZD9291 の単独投与（投与 28 日）に比べ、リファンピシンとの併用（投与 49 日）の方が低かった。AZ5104 の $t_{ss,max}$ の中央値は AZD9291 単独投与で 6.00 時間（範囲：0.00～24.00 時間）、リファンピシンとの併用投与で 6.03 時間（範囲：3.00～11.43 時間）であった。AZD9291 に対する AZ5104 の $C_{ss,max}$ 比及び AUC_{τ} 比は AZD9291 単独投与でそれぞれ約 11%及び約 12%であり、リファンピシンとの併用投与でそれぞれ約 9%及び約 10%であった。

投与 77 日（投与期 3 のリファンピシンの投与中止 28 日目）において、AZ5104 の $C_{ss,max}$ 及び AUC_{τ} の幾何平均は投与 28 日（投与期 1：AZD9291 単独投与）の値と同程度であった。$t_{ss,max}$ の中央値は投与 28 日（投与期 1：AZD9291 単独投与）で 6.00 時間（範囲：0.00～24.00 時間）、投与 77 日（投与期 3：リファンピシンの投与中止後）で 6.00 時間（範囲：0.00～24.00 時間）であった。AZD9291 に対する AZ5104 の $C_{ss,max}$ 比及び AUC_{τ} 比は投与 28 日（投与期 1：AZD9291 単独投与）と投与 77 日（投与期 3：リファンピシンの投与中止後）とで同程度であった。

表 124　投与 28 日、49 日及び 77 日における AZ5104 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

評価日（投与期） 処置 [a]	記述統計量	AUC_{τ} (nM·h)	$C_{ss,max}$ (nM)	$t_{ss,max}$ [b] (h)	$C_{ss,min}$ (nM)	$MRC_{ss,max}$	$MRAUC_{\tau}$
投与 28 日（投与期 1：AZD9291 単独投与開始後 28 日目）	例数	38	38	38	38	38	38
	幾何平均	1206	60.40	NA	41.80	0.1046	0.1109
	変動係数（%）	55.8	57.2	NA	62.1	31.0	29.0
	算術平均	1413	70.94	NA	50.60	0.1095	0.1155
	標準偏差	1020	50.25	NA	40.76	0.03419	0.03371
	中央値	1115	55.20	6.00	39.15	0.1020	0.1070
	最小値	560	24.5	0.00	18.1	0.0606	0.0694
	最大値	5500	264	24.00	217	0.202	0.199
投与 49 日（投与期 2：リファンピシンとの併用投与開始後 21 日目）	例数	32	32	32	31	32	32
	幾何平均	210.3	12.28	NA	5.816	0.08327	0.09595
	変動係数（%）	48.0	52.6	NA	51.6	27.4	23.6
	算術平均	231.4	13.76	NA	6.505	0.08615	0.09845
	標準偏差	102.1	6.874	NA	3.209	0.02220	0.02247
	中央値	203.0	11.30	6.03	5.500	0.08710	0.09750
	最小値	61.2	3.16	3.00	1.88	0.0500	0.0613
	最大値	501	36.8	11.43	15.5	0.129	0.150
投与 77 日（投与期 3：リファンピシンの投与中止後 28 日目）	例数	28	28	28	28	28	28
	幾何平均	1029	50.73	NA	35.37	0.09544	0.1023
	変動係数（%）	49.7	49.8	NA	51.4	27.4	28.5
	算術平均	1161	57.26	NA	40.29	0.09892	0.1063
	標準偏差	686.5	33.77	NA	24.67	0.02802	0.03074
	中央値	947.0	44.20	6.00	32.85	0.09225	0.09650
	最小値	536	26.6	0.00	18.6	0.0614	0.0665
	最大値	3670	182	24.00	123	0.174	0.169

a　投与 1 日～28 日に AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与し（投与期 1）、投与 29 日～49 日に AZD9291（用量：80 mg）をリファンピシン（用量：600 mg）と併用して 1 日 1 回反復経口投与し（投与期 2）、その後、リファンピシンとの投与を中止した後に投与 50 日～77 日に AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与した（投与期 3）。

b　中央値、最小値及び最大値を示した

$MRAUC_{\tau}$　AZD9291 の AUC_{τ} に対する AZ5104 の AUC_{τ} の比

$MRC_{ss,max}$　AZD9291 の $C_{ss,max}$ に対する AZ5104 の $C_{ss,max}$ の比

NA　該当せず

試験 D5160C00013 の治験総括報告書 表 16 より引用

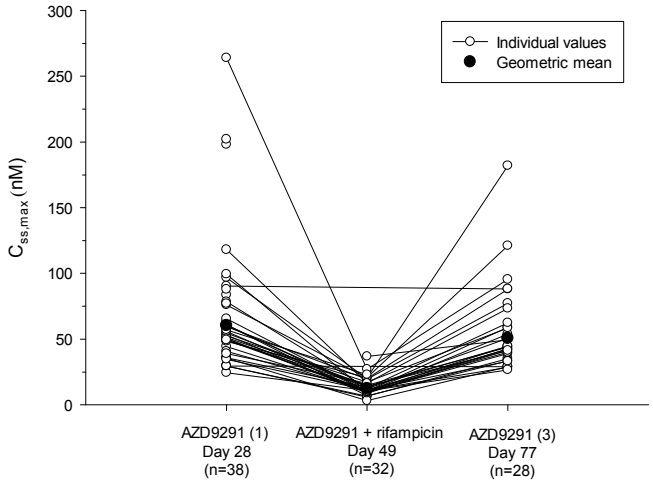


図 59　投与 28 日、49 日及び 77 日における AZ5104 の $C_{ss,max}$ の個体値及び幾何平均（薬物動態解析対象集団）

注：個体値が 2 点以上得られた場合には当該データを実線で結んだ。欠損値は除外した。
AZD9291 (1)　AZD9291 を 80 mg の用量で投与 1 日～28 日に 1 日 1 回反復経口投与（投与期 1）
AZD9291 + rifampicin　AZD9291（用量：80 mg）をリファンピシン（用量：600 mg）と併用して投与 29 日～49 日に 1 日 1 回反復経口投与（投与期 2）
AZD9291 (3)　AZD9291 を 80 mg の用量で投与 50 日～77 日に 1 日 1 回反復経口投与（投与期 3）
試験 D5160C00013 の治験総括報告書 図 8 より引用

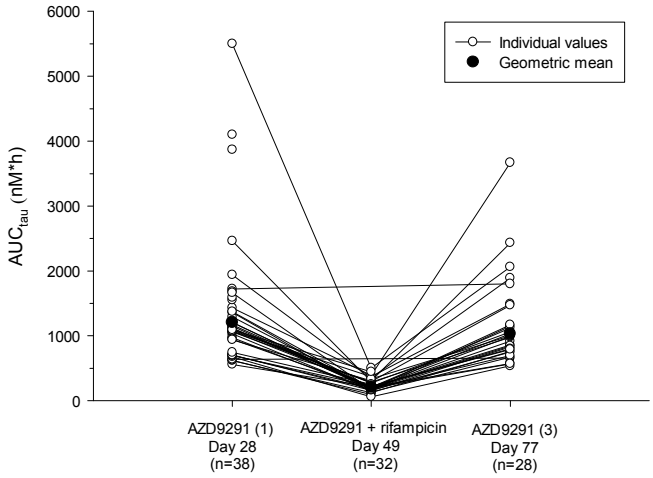


図 60　投与 28 日、49 日及び 77 日における AZ5104 の AUC_{τ} の個体値及び幾何平均（薬物動態解析対象集団）

注：個体値が 2 点以上得られた場合には当該データを実線で結んだ。欠損値は除外した。
AZD9291 (1)　AZD9291 を 80 mg の用量で投与 1 日～28 日に 1 日 1 回反復経口投与（投与期 1）
AZD9291 + rifampicin　AZD9291（用量：80 mg）をリファンピシン（用量：600 mg）と併用して投与 29 日～49 日に 1 日 1 回反復経口投与（投与期 2）
AZD9291 (3)　AZD9291 を 80 mg の用量で投与 50 日～77 日に 1 日 1 回反復経口投与（投与期 3）
試験 D5160C00013 の治験総括報告書 図 9 より引用

AZ5104 の $C_{ss,max}$、AUC_{τ} 及び $t_{ss,max}$ の統計解析結果を表 125に示す。

AZD9291 をリファンピシンと併用投与したとき、AZ5104 の $C_{ss,max}$ 及び AUC_{τ} は AZD9291 の単独投与に比べそれぞれ約 78%及び約 81%低下した。$C_{ss,max}$ 及び AUC_{τ} の幾何最小二乗平均の比（リファンピシンとの併用投与／AZD9291 単独投与）はそれぞれ 21.72%（90%信頼区間：19.08%～24.72%）及び 18.76%（90%信頼区間：16.61%～21.19%）であった。AZ5104 の $t_{ss,max}$ に AZD9291 単独投与とリファンピシンとの併用投与とで統計学的に有意な差は認められなかった。

AZ5104 の $C_{ss,max}$ 及び AUC_{τ} を投与 28 日と投与 77 日との間で比較するため、幾何最小二乗平均の比（投与 77 日：リファンピシンの投与中止後／投与 28 日：AZD9291 単独投与）を算出すると、それぞれ 88.31%（90%信頼区間：77.17%～101.07%）及び 90.08%（90%信頼区間：79.34%～102.27%）であり、両者に統計学的な有意差は認められなかった。

表 125　AZ5104 の $C_{ss,max}$、AUC_{τ} 及び $t_{ss,max}$ の統計解析結果（薬物動態解析対象集団）

薬物動態パラメータ	投与期	処置[a]	例数	幾何最小二乗平均	比較	比(%)	90%信頼区間(%)
AUC_{τ} (nM·h)	1	AZD9291 単独投与	38	1197	NA	NA	NA
	2	AZD9291 とリファンピシンとの併用投与	32	224.5	投与期 2／投与期 1	18.76	(16.61, 21.19)
	3	リファンピシンの投与中止後に AZD9291 単独投与	28	1078	投与期 3／投与期 1	90.08	(79.34, 102.27)
$C_{ss,max}$ (nM)	1	AZD9291 単独投与	38	60.25	NA	NA	NA
	2	AZD9291 とリファンピシンとの併用投与	32	13.09	投与期 2／投与期 1	21.72	(19.08, 24.72)
	3	リファンピシンの投与中止後に AZD9291 単独投与	28	53.21	投与期 3／投与期 1	88.31	(77.17, 101.07)

薬物動態パラメータ	投与期	処置[a]	例数	中央値	比較	評価可能例数	差の中央値[b]	90% 信頼区間[b]	p 値[c]
$t_{ss,max}$ (h)	1	AZD9291 単独投与	38	6.00					
	2	AZD9291 とリファンピシンとの併用投与	32	6.03	投与期 2／投与期 1	30	-0.49	(-5.64, 0.53)	0.3657
	3	リファンピシンの投与中止後に AZD9291 単独投与	28	6.00	投与期 3／投与期 1	27	0.04	(-0.99, 1.08)	0.5782

a　投与 1 日～28 日に AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与し（投与期 1）、投与 29 日～49 日に AZD9291（用量：80 mg）をリファンピシン（用量：600 mg）と併用して 1 日 1 回反復経口投与し（投与期 2）、その後、リファンピシンとの投与を中止した後に投与 50 日～77 日に AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与した（投与期 3）。
b　Hodges-Lehmann 推定量を用いて中央値及びその 90%信頼区間を算出した。
c　$t_{ss,max}$ の中央値の差について、Wilcoxon の符号順位検定により p 値を算出した。
NA　該当せず
試験 D5160C00013 の治験総括報告書 表 17 より引用

2.7.6.2.9.2.2.3 AZ7550

77 日間にわたる AZD9291 の投与期間における AZ7550 のトラフ血漿中濃度の推移を図 61に示す。投与期 1 における AZ7550 のトラフ血漿中濃度について統計解析を実施した。結果は試験 D5160C00013 の治験総括報告書の表 11.2.15 を参照のこと。また、投与 29 日における AZ7550 のトラフ血漿中濃度からの変化をリファンピシンとの併用投与時及び中止後にそれぞれ評価した。結果は試験 D5160C00013 の治験総括報告書の表 11.2.16 を参照のこと。

投与 77 日までの AZ7550 のトラフ血漿中濃度の推移を視覚的に評価するとともに、統計解析を実施したところ、血漿中 AZ7550 濃度は投与 28 日までに定常状態に到達していることが示唆された。したがって、投与 28 日の薬物動態パラメータは定常状態下で算出されている。

投与期 2 において、AZD9291 とリファンピシンとの併用投与を投与 29 日から 21 日間行ったところ、AZ7550 のトラフ血漿中濃度は増加し、その程度は投与 35 日（リファンピシンとの併用投与開始後 7 日目）が最大であり、投与 42 日及び 50 日では比較的小さかった。投与 49 日の投与前以外の採血時点では、AZ7550 のトラフ血漿中濃度に統計学的に有意な増加が認められた。

リファンピシンの投与を中止したところ（投与期 3）、AZ7550 のトラフ血漿中濃度は投与期 1 の終了時点の濃度レベルまで回復した。投与 56 日（リファンピシンの投与中止後 7 日目）と投与 28 日（投与期 1 の終了時点）との間で、AZ7550 のトラフ血漿中濃度にリファンピシン併用時及び非併用時で統計学的に有意な差はなく、リファンピシン併用による影響は認められなかった。

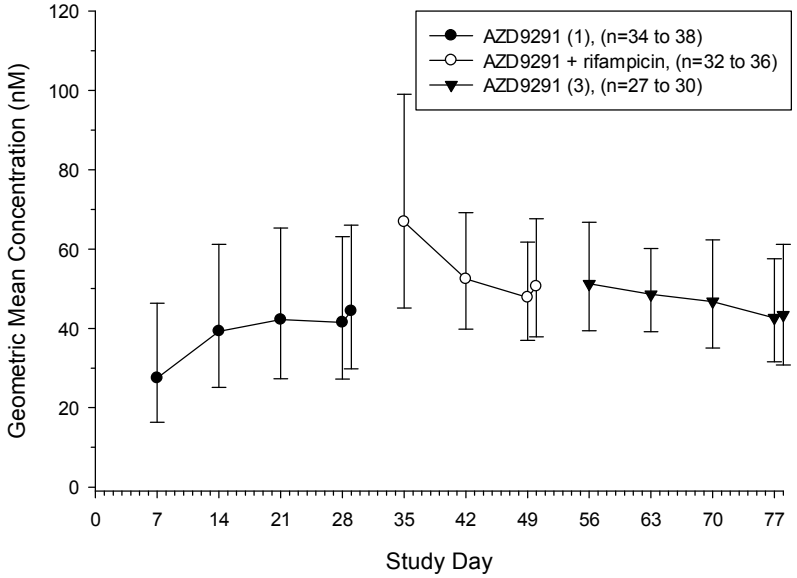


図 61　　AZ7550 のトラフ血漿中濃度の推移（幾何平均±標準偏差）（薬物動態解析対象集団）

注　バーの末端は exp[m±s]を示す。なお、m は対数スケールのデータの平均、s は対数スケールのデータの標準偏差である。

AZD9291 (1)	AZD9291 を 80 mg の用量で投与 1 日～28 日に 1 日 1 回反復経口投与（投与期 1）
AZD9291 + rifampicin	AZD9291（用量：80 mg）をリファンピシン（用量：600 mg）と併用して投与 29 日～49 日に 1 日 1 回反復経口投与（投与期 2）
AZD9291 (3)	AZD9291 を 80 mg の用量で投与 50 日～77 日に 1 日 1 回反復経口投与（投与期 3）

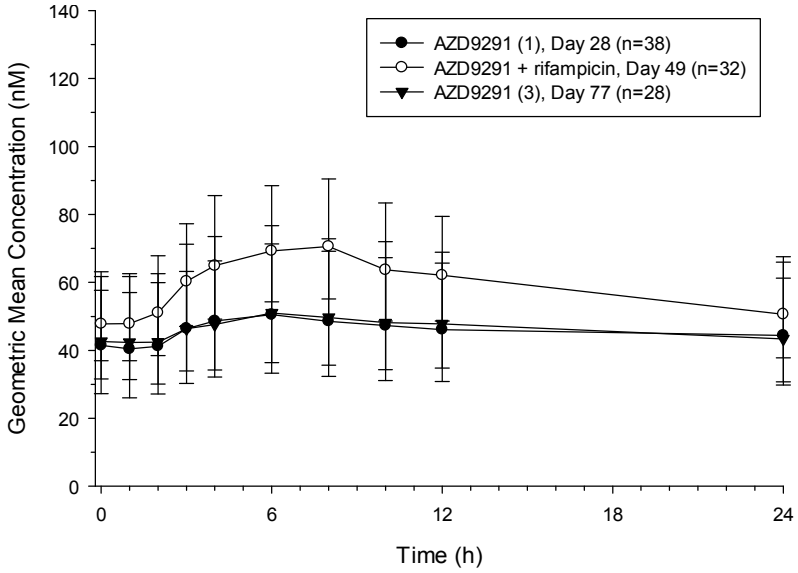
試験 D5160C00013 の治験総括報告書 図 10 より引用

投与 28 日、49 日及び 77 日における投与後 0～24 時間までの血漿中 AZ7550 濃度推移を図 62 に示す。

血漿中 AZ7550 濃度は投与 28 日（投与期 1：AZD9291 の単独投与 28 日目）に比べ、投与 49 日（投与期 2：リファンピシンとの併用投与 28 日目）の方が高かった。

投与 77 日（投与期 3：リファンピシンの投与を中止した後 28 日目）の血漿中 AZ7550 濃度は、投与 28 日（投与期 1 の終了時点）と同程度であった。

a) 正規表示



b) 片対数表示

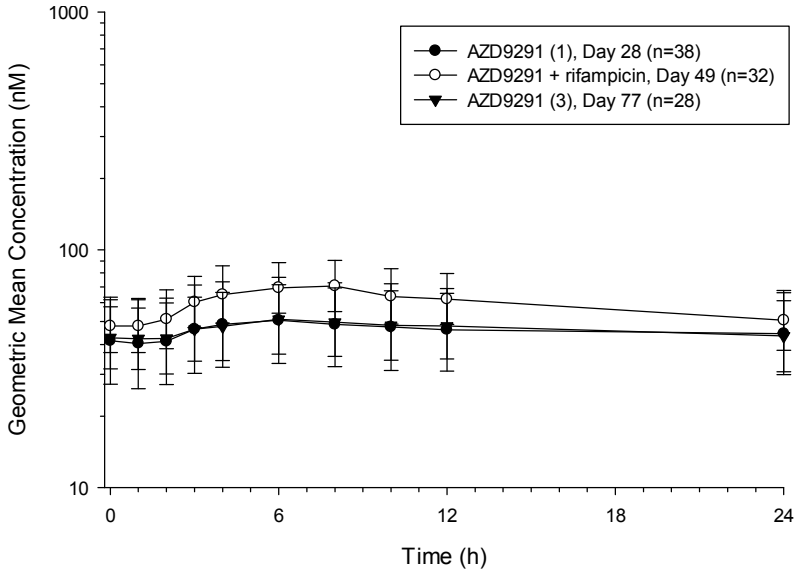


図 62　投与 28 日、49 日及び 77 日における投与後 0～24 時間までの血漿中 AZ7550 濃度推移（幾何平均±標準偏差）（薬物動態解析対象集団）

注 1 症例 [redacted] において、投与 49 日の投与後 6 時間の血漿中濃度が定量下限未満であった。前後の採血時点の血漿中濃度を考慮すると、当該データは妥当な説明が付かない低値であったことから、要約から除外した。

注 2 バーの末端は exp[m±s]を示す。なお、m は対数スケールのデータの平均、s は対数スケールのデータの標準偏差である。

AZD9291 (1)　AZD9291 を 80 mg の用量で投与 1 日～28 日に 1 日 1 回反復経口投与（投与期 1）

AZD9291 + rifampicin　AZD9291（用量：80 mg）をリファンピシン（用量：600 mg）と併用して投与 29 日～49 日に 1 日 1 回反復経口投与（投与期 2）

AZD9291 (3)　AZD9291 を 80 mg の用量で投与 50 日～77 日に 1 日 1 回反復経口投与（投与期 3）

試験 D5160C00013 の治験総括報告書 図 11 より引用

AZ7550 の薬物動態パラメータを表 126に示す。$C_{ss,max}$ 及び AUC_{τ} の個体値を幾何平均とともにそれぞれ図 63及び図 64に示す。

AZ7550 の $C_{ss,max}$ 及び AUC_{τ} の幾何平均は AZD9291 の単独投与（投与 28 日）に比べ、リファンピシンとの併用（投与 49 日）の方が高かった。AZ7550 の $t_{ss,max}$ の中央値は AZD9291 単独投与で 6.14 時間（範囲：2.88～24.92 時間）、リファンピシンとの併用投与で 7.95 時間（範囲：4.00～12.00 時間）であった。AZD9291 に対する AZ7550 の $C_{ss,max}$ 比及び AUC_{τ} 比は AZD9291 単独投与でそれぞれ約 10%及び約 12%であり、リファンピシンとの併用投与でそれぞれ 52%及び 67%であった。

投与 77 日（投与期 3 のリファンピシンの投与中止 28 日目）において、AZ7550 の $C_{ss,max}$ 及び AUC_{τ} の幾何平均は投与 28 日（投与期 1：AZD9291 単独投与）の値と同程度であった。$t_{ss,max}$ の中央値は投与 28 日（投与期 1：AZD9291 単独投与）で 6.14 時間（範囲：2.88～24.92 時間）、投与 77 日（投与期 3：リファンピシンの投与中止後）で 7.03 時間（範囲：1.10～24.00 時間）であった。AZD9291 に対する AZ7550 の $C_{ss,max}$ 比及び AUC_{τ} 比は投与 28 日（投与期 1：AZD9291 単独投与）と投与 77 日（投与期 3：リファンピシンの投与中止後）とで同程度であった。

表 126　投与 28 日、49 日及び 77 日における AZ7550 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

評価日（投与期） 処置 [a]	記述統計量	AUC_{τ} (nM·h)	$C_{ss,max}$ (nM)	$t_{ss,max}$ [b] (h)	$C_{ss,min}$ (nM)	$MRC_{ss,max}$	$MRAUC_{\tau}$
投与 28 日（投与期 1：AZD9291 単独投与開始後 28 日目）	例数	38	38	38	38	38	38
	幾何平均	1107	53.54	NA	37.99	0.09276	0.1019
	変動係数（%）	41.7	43.7	NA	44.0	49.3	52.3
	算術平均	1194	58.20	NA	41.20	0.1034	0.1151
	標準偏差	469.9	24.13	NA	16.26	0.05233	0.06196
	中央値	1200	56.45	6.14	40.90	0.09050	0.09725
	最小値	522	25.3	2.88	16.2	0.0338	0.0349
	最大値	2320	117	24.92	80.7	0.285	0.320
投与 49 日（投与期 2：リファンピシンとの併用投与開始後 21 日目）	例数	32	32	32	31	32	32
	幾何平均	1416	73.14	NA	44.89	0.4960	0.6459
	変動係数（%）	25.6	25.0	NA	26.9	33.1	28.2
	算術平均	1461	75.37	NA	46.51	0.5216	0.6708
	標準偏差	378.9	19.21	NA	13.24	0.1706	0.1923
	中央値	1455	70.80	7.95	43.60	0.4825	0.5980
	最小値	894	50.9	4.00	28.6	0.272	0.391
	最大値	2310	112	12.00	79.9	0.949	1.19
投与 77 日（投与期 3：リファンピシンの投与中止後 28 日目）	例数	28	28	28	28	28	28
	幾何平均	1111	53.24	NA	37.68	0.1002	0.1104
	変動係数（%）	31.7	34.4	NA	35.4	38.1	38.8
	算術平均	1163	56.11	NA	39.86	0.1065	0.1176
	標準偏差	364.0	18.38	NA	13.59	0.03588	0.04115
	中央値	1110	52.10	7.03	36.80	0.1055	0.1185
	最小値	597	26.4	1.10	18.3	0.0435	0.0439
	最大値	2110	98.8	24.00	72.6	0.166	0.209

a　投与 1 日～28 日に AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与し（投与期 1）、投与 29 日～49 日に AZD9291（用量：80 mg）をリファンピシン（用量：600 mg）と併用して 1 日 1 回反復経口投与し（投与期 2）、その後、リファンピシンとの投与を中止した後に投与 50 日～77 日に AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与した（投与期 3）。

b　中央値、最小値及び最大値を示した

$MRAUC_{\tau}$　AZD9291 の AUC_{τ} に対する AZ7550 の AUC_{τ} の比

$MRC_{ss,max}$　AZD9291 の $C_{ss,max}$ に対する AZ7550 の $C_{ss,max}$ の比

NA　該当せず

試験 D5160C00013 の治験総括報告書 表 18 より引用

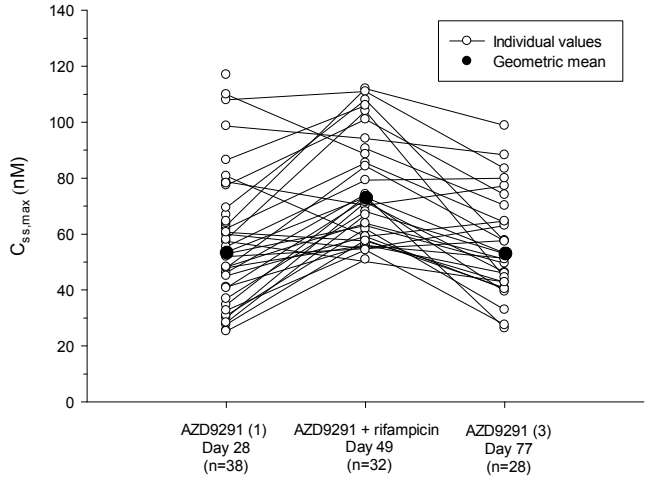


図 63　投与 28 日、49 日及び 77 日における AZ7550 の $C_{ss,max}$ の個体値及び幾何平均（薬物動態解析対象集団）

注：個体値が 2 点以上得られた場合には当該データを実線で結んだ。欠損値は除外した。
AZD9291 (1)　AZD9291 を 80 mg の用量で投与 1 日～28 日に 1 日 1 回反復経口投与（投与期 1）
AZD9291 + rifampicin　AZD9291（用量：80 mg）をリファンピシン（用量：600 mg）と併用して投与 29 日～49 日に 1 日 1 回反復経口投与（投与期 2）
AZD9291 (3)　AZD9291 を 80 mg の用量で投与 50 日～77 日に 1 日 1 回反復経口投与（投与期 3）
試験 D5160C00013 の治験総括報告書 図 12 より引用

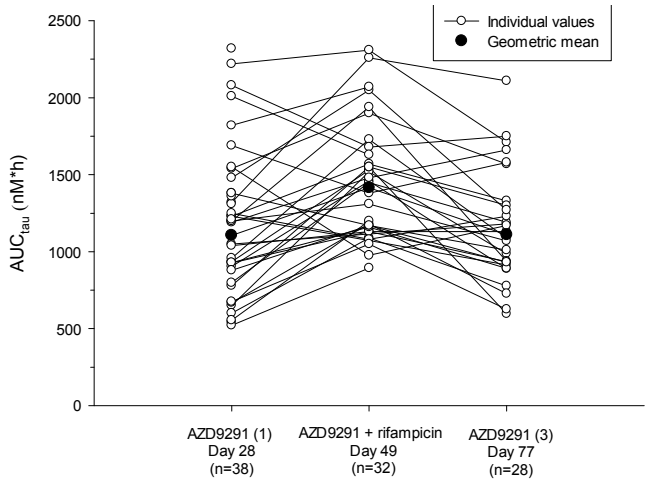


図 64　投与 28 日、49 日及び 77 日における AZ7550 の AUC_{τ} の個体値及び幾何平均（薬物動態解析対象集団）

注：個体値が 2 点以上得られた場合には当該データを実線で結んだ。欠損値は除外した。
AZD9291 (1)　AZD9291 を 80 mg の用量で投与 1 日～28 日に 1 日 1 回反復経口投与（投与期 1）
AZD9291 + rifampicin　AZD9291（用量：80 mg）をリファンピシン（用量：600 mg）と併用して投与 29 日～49 日に 1 日 1 回反復経口投与（投与期 2）
AZD9291 (3)　AZD9291 を 80 mg の用量で投与 50 日～77 日に 1 日 1 回反復経口投与（投与期 3）
試験 D5160C00013 の治験総括報告書 図 13 より引用

AZ7550 の $C_{ss,max}$、AUC_{τ} 及び $t_{ss,max}$ の統計解析結果を表 127に示す。

AZD9291 をリファンピシンと併用投与したとき、AZ7550 の $C_{ss,max}$ 及び AUC_{τ} は単独投与に比べ、それぞれ約 39%及び約 30%増加した。$C_{ss,max}$ 及び AUC_{τ} の幾何最小二乗平均の比（リファンピシンとの併用投与／AZD9291 単独投与）はそれぞれ 139.32%（90%信頼区間：127.74%～151.96%）及び 129.81%（90%信頼区間：119.14%～141.44%）であった。AZ7550 の $t_{ss,max}$ に AZD9291 単独投与とリファンピシンとの併用投与とで統計学的に有意な差は認められなかった。

AZ7550 の $C_{ss,max}$ 及び AUC_{τ} を投与 28 日と投与 77 日との間で比較するため、幾何最小二乗平均の比（投与 77 日：リファンピシンの投与中止後／投与 28 日：AZD9291 単独投与）を算出すると、それぞれ 100.75%（90%信頼区間：92.04%～110.29%）及び 100.76%（90%信頼区間：92.15%～110.19%）であり、両者に統計学的な有意差は認められなかった。AZ7550 の $t_{ss,max}$ に投与 28 日と投与 77 日との間で統計学的に有意な差は認められなかった。

表 127　AZ7550 の $C_{ss,max}$、AUC_{τ} 及び $t_{ss,max}$ の統計解析結果（薬物動態解析対象集団）

薬物動態パラメータ	投与期	処置[a]	例数	幾何最小二乗平均	比較	比(%)	90%信頼区間(%)
AUC_{τ} (nM·h)	1	AZD9291 単独投与	38	1105	NA	NA	NA
	2	AZD9291 とリファンピシンとの併用投与	32	1435	投与期 2 / 投与期 1	129.81	(119.14, 141.44)
	3	リファンピシンの投与中止後に AZD9291 単独投与	28	1114	投与期 3 / 投与期 1	100.76	(92.15, 110.19)
$C_{ss,max}$ (nM)	1	AZD9291 単独投与	38	53.52	NA	NA	NA
	2	AZD9291 とリファンピシンとの併用投与	32	74.57	投与期 2 / 投与期 1	139.32	(127.74, 151.96)
	3	リファンピシンの投与中止後に AZD9291 単独投与	28	53.93	投与期 3 / 投与期 1	100.75	(92.04, 110.29)

薬物動態パラメータ	投与期	処置[a]	例数	中央値	比較	評価可能例数	差の中央値[b]	90%信頼区間[b]	p 値[c]
$t_{ss,max}$ (h)	1	AZD9291 単独投与	38	6.14	NA				
	2	AZD9291 とリファンピシンとの併用投与	32	7.95	投与期 2 / 投与期 1	30	-0.02	(-1.08, 1.02)	0.8426
	3	リファンピシンの投与中止後に AZD9291 単独投与	28	7.03	投与期 3 / 投与期 1	27	0.02	(-1.07, 1.09)	0.8040

a　投与 1 日～28 日に AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与し（投与期 1）、投与 29 日～49 日に AZD9291（用量：80 mg）をリファンピシン（用量：600 mg）と併用して 1 日 1 回反復経口投与した（投与期 2）。投与 50 日～77 日（リファンピシンの投与中止後）に AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与した（投与期 3）。

b　Hodges-Lehmann 推定量を用いて中央値及びその 90%信頼区間を算出した。

c　$t_{ss,max}$ の中央値の差について、Wilcoxon の符号順位検定により p 値を算出した。

NA　該当せず

試験 D5160C00013 の治験総括報告書 表 19 より引用

2.7.6.2.9.2.2.4 リファンピシン

本試験で認められたリファンピシンの曝露量は、他の臨床薬理試験においてリファンピシンを同一の用法・用量で投与したときに報告された値とほぼ同程度であった。なお、報告された他の臨床薬理試験では、リファンピシンと試験薬剤との間で有意な相互作用が確認されている。

2.7.6.2.9.2.2.5 4β-水酸化コレステロール

4β-水酸化コレステロールの血漿中濃度及び投与前のベースライン値に対する比を評価した。結果は試験 D5160C00013 の治験総括報告書 表 11.2.8 を参照のこと。

AZD9291 を反復投与したとき、血漿中 4β-水酸化コレステロール濃度はベースライン値に比べ約 10%上昇した（投与 28 日）。ベースライン値に対する投与 28 日における血漿中 4β-水酸化コレステロール濃度の幾何最小二乗平均の比は 1.101（90%信頼区間：1.002～1.210）であった。

リファンピシンを AZD9291 と併用投与したとき、血漿中 4β-水酸化コレステロール濃度はベースライン値の約 7 倍に上昇した（投与 49 日）。ベースライン値に対する投与 49 日における血漿中 4β-水酸化コレステロール濃度の幾何最小二乗平均の比は 6.823（90%信頼区間：5.982～7.782）であった。

リファンピシンの投与を中止した後、血漿中 4β-水酸化コレステロール濃度は低下したが、投与 77 日時点においてもベースライン値の約 2 倍高値を維持していた。ベースライン値に対する投与 77 日における血漿中 4β-水酸化コレステロール濃度の幾何最小二乗平均の比は 2.014（90%信頼区間：1.818～2.231）であった。このように、投与 77 日における血漿中 4β-水酸化コレステロール濃度がベースラインより高値を示したのは、4β-水酸化コレステロールのみかけの消失半減期が約 17 日と長いことが寄与しているものと推察された。

2.7.6.2.9.2.3 安全性

パート A での有害事象の分類別発現例数を表 128に、合計 10%以上発現した有害事象を表 129に、重篤な有害事象の一覧を表 130に示す。重篤な有害事象の叙述は試験 D5160C00013 の治験総括報告書 11.4.2 項を参照。

39 例（95.1%）に 268 件の有害事象が発現し、34 例（82.9%）に発現した 113 件（42.2%）が治験薬との因果関係が否定できないと判断された。そのうち 91 件（34.0%）が AZD9291 と、15 件（5.6%）が AZD9291 及びリファンピシン両方との因果関係が否定できないと判断された。この 15 件のうち、投与期 2（AZD9291 及びリファンピシン併用投与）で 9 件、投与期 3（AZD9291 単独投与）で 3 件、リファンピシン投与前の投与期 1 で 3 件（食欲減退、口腔咽頭痛及び斑状丘疹状皮疹）が発現した。

Grade 3 以上の有害事象は 10 例（24.4%）で 17 件に発現し、そのうち 3 例（7.3%）に発現した 5 件の有害事象が治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

7 例（17.1%）に重篤な有害事象（高カリウム血症、倦怠感、大腿骨骨折、血栓性静脈炎、インフルエンザ、筋力低下及びうっ血性心不全）が発現し、うち、うっ血性心不全の 1 例（2.4%）が治験薬との因果関係が否定できないと判断された。パート A の期間中、AZD9291 の投与中止に至った有害事象はみられず、2 例が嘔吐又は好中球数減少によりリファンピシンの投与を中止した。3 例（7.3%）がパート A の期間中に発現した 1 件以上の有害事象により AZD9291 の休薬に至った。本試験で死亡例はなかった。

最も頻度の高かった有害事象は下痢 13 例（31.7%）、皮膚乾燥 10 例（24.4%）、疲労及び悪心各 8 例（19.5%）であった。

表 128　有害事象の分類別発現例数（試験 D5160C00013、安全性解析対象集団）

有害事象の分類	例数（%）[a] AZD9291 単独投与（投与期 1）41 例	AZD9291 及びリファンピシンの併用投与（投与期 2）41 例	AZD9291 単独投与（投与期 3）37 例	合計 41 例
有害事象	38 (92.7)	30 (73.2)	22 (59.5)	39 (95.1)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象[b]	24 (58.5)	23 (56.1)	13 (35.1)	34 (82.9)
AZD9291 との因果関係が否定できない有害事象[b]	24 (58.5)	17 (41.5)	13 (35.1)	33 (80.5)
リファンピシンとの因果関係が否定できない有害事象[b]	2 (4.9)	14 (34.1)	2 (5.4)	15 (36.6)
AZD9291 及びリファンピシン両方との因果関係が否定できない有害事象[b]	2 (4.9)	6 (14.6)	2 (5.4)	8 (19.5)
Grade 3 以上の有害事象	5 (12.2)	5 (12.2)	4 (10.8)	10 (24.4)
治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象[b]	0	2 (4.9)	2 (5.4)	3 (7.3)
AZD9291 との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象[b]	0	2 (4.9)	2 (5.4)	3 (7.3)
リファンピシンとの因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象[b]	0	1 (2.4)	0	1 (2.4)
AZD9291 及びリファンピシン両方との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象[b]	0	1 (2.4)	0	1 (2.4)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象（死亡を含む）	3 (7.3)	1 (2.4)	3 (8.1)	7 (17.1)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象[b]	0	0	1 (2.7)	1 (2.4)
AZD9291 との因果関係が否定できない重篤な有害事象[b]	0	0	1 (2.7)	1 (2.4)
リファンピシンとの因果関係が否定できない重篤な有害事象[b]	0	0	0	0
AZD9291 の投与中止に至った重篤な有害事象	0	0	0	0
AZD9291 の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
その他の重要な有害事象[c]	0	0	0	0

[a]　同一分類の有害事象を複数回発現した被験者は 1 回のみ集計した。複数分類の有害事象を発現した被験者は各分類につき 1 回として集計した。
[b]　治験担当医師による判断。
[c]　重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象以外の重要な有害事象のうち、臨床上特に重要な事象を、その他の重要な有害事象として分類。
投与期 1（AZD9291）：AZD9291 の初回投与からリファンピシンの初回投与前までの期間、及び AZD9291 最終投与の 30 日後（かつパート B 移行前）までに発現した有害事象を集計した。
投与期 2（AZD9291 及びリファンピシン）：リファンピシンの初回投与から最終投与の 30 日後（かつパート B 移行前）までに発現した有害事象を集計した。
投与期 3（AZD9291）：リファンピシンの最終投与から AZD9291 最終投与の 30 日後（かつパート B 移行前）までに発現した有害事象を集計した。
MedDRA/J version 18.0
試験 D5160C00013 の治験総括報告書　表 21 から引用

表 129　合計 10%以上に発現した有害事象（試験 D5160C00013、安全性解析集団）

器官別大分類／基本語	例数(%)[a]			
	AZD9291 単独投与（投与期 1） 41 例	AZD9291 及びリファンピシンの併用投与（投与期 2） 41 例	AZD9291 単独投与（投与期 3） 37 例	合計 41 例
有害事象発現例数	38 (92.7)	30 (73.2)	22 (59.5)	39 (95.1)
感染症および寄生虫症	9 (22.0)	3 (3.7)	7 (18.9)	16 (39.0)
尿路感染	1 (2.4)	2 (4.9)	2 (5.4)	5 (12.2)
代謝および栄養障害	7 (17.1)	5 (12.2)	4 (10.8)	12 (29.3)
食欲減退	4 (9.8)	1 (2.4)	2 (5.4)	5 (12.2)
神経系障害	7 (17.1)	4 (9.8)	2 (5.4)	10 (24.4)
頭痛	5 (12.2)	3 (7.3)	1 (2.7)	7 (17.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (26.8)	3 (7.3)	3 (8.1)	13 (31.7)
咳嗽	5 (12.2)	2 (4.9)	0	7 (17.1)
胃腸障害	20 (48.8)	9 (22.0)	10 (27.0)	25 (61.0)
下痢	10 (24.4)	0	6 (16.2)	13 (31.7)
悪心	5 (12.2)	5 (12.2)	0	8 (19.5)
口内炎	2 (4.9)	1 (2.4)	3 (8.1)	6 (14.6)
嘔吐	1 (2.4)	4 (9.8)	0	5 (12.2)
皮膚および皮下組織障害	16 (39.0)	5 (12.2)	5 (13.5)	20 (48.8)
皮膚乾燥	9 (22.0)	1 (2.4)	2 (5.4)	10 (24.4)
筋骨格系および結合組織障害	10 (24.4)	9 (22.0)	4 (10.8)	18 (43.9)
背部痛	3 (7.3)	1 (2.4)	3 (8.1)	6 (14.6)
筋骨格痛	4 (9.8)	3 (7.3)	0	5 (12.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (22.0)	10 (24.4)	5 (13.5)	19 (46.3)
疲労	4 (9.8)	3 (7.3)	2 (5.4)	8 (19.5)

[a]　有害事象の発現例数（%）は、器官別大分類の国際合意順、基本語のアルファベット順に表示
投与期 1（AZD9291）：AZD9291 の初回投与からリファンピシンの初回投与前までの期間、及び AZD9291 最終投与の 30 日後（かつパート B 移行前）までに発現した有害事象を集計した。

投与期 2（AZD9291 及びリファンピシン）：リファンピシンの初回投与から最終投与の 30 日後（かつパート B 移行前）までに発現した有害事象を集計した。
投与期 3（AZD9291）：リファンピシンの最終投与から AZD9291 最終投与の 30 日後（かつパート B 移行前）までに発現した有害事象を集計した。
同一患者が、同一の器官別大分類の複数の基本語の有害事象を発現している場合もある。
MedDRA /J version 18.0.
試験 D5160C00013 の治験総括報告書　表 22 から引用

表 130　重篤な有害事象の一覧（試験 D5160C00013、安全性解析対象集団）

被験者番号	性別/年齢（歳）（登録時）	治験担当医師の報告用語	有害事象（基本語）	投与開始から有害事象発現までの期間（日）及び投与期 [a]	有害事象発現時のAZD9291及びリファンピシンの投与量	最終投与から有害事象発現までの期間（日）[b]	投与開始から有害事象が重篤になるまでの期間（日）	最大CTCAE Grade	転帰/治療	AZD9291/リファンピシンの処置	AZD9291/リファンピシンと有害事象の因果関係 [c]
[redacted]	男性/6[redacted]	Hyperkalemia	高カリウム血症	57/投与期 3	80 mg	NA	57	3	回復/あり	変更なし/NA	なし/なし
[redacted]	女性/7[redacted]	General malaise due to chemotherapy	倦怠感	101/投与期 3	80 mg	24	101	3	未回復/あり	NA/NA	なし/なし
[redacted]	男性/6[redacted]	Femur fracture	大腿骨骨折	12/投与期 1	80 mg	NA	12	3	回復/あり	変更なし/NA	なし/なし
[redacted]	女性/8[redacted]	Thrombo-phlebitis	血栓性静脈炎	40/投与期 2	80 mg/600 mg	NA	40	4	回復/あり	変更なし/変更なし	なし/なし
[redacted]	女性/5[redacted]	Influenza A infection	インフルエンザ	19/投与期 1	80 mg	NA	19	3	回復/あり	変更なし/NA	なし/なし
[redacted]	女性/6[redacted]	Lower extremity weakness of unknown origin	筋力低下	17/投与期 1	80 mg	NA	17	1	回復/なし	変更なし/NA	なし/なし

被験者番号	性別/年齢（歳）（登録時）	治験担当医師の報告用語	有害事象（基本語）	投与開始から有害事象発現までの期間（日）及び投与期 [a]	有害事象発現時のAZD9291及びリファンピシンの投与量	最終投与から有害事象発現までの期間（日）[b]	投与開始から有害事象が重篤になるまでの期間（日）	最大CTCAE Grade	転帰/治療	AZD9291/リファンピシンの処置	AZD9291/リファンピシンと有害事象の因果関係 [c]
[redacted]	男性/9[redacted]	Acute on chronic systolic congestive heart failure	うっ血性心不全	67/投与期3	80 mg	NA	67	3	回復したが後遺症あり/あり	休薬/NA	あり/なし

[a] 投与期1：リファンピシンの初回投与までのAZD9291投与期、投与期2：AZD9291及びリファンピシンの併用投与期、投与期3：リファンピシンの最終投与後のAZD9291投与期
[b] 治験薬投与中止後に発現した有害事象の場合に算出
[c] 治験担当医師による判断
NA 該当せず
CTCAE version 4.0、MedDRA/J version 18.0.
試験D5160C00013の治験総括報告書　表25から引用

本試験における注目すべき有害事象は、下痢、皮膚に対する影響、眼に対する影響、爪に対する影響、上部消化管炎症、間質性肺疾患、心臓に対する影響（下痢は基本語、その他はグループ化事象）であった。本試験のパート A で 29 例（70.7%）に 1 件以上の注目すべき有害事象が発現したが、同一症例で Grade 3 の心臓に対する影響（グループ化事象）が 2 件発現した以外は、いずれも重症度は Grade 1 又は 2 であった。下痢（13 例）、皮膚に対する影響（20 例、サブグループ：皮膚乾燥 13 例、そう痒症 4 例、発疹及びざ瘡 7 例）、眼に対する影響（4 例）、爪に対する影響（2 例）、上部消化管炎症（12 例）及び心臓に対する影響（1 例）であり、間質性肺疾患のグループ化事象はみられなかった。概して、本試験のパート A で新たに重要とみなされる又は予期しない安全性の懸念は特定されなかった。

臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び身体所見に臨床的に重大な変化はみられず、Hy's law に合致する症例はなかった。

2.7.6.2.9.2.4 結論

- AZD9291 をリファンピシンと併用投与したとき、AZD9291 の $C_{ss,max}$ 及び AUC_{τ} はリファンピシンを投与する前に AZD9291 を単独投与したときの値に比べ約 73%及び約 78%低下した。
- リファンピシンの投与を中止後の 28 日目において、AZD9291 の $C_{ss,max}$ 及び AUC_{τ} の幾何平均は投与 28 日（投与期 1 の AZD9291 単独での最終投与時点）の値と同程度であった。
- AZ5104 の $C_{ss,max}$ 及び AUC_{τ} にも AZD9291 と同程度のリファンピシン併用による影響が認められた。
- 投与期 1 で AZD9291 を単独投与し（投与 28 日のデータを評価）、投与期 2 で AZD9291 をリファンピシンと併用投与し（投与 49 日のデータを評価）、投与期 3 でリファンピシンの投与を中止した後の AZD9291 を単独投与したとき（投与 77 日のデータを評価）、AZD9291 に対する AZ5104 の $C_{ss,max}$ 比及び AUC_{τ} 比はいずれの投与期においても 9～12%程度であり、投与期間で特に大きな変化は認められなかった。
- AZ7550 の $C_{ss,max}$ 及び AUC_{τ} はリファンピシンとの併用投与により増加した。これは、AZD9291 に対する AZ7550 の $C_{ss,max}$ 比及び AUC_{τ} 比は AZD9291 単独投与でそれぞれ約 10%及び約 12%であり、リファンピシンとの併用投与でそれぞれ約 52%及び約 67%に増加したことを反映しているものと推察される。リファンピシンの投与中止後には、AZ7550 の $C_{ss,max}$ 比及び AUC_{τ} 並びにこららの AZD9291 に対する比はリファンピシンとの併用投与を開始する前のレベルに回復した。
- AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の体内動態に及ぼすリファンピシン併用による影響は併用開始後 7 日には既に認められ、その作用は 3 週でほぼプラトーに達していた。AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 のトラフ血漿中濃度はリファンピシンの投与を中止後 3 週でほぼリファンピシン投与前と近い値を示したことから、酵素誘導はリファンピシンの投与を中止後 3 週でほぼ回復していることが示唆された。
- 本試験で認められたリファンピシンの曝露量は、公表論文にて CYP3A4 活性を誘導するのに十分な曝露量と報告された値とほぼ同程度であった。
- AZD9291 を 1 日 1 回反復投与したとき、血漿中 4β-水酸化コレステロール濃度はベースライン値に比べ約 10%上昇した（投与 28 日）。リファンピシンを AZD9291 と併用

投与したとき、血漿中 4β-水酸化コレステロール濃度はベースライン値の約 7 倍に上昇した（投与 49 日）。リファンピシンの投与を中止した後、血漿中 4β-水酸化コレステロール濃度は低下したが、投与 78 日時点においてもベースライン値の約 2 倍高値を維持していた。このように、投与 78 日における血漿中 4β-水酸化コレステロール濃度がベースラインより高値を示したのは、4β-水酸化コレステロールのみかけの消失半減期が約 17 日と長いことが寄与しているものと推察された。

- EGFR-TKI による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性 NSCLC 患者に AZD9291 錠 80 mg を単独及びリファンピシンとの併用で経口投与したときの忍容性は良好であり、新たな安全性の懸念は特定されなかった。

2.7.6.2.10 シンバスタチンとの薬物相互作用試験［海外試験］（試験 D5160C00014）

2.7.6.2.10.1 試験方法

試験方法の概略を表 131に示す。

表 131 試験方法の概略（試験 D5160C00014）

項目	内容
治験の標題	上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象に AZD9291 を投与したときのシンバスタチン（CYP3A4 の代表的基質）の体内動態に対する AZD9291 の影響を評価する非盲検、非無作為化、多施設、第 I 相試験
治験の目的	主要目的： EGFR-TKI による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性 NSCLC 患者を対象に AZD9291 を併用投与したときのシンバスタチンの曝露量（AUC 及び C_{max}）に対する AZD9291 の影響を評価する。 副次的目的： • EGFR 変異陽性 NSCLC 患者を対象にシンバスタチンを単独投与又は AZD9291 の併用投与したときのシンバスタチン及び代謝物（オープンアシド体［シンバスタチン酸］）の体内動態を評価する。 • EGFR 変異陽性 NSCLC 患者に AZD9291 を投与したときの AZD9291 及び代謝物（AZ5104 及び AZ7550）の体内動態を評価する。 安全性目的： • EGFR 変異陽性 NSCLC 患者に AZD9291 を投与したときの安全性及び忍容性に対するシンバスタチン併用の影響を評価する。 • EGFR 変異陽性 NSCLC 患者に AZD9291 を延長投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
治験デザイン	非盲検、非無作為化、多施設共同、2 パート パート A：3 期、逐次デザイン（図 65参照） パート B：安全性評価のための継続投与期
対象	年齢 18 歳以上、EGFR-TKI による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性 NSCLC 患者
目標症例数	約 50 例（評価可能症例として 40 例）
使用薬剤	AZD9291 錠 80 mg 及び 40 mg シンバスタチン錠 600 mg ※AZD9291 錠 40 mg はパート B における用量減量のためのもので、パート A では使用しなかった。

項目	内容
用法・用量	パート A では、投与期 1 にシンバスタチン 40 mg を単回投与、投与期 2 に AZD9291 錠 80 mg を 1 日 1 回経口投与、投与期 3 に AZD9291 錠 80 mg を 1 日 1 回経口投与及び投与 31 日にシンバスタチン 40 mg を単回投与した。投与 1 日（シンバスタチン単独投与）及び 31 日（シンバスタチン及び AZD9291 併用投与）は、投与 2 時間前から 2 時間後までは絶食とし、また、投与 1 時間前から 1 時間後まで水の飲用を禁止した。上記以外の AZD9291 の投与時は、投与 1 時間前から 2 時間後までは絶食とし、水分摂取に制限はなかった。両薬剤は 240 ml の水とともに投与した。 パート B では、AZD9291 錠 80 mg を 1 日 1 回経口投与した。投与 1 時間前から 2 時間後までは絶食とした。
試験期間	パート A は、スクリーニング 28 日間、投与期 32 日間（3 期合計）、事後検査は最終投与後 30 日±7 日。但し、パート B へ移行する場合は、パート A の最終投与（投与 32 日）から 24 時間後に投与を開始した。パート B の期間は、最後の患者がパート B に移行した日から 12 カ月間。
評価項目	主要評価項目： 薬物動態（パート A のみ）：シンバスタチンの AUC 及び C_{max} 副次評価項目： 薬物動態（パート A のみ）： • シンバスタチンの t_{max}、$AUC_{(0-t)}$、CL/F、Vz/F、λ_z、$t_{½\lambda z}$ • オープンアシド体の AUC、C_{max}、$AUC_{(0-t)}$、λ_z、$t_{½\lambda z}$、t_{max}、並びにシンバスタチンに対するオープンアシド体のパラメータ（AUC 及び C_{max}）の比（$MRAUC_{(0-t)}$及び MRC_{max}） • AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の AUC_{τ}、$C_{ss,max}$、$t_{ss,max}$、$C_{ss,min}$、CL_{ss}/F（AZD9291 のみ）並びに AZD9291 に対する AZ5104 及び AZ7550 のパラメータ（AUC_{τ}及び $C_{ss,max}$）の比 $MRAUC_{\tau}$及び $C_{ss,max}$ 安全性評価項目： 有害事象、身体所見、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、体重、標準 12 誘導心電図、臨床検査（血液学検査、血液凝固検査、血液生化学検査、尿検査）、心エコー／心臓超音波検査（MUGA）（左室駆出率測定）、及び眼科検査

項目	内容
解析方法	AZD9291、AZ5104、AZ7550、シンバスタチン及びオープンアシド体の血漿中濃度並びに薬物動態パラメータの要約統計量を投与方法別に求めた。 シンバスタチン及びその代謝物であるオープンアシド体について、混合効果モデルを用いて、自然対数変換した AUC、$AUC_{(0-t)}$及び C_{max} を投与方法間で比較した。AUC、$AUC_{(0-t)}$及び C_{max} の自然対数変換値について投与方法間の平均値の差及び 90%信頼区間（CI）を求め、それらを逆対数変換し、比及び 90% CI を求めた。同様に、各投与方法における AUC、$AUC_{(0-t)}$及び C_{max} の幾何平均及び 95% CI も求めた。シンバスタチンの AUC 及び C_{max} の比の両側 90%CI が完全に 70～143%の範囲内にあれば、AZD9291 を併用投与してもシンバスタチンの体内動態に影響はないと判断することとした。 シンバスタチン及びオープンアシド体の t_{max} について、Wilcoxon の符号付き順位検定を用いて解析した。投与方法間の差（AZD9291 併用－シンバスタチン単独）の Hodges-Lehman 中央値推定量及びその 90% CI を求めた。 AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 のトラフ血漿中濃度を評価し、血漿中濃度が定常状態に到達しているか否かを検討するとともに、定常状態における AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の体内動態を評価した。 探索的解析として、AZD9291 投与による CYP3A4 の誘導（自己誘導）の可能性について、AZD9291 投与前と投与後の 4β ヒドロキシコレステロール濃度の比較により評価した。4β ヒドロキシコレステロールの測定結果を集計し、ベースライン（投与 1 日の投与前）に対するベースライン以降の濃度比及び 90% CI を自然対数変換値に基づき算出した。 安全性データは一覧表示し、要約統計量も求めた。
治験実施施設	5 カ国、17 施設
治験期間	2014 年 12 月 22 日～2015 年 4 月 30 日（パート A）

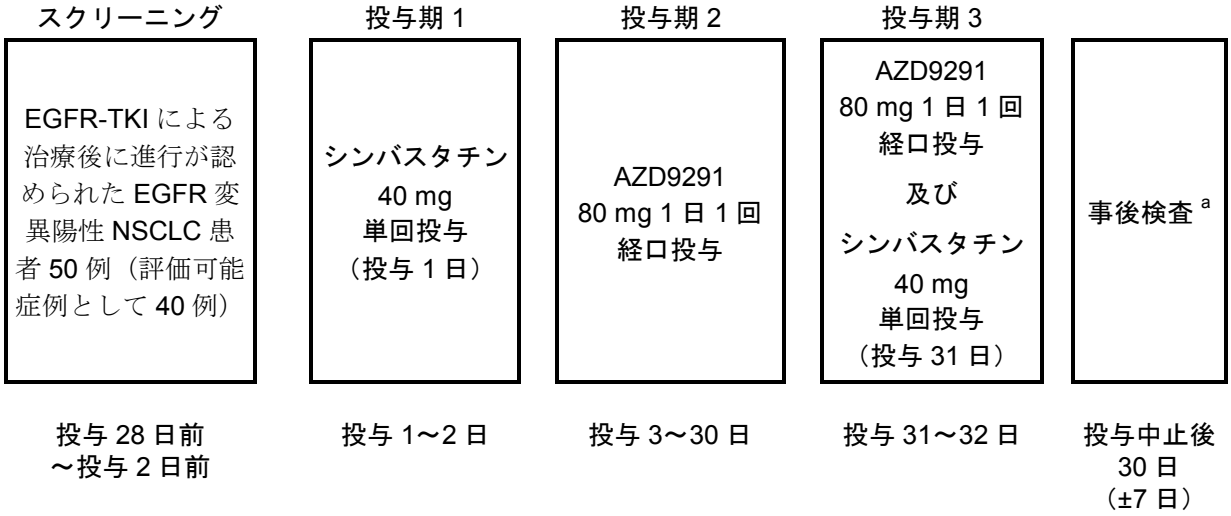


図 65　　試験のフローチャート（パート A）

[a]　早期に試験を中止し継続投与期（パート B）に進まなかった患者に実施する。
試験 D5160C00014 の治験総括報告書　図 1 から引用

2.7.6.2.10.2 試験成績

本項には完了したパート A のデータを提示する。パート B については、治験総括報告書の補遺として報告する。

2.7.6.2.10.2.1　被験者の内訳及び人口統計学的特性

被験者の内訳を表 132に示す。

組み入れた患者 57 例のうち、5 例には治験薬の割り付けは行われなかった（死亡例 1 例、スクリーニング不適格症例 3 例、本試験への組み入れが終了していたため試験 D5160C00013 への組み入れとなった患者 1 例）。治験薬投与を受けた 52 例のうち、49 例（94.2%）がパート A を完了し、3 例（5.8%）がパート A（いずれも投与期 2）で投与中止となった。これら 3 例のうち 2 例が、それぞれ原疾患の悪化及び同意撤回のため投与中止となり、1 例（[redacted]）は重篤な有害事象のために投与中止となったが、その後、パート A を完了せずにパート B に移行し、AZD9291 の投与を再開した。合計 50 例（96.2%）が本試験のパート B に移行した。

表 132　　被験者の内訳（試験 D5160C00014、全体）

	例数（%） 合計
登録例 [a]	57
割付け例	52 (100.0)
非割付け例	5
死亡	1

表 132　被験者の内訳（試験 D5160C00014、全体）

	例数（%） 合計
スクリーニング中止例	3
その他 [b]	1
投与例	52 (100.0)
パート A 投与完了例	49 (94.2)
投与期 1 での中止例	0
投与期 2 での中止例	3 (5.8)
原疾患の悪化	1 (1.9)
被験者による同意撤回	1 (1.9)
重篤な有害事象によるパート A 中止後のパート B への移行例	1 (1.9)
投与期 3 での投与中止例	0
パート B への移行例	50 (96.2)

[a]　同意取得例
[b]　当該被験者のスクリーニング中に組み入れが終了したため、試験 D5160C00013 での組み入れとなった。
投与例数に対する割合をカッコ内（%）に示す。
試験 D5160C00014 の治験総括報告書　表 7 から引用

被験者の人口統計学的特性を表 133に示す。

安全性解析対象集団に含まれた 52 例のうち、37 例（71.2%）が女性、15 例（28.8%）が男性であり、全例が白人（67.3%）又はアジア人（32.7%）であった。平均年齢は 63.5 歳（範囲 44～83 歳）、患者の大多数が非喫煙者であり（39 例、75.0%）、残りは元喫煙者であった（13 例、25.0%）。

表 133　被験者の人口統計学的特性（試験 D5160C00014、安全性解析対象集団）

人口統計学的特性		AZD9291 投与例 （52 例）
性別、例数（%）	男性	15 (28.8)
	女性	37 (71.2)
年齢（歳）	平均（標準偏差）	63.5 (11.28)
	範囲	44～83
年齢区分、例数（%）	40 歳以上 50 歳未満	6 (11.5)
	50 歳以上 65 歳未満	23 (44.2)
	65 歳以上	23 (44.2)
身長（cm）	平均（標準偏差）	161.0 (9.24)
	範囲	144～181
体重（kg）	平均（標準偏差）	60.4 (12.86)
	範囲	37～100
BMI（kg/m^2）	平均（標準偏差）	23.132 (4.2451)

表 133　被験者の人口統計学的特性（試験 D5160C00014、安全性解析対象集団）

人口統計学的特性		AZD9291 投与例（52 例）
	範囲	16.30～33.41
人種、例数（%）	白人	35 (67.3)
	アジア人	17 (32.7)

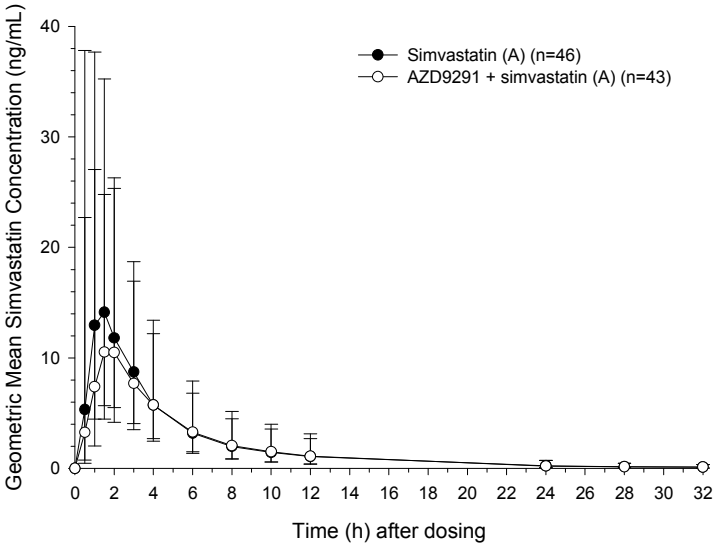
試験 D5160C00013 の治験総括報告書　表 10 及び表 11 から引用

2.7.6.2.10.2.2　薬物動態

2.7.6.2.10.2.2.1　シンバスタチン

シンバスタチンを単独投与又は AZD9291 と併用投与したときのシンバスタチンの血漿中濃度推移を図 66に示す。シンバスタチンを AZD9291 と併用投与したとき、投与後 4 時間までのシンバスタチンの血漿中濃度（幾何平均）はシンバスタチンの単独投与に比べて僅かに低かったが、終末相では同様の消失を示した。

a) 正規表示



b) 片対数表示

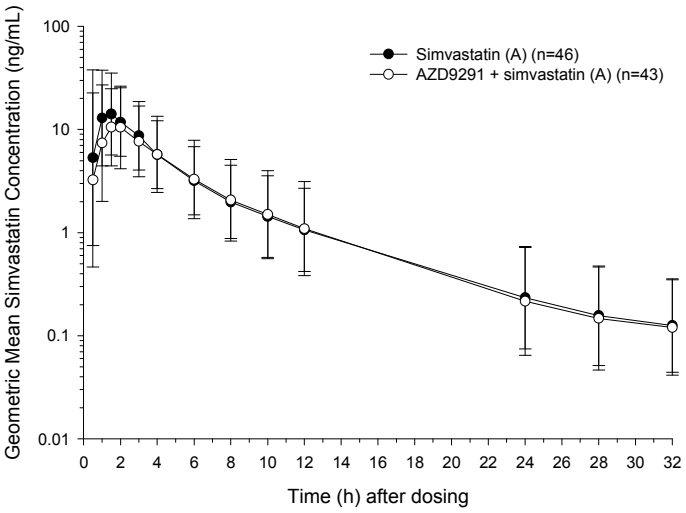


図 66　　シンバスタチンを単独投与又は AZD9291 と併用投与したときの血漿中シンバスタチン濃度推移（幾何平均±標準偏差）（薬物動態解析対象集団）

注　バーの末端は exp[m±s]を示す。なお、m は対数スケールのデータの平均、s は対数スケールのデータの標準偏差である。

Simvastatin (A)　シンバスタチンを 40 mg の用量で投与 1 日に投与（パート A）

AZD9291 + Simvastatin (A)　AZD9291 を 80 mg の用量で投与 3 日～30 日に 1 日 1 回反復投与した後、投与 31 日にシンバスタチン（用量：40 mg）及び AZD9291（用量：80 mg）を併用投与した。なお、投与 32 日にも AZD9291 を 80 mg の用量で投与（パート A）

試験 D5160C00014 の治験総括報告書 図 2 より引用

シンバスタチンの薬物動態パラメータを表 134に示す。C_{max} 及び AUC の個体値を幾何平均とともにそれぞれ図 67及び図 68に示す。

シンバスタチンの C_{max} 及び AUC の幾何平均はシンバスタチンの単独投与に比べ、AZD9291 との併用投与の方が低かった。t_{max} の中央値はシンバスタチン単独投与、AZD9291 との併用投与ともに 1.50 時間であった。なお、シンバスタチン単独投与での t_{max} の範囲は 0.45～4.00 時間であり、AZD9291 との併用投与での t_{max} の範囲は 0.50～10.00 時間であった。$t_{½λz}$（算術平均±標準偏差）はシンバスタチン単独投与で 5.752±2.400 時間、AZD9291 との併用投与で 5.749±3.466 時間であった。経口クリアランス（CL/F）（算術平均±標準偏差）はシンバスタチン単独投与で 589.0±343.1 L/h、AZD9291 との併用投与で 654.7±362.6 L/h であった。分布容積（V_z/F）（算術平均±標準偏差）はシンバスタチン単独投与で 4723±3905 L、AZD9291 との併用投与で 4753 L±2790 L であった。

3 例でシンバスタチンの曝露量が著しく高かった。シンバスタチン単独投与（投与期 1）で曝露量が高かった 2 例（[redacted] 及び [redacted]）は薬物動態解析対象集団から除外し、AZD9291 との併用投与（投与期 3）で曝露量が高かった 1 例（[redacted]）は薬物動態解析対象集団に含めた。症例 [redacted] 及び症例 [redacted] におけるシンバスタチン単独投与時（投与期 1）の AUC はそれぞれ 700 ng·h/mL 及び 893 ng·h/mL であり、C_{max} はそれぞれ 240 ng/mL 及び 176 ng/mL であった。これら 2 例は投与 1 日より前に既に肝転移を有しており、肝機能障害により投与期 1 において非常に高いシンバスタチンの曝露量を示した可能性が推察された。したがって、当該 2 例は薬物動態評価対象集団より除外した。

症例 [redacted] において、シンバスタチンの AUC 及び C_{max} はシンバスタチンの単独投与でそれぞれ 192 ng·h/mL 及び 75.5 ng/mL であったのに対し、AZD9291 との併用投与でそれぞれ 387 ng·h/mL 及び 141 ng/mL であった。当該症例は肝転移を有しており、投与 1 日で AST の上昇（グレード 1）が認められたものの、その他の肝機能検査値（ビリルビン、ALT 及びアルカリフォスファターゼ）は正常であった。しかしながら、当該症例では投与 31 日までに肝機能検査値に変動が認められ、肝臓での病勢進行が示唆された。当該症例において投与期 3（AZD9291 との併用投与）で認められたシンバスタチンの曝露量の増加は、肝臓での病勢進行に起因するものである可能性が考えられたものの、シンバスタチン投与に伴う影響又は AZD9291 との相互作用に起因する可能性も考えられた。当該所見が AZD9291 との併用投与時に認められたものであることを考慮し、症例 [redacted] は薬物動態解析対象集団に含めた。

表 134　シンバスタチンを単独投与又は AZD9291 と併用投与したときのシンバスタチンの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

処置[a]	記述統計量	AUC (ng·h/mL)	$AUC_{(0-t)}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[b] (h)	$t_{½λz}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
シンバスタチン単独投与	例数	46	46	46	46	46	46	46
	幾何平均	80.25	77.97	24.54	NA	5.289	498.3	3805
	変動係数(%)	66.7	67.2	81.8	NA	44.2	66.8	70.0
	算術平均	96.99	94.30	30.66	NA	5.752	589.0	4723
	標準偏差	66.61	64.45	19.99	NA	2.400	343.1	3905
	中央値	77.15	74.65	24.30	1.50	5.250	518.5	3700
	最小値	23.9	21.6	2.69	0.45	1.82	138	1300
	最大値	289	279	75.5	4.00	13.8	1670	24000
AZD9291 とシンバスタチンの併用投与	例数	41	43	43	43	42	41	41
	幾何平均	73.54	70.17	18.65	NA	5.087	543.9	3855
	変動係数(%)	76.1	76.1	75.1	NA	50.0	76.2	83.1
	算術平均	96.05	91.77	23.90	NA	5.749	654.7	4753
	標準偏差	92.21	88.76	22.55	NA	3.466	362.6	2790
	中央値	61.30	59.70	17.80	1.50	4.910	653.0	3820
	最小値	25.2	24.9	3.87	0.50	2.24	82.0	434
	最大値	488	470	141	10.00	21.1	1590	11500

a　投与 1 日にシンバスタチンを 40 mg の用量で投与し、投与 3 日～30 日に AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復投与した後、投与 31 日にシンバスタチン（用量：40 mg）及び AZD9291（用量：80 mg）を投与した。投与 32 日に AZD9291 を 80 mg の用量で投与した（パート A）。
b　中央値、最小値及び最大値を示した
NA　該当せず
試験 D5160C00014 の治験総括報告書 表 13 より引用

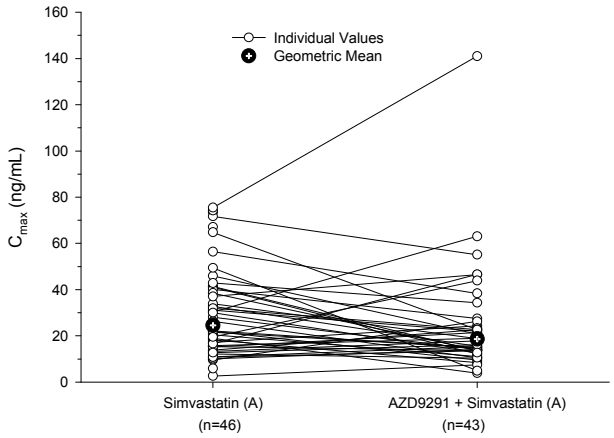


図 67　シンバスタチンを単独投与又は AZD9291 と併用投与したときのシンバスタチンの C_{max} の個体値及び幾何平均（薬物動態解析対象集団）

Simvastatin (A)　シンバスタチンを 40 mg の用量で投与 1 日に投与（パート A）
AZD9291 + Simvastatin (A)　AZD9291 を 80 mg の用量で投与 3 日～30 日に 1 日 1 回反復投与した後、投与 31 日にシンバスタチン（用量：40 mg）及び AZD9291（用量：80 mg）を併用投与した。なお、投与 32 日にも AZD9291 を 80 mg の用量で投与（パート A）
試験 D5160C00014 の治験総括報告書 図 3 より引用

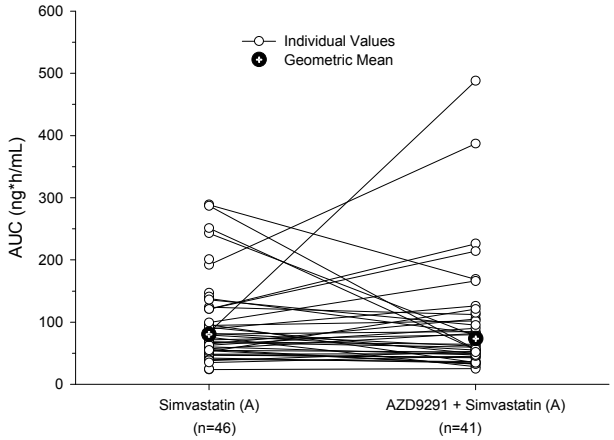


図 68　シンバスタチンを単独投与又は AZD9291 と併用投与したときのシンバスタチンの AUC の個体値及び幾何平均（薬物動態解析対象集団）

Simvastatin (A)　シンバスタチンを 40 mg の用量で投与 1 日に投与（パート A）
AZD9291 + Simvastatin (A)　AZD9291 を 80 mg の用量で投与 3 日～30 日に 1 日 1 回反復投与した後、投与 31 日にシンバスタチン（用量：40 mg）及び AZD9291（用量：80 mg）を併用投与した。なお、投与 32 日にも AZD9291 を 80 mg の用量で投与（パート A）
試験 D5160C00014 の治験総括報告書 図 4 より引用

シンバスタチンの C_{max}、AUC 及び t_{max} の統計解析結果を表 135に示す。

シンバスタチンを AZD9291 と併用投与したとき、シンバスタチンの AUC 及び C_{max} は単独投与に比べ、それぞれ約 9%及び約 23%低下した。AUC の幾何最小二乗平均の比（AZD9291 との併用投与／シンバスタチン単独投与）の 90%信頼区間は予め定めた「影響なし」と判断する基準（70%～143%）の範囲内であったものの、C_{max} の低下は同基準を完全には満たさなかった。シンバスタチンの t_{max} の中央値は単独投与、AZD9291 との併用投与ともに 1.50 時間であり、シンバスタチンの t_{max} には AZD9291 の併用時及び非併用時とで統計学的に有意な差は認められなかった（p 値＝0.5501）。

表 135　シンバスタチンの C_{max}、AUC 及び t_{max} の統計解析結果（薬物動態解析対象集団）

薬物動態パラメータ	処置 [a]	例数	幾何最小二乗平均	比（AZD9291 併用投与／シンバスタチン単独投与）(%)	90%信頼区間 (%)	
AUC (ng·h/mL)	シンバスタチンと AZD9291 の併用投与	41	73.49	91.46	(77.16, 108.41)	
	シンバスタチン単独投与	46	80.36			
C_{max} (ng/mL)	シンバスタチンと AZD9291 の併用投与	43	18.95	77.08	(63.41, 93.70)	
	シンバスタチン単独投与	46	24.58			
薬物動態パラメータ	**処置 [a]**	**例数**	**中央値**	**評価可能例数**	**差の中央値 [b]**	**90%信頼区間 [b]**	**p 値 [c]**
t_{max} (h)	シンバスタチンと AZD9291 の併用投与	43	1.50	41	0.06	(-0.25, 0.50)	0.5501
	シンバスタチン単独投与	46	1.50				

a　投与 1 日にシンバスタチンを 40 mg の用量で投与し、投与 3 日～30 日に AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復投与した後、投与 31 日にシンバスタチン（用量：40 mg）及び AZD9291（用量：80 mg）を投与した。投与 32 日に AZD9291 を 80 mg の用量で投与した（パート A）。

b　Hodges-Lehmann 推定量を用いて中央値及びその 90%信頼区間を算出した。

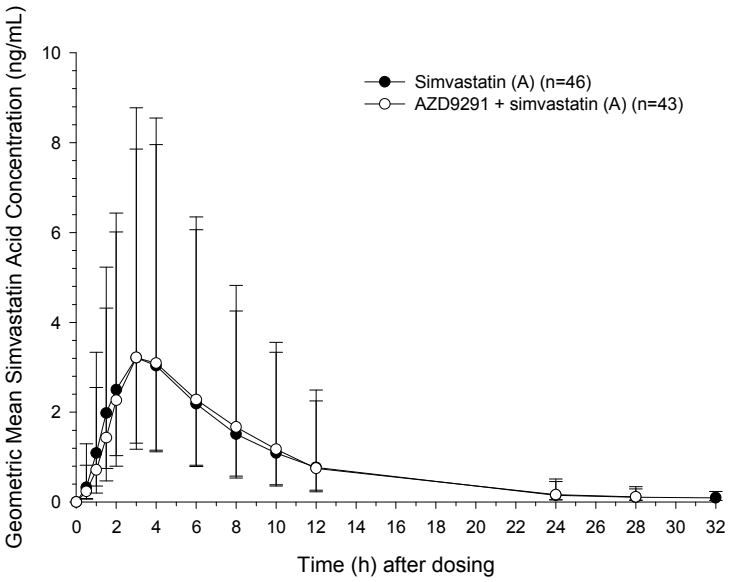
c　t_{max} の中央値の差について、Wilcoxon の符号順位検定により p 値を算出した。

試験 D5160C00014 の治験総括報告書 表 14 より引用

2.7.6.2.10.2.2.2　オープンアシド体（シンバスタチン酸）

オープンアシド体（シンバスタチン酸）の血漿中濃度推移を図 69に示す。オープンアシド体の血漿中濃度推移はシンバスタチンの単独投与及び AZD9291 との併用投与で類似していた。

a) 正規表示



b) 片対数表示

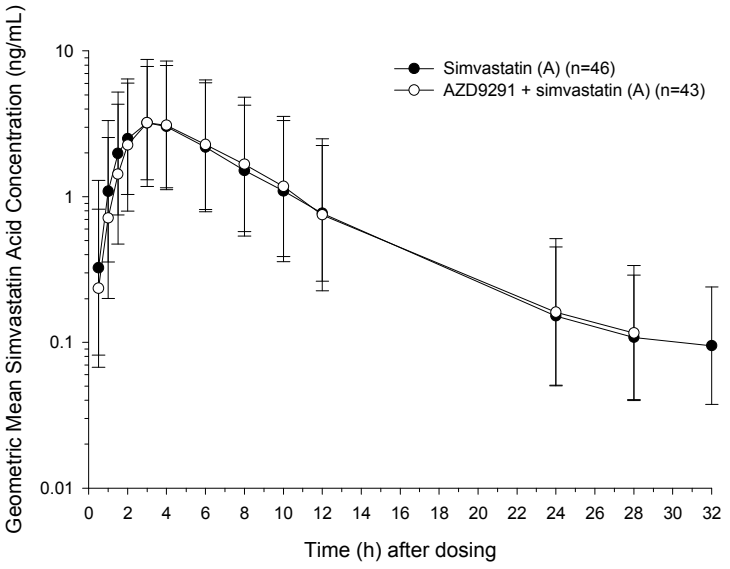


図 69　　シンバスタチンを単独投与又は AZD9291 と併用投与したときの血漿中オープンアシド体濃度推移（幾何平均±標準偏差）（薬物動態解析対象集団）

注　バーの末端は exp[m±s]を示す。なお、m は対数スケールのデータの平均、s は対数スケールのデータの標準偏差である。

Simvastatin (A)　シンバスタチンを 40 mg の用量で投与 1 日に投与（パート A）

AZD9291 + Simvastatin (A)　AZD9291 を 80 mg の用量で投与 3 日～30 日に 1 日 1 回反復投与した後、投与 31 日にシンバスタチン（用量：40 mg）及び AZD9291（用量：80 mg）を併用投与した。なお、投与 32 日にも AZD9291 を 80 mg の用量で投与（パート A）

試験 D5160C00014 の治験総括報告書 図 5 より引用

オープンアシド体の薬物動態パラメータを表 136に示す。C_{max} 及び AUC の個体値を幾何平均とともにそれぞれ図 70及び図 71に示す。

オープンアシド体の AUC 及び C_{max} の幾何平均はシンバスタチンの単独投与と AZD9291 との併用投与とでほぼ同程度であった。t_{max} の中央値はシンバスタチン単独投与で 3.08 時間（範囲：0.50～10.00 時間）、AZD9291 との併用投与で 3.08 時間（範囲：1.50～12.45 時間）であった。$t_{½λz}$（算術平均±標準偏差）はシンバスタチン単独投与で 5.118±2.581 時間、AZD9291 との併用投与で 4.924±2.891 時間であった。

症例 [redacted] は、シンバスタチンの単独投与、AZD9291 との併用投与ともに他の症例に比べて高い血漿中オープンアシド体濃度を示した。当該症例におけるシンバスタチンに対するオープンアシド体の AUC 比及び C_{max} 比はシンバスタチン単独投与でそれぞれ 6.11 及び 4.96、AZD9291 との併用投与でそれぞれ 5.54 及び 2.95 であり、他の症例に比べ高値であった。当該症例 [redacted]（アジア人）と本試験の他の症例との間で人口統計学的特性に特に明らかな差異は認められなかった。また、試験期間中に当該症例で有害事象は報告されなかった。以上を考慮の上、当該症例は解析対象集団に含めた。

シンバスタチンに対するオープンアシド体の曝露量の比は、シンバスタチン単独投与と AZD9291 との併用投与とで概ね同程度であった。すなわち、シンバスタチンに対するオープンアシド体の AUC 及び C_{max} の比（それぞれ MRAUC 及び MRC_{max}）は、シンバスタチン単独投与でそれぞれ約 59%及び 32%であり、AZD9291 との併用投与でそれぞれ約 63%及び 32%であった。

表 136　シンバスタチンを単独投与又は AZD9291 と併用投与したときのオープンアシド体の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

処置[a]	記述統計量	AUC (ng·h/mL)	$AUC_{(0-t)}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[b] (h)	$t_{½λz}$ (h)	MRAUC	MRC_{max}
シンバスタチン単独投与	例数	42	46	46	46	43	42	46
	幾何平均	31.18	29.25	4.187	NA	4.552	0.4076	0.1706
	変動係数(%)	106.0	110.1	115.2	NA	51.8	82.1	114.3
	算術平均	49.04	46.53	6.945	NA	5.118	0.5935	0.3184
	標準偏差	71.18	67.74	10.98	NA	2.581	0.9329	0.7285
	中央値	29.65	28.00	4.035	3.08	4.500	0.3835	0.1600
	最小値	6.19	5.71	0.482	0.50	2.01	0.152	0.0349
	最大値	436	435	68.5	10.00	11.8	6.11	4.96
AZD9291 とシンバスタチンの併用投与	例数	37	43	43	43	37	36	43
	幾何平均	30.16	29.60	4.161	NA	4.241	0.4453	0.2231
	変動係数(%)	116.7	125.3	125.8	NA	58.8	79.1	85.9
	算術平均	50.40	53.51	7.386	NA	4.924	0.6251	0.3224
	標準偏差	76.88	86.27	11.49	NA	2.891	0.8916	0.4584
	中央値	27.80	24.70	3.450	3.08	3.920	0.3930	0.2050
	最小値	6.69	6.34	0.849	1.50	1.93	0.172	0.0669
	最大値	443	442	66.9	12.45	14.0	5.54	2.95

a　投与 1 日にシンバスタチンを 40 mg の用量で投与し、投与 3 日～30 日に AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復投与した後、投与 31 日にシンバスタチン（用量：40 mg）及び AZD9291（用量：80 mg）を投与した。投与 32 日に AZD9291 を 80 mg の用量で投与した（パート A）。
b　中央値、最小値及び最大値を示した
NA　該当せず
MRAUC　シンバスタチンの AUC に対するオープンアシド体の AUC の比
MRC_{max}　シンバスタチンの C_{max} に対するオープンアシド体の C_{max} の比
試験 D5160C00014 の治験総括報告書 表 15 より引用

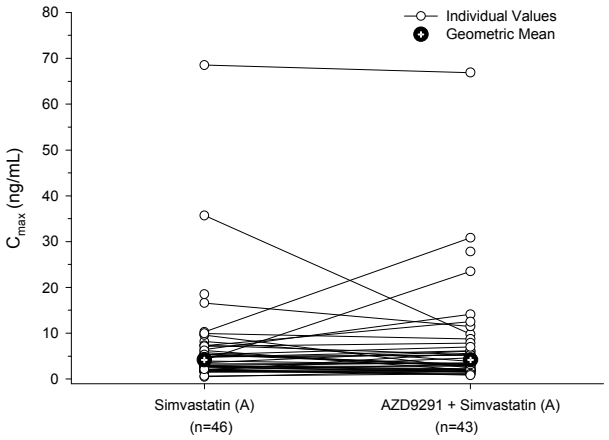


図 70　シンバスタチンを単独投与又は AZD9291 と併用投与したときのオープンアシド体の C_{max} の個体値及び幾何平均（薬物動態解析対象集団）

Simvastatin (A)　シンバスタチンを 40 mg の用量で投与 1 日に投与（パート A）
AZD9291 + Simvastatin (A)　AZD9291 を 80 mg の用量で投与 3 日～30 日に 1 日 1 回反復投与した後、投与 31 日にシンバスタチン（用量：40 mg）及び AZD9291（用量：80 mg）を併用投与した。なお、投与 32 日にも AZD9291 を 80 mg の用量で投与（パート A）
試験 D5160C00014 の治験総括報告書 図 6 より引用

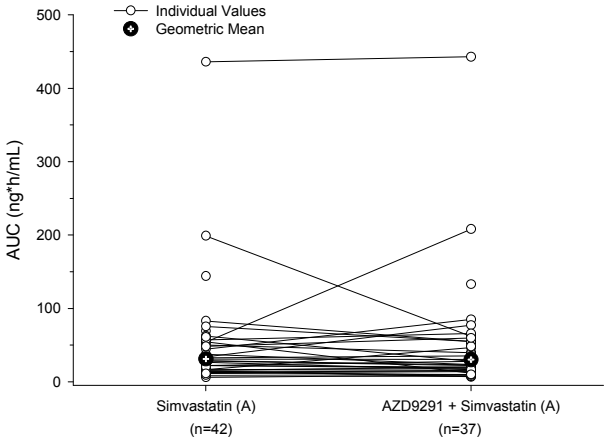


図 71　シンバスタチンを単独投与又は AZD9291 と併用投与したときのオープンアシド体の AUC の個体値及び幾何平均（薬物動態解析対象集団）

Simvastatin (A)　シンバスタチンを 40 mg の用量で投与 1 日に投与（パート A）
AZD9291 + Simvastatin (A)　AZD9291 を 80 mg の用量で投与 3 日～30 日に 1 日 1 回反復投与した後、投与 31 日にシンバスタチン（用量：40 mg）及び AZD9291（用量：80 mg）を併用投与した。なお、投与 32 日にも AZD9291 を 80 mg の用量で投与（パート A）
試験 D5160C00014 の治験総括報告書 図 7 より引用

オープンアシド体の C_{max}、AUC 及び t_{max} の統計解析結果を表 137に示す。

オープンアシド体の AUC 及び C_{max} に AZD9291 との併用投与に伴う影響は認められなかった。オープンアシド体の t_{max} の中央値は単独投与、AZD9291 との併用投与ともに 3.08 時間であり、シンバスタチンの t_{max} に AZD9291 の併用時及び非併用時とで統計学的に有意な差は認められなかった（p 値＝0.7617）。

表 137　オープンアシド体の C_{max}、AUC 及び t_{max} の統計解析結果（薬物動態解析対象集団）

薬物動態パラメータ	処置 [a]	例数	幾何最小二乗平均	比（AZD9291 併用投与／シンバスタチン単独投与）(%)	90% 信頼区間 (%)
AUC (ng·h/mL)	シンバスタチンと AZD9291 の併用投与	37	30.68	94.70	(80.02, 112.07)
	シンバスタチン単独投与	42	32.40		
C_{max} (ng/mL)	シンバスタチンと AZD9291 の併用投与	43	4.228	97.94	(81.85, 117.19)
	シンバスタチン単独投与	46	4.317		

薬物動態パラメータ	処置 [a]	例数	中央値	評価可能例数	差の中央値 [b]	90%信頼区間 [b]	p 値 [c]
t_{max} (h)	シンバスタチンと AZD9291 の併用投与	43	3.08	41	-0.02	(-0.50, 0.44)	0.7617
	シンバスタチン単独投与	46	3.08				

a　投与 1 日にシンバスタチンを 40 mg の用量で投与し、投与 3 日～30 日に AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復投与した後、投与 31 日にシンバスタチン（用量：40 mg）及び AZD9291（用量：80 mg）を投与した。投与 32 日に AZD9291 を 80 mg の用量で投与した（パート A）。

b　Hodges-Lehmann 推定量を用いて中央値及びその 90%信頼区間を算出した。

c　t_{max} の中央値の差について、Wilcoxon の符号順位検定により p 値を算出した。

試験 D5160C00014 の治験総括報告書 表 16 より引用

2.7.6.2.10.2.2.3　AZD9291、AZ5104 及び AZ7550

AZD9291 の投与期間における AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 のトラフ血漿中濃度の推移を図 72に示す。AZD9291 及び AZ5104 の血漿中濃度は投与 17 日（AZD9291 の投与開始後 15 日目）には定常状態に到達しており、AZ7550 の血漿中濃度は投与 24 日（AZD9291 の投与開始後 22 日目）には定常状態に到達しているものと推察された。

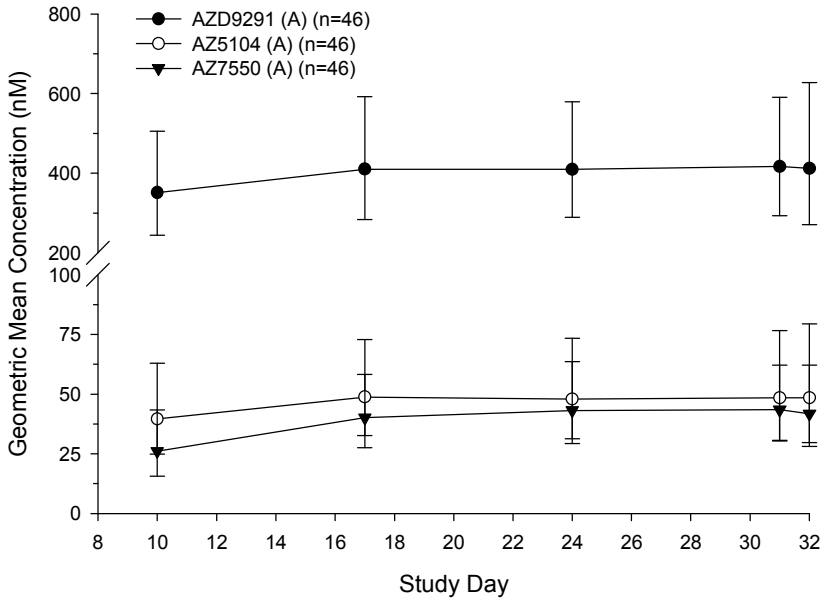
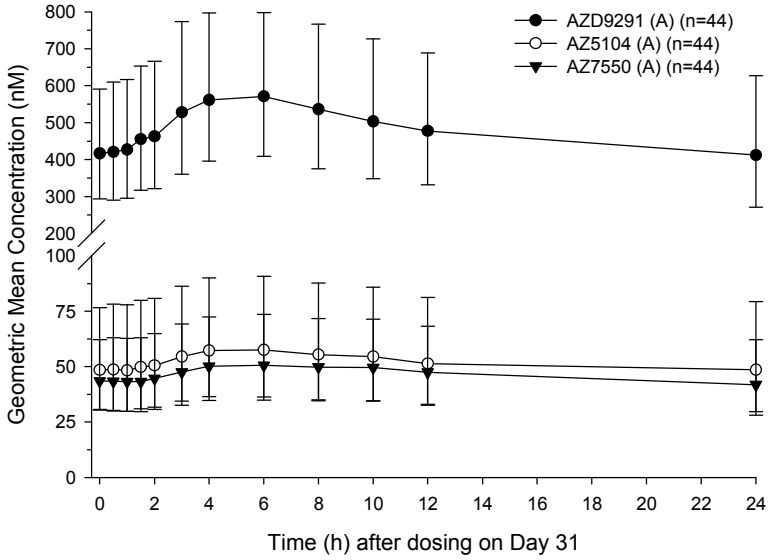


図 72　　AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 のトラフ血漿中濃度の推移（幾何平均±標準偏差）（薬物動態解析対象集団）

注 1　バーの末端は exp[m±s]を示す。なお、m は対数スケールのデータの平均、s は対数スケールのデータの標準偏差である。
注 2　投与 1 日にシンバスタチンを 40 mg の用量で投与し、投与 3 日～30 日に AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復投与した後、投与 31 日にシンバスタチン（用量：40 mg）及び AZD9291（用量：80 mg）を投与した。なお、投与 32 日にも AZD9291 を 80 mg の用量で投与（パート A）
試験 D5160C00014 の治験総括報告書 図 8 より引用

AZD9291 を投与 3 日から 1 日 1 回反復投与したときの投与 31 日（反復投与開始後 29 日目）における AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の血漿中濃度推移を図 73に示す。

a) 正規表示



b) 片対数表示

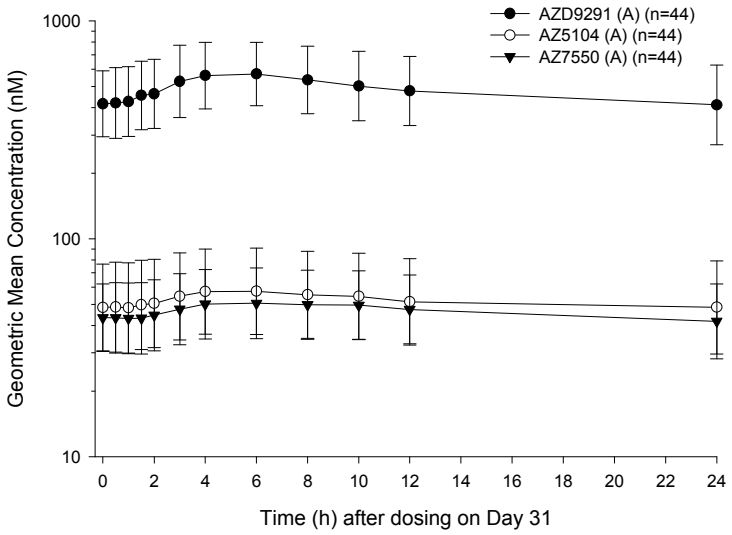


図 73　AZD9291 を投与 3 日から 1 日 1 回反復投与したときの投与 31 日（反復投与開始後 29 日目）における AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の血漿中濃度推移（投与後 0～24 時間）（薬物動態解析対象集団）

注 1　バーの末端は exp[m±s]を示す。なお、m は対数スケールのデータの平均、s は対数スケールのデータの標準偏差である。

注 2　投与 1 日にシンバスタチンを 40 mg の用量で投与し、投与 3 日～30 日に AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復投与した後、投与 31 日にシンバスタチン（用量：40 mg）及び AZD9291（用量：80 mg）を投与した。なお、投与 32 日にも AZD9291 を 80 mg の用量で投与（パート A）

試験 D5160C00014 の治験総括報告書 図 9 より引用

AZD9291 を投与 3 日から 1 日 1 回反復投与したときの投与 31 日（反復投与開始後 29 日目）における AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の薬物動態パラメータを表 138に示す。AZD9291 の AUC_{τ} 及び $C_{ss,max}$ の幾何平均はそれぞれ 11530 nM·h（変動係数：36.8%）及び 620.1 nM（変動係数：34.4%）であった。AZD9291 の $C_{ss,min}$ の幾何平均は 381.7 nM（変動係数：39.4%）であった。CL_{ss}/F（算術平均±標準偏差）は 14.74±5.085 L/h であった。

AZ5104、AZ7550 の曝露量（AUC_{τ} 及び $C_{ss,max}$）はいずれも AZD9291 の約 10%であった。

本試験において AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復投与したときの AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の薬物動態パラメータは、他の臨床試験で同一の用法・用量で AZD9291 を投与したときに認められた値と概ね合致していた。

表 138　投与 3 日から 1 日 1 回反復投与したときの投与 31 日（反復投与開始後 29 日目）における AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

被験物質	記述統計量	AUC_{τ} (nM·h)	$C_{ss,max}$ (nM)	$t_{ss,max}$[a] (h)	$C_{ss,min}$ (nM)	CL_{ss}/F (L/h)	$MRAUC_{\tau}$	$MRC_{ss,max}$
AZD9291	例数	44	44	44	44	44	NA	NA
	幾何平均	11530	620.1	NA	381.7	13.89	NA	NA
	変動係数(%)	36.8	34.4	NA	39.4	36.8	NA	NA
	算術平均	12300	657.0	NA	410.5	14.74	NA	NA
	標準偏差	4771	243.6	NA	169.5	5.085	NA	NA
	中央値	11200	589.0	6.00	371.5	14.30	NA	NA
	最小値	5780	324	0.50	182	5.71	NA	NA
	最大値	28000	1380	10.08	1050	27.7	NA	NA
AZ5104	例数	44	44	44	44	NA	44	44
	幾何平均	1252	61.95	NA	44.08	NA	0.1086	0.09993
	変動係数(%)	47.8	48.2	NA	49.0	NA	25.8	24.6
	算術平均	1404	69.51	NA	49.69	NA	0.1121	0.1028
	標準偏差	814.8	39.70	NA	30.06	NA	0.02919	0.02518
	中央値	1220	58.55	6.00	43.95	NA	0.1080	0.09955
	最小値	572	27.5	0.50	18.1	NA	0.0532	0.0529
	最大値	5030	226	23.93	192	NA	0.208	0.173
AZ7550	例数	44	44	44	44	NA	44	44
	幾何平均	1119	54.81	NA	39.29	NA	0.09705	0.08839
	変動係数(%)	37.6	38.7	NA	39.0	NA	37.3	35.2
	算術平均	1193	58.56	NA	42.06	NA	0.1030	0.09325
	標準偏差	430.0	21.23	NA	15.69	NA	0.03425	0.02957
	中央値	1105	54.50	6.05	37.70	NA	0.1004	0.09155
	最小値	501	23.2	0.00	17.8	NA	0.0410	0.0397
	最大値	2090	100	12.03	78.3	NA	0.177	0.153

a　中央値、最小値及び最大値を示した
$MRAUC_{\tau}$　AZD9291 の AUC_{τ} に対する各代謝物の AUC_{τ} の比
$MRC_{ss,max}$　AZD9291 の $C_{ss,max}$ に対する各代謝物の $C_{ss,max}$ の比
NA　該当せず
試験 D5160C00014 の治験総括報告書 表 17 より引用

2.7.6.2.10.2.2.4 4β-水酸化コレステロール

投与 1 日、24 日及び 31 日に評価した血漿中 4β-水酸化コレステロール濃度並びにその比（投与 24 日／投与 1 日及び投与 31 日／投与 1 日）を表 139に示す。

AZD9291 を反復投与したとき、血漿中 4β-水酸化コレステロール濃度はベースライン値（投与 1 日の投与前値）に対し約 10%増加した。ベースライン値に対する投与 24 日及び 31 日の血漿中 4β-水酸化コレステロール濃度の比（幾何平均及びその 90%信頼区間）はそれぞれ 1.139（1.10～1.22）及び 1.087（1.04～1.19）であった。

表 139 投与 1 日、24 日及び 31 日に評価した血漿中 4β-水酸化コレステロール濃度並びにその比（投与 24 日／投与 1 日及び投与 31 日／投与 1 日）（薬物動態解析対象集団）

記述統計量	投与 1 日	投与 24 日	投与 31 日	比（投与 24 日／投与 1 日）	比（投与 31 日／投与 1 日）
例数	47	45	44	44	43
幾何平均	35.67	41.36	38.60	1.139	1.087
比の 90%信頼区間	NA	NA	NA	(1.10, 1.22)	(1.04, 1.19)
変動係数(%)	43.5	42.5	41.2	19.7	23.6
算術平均	38.94	45.03	41.87	1.161	1.117
標準偏差	17.43	20.26	18.89	0.2349	0.2835
中央値	34.30	38.80	38.65	1.140	1.109
最小値	17.9	19.2	18.5	0.786	0.590
最大値	89.6	112	116	2.00	2.38

NA 該当せず
試験 D5160C00014 の治験総括報告書 表 18 より引用

2.7.6.2.10.2.3 安全性

パート A での有害事象の分類別発現例数を表 140に、合計 10%以上発現した有害事象を表 141に、重篤な有害事象の一覧を表 142に示す。重篤な有害事象の叙述は試験 D5160C00014 の治験総括報告書 11.4.2 項を参照。

パート A（全 3 投与期）において、安全性解析対象集団のうち 44 例（84.6%）に 160 件の有害事象が発現した。主な有害事象は、下痢（8 例、15.4%）、悪心及び皮膚乾燥（それぞれ 6 例、11.5%）であった。

AZD9291 との因果関係が否定できないと判断された有害事象が 28 例（53.8%）に計 73 件発現した。このうち主な有害事象は、下痢（8 例、15.4%）、皮膚乾燥（6 例、11.5%）、乾燥症（5 例、9.6%）、悪心及びざ瘡様皮膚炎（それぞれ 4 例、7.7%）であった。3 例（5.8%）に、最大 Grade が Grade 3 以上の有害事象が発現したが、このうち 1 例では Grade 3 の有害事象（アルカリホスファターゼ増加）が発現したのはパート B 期間中の 1 回のみであり、パート A の全期間を通じて当該有害事象の重症度は Grade 1 であった。したがって、パート A において最大 Grade が

Grade 3 以上の有害事象を発現した患者は、実際は計 2 例（3.8%）であった。うち 1 例は、重篤な有害事象として Grade 4 の骨髄形成異常を発現し、残りの 1 例は、重篤な有害事象として Grade 3 の感染性胸水を発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

パート A では 4 例（7.7%）が重篤な有害事象（骨髄異形成症候群、血栓性静脈炎、左脚ブロック、及び感染性胸水）を発現し、このうちの 1 件（左脚ブロック）は、AZD9291 及びシンバスタチンのいずれか一方又は両方との因果関係が否定できないと判断された。死亡に至った有害事象及び AZD9291 の投与中止に至った有害事象はいずれも報告されなかった。一方、AZD9291 の休薬に至った有害事象が計 4 例に認められ、そのうちの 2 例は重篤な有害事象によるものであった。

表 140　有害事象の分類別発現例数（試験 D5160C00014、安全性解析対象集団）

有害事象の分類	例数（%）[a]			
	シンバスタチン単独投与（投与期 1）52 例	AZD9291 単独投与（投与期 2）52 例	AZD9291 及びシンバスタチンの併用投与（投与期 3）49 例	合計 52 例
有害事象	11 (21.2)	43 (82.7)	17 (34.7)	44 (84.6)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象[b]	0	26 (50.0)	10 (20.4)	28 (53.8)
AZD9291 との因果関係が否定できない有害事象[b]	0	26 (50.0)	10 (20.4)	28 (53.8)
シンバスタチンとの因果関係が否定できない有害事象[b]	0	2 (3.8)	1 (2.0)	3 (5.8)
AZD9291 及びシンバスタチン両方との因果関係が否定できない有害事象[b]	0	2 (3.8)	1 (2.0)	3 (5.8)
Grade 3 以上の有害事象	0	2 (3.8)	1 (2.0)	3 (5.8)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象（死亡を含む）	0	3 (5.8)	1 (2.0)	4 (7.7)
AZD9291 の投与中止に至った重篤な有害事象	0	0	0	0
AZD9291 の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
その他の重要な有害事象[c]	0	0	0	0

[a] 同一分類の有害事象を複数回発現した被験者は 1 回のみ集計した。複数分類の有害事象を発現した被験者は各分類につき 1 回として集計した。
[b] 治験担当医師による判断
[c] 重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象以外の重要な有害事象のうち、臨床上特に重要な事象をその他の重要な有害事象として分類。
投与期 1（シンバスタチン）：シンバスタチンの初回投与から AZD9291 の初回投与前までの期間、及び AZD9291 の初回投与前に投与中止となった被験者の場合は最終投与の 30 日後までに発現した有害事象を集計した。
投与期 2（AZD9291）：AZD9291 の初回投与からシンバスタチンの 2 回目の投与前まで、及びシンバスタチンの 2 回目の投与を受けなかった被験者の場合は最終投与の 30 日後までに発現した有害事象を集計した。
投与期 3（AZD9291 及びシンバスタチン）：シンバスタチンの 2 回目の投与からパート B での AZD9291 初回投与前まで、及びパート B に移行しなかった被験者の場合は最終投与の 30 日後までに発現した有害事象を集計した。
CTCAE version 4.0
試験 D5160C00014 の治験総括報告書　表 19 から引用

表 141　合計 10%超で発現した有害事象（試験 D5160C00014、安全性解析集団）

	例数（%）[a]			
	シンバスタチン単独投与（投与期 1）	AZD9291 単独投与（投与期 2）	AZD9291 及びシンバスタチンの併用投与（投与期 3）	合計
基本語	52 例	52 例	49 例	52 例
有害事象発現例数	11 (21.2)	43 (82.7)	17 (34.7)	44 (84.6)
下痢	0	7 (13.5)	1 (2.0)	8 (15.4)
皮膚乾燥	0	6 (11.5)	0	6 (11.5)
悪心	0	6 (11.5)	0	6 (11.5)

[a] 有害事象の発現例数（%）は、基本語の発現率（合計）の降順に表示

投与期 1（シンバスタチン）：シンバスタチンの初回投与から AZD9291 の初回投与前までの期間、及び AZD9291 の初回投与前に投与中止となった被験者の場合は最終投与の 30 日後までに発現した有害事象を集計した。

投与期 2（AZD9291）：AZD9291 の初回投与からシンバスタチンの 2 回目の投与前まで、及びシンバスタチンの 2 回目の投与を受けなかった被験者の場合は最終投与の 30 日後までに発現した有害事象を集計した。

投与期 3（AZD9291 及びシンバスタチン）：シンバスタチンの 2 回目の投与からパート B での AZD9291 初回投与前まで、及びパート B に移行しなかった被験者の場合は最終投与の 30 日後までに発現した有害事象を集計した。

MedDRA/J version 18.0

試験 D5160C00014 の治験総括報告書　表 20 から引用

表 142　重篤な有害事象の一覧（試験 D5160C00014、安全性解析対象集団）

被験者番号	性別/年齢（歳）（登録時）	治験担当医師の報告用語	有害事象（基本語）	投与開始から有害事象発現までの期間（日）及び投与期[a]	有害事象発現時のAZD9291及びシンバスタチンの投与量	最終投与から有害事象発現までの期間（日）[b]	投与開始から有害事象が重篤になるまでの期間（日）	最大CTCAE Grade	転帰/治療	AZD9291/シンバスタチンの処置	AZD9291/シンバスタチンと有害事象の因果関係
[redacted]	男性/7[redacted]	Myelodysplasia	骨髄異形成症候群	10/投与期 2	80 mg/40 mg	NA	10	4	未回復/なし	休薬/変更なし	なし/なし
[redacted]	男性/6[redacted]	Femoral thrombophlebitis	血栓性静脈炎	9/投与期 2	80 mg/40 mg	NA	9	2	回復/あり	変更なし/変更なし	なし/なし
[redacted]	女性/6[redacted]	Left bundle branch block	左脚ブロック	31/投与期 3	80 mg/40 mg	NA	31	2	回復/なし	休薬/変更なし	あり/あり
[redacted]	女性/7[redacted]	Pleural fluid superinfection	感染性胸水	11/投与期 2	80 mg/40 mg	NA	11	3	回復/あり	変更なし/変更なし	なし/なし

[a] 投与期 1：シンバスタチン単独投与期、投与期 2：AZD9291 単独投与期、投与期 3：AZD9291 及びシンバスタチン併用投与期
[b] 治験薬投与中止後に発現した有害事象の場合に算出
[c] 治験担当医師による判断
NA 該当せず
CTCAE version 4.0、MedDRA/J version 18.0
試験 D5160C00014 の治験総括報告書　表 23 より引用

本試験における注目すべき有害事象は、下痢、皮膚に対する影響、眼に対する影響、爪に対する影響、上部消化管炎症、間質性肺疾患、心臓に対する影響（下痢は基本語、その他はグループ化事象）であった。本試験で報告された注目すべき有害事象は下痢（8 例）、皮膚に対する影響（サブグループ化事象：皮膚乾燥 11 例、そう痒症 4 例、発疹及びざ瘡 10 例、その他の関連事象 1 例）、眼に対する影響（1 例）、爪に対する影響（3 例）、上部消化管炎症（4 例）及び心臓に対する影響（1 例）であり、新たに重要とみなされる又は予期しない安全性の懸念は特定されず、いずれも Grade 1 又は 2 であった。さらに、心臓に対する影響のグループ化事象に含まれない合計 3 件の心臓関連事象（第二度房室ブロック、頻脈及び左脚ブロック）が 2 例に発現した。重大な心臓関連事象及び間質性肺疾患の発現はみられなかった。

血液学検査において血小板数の減少が平均値及び中央値いずれでもみられたが、基準値範囲内であった。血液生化学検査では、ベースラインから投与 31 日までの各来院時におけるクレアチンホスホキナーゼ（CPK）の増加が平均値及び中央値でみられ、また、各来院日でいずれもベースラインより高い値であったが、いずれの値も基準値範囲内であり、試験期間中に横紋筋融解症の報告はなかった。

その他の血液学検査値及び血液生化学検査値における変化の明らかな傾向は特定されず、臨床的に問題となる可能性のある異常値を示す頻度は低かった。本試験のパート A で Hy's Law に合致する症例はなかった。

本試験のパート A において、バイタルサインには概して変化が見られなかった。バイタルサインに関連する 5 件の有害事象（高血圧 3 件及び発熱 2 件）が報告されたが、いずれの事象も Grade 2 以下であり、重篤性はなく、AZD9291 との因果関係は否定された。心電図異常の発現件数は少なかったが、パート A において 2 例で報告された心電図異常は臨床的に意味のある変化と判断され、有害事象（心電図 QT 延長［Grade 1］及び左脚ブロック［重篤な有害事象、Grade 2］）として報告された。いずれの有害事象も AZD9291 との因果関係が否定できないと判断された。

2.7.6.2.10.2.4 結論

- シンバスタチンを AZD9291 と併用投与したとき、シンバスタチンの AUC 及び C_{max} は単独投与に比べ、それぞれ約 9%及び約 23%低下した。
- AUC の幾何最小二乗平均の比（AZD9291 との併用投与／シンバスタチン単独投与）は予め定めた「影響なし」と判断する基準（70%～143%）の範囲内であったものの、C_{max} の低下は同基準を完全には満たさなかった。
- シンバスタチンの t_{max} の中央値はシンバスタチン単独投与、AZD9291 との併用投与ともに約 1.50 時間であり、統計学的に有意な差は認められなかった（p 値＝0.5501）。
- オープンアシド体の AUC 及び C_{max} に AZD9291 との併用投与に伴う影響は認められなかった。
- オープンアシド体の t_{max} の中央値はシンバスタチン単独投与、AZD9291 との併用投与ともに 3.08 時間であり、統計学的に有意な差は認められなかった（p 値＝0.7617）。
- 本試験において AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復投与したときの AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の薬物動態パラメータは、他の臨床試験で同一の用法・用量で AZD9291 を投与したときに認められた値と概ね合致していた。
- 投与 24 日及び 31 日において、血漿中 4β-水酸化コレステロール濃度は本試験でのベースライン値に対し約 10%増加した。

- EGFR-TKI による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性 NSCLC 患者に AZD9291 錠 80 mg を経口投与したときの忍容性は良好であり、新たな安全性の懸念は特定されなかった。

2.7.6.2.11 ロスバスタチンとの薬物相互作用試験［海外試験］（試験 D5160C00019）

2.7.6.2.11.1 試験方法

試験方法の概略を表 143に示す。

表 143 試験方法の概略（試験 D5160C00019）

項目	内容
治験の標題	上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象に AZD9291 を経口投与したときのロスバスタチン（BCRP の代表的基質）の体内動態に対する AZD9291 の影響を評価する非盲検、非無作為化、多施設、第 I 相試験
治験の目的	主要目的： EGFR-TKI による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性 NSCLC 患者を対象に AZD9291 を併用投与したときのロスバスタチンの曝露量（AUC 及び C_{max}）に対する AZD9291 の影響を評価する。 副次的目的： ● EGFR 変異陽性 NSCLC 患者にロスバスタチンを単独投与又は AZD9291 と併用投与したときのロスバスタチンの体内動態を評価する。 ● EGFR 変異陽性 NSCLC 患者に AZD9291 及びロスバスタチンを併用投与したときの AZD9291 及び代謝物（AZ5104 及び AZ7550）の体内動態を評価する。 安全性目的： ● EGFR 変異陽性 NSCLC 患者に AZD9291 を投与したときの安全性及び忍容性に対するロスバスタチン併用の影響を評価する。 ● EGFR 変異陽性 NSCLC 患者に AZD9291 を延長投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
治験デザイン	非盲検、非無作為化、多施設共同、2 パート パート A：3 期、逐次デザイン（図 74参照） パート B：安全性評価のための継続投与期
対象	年齢 18 歳以上、EGFR-TKI による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性 NSCLC 患者
目標症例数	約 44 例（評価可能症例として 34 例）
使用薬剤	AZD9291 錠 80 mg 及び 40 mg ロスバスタチン錠 20 mg ※AZD9291 錠 40 mg はパート B における用量減量のためのもので、パート A では使用しなかった。

項目	内容
用法・用量	パート A では、投与期 1 にロスバスタチン 20 mg を単回投与、投与期 2 で AZD9291 を 1 日 1 回経口投与、投与期 3 では AZD9291 の 1 日 1 回経口投与を継続し、ロスバスタチン 20 mg を単回投与した。いずれの投与期でも、投与 2 時間前から 2 時間後までは絶食とし、投与 1 日及び 32 日のみ、投与 1 時間前から 1 時間後まで水分の摂取を禁止した。上記以外の AZD9291 の投与時は、投与 1 時間前から 2 時間後までは絶食とし、水分摂取に制限はなかった。両薬剤は 240 ml の水とともに投与した。 パート B では、AZD9291 錠 80 mg を 1 日 1 回経口投与した。投与 1 時間前から 2 時間後までは絶食とした。
試験期間	パート A は、スクリーニング 28 日間、投与期 35 日間（3 期合計）、事後検査は最終投与後 30 日±7 日。但し、パート B へ移行する場合は、パート A の最終投与（投与 35 日）から 24 時間後に投与を開始した。パート B の期間は、最後の患者がパート B に移行した日から 12 カ月間。
評価項目	主要評価項目： 薬物動態（パート A のみ）：ロスバスタチンの AUC 及び C_{max} 副次評価項目： 薬物動態（パート A のみ）： • ロスバスタチンの t_{max}、$AUC_{(0-t)}$、CL/F、Vz/F、λ_z 及び $t_{½\lambda z}$ • AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の AUC_{τ}、$C_{ss,max}$、$t_{ss,max}$、$C_{ss,min}$、CL_{ss}/F（AZD9291 のみ）並びに AZD9291 に対する AZ5104 及び AZ7550 の AUC_{τ} 及び $C_{ss,max}$ の比（$MRAUC_{\tau}$ 及び $MRC_{ss,max}$） 安全性評価項目： 有害事象、身体所見、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、体重、標準 12 誘導心電図、臨床検査（血液学検査、血液凝固検査、血液生化学検査、尿検査）、心エコー／心臓超音波検査（MUGA）（左室駆出率測定）、及び眼科検査

項目	内容
解析方法	AZD9291、AZ5104、AZ7550 及びロスバスタチンの血漿中濃度並びに薬物動態パラメータの要約統計量を投与方法別に求めた。 ロスバスタチンについて、投与方法を固定効果とし、患者を変量効果とする混合効果モデルを用いて、自然対数変換した AUC（及び $AUC_{(0-t)}$）並びに C_{max} を投与方法間で比較した。AUC（及び $AUC_{(0-t)}$）並びに C_{max} について、対数変換値の投与方法間の平均値の差（AZD9291 併用－ロスバスタチン単独）及び 90%信頼区間（CI）を求め、それらを逆対数変換し、AUC（及び $AUC_{(0-t)}$）並びに C_{max} についての比（AZD9291 併用／ロスバスタチン単独）及び 90% CI を求めた。同様に、AUC（及び $AUC_{(0-t)}$）並びに C_{max} の幾何平均及び 95% CI も求めた。ロスバスタチンの AUC（又は $AUC_{(0-t)}$）及び C_{max} の比の両側 90%信頼区間が完全に 70～143%の範囲内にあれば、AZD9291 を併用投与してもロスバスタチンの体内動態に影響はないと判断することとした。 ロスバスタチンの t_{max} について、Wilcoxon の符号付き順位検定を用いて解析した。投与方法間の差（AZD9291 併用－ロスバスタチン単独）の Hodges-Lehman 中央値推定量及びその 90% CI を求めた。 AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 のトラフ血漿中濃度を評価し、血漿中濃度が定常状態に到達しているか否かを検討するとともに、定常状態における AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の体内動態を評価した。 探索的解析として、AZD9291 投与による CYP3A4 の誘導（自己誘導）の可能性について探索するために、AZD9291 投与前と投与後の 4β ヒドロキシコレステロール濃度を比較した。4β ヒドロキシコレステロールの測定結果を集計し、ベースライン（投与 1 日の投与前）に対するベースライン以降の濃度比及びその 90% CI を自然対数変換値に基づき算出した。 安全性解析：安全性データは一覧表示し、要約統計量も求めた。
治験実施施設	4 カ国、13 施設
治験期間	2015 年 3 月 10 日～2015 年 7 月 11 日（パート A）

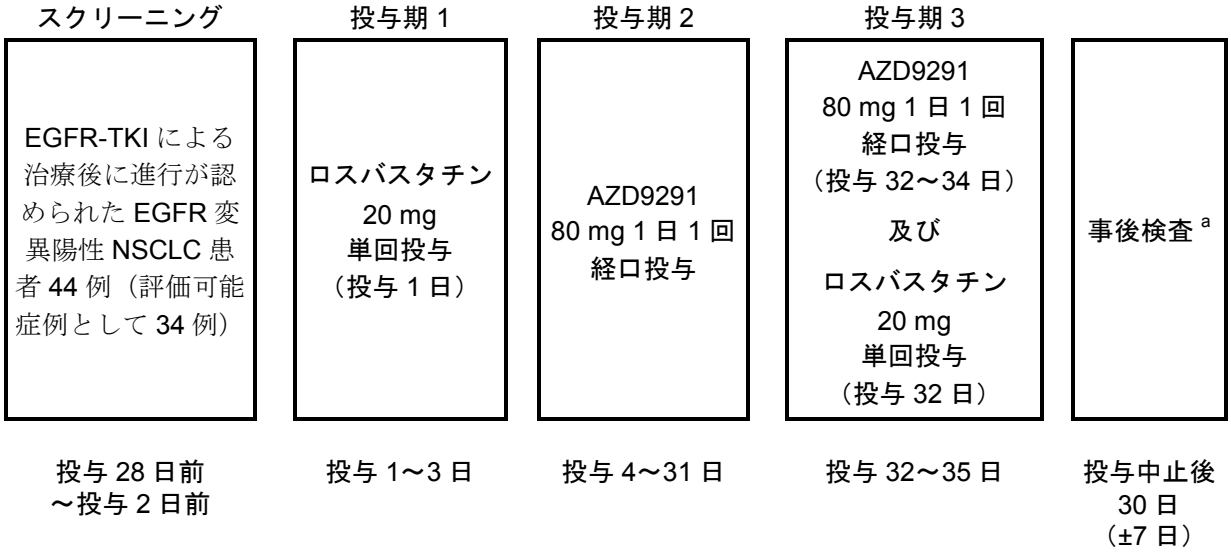


図 74　　試験のフローチャート（パート A）

[a]　早期に試験を中止し継続投与期（パート B）に進まなかった患者に実施する。
試験 D5160C00019 の治験総括報告書　図 1 から引用

2.7.6.2.11.2 試験成績

本項には完了したパート A のデータを提示する。パート B については、治験総括報告書の補遺として報告する。

2.7.6.2.11.2.1　　被験者の内訳及び人口統計学的特性

被験者の内訳を表 144に示す。

登録された 55 例のうち、11 例が適格性基準を満たさず、44 例に治験薬が投与された。そのうち 40 例（90.9%）がパート A を完了した。1 例（[redacted]）はパート A を完了したとデータベースへ誤入力されていたが、投与期 2 で重篤な有害事象により AZD9291 を休薬し、ロスバスタチンの 2 回目の投与を受けずにパート B へ移行した。

パート A における投与中止例として 4 例（9.1%、いずれも病勢進行）が報告された。しかしながら、うち 2 例（[redacted] 及び [redacted]）はパート A を完了しており、実際はパート B の期間中に投与中止となっていたが、パート B に移行しなかった症例としてデータベースに誤入力されていた。残り 2 例（[redacted] 及び [redacted]）はパート A においてそれぞれ原疾患の悪化及び死亡により投与中止となった。

計 41 例が本試験のパート B に組み入れられ、その内訳は、パート B 移行例と正しく報告された 40 例（90.9%）及び上述の 2 例（[redacted] 及び [redacted]）であった。

表 144　被験者の内訳（試験 D5160C00019、全体）

	例数（%）[b]
	合計
登録例[a]	55
割付け例	44 (100.0)
非割付け例	11
スクリーニング中止例	11
投与例	44 (100.0)
パート A 投与完了例	40 (90.9)[c]
投与期 1 での中止例	0
投与期 2 での中止例	0
投与期 3 での中止例	4 (9.1)
原疾患の悪化	3 (6.8)
その他[d]	1 (2.3)
パート B への移行例	40 (90.9)
試験中止	4 (9.1)
原疾患の悪化	2 (4.5)
死亡	2 (4.5)

[a] 同意取得例
[b] 投与例数に対する割合をカッコ内（%）に示す。
[c] パート A 完了例として誤入力されていた [redacted] を含む。
[d] その他の理由（病勢進行）による。
試験 D5160C00019 の治験総括報告書　表 8 から引用

被験者の人口統計学的特性を表 145に示す。

被験者の平均年齢は 61.5 歳（範囲 36～79 歳）で、患者の大多数が女性（68.2%）であった。41 例（93.2%）が白人、2 例（4.5%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人、及び 1 例（2.3%）がアジア人であった（表 145）。アジア系インド人を除いて、アジア人患者は本試験から除外された。アジア人として報告された患者 1 例（[redacted]）については、治験実施施設においてアジア系インド人であることが確認され、適格例であると判断された。

患者の大多数（28 例、63.3%）は、非喫煙者であった。

表 145　被験者の人口統計学的特性（試験 D5160C00019、安全性解析対象集団）

人口統計学的特性		AZD9291 投与例（44 例）
性別、例数（%）	男性	14 (31.8)
	女性	30 (68.2)
年齢（歳）	平均（標準偏差）	61.5(11.37)
	範囲	36～79
年齢区分、例数(%)	40 歳以上 50 歳未満	4 (9.1)
	50 歳以上 65 歳未満	14 (31.8)

表 145 被験者の人口統計学的特性（試験 D5160C00019、安全性解析対象集団）

人口統計学的特性		AZD9291 投与例（44 例）
	65 歳以上	22 (50.0)
人種、例数（%）	白人	41 (93.2)
	黒人/アフリカ系アメリカ人	2 (4.5)
	アジア人[a]	1 (2.3)

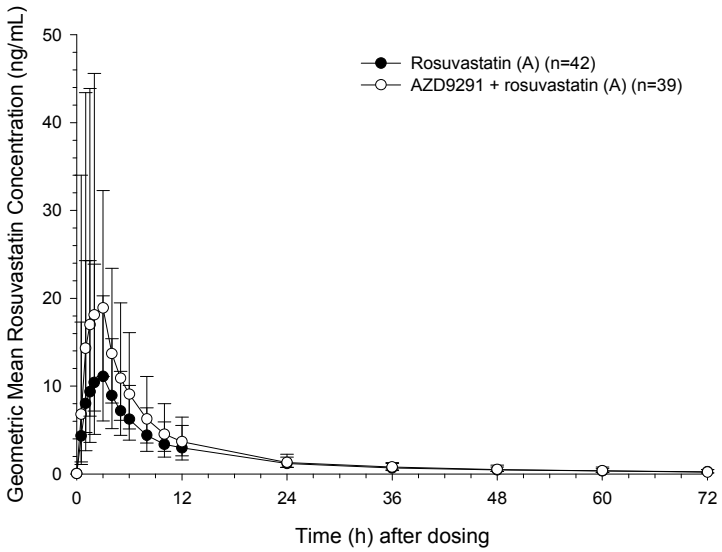
[a] 当該患者はパキスタン人（インド人）であることが判明したため、本試験に組み入れた。
試験 D5160C00019 の治験総括報告書 表 11 から引用

2.7.6.2.11.2.2 薬物動態

2.7.6.2.11.2.2.1 ロスバスタチン

ロスバスタチンを単独投与又は AZD9291 と併用投与したときのロスバスタチンの血漿中濃度推移を図 75に示す。投与後 24 時間までの血漿中ロスバスタチン濃度はロスバスタチン単独投与に比べ、AZD9291 との併用投与の方が高値を示したが、24 時間以降の血漿中ロスバスタチン濃度は、ロスバスタチンの単独投与、AZD9291 との併用投与とで同様の消失を示した。

a) 正規表示



b) 片対数表示

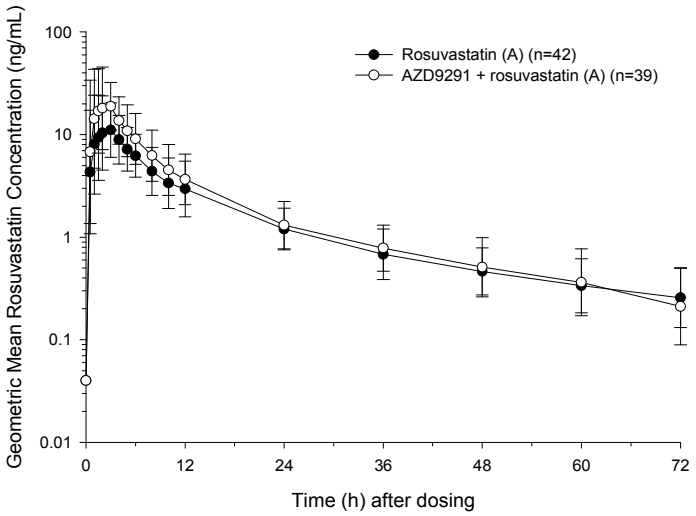


図 75　　ロスバスタチンを単独投与又は AZD9291 と併用投与したときの血漿中ロスバスタチン濃度推移（幾何平均±標準偏差）（薬物動態解析対象集団）

注　バーの末端は exp[m±s]を示す。なお、m は対数スケールのデータの平均、s は対数スケールのデータの標準偏差である。

Rosuvastatin (A)　ロスバスタチンを 20 mg の用量で投与 1 日に投与した（パート A）。

AZD9291 + rosuvastatin (A)　投与 4 日～31 日に AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復投与した後、投与 32 日にロスバスタチン（用量：20 mg）及び AZD9291（用量：80 mg）を併用投与した。さらに、投与 33 日及び 34 日に AZD9291 を 80 mg の用量で投与した（パート A）。

試験 D5160C00019 の治験総括報告書 図 2 より引用

ロスバスタチンの薬物動態パラメータを表 146に示す。C_{max} 及び AUC の個体値を幾何平均とともにそれぞれ図 76及び図 77に示す。

ロスバスタチンの C_{max} 及び AUC の幾何平均はロスバスタチンの単独投与に比べ、AZD9291 との併用投与の方が高かった。

t_{max} の中央値はロスバスタチン単独投与で 2.05 時間（範囲：0.48～5.95 時間）、AZD9291 との併用投与では 2.07 時間（範囲：0.47～6.00 時間）であった。

$t_{½λz}$（算術平均±標準偏差）はロスバスタチン単独投与で 19.53±5.866 時間、AZD9291 との併用投与で 19.76±7.497 時間であった。

経口クリアランス（CL/F）（算術平均±標準偏差）はロスバスタチン単独投与で 160.4 ± 82.81 L/h、AZD9291 との併用投与で 125.1 ± 72.54 L/h であった。

分布容積（V_z/F）（算術平均±標準偏差）はロスバスタチン単独投与で 4645 ± 3233 L、AZD9291 との併用投与で 3617 ± 2543 L であった。

3 例（[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）では設定した採血期間において消失相を特定することできず、投与 1 日の消失速度定数（λ_z）に関連する薬物動態パラメータ（消失半減期等）を算出することができなかった。

3 例（[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）で投与 1 日に比べ投与 32 日においてロスバスタチンの曝露量が高かった。これら 3 例のうち 2 例（[redacted] 及び [redacted]）は C_{max}、AUC のいずれも高値を示した。残りの 1 例（[redacted]）では投与 1 日のロスバスタチン単独投与時の AUC が算出できず、AZD9291 併用による影響を評価できなったが、C_{max} は投与 1 日に比べ投与 32 日の方が高値であり、投与 32 日の AUC は他の症例に比べ高かった。これらの症例における既往歴及び手術歴について服薬した併用薬の情報も含めて調査したが、特に投与 32 日のロスバスタチンの体内動態に影響を及ぼし得る臨床上重要な事項は認められなかった。したがって、これら事象は、ロスバスタチンの体内動態に対する AZD9291 との併用投与による影響と判断した。

表 146 ロスバスタチンを単独投与又は AZD9291 と併用投与したときのロスバスタチンの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

処置[a]	記述統計量	AUC (ng·h/mL)	$AUC_{(0-t)}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[b] (h)	$t_{½λz}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
ロスバスタチン単独投与	例数	31	42	42	42	31	31	31
	幾何平均	139.1	130.6	13.96	NA	18.75	143.8	3890
	変動係数(%)	49.0	51.1	66.7	NA	29.5	49.0	65.0
	算術平均	153.4	145.8	16.48	NA	19.53	160.4	4645
	標準偏差	67.24	69.83	9.213	NA	5.866	82.81	3233
	中央値	135.0	128.5	14.70	2.05	17.80	148.0	3800
	最小値	46.9	44.6	3.08	0.48	9.60	66.3	1130
	最大値	302	345	38.0	5.95	33.3	427	17500
ロスバスタチンと AZD9291 の併用投与	例数	32	37	39	39	32	32	32
	幾何平均	185.7	183.7	24.03	NA	18.51	107.7	2874
	変動係数(%)	60.9	58.3	70.5	NA	37.4	60.9	77.9
	算術平均	216.6	211.5	29.53	NA	19.76	125.1	3617
	標準偏差	130.3	120.1	21.95	NA	7.497	72.54	2543
	中央値	184.5	182.0	24.40	2.07	17.30	108.0	2590
	最小値	57.6	55.5	5.82	0.47	10.2	33.9	975
	最大値	589	570	95.4	6.00	35.2	347	9750

a 投与 1 日にロスバスタチンを 20 mg の用量で投与し、投与 4 日～31 日に AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復投与した後、投与 32 日にロスバスタチン（用量：20 mg）及び AZD9291（用量：80 mg）を併用投与した。さらに、投与 33 日及び 34 日に AZD9291 を 80 mg の用量で投与した。

b 中央値、最小値及び最大値を示した

NA 該当せず

試験 D5160C00019 の治験総括報告書 表 11.2.5 より引用

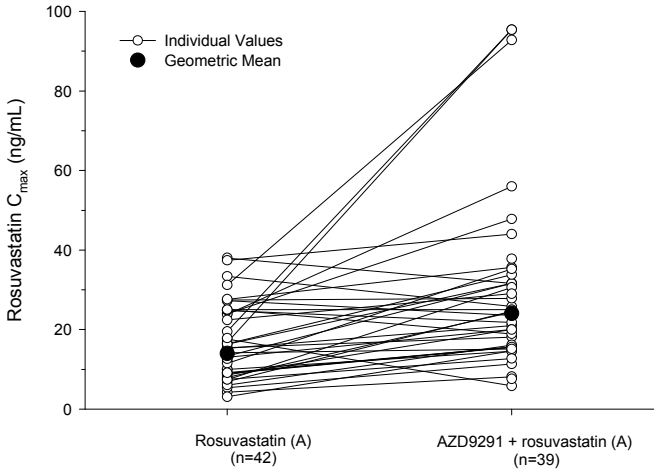


図 76　ロスバスタチンを単独投与又は AZD9291 と併用投与したときのロスバスタチンの C_{max} の個体値及び幾何平均（薬物動態解析対象集団）

Rosuvastatin (A)　ロスバスタチンを 20 mg の用量で投与 1 日に投与した（パート A）。
AZD9291 + rosuvastatin (A)　投与 4 日～31 日に AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復投与した後、投与 32 日にロスバスタチン（用量：20 mg）及び AZD9291（用量：80 mg）を併用投与した。さらに、投与 33 日及び 34 日に AZD9291 を 80 mg の用量で投与した（パート A）。
試験 D5160C00019 の治験総括報告書 図 3 より引用

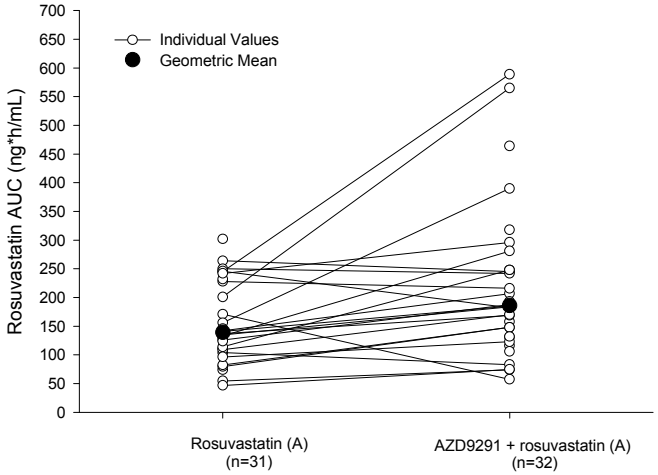


図 77　ロスバスタチンを単独投与又は AZD9291 と併用投与したときのロスバスタチンの AUC の個体値及び幾何平均（薬物動態解析対象集団）

Rosuvastatin (A)　ロスバスタチンを 20 mg の用量で投与 1 日に投与した（パート A）
AZD9291 + rosuvastatin (A)　投与 4 日～31 日に AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復投与した後、投与 32 日にロスバスタチン（用量：20 mg）及び AZD9291（用量：80 mg）を併用投与した。さらに、投与 33 日及び 34 日に AZD9291 を 80 mg の用量で投与した（パート A）。
試験 D5160C00019 の治験総括報告書 図 4 より引用

ロスバスタチンの C_{max}、AUC 及び t_{max} の統計解析結果を表 147に示す。

ロスバスタチンを AZD9291 と併用投与したとき、ロスバスタチンの AUC 及び C_{max} は単独投与に比べ、それぞれ約 35%及び約 72%増加した。AUC 及び C_{max} の幾何最小二乗平均の比（AZD9291 との併用投与／ロスバスタチン単独投与）の 90%信頼区間は予め定めた「影響なし」と判断する基準（70%～143%）の範囲に含まれなかった。ロスバスタチンの t_{max} には AZD9291 との併用投与と非併用投与とで統計学的に有意な差は認められなかった（p 値＝0.6033）。

表 147　ロスバスタチンの C_{max}、AUC 及び t_{max} の統計解析結果（薬物動態解析対象集団）

薬物動態パラメータ	処置 [a]	例数	幾何最小二乗平均	比（AZD9291 併用投与／ロスバスタチン単独投与）(%)	90%信頼区間(%)
AUC (ng·h/mL)	ロスバスタチンと AZD9291 の併用投与	32	186.7	134.63	(115.41, 157.07)
	ロスバスタチン単独投与	31	138.7		
C_{max} (ng/mL)	ロスバスタチンと AZD9291 の併用投与	39	23.80	171.92	(145.94, 202.53)
	ロスバスタチン単独投与	42	13.85		

薬物動態パラメータ	処置 [a]	例数	中央値	評価可能例数	差の中央値	90% 信頼区間 [b]	p 値 [c]
t_{max} (h)	ロスバスタチンと AZD9291 の併用投与	39	2.07	37	-0.15	(-0.53, 0.25)	0.6033
	ロスバスタチン単独投与	42	2.05				

a　投与 1 日にロスバスタチンを 20 mg の用量で投与し、投与 4 日～31 日に AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復投与した後、投与 32 日にロスバスタチン（用量：20 mg）及び AZD9291（用量：80 mg）を併用投与した。さらに、投与 33 日及び 34 日に AZD9291 を 80 mg の用量で投与した。
b　Hodges-Lehmann 推定量を用いて中央値及びその 90%信頼区間を算出した。
c　t_{max} の中央値の差について、Wilcoxon の符号順位検定により p 値を算出した。
試験 D5160C00019 の治験総括報告書 表 14 より引用

投与 32 日の AZD9291 の AUC_{τ} が全対象集団での 10 パーセント点を下回った 4 例（[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]［なお、C_{max} は [redacted] 及び [redacted] のみが 10 パーセント点を下回った］）は主要解析より除外したが、当該 4 例のデータも含めてロスバスタチンの薬物動態パラメータについて感度分析を実施した。

その結果（表 148参照）は主要解析の結果と同様であり、ロスバスタチンの単独投与に比べ、AZD9291 との併用投与によりロスバスタチンの AUC は約 37%、C_{max} は約 70%増加することが示唆された。

表 148 ロスバスタチンの C_{max}、AUC 及び t_{max} の感度分析結果

薬物動態パラメータ	処置[a]	n	幾何最小二乗平均	比（AZD9291 併用投与／ロスバスタチン単独投与）(%)	90% 信頼区間 (%)
AUC (ng·h/mL)	ロスバスタチンと AZD9291 の併用投与	35[b]	187.6	136.55	(117.90, 158.14)
	ロスバスタチン単独投与	31	138.7		
C_{max} (ng/mL)	ロスバスタチンと AZD9291 の併用投与	43	23.50	169.69	(144.82, 198.82)
	ロスバスタチン単独投与	42	13.85		

a 投与 1 日にロスバスタチンを 20 mg の用量で投与し、投与 4 日～31 日に AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復投与した後、投与 32 日にロスバスタチン（用量：20 mg）及び AZD9291（用量：80 mg）を併用投与した。さらに、投与 33 日及び 34 日に AZD9291 を 80 mg の用量で投与した。

b 症例 [redacted] では消失相の特定が不十分（補正済みの相関係数が 0.256 であり、AUC の外挿部分が 29.4% であった）ことから、当該症例の AUC は感度分析から除外した。なお、当該症例の C_{max} は感度分析に含めた。

試験 D5160C00019 の治験総括報告書 表 15 より引用

2.7.6.2.11.2.2.2AZD9291、AZ5104 及び AZ7550

AZD9291 を投与 4 日から 1 日 1 回反復投与したときの投与 32 日（反復投与開始後 29 日目）における AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 のトラフ血漿中濃度の推移を図 78に示す。AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の血漿中濃度は投与 32 日までには定常状態に到達しているものと推察された。

投与 32 日における AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の投与後 0～24 時間までの血漿中濃度推移を図 79に示す。

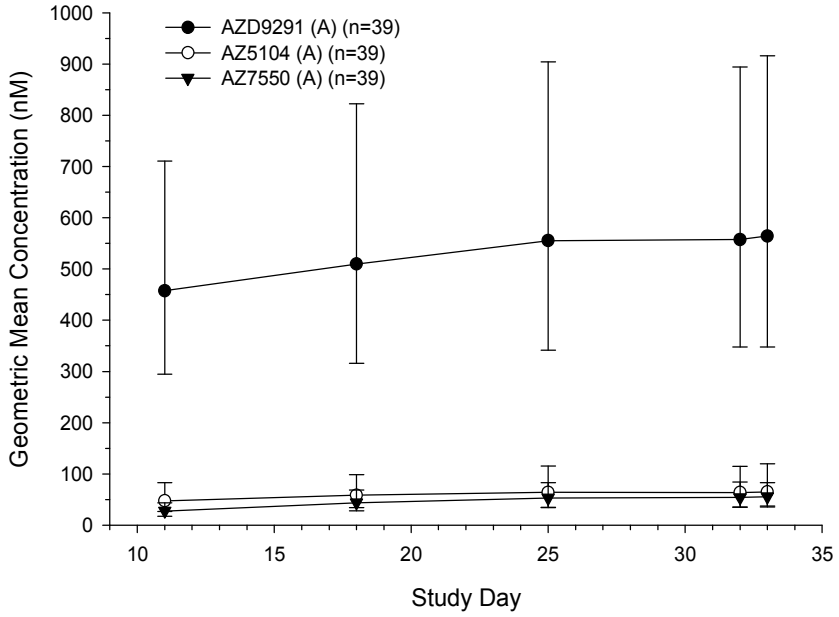


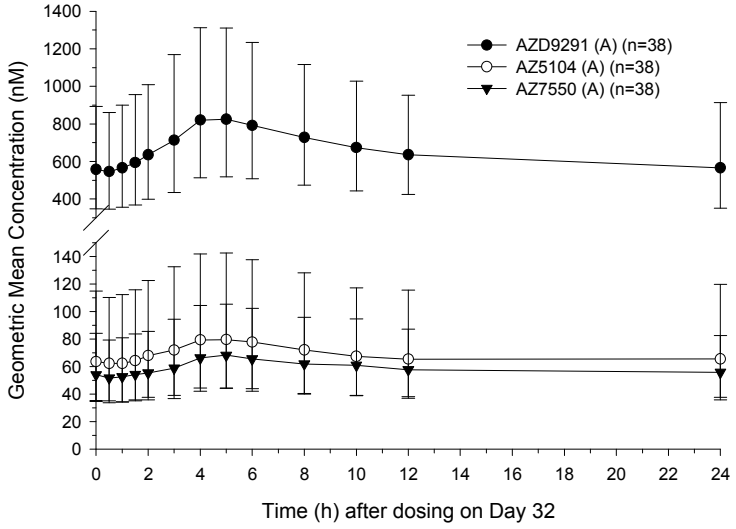
図 78　　AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 のトラフ血漿中濃度の推移（幾何平均±標準偏差）（薬物動態解析対象集団）

注 1　バーの末端は exp[m±s]を示す。なお、m は対数スケールのデータの平均、s は対数スケールのデータの標準偏差である。

注 2　投与 1 日にロスバスタチンを 20 mg の用量で投与し、投与 4 日～31 日に AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復投与した後、投与 32 日にロスバスタチン（用量：20 mg）及び AZD9291（用量：80 mg）を併用投与した。さらに、投与 33 日及び 34 日に AZD9291 を 80 mg の用量で投与した。

試験 D5160C00019 の治験総括報告書 図 5 より引用

a) 正規表示



b) 片対数表示

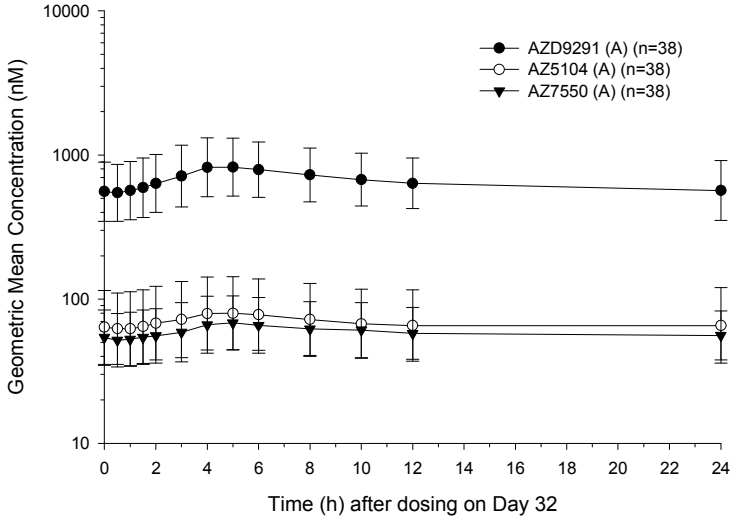


図 79　AZD9291 を投与 4 日から 1 日 1 回反復投与したときの投与 32 日（反復投与開始後 29 日目）における AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の血漿中濃度推移（投与後 0～24 時間）（薬物動態解析対象集団）

注 1　バーの末端は exp[m±s]を示す。なお、m は対数スケールのデータの平均、s は対数スケールのデータの標準偏差である。

注 2　投与 1 日にロスバスタチンを 20 mg の用量で投与し、投与 4 日～31 日に AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復投与した後、投与 32 日にロスバスタチン（用量：20 mg）及び AZD9291（用量：80 mg）を併用投与した。さらに、投与 33 日及び 34 日に AZD9291 を 80 mg の用量で投与した。

試験 D5160C00019 の治験総括報告書 図 6 より引用

AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回 29 日間反復投与したときの AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の薬物動態パラメータを表 149に示す。AZD9291 の AUC_{τ} 及び $C_{ss,max}$ の幾何平均はそれぞれ 15800 nM·h（変動係数：45.0%）及び 897.9 nM（変動係数：47.2%）であった。AZD9291 の $C_{ss,min}$ の幾何平均は 485.6 nM（変動係数：47.3%）であった。CL_{ss}/F（算術平均±標準偏差）は 11.00±4.203 L/h であった。

AZ5104 の曝露量（AUC_{τ} 及び $C_{ss,max}$）は AZD9291 の約 10%であり、AZ7550 の曝露量はいずれも AZD9291 の約 8～9%であった。

本試験において、AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したとき（投与 32 日）に認められた AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の曝露量は、他の臨床試験で AZD9291 を同一用法・用量で投与したときの値よりもやや高値であった。

表 149 AZD9291 を投与 4 日から 1 日 1 回反復投与したときの投与 32 日（反復投与開始後 29 日目）における AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

被験物質	記述統計量	AUC_{τ} (nM·h)	$C_{ss,max}$ (nM)	$t_{ss,max}$[a] (h)	$C_{ss,min}$ (nM)	CL_{ss}/F (L/h)	$MRAUC_{\tau}$	$MRC_{ss,max}$
AZD9291	例数	37	37	37	37	37	NA	NA
	幾何平均	15800	897.9	NA	485.6	10.14	NA	NA
	変動係数(%)	45.0	47.2	NA	47.3	45.0	NA	NA
	算術平均	17430	998.0	NA	540.5	11	NA	NA
	標準偏差	8924	522.0	NA	287.1	4.203	NA	NA
	中央値	14500	836.0	5.00	440.0	11.00	NA	NA
	最小値	7550	442	2.00	225	3.08	NA	NA
	最大値	52000	3010	8.17	1600	21.2	NA	NA
AZ5104	例数	37	37	37	37	NA	37	37
	幾何平均	1655	86.20	NA	54.60	NA	0.1048	0.09599
	変動係数(%)	62.1	60.3	NA	63.6	NA	28.1	28.2
	算術平均	1963	101.6	NA	65.26	NA	0.1087	0.09973
	標準偏差	1315	67.41	NA	44.97	NA	0.03031	0.02911
	中央値	1660	85.10	5.00	56.60	NA	0.1040	0.09350
	最小値	609	31.5	0.50	20.3	NA	0.0561	0.0547
	最大値	5690	288	24.33	200	NA	0.189	0.191
AZ7550	例数	37	37	37	37	NA	37	37
	幾何平均	1418	73.73	NA	46.46	NA	0.08971	0.08212
	変動係数(%)	44.7	47.3	NA	46.3	NA	33.6	31.7
	算術平均	1549	81.37	NA	51.14	NA	0.09438	0.08588
	標準偏差	678.8	38.04	NA	23.86	NA	0.03056	0.02566
	中央値	1400	73.20	5.05	46.50	NA	0.09070	0.08180
	最小値	587	27.7	1.50	19.4	NA	0.0435	0.0352
	最大値	3670	206	12.05	132	NA	0.166	0.151

注 投与 1 日にロスバスタチンを 20 mg の用量で投与し、投与 4 日～31 日に AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復投与した後、投与 32 日にロスバスタチン（用量：20 mg）及び AZD9291（用量：80 mg）を併用投与した。さらに、投与 33 日及び 34 日に AZD9291 を 80 mg の用量で投与した。

a 中央値、最小値及び最大値を示した

$MRAUC_{\tau}$ AZD9291 の AUC_{τ} に対する各代謝物の AUC_{τ} の比

$MRC_{ss,max}$ AZD9291 の $C_{ss,max}$ に対する各代謝物の $C_{ss,max}$ の比

NA 該当せず

試験 D5160C00019 の治験総括報告書 表 16 より引用

2.7.6.2.11.2.2.3 4β-水酸化コレステロール

AZD9291 を反復投与したとき、血漿中 4β-水酸化コレステロール濃度はベースライン値（投与 1 日の投与前値）に対し約 15%増加した（表 150参照）。ベースライン値に対する投与 25 日及び

32 日の血漿中 4β-水酸化コレステロール濃度の比（幾何平均及びその 90%信頼区間）はそれぞれ 1.147（1.083～1.215）及び 1.153（1.084～1.225）であった。

表 150　投与 1 日、25 日及び 32 日の血漿中 4β-水酸化コレステロール濃度並びにその比（投与 25 日／投与 1 日及び投与 32 日／投与 1 日）（薬物動態解析対象集団）

記述統計量	投与 1 日	投与 25 日	投与 32 日	比（投与 25 日／投与 1 日）	比（投与 32 日／投与 1 日）
例数	36	36	36	34	34
幾何平均	30.40	35.99	35.89	1.147	1.153
比の 90%信頼区間	NA	NA	NA	(1.083, 1.215)	(1.084, 1.225)
変動係数(%)	45.0	43.0	46.4	20.1	21.3
算術平均	33.54	39.30	39.68	1.169	1.177
標準偏差	16.88	18.18	19.35	0.2296	0.2446
中央値	27.50	33.25	33.00	1.130	1.155
最小値	16.0	17.7	18.3	0.796	0.709
最大値	89.6	92.7	91.5	1.52	1.67

注　投与 1 日にロスバスタチンを 20 mg の用量で投与し、投与 4 日～31 日に AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復投与した後、投与 32 日にロスバスタチン（用量：20 mg）及び AZD9291（用量：80 mg）を併用投与した。さらに、投与 33 日及び 34 日に AZD9291 を 80 mg の用量で投与した。
NA　該当せず
試験 D5160C00019 の治験総括報告書 表 17 より引用

2.7.6.2.11.2.3　安全性

パート A での有害事象の分類別発現例数を表 151に、合計 10%以上発現した有害事象を表 152に、重篤な有害事象の一覧を表 153に示す。重篤な有害事象の叙述は試験 D5160C00019 の治験総括報告書 11.4.2 項を参照。

全 3 投与期において、安全性解析対象集団の 40 例（90.9%）に 173 件の有害事象が発現した。主な有害事象は、呼吸困難（11 例、25.0%）、食欲減退（9 例、20.5%）、下痢（9 例、20.5%）、疲労（5 例、11.4%）、及び無力症（5 例、11.4%）であった。

いずれかの治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象が、23 例（52.3%）に計 61 件発現した。そのうち 58 件は、AZD9291 との因果関係が否定できないと考えられた。いずれかの治験薬との因果関係が否定できないと判断された主な有害事象は、下痢（7 例、15.9%）及び無力症（4 例、9.1%）であった。

パート A において、7 例（15.9 %）に、最大 Grade が Grade 3 以上の有害事象が発現した。Grade 3 以上の有害事象 10 件のうち、1 件（Grade 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ［CPK］増加）は、いずれの治験薬とも因果関係が否定できないと判断された。残りの有害事象は、いずれの治験薬とも因果関係はないと判断された。最大 Grade が Grade 3 以上の主な有害事象は、呼吸困難（4 例、いずれも Grade 3）であった。その他の事象はいずれも各 1 例のみに発現した。重篤な有害事象は 2 例（4.5%）で発現し（血中 CPK 増加及び胸水）、このうちの 1 件（血中 CPK 増加）は AZD9291 及びロスバスタチンのいずれか又は両方との因果関係が否定できないと判断さ

れた。さらに、重篤な有害事象として報告された血中 CPK 増加により、投与 28 日におけるロスバスタチンの投与中止（2 回目の投与はせず）及び AZD9291 の休薬に至った。

死亡に至った有害事象は報告されていないが、2 例が病勢進行のために死亡した。投与期 3 の投与 31 日に 1 例が死亡し、もう 1 例は本試験の追跡調査期間中（投与 49 日）に死亡した。

AZD9291 の投与中止に至った有害事象が 1 件報告されたが、治験実施施設により当該事象は病勢進行に関連性があることが確認されたため、有害事象として報告されるべきではなかったと考えられる。上記以外に AZD9291 の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。

表 151　有害事象の分類別発現例数（試験 D5160C00019、安全性解析対象集団）

有害事象の分類	例数（%）[a]			
	ロスバスタチン単独投与（投与期 1）44 例	AZD9291 単独投与（投与期 2）44 例	AZD9291 及びロスバスタチンの併用投与（投与期 3）43 例	合計 44 例
有害事象	10 (22.7)	36 (81.8)	20 (46.5)	40 (90.9)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象[b]	1 (2.3)	18 (40.9)	9 (20.9)	23 (52.3)
AZD9291 との因果関係が否定できない有害事象[b]	0	18 (40.9)	8 (18.6)	22 (50.0)
ロスバスタチンとの因果関係が否定できない有害事象[b]	1 (2.3)	5 (11.4)	2 (4.7)	7 (15.9)
AZD9291 及びロスバスタチン両方との因果関係が否定できない有害事象[b]	0	5 (11.4)	1 (2.3)	6 (13.6)
Grade 3 以上の有害事象	2 (4.5)	6 (13.6)	0	7 (15.9)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象（死亡を含む）	1 (2.3)	1 (2.3)	0	2 (4.5)
AZD9291 の投与中止に至った重篤な有害事象	0	0	0	0
AZD9291 の投与中止に至った有害事象	0	0	1 (2.3)	1 (2.3)
その他の重要な有害事象[c]	0	0	0	0

a　同一分類の有害事象を複数回発現した被験者は 1 回のみ集計した。複数分類の有害事象を発現した被験者は各分類につき 1 回として集計した。
b　治験担当医師による判断。
c　重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象以外の重要な有害事象のうち、臨床上特に重要な事象を、その他の重要な有害事象として分類。
投与期 1（ロスバスタチン）：ロスバスタチンの初回投与から AZD9291 の初回投与前までの期間、及び AZD9291 の初回投与前に投与中止となった被験者の場合は最終投与の 30 日後までに発現した有害事象を集計した。
投与期 2（AZD9291）：AZD9291 の初回投与からロスバスタチンの 2 回目の投与前まで、及びロスバスタチンの 2 回目の投与を受けなかった被験者の場合は最終投与の 30 日後までに発現した有害事象を集計した。
投与期 3（AZD9291 及びロスバスタチン）：ロスバスタチンの 2 回目の投与からパート B での AZD9291 初回投与前まで、及びパート B に移行しなかった被験者の場合は最終投与の 30 日後までに発現した有害事象を集計した。

CTCAE version 4.0.
試験 D5160C00019 の治験総括報告書　表 18 から引用

表 152　合計 10%超に発現した有害事象（試験 D5160C00019、安全性解析集団）

	例数（%）[a]			
	ロスバスタチン単独投与（投与期 1）	AZD9291 単独投与（投与期 2）	AZD9291 及びロスバスタチンの併用投与（投与期 3）	合計
基本語	44 例	44 例	43 例	44 例
有害事象	10 (22.7)	36 (81.8)	20 (46.5)	40 (90.9)
呼吸困難	1 (2.3)	8 (18.2)	2 (4.7)	11 (25.0)
食欲減退	1 (2.3)	6 (13.6)	2 (4.7)	9 (20.5)
下痢	1 (2.3)	6 (13.6)	3 (7.0)	9 (20.5)
無力症	0	4 (9.1)	1 (2.3)	5 (11.4)
疲労	1 (2.3)	2 (4.5)	2 (4.7)	5 (11.4)

[a]　有害事象の発現例数（%）は、基本語の発現率（合計）の降順に表示
投与期 1（ロスバスタチン）：ロスバスタチンの初回投与から AZD9291 の初回投与前までの期間、及び AZD9291 の初回投与前に投与中止となった被験者の場合は最終投与の 30 日後までに発現した有害事象を集計した。
投与期 2（AZD9291）：AZD9291 の初回投与からロスバスタチンの 2 回目の投与まで、及びロスバスタチンの 2 回目の投与を受けなかった被験者の場合は最終投与の 30 日後までに発現した有害事象を集計した。
投与期 3（AZD9291 及びロスバスタチン）：ロスバスタチンの 2 回目の投与からパート B での AZD9291 初回投与まで、及びパート B に移行しなかった被験者の場合は最終投与の 30 日後までに発現した有害事象を集計した。
MedDRA/J version 18.0
試験 D5160C00019 の治験総括報告書　表 19 から引用

表 153　重篤な有害事象の一覧（試験 D5160C00019、安全性解析対象集団）

被験者番号（性別/年齢※登録時）	治験担当医師の報告用語（基本語）	投与開始から有害事象発現までの期間（日）/ 投与期[a]	有害事象発現時のAZD9291/ロスバスタチン投与量	最終投与から有害事象発現までの期間（日）[b]	投与開始から有害事象が重篤になるまでの期間（日）	最大CTCAE Grade	転帰/治療	AZD9291/ロスバスタチンの処置	AZD9291/ロスバスタチンと有害事象の因果関係[c]
[redacted]（女性/6[redacted]）	Left pleural effusion（胸水）	4/投与期 1	NA/20 mg	NA	4	3	回復/あり	NA/NA	なし/なし
[redacted]（男性/7[redacted]）	CPK increase（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）	25/投与期 2	80 mg/20 mg	1	25	4	軽快/なし	休薬/投与中止	あり/あり

[a]　投与期 1：ロスバスタチン単独投与期、投与期 2：AZD9291 単独投与期、投与期 3：AZD9291 及びロスバスタチン併用投与期
[b]　治験薬投与中止後に発現した有害事象の場合に算出
[c]　治験担当医師による判断
初回投与日から最終投与の 30 日後まで（かつパート B 開始前）に発現した有害事象を集計した。
NA 該当せず
CTCAE version 4.0、MedDRA/J version 18.0.
試験 D5160C00019 の治験総括報告書　表 22 から引用

本試験における注目すべき有害事象は、下痢、皮膚に対する影響、眼に対する影響、爪に対する影響、上部消化管炎症、間質性肺疾患、心臓に対する影響（下痢は基本語、その他はグループ化事象）であった。

本試験で報告された注目すべき有害事象は下痢（9 例）、皮膚に対する影響（サブグループ化事象：皮膚乾燥 2 例、発疹及びざ瘡 6 例、その他の関連事象 3 例［そう痒性皮疹、手掌・足底発赤知覚不全及び丘疹）、眼に対する影響（1 例）、爪に対する影響（3 例）及び上部消化管炎症（5 例）であり、新たに重要とみなされる又は予期しない安全性の懸念は特定されず、いずれも Grade 1 又は 2 であった。また、心臓に対する影響のグループ化事象に含まれない心臓関連事象（動悸、上室性頻脈、心房粗動及び頻脈性不整脈）が 4 例に発現した。重大な心臓関連事象及び間質性肺疾患の発現はみられなかった。

血液学検査において血小板数及び白血球数の減少が平均値及び中央値いずれでもみられたが、基準値範囲内であった。その他の血液学検査値及び血液生化学検査値における変化の明らかな傾向は特定されず、臨床的に問題となる可能性のある異常値を示す頻度は低かった。

本試験のパート A において、バイタルサインには概して変化がみられなかった。心電図異常の発現件数は少なかったが、パート A において 3 例で報告された 3 件の心電図異常は臨床的に意味のある変化と判断され、有害事象（上室性頻脈［Grade 1］、心房粗動［Grade 3、重篤な有害事象である胸水に起因する］及び頻脈性不整脈［Grade 1］）として報告された。いずれの有害事象も AZD9291 との因果関係は否定された。

2.7.6.2.11.2.4 結論

- ロスバスタチンを AZD9291 と併用投与したとき、ロスバスタチンの AUC 及び C_{max} は単独投与に比べ、それぞれ約 35%及び約 72%増加した。
- AUC 及び C_{max} の幾何最小二乗平均の比（AZD9291 との併用投与／ロスバスタチン単独投与）は予め定めた「影響なし」と判断する基準（70%～143%）の範囲に含まれなかった。
- ロスバスタチンの t_{max} の中央値は、ロスバスタチン単独投与、AZD9291 併用ともに約 2 時間であり、AZD9291 の併用投与と非併用投与で統計学的に有意な差は認められなかった（p 値＝0.6033）。ロスバスタチンの $t_{½λz}$（算術平均±標準偏差）はロスバスタチン単独投与で 19.53±5.866 時間、AZD9291 との併用投与で 19.76±7.497 時間とほぼ同程度であった。
- AZD9291 を 80 mg の用量で 1 日 1 回反復経口投与したとき（投与 32 日）に認められた AZD9291、AZ5104 及び AZ7550 の定常状態における曝露量は、他の臨床試験で AZD9291 を同一用法・用量で投与したときの値よりもやや高値であった。
- AZD9291 を反復投与したとき、血漿中 4β-水酸化コレステロール濃度は本試験でのベースライン値に対し約 15%増加した。
- EGFR-TKI による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性 NSCLC 患者に AZD9291 錠 80 mg を単独及びロスバスタチンとの併用で経口投与したときの忍容性は良好であり、新たな安全性の懸念は特定されなかった。