# アバスチン点滴静注用100 mg/4 mL
# アバスチン点滴静注用400 mg/16 mL
# （ベバシズマブ（遺伝子組換え））
# ［進行・再発の子宮頸癌］

第2部　（モジュール2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.4 臨床的安全性

中外製薬株式会社

略語一覧

| 略号 | 英名 | 和名 |
|---|---|---|
| AdEERS | adverse event expedited reporting system | NCI の有害事象急送報告システム |
| AE | adverse event | 有害事象 |
| ALP | alkaline phosphatase | アルカリホスファターゼ |
| ALT | alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AST | aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| Bv | bevacizumab | ベバシズマブ（本剤） |
| Cis | cisplatin | シスプラチン |
| EU | European Union | 欧州連合 |
| FDA | Food and Drug Administration | 米国食品医薬品局 |
| γ-GTP | γ-glutamyl transpeptidase | γ-グルタミルトランスペプチダーゼ |
| GOG | Gynecologic Oncology Group | 米国を中心とした婦人科癌の臨床研究グループ |
| IBD | international birth date | 国際誕生日 |
| ITT | intent to treat | — |
| MedDRA | medical dictionary for regulatory activities | ICH 国際医薬用語集 |
| MRI | magnetic resonance imaging | 磁気共鳴画像 |
| NCI | National Cancer Institute | 米国国立癌研究所 |
| NCI-CTC | National Cancer Institute Common Toxicity Criteria | 米国国立癌研究所－共通毒性基準 |
| OS | overall survival | 全生存期間 |
| Pac | paclitaxel | パクリタキセル |
| PSUR | periodic safety update report | 定期的安全性最新報告 |
| SMQ | standardised MedDRA queries | MedDRA 標準検索式 |
| SOC | system organ class | 器官別大分類 |
| Top | topotecan | トポテカン |

# 目次

頁
2.7.4　臨床的安全性 5
2.7.4.1　医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた試験 5
2.7.4.1.1.2　安全性の評価方法 5
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 8
2.7.4.1.2.1　安全性解析対象例数 8
2.7.4.1.2.2　曝露状況の要約 8
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 10
2.7.4.2　有害事象 10
2.7.4.2.1　有害事象の解析 10
2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象 13
2.7.4.2.1.2　死亡 18
2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象 19
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象 22
2.7.4.2.1.4.1　治験薬の投与中止に至った有害事象 22
2.7.4.2.1.4.2　治験薬の休薬又は用量変更に至った有害事象 25
2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 25
2.7.4.2.1.5.1　出血（Grade 3 以上） 25
2.7.4.2.1.5.2　うっ血性心不全／左室収縮機能障害（Grade 3 以上） 26
2.7.4.2.1.5.3　発熱性好中球減少症（Grade 3 以上） 27
2.7.4.2.1.5.4　瘻孔／膿瘍（消化管以外） 27
2.7.4.2.1.5.5　消化管穿孔（SMQ） 28
2.7.4.2.1.5.6　高血圧（Grade 3 以上） 28
2.7.4.2.1.5.7　可逆性後白質脳症症候群 29
2.7.4.2.1.5.8　蛋白尿（Grade 3 以上） 29
2.7.4.2.1.5.9　動脈血栓塞栓症 30
2.7.4.2.1.5.10　静脈血栓塞栓症（Grade 3 以上） 30
2.7.4.2.1.5.11　創傷治癒遅延による合併症（Grade 3 以上） 31
2.7.4.2.1.6　医学的レビュー後の本剤に特徴的な有害事象 31
2.7.4.2.1.6.1　瘻孔／膿瘍（消化管以外），消化管穿孔（SMQ） 31
2.7.4.2.1.6.2　動脈血栓塞栓症，静脈血栓塞栓症（Grade 3 以上） 33
2.7.4.2.1.6.3　可逆性後白質脳症症候群 34
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 34
2.7.4.3　臨床検査値の評価 35

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 ..... 36
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 ..... 36
2.7.4.5.1 内因性要因 ..... 36
2.7.4.5.1.1 年齢 ..... 37
2.7.4.5.2 外因性要因 ..... 37
2.7.4.5.3 薬物相互作用 ..... 37
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 ..... 37
2.7.4.5.5 過量投与 ..... 37
2.7.4.5.6 薬物乱用 ..... 37
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 ..... 38
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 ..... 38
2.7.4.6 市販後データ ..... 38
2.7.4.7 付録 ..... 40

# 2.7.4　臨床的安全性

## 2.7.4.1　医薬品への曝露

### 2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

#### 2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた試験

本概要では，Stage IVB，治療抵抗性又は再発の子宮頸癌患者に対して，海外で実施されたGOG-0240試験及び本邦で実施されたJO29569試験の成績を評価した。

これら評価に用いた2試験の概略を表 2.7.4.1.1.1-1に示す。

GOG-0240試験の安全性評価は，OS 主解析時（2012年12月12日データカットオフ）の安全性データを用いて行った。OS 追加解析時（2014年3月7日データカットオフ）に安全性データもまとめられ，総括報告書補遺として報告されているが，OS 主解析時と比べて大きく変わる内容ではなかったため，OS 追加解析時の安全性データは5.3.5.1-1 Addendum に示した。また，OS 主解析時のデータをもとに消化管穿孔，消化管腟瘻，消化管以外の瘻孔についてまとめた総括報告書補遺が[redacted]年[redacted]月に作成された。本総括報告書補遺は，5.3.5.1-1 Addendum に示した。

JO29569試験の安全性評価は，最終登録症例の1サイクル観察終了時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）をデータカットオフ日として，データカットオフ時点で得られているデータを用いて行った。

表 2.7.4.1.1.1-1　安全性評価に用いた試験概略

| 地域 | 試験番号 | 相<br>(依頼者) | 試験<br>デザイン | 対象 | 登録<br>例数 | 群構成 | 主要評価項目 | CTD 番号<br><資料区分> |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 海外 | GOG-0240 | III<br>(GOG) | ランダム化<br>非盲検<br>4群 | Stage IVB，治療抵抗性又は再発の子宮頸癌患者 | 452 | Cis + Pac 群<br>Cis + Pac + Bv 群<br>Top + Pac 群<br>Top + Pac + Bv 群 | OS | 5.3.5.1-1<br><評価> |
| 国内 | JO29569 | II<br>(中外) | 非盲検<br>単群 | Stage IVB，治療抵抗性又は再発の子宮頸癌患者 | 8 | Cis + Pac + Bv 群 | 忍容性 | 5.3.5.2-1<br><評価> |

Cis：シスプラチン，Pac：パクリタキセル，Bv：ベバシズマブ，Top：トポテカン

#### 2.7.4.1.1.2　安全性の評価方法

安全性の評価は，有害事象，臨床検査値及びバイタルサインに基づき行った。

(1) 有害事象，因果関係が否定できない有害事象，重篤な有害事象の定義

GOG-0240試験及び JO29569試験における有害事象，因果関係が否定できない有害事象，重篤な有害事象の定義を表 2.7.4.1.1.2-1に示す。

GOG-0240試験は，有害事象の重篤性に関する情報が症例報告書で収集されなかったため，NCI の有害事象急送報告システム［Adverse Event Expedited Reporting System（以下，AdEERS）］を通じて報告された事象を重篤な有害事象として評価した。

表 2.7.4.1.1.2-1　有害事象，因果関係が否定できない有害事象，重篤な有害事象の定義（GOG-0240試験，JO29569試験）

| | GOG-0240試験 | JO29569試験 |
|---|---|---|
| 有害事象 | ・治験薬が投与された患者に生じたあらゆる好ましくない，又は意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む），症状又は疾患（当該治験薬との因果関係の有無は問わない）。 | ・医薬品の使用と時間的関連性のある，あらゆる好ましくない，あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む），症状又は疾患を指し，当該医薬品との因果関係の有無は問わない。<br>・既存の疾患又は症状の増悪（既存の疾患又は症状の性質，頻度又は重症度の悪 |

| | GOG-0240試験 | JO29569試験 |
|---|---|---|
| | | 化）。ただし，原疾患（子宮頸癌）に伴う症状，病勢の進行又は新病変の出現は除く。<br>・ベースラインにおいては認められなかった間欠性の医学的症状（頭痛等）の再発<br>・臨床検査値又は他の臨床所見（心電図，X線等）の悪化の内，臨床症状と関連するもの，又は治験薬の用法・用量の変更や，治験薬の投与中止につながるもの<br>・治験実施計画書に規定された処置に関連する有害事象。同意取得後，投与開始前に発現したものを含む（例：スクリーニング時の生検等の侵襲的な処置に伴う事象等）。 |
| 因果関係が否定できない有害事象（副作用） | 治験担当医師が有害事象と試験治療との因果関係を Unrelated，Unlikely，Possible，Probable，Definite の5段階で評価し，Unrelated，Unlikely 以外と判定された有害事象を因果関係が否定できない有害事象（副作用）と定義した。 | 治験担当医師は，Cis，Pac，Bv のそれぞれについて有害事象との因果関係を「関連なし」，「関連あり」で評価し，いずれかの薬剤と「関連あり」である事象を副作用として取り扱った。 |
| 重篤な有害事象 | AdEERS を通じて報告すべき有害事象<br><br>＜最終投与30日以内＞<br>・因果関係，既知／未知を問わず，入院又は入院の延期を要する Grade 3の事象<br>・試験治療との因果関係が否定できない入院を要しない Grade 3の未知の事象<br>・Grade 2以上の試験治療との因果関係が否定できない未知の事象<br>・因果関係，既知／未知を問わず，Grade 4又は5のすべての事象<br><br>＜最終投与30日以降＞<br>・試験治療との因果関係が否定できない Grade 4又は5の未知の事象<br>・試験治療との因果関係が否定できない入院又は入院の延期を要する Grade 3の未知の事象<br>・試験治療との因果関係が否定できない Grade 5の既知の事象 | ・死亡（実際に死因となった有害事象，又は死に至る有害事象）<br>・生命を脅かすもの（治験責任医師，治験分担医師により，その事象の発現時点において患者が死の危険にさらされていたと判断された有害事象）。より重症であった場合，又は持続した場合，死に至っていたかもしれないと考えられる有害事象は含まれない。<br>・入院又は入院期間の延長を要するもの<br>・永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの（通常の生活機能を営む能力を著しく損なう有害事象）<br>・治験薬に曝露された母親から生まれた新生児・乳児における先天異常・先天性欠損<br>・治験責任医師，治験分担医師により重要な医学的事象であると判断されるもの（患者を危機にさらしたり，又は上記のような結果に至らぬよう内科的又は外科的な処置を必要とする事象） |

(2) 有害事象の評価基準，収集

GOG-0240試験では，治験薬の初回投与日から最終投与日の30日後までに発現したすべての有害事象を収集した。有害事象の事象名は NCI-CTCAE ver. 3.0に収載されている事象名で報告することとし，重症度は NCI-CTCAE ver. 3.0に基づいて判定した。有害事象の読替え用語集は，MedDRA ver. 16.0を用い，発現頻度については同一患者に同一の有害事象が複数回発現した場合は1事象とし，重症度別では最も高い Grade を，因果関係別では因果関係が最も疑われる判定結果を，発現時期別では最も早期に発現した時期を集計した。

JO29569試験では，治験薬の初回投与日から最終投与日の28日後までに発現したすべての有害事象を収集することとした。重症度は NCI-CTCAE ver. 4.03に基づいて判定した。有害事象の読替え用語集は，MedDRA ver. 17.1を用い，発現頻度については同一患者に同一の有害事象が複数回発現した場合は1事象とし，重症度別では最も高い Grade を，因果関係別では最も関

連性が強い判定結果を，発現時期別では最も早期に発現した時期を集計した。

(3) 本剤に特徴的な有害事象

本剤に特徴的な有害事象として，出血（Grade 3以上），うっ血性心不全／左室収縮機能障害（Grade 3以上），発熱性好中球減少症（Grade 3以上），瘻孔／膿瘍（消化管以外），消化管穿孔（SMQ），高血圧（Grade 3以上），可逆性後白質脳症症候群，蛋白尿（Grade 3以上），動脈血栓塞栓症，静脈血栓塞栓症（Grade 3以上），創傷治癒遅延による合併症（Grade 3以上）等が報告されている。GOG-0240試験及び JO29569試験では，これら本剤に特徴的な有害事象について集計し，安全性を評価した。

なお，GOG-0240試験では，消化管穿孔（SMQ），瘻孔／膿瘍（消化管以外）及び動脈血栓塞栓症，静脈血栓塞栓症は，以下のように分類した。

- 消化管穿孔（SMQ），瘻孔／膿瘍（消化管以外）

直腸腟瘻，腸腟瘻及び結腸腟瘻は，NCI-CTCAE ver. 3.0に収載されていない事象名であるため，治験担当医師はこれらの有害事象を，直腸瘻又は腟瘻のいずれかの事象名として報告しなくてはならなかった。直腸瘻として報告された場合は MedDRA ver. 16.0に基づき痔瘻と読み替えられ，消化管穿孔（SMQ）として集計され，腟瘻として報告された場合は，瘻孔／膿瘍（消化管以外）として集計された。

- 動脈血栓塞栓症，静脈血栓塞栓症

肺塞栓症は，NCI-CTCAE ver. 3.0に収載されていない事象名であるため，血栓症又は塞栓症として報告された。血栓症として報告された場合は静脈血栓塞栓症として集計され，塞栓症として報告された場合は，動脈血栓塞栓症として集計された。なお，フォローアップ期間中に発現した有害事象は，NCI-CTCAE ver. 3.0に収載された用語以外で報告することを許容していたため，フォローアップ期間中に発現した1例は肺塞栓症として報告された。

(4) Roche 社による医学的レビュー（GOG-0240試験）

GOG-0240試験では，最終投与日の30日後までに発現した有害事象は，NCI-CTCAE ver. 3.0に収載されている事象名で報告することとした。そのため，本剤に特徴的な有害事象を集計する際，直腸瘻として報告された直腸腟瘻が消化管穿孔（SMQ）に分類され，塞栓症として報告された肺塞栓症が動脈血栓塞栓症に分類されるなど，臨床的重要性を十分に反映しない分類で集計された。そこで F. Hoffmann-La Roche 社（以下，Roche 社）は，消化管穿孔（SMQ），瘻孔／膿瘍（消化管以外），動脈血栓塞栓症，静脈血栓塞栓症に分類された事象については，AdEERS の報告書及び症例報告書に記載された所見をもとに医学的レビューを実施し，患者の臨床症状に即した評価ができるよう再分類した。また，AdEERS を通して報告された有害事象についても医学的レビューを実施した。

(5) 忍容性の検討方法（JO29569試験）

JO29569試験では，Cycle 1 Day 1から Day 21（Cycle 2の投与前検査を含む）までの21日間を忍容性評価期間とし，忍容性評価期間中に発現した Pac，Cis 及び本剤の併用療法との因果関係が否定できない有害事象の内，忍容性評価基準に該当する事象［下記1)～5)］の発現が登録症例（忍容性評価不能例を除く）の34%未満であれば忍容可能とした。

有害事象の重症度については CTCAE ver.4.03により判定した。登録期間中に3例に該当する事象の発現が認められた場合には，その時点において治験継続の可否及び治験計画変更の要否を効果安全性評価委員会にて協議の上決定することとした。

1) 7日以上継続する Grade 4の好中球数減少
2) 発熱性好中球減少症
3) Grade 4又は血小板輸血を要する Grade 3の血小板数減少

4) Grade 3以上の非血液毒性。ただし，一過性の電解質異常は除く。高血圧，肝機能値異常，下痢，悪心，嘔吐及び発疹については，以下の基準に一致する事象とした。
- Grade 4の高血圧
- Grade 3以上の総ビリルビン，AST 及び ALT の上昇。ただし，肝転移を有し，かつ試験登録時に施設基準値上限を超えている患者では，総ビリルビンについては施設基準値上限の5倍以上の上昇が認められた場合，AST 及び ALT については施設基準値上限の7.5倍以上の上昇が認められた場合。
- Grade 3以上の ALP の上昇。ただし，骨転移を有し，かつ試験登録時に施設基準値上限を超えている患者では，施設基準値上限の10倍以上の上昇が認められた場合。
- 適切な処置を行ってもコントロール不能な Grade 3以上の下痢，悪心，嘔吐及び発疹。

5) 本剤 + Pac + Cis 療法との因果関係が否定できない有害事象による休薬のため，Cycle 1の Day 1から6週間以内に Cycle 2の投与を再開できなかった場合。

## 2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

### 2.7.4.1.2.1　安全性解析対象例数

安全性解析対象例数を表 2.7.4.1.2.1-1に示す。安全性解析対象集団は，GOG-0240試験ではランダム化された患者の内，一度でも治験薬（本剤又は化学療法剤）が投与された集団と定義し，JO29569試験では登録例の内，治験薬が一度も投与されなかった患者を除外した集団と定義した。なお，JO29569試験では安全性解析対象集団の内，忍容性評価が可能であった患者を忍容性評価対象集団と定義した。

GOG-0240試験では452例がランダム化され，化学療法群225例，本剤併用群227例に割り付けされた。これら患者の内，化学療法群5例，本剤併用群7例は治験薬が投与されなかった。また，本剤併用群の2例は，化学療法は受けたが本剤は一度も投与されなかった。安全性は実際に投与された薬剤に基づき解析，評価することが適切と考え，本剤が投与されなかった本剤併用群の2例は，化学療法群として取り扱ったため，安全性解析対象集団は，化学療法群222例，本剤併用群218例であった。

JO29569試験では8例が登録された。登録例の内，1例は治験薬が投与されなかったため，安全性解析対象集団は7例であった。また，忍容性評価不能例は認められなかったため，忍容性評価集団は7例であった。

表 2.7.4.1.2.1-1　安全性解析対象例数

| 試験名 | 化学療法群 | 本剤併用群 | 安全性解析対象集団 |
|---|---|---|---|
| GOG-0240試験 | 222 | 218 | 440 |
| JO29569試験 | — | 7 | 7 |

データカットオフ日：GOG-0240試験2012年12月12日，JO29569試験[redacted]年[redacted]月[redacted]日

［5.3.5.1-1，5.3.5.2-1より作成］

### 2.7.4.1.2.2　曝露状況の要約

(1) GOG-0240試験

曝露状況の要約を表 2.7.4.1.2.2-1に示す。治験薬全体の投与期間の中央値は化学療法群17.9週，本剤併用群20.7週であり，投与サイクル数の中央値は両群とも6であった。本剤併用群における本剤の投与期間の中央値は17.6週，投与サイクル数の中央値は6であった。

化学療法剤ごとの投与期間は，いずれの化学療法剤でも化学療法群に比べ本剤併用群でわずかに長かった。投与サイクル数の中央値は，Pac 及び Top は化学療法群で6，本剤併用群で7，Cis では両群とも7であった。

表 2.7.4.1.2.2-1　曝露状況の要約（GOG-0240試験）

| | 化学療法群 | 本剤併用群 |
|---|---|---|
| 治験薬全体 | | |
| 患者数 | 222 | 218 |
| 投与サイクル数 | | |
| 中央値（範囲） | 6（1–30） | 6（1–29） |
| 投与期間（週） | | |
| 中央値（範囲） | 17.9（0.1–92.1） | 20.7（0.1–133.6） |
| Bv | | |
| 患者数 | | 218 |
| 投与サイクル数 | | |
| 中央値（範囲） | | 6（1–36） |
| 投与期間（週） | | |
| 中央値（範囲） | | 17.6（0.1–133.3） |
| 累積投与量（mg） | | |
| 中央値（範囲） | | 6534.5（770.0–60438.0） |
| 用量強度（%） | | |
| 中央値（範囲） | | 93.7（43.3–336.6） |
| Pac | | |
| 患者数 | 222 | 218 |
| 投与サイクル数 | | |
| 中央値（範囲） | 6（1–30） | 7（1–32） |
| 投与期間（週） | | |
| 中央値（範囲） | 17.7（0.1–92.1） | 20.1（0.1–115.1） |
| 累積投与量（mg） | | |
| 中央値（範囲） | 1794.5（7.0–10500.0） | 1883.5（211.0–10500.0） |
| 用量強度（%） | | |
| 中央値（範囲） | 92.6（2.5–126.7） | 91.1（50.9–115.2） |
| Cis | | |
| 患者数 | 113 | 109 |
| 投与サイクル数 | | |
| 中央値（範囲） | 7（1–17） | 7（1–32） |
| 投与期間（週） | | |
| 中央値（範囲） | 18.1（0.1–51.3） | 19.1（0.1–115.1） |
| 累積投与量（mg） | | |
| 中央値（範囲） | 576.9（79.0–1369.0） | 528.0（78.0–2584.0） |
| 用量強度（%） | | |
| 中央値（範囲） | 92.1（45.9–104.7） | 88.8（43.3–159.5） |
| Top | | |
| 患者数 | 107 | 109 |
| 投与サイクル数 | | |
| 中央値（範囲） | 6（1–30） | 7（1–36） |
| 投与期間（週） | | |
| 中央値（範囲） | 16.3（0.1–92.1） | 21.1（0.1–133.3） |
| 累積投与量（mg） | | |
| 中央値（範囲） | 25.1（1.2–135.0） | 25.2（3.3–488.8） |
| 用量強度（%） | | |
| 中央値（範囲） | 93.1（38.7–130.0） | 91.7（57.0–12500） |

[5.3.5.1-1 Table 37～Table 40を改変]

(2) JO29569試験

投与期間の中央値（範囲）は，本剤が43.0（22～106）日，Pac が44.0（22～80）日，Cis が44.0（22～79）日であった。累積投与量の中央値（範囲）は，本剤が2358.00（1509.0～3895.0）mg，Pac が884.00（414.0～1064.0）mg，Cis が255.00（150.0～328.0）mg であった。相対用量

強度の中央値（範囲）は，本剤が96.92（82.7～98.4）%，Pac が97.67（83.2～98.8）%，Cis が97.67（84.0～98.8）%であった（5.3.5.2-1 表 12.1-1～表 12.1-3）。

### 2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

GOG-0240試験（ITT 集団）及び JO29569試験（安全性解析対象集団）の人口統計学的特性及びその他の特性は2.7.3.3.1.1項に詳述した。

GOG-0240試験では，人口統計学的特性は化学療法群及び本剤併用群で偏りは認められず，安全性評価に影響を及ぼすような群間の差は認められなかった。

JO29569試験の人口統計学的特性及びその他の特性で，安全性評価に影響を及ぼすような項目は認められなかった。

## 2.7.4.2　有害事象

### 2.7.4.2.1　有害事象の解析

(1) GOG-0240試験

GOG-0240試験の安全性の概要を表 2.7.4.2.1-1に示す。GOG-0240試験から得られた本剤の安全性の主な結果は，以下のとおりであった。

- 本剤の安全性プロファイルは，消化管腟瘻以外では本剤他癌腫の安全性プロファイルと概ね類似していた。医学的レビュー後の消化管腟瘻の発現率は，化学療法群0.9%，本剤併用群8.3%と本剤併用群で高かった。
- ほとんどの患者（化学療法群98.6%，本剤併用群99.1%）に有害事象が発現した。
- 重篤な有害事象の発現率（化学療法群36.5%，本剤併用群50.9%），Grade 3以上の有害事象の発現率（化学療法群57.2%，本剤併用群75.7%）及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（化学療法群18.0%，本剤併用群25.7%）は，いずれも化学療法群に比べ本剤併用群で高かった。
- Grade 5の有害事象を発現した患者は，化学療法群5例（2.3%），本剤併用群9例（4.1%）であった。
- 本剤に特徴的な有害事象の発現率（化学療法群16.7%，本剤併用群39.9%）は，化学療法群に比べ本剤併用群で高かった。うっ血性心不全／左室収縮機能障害（Grade 3以上）に該当する事象の発現は認められなかった。また，可逆性後白質脳症症候群は報告されなかったが，本剤併用群の1例で Grade 4の錯乱状態及び Grade 3の痙攣として報告された白質脳症の症状を示した症例は，医学的レビューの結果，可逆性後白質脳症症候群の所見と一致すると判断された。発熱性好中球減少症（Grade 3以上），動脈血栓塞栓症の発現率は，化学療法群と本剤併用群で大きな違いは認められなかった。出血（Grade 3以上），瘻孔／膿瘍（消化管以外），消化管穿孔（SMQ），高血圧（Grade 3以上），蛋白尿（Grade 3以上），静脈血栓塞栓症（Grade 3以上），創傷治癒遅延による合併症（Grade 3以上）の発現率は，化学療法群に比べ本剤併用群で高かった。

表 2.7.4.2.1-1　安全性の概要（GOG-0240試験）

| Adverse Event | Chemo alone N = 222 No. (%) | Chemo+Bv N = 218 No. (%) |
|---|---|---|
| ALL ADVERSE EVENTS | | |
| 全Grade | 219 ( 98.6) | 216 ( 99.1) |
| 重篤な有害事象 | 81 ( 36.5) | 111 ( 50.9) |
| Grade3以上の有害事象 | 127 ( 57.2) | 165 ( 75.7) |
| Grade5の有害事象(転帰死亡) | 5 ( 2.3) | 9 ( 4.1) |
| 投与中止に至った有害事象 | 40 ( 18.0) | 56 ( 25.7) |
| DEATHS | | |
| すべての死亡 | 145 ( 65.3) | 135 ( 61.9) |
| 病勢進行以外の死亡 | 11 ( 5.0) | 10 ( 4.6) |
| ALL SPECIAL INTEREST | | |
| 全Grade | 37 ( 16.7) | 87 ( 39.9) |
| Grade3以上の有害事象 | 37 ( 16.7) | 82 ( 37.6) |
| 重篤な有害事象 | 33 ( 14.9) | 63 ( 28.9) |
| 出血(Grade3以上) | 10 ( 4.5) | 15 ( 6.9) |
| うっ血性心不全／左室収縮機能障害(Grade3以上) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 発熱性好中球減少症(Grade3以上) | 13 ( 5.9) | 12 ( 5.5) |
| 瘻孔／膿瘍(消化管以外) | 5 ( 2.3) | 9 ( 4.1) |
| 消化管穿孔(SMQ) | 1 ( 0.5) | 22 ( 10.1) |
| 高血圧(Grade3以上) | 1 ( 0.5) | 25 ( 11.5) |
| 可逆性後白質脳症症候群 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 蛋白尿(Grade3以上) | 0 ( 0.0) | 4 ( 1.8) |
| 動脈血栓塞栓症 | 7 ( 3.2) | 5 ( 2.3) |
| 静脈血栓塞栓症(Grade3以上) | 7 ( 3.2) | 18 ( 8.3) |
| 創傷治癒遅延による合併症(Grade3以上) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.9) |

[5.3.5.1-1 Table 42を改変]

投与群ごとの安全性の概要を表 2.7.4.2.1-2に示す。投与群ごと（Cis + Pac 群，Cis + Pac + Bv 群，Top + Pac 群，Top + Pac + Bv 群）の安全性について得られた主な結果は，以下のとおりであった。

- 投与群ごとに評価して得られた本剤の安全性プロファイルと，本剤併用の有無ごとに評価して得られた結果は，大きく異なるものではなかった。
- 重篤な有害事象，Grade 3以上の有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率，本剤に特徴的な有害事象の発現率は，いずれも化学療法のみ（Cis + Pac 群又は Top + Pac 群）に比べそれぞれ本剤を併用した群（Cis + Pac + Bv 群又は Top + Pac + Bv 群）で高かった。
- Grade 5の有害事象の発現率は，Top + Pac 群及び Top + Pac + Bv 群はいずれも4.6%であり，Cis + Pac + Bv 群は3.7%であった。Cis + Pac 群では Grade 5の有害事象を発現した患者は認められなかった。

なお，投与群ごとの安全性は，5.3.5.1-1 6.11項に詳述した。また，白金製剤含有化学療法（Cis + Pac ± Bv 群）と白金製剤非含有化学療法（Top + Pac ± Bv 群）を比較した安全性の結果は，5.3.5.1-1 6.10項に詳述した。

表 2.7.4.2.1-2　投与群ごとの安全性の概要（GOG-0240試験）

| Adverse Event | Cis+Pac<br>N = 114<br>No.　(%) | Cis+Pac+Bv<br>N = 109<br>No.　(%) | Top+Pac<br>N = 108<br>No.　(%) | Top+Pac+Bv<br>N = 109<br>No.　(%) |
|---|---|---|---|---|
| ALL ADVERSE EVENTS | | | | |
| 全Grade | 112 ( 98.2) | 109 (100.0) | 107 ( 99.1) | 107 ( 98.2) |
| 重篤な有害事象 | 44 ( 38.6) | 50 ( 45.9) | 37 ( 34.3) | 61 ( 56.0) |
| Grade3以上の有害事象 | 67 ( 58.8) | 85 ( 78.0) | 60 ( 55.6) | 80 ( 73.4) |
| Grade5の有害事象(転帰死亡) | 0 ( 0.0) | 4 ( 3.7) | 5 ( 4.6) | 5 ( 4.6) |
| 投与中止に至った有害事象 | 29 ( 25.4) | 36 ( 33.0) | 11 ( 10.2) | 20 ( 18.3) |
| DEATHS | | | | |
| すべての死亡 | 70 ( 61.4) | 66 ( 60.6) | 75 ( 69.4) | 69 ( 63.3) |
| 病勢進行以外の死亡 | 4 ( 3.5) | 5 ( 4.6) | 7 ( 6.5) | 5 ( 4.6) |
| ALL SPECIAL INTEREST | | | | |
| 全Grade | 23 ( 20.2) | 45 ( 41.3) | 14 ( 13.0) | 42 ( 38.5) |
| Grade3以上の有害事象 | 23 ( 20.2) | 43 ( 39.4) | 14 ( 13.0) | 39 ( 35.8) |
| 重篤な有害事象 | 20 ( 17.5) | 36 ( 33.0) | 13 ( 12.0) | 27 ( 24.8) |
| 出血(Grade3以上) | 5 ( 4.4) | 6 ( 5.5) | 5 ( 4.6) | 9 ( 8.3) |
| うっ血性心不全／左室収縮機能障害(Grade3以上) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 発熱性好中球減少症(Grade3以上) | 7 ( 6.1) | 3 ( 2.8) | 6 ( 5.6) | 9 ( 8.3) |
| 瘻孔／膿瘍(消化管以外) | 4 ( 3.5) | 4 ( 3.7) | 1 ( 0.9) | 5 ( 4.6) |
| 消化管穿孔(SMQ) | 1 ( 0.9) | 12 ( 11.0) | 0 ( 0.0) | 10 ( 9.2) |
| 高血圧(Grade3以上) | 1 ( 0.9) | 14 ( 12.8) | 0 ( 0.0) | 11 ( 10.1) |
| 可逆性後白質脳症症候群 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 蛋白尿(Grade3以上) | 0 ( 0.0) | 3 ( 2.8) | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.9) |
| 動脈血栓塞栓症 | 5 ( 4.4) | 3 ( 2.8) | 2 ( 1.9) | 2 ( 1.8) |
| 静脈血栓塞栓症(Grade3以上) | 5 ( 4.4) | 14 ( 12.8) | 2 ( 1.9) | 4 ( 3.7) |
| 創傷治癒遅延による合併症(Grade3以上) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.8) |

[5.3.5.1-1 Table 77を改変]

(2)　JO29569試験

忍容性評価対象集団7例において，忍容性評価期間に忍容性評価基準に該当する有害事象は認められず，忍容性が確認された（5.3.5.2-1 Listing 16.2-25）。

JO29569試験の安全性の概要を表 2.7.4.2.1-3に示す。JO29569試験から得られた本剤の安全性の主な結果は，以下のとおりであった。

- 有害事象は7例中7例に認められ，2例以上に認められた有害事象は，脱毛症が7例，悪心が4例，便秘，好中球数減少，高血圧及び末梢性感覚ニューロパチーが各3例，倦怠感，疲労，上気道感染，好中球減少症，貧血，食欲減退，脱水及び味覚異常が各2例であった。これらの内，脱毛症，悪心，便秘（3例中1例），好中球数減少，高血圧，末梢性感覚ニューロパチー，倦怠感，疲労，好中球減少症，貧血，食欲減退及び味覚異常は副作用であった。
- 重篤な有害事象は2例に認められ，その内訳は，腎盂腎炎及び発熱性好中球減少症が各1例であった。この内，発熱性好中球減少症は副作用であった。
- Grade 3以上の有害事象は5例に認められ，その内訳は，高血圧及び好中球数減少が各2例，歯肉炎，腎盂腎炎，好中球減少症，発熱性好中球減少症，貧血，下痢及び脱水が各1例であった。これらの内，高血圧，好中球数減少，好中球減少症，発熱性好中球減少症及び貧血はいずれも副作用であった。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は，Pac の投与中止に至った有害事象が1例（末梢性感覚ニューロパチー），Cis の投与中止に至った有害事象が1例（血中クレアチニン増加）認められた。
- 死亡例は認められなかった。
- 本剤に特徴的な有害事象は，高血圧（Grade 3以上）が2例，発熱性好中球減少症（Grade 3以上）が1例認められた。

表 2.7.4.2.1-3　安全性の概要（JO29569試験）

| Adverse Event | Cis+Pac+Bv<br>N = 7<br>No. (%) |
|---|---|
| ALL ADVERSE EVENTS | |
| 全有害事象 | 7 (100.0) |
| 因果関係が否定できない有害事象 | 7 (100.0) |
| 重篤な有害事象 | 2 ( 28.6) |
| 因果関係が否定できない重篤な有害事象 | 1 ( 14.3) |
| Grade3以上の有害事象 | 5 ( 71.4) |
| 因果関係が否定できないGrade3以上の有害事象 | 5 ( 71.4) |
| Grade5の有害事象(転帰死亡) | 0 ( 0.0) |
| 投与中止に至った有害事象 | 1 ( 14.3) |
| DEATHS | |
| すべての死亡 | 0 ( 0.0) |
| 病勢進行以外の死亡 | 0 ( 0.0) |
| ALL SPECIAL INTEREST | |
| 全Grade | 4 ( 57.1) |
| Grade3以上の有害事象 | 2 ( 28.6) |
| 出血(Grade3以上) | 0 ( 0.0) |
| うっ血性心不全／左室収縮機能障害(Grade3以上) | 0 ( 0.0) |
| 発熱性好中球減少症(Grade3以上) | 1 ( 14.3) |
| 瘻孔／膿瘍(消化管以外) | 0 ( 0.0) |
| 消化管穿孔(SMQ) | 0 ( 0.0) |
| 高血圧(Grade3以上) | 2 ( 28.6) |
| 可逆性後白質脳症症候群 | 0 ( 0.0) |
| 蛋白尿(Grade3以上) | 0 ( 0.0) |
| 動脈血栓塞栓症 | 0 ( 0.0) |
| 静脈血栓塞栓症(Grade3以上) | 0 ( 0.0) |
| 創傷治癒遅延による合併症(Grade3以上) | 0 ( 0.0) |

[5.3.5.2-1 表 12.2.1-1を改変]

## 2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

(1) GOG-0240試験

1) 全 Grade の有害事象

有害事象の発現率は，化学療法群98.6%（219/222例），本剤併用群99.1%（216/218例）であり，両群で大きな違いはなかった。

いずれかの投与群で発現率が10%以上の有害事象及び副作用の集計を表 2.7.4.2.1.1-1に示す。発現率が30%以上の有害事象は，化学療法群では疲労74.8%，末梢性感覚ニューロパチー63.1%，脱毛症62.2%，悪心60.8%，便秘49.5%，下痢35.6%，腹痛32.4%，嘔吐32.0%，本剤併用群では疲労79.8%，悪心62.8%，脱毛症62.4%，末梢性感覚ニューロパチー61.5%，便秘48.6%，下痢37.2%，腹痛34.4%，食欲減退34.4%，嘔吐33.9%であった。

本剤併用群で化学療法群より発現率が10%以上高かった有害事象は，差が大きい順に高血圧（化学療法群，本剤併用群：6.3%，28.9%），鼻出血（1.8%，17.0%），体重減少（6.8%，20.6%）であった。

副作用の発現率は，化学療法群97.3%（216/222例），本剤併用群98.2%（214/218例）であり，両群で大きな違いはなかった。

発現率が30%以上の副作用は，化学療法群では疲労73.0%，末梢性感覚ニューロパチー62.6%，脱毛症62.2%，悪心59.0%，便秘45.5%，下痢34.2%，嘔吐30.6%であり，本剤併用群では疲労79.4%，脱毛症61.9%，悪心61.9%，末梢性感覚ニューロパチー60.1%，便秘45.9%，下痢36.7%，嘔吐33.5%，食欲減退33.5%であった。

## 表 2.7.4.2.1.1-1　いずれかの投与群で発現率10%以上の有害事象及び副作用（GOG-0240試験）

aerel10_S002 Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation and Bevacizumab Treatment
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAFETY POPULATION - BEV VS NON BEV

| | 因果関係を問わない | | 因果関係が否定できない | |
|---|---|---|---|---|
| | Chemo alone N=222 | Chemo+Bv N=218 | Chemo alone N=222 | Chemo+Bv N=218 |
| Total Number of patients with AE | 219 ( 98.6%) | 216 ( 99.1%) | 216 ( 97.3%) | 214 ( 98.2%) |
| 疲労 | 166 ( 74.8%) | 174 ( 79.8%) | 162 ( 73.0%) | 173 ( 79.4%) |
| 脱毛症 | 138 ( 62.2%) | 136 ( 62.4%) | 138 ( 62.2%) | 135 ( 61.9%) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 140 ( 63.1%) | 134 ( 61.5%) | 139 ( 62.6%) | 131 ( 60.1%) |
| 悪心 | 135 ( 60.8%) | 137 ( 62.8%) | 131 ( 59.0%) | 135 ( 61.9%) |
| 便秘 | 110 ( 49.5%) | 106 ( 48.6%) | 101 ( 45.5%) | 100 ( 45.9%) |
| 下痢 | 79 ( 35.6%) | 81 ( 37.2%) | 76 ( 34.2%) | 80 ( 36.7%) |
| 腹痛 | 72 ( 32.4%) | 75 ( 34.4%) | 48 ( 21.6%) | 60 ( 27.5%) |
| 嘔吐 | 71 ( 32.0%) | 74 ( 33.9%) | 68 ( 30.6%) | 73 ( 33.5%) |
| 食欲減退 | 57 ( 25.7%) | 75 ( 34.4%) | 55 ( 24.8%) | 73 ( 33.5%) |
| 呼吸困難 | 53 ( 23.9%) | 50 ( 22.9%) | 46 ( 20.7%) | 43 ( 19.7%) |
| 高血糖 | 43 ( 19.4%) | 56 ( 25.7%) | 36 ( 16.2%) | 44 ( 20.2%) |
| 背部痛 | 42 ( 18.9%) | 46 ( 21.1%) | 29 ( 13.1%) | 34 ( 15.6%) |
| 関節痛 | 39 ( 17.6%) | 48 ( 22.0%) | 36 ( 16.2%) | 45 ( 20.6%) |
| 低マグネシウム血症 | 34 ( 15.3%) | 53 ( 24.3%) | 33 ( 14.9%) | 51 ( 23.4%) |
| 筋肉痛 | 43 ( 19.4%) | 41 ( 18.8%) | 42 ( 18.9%) | 39 ( 17.9%) |
| 末梢性浮腫 | 49 ( 22.1%) | 33 ( 15.1%) | 35 ( 15.8%) | 25 ( 11.5%) |
| 四肢痛 | 44 ( 19.8%) | 36 ( 16.5%) | 36 ( 16.2%) | 27 ( 12.4%) |
| 尿路感染 | 32 ( 14.4%) | 48 ( 22.0%) | 26 ( 11.7%) | 44 ( 20.2%) |
| 高血圧 | 14 ( 6.3%) | 63 ( 28.9%) | 12 ( 5.4%) | 63 ( 28.9%) |
| 頭痛 | 29 ( 13.1%) | 47 ( 21.6%) | 26 ( 11.7%) | 47 ( 21.6%) |
| 不眠症 | 33 ( 14.9%) | 43 ( 19.7%) | 29 ( 13.1%) | 36 ( 16.5%) |
| 咳嗽 | 42 ( 18.9%) | 33 ( 15.1%) | 32 ( 14.4%) | 28 ( 12.8%) |
| 低カリウム血症 | 30 ( 13.5%) | 38 ( 17.4%) | 29 ( 13.1%) | 37 ( 17.0%) |
| うつ病 | 34 ( 15.3%) | 29 ( 13.3%) | 24 ( 10.8%) | 24 ( 11.0%) |
| 低ナトリウム血症 | 22 ( 9.9%) | 41 ( 18.8%) | 18 ( 8.1%) | 38 ( 17.4%) |
| 発熱 | 29 ( 13.1%) | 34 ( 15.6%) | 25 ( 11.3%) | 31 ( 14.2%) |
| 体重減少 | 15 ( 6.8%) | 45 ( 20.6%) | 14 ( 6.3%) | 38 ( 17.4%) |
| 剥脱性発疹 | 29 ( 13.1%) | 31 ( 14.2%) | 26 ( 11.7%) | 31 ( 14.2%) |
| 筋力低下 | 27 ( 12.2%) | 32 ( 14.7%) | 24 ( 10.8%) | 31 ( 14.2%) |
| 低アルブミン血症 | 24 ( 10.8%) | 35 ( 16.1%) | 21 ( 9.5%) | 27 ( 12.4%) |
| 不安 | 23 ( 10.4%) | 36 ( 16.5%) | 20 ( 9.0%) | 30 ( 13.8%) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 26 ( 11.7%) | 31 ( 14.2%) | 23 ( 10.4%) | 28 ( 12.8%) |
| 血中クレアチニン増加 | 22 ( 9.9%) | 35 ( 16.1%) | 19 ( 8.6%) | 33 ( 15.1%) |
| 口内炎 | 22 ( 9.9%) | 33 ( 15.1%) | 22 ( 9.9%) | 32 ( 14.7%) |
| 低カルシウム血症 | 23 ( 10.4%) | 31 ( 14.2%) | 19 ( 8.6%) | 25 ( 11.5%) |
| 膣出血 | 27 ( 12.2%) | 25 ( 11.5%) | 24 ( 10.8%) | 19 ( 8.7%) |
| ほてり | 25 ( 11.3%) | 24 ( 11.0%) | 19 ( 8.6%) | 18 ( 8.3%) |
| 過敏症 | 25 ( 11.3%) | 24 ( 11.0%) | 25 ( 11.3%) | 24 ( 11.0%) |
| 疼痛 | 23 ( 10.4%) | 26 ( 11.9%) | 14 ( 6.3%) | 23 ( 10.6%) |
| 骨盤痛 | 18 ( 8.1%) | 30 ( 13.8%) | 13 ( 5.9%) | 23 ( 10.6%) |
| 浮動性めまい | 23 ( 10.4%) | 21 ( 9.6%) | 22 ( 9.9%) | 20 ( 9.2%) |
| 骨痛 | 21 ( 9.5%) | 22 ( 10.1%) | 18 ( 8.1%) | 18 ( 8.3%) |
| 味覚異常 | 19 ( 8.6%) | 24 ( 11.0%) | 19 ( 8.6%) | 24 ( 11.0%) |
| 好中球減少症 | 14 ( 6.3%) | 28 ( 12.8%) | 14 ( 6.3%) | 27 ( 12.4%) |
| 鼻出血 | 4 ( 1.8%) | 37 ( 17.0%) | 3 ( 1.4%) | 35 ( 16.1%) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 15 ( 6.8%) | 23 ( 10.6%) | 13 ( 5.9%) | 22 ( 10.1%) |
| リンパ球減少症 | 12 ( 5.4%) | 25 ( 11.5%) | 11 ( 5.0%) | 23 ( 10.6%) |
| 消化不良 | 14 ( 6.3%) | 22 ( 10.1%) | 14 ( 6.3%) | 20 ( 9.2%) |
| 蛋白尿 | 7 ( 3.2%) | 22 ( 10.1%) | 6 ( 2.7%) | 22 ( 10.1%) |

Investigator text for Adverse Event encoded using MedDRA version 16.0
因果関係の判定基準：試験治療との因果関係は，「Unrelated」，「Unlikely」，「Possibly」，「Probably」，「Definitely」の5段階で評価し，「Unrelated」，「Unlikely」以外の有害事象を，因果関係が否定できない有害事象（副作用）とした。

Program : $PROD/cdt3682a/j01230a/aerel10.sas / Output : $PROD/cdt3682a/j01230a/reports/aerel10_S002.out
26JAN2015 2:58　　Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 表 2-9を再掲]

2) Grade 3以上の有害事象

いずれかの投与群で発現率が10%以上の有害事象を全 Grade 及び Grade 3以上で集計した結果を表 2.7.4.2.1.1-2に示し，いずれかの投与群で2%以上発現した Grade 3以上の有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.1-3に示す。

Grade 3以上の有害事象の発現率は，化学療法群57.2%（127/222例），本剤併用群75.7%

（165/218例）であり，Grade 3以上の副作用の発現率は，化学療法群39.2%（87/222例），本剤併用群65.1%（142/218例）であった。Grade 3以上の有害事象及び副作用の発現率は，いずれも本剤併用群で高かった。

Grade 3以上の発現率が5%以上の有害事象は，化学療法群では，疲労9.9%，腹痛9.9%，悪心6.8%，尿路感染6.3%，発熱性好中球減少症5.9%，末梢性感覚ニューロパチー5.0%であり，本剤併用群では疲労14.2%，腹痛11.9%，高血圧11.5%，尿路感染8.3%，血栓症8.3%，好中球減少症7.8%，低カリウム血症7.3%，末梢性感覚ニューロパチー6.4%，感染6.4%，リンパ球減少症6.0%，発熱性好中球減少症5.5%，背部痛5.5%，下痢5.5%，骨盤痛5.5%，悪心5.0%であった。

本剤併用群で化学療法群より発現率が2%以上高かった Grade 3以上の有害事象は，差が大きい順に高血圧（化学療法群，本剤併用群：0.5%，11.5%），血栓症（2.7%，8.3%），感染（1.8%，6.4%），疲労（9.9%，14.2%），骨盤痛（1.4%，5.5%），痔瘻（0.0%，3.7%），好中球減少症（4.1%，7.8%），脱水（0.5%，4.1%），下痢（2.7%，5.5%），肛門周囲痛（0.0%，2.8%），低カリウム血症（4.5%，7.3%），リンパ球減少症（3.2%，6.0%），蜂巣炎（0.5%，3.2%），低ナトリウム血症（1.4%，3.7%），背部痛（3.2%，5.5%），尿路感染（6.3%，8.3%），腹痛（9.9%，11.9%）であった（5.3.5.1-1 aedfg2_10_S002）。

## 表 2.7.4.2.1.1-2　いずれかの投与群で発現率が10%以上の有害事象（全 Grade, Grade 3以上別）（GOG-0240試験）

aegrd10_S002 Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Grade and Bevacizumab Treatment
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAFETY POPULATION - BEV VS NON BEV

| | Chemo alone N=222 | | Chemo+Bv N=218 | |
|---|---|---|---|---|
| | 全Grade | Grade3以上 | 全Grade | Grade3以上 |
| Total Number of patients with AE | 219 ( 98.6%) | 127 ( 57.2%) | 216 ( 99.1%) | 165 ( 75.7%) |
| 疲労 | 166 ( 74.8%) | 22 ( 9.9%) | 174 ( 79.8%) | 31 ( 14.2%) |
| 脱毛症 | 138 ( 62.2%) | - | 136 ( 62.4%) | - |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 140 ( 63.1%) | 11 ( 5.0%) | 134 ( 61.5%) | 14 ( 6.4%) |
| 悪心 | 135 ( 60.8%) | 15 ( 6.8%) | 137 ( 62.8%) | 11 ( 5.0%) |
| 便秘 | 110 ( 49.5%) | 4 ( 1.8%) | 106 ( 48.6%) | 6 ( 2.8%) |
| 下痢 | 79 ( 35.6%) | 6 ( 2.7%) | 81 ( 37.2%) | 12 ( 5.5%) |
| 腹痛 | 72 ( 32.4%) | 22 ( 9.9%) | 75 ( 34.4%) | 26 ( 11.9%) |
| 嘔吐 | 71 ( 32.0%) | 9 ( 4.1%) | 74 ( 33.9%) | 10 ( 4.6%) |
| 食欲減退 | 57 ( 25.7%) | 4 ( 1.8%) | 75 ( 34.4%) | 6 ( 2.8%) |
| 呼吸困難 | 53 ( 23.9%) | 3 ( 1.4%) | 50 ( 22.9%) | 7 ( 3.2%) |
| 高血糖 | 43 ( 19.4%) | 5 ( 2.3%) | 56 ( 25.7%) | 9 ( 4.1%) |
| 背部痛 | 42 ( 18.9%) | 7 ( 3.2%) | 46 ( 21.1%) | 12 ( 5.5%) |
| 関節痛 | 39 ( 17.6%) | 2 ( 0.9%) | 48 ( 22.0%) | 3 ( 1.4%) |
| 低マグネシウム血症 | 34 ( 15.3%) | 2 ( 0.9%) | 53 ( 24.3%) | 2 ( 0.9%) |
| 筋肉痛 | 43 ( 19.4%) | 2 ( 0.9%) | 41 ( 18.8%) | 3 ( 1.4%) |
| 末梢性浮腫 | 49 ( 22.1%) | 4 ( 1.8%) | 33 ( 15.1%) | 2 ( 0.9%) |
| 四肢痛 | 44 ( 19.8%) | 7 ( 3.2%) | 36 ( 16.5%) | 10 ( 4.6%) |
| 尿路感染 | 32 ( 14.4%) | 14 ( 6.3%) | 48 ( 22.0%) | 18 ( 8.3%) |
| 高血圧 | 14 ( 6.3%) | 1 ( 0.5%) | 63 ( 28.9%) | 25 ( 11.5%) |
| 頭痛 | 29 ( 13.1%) | 2 ( 0.9%) | 47 ( 21.6%) | 3 ( 1.4%) |
| 不眠症 | 33 ( 14.9%) | 1 ( 0.5%) | 43 ( 19.7%) | - |
| 咳嗽 | 42 ( 18.9%) | - | 33 ( 15.1%) | - |
| 低カリウム血症 | 30 ( 13.5%) | 10 ( 4.5%) | 38 ( 17.4%) | 16 ( 7.3%) |
| うつ病 | 34 ( 15.3%) | 2 ( 0.9%) | 29 ( 13.3%) | 1 ( 0.5%) |
| 低ナトリウム血症 | 22 ( 9.9%) | 3 ( 1.4%) | 41 ( 18.8%) | 8 ( 3.7%) |
| 発熱 | 29 ( 13.1%) | 2 ( 0.9%) | 34 ( 15.6%) | 1 ( 0.5%) |
| 体重減少 | 15 ( 6.8%) | - | 45 ( 20.6%) | 3 ( 1.4%) |
| 剥脱性発疹 | 29 ( 13.1%) | - | 31 ( 14.2%) | - |
| 筋力低下 | 27 ( 12.2%) | - | 32 ( 14.7%) | 2 ( 0.9%) |
| 低アルブミン血症 | 24 ( 10.8%) | 2 ( 0.9%) | 35 ( 16.1%) | 3 ( 1.4%) |
| 不安 | 23 ( 10.4%) | 1 ( 0.5%) | 36 ( 16.5%) | - |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 26 ( 11.7%) | 1 ( 0.5%) | 31 ( 14.2%) | - |
| 血中クレアチニン増加 | 22 ( 9.9%) | 5 ( 2.3%) | 35 ( 16.1%) | 3 ( 1.4%) |
| 口内炎 | 22 ( 9.9%) | - | 33 ( 15.1%) | 1 ( 0.5%) |
| 低カルシウム血症 | 23 ( 10.4%) | 2 ( 0.9%) | 31 ( 14.2%) | 1 ( 0.5%) |
| 膣出血 | 27 ( 12.2%) | 1 ( 0.5%) | 25 ( 11.5%) | 5 ( 2.3%) |
| ほてり | 25 ( 11.3%) | 2 ( 0.9%) | 24 ( 11.0%) | - |
| 過敏症 | 25 ( 11.3%) | 6 ( 2.7%) | 24 ( 11.0%) | 5 ( 2.3%) |
| 疼痛 | 23 ( 10.4%) | 4 ( 1.8%) | 26 ( 11.9%) | 2 ( 0.9%) |
| 骨盤痛 | 18 ( 8.1%) | 3 ( 1.4%) | 30 ( 13.8%) | 12 ( 5.5%) |
| 浮動性めまい | 23 ( 10.4%) | 1 ( 0.5%) | 21 ( 9.6%) | 2 ( 0.9%) |
| 骨痛 | 21 ( 9.5%) | 1 ( 0.5%) | 22 ( 10.1%) | 3 ( 1.4%) |
| 味覚異常 | 19 ( 8.6%) | - | 24 ( 11.0%) | - |
| 好中球減少症 | 14 ( 6.3%) | 9 ( 4.1%) | 28 ( 12.8%) | 17 ( 7.8%) |
| 鼻出血 | 4 ( 1.8%) | 1 ( 0.5%) | 37 ( 17.0%) | - |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 15 ( 6.8%) | 1 ( 0.5%) | 23 ( 10.6%) | 2 ( 0.9%) |
| リンパ球減少症 | 12 ( 5.4%) | 7 ( 3.2%) | 25 ( 11.5%) | 13 ( 6.0%) |
| 消化不良 | 14 ( 6.3%) | - | 22 ( 10.1%) | 2 ( 0.9%) |
| 蛋白尿 | 7 ( 3.2%) | - | 22 ( 10.1%) | 4 ( 1.8%) |

Investigator text for Adverse Event encoded using MedDRA version 16.0
重症度判定：NCI-CTCAE ver.3.0

Program : $PROD/cdt3682a/j01230a/aegrd10.sas / Output : $PROD/cdt3682a/j01230a/reports/aegrd10_S002.out
26JAN2015 3:00　　Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 表 2-14を再掲]

## 表 2.7.4.2.1.1-3　いずれかの投与群で2%以上発現したGrade 3以上の有害事象及び副作用（GOG-0240試験）

aerel2g3_S002 Grade 3,4,5 Adverse Events with an Incidence Rate at Least 2% by Relation and Bevacizumab Treatment
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAFETY POPULATION - BEV VS NON BEV

| | 因果関係を問わない | | 因果関係が否定できない | |
|---|---|---|---|---|
| | Chemo alone N=222 | Chemo+Bv N=218 | Chemo alone N=222 | Chemo+Bv N=218 |
| Total Number of patients with AE | 127 ( 57.2%) | 165 ( 75.7%) | 87 ( 39.2%) | 142 ( 65.1%) |
| 疲労 | 22 ( 9.9%) | 31 ( 14.2%) | 18 ( 8.1%) | 31 ( 14.2%) |
| 腹痛 | 22 ( 9.9%) | 26 ( 11.9%) | 9 ( 4.1%) | 11 ( 5.0%) |
| 尿路感染 | 14 ( 6.3%) | 18 ( 8.3%) | 9 ( 4.1%) | 14 ( 6.4%) |
| 悪心 | 15 ( 6.8%) | 11 ( 5.0%) | 14 ( 6.3%) | 10 ( 4.6%) |
| 好中球減少症 | 9 ( 4.1%) | 17 ( 7.8%) | 9 ( 4.1%) | 16 ( 7.3%) |
| 高血圧 | 1 ( 0.5%) | 25 ( 11.5%) | 1 ( 0.5%) | 24 ( 11.0%) |
| 低カリウム血症 | 10 ( 4.5%) | 16 ( 7.3%) | 7 ( 3.2%) | 13 ( 6.0%) |
| 発熱性好中球減少症 | 13 ( 5.9%) | 12 ( 5.5%) | 12 ( 5.4%) | 12 ( 5.5%) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 11 ( 5.0%) | 14 ( 6.4%) | 10 ( 4.5%) | 14 ( 6.4%) |
| 血栓症 | 6 ( 2.7%) | 18 ( 8.3%) | 2 ( 0.9%) | 15 ( 6.9%) |
| リンパ球減少症 | 7 ( 3.2%) | 13 ( 6.0%) | 6 ( 2.7%) | 12 ( 5.5%) |
| 背部痛 | 7 ( 3.2%) | 12 ( 5.5%) | 3 ( 1.4%) | 2 ( 0.9%) |
| 嘔吐 | 9 ( 4.1%) | 10 ( 4.6%) | 9 ( 4.1%) | 9 ( 4.1%) |
| 下痢 | 6 ( 2.7%) | 12 ( 5.5%) | 4 ( 1.8%) | 10 ( 4.6%) |
| 感染 | 4 ( 1.8%) | 14 ( 6.4%) | 2 ( 0.9%) | 9 ( 4.1%) |
| 四肢痛 | 7 ( 3.2%) | 10 ( 4.6%) | 3 ( 1.4%) | 4 ( 1.8%) |
| 骨盤痛 | 3 ( 1.4%) | 12 ( 5.5%) | 1 ( 0.5%) | 3 ( 1.4%) |
| 高血糖 | 5 ( 2.3%) | 9 ( 4.1%) | 1 ( 0.5%) | 2 ( 0.9%) |
| 尿管閉塞 | 6 ( 2.7%) | 6 ( 2.8%) | - | - |
| 過敏症 | 6 ( 2.7%) | 5 ( 2.3%) | 6 ( 2.7%) | 5 ( 2.3%) |
| 塞栓症 | 6 ( 2.7%) | 5 ( 2.3%) | 2 ( 0.9%) | 3 ( 1.4%) |
| 失神 | 5 ( 2.3%) | 6 ( 2.8%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 低ナトリウム血症 | 3 ( 1.4%) | 8 ( 3.7%) | 3 ( 1.4%) | 4 ( 1.8%) |
| 呼吸困難 | 3 ( 1.4%) | 7 ( 3.2%) | - | 3 ( 1.4%) |
| 食欲減退 | 4 ( 1.8%) | 6 ( 2.8%) | 3 ( 1.4%) | 6 ( 2.8%) |
| 脱水 | 1 ( 0.5%) | 9 ( 4.1%) | 1 ( 0.5%) | 7 ( 3.2%) |
| 便秘 | 4 ( 1.8%) | 6 ( 2.8%) | 2 ( 0.9%) | 5 ( 2.3%) |
| 血中クレアチニン増加 | 5 ( 2.3%) | 3 ( 1.4%) | 4 ( 1.8%) | 2 ( 0.9%) |
| 痔瘻 | - | 8 ( 3.7%) | - | 5 ( 2.3%) |
| 尿路出血 | 3 ( 1.4%) | 5 ( 2.3%) | - | 2 ( 0.9%) |
| 蜂巣炎 | 1 ( 0.5%) | 7 ( 3.2%) | 1 ( 0.5%) | 7 ( 3.2%) |
| 膣瘻 | 3 ( 1.4%) | 5 ( 2.3%) | 1 ( 0.5%) | 5 ( 2.3%) |
| 肛門周囲痛 | - | 6 ( 2.8%) | - | 2 ( 0.9%) |
| 膣出血 | 1 ( 0.5%) | 5 ( 2.3%) | 1 ( 0.5%) | 3 ( 1.4%) |

Investigator text for Adverse Event encoded using MedDRA version 16.0
因果関係の判定基準：試験治療との因果関係は，「Unrelated」，「Unlikely」，「Possibly」，「Probably」，「Definitely」の5段階で評価し，「Unrelated」，「Unlikely」以外の有害事象を，因果関係が否定できない有害事象（副作用）とした。
重症度判定：NCI-CTCAE ver.3.0

Program : $PROD/cdt3682a/j01230a/aerel2g3.sas / Output : $PROD/cdt3682a/j01230a/reports/aerel2g3_S002.out
26JAN2015 2:59　Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 表 2-10を再掲]

(2) JO29569試験

有害事象の要約を表 2.7.4.7-14に，副作用の要約を表 2.7.4.7-15に示した。

有害事象は7例中7例に69件認められ，この内7例46件は副作用であった。2例以上に認められた有害事象は，脱毛症が7例，悪心が4例，便秘，好中球数減少，高血圧及び末梢性感覚ニューロパチーが各3例，倦怠感，疲労，上気道感染，好中球減少症，貧血，食欲減退，脱水及び味覚異常が各2例であった。これらの内，脱毛症，悪心，便秘（3例中1例），好中球数減少，高血圧，末梢性感覚ニューロパチー，倦怠感，疲労，好中球減少症，貧血，食欲減退及び味覚異常は副作用であった。

Grade 3以上の有害事象は5例に11件認められ，その内訳は，高血圧及び好中球数減少が各2例，歯肉炎，腎盂腎炎，好中球減少症，発熱性好中球減少症，貧血，下痢及び脱水が各1例であった。これらの内，高血圧，好中球数減少，好中球減少症，発熱性好中球減少症及び貧血はいず

れも副作用であった。

なお，発現率が10%以上の有害事象及び副作用の集計を表 2.7.4.7-6に，発現率が10%以上の有害事象を全 Grade 及び Grade 3以上で集計した結果を表 2.7.4.7-7に示した。また，Grade 3以上の有害事象の要約を表 2.7.4.7-8に，Grade 3以上の副作用の要約を表 2.7.4.7-9に示した。

### 2.7.4.2.1.2　死亡

(1) GOG-0240試験

試験期間中に死亡した患者の死亡理由の内訳を表 2.7.4.2.1.2-1に，死亡した患者の死亡理由の一覧を5.3.5.1-1 dd01_i001に示した。

OS 主解析時までに死亡した患者数は，化学療法群145/222例（65.3%），本剤併用群135/218例（61.9%）であった。両群とも病勢進行による死亡が最も多かった［化学療法群130例（58.6%），本剤併用群119例（54.6%）］。

表 2.7.4.2.1.2-1　死亡理由の内訳（GOG-0240試験）

| | Chemo alone<br>N = 222<br>No. (%) | Chemo+Bv<br>N = 218<br>No. (%) |
|---|---|---|
| すべての死亡 | 145 ( 65.3) | 135 ( 61.9) |
| その他の理由 | 5 ( 2.3) | 1 ( 0.5) |
| 試験治療 | 1 ( 0.5) | 4 ( 1.8) |
| 病勢進行 | 130 ( 58.6) | 119 ( 54.6) |
| 病勢進行／その他の理由 | 3 ( 1.4) | 4 ( 1.8) |
| 病勢進行／不明 | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.5) |
| 不明 | 5 ( 2.3) | 4 ( 1.8) |
| 不明／その他の理由 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) |
| 不明／病勢進行 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) |

[5.3.5.1-1 Table 49を改変]

死亡に至った有害事象及び副作用を表 2.7.4.2.1.2-2に示す。有害事象（発現日又は報告日が治験薬の最終投与日から30日以内）により死亡した患者は，化学療法群で5/222例（2.3%），本剤併用群で9/218例（4.1%）であった。

発現した有害事象の内訳は，化学療法群では骨盤内感染，死亡，肺障害，発熱性好中球減少症，鼻出血が各1例ずつ，本剤併用群では好中球減少症が2例，回腸穿孔，急性呼吸窮迫症候群，呼吸困難，疾患進行，多臓器不全，大腸穿孔，突然死，肺炎，蜂巣炎が各1例ずつであった。なお，好中球減少症と蜂巣炎及び好中球減少症と肺炎はそれぞれ同一患者に発現した。この内，副作用は化学療法群では骨盤内感染，発熱性好中球減少症，本剤併用群では好中球減少症，回腸穿孔，急性呼吸窮迫症候群，大腸穿孔，肺炎，蜂巣炎であった。

表 2.7.4.2.1.2-2　死亡に至った有害事象及び副作用（GOG-0240試験）

aereld_S002 Adverse Events Leading to Death by Relation and Bevacizumab Treatment
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAFETY POPULATION - BEV VS NON BEV

| | 因果関係を問わない | | 因果関係が否定できない | |
|---|---|---|---|---|
| | Chemo alone N=222 | Chemo+Bv N=218 | Chemo alone N=222 | Chemo+Bv N=218 |
| Total Number of patients with AE | 5 ( 2.3%) | 9 ( 4.1%) | 2 ( 0.9%) | 5 ( 2.3%) |
| 好中球減少症 | - | 2 ( 0.9%) | - | 2 ( 0.9%) |
| 回腸穿孔 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 急性呼吸窮迫症候群 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 呼吸困難 | - | 1 ( 0.5%) | - | - |
| 骨盤内感染 | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) | - |
| 死亡 | 1 ( 0.5%) | - | - | - |
| 疾患進行 | - | 1 ( 0.5%) | - | - |
| 多臓器不全 | - | 1 ( 0.5%) | - | - |
| 大腸穿孔 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 突然死 | - | 1 ( 0.5%) | - | - |
| 肺炎 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 肺障害 | 1 ( 0.5%) | - | - | - |
| 発熱性好中球減少症 | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) | - |
| 鼻出血 | 1 ( 0.5%) | - | - | - |
| 蜂巣炎 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |

Investigator text for Adverse Event encoded using MedDRA version 16.0
因果関係の判定基準：試験治療との因果関係は，「Unrelated」，「Unlikely」，「Possibly」，「Probably」，「Definitely」の5段階で評価し，「Unrelated」，「Unlikely」以外の有害事象を，因果関係が否定できない有害事象（副作用）とした。

Program : $PROD/cdt3682a/j01230a/aereld.sas / Output : $PROD/cdt3682a/j01230a/reports/aereld_S002.out
26JAN2015 2:59　Page 1 of 1

[5.3.5.3-1 表 2-12を再掲]

(2) JO29569試験

試験期間中に死亡した患者は，データカットオフ時点で認められなかった（表 2.7.4.2.1-3）。

## 2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

(1) GOG-0240試験

重篤な有害事象及び重篤な副作用の集計を表 2.7.4.2.1.3-1に示す。

重篤な有害事象の発現率は，化学療法群36.5%（81/222例），本剤併用群50.9%（111/218例）であり，重篤な副作用の発現率は，化学療法群22.5%（50/222例），本剤併用群44.0%（96/218例）であった。重篤な有害事象及び副作用の発現率は，いずれも本剤併用群で高かった。

本剤併用群で化学療法群より発現率が3%以上高かった重篤な有害事象は，差が大きい順に疲労（化学療法群，本剤併用群：0.9%，7.8%），痔瘻（0.0%，4.6%），感染（1.4%，6.0%），血栓症（2.7%，7.3%），腹痛（5.9%，9.6%），悪心（5.0%，8.3%），嘔吐（5.0%，8.3%），便秘（2.3%，5.5%），脱水（0.9%，4.1%）であった。

## 表 2.7.4.2.1.3-1　重篤な有害事象及び重篤な副作用（GOG-0240試験）

aerels_S002 Serious Adverse Events by Relation and Bevacizumab Treatment
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAFETY POPULATION - BEV VS NON BEV

| | 因果関係を問わない | | 因果関係が否定できない | |
|---|---|---|---|---|
| | Chemo alone N=222 | Chemo+Bv N=218 | Chemo alone N=222 | Chemo+Bv N=218 |
| Total Number of patients with AE | 81 ( 36.5%) | 111 ( 50.9%) | 50 ( 22.5%) | 96 ( 44.0%) |
| 腹痛 | 13 ( 5.9%) | 21 ( 9.6%) | 4 ( 1.8%) | 11 ( 5.0%) |
| 尿路感染 | 14 ( 6.3%) | 17 ( 7.8%) | 9 ( 4.1%) | 13 ( 6.0%) |
| 悪心 | 11 ( 5.0%) | 18 ( 8.3%) | 10 ( 4.5%) | 16 ( 7.3%) |
| 嘔吐 | 11 ( 5.0%) | 18 ( 8.3%) | 10 ( 4.5%) | 17 ( 7.8%) |
| 好中球減少症 | 9 ( 4.1%) | 14 ( 6.4%) | 9 ( 4.1%) | 13 ( 6.0%) |
| 血栓症 | 6 ( 2.7%) | 16 ( 7.3%) | 1 ( 0.5%) | 14 ( 6.4%) |
| 下痢 | 7 ( 3.2%) | 13 ( 6.0%) | 6 ( 2.7%) | 13 ( 6.0%) |
| 発熱性好中球減少症 | 11 ( 5.0%) | 9 ( 4.1%) | 11 ( 5.0%) | 9 ( 4.1%) |
| 疲労 | 2 ( 0.9%) | 17 ( 7.8%) | 2 ( 0.9%) | 16 ( 7.3%) |
| 便秘 | 5 ( 2.3%) | 12 ( 5.5%) | 3 ( 1.4%) | 8 ( 3.7%) |
| 感染 | 3 ( 1.4%) | 13 ( 6.0%) | 2 ( 0.9%) | 7 ( 3.2%) |
| 発熱 | 6 ( 2.7%) | 6 ( 2.8%) | 3 ( 1.4%) | 6 ( 2.8%) |
| 塞栓症 | 6 ( 2.7%) | 5 ( 2.3%) | 2 ( 0.9%) | 3 ( 1.4%) |
| 脱水 | 2 ( 0.9%) | 9 ( 4.1%) | 2 ( 0.9%) | 8 ( 3.7%) |
| 呼吸困難 | 4 ( 1.8%) | 6 ( 2.8%) | - | 2 ( 0.9%) |
| 痔瘻 | - | 10 ( 4.6%) | - | 9 ( 4.1%) |
| 低カリウム血症 | 3 ( 1.4%) | 7 ( 3.2%) | 3 ( 1.4%) | 7 ( 3.2%) |
| 尿管閉塞 | 6 ( 2.7%) | 4 ( 1.8%) | - | - |
| 尿路出血 | 3 ( 1.4%) | 6 ( 2.8%) | - | 3 ( 1.4%) |
| 血中クレアチニン増加 | 3 ( 1.4%) | 5 ( 2.3%) | 3 ( 1.4%) | 4 ( 1.8%) |
| 高血圧 | 1 ( 0.5%) | 7 ( 3.2%) | - | 7 ( 3.2%) |
| 骨盤痛 | 1 ( 0.5%) | 7 ( 3.2%) | - | 2 ( 0.9%) |
| 蜂巣炎 | 2 ( 0.9%) | 6 ( 2.8%) | 2 ( 0.9%) | 6 ( 2.8%) |
| 結腸閉塞 | 2 ( 0.9%) | 5 ( 2.3%) | 1 ( 0.5%) | 2 ( 0.9%) |
| 四肢痛 | 3 ( 1.4%) | 4 ( 1.8%) | 1 ( 0.5%) | 1 ( 0.5%) |
| 食欲減退 | 2 ( 0.9%) | 5 ( 2.3%) | 2 ( 0.9%) | 5 ( 2.3%) |
| 背部痛 | 3 ( 1.4%) | 4 ( 1.8%) | - | - |
| 膀胱炎 | 2 ( 0.9%) | 5 ( 2.3%) | 1 ( 0.5%) | 5 ( 2.3%) |
| 膣出血 | 1 ( 0.5%) | 6 ( 2.8%) | 1 ( 0.5%) | 4 ( 1.8%) |
| 小腸閉塞 | 4 ( 1.8%) | 2 ( 0.9%) | - | - |
| 腎不全 | 4 ( 1.8%) | 2 ( 0.9%) | 3 ( 1.4%) | - |
| 直腸出血 | 2 ( 0.9%) | 4 ( 1.8%) | 1 ( 0.5%) | 3 ( 1.4%) |
| 肛門周囲痛 | 1 ( 0.5%) | 5 ( 2.3%) | - | 2 ( 0.9%) |
| 膣瘻 | 2 ( 0.9%) | 4 ( 1.8%) | - | 4 ( 1.8%) |
| 直腸炎 | 1 ( 0.5%) | 4 ( 1.8%) | 1 ( 0.5%) | 3 ( 1.4%) |
| 低アルブミン血症 | 2 ( 0.9%) | 3 ( 1.4%) | - | 2 ( 0.9%) |
| 低血圧 | 2 ( 0.9%) | 3 ( 1.4%) | 1 ( 0.5%) | 2 ( 0.9%) |
| 肺炎 | 1 ( 0.5%) | 4 ( 1.8%) | 1 ( 0.5%) | 3 ( 1.4%) |
| リンパ球減少症 | 1 ( 0.5%) | 3 ( 1.4%) | 1 ( 0.5%) | 3 ( 1.4%) |
| 失神 | - | 4 ( 1.8%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 腎障害 | 2 ( 0.9%) | 2 ( 0.9%) | 2 ( 0.9%) | 1 ( 0.5%) |
| 低ナトリウム血症 | 1 ( 0.5%) | 3 ( 1.4%) | 1 ( 0.5%) | 2 ( 0.9%) |
| 低酸素症 | 3 ( 1.4%) | 1 ( 0.5%) | - | - |
| 浮動性めまい | 1 ( 0.5%) | 3 ( 1.4%) | 1 ( 0.5%) | 3 ( 1.4%) |
| 末梢性浮腫 | 2 ( 0.9%) | 2 ( 0.9%) | 1 ( 0.5%) | 2 ( 0.9%) |
| 胸痛 | 1 ( 0.5%) | 2 ( 0.9%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 骨盤内感染 | 2 ( 0.9%) | 1 ( 0.5%) | 2 ( 0.9%) | 1 ( 0.5%) |
| 上室性頻脈 | 3 ( 1.4%) | - | 1 ( 0.5%) | - |
| 低カルシウム血症 | 1 ( 0.5%) | 2 ( 0.9%) | 1 ( 0.5%) | - |
| 肺障害 | 3 ( 1.4%) | - | - | - |
| 疼痛 | 3 ( 1.4%) | - | - | - |
| 膀胱出血 | - | 3 ( 1.4%) | - | 3 ( 1.4%) |
| ほてり | - | 2 ( 0.9%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 胃炎 | 1 ( 0.5%) | 1 ( 0.5%) | 1 ( 0.5%) | 1 ( 0.5%) |
| 医療機器関連感染 | 1 ( 0.5%) | 1 ( 0.5%) | 1 ( 0.5%) | - |

Investigator text for Adverse Event encoded using MedDRA version 16.0
因果関係の判定基準：試験治療との因果関係は，「Unrelated」，「Unlikely」，「Possibly」，「Probably」，「Definitely」の5段階で評価し，「Unrelated」，「Unlikely」以外の有害事象を，因果関係が否定できない有害事象（副作用）とした。

aerels_SOO2 Serious Adverse Events by Relation and Bevacizumab Treatment
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAFETY POPULATION - BEV VS NON BEV

| | 因果関係を問わない | | 因果関係が否定できない | |
|---|---|---|---|---|
| | Chemo alone N=222 | Chemo+Bv N=218 | Chemo alone N=222 | Chemo+Bv N=218 |
| 過敏症 | 1 ( 0.5%) | 1 ( 0.5%) | 1 ( 0.5%) | 1 ( 0.5%) |
| 回腸瘻 | - | 2 ( 0.9%) | - | 2 ( 0.9%) |
| 外陰腟痛 | - | 2 ( 0.9%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 活性化部分トロンボプラスチン時間延長 | 1 ( 0.5%) | 1 ( 0.5%) | - | - |
| 感染性小腸結腸炎 | - | 2 ( 0.9%) | - | 2 ( 0.9%) |
| 血液障害 | 2 ( 0.9%) | - | 1 ( 0.5%) | - |
| 高ビリルビン血症 | - | 2 ( 0.9%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 国際標準比増加 | 1 ( 0.5%) | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 骨痛 | - | 2 ( 0.9%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 錯乱状態 | - | 2 ( 0.9%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 腫瘍疼痛 | 1 ( 0.5%) | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 女性生殖器瘻 | 1 ( 0.5%) | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 神経系障害 | 2 ( 0.9%) | - | - | - |
| 腎感染 | - | 2 ( 0.9%) | - | 2 ( 0.9%) |
| 直腸穿孔 | - | 2 ( 0.9%) | - | 2 ( 0.9%) |
| 低マグネシウム血症 | 1 ( 0.5%) | 1 ( 0.5%) | 1 ( 0.5%) | 1 ( 0.5%) |
| 頭痛 | 2 ( 0.9%) | - | 1 ( 0.5%) | - |
| 洞性頻脈 | 1 ( 0.5%) | 1 ( 0.5%) | - | - |
| 尿管出血 | 1 ( 0.5%) | 1 ( 0.5%) | - | - |
| 尿閉 | 1 ( 0.5%) | 1 ( 0.5%) | - | - |
| 肺臓炎 | 1 ( 0.5%) | 1 ( 0.5%) | 1 ( 0.5%) | - |
| 皮膚障害 | 1 ( 0.5%) | 1 ( 0.5%) | 1 ( 0.5%) | 1 ( 0.5%) |
| 腹部感染 | - | 2 ( 0.9%) | - | 2 ( 0.9%) |
| 末梢神経感染 | 2 ( 0.9%) | - | 2 ( 0.9%) | - |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 1 ( 0.5%) | 1 ( 0.5%) | 1 ( 0.5%) | 1 ( 0.5%) |
| 痙攣 | 1 ( 0.5%) | 1 ( 0.5%) | 1 ( 0.5%) | 1 ( 0.5%) |
| うつ病 | 1 ( 0.5%) | - | - | - |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | - | 1 ( 0.5%) | - | - |
| アミラーゼ増加 | 1 ( 0.5%) | - | - | - |
| イレウス | 1 ( 0.5%) | - | - | - |
| リパーゼ増加 | 1 ( 0.5%) | - | - | - |
| リンパ系障害 | 1 ( 0.5%) | - | - | - |
| 悪寒 | - | 1 ( 0.5%) | - | - |
| 胃腸吻合部漏出 | 1 ( 0.5%) | - | - | - |
| 会陰痛 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 会話障害 | - | 1 ( 0.5%) | - | - |
| 回腸穿孔 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 感染性関節炎 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 肝胆道系疾患 | - | 1 ( 0.5%) | - | - |
| 気胸 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 急性呼吸窮迫症候群 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 急性心筋梗塞 | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) | - |
| 狭心症 | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) | - |
| 胸水 | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) | - |
| 胸膜痛 | - | 1 ( 0.5%) | - | - |
| 筋肉痛 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 筋力低下 | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) | - |
| 頚部痛 | - | 1 ( 0.5%) | - | - |
| 結腸瘻 | - | 1 ( 0.5%) | - | - |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | - | 1 ( 0.5%) | - | - |
| 口内炎 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 喉頭出血 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 高マグネシウム血症 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 挫傷 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 死亡 | 1 ( 0.5%) | - | - | - |
| 歯の障害 | 1 ( 0.5%) | - | - | - |
| 歯肉感染 | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) | - |

Investigator text for Adverse Event encoded using MedDRA version 16.0
因果関係の判定基準：試験治療との因果関係は，「Unrelated」，「Unlikely」，「Possibly」，「Probably」，「Definitely」の5段階で評価し，「Unrelated」，「Unlikely」以外の有害事象を，因果関係が否定できない有害事象（副作用）とした。

aerels_S002 Serious Adverse Events by Relation and Bevacizumab Treatment
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAFETY POPULATION - BEV VS NON BEV

| | 因果関係を問わない | | 因果関係が否定できない | |
|---|---|---|---|---|
| | Chemo alone N=222 | Chemo+Bv N=218 | Chemo alone N=222 | Chemo+Bv N=218 |
| 痔核 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 失神寸前の状態 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 疾患進行 | - | 1 ( 0.5%) | - | - |
| 小腸穿孔 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 上部消化管出血 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 食道炎 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 食道出血 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 心筋虚血 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 腎臓痛 | 1 ( 0.5%) | - | - | - |
| 錐体外路障害 | - | 1 ( 0.5%) | - | - |
| 精神状態変化 | - | 1 ( 0.5%) | - | - |
| 創合併症 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 多臓器不全 | - | 1 ( 0.5%) | - | - |
| 代謝障害 | - | 1 ( 0.5%) | - | - |
| 大腸炎 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 大腸穿孔 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 脱毛症 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 胆嚢炎 | - | 1 ( 0.5%) | - | - |
| 胆嚢閉塞 | 1 ( 0.5%) | - | - | - |
| 着色尿 | 1 ( 0.5%) | - | - | - |
| 直腸潰瘍 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 低リン酸血症 | - | 1 ( 0.5%) | - | - |
| 突然死 | - | 1 ( 0.5%) | - | - |
| 尿管炎 | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) | - |
| 尿管狭窄 | 1 ( 0.5%) | - | - | - |
| 尿道痛 | - | 1 ( 0.5%) | - | - |
| 脳症 | - | 1 ( 0.5%) | - | - |
| 肺出血 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 剥脱性発疹 | 1 ( 0.5%) | - | - | - |
| 白質脳症 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 皮膚潰瘍 | - | 1 ( 0.5%) | - | - |
| 皮膚疼痛 | 1 ( 0.5%) | - | - | - |
| 鼻出血 | 1 ( 0.5%) | - | - | - |
| 鼻粘膜障害 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 不全片麻痺 | 1 ( 0.5%) | - | - | - |
| 不眠症 | - | 1 ( 0.5%) | - | - |
| 副腎機能不全 | 1 ( 0.5%) | - | - | - |
| 腹部膨満 | - | 1 ( 0.5%) | - | - |
| 腹膜炎 | - | 1 ( 0.5%) | - | - |
| 末梢性運動ニューロパチー | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 無気肺 | - | 1 ( 0.5%) | - | - |
| 嚥下障害 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 膀胱痙縮 | - | 1 ( 0.5%) | - | - |
| 膀胱瘻 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 腟分泌物 | - | 1 ( 0.5%) | - | - |
| 膵炎 | - | 1 ( 0.5%) | - | - |

Investigator text for Adverse Event encoded using MedDRA version 16.0
因果関係の判定基準：試験治療との因果関係は，「Unrelated」，「Unlikely」，「Possibly」，「Probably」，「Definitely」の5段階で評価し，「Unrelated」，「Unlikely」以外の有害事象を，因果関係が否定できない有害事象（副作用）とした。

Program : $PROD/cdt3682a/j01230a/aerels.sas / Output : $PROD/cdt3682a/j01230a/reports/aerels_S002.out
26JAN2015 2:59　　Page 3 of 3

[5.3.5.3-1 表 2-11を再掲]

(2) JO29569試験

重篤な有害事象及び重篤な副作用の集計を5.3.5.2-1 表 12.3.1.2-1及び Table 15.3-17に示した。

重篤な有害事象は，7例中2例に認められた。その内訳は，腎盂腎炎（Grade 3）及び発熱性好中球減少症（Grade 4）が各1例であった。この内，発熱性好中球減少症は副作用であった。

## 2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

### 2.7.4.2.1.4.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

(1) GOG-0240試験

治験薬の投与中止に至った有害事象及び副作用の集計を表 2.7.4.2.1.4.1-1に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，化学療法群18.0%（40/222例），本剤併用群25.7%（56/218例）であり，治験薬の投与中止に至った副作用の発現率は，化学療法群18.0%（40/222例），本剤併用群24.8%（54/218例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象及び副作用の発現率は，いずれも本剤併用群で高かった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は，両群とも器官別大分類（SOC）で「神経系障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」に分類される事象が多く（5.3.5.1-1 ae11dsc_s002），化学療法群では末梢性ニューロパチー（4.1%），本剤併用群では評価不能の事象（4.1%）が最も多かった。

本剤併用群で化学療法群より発現率が2%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は，評価不能の事象（化学療法群，本剤併用群：1.8%，4.1%）であった。

## 表 2.7.4.2.1.4.1-1　治験薬の投与中止に至った有害事象（GOG-0240試験）

aereldis_S002 Adverse Events Leading to Discontinuation of Trial Treatment by Relation and Bevacizumab Treatment
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAFETY POPULATION - BEV VS NON BEV

| | 因果関係を問わない | | 因果関係が否定できない | |
|---|---|---|---|---|
| | Chemo alone N=222 | Chemo+Bv N=218 | Chemo alone N=222 | Chemo+Bv N=218 |
| Total Number of patients with AE | 40 ( 18.0%) | 56 ( 25.7%) | 40 ( 18.0%) | 54 ( 24.8%) |
| 末梢性ニューロパチー | 9 ( 4.1%) | 6 ( 2.8%) | 9 ( 4.1%) | 6 ( 2.8%) |
| 評価不能の事象 | 4 ( 1.8%) | 9 ( 4.1%) | 4 ( 1.8%) | 9 ( 4.1%) |
| 薬物過敏症 | 6 ( 2.7%) | 1 ( 0.5%) | 6 ( 2.7%) | 1 ( 0.5%) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 3 ( 1.4%) | 3 ( 1.4%) | 3 ( 1.4%) | 2 ( 0.9%) |
| 各種物質毒性 | 3 ( 1.4%) | 2 ( 0.9%) | 3 ( 1.4%) | 2 ( 0.9%) |
| 活動状態低下 | 1 ( 0.5%) | 4 ( 1.8%) | 1 ( 0.5%) | 4 ( 1.8%) |
| 疲労 | 1 ( 0.5%) | 4 ( 1.8%) | 1 ( 0.5%) | 4 ( 1.8%) |
| 悪心 | 1 ( 0.5%) | 2 ( 0.9%) | 1 ( 0.5%) | 2 ( 0.9%) |
| 女性生殖器瘻 | - | 3 ( 1.4%) | - | 3 ( 1.4%) |
| 血小板減少症 | - | 2 ( 0.9%) | - | 2 ( 0.9%) |
| 脱水 | 1 ( 0.5%) | 1 ( 0.5%) | 1 ( 0.5%) | 1 ( 0.5%) |
| 発熱性好中球減少症 | - | 2 ( 0.9%) | - | 2 ( 0.9%) |
| 嘔吐 | - | 2 ( 0.9%) | - | 2 ( 0.9%) |
| 瘻孔 | - | 2 ( 0.9%) | - | 2 ( 0.9%) |
| うつ病 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 医薬品副作用 | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) | - |
| 下痢 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 過小食 | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) | - |
| 急性呼吸窮迫症候群 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 急性腎不全 | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) | - |
| 胸痛 | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) | - |
| 激越 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 結腸閉塞 | - | 1 ( 0.5%) | - | - |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 血中クレアチニン増加 | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) | - |
| 呼吸窮迫 | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) | - |
| 四肢痛 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 痔瘻 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 失神寸前の状態 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 小腸穿孔 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 消化管壊死 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 消化管穿孔 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 食欲減退 | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) | - |
| 心筋虚血 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 心筋梗塞 | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) | - |
| 神経学的代償不全 | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) | - |
| 神経毒性 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 水腎症 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 大腸炎 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 大腸閉塞 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 注入に伴う反応 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 潮紅 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 腸生検 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 直腸出血 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 低血圧 | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) | - |
| 難聴 | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) | - |
| 尿生殖器瘻 | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) | - |
| 敗血症 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 肺塞栓症 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 白質脳症 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 汎血球減少症 | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) | - |
| 不快感 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 副作用 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 腹部感染 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 放射線胃腸炎 | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) | - |

Investigator text for Adverse Event encoded using MedDRA version 16.0
因果関係の判定基準：試験治療との因果関係は，「Unrelated」，「Unlikely」，「Possibly」，「Probably」，「Definitely」の5段階で評価し，「Unrelated」，「Unlikely」以外の有害事象を，因果関係が否定できない有害事象（副作用）とした。

aereldis_S002 Adverse Events Leading to Discontinuation of Trial Treatment by Relation and Bevacizumab Treatment
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAFETY POPULATION - BEV VS NON BEV

| | 因果関係を問わない | | 因果関係が否定できない | |
|---|---|---|---|---|
| | Chemo alone N=222 | Chemo+Bv N=218 | Chemo alone N=222 | Chemo+Bv N=218 |
| 放射線性膀胱炎 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 放射線療法 | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) | - |
| 蜂巣炎 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |
| 末梢性運動ニューロパチー | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) | - |
| 痙攣 | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) | - |
| 膣瘻 | - | 1 ( 0.5%) | - | 1 ( 0.5%) |

Investigator text for Adverse Event encoded using MedDRA version 16.0
因果関係の判定基準：試験治療との因果関係は，「Unrelated」，「Unlikely」，「Possibly」，「Probably」，「Definitely」の5段階で評価し，「Unrelated」，「Unlikely」以外の有害事象を，因果関係が否定できない有害事象（副作用）とした。

Program : $PROD/cdt3682a/j01230a/aereldis.sas / Output : $PROD/cdt3682a/j01230a/reports/aereldis_S002.out
26JAN2015 3:00　Page 2 of 2

[5.3.5.3-1 表 2-13を再掲]

(2) JO29569試験

本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。Pac の投与中止に至った有害事象は7例中1例に認められた。発現した事象は末梢性感覚ニューロパチー（Grade 2）であり，副作用であった。Cis の投与中止に至った有害事象は7例中1例に認められた。発現した事象は血中クレアチニン増加（Grade 2）であり，副作用であった（5.3.5.2-1 Listing 16.2-28～Listing 16.2-30）。

## 2.7.4.2.1.4.2　治験薬の休薬又は用量変更に至った有害事象

(1) GOG-0240試験

本試験では，治験薬の休薬又は用量変更に至った有害事象の内訳について収集していない。

(2) JO29569試験

本剤，Cis 及び Pac の投与延期に至った有害事象が3例に認められた。その内訳は，好中球数減少（Grade 2），腎盂腎炎（Grade 3）及び帯状疱疹（Grade 2）が各1例であった。この内，好中球数減少は副作用であった。

本剤の投与延期に至った有害事象が1例に認められた。発現した事象は血中クレアチニン増加（Grade 2）であり，副作用であった。

Pac の減量に至った有害事象が1例に認められた。発現した事象は発熱性好中球減少症（Grade 4）であり，副作用であった（5.3.5.2-1 Listing 16.2-31～Listing 16.2-33）。

なお，治験薬の休薬に至った有害事象は認められなかった。

## 2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

GOG-0240試験及び JO29569試験では，本剤に特徴的な有害事象として出血（Grade 3以上），うっ血性心不全／左室収縮機能障害（Grade 3以上），発熱性好中球減少症（Grade 3以上），瘻孔／膿瘍（消化管以外），消化管穿孔（SMQ），高血圧（Grade 3以上），可逆性後白質脳症症候群，蛋白尿（Grade 3以上），動脈血栓塞栓症，静脈血栓塞栓症（Grade 3以上），創傷治癒遅延による合併症（Grade 3以上）について集計し，安全性を評価した。

### 2.7.4.2.1.5.1　出血（Grade 3以上）

(1) GOG-0240試験

出血の要約を表 2.7.4.2.1.5.1-1に示す。Grade 3以上の出血の発現率は，化学療法群4.5%（10/222例），本剤併用群6.9%（15/218例）であった。発現した主な事象は，化学療法群は尿路出血及び直腸出血が各3例，本剤併用群は腟出血及び尿路出血が各5例，直腸出血及び膀胱出血が各3例であった。両群ともほとんどの事象は Grade 3であったが，本剤併用群の2例に発現した腟出血及び上部消化管出血は Grade 4であり，化学療法群の1例に発現した鼻出血は Grade 5であった。

なお，全 Grade の出血の発現率は，化学療法群23.0%（51/222例），本剤併用群43.1%（94/218例）であった。

表 2.7.4.2.1.5.1-1　出血の要約（GOG-0240試験）

| | 全Grade | | Grade3以上 | |
|---|---|---|---|---|
| | Chemo alone N=222 No. (%) | Chemo+Bv N=218 No. (%) | Chemo alone N=222 No. (%) | Chemo+Bv N=218 No. (%) |
| Total Pts With at Least one AE | 51 ( 23.0) | 94 ( 43.1) | 10 ( 4.5) | 15 ( 6.9) |
| 腟出血 | 27 ( 12.2) | 25 ( 11.5) | 1 ( 0.5) | 5 ( 2.3) |
| 鼻出血 | 4 ( 1.8) | 37 ( 17.0) | 1 ( 0.5) | - |
| 尿路出血 | 10 ( 4.5) | 18 ( 8.3) | 3 ( 1.4) | 5 ( 2.3) |
| 直腸出血 | 9 ( 4.1) | 18 ( 8.3) | 3 ( 1.4) | 3 ( 1.4) |
| 挫傷 | 8 ( 3.6) | 7 ( 3.2) | - | - |
| 口腔内出血 | - | 10 ( 4.6) | - | - |
| 膀胱出血 | 1 ( 0.5) | 7 ( 3.2) | - | 3 ( 1.4) |
| 尿管出血 | 2 ( 0.9) | 3 ( 1.4) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.5) |
| 肛門出血 | 1 ( 0.5) | 3 ( 1.4) | - | - |
| 出血性障害 | 1 ( 0.5) | 2 ( 0.9) | - | - |
| 胃腸吻合部漏出 | 1 ( 0.5) | - | 1 ( 0.5) | - |
| 気道出血 | 1 ( 0.5) | - | - | - |
| 血腫 | - | 1 ( 0.5) | - | - |
| 喉頭出血 | - | 1 ( 0.5) | - | 1 ( 0.5) |
| 上部消化管出血 | - | 1 ( 0.5) | - | 1 ( 0.5) |
| 食道出血 | - | 1 ( 0.5) | - | 1 ( 0.5) |
| 腎出血 | - | 1 ( 0.5) | - | - |
| 大腸出血 | - | 1 ( 0.5) | - | - |
| 尿道出血 | - | 1 ( 0.5) | - | - |
| 肺出血 | - | 1 ( 0.5) | - | - |
| 肛門直腸静脈瘤出血 | - | 1 ( 0.5) | - | - |
| Total Number of AEs | 65 | 139 | 10 | 20 |

Investigator text for Adverse Event encoded using MedDRA version 16.0

[5.3.5.3-1 表 2-5，表 2-6を改変]

(2) JO29569試験

Grade 3以上の出血に該当する事象は，認められなかった（表 2.7.4.2.1-3）。

## 2.7.4.2.1.5.2　うっ血性心不全／左室収縮機能障害（Grade 3以上）

(1) GOG-0240試験

うっ血性心不全／左室収縮機能障害の要約を表 2.7.4.2.1.5.2-1に示す。両群とも，Grade 3以上のうっ血性心不全／左室収縮機能障害に該当する事象は，認められなかった。

なお，全 Grade のうっ血性心不全／左室収縮機能障害の発現率は，化学療法群0.5%（1/222例）で，本剤併用群では発現が認められなかった。

表 2.7.4.2.1.5.2-1　うっ血性心不全／左室収縮機能障害の要約（GOG-0240試験）

| | 全Grade | | Grade3以上 | |
|---|---|---|---|---|
| | Chemo alone N=222 No. (%) | Chemo+Bv N=218 No. (%) | Chemo alone N=222 No. (%) | Chemo+Bv N=218 No. (%) |
| Total Pts With at Least one AE | 1 ( 0.5) | - | - | - |
| 左室機能不全 | 1 ( 0.5) | - | - | - |
| Total Number of AEs | 1 | - | - | - |

Investigator text for Adverse Event encoded using MedDRA version 16.0

[5.3.5.3-1 表 2-5，表 2-6を改変]

(2) JO29569試験

Grade 3以上のうっ血性心不全／左室収縮機能障害に該当する事象は，認められなかった（表 2.7.4.2.1-3）。

## 2.7.4.2.1.5.3　発熱性好中球減少症（Grade 3以上）

(1) GOG-0240試験

発熱性好中球減少症の要約を表 2.7.4.2.1.5.3-1に示す。Grade 3以上の発熱性好中球減少症の発現率は，化学療法群5.9%（13/222例），本剤併用群5.5%（12/218例）であった。本剤併用群ではいずれの事象も Grade 3であったが，化学療法群では3例が Grade 4，1例が Grade 5であった。

表 2.7.4.2.1.5.3-1　発熱性好中球減少症の要約（GOG-0240試験）

| | 全Grade | | Grade3以上 | |
|---|---|---|---|---|
| | Chemo alone N=222 No. (%) | Chemo+Bv N=218 No. (%) | Chemo alone N=222 No. (%) | Chemo+Bv N=218 No. (%) |
| Total Pts With at Least one AE | 13 ( 5.9) | 12 ( 5.5) | 13 ( 5.9) | 12 ( 5.5) |
| 発熱性好中球減少症 | 13 ( 5.9) | 12 ( 5.5) | 13 ( 5.9) | 12 ( 5.5) |
| Total Number of AEs | 13 | 12 | 13 | 12 |

Investigator text for Adverse Event encoded using MedDRA version 16.0

[5.3.5.3-1 表 2-5，表 2-6を改変]

(2) JO29569試験

Grade 3以上の発熱性好中球減少症は7例中1例に認められ，重症度は Grade 4であった（5.3.5.2-1 Listing 16.2-24）。

## 2.7.4.2.1.5.4　瘻孔／膿瘍（消化管以外）

(1) GOG-0240試験

瘻孔／膿瘍（消化管以外）の要約を表 2.7.4.2.1.5.4-1に示す。瘻孔／膿瘍（消化管以外）の発現率は，化学療法群2.3%（5/222例），本剤併用群4.1%（9/218例）であった。

両群とも発現した事象の多くは，腟瘻（化学療法群4例，本剤併用群6例）であった。重症度は Grade 4が本剤併用群の腟瘻1例，Grade 3が化学療法群の腟瘻3例，女性生殖器瘻1例，本剤併用群の腟瘻4例，女性生殖器瘻1例，膀胱瘻1例，Grade 2が化学療法群の腟瘻1例，本剤併用群の腟瘻1例，膀胱瘻1例であった。両群とも Grade 5の事象は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.5.4-1　瘻孔／膿瘍（消化管以外）の要約（GOG-0240試験）

| | 全Grade | | Grade3以上 | |
|---|---|---|---|---|
| | Chemo alone N=222 No. (%) | Chemo+Bv N=218 No. (%) | Chemo alone N=222 No. (%) | Chemo+Bv N=218 No. (%) |
| Total Pts With at Least one AE | 5 ( 2.3) | 9 ( 4.1) | 4 ( 1.8) | 7 ( 3.2) |
| 膣瘻 | 4 ( 1.8) | 6 ( 2.8) | 3 ( 1.4) | 5 ( 2.3) |
| 女性生殖器瘻 | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.5) |
| 膀胱瘻 | - | 2 ( 0.9) | - | 1 ( 0.5) |
| Total Number of AEs | 5 | 9 | 4 | 7 |

Investigator text for Adverse Event encoded using MedDRA version 16.0

[5.3.5.3-1 表 2-5，表 2-6を改変]

(2) JO29569試験

瘻孔／膿瘍（消化管以外）に該当する事象は，認められなかった（表 2.7.4.2.1-3）。

## 2.7.4.2.1.5.5　消化管穿孔（SMQ）

(1) GOG-0240試験

消化管穿孔（SMQ）の要約を表 2.7.4.2.1.5.5-1に示す。消化管穿孔（SMQ）の発現率は，化学療法群0.5%（1/222例），本剤併用群10.1%（22/218例）であった。

化学療法群で発現した事象は，Grade 3の胃腸吻合部漏出1例であった。

本剤併用群で発現した事象の多くは，痔瘻（13例）であった。重症度は Grade 5が回腸穿孔1例及び大腸穿孔1例，Grade 3が痔瘻8例，回腸瘻2例，直腸穿孔2例，結腸瘻1例，腹膜炎1例及び小腸穿孔1例であり，それ以外の痔瘻5例は Grade 2又は Grade 1であった。Grade 4の事象は認められなかった。

消化管穿孔（SMQ）を発現した患者は，いずれも骨盤への放射線治療歴を有していた（5.3.5.1-1 ahr11_gip_adders_S001）。

表 2.7.4.2.1.5.5-1　消化管穿孔（SMQ）の要約（GOG-0240試験）

| | 全Grade | | Grade3以上 | |
|---|---|---|---|---|
| | Chemo alone N=222 No. (%) | Chemo+Bv N=218 No. (%) | Chemo alone N=222 No. (%) | Chemo+Bv N=218 No. (%) |
| Total Pts With at Least one AE | 1 ( 0.5) | 22 ( 10.1) | 1 ( 0.5) | 17 ( 7.8) |
| 痔瘻 | - | 13 ( 6.0) | - | 8 ( 3.7) |
| 回腸瘻 | - | 2 ( 0.9) | - | 2 ( 0.9) |
| 直腸穿孔 | - | 2 ( 0.9) | - | 2 ( 0.9) |
| 胃腸吻合部漏出 | 1 ( 0.5) | - | 1 ( 0.5) | - |
| 回腸穿孔 | - | 1 ( 0.5) | - | 1 ( 0.5) |
| 結腸瘻 | - | 1 ( 0.5) | - | 1 ( 0.5) |
| 小腸穿孔 | - | 1 ( 0.5) | - | 1 ( 0.5) |
| 大腸穿孔 | - | 1 ( 0.5) | - | 1 ( 0.5) |
| 腹膜炎 | - | 1 ( 0.5) | - | 1 ( 0.5) |
| Total Number of AEs | 1 | 22 | 1 | 17 |

Investigator text for Adverse Event encoded using MedDRA version 16.0

[5.3.5.3-1 表 2-5，表 2-6を改変]

(2) JO29569試験

消化管穿孔（SMQ）に該当する事象は，認められなかった（表 2.7.4.2.1-3）。

## 2.7.4.2.1.5.6　高血圧（Grade 3以上）

(1) GOG-0240試験

高血圧の要約を表 2.7.4.2.1.5.6-1に示す。Grade 3以上の高血圧の発現率は，化学療法群0.5%（1/222例），本剤併用群11.5%（25/218例）であった。両群ともすべての事象は Grade 3であり，Grade 4以上の事象は認められなかった。

なお，全 Grade の高血圧の発現率は，化学療法群6.3%（14/222例），本剤併用群28.9%（63/218例）であった。

表 2.7.4.2.1.5.6-1　高血圧の要約（GOG-0240試験）

| | 全Grade | | Grade3以上 | |
|---|---|---|---|---|
| | Chemo alone N=222 No. (%) | Chemo+Bv N=218 No. (%) | Chemo alone N=222 No. (%) | Chemo+Bv N=218 No. (%) |
| Total Pts With at Least one AE | 14 ( 6.3) | 63 ( 28.9) | 1 ( 0.5) | 25 ( 11.5) |
| 高血圧 | 14 ( 6.3) | 63 ( 28.9) | 1 ( 0.5) | 25 ( 11.5) |
| Total Number of AEs | 14 | 63 | 1 | 25 |

Investigator text for Adverse Event encoded using MedDRA version 16.0

[5.3.5.3-1 表 2-5，表 2-6を改変]

(2) JO29569試験

Grade 3以上の高血圧は7例中2例に認められ，重症度はどちらも Grade 3であった（5.3.5.2-1 Listing 16.2-24）。

なお，全 Grade の高血圧は7例中4例に認められ，発現した事象の内訳は高血圧が3例，血圧上昇が1例であった（表 2.7.4.7-12）。

## 2.7.4.2.1.5.7　可逆性後白質脳症症候群

(1) GOG-0240試験

最終投与日の30日後までに発現した有害事象は NCI-CTCAE ver. 3.0に収載されている事象名で報告することとしていた。しかし，可逆性後白質脳症症候群は事象名として収載されていないため，両群とも，可逆性後白質脳症症候群は，報告されなかった。

(2) JO29569試験

可逆性後白質脳症症候群に該当する事象は，認められなかった（表 2.7.4.2.1-3）。

## 2.7.4.2.1.5.8　蛋白尿（Grade 3以上）

(1) GOG-0240試験

蛋白尿の要約を表 2.7.4.2.1.5.8-1に示す。Grade 3以上の蛋白尿の発現率は，本剤併用群1.8%（4/218例）であり，化学療法群では発現が認められなかった。すべての事象は Grade 3であり，Grade 4以上の事象は認められなかった。

なお，全 Grade の蛋白尿の発現率は，化学療法群3.2%（7/222例），本剤併用群10.1%（22/218例）であった。

表 2.7.4.2.1.5.8-1　蛋白尿の要約（GOG-0240試験）

| | 全Grade | | Grade3以上 | |
|---|---|---|---|---|
| | Chemo alone N=222 No. (%) | Chemo+Bv N=218 No. (%) | Chemo alone N=222 No. (%) | Chemo+Bv N=218 No. (%) |
| Total Pts With at Least one AE | 7 ( 3.2) | 22 ( 10.1) | - | 4 ( 1.8) |
| 蛋白尿 | 7 ( 3.2) | 22 ( 10.1) | - | 4 ( 1.8) |
| Total Number of AEs | 7 | 22 | - | 4 |

Investigator text for Adverse Event encoded using MedDRA version 16.0

[5.3.5.3-1 表 2-5，表 2-6を改変]

(2) JO29569試験

Grade 3以上の蛋白尿に該当する事象は，認められなかった（表 2.7.4.2.1-3）。

## 2.7.4.2.1.5.9　動脈血栓塞栓症

(1) GOG-0240試験

動脈血栓塞栓症の要約を表 2.7.4.2.1.5.9-1に示す。動脈血栓塞栓症の発現率は，化学療法群3.2%（7/222例），本剤併用群2.3%（5/218例）であった。両群とも発現した事象の多くは，塞栓症（化学療法群6例，本剤併用群5例）であり，いずれも重症度は Grade 4であった。化学療法群では，1例に Grade 4の急性心筋梗塞の発現が認められた。

表 2.7.4.2.1.5.9-1　動脈血栓塞栓症の要約（GOG-0240試験）

| | 全Grade | | Grade3以上 | |
|---|---|---|---|---|
| | Chemo alone N=222 No. (%) | Chemo+Bv N=218 No. (%) | Chemo alone N=222 No. (%) | Chemo+Bv N=218 No. (%) |
| Total Pts With at Least one AE | 7 ( 3.2) | 5 ( 2.3) | 7 ( 3.2) | 5 ( 2.3) |
| 塞栓症 | 6 ( 2.7) | 5 ( 2.3) | 6 ( 2.7) | 5 ( 2.3) |
| 急性心筋梗塞 | 1 ( 0.5) | - | 1 ( 0.5) | - |
| Total Number of AEs | 7 | 5 | 7 | 5 |

Investigator text for Adverse Event encoded using MedDRA version 16.0

[5.3.5.3-1 表 2-5，表 2-6を改変]

(2) JO29569試験

動脈血栓塞栓症に該当する事象は，認められなかった（表 2.7.4.2.1-3）。

## 2.7.4.2.1.5.10　静脈血栓塞栓症（Grade 3以上）

(1) GOG-0240試験

静脈血栓塞栓症の要約を表 2.7.4.2.1.5.10-1に示す。Grade 3以上の静脈血栓塞栓症の発現率は，化学療法群3.2%（7/222例），本剤併用群8.3%（18/218例）であった。両群とも発現した事象の多くは，血栓症（化学療法群6例，本剤併用群18例）であり，いずれも重症度は Grade 3であった。化学療法群では，1例に Grade 4の肺塞栓症の発現が認められた。Grade 5の事象は認められなかった。肺塞栓症はフォローアップ期間中に発現したため，NCI-CTCAE ver. 3.0に収載されていない事象名である肺塞栓症として報告された。

なお，全 Grade の静脈血栓塞栓症の発現率は，化学療法群3.2%（7/222例），本剤併用群9.6%（21/218例）であった。

表 2.7.4.2.1.5.10-1　静脈血栓塞栓症の要約（GOG-0240試験）

| | 全Grade | | Grade3以上 | |
|---|---|---|---|---|
| | Chemo alone N=222 No. (%) | Chemo+Bv N=218 No. (%) | Chemo alone N=222 No. (%) | Chemo+Bv N=218 No. (%) |
| Total Pts With at Least one AE | 7 ( 3.2) | 21 ( 9.6) | 7 ( 3.2) | 18 ( 8.3) |
| 血栓症 | 6 ( 2.7) | 21 ( 9.6) | 6 ( 2.7) | 18 ( 8.3) |
| 肺塞栓症 | 1 ( 0.5) | - | 1 ( 0.5) | - |
| Total Number of AEs | 7 | 21 | 7 | 18 |

Investigator text for Adverse Event encoded using MedDRA version 16.0

[5.3.5.3-1 表 2-5，表 2-6を改変]

(2) JO29569試験

Grade 3以上の静脈血栓塞栓症に該当する事象は，認められなかった（表 2.7.4.2.1-3）。

## 2.7.4.2.1.5.11　創傷治癒遅延による合併症（Grade 3以上）

(1) GOG-0240試験

創傷治癒遅延による合併症の要約を表 2.7.4.2.1.5.11-1に示す。Grade 3以上の創傷治癒遅延による合併症の発現率は，本剤併用群0.9%（2/218例）であり，化学療法群では発現が認められなかった。すべての事象は Grade 3であり，Grade 4以上の事象は認められなかった。

なお，全 Grade の創傷治癒遅延による合併症の発現率は，化学療法群0.9%（2/222例），本剤併用群3.2%（7/218例）であった。

表 2.7.4.2.1.5.11-1　創傷治癒遅延による合併症の要約（GOG-0240試験）

| | 全Grade | | Grade3以上 | |
|---|---|---|---|---|
| | Chemo alone N=222 No. (%) | Chemo+Bv N=218 No. (%) | Chemo alone N=222 No. (%) | Chemo+Bv N=218 No. (%) |
| Total Pts With at Least one AE | 2 ( 0.9) | 7 ( 3.2) | - | 2 ( 0.9) |
| 創合併症 | - | 4 ( 1.8) | - | 2 ( 0.9) |
| 生殖器吻合部漏出 | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.5) | - | - |
| 創傷感染 | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.5) | - | - |
| 尿路吻合部漏出 | - | 1 ( 0.5) | - | - |
| Total Number of AEs | 2 | 7 | - | 2 |

Investigator text for Adverse Event encoded using MedDRA version 16.0

[5.3.5.3-1 表 2-5，表 2-6を改変]

(2) JO29569試験

Grade 3以上の創傷治癒遅延による合併症に該当する事象は，認められなかった（表 2.7.4.2.1-3）。

なお，全 Grade の創傷治癒遅延による合併症は7例中1例に認められ，発現した事象は創傷感染であった（表 2.7.4.7-12）。

## 2.7.4.2.1.6　医学的レビュー後の本剤に特徴的な有害事象

## 2.7.4.2.1.6.1　瘻孔／膿瘍（消化管以外），消化管穿孔（SMQ）

(1) 瘻孔／膿瘍（消化管以外）

瘻孔／膿瘍（消化管以外）として集計された患者14例（化学療法群5例，本剤併用群9例）の医学的レビュー後の要約を表 2.7.4.2.1.6.1-1に示す。

腟瘻として集計された化学療法群の4例は直腸腟瘻1例，膀胱腟瘻2例，膀胱腟直腸瘻1例，本

剤併用群の6例は腟瘻1例，直腸腟瘻3例，膀胱腟瘻2例とそれぞれ判断された。女性生殖器瘻として集計された化学療法群の1例は膀胱腟瘻，本剤併用群の1例は腸腟瘻とそれぞれ判断された。膀胱瘻として集計された本剤併用群の2例は膀胱腟瘻1例，膀胱腟直腸瘻1例とそれぞれ判断された。

なお，直腸腟瘻，膀胱腟直腸瘻及び腸腟瘻は，消化管腟瘻に該当する事象であった。

表 2.7.4.2.1.6.1-1　医学的レビュー後の瘻孔／膿瘍（消化管以外）の要約（GOG-0240試験）

| Special Interest / Adverse Event | Chemo alone<br>N = 222<br>No. (%) | Chemo+Bv<br>N = 218<br>No. (%) |
|---|---|---|
| 瘻孔／膿瘍（消化管以外） | | |
| Total Pts With at Least one AE | 5 ( 2.3) | 9 ( 4.1) |
| 腟瘻 | 4 | 6 |
| 腟瘻 | | 1 |
| 直腸腟瘻* | 1 | 3 |
| 膀胱腟瘻 | 2 | 2 |
| 膀胱腟直腸瘻 | 1 | |
| 女性生殖器瘻 | 1 | 1 |
| 膀胱腟瘻 | 1 | |
| 腸腟瘻 | | 1 |
| 膀胱瘻 | | 2 |
| 膀胱腟瘻 | | 1 |
| 膀胱腟直腸瘻* | | 1 |
| Total Number of AEs | 5 | 9 |

* 直腸腟瘻2例（化学療法群，本剤併用群：1例，1例）及び膀胱腟直腸瘻1例は，初期はそれぞれ腟瘻及び膀胱腟瘻であったが，その後直腸との交通が生じたため，直腸腟瘻及び膀胱腟直腸瘻となった。これら3例の患者は，瘻孔／膿瘍（消化管以外）及び消化管穿孔（SMQ）のいずれにも分類された。

[5.3.5.1-1 Table 58を改変]

(2) 消化管穿孔（SMQ）

消化管穿孔（SMQ）として集計された患者23例（化学療法群1例，本剤併用群22例）の内，穿孔及び腹膜炎として集計された患者6例は医学的レビュー後もそれぞれ穿孔及び腹膜炎と判断された。瘻孔及び吻合部漏出として集計された患者17例の医学的レビュー後の要約を表2.7.4.2.1.6.1-2に示す。

痔瘻として集計された本剤併用群の13例は直腸腟瘻11例，結腸腟瘻1例，痔瘻1例とそれぞれ判断された。回腸瘻として集計された本剤併用群の2例は回腸直腸腟瘻1例，腸腟瘻1例とそれぞれ判断された。結腸瘻として集計された本剤併用群の1例は膀胱腟直腸瘻と判断された。胃腸吻合部漏出として集計された化学療法群の1例は直腸腟瘻と判断された。

なお，直腸腟瘻，結腸腟瘻，回腸直腸腟瘻，腸腟瘻及び膀胱腟直腸瘻は，消化管腟瘻に該当する事象であった。

表 2.7.4.2.1.6.1-2　医学的レビュー後の瘻孔及び吻合部漏出の要約（GOG-0240試験）

| Special Interest / Adverse Event | Chemo alone<br>N = 222<br>No. (%) | Chemo+Bv<br>N = 218<br>No. (%) |
|---|---|---|
| 消化管穿孔(SMQ)の瘻孔及び吻合部漏出<br>Total Pts With at Least one AE | 1 ( 0.5) | 16 ( 7.3) |
| 痔瘻 | | 13 |
| 直腸腟瘻* | | 11 |
| 結腸腟瘻 | | 1 |
| 痔瘻 | | 1 |
| 回腸瘻 | | 2 |
| 回腸直腸腟瘻 | | 1 |
| 腸腟瘻 | | 1 |
| 結腸瘻 | | 1 |
| 膀胱腟直腸瘻* | | 1 |
| 胃腸吻合部漏出 | 1 | |
| 直腸腟瘻* | 1 | |
| Total Number of AEs | 1 | 16 |

* 直腸腟瘻2例（化学療法群，本剤併用群：1例，1例）及び膀胱腟直腸瘻1例は，初期はそれぞれ腟瘻及び膀胱腟瘻であったが，その後直腸との交通が生じたため，直腸腟瘻及び膀胱腟直腸瘻となった。これら3例の患者は，瘻孔／膿瘍（消化管以外）及び消化管穿孔（SMQ）のいずれにも分類された。

[5.3.5.1-1 Table 60を改変]

(3) 医学的レビュー後の消化管穿孔及び瘻孔・膿瘍

医学的レビュー後の消化管穿孔及び瘻孔・膿瘍の要約を表 2.7.4.2.1.6.1-3に示す。消化管穿孔関連事象の発現率は，本剤併用群2.8%（6/218例）であり，化学療法群では発現が認められなかった。この内，消化管穿孔の発現率は本剤併用群2.3%（5/218例）であった。

瘻孔・膿瘍の発現率は，化学療法群2.3%（5/222例），本剤併用群10.6%（23/218例）であった。この内，消化管腟瘻の発現率は化学療法群0.9%（2/222例），本剤併用群8.3%（18/218例）であった。消化管腟瘻を発現した患者は，いずれも骨盤への放射線治療歴を有していた。

表 2.7.4.2.1.6.1-3　医学的レビュー後の消化管穿孔及び瘻孔・膿瘍の要約（GOG-0240試験）

| Special Interest / Adverse Event | Chemo alone<br>N = 222<br>No. (%) | Chemo+Bv<br>N = 218<br>No. (%) |
|---|---|---|
| 消化管穿孔関連事象<br>Total Pts With at Least one AE | - | 6 ( 2.8) |
| 消化管穿孔 | - | 5 ( 2.3) |
| 腹膜炎 | - | 1 ( 0.5) |
| 瘻孔・膿瘍<br>Total Pts With at Least one AE | 5 ( 2.3) | 23 ( 10.6) |
| 消化管腟瘻 | 2 ( 0.9) | 18 ( 8.3) |
| 消化管瘻 | - | 1 ( 0.5) |
| 消化管以外の瘻 | 3 ( 1.4) | 4 ( 1.8) |

[5.3.5.1-1より作成]

## 2.7.4.2.1.6.2　動脈血栓塞栓症，静脈血栓塞栓症（Grade 3以上）

(1) 動脈血栓塞栓症

動脈血栓塞栓症として集計された患者12例（化学療法群7例，本剤併用群5例）について，医学的レビューが実施された。医学的レビュー後の動脈血栓塞栓症の要約を表 2.7.4.2.1.6.2-1に示す。医学的レビューの結果，塞栓症11例（化学療法群6例，本剤併用群5例）はいずれも肺塞栓症と判断された。肺塞栓症は静脈血栓塞栓症に分類されるため，医学的レビュー後の動脈血

栓塞栓症は，化学療法群で認められた Grade 4の急性心筋梗塞のみであった。

表 2.7.4.2.1.6.2-1　医学的レビュー後の動脈血栓塞栓症の要約（GOG-0240試験）

| Special Interest / Adverse Event | Chemo alone N = 222 No. (%) | Chemo+Bv N = 218 No. (%) |
|---|---|---|
| 動脈血栓塞栓症 | | |
| Total Pts With at Least one AE | 1 ( 0.5) | - |
| 急性心筋梗塞 | 1 | - |
| Total Number of AEs | 1 | - |

[5.3.5.1-1 Table 54を改変]

(2) 静脈血栓塞栓症（Grade 3以上）

医学的レビュー後の静脈血栓塞栓症の要約を表 2.7.4.2.1.6.2-2に示す。医学的レビュー後の静脈血栓塞栓症の発現率は，化学療法群5.4%（12/222例），本剤併用群10.1%（22/218例）であった。

Grade 3以上の静脈血栓塞栓症として集計された血栓症（化学療法群6例，本剤併用群18例）及び肺塞栓症（化学療法群1例）は，医学的レビューでもそれぞれ血栓症及び肺塞栓症と判断された。塞栓症として報告され，動脈血栓塞栓症に分類された11例（化学療法群6例，本剤併用群5例）は，医学的レビューの結果いずれも肺塞栓症と判断されたため，医学的レビュー後の集計では静脈血栓塞栓症に分類された。

なお，化学療法群の1例は塞栓症（医学的レビュー後は肺塞栓症）及び肺塞栓症を発現した。また，本剤併用群の1例は塞栓症（医学的レビュー後は肺塞栓症）及び血栓症を発現した。

表 2.7.4.2.1.6.2-2　医学的レビュー後の静脈血栓塞栓症の要約（GOG-0240試験）

| Special Interest / Adverse Event | Chemo alone N = 222 No. (%) | Chemo+Bv N = 218 No. (%) |
|---|---|---|
| 静脈血栓塞栓症(Grade3以上) | | |
| Total Pts With at Least one AE | 12 ( 5.4) | 22 ( 10.1) |
| 血栓症 | 6 | 18 |
| 肺塞栓症 | 6 | 5 |
| Total Number of AEs | 12 | 23 |

[5.3.5.1-1 Table 64を改変]

## 2.7.4.2.1.6.3　可逆性後白質脳症症候群

本剤併用群の1例で Grade 4の錯乱状態及び Grade 3の痙攣として報告された白質脳症の症状を示した症例は，医学的レビューの結果，MRI の所見が可逆性後白質脳症症候群と一致すると判断された。本患者の本事象に関する叙述は，総括報告書（5.3.5.1-1 Page 618）に示した。

## 2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

GOG-0240試験の死亡例，治験薬の投与中止に至った有害事象，因果関係の否定できない重篤な有害事象及び本剤に特徴的な有害事象の叙述は，5.3.5.1-1に示した。

JO29569試験の死亡例及び重篤な有害事象の叙述は，2.7.6.2.2項に示した。

## 2.7.4.3　臨床検査値の評価

(1) GOG-0240試験

臨床検査値の評価は，施設基準値が入手可能な血液学的検査値（ヘモグロビン値，好中球／顆粒球数，血小板数及び白血球数）について実施した。有害事象と関連する血液学的異常の発現例数の要約を表 2.7.4.3-1に，血液学的検査値異常の最高 Grade の要約を表 2.7.4.3-2に示す。

試験期間中に血液学的異常を認めた患者の割合は，化学療法群95.0%（211/222例），本剤併用群95.9%（209/218例）であり，大部分の患者で血液学的異常を認めたが，両群の割合に大きな違いはなかった。

試験期間中に認められた血液学的検査値異常の最高 Grade（Grade 2，3，4）の分布は，顆粒球数，ヘモグロビン値，血小板数及び白血球数のいずれの項目も，化学療法群と本剤併用群で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4.3-1　血液学的異常の発現例数の要約（GOG-0240試験）

| | Chemo alone (N=222) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Any Grade 1-4 | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 |
| Total Patients with: Any CTC Grade 1-4 AE Below | 211 ( 95.0 %) | 11 ( 5.0 %) | 58 ( 26.1 %) | 83 ( 37.4 %) | 59 ( 26.6 %) |
| Total Patients with: | | | | | |
| Hemoglobin | 210 ( 94.6 %) | 47 ( 21.2 %) | 109 ( 49.1 %) | 49 ( 22.1 %) | 5 ( 2.3 %) |
| Peripheral ANC/Granulocytes Count | 155 ( 69.8 %) | 13 ( 5.9 %) | 35 ( 15.8 %) | 52 ( 23.4 %) | 55 ( 24.8 %) |
| Peripheral Platelet Count | 83 ( 37.4 %) | 61 ( 27.5 %) | 12 ( 5.4 %) | 6 ( 2.7 %) | 4 ( 1.8 %) |
| Peripheral WBC Count | 175 ( 78.8 %) | 25 ( 11.3 %) | 68 ( 30.6 %) | 68 ( 30.6 %) | 14 ( 6.3 %) |
| | Chemo+Bv (N=218) | | | | |
| | Any Grade 1-4 | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 |
| Total Patients with: Any CTC Grade 1-4 AE Below | 209 ( 95.9 %) | 5 ( 2.3 %) | 38 ( 17.4 %) | 79 ( 36.2 %) | 87 ( 39.9 %) |
| Total Patients with: | | | | | |
| Hemoglobin | 199 ( 91.3 %) | 50 ( 22.9 %) | 90 ( 41.3 %) | 49 ( 22.5 %) | 10 ( 4.6 %) |
| Peripheral ANC/Granulocytes Count | 183 ( 83.9 %) | 11 ( 5.0 %) | 32 ( 14.7 %) | 61 ( 28.0 %) | 79 ( 36.2 %) |
| Peripheral Platelet Count | 116 ( 53.2 %) | 85 ( 39.0 %) | 17 ( 7.8 %) | 9 ( 4.1 %) | 5 ( 2.3 %) |
| Peripheral WBC Count | 193 ( 88.5 %) | 21 ( 9.6 %) | 59 ( 27.1 %) | 82 ( 37.6 %) | 31 ( 14.2 %) |

Percentages are based on N
Only the most severe CTC grade is counted per laboratory test per individual

Program : $PROD/cdpt3682/ml01230/aelbg_10.sas / Output : $PROD/cdpt3682/i01230a/reports/aelbg_10_S002.lst
31OCT2013 19:22
(PDRD)

[5.3.5.1-1 Table 86を再掲]

表 2.7.4.3-2　血液学的検査値異常の最高 Grade の要約（GOG-0240試験）

lb23_10_S002 Summary of Laboratory Parameters: Worst Grade during Study by Bevacizumab Treatment

Protocol(s): (I01230A)
Analysis: SAFETY POPULATION - BEV VS NON BEV

| | Chemo alone (N=222) | | Chemo+Bv (N=218) | |
|---|---|---|---|---|
| Granulocytes | | | | |
| Grade 2 | 9 | ( 4.1%) | 8 | ( 3.7%) |
| Grade 3 | 4 | ( 1.8%) | 5 | ( 2.3%) |
| Grade 4 | 4 | ( 1.8%) | 3 | ( 1.4%) |
| n | 17 | ( 7.7%) | 16 | ( 7.3%) |
| Hemoglobin | | | | |
| Grade 2 | 106 | (47.7%) | 76 | (34.9%) |
| Grade 3 | 10 | ( 4.5%) | 6 | ( 2.8%) |
| n | 116 | (52.3%) | 82 | (37.6%) |
| Platelets | | | | |
| Grade 2 | 2 | ( 0.9%) | 0 | ( 0.0%) |
| Grade 3 | 2 | ( 0.9%) | 4 | ( 1.8%) |
| Grade 4 | 1 | ( 0.5%) | 5 | ( 2.3%) |
| n | 5 | ( 2.3%) | 9 | ( 4.1%) |
| White Blood Cell | | | | |
| Grade 2 | 20 | ( 9.0%) | 22 | (10.1%) |
| Grade 3 | 4 | ( 1.8%) | 7 | ( 3.2%) |
| Grade 4 | 1 | ( 0.5%) | 0 | ( 0.0%) |
| n | 25 | (11.3%) | 29 | (13.3%) |

Percentages are based on N
Only the most severe on Treatment CTC grade is counted per laboratory test per individual

Program : $PROD/cdpt3682/ml01230/lb23_10.sas
Output : $PROD/cdpt3682/i01230a/reports/lb23_10_S002.lst
06NOV2013 13:19　Page 1 of 1

[5.3.5.1-1 Table 87を再掲]

(2) JO29569試験

臨床検査及び尿検査の異常の要約を5.3.5.2-1 Table 15.3-19に示した。

本試験で認められた検査値異常の内，2例以上で認められた事象は，好中球数低値（6例），ヘマトクリット低値（4例），白血球数低値（4例），ヘモグロビン低値（3例），γ-GTP 高値（3例），赤血球数低値（2例），リンパ球数低値（2例）であった。

## 2.7.4.4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

(1) GOG-0240試験

バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目について，臨床的に重要な所見は報告されなかった。

(2) JO29569試験

バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目について，臨床的に重要な所見は報告されなかった。

## 2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

### 2.7.4.5.1　内因性要因

本項では GOG-0240試験について，有害事象を年齢別（65歳未満，65歳以上）に評価した。GOG-0240試験は米国及びスペインで実施された試験であり，患者の約80%は白人で，アジア人は約5%であった。人種別（白人，白人以外）の有害事象の評価は，5.3.5.1-1 6.12.2 Adverse Events by Race に詳述した。

なお，JO29569試験は国内で実施し，安全性解析対象集団が7例のみであるため，内因性要因の解析は実施しなかった。

### 2.7.4.5.1.1　年齢

GOG-0240試験の年齢別の安全性の概要を表 2.7.4.5.1.1-1に示し，いずれかの投与群で発現率が10%以上の有害事象を5.3.5.1-1 Table 83に示した。患者の大部分が65歳未満［化学療法群200/222例（90.1%），本剤併用群199/218例（91.3%）］であり，65歳以上はわずかであった［化学療法群22/222例（9.9%），本剤併用群19/218例（8.7%）］。

両群とも65歳以上の患者の割合が10%以下であるため，これらの結果から結論を導くことはできなかった。

表 2.7.4.5.1.1-1　年齢別の安全性の概要（GOG-0240試験）

| Adverse Event | 65歳未満 | | 65歳以上 | |
|---|---|---|---|---|
| | Chemo alone<br>N = 200<br>No. (%) | Chemo+Bv<br>N = 199<br>No. (%) | Chemo alone<br>N = 22<br>No. (%) | Chemo+Bv<br>N = 19<br>No. (%) |
| ALL ADVERSE EVENTS | | | | |
| 全Grade | 198 ( 99.0) | 197 ( 99.0) | 21 ( 95.5) | 19 (100.0) |
| 重篤な有害事象 | 70 ( 35.0) | 97 ( 48.7) | 11 ( 50.0) | 14 ( 73.7) |
| Grade3以上の有害事象 | 114 ( 57.0) | 149 ( 74.9) | 13 ( 59.1) | 16 ( 84.2) |
| Grade5の有害事象(転帰死亡) | 4 ( 2.0) | 7 ( 3.5) | 1 ( 4.5) | 2 ( 10.5) |
| 投与中止に至った有害事象 | 32 ( 16.0) | 48 ( 24.1) | 8 ( 36.4) | 8 ( 42.1) |
| DEATHS | | | | |
| すべての死亡 | 130 ( 65.0) | 120 ( 60.3) | 15 ( 68.2) | 15 ( 78.9) |
| 病勢進行以外の死亡 | 11 ( 5.5) | 9 ( 4.5) | 0 ( 0.0) | 1 ( 5.3) |
| ALL SPECIAL INTEREST | | | | |
| 全Grade | 33 ( 16.5) | 78 ( 39.2) | 4 ( 18.2) | 9 ( 47.4) |
| Grade3以上の有害事象 | 33 ( 16.5) | 74 ( 37.2) | 4 ( 18.2) | 8 ( 42.1) |
| 重篤な有害事象 | 29 ( 14.5) | 55 ( 27.6) | 4 ( 18.2) | 8 ( 42.1) |
| 出血(Grade3以上) | 10 ( 5.0) | 14 ( 7.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 5.3) |
| うっ血性心不全／左室収縮機能障害(Grade3以上) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 発熱性好中球減少症(Grade3以上) | 11 ( 5.5) | 11 ( 5.5) | 2 ( 9.1) | 1 ( 5.3) |
| 瘻孔／膿瘍(消化管以外) | 5 ( 2.5) | 8 ( 4.0) | 0 ( 0.0) | 1 ( 5.3) |
| 消化管穿孔(SMQ) | 1 ( 0.5) | 20 ( 10.1) | 0 ( 0.0) | 2 ( 10.5) |
| 高血圧(Grade3以上) | 1 ( 0.5) | 23 ( 11.6) | 0 ( 0.0) | 2 ( 10.5) |
| 可逆性後白質脳症症候群 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 蛋白尿(Grade3以上) | 0 ( 0.0) | 4 ( 2.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 動脈血栓塞栓症 | 5 ( 2.5) | 5 ( 2.5) | 2 ( 9.1) | 0 ( 0.0) |
| 静脈血栓塞栓症(Grade3以上) | 7 ( 3.5) | 15 ( 7.5) | 0 ( 0.0) | 3 ( 15.8) |
| 創傷治癒遅延による合併症(Grade3以上) | 0 ( 0.0) | 2 ( 1.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |

[5.3.5.1-1 Table 82を改変]

### 2.7.4.5.2　外因性要因

GOG-0240試験及び JO29569試験の各総括報告書では，安全性に関し，外因性民族的要因（医療環境，喫煙等）別の部分集団解析は行っていない。

### 2.7.4.5.3　薬物相互作用

新たな情報は得られていない。

### 2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

新たな情報は得られていない。

### 2.7.4.5.5　過量投与

新たな情報は得られていない。

### 2.7.4.5.6　薬物乱用

新たな情報は得られていない。

### 2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

新たな情報は得られていない。

### 2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

新たな情報は得られていない。

### 2.7.4.6　市販後データ

本剤は，米国では FDA より Fast Track Review に指定され，申請から5カ月の短期間（2003年9月26日申請）で静注フルオロウラシルを含む化学療法との併用による転移性結腸・直腸癌の一次治療薬として2004年2月26日に承認された。また，EU においても中央審査方式により2005年1月12日に承認された。

現在，米国では，転移性結腸・直腸癌の一次治療及び二次治療と本剤の前治療のある二次治療，進行・再発の非小細胞肺癌（扁平上皮癌を除く）の一次治療，転移性腎細胞癌，再発膠芽腫，治療抵抗性・転移性・再発子宮頸癌及び白金製剤抵抗性再発卵巣癌において承認されている。EU では，転移性結腸・直腸癌，転移性乳癌の一次治療，進行・再発の非小細胞肺癌（扁平上皮癌を除く）の一次治療，進行・転移性腎細胞癌の一次治療，進行卵巣癌の初回治療，白金製剤感受性再発卵巣癌，白金製剤抵抗性再発卵巣癌及び治療抵抗性・転移性・再発子宮頸癌において承認されている。

本邦では，2007年4月18日付で「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」を効能・効果として承認され，その後，2009年9月18日付で同効能における7.5 mg/kg の3週間隔投与の用法・用量追加が，2009年11月6日付で「扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の効能追加が，2011年9月26日付で「手術不能又は再発乳癌」の効能追加が，2013年6月14日付で「悪性神経膠腫」の効能追加が，2013年11月22日付で「卵巣癌」の効能追加が，それぞれ承認されている。

本項では，過去[redacted]回の事前に作成が計画されていた定期的安全性最新報告（PSUR）に記載されている安全性情報に基づいて本剤の市販後データを要約した。国際誕生日（IBD）から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの本剤の市販後推定投与患者数は[redacted]例と推定された。承認後の臨床試験以外における使用状況を適応ごとに表 2.7.4.6-1に示した。

**表 2.7.4.6-1　市販後における本剤累積曝露状況**

| 適応症 | 本剤推定投与患者数<br>地域<br>米国・日本を除くその他地域 | 米国 | 日本 |
|---|---|---|---|
| 乳癌 | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 子宮頸癌 | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 結腸・直腸癌 | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 悪性神経膠腫 | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 非小細胞肺癌 | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 卵巣癌 | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| 腎細胞癌 | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| その他（推奨外） | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| **合計** | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

表 2.7.4.6-2に Roche 社の安全性データベースから得た[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの安全性データをまとめた。表には医療従事者からの自発報告，臨床試験又は指定患者プログラムにおける治験担当医師／治験依頼者が関連ありとした重篤な有害事象，文献（すべての重篤及び未知非重篤症例），規制当局からの症例報告，提携会社（導入・導出企業，共同販促パートナー，流通業者等）からの症例報告，特定のレジストリー（Organ Toxicity Centers が運営するもの等）からの症例報告，毒物管理センターが作成した症例報告及び疫学調査からの症例報告のデータが含まれている。

**表 2.7.4.6-2　市販後情報源からの累積有害事象報告**

| 器官別大分類 | 累積有害事象件数<br>（～[redacted]年[redacted]月[redacted]日） |
|---|---|
| 感染症および寄生虫症 | [redacted] |
| 新生物 | [redacted] |
| 血液およびリンパ系障害 | [redacted] |
| 免疫系障害 | [redacted] |
| 内分泌障害 | [redacted] |
| 代謝および栄養障害 | [redacted] |
| 精神障害 | [redacted] |
| 神経系障害 | [redacted] |
| 眼障害 | [redacted] |
| 耳および迷路障害 | [redacted] |
| 心臓障害 | [redacted] |
| 血管障害 | [redacted] |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | [redacted] |
| 胃腸障害 | [redacted] |
| 肝胆道系障害 | [redacted] |
| 皮膚および皮下組織障害 | [redacted] |
| 筋骨格系および結合組織障害 | [redacted] |
| 腎および尿路障害 | [redacted] |
| 妊娠，産褥および周産期の状態 | [redacted] |
| 生殖系および乳房障害 | [redacted] |
| 先天性，家族性および遺伝性障害 | [redacted] |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | [redacted] |
| 臨床検査 | [redacted] |
| 傷害，中毒および処置合併症 | [redacted] |
| 外科および内科処置 | [redacted] |
| 社会環境 | [redacted] |
| **合計** | [redacted] |

情報源：国際誕生日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日の国際安全性データベースのデータ

## 2.7.4.7　付録

表 2.7.4.7-1　死亡した患者の一覧（GOG-0240試験）
表 2.7.4.7-2　死亡した患者の一覧（JO29569試験）
表 2.7.4.7-3　重篤な有害事象を発現した患者の一覧（GOG-0240試験）
表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象を発現した患者の一覧（JO29569試験）
表 2.7.4.7-5　Grade 5の有害事象を発現した患者の一覧（GOG-0240試験）
表 2.7.4.7-6　発現率が10%以上の有害事象及び副作用の集計（JO29569試験）
表 2.7.4.7-7　発現率が10%以上の有害事象の集計（全 Grade，Grade 3以上別）（JO29569試験）
表 2.7.4.7-8　Grade 3以上の有害事象の要約（JO29569試験）
表 2.7.4.7-9　Grade 3以上の副作用の要約（JO29569試験）
表 2.7.4.7-10　本剤に特徴的な有害事象（全 Grade）の要約（GOG-0240試験）
表 2.7.4.7-11　本剤に特徴的な有害事象（Grade 3以上）の要約（GOG-0240試験）
表 2.7.4.7-12　本剤に特徴的な有害事象（全 Grade）の要約（JO29569試験）
表 2.7.4.7-13　本剤に特徴的な有害事象（Grade 3以上）の要約（JO29569試験）
表 2.7.4.7-14　有害事象の要約（JO29569試験）
表 2.7.4.7-15　副作用の要約（JO29569試験）

# 表 2.7.4.7-1　死亡した患者の一覧（GOG-0240試験）

dd01_i001  Listing of Deaths
Protocol(s): I01230A
Analysis: ALL PATIENTS　　Center: ALL CENTERS
Treatment: Cis+Pac; N = 114

| CRTN/Pt. No. | Age yr | Sex | Weight kg | Race | Cause of Death | Underlying cause of Death | Day of Last Treatment | Day of Death |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 209 | 467 |
| 2/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 279 | 362 |
| 4/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 24 | 246 |
| 4/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 127 | 236 |
| 6/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 66 | 308 |
| 11/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 43 | 156 |
| 13/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 71 | 251 |
| 21/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE/DUE TO OTHER CAUSE | CHRONIC KIDNEY FAILURE | 232 | 408 |
| 33/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 23 | 134 |
| 33/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 22 | 166 |
| 33/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 3 | 38 |
| 34/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 22 | 58 |
| 34/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 43 | 216 |
| 46/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 70 | 138 |
| 46/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 78 | 195 |
| 46/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 225 | 340 |
| 46/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 330 | 436 |
| 46/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 50 | 104 |
| 49/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 259 | 434 |
| 56/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 258 | 359 |
| 64/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 2 | 78 |
| 66/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 50 | 122 |
| 70/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 128 | 270 |
| 70/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 107 | 201 |
| 74/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 149 | 288 |
| 74/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 65 | 101 |
| 74/[redacted] | | | | | UNKNOWN | | 162 | 454 |
| 74/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 234 | 400 |
| 74/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 2 | 65 |
| 74/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 22 | 157 |
| 76/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 357 | 428 |
| 76/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 285 | 991 |
| 76/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE/DUE TO OTHER CAUSE | BOWEL OBSTRUCTION, THEN RESP FAILURE SEE COMMENTS | 64 | 133 |
| 76/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 211 | 609 |
| 76/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 162 | 480 |
| 78/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 167 | 502 |
| 78/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 28 | 274 |

CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
UD08 31OCT2013:19:46:23　　(1 of 8)

dd01_i001 Listing of Deaths
Protocol(s): I01230A
Analysis: ALL PATIENTS Center: ALL CENTERS
Treatment: Cis+Pac; N = 114

| CRTN/Pt. No. | Age yr | Sex | Weight kg | Race | Cause of Death | Underlying cause of Death | Day of Last Treatment | Day of Death |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 78/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 173 | 459 |
| 78/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 151 | 304 |
| 78/[redacted] | | | | | UNKNOWN | | 256 | 580 |
| 78/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 65 | 200 |
| 83/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 211 | 410 |
| 83/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 124 | 277 |
| 83/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 44 | 243 |
| 83/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 122 | 239 |
| 83/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 26 | 85 |
| 84/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 110 | 506 |
| 87/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 107 | 237 |
| 107/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 22 | 58 |
| 111/[redacted] | | | | | UNKNOWN | | 1 | 149 |
| 111/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 185 | 293 |
| 118/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 64 | 811 |
| 118/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 183 | 658 |
| 118/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 162 | 317 |
| 118/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 128 | 203 |
| 121/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 208 | 520 |
| 121/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 22 | 71 |
| 122/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 276 | 529 |
| 123/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 190 | 330 |
| 126/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | | |
| 127/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 104 | 286 |
| 127/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 71 | 113 |
| 803/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 358 | 509 |
| 806/[redacted] | | | | | DUE TO OTHER CAUSE | PT. DIED OF SEPSIS FROM PNEUMONIA. | 127 | 193 |
| 808/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 64 | 318 |
| 814/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 126 | 609 |
| 820/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 64 | 225 |
| 820/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 147 | 580 |
| 820/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 192 | 974 |
| 825/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | | |
| 829/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 22 | 189 |

CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)

dd01_i001 Listing of Deaths
Protocol(s): I01230A
Analysis: ALL PATIENTS Center: ALL CENTERS
Treatment: Cis+Pac+Bv; N = 115

| CRTN/Pt. No. | Age yr | Sex | Weight kg | Race | Cause of Death | Underlying cause of Death | Day of Last Treatment | Day of Death |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 1 | 420 |
| 4/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 162 | 389 |
| 6/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 87 | 320 |
| 11/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 88 | 143 |
| 12/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 348 | 819 |
| 12/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 167 | 445 |
| 17/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE/DUE TO OTHER CAUSE | STROKE | 128 | 194 |
| 20/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 23 | 128 |
| 20/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 148 | 294 |
| 21/[redacted] | | | | | UNKNOWN | | 190 | 736 |
| 21/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 85 | 632 |
| 21/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 131 | 259 |
| 33/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 155 | 494 |
| 33/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 77 | 843 |
| 33/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 22 | 80 |
| 33/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 181 | 348 |
| 33/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 43 | 104 |
| 34/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 25 | 289 |
| 35/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 211 | 698 |
| 37/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 58 | 210 |
| 37/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 126 | 269 |
| 38/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 4 | 67 |
| 46/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 148 | 417 |
| 46/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | | |
| 46/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE/DUE TO OTHER CAUSE | DISEASE PROGRESSION/MULTIORGAN FAILURE. | 64 | 95 |
| 49/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 1 | 29 |
| 60/[redacted] | | | | | DUE TO PROTOCOL TREATMENT | GI PERFORATION POSSIBLY RELATED TO STUDY TREATMENT | 22 | 65 |
| 64/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 135 | 700 |
| 64/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 233 | 833 |
| 66/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 43 | 186 |
| 66/[redacted] | | | | | UNKNOWN/DUE TO OTHER CAUSE | RESPIRATORY ARREST | 2 | 29 |
| 66/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 235 | 630 |
| 70/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 204 | 315 |
| 73/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 183 | 485 |
| 73/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 190 | 438 |
| 73/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 120 | 386 |
| 74/[redacted] | | | | | UNKNOWN | | 23 | 814 |

CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
UD08 31OCT2013:19:46:23 (3 of 8)

dd01_i001 Listing of Deaths
Protocol(s): I01230A
Analysis: ALL PATIENTS Center: ALL CENTERS
Treatment: Cis+Pac+Bv; N = 115

| CRTN/Pt. No. | Age yr | Sex | Weight kg | Race | Cause of Death | Underlying cause of Death | Day of Last Treatment | Day of Death |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 76/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 127 | 298 |
| 78/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 24 | 100 |
| 78/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 157 | 366 |
| 80/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 275 | 744 |
| 80/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 112 | 365 |
| 80/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 93 | 270 |
| 80/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 92 | 442 |
| 82/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 180 | 353 |
| 83/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE/DUE TO OTHER CAUSE | | 117 | 244 |
| 83/[redacted] | | | | | UNKNOWN/DUE TO THIS DISEASE | | 72 | 701 |
| 83/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | | |
| 83/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 156 | 215 |
| 84/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 67 | 135 |
| 87/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 253 | 610 |
| 93/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 53 | 315 |
| 96/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | | |
| 110/[redacted] | | | | | UNKNOWN | | 44 | 406 |
| 114/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 245 | 719 |
| 118/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 64 | 522 |
| 122/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 63 | 186 |
| 123/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 72 | 409 |
| 127/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 78 | 118 |
| 801/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 337 | 641 |
| 804/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 134 | 466 |
| 808/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 281 | 324 |
| 814/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 365 | 789 |
| 816/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 71 | 525 |
| 821/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 36 | 72 |
| 821/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 113 | 598 |
| 827/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 164 | 860 |
| 827/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 43 | 138 |
| 833/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 378 | 678 |
| 833/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 147 | 219 |

CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)

dd01_i001 Listing of Deaths
Protocol(s): I01230A
Analysis: ALL PATIENTS Center: ALL CENTERS
Treatment: Top+Pac; N = 111

| CRTN/Pt. No. | Age yr | Sex | Weight kg | Race | Cause of Death | Underlying cause of Death | Day of Last Treatment | Day of Death |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | | |
| 2/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 129 | 240 |
| 2/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 246 | 358 |
| 2/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 48 | 130 |
| 2/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 25 | 148 |
| 2/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 74 | 250 |
| 2/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 51 | 169 |
| 11/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 26 | 317 |
| 11/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 66 | 235 |
| 13/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 110 | 728 |
| 20/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 3 | 27 |
| 20/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 3 | 57 |
| 21/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE/UNKNOWN | | 148 | 621 |
| 23/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 45 | 141 |
| 25/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 136 | 285 |
| 29/ | | | | | DUE TO OTHER CAUSE | HEPATIC FAILURE EXTENSIVE LIVER METASTIS | 171 | 239 |
| 33/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 245 | 388 |
| 33/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 113 | 308 |
| 33/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 70 | 165 |
| 33/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 24 | 244 |
| 34/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 30 | 164 |
| 35/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 199 | 543 |
| 38/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 64 | 180 |
| 41/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 178 | 309 |
| 46/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 22 | 133 |
| 46/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 24 | 421 |
| 46/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 46 | 448 |
| 49/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 154 | 381 |
| 49/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 402 | 701 |
| 50/ | | | | | UNKNOWN | | 25 | 285 |
| 56/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 64 | 261 |
| 56/ | | | | | DUE TO PROTOCOL TREATMENT | ARDS SECONDARY TO NEUTROPENIC SEPSIS &SEPTIC SHOCK | 22 | 33 |
| 64/ | | | | | DUE TO OTHER CAUSE | HEMORRHAGE/PULMONARY - NOSE & ORAL CAVITY | 64 | 64 |
| 64/ | | | | | DUE TO OTHER CAUSE | GRADE 5 PELVIC INFECTION WAS CAUSE OF DEATH | 24 | 62 |
| 66/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 24 | 318 |
| 70/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 152 | 306 |
| 70/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 157 | 496 |

CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
UD08 31OCT2013:19:46:23 (5 of 8)

dd01_i001 Listing of Deaths
Protocol(s): I01230A
Analysis: ALL PATIENTS Center: ALL CENTERS
Treatment: Top+Pac; N = 111

| CRTN/Pt. No. | Age yr | Sex | Weight kg | Race | Cause of Death | Underlying cause of Death | Day of Last Treatment | Day of Death |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 74/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 157 | 385 |
| 74/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 3 | 245 |
| 76/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 25 | 359 |
| 78/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 64 | 85 |
| 78/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 3 | 36 |
| 78/ | | | | | DUE TO OTHER CAUSE | RESPIRATORY DECOMP DURING THROMBOLYTIC PROCEDURE | 331 | 484 |
| 80/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 232 | 602 |
| 82/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 52 | 90 |
| 83/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 24 | 171 |
| 83/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 1 | 86 |
| 83/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 151 | 399 |
| 84/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 71 | 361 |
| 87/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 30 | 122 |
| 110/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 84 | 282 |
| 111/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 122 | 387 |
| 111/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 170 | 391 |
| 114/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 86 | 318 |
| 114/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 1 | 161 |
| 114/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 23 | 150 |
| 118/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 155 | 441 |
| 121/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 248 | 1026 |
| 122/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 187 | 582 |
| 122/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 380 | 678 |
| 122/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 122 | 237 |
| 126/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 1 | 48 |
| 127/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 21 | 218 |
| 127/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 109 | 211 |
| 127/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 87 | 153 |
| 806/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE/DUE TO OTHER CAUSE | PT. ADMITTED ON 11/13/11 DUE FALL FROM STROKE. | 29 | 197 |
| 814/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 360 | 664 |
| 815/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 150 | 331 |
| 817/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 24 | 173 |
| 817/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 3 | 326 |
| 817/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 45 | 284 |
| 818/ | | | | | UNKNOWN | | 113 | 715 |
| 822/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 24 | 280 |
| 828/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 213 | 514 |
| 829/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 1 | 69 |
| 833/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 88 | 114 |

CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
UD08 31OCT2013:19:46:23 (6 of 8)

dd01_i001 Listing of Deaths
Protocol(s): I01230A
Analysis: ALL PATIENTS Center: ALL CENTERS
Treatment: Top+Pac+Bv; N = 112

| CRTN/Pt. No. | Age yr | Sex | Weight kg | Race | Cause of Death | Underlying cause of Death | Day of Last Treatment | Day of Death |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 21 | 120 |
| 2/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 206 | 411 |
| 6/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 121 | 425 |
| 11/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 423 | 728 |
| 12/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 260 | 553 |
| 13/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 67 | 209 |
| 17/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 151 | 577 |
| 21/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE/UNKNOWN | | 204 | 319 |
| 29/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 191 | 277 |
| 34/[redacted] | | | | | DUE TO OTHER CAUSE | SEPSIS FROM CELLULITIS RLE | 53 | 62 |
| 34/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 64 | 118 |
| 35/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 69 | 369 |
| 37/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 206 | 746 |
| 37/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 42 | 189 |
| 37/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 52 | 449 |
| 37/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 85 | 295 |
| 46/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 192 | 382 |
| 46/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 157 | 490 |
| 49/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 94 | 173 |
| 50/[redacted] | | | | | UNKNOWN | | 114 | 175 |
| 60/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 26 | 568 |
| 60/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 243 | 391 |
| 64/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 162 | 313 |
| 64/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 64 | 288 |
| 70/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | | |
| 70/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 108 | 223 |
| 73/[redacted] | | | | | DUE TO PROTOCOL TREATMENT | DIED FROM BOWEL PERFORATION POST C1 | 1 | 28 |
| 73/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 108 | 234 |
| 74/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 66 | 529 |
| 74/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 24 | 279 |
| 75/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | | |
| 76/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 232 | 511 |
| 78/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 24 | 183 |
| 78/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 24 | 112 |
| 78/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 24 | 249 |
| 80/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 3 | 241 |
| 83/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 3 | 224 |

CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
UD08 31OCT2013:19:46:23 (7 of 8)

dd01_i001 Listing of Deaths
Protocol(s): I01230A
Analysis: ALL PATIENTS Center: ALL CENTERS
Treatment: Top+Pac+Bv; N = 112

| CRTN/Pt. No. | Age yr | Sex | Weight kg | Race | Cause of Death | Underlying cause of Death | Day of Last Treatment | Day of Death |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 83/[redacted] | | | | | DUE TO THIS DISEASE/DUE TO OTHER CAUSE | EXSANGUINATION | 192 | 281 |
| 83/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 431 | 575 |
| 83/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 109 | 542 |
| 93/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 111 | 407 |
| 94/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 354 | 622 |
| 94/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 127 | 265 |
| 96/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 3 | 85 |
| 110/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 291 | 558 |
| 111/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 108 | 200 |
| 111/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 246 | 572 |
| 111/ | | | | | DUE TO PROTOCOL TREATMENT | SEPSIS, PNEUMONIA, NEUTROPENIA, PANCYTOPENIA. | 3 | 9 |
| 111/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 109 | 375 |
| 111/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 157 | 238 |
| 111/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 198 | 344 |
| 111/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 170 | 520 |
| 111/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 3 | 68 |
| 118/ | | | | | DUE TO PROTOCOL TREATMENT | ADRS | 21 | 53 |
| 118/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 112 | 333 |
| 118/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 214 | 867 |
| 118/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 148 | 232 |
| 121/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 3 | 1029 |
| 121/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 66 | 150 |
| 122/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 213 | 783 |
| 122/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 67 | 427 |
| 122/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 106 | 151 |
| 123/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 387 | 625 |
| 126/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 302 | 419 |
| 127/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 141 | 235 |
| 130/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 112 | 394 |
| 808/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 66 | 303 |
| 808/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 45 | 109 |
| 816/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 175 | 493 |
| 817/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 276 | 453 |
| 827/ | | | | | DUE TO THIS DISEASE | | 71 | 78 |

CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
UD08 31OCT2013:19:46:23 (8 of 8)

[5.3.5.1-1 dd01_i001を再掲]

**表 2.7.4.7-2　死亡した患者の一覧（JO29569試験）**

JO29569試験において，[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ時点で死亡は認められなかった。

## 表 2.7.4.7-3　重篤な有害事象を発現した患者の一覧（GOG-0240試験）

ae08sae_s002　Listing of Serious Adverse Events
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAP　　Center: ALL CENTERS
Treatment: Chemotherapy alone; N = 222
Time Window: First Study Treatment Date to Last Study Treatment Date plus 30 days

| CRTN/Pt. No. / Adverse Event | Age yr | Sex | Race | Visit | Day of Onset | Relation to Trial Treatment | Intensity | SAE Report Submitted |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2/[redacted] | [redacted] | [redacted] | | | | | | |
| 血液障害 | | | | CYCLE1 | | DEFINITE | 3 | YES |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE1 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE1 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE1 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE1 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 2/[redacted] | [redacted] | [redacted] | | | | | | |
| 血栓症 | | | | CYCLE3 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 尿管出血 | | | | CYCLE3 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 尿管閉塞 | | | | CYCLE3 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 2/[redacted] | [redacted] | [redacted] | | | | | | |
| 女性生殖器瘻 | | | | CYCLE1 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE2 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE2 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE2 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE2 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 骨盤痛 | | | | CYCLE3 | | UNLIKELY | 4 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE3 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 2/[redacted] | [redacted] | [redacted] | | | | | | |
| 下痢 | | | | CYCLE7 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 発熱性好中球減少症 | | | | CYCLE7 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 嘔吐 | | | | CYCLE7 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 悪心 | | | | CYCLE13 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 腎不全 | | | | CYCLE13 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 便秘 | | | | CYCLE13 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 末梢性浮腫 | | | | CYCLE13 | | PROBABLE | 2 | YES |
| 嘔吐 | | | | CYCLE13 | | PROBABLE | 2 | YES |
| 4/[redacted] | [redacted] | [redacted] | | | | | | |
| 国際標準比増加 | | | | CYCLE1 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 国際標準比増加 | | | | CYCLE2 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 塞栓症 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 4 | YES |
| 4/[redacted] | [redacted] | [redacted] | | | | | | |
| 神経系障害 | | | | CYCLE10 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 11/[redacted] | [redacted] | [redacted] | | | | | | |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 腎障害 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 11/[redacted] | [redacted] | [redacted] | | | | | | |
| 腹痛 | | | | CYCLE2 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 小腸閉塞 | | | | CYCLE3 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 20/[redacted] | [redacted] | [redacted] | | | | | | |
| 低カリウム血症 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 4 | YES |
| 肺障害 | | | | CYCLE1 | | UNLIKELY | 5 | YES |
| 腹痛 | | | | CYCLE1 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 嘔吐 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 20/[redacted] | [redacted] | [redacted] | | | | | | |
| 血栓症 | | | | CYCLE2 | | UNRELATED | 3 | YES |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 16.0.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
AE08/AE01 26JAN2015:02:53:12　　(1 of 21)

ae08sae_s002　Listing of Serious Adverse Events
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAP　　Center: ALL CENTERS
Treatment: Chemotherapy alone: N = 222
Time Window: First Study Treatment Date to Last Study Treatment Date plus 30 days

| CRTN/Pt. No. / Adverse Event | Age yr | Sex | Race | Visit | Day of Onset | Relation to Trial Treatment | Intensity | SAE Report Submitted |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 20/[redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | | | | |
| 悪心 | | | | CYCLE6 | | DEFINITE | 3 | YES |
| 下痢 | | | | CYCLE6 | | DEFINITE | 3 | YES |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE6 | | DEFINITE | 3 | YES |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE6 | | DEFINITE | 3 | YES |
| 腎障害 | | | | CYCLE6 | | DEFINITE | 1 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE6 | | DEFINITE | 3 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE6 | | DEFINITE | 3 | YES |
| 発熱性好中球減少症 | | | | CYCLE6 | | DEFINITE | 4 | YES |
| 腹痛 | | | | CYCLE6 | | DEFINITE | 3 | YES |
| 腹痛 | | | | CYCLE7 | | DEFINITE | 3 | YES |
| 20/[redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | | | | |
| 感染 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 23/[redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | | | | |
| リンパ球減少症 | | | | CYCLE3 | | DEFINITE | 4 | YES |
| 発熱 | | | | CYCLE3 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 23/[redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | | | | |
| 活性化部分トロンボプラスチン時間延長 | | | | CYCLE12 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 狭心症 | | | | CYCLE12 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 血栓症 | | | | CYCLE12 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 尿路出血 | | | | CYCLE12 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 蜂巣炎 | | | | CYCLE12 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 25/[redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | | | | |
| 尿路感染 | | | | CYCLE4 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 結腸閉塞 | | | | CYCLE7 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 29/[redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | | | | |
| 肺炎 | | | | CYCLE8 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 不全片麻痺 | | | | CYCLE9 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 33/[redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | | | | |
| 食欲減退 | | | | CYCLE1 | | DEFINITE | 2 | YES |
| 腹痛 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 33/[redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | | | | |
| イレウス | | | | CYCLE12 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 33/[redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | | | | |
| 尿管炎 | | | | CYCLE4 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 尿管閉塞 | | | | CYCLE4 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 33/[redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | | | | |
| 歯の障害 | | | | CYCLE11 | | UNRELATED | 2 | YES |
| 33/[redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | | | | |
| 過敏症 | | | | CYCLE1 | | DEFINITE | 3 | YES |
| 33/[redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | | | | |
| 悪心 | | | | CYCLE1 | | UNRELATED | 2 | YES |
| 下痢 | | | | CYCLE1 | | UNRELATED | 2 | YES |
| 小腸閉塞 | | | | CYCLE1 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 尿管閉塞 | | | | CYCLE1 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 腹痛 | | | | CYCLE1 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 嘔吐 | | | | CYCLE1 | | UNRELATED | 2 | YES |
| 33/[redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | | | | | |
| 胸痛 | | | | CYCLE2 | | UNLIKELY | 4 | YES |
| 呼吸困難 | | | | CYCLE2 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 腹痛 | | | | CYCLE2 | | UNLIKELY | 3 | YES |

(patient continuing ...)

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 16.0.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)

ae08sae_s002  Listing of Serious Adverse Events
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAP　　Center: ALL CENTERS
Treatment: Chemotherapy alone: N = 222
Time Window: First Study Treatment Date to Last Study Treatment Date plus 30 days

| CRTN/Pt. No. / Adverse Event | Age yr | Sex | Race | Visit | Day of Onset | Relation to Trial Treatment | Intensity | SAE Report Submitted |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (... patient continuing) | | | | | | | | |
| 33/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 疼痛 | | | | CYCLE2 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 34/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 下痢 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 34/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 膣出血 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 34/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 血栓症 | | | | CYCLE3 | | UNLIKELY | 4 | YES |
| 血栓症 | | | | CYCLE4 | | UNLIKELY | 4 | YES |
| 血栓症 | | | | CYCLE5 | | UNLIKELY | 4 | YES |
| 34/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 腎不全 | | | | CYCLE9 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 35/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 直腸炎 | | | | CYCLE15 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 肛門周囲痛 | | | | CYCLE15 | | UNRELATED | 2 | YES |
| 35/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE3 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE3 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 蜂巣炎 | | | | CYCLE3 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 蜂巣炎 | | | | CYCLE3 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 37/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 悪心 | | | | CYCLE3 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 四肢痛 | | | | CYCLE3 | | DEFINITE | 3 | YES |
| 便秘 | | | | CYCLE3 | | UNRELATED | 2 | YES |
| 嘔吐 | | | | CYCLE3 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 肺障害 | | | | CYCLE7 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 46/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 塞栓症 | | | | CYCLE2 | | UNRELATED | 4 | YES |
| 腹痛 | | | | CYCLE2 | | UNLIKELY | 4 | YES |
| 46/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 悪心 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 洞性頻脈 | | | | CYCLE2 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 発熱 | | | | CYCLE2 | | UNRELATED | 2 | YES |
| 嘔吐 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 46/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 高血圧 | | | | CYCLE1 | | UNRELATED | 1 | YES |
| 小腸閉塞 | | | | CYCLE1 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 腎不全 | | | | CYCLE1 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 背部痛 | | | | CYCLE1 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 末梢性浮腫 | | | | CYCLE1 | | UNRELATED | 1 | YES |
| 腫瘍疼痛 | | | | CYCLE2 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 便秘 | | | | CYCLE2 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 悪心 | | | | CYCLE6 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 感染 | | | | CYCLE6 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 血中クレアチニン増加 | | | | CYCLE6 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 四肢痛 | | | | CYCLE6 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 背部痛 | | | | CYCLE6 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 嘔吐 | | | | CYCLE6 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 背部痛 | | | | CYCLE9 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| リンパ系障害 | | | | CYCLE11 | | UNLIKELY | 1 | YES |
| 悪心 | | | | CYCLE11 | | POSSIBLE | 1 | YES |
| 便秘 | | | | CYCLE11 | | UNLIKELY | 1 | YES |
| (patient continuing ...) | | | | | | | | |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 16.0.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
AE08/AE01 26JAN2015:02:53:12　　(3 of 21)

ae08sae_s002  Listing of Serious Adverse Events
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAP　　Center: ALL CENTERS
Treatment: Chemotherapy alone: N = 222
Time Window: First Study Treatment Date to Last Study Treatment Date plus 30 days

| CRTN/Pt. No. / Adverse Event | Age yr | Sex | Race | Visit | Day of Onset | Relation to Trial Treatment | Intensity | SAE Report Submitted |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (... patient continuing) | | | | | | | | |
| 46/[redacted] | | | | | | | | |
| 疼痛 | | | | CYCLE11 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 46/[redacted] | | | | | | | | |
| 背部痛 | | | | CYCLE3 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 56/[redacted] | | | | | | | | |
| 悪心 | | | | CYCLE2 | | PROBABLE | 1 | YES |
| 下痢 | | | | CYCLE2 | | PROBABLE | 1 | YES |
| 筋力低下 | | | | CYCLE2 | | PROBABLE | 2 | YES |
| 上室性頻脈 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 4 | YES |
| 食欲減退 | | | | CYCLE2 | | PROBABLE | 1 | YES |
| 発熱性好中球減少症 | | | | CYCLE2 | | DEFINITE | 5 | YES |
| 疲労 | | | | CYCLE2 | | PROBABLE | 2 | YES |
| 便秘 | | | | CYCLE2 | | PROBABLE | 1 | YES |
| 末梢性感覚ニューロパチー | | | | CYCLE2 | | DEFINITE | 2 | YES |
| 嘔吐 | | | | CYCLE2 | | PROBABLE | 2 | YES |
| 60/[redacted] | | | | | | | | |
| 血栓症 | | | | CYCLE2 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 呼吸困難 | | | | CYCLE2 | | UNRELATED | 2 | YES |
| 64/[redacted] | | | | | | | | |
| 低酸素症 | | | | CYCLE4 | | UNRELATED | 4 | YES |
| 鼻出血 | | | | CYCLE4 | | UNRELATED | 5 | YES |
| 64/[redacted] | | | | | | | | |
| 骨盤内感染 | | | | CYCLE2 | | PROBABLE | 5 | YES |
| 66/[redacted] | | | | | | | | |
| 発熱性好中球減少症 | | | | CYCLE1 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 腹痛 | | | | CYCLE3 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 66/[redacted] | | | | | | | | |
| 低血圧 | | | | CYCLE5 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 66/[redacted] | | | | | | | | |
| 急性心筋梗塞 | | | | CYCLE3 | | POSSIBLE | 4 | YES |
| 74/[redacted] | | | | | | | | |
| 結腸閉塞 | | | | CYCLE4 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 74/[redacted] | | | | | | | | |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE6 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE6 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 剥脱性発疹 | | | | CYCLE6 | | UNRELATED | 2 | YES |
| 皮膚障害 | | | | CYCLE6 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 皮膚疼痛 | | | | CYCLE6 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 末梢神経感染 | | | | CYCLE6 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 末梢神経感染 | | | | CYCLE6 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 医療機器関連感染 | | | | CYCLE7 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 74/[redacted] | | | | | | | | |
| 膀胱炎 | | | | CYCLE4 | | UNLIKELY | 4 | YES |
| 発熱 | | | | CYCLE5 | | UNLIKELY | 1 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE9 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 発熱 | | | | CYCLE9 | | UNRELATED | 2 | YES |
| 74/[redacted] | | | | | | | | |
| 呼吸困難 | | | | CYCLE1 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 塞栓症 | | | | CYCLE1 | | UNRELATED | 4 | YES |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 16.0.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)

ae08sae_s002　Listing of Serious Adverse Events
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAP　　Center: ALL CENTERS
Treatment: Chemotherapy alone: N = 222
Time Window: First Study Treatment Date to Last Study Treatment Date plus 30 days

| CRTN/Pt. No. / Adverse Event | Age yr | Sex | Race | Visit | Day of Onset | Relation to Trial Treatment | Intensity | SAE Report Submitted |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 74/[redacted] | | | | | | | | |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE1 | | DEFINITE | 4 | YES |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE1 | | DEFINITE | 4 | YES |
| 歯肉感染 | | | | CYCLE1 | | DEFINITE | 4 | YES |
| 歯肉感染 | | | | CYCLE1 | | DEFINITE | 4 | YES |
| 上室性頻脈 | | | | CYCLE1 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 74/[redacted] | | | | | | | | |
| 膣瘻 | | | | CYCLE2 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 74/[redacted] | | | | | | | | |
| 腹痛 | | | | CYCLE1 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 75/[redacted] | | | | | | | | |
| 下痢 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 直腸出血 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 疲労 | | | | CYCLE1 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 低血圧 | | | | CYCLE3 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 頭痛 | | | | CYCLE3 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 発熱性好中球減少症 | | | | CYCLE3 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 疲労 | | | | CYCLE3 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 浮動性めまい | | | | CYCLE3 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 副腎機能不全 | | | | CYCLE3 | | UNLIKELY | 2 | YES |
| 76/[redacted] | | | | | | | | |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE1 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE1 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE1 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE1 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 発熱性好中球減少症 | | | | CYCLE1 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE7 | | POSSIBLE | 4 | YES |
| 末梢神経感染 | | | | CYCLE7 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 低カリウム血症 | | | | CYCLE14 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 低カルシウム血症 | | | | CYCLE14 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 低ナトリウム血症 | | | | CYCLE14 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 低マグネシウム血症 | | | | CYCLE14 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 膀胱炎 | | | | CYCLE14 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 76/[redacted] | | | | | | | | |
| 胃腸吻合部漏出 | | | | CYCLE4 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 76/[redacted] | | | | | | | | |
| 悪心 | | | | CYCLE4 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 腎臓痛 | | | | CYCLE4 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 着色尿 | | | | CYCLE4 | | UNLIKELY | 1 | YES |
| 尿管閉塞 | | | | CYCLE4 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE4 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 腹痛 | | | | CYCLE4 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 悪心 | | | | CYCLE6 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 下痢 | | | | CYCLE6 | | POSSIBLE | 1 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE6 | | UNLIKELY | 2 | YES |
| 腹痛 | | | | CYCLE6 | | UNLIKELY | 2 | YES |
| 嘔吐 | | | | CYCLE6 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 78/[redacted] | | | | | | | | |
| 悪心 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 胃炎 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 嘔吐 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 78/[redacted] | | | | | | | | |
| 塞栓症 | | | | CYCLE1 | | UNRELATED | 4 | YES |
| 尿管閉塞 | | | | CYCLE1 | | UNRELATED | 3 | YES |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 16.0.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)

ae08sae_s002　Listing of Serious Adverse Events
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAP　　Center: ALL CENTERS
Treatment: Chemotherapy alone: N = 222
Time Window: First Study Treatment Date to Last Study Treatment Date plus 30 days

| CRTN/Pt. No. / Adverse Event | Age yr | Sex | Race | Visit | Day of Onset | Relation to Trial Treatment | Intensity | SAE Report Submitted |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 78/[redacted] | | | | | | | | |
| 発熱 | | | | CYCLE1 | | PROBABLE | 1 | YES |
| 78/[redacted] | | | | | | | | |
| うつ病 | | | | CYCLE6 | | UNLIKELY | 4 | YES |
| 79/[redacted] | | | | | | | | |
| 塞栓症 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 4 | YES |
| 低酸素症 | | | | CYCLE2 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 83/[redacted] | | | | | | | | |
| 発熱性好中球減少症 | | | | CYCLE1 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 83/[redacted] | | | | | | | | |
| 感染 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 低アルブミン血症 | | | | CYCLE1 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 83/[redacted] | | | | | | | | |
| 悪心 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 嘔吐 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE5 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 発熱 | | | | CYCLE5 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 尿管狭窄 | | | | CYCLE10 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE10 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 83/[redacted] | | | | | | | | |
| 低カリウム血症 | | | | CYCLE4 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 腟瘻 | | | | CYCLE4 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 83/[redacted] | | | | | | | | |
| 骨盤内感染 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 尿管閉塞 | | | | CYCLE1 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 脱水 | | | | CYCLE5 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 87/[redacted] | | | | | | | | |
| 発熱性好中球減少症 | | | | CYCLE1 | | DEFINITE | 4 | YES |
| 発熱性好中球減少症 | | | | CYCLE5 | | PROBABLE | 4 | YES |
| 痙攣 | | | | CYCLE5 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 痙攣 | | | | CYCLE6 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 93/[redacted] | | | | | | | | |
| 塞栓症 | | | | CYCLE4 | | UNRELATED | 4 | YES |
| 94/[redacted] | | | | | | | | |
| 小腸閉塞 | | | | CYCLE7 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 96/[redacted] | | | | | | | | |
| 血栓症 | | | | CYCLE5 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 107/[redacted] | | | | | | | | |
| 血中クレアチニン増加 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 腎不全 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 脱水 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 111/[redacted] | | | | | | | | |
| アミラーゼ増加 | | | | CYCLE5 | | UNLIKELY | 4 | YES |
| リパーゼ増加 | | | | CYCLE5 | | UNLIKELY | 4 | YES |
| 胆嚢閉塞 | | | | CYCLE5 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 腹痛 | | | | CYCLE5 | | UNLIKELY | 3 | YES |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 16.0.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)

ae08sae_s002　Listing of Serious Adverse Events
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAP　　Center: ALL CENTERS
Treatment: Chemotherapy alone: N = 222
Time Window: First Study Treatment Date to Last Study Treatment Date plus 30 days

| CRTN/Pt. No. / Adverse Event | Age yr | Sex | Race | Visit | Day of Onset | Relation to Trial Treatment | Intensity | SAE Report Submitted |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 111/[redacted] | | | | | | | | |
| 背部痛 | | | | CYCLE1 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 腹痛 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 114/[redacted] | | | | | | | | |
| 血液障害 | | | | CYCLE1 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 四肢痛 | | | | CYCLE1 | | UNRELATED | 2 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE1 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 疼痛 | | | | CYCLE1 | | UNRELATED | 2 | YES |
| 118/[redacted] | | | | | | | | |
| 低酸素症 | | | | CYCLE1 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 頭痛 | | | | CYCLE1 | | UNLIKELY | 2 | YES |
| 肺臓炎 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 発熱性好中球減少症 | | | | CYCLE1 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 腹痛 | | | | CYCLE3 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 便秘 | | | | CYCLE3 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 腹痛 | | | | CYCLE5 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 便秘 | | | | CYCLE5 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 腹痛 | | | | CYCLE7 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 便秘 | | | | CYCLE7 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 嘔吐 | | | | CYCLE7 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 悪心 | | | | CYCLE8 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 腹痛 | | | | CYCLE8 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 嘔吐 | | | | CYCLE8 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 118/[redacted] | | | | | | | | |
| 血中クレアチニン増加 | | | | CYCLE7 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 121/[redacted] | | | | | | | | |
| 胸水 | | | | CYCLE2 | | PROBABLE | 2 | YES |
| 121/[redacted] | | | | | | | | |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 発熱性好中球減少症 | | | | CYCLE1 | | DEFINITE | 4 | YES |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE15 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE15 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 尿閉 | | | | CYCLE15 | | UNLIKELY | 2 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE15 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE15 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 127/[redacted] | | | | | | | | |
| 呼吸困難 | | | | CYCLE2 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 127/[redacted] | | | | | | | | |
| 尿路感染 | | | | CYCLE2 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 発熱 | | | | CYCLE2 | | UNRELATED | 2 | YES |
| 尿路出血 | | | | CYCLE14 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 127/[redacted] | | | | | | | | |
| 肺障害 | | | | CYCLE6 | | UNRELATED | 4 | YES |
| 127/[redacted] | | | | | | | | |
| 発熱性好中球減少症 | | | | CYCLE3 | | DEFINITE | 3 | YES |
| 神経系障害 | | | | CYCLE4 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 127/[redacted] | | | | | | | | |
| 尿路出血 | | | | CYCLE5 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 814/[redacted] | | | | | | | | |
| 直腸出血 | | | | CYCLE13 | | UNLIKELY | 3 | YES |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 16.0.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
AE08/AE01 26JAN2015:02:53:12　　(7 of 21)

ae08sae_s002　Listing of Serious Adverse Events
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAP　　Center: ALL CENTERS
Treatment: Chemotherapy alone: N = 222
Time Window: First Study Treatment Date to Last Study Treatment Date plus 30 days

| CRTN/Pt. No. / Adverse Event | Age Sex Race yr | Visit | Day of Onset | Relation to Trial Treatment | Intensity | SAE Report Submitted |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 833/[redacted] | [redacted] | | | | | |
| 上室性頻脈 | | CYCLE4 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 低アルブミン血症 | | CYCLE4 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 死亡 | | CYCLE5 | | UNRELATED | 5 | YES |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 16.0.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
AE08/AE01 26JAN2015:02:53:12　　(8 of 21)

ae08sae_s002  Listing of Serious Adverse Events
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAP　　Center: ALL CENTERS
Treatment: Chemotherapy with bevacizumab; N = 218
Time Window: First Study Treatment Date to Last Study Treatment Date plus 30 days

| CRTN/Pt. No. / Adverse Event | Age yr | Sex | Race | Visit | Day of Onset | Relation to Trial Treatment | Intensity | SAE Report Submitted |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2/[redacted] | | | | | | | | |
| 会話障害 | | | | CYCLE2 | | UNRELATED | 4 | YES |
| 外陰腟痛 | | | | CYCLE2 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 骨盤痛 | | | | CYCLE2 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 錯乱状態 | | | | CYCLE2 | | UNRELATED | 2 | YES |
| 痔瘻 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 洞性頻脈 | | | | CYCLE2 | | UNRELATED | 2 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE2 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 脳症 | | | | CYCLE2 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 疲労 | | | | CYCLE2 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 不眠症 | | | | CYCLE2 | | UNLIKELY | 2 | YES |
| 末梢性運動ニューロパチー | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 肛門周囲痛 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 腟分泌物 | | | | CYCLE2 | | UNLIKELY | 2 | YES |
| 2/[redacted] | | | | | | | | |
| 代謝障害 | | | | CYCLE10 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 2/[redacted] | | | | | | | | |
| 回腸瘻 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 4 | YES |
| 腹痛 | | | | CYCLE1 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 4/[redacted] | | | | | | | | |
| 骨盤痛 | | | | CYCLE8 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 痔瘻 | | | | CYCLE8 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 6/[redacted] | | | | | | | | |
| 感染 | | | | CYCLE1 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 6/[redacted] | | | | | | | | |
| 直腸出血 | | | | CYCLE6 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 6/[redacted] | | | | | | | | |
| 悪心 | | | | CYCLE4 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 血栓症 | | | | CYCLE4 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 小腸閉塞 | | | | CYCLE4 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 嘔吐 | | | | CYCLE4 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 11/[redacted] | | | | | | | | |
| 脱水 | | | | CYCLE2 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 食道出血 | | | | CYCLE3 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 直腸潰瘍 | | | | CYCLE3 | | POSSIBLE | 1 | YES |
| 低血圧 | | | | CYCLE3 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 食道炎 | | | | CYCLE4 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 直腸潰瘍 | | | | CYCLE4 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 低ナトリウム血症 | | | | CYCLE4 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 低血圧 | | | | CYCLE4 | | UNLIKELY | 2 | YES |
| 痔瘻 | | | | CYCLE5 | | DEFINITE | 3 | YES |
| 食道炎 | | | | CYCLE5 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 脱水 | | | | CYCLE5 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 直腸出血 | | | | CYCLE5 | | DEFINITE | 3 | YES |
| 低カリウム血症 | | | | CYCLE5 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 低ナトリウム血症 | | | | CYCLE5 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 腟出血 | | | | CYCLE5 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 11/[redacted] | | | | | | | | |
| 鼻粘膜障害 | | | | CYCLE10 | | POSSIBLE | 4 | YES |
| 鼻粘膜障害 | | | | CYCLE11 | | PROBABLE | 2 | YES |
| 12/[redacted] | | | | | | | | |
| 高血圧 | | | | CYCLE11 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 医療機器関連感染 | | | | CYCLE14 | | UNRELATED | 3 | YES |

(patient continuing ...)

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 16.0.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)

ae08sae_s002  Listing of Serious Adverse Events
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAP　　Center: ALL CENTERS
Treatment: Chemotherapy with bevacizumab: N = 218
Time Window: First Study Treatment Date to Last Study Treatment Date plus 30 days

| CRTN/Pt. No. / Adverse Event | Age yr | Sex | Race | Visit | Day of Onset | Relation to Trial Treatment | Intensity | SAE Report Submitted |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (... patient continuing) | | | | | | | | |
| 12/[redacted] | | | | | | | | |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE14 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 医療機器関連感染 | | | | CYCLE15 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 感染 | | | | CYCLE15 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 血栓症 | | | | CYCLE15 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 血中クレアチニン増加 | | | | CYCLE15 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE15 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE15 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 尿管閉塞 | | | | CYCLE15 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 12/[redacted] | | | | | | | | |
| 尿路感染 | | | | CYCLE6 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 膀胱炎 | | | | CYCLE6 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 12/[redacted] | | | | | | | | |
| 悪心 | | | | CYCLE3 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 胸痛 | | | | CYCLE3 | | UNRELATED | 2 | YES |
| 呼吸困難 | | | | CYCLE3 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 嘔吐 | | | | CYCLE3 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 12/[redacted] | | | | | | | | |
| 感染 | | | | CYCLE10 | | UNLIKELY | 4 | YES |
| 結腸瘻 | | | | CYCLE10 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 13/[redacted] | | | | | | | | |
| 感染 | | | | CYCLE1 | | DEFINITE | 3 | YES |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE1 | | DEFINITE | 3 | YES |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE1 | | DEFINITE | 3 | YES |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE1 | | DEFINITE | 3 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE1 | | DEFINITE | 3 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE1 | | DEFINITE | 3 | YES |
| 感染 | | | | CYCLE3 | | DEFINITE | 4 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE3 | | DEFINITE | 4 | YES |
| 20/[redacted] | | | | | | | | |
| ほてり | | | | CYCLE35 | | UNRELATED | 1 | YES |
| 悪寒 | | | | CYCLE35 | | UNLIKELY | 1 | YES |
| 悪心 | | | | CYCLE35 | | PROBABLE | 2 | YES |
| 感染 | | | | CYCLE35 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 脱水 | | | | CYCLE35 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 嘔吐 | | | | CYCLE35 | | PROBABLE | 1 | YES |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | | | | CYCLE36 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 胆嚢炎 | | | | CYCLE36 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 膵炎 | | | | CYCLE36 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 20/[redacted] | | | | | | | | |
| 血栓症 | | | | CYCLE2 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 20/[redacted] | | | | | | | | |
| 血栓症 | | | | CYCLE1 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 国際標準比増加 | | | | CYCLE1 | | DEFINITE | 3 | YES |
| 四肢痛 | | | | CYCLE1 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 四肢痛 | | | | CYCLE2 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 背部痛 | | | | CYCLE2 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 血栓症 | | | | CYCLE3 | | DEFINITE | 2 | YES |
| 四肢痛 | | | | CYCLE6 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 21/[redacted] | | | | | | | | |
| 錐体外路障害 | | | | CYCLE1 | | UNRELATED | 2 | YES |
| 錐体外路障害 | | | | CYCLE2 | | UNRELATED | 2 | YES |
| 活性化部分トロンボプラスチン時間延長 | | | | CYCLE5 | | UNRELATED | 3 | YES |
| (patient continuing ...) | | | | | | | | |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 16.0.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
AE08/AE01 26JAN2015:02:53:12　　(10 of 21)

ae08sae_s002　Listing of Serious Adverse Events
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAP　　Center: ALL CENTERS
Treatment: Chemotherapy with bevacizumab: N = 218
Time Window: First Study Treatment Date to Last Study Treatment Date plus 30 days

| CRTN/Pt. No. / Adverse Event | Age yr | Sex | Race | Visit | Day of Onset | Relation to Trial Treatment | Intensity | SAE Report Submitted |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (... patient continuing) | | | | | | | | |
| 21/[redacted] | | | | | | | | |
| 胸膜痛 | | | | CYCLE5 | | UNLIKELY | 2 | YES |
| 血中クレアチニン増加 | | | | CYCLE5 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 21/[redacted] | | | | | | | | |
| 下痢 | | | | CYCLE9 | | POSSIBLE | 1 | YES |
| 結腸閉塞 | | | | CYCLE9 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE9 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 腹痛 | | | | CYCLE9 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 便秘 | | | | CYCLE9 | | UNLIKELY | 2 | YES |
| 肛門周囲痛 | | | | CYCLE9 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 21/[redacted] | | | | | | | | |
| リンパ球減少症 | | | | CYCLE6 | | PROBABLE | 4 | YES |
| 悪心 | | | | CYCLE6 | | POSSIBLE | 1 | YES |
| 下痢 | | | | CYCLE6 | | POSSIBLE | 1 | YES |
| 発熱性好中球減少症 | | | | CYCLE6 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 嘔吐 | | | | CYCLE6 | | POSSIBLE | 1 | YES |
| 23/[redacted] | | | | | | | | |
| 悪心 | | | | CYCLE1 | | DEFINITE | 2 | YES |
| 下痢 | | | | CYCLE1 | | DEFINITE | 3 | YES |
| 呼吸困難 | | | | CYCLE1 | | PROBABLE | 2 | YES |
| 嘔吐 | | | | CYCLE1 | | DEFINITE | 2 | YES |
| 感染 | | | | CYCLE8 | | POSSIBLE | 4 | YES |
| 23/[redacted] | | | | | | | | |
| 発熱 | | | | CYCLE12 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 膀胱炎 | | | | CYCLE12 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 腎感染 | | | | CYCLE13 | | POSSIBLE | 4 | YES |
| 29/[redacted] | | | | | | | | |
| 腹痛 | | | | CYCLE6 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 腹痛 | | | | CYCLE10 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 33/[redacted] | | | | | | | | |
| 血栓症 | | | | CYCLE8 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 骨盤痛 | | | | CYCLE8 | | POSSIBLE | 4 | YES |
| 疲労 | | | | CYCLE8 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 33/[redacted] | | | | | | | | |
| 結腸閉塞 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 高血圧 | | | | CYCLE1 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 腹痛 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 腹痛 | | | | CYCLE3 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 悪心 | | | | CYCLE4 | | UNLIKELY | 2 | YES |
| 腹痛 | | | | CYCLE4 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 便秘 | | | | CYCLE4 | | UNLIKELY | 2 | YES |
| 腹痛 | | | | CYCLE5 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 34/[redacted] | | | | | | | | |
| 塞栓症 | | | | CYCLE10 | | PROBABLE | 4 | YES |
| 34/[redacted] | | | | | | | | |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE3 | | POSSIBLE | 5 | YES |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE3 | | POSSIBLE | 5 | YES |
| 蜂巣炎 | | | | CYCLE3 | | POSSIBLE | 5 | YES |
| 蜂巣炎 | | | | CYCLE3 | | POSSIBLE | 5 | YES |
| 34/[redacted] | | | | | | | | |
| 喉頭出血 | | | | CYCLE4 | | PROBABLE | 3 | YES |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 16.0.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
AE08/AE01 26JAN2015:02:53:12　　(11 of 21)

ae08sae_s002　Listing of Serious Adverse Events
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAP　　Center: ALL CENTERS
Treatment: Chemotherapy with bevacizumab; N = 218
Time Window: First Study Treatment Date to Last Study Treatment Date plus 30 days

| CRTN/Pt. No. / Adverse Event | Age yr | Sex | Race | Visit | Day of Onset | Relation to Trial Treatment | Intensity | SAE Report Submitted |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 34/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 発熱性好中球減少症 | | | | CYCLE11 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 34/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 尿路感染 | | | | CYCLE17 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 35/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 悪心 | | | | CYCLE5 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 下痢 | | | | CYCLE5 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 食欲減退 | | | | CYCLE5 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 脱水 | | | | CYCLE5 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 低カリウム血症 | | | | CYCLE5 | | POSSIBLE | 1 | YES |
| 嘔吐 | | | | CYCLE5 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 35/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 便秘 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 肛門周囲痛 | | | | CYCLE1 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 35/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 失神 | | | | CYCLE4 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 上部消化管出血 | | | | CYCLE4 | | POSSIBLE | 4 | YES |
| 疲労 | | | | CYCLE4 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 35/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 血栓症 | | | | CYCLE6 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 疲労 | | | | CYCLE12 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 37/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 下痢 | | | | CYCLE1 | | PROBABLE | 4 | YES |
| 大腸炎 | | | | CYCLE1 | | PROBABLE | 2 | YES |
| 低カリウム血症 | | | | CYCLE1 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 発熱 | | | | CYCLE1 | | PROBABLE | 2 | YES |
| 嘔吐 | | | | CYCLE1 | | PROBABLE | 4 | YES |
| 37/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 尿路感染 | | | | CYCLE13 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 尿路出血 | | | | CYCLE13 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 膀胱炎 | | | | CYCLE13 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 膀胱出血 | | | | CYCLE13 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 塞栓症 | | | | CYCLE14 | | UNLIKELY | 4 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE14 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 尿路出血 | | | | CYCLE14 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 膀胱炎 | | | | CYCLE14 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 膀胱出血 | | | | CYCLE14 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 血栓症 | | | | CYCLE15 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE15 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 尿路出血 | | | | CYCLE15 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 膀胱炎 | | | | CYCLE15 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 膀胱出血 | | | | CYCLE15 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 血栓症 | | | | CYCLE16 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE16 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 尿路出血 | | | | CYCLE16 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 膀胱炎 | | | | CYCLE16 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 膀胱出血 | | | | CYCLE16 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 血栓症 | | | | CYCLE17 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 尿路出血 | | | | CYCLE17 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 膀胱出血 | | | | CYCLE17 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 血栓症 | | | | CYCLE18 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE18 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 尿路出血 | | | | CYCLE18 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 膀胱炎 | | | | CYCLE18 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 膀胱出血 | | | | CYCLE18 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE21 | | POSSIBLE | 3 | YES |

(patient continuing ...)

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 16.0.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
AE08/AE01 26JAN2015:02:53:12　　(12 of 21)

ae08sae_s002　Listing of Serious Adverse Events
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAP　　Center: ALL CENTERS
Treatment: Chemotherapy with bevacizumab; N = 218
Time Window: First Study Treatment Date to Last Study Treatment Date plus 30 days

| CRTN/Pt. No. / Adverse Event | Age yr | Sex | Race | Visit | Day of Onset | Relation to Trial Treatment | Intensity | SAE Report Submitted |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (... patient continuing) | | | | | | | | |
| 37/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 尿路出血 | | | | CYCLE21 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 膀胱炎 | | | | CYCLE21 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 膀胱出血 | | | | CYCLE21 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE24 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE24 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE24 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE24 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 尿路出血 | | | | CYCLE24 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 発熱 | | | | CYCLE24 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 膀胱出血 | | | | CYCLE24 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE25 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 尿路出血 | | | | CYCLE25 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 膀胱出血 | | | | CYCLE25 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 37/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 尿路感染 | | | | CYCLE3 | | POSSIBLE | 4 | YES |
| 37/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 骨盤痛 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 直腸炎 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 肛門周囲痛 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 骨盤痛 | | | | CYCLE3 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 痔瘻 | | | | CYCLE3 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 直腸炎 | | | | CYCLE3 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 直腸出血 | | | | CYCLE3 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 尿管閉塞 | | | | CYCLE3 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 肛門周囲痛 | | | | CYCLE3 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 37/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 膀胱炎 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 38/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 下痢 | | | | CYCLE1 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 46/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 蜂巣炎 | | | | CYCLE3 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 蜂巣炎 | | | | CYCLE4 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 悪心 | | | | CYCLE8 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 下痢 | | | | CYCLE8 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE8 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 腹痛 | | | | CYCLE8 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 嘔吐 | | | | CYCLE8 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 感染 | | | | CYCLE13 | | UNLIKELY | 2 | YES |
| 失神 | | | | CYCLE13 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE13 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 高血圧 | | | | CYCLE17 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 便秘 | | | | CYCLE17 | | UNLIKELY | 2 | YES |
| 46/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 回腸瘻 | | | | CYCLE8 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 46/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 血栓症 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 腎不全 | | | | CYCLE3 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 精神状態変化 | | | | CYCLE3 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 多臓器不全 | | | | CYCLE3 | | UNLIKELY | 5 | YES |
| 低血圧 | | | | CYCLE3 | | UNLIKELY | 1 | YES |
| 46/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 血栓症 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 16.0.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
AE08/AE01 26JAN2015:02:53:12　　(13 of 21)

ae08sae_s002  Listing of Serious Adverse Events
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAP　　Center: ALL CENTERS
Treatment: Chemotherapy with bevacizumab; N = 218
Time Window: First Study Treatment Date to Last Study Treatment Date plus 30 days

| CRTN/Pt. No. / Adverse Event | Age yr | Sex | Race | Visit | Day of Onset | Relation to Trial Treatment | Intensity | SAE Report Submitted |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 46/[redacted] | | | | | | | | |
| 創合併症 | | | | CYCLE21 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 46/[redacted] | | | | | | | | |
| 尿路感染 | | | | CYCLE6 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 発熱性好中球減少症 | | | | CYCLE6 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 49/[redacted] | | | | | | | | |
| 血栓症 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 呼吸困難 | | | | CYCLE1 | | UNLIKELY | 4 | YES |
| 疾患進行 | | | | CYCLE1 | | UNLIKELY | 5 | YES |
| 疲労 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 腹痛 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 4 | YES |
| 末梢性浮腫 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 49/[redacted] | | | | | | | | |
| 血栓症 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 骨痛 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 疲労 | | | | CYCLE1 | | UNLIKELY | 2 | YES |
| 血栓症 | | | | CYCLE3 | | UNLIKELY | 2 | YES |
| 尿路出血 | | | | CYCLE3 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 56/[redacted] | | | | | | | | |
| 塞栓症 | | | | CYCLE4 | | UNLIKELY | 4 | YES |
| 60/[redacted] | | | | | | | | |
| 悪心 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 回腸穿孔 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 5 | YES |
| 腹痛 | | | | CYCLE2 | | UNLIKELY | 2 | YES |
| 腹部膨満 | | | | CYCLE2 | | UNLIKELY | 2 | YES |
| 嘔吐 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 60/[redacted] | | | | | | | | |
| 皮膚潰瘍 | | | | CYCLE2 | | UNRELATED | 4 | YES |
| 無気肺 | | | | CYCLE2 | | UNRELATED | 2 | YES |
| 60/[redacted] | | | | | | | | |
| 失神 | | | | CYCLE5 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 尿路出血 | | | | CYCLE5 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 四肢痛 | | | | CYCLE11 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 腹膜炎 | | | | CYCLE11 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 60/[redacted] | | | | | | | | |
| ほてり | | | | CYCLE7 | | POSSIBLE | 1 | YES |
| 直腸炎 | | | | CYCLE7 | | UNLIKELY | 1 | YES |
| 64/[redacted] | | | | | | | | |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE4 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE4 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 骨盤内感染 | | | | CYCLE4 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 骨盤内感染 | | | | CYCLE4 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 尿管閉塞 | | | | CYCLE4 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 痔瘻 | | | | CYCLE5 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE7 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 66/[redacted] | | | | | | | | |
| 下痢 | | | | CYCLE5 | | POSSIBLE | 1 | YES |
| 肝胆道系疾患 | | | | CYCLE5 | | UNRELATED | 2 | YES |
| 腹痛 | | | | CYCLE5 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 嘔吐 | | | | CYCLE5 | | POSSIBLE | 1 | YES |
| 66/[redacted] | | | | | | | | |
| 呼吸困難 | | | | CYCLE1 | | UNRELATED | 5 | YES |

(patient continuing ...)

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 16.0.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)

ae08sae_s002　Listing of Serious Adverse Events
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAP　　Center: ALL CENTERS
Treatment: Chemotherapy with bevacizumab; N = 218
Time Window: First Study Treatment Date to Last Study Treatment Date plus 30 days

| CRTN/Pt. No. / Adverse Event | Age yr | Sex | Race | Visit | Day of Onset | Relation to Trial Treatment | Intensity | SAE Report Submitted |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (... patient continuing) | | | | | | | | |
| 66/[redacted] | | | | | | | | |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 腎感染 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 蜂巣炎 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 蜂巣炎 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 70/[redacted] | | | | | | | | |
| 痔核 | | | | CYCLE10 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 痔瘻 | | | | CYCLE10 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 70/[redacted] | | | | | | | | |
| 血中クレアチニン増加 | | | | CYCLE1 | | UNLIKELY | 2 | YES |
| 尿管閉塞 | | | | CYCLE1 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 腹痛 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 70/[redacted] | | | | | | | | |
| 腹痛 | | | | CYCLE6 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 73/[redacted] | | | | | | | | |
| リンパ球減少症 | | | | CYCLE1 | | PROBABLE | 4 | YES |
| 悪心 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 胃炎 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 結腸閉塞 | | | | CYCLE1 | | PROBABLE | 4 | YES |
| 高ビリルビン血症 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 食欲減退 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 大腸穿孔 | | | | CYCLE1 | | PROBABLE | 5 | YES |
| 低アルブミン血症 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 低カリウム血症 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 低ナトリウム血症 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 腹痛 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 4 | YES |
| 嘔吐 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 73/[redacted] | | | | | | | | |
| 血中クレアチニン増加 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 1 | YES |
| 発熱性好中球減少症 | | | | CYCLE1 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 疲労 | | | | CYCLE1 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 血中クレアチニン増加 | | | | CYCLE4 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 肺炎 | | | | CYCLE4 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 脱水 | | | | CYCLE5 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 低血圧 | | | | CYCLE5 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 74/[redacted] | | | | | | | | |
| 尿路出血 | | | | CYCLE2 | | UNLIKELY | 2 | YES |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE4 | | DEFINITE | 3 | YES |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE4 | | DEFINITE | 3 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE4 | | DEFINITE | 3 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE4 | | DEFINITE | 3 | YES |
| 74/[redacted] | | | | | | | | |
| 尿路出血 | | | | CYCLE2 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 74/[redacted] | | | | | | | | |
| 高血圧 | | | | CYCLE1 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 75/[redacted] | | | | | | | | |
| 心筋虚血 | | | | CYCLE6 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 75/[redacted] | | | | | | | | |
| 低ナトリウム血症 | | | | CYCLE3 | | UNRELATED | 4 | YES |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 16.0.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
AE08/AE01 26JAN2015:02:53:12　　(15 of 21)

ae08sae_s002　Listing of Serious Adverse Events
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAP　　Center: ALL CENTERS
Treatment: Chemotherapy with bevacizumab; N = 218
Time Window: First Study Treatment Date to Last Study Treatment Date plus 30 days

| CRTN/Pt. No. / Adverse Event | Age yr | Sex | Race | Visit | Day of Onset | Relation to Trial Treatment | Intensity | SAE Report Submitted |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 76/[redacted] | | | | | | | | |
| 悪心 | | | | CYCLE1 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 結腸閉塞 | | | | CYCLE1 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 腹痛 | | | | CYCLE1 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 便秘 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 悪心 | | | | CYCLE4 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 高血圧 | | | | CYCLE4 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 低カリウム血症 | | | | CYCLE4 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE4 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 腹痛 | | | | CYCLE4 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 嘔吐 | | | | CYCLE4 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 78/[redacted] | | | | | | | | |
| 腹痛 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 78/[redacted] | | | | | | | | |
| 疲労 | | | | CYCLE3 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 蜂巣炎 | | | | CYCLE3 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 78/[redacted] | | | | | | | | |
| 悪心 | | | | CYCLE2 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 会陰痛 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 感染 | | | | CYCLE2 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 口内炎 | | | | CYCLE2 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 女性生殖器瘻 | | | | CYCLE2 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 脱毛症 | | | | CYCLE2 | | DEFINITE | 2 | YES |
| 腹痛 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 末梢性浮腫 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 78/[redacted] | | | | | | | | |
| 悪心 | | | | CYCLE1 | | DEFINITE | 2 | YES |
| 筋肉痛 | | | | CYCLE1 | | PROBABLE | 1 | YES |
| 血栓症 | | | | CYCLE1 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 疲労 | | | | CYCLE1 | | PROBABLE | 1 | YES |
| 便秘 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 1 | YES |
| 末梢性感覚ニューロパチー | | | | CYCLE1 | | DEFINITE | 1 | YES |
| 嘔吐 | | | | CYCLE1 | | DEFINITE | 2 | YES |
| 78/[redacted] | | | | | | | | |
| 悪心 | | | | CYCLE9 | | PROBABLE | 2 | YES |
| 疲労 | | | | CYCLE9 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 腹痛 | | | | CYCLE9 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 便秘 | | | | CYCLE9 | | PROBABLE | 2 | YES |
| 80/[redacted] | | | | | | | | |
| 発熱性好中球減少症 | | | | CYCLE1 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 骨盤痛 | | | | CYCLE2 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 骨盤痛 | | | | CYCLE4 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 便秘 | | | | CYCLE4 | | UNLIKELY | 2 | YES |
| 膀胱痙縮 | | | | CYCLE5 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 血中クレアチニン増加 | | | | CYCLE6 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE6 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE6 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE6 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE6 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 背部痛 | | | | CYCLE6 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 脱水 | | | | CYCLE7 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 骨盤痛 | | | | CYCLE9 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE11 | | UNLIKELY | 2 | YES |
| 尿路出血 | | | | CYCLE11 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 膣瘻 | | | | CYCLE12 | | POSSIBLE | 3 | YES |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 16.0.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
AE08/AE01 26JAN2015:02:53:12　　(16 of 21)

ae08sae_s002　Listing of Serious Adverse Events
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAP　　Center: ALL CENTERS
Treatment: Chemotherapy with bevacizumab; N = 218
Time Window: First Study Treatment Date to Last Study Treatment Date plus 30 days

| CRTN/Pt. No. / Adverse Event | Age yr | Sex | Race | Visit | Day of Onset | Relation to Trial Treatment | Intensity | SAE Report Submitted |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 80/[redacted] | | | | | | | | |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE1 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 腹部感染 | | | | CYCLE1 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 80/[redacted] | | | | | | | | |
| 骨盤痛 | | | | CYCLE1 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 直腸出血 | | | | CYCLE1 | | UNRELATED | 2 | YES |
| 背部痛 | | | | CYCLE1 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 頚部痛 | | | | CYCLE2 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 高ビリルビン血症 | | | | CYCLE2 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE2 | | UNRELATED | 2 | YES |
| 腹痛 | | | | CYCLE2 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 肛門周囲痛 | | | | CYCLE2 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 感染 | | | | CYCLE3 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 四肢痛 | | | | CYCLE3 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 結腸閉塞 | | | | CYCLE4 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 四肢痛 | | | | CYCLE4 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 80/[redacted] | | | | | | | | |
| 直腸炎 | | | | CYCLE3 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 腎障害 | | | | CYCLE5 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 膣瘻 | | | | CYCLE5 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 83/[redacted] | | | | | | | | |
| 感染 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 感染性小腸結腸炎 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 血栓症 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 高マグネシウム血症 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 食欲減退 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 嚥下障害 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 下痢 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 感染性小腸結腸炎 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 食欲減退 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 疲労 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 嘔吐 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 83/[redacted] | | | | | | | | |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 蜂巣炎 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 蜂巣炎 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 下痢 | | | | CYCLE4 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 感染性小腸結腸炎 | | | | CYCLE4 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 血栓症 | | | | CYCLE4 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE4 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE4 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE4 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE4 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 低アルブミン血症 | | | | CYCLE4 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 低カリウム血症 | | | | CYCLE4 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE4 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE4 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 発熱 | | | | CYCLE4 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 蜂巣炎 | | | | CYCLE4 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 蜂巣炎 | | | | CYCLE4 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 83/[redacted] | | | | | | | | |
| 膣出血 | | | | CYCLE6 | | UNLIKELY | 4 | YES |
| 84/[redacted] | | | | | | | | |
| 塞栓症 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 4 | YES |
| 塞栓症 | | | | CYCLE2 | | PROBABLE | 4 | YES |

(patient continuing ...)

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 16.0.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)

ae08sae_s002　Listing of Serious Adverse Events
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAP　　Center: ALL CENTERS
Treatment: Chemotherapy with bevacizumab; N = 218
Time Window: First Study Treatment Date to Last Study Treatment Date plus 30 days

| CRTN/Pt. No. / Adverse Event | Age yr | Sex | Race | Visit | Day of Onset | Relation to Trial Treatment | Intensity | SAE Report Submitted |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (... patient continuing) | | | | | | | | |
| 84/[redacted] | | | | | | | | |
| 塞栓症 | | | | CYCLE3 | | POSSIBLE | 4 | YES |
| 塞栓症 | | | | CYCLE4 | | POSSIBLE | 4 | YES |
| 87/[redacted] | | | | | | | | |
| 尿閉 | | | | CYCLE8 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 膀胱出血 | | | | CYCLE8 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 94/[redacted] | | | | | | | | |
| 浮動性めまい | | | | CYCLE17 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 94/[redacted] | | | | | | | | |
| 発熱性好中球減少症 | | | | CYCLE1 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 膣出血 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 血栓症 | | | | CYCLE3 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 呼吸困難 | | | | CYCLE3 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 発熱性好中球減少症 | | | | CYCLE3 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 浮動性めまい | | | | CYCLE3 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 胸痛 | | | | CYCLE4 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 血栓症 | | | | CYCLE4 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 血栓症 | | | | CYCLE5 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 呼吸困難 | | | | CYCLE5 | | UNLIKELY | 2 | YES |
| 腎不全 | | | | CYCLE5 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 膀胱出血 | | | | CYCLE5 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 96/[redacted] | | | | | | | | |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 肺炎 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 発熱性好中球減少症 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 疲労 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 110/[redacted] | | | | | | | | |
| 感染性関節炎 | | | | CYCLE3 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 血栓症 | | | | CYCLE3 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 直腸穿孔 | | | | CYCLE3 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 蜂巣炎 | | | | CYCLE3 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 111/[redacted] | | | | | | | | |
| 腹痛 | | | | CYCLE5 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 骨痛 | | | | CYCLE6 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 肺出血 | | | | CYCLE6 | | PROBABLE | 2 | YES |
| 肺臓炎 | | | | CYCLE6 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 111/[redacted] | | | | | | | | |
| 下痢 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 4 | YES |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 5 | YES |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 5 | YES |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 尿路感染 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 肺炎 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 5 | YES |
| 肺炎 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 5 | YES |
| 嘔吐 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 111/[redacted] | | | | | | | | |
| 四肢痛 | | | | CYCLE4 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 111/[redacted] | | | | | | | | |
| 痔瘻 | | | | CYCLE1 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 脱水 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 疲労 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 16.0.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
AE08/AE01 26JAN2015:02:53:12　　(18 of 21)

ae08sae_s002　Listing of Serious Adverse Events
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAP　　Center: ALL CENTERS
Treatment: Chemotherapy with bevacizumab; N = 218
Time Window: First Study Treatment Date to Last Study Treatment Date plus 30 days

| CRTN/Pt. No. / Adverse Event | Age yr | Sex | Race | Visit | Day of Onset | Relation to Trial Treatment | Intensity | SAE Report Submitted |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 114/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 膀胱瘻 | | | | CYCLE8 | | PROBABLE | 2 | YES |
| 118/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 急性呼吸窮迫症候群 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 5 | YES |
| 低カリウム血症 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 118/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 過敏症 | | | | CYCLE4 | | PROBABLE | 1 | YES |
| 直腸穿孔 | | | | CYCLE4 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 121/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 痔瘻 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 直腸炎 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 121/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 失神 | | | | CYCLE1 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 発熱性好中球減少症 | | | | CYCLE1 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 122/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 下痢 | | | | CYCLE4 | | POSSIBLE | 1 | YES |
| 小腸穿孔 | | | | CYCLE4 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 脱水 | | | | CYCLE4 | | POSSIBLE | 1 | YES |
| 腹痛 | | | | CYCLE4 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 嘔吐 | | | | CYCLE4 | | POSSIBLE | 1 | YES |
| 122/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 悪心 | | | | CYCLE4 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 疲労 | | | | CYCLE4 | | PROBABLE | 2 | YES |
| 脱水 | | | | CYCLE5 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 発熱 | | | | CYCLE5 | | PROBABLE | 1 | YES |
| 123/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 外陰腟痛 | | | | CYCLE1 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 痔瘻 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 外陰腟痛 | | | | CYCLE2 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 痔瘻 | | | | CYCLE2 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 外陰腟痛 | | | | CYCLE3 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 痔瘻 | | | | CYCLE3 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 外陰腟痛 | | | | CYCLE4 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 痔瘻 | | | | CYCLE4 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 発熱 | | | | CYCLE4 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 126/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 悪心 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | | | | CYCLE1 | | UNLIKELY | 1 | YES |
| 食欲減退 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 脱水 | | | | CYCLE1 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 低アルブミン血症 | | | | CYCLE1 | | UNRELATED | 2 | YES |
| 低カルシウム血症 | | | | CYCLE1 | | UNRELATED | 2 | YES |
| 低リン酸血症 | | | | CYCLE1 | | UNRELATED | 4 | YES |
| 背部痛 | | | | CYCLE1 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 疲労 | | | | CYCLE1 | | PROBABLE | 4 | YES |
| 便秘 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 腟出血 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 127/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 感染 | | | | CYCLE6 | | UNRELATED | 4 | YES |
| 腎障害 | | | | CYCLE7 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 130/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 塞栓症 | | | | CYCLE2 | | PROBABLE | 4 | YES |
| 発熱性好中球減少症 | | | | CYCLE3 | | PROBABLE | 3 | YES |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 16.0.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
AE08/AE01 26JAN2015:02:53:12　　(19 of 21)

ae08sae_s002　Listing of Serious Adverse Events
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAP　　Center: ALL CENTERS
Treatment: Chemotherapy with bevacizumab: N = 218
Time Window: First Study Treatment Date to Last Study Treatment Date plus 30 days

| CRTN/Pt. No. / Adverse Event | Age yr | Sex | Race | Visit | Day of Onset | Relation to Trial Treatment | Intensity | SAE Report Submitted |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 131/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 悪心 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 下痢 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 腹痛 | | | | CYCLE1 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 便秘 | | | | CYCLE1 | | UNRELATED | 2 | YES |
| 嘔吐 | | | | CYCLE1 | | UNLIKELY | 2 | YES |
| 悪心 | | | | CYCLE3 | | POSSIBLE | 1 | YES |
| 腹痛 | | | | CYCLE3 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 膀胱炎 | | | | CYCLE3 | | POSSIBLE | 1 | YES |
| 悪心 | | | | CYCLE5 | | POSSIBLE | 1 | YES |
| 尿管出血 | | | | CYCLE5 | | UNRELATED | 1 | YES |
| 浮動性めまい | | | | CYCLE5 | | POSSIBLE | 1 | YES |
| 腹痛 | | | | CYCLE5 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 嘔吐 | | | | CYCLE5 | | POSSIBLE | 1 | YES |
| 腹痛 | | | | CYCLE6 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 便秘 | | | | CYCLE6 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 801/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 膣出血 | | | | CYCLE9 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 804/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 高血圧 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 1 | YES |
| 腫瘍疼痛 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 便秘 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 膣出血 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 膣瘻 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 気胸 | | | | CYCLE7 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 808/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 骨盤痛 | | | | CYCLE4 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 疲労 | | | | CYCLE4 | | PROBABLE | 3 | YES |
| 膣瘻 | | | | CYCLE4 | | POSSIBLE | 4 | YES |
| 808/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 悪心 | | | | CYCLE3 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 腹痛 | | | | CYCLE3 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 嘔吐 | | | | CYCLE3 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 817/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 感染 | | | | CYCLE5 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 錯乱状態 | | | | CYCLE5 | | POSSIBLE | 4 | YES |
| 白質脳症 | | | | CYCLE5 | | POSSIBLE | 1 | YES |
| 痙攣 | | | | CYCLE5 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 821/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| リンパ球減少症 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 4 | YES |
| 呼吸困難 | | | | CYCLE1 | | UNLIKELY | 3 | YES |
| 高血圧 | | | | CYCLE1 | | DEFINITE | 3 | YES |
| 食欲減退 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 低酸素症 | | | | CYCLE1 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 尿道痛 | | | | CYCLE1 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 疲労 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 腹痛 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 4 | YES |
| 腹部感染 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 4 | YES |
| 便秘 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| リンパ球減少症 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 小腸閉塞 | | | | CYCLE2 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 食欲減退 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 疲労 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 腹痛 | | | | CYCLE2 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 821/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 感染 | | | | CYCLE5 | | POSSIBLE | 4 | YES |

(patient continuing ...)

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 16.0.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
AE08/AE01 26JAN2015:02:53:12　　(20 of 21)

ae08sae_s002　Listing of Serious Adverse Events
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAP　　Center: ALL CENTERS
Treatment: Chemotherapy with bevacizumab; N = 218
Time Window: First Study Treatment Date to Last Study Treatment Date plus 30 days

| CRTN/Pt. No. / Adverse Event | Age yr | Sex | Race | Visit | Day of Onset | Relation to Trial Treatment | Intensity | SAE Report Submitted |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| (... patient continuing) | | | | | | | | |
| 821/[redacted] | | | | | | | | |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE5 | | POSSIBLE | 4 | YES |
| 低カルシウム血症 | | | | CYCLE5 | | UNRELATED | 3 | YES |
| 低マグネシウム血症 | | | | CYCLE5 | | DEFINITE | 4 | YES |
| 痔瘻 | | | | CYCLE6 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 827/[redacted] | | | | | | | | |
| 突然死 | | | | CYCLE4 | | UNLIKELY | 5 | YES |
| 827/[redacted] | | | | | | | | |
| 肺炎 | | | | CYCLE3 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 833/[redacted] | | | | | | | | |
| 挫傷 | | | | CYCLE9 | | POSSIBLE | 2 | YES |
| 失神寸前の状態 | | | | CYCLE9 | | POSSIBLE | 3 | YES |
| 皮膚障害 | | | | CYCLE9 | | POSSIBLE | 2 | YES |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 16.0.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
AE08/AE01 26JAN2015:02:53:12　　(21 of 21)

[5.3.5.3-1 表 2-7を再掲]

# 表 2.7.4.7-4　重篤な有害事象を発現した患者の一覧（JO29569試験）

ael03_ap  Listing of Serious Adverse Events
Protocol: JO29569
Analysis: ALL

Treatment: Cis+Pac+Bv (N=8)

| Site ID/ Subject ID - Age/Sex/Weight<br>Adverse Event<br>Preferred Term | Adverse Event Inv.Text | Date of First Study Drug Administration | Study day of Onset | Duration in Days | Most Extreme Intensity | Relation to Study Drug | | | Outcome (1) | Action Taken with Study Drug(2) | | | Treatment for SAE | | Subject Discon. from Study |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | PTX | CDDP | BV | | PTX | CDDP | BV | Medication | Procedure /Surgery | |
| [redacted]<br>腎盂腎炎 | 腎盂腎炎 | 2015-01-26 | 44 | | 3 | No | No | No | | 3 | 3 | 3 | Yes | Yes | No |
| [redacted]<br>発熱性好中球減少症 | 発熱性好中球減少症 | 2015-03-16 | 31 | 11 | 4 | Yes | No | No | 1 | 2 | 1 | 1 | Yes | No | No |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 17.1.
Blank of Study Day means at least one date is missing or invalid.
(1)Outcome; 1=recovered/resolved, 2=recovering/resolving, 3=recovered/resolved with sequelae, 4=not recovered/not resolved, 5=fatal, 6=unknown.
(2)Action taken with study drug; 1=Dose Not Changed, 2=Dose Reduced, 3=Drug Interrupted, 4=Drug Withdrawn, 5=Not Applicable

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdp10044/i29569a/ael03.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdp10044/i29569a/reports/ael03_ap.out
02JUN2015 11:01



[5.3.5.2-1 Listing 16.2-27を再掲]

## 表 2.7.4.7-5　Grade 5の有害事象を発現した患者の一覧（GOG-0240試験）

ae08d_s002　Listing of Grade 5 Adverse Events
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAP　　Center: ALL CENTERS
Treatment: Chemotherapy alone; N = 222
Time Window: First Study Treatment Date to Last Study Treatment Date plus 30 days

| CRTN/Pt. No.<br>Adverse Event | Age Sex<br>yr | Race | Visit | Day of Onset | Relation to Trial Treatment | Intensity | SAE Report Submitted |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 20/[redacted]<br>肺障害 | [redacted] | [redacted] | CYCLE1 | | UNLIKELY | 5 | YES |
| 56/[redacted]<br>発熱性好中球減少症 | [redacted] | [redacted] | CYCLE2 | | DEFINITE | 5 | YES |
| 64/[redacted]<br>鼻出血 | [redacted] | [redacted] | CYCLE4 | | UNRELATED | 5 | YES |
| 64/[redacted]<br>骨盤内感染 | [redacted] | [redacted] | CYCLE2 | | PROBABLE | 5 | YES |
| 833/[redacted]<br>死亡 | [redacted] | [redacted] | CYCLE5 | | UNRELATED | 5 | YES |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 16.0.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
AE08/AE01 26JAN2015:02:54:24　　(1 of 2)

ae08d_s002　Listing of Grade 5 Adverse Events
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAP　　Center: ALL CENTERS
Treatment: Chemotherapy with bevacizumab; N = 218
Time Window: First Study Treatment Date to Last Study Treatment Date plus 30 days

| CRTN/Pt. No. / Adverse Event | Age yr | Sex | Race | Visit | Day of Onset | Relation to Trial Treatment | Intensity | SAE Report Submitted |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 34/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE3 | | POSSIBLE | 5 | YES |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE3 | | POSSIBLE | 5 | YES |
| 蜂巣炎 | | | | CYCLE3 | | POSSIBLE | 5 | YES |
| 蜂巣炎 | | | | CYCLE3 | | POSSIBLE | 5 | YES |
| 46/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 多臓器不全 | | | | CYCLE3 | | UNLIKELY | 5 | YES |
| 49/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 疾患進行 | | | | CYCLE1 | | UNLIKELY | 5 | YES |
| 60/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 回腸穿孔 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 5 | YES |
| 66/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 呼吸困難 | | | | CYCLE1 | | UNRELATED | 5 | YES |
| 73/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 大腸穿孔 | | | | CYCLE1 | | PROBABLE | 5 | YES |
| 111/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 5 | YES |
| 好中球減少症 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 5 | YES |
| 肺炎 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 5 | YES |
| 肺炎 | | | | CYCLE1 | | POSSIBLE | 5 | YES |
| 118/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 急性呼吸窮迫症候群 | | | | CYCLE2 | | POSSIBLE | 5 | YES |
| 827/[redacted] | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
| 突然死 | | | | CYCLE4 | | UNLIKELY | 5 | YES |
| 突然死 | | | | FOLLOW-UP | 78 | UNLIKELY | 5 | |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 16.0.
CRTN = Clinical Research Task Number (center no.)
AE08/AE01 26JAN2015:02:54:24　　(2 of 2)

[5.3.5.3-1 表 2-8を再掲]

## 表 2.7.4.7-6　発現率が10%以上の有害事象及び副作用の集計（JO29569試験）

aetrel10_sp Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation
Protocol: JO29569
Analysis: Safety

| MedDRA Preferred Term | 因果関係を問わない Cis+Pac+Bv (N=7) | 因果関係が否定できない Cis+Pac+Bv (N=7) |
|---|---|---|
| Total number of patients with at least one adverse event | 7 (100.0%) | 7 (100.0%) |
| 脱毛症 | 7 (100.0%) | 7 (100.0%) |
| 悪心 | 4 ( 57.1%) | 4 ( 57.1%) |
| 好中球数減少 | 3 ( 42.9%) | 3 ( 42.9%) |
| 高血圧 | 3 ( 42.9%) | 3 ( 42.9%) |
| 便秘 | 3 ( 42.9%) | 1 ( 14.3%) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 3 ( 42.9%) | 3 ( 42.9%) |
| 倦怠感 | 2 ( 28.6%) | 2 ( 28.6%) |
| 好中球減少症 | 2 ( 28.6%) | 2 ( 28.6%) |
| 上気道感染 | 2 ( 28.6%) | |
| 食欲減退 | 2 ( 28.6%) | 2 ( 28.6%) |
| 脱水 | 2 ( 28.6%) | |
| 疲労 | 2 ( 28.6%) | 2 ( 28.6%) |
| 貧血 | 2 ( 28.6%) | 2 ( 28.6%) |
| 味覚異常 | 2 ( 28.6%) | 2 ( 28.6%) |
| そう痒症 | 1 ( 14.3%) | |
| ほてり | 1 ( 14.3%) | 1 ( 14.3%) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 ( 14.3%) | 1 ( 14.3%) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 ( 14.3%) | 1 ( 14.3%) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 ( 14.3%) | 1 ( 14.3%) |
| 咽頭の炎症 | 1 ( 14.3%) | 1 ( 14.3%) |
| 下痢 | 1 ( 14.3%) | |
| 関節痛 | 1 ( 14.3%) | 1 ( 14.3%) |
| 筋肉痛 | 1 ( 14.3%) | 1 ( 14.3%) |
| 血圧上昇 | 1 ( 14.3%) | |
| 血中クレアチニン増加 | 1 ( 14.3%) | 1 ( 14.3%) |
| 口腔ヘルペス | 1 ( 14.3%) | |
| 口内炎 | 1 ( 14.3%) | 1 ( 14.3%) |
| 歯肉炎 | 1 ( 14.3%) | |
| 痔核 | 1 ( 14.3%) | |
| 上腹部痛 | 1 ( 14.3%) | 1 ( 14.3%) |
| 腎盂腎炎 | 1 ( 14.3%) | |
| 創傷感染 | 1 ( 14.3%) | |
| 帯状疱疹 | 1 ( 14.3%) | |
| 注入部位静脈炎 | 1 ( 14.3%) | |
| 注入部位浮腫 | 1 ( 14.3%) | |
| 注入部位疼痛 | 1 ( 14.3%) | |
| 潮紅 | 1 ( 14.3%) | |
| 爪変色 | 1 ( 14.3%) | 1 ( 14.3%) |
| 背部痛 | 1 ( 14.3%) | |
| 発熱性好中球減少症 | 1 ( 14.3%) | 1 ( 14.3%) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 1 ( 14.3%) | 1 ( 14.3%) |
| 不眠症 | 1 ( 14.3%) | |
| 浮腫 | 1 ( 14.3%) | |
| 嘔吐 | 1 ( 14.3%) | |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 17.1.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdp10044/i29569a/aetrel10.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdp10044/i29569a/reports/aetrel10_sp.out
02JUN2015 11:18　Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 Table 15.3-9を再掲]

## 表 2.7.4.7-7　発現率が10%以上の有害事象の集計（全 Grade, Grade 3以上別）（JO29569試験）

aetint10_sp  Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Intensity
Protocol: JO29569
Analysis: Safety

| MedDRA Preferred Term | Cis+Pac+Bv (N=7) | |
|---|---|---|
| | 全Grade | Grade3以上 |
| Total number of patients with at least one adverse event | 7 (100.0%) | 5 ( 71.4%) |
| 脱毛症 | 7 (100.0%) | |
| 悪心 | 4 ( 57.1%) | |
| 好中球数減少 | 3 ( 42.9%) | 2 ( 28.6%) |
| 高血圧 | 3 ( 42.9%) | 2 ( 28.6%) |
| 便秘 | 3 ( 42.9%) | |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 3 ( 42.9%) | |
| 倦怠感 | 2 ( 28.6%) | |
| 好中球減少症 | 2 ( 28.6%) | 1 ( 14.3%) |
| 上気道感染 | 2 ( 28.6%) | |
| 食欲減退 | 2 ( 28.6%) | |
| 脱水 | 2 ( 28.6%) | 1 ( 14.3%) |
| 疲労 | 2 ( 28.6%) | |
| 貧血 | 2 ( 28.6%) | 1 ( 14.3%) |
| 味覚異常 | 2 ( 28.6%) | |
| そう痒症 | 1 ( 14.3%) | |
| ほてり | 1 ( 14.3%) | |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 ( 14.3%) | |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 ( 14.3%) | |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 ( 14.3%) | |
| 咽頭の炎症 | 1 ( 14.3%) | |
| 下痢 | 1 ( 14.3%) | 1 ( 14.3%) |
| 関節痛 | 1 ( 14.3%) | |
| 筋肉痛 | 1 ( 14.3%) | |
| 血圧上昇 | 1 ( 14.3%) | |
| 血中クレアチニン増加 | 1 ( 14.3%) | |
| 口腔ヘルペス | 1 ( 14.3%) | |
| 口内炎 | 1 ( 14.3%) | |
| 歯肉炎 | 1 ( 14.3%) | 1 ( 14.3%) |
| 痔核 | 1 ( 14.3%) | |
| 上腹部痛 | 1 ( 14.3%) | |
| 腎盂腎炎 | 1 ( 14.3%) | 1 ( 14.3%) |
| 創傷感染 | 1 ( 14.3%) | |
| 帯状疱疹 | 1 ( 14.3%) | |
| 注入部位静脈炎 | 1 ( 14.3%) | |
| 注入部位浮腫 | 1 ( 14.3%) | |
| 注入部位疼痛 | 1 ( 14.3%) | |
| 潮紅 | 1 ( 14.3%) | |
| 爪変色 | 1 ( 14.3%) | |
| 背部痛 | 1 ( 14.3%) | |
| 発熱性好中球減少症 | 1 ( 14.3%) | 1 ( 14.3%) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 1 ( 14.3%) | |
| 不眠症 | 1 ( 14.3%) | |
| 浮腫 | 1 ( 14.3%) | |
| 嘔吐 | 1 ( 14.3%) | |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 17.1.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdp10044/i29569a/aetint10.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdp10044/i29569a/reports/aetint10_sp.out
02JUN2015 11:19　Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 Table 15.3-10を再掲]

## 表 2.7.4.7-8　Grade 3以上の有害事象の要約（JO29569試験）

tae02g345_sp  Grade 3,4,5 Adverse Events
Protocol: JO29569
Analysis: Safety

| MedDRA System Organ Class<br>MedDRA Preferred Term | Cis+Pac+Bv<br>(N=7) |
|---|---|
| Total number of patients with at least one adverse event | 5 (71.4%) |
| Overall total number of events | 11 |
| 感染症および寄生虫症 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 2 (28.6%) |
| Total number of events | 2 |
| 歯肉炎 | 1 (14.3%) |
| 腎盂腎炎 | 1 (14.3%) |
| 血液およびリンパ系障害 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 2 (28.6%) |
| Total number of events | 3 |
| 好中球減少症 | 1 (14.3%) |
| 発熱性好中球減少症 | 1 (14.3%) |
| 貧血 | 1 (14.3%) |
| 血管障害 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 2 (28.6%) |
| Total number of events | 2 |
| 高血圧 | 2 (28.6%) |
| 臨床検査 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 2 (28.6%) |
| Total number of events | 2 |
| 好中球数減少 | 2 (28.6%) |
| 胃腸障害 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 1 (14.3%) |
| Total number of events | 1 |
| 下痢 | 1 (14.3%) |
| 代謝および栄養障害 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 1 (14.3%) |
| Total number of events | 1 |
| 脱水 | 1 (14.3%) |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 17.1.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdp10044/i29569a/tae02g345.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdp10044/i29569a/reports/tae02g345_sp.out
02JUN2015 11:12　Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 Table 15.3-11を再掲]

## 表 2.7.4.7-9　Grade 3以上の副作用の要約（JO29569試験）

tae02g345r_sp　Grade 3,4,5 Related Adverse Events
Protocol: JO29569
Analysis: Safety

| MedDRA System Organ Class<br>MedDRA Preferred Term | Cis+Pac+Bv<br>(N=7) |
|---|---|
| Total number of patients with at least one adverse event | 5 (71.4%) |
| Overall total number of events | 7 |
| 血液およびリンパ系障害 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 2 (28.6%) |
| Total number of events | 3 |
| 好中球減少症 | 1 (14.3%) |
| 発熱性好中球減少症 | 1 (14.3%) |
| 貧血 | 1 (14.3%) |
| 血管障害 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 2 (28.6%) |
| Total number of events | 2 |
| 高血圧 | 2 (28.6%) |
| 臨床検査 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 2 (28.6%) |
| Total number of events | 2 |
| 好中球数減少 | 2 (28.6%) |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 17.1.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdp10044/i29569a/tae02g345r.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdp10044/i29569a/reports/tae02g345r_sp.out
02JUN2015 11:13　Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 Table 15.3-12を再掲]

## 表 2.7.4.7-10　本剤に特徴的な有害事象（全 Grade）の要約（GOG-0240試験）

ae11si_s002　Adverse Events of Special Interest by Bevacizumab Treatment
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAP　　Center: ALL CENTERS
Time Window: First Study Treatment Date to Last Study Treatment Date plus 30 days

| Special Interest/ Adverse Event | Chemo alone N = 222 No. (%) | Chemo+Bv N = 218 No. (%) |
|---|---|---|
| ALL SPECIAL INTEREST | | |
| Total Pts with at Least one AE | 84 ( 37.8) | 159 ( 72.9) |
| Total Number of AEs | 121 | 300 |
| BLEEDING | | |
| Total Pts With at Least one AE | 51 ( 23.0) | 94 ( 43.1) |
| 膣出血 | 27 ( 12.2) | 25 ( 11.5) |
| 鼻出血 | 4 ( 1.8) | 37 ( 17.0) |
| 尿路出血 | 10 ( 4.5) | 18 ( 8.3) |
| 直腸出血 | 9 ( 4.1) | 18 ( 8.3) |
| 挫傷 | 8 ( 3.6) | 7 ( 3.2) |
| 口腔内出血 | - | 10 ( 4.6) |
| 膀胱出血 | 1 ( 0.5) | 7 ( 3.2) |
| 尿管出血 | 2 ( 0.9) | 3 ( 1.4) |
| 肛門出血 | 1 ( 0.5) | 3 ( 1.4) |
| 出血性障害 | 1 ( 0.5) | 2 ( 0.9) |
| 胃腸吻合部漏出 | 1 ( 0.5) | - |
| 気道出血 | 1 ( 0.5) | - |
| 血腫 | - | 1 ( 0.5) |
| 喉頭出血 | - | 1 ( 0.5) |
| 上部消化管出血 | - | 1 ( 0.5) |
| 食道出血 | - | 1 ( 0.5) |
| 腎出血 | - | 1 ( 0.5) |
| 大腸出血 | - | 1 ( 0.5) |
| 尿道出血 | - | 1 ( 0.5) |
| 肺出血 | - | 1 ( 0.5) |
| 肛門直腸静脈瘤出血 | - | 1 ( 0.5) |
| Total Number of AEs | 65 | 139 |
| HYPERTENSION | | |
| Total Pts With at Least one AE | 14 ( 6.3) | 63 ( 28.9) |
| 高血圧 | 14 ( 6.3) | 63 ( 28.9) |
| Total Number of AEs | 14 | 63 |
| PROTEINURIA | | |
| Total Pts With at Least one AE | 7 ( 3.2) | 22 ( 10.1) |
| 蛋白尿 | 7 ( 3.2) | 22 ( 10.1) |
| Total Number of AEs | 7 | 22 |
| VENOUS THROMBOEMBOLIC EVENTS | | |
| Total Pts With at Least one AE | 7 ( 3.2) | 21 ( 9.6) |
| 血栓症 | 6 ( 2.7) | 21 ( 9.6) |
| 肺塞栓症 | 1 ( 0.5) | - |
| Total Number of AEs | 7 | 21 |
| FEBRILE NEUTROPENIA | | |
| Total Pts With at Least one AE | 13 ( 5.9) | 12 ( 5.5) |
| 発熱性好中球減少症 | 13 ( 5.9) | 12 ( 5.5) |
| Total Number of AEs | 13 | 12 |
| GASTROINTESTINAL PERFORATIONS | | |
| Total Pts With at Least one AE | 1 ( 0.5) | 22 ( 10.1) |
| 痔瘻 | - | 13 ( 6.0) |
| 回腸瘻 | - | 2 ( 0.9) |
| 直腸穿孔 | - | 2 ( 0.9) |
| 胃腸吻合部漏出 | 1 ( 0.5) | - |
| 回腸穿孔 | - | 1 ( 0.5) |
| 結腸瘻 | - | 1 ( 0.5) |
| 小腸穿孔 | - | 1 ( 0.5) |
| 大腸穿孔 | - | 1 ( 0.5) |
| 腹膜炎 | - | 1 ( 0.5) |
| Total Number of AEs | 1 | 22 |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 16.0.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

ae11si_s002　Adverse Events of Special Interest by Bevacizumab Treatment
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAP　　Center: ALL CENTERS
Time Window: First Study Treatment Date to Last Study Treatment Date plus 30 days

| Special Interest/ Adverse Event | Chemo alone N = 222 No. (%) | Chemo+Bv N = 218 No. (%) |
|---|---|---|
| FISTULA/ABSCESS (NON GASTROINTESTINAL) | | |
| Total Pts With at Least one AE | 5 ( 2.3) | 9 ( 4.1) |
| 膣瘻 | 4 ( 1.8) | 6 ( 2.8) |
| 女性生殖器瘻 | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.5) |
| 膀胱瘻 | - | 2 ( 0.9) |
| Total Number of AEs | 5 | 9 |
| ARTERIAL THROMBOEMBOLIC EVENTS | | |
| Total Pts With at Least one AE | 7 ( 3.2) | 5 ( 2.3) |
| 塞栓症 | 6 ( 2.7) | 5 ( 2.3) |
| 急性心筋梗塞 | 1 ( 0.5) | - |
| Total Number of AEs | 7 | 5 |
| WOUND HEALING COMPLICATION | | |
| Total Pts With at Least one AE | 2 ( 0.9) | 7 ( 3.2) |
| 創合併症 | - | 4 ( 1.8) |
| 生殖器吻合部漏出 | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.5) |
| 創傷感染 | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.5) |
| 尿路吻合部漏出 | - | 1 ( 0.5) |
| Total Number of AEs | 2 | 7 |
| CONGESTIVE HEART FAILURE/LVSD | | |
| Total Pts With at Least one AE | 1 ( 0.5) | - |
| 左室機能不全 | 1 ( 0.5) | - |
| Total Number of AEs | 1 | - |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 16.0.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.
AE11 26JAN2015:02:49:46　　(2 of 2)

[5.3.5.3-1 表 2-5を再掲]

## 表 2.7.4.7-11　本剤に特徴的な有害事象（Grade 3以上）の要約（GOG-0240試験）

ae11sig3_s002　Grade 3,4,5 Adverse Events of Special Interest by Bevacizumab Treatment
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAP　　Center: ALL CENTERS
Time Window: First Study Treatment Date to Last Study Treatment Date plus 30 days

| Special Interest/ Adverse Event | Chemo alone N = 222 No. (%) | Chemo+Bv N = 218 No. (%) |
|---|---|---|
| ALL SPECIAL INTEREST | | |
| Total Pts with at Least one AE | 37 ( 16.7) | 82 ( 37.6) |
| Total Number of AEs | 42 | 110 |
| HYPERTENSION | | |
| Total Pts With at Least one AE | 1 ( 0.5) | 25 ( 11.5) |
| 高血圧 | 1 ( 0.5) | 25 ( 11.5) |
| Total Number of AEs | 1 | 25 |
| BLEEDING | | |
| Total Pts With at Least one AE | 10 ( 4.5) | 15 ( 6.9) |
| 尿路出血 | 3 ( 1.4) | 5 ( 2.3) |
| 直腸出血 | 3 ( 1.4) | 3 ( 1.4) |
| 膣出血 | 1 ( 0.5) | 5 ( 2.3) |
| 膀胱出血 | - | 3 ( 1.4) |
| 尿管出血 | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.5) |
| 胃腸吻合部漏出 | 1 ( 0.5) | - |
| 喉頭出血 | - | 1 ( 0.5) |
| 上部消化管出血 | - | 1 ( 0.5) |
| 食道出血 | - | 1 ( 0.5) |
| 鼻出血 | 1 ( 0.5) | - |
| Total Number of AEs | 10 | 20 |
| FEBRILE NEUTROPENIA | | |
| Total Pts With at Least one AE | 13 ( 5.9) | 12 ( 5.5) |
| 発熱性好中球減少症 | 13 ( 5.9) | 12 ( 5.5) |
| Total Number of AEs | 13 | 12 |
| VENOUS THROMBOEMBOLIC EVENTS | | |
| Total Pts With at Least one AE | 7 ( 3.2) | 18 ( 8.3) |
| 血栓症 | 6 ( 2.7) | 18 ( 8.3) |
| 肺塞栓症 | 1 ( 0.5) | - |
| Total Number of AEs | 7 | 18 |
| GASTROINTESTINAL PERFORATIONS | | |
| Total Pts With at Least one AE | 1 ( 0.5) | 17 ( 7.8) |
| 痔瘻 | - | 8 ( 3.7) |
| 回腸瘻 | - | 2 ( 0.9) |
| 直腸穿孔 | - | 2 ( 0.9) |
| 胃腸吻合部漏出 | 1 ( 0.5) | - |
| 回腸穿孔 | - | 1 ( 0.5) |
| 結腸瘻 | - | 1 ( 0.5) |
| 小腸穿孔 | - | 1 ( 0.5) |
| 大腸穿孔 | - | 1 ( 0.5) |
| 腹膜炎 | - | 1 ( 0.5) |
| Total Number of AEs | 1 | 17 |
| ARTERIAL THROMBOEMBOLIC EVENTS | | |
| Total Pts With at Least one AE | 7 ( 3.2) | 5 ( 2.3) |
| 塞栓症 | 6 ( 2.7) | 5 ( 2.3) |
| 急性心筋梗塞 | 1 ( 0.5) | - |
| Total Number of AEs | 7 | 5 |
| FISTULA/ABSCESS (NON GASTROINTESTINAL) | | |
| Total Pts With at Least one AE | 4 ( 1.8) | 7 ( 3.2) |
| 膣瘻 | 3 ( 1.4) | 5 ( 2.3) |
| 女性生殖器瘻 | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.5) |
| 膀胱瘻 | - | 1 ( 0.5) |
| Total Number of AEs | 4 | 7 |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 16.0.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

ae11sig3_s002　Grade 3,4,5 Adverse Events of Special Interest by Bevacizumab Treatment
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAP　　Center: ALL CENTERS
Time Window: First Study Treatment Date to Last Study Treatment Date plus 30 days

| Special Interest/ Adverse Event | Chemo alone N = 222 No. (%) | Chemo+Bv N = 218 No. (%) |
|---|---|---|
| PROTEINURIA | | |
| Total Pts With at Least one AE | - | 4 ( 1.8) |
| 蛋白尿 | - | 4 ( 1.8) |
| Total Number of AEs | - | 4 |
| WOUND HEALING COMPLICATION | | |
| Total Pts With at Least one AE | - | 2 ( 0.9) |
| 創合併症 | - | 2 ( 0.9) |
| Total Number of AEs | - | 2 |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 16.0.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.
AE11 26JAN2015:02:51:29　(2 of 2)

[5.3.5.3-1 表 2-6を再掲]

## 表 2.7.4.7-12　本剤に特徴的な有害事象（全 Grade）の要約（JO29569試験）

tae02si_sp  Adverse Events of Special Interest
Protocol: JO29569
Analysis: Safety

| Adverse Events of Special Interest<br>MedDRA Preferred Term | Cis+Pac+Bv<br>(N=7) |
|---|---|
| Total number of patients with at least one adverse event | 4 (57.1%) |
| Overall total number of events | 6 |
| Hypertension | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 4 (57.1%) |
| Total number of events | 4 |
| 高血圧 | 3 (42.9%) |
| 血圧上昇 | 1 (14.3%) |
| Febrile neutropenia | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 1 (14.3%) |
| Total number of events | 1 |
| 発熱性好中球減少症 | 1 (14.3%) |
| Wound healing complication | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 1 (14.3%) |
| Total number of events | 1 |
| 創傷感染 | 1 (14.3%) |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 17.1.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdp10044/i29569a/tae02si.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdp10044/i29569a/reports/tae02si_sp.out
02JUN2015 11:14　Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 Table 15.3-13を再掲]

## 表 2.7.4.7-13　本剤に特徴的な有害事象（Grade 3以上）の要約（JO29569試験）

tae02g345si_sp  Grade 3,4,5 Adverse Events of Special Interest
Protocol: JO29569
Analysis: Safety

| Adverse Events of Special Interest<br>MedDRA Preferred Term | Cis+Pac+Bv<br>(N=7) |
|---|---|
| Total number of patients with at least one adverse event | 2 (28.6%) |
| Overall total number of events | 3 |
| Hypertension | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 2 (28.6%) |
| Total number of events | 2 |
| 高血圧 | 2 (28.6%) |
| Febrile neutropenia | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 1 (14.3%) |
| Total number of events | 1 |
| 発熱性好中球減少症 | 1 (14.3%) |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 17.1.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdp10044/i29569a/tae02g345si.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdp10044/i29569a/reports/tae02g345si_sp.out
02JUN2015 11:14　Page 1 of 1

[5.3.5.2-1 Table 15.3-14を再掲]

# 表 2.7.4.7-14　有害事象の要約（JO29569試験）

tae02_sp  Adverse Events
Protocol: JO29569
Analysis: Safety

| MedDRA System Organ Class<br>MedDRA Preferred Term | Cis+Pac+Bv<br>(N=7) |
|---|---|
| Total number of patients with at least one adverse event | 7 (100.0%) |
| Overall total number of events | 69 |
| 皮膚および皮下組織障害 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 7 (100.0%) |
| Total number of events | 10 |
| 脱毛症 | 7 (100.0%) |
| そう痒症 | 1 ( 14.3%) |
| 爪変色 | 1 ( 14.3%) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 1 ( 14.3%) |
| 胃腸障害 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 6 ( 85.7%) |
| Total number of events | 12 |
| 悪心 | 4 ( 57.1%) |
| 便秘 | 3 ( 42.9%) |
| 下痢 | 1 ( 14.3%) |
| 口内炎 | 1 ( 14.3%) |
| 痔核 | 1 ( 14.3%) |
| 上腹部痛 | 1 ( 14.3%) |
| 嘔吐 | 1 ( 14.3%) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 6 ( 85.7%) |
| Total number of events | 8 |
| 倦怠感 | 2 ( 28.6%) |
| 疲労 | 2 ( 28.6%) |
| 注入部位静脈炎 | 1 ( 14.3%) |
| 注入部位浮腫 | 1 ( 14.3%) |
| 注入部位疼痛 | 1 ( 14.3%) |
| 浮腫 | 1 ( 14.3%) |
| 感染症および寄生虫症 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 4 ( 57.1%) |
| Total number of events | 7 |
| 上気道感染 | 2 ( 28.6%) |
| 口腔ヘルペス | 1 ( 14.3%) |
| 歯肉炎 | 1 ( 14.3%) |
| 腎盂腎炎 | 1 ( 14.3%) |
| 創傷感染 | 1 ( 14.3%) |
| 帯状疱疹 | 1 ( 14.3%) |
| 血液およびリンパ系障害 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 4 ( 57.1%) |
| Total number of events | 5 |
| 好中球減少症 | 2 ( 28.6%) |
| 貧血 | 2 ( 28.6%) |
| 発熱性好中球減少症 | 1 ( 14.3%) |
| 代謝および栄養障害 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 4 ( 57.1%) |
| Total number of events | 4 |
| 食欲減退 | 2 ( 28.6%) |
| 脱水 | 2 ( 28.6%) |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 17.1.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdp10044/i29569a/tae02.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdp10044/i29569a/reports/tae02_sp.out
02JUN2015 11:06

tae02_sp Adverse Events
Protocol: JO29569
Analysis: Safety

| MedDRA System Organ Class<br>MedDRA Preferred Term | Cis+Pac+Bv<br>(N=7) |
|---|---|
| 臨床検査 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 4 ( 57.1%) |
| Total number of events | 8 |
| 好中球数減少 | 3 ( 42.9%) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 ( 14.3%) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 ( 14.3%) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 ( 14.3%) |
| 血圧上昇 | 1 ( 14.3%) |
| 血中クレアチニン増加 | 1 ( 14.3%) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 3 ( 42.9%) |
| Total number of events | 3 |
| 関節痛 | 1 ( 14.3%) |
| 筋肉痛 | 1 ( 14.3%) |
| 背部痛 | 1 ( 14.3%) |
| 血管障害 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 3 ( 42.9%) |
| Total number of events | 5 |
| 高血圧 | 3 ( 42.9%) |
| ほてり | 1 ( 14.3%) |
| 潮紅 | 1 ( 14.3%) |
| 神経系障害 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 3 ( 42.9%) |
| Total number of events | 5 |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 3 ( 42.9%) |
| 味覚異常 | 2 ( 28.6%) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 1 ( 14.3%) |
| Total number of events | 1 |
| 咽頭の炎症 | 1 ( 14.3%) |
| 精神障害 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 1 ( 14.3%) |
| Total number of events | 1 |
| 不眠症 | 1 ( 14.3%) |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 17.1.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdp10044/i29569a/tae02.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdp10044/i29569a/reports/tae02_sp.out
02JUN2015 11:06　Page 2 of 2

[5.3.5.2-1 Table 15.3-5を再掲]

## 表 2.7.4.7-15　副作用の要約（JO29569試験）

tae02r_sp  Related Adverse Events
Protocol: JO29569
Analysis: Safety

| MedDRA System Organ Class<br>MedDRA Preferred Term | Cis+Pac+Bv<br>(N=7) |
|---|---|
| Total number of patients with at least one adverse event | 7 (100.0%) |
| Overall total number of events | 46 |
| 皮膚および皮下組織障害 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 7 (100.0%) |
| Total number of events | 9 |
| 脱毛症 | 7 (100.0%) |
| 爪変色 | 1 ( 14.3%) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 1 ( 14.3%) |
| 胃腸障害 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 4 ( 57.1%) |
| Total number of events | 7 |
| 悪心 | 4 ( 57.1%) |
| 口内炎 | 1 ( 14.3%) |
| 上腹部痛 | 1 ( 14.3%) |
| 便秘 | 1 ( 14.3%) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 4 ( 57.1%) |
| Total number of events | 4 |
| 倦怠感 | 2 ( 28.6%) |
| 疲労 | 2 ( 28.6%) |
| 血液およびリンパ系障害 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 4 ( 57.1%) |
| Total number of events | 5 |
| 好中球減少症 | 2 ( 28.6%) |
| 貧血 | 2 ( 28.6%) |
| 発熱性好中球減少症 | 1 ( 14.3%) |
| 血管障害 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 3 ( 42.9%) |
| Total number of events | 4 |
| 高血圧 | 3 ( 42.9%) |
| ほてり | 1 ( 14.3%) |
| 神経系障害 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 3 ( 42.9%) |
| Total number of events | 5 |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 3 ( 42.9%) |
| 味覚異常 | 2 ( 28.6%) |
| 臨床検査 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 3 ( 42.9%) |
| Total number of events | 7 |
| 好中球数減少 | 3 ( 42.9%) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 ( 14.3%) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 ( 14.3%) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 ( 14.3%) |
| 血中クレアチニン増加 | 1 ( 14.3%) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 2 ( 28.6%) |
| Total number of events | 2 |
| 関節痛 | 1 ( 14.3%) |
| 筋肉痛 | 1 ( 14.3%) |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 17.1.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdp10044/i29569a/tae02r.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdp10044/i29569a/reports/tae02r_sp.out
02JUN2015 11:06

tae02r_sp  Related Adverse Events
Protocol: JO29569
Analysis: Safety

| MedDRA System Organ Class<br>MedDRA Preferred Term | Cis+Pac+Bv<br>(N=7) |
|---|---|
| 代謝および栄養障害 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 2 ( 28.6%) |
| Total number of events | 2 |
| 食欲減退 | 2 ( 28.6%) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 1 ( 14.3%) |
| Total number of events | 1 |
| 咽頭の炎症 | 1 ( 14.3%) |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 17.1.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdp10044/i29569a/tae02r.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdp10044/i29569a/reports/tae02r_sp.out
02JUN2015 11:06　Page 2 of 2

[5.3.5.2-1 Table 15.3-6を再掲]

# アバスチン点滴静注用100 mg/4 mL
# アバスチン点滴静注用400 mg/16 mL
## （ベバシズマブ（遺伝子組換え））
## ［進行・再発の子宮頸癌］

第2部　（モジュール2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.5 参考文献

中外製薬株式会社

# 目次

頁
2.7.5 参考文献 ..... 3

## 2.7.5 参考文献

(1) 2.7.3で引用した文献
「2.7.3.7 参考文献」参照

(2) 2.7.4で引用した文献
該当なし

(3) 2.7.6で引用した文献
該当なし

# アバスチン点滴静注用100 mg/4 mL
# アバスチン点滴静注用400 mg/16 mL
# （ベバシズマブ（遺伝子組換え））
# ［進行・再発の子宮頸癌］

第2部　（モジュール2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.6 個々の試験のまとめ

中外製薬株式会社

# 目次

頁
2.7.6 個々の試験のまとめ ..... 3
2.7.6.1 概要 ..... 4
2.7.6.1.1 GOG-0240 試験 ..... 4
2.7.6.1.2 JO29569 試験 ..... 12
2.7.6.2 付録 ..... 18
2.7.6.2.1 有害事象の集計表 ..... 18
2.7.6.2.1.1 有害事象の集計表（GOG-0240 試験） ..... 18
2.7.6.2.1.2 有害事象の集計表（JO29569 試験） ..... 36
2.7.6.2.2 個別症例の詳細 ..... 41
2.7.6.2.2.1 個別症例の詳細（JO29569 試験） ..... 41

## 2.7.6　個々の試験のまとめ

| 地域 | 試験番号 | 相<br>(依頼者) | 試験<br>デザイン | 対象 | 登録<br>例数 | 群構成 | 主要評価項目 | CTD 番号<br><資料区分> |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 海外 | GOG-0240 | III<br>(GOG) | ランダム化<br>非盲検<br>4群 | Stage IVB，治療抵抗性又は再発の子宮頸癌患者 | 452 | Cis + Pac 群<br>Cis + Pac + Bv 群<br>Top + Pac 群<br>Top + Pac + Bv 群 | OS | 5.3.5.1-1<br><評価> |
| 国内 | JO29569 | II<br>(中外) | 非盲検<br>単群 | Stage IVB，治療抵抗性又は再発の子宮頸癌患者 | 8 | Cis + Pac + Bv 群 | 忍容性 | 5.3.5.2-1<br><評価> |

Cis：シスプラチン，Pac：パクリタキセル，Bv：ベバシズマブ，Top：トポテカン

## 2.7.6.1　概要

### 2.7.6.1.1　GOG-0240試験

(1) 治験の標題

A randomized Phase III trial of cisplatin plus paclitaxel with and without NCI-supplied bevacizumab (NSC #704865, IND #113912) versus the non-platinum doublet, topotecan plus paclitaxel, with and without NCI-supplied bevacizumab, in stage IVB, recurrent or persistent carcinoma of the cervix.

Stage IVB，治療抵抗性又は再発子宮頸癌患者を対象として，白金製剤含有化学療法（シスプラチン + パクリタキセル）及び白金製剤非含有化学療法（トポテカン + パクリタキセル）にベバシズマブ上乗せ有無の4群で比較するランダム化第 III 相試験

(2) フェーズ：第 III 相

(3) 治験依頼者／治験実施施設

Gynecologic Oncology Group（GOG）／165施設（米国159施設，スペイン6施設）

(4) 公表

1) Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. N Engl J Med 2014;370:734-43.
2) Penson RT, Huang HQ, Wenzel LB, Monk BJ, Stockman S, Long HJ 3rd, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: patient-reported outcomes of a randomised, phase 3 trial (NRG Oncology-Gynecologic Oncology Group protocol 240). Lancet Oncol 2015;16:301-11.

(5) 治験期間

2009年4月6日（最初の患者のランダム化日）～2012年12月12日（有効性評価のためのデータカットオフ日）

(6) 目的

1) 主要目的

- Stage IVB，治療抵抗性又は再発の子宮頸癌患者を対象に，化学療法単独に対するベバシズマブ（本剤）と化学療法併用における全生存期間（OS）の優越性を検証する。
- 上記患者を対象に，白金製剤含有化学療法［シスプラチン（Cis） + パクリタキセル（Pac） ± 本剤］に対する白金製剤非含有化学療法［トポテカン（Top） + Pac ± 本剤］における OS の優越性を検証する。
- 各投与群での有害事象の発現頻度及び NCI-CTCAE ver. 3.0に基づく重症度を比較する。

2) 副次的目的

- 各投与群の無増悪生存期間（PFS）を推定し，比較する。
- 各投与群の奏効率を推定し，比較する。
- Functional Assessment of Cancer Therapy-Cervix Trial Outcome Index（FACT-Cx TOI）で測定した health-related quality of life（HRQoL）を化学療法群と本剤併用群又は白金製剤含有化学療法群と白金製剤非含有化学療法群の2群間でそれぞれ比較する。
- 投与後の毒性プロファイル（特に FACT/ Gynecologic Oncology Group [GOG]-neurotoxicity [Ntx]4で測定した末梢神経障害）及び Brief Pain Inventory（BPI）で測定した疼痛を化学療法群と本剤併用群又は白金製剤含有化学療法群と白金製剤非含有化学療法群の2群間でそれぞれ比較する。

(7) 試験方法

本試験は，限られた患者集団で以下に示すふたつの異なる仮説を同時に検証するために2 × 2要因のデザインを採用した。

1) 化学療法（Cis + Pac 又は Top + Pac）に本剤を併用した場合の OS における優越性の検証。
2) 白金製剤含有化学療法（Cis + Pac）の単独又は本剤との併用投与した場合と比較して，白金製剤非含有化学療法（Top + Pac）の単独又は本剤との併用投与した場合の OS における優越性の検証。

2 × 2要因デザインの統計学的仮説は，本剤と併用化学療法間に交互作用がないことを前提としている。すべての登録基準を満たした患者452例を1：1：1：1の割合で4群に割り付けた。ランダム化には層別置換ブロック法を用い，病期（Stage IVB vs 治療抵抗性又は再発），GOG Performance Status（GOG PS）（0 vs 1）及び放射線療法と同時に投与される増感剤としての白金製剤治療歴（有 vs 無）を層別因子とした。

いずれの群も3週間隔で病勢進行又は許容できない有害事象が発現するまで治療を継続した。完全奏効（CR）に至った患者は，医師の判断により治療中止まで更に2～3サイクルの治療を継続できることとした。追跡調査は患者が死亡するまで実施した。すべての治療と有害事象は，病勢進行まで GOG 様式で報告された。

(8) 被験者数

452例（化学療法群：225例，本剤併用群：227例）がランダム化された。なお，各投与群の例数は，Cis + Pac 群：114例，Cis + Pac + Bv 群：115例，Top + Pac 群：111例，Top + Pac+ Bv 群：112例であった。

(9) 診断及び主な組入基準

本試験は，手術又は放射線療法（同時化学放射線療法を含む）による根治療法の対象とならない Stage IVB，治療抵抗性又は再発の子宮頸癌患者（扁平上皮癌，腺扁平上皮癌及び腺癌）の内，測定可能病変をひとつ以上有し，GOG PS が0又は1の患者を対象とした。

(10) 被験薬の用量，投与方法

1) レジメン II（Cis + Pac + Bv 群）

以下の3つのオプションから治験責任医師又は治験分担医師が，患者ごとにひとつ選択し，3週間隔で投与した。

① オプション1

各サイクルで，Day 1に Pac 135 mg/m$^2$を24時間かけて静脈内投与及び Day 2に Cis 50 mg/m$^2$を静脈内投与並びに Day 2に Bv 15 mg/kg を静脈内投与。

② オプション2

各サイクルで，Day 1に Pac 175 mg/m$^2$を3時間かけて静脈内投与及び Day 2に Cis 50 mg/m$^2$を静脈内投与並びに Day 2に Bv 15 mg/kg を静脈内投与。

③ オプション3

各サイクルで，Day 1に Pac 175 mg/m$^2$を3時間かけて静脈内投与及び Day 1に Cis 50 mg/m$^2$を静脈内投与並びに Day 1に Bv 15 mg/kg を静脈内投与。

2) レジメン IV（Top + Pac + Bv 群）

以下の用法・用量を3週間隔で投与した。

各サイクルで，Day 1に Pac 175 mg/m$^2$を3時間かけて静脈内投与及び Day 1～Day 3に Top 0.75 mg/m$^2$を30分かけて静脈内投与並びに Day 1に Bv 15 mg/kg を静脈内投与。

(11) 対照薬の用量，投与方法

1) レジメン I（Cis + Pac 群）

以下の3つのオプションから治験責任医師又は治験分担医師が，患者ごとにひとつ選択し，3週間隔で投与した。

① オプション1
各サイクルで，Day 1に Pac 135 mg/m$^2$を24時間かけて静脈内投与及び Day 2に Cis 50 mg/m$^2$を静脈内投与。

② オプション2
各サイクルで，Day 1に Pac 175 mg/m$^2$を3時間かけて静脈内投与及び Day 2に Cis 50 mg/m$^2$を静脈内投与。

③ オプション3
各サイクルで，Day 1に Pac 175 mg/m$^2$を3時間かけて静脈内投与及び Day 1に Cis 50 mg/m$^2$を静脈内投与。

2) レジメン III（Top + Pac 群）
以下の用法・用量を3週間隔で投与した。
各サイクルで，Day 1に Pac 175 mg/m$^2$を3時間かけて静脈内投与及び Day 1～Day 3に Top 0.75 mg/m$^2$を30分かけて静脈内投与。

(12) 評価項目

1) 有効性
主要評価項目は OS（ランダム化から理由を問わない死亡までの期間と定義）とした。
副次的評価項目は PFS（ランダム化から最初の病勢進行又は理由を問わない死亡までの期間と定義），奏効率［ベースライン時に測定可能病変を有する患者において，4週間以上離れた2回の主治医による腫瘍評価で CR 又は部分奏効（PR）となった患者の割合と定義］，HRQoL（FACT-Cx，FACT/GOG-Ntx4及び BPI で評価）とした。

2) 安全性
安全性は，治験薬が投与された患者に生じた有害事象（重篤な有害事象，中止に至った有害事象，本剤に特徴的な有害事象等），死亡及び臨床検査値で評価した。
報告された有害事象は，MedDRA ver. 16.0を用いて読み替えた。有害事象及び臨床検査値異常の重症度は，NCI-CTCAE ver. 3.0に基づいて判定した。

(13) 統計的手法

OS の解析では，本剤と併用化学療法間に交互作用がないことを前提として実施した。それぞれの仮説検定にあたり，各比較には，有意水準を両側0.05（片側0.025）とする層別 log-rank 検定を用いた。層別因子については，病期（Stage IVB vs 治療抵抗性又は再発），GOG PS（0 vs 1）及び白金製剤治療歴（有 vs 無），試験群の割付状況［試験治療群（Top）vs 対照群（Cis）］とした。非層別 log-rank 検定も実施した。Kaplan-Meier 法を用いて OS の中央値を推定し，Greenwood の公式を用いて95%信頼区間（CI）を求めた。治療群間の違いを視覚的に検討するために Kaplan-Meier 曲線を描画した。治療効果は，層別 Cox 回帰モデルにより求めたハザード比（95%CI を含む）を用いて評価した。

(14) 結果の要約

1) 有効性評価の結果
本試験は，ふたつの異なる仮説（化学療法への本剤の上乗せ効果，白金製剤非含有化学療法及び白金製剤含有化学療法の比較）を同時に検証するために2 × 2要因のデザインを採用した。主要評価項目である OS において，化学療法群に対して本剤併用群で統計学的に有意な延長が認められたことから，本試験の仮説のひとつである化学療法への本剤の上乗せ

効果が証明された（表 2.7.6.1.1-1参照）。

**表 2.7.6.1.1-1　有効性成績の要約（ITT 解析対象集団）**

| | | | 化学療法群 (n = 225) | 本剤併用群 (n = 227) |
|---|---|---|---|---|
| 主要評価項目 | OS | イベント数 (%) | 147 (65.3) | 141 (62.1) |
| | | 非イベント数 (%) | 78 (34.7) | 86 (37.9) |
| | | 中央値（月） | 12.9 | 16.8 |
| | | P 値 (層別 log-rank 検定) | 0.0132 | |
| | | 層別ハザード比 (95%CI) | 0.74 (0.58, 0.94) | |
| 副次的評価項目 | PFS | イベント数 (%) | 195 (86.7) | 190 (83.7) |
| | | 非イベント数 (%) | 30 (13.3) | 37 (16.3) |
| | | 中央値（月） | 6.0 | 8.3 |
| | | P 値 (層別 log-rank 検定) | < 0.0001 | |
| | | 層別ハザード比 (95%CI) | 0.66 (0.54, 0.81) | |
| | 奏効率の要約 | 奏効例 (%) | 76 (33.8) | 103 (45.4) |
| | | 奏効率の95%CI | 27.6, 40.4 | 38.8, 52.1 |
| | | 奏効率の差 | 11.60 | |
| | | 奏効率の差の95%CI | 2.4, 20.8 | |
| | | P 値 ($\chi^2$検定) | 0.0117 | |

[5.3.5.1-1 Table 14を改変]

- 本試験の患者集団では，化学療法に本剤を上乗せすることで OS が延長し，統計学的に有意かつ臨床的に意義のある有用性が示された。
  - 化学療法群に対する本剤併用群の OS の層別ハザード比は，0.74（95%CI 0.58～0.94，P = 0.0132），OS の中央値は，化学療法群の12.9カ月に対して本剤併用群では16.8カ月であり，本剤併用群では化学療法群に比べて3.9カ月延長した。
- 白金製剤非含有化学療法群と白金製剤含有化学療法群の間に統計学的に有意な OS の違いは認められなかった。
  - OS の層別ハザード比は，1.15（95%CI 0.91～1.46，P = 0.2326）であり，OS の中央値は，Cis + Pac ± Bv 群で15.5カ月，Top + Pac ± Bv 群で13.3カ月であった。
- 本剤と併用した化学療法間の交互作用は認められなかった（P = 0.9286）。
  - 群間のハザード比はいずれも同程度であり，Cis + Pac 群に対する Cis + Pac + Bv 群及び Top + Pac 群に対する Top + Pac + Bv 群の OS の層別ハザード比は，0.72（95%CI 0.51～1.02）及び0.76（95%CI 0.55～1.06）であった。また，Cis + Pac 群に対する Top + Pac 群及び Cis + Pac + Bv 群に対する Top + Pac + Bv 群の OS の層別ハザード比は，1.13（95%CI 0.81～1.57）及び1.15（95%CI 0.82～1.61）であった。
- Top を Pac 及び Bv と併用することで，臨床的に意義のある有用性が示された。
- いずれの感度分析の結果も，主解析で得られた OS の頑健性を支持するものであった。
- 化学療法単独の患者と比べ化学療法に本剤を上乗せした患者では，統計学的に有意かつ臨床的に意義のある PFS の延長が認められた［PFS の層別ハザード比は0.66（95%CI 0.54～0.81）で PFS の中央値は2.3カ月延長（化学療法群の6.0カ月から本剤併用群の8.3カ月まで）］。
- 奏効率は化学療法単独の患者（33.8%）に比べ化学療法に本剤を上乗せした患者（45.4%）では，統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められ，両者の差は11.60%［95%CI 2.4%～20.8%，P = 0.0117（$\chi^2$検定）］であった。
- 治療期間中及び Cycle 1から9カ月後まで FACT-Cx 及び BPI に臨床的に意義のある変化が認められなかったように，化学療法に本剤を併用することによる HRQoL への影響は認められなかった。化学療法群及び本剤併用群の患者で経時的に神経障害の増加が報告さ

れたが，ベースライン時とのスコアの差は両群間でほぼ同様であった。

2) 安全性評価の結果

化学療法群と本剤併用群を比較した安全性の主な結果（表 2.7.6.1.1-2）を以下に要約した。安全性は治験薬初回投与日から治験薬最終投与後30日以内に発現した有害事象に基づき評価した。

**表 2.7.6.1.1-2　安全性の概要（安全性解析対象集団）**

| Adverse Event | Chemo alone<br>N = 222<br>No. (%) | Chemo+Bv<br>N = 218<br>No. (%) |
|---|---|---|
| ALL ADVERSE EVENTS | | |
| 全Grade | 219 ( 98.6) | 216 ( 99.1) |
| 重篤な有害事象 | 81 ( 36.5) | 111 ( 50.9) |
| Grade3以上の有害事象 | 127 ( 57.2) | 165 ( 75.7) |
| Grade5の有害事象(転帰死亡) | 5 ( 2.3) | 9 ( 4.1) |
| 投与中止に至った有害事象 | 40 ( 18.0) | 56 ( 25.7) |
| DEATHS | | |
| すべての死亡 | 145 ( 65.3) | 135 ( 61.9) |
| 病勢進行以外の死亡 | 11 ( 5.0) | 10 ( 4.6) |
| ALL SPECIAL INTEREST | | |
| 全Grade | 37 ( 16.7) | 87 ( 39.9) |
| Grade3以上の有害事象 | 37 ( 16.7) | 82 ( 37.6) |
| 重篤な有害事象 | 33 ( 14.9) | 63 ( 28.9) |
| 出血(Grade3以上) | 10 ( 4.5) | 15 ( 6.9) |
| うっ血性心不全／左室収縮機能障害(Grade3以上) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 発熱性好中球減少症(Grade3以上) | 13 ( 5.9) | 12 ( 5.5) |
| 瘻孔／膿瘍(消化管以外) | 5 ( 2.3) | 9 ( 4.1) |
| 消化管穿孔(SMQ) | 1 ( 0.5) | 22 ( 10.1) |
| 高血圧(Grade3以上) | 1 ( 0.5) | 25 ( 11.5) |
| 可逆性後白質脳症症候群 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 蛋白尿(Grade3以上) | 0 ( 0.0) | 4 ( 1.8) |
| 動脈血栓塞栓症 | 7 ( 3.2) | 5 ( 2.3) |
| 静脈血栓塞栓症(Grade3以上) | 7 ( 3.2) | 18 ( 8.3) |
| 創傷治癒遅延による合併症(Grade3以上) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.9) |

[5.3.5.1-1 Table 42を改変]

- 本剤の安全性プロファイルは，消化管腟瘻以外では本剤他癌腫の安全性プロファイルと概ね類似していた。医学的レビュー後の消化管腟瘻の発現率は，化学療法群0.9%，本剤併用群8.3%と本剤併用群で高かった。
- ほとんどの患者（化学療法群98.6%，本剤併用群99.1%）に有害事象が発現した。
- 重篤な有害事象の発現率（化学療法群36.5%，本剤併用群50.9%），Grade 3以上の有害事象の発現率（化学療法群57.2%，本剤併用群75.7%）及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（化学療法群18.0%，本剤併用群25.7%）は，いずれも化学療法群に比べ本剤併用群で高かった。
- Grade 5の有害事象を発現した患者は，化学療法群5例（2.3%），本剤併用群9例（4.1%）であった。
- 本剤に特徴的な有害事象の発現率（化学療法群16.7%，本剤併用群39.9%）は，化学療法群に比べ本剤併用群で高かった。うっ血性心不全／左室収縮機能障害（Grade 3以上）に該当する事象の発現は認められなかった。また，可逆性後白質脳症症候群は報告されなかったが，本剤併用群の1例で Grade 4の錯乱状態及び Grade 3の発作として報告された白質脳症の症状を示した症例は，医学的レビューの結果，可逆性後白質脳症症候群の所見と一致すると判断された。発熱性好中球減少症（Grade 3以上），動脈血栓塞栓症の発現率は，化学療法群と本剤併用群で大きな違いは認められなかった。出血（Grade 3以上），瘻孔／膿瘍（消化管以外），消化管穿孔（SMQ），高血圧（Grade 3以上），蛋白尿

（Grade 3以上），静脈血栓塞栓症（Grade 3以上），創傷治癒遅延による合併症（Grade 3以上）の発現率は，化学療法群に比べ本剤併用群で高かった。

(15) 結論

- 本試験は，ふたつの異なる仮説（化学療法への本剤の上乗せ効果，白金製剤非含有化学療法及び白金製剤含有化学療法の比較）を同時に検証するために2 × 2要因のデザインを採用した。化学療法群に対して本剤併用群で主要評価項目である OS の統計学的に有意な延長が認められたことから，本試験の仮説のひとつである化学療法への本剤の上乗せ効果が証明された。
- 本試験の患者集団では，化学療法に本剤を上乗せすることで OS が延長し，統計学的に有意かつ臨床的に意義のある有用性が示された。
- 化学療法群に対する本剤併用群の OS の層別ハザード比は，0.74（95%CI 0.58～0.94，P = 0.0132），OS の中央値は，化学療法群の12.9カ月に対して本剤併用群では16.8カ月であり，本剤併用群では化学療法群に比べて3.9カ月延長した。
- 本剤と併用した化学療法間の交互作用は認められなかった（P = 0.9286）。
- 白金製剤非含有化学療法群と白金製剤含有化学療法群の間に統計学的に有意な OS の違いは認められなかった。
- いずれの感度分析の結果も，主解析で得られた OS の頑健性を支持するものであった。
- 化学療法単独の患者と比べ化学療法に本剤を上乗せした患者では，統計学的に有意かつ臨床的に意義のある PFS の延長が認められた［PFS の層別ハザード比は0.66（95%CI 0.54～0.81）で PFS の中央値は2.3カ月延長（化学療法群の6.0カ月から本剤併用群の8.3カ月まで）］。
- 奏効率は化学療法単独の患者（33.8%）に比べ化学療法に本剤を上乗せした患者（45.4%）では，統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善が認められ，両者の差は11.60%［95%CI 2.4%～20.8%，P = 0.0117（$\chi^2$検定）］であった。
- 治療期間中及び Cycle 1から9カ月後まで FACT-Cx 及び BPI に臨床的に意義のある変化が認められなかったように，化学療法に本剤を上乗せしたにも関わらず HRQoL に影響は認められなかった。化学療法群及び本剤併用群の患者で経時的に神経障害の増加が報告されたが，ベースライン時とのスコアの差は両群間でほぼ同様であった。
- 本剤の安全性プロファイルは，消化管腟瘻以外では本剤他癌腫の安全性プロファイルと概ね類似していた。医学的レビュー後の消化管腟瘻の発現率は，化学療法群0.9%，本剤併用群8.3%と本剤併用群で高かった。

Stage IVB，治療抵抗性又は再発子宮頸癌患者に対し，本剤を化学療法に上乗せすることにより OS，PFS 及び奏効率の統計学的に有意かつ臨床的に意義のある有用性が認められることが本試験の結果から明らかとなった。本試験のデザイン及び試験中の変更点は，結果の信頼性及び頑健性に影響を与えるものではなく，治療選択肢が極めて少ない患者集団において統計学的に裏付けられた臨床的有用性を示した結果となった。現行の治療では12カ月程度の OS しか望めない子宮頸癌患者にとって，本剤併用により画期的な改善が期待できることを本試験の結果は示している。

安全性と有効性のデータは，Stage IVB，治療抵抗性又は再発子宮頸癌患者に対し本剤を化学療法に上乗せすることにより，治療のベネフィットは予想されるリスクを十分上回ることを支持している。

(16) 報告書作成日

[redacted]年[redacted]月

有効性（OS 追加解析）及び安全性の更新データを提供する目的で，総括報告書補遺を[redacted]年[redacted]月に作成した。OS 追加解析及び安全性は，OS が350イベント発生した後の2014年3月7日カットオフデータに基づいている。

[redacted]年[redacted]月に作成した主解析時の総括報告書からの主な追加，修正情報を以下に記載する。

(1) 治験期間

2009年4月6日（最初の患者のランダム化日）～2014年3月7日（データカットオフ日）

(2) 結果の要約

1) 有効性評価の結果

追加解析時の結果は，主解析時と一貫性のある結果であった。本試験の患者集団では，化学療法に本剤を上乗せすることで主解析時と一貫性のある OS の延長が認められた。［化学療法群に対する本剤併用群の OS の層別ハザード比は，0.76（95%CI 0.62～0.94，P = 0.0126），OS の中央値は，化学療法群の13.3カ月に対して本剤併用群では16.8カ月であり，本剤併用群では化学療法群に比べて3.5カ月延長した。］

更に，以下のような有効性評価の結果が得られた。

- 白金製剤非含有化学療法は，白金製剤含有化学療法と比較して優越性は示されなかった。
  - OS の層別ハザード比は，1.16（95%CI 0.94～1.43，P = 0.1927）であり，OS の中央値は，Cis + Pac ± Bv 群で16.3カ月，Top + Pac ± Bv 群で13.8カ月であった。
- Top を Pac 及び Bv と併用することで，臨床的に意義のある有用性が示された。

2) 安全性評価の結果

本剤の安全性プロファイルは，消化管腟瘻以外では本剤他癌腫の安全性プロファイルと概ね類似していた。医学的レビュー後の消化管腟瘻の発現率は，化学療法群1.4%，本剤併用群7.8%と本剤併用群で高かった。なお，主解析時の総括報告書作成後，消化管腟瘻の発現例数が修正された。化学療法群の1例は，医師による事象名再考のため消化管腟瘻として追加集計され，本剤併用群の1例は，発現時期が有害事象の収集期間外であったため集計から除かれた。

- ほとんどの患者（両群とも99.1%）に有害事象が発現した。
- 重篤な有害事象の発現率（化学療法群36.5%，本剤併用群50.0%），Grade 3以上の有害事象の発現率（化学療法群58.1%，本剤併用群75.7%）及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率（化学療法群18.0%，本剤併用群26.1%）は，いずれも化学療法群に比べ本剤併用群で高かった。
- Grade 5の有害事象を発現した患者は，化学療法群7例（3.2%），本剤併用群9例（4.1%）であった。
- 本剤に特徴的な有害事象の発現率（化学療法群18.5%，本剤併用群40.4%）は，化学療法群に比べ本剤併用群で高かった。
  - 本剤に特徴的な有害事象の内，本試験ではうっ血性心不全／左室収縮機能障害（Grade 3以上）に該当する事象の発現は認められなかった。また，可逆性後白質脳症症候群は本剤併用群で1例報告された。
  - 本剤に特徴的な有害事象の内，発熱性好中球減少症（Grade 3以上），動脈血栓塞栓症の発現率は，化学療法群と本剤併用群で大きな違いは認められなかった。
  - 本剤に特徴的な有害事象の内，出血（Grade 3以上），瘻孔／膿瘍（消化管以外），消化管穿孔（SMQ），高血圧（Grade 3以上），蛋白尿（Grade 3以上），静脈血栓塞栓症（Grade 3以上），創傷治癒遅延による合併症（Grade 3以上）の発現率は，化学療法群

に比べ本剤併用群で高かった。

**表 2.7.6.1.1-3　安全性の概要（追加解析時）**

| Adverse Event | Chemo alone N = 222 No. (%) | Chemo+Bv N = 218 No. (%) |
|---|---|---|
| ALL ADVERSE EVENTS | | |
| 全Grade | 220 ( 99.1) | 216 ( 99.1) |
| 重篤な有害事象 | 81 ( 36.5) | 109 ( 50.0) |
| Grade3以上の有害事象 | 129 ( 58.1) | 165 ( 75.7) |
| Grade5の有害事象(転帰死亡) | 7 ( 3.2) | 9 ( 4.1) |
| 投与中止に至った有害事象 | 40 ( 18.0) | 57 ( 26.1) |
| DEATHS | | |
| すべての死亡 | 179 ( 80.6) | 163 ( 74.8) |
| 病勢進行以外の死亡 | 13 ( 5.9) | 10 ( 4.6) |
| ALL SPECIAL INTEREST | | |
| 全Grade | 41 ( 18.5) | 88 ( 40.4) |
| Grade3以上の有害事象 | 40 ( 18.0) | 83 ( 38.1) |
| 重篤な有害事象 | 34 ( 15.3) | 62 ( 28.4) |
| 出血(Grade3以上) | 10 ( 4.5) | 16 ( 7.3) |
| うっ血性心不全／左室収縮機能障害(Grade3以上) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 発熱性好中球減少症(Grade3以上) | 13 ( 5.9) | 12 ( 5.5) |
| 瘻孔／膿瘍(消化管以外) | 6 ( 2.7) | 9 ( 4.1) |
| 消化管穿孔(SMQ) | 2 ( 0.9) | 21 ( 9.6) |
| 高血圧(Grade3以上) | 1 ( 0.5) | 25 ( 11.5) |
| 可逆性後白質脳症症候群 | 0 ( 0.0) | 1 ( 0.5) |
| 蛋白尿(Grade3以上) | 0 ( 0.0) | 5 ( 2.3) |
| 動脈血栓塞栓症 | 7 ( 3.2) | 6 ( 2.8) |
| 静脈血栓塞栓症(Grade3以上) | 9 ( 4.1) | 17 ( 7.8) |
| 創傷治癒遅延による合併症(Grade3以上) | 0 ( 0.0) | 2 ( 0.9) |

[5.3.5.1-1 Addendum Table 14を改変]

(3) 結論

主解析から15カ月後にデータカットオフした追加解析時の結果は，有効性及び安全性とも主解析時と一貫性のある結果であった。

- 本試験の患者集団では，化学療法に本剤を上乗せすることで主解析時と一貫性のある OS の延長が認められた。
  - 化学療法群に対する本剤併用群の OS の層別ハザード比は，0.76（95%CI 0.62～0.94，P = 0.0126），OS の中央値は，化学療法群の13.3カ月に対して本剤併用群では16.8カ月であり，本剤併用群では化学療法群に比べて3.5カ月延長した。
- 白金製剤非含有化学療法は，白金製剤含有化学療法と比較して優越性は示されなかった。
- 本剤の安全性プロファイルは，消化管腟瘻以外では本剤他癌腫の安全性プロファイルと概ね類似していた。医学的レビュー後の消化管腟瘻の発現率は，化学療法群に比べ本剤併用群で高かった。

これらの安全性と有効性のデータは，Stage IVB，治療抵抗性又は再発子宮頸癌患者に対し本剤を化学療法に上乗せすることにより，治療のベネフィットは予想されるリスクを十分上回ることを支持している。

## 2.7.6.1.2　JO29569試験

(1) 治験の標題
RO4876646のステージ IVB 期，治療抵抗性又は再発子宮頸癌患者を対象とした第 II 相臨床試験

(2) フェーズ：第 II 相

(3) 治験依頼者／治験実施施設
中外製薬株式会社／国内8施設

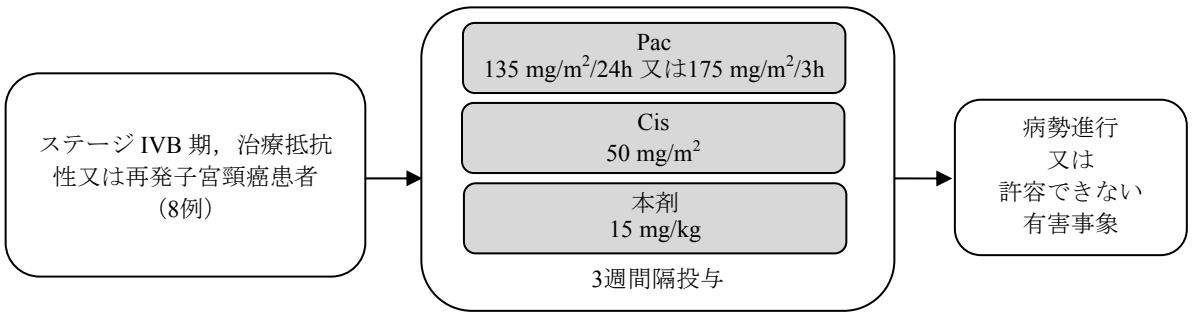
(4) 公表
なし

(5) 治験期間
[redacted]年[redacted]月[redacted]日（第1症例の同意日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）

(6) 目的
1) 主要目的
- 進行・再発子宮頸癌患者を対象に，パクリタキセル（Pac），シスプラチン（Cis）及び RO4876646（本剤）の併用療法の忍容性を検討する。

2) 副次的目的
- 進行・再発子宮頸癌患者を対象に，Pac，Cis 及び本剤の併用療法の安全性を検討する。
- 進行・再発子宮頸癌患者を対象に，Pac，Cis 及び本剤の併用療法の有効性を検討する。

(7) 試験方法
本試験は，多施設共同非盲検単群試験であり，Pac，Cis 及び本剤をステージ IVB 期，治療抵抗性又は再発子宮頸癌患者に投与した際の忍容性，安全性及び有効性の検討を行った。




Pac，Cis 及び本剤の併用レジメンは以下の3つのオプションから治験責任医師又は治験分担医師が，患者ごとに選択する。ただし，投与開始後に変更することはできない。Pac⇒Cis⇒本剤の順に静脈内投与を行う。

オプション 1
- 各サイクル Day 1に Pac 135 mg/m$^2$を24時間かけて静脈内投与する。
- 各サイクル Day 2に Cis 50 mg/m$^2$を静脈内投与する。
- 各サイクル Day 2に本剤 15 mg/kg を静脈内投与する。

オプション 2
- 各サイクル Day 1に Pac 175 mg/m$^2$を3時間かけて静脈内投与する。
- 各サイクル Day 2に Cis 50 mg/m$^2$を静脈内投与する。
- 各サイクル Day 2に本剤 15 mg/kg を静脈内投与する。

オプション 3
- 各サイクル Day 1に Pac 175 mg/m$^2$を3時間かけて静脈内投与する。
- 各サイクル Day 1に Cis 50 mg/m$^2$を静脈内投与する。
- 各サイクル Day 1に本剤 15 mg/kg を静脈内投与する。

(8) 被験者数
目標例数6例，登録例数8例，投与例数7例

(9) 診断及び主な組入基準
以下の選択基準及び除外基準に従った。

選択基準
以下の基準をすべて満たす患者を対象とする。
1) 本治験内容について十分な説明を受け，本人の文書による同意が得られている患者。
2) 同意取得時の年齢が20歳以上の患者。
3) Gynecologic Oncology Group（GOG）Performance Status（PS）が0～1の患者。
4) 登録日から少なくとも3カ月以上の生存が見込まれる患者。
5) 手術又は放射線療法（同時化学放射線療法を含む）による根治療法の対象とならない IVB 期，治療抵抗性又は再発子宮頸癌患者。
6) 画像上病変が確認できる患者。
7) 登録前14日以内に，主要臓器機能について，以下の基準を満たしている患者。なお，当該期間内に検査結果が複数存在する場合は，登録前直近のものを採用することとする。

| | | |
|---|---|---|
| ① | 好中球数 | 1,500 /μL 以上 |
| ② | 血小板数 | 10.0 × 10$^4$/μL 以上 |
| ③ | ヘモグロビン | 9.0 g/dL 以上 |
| ④ | 血清クレアチニン | 施設基準値上限以下又はクレアチニンクリアランス計算値（Jelliffe Formula）で60 mL/min 以上 |
| ⑤ | 総ビリルビン | 施設基準値上限の1.5倍以下 |
| ⑥ | AST，ALT | 施設基準値上限の2.5倍以下 |
| ⑦ | ALP | 施設基準値上限の2.5倍以下 |
| ⑧ | PT-INR | 1.5以下 |
| ⑨ | APTT | 施設基準値上限の1.2倍未満 |
| ⑩ | UPCR | 1.0未満 |

8) 登録時に，先行治療の終了時から少なくとも以下の期間が経過している患者。

| | | |
|---|---|---|
| ① | 子宮頸癌に対する手術 | 4週間 |
| ② | 放射線単独療法 | 3週間 |
| ③ | 同時化学放射線療法 | 6週間 |

除外基準
以下の基準のいずれかに該当する患者は，本治験から除外する。
1) 同時化学放射線療法を除き，化学療法の治療歴を有する患者。
2) 本剤を含む，抗 VEGF 製剤及び抗 VEGFR 製剤の治療歴を有する患者。
3) 無病期間が5年未満である重複癌を有する患者。

4) 重症の非治癒創傷，潰瘍又は骨折患者。登録前6カ月以内に腹部の瘻孔，胃や腸管の穿孔や腹腔内の膿瘍があった患者。
5) 尿管ステントや経皮的ドレナージによって軽減することができない両側水腎症の患者。
6) 先天性出血素因，凝固系異常又は腫瘍組織が主要な血管を巻き込んでいる場合などのために出血の可能性が高い患者。
7) 症状を有する脳血管障害（くも膜下出血，脳梗塞，一過性脳虚血発作等）の合併又は登録前6カ月以内の既往を有する患者。
8) 症状を伴う若しくは治療を要する中枢神経系への転移を有する患者。
9) 以下のような臨床的に重症の心血管障害を有する患者：
   ① コントロール不良の高血圧（収縮期血圧 ＞150 mmHg 又は拡張期血圧 ＞90 mmHg）。
   ② 登録前6カ月以内の心筋梗塞又は不安定狭心症の既往又は合併。
   ③ New York Heart Association（NYHA）Class II 以上のうっ血性心不全。
   ④ 治療が必要な不整脈（無症状又は洞調律にコントロールされた心房細動は除く）。
   ⑤ Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）ver. 4.03 Grade 2以上の末梢血管疾患（24時間未満の短時間でおさまり，外科的処置が不要で一過性の虚血症状の発現）。
10) チャイニーズハムスター卵巣細胞由来の薬剤又は他の遺伝子組換えヒト化抗体に対する過敏症の既往を有する患者。
11) Pac 又はポリオキシエチレンヒマシ油を含有する薬剤に対する過敏症の既往を有する患者。
12) Cis 又は他の白金を含む薬剤に対する過敏症の既往を有する患者。
13) 以下のような侵襲のある外科手術が行われた，あるいは行われる可能性がある患者。
   ① 登録前4週間以内に大きな外科的処置，開腹生検あるいは大きな外傷。
   ② 治験参加中に大きな手術を行う可能性がある場合。病勢進行前に行われる腹部の手術（開腹，腹腔鏡），たとえば人工肛門造設術，人工肛門還納術，中間の又は2次的な腫瘍摘出術，あるいはセカンドルック手術などの手術が含まれるが，これだけに制限されるものではない。
   ③ 登録前7日以内の生検。
14) 妊婦又は授乳中の患者，妊娠検査陽性の患者，又は治験期間中及び本剤最終投与後6カ月の間に避妊する意思のない患者。
   登録前12カ月以内に月経があった女性は妊娠検査を登録前14日以内に実施する。12カ月以内に月経がない場合でも，化学閉経等の理由により妊娠の可能性が否定できない場合は妊娠検査を実施する。
15) 腸閉塞の臨床症状や所見があり，点滴又は中心静脈栄養が必要な患者。
16) CTCAE ver. 4.03 Grade 2以上の末梢神経障害の合併を有する患者。
17) CTCAE ver. 4.03 Grade 2以上の喀血の合併，又は登録前1カ月以内の既往を有する患者。
18) 登録時に抗生物質，抗ウイルス薬，抗真菌薬などの全身投与を要する感染症を合併している患者。
19) HIV 抗体，HBs 抗原，HCV 抗体陽性の患者。
20) その他，治験責任医師又は治験分担医師により本治験への参加が不適切であると判断された患者。

(10) 被験薬の用量，投与方法
1) 被験薬：RO4876646
2) 用量及び投与方法
   本剤は，15 mg/kg の静脈内投与を3週ごとに1回，病勢の進行又は許容できない有害事象が認められるまで継続する。
   初回投与時は90分（±15分）で点滴静注を行う。初回投与時に Infusion Reaction 等の問題が

なかった場合は，2回目からは投与時間を60分（±10分）に短縮することができる。更に，Infusion Reaction に十分な注意を払い，問題所見がない場合は，3回目以降の投与時間を30分（±10分）に短縮することができる。Infusion Reaction が発現した場合，それ以降の投与は Infusion Reaction 等の問題がなかった時間で投与する。なお，投与時間の延長が必要となった患者では，次回以降の投与時間の短縮は行わない。

本剤は，各サイクル開始日（−3日以内）に体重測定を実施し，登録時の体重※から±10%以上変動していた場合は，投与量を再算出する。上記体重変動がない場合には再算出は行わない。

※既に±10%以上の体重変動に基づく投与量の再算出を行っている場合には，再算出時に用いた体重を基にする。

(11) 併用薬の用量，投与方法

1) 併用薬：Pac，Cis
2) 用量及び投与方法

Pac は，135 mg/m$^2$を24時間かけて又は175 mg/m$^2$を3時間かけて静脈内投与する。3週ごとに1回，病勢の進行又は許容できない有害事象が認められるまで継続する。

Cis は，50 mg/m$^2$を2時間以上かけて静脈内投与する。3週ごとに1回，病勢の進行又は許容できない有害事象が認められるまで継続する。

(12) 評価項目

1) 忍容性

サイクル1 Day1から Day21（サイクル2の投与前検査を含む）までの21日間を評価期間として，評価期間中に発現した Pac，Cis 及び本剤の併用療法との因果関係が否定できない有害事象の内，下記に該当する事象を忍容性評価基準に該当する有害事象とし，その発現が登録症例（忍容性評価不能例を除く）の34%未満であれば忍容可能とする。有害事象の重症度については CTCAE ver. 4.03により判定する。登録期間中に3例に該当する事象の発現が認められた場合には，その時点において治験継続の可否及び治験計画変更の要否を効果安全性評価委員会にて協議の上決定する。なお，忍容性評価基準に該当する有害事象の発現割合が，予定登録症例の34%未満と判断可能となった場合［最初の4例（忍容性評価不能例を除く）において該当する事象の発現がない場合等］には，効果安全性評価委員会にて症例登録終了に関しての検討を行う場合がある。

① 7日以上継続する Grade 4の好中球数減少
② 発熱性好中球減少症
③ Grade 4又は血小板輸血を要する Grade 3の血小板数減少
④ Grade 3以上の非血液毒性。ただし，一過性の電解質異常は除く。高血圧，肝機能値異常，下痢，悪心，嘔吐及び発疹については，以下の基準に一致する事象とする。
  – Grade 4の高血圧
  – Grade 3以上の総ビリルビン，AST 及び ALT の上昇。ただし，肝転移を有し，かつ試験登録時に施設基準値上限を超えている患者では，総ビリルビンについては施設基準値上限の5倍以上の上昇が認められた場合，AST 及び ALT については施設基準値上限の7.5倍以上の上昇が認められた場合。
  – Grade 3以上の ALP の上昇。ただし，骨転移を有し，かつ試験登録時に施設基準値上限を超えている患者では，施設基準値上限の10倍以上の上昇が認められた場合。
  – 適切な処置を行ってもコントロール不能な Grade 3以上の下痢，悪心，嘔吐及び発疹。
⑤ 本剤 + Pac + Cis 療法との因果関係が否定できない有害事象による休薬のため，サイクル1の Day 1から6週間以内にサイクル2の投与を再開できなかった場合。

2) 安全性
有害事象の発現状況（発現頻度，重症度，発現時期）（CTCAE ver. 4.03），臨床検査値，バイタルサイン

3) 有効性
腫瘍縮小効果

(13) 統計的手法
1) 主要解析
- 忍容性
各患者のサイクル1に発現した有害事象を要約する。

2) 副次的解析
- 安全性
有害事象の発現状況及び臨床検査項目の経時推移状況を集計表やグラフ等により要約する。
- 有効性
RECIST v1.1に基づく腫瘍縮小効果の一覧を作成する。

(14) 結果の要約
1) 忍容性評価の結果
忍容性評価対象集団7例において，忍容性評価期間に忍容性評価基準に該当する有害事象は認められなかった。

2) 安全性評価の結果
- 有害事象は7例に69件認められ，2例以上に認められた有害事象は，脱毛症が7例，悪心が4例，便秘，好中球数減少，高血圧及び末梢性感覚ニューロパチーが各3例，倦怠感，疲労，上気道感染，好中球減少症，貧血，食欲減退，脱水及び味覚異常が各2例であった。これらの内，脱毛症，悪心，便秘（3例中1例），好中球数減少，高血圧，末梢性感覚ニューロパチー，倦怠感，疲労，好中球減少症，貧血，食欲減退及び味覚異常は副作用であった。
- Grade 3以上の有害事象は5例に11件認められ，その内訳は，高血圧及び好中球数減少が各2例，歯肉炎，腎盂腎炎，好中球減少症，発熱性好中球減少症，貧血，下痢及び脱水が各1例であった。これらの内，高血圧，好中球数減少，好中球減少症，発熱性好中球減少症及び貧血はいずれも副作用であった。
- 本剤に特徴的な有害事象は，高血圧（Grade 3以上）が2例，発熱性好中球減少症（Grade 3以上）が1例認められた。
- 死亡例は認められなかった。
- 重篤な有害事象は2例に認められ，その内訳は，腎盂腎炎及び発熱性好中球減少症が各1例であった。この内，発熱性好中球減少症は副作用であった。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は，Pac の投与中止に至った有害事象が1例（末梢性感覚ニューロパチー），Cis の投与中止に至った有害事象が1例（血中クレアチニン増加）認められた。
- 治験薬の休薬・投与延期又は用量変更に至った有害事象は，いずれの治験薬も投与延期に至った有害事象が3例（好中球数減少，腎盂腎炎及び帯状疱疹が各1例），本剤の投与延期に至った有害事象が1例（血中クレアチニン増加），Pac の減量に至った有害事象が1例（発熱性好中球減少症）認められた。なお，治験薬の休薬に至った有害事象は認めら

れなかった。

3) 有効性評価の結果
治験薬が投与された7例は，全例がベースライン時に RECIST v1.1に基づく測定可能病変を有していた。最良総合効果の内訳は，部分奏効（PR）が1例，安定（SD）が3例，評価不能（NE）が3例であった。

(15) 結論
本邦の進行・再発子宮頸癌患者において，Pac，Cis 及び本剤の併用療法は忍容可能であることが確認された。安全性の結果は概ね良好であり，問題となる事象は認められなかった。

(16) 報告書作成日
[redacted]年[redacted]月

## 2.7.6.2　付録

### 2.7.6.2.1　有害事象の集計表

本項では，本剤の安全性評価に用いた2試験（GOG-0240試験，JO29569試験）について，因果関係を問わない有害事象及び因果関係が否定できない有害事象の集計表を提示する。

#### 2.7.6.2.1.1　有害事象の集計表（GOG-0240試験）

表 2.7.6.2.1.1-1　因果関係を問わないすべての有害事象（GOG-0240試験）

ae11_s002　Adverse Events by Bevacizumab Treatment
Protocol(s): ML01230 (JO1230A)
Analysis: SAP　　Center: ALL CENTERS
Time Window: First Study Treatment Date to Last Study Treatment Date plus 30 days

| Body System/ Adverse Event | Chemo alone N = 222 No. (%) | Chemo+Bv N = 218 No. (%) |
|---|---|---|
| ALL BODY SYSTEMS | | |
| Total Pts with at Least one AE | 219 ( 98.6) | 216 ( 99.1) |
| Total Number of AEs | 2711 | 3361 |
| 胃腸障害 | | |
| Total Pts With at Least one AE | 191 ( 86.0) | 189 ( 86.7) |
| 悪心 | 135 ( 60.8) | 137 ( 62.8) |
| 便秘 | 110 ( 49.5) | 106 ( 48.6) |
| 下痢 | 79 ( 35.6) | 81 ( 37.2) |
| 腹痛 | 72 ( 32.4) | 75 ( 34.4) |
| 嘔吐 | 71 ( 32.0) | 74 ( 33.9) |
| 口内炎 | 22 ( 9.9) | 33 ( 15.1) |
| 消化不良 | 14 ( 6.3) | 22 ( 10.1) |
| 直腸出血 | 9 ( 4.1) | 18 ( 8.3) |
| 肛門周囲痛 | 2 ( 0.9) | 14 ( 6.4) |
| 痔瘻 | - | 13 ( 6.0) |
| 口内乾燥 | 4 ( 1.8) | 8 ( 3.7) |
| 痔核 | 2 ( 0.9) | 10 ( 4.6) |
| 胃腸障害 | 4 ( 1.8) | 6 ( 2.8) |
| 口腔内出血 | - | 10 ( 4.6) |
| 胃炎 | 2 ( 0.9) | 6 ( 2.8) |
| 直腸炎 | 1 ( 0.5) | 7 ( 3.2) |
| 腹部膨満 | 3 ( 1.4) | 5 ( 2.3) |
| 嚥下障害 | 2 ( 0.9) | 6 ( 2.8) |
| 結腸閉塞 | 2 ( 0.9) | 5 ( 2.3) |
| 歯の障害 | 3 ( 1.4) | 4 ( 1.8) |
| イレウス | 2 ( 0.9) | 4 ( 1.8) |
| 鼓腸 | 3 ( 1.4) | 3 ( 1.4) |
| 小腸閉塞 | 4 ( 1.8) | 2 ( 0.9) |
| 食道炎 | 2 ( 0.9) | 4 ( 1.8) |
| 口腔内痛 | 1 ( 0.5) | 4 ( 1.8) |
| 歯痛 | 3 ( 1.4) | 2 ( 0.9) |
| 上腹部痛 | 1 ( 0.5) | 3 ( 1.4) |
| 肛門出血 | 1 ( 0.5) | 3 ( 1.4) |
| 大腸炎 | 1 ( 0.5) | 2 ( 0.9) |
| 回腸瘻 | - | 2 ( 0.9) |
| 歯肉痛 | 2 ( 0.9) | - |
| 直腸穿孔 | - | 2 ( 0.9) |
| 直腸潰瘍 | - | 2 ( 0.9) |
| 便失禁 | - | 2 ( 0.9) |
| 回腸穿孔 | - | 1 ( 0.5) |
| 結腸瘻 | - | 1 ( 0.5) |
| 歯周病 | - | 1 ( 0.5) |
| 小腸穿孔 | - | 1 ( 0.5) |
| 上部消化管出血 | - | 1 ( 0.5) |
| 食道出血 | - | 1 ( 0.5) |
| 食道潰瘍 | 1 ( 0.5) | - |
| 唾液腺障害 | - | 1 ( 0.5) |
| 大腸出血 | - | 1 ( 0.5) |
| 大腸穿孔 | - | 1 ( 0.5) |
| 肛門直腸静脈瘤出血 | - | 1 ( 0.5) |
| 肛門潰瘍 | - | 1 ( 0.5) |
| 膵炎 | - | 1 ( 0.5) |
| Total Number of AEs | 558 | 687 |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 16.0.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.
AE11 26JAN2015:02:45:48　(1 of 8)

ae11_s002　Adverse Events by Bevacizumab Treatment
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAP　　Center: ALL CENTERS
Time Window: First Study Treatment Date to Last Study Treatment Date plus 30 days

| Body System/ Adverse Event | Chemo alone N = 222 No. (%) | Chemo+Bv N = 218 No. (%) |
|---|---|---|
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | |
| Total Pts With at Least one AE | 184 ( 82.9) | 189 ( 86.7) |
| 疲労 | 166 ( 74.8) | 174 ( 79.8) |
| 末梢性浮腫 | 49 ( 22.1) | 33 ( 15.1) |
| 発熱 | 29 ( 13.1) | 34 ( 15.6) |
| 疼痛 | 23 ( 10.4) | 26 ( 11.9) |
| 胸痛 | 14 ( 6.3) | 7 ( 3.2) |
| 悪寒 | 9 ( 4.1) | 8 ( 3.7) |
| 浮腫 | 8 ( 3.6) | 3 ( 1.4) |
| 不明確な障害 | 7 ( 3.2) | 2 ( 0.9) |
| インフルエンザ様疾患 | 1 ( 0.5) | 4 ( 1.8) |
| 易刺激性 | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.5) |
| 死亡 | 1 ( 0.5) | - |
| 疾患進行 | - | 1 ( 0.5) |
| 多臓器不全 | - | 1 ( 0.5) |
| 注射部位反応 | 1 ( 0.5) | - |
| 突然死 | - | 1 ( 0.5) |
| 歩行障害 | 1 ( 0.5) | - |
| Total Number of AEs | 310 | 295 |
| 神経系障害 | | |
| Total Pts With at Least one AE | 161 ( 72.5) | 155 ( 71.1) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 140 ( 63.1) | 134 ( 61.5) |
| 頭痛 | 29 ( 13.1) | 47 ( 21.6) |
| 浮動性めまい | 23 ( 10.4) | 21 ( 9.6) |
| 味覚異常 | 19 ( 8.6) | 24 ( 11.0) |
| 構語障害 | 2 ( 0.9) | 17 ( 7.8) |
| 末梢性運動ニューロパチー | 11 ( 5.0) | 5 ( 2.3) |
| 記憶障害 | 5 ( 2.3) | 7 ( 3.2) |
| 失神 | 5 ( 2.3) | 6 ( 2.8) |
| 神経系障害 | 5 ( 2.3) | 4 ( 1.8) |
| 運動失調 | 5 ( 2.3) | 3 ( 1.4) |
| 神経痛 | 5 ( 2.3) | 1 ( 0.5) |
| 振戦 | 2 ( 0.9) | 3 ( 1.4) |
| 副鼻腔炎に伴う頭痛 | - | 4 ( 1.8) |
| 錐体外路障害 | - | 3 ( 1.4) |
| 脳神経障害 | 1 ( 0.5) | 2 ( 0.9) |
| 会話障害 | - | 2 ( 0.9) |
| 失神寸前の状態 | - | 2 ( 0.9) |
| 脳症 | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.5) |
| 痙攣 | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.5) |
| 傾眠 | 1 ( 0.5) | - |
| 認知障害 | 1 ( 0.5) | - |
| 白質脳症 | - | 1 ( 0.5) |
| 不全片麻痺 | 1 ( 0.5) | - |
| Total Number of AEs | 257 | 288 |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 16.0.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

ae11_s002　Adverse Events by Bevacizumab Treatment
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAP　　Center: ALL CENTERS
Time Window: First Study Treatment Date to Last Study Treatment Date plus 30 days

| Body System/ Adverse Event | Chemo alone N = 222 No. (%) | Chemo+Bv N = 218 No. (%) |
|---|---|---|
| 皮膚および皮下組織障害 | | |
| Total Pts With at Least one AE | 148 ( 66.7) | 156 ( 71.6) |
| 脱毛症 | 138 ( 62.2) | 136 ( 62.4) |
| 剥脱性発疹 | 29 ( 13.1) | 31 ( 14.2) |
| そう痒症 | 16 ( 7.2) | 11 ( 5.0) |
| 多汗症 | 14 ( 6.3) | 7 ( 3.2) |
| 皮膚障害 | 9 ( 4.1) | 11 ( 5.0) |
| 皮膚乾燥 | 10 ( 4.5) | 8 ( 3.7) |
| 爪の障害 | 4 ( 1.8) | 11 ( 5.0) |
| 皮膚色素過剰 | - | 10 ( 4.6) |
| ざ瘡様皮膚炎 | 1 ( 0.5) | 4 ( 1.8) |
| 皮膚潰瘍 | - | 4 ( 1.8) |
| 皮膚疼痛 | 3 ( 1.4) | 1 ( 0.5) |
| 蕁麻疹 | 1 ( 0.5) | 2 ( 0.9) |
| 多形紅斑 | - | 2 ( 0.9) |
| 紅斑 | - | 1 ( 0.5) |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群 | - | 1 ( 0.5) |
| 皮膚異常臭 | - | 1 ( 0.5) |
| 皮膚色素減少 | - | 1 ( 0.5) |
| 褥瘡性潰瘍 | 1 ( 0.5) | - |
| Total Number of AEs | 226 | 242 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | |
| Total Pts With at Least one AE | 129 ( 58.1) | 131 ( 60.1) |
| 背部痛 | 42 ( 18.9) | 46 ( 21.1) |
| 関節痛 | 39 ( 17.6) | 48 ( 22.0) |
| 筋肉痛 | 43 ( 19.4) | 41 ( 18.8) |
| 四肢痛 | 44 ( 19.8) | 36 ( 16.5) |
| 筋力低下 | 27 ( 12.2) | 32 ( 14.7) |
| 骨痛 | 21 ( 9.5) | 22 ( 10.1) |
| 筋骨格系胸痛 | 4 ( 1.8) | 9 ( 4.1) |
| 筋骨格痛 | 3 ( 1.4) | 6 ( 2.8) |
| 筋骨格障害 | 2 ( 0.9) | 4 ( 1.8) |
| 頚部痛 | 1 ( 0.5) | 5 ( 2.3) |
| 関節炎 | 1 ( 0.5) | 4 ( 1.8) |
| 関節硬直 | - | 1 ( 0.5) |
| Total Number of AEs | 227 | 254 |
| 代謝および栄養障害 | | |
| Total Pts With at Least one AE | 107 ( 48.2) | 140 ( 64.2) |
| 食欲減退 | 57 ( 25.7) | 75 ( 34.4) |
| 高血糖 | 43 ( 19.4) | 56 ( 25.7) |
| 低マグネシウム血症 | 34 ( 15.3) | 53 ( 24.3) |
| 低カリウム血症 | 30 ( 13.5) | 38 ( 17.4) |
| 低ナトリウム血症 | 22 ( 9.9) | 41 ( 18.8) |
| 低アルブミン血症 | 24 ( 10.8) | 35 ( 16.1) |
| 低カルシウム血症 | 23 ( 10.4) | 31 ( 14.2) |
| 脱水 | 10 ( 4.5) | 19 ( 8.7) |
| 高カリウム血症 | 10 ( 4.5) | 13 ( 6.0) |
| 代謝障害 | 11 ( 5.0) | 8 ( 3.7) |
| 高カルシウム血症 | 9 ( 4.1) | 8 ( 3.7) |
| 低リン酸血症 | 5 ( 2.3) | 10 ( 4.6) |
| 低血糖症 | 3 ( 1.4) | 9 ( 4.1) |
| 高マグネシウム血症 | 4 ( 1.8) | 7 ( 3.2) |
| 高ナトリウム血症 | 3 ( 1.4) | 4 ( 1.8) |
| 耐糖能障害 | 2 ( 0.9) | 1 ( 0.5) |
| 高トリグリセリド血症 | - | 2 ( 0.9) |
| 高尿酸血症 | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.5) |
| アルカローシス | - | 1 ( 0.5) |
| Total Number of AEs | 291 | 412 |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 16.0.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

ae11_s002　Adverse Events by Bevacizumab Treatment
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAP　　Center: ALL CENTERS
Time Window: First Study Treatment Date to Last Study Treatment Date plus 30 days

| Body System/ Adverse Event | Chemo alone N = 222 No. (%) | Chemo+Bv N = 218 No. (%) |
|---|---|---|
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | |
| Total Pts With at Least one AE | 86 ( 38.7) | 105 ( 48.2) |
| 呼吸困難 | 53 ( 23.9) | 50 ( 22.9) |
| 咳嗽 | 42 ( 18.9) | 33 ( 15.1) |
| 鼻出血 | 4 ( 1.8) | 37 ( 17.0) |
| アレルギー性鼻炎 | 11 ( 5.0) | 21 ( 9.6) |
| 鼻粘膜障害 | 5 ( 2.3) | 12 ( 5.5) |
| 口腔咽頭痛 | 6 ( 2.7) | 7 ( 3.2) |
| 肺障害 | 6 ( 2.7) | 5 ( 2.3) |
| 低酸素症 | 4 ( 1.8) | 2 ( 0.9) |
| 気管支痙攣 | 1 ( 0.5) | 4 ( 1.8) |
| 胸水 | 2 ( 0.9) | 1 ( 0.5) |
| 胸膜痛 | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.5) |
| 肺臓炎 | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.5) |
| 咽頭の炎症 | - | 1 ( 0.5) |
| 気管支閉塞 | 1 ( 0.5) | - |
| 気胸 | - | 1 ( 0.5) |
| 気道出血 | 1 ( 0.5) | - |
| 急性呼吸窮迫症候群 | - | 1 ( 0.5) |
| 喉頭出血 | - | 1 ( 0.5) |
| 肺塞栓症 | 1 ( 0.5) | - |
| 肺出血 | - | 1 ( 0.5) |
| 無気肺 | - | 1 ( 0.5) |
| Total Number of AEs | 139 | 180 |
| 臨床検査 | | |
| Total Pts With at Least one AE | 65 ( 29.3) | 100 ( 45.9) |
| 体重減少 | 15 ( 6.8) | 45 ( 20.6) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 26 ( 11.7) | 31 ( 14.2) |
| 血中クレアチニン増加 | 22 ( 9.9) | 35 ( 16.1) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 15 ( 6.8) | 23 ( 10.6) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 12 ( 5.4) | 18 ( 8.3) |
| 体重増加 | 9 ( 4.1) | 14 ( 6.4) |
| 活性化部分トロンボプラスチン時間延長 | 1 ( 0.5) | 9 ( 4.1) |
| 血中重炭酸塩減少 | 3 ( 1.4) | 7 ( 3.2) |
| 国際標準比増加 | 5 ( 2.3) | 4 ( 1.8) |
| 糸球体濾過率減少 | 4 ( 1.8) | 4 ( 1.8) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 ( 0.5) | 2 ( 0.9) |
| 尿中電解質減少 | 2 ( 0.9) | - |
| アミラーゼ増加 | 1 ( 0.5) | - |
| リパーゼ増加 | 1 ( 0.5) | - |
| Total Number of AEs | 117 | 192 |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 16.0.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

ae11_s002　Adverse Events by Bevacizumab Treatment
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAP　　Center: ALL CENTERS
Time Window: First Study Treatment Date to Last Study Treatment Date plus 30 days

| Body System/ Adverse Event | Chemo alone N = 222 No. (%) | Chemo+Bv N = 218 No. (%) |
|---|---|---|
| 感染症および寄生虫症 | | |
| Total Pts With at Least one AE | 60 ( 27.0) | 98 ( 45.0) |
| 尿路感染 | 32 ( 14.4) | 48 ( 22.0) |
| 感染 | 10 ( 4.5) | 21 ( 9.6) |
| 膀胱炎 | 9 ( 4.1) | 12 ( 5.5) |
| 上気道感染 | 4 ( 1.8) | 12 ( 5.5) |
| 肺炎 | 4 ( 1.8) | 8 ( 3.7) |
| 副鼻腔炎 | 6 ( 2.7) | 6 ( 2.8) |
| 蜂巣炎 | 3 ( 1.4) | 9 ( 4.1) |
| 膣感染 | 7 ( 3.2) | 3 ( 1.4) |
| 歯感染 | 1 ( 0.5) | 6 ( 2.8) |
| 医療機器関連感染 | 2 ( 0.9) | 2 ( 0.9) |
| 気管支炎 | 1 ( 0.5) | 3 ( 1.4) |
| 歯肉感染 | 1 ( 0.5) | 3 ( 1.4) |
| 外陰部炎 | - | 3 ( 1.4) |
| 口唇感染 | 1 ( 0.5) | 2 ( 0.9) |
| 骨盤内感染 | 2 ( 0.9) | 1 ( 0.5) |
| 腹部感染 | - | 3 ( 1.4) |
| 末梢神経感染 | 2 ( 0.9) | 1 ( 0.5) |
| 咽頭炎 | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.5) |
| 感染性小腸結腸炎 | - | 2 ( 0.9) |
| 腎感染 | - | 2 ( 0.9) |
| 創傷感染 | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.5) |
| リンパ節感染 | - | 1 ( 0.5) |
| 外耳炎 | - | 1 ( 0.5) |
| 感染性関節炎 | - | 1 ( 0.5) |
| 感染性結膜炎 | 1 ( 0.5) | - |
| 眼感染 | - | 1 ( 0.5) |
| 消化管感染 | - | 1 ( 0.5) |
| 尿管炎 | 1 ( 0.5) | - |
| 粘膜感染 | - | 1 ( 0.5) |
| 腹膜炎 | - | 1 ( 0.5) |
| 肛門感染 | - | 1 ( 0.5) |
| Total Number of AEs | 89 | 157 |
| 血管障害 | | |
| Total Pts With at Least one AE | 54 ( 24.3) | 103 ( 47.2) |
| 高血圧 | 14 ( 6.3) | 63 ( 28.9) |
| ほてり | 25 ( 11.3) | 24 ( 11.0) |
| 血栓症 | 6 ( 2.7) | 21 ( 9.6) |
| 潮紅 | 9 ( 4.1) | 5 ( 2.3) |
| 低血圧 | 7 ( 3.2) | 5 ( 2.3) |
| 塞栓症 | 6 ( 2.7) | 5 ( 2.3) |
| 血管障害 | 1 ( 0.5) | - |
| 血腫 | - | 1 ( 0.5) |
| Total Number of AEs | 68 | 124 |
| 精神障害 | | |
| Total Pts With at Least one AE | 62 ( 27.9) | 76 ( 34.9) |
| 不眠症 | 33 ( 14.9) | 43 ( 19.7) |
| うつ病 | 34 ( 15.3) | 29 ( 13.3) |
| 不安 | 23 ( 10.4) | 36 ( 16.5) |
| 錯乱状態 | 3 ( 1.4) | 5 ( 2.3) |
| 激越 | 3 ( 1.4) | 4 ( 1.8) |
| リビドー減退 | 1 ( 0.5) | - |
| 人格変化 | 1 ( 0.5) | - |
| 精神状態変化 | - | 1 ( 0.5) |
| 精神病性障害 | - | 1 ( 0.5) |
| Total Number of AEs | 98 | 119 |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 16.0.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

ae11_s002　Adverse Events by Bevacizumab Treatment
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAP　　Center: ALL CENTERS
Time Window: First Study Treatment Date to Last Study Treatment Date plus 30 days

| Body System/ Adverse Event | Chemo alone N = 222 No. (%) | Chemo+Bv N = 218 No. (%) |
|---|---|---|
| 腎および尿路障害 | | |
| Total Pts With at Least one AE | 62 ( 27.9) | 73 ( 33.5) |
| 頻尿 | 17 ( 7.7) | 19 ( 8.7) |
| 尿失禁 | 18 ( 8.1) | 15 ( 6.9) |
| 蛋白尿 | 7 ( 3.2) | 22 ( 10.1) |
| 尿路出血 | 10 ( 4.5) | 18 ( 8.3) |
| 腎障害 | 8 ( 3.6) | 9 ( 4.1) |
| 尿管閉塞 | 6 ( 2.7) | 8 ( 3.7) |
| 膀胱痛 | 7 ( 3.2) | 5 ( 2.3) |
| 尿閉 | 6 ( 2.7) | 5 ( 2.3) |
| 着色尿 | 4 ( 1.8) | 4 ( 1.8) |
| 膀胱出血 | 1 ( 0.5) | 7 ( 3.2) |
| 膀胱痙縮 | 2 ( 0.9) | 6 ( 2.8) |
| 腎不全 | 4 ( 1.8) | 3 ( 1.4) |
| 尿道痛 | - | 6 ( 2.8) |
| 尿管出血 | 2 ( 0.9) | 3 ( 1.4) |
| ヘモグロビン尿 | 2 ( 0.9) | 2 ( 0.9) |
| 腎臓痛 | 3 ( 1.4) | 1 ( 0.5) |
| 膀胱瘻 | - | 2 ( 0.9) |
| 腎出血 | - | 1 ( 0.5) |
| 尿管狭窄 | 1 ( 0.5) | - |
| 尿道出血 | - | 1 ( 0.5) |
| Total Number of AEs | 98 | 137 |
| 生殖系および乳房障害 | | |
| Total Pts With at Least one AE | 55 ( 24.8) | 65 ( 29.8) |
| 腟出血 | 27 ( 12.2) | 25 ( 11.5) |
| 骨盤痛 | 18 ( 8.1) | 30 ( 13.8) |
| 腟分泌物 | 17 ( 7.7) | 14 ( 6.4) |
| 外陰腟痛 | 5 ( 2.3) | 7 ( 3.2) |
| 腟瘻 | 4 ( 1.8) | 6 ( 2.8) |
| 会陰痛 | 1 ( 0.5) | 3 ( 1.4) |
| 外陰腟乾燥 | - | 2 ( 0.9) |
| 女性生殖器瘻 | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.5) |
| 生殖器系障害 | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.5) |
| 乳房痛 | 2 ( 0.9) | - |
| 不規則月経 | - | 1 ( 0.5) |
| 腟狭窄 | - | 1 ( 0.5) |
| Total Number of AEs | 76 | 91 |
| 血液およびリンパ系障害 | | |
| Total Pts With at Least one AE | 39 ( 17.6) | 61 ( 28.0) |
| 好中球減少症 | 14 ( 6.3) | 28 ( 12.8) |
| リンパ球減少症 | 12 ( 5.4) | 25 ( 11.5) |
| 発熱性好中球減少症 | 13 ( 5.9) | 12 ( 5.5) |
| 血液障害 | 4 ( 1.8) | 5 ( 2.3) |
| 出血性障害 | 1 ( 0.5) | 2 ( 0.9) |
| リンパ系障害 | 1 ( 0.5) | - |
| 凝血異常 | - | 1 ( 0.5) |
| Total Number of AEs | 45 | 73 |
| 免疫系障害 | | |
| Total Pts With at Least one AE | 25 ( 11.3) | 24 ( 11.0) |
| 過敏症 | 25 ( 11.3) | 24 ( 11.0) |
| Total Number of AEs | 25 | 24 |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 16.0.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

ae11_s002　Adverse Events by Bevacizumab Treatment
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAP　　Center: ALL CENTERS
Time Window: First Study Treatment Date to Last Study Treatment Date plus 30 days

| Body System/ Adverse Event | Chemo alone N = 222 No. (%) | Chemo+Bv N = 218 No. (%) |
|---|---|---|
| 耳および迷路障害 | | |
| Total Pts With at Least one AE | 23 ( 10.4) | 18 ( 8.3) |
| 耳鳴 | 20 ( 9.0) | 12 ( 5.5) |
| 難聴 | 3 ( 1.4) | 4 ( 1.8) |
| 耳痛 | 1 ( 0.5) | 3 ( 1.4) |
| 耳の障害 | 1 ( 0.5) | 2 ( 0.9) |
| Total Number of AEs | 25 | 21 |
| 眼障害 | | |
| Total Pts With at Least one AE | 17 ( 7.7) | 20 ( 9.2) |
| 霧視 | 14 ( 6.3) | 17 ( 7.8) |
| 光視症 | 2 ( 0.9) | 2 ( 0.9) |
| 眼の障害 | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.5) |
| 眼乾燥 | - | 2 ( 0.9) |
| オキュラーサーフェス疾患 | 1 ( 0.5) | - |
| 複視 | 1 ( 0.5) | - |
| 網膜剥離 | 1 ( 0.5) | - |
| 流涙増加 | 1 ( 0.5) | - |
| Total Number of AEs | 21 | 22 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | |
| Total Pts With at Least one AE | 12 ( 5.4) | 18 ( 8.3) |
| 挫傷 | 8 ( 3.6) | 7 ( 3.2) |
| 創合併症 | - | 4 ( 1.8) |
| 骨折 | - | 2 ( 0.9) |
| 生殖器吻合部漏出 | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.5) |
| 注入に伴う反応 | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.5) |
| 熱傷 | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.5) |
| 胃腸吻合部漏出 | 1 ( 0.5) | - |
| 静脈損傷 | - | 1 ( 0.5) |
| 尿路吻合部漏出 | - | 1 ( 0.5) |
| Total Number of AEs | 12 | 18 |
| 心臓障害 | | |
| Total Pts With at Least one AE | 17 ( 7.7) | 11 ( 5.0) |
| 動悸 | 5 ( 2.3) | 4 ( 1.8) |
| 洞性頻脈 | 3 ( 1.4) | 3 ( 1.4) |
| 上室性頻脈 | 3 ( 1.4) | - |
| 心室性頻脈 | 2 ( 0.9) | 1 ( 0.5) |
| 心障害 | 2 ( 0.9) | 1 ( 0.5) |
| 洞性徐脈 | - | 2 ( 0.9) |
| 急性心筋梗塞 | 1 ( 0.5) | - |
| 狭心症 | 1 ( 0.5) | - |
| 左室機能不全 | 1 ( 0.5) | - |
| 心筋虚血 | - | 1 ( 0.5) |
| 心血管障害 | 1 ( 0.5) | - |
| 心嚢液貯留 | 1 ( 0.5) | - |
| Total Number of AEs | 20 | 12 |
| 肝胆道系障害 | | |
| Total Pts With at Least one AE | 4 ( 1.8) | 7 ( 3.2) |
| 高ビリルビン血症 | 3 ( 1.4) | 6 ( 2.8) |
| 肝胆道系疾患 | - | 1 ( 0.5) |
| 胆嚢炎 | - | 1 ( 0.5) |
| 胆嚢閉塞 | 1 ( 0.5) | - |
| Total Number of AEs | 4 | 8 |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 16.0.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

ae11_s002　Adverse Events by Bevacizumab Treatment
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAP　　Center: ALL CENTERS
Time Window: First Study Treatment Date to Last Study Treatment Date plus 30 days

| Body System/ Adverse Event | Chemo alone N = 222 No. (%) | Chemo+Bv N = 218 No. (%) |
|---|---|---|
| 内分泌障害 | | |
| Total Pts With at Least one AE | 3 ( 1.4) | 3 ( 1.4) |
| 甲状腺機能低下症 | 1 ( 0.5) | 2 ( 0.9) |
| 副腎機能不全 | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.5) |
| 内分泌障害 | 1 ( 0.5) | - |
| Total Number of AEs | 3 | 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） | | |
| Total Pts With at Least one AE | 2 ( 0.9) | 2 ( 0.9) |
| 腫瘍疼痛 | 2 ( 0.9) | 2 ( 0.9) |
| Total Number of AEs | 2 | 2 |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 16.0.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.
AE11 26JAN2015:02:45:48　(8 of 8)

[5.3.5.3-1 表2-3を再掲]

## 表 2.7.6.2.1.1-2　因果関係が否定できないすべての有害事象（GOG-0240試験）

ae11r_s002　Related Adverse Events by Bevacizumab Treatment
Related Adverse Events
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAP　　Center: ALL CENTERS
Time Window: First Study Treatment Date to Last Study Treatment Date plus 30 days

| Body System/ Adverse Event | Chemo alone N = 222 No. (%) | Chemo+Bv N = 218 No. (%) |
|---|---|---|
| ALL BODY SYSTEMS | | |
| Total Pts with at Least one AE | 216 ( 97.3) | 214 ( 98.2) |
| Total Number of AEs | 2373 | 3019 |
| 胃腸障害 | | |
| Total Pts With at Least one AE | 183 ( 82.4) | 183 ( 83.9) |
| 悪心 | 131 ( 59.0) | 135 ( 61.9) |
| 便秘 | 101 ( 45.5) | 100 ( 45.9) |
| 下痢 | 76 ( 34.2) | 80 ( 36.7) |
| 嘔吐 | 68 ( 30.6) | 73 ( 33.5) |
| 腹痛 | 48 ( 21.6) | 60 ( 27.5) |
| 口内炎 | 22 ( 9.9) | 32 ( 14.7) |
| 消化不良 | 14 ( 6.3) | 20 ( 9.2) |
| 直腸出血 | 7 ( 3.2) | 18 ( 8.3) |
| 痔核 | 2 ( 0.9) | 10 ( 4.6) |
| 肛門周囲痛 | 1 ( 0.5) | 11 ( 5.0) |
| 口内乾燥 | 4 ( 1.8) | 7 ( 3.2) |
| 胃腸障害 | 4 ( 1.8) | 6 ( 2.8) |
| 口腔内出血 | - | 10 ( 4.6) |
| 痔瘻 | - | 9 ( 4.1) |
| 胃炎 | 2 ( 0.9) | 6 ( 2.8) |
| 歯の障害 | 3 ( 1.4) | 4 ( 1.8) |
| 直腸炎 | 1 ( 0.5) | 6 ( 2.8) |
| 腹部膨満 | 3 ( 1.4) | 4 ( 1.8) |
| 食道炎 | 2 ( 0.9) | 4 ( 1.8) |
| 嚥下障害 | 1 ( 0.5) | 5 ( 2.3) |
| 鼓腸 | 2 ( 0.9) | 3 ( 1.4) |
| 歯痛 | 3 ( 1.4) | 2 ( 0.9) |
| 結腸閉塞 | 1 ( 0.5) | 3 ( 1.4) |
| 上腹部痛 | 1 ( 0.5) | 3 ( 1.4) |
| 大腸炎 | 1 ( 0.5) | 2 ( 0.9) |
| 肛門出血 | 1 ( 0.5) | 2 ( 0.9) |
| 回腸瘻 | - | 2 ( 0.9) |
| 口腔内痛 | - | 2 ( 0.9) |
| 歯肉痛 | 2 ( 0.9) | - |
| 直腸穿孔 | - | 2 ( 0.9) |
| 直腸潰瘍 | - | 2 ( 0.9) |
| イレウス | - | 1 ( 0.5) |
| 回腸穿孔 | - | 1 ( 0.5) |
| 歯周病 | - | 1 ( 0.5) |
| 小腸穿孔 | - | 1 ( 0.5) |
| 小腸閉塞 | 1 ( 0.5) | - |
| 上部消化管出血 | - | 1 ( 0.5) |
| 食道出血 | - | 1 ( 0.5) |
| 食道潰瘍 | 1 ( 0.5) | - |
| 大腸出血 | - | 1 ( 0.5) |
| 大腸穿孔 | - | 1 ( 0.5) |
| 便失禁 | - | 1 ( 0.5) |
| 肛門直腸静脈瘤出血 | - | 1 ( 0.5) |
| 肛門潰瘍 | - | 1 ( 0.5) |
| Total Number of AEs | 503 | 634 |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 16.0.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.
AE11 26JAN2015:02:47:47　　(1 of 7)

ae11r_s002　Related Adverse Events by Bevacizumab Treatment
Related Adverse Events
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAP　　Center: ALL CENTERS
Time Window: First Study Treatment Date to Last Study Treatment Date plus 30 days

| Body System/ Adverse Event | Chemo alone N = 222 No. (%) | Chemo+Bv N = 218 No. (%) |
|---|---|---|
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | |
| Total Pts With at Least one AE | 169 ( 76.1) | 188 ( 86.2) |
| 疲労 | 162 ( 73.0) | 173 ( 79.4) |
| 末梢性浮腫 | 35 ( 15.8) | 25 ( 11.5) |
| 発熱 | 25 ( 11.3) | 31 ( 14.2) |
| 疼痛 | 14 ( 6.3) | 23 ( 10.6) |
| 胸痛 | 11 ( 5.0) | 6 ( 2.8) |
| 悪寒 | 7 ( 3.2) | 8 ( 3.7) |
| 不明確な障害 | 7 ( 3.2) | 2 ( 0.9) |
| 浮腫 | 5 ( 2.3) | 2 ( 0.9) |
| インフルエンザ様疾患 | 1 ( 0.5) | 4 ( 1.8) |
| 易刺激性 | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.5) |
| 注射部位反応 | 1 ( 0.5) | - |
| Total Number of AEs | 269 | 275 |
| 神経系障害 | | |
| Total Pts With at Least one AE | 159 ( 71.6) | 152 ( 69.7) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 139 ( 62.6) | 131 ( 60.1) |
| 頭痛 | 26 ( 11.7) | 47 ( 21.6) |
| 味覚異常 | 19 ( 8.6) | 24 ( 11.0) |
| 浮動性めまい | 22 ( 9.9) | 20 ( 9.2) |
| 構語障害 | 1 ( 0.5) | 14 ( 6.4) |
| 末梢性運動ニューロパチー | 10 ( 4.5) | 5 ( 2.3) |
| 失神 | 5 ( 2.3) | 6 ( 2.8) |
| 記憶障害 | 4 ( 1.8) | 6 ( 2.8) |
| 運動失調 | 4 ( 1.8) | 3 ( 1.4) |
| 神経系障害 | 3 ( 1.4) | 3 ( 1.4) |
| 振戦 | 2 ( 0.9) | 3 ( 1.4) |
| 神経痛 | 4 ( 1.8) | 1 ( 0.5) |
| 副鼻腔炎に伴う頭痛 | - | 4 ( 1.8) |
| 脳神経障害 | 1 ( 0.5) | 2 ( 0.9) |
| 失神寸前の状態 | - | 2 ( 0.9) |
| 錐体外路障害 | - | 2 ( 0.9) |
| 痙攣 | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.5) |
| 会話障害 | - | 1 ( 0.5) |
| 傾眠 | 1 ( 0.5) | - |
| 認知障害 | 1 ( 0.5) | - |
| 脳症 | 1 ( 0.5) | - |
| 白質脳症 | - | 1 ( 0.5) |
| Total Number of AEs | 244 | 276 |
| 皮膚および皮下組織障害 | | |
| Total Pts With at Least one AE | 148 ( 66.7) | 153 ( 70.2) |
| 脱毛症 | 138 ( 62.2) | 135 ( 61.9) |
| 剥脱性発疹 | 26 ( 11.7) | 31 ( 14.2) |
| そう痒症 | 15 ( 6.8) | 11 ( 5.0) |
| 多汗症 | 13 ( 5.9) | 5 ( 2.3) |
| 皮膚乾燥 | 9 ( 4.1) | 8 ( 3.7) |
| 皮膚障害 | 7 ( 3.2) | 10 ( 4.6) |
| 爪の障害 | 4 ( 1.8) | 10 ( 4.6) |
| 皮膚色素過剰 | - | 10 ( 4.6) |
| ざ瘡様皮膚炎 | - | 4 ( 1.8) |
| 皮膚疼痛 | 3 ( 1.4) | 1 ( 0.5) |
| 皮膚潰瘍 | - | 3 ( 1.4) |
| 蕁麻疹 | 1 ( 0.5) | 2 ( 0.9) |
| 多形紅斑 | - | 2 ( 0.9) |
| 紅斑 | - | 1 ( 0.5) |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群 | - | 1 ( 0.5) |
| 褥瘡性潰瘍 | 1 ( 0.5) | - |
| Total Number of AEs | 217 | 234 |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 16.0.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

ae11r_s002　Related Adverse Events by Bevacizumab Treatment
Related Adverse Events
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAP　　Center: ALL CENTERS
Time Window: First Study Treatment Date to Last Study Treatment Date plus 30 days

| Body System/ Adverse Event | Chemo alone N = 222 No. (%) | Chemo+Bv N = 218 No. (%) |
|---|---|---|
| 代謝および栄養障害 | | |
| Total Pts With at Least one AE | 101 ( 45.5) | 136 ( 62.4) |
| 食欲減退 | 55 ( 24.8) | 73 ( 33.5) |
| 低マグネシウム血症 | 33 ( 14.9) | 51 ( 23.4) |
| 高血糖 | 36 ( 16.2) | 44 ( 20.2) |
| 低カリウム血症 | 29 ( 13.1) | 37 ( 17.0) |
| 低ナトリウム血症 | 18 ( 8.1) | 38 ( 17.4) |
| 低アルブミン血症 | 21 ( 9.5) | 27 ( 12.4) |
| 低カルシウム血症 | 19 ( 8.6) | 25 ( 11.5) |
| 脱水 | 10 ( 4.5) | 18 ( 8.3) |
| 高カリウム血症 | 10 ( 4.5) | 12 ( 5.5) |
| 代謝障害 | 10 ( 4.5) | 7 ( 3.2) |
| 高カルシウム血症 | 7 ( 3.2) | 8 ( 3.7) |
| 低リン酸血症 | 4 ( 1.8) | 9 ( 4.1) |
| 低血糖症 | 3 ( 1.4) | 6 ( 2.8) |
| 高ナトリウム血症 | 3 ( 1.4) | 4 ( 1.8) |
| 高マグネシウム血症 | 4 ( 1.8) | 3 ( 1.4) |
| 高尿酸血症 | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.5) |
| 高トリグリセリド血症 | - | 1 ( 0.5) |
| Total Number of AEs | 263 | 364 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | |
| Total Pts With at Least one AE | 116 ( 52.3) | 116 ( 53.2) |
| 関節痛 | 36 ( 16.2) | 45 ( 20.6) |
| 筋肉痛 | 42 ( 18.9) | 39 ( 17.9) |
| 四肢痛 | 36 ( 16.2) | 27 ( 12.4) |
| 背部痛 | 29 ( 13.1) | 34 ( 15.6) |
| 筋力低下 | 24 ( 10.8) | 31 ( 14.2) |
| 骨痛 | 18 ( 8.1) | 18 ( 8.3) |
| 筋骨格系胸痛 | 3 ( 1.4) | 8 ( 3.7) |
| 頚部痛 | 1 ( 0.5) | 5 ( 2.3) |
| 筋骨格障害 | 1 ( 0.5) | 4 ( 1.8) |
| 筋骨格痛 | 3 ( 1.4) | 2 ( 0.9) |
| 関節炎 | 1 ( 0.5) | 3 ( 1.4) |
| 関節硬直 | - | 1 ( 0.5) |
| Total Number of AEs | 194 | 217 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | |
| Total Pts With at Least one AE | 69 ( 31.1) | 93 ( 42.7) |
| 呼吸困難 | 46 ( 20.7) | 43 ( 19.7) |
| 咳嗽 | 32 ( 14.4) | 28 ( 12.8) |
| 鼻出血 | 3 ( 1.4) | 35 ( 16.1) |
| アレルギー性鼻炎 | 10 ( 4.5) | 17 ( 7.8) |
| 鼻粘膜障害 | 5 ( 2.3) | 12 ( 5.5) |
| 口腔咽頭痛 | 4 ( 1.8) | 7 ( 3.2) |
| 肺障害 | 2 ( 0.9) | 5 ( 2.3) |
| 低酸素症 | 3 ( 1.4) | 2 ( 0.9) |
| 気管支痙攣 | 1 ( 0.5) | 3 ( 1.4) |
| 胸水 | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.5) |
| 咽頭の炎症 | - | 1 ( 0.5) |
| 気管支閉塞 | 1 ( 0.5) | - |
| 気胸 | - | 1 ( 0.5) |
| 急性呼吸窮迫症候群 | - | 1 ( 0.5) |
| 胸膜痛 | 1 ( 0.5) | - |
| 喉頭出血 | - | 1 ( 0.5) |
| 肺出血 | - | 1 ( 0.5) |
| 肺臓炎 | 1 ( 0.5) | - |
| Total Number of AEs | 110 | 158 |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 16.0.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

ae11r_s002　Related Adverse Events by Bevacizumab Treatment
Related Adverse Events
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAP　　Center: ALL CENTERS
Time Window: First Study Treatment Date to Last Study Treatment Date plus 30 days

| Body System/ Adverse Event | Chemo alone N = 222 No. (%) | Chemo+Bv N = 218 No. (%) |
|---|---|---|
| 臨床検査 | | |
| Total Pts With at Least one AE | 60 ( 27.0) | 92 ( 42.2) |
| 血中クレアチニン増加 | 19 ( 8.6) | 33 ( 15.1) |
| 体重減少 | 14 ( 6.3) | 38 ( 17.4) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 23 ( 10.4) | 28 ( 12.8) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 13 ( 5.9) | 22 ( 10.1) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 10 ( 4.5) | 17 ( 7.8) |
| 体重増加 | 7 ( 3.2) | 12 ( 5.5) |
| 血中重炭酸塩減少 | 3 ( 1.4) | 7 ( 3.2) |
| 糸球体濾過率減少 | 4 ( 1.8) | 3 ( 1.4) |
| 活性化部分トロンボプラスチン時間延長 | - | 5 ( 2.3) |
| 国際標準比増加 | 1 ( 0.5) | 2 ( 0.9) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.5) |
| アミラーゼ増加 | 1 ( 0.5) | - |
| リパーゼ増加 | 1 ( 0.5) | - |
| 尿中電解質減少 | 1 ( 0.5) | - |
| Total Number of AEs | 98 | 168 |
| 感染症および寄生虫症 | | |
| Total Pts With at Least one AE | 55 ( 24.8) | 94 ( 43.1) |
| 尿路感染 | 26 ( 11.7) | 44 ( 20.2) |
| 感染 | 10 ( 4.5) | 17 ( 7.8) |
| 膀胱炎 | 7 ( 3.2) | 12 ( 5.5) |
| 上気道感染 | 4 ( 1.8) | 9 ( 4.1) |
| 蜂巣炎 | 3 ( 1.4) | 9 ( 4.1) |
| 肺炎 | 4 ( 1.8) | 7 ( 3.2) |
| 副鼻腔炎 | 5 ( 2.3) | 6 ( 2.8) |
| 膣感染 | 6 ( 2.7) | 3 ( 1.4) |
| 歯感染 | 1 ( 0.5) | 6 ( 2.8) |
| 医療機器関連感染 | 2 ( 0.9) | 1 ( 0.5) |
| 気管支炎 | - | 3 ( 1.4) |
| 骨盤内感染 | 2 ( 0.9) | 1 ( 0.5) |
| 歯肉感染 | 1 ( 0.5) | 2 ( 0.9) |
| 腹部感染 | - | 3 ( 1.4) |
| 末梢神経感染 | 2 ( 0.9) | 1 ( 0.5) |
| 咽頭炎 | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.5) |
| 外陰部炎 | - | 2 ( 0.9) |
| 感染性小腸結腸炎 | - | 2 ( 0.9) |
| 口唇感染 | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.5) |
| 腎感染 | - | 2 ( 0.9) |
| 創傷感染 | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.5) |
| リンパ節感染 | - | 1 ( 0.5) |
| 外耳炎 | - | 1 ( 0.5) |
| 感染性関節炎 | - | 1 ( 0.5) |
| 感染性結膜炎 | 1 ( 0.5) | - |
| 眼感染 | - | 1 ( 0.5) |
| 消化管感染 | - | 1 ( 0.5) |
| 尿管炎 | 1 ( 0.5) | - |
| 粘膜感染 | - | 1 ( 0.5) |
| 肛門感染 | - | 1 ( 0.5) |
| Total Number of AEs | 78 | 140 |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 16.0.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

ae11r_s002　Related Adverse Events by Bevacizumab Treatment
Related Adverse Events
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAP　　Center: ALL CENTERS
Time Window: First Study Treatment Date to Last Study Treatment Date plus 30 days

| Body System/ Adverse Event | Chemo alone N = 222 No. (%) | Chemo+Bv N = 218 No. (%) |
|---|---|---|
| 血管障害 | | |
| Total Pts With at Least one AE | 41 ( 18.5) | 95 ( 43.6) |
| 高血圧 | 12 ( 5.4) | 63 ( 28.9) |
| ほてり | 19 ( 8.6) | 18 ( 8.3) |
| 血栓症 | 3 ( 1.4) | 16 ( 7.3) |
| 潮紅 | 8 ( 3.6) | 5 ( 2.3) |
| 低血圧 | 7 ( 3.2) | 4 ( 1.8) |
| 塞栓症 | 3 ( 1.4) | 5 ( 2.3) |
| 血腫 | - | 1 ( 0.5) |
| Total Number of AEs | 52 | 112 |
| 腎および尿路障害 | | |
| Total Pts With at Least one AE | 49 ( 22.1) | 65 ( 29.8) |
| 頻尿 | 16 ( 7.2) | 17 ( 7.8) |
| 蛋白尿 | 6 ( 2.7) | 22 ( 10.1) |
| 尿失禁 | 13 ( 5.9) | 11 ( 5.0) |
| 尿路出血 | 7 ( 3.2) | 14 ( 6.4) |
| 腎障害 | 5 ( 2.3) | 6 ( 2.8) |
| 膀胱痛 | 7 ( 3.2) | 3 ( 1.4) |
| 尿閉 | 3 ( 1.4) | 5 ( 2.3) |
| 膀胱出血 | 1 ( 0.5) | 7 ( 3.2) |
| 尿管閉塞 | 2 ( 0.9) | 4 ( 1.8) |
| 尿道痛 | - | 6 ( 2.8) |
| 着色尿 | 2 ( 0.9) | 3 ( 1.4) |
| 膀胱痙縮 | 2 ( 0.9) | 3 ( 1.4) |
| 腎不全 | 4 ( 1.8) | - |
| ヘモグロビン尿 | 1 ( 0.5) | 2 ( 0.9) |
| 腎臓痛 | 3 ( 1.4) | - |
| 尿管出血 | 2 ( 0.9) | 1 ( 0.5) |
| 腎出血 | - | 1 ( 0.5) |
| 膀胱瘻 | - | 1 ( 0.5) |
| Total Number of AEs | 74 | 106 |
| 精神障害 | | |
| Total Pts With at Least one AE | 47 ( 21.2) | 65 ( 29.8) |
| 不眠症 | 29 ( 13.1) | 36 ( 16.5) |
| 不安 | 20 ( 9.0) | 30 ( 13.8) |
| うつ病 | 24 ( 10.8) | 24 ( 11.0) |
| 激越 | 3 ( 1.4) | 4 ( 1.8) |
| 錯乱状態 | 2 ( 0.9) | 3 ( 1.4) |
| 人格変化 | 1 ( 0.5) | - |
| 精神病性障害 | - | 1 ( 0.5) |
| Total Number of AEs | 79 | 98 |
| 生殖系および乳房障害 | | |
| Total Pts With at Least one AE | 45 ( 20.3) | 54 ( 24.8) |
| 膣出血 | 24 ( 10.8) | 19 ( 8.7) |
| 骨盤痛 | 13 ( 5.9) | 23 ( 10.6) |
| 膣分泌物 | 10 ( 4.5) | 9 ( 4.1) |
| 外陰膣痛 | 5 ( 2.3) | 5 ( 2.3) |
| 膣瘻 | 2 ( 0.9) | 6 ( 2.8) |
| 会陰痛 | - | 2 ( 0.9) |
| 外陰膣乾燥 | - | 2 ( 0.9) |
| 女性生殖器瘻 | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.5) |
| 生殖器系障害 | - | 1 ( 0.5) |
| 乳房痛 | 1 ( 0.5) | - |
| 不規則月経 | - | 1 ( 0.5) |
| Total Number of AEs | 56 | 69 |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 16.0.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

ae11r_s002　Related Adverse Events by Bevacizumab Treatment
Related Adverse Events
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAP　　Center: ALL CENTERS
Time Window: First Study Treatment Date to Last Study Treatment Date plus 30 days

| Body System/ Adverse Event | Chemo alone N = 222 No. (%) | Chemo+Bv N = 218 No. (%) |
|---|---|---|
| 血液およびリンパ系障害 | | |
| Total Pts With at Least one AE | 35 ( 15.8) | 58 ( 26.6) |
| 好中球減少症 | 14 ( 6.3) | 27 ( 12.4) |
| リンパ球減少症 | 11 ( 5.0) | 23 ( 10.6) |
| 発熱性好中球減少症 | 12 ( 5.4) | 12 ( 5.5) |
| 血液障害 | 2 ( 0.9) | 4 ( 1.8) |
| 凝血異常 | - | 1 ( 0.5) |
| 出血性障害 | - | 1 ( 0.5) |
| Total Number of AEs | 39 | 68 |
| 免疫系障害 | | |
| Total Pts With at Least one AE | 25 ( 11.3) | 24 ( 11.0) |
| 過敏症 | 25 ( 11.3) | 24 ( 11.0) |
| Total Number of AEs | 25 | 24 |
| 耳および迷路障害 | | |
| Total Pts With at Least one AE | 21 ( 9.5) | 17 ( 7.8) |
| 耳鳴 | 18 ( 8.1) | 12 ( 5.5) |
| 難聴 | 3 ( 1.4) | 4 ( 1.8) |
| 耳の障害 | 1 ( 0.5) | 2 ( 0.9) |
| 耳痛 | 1 ( 0.5) | 2 ( 0.9) |
| Total Number of AEs | 23 | 20 |
| 眼障害 | | |
| Total Pts With at Least one AE | 16 ( 7.2) | 20 ( 9.2) |
| 霧視 | 14 ( 6.3) | 17 ( 7.8) |
| 光視症 | 1 ( 0.5) | 2 ( 0.9) |
| 眼の障害 | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.5) |
| 眼乾燥 | - | 2 ( 0.9) |
| オキュラーサーフェス疾患 | 1 ( 0.5) | - |
| 複視 | 1 ( 0.5) | - |
| 網膜剥離 | 1 ( 0.5) | - |
| 流涙増加 | 1 ( 0.5) | - |
| Total Number of AEs | 20 | 22 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | |
| Total Pts With at Least one AE | 11 ( 5.0) | 16 ( 7.3) |
| 挫傷 | 8 ( 3.6) | 7 ( 3.2) |
| 創合併症 | - | 3 ( 1.4) |
| 骨折 | - | 2 ( 0.9) |
| 生殖器吻合部漏出 | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.5) |
| 注入に伴う反応 | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.5) |
| 静脈損傷 | - | 1 ( 0.5) |
| 尿路吻合部漏出 | - | 1 ( 0.5) |
| 熱傷 | 1 ( 0.5) | - |
| Total Number of AEs | 11 | 16 |
| 心臓障害 | | |
| Total Pts With at Least one AE | 11 ( 5.0) | 8 ( 3.7) |
| 動悸 | 3 ( 1.4) | 2 ( 0.9) |
| 上室性頻脈 | 3 ( 1.4) | - |
| 洞性頻脈 | 1 ( 0.5) | 2 ( 0.9) |
| 心室性頻脈 | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.5) |
| 心障害 | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.5) |
| 洞性徐脈 | - | 2 ( 0.9) |
| 急性心筋梗塞 | 1 ( 0.5) | - |
| 狭心症 | 1 ( 0.5) | - |
| 左室機能不全 | 1 ( 0.5) | - |
| 心筋虚血 | - | 1 ( 0.5) |
| Total Number of AEs | 12 | 9 |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 16.0.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.
AE11 26JAN2015:02:47:47　　(6 of 7)

ae11r_s002　Related Adverse Events by Bevacizumab Treatment
Related Adverse Events
Protocol(s): ML01230 (J01230A)
Analysis: SAP　　Center: ALL CENTERS
Time Window: First Study Treatment Date to Last Study Treatment Date plus 30 days

| Body System/ Adverse Event | Chemo alone N = 222 No. (%) | Chemo+Bv N = 218 No. (%) |
|---|---|---|
| 肝胆道系障害 | | |
| Total Pts With at Least one AE | 4 ( 1.8) | 5 ( 2.3) |
| 高ビリルビン血症 | 3 ( 1.4) | 5 ( 2.3) |
| 胆嚢閉塞 | 1 ( 0.5) | - |
| Total Number of AEs | 4 | 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） | | |
| Total Pts With at Least one AE | 2 ( 0.9) | 2 ( 0.9) |
| 腫瘍疼痛 | 2 ( 0.9) | 2 ( 0.9) |
| Total Number of AEs | 2 | 2 |
| 内分泌障害 | | |
| Total Pts With at Least one AE | - | 2 ( 0.9) |
| 甲状腺機能低下症 | - | 1 ( 0.5) |
| 副腎機能不全 | - | 1 ( 0.5) |
| Total Number of AEs | - | 2 |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 16.0.
Percentages are based on N.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.
AE11 26JAN2015:02:47:47　　(7 of 7)

[5.3.5.3-1 表2-4を再掲]

# 表 2.7.6.2.1.1-3　重要な有害事象の要約（GOG-0240試験）

ae17s_s002　Significant Adverse Events by Intensity (NCI-CTC Grades 1-5) and Bevacizumab Treatment
Protocol(s): MLO1230 (JO1230A)
Analysis: SAP　　Center: ALL CENTERS
Treatment: Chemotherapy alone; N = 222
Time Window: First Study Treatment Date to Last Study Treatment Date plus 30 days

| Body System/ Adverse Event | Total | CTC Grading | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| | No. (%) | No. (%) | No. (%) | No. (%) | No. (%) | No. (%) |
| ALL BODY SYSTEMS | | | | | | |
| Total Pts with at Least one AE | 60 ( 27.0) | 10 ( 4.5) | 16 ( 7.2) | 29 ( 13.1) | 11 ( 5.0) | 1 ( 0.5) |
| Total Number of AEs | 70 | 10 | 16 | 32 | 11 | 1 |
| Shock and anaphylaxis | | | | | | |
| Total Pts With at Least one AE | 26 ( 11.7) | 10 ( 4.5) | 10 ( 4.5) | 6 ( 2.7) | - | - |
| 過敏症 | 25 ( 11.3) | 10 ( 4.5) | 9 ( 4.1) | 6 ( 2.7) | - | - |
| 注入に伴う反応 | 1 ( 0.5) | - | 1 ( 0.5) | - | - | - |
| Total Number of AEs | 26 | 10 | 10 | 6 | - | - |
| Myelosuppression | | | | | | |
| Total Pts With at Least one AE | 24 ( 10.8) | - | 5 ( 2.3) | 16 ( 7.2) | 4 ( 1.8) | 1 ( 0.5) |
| 好中球減少症 | 14 ( 6.3) | - | 5 ( 2.3) | 8 ( 3.6) | 1 ( 0.5) | - |
| 発熱性好中球減少症 | 13 ( 5.9) | - | - | 9 ( 4.1) | 3 ( 1.4) | 1 ( 0.5) |
| Total Number of AEs | 27 | - | 5 | 17 | 4 | 1 |
| Venous thromboembolism | | | | | | |
| Total Pts With at Least one AE | 12 ( 5.4) | - | - | 5 ( 2.3) | 7 ( 3.2) | - |
| 血栓症 | 6 ( 2.7) | - | - | 5 ( 2.3) | 1 ( 0.5) | - |
| 肺塞栓症 | 6 ( 2.7) | - | - | - | 6 ( 2.7) | - |
| Total Number of AEs | 12 | - | - | 5 | 7 | - |
| Fistula | | | | | | |
| Total Pts With at Least one AE | 5 ( 2.3) | - | 1 ( 0.5) | 4 ( 1.8) | - | - |
| 膣瘻 | 4 ( 1.8) | - | 1 ( 0.5) | 3 ( 1.4) | - | - |
| 女性生殖器瘻 | 1 ( 0.5) | - | - | 1 ( 0.5) | - | - |
| Total Number of AEs | 5 | - | 1 | 4 | - | - |

Percentages are based on N.
Only the most severe intensity is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.
Any difference between the total number and sum of AEs is due to missing investigators assessment of intensity.
Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 16.0
AE17 26JAN2015:02:55:34　　(1 of 3)

ae17s_s002　Significant Adverse Events by Intensity (NCI-CTC Grades 1-5) and Bevacizumab Treatment
Protocol(s): MLO1230 (JO1230A)
Analysis: SAP　　Center: ALL CENTERS
Treatment: Chemotherapy with bevacizumab: N = 218
Time Window: First Study Treatment Date to Last Study Treatment Date plus 30 days

| Body System/ Adverse Event | Total | CTC Grading 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | No. (%) | No. (%) | No. (%) | No. (%) | No. (%) | No. (%) |
| ALL BODY SYSTEMS | | | | | | |
| Total Pts with at Least one AE | 93 ( 42.7) | 8 ( 3.7) | 32 ( 14.7) | 56 ( 25.7) | 7 ( 3.2) | 4 ( 1.8) |
| Total Number of AEs | 121 | 8 | 33 | 69 | 7 | 4 |
| Myelosuppression | | | | | | |
| Total Pts With at Least one AE | 36 ( 16.5) | - | 11 ( 5.0) | 23 ( 10.6) | 1 ( 0.5) | 2 ( 0.9) |
| 好中球減少症 | 28 ( 12.8) | - | 11 ( 5.0) | 14 ( 6.4) | 1 ( 0.5) | 2 ( 0.9) |
| 発熱性好中球減少症 | 12 ( 5.5) | - | - | 12 ( 5.5) | - | - |
| Total Number of AEs | 40 | - | 11 | 26 | 1 | 2 |
| Venous thromboembolism | | | | | | |
| Total Pts With at Least one AE | 25 ( 11.5) | - | 3 ( 1.4) | 18 ( 8.3) | 5 ( 2.3) | - |
| 血栓症 | 21 ( 9.6) | - | 3 ( 1.4) | 18 ( 8.3) | - | - |
| 肺塞栓症 | 5 ( 2.3) | - | - | - | 5 ( 2.3) | - |
| Total Number of AEs | 26 | - | 3 | 18 | 5 | - |
| Shock and anaphylaxis | | | | | | |
| Total Pts With at Least one AE | 25 ( 11.5) | 7 ( 3.2) | 13 ( 6.0) | 5 ( 2.3) | - | - |
| 過敏症 | 24 ( 11.0) | 7 ( 3.2) | 12 ( 5.5) | 5 ( 2.3) | - | - |
| 注入に伴う反応 | 1 ( 0.5) | - | 1 ( 0.5) | - | - | - |
| Total Number of AEs | 25 | 7 | 13 | 5 | - | - |

Percentages are based on N.
Only the most severe intensity is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.
Any difference between the total number and sum of AEs is due to missing investigators assessment of intensity.
Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 16.0
AE17 26JAN2015:02:55:34　　(2 of 3)

ae17s_s002　Significant Adverse Events by Intensity (NCI-CTC Grades 1-5) and Bevacizumab Treatment
Protocol(s): MLO1230 (JO1230A)
Analysis: SAP　　Center: ALL CENTERS
Treatment: Chemotherapy with bevacizumab: N = 218
Time Window: First Study Treatment Date to Last Study Treatment Date plus 30 days

| Body System/ Adverse Event | Total | CTC Grading | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| | No. (%) | No. (%) | No. (%) | No. (%) | No. (%) | No. (%) |
| Fistula | | | | | | |
| Total Pts With at Least one AE | 23 ( 10.6) | 1 ( 0.5) | 6 ( 2.8) | 15 ( 6.9) | 1 ( 0.5) | - |
| 痔瘻 | 13 ( 6.0) | 1 ( 0.5) | 4 ( 1.8) | 8 ( 3.7) | - | - |
| 膣瘻 | 6 ( 2.8) | - | 1 ( 0.5) | 4 ( 1.8) | 1 ( 0.5) | - |
| 回腸瘻 | 2 ( 0.9) | - | - | 2 ( 0.9) | - | - |
| 膀胱瘻 | 2 ( 0.9) | - | 1 ( 0.5) | 1 ( 0.5) | - | - |
| 結腸瘻 | 1 ( 0.5) | - | - | 1 ( 0.5) | - | - |
| 女性生殖器瘻 | 1 ( 0.5) | - | - | 1 ( 0.5) | - | - |
| Total Number of AEs | 25 | 1 | 6 | 17 | 1 | - |
| Gastrointestinal fistula | | | | | | |
| Total Pts With at Least one AE | 16 ( 7.3) | 1 ( 0.5) | 4 ( 1.8) | 11 ( 5.0) | - | - |
| 痔瘻 | 13 ( 6.0) | 1 ( 0.5) | 4 ( 1.8) | 8 ( 3.7) | - | - |
| 回腸瘻 | 2 ( 0.9) | - | - | 2 ( 0.9) | - | - |
| 結腸瘻 | 1 ( 0.5) | - | - | 1 ( 0.5) | - | - |
| Total Number of AEs | 16 | 1 | 4 | 11 | - | - |
| Gastrointestinal perforation | | | | | | |
| Total Pts With at Least one AE | 5 ( 2.3) | - | - | 3 ( 1.4) | - | 2 ( 0.9) |
| 直腸穿孔 | 2 ( 0.9) | - | - | 2 ( 0.9) | - | - |
| 回腸穿孔 | 1 ( 0.5) | - | - | - | - | 1 ( 0.5) |
| 小腸穿孔 | 1 ( 0.5) | - | - | 1 ( 0.5) | - | - |
| 大腸穿孔 | 1 ( 0.5) | - | - | - | - | 1 ( 0.5) |
| Total Number of AEs | 5 | - | - | 3 | - | 2 |

Percentages are based on N.
Only the most severe intensity is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.
Any difference between the total number and sum of AEs is due to missing investigators assessment of intensity.
Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 16.0
AE17 26JAN2015:02:55:34　　(3 of 3)

[5.3.5.3-1 表2-16を再掲]

## 2.7.6.2.1.2　有害事象の集計表（JO29569試験）

### 表 2.7.6.2.1.2-1　因果関係を問わないすべての有害事象（JO29569試験）

tae02_sp Adverse Events
Protocol: JO29569
Analysis: Safety

| MedDRA System Organ Class<br>MedDRA Preferred Term | Cis+Pac+Bv<br>(N=7) |
|---|---|
| Total number of patients with at least one adverse event | 7 (100.0%) |
| Overall total number of events | 69 |
| 皮膚および皮下組織障害 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 7 (100.0%) |
| Total number of events | 10 |
| 脱毛症 | 7 (100.0%) |
| そう痒症 | 1 ( 14.3%) |
| 爪変色 | 1 ( 14.3%) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 1 ( 14.3%) |
| 胃腸障害 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 6 ( 85.7%) |
| Total number of events | 12 |
| 悪心 | 4 ( 57.1%) |
| 便秘 | 3 ( 42.9%) |
| 下痢 | 1 ( 14.3%) |
| 口内炎 | 1 ( 14.3%) |
| 痔核 | 1 ( 14.3%) |
| 上腹部痛 | 1 ( 14.3%) |
| 嘔吐 | 1 ( 14.3%) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 6 ( 85.7%) |
| Total number of events | 8 |
| 倦怠感 | 2 ( 28.6%) |
| 疲労 | 2 ( 28.6%) |
| 注入部位静脈炎 | 1 ( 14.3%) |
| 注入部位浮腫 | 1 ( 14.3%) |
| 注入部位疼痛 | 1 ( 14.3%) |
| 浮腫 | 1 ( 14.3%) |
| 感染症および寄生虫症 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 4 ( 57.1%) |
| Total number of events | 7 |
| 上気道感染 | 2 ( 28.6%) |
| 口腔ヘルペス | 1 ( 14.3%) |
| 歯肉炎 | 1 ( 14.3%) |
| 腎盂腎炎 | 1 ( 14.3%) |
| 創傷感染 | 1 ( 14.3%) |
| 帯状疱疹 | 1 ( 14.3%) |
| 血液およびリンパ系障害 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 4 ( 57.1%) |
| Total number of events | 5 |
| 好中球減少症 | 2 ( 28.6%) |
| 貧血 | 2 ( 28.6%) |
| 発熱性好中球減少症 | 1 ( 14.3%) |
| 代謝および栄養障害 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 4 ( 57.1%) |
| Total number of events | 4 |
| 食欲減退 | 2 ( 28.6%) |
| 脱水 | 2 ( 28.6%) |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 17.1.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdp10044/i29569a/tae02.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdp10044/i29569a/reports/tae02_sp.out
02JUN2015 11:06

tae02_sp Adverse Events
Protocol: JO29569
Analysis: Safety

| MedDRA System Organ Class<br>MedDRA Preferred Term | Cis+Pac+Bv<br>(N=7) |
|---|---|
| 臨床検査 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 4 ( 57.1%) |
| Total number of events | 8 |
| 好中球数減少 | 3 ( 42.9%) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 ( 14.3%) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 ( 14.3%) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 ( 14.3%) |
| 血圧上昇 | 1 ( 14.3%) |
| 血中クレアチニン増加 | 1 ( 14.3%) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 3 ( 42.9%) |
| Total number of events | 3 |
| 関節痛 | 1 ( 14.3%) |
| 筋肉痛 | 1 ( 14.3%) |
| 背部痛 | 1 ( 14.3%) |
| 血管障害 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 3 ( 42.9%) |
| Total number of events | 5 |
| 高血圧 | 3 ( 42.9%) |
| ほてり | 1 ( 14.3%) |
| 潮紅 | 1 ( 14.3%) |
| 神経系障害 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 3 ( 42.9%) |
| Total number of events | 5 |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 3 ( 42.9%) |
| 味覚異常 | 2 ( 28.6%) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 1 ( 14.3%) |
| Total number of events | 1 |
| 咽頭の炎症 | 1 ( 14.3%) |
| 精神障害 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 1 ( 14.3%) |
| Total number of events | 1 |
| 不眠症 | 1 ( 14.3%) |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 17.1.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdp10044/i29569a/tae02.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdp10044/i29569a/reports/tae02_sp.out
02JUN2015 11:06



[5.3.5.2-1 Table 15.3-5を再掲]

## 表 2.7.6.2.1.2-2　因果関係が否定できないすべての有害事象（JO29569試験）

tae02r_sp  Related Adverse Events
Protocol: JO29569
Analysis: Safety

| MedDRA System Organ Class<br>MedDRA Preferred Term | Cis+Pac+Bv<br>(N=7) |
|---|---|
| Total number of patients with at least one adverse event | 7 (100.0%) |
| Overall total number of events | 46 |
| 皮膚および皮下組織障害 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 7 (100.0%) |
| Total number of events | 9 |
| 脱毛症 | 7 (100.0%) |
| 爪変色 | 1 ( 14.3%) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 1 ( 14.3%) |
| 胃腸障害 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 4 ( 57.1%) |
| Total number of events | 7 |
| 悪心 | 4 ( 57.1%) |
| 口内炎 | 1 ( 14.3%) |
| 上腹部痛 | 1 ( 14.3%) |
| 便秘 | 1 ( 14.3%) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 4 ( 57.1%) |
| Total number of events | 4 |
| 倦怠感 | 2 ( 28.6%) |
| 疲労 | 2 ( 28.6%) |
| 血液およびリンパ系障害 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 4 ( 57.1%) |
| Total number of events | 5 |
| 好中球減少症 | 2 ( 28.6%) |
| 貧血 | 2 ( 28.6%) |
| 発熱性好中球減少症 | 1 ( 14.3%) |
| 血管障害 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 3 ( 42.9%) |
| Total number of events | 4 |
| 高血圧 | 3 ( 42.9%) |
| ほてり | 1 ( 14.3%) |
| 神経系障害 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 3 ( 42.9%) |
| Total number of events | 5 |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 3 ( 42.9%) |
| 味覚異常 | 2 ( 28.6%) |
| 臨床検査 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 3 ( 42.9%) |
| Total number of events | 7 |
| 好中球数減少 | 3 ( 42.9%) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 ( 14.3%) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 ( 14.3%) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 ( 14.3%) |
| 血中クレアチニン増加 | 1 ( 14.3%) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 2 ( 28.6%) |
| Total number of events | 2 |
| 関節痛 | 1 ( 14.3%) |
| 筋肉痛 | 1 ( 14.3%) |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 17.1.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdp10044/i29569a/tae02r.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdp10044/i29569a/reports/tae02r_sp.out
02JUN2015 11:06

tae02r_sp  Related Adverse Events
Protocol: JO29569
Analysis: Safety

| MedDRA System Organ Class<br>MedDRA Preferred Term | Cis+Pac+Bv<br>(N=7) |
|---|---|
| 代謝および栄養障害 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 2 ( 28.6%) |
| Total number of events | 2 |
| 食欲減退 | 2 ( 28.6%) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 1 ( 14.3%) |
| Total number of events | 1 |
| 咽頭の炎症 | 1 ( 14.3%) |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 17.1.
Multiple occurrences of the same adverse event in one individual counted only once.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdp10044/i29569a/tae02r.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdp10044/i29569a/reports/tae02r_sp.out
02JUN2015 11:06　Page 2 of 2

[5.3.5.2-1 Table 15.3-6を再掲]

# 表 2.7.6.2.1.2-3　重要な有害事象の要約（JO29569試験）

tae04s_sp  Significant Adverse Events by Intensity (NCI-CTC Grades 1-5)
Protocol: JO29569
Analysis: Safety

Cis+Pac+Bv (N=7)

| Significant Adverse Event<br>MedDRA Preferred Term | Total | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Total number of patients with at least one adverse event | 6 ( 85.7%) | 1 ( 14.3%) | 2 ( 28.6%) | 3 ( 42.9%) | 2 ( 28.6%) | |
| Overall total number of events | 8 | 1 | 2 | 3 | 2 | |
| Myelosuppression | | | | | | |
| Total number of patients with at least one adverse event | 6 ( 85.7%) | 1 ( 14.3%) | 2 ( 28.6%) | 3 ( 42.9%) | 2 ( 28.6%) | |
| Total number of events | 8 | 1 | 2 | 3 | 2 | |
| 好中球減少 | 5 ( 71.4%) | | 2 ( 28.6%) | 2 ( 28.6%) | 1 ( 14.3%) | |
| 貧血 | 2 ( 28.6%) | 1 ( 14.3%) | | 1 ( 14.3%) | | |
| 発熱性好中球減少症 | 1 ( 14.3%) | | | | 1 ( 14.3%) | |

Investigator text for Adverse Events encoded using MedDRA version 17.1.
Only the most severe intensity is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one individual.
Any difference between the total number and sum of AEs is due to missing investigators assessment of intensity.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdp10044/i29569a/tae04s.sas / Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdp10044/i29569a/reports/tae04s_sp.out
02JUN2015 11:15



[5.3.5.2-1 Table 15.3-15を再掲]

### 2.7.6.2.2　個別症例の詳細

本剤の安全性評価に用いた2試験（GOG-0240試験，JO29569試験）の内，海外で実施したGOG-0240試験の個別症例の詳細は，5.3.5.1-1に示した。国内で実施した JO29569試験について，「死亡」及び「重篤な有害事象」の個別症例の詳細を総括報告書から引用し，以下に記載した。

### 2.7.6.2.2.1　個別症例の詳細（JO29569試験）

(1) 死亡例の詳細

治験期間中に死亡した患者はいなかった。

(2) 重篤な有害事象の詳細

本項では，本治験で認められた重篤な有害事象の2例2件について，詳細を記載した。

なお，性別，年齢，合併症及び既往歴は症例報告書に基づき記載した。また，原疾患，有害事象情報（報告事象名，発現日，重篤区分，転帰及び転帰日，治験薬との因果関係，経過及び治験責任医師のコメント）は，重篤な有害事象に関する報告書の内容に基づき記載した。

1) 症例番号：[redacted]

| | |
|---|---|
| 事象名（PT） | 腎盂腎炎 |
| 報告事象名 | 腎盂腎炎 |
| 発現日 | *投与開始年3月10日 |
| 重篤度詳細 | 入院又は入院期間の延長 |
| 転帰 | 軽快 |
| 転帰日 | *投与開始年4月14日 |
| 因果関係 | 否定できる |

性別：女性

年齢：[redacted]歳

合併症：不眠症，便秘，リンパ浮腫，花粉症，水腎症，腹圧性失禁

既往歴：なし

経過：

| | |
|---|---|
| *投与開始年1月21日 | 水腎症に対して D-J カテーテル挿入。 |
| *投与開始年1月23日 | 本試験参加に同意。GOG PS 1。 |
| [redacted]年1月26日 | 第1サイクル投与開始。 |
| *投与開始年2月19日 | 第2サイクル投与開始。 |
| *投与開始年3月10日 | D-J カテーテル留置による腎盂腎炎に対して抗生剤の投与開始（～3月16日）。 |
| *投与開始年3月17日 | 腎盂腎炎軽快。第3サイクル投与開始。 |
| *投与開始年4月3日 | D-J カテーテル定期交換。 |
| *投与開始年4月4日 | 熱発（40.7°C）あり，近医受診。インフルエンザ（–）。 |
| *投与開始年4月5日 | 体温40.4°C。4月6日予定入院のため自宅で経過観察。 |
| *投与開始年4月6日 | 第4サイクルの投与目的にて予定入院。<br>採血にて CRP：49.75 mg/dL，白血球数：24960/μL。マキシピーム，ソルデム3A 点滴開始。<br>4月7日に予定していた化学療法は延期とする。<br>14時13分，体温36.4°C。 |

| | |
|---|---|
| | 19時15分，体温36.0°C。 |
| *投与開始年4月7日 | CRP 高値であり，入院期間の延長を要すると判断し，重篤な有害事象報告とする。 |
| | 5時58分，体温39.2°C。ロピオン静注。 |
| | 7時00分，体温38.3°C。 |
| | CT 実施：左腎盂腎炎の可能性が考慮される。 |
| *投与開始年4月8日 | 体温37～36°C 台。解熱傾向。 |
| *投与開始年4月9日 | 4月7日に実施した尿培養より Enterococcus faecalis 検出。抗生剤をチエクールへ変更。体温37.2°C。 |
| *投与開始年4月13日 | 採血実施。CRP：5.13 mg/dL，白血球数：6970/μL。 |
| | 4月10日以降体温36.0°C 台。 |
| | 腎盂腎炎軽快。チエクール点滴終了。 |
| *投与開始年4月14日 | 第4サイクル投与開始。クラビットを再発予防のため内服開始する。 |

治験責任医師のコメント：

D-J カテーテル留置に伴う事象であり，今回の治験薬とは因果関係なしと判断する。

2) 症例番号：[redacted]

| | |
|---|---|
| 事象名（PT） | 発熱性好中球減少症 |
| 報告事象名 | 発熱性好中球減少症 |
| 発現日 | *投与開始年4月15日 |
| 重篤度詳細 | 入院又は入院期間の延長 |
| 転帰 | 回復 |
| 転帰日 | *投与開始年4月25日 |
| 因果関係 | Pac：否定できない，本剤，Cis：否定できる |

性別：女性

年齢：[redacted]歳

合併症：高脂血症，神経障害性疼痛，便秘，喘息

既往歴：右骨盤リンパのう胞感染

経過：

| | |
|---|---|
| *投与開始年3月10日 | 本試験参加に同意。GOG PS 0。 |
| [redacted]年3月16日 | 第1サイクル投与開始。 |
| *投与開始年4月7日 | 第2サイクル投与開始。 |
| *投与開始年4月14日 | 下腿に発疹出現したと電話連絡あり。4月16日受診予約。 |
| *投与開始年4月16日 | 規定外受診。 |
| | 4月15日体温38°C 台，4月16日午前37°C 台の発熱あったとのこと。 |
| | 左大腿，両足底，右耳，左眼瞼に発赤，水泡，腫脹あり。皮膚以外明らかな感染を疑う所見なし。 |
| | 白血球数：610/μL，好中球分画：16.0%。 |
| | 発熱性好中球減少症と診断，入院加療が必要と判断し，重篤な有害事象として報告する。 |
| | マキシピーム点滴及びグラン皮下注開始。 |
| *投与開始年4月17日 | 6時00分，体温38.9°C。白血球数：1060/μL，好中球分画：20.5%。 |

| | |
|---|---|
| | 皮膚症状（帯状疱疹，非重篤）に対して，バルトレックス錠，ゾビラックス軟膏併用開始。 |
| *投与開始年4月18日 | 解熱傾向。体温37°C 台。グラン中止。 |
| *投与開始年4月20日 | 体温36°C 台。白血球数：3350/μL，好中球分画：70.0%。 |
| *投与開始年4月22日 | 帯状疱疹軽快傾向。<br>ゾビラックス軟膏中止，テラジアパスタへ変更。バルトレックス錠は4月23日にて飲みきり終了とする。 |
| *投与開始年4月24日 | 白血球数：2480/μL，好中球分画：68.0%。<br>4月20日以降発熱なし。 |
| *投与開始年4月25日 | 本事象（発熱性好中球減少症）回復したため退院。 |

治験責任医師のコメント：

治験薬投与10日目の好中球減少であり，治験薬（Pac）との因果関係ありと判断した。