

2.7.4 臨床的安全性の概要

目次

1	医薬品への曝露.....	10
1.1	総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述.....	10
1.1.1	緒言	10
1.1.2	アベルマブの臨床試験の概要.....	17
1.1.3	アベルマブの臨床試験の記述.....	18
1.1.3.1	EMR100070-003 試験.....	18
1.1.3.2	EMR100070-001 試験.....	21
1.1.3.3	EMR100070-002 試験.....	28
1.1.4	安全性データの解析.....	35
1.1.4.1	安全性の解析計画の概要.....	35
1.1.4.2	心電図の統合解析.....	37
1.2	全般的な曝露状況.....	37
1.2.1	試験別の曝露状況.....	37
1.2.2	治療の遵守状況.....	39
1.2.3	用量調節及びその他の検討事項.....	39
1.3	人口統計学的特性及びその他の特性.....	40
1.3.1	人口統計学的特性及びベースライン時の特性.....	41
1.3.2	病歴	43
1.3.3	前治療薬又は併用薬.....	48
1.3.3.1	前治療薬.....	48
1.3.3.2	併用薬.....	49
1.3.3.3	ステロイドの使用.....	53
1.3.3.4	その他の薬物.....	53
1.3.3.5	前投薬.....	54
1.3.4	被験者の内訳.....	54
2	有害事象.....	56
2.1	有害事象の解析	56
2.1.1	比較的によく見られる有害事象.....	59
2.1.1.1	胃腸障害.....	65
2.1.1.2	一般・全身障害および投与部位の状態.....	66
2.1.1.3	代謝および栄養障害.....	66
2.1.1.4	呼吸器、胸郭および縦隔障害.....	66
2.1.1.5	血液およびリンパ系障害.....	66
2.1.2	グレード3以上の有害事象.....	67
2.1.3	治験薬と関連性を否定できない有害事象.....	72
2.1.4	治験薬と関連性を否定できないグレード3以上の有害事象.....	77
2.1.5	死亡	78
2.1.6	重篤な有害事象.....	92
2.1.7	その他の重要な有害事象.....	96

2.1.7.1	治験薬の投与中止に至った有害事象	96
2.1.7.2	治験薬の投与中断に至った有害事象	100
2.1.8	特に注目すべき有害事象 (AESI)	103
2.1.8.1	免疫関連の有害事象 (irAE)	106
2.1.8.2	注入に伴う反応 (IRR)	149
2.1.9	用量別の有害事象	160
2.2	個別有害事象の文書による説明	163
3	臨床検査値の評価	163
3.1	血液学的検査	163
3.1.1	ベースラインからの変化	163
3.1.2	個々の被験者の変化	163
3.2	生化学検査	166
3.2.1	肝機能検査	167
3.2.1.1	肝機能検査の全体的な結果	167
3.2.1.2	薬物性肝障害	170
3.2.2	腎機能検査	178
3.2.3	アミラーゼ及びリパーゼ	179
3.2.4	その他の生化学検査値	182
3.2.5	甲状腺ホルモン	183
3.3	免疫原性	185
3.3.1	アベルマブの抗薬物抗体	185
3.3.2	免疫原性と有害事象の関係	186
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	186
4.1	バイタルサイン	186
4.2	身体的所見	186
4.3	心電図	186
4.3.1	データ及び試験の記述	187
4.3.2	心電図の統合解析	187
4.3.2.1	心電図の記述統計量	187
4.3.2.2	臨床的に意味のある心電図異常	188
4.3.2.3	曝露量-QTcの結果	189
4.3.3	心電図の概要	190
5	特別な患者集団及び状況下の安全性	191
5.1	内因性要因	191
5.1.1	年齢	191
5.1.2	性別	194
5.1.3	人種	194
5.1.4	BMI	195
5.1.5	癌腫	199
5.1.6	ECOG PS	209
5.1.7	肝機能障害	209
5.1.8	腎機能障害	210
5.2	外因性要因	211

5.2.1	地域	211
5.2.2	製剤の製造工程	214
5.3	食事の影響	220
5.4	薬物相互作用	220
5.5	曝露量と安全性の関係	221
5.6	妊娠及び授乳時の使用	221
5.7	過量投与	221
5.8	薬物乱用	222
5.9	離脱症状及び反跳現象	222
5.10	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	222
6	市販後データ	222
7	安全性データベースからの追加データ	222
8	未承認薬の使用（Single Patient Use）による安全性の追加情報	234
9	安全性アップデート	235
9.1	EMR100070-003（Part B）中間解析報告	235
9.1.1	試験デザインと状況の要約	235
9.1.2	被験者の内訳	235
9.1.3	曝露状況	236
9.1.4	人口統計学的特性及びベースライン時の特性	237
9.1.5	安全性の評価	239
9.1.6	要約	240
9.2	90 日安全性最新報告書（SUR）	241
9.2.1	SUR の考察	241
9.2.2	SUR の結論	246
10	考察及び結論	246
10.1	考察	246
10.2	結論	249
11	付録	251
11.1	死亡症例一覧	251
11.2	重篤な有害事象を発現した症例一覧	267

表一覧

表 2.7.4- 1	SCS で評価した試験.....	13
表 2.7.4- 2	主な人口統計学的特性及びベースライン時の特性（ITT 集団、EMR100070-003 試験）	19
表 2.7.4- 3	被験者の内訳及び主な試験中止理由（ITT 集団、EMR100070-003 試験）	20
表 2.7.4- 4	TEAE の概要（安全性解析対象集団、EMR100070-003 試験）	21
表 2.7.4- 5	主な人口統計学的特性及びベースライン時の特性（用量漸増パート、安全性解析対象集団、EMR100070-001 試験）	23
表 2.7.4- 6	被験者の内訳及び主な試験中止理由（用量漸増パート、安全性解析対象集団、EMR100070-001 試験）	24
表 2.7.4- 7	TEAE の概要（用量漸増パート、安全性解析対象集団、EMR100070-001 試験）	25
表 2.7.4- 8	主な人口統計学的特性及びベースライン時の特性（拡大パート、安全性解析対象集団、EMR100070-001 試験）	26
表 2.7.4- 9	被験者の内訳及び主な試験中止理由（拡大パート、安全性解析対象集団、EMR100070-001 試験）	27
表 2.7.4- 10	TEAE の概要（拡大パート、安全性解析対象集団、EMR100070-001 試験）	28
表 2.7.4- 11	主な人口統計学的特性及びベースライン時の特性（用量漸増パート、安全性解析対象集団、EMR100070-002 試験）	30
表 2.7.4- 12	被験者の内訳及び主な試験中止理由（用量漸増パート、安全性解析対象集団、EMR100070-002 試験）	31
表 2.7.4- 13	TEAE の概要（用量漸増パート、安全性解析対象集団、EMR100070-002 試験）	32
表 2.7.4- 14	主な人口統計学的特性及びベースライン時の特性（拡大パート、安全性解析対象集団、EMR100070-002 試験）	33
表 2.7.4- 15	被験者の内訳及び主な試験中止理由（拡大パート、安全性解析対象集団、EMR100070-002 試験）	34
表 2.7.4- 16	TEAE の概要（拡大パート、安全性解析対象集団、EMR100070-002 試験）	35
表 2.7.4- 17	EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の安全性データの解析方法.....	36
表 2.7.4- 18	アベルマブの投与状況（安全性解析対象集団）	38
表 2.7.4- 19	アベルマブの減量及び投与延期状況（安全性解析対象集団）	40
表 2.7.4- 20	人口統計学的特性（安全性解析対象集団）	41
表 2.7.4- 21	SOC 及び PT 別の報告頻度が高かった（いずれかの試験で 3%以上）病歴（安全性解析対象集団）	44
表 2.7.4- 22	使用頻度が高かった（いずれかの試験で 15%以上）併用薬（安全性解析対象集団）	49
表 2.7.4- 23	被験者の内訳及び主な試験中止理由（安全性解析対象集団）	55
表 2.7.4- 24	TEAE の概要（安全性解析対象集団、全被験者）	57
表 2.7.4- 25	TEAE の概要（安全性解析対象集団、EMR100070-001 試験、全被験者及び追跡調査期間が 3 ヶ月を超える被験者）	58
表 2.7.4- 26	SOC 及び PT 別の発現率が高かった（いずれかの試験で 3%以上）TEAE（安全性解析対象集団、全被験者）	59
表 2.7.4- 27	SOC 及び PT 別の発現率が高かった（全被験者で 3%以上）TEAE（安全性解析対象集団、EMR100070-001 試験、全被験者及び追跡調査期間が 3 ヶ月を超える被験者）	63

表 2.7.4- 28	SOC 及び PT 別の発現率が高かった（いずれかの試験で 1%以上）NCI-CTCAE グレード 3 以上の TEAE（安全性解析対象集団、全被験者）.....	67
表 2.7.4- 29	SOC 及び PT 別の発現率が高かった（全被験者で 1%以上）NCI-CTCAE グレード 3 以上の TEAE（安全性解析対象集団、EMR100070-001 試験、全被験者及び追跡調査期間が 3 ヶ月を超える被験者）.....	71
表 2.7.4- 30	SOC 及び PT 別の発現率が高かった（いずれかの試験で 1%以上）治験薬と関連性を否定できない TEAE（安全性解析対象集団、全被験者）.....	73
表 2.7.4- 31	SOC 及び PT 別の発現率が高かった（いずれかの試験で 1%以上）治験薬と関連性を否定できない NCI-CTCAE グレード 3 以上の TEAE（安全性解析対象集団、全被験者）.....	78
表 2.7.4- 32	死因別の死亡（全被験者）.....	86
表 2.7.4- 33	SOC 及び PT 別の治験薬最終投与後 30 日以内の死亡に至った TEAE（安全性解析対象集団、全被験者）.....	87
表 2.7.4- 34	治験薬と関連性を否定できない死亡に至った TEAE の一覧.....	91
表 2.7.4- 35	SOC 及び PT 別の発現率が高かった（いずれかの試験で 1%以上）重篤な TEAE（安全性解析対象集団、全被験者）.....	92
表 2.7.4- 36	SOC 及び PT 別の発現率が高かった（全被験者で 1%以上）重篤な TEAE（安全性解析対象集団、EMR100070-001 試験、全被験者及び追跡調査期間が 3 ヶ月を超える被験者）.....	95
表 2.7.4- 37	SOC 及び PT 別の発現率が高かった（いずれかの試験で 1%以上）治験薬の投与中止に至った TEAE（全被験者）.....	97
表 2.7.4- 38	SOC 及び PT 別の治験薬と関連性を否定できない治験薬の投与中止に至った TEAE（全被験者）.....	98
表 2.7.4- 39	SOC 及び PT 別の発現率が高かった（いずれかの試験で 1%以上）IRR 以外の治験薬の投与中断に至った TEAE（全被験者）.....	101
表 2.7.4- 40	SOC 及び PT 別の発現率が高かった（いずれかの試験で 1%以上）IRR 以外の治験薬と関連性を否定できない治験薬の投与中断に至った TEAE（全被験者）.....	103
表 2.7.4- 41	irAE のカテゴリー及び PT.....	105
表 2.7.4- 42	すべての irAE.....	107
表 2.7.4- 43	すべての irAE（EMR100070-001 試験、全被験者及び追跡調査期間が 3 ヶ月を超える被験者）.....	109
表 2.7.4- 44	すべてのグレード 3 以上の irAE.....	111
表 2.7.4- 45	治験薬投与開始から最終投与の 90 日後までに発現したすべての irAE.....	112
表 2.7.4- 46	治験薬投与開始から最終投与の 90 日後までに発現したすべての irAE の初回発現時期.....	114
表 2.7.4- 47	治験薬投与開始から最終投与の 90 日後までに発現したすべてのグレード 3 以上の irAE の初回発現時期.....	116
表 2.7.4- 48	すべての免疫関連の肺臓炎.....	118
表 2.7.4- 49	免疫関連の肺臓炎の初回発現時期、治療状況及び回復時期.....	119
表 2.7.4- 50	すべての免疫関連の大腸炎.....	120
表 2.7.4- 51	免疫関連の大腸炎の初回発現時期、治療状況及び回復時期.....	122
表 2.7.4- 52	すべての免疫関連の肝炎.....	124
表 2.7.4- 53	免疫関連の肝炎の初回発現時期、治療状況及び回復時期.....	125
表 2.7.4- 54	すべての免疫関連の内分泌障害.....	126
表 2.7.4- 55	すべての免疫関連の甲状腺障害.....	129

表 2.7.4- 56	免疫関連の甲状腺障害の初回発現時期、治療状況及び回復時期	130
表 2.7.4- 57	すべての免疫関連の副腎機能不全	134
表 2.7.4- 58	免疫関連の副腎機能不全の初回発現時期、治療状況及び回復時期	135
表 2.7.4- 59	糖尿病及び高血糖関連の有害事象	136
表 2.7.4- 60	すべての免疫関連の発疹	140
表 2.7.4- 61	免疫関連の発疹の初回発現時期、治療状況及び回復時期	141
表 2.7.4- 62	すべてのその他の irAE	144
表 2.7.4- 63	すべての IRR	151
表 2.7.4- 64	すべての IRR (EMR100070-001 試験、全被験者及び追跡調査期間が 3 ヶ月を超える被験者)	152
表 2.7.4- 65	IRR の投与回数別の初回発現時期	154
表 2.7.4- 66	IRR の治療状況及び回復時期	156
表 2.7.4- 67	すべての診断に関する IRR	157
表 2.7.4- 68	グレード 3 以上の診断に関する IRR	157
表 2.7.4- 69	すべての症状に関する IRR	158
表 2.7.4- 70	グレード 3 以上の症状に関する IRR	159
表 2.7.4- 71	前投薬の有無別の IRR (拡大パート、安全性解析対象集団)	160
表 2.7.4- 72	用量別の有害事象 (用量漸増パート、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験)	161
表 2.7.4- 73	血液学的検査値異常の投与期間中の最大 NCI-CTCAE グレード	164
表 2.7.4- 74	血液学的検査値異常のベースラインから投与期間中の最大 NCI-CTCAE グレードへのシフトテーブル	165
表 2.7.4- 75	肝機能検査値異常の投与期間中の最大 NCI-CTCAE グレード	167
表 2.7.4- 76	肝機能検査値異常のベースラインから投与期間中の最大 NCI-CTCAE グレードへのシフトテーブル	168
表 2.7.4- 77	薬物性肝障害	171
表 2.7.4- 78	クレアチニン異常の投与期間中の最大 NCI-CTCAE グレード	178
表 2.7.4- 79	クレアチニン異常のベースラインから投与期間中の最大 NCI-CTCAE グレードへのシフトテーブル	179
表 2.7.4- 80	アミラーゼ及びリパーゼ異常の投与期間中の最大 NCI-CTCAE グレード	180
表 2.7.4- 81	アミラーゼ及びリパーゼ異常のベースラインから投与期間中の最大 NCI-CTCAE グレードへのシフトテーブル	180
表 2.7.4- 82	グレード 3 以上の投与期間中の生化学検査値異常 (EMR100070-003 試験、安全性解析対象集団)	182
表 2.7.4- 83	抗薬物抗体の結果	185
表 2.7.4- 84	年齢別の TEAE の概要 (安全性解析対象集団)	191
表 2.7.4- 85	日本人／外国人の TEAE の概要 (EMR100070-003 試験)	195
表 2.7.4- 86	BMI 別の TEAE の概要 (安全性解析対象集団)	196
表 2.7.4- 87	癌腫別の 100 人年あたりの治験薬の投与状況 (安全性解析対象集団)	200
表 2.7.4- 88	癌腫別の TEAE の概要 (安全性解析対象集団)	201
表 2.7.4- 89	地域別の TEAE の概要 (安全性解析対象集団)	211
表 2.7.4- 90	製剤の製造工程別の TEAE の概要 (安全性解析対象集団)	215
表 2.7.4- 91	製剤の製造工程別の発現率が高かった (製造工程間の差が 5%以上) TEAE (EMR100070-003 試験と EMR100070-001 試験の統合データ)	218

表 2.7.4- 92	EMR100070-001 試験で 20 年 月 日から 20 年 月 日までに報告された予測できる治験薬と関連性を否定できない重篤な有害事象.....	224
表 2.7.4- 93	EMR100070-001 試験で 20 年 月 日から 20 年 月 日までに報告された予測できない治験薬と関連性を否定できない重篤な有害事象.....	225
表 2.7.4- 94	固形癌を対象としたその他の単剤療法試験の概要.....	229
表 2.7.4- 95	EMR100070-004 試験で 20 年 月 日までに報告された予測できないアベルマブと関連性を否定できない（治験担当医師又は治験依頼者の判定）重篤な有害事象.....	230
表 2.7.4- 96	ホジキンリンパ腫を対象とした単剤療法試験の概要.....	232
表 2.7.4- 97	併用療法試験の概要.....	234
表 2.7.4- 98	被験者の内訳（スクリーニングの解析対象集団）.....	236
表 2.7.4- 99	アベルマブの投与状況（安全性解析対象集団）.....	237
表 2.7.4- 100	主要な人口統計学的特性（安全性解析対象集団）.....	238
表 2.7.4- 101	TEAE の概要（安全性解析対象集団、全被験者）.....	240
表 2.7.4- 102	TEAE の概要（安全性解析対象集団、全被験者）.....	244
表 2.7.4- 103	サブカテゴリーに分類した irAE の概要.....	245
表 2.7.4- 104	アベルマブの特定されたリスクと判定された irAE の概要.....	248

図一覧

図 2.7.4- 1	すべての irAE の初回発現時期.....	115
図 2.7.4- 2	すべてのグレード 3 以上の irAE の初回発現時期.....	117
図 2.7.4- 3	免疫関連の内分泌障害の初回発現時期.....	127
図 2.7.4- 4	免疫関連の甲状腺障害の初回発現時期.....	131
図 2.7.4- 5	免疫関連の発疹の初回発現時期.....	142
図 2.7.4- 6	IRR の初回発現時期.....	155
図 2.7.4- 7	製剤の製造工程別の irAE の初回発現時期.....	219
図 2.7.4- 8	製剤の製造工程別の irAE の初回発現時期（追跡調査期間が 3 ヶ月を超える被験者）.....	220

略号一覧

略号	英語	日本語
ACTH	adrenocorticotrophic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
AESI	adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
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
████	████ (safety database)	████ (safety database)
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	body mass index	body mass index
CI	confidence interval	信頼区間
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences	Council for International Organizations of Medical Sciences
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CR	complete response	完全奏効
CSR	clinical study report	総括報告書
CT	computed tomography	computed tomography
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	Eastern Cooperative Oncology Group
FT4	free thyroxine	遊離サイロキシン
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
ICI	immune checkpoint inhibitors	免疫チェックポイント阻害薬
irAE	immune-related adverse event	免疫関連の有害事象
IRR	infusion-related reaction	注入に伴う反応
ISS	Integrated Summary of Safety	Integrated Summary of Safety
MCC	Merkel cell carcinoma	メルケル細胞癌
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mMCC	metastatic Merkel cell carcinoma	転移性メルケル細胞癌
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像

略号	英語	日本語
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
PD-1	programmed death 1	プログラム細胞死 1
PD-L1	programmed death ligand 1	プログラム細胞死リガンド 1
PS	performance status	performance status
PT	preferred term	基本語
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate by Fridericia formula	Fridericia 式により心拍数補正した QT 間隔
QTcP	QT interval corrected for heart rate by a project specific factor	試験集団固有の二次補正係数により心拍数補正した QT 間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RSI	Reference Safety Information	安全性参照情報
SCS	Summary of Clinical Safety	臨床的安全性の概要
SOC	system organ class	器官別大分類
SUSAR	suspected unexpected serious adverse reaction	予測できない重篤な副作用
TEAE	treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
TSH	thyrotropin	甲状腺刺激ホルモン
ULN	upper limit of normal	基準値上限

1 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 緒言

背景

アベルマブ(開発コード:MSB0010718C)は、プログラム細胞死リガンド 1 (programmed death ligand 1; PD-L1) に結合し、PD-L1 とプログラム細胞死 1 (programmed death 1; PD-1) との相互作用を阻害する。これにより、PD-L1 による抗腫瘍 CD8 陽性 T 細胞の抑制作用が解除され、細胞傷害性 T 細胞の応答が回復することが期待される。T 細胞応答を抑制する PD-L1 の既知の役割及び PD-L1 発現と癌の予後との相関性から、PD-L1/PD-1 相互作用を遮断する癌免疫療法は、高度に有望な戦略であると考えられる。

PD-L1 は、自己免疫を抑制し、自己免疫寛容を維持する機能を有することが最初に特定された膜貫通タンパク質である (Fife 及び Pauken 2011)。

樹状細胞上の PD-L1 と T 細胞上の PD-1 受容体が結合すると、T 細胞の免疫不応答又は細胞死を誘導する免疫抑制信号が発生する (Riley 2009)。腫瘍微小環境では、PD-L1 が過剰発現した腫瘍細胞は、この免疫チェックポイントによる免疫抑制を逆手にとって、免疫による監視を回避している。実際に、いくつかの癌腫では PD-L1 の過剰発現は予後不良の予測因子となっている。腫瘍細胞上の PD-L1 と T 細胞上の PD-1 の相互作用を遮断することにより、腫瘍内の T 細胞の抑制を無効にし、抗腫瘍免疫応答が活性化されることが期待される (Sharma 及び Allison 2015)。

アベルマブは、PD-L1 を標的とする完全ヒト免疫グロブリン G1 モノクローナル抗体である。PD-L1 分子は上皮細胞及び血管内皮細胞上の免疫抑制性チェックポイントとして発現するとともに、多くの免疫細胞と腫瘍細胞により免疫回避機構として利用されている。PD-L1、PD-1 及び関連する分子を標的とする薬物を総称して、免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitors; ICI) と呼ばれている。アベルマブを含む ICI の臨床効果は、黒色腫 (Robert 2015、Weber 2015、Larkin 2015、Ribas 2015)、非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer; NSCLC) (Borghaei 2015、Brahmer 2015、Herbst 2016、Fehrenbacher 2016)、腎細胞癌 (Motzer 2015a)、頭頸部扁平上皮癌 (Seiwert 2015、Gillison 2016、Ferris 2016、Segal 2015)、尿路上皮癌 (Powles 2014、Massard 2016、Rosenberg 2016、Hoffman-Censits 2016)、メルケル細胞癌 (Merkel cell carcinoma; MCC) (Nghiem 2015) 及びホジキンリンパ腫 (Younes 2016、Ansell 2015、Armand 2016) などの多くの癌腫で認められている。

ICI を抗癌治療に用いることの有用性を最初に実証したのは、免疫チェックポイント CTLA-4 を標的とするイピリムマブであった。イピリムマブは化学療法に抵抗性の黒色腫での全生存期間を改善し、一次療法に選択された (Hodi 2010)。次の世代の ICI は PD-1 (ニボルマブ、ペムブロリズマブ) 又は PD-L1 (アテゾリズマブ、デュルバルマブ、アベルマブ) を標的としており、イピリムマブと比べて忍容性プロファイルが改善していることが特徴である。また、PD-1/PD-L1 阻害薬の臨床効果は、転移性黒色腫 (Robert 2015)、NSCLC (Gulley 2015)、腎細胞癌 (Motzer 2015b)、頭頸部扁平上皮癌 (Seiwert 2015)、尿路上皮癌 (Powles 2014)、MCC (Nghiem 2015) 及びホジキンリンパ腫 (Lesokhin 2014) などの多くの癌腫で認められている。成人での ICI の主な毒性は、免疫系への刺

激による炎症性の有害事象であり、免疫関連の有害事象（immune-related adverse event; irAE）と呼ばれている（Weber 2015）。

単剤療法として、アベルマブは PD-L1 発現率が高いことが特徴的なマウス結腸癌 MC38 腫瘍に対して抗腫瘍活性を示した（Module 2.4.2.2 参照）。抗腫瘍活性には用量依存的な傾向が認められ、3 日に 1 回、計 3 回の投与では、400 µg（約 20 mg/kg）が最も効果的な用量であることが確認された。in vivo での CD8 陽性 T 細胞の枯渇によりアベルマブの抗腫瘍活性が完全に消失したことから、in vivo での抗腫瘍活性は主に CD8 陽性 T 細胞を介することが示された。また、ヒト腫瘍細胞株を用いた in vitro 試験（Module 2.4.2.1 参照）、結晶化可能断片領域の受容体との結合を無効化するために脱グリコシル化したアベルマブを用いた in vivo 試験及びナチュラルキラー細胞の全身枯渇下で行った in vivo 試験では、抗体依存性細胞傷害が抗腫瘍活性の作用機序に関与する可能性が示された（ただし、MB49 腫瘍細胞移植マウスを用いた他の試験では、ナチュラルキラー細胞の全身枯渇下での有効性の差は認められなかった）（Module 2.4.2.2 参照）。

アベルマブの毒性プロファイルは、マウス、ラット及びカニクイザルにアベルマブを 1 週間に 1 回、急速静注／点滴投与した 4 週間の反復投与毒性試験で評価した（Module 2.4.4.1 及び Module 2.4.4.2 参照）。カニクイザルにアベルマブを 1 週間に 1 回、13 週間静脈内投与後、8 週間の回復期間を設けた、間欠的な反復投与毒性試験も実施した（Module 2.4.4.2 参照）。また、カニクイザル及びヒトの全血及び末梢血単核球を用いた in vitro サイトカイン放出試験並びにヒト 16 名のフィトヘマグルチニン刺激末梢血単核球を用いた最適化サイトカイン放出試験を実施した（Module 2.4.4.7.2 参照）。ヒト及びカニクイザルの正常組織を用いた組織交差反応性試験も実施した（Module 2.4.4.7.3 参照）。

結合親和性データに基づき、アベルマブの非臨床安全性試験の適切な動物種として、カニクイザル及びマウスが選択された（Module 2.4.1 参照）。しかし、マウスではアベルマブの反復投与後に重度の過敏性反応が認められ、ラットでは結合親和性が低いことから、アベルマブの非臨床安全性試験を実施する動物種としてげっ歯類は適切ではないと考えられた。そのため、1 種類の動物種（カニクイザル）のみで非臨床安全性試験を実施した（Module 2.4.1 参照）。カニクイザルの 4 週間静脈内反復投与毒性試験（予備試験）又は 13 週間静脈内反復投与毒性試験（本試験）では、アベルマブ 20、60 及び 140 mg/kg の反復投与時に過敏症を示唆する徴候は認められなかった（Module 2.4.2 参照）。4 週間の予備試験及び 13 週間の本試験のいずれでも、全身毒性の無毒性量は 140 mg/kg であった（Module 2.4.2 参照）。

動物種に対するヒトタンパク質の用量から予想される通り、アベルマブはマウス、ラット及びサルで免疫原性を示す。各動物種では、出現した抗薬物抗体によってアベルマブのクリアランスが増加する可能性があると考えられる（Module 2.4.3.7 参照）。アベルマブは完全ヒト免疫グロブリン G1 モノクローナル抗体であり、各動物種の免疫系にとって異種タンパク質であるため、げっ歯類及びヒト以外の霊長類で認められたアベルマブの免疫原性から、アベルマブに対するヒトの免疫応答を予測することはできないと考えられる。

細胞傷害性ナチュラルキラー細胞及びマクロファージの結晶化可能断片領域の受容体との結合の特定の条件下で、アベルマブが抗体依存性細胞傷害を介して抗腫瘍活性を発揮する別の作用機序が存在する可能性が示されている（Boyerinas 2015）。T 細胞応答の抑制に対する PD-L1 の役割の重要性から、アベルマブは様々な癌腫に対する治療薬として開発中である。これまでに 1600 名を超える

成人患者がアベルマブの投与を受けており、様々な癌腫（MCC、NSCLC、尿路上皮癌、卵巣癌及び胃癌を含む）に対する許容可能な安全性プロファイル及び有望な有効性が示された。

臨床的安全性の概要（Summary of Clinical Safety; SCS）では、様々な固形癌患者を対象としたアベルマブの総合的な安全性の解析結果を記載する。

SCS の構造

SCS では、MCC 患者を対象とした主要な試験（EMR100070-003 試験）、複数の固形癌患者を対象とした大規模な試験（EMR100070-001 試験）及び転移性若しくは局所進行性の固形癌又は胃癌患者を対象とした国内試験（EMR100070-002 試験）のアベルマブ 10 mg/kg を投与された被験者を中心として、試験別に安全性データを提示する。

安全性評価のための有害事象の報告期間は、試験開始（同意取得日）から投与終了時の来院（治験薬最終投与の 28 日後）までとした。投与終了時の来院の後、安全性の後観察期間（治験薬最終投与後 10 週間）を通して治験薬と関連性を否定できない有害事象を記録した。

治験薬と関連性を否定できない重篤な有害事象は、治験薬最終投与からの期間にかかわらず、常に報告することを必須とした。

上記の 3 試験のデザイン及び対象集団を[表 2.7.4-1](#) に示す。

表 2.7.4- 1 SCS で評価した試験

試験番号	試験デザイン	対象集団	投与スケジュール	データカットオフ時点
EMR100070-003 (Part A) (評価資料)	アベルマブの有効性、安全性、薬物動態及びバイオマーカーを評価する第 II 相、非盲検、単群試験 注: CSR のデータカットオフ時点で、Part B に登録され安全性の解析対象となった被験者はいなかった。	1 レジメン以上の化学療法歴のある mMCC の成人患者 N=88 (Part A, 日本人 3 名を含む)	アベルマブ 10 mg/kg を 2 週間隔で静脈内投与	CSR : 20 年 月 日 臨床データベース : 20 年 月 日 重篤な有害事象 () : 20 年 月 日 ~ 20 年 月 日
EMR100070-001 (評価資料)	MTD の決定並びに安全性、忍容性、有効性 (拡大パートのみ) 及び薬物動態の評価を行う第 I 相、非盲検、単群、2 パート (用量漸増及び拡大パート) 試験	転移性又は局所進行性の固形癌の成人患者 N=1452 (10 mg/kg を投与された被験者) N=53 (用量漸増パートに参加した被験者) N=1437 (拡大パートに参加した被験者)	用量漸増パート: アベルマブ 1、3、10 及び 20 mg/kg を 2 週間隔で静脈内投与 拡大パート: アベルマブ 10 mg/kg を 2 週間隔で静脈内投与	CSR : 20 年 月 日 臨床データベース : 20 年 月 日 重篤な有害事象 () : 20 年 月 日 ~ 20 年 月 日
EMR100070-002 (評価資料)	MTD の決定並びに安全性、忍容性、有効性 (拡大パートのみ) 及び薬物動態の評価を行う第 I 相、非盲検、単群、2 パート (用量漸増及び拡大パート) 試験	日本人の転移性若しくは局所進行性の固形癌又は胃癌の成人患者 N=17 (用量漸増パートに参加した被験者) N=34 (拡大パートに参加した被験者) 上記の 51 名のうち、10 mg/kg を投与された被験者は 40 名	用量漸増パート: アベルマブ 3、10 及び 20 mg/kg を 2 週間隔で静脈内投与 拡大パート: アベルマブ 10 mg/kg を 2 週間隔で静脈内投与	CSR : 20 年 月 日 臨床データベース : 20 年 月 日 重篤な有害事象 () : 20 年 月 日 ~ 20 年 月 日
EMR100070-003 Technical Report 1	EMR100070-003 (Part B cohort)	転移疾患に対する全身療法が未治療の患者 N=29 (Part B、日本人を含まない)	アベルマブ 10 mg/kg を 2 週間隔で 1 回静脈内投与	中間解析 : 20 年 月 日

試験番号	試験デザイン	対象集団	投与スケジュール	データカットオフ時点
90-Day Safety Update Report (SUR) (評価資料)	SUR data (EMR100010-001、 EMR100070-003)	EMR100070-001 : N=1650 EMR100070-003 : N=88	EMR100070-001 : 用量漸増パート : アベルマブ 1、3、10 及び 20 mg/kg を 2 週間隔で静脈内投与	SUR : 20■年■月■日
			拡大パート : アベルマブ 10 mg/kg を 2 週間隔で静脈内 投与	
			EMR100070-003 : アベルマブ 10 mg/kg を 2 週間隔で静脈内 投与	

Source: Refer to Module 5.2 Table 1

Note: SAE data for all other ongoing studies are reported from study initiation through the ■■■■■ database cut-off date of ■■■■■, 20■■
■■■■■ (safety database), CSR=clinical study report, mMCC=metastatic Merkel cell carcinoma, MTD=maximum tolerated
dose, N=number of subjects, SAE=serious adverse event, and SCS=Summary of Clinical Safety

SCS は、全体的に EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の関連するデータに基づき記載されている。1 項では、解析計画を含む安全性データの概要、個々の試験の概要を記載した。2～4 項では、EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の試験別の有害事象（死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象を含む）、臨床検査、免疫原性、バイタルサイン及び心電図の解析結果を記載した。5 項では、特別な患者集団（薬物相互作用、妊娠、過量投与、離脱症状、自動車運転及び機械操作に対する影響を含む）の安全性データを試験別に記載した。7 及び 8 項では、(safety database) 安全性データベースから、アベルマブの実施中の臨床試験及び転移性メルケル細胞癌（metastatic Merkel cell carcinoma; mMCC）の未承認薬の使用（Single Patient Use）による追加の安全性データを記載した。各項の内容の詳細を以下に示す。

1 項では、アベルマブの背景情報、臨床開発計画、EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の総括報告書（clinical study report; CSR）の概要並びに安全性データの解析方法及び 3 試験の心電図の統合解析の方法を記載した。また、アベルマブの曝露状況、用量調節状況、被験者背景（人口統計学的特性及びベースライン時の特性、病歴、前治療薬及び併用薬、被験者の内訳）及び治療の遵守状況も記載した。

2 項では、主に試験治療下で発現した有害事象（treatment-emergent adverse event; TEAE）の解析結果〔全体、National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI-CTCAE）による重症度別、治験担当医師の判断による治験薬との因果関係別及び用量別〕を記載し、死亡、重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE 及び投与中断に至った TEAE の解析を記載した。データは試験別（EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験）に記載した。TEAE と判断するための試験治療下の定義は、治験薬投与開始日（1 日目）から最終投与の 30 日後と次の抗癌剤治療の開始日の前日のいずれか早い方までとした。有害事象及びその他の理由による死亡は 3 種類の方法で解析した：(1) 治験薬投与開始後の死亡 (2) 治験薬最終投与後 30 日以内の死亡 (3) 治験薬投与開始後 60 日以内の死亡。

治験薬との因果関係は、以下の基準を用いて治験担当医師が判定した。

関連なし： 治験薬との因果関係を合理的に否定できる。当該事象が医学的（薬理学的／臨床的）に治験薬に起因するとは考えられない。関連なしと判定できる合理的な理由が他にあり。

関連あり： 治験薬との因果関係を否定できない。当該事象が医学的（薬理学的／臨床的）に治験薬に起因すると考えられる。

特に注目すべき有害事象（adverse event of special interest; AESI）には、irAE 及び注入に伴う反応（infusion-related reaction; IRR）が含まれる（詳細は 2.1.8 項）。SCS の解析では、AESI の包括的な評価が含まれた。irAE は、投与終了時の来院（治験薬最終投与の 28 日後）から安全性の後観察来院（投与終了時の来院の 90 日後）まで調査を継続した。詳細な要約は試験治療下の発現率を中心に記載した。さらに、試験治療下の期間後最長 90 日の安全性の後観察期間に発現した irAE の概要及び治験薬投与開始から治験薬最終投与の 90 日後までに発現した irAE の概要も記載した。AESI の初回発現時期（90 日の安全性の後観察期間を含む）及び回復時期も記載した。

irAE 及び IRR には、治験実施計画書に基づく「オリジナル」の解析と規制当局との相談に基づき定義を拡大した「更新した」解析の 2 種類の解析方法が存在した。SCS では、更新した解析の結果のみを提示する。EMR100070-003 試験の CSR では、両方の解析結果が含まれている。EMR100070-001 試験の CSR では、用量漸増パートはオリジナルの解析結果のみ、拡大パートは両方の解析結果が含まれている。EMR100070-002 試験の CSR では、オリジナルの解析結果のみが含まれている。

irAE

オリジナルの解析： 事前に規定した ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities; MedDRA）の基本語（preferred term; PT）の一覧を用いて解析した。一覧の各版は治験依頼者が管理し、データベース固定前に解析用の最終版を作成した。

更新した解析： irAE を完全にかつ一貫して解析するため、以下の 2 段階の解析方法を用いた：(1) irAE の各カテゴリーに該当する MedDRA version 18.1 の PT の一覧を作成した。(2) 一覧により特定された有害事象を事前に規定した免疫関連の副作用の定義を用いて医学的に評価した。事前に規定した MedDRA PT の一覧を含む irAE の詳細は 2.1.8.1.1 項。

IRR

オリジナルの解析： (1) PT の注入に伴う反応、薬物過敏症、過敏症、1 型過敏症又はアナフィラキシー反応に該当し、(2) 発現日がアベルマブ投与の同日又は翌日の有害事象を IRR と定義した。

更新した解析： 規制当局との相談に基づき、IRR の基準に 9 症状（アベルマブの静脈内投与日に発現し、2 日以内に回復したもの）を追加した。アベルマブ投与と関連する発現時期及び回復時期が以下の基準に該当する有害事象を IRR と定義した：(1) 「診断に関する IRR」：PT の注入に伴う反応、薬物過敏症、アナフィラキシー反応、過敏症又は 1 型過敏症に該当し、発現日がアベルマブ投与の同日（静脈内投与中又は後）又は翌日の事象（回復時期は問わない）、(2) 「症状に関する IRR」：発現率が高くアベルマブの静脈内投与と関連性を否定できない徴候及び症状の MedDRA PT（発熱、悪寒、潮紅、低血圧、呼吸困難、喘鳴、背部痛、腹痛及び蕁麻疹）に該当し、発現日がアベルマブ投与の同日（静脈内投与中又は後）で、発現から 2 日以内に回復した事象。

3 項では、血液学的検査、生化学検査及びホルモン検査の試験別の要約（ベースラインからの変化及び臨床的に意味のある異常を含む）を記載した。免疫原性の試験別の要約（抗薬物抗体及び免疫原性の有無別の有害事象）も記載した。

4 項では、バイタルサイン（ベースラインからの変化及び臨床的に意味のある異常を含む）、身体的所見及び心電図の試験別の要約を記載した。

5 項では、内因性要因〔年齢、性別、人種、body mass index (BMI)、癌腫、ベースライン時の Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS)、肝機能障害及び腎機能障害〕及び外因性要因（地域及び製剤の製造工程）によるサブグループ解析の結果を記載した。食事の影響、薬物相互作用、妊娠及び授乳時の使用、過量投与、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象並びに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も簡潔に記載した（詳細は Module 2.7.2.3.4.2 参照）。

アベルマブが市販されている国はないため、市販後データは存在しない。

7 項では、安全性データベースから、統合解析のデータカットオフ時点（20 年 月 日）時点の統合解析に含まれる臨床試験に参加中のすべての被験者の安全性データ（重篤な有害事象、死亡に至った重篤な有害事象及び治験薬と関連性を否定できない重篤な有害事象）を記載した。また、20 年 月 日をデータカットオフ時点として実施中のすべての臨床試験の安全性データ（重篤な有害事象、死亡に至った重篤な有害事象及び治験薬と関連性を否定できない重篤な有害事象）も記載した。

8 項では、アベルマブの未承認薬の使用（Single Patient Use）が許可された mMCC 患者 4 名の限定的な情報を記載した。

9 項では、EMR100070-003 試験（Part B）中間解析報告書（データカットオフ時点：20 年 月 日）と 90 日安全性最新報告書（データカットオフ時点：20 年 月 日）の情報を記載した。

10 項では、全体的な安全性の所見を考察し、安全性の全般的結論を提示した。

1.1.2 アベルマブの臨床試験の概要

様々な固形癌患者を対象としたアベルマブの臨床開発計画に含まれるすべての臨床試験の概要は Module 5.2 の表に示した。アベルマブの臨床開発計画には、様々な固形癌に対する多様な開発計画が含まれる。

アベルマブの mMCC への適応を支持するための安全性解析対象集団には、実施中の臨床試験のうち EMR100070-003 試験（Part A のみ、N=88、Part B では本申請のデータカットオフ時点で被験者の登録なし）、EMR100070-001 試験（N=1452）及び EMR100070-002 試験（N=40）のアベルマブ 10 mg/kg を投与された被験者を含めた。

EMR100070-001 試験（N=38）及び EMR100070-002 試験（N=11）の 10 mg/kg 以外の用量を投与された被験者の安全性データは 1.1.3 項に記載した（詳細は各試験の CSR 参照）。EMR100070-001 試験（N=53）及び EMR100070-002 試験（N=17）の用量漸増パートのデータを統合し、用量別（3、10 及び 20 mg/kg）の有害事象を解析した（2.1.9 項）。心電図の解析のため、各試験のデータを統合し、用量別に解析した（4.3 項）。データベースには、EMR100070-001 試験の用量漸増パート及び拡大パート、EMR100070-002 試験の用量漸増パート及び拡大パート並びに EMR100070-003 試験（Part A のみ）のすべてのデータを含めた。

その他のすべての実施中の試験では、20 年 月 日をデータカットオフ時点として 安全性データベースからすべての重篤な有害事象を要約した（7 項）。

また、20 年 月 日のデータカットオフ時点で mMCC 患者 4 名がアベルマブの未承認薬の使用（Single Patient Use）を許可された（8 項）。

現在実施中の EMR100070-003 試験（Part B）については、中間解析結果（データカットオフ時点：20 年 月 日）を報告した。20 年 月 日の中間解析のデータカットオフ時点で、合計

29 人の被験者がアベルマブを 1 回以上投与されていた。さらに、米国承認申請後に提出された 90 日安全性最新情報（データカットオフ時点：20■■年■■月■■日）についても報告した。（9 項）。

1.1.3 アベルマブの臨床試験の記述

本項では EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の概要を記載した。詳細は各試験の CSR（EMR100070-001 試験 CSR、EMR100070-002 試験 CSR 及び EMR100070-003 試験 CSR）参照。

1.1.3.1 EMR100070-003 試験

治験の標題：MCC 患者を対象にアベルマブ（MSB0010718C）の有効性及び安全性を検討する第 II 相、単群、非盲検、多施設共同試験

試験デザイン：EMR100070-003 試験は mMCC 患者を対象にアベルマブの有効性及び安全性を検討する多施設共同、国際共同、単群、非盲検、第 II 相試験として実施中であり、2 つのパートで構成されている。Part A では、mMCC に対する 1 レジメン以上の化学療法歴があり、直近の化学療法実施後に疾患が進行した患者を対象とした。実施中の Part B では、転移疾患に対する全身療法が未治療の患者を対象とした。SCS のデータカットオフ時点（20■■年■■月■■日）で Part B に登録された被験者はいなかった。

本試験はオーストラリア、フランス、ドイツ、イタリア、日本、スペイン、スイス及び米国で実施中である。

治療法：アベルマブの用量は 10 mg/kg とした。アベルマブの投与量は各投与日の被験者の体重に基づき算出した。アベルマブは 2 週間隔で、1 時間かけて静脈内投与した。

治療は、臨床的に重大な悪化、許容できない毒性、同意撤回又は治験実施計画書に規定したその他の中止基準が発生する時点まで継続することとした。画像診断による疾患進行後も治験担当医師が治療継続のベネフィットがあると判断した場合、治療を継続可能とした。Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Version 1.1 による確定完全奏効 (complete response; CR) が報告された被験者は、治験担当医師の判断で CR 確定後少なくとも 6 カ月間、最長で 12 カ月間の治療を受けることができた。

被験者背景：年齢の中央値は 72.5 歳（範囲：33～88 歳）であり、大部分の被験者が 65 歳以上であった（表 2.7.4-2）。大部分の被験者が白人及び男性であった。

表 2.7.4- 2 主な人口統計学的特性及びベースライン時の特性（ITT 集団、EMR100070-003 試験）

Characteristic	Avelumab (N=88)
Age (years)	
Median	72.5
Minimum, maximum	33; 88
Age category (years), n (%)	
<65	22 (25.0)
≥65	66 (75.0)
Gender, n (%)	
Male	65 (73.9)
Female	23 (26.1)
Race, n (%)	
White	81 (92.0)
Asian	3 (3.4)
Not collected at the site	3 (3.4)
Unknown	1 (1.1)
ECOG PS, n (%)	
0	49 (55.7)
1	39 (44.3)

Source: Refer to Study EMR100070-003 Clinical Study Report Table 10

ECOG PS=Eastern Cooperative Oncology Group performance status and N/n=number of subjects

被験者の内訳：被験者の内訳を表 2.7.4- 3 に示す。

表 2.7.4- 3 被験者の内訳及び主な試験中止理由（ITT 集団、EMR100070-003 試験）

Disposition	Avelumab n (%)
Number of subjects who received at least 1 dose of study treatment	88 (100.0)
Treatment ongoing	26 (29.5)
Off treatment	62 (70.5)
Reason for discontinuation of treatment	62 (70.5)
Adverse event	2 (2.3)
Lost to follow-up	1 (1.1)
Protocol non-compliance	1 (1.1)
Death	7 (8.0)
Disease progression	44 (50.0)
Withdrew consent	4 (4.5)
Other	3 (3.4)
Subjects who discontinued treatment but are still in follow-up	15 (17.0)
Subjects discontinued from the study after receiving at least 1 dose of study treatment	47 (53.4)
Lost to follow-up	1 (1.1)
Death	39 (44.3)
Withdrew consent	7 (8.0)

Source: Refer to Study EMR100070-003 Clinical Study Report Table 8
n=number of subjects

安全性の結果：TEAE の概要を表 2.7.4- 4 に示す。本試験の被験者集団は高齢であったが、アベルマブを投与した際の忍容性は全体的に良好であった。

治験薬と関連性を否定できないグレード 3 以上の TEAE、治験薬と関連性を否定できない重篤な TEAE 及び治験薬と関連性を否定できない治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は比較的低く、治験薬と関連性を否定できない死亡に至った TEAE は認められなかった。

irAE の発現率も比較的低く、グレード 3 以上の irAE（トランスアミナーゼ上昇）は 1 名のみに認められた（EMR100070-003 試験 CSR 表 43 参照）。IRR の発現率は 21.6%であったが、グレード 3 以上の事象は認められなかった（EMR100070-003 試験 CSR 表 45 参照）。

表 2.7.4- 4 TEAE の概要（安全性解析対象集団、EMR100070-003 試験）

Number of Subjects with Any Event:	Avelumab (N=88) n (%)
TEAE ^a	86 (97.7)
Related TEAE ^b	62 (70.5)
Serious TEAE	36 (40.9)
Related serious TEAE	5 (5.7)
TEAE, Grade ≥ 3	54 (61.4)
Related TEAE, Grade ≥ 3	4 (4.5)
TEAE leading to death	8 (9.1)
Related TEAE leading to death	0
TEAE leading to permanent treatment discontinuation	2 (2.3)
Related TEAE leading to treatment discontinuation	1 (1.1)
Treatment-emergent irAE ^c	14 (15.9)
Treatment-emergent IRR ^c	19 (21.6)

Source: Refer to Study EMR100070-003 Clinical Study Report Table 35

^a TEAEs are defined as events that started during the time from the first dose of study drug to the last dose date+30 days or earliest date of subsequent anticancer drug therapy-1 day, whichever occurred first.

^b Related TEAEs are defined as events with a relationship of missing, unknown, or yes.

^c All irAEs and IRRs according to the updated case definition.

Note: One additional related AE led to discontinuation but fell outside of the window qualifying it as a treatment emergent event; however it was a sequelae (Grade 1 increase in creatinine) of a related TEAE (Grade 2 tubulointerstitial nephritis).

AE=adverse event, irAE=immune-related adverse event, IRR=infusion-related reaction, N/n=number of subjects, and TEAE=treatment-emergent adverse event

1.1.3.2 EMR100070-001 試験

治験の標題：転移性又は局所進行性の固形癌患者を対象にアベルマブ（MSB0010718C）の安全性、忍容性、薬物動態、生物学的活性及び臨床活性を検討する第 I 相、非盲検、用量漸増試験（特定の固形癌を対象とした拡大パートを含む）

試験デザイン：EMR100070-001 試験は第 I 相、非盲検、用量漸増試験と、それに続く複数の固形癌を対象とした並行する拡大パートを設定した。本試験はベルギー、チェコ共和国、フランス、ドイツ、ハンガリー、ポーランド、韓国、台湾、中国、英国及び米国で実施中である。

治療法及び治療期間：アベルマブの投与は、疾患進行の確定、許容できない毒性又は試験若しくは治験薬投与の中止基準が発生する時点まで継続可能とした。CR が確定した被験者は、治験担当医師の判断で、CR 確定後から最長 24 ヶ月間、治療を継続可能とした。治験担当医師が、24 ヶ月間を超える治療で被験者がベネフィットを得られる可能性があると考えた場合、治験依頼者と協議した

上で治療が許可された。アベルマブの投与時に CR が認められた被験者で、治療を終了した後に疾患進行がみられ、その疾患進行が本治験の終了前である場合は、治験担当医師の判断と医学専門家の合意の上で、同一用量で治療を 1 回再開することができた。治療を再開できる被験者は、毒性によりアベルマブによる治療を中止していない者とした。

用量漸増パート

試験デザインの追加情報：用量漸増パートでは、標準的な 3+3 デザインを用いて、アベルマブを開始用量 1 mg/kg、最高用量 10 mg/kg で 2 週間隔で投与した。10 mg/kg を投与した 6 名が用量制限毒性（dose limiting toxicity; DLT）評価期間を完了し、10 mg/kg の安全性が確立された場合、15 mg/kg（DLT が 1 名に発現）又は 20 mg/kg（DLT の発現なし）のコホートを登録することとした。15 又は 20 mg/kg のコホートでは、他のコホートと同様の方法でアベルマブの安全性、薬物動態、受容体占有率及び薬力学的作用を評価することとした。DLT は、用量漸増パートの最初の 21 日間に発現した NCI-CTCAE（v4.0）グレード 3 以上の有害事象で、安全性モニタリング委員会により治験薬との関連性が否定されなかった事象と定義した。データカットオフ時点（20■年■月■日）で用量漸増パートは完了していた。53 名が登録され、治験薬の投与を 1 回以上受けた。

治療法：アベルマブを 1、3、10 及び 20 mg/kg のコホートで投与した。

被験者背景：被験者全体の年齢の中央値は 58 歳（範囲：29～77 歳）であり、大部分の被験者が 65 歳未満であった（表 2.7.4- 5）。大部分の被験者が白人であり、約半数の被験者が男性であった。過半数の被験者は ECOG PS が 1 であった。

表 2.7.4- 5 主な人口統計学的特性及びベースライン時の特性（用量漸増パート、安全性解析対象集団、EMR100070-001 試験）

Characteristic	Dose Cohort				Overall (N=53)
	1 mg/kg (N=4)	3 mg/kg (N=13)	10 mg/kg (N=15)	20 mg/kg (N=21)	
Age ^a (years)					
Median	60.5	59.0	56.0	59.0	58.0
Minimum, maximum	54; 66	34; 75	39; 76	29; 77	29; 77
Age category (years), n (%)					
<65	3 (75.0)	9 (69.2)	10 (66.7)	18 (85.7)	40 (75.5)
≥65	1 (25.0)	4 (30.8)	5 (33.3)	3 (14.3)	13 (24.5)
Gender, n (%)					
Male	2 (50.0)	4 (30.8)	7 (46.7)	14 (66.7)	27 (50.9)
Female	2 (50.0)	9 (69.2)	8 (53.3)	7 (33.3)	26 (49.1)
Race, n (%)					
White	3 (75.0)	13 (100.0)	11 (73.3)	20 (95.2)	47 (88.7)
Black or African American	0	0	2 (13.3)	0	2 (3.8)
Asian	1 (25.0)	0	2 (13.3)	0	3 (5.7)
Other	0	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)
ECOG PS, n (%)					
0	1 (25.0)	4 (30.8)	8 (53.3)	9 (42.9)	22 (41.5)
1	3 (75.0)	9 (69.2)	7 (46.7)	12 (57.1)	31 (58.5)

Source: Refer to Study EMR100070-001 Clinical Study Report Table 13

^a Age (years)=(Date of Informed Consent–Date of Birth+1)/365.25.

ECOG PS=Eastern Cooperative Oncology Group performance status, N/n=number of subjects

被験者の内訳：用量漸増パートの被験者の内訳を表 2.7.4- 6 に示す。

表 2.7.4- 6 被験者の内訳及び主な試験中止理由（用量漸増パート、安全性解析対象集団、EMR100070-001 試験）

	Dose Cohort				Overall (N=53) n (%)
	1 mg/kg (N=4) n (%)	3 mg/kg (N=13) n (%)	10 mg/kg (N=15) n (%)	20 mg/kg (N=21) n (%)	
Safety analysis set subjects					
Off treatment	4 (100.0)	13 (100.0)	15 (100.0)	21 (100.0)	53 (100.0)
Still in follow-up	0	1 (7.7)	8 (53.3)	9 (42.9)	18 (34.0)
Off study	4 (100.0)	12 (92.3)	7 (46.7)	12 (57.1)	35 (66.0)
Reason off treatment					
Adverse event	1 (25.0)	1 (7.7)	4 (26.7)	7 (33.3)	13 (24.5)
Death	1 (25.0)	0	0	0	1 (1.9)
Disease progression	2 (50.0)	11 (84.6)	10 (66.7)	13 (61.9)	36 (67.9)
Withdrew consent	0	1 (7.7)	1 (6.7)	0	2 (3.8)
Other	0	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)
Reason off study					
Lost to follow-up	0	1 (7.7)	0	1 (4.8)	2 (3.8)
Death	4 (100.0)	10 (76.9)	7 (46.7)	10 (47.6)	31 (58.5)
Withdrew consent	0	1 (7.7)	0	0	1 (1.9)
Other	0	0	0	1 (4.8)	1 (1.9)

Source: Refer to Study EMR100070-001 Clinical Study Report Table 8
N/n=number of subjects

安全性の結果：用量漸増パートの TEAE の概要を表 2.7.4- 7 に示す。

10 mg/kg までの用量で DLT が認められなかったことから、アベルマブ 10 mg/kg の安全性及び忍容性は良好と考えられ、本用量が拡大パートでの検討用量として選択された。本試験では最大耐用量には到達しなかった。

最高用量(20 mg/kg)では、1 名に 2 件の DLT[グレード 3 の血中クレアチンホスホキナーゼ (creatinine phosphokinase; CPK) 増加及びグレード 3 の自己免疫障害]が認められた。被験者 100070-001-101-0026 は原疾患として胸腺腫を有し、治験薬投与開始の 18 日後にクレアチンキナーゼ増加、筋炎及び心筋炎を伴う治験薬と関連性を否定できないグレード 3 の免疫関連の障害を発現し、治験薬投与が中止された。2 週間以内にクレアチンキナーゼは基準値に回復した。事象発現から 23 日後に本事象（自己免疫障害）は回復したが、後遺症（右脚ブロック）が認められた。本被験者の叙述を 2.1.9 項に記載した。

治験薬と関連性を否定できない治験薬の投与中止に至った TEAE 及び治験薬と関連性を否定できない重篤な TEAE の発現率は全体的に低く、治験薬と関連性を否定できない死亡に至った TEAE は

認められなかった。死亡に至った TEAE は 9 名に認められたが、いずれも irAE ではなく、疾患進行と関連ありと判断された。

表 2.7.4- 7 TEAE の概要（用量漸増パート、安全性解析対象集団、EMR100070-001 試験）

	Dose Cohort				Overall N=53 n (%)
	1 mg/kg N=4 n (%)	3 mg/kg N=13 n (%)	10 mg/kg N=15 n (%)	20 mg/kg N=21 n (%)	
Any TEAE ^a	4 (100.0)	13 (100.0)	15 (100.0)	21 (100.0)	53 (100.0)
TEAE, Grade ≥ 3	4 (100.0)	8 (61.5)	10 (66.7)	13 (61.9)	35 (66.0)
Related TEAE ^b	3 (75.0)	9 (69.2)	14 (93.3)	17 (81.0)	43 (81.1)
Related TEAE, Grade ≥ 3	1 (25.0)	0	5 (33.3)	3 (14.3)	9 (17.0)
TEAE leading to permanent treatment discontinuation	1 (25.0)	1 (7.7)	4 (26.7)	6 (28.6)	12 (22.6)
Related TEAE leading to treatment discontinuation	1 (25.0)	0	1 (6.7)	4 (19.0)	6 (11.3)
Serious TEAE	2 (50.0)	6 (46.2)	6 (40.0)	8 (38.1)	22 (41.5)
Related serious TEAE	0	0	3 (20.0)	3 (14.3)	6 (11.3)
TEAE leading to death	2 (50.0)	4 (30.8)	2 (13.3)	1 (4.8)	9 (17.0)
Related TEAE leading to death	0	0	0	0	0
Treatment-emergent irAE ^c	0	1 (7.7)	3 (20.0)	3 (14.3)	7 (13.2)
Treatment-emergent IRR ^c	3 (75.0)	2 (15.4)	5 (33.3)	5 (23.8)	15 (28.3)

Source: See 表 2.7.4- 72 below; Refer to Study EMR100070-001 Clinical Study Report Table 26

^a TEAEs are those events with onset dates occurring during the on-treatment period for the first time, or if the worsening of an event is during the on-treatment period. The on-treatment period was defined as the time from the first dose of study treatment to the last dose date+30 days, or the earliest date of subsequent anticancer drug therapy-1 day, whichever occurred first, unless otherwise stated.

^b Relationship with study treatment was based on Investigator's assessment.

^c All irAEs and IRRs according to the updated case definition. In the CSR, irAEs and IRRs are presented using the original case definition.

CSR=clinical study report, irAE=immune-related adverse event, IRR=infusion-related reaction, N/A=not available for the updated case definition, N/n=number of subjects, and TEAE=treatment-emergent adverse event

拡大パート

試験デザインの追加情報:本試験の拡大パートには以下の固形癌患者を対象とした 16 コホートが含まれる: NSCLC、胃癌及び食道胃接合部癌、転移性乳癌、結腸直腸癌、去勢抵抗性前立腺癌、黒色腫、卵巣癌、頭頸部扁平上皮癌、副腎皮質癌、中皮腫、腎細胞癌並びに尿路上皮癌。拡大パートでの被験者登録は実施中である。

本試験の拡大パートでは 16 コホートに 1437 名が登録され、治験薬の投与を 1 回以上受けた。

治療法: アベルマブの用量は 10 mg/kg とした。アベルマブは 2 週間隔で、1 時間かけて静脈内投与した。

被験者背景：年齢の中央値は 63 歳（範囲：20～91 歳）であり、過半数の被験者が 65 歳未満であった（表 2.7.4-8）。過半数の被験者が女性及び白人で、ECOG PS が 1 であった。

表 2.7.4-8 主な人口統計学的特性及びベースライン時の特性（拡大パート、安全性解析対象集団、EMR100070-001 試験）

Characteristic	Avelumab (N=1437)
Age ^a (years)	
Median	63.0
Minimum, maximum	20; 91
Age category (years), n (%)	
<65	798 (55.5)
≥65	639 (44.5)
Gender, n (%)	
Male	684 (47.6)
Female	753 (52.4)
Race, n (%)	
White	1180 (82.1)
Asian	110 (7.7)
Black or African American	79 (5.5)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	4 (0.3)
American Indian or Alaska Native	5 (0.3)
Other	59 (4.1)
ECOG PS, n (%)	
0	528 (36.7)
1	904 (62.9)
2	4 (0.3)
3	1 (0.1)

Source: Refer to Study EMR100070-001 Clinical Study Report Table 18

^a Age (years)=(Date of Informed Consent–Date of Birth+1)/365.25.

ECOG PS=Eastern Cooperative Oncology Group performance status, N/n=number of subjects

被験者の内訳：拡大パートの被験者の内訳を表 2.7.4-9 に示す。

表 2.7.4- 9 被験者の内訳及び主な試験中止理由（拡大パート、安全性解析対象集団、EMR100070-001 試験）

	Avelumab (N=1437) n (%)
Safety analysis set subjects	
Still on treatment	406 (28.3)
Off treatment	1031 (71.7)
Still in follow-up ^a	388 (27.0)
Off study ^a	643 (44.7)
Treatment reinitiated	1 (0.1)
Reason off treatment ^b	1031 (71.7)
Adverse event	142 (9.9)
Lost to follow-up	5 (0.3)
Protocol non-compliance	9 (0.6)
Death	62 (4.3)
Disease progression	714 (49.7)
Withdrew consent	55 (3.8)
Other	44 (3.1)
Reason off study	643 (44.7)
Study reached predefined end ^c	1 (0.1)
Lost to follow-up	27 (1.9)
Death	526 (36.6)
Withdrew consent	78 (5.4)
Other	11 (0.8)

Source: Refer to Study EMR100070-001 Clinical Study Report Table 9

^a The still in follow-up and off study summarizations included the status of re-treated subjects that had discontinued re-treatment.

^b Off treatment was summarized based on the data from the first treatment period.

^c Subject 100070-154-0007 was listed as meeting predefined study end on 20 . It was subsequently determined that the subject had died; the database has been corrected.

N/n=number of subjects

安全性の結果：拡大パートの TEAE の概要を表 2.7.4- 10 に示す。転移性又は局所進行性の固形癌患者にアベルマブ 10 mg/kg を投与した際の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは管理可能であった。

グレード 3 以上の TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は比較的低かった。irAE の発現率も比較的低く、ほとんどの事象はグレード 1 又は 2 であり、グレード 3 以上の irAE の発現率は 1.5%であった（EMR100070-001 試験 CSR 表 64 参照）。IRR の発現率は 24.1%であったが、グ

レード3（0.8%）又はグレード4（0.2%）の事象の発現率は低かった（EMR100070-001 試験 CSR 表 15.3.1.14.1W 参照）。

治験薬と関連性を否定できない死亡に至った TEAE が認められた 6 名の叙述を 2.1.5 項に記載した。

表 2.7.4- 10 TEAE の概要（拡大パート、安全性解析対象集団、EMR100070-001 試験）

TEAE Category	Avelumab (N=1437) n (%)
Any TEAE ^a	1344 (93.5)
TEAE, Grade ≥ 3	713 (49.6)
Related TEAE ^b	928 (64.6)
Related TEAE, Grade ≥ 3	141 (9.8)
TEAE leading to permanent treatment discontinuation	189 (13.2)
Related TEAE leading to treatment discontinuation	89 (6.2)
Serious TEAE	572 (39.8)
Related serious TEAE	82 (5.7)
TEAE leading to death	161 (11.2)
Related TEAE leading to death	6 (0.4)
Treatment-emergent irAE ^c	162 (11.3)
Treatment-emergent IRR ^c	347 (24.1)

Source: Refer to Study EMR100070-001 Clinical Study Report Table 51

^a TEAEs are those events with onset dates occurring during the on-treatment period for the first time, or if the worsening of an event is during the on-treatment period. The on-treatment period was defined as the time from the first dose of study treatment to the last dose date+30 days, or the earliest date of subsequent anticancer drug therapy-1 day, whichever occurred first, unless otherwise stated.

^b Relationship with study treatment was based on Investigator's assessment.

^c All irAEs and IRRs according to the updated case definition.

irAE=immune-related adverse event, IRR=infusion-related reaction, N/n=number of subjects, and TEAE=treatment-emergent adverse event

1.1.3.3 EMR100070-002 試験

治験の標題：日本人の転移性又は局所進行性の固形癌患者を対象にアベルマブ（MSB0010718C）の忍容性、安全性、薬物動態、生物学的活性及び臨床活性を検討する第 I 相試験（胃癌を対象とした拡大パートを含む）

試験デザイン：EMR100070-002 試験は、日本の 12 施設の日本人の固形癌（胃癌を含む）患者を対象にアベルマブの安全性及び忍容性を評価する 2 つのパートで構成された第 I 相試験として実施中であり、本試験の用量漸増パートでは、単独療法の最大耐用量を決定するためにアベルマブ投与開始後 3 週間の DLT の発現状況を検討した。DLT は、用量漸増パートのアベルマブ初回投与後の最初

の 21 日間に発現した NCI-CTCAE (v4.0) グレード 3 以上の有害事象で、安全性モニタリング委員会により治験薬との関連性が否定されなかった事象と定義した。

治療法及び治療期間：アベルマブは 2 週間隔で、1 時間かけて静脈内投与した。アベルマブの投与は、疾患進行の確定、許容できない毒性又は試験若しくは治験薬投与の中止基準が発生する時点まで継続することとした。

用量漸増パート

試験デザインの追加情報：本試験では、標準的な 3+3 デザインを用いて、DLT の発現状況に応じて各用量に 3～6 名の日本人患者を登録した。アベルマブ 10 mg/kg の忍容性が確認された場合、アベルマブの安全性及び有効性を検討する拡大パートを実施することとした。

データカットオフ時点 (20■年 ■月 ■日) で用量漸増パートは完了していた。用量漸増パートには 17 名が登録された。

治療法：アベルマブを 3、10 及び 20 mg/kg のコホートで投与した。

被験者背景：被験者全体の年齢の中央値は 62 歳 (範囲：30～74 歳) であり、過半数の被験者が 65 歳未満であった (表 2.7.4-11)。過半数の被験者が男性であり、すべての被験者がアジア人で、日本の施設で治験薬を投与された。大部分の被験者はベースライン時の ECOG PS が 0 であった。

表 2.7.4- 11 主な人口統計学的特性及びベースライン時の特性（用量漸増パート、安全性解析対象集団、EMR100070-002 試験）

Characteristic	Dose Cohort			
	3 mg/kg (N=5)	10 mg/kg (N=6)	20 mg/kg (N=6)	Overall (N=17)
Age ^a (years)				
Median	46.0	62.0	67.0	62.0
Minimum; maximum	32; 69	30; 67	56; 74	30; 74
Age category (years), n (%)				
<65	3 (60.0)	5 (83.3)	2 (33.3)	10 (58.8)
≥65	2 (40.0)	1 (16.7)	4 (66.7)	7 (41.2)
Gender, n (%)				
Male	3 (60.0)	4 (66.7)	3 (50.0)	10 (58.8)
Female	2 (40.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	7 (41.2)
Race, n (%)				
Asian	5 (100.0)	6 (100.0)	6 (100.0)	17 (100.0)
ECOG PS, n (%)				
0	5 (100.0)	4 (66.7)	5 (83.3)	14 (82.4)
1	0	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (17.6)

Source: Refer to Study EMR100070-002 Clinical Study Report Table 13

^a Age (years)=(Date of Informed Consent–Date of Birth+1)/365.25.

ECOG PS=Eastern Cooperative Oncology Group performance status, N/n=number of subjects

被験者の内訳：用量漸増パートの被験者の内訳を表 2.7.4- 12 に示す。

表 2.7.4- 12 被験者の内訳及び主な試験中止理由（用量漸増パート、安全性解析対象集団、EMR100070-002 試験）

Disposition	Dose Cohort			
	3 mg/kg (N=5) n (%)	10 mg/kg (N=6) n (%)	20 mg/kg (N=6) n (%)	Overall (N=17) n (%)
Safety Analysis Set subjects				
Still on study treatment	1 (20.0)	3 (50.0)	1 (16.7)	5 (29.4)
Discontinued from study treatment	4 (80.0)	3 (50.0)	5 (83.3)	12 (70.6)
Still in follow-up	1 (20.0)	0	0	1 (5.9)
Discontinued from study	3 (60.0)	3 (50.0)	5 (83.3)	11 (64.7)
Reason for study treatment discontinuation	4 (80.0)	3 (50.0)	5 (83.3)	12 (70.6)
Death	1 (20.0)	0	0	1 (5.9)
Disease progression	3 (60.0)	3 (50.0)	4 (66.7)	10 (58.8)
Other	0	0	1 (16.7)	1 (5.9)
Reasons for study discontinuation	3 (60.0)	3 (50.0)	5 (83.3)	11 (64.7)
Study reached predefined end ^a	0	0	1 (16.7)	1 (5.9)
Lost to follow-up	0	0	1 (16.7)	1 (5.9)
Death	3 (60.0)	3 (50.0)	3 (50.0)	9 (52.9)

Source: Refer to Study EMR100070-002 Clinical Study Report Table 10

The number of subjects in the Safety Analysis Set was used as denominator for the calculation of percentage.

^a The information for 1 subject (EMR00070-002-002-0008) has been corrected in the electronic case report form and is now 'still in follow-up.'

N/n=number of subjects

安全性の結果：グレード 3 以上の TEAE は 3 名（17.6%）に認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された（表 2.7.4- 13）。重篤な TEAE は 2 名（11.8%）に認められたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。死亡に至った TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

irAE は 2 名（11.8%）、IRR は 5 名（29.4%）に認められた。

表 2.7.4- 13 TEAE の概要（用量漸増パート、安全性解析対象集団、EMR100070-002 試験）

TEAE Category	Dose Cohort			
	3 mg/kg (N=5) n (%)	10 mg/kg (N=6) n (%)	20 mg/kg (N=6) n (%)	Overall (N=17) n (%)
Subjects With at Least One:				
TEAE	5 (100.0)	6 (100.0)	5 (83.3)	16 (94.1)
TEAE, Grade ≥3	0	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (17.6)
Related TEAE	3 (60.0)	5 (83.3)	3 (50.0)	11 (64.7)
Related TEAE, Grade ≥3	0	0	0	0
TEAE leading to permanent treatment discontinuation	0	0	0	0
Related TEAE leading to permanent treatment discontinuation	0	0	0	0
Serious TEAE	1 (20.0)	0	1 (16.7)	2 (11.8)
Related serious TEAE	0	0	0	0
TEAE leading to death	0	0	0	0
Related TEAE leading to death	0	0	0	0
Treatment-emergent irAE ^a	1 (20.0)	0	1 (16.7)	2 (11.8)
Treatment-emergent IRR ^a	1 (20.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	5 (29.4)

Source: See 表 2.7.4- 72 below; Refer to Study EMR100070-002 Clinical Study Report Table 27

NCI-CTCAE version 4.0.

^a All irAEs and IRRs according to the updated case definition. In the CSR, irAEs and IRRs are presented using the original case definition only.

Notes:

1. TEAEs are those events with onset dates occurring during the on-treatment period for the first time, or if the worsening of an event is during the on-treatment period.
2. On-treatment period was defined as the time from the first dose of study treatment to the last dose date+ 30 days, or earliest date of subsequent anticancer therapy – 1 day, whichever occurred first.
3. A subject may have had >1 event within a class.

CSR=clinical study report, irAE=immune-related adverse event, IRR=infusion-related reaction, N/A=not available for the updated case definition, N/n=number of subjects, NCI-CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, and TEAE=treatment-emergent adverse event

拡大パート

試験デザインの追加情報：データカットオフ時点（20■年 ■月 ■日）で被験者登録は実施中である。本試験の拡大パートでは 34 名が登録された。

治療法：アベルマブの用量は 10 mg/kg とした。

被験者背景：年齢の中央値は 62.5 歳（範囲：37～77 歳）であり、過半数の被験者が 65 歳未満であった（表 2.7.4- 14）。過半数の被験者が男性で、ベースライン時の ECOG PS が 0 であった。

表 2.7.4- 14 主な人口統計学的特性及びベースライン時の特性（拡大パート、安全性解析対象集団、EMR100070-002 試験）

Characteristic	Avelumb (N=34)
Age ^a (years)	
Median	62.5
Minimum; maximum	37; 77
Age category (years), n (%)	
<65	20 (58.8)
≥65	14 (41.2)
Gender, n (%)	
Male	25 (73.5)
Female	9 (26.5)
Race, n (%)	
Asian	34 (100.0)
ECOG PS, n (%)	
0	21 (61.8)
1	13 (38.2)

Source: Refer to Study EMR100070-002 Clinical Study Report Table 17

^a Age (years)=(Date of Informed Consent–Date of Birth+1)/365.25.

ECOG PS=Eastern Cooperative Oncology Group performance status, N/n=number of subjects

被験者の内訳：拡大パートの被験者の内訳を表 2.7.4- 15 に示す。

表 2.7.4- 15 被験者の内訳及び主な試験中止理由（拡大パート、安全性解析対象集団、EMR100070-002 試験）

Disposition	Avelumab (N=34) n (%)
Safety Analysis Set subjects	34 (100.0)
Still on study treatment	10 (29.4)
Discontinued from study treatment	24 (70.6)
Still in follow-up	9 (26.5)
Discontinued from study	15 (44.1)
Reason for discontinuation	24 (70.6)
Adverse event	3 (8.8)
Death	1 (2.9)
Disease progression	20 (58.8)
Reasons of study discontinuation	15 (44.1)
Study reached predefined end ^a	2 (5.9)
Death	13 (38.2)

Source: Refer to Study EMR100070-002 Clinical Study Report Table 11

^a Subject 100070-002-002-0011 was still in follow-up and Subject 100070-002-0090001 died after the 20 November 2015 cut-off, and so was in follow-up too.

Note: The number of subjects in the Safety Analysis Set was used as denominator for the calculation of percentage.

N/n=number of subjects

安全性の結果：グレード 3 以上の TEAE は半数の被験者に認められたが、治験薬と関連性を否定できないグレード 3 以上の TEAE は 3 名（8.8%）のみに認められた（表 2.7.4- 16）。

死亡に至った TEAE は 2 名（5.9%）に認められ、このうち 1 名（被験者 100070-002-008-0003）が治験薬と関連ありと判断された。本被験者は 66 歳の男性であり、2 日目に四肢浮腫、クレアチニン増加及び脱水を発現した。9 日目に被験者は急性腎不全と診断された。11 日目に臨床経過及び臨床検査データから腫瘍崩壊症候群と診断され、治験薬投与が中止された。12 日目に被験者はグレード 5 の急性腎不全及びグレード 5 の腫瘍崩壊症候群のため死亡した。治験担当医師は急性腎不全及び腫瘍崩壊症候群はいずれも治験薬と関連ありと判断した（詳細な情報は EMR100070-002 試験 CSR 15.3.4 項参照）。なお、データカットオフ後の剖検報告書に基づき、急性腎不全及び腫瘍崩壊症候群の事象名は多臓器不全に変更された。

irAE は 4 名（11.8%）に認められたが、いずれもグレード 1 又は 2 であり、治験薬と関連ありと判断された（EMR100070-002 試験 CSR 表 15.3.1.19w、表 15.3.1.20w 参照）。IRR は 5 名（14.7%）に認められたが、いずれもグレード 1 又は 2 であった（EMR100070-002 試験 CSR 表 50 参照）。

表 2.7.4- 16 TEAE の概要（拡大パート、安全性解析対象集団、EMR100070-002 試験）

Characteristic	Avelumab (N=34) n (%)
Subjects With at Least 1:	
TEAE	32 (94.1)
TEAE, Grade ≥ 3	17 (50.0)
Related TEAE	27 (79.4)
Related TEAE, Grade ≥ 3	3 (8.8)
TEAE leading to permanent treatment discontinuation	6 (17.6)
Related TEAE leading to permanent treatment discontinuation	3 (8.8)
Serious TEAE	8 (23.5)
Related serious TEAE	1 (2.9)
TEAE leading to death	2 (5.9)
Related TEAE leading to death	1 (2.9)
Treatment-emergent irAE ^a	N/A
Treatment-emergent IRRs ^a	N/A

Source: Refer to Study EMR100070-002 Clinical Study Report Table 41

NCI-CTCAE version 4.0.

^a In the CSR, irAEs and IRRs are presented using the original case definition; no analyses of iAEs or IRRs using the updated definition were done.

Notes:

1. TEAEs are those events with onset dates occurring during the on-treatment period for the first time, or if the worsening of an event is during the on-treatment period.

2. On-treatment period was defined as the time from the first dose of study treatment to the last dose date+ 30 days, or earliest date of subsequent anticancer therapy-1 day, whichever occurred first.

3. A subject may have had >1 event within a class.

CSR=clinical study report, irAE=immune-related adverse event, IRR=infusion-related reaction, N/A=not available for the updated case definition, N/n=number of subjects, NCI-CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, and TEAE=treatment-emergent adverse event

1.1.4 安全性データの解析

1.1.4.1 安全性の解析計画の概要

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験でアベルマブ 10 mg/kg を 1 回以上投与されたすべての被験者を解析対象とした。安全性の解析ではすべての有害事象を MedDRA version 18.1 を用いてコーディングした。

EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の用量漸増パートで 10 mg/kg 以外の用量の投与を受けた被験者を対象とした解析も実施した。これら 2 試験の用量漸増パートの用量別の TEAE、irAE 及び IRR の概要の表を作成した (2.1.9 項)。

データベースからの各試験のデータも提示した (7 項)。

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の安全性データの解析方法を表 2.7.4- 17 に要約する。また、年齢、性別、人種、BMI、地域、癌腫、製剤の製造工程、ベースライン時の ECOG PS、ベースライン時の腎機能、ベースライン時の肝機能及び抗薬物抗体の有無によるサブグループ解析を実施した。心電図の統合解析の詳細は 1.1.4.2 項に記載した。

安全性の解析結果の解釈では、安全性データには 13 癌腫の様々なレジメン数の治療を受けた被験者が含まれており、抗癌治療、合併症の頻度及び疾患を管理するための治療の要件が異なることを考慮する必要がある。前治療の化学療法（特に EMR100070-001 試験の胃癌患者などのアベルマブ投与開始前の直近の前治療）も各コホートの安全性プロファイルに異なる影響を及ぼした可能性がある。最後に、EMR100070-001 試験の拡大パートでは、各癌腫のコホートの開始時期は同時ではないため、治験薬の投与期間は異なっている（5.1.5 項）。

表 2.7.4- 17 EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の安全性データの解析方法

Analysis	By Study	By Subgroups ^a
Disposition	X	
Demographics	X	
Baseline Disease Characteristics	X	
Concomitant Medications	X	
Exposure	X	X ^b
Treatment-emergent Adverse Events ^d	X	X
Adverse Events of Special Interest ^e	X	
Deaths	X	
Clinical Laboratory Evaluations	X	
ECG Assessments	X	
Immunogenicity (ADA)	X	X ^c
Vital Signs	X	

^a Subgroups include age, gender, race, BMI, region, tumor type, drug manufacturing process, baseline characteristics, such as ECOG, baseline kidney function, baseline hepatic function, and immunogenicity responses at any time point and follow-up time. In Study EMR100070-002, only subgroups of immunogenicity were analyzed.

^b Subgroup limited to age, gender, gender by age, race, ECOG, baseline kidney function, baseline hepatic function, immunogenicity responses at any time point (further limited to AEs overall, only).

^c Subgroup limited to drug manufacturing process.

^d TEAE analyses included TEAEs, SAEs, TEAEs by NCI-CTCAE Grade ≥ 3 , relationship, actions (permanent treatment discontinuation, dose interrupted), and outcome leading to death. Subgroups will be provided for the overall summary of TEAEs and PTs.

^e AESI analyses will be provided for immune-related AEs (overall and by subcategories) and infusion-related reactions.

ADA=anti-drug antibody, AE=adverse event, AESI=adverse events of special interest, BMI=body mass index, ECG=electrocardiogram, ECOG=Eastern Cooperative Group, NCI-CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, PT=preferred term, SAE=serious adverse event, and TEAE=treatment-emergent adverse event

1.1.4.2 心電図の統合解析

アベルマブの臨床開発では、医薬品規制調和国際会議のガイドライン E14（非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価）に基づき、EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の単回測定的心電図データを収集し、記述統計量を用いて投与期間中の安全性の問題及び心電図データの傾向を評価した。心電図データの解析は心拍数補正した QT 間隔（QT interval corrected for heart rate; QTc）の統合解析計画書（Module 5.3.5.3 心電図の解析計画書参照）に基づき実施し、結果を 4.3 項に記載した [なお、QTc の統合解析計画書 1.0 版（20■年■月■日）及び 1.1 版（20■年■月■日）の内容は、Integrated Summary of Safety（ISS）の解析計画書の心電図に関するすべての記載に優先される]。

心電図の解析対象集団には、アベルマブを 1 回以上投与され、投与期間中に症例報告書の心電図の項目に基づく心電図の評価を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。臨床的に意味のある心電図異常の発現例数及び発現率を試験別及び用量別に集計した。ジフェンヒドラミンなどの前投薬は、アベルマブ投与前に頻繁に行われた。前投薬が QTc に及ぼす影響を評価するため、すべての記述統計量を前投薬の有無別に算出した（1.3.3.5 項）。

1.2 全般的な曝露状況

アベルマブの第 I、II、III 相試験（MCC は第 II 相試験のみ）では、約 1600 名がアベルマブを 1 回以上投与された。実施中の試験の追加の被験者の詳細は 7 項に記載した。すべての実施中の試験の情報は Module 5.2 表参照。

1.2.1 試験別の曝露状況

EMR100070-003 試験（データカットオフ時点：20■年■月■日）、EMR100070-001 試験（データカットオフ時点：20■年■月■日）及び EMR100070-002 試験（データカットオフ時点：20■年■月■日）のアベルマブの投与状況を表 2.7.4-18 に示す。

EMR100070-003 試験では、データカットオフ時点のアベルマブの投与期間の中央値は 17.0 週（25～75%値：7.4～37.0）であり、アベルマブの投与回数の最大値は 35 回、累積投与量の中央値は 70.0 mg/kg（25～75%値：30.2～180.1）であった。

EMR100070-002 試験では、データカットオフ時点のアベルマブの投与期間の中央値は 12.0 週（25～75%値：7.1～16.9）であり、アベルマブの投与回数の最大値は 43 回、累積投与量の中央値は 60.0 mg/kg（25～75%値：35.0～85.0）であった。

データカットオフ時点で EMR100070-003 試験の被験者登録は完了しており、アベルマブ投与開始後の追跡調査期間はすべての被験者で 6 ヶ月以上であった。データカットオフ時点で EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の被験者登録は実施中であった。

EMR100070-001 試験では、データカットオフ時点で追跡調査期間が 3 ヶ月を超えていた被験者は 1206 名（83.1%）であった。本試験の拡大パートには以下の固形癌患者を対象とした 16 コホートが含まれる：NSCLC、胃癌及び食道胃接合部癌、転移性乳癌、結腸直腸癌、去勢抵抗性前立腺癌、黒色腫、卵巣癌、頭頸部扁平上皮癌、副腎皮質癌、中皮腫、腎細胞癌並びに尿路上皮癌。

表 2.7.4- 18 アベルマブの投与状況（安全性解析対象集団）

Characteristic	Statistics	003 (N=88)	001 (N=1452)	002 (N=40)
Treatment Duration (weeks)	n	88	1452	40
	Missing	0	0	0
	Mean ±SD	23.15 ± 18.92	15.27 ± 15.72	18.79 ± 22.20
	Median	17.0	11.9	12.0
	Q1; Q3	7.4; 37.0	6.0; 18.0	7.1; 16.9
	Min; Max	2.0; 76.0	2.0; 107.9	2.0; 87.4
Number of Avelumab Administrations	n	88	1452	40
	Missing	0	0	0
	Mean ±SD	11.1 ± 9.2	7.4 ± 7.5	9.2 ± 10.7
	Median	7	5	6
	Q1; Q3	3; 18	3; 9	4; 9
	Min; Max	1; 35	1; 51	1; 43
Cumulative Dose (mg/kg)	n	88	1452	40
	Missing	0	0	0
	Mean ±SD	110.80 ± 92.19	73.70 ± 75.36	91.10 ± 105.87
	Median	70.0	50.2	60.0
	Q1; Q3	30.2; 180.1	30.0; 90.0	35.0; 85.0
	Min; Max	9.3; 351.0	3.0; 510.1	10.0; 426.5
Dose Intensity (mg/kg/cycle)	n	88	1452	40
	Missing	0	0	0
	Mean ±SD	9.53 ± 0.90	9.71 ± 0.86	9.86 ± 0.45
	Median	9.9	10.0	10.0
	Q1; Q3	9.3; 10.0	9.8; 10.0	9.7; 10.1
	Min; Max	5.0; 10.5	2.2; 11.2	8.5; 10.9
Relative Dose Intensity (%)	n	88	1452	40
	Missing	0	0	0
	Mean ±SD	95.3 ± 9.0	97.1 ± 8.6	98.6 ± 4.5
	Median	99	100	100
	Q1; Q3	93; 100	98; 100	97; 101
	Min; Max	50; 105	22; 112	85; 109
Relative Dose Intensity (%) categories, n (%)	n (missing)	88 (0)	1452 (0)	40 (0)
	≤80	6 (6.8)	67 (4.6)	0 (0.0)
	>80 - ≤90	10 (11.4)	100 (6.9)	2 (5.0)
	>90	72 (81.8)	1285 (88.5)	38 (95.0)

Source: Integrated Summary of Safety Table 12.5.1

Notes:

1. Treatment duration (weeks)=(last dose date–first dose date+14)/7.

2. Cumulative dose (mg/kg)=sum of all actual (non-zero) dose (mg) received/weight (kg) during the study.

3. Dose intensity (mg/kg/2 weeks)=cumulative dose (mg/kg)/(treatment duration [weeks]/2).

4. Relative dose intensity=cumulative dose intensity(mg/kg/2 weeks)/planned dose level(mg/kg/2 weeks)*100.

5. A cycle has a planned length of 2 weeks.

Max=maximum, Min= minimum, N/n=number of subjects, SD=standard deviation, Q1=quartile 1, and Q3=quartile 3

1.2.2 治療の遵守状況

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験では、いずれも治験薬の投与（アベルマブの静脈内投与）は治験実施施設で行われた（EMR100070-003 試験 CSR 9.4.8 項、EMR100070-001 試験 CSR 9.4.8 項、EMR100070-002 試験 CSR 9.4.8 項参照）。治験薬の投与は、訓練を受けた医療従事者が実施及びモニターした。治験薬投与の詳細（日付、時間、用量を含む）は症例報告書に記録した。治験担当医師は各被験者の症例報告書の治験薬投与に関する情報の正確性を確認し、投与の不遵守が認められた場合はその理由を記録することとした。

1.2.3 用量調節及びその他の検討事項

SCS のデータカットオフ時点の EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験のアベルマブの減量及び投与延期状況を表 2.7.4-19 に示す。

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の治験実施計画書では、減量は規定していなかった。減量の解析では、投与量が計画時の 90%未満であった場合を減量と定義した。投与量が計画時の 90%未満となる理由として、IRR の発現による静脈内投与の中止及び投与時点の体重の増加が投与量の計算に反映されていないことなどが考えられた。

投与延期の解析では、治験薬の投与日とその直前の投与日の間の実際の間隔を、計画時の投与間隔と比較した。計画時の投与スケジュールからの 1～2 日の逸脱は、投与延期とは扱わなかった。投与延期の理由として、被験者の不都合及び有害事象の発現などが考えられた。理由を考慮した投与延期の解析は行わなかった。治験薬の投与中断に至った有害事象の解析結果は 2.1 項に記載した。

EMR100070-003 試験では、治験実施計画書に規定された通り、減量を行った被験者は認められなかった（表 2.7.4-19）。EMR100070-001 試験では、1 回以上減量を行った被験者の割合は 3.2%であった。EMR100070-002 試験では、1 回以上減量を行った被験者の割合は 2.5%であった。

投与延期（有害事象による治験薬の投与中断を含むがこれに限定されない）を行った被験者の割合は、EMR100070-003 試験で 44.3%、EMR100070-001 試験で 20.7%、EMR100070-002 試験で 25.0%であった。

治験薬の投与中断に至った有害事象の解析結果は 2.1.7.2 項に記載した。治験薬の投与中断に至った有害事象の発現率は、EMR100070-003 試験で 23.9%、EMR100070-001 試験で 14.5%、EMR100070-002 試験で 20.0%であった。

表 2.7.4- 19 アベルマブの減量及び投与延期状況（安全性解析対象集団）

Characteristic	Statistics	003 (N=88)	001 (N=1452)	002 (N=40)
At least one Dose Reduction, n (%)	0	88 (100.0)	1405 (96.8)	39 (97.5)
	1	0 (0.0)	40 (2.8)	0 (0.0)
	2	0 (0.0)	6 (0.4)	0 (0.0)
	3	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (2.5)
	≥4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No Dose Delay, n (%) ^a	No delay	49 (55.7)	1151 (79.3)	30 (75.0)
	0 day	23 (26.1)	786 (54.1)	16 (40.0)
	1 day	19 (21.6)	278 (19.1)	13 (32.5)
	2 days	7 (8.0)	87 (6.0)	1 (2.5)
Subjects with at least one Dose Delay, n (%)		39 (44.3)	301 (20.7)	10 (25.0)
	Worst dose delay			
	3-6 days delay	10 (11.4)	63 (4.3)	1 (2.5)
	3 days	8 (9.1)	39 (2.7)	0 (0.0)
	4 days	2 (2.3)	18 (1.2)	0 (0.0)
	5 days	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
	6 days	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (2.5)
	≥7 days delay	29 (33.0)	238 (16.4)	9 (22.5)
	7-13 days	7 (8.0)	61 (4.2)	5 (12.5)
	14-20 days	18 (20.5)	151 (10.4)	4 (10.0)
	21-27 days	1 (1.1)	5 (0.3)	0 (0.0)
	≥28 days	3 (3.4)	21 (1.4)	0 (0.0)

Source: Integrated Summary of Safety Table 12.5.1

^a For completeness, the number of subjects with no delay (0 days), 1 or 2 days deviation from the planned 14-day infusion schedule are presented but are not considered as a delay.

N/n=number of subjects

1.3 人口統計学的特性及びその他の特性

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験では、いずれも進行性の癌患者を登録した。EMR100070-003 試験では、mMCC に対する 1 レジメン以上の化学療法歴があり、直近の化学療法実施後に疾患が進行した患者を対象とした。MCC 患者は高齢であることが多いため、EMR100070-003 試験の年齢の中央値は EMR100070-001 試験と比べて高くなっている。

EMR100070-001 試験では、進行性固形癌患者の不均一な集団を対象とした（表 2.7.4- 87）。EMR100070-002 試験では、日本人の転移性若しくは局所進行性の固形癌又は胃癌患者を対象とした。

報告された病歴の種類は、これらの試験の対象集団に予測されるものであった。試験間の報告頻度の差は、EMR100070-003 試験の年齢の中央値が高かったこと [MCC 患者は高齢であることが多く、診断時の年齢の中央値は 76 歳前後である (Lebbe 2015)] 又は EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の原疾患の癌腫の違いによるものと考えられた。

大部分の被験者は北米（米国）で治験薬を投与された。

予測された通り、ほぼすべての被験者が前治療薬を使用しており、最も使用頻度が高かった前治療薬は抗悪性腫瘍薬であった。また、ほぼすべての被験者がそれぞれの患者集団で使用頻度が高い併用薬を使用していた。

1.3.1 人口統計学的特性及びベースライン時の特性

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の人口統計学的特性を表 2.7.4- 20 に示す。

EMR100070-003 試験では、大部分の被験者が白人及び男性であった。本試験には日本人患者 3 名が登録された。大部分の被験者は 65 歳以上 85 歳未満であった。ベースライン時の ECOG PS は過半数の被験者で 0 であった。体重の中央値は 82.85 kg（25～75%値：69.95～93.15 kg）であった（範囲：47.0～153.1 kg）。EMR100070-003 試験の年齢の中央値は、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験と比べて約 10 歳高かった。

EMR100070-001 試験では、大部分の被験者が白人であり、女性の割合は 52.4%、65 歳未満の被験者の割合は 55.6%であった。ベースライン時の ECOG PS は過半数の被験者で 1 以上であり、体重の中央値は EMR100070-003 試験と比べて約 12 kg 低かった。

EMR100070-002 試験では、すべての被験者が日本人であり、男性の割合は 72.5%、65 歳未満の被験者の割合は 62.5%であった。ベースライン時の ECOG PS は過半数の被験者で 0 であり、体重の中央値は EMR100070-003 試験と比べて約 27 kg 低かった。

表 2.7.4- 20 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

Characteristic		Statistics	003 (N=88)	001 (N=1452)	002 (N=40)
Age (years)	n		88	1452	40
	Missing		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Mean ±SD		69.72 ±10.71	61.88 ±11.98	61.80 ±10.55
	Median		72.50	63.00	62.00
	Q1; Q3		64.50; 77.00	54.00; 70.00	57.50; 70.00
	Min; Max		33.0; 88.0	20.0; 91.0	30.0; 77.0
Age Category, n (%)	n		88	1452	40
	<65		22 (25.0)	808 (55.6)	25 (62.5)
	≥65 - <75		35 (39.8)	435 (30.0)	13 (32.5)

Characteristic	Statistics	003 (N=88)	001 (N=1452)	002 (N=40)
	≥75 - <85	28 (31.8)	185 (12.7)	2 (5.0)
	≥85	3 (3.4)	24 (1.7)	0 (0.0)
Gender, n (%)	n	88	1452	40
	Male	65 (73.9)	691 (47.6)	29 (72.5)
	Female	23 (26.1)	761 (52.4)	11 (27.5)
Race, n (%)	n	88	1452	40
	Black or African American	0 (0.0)	81 (5.6)	0 (0.0)
	American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	5 (0.3)	0 (0.0)
	Asian	3 (3.4)	112 (7.7)	40 (100.0)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
	White	81 (92.0)	1191 (82.0)	0 (0.0)
	Other ^a	1 (1.1)	59 (4.1)	0 (0.0)
	Missing	3 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Geographic Region, n (%)	n	88	1452	40
	North America	51 (58.0)	1108 (76.3)	0 (0.0)
	Western Europe	29 (33.0)	222 (15.3)	0 (0.0)
	Eastern Europe	0 (0.0)	46 (3.2)	0 (0.0)
	Australia	5 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Asia	3 (3.4)	76 (5.2)	40 (100.0)
Height (cm)	n	87	1424	40
	Missing	1	28	0 (0.0)
	Mean ±SD	171.1 ±8.6	168.2 ±9.5	162.5 ±8.9
	Median	172.7	167.6	164.0
	Q1; Q3	165.1; 178.0	162.0; 175.0	156.5; 169.0
	Min; Max	150; 185	135; 195	138; 177
Weight (kg)	n	88	1451	40
	Missing	0 (0.0)	1	0 (0.0)
	Mean ±SD	83.07 ±19.19	73.26 ±18.44	55.80 ±10.72
	Median	82.85	70.60	55.40
	Q1; Q3	69.95; 93.15	60.00; 83.90	47.40; 62.70
	Min; Max	47.0; 153.1	30.4; 204.2	35.2; 89.3
BMI (kg/m²)	n	87	1424	40
	Missing	1	28	0 (0.0)
	Mean ±SD	28.15 ±6.04	25.68 ±5.54	21.08 ±3.40
	Median	27.53	25.00	20.68

Characteristic	Statistics	003 (N=88)	001 (N=1452)	002 (N=40)
	Q1; Q3	24.24; 29.93	21.92; 28.87	19.17; 22.64
	Min; Max	18.2; 56.2	12.3; 63.3	13.9; 30.9
BMI, n (%)	n	88	1452	40
	<18.5 kg/m ²	1 (1.1)	93 (6.4)	8 (20.0)
	18.5 - <25 kg/m ²	25 (28.4)	620 (42.7)	29 (72.5)
	25 - <30 kg/m ²	41 (46.6)	439 (30.2)	2 (5.0)
	>=30 kg/m ²	20 (22.7)	272 (18.7)	1 (2.5)
	Missing	1 (1.1)	28 (1.9)	0 (0.0)
ECOG Baseline Status	n	88	1452	40
	0	49 (55.7)	536 (36.9)	25 (62.5)
	≥1	39 (44.3)	916 (63.1)	15 (37.5)

Source: Integrated Summary of Safety Tables 12.2.1 and 12.2.2

^a 'Other' is a check box in the electronic case report form that allows site personnel to enter data for subjects who do not fall into any of the categories provided.

Note: Age (years)=(date of informed consent–date of birth+1)/365.25. BMI (kg/m²)=weight(kg)/[height(m)]².

BMI=body mass index, ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group, Max=maximum, Min= minimum, N/n=number of subjects, SD=standard deviation, Q1=quartile 1, and Q3=quartile 3

EMR100070-003 試験及び EMR100070-001 試験では、大部分の被験者は北米（米国）で治験薬を投与された（それぞれ 58.0%及び 76.3%）。

1.3.2 病歴

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の報告頻度が高かった（いずれかの試験で 3%以上）病歴を表 2.7.4- 21 に示す。

EMR100070-003 試験では、65.9%の被験者に高血圧が報告された。報告頻度が 20%以上のその他の病歴は、疲労、背部痛、貧血、胃食道逆流性疾患及び高コレステロール血症であった。また、血中クレアチニン増加が 5 名（5.7%）、リンパ球減少症が 4 名（4.5%）に報告された。

EMR100070-001 試験では、50.7%の被験者に高血圧が報告された。報告頻度が 20%以上のその他の病歴は、疲労、便秘、不安、胃食道逆流性疾患、不眠症、悪心、背部痛及びうつ病であった。また、14.0%の被験者に薬物過敏症が報告された。

EMR100070-002 試験では、それぞれ 45.0%の被験者に貧血及び便秘が報告された。報告頻度が 20%以上のその他の病歴は、末梢性感覚ニューロパチー、高血圧及び脱毛症であった。

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験で報告された病歴の種類は、これらの試験の対象集団に予測されるものであり、3 試験間で全体的に類似していた。試験間の報告頻度の差は、EMR100070-003 試験の年齢の中央値が高かったこと（心房細動、高コレステロール血症、基底細胞癌、高血圧の報告頻度が高かったことなど）又は EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の原疾患の癌腫の違い（NSCLC 患者で呼吸困難、咳嗽及び慢性閉塞性肺疾患、

結腸直腸癌又は胃癌患者で便秘、胃食道逆流性疾患及び悪心の報告頻度が高かったことなど）によるものと考えられた。

表 2.7.4- 21 SOC 及び PT 別の報告頻度が高かった（いずれかの試験で 3%以上）病歴（安全性解析対象集団）

Primary System Organ Class MedDRA Preferred Term	003 Subjects (N=88) n (%)	001 Subjects (N=1452) n (%)	002 Subjects (N=40) n (%)
Number of Subjects With At Least One Event	87 (98.9)	1428 (98.3)	39 (97.5)
血液およびリンパ系障害	25 (28.4)	379 (26.1)	21 (52.5)
貧血	20 (22.7)	283 (19.5)	18 (45.0)
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	30 (2.1)	3 (7.5)
リンパ球減少症	4 (4.5)	16 (1.1)	0 (0.0)
心臓障害	24 (27.3)	354 (24.4)	2 (5.0)
冠動脈疾患	8 (9.1)	89 (6.1)	0 (0.0)
心房細動	13 (14.8)	63 (4.3)	1 (2.5)
頻脈	0 (0.0)	58 (4.0)	0 (0.0)
心筋梗塞	3 (3.4)	44 (3.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	10 (11.4)	149 (10.3)	0 (0.0)
耳鳴	2 (2.3)	47 (3.2)	0 (0.0)
難聴	4 (4.5)	34 (2.3)	0 (0.0)
聴覚障害	4 (4.5)	16 (1.1)	0 (0.0)
内分泌障害	13 (14.8)	248 (17.1)	2 (5.0)
甲状腺機能低下症	10 (11.4)	189 (13.0)	2 (5.0)
眼障害	11 (12.5)	208 (14.3)	6 (15.0)
白内障	7 (8.0)	68 (4.7)	1 (2.5)
緑内障	3 (3.4)	39 (2.7)	3 (7.5)
眼乾燥	2 (2.3)	21 (1.4)	2 (5.0)
胃腸障害	49 (55.7)	985 (67.8)	20 (50.0)
便秘	13 (14.8)	419 (28.9)	18 (45.0)
胃食道逆流性疾患	18 (20.5)	348 (24.0)	2 (5.0)
悪心	14 (15.9)	312 (21.5)	0 (0.0)
腹痛	5 (5.7)	182 (12.5)	1 (2.5)
下痢	2 (2.3)	146 (10.1)	2 (5.0)
嘔吐	3 (3.4)	92 (6.3)	0 (0.0)
嚥下障害	2 (2.3)	89 (6.1)	0 (0.0)
消化不良	0 (0.0)	79 (5.4)	0 (0.0)

Primary System Organ Class MedDRA Preferred Term	003 Subjects (N=88) n (%)	001 Subjects (N=1452) n (%)	002 Subjects (N=40) n (%)
腹部膨満	1 (1.1)	51 (3.5)	1 (2.5)
口内乾燥	4 (4.5)	44 (3.0)	0 (0.0)
上腹部痛	1 (1.1)	43 (3.0)	1 (2.5)
憩室	3 (3.4)	41 (2.8)	0 (0.0)
痔核	4 (4.5)	38 (2.6)	0 (0.0)
鼠径ヘルニア	3 (3.4)	22 (1.5)	1 (2.5)
胃炎	3 (3.4)	21 (1.4)	1 (2.5)
慢性胃炎	0 (0.0)	4 (0.3)	2 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	33 (37.5)	759 (52.3)	6 (15.0)
疲労	24 (27.3)	560 (38.6)	2 (5.0)
末梢性浮腫	5 (5.7)	158 (10.9)	1 (2.5)
疼痛	4 (4.5)	64 (4.4)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	1 (1.1)	61 (4.2)	1 (2.5)
無力症	0 (0.0)	46 (3.2)	0 (0.0)
免疫系障害	19 (21.6)	339 (23.3)	1 (2.5)
薬物過敏症	5 (5.7)	204 (14.0)	0 (0.0)
季節性アレルギー	9 (10.2)	137 (9.4)	1 (2.5)
食物アレルギー	4 (4.5)	17 (1.2)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	17 (19.3)	360 (24.8)	3 (7.5)
肺炎	2 (2.3)	54 (3.7)	0 (0.0)
尿路感染	0 (0.0)	51 (3.5)	0 (0.0)
帯状疱疹	3 (3.4)	24 (1.7)	1 (2.5)
憩室炎	3 (3.4)	18 (1.2)	0 (0.0)
臨床検査	21 (23.9)	358 (24.7)	2 (5.0)
体重減少	2 (2.3)	83 (5.7)	0 (0.0)
血中コレステロール増加	7 (8.0)	44 (3.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	5 (5.7)	33 (2.3)	0 (0.0)
リンパ球数減少	5 (5.7)	23 (1.6)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	54 (61.4)	780 (53.7)	15 (37.5)
食欲減退	9 (10.2)	222 (15.3)	5 (12.5)
高脂血症	13 (14.8)	211 (14.5)	4 (10.0)
高コレステロール血症	18 (20.5)	161 (11.1)	2 (5.0)
2 型糖尿病	11 (12.5)	114 (7.9)	0 (0.0)
糖尿病	6 (6.8)	80 (5.5)	2 (5.0)

Primary System Organ Class MedDRA Preferred Term	003 Subjects (N=88) n (%)	001 Subjects (N=1452) n (%)	002 Subjects (N=40) n (%)
低マグネシウム血症	0 (0.0)	68 (4.7)	0 (0.0)
低カリウム血症	1 (1.1)	51 (3.5)	0 (0.0)
痛風	6 (6.8)	31 (2.1)	0 (0.0)
肥満	3 (3.4)	33 (2.3)	0 (0.0)
低アルブミン血症	0 (0.0)	20 (1.4)	4 (10.0)
耐糖能障害	3 (3.4)	6 (0.4)	0 (0.0)
高尿酸血症	1 (1.1)	3 (0.2)	4 (10.0)
筋骨格系および結合組織障害	46 (52.3)	833 (57.4)	7 (17.5)
背部痛	21 (23.9)	301 (20.7)	2 (5.0)
関節痛	8 (9.1)	166 (11.4)	1 (2.5)
変形性関節症	7 (8.0)	120 (8.3)	0 (0.0)
関節炎	7 (8.0)	106 (7.3)	0 (0.0)
筋骨格痛	1 (1.1)	84 (5.8)	0 (0.0)
四肢痛	9 (10.2)	75 (5.2)	0 (0.0)
頸部痛	3 (3.4)	74 (5.1)	0 (0.0)
骨粗鬆症	1 (1.1)	63 (4.3)	0 (0.0)
筋骨格系胸痛	1 (1.1)	58 (4.0)	0 (0.0)
筋痙縮	4 (4.5)	42 (2.9)	0 (0.0)
骨減少症	1 (1.1)	45 (3.1)	0 (0.0)
筋肉痛	1 (1.1)	40 (2.8)	2 (5.0)
椎間板突出	3 (3.4)	22 (1.5)	0 (0.0)
椎間板変性症	3 (3.4)	15 (1.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	47 (53.4)	371 (25.6)	14 (35.0)
基底細胞癌	17 (19.3)	46 (3.2)	1 (2.5)
腫瘍疼痛	8 (9.1)	40 (2.8)	5 (12.5)
乳癌	3 (3.4)	26 (1.8)	1 (2.5)
皮膚有棘細胞癌	5 (5.7)	21 (1.4)	0 (0.0)
癌疼痛	1 (1.1)	14 (1.0)	7 (17.5)
扁平上皮癌	7 (8.0)	10 (0.7)	0 (0.0)
神経系障害	38 (43.2)	693 (47.7)	19 (47.5)
末梢性ニューロパチー	11 (12.5)	196 (13.5)	0 (0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	4 (4.5)	167 (11.5)	14 (35.0)
頭痛	3 (3.4)	125 (8.6)	1 (2.5)
浮動性めまい	3 (3.4)	71 (4.9)	0 (0.0)
片頭痛	2 (2.3)	53 (3.7)	0 (0.0)

Primary System Organ Class MedDRA Preferred Term	003 Subjects (N=88) n (%)	001 Subjects (N=1452) n (%)	002 Subjects (N=40) n (%)
味覚異常	2 (2.3)	41 (2.8)	3 (7.5)
脳血管発作	3 (3.4)	17 (1.2)	0 (0.0)
脳梗塞	1 (1.1)	4 (0.3)	2 (5.0)
精神障害	27 (30.7)	673 (46.3)	8 (20.0)
不安	11 (12.5)	354 (24.4)	0 (0.0)
不眠症	16 (18.2)	331 (22.8)	5 (12.5)
うつ病	7 (8.0)	292 (20.1)	0 (0.0)
抑うつ症状	0 (0.0)	3 (0.2)	2 (5.0)
腎および尿路障害	21 (23.9)	335 (23.1)	6 (15.0)
腎結石症	7 (8.0)	65 (4.5)	1 (2.5)
血尿	1 (1.1)	57 (3.9)	0 (0.0)
頻尿	1 (1.1)	45 (3.1)	0 (0.0)
慢性腎臓病	3 (3.4)	41 (2.8)	0 (0.0)
夜間頻尿	3 (3.4)	31 (2.1)	0 (0.0)
腎機能障害	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (5.0)
生殖系および乳房障害	20 (22.7)	223 (15.4)	3 (7.5)
良性前立腺肥大症	15 (17.0)	79 (5.4)	3 (7.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	26 (29.5)	734 (50.6)	5 (12.5)
呼吸困難	1 (1.1)	267 (18.4)	0 (0.0)
咳嗽	3 (3.4)	262 (18.0)	2 (5.0)
慢性閉塞性肺疾患	2 (2.3)	150 (10.3)	0 (0.0)
労作性呼吸困難	3 (3.4)	122 (8.4)	1 (2.5)
喘息	7 (8.0)	73 (5.0)	0 (0.0)
胸水	1 (1.1)	72 (5.0)	0 (0.0)
肺塞栓症	3 (3.4)	70 (4.8)	0 (0.0)
発声障害	2 (2.3)	50 (3.4)	1 (2.5)
湿性咳嗽	0 (0.0)	43 (3.0)	0 (0.0)
睡眠時無呼吸症候群	4 (4.5)	38 (2.6)	1 (2.5)
アレルギー性鼻炎	4 (4.5)	35 (2.4)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	18 (20.5)	363 (25.0)	14 (35.0)
脱毛症	3 (3.4)	70 (4.8)	8 (20.0)
発疹	0 (0.0)	37 (2.5)	2 (5.0)
乾癬	3 (3.4)	14 (1.0)	0 (0.0)
日光角化症	4 (4.5)	8 (0.6)	0 (0.0)

Primary System Organ Class MedDRA Preferred Term	003 Subjects (N=88) n (%)	001 Subjects (N=1452) n (%)	002 Subjects (N=40) n (%)
社会環境	8 (9.1)	130 (9.0)	0 (0.0)
閉経後	2 (2.3)	59 (4.1)	0 (0.0)
タバコ使用者	3 (3.4)	23 (1.6)	0 (0.0)
外科および内科処置	31 (35.2)	715 (49.2)	0 (0.0)
子宮摘出	5 (5.7)	117 (8.1)	0 (0.0)
虫垂切除	4 (4.5)	95 (6.5)	0 (0.0)
中心静脈カテーテル留置	2 (2.3)	87 (6.0)	0 (0.0)
胆嚢切除	3 (3.4)	85 (5.9)	0 (0.0)
扁桃摘出	3 (3.4)	76 (5.2)	0 (0.0)
白内障手術	3 (3.4)	39 (2.7)	0 (0.0)
臍径部ヘルニア修復	3 (3.4)	22 (1.5)	0 (0.0)
乳房切除	3 (3.4)	16 (1.1)	0 (0.0)
血管障害	63 (71.6)	885 (61.0)	12 (30.0)
高血圧	58 (65.9)	736 (50.7)	11 (27.5)
深部静脈血栓症	5 (5.7)	83 (5.7)	1 (2.5)
ほてり	0 (0.0)	65 (4.5)	0 (0.0)
リンパ浮腫	6 (6.8)	51 (3.5)	0 (0.0)
末梢血管障害	3 (3.4)	19 (1.3)	0 (0.0)

Source: Integrated Summary of Safety Table 12.3.1

Note: A subject is counted only once within each system organ class or preferred term. MedDRA version 18.1 is used.

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities and N/n=number of subjects

1.3.3 前治療薬又は併用薬

予測された通り、ほぼすべての被験者が前治療薬を使用しており、最も使用頻度が高かった前治療薬は抗悪性腫瘍薬であった。また、ほぼすべての被験者が併用薬を使用しており、最も使用頻度が高かった併用薬は鎮痛薬であった。

1.3.3.1 前治療薬

前治療薬は、治験薬の投与開始前に使用された、治験薬及び前投薬以外の薬物と定義した。治験薬の投与開始後も使用を継続した前治療薬は、併用薬としても集計した。

EMR100070-003 試験のすべての被験者、EMR100070-001 試験の被験者の 98.9% 及び EMR100070-002 試験のすべての被験者が前治療薬を 1 回以上使用していた。

各試験の患者集団に予測された通り、最も使用頻度が高かった前治療薬は抗悪性腫瘍薬（EMR100070-003 試験で 100%、EMR100070-001 試験で 89.3%、EMR100070-002 試験で 100%）であった。

EMR100070-003 試験では、使用頻度が高かった抗悪性腫瘍薬は、エトポシド（75.0%）、カルボプラチン（55.7%）、シスプラチン（30.7%）及びドキシソルビシン（10.2%）であった。

EMR100070-001 試験では、使用頻度が高かった抗悪性腫瘍薬は、カルボプラチン（43.5%）、パクリタキセル（37.5%）及びシスプラチン（35.0%）であった。その他の抗悪性腫瘍薬の使用頻度はいずれも 20%未満であった。

EMR100070-002 試験では、使用頻度が高かった抗悪性腫瘍薬は、シスプラチン（85.0%）、ギメラシルとオテラシルカリウム／テガフルの配合剤（75.0%）、パクリタキセル（65.0%）及びイリノテカン塩酸塩（40.0%）であった。その他の抗悪性腫瘍薬の使用頻度はいずれも 20%未満であった。

1.3.3.2 併用薬

併用薬は、治験薬投与期間中（各被験者の治験薬投与開始日以降）又は治験薬最終投与後 30 日以内に使用された治験薬以外の薬物と定義した。

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の使用頻度が高かった（いずれかの試験で 15%以上）併用薬を表 2.7.4- 22 に示す。

ほぼすべての被験者（99.9～100.0%）が併用薬を 1 回以上使用していた。EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験で使用頻度が高かった併用薬は、鎮痛薬、抗ヒスタミン薬、鎮痒薬（抗ヒスタミン薬、麻酔薬を含む）及び精神安定薬であった。

表 2.7.4- 22 使用頻度が高かった（いずれかの試験で 15%以上）併用薬（安全性解析対象集団）

Therapeutic Class Preferred Term	003 Subjects (N=88) n (%)	001 Subjects (N=1452) n (%)	002 Subjects (N=40) n (%)
Number of Subjects With At Least One Medication	88 (100.0)	1451 (99.9)	40 (100.0)
ALL OTHER NON-THERAPEUTIC PRODUCTS	12 (13.6)	351 (24.2)	4 (10.0)
SODIUM CHLORIDE	11 (12.5)	325 (22.4)	4 (10.0)
ANALGESICS	88 (100.0)	1440 (99.2)	40 (100.0)
PARACETAMOL	88 (100.0)	1402 (96.6)	40 (100.0)
FENTANYL	14 (15.9)	251 (17.3)	0 (0.0)
ACETYLSALICYLIC ACID	20 (22.7)	242 (16.7)	0 (0.0)
OXYCODONE	15 (17.0)	246 (16.9)	1 (2.5)
GABAPENTIN	15 (17.0)	171 (11.8)	0 (0.0)
OXYCODONE HYDROCHLORIDE	13 (14.8)	161 (11.1)	12 (30.0)
ANESTHETICS	19 (21.6)	386 (26.6)	7 (17.5)
FENTANYL	14 (15.9)	251 (17.3)	0 (0.0)
ANTI-ACNE PREPARATIONS	18 (20.5)	393 (27.1)	11 (27.5)

Therapeutic Class Preferred Term	003 Subjects (N=88) n (%)	001 Subjects (N=1452) n (%)	002 Subjects (N=40) n (%)
DEXAMETHASONE	7 (8.0)	154 (10.6)	7 (17.5)
ANTIANEMIC PREPARATIONS	17 (19.3)	340 (23.4)	20 (50.0)
FERROUS FUMARATE	0 (0.0)	4 (0.3)	6 (15.0)
FERROUS SODIUM CITRATE	1 (1.1)	0 (0.0)	8 (20.0)
ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE	44 (50.0)	603 (41.5)	15 (37.5)
LEVOFLOXACIN	6 (6.8)	139 (9.6)	10 (25.0)
ANTIEMETICS AND ANTINAUSEANTS	26 (29.5)	561 (38.6)	11 (27.5)
ONDANSETRON	18 (20.5)	420 (28.9)	0 (0.0)
ANTIEPILEPTICS	42 (47.7)	598 (41.2)	6 (15.0)
LORAZEPAM	16 (18.2)	344 (23.7)	0 (0.0)
GABAPENTIN	15 (17.0)	171 (11.8)	0 (0.0)
ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE	88 (100.0)	1414 (97.4)	39 (97.5)
DIPHENHYDRAMINE	59 (67.0)	1156 (79.6)	33 (82.5)
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE	4 (4.5)	160 (11.0)	6 (15.0)
ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS	30 (34.1)	581 (40.0)	33 (82.5)
IBUPROFEN	16 (18.2)	313 (21.6)	0 (0.0)
LOXOPROFEN SODIUM	2 (2.3)	1 (0.1)	19 (47.5)
HEPARINOID	1 (1.1)	0 (0.0)	8 (20.0)
FLURBIPROFEN AXETIL	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (17.5)
ANTIPRURITICS, INCL. ANTIHISTAMINES, ANESTHETICS, ETC.	79 (89.8)	1271 (87.5)	38 (95.0)
DIPHENHYDRAMINE	59 (67.0)	1156 (79.6)	33 (82.5)
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE	4 (4.5)	160 (11.0)	6 (15.0)
ANTITHROMBOTIC AGENTS	50 (56.8)	586 (40.4)	9 (22.5)
ACETYLSALICYLIC ACID	20 (22.7)	242 (16.7)	0 (0.0)
HEPARINOID	1 (1.1)	0 (0.0)	8 (20.0)
BLOOD SUBSTITUTES AND PERFUSION SOLUTIONS	27 (30.7)	606 (41.7)	14 (35.0)
SODIUM CHLORIDE	11 (12.5)	325 (22.4)	4 (10.0)
CARDIAC THERAPY	36 (40.9)	535 (36.8)	8 (20.0)
IBUPROFEN	16 (18.2)	313 (21.6)	0 (0.0)
CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE	25 (28.4)	494 (34.0)	17 (42.5)
DEXAMETHASONE	7 (8.0)	154 (10.6)	7 (17.5)
CORTICOSTEROIDS, DERMATOLOGICAL PREPARATIONS	24 (27.3)	492 (33.9)	18 (45.0)
DEXAMETHASONE	7 (8.0)	154 (10.6)	7 (17.5)
COUGH AND COLD PREPARATIONS	22 (25.0)	524 (36.1)	13 (32.5)

Therapeutic Class Preferred Term	003 Subjects (N=88) n (%)	001 Subjects (N=1452) n (%)	002 Subjects (N=40) n (%)
SODIUM CHLORIDE	11 (12.5)	325 (22.4)	4 (10.0)
DIURETICS	17 (19.3)	309 (21.3)	10 (25.0)
FUROSEMIDE	10 (11.4)	196 (13.5)	10 (25.0)
DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS	50 (56.8)	902 (62.1)	32 (80.0)
OMEPRAZOLE	17 (19.3)	297 (20.5)	2 (5.0)
MAGNESIUM OXIDE	5 (5.7)	107 (7.4)	16 (40.0)
LANSOPRAZOLE	4 (4.5)	31 (2.1)	13 (32.5)
RABEPRAZOLE SODIUM	0 (0.0)	5 (0.3)	11 (27.5)
DRUGS FOR CONSTIPATION	39 (44.3)	802 (55.2)	23 (57.5)
SODIUM CHLORIDE	11 (12.5)	325 (22.4)	4 (10.0)
MACROGOL	12 (13.6)	222 (15.3)	0 (0.0)
MAGNESIUM OXIDE	5 (5.7)	107 (7.4)	16 (40.0)
SENNOSIDE A+B	3 (3.4)	79 (5.4)	11 (27.5)
DRUGS FOR FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS	15 (17.0)	276 (19.0)	13 (32.5)
METOCLOPRAMIDE	3 (3.4)	119 (8.2)	9 (22.5)
ECTOPARASITICIDES, INCL. SCABICIDES, INSECTICIDES AND REPELLENTS	11 (12.5)	329 (22.7)	6 (15.0)
SODIUM CHLORIDE	11 (12.5)	325 (22.4)	4 (10.0)
EMOLLIENTS AND PROTECTIVES	7 (8.0)	94 (6.5)	12 (30.0)
HEPARINOID	1 (1.1)	0 (0.0)	8 (20.0)
HOMEOPATHIC PREPARATION	22 (25.0)	558 (38.4)	6 (15.0)
SODIUM CHLORIDE	11 (12.5)	325 (22.4)	4 (10.0)
MEDICATED DRESSINGS	14 (15.9)	352 (24.2)	6 (15.0)
SODIUM CHLORIDE	11 (12.5)	325 (22.4)	4 (10.0)
MINERAL SUPPLEMENTS	32 (36.4)	751 (51.7)	18 (45.0)
SODIUM CHLORIDE	11 (12.5)	325 (22.4)	4 (10.0)
MAGNESIUM OXIDE	5 (5.7)	107 (7.4)	16 (40.0)
NASAL PREPARATIONS	30 (34.1)	605 (41.7)	22 (55.0)
SODIUM CHLORIDE	11 (12.5)	325 (22.4)	4 (10.0)
DEXAMETHASONE	7 (8.0)	154 (10.6)	7 (17.5)
OPHTHALMOLOGICAL AND OTOLOGICAL PREPARATIONS	18 (20.5)	321 (22.1)	16 (40.0)
DEXAMETHASONE	7 (8.0)	154 (10.6)	7 (17.5)
OPHTHALMOLOGICALS	65 (73.9)	1076 (74.1)	32 (80.0)
SODIUM CHLORIDE	11 (12.5)	325 (22.4)	4 (10.0)
MACROGOL	12 (13.6)	222 (15.3)	0 (0.0)

Therapeutic Class Preferred Term	003 Subjects (N=88) n (%)	001 Subjects (N=1452) n (%)	002 Subjects (N=40) n (%)
DEXAMETHASONE	7 (8.0)	154 (10.6)	7 (17.5)
LEVOFLOXACIN	6 (6.8)	139 (9.6)	10 (25.0)
HEPARINOID	1 (1.1)	0 (0.0)	8 (20.0)
FLURBIPROFEN AXETIL	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (17.5)
OTHER DRUGS FOR DISORDERS OF THE MUSCULO-SKELETAL SYSTEM	1 (1.1)	6 (0.4)	12 (30.0)
HEPARINOID	1 (1.1)	0 (0.0)	8 (20.0)
OTHER GYNECOLOGICALS	25 (28.4)	476 (32.8)	5 (12.5)
IBUPROFEN	16 (18.2)	313 (21.6)	0 (0.0)
OTOLOGICALS	36 (40.9)	761 (52.4)	22 (55.0)
SODIUM CHLORIDE	11 (12.5)	325 (22.4)	4 (10.0)
DEXAMETHASONE	7 (8.0)	154 (10.6)	7 (17.5)
PREPARATIONS FOR TREATMENT OF WOUNDS AND ULCERS	12 (13.6)	340 (23.4)	9 (22.5)
SODIUM CHLORIDE	11 (12.5)	325 (22.4)	4 (10.0)
PSYCHOLEPTICS	75 (85.2)	1298 (89.4)	39 (97.5)
DIPHENHYDRAMINE	59 (67.0)	1156 (79.6)	33 (82.5)
LORAZEPAM	16 (18.2)	344 (23.7)	0 (0.0)
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE	4 (4.5)	160 (11.0)	6 (15.0)
STOMATOLOGICAL PREPARATIONS	46 (52.3)	905 (62.3)	22 (55.0)
SODIUM CHLORIDE	11 (12.5)	325 (22.4)	4 (10.0)
ACETYLSALICYLIC ACID	20 (22.7)	242 (16.7)	0 (0.0)
DEXAMETHASONE	7 (8.0)	154 (10.6)	7 (17.5)
TOPICAL PRODUCTS FOR JOINT AND MUSCULAR PAIN	44 (50.0)	708 (48.8)	31 (77.5)
IBUPROFEN	16 (18.2)	313 (21.6)	0 (0.0)
ACETYLSALICYLIC ACID	20 (22.7)	242 (16.7)	0 (0.0)
LOXOPROFEN SODIUM	2 (2.3)	1 (0.1)	19 (47.5)
HEPARINOID	1 (1.1)	0 (0.0)	8 (20.0)
FLURBIPROFEN AXETIL	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (17.5)
VASOPROTECTIVES	28 (31.8)	505 (34.8)	21 (52.5)
DEXAMETHASONE	7 (8.0)	154 (10.6)	7 (17.5)
HEPARINOID	1 (1.1)	0 (0.0)	8 (20.0)

Source: Integrated Summary of Safety Table 12.4.3

Note: Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Level 2 terms are used as therapeutic classes for the summary. At each level of summarization, a subject is counted only once if the subject reports one or more medications. Medications classified into multiple ATC classes are summarized separately under each class. Concomitant medications are defined as the ones' taken any time on study up to 30 days after last study treatment dose.

Therapeutic Class Preferred Term	003 Subjects (N=88) n (%)	001 Subjects (N=1452) n (%)	002 Subjects (N=40) n (%)
N/n=number of subjects			

1.3.3.3 ステロイドの使用

治験薬投与開始前 28 日以内のステロイド又はその他の免疫抑制薬の全身投与は、臨床試験の除外基準であった。試験期間中の短期間のステロイドの全身投与（アレルギー反応又は irAE の治療のため）は許容した。治験実施計画書ではステロイドの用量は制限しなかった。詳細は EMR100070-003 試験 CSR 付録 16.1.1、EMR100070-001 試験 CSR 付録 16.1.1 及び EMR100070-002 試験 CSR 付録 16.1.1 参照。

試験期間中にコルチコステロイドの全身投与を行った被験者の割合は、EMR100070-003 試験で 28.4%、EMR100070-001 試験で 34.0%、EMR100070-002 試験で 42.5%であった。

コルチコステロイドの使用と irAE 及び IRR の関係の評価を 2.1.8 項に記載した。末期癌を有する被験者では、他にも食欲増進、制吐薬としての使用並びに前治療の化学療法副作用及び浮腫の治療（例えば、デキサメタゾンの添付文書では緩和ケアとしての使用が記載されている）などの様々な理由でコルチコステロイドを使用する可能性がある。

EMR100070-003 試験では、使用頻度が 5%以上のコルチコステロイドは、プレドニゾン（9.1%）及びデキサメタゾン（8.0%）であった。EMR100070-001 試験では、使用頻度が 5%以上のコルチコステロイドの全身投与は、デキサメタゾン（10.6%）、プレドニゾン（8.7%）、ヒドロコルチゾン（6.9%）、メチルプレドニゾン（5.7%）及びメチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム（5.3%）であった。EMR100070-002 試験では、使用頻度が 5%以上のコルチコステロイドは、デキサメタゾン（17.5%）、デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム（12.5%）及びベタメタゾン吉草酸エステル（5.0%）であった。

1.3.3.4 その他の薬物

EMR100070-003 試験では、27.3%の被験者がその他の薬物を使用した。使用頻度が 5%超のその他の薬物は甲状腺製剤（19.3%）であり、レボチロキシンナトリウム（14.8%）が含まれた。甲状腺製剤の使用状況は、甲状腺機能低下症の病歴の報告頻度（11.4%）及び免疫関連の甲状腺障害の発現率（5.7%）と一貫していた（甲状腺障害を含む irAE の解析結果は 2.1.8.1 項）。

EMR100070-001 試験では、23.1%の被験者がその他の薬物を使用した。使用頻度が 5%超のその他の薬物は甲状腺製剤（18.3%）であり、レボチロキシンナトリウム（11.3%）及びレボチロキシン（7.4%）が含まれた。甲状腺製剤の使用状況は、甲状腺機能低下症の病歴の報告頻度（13.0%）及び免疫関連の甲状腺障害の発現率（4.5%）と一貫していた（甲状腺障害を含む irAE の解析結果は 2.1.8.1 項）。

EMR100070-002 試験では、5.0%の被験者がその他の薬物を使用し、いずれも甲状腺製剤（レボチロキシンナトリウム、5.0%）であった。甲状腺製剤の使用状況は、甲状腺機能低下症の病歴の報告頻度（5.0%）及び免疫関連の甲状腺障害の発現率（2.5%）と一貫していた（甲状腺障害を含む irAE の解析結果は 2.1.8.1 項）。

1.3.3.5 前投薬

前投薬は、アベルマブ投与時の IRR の予防のため、アベルマブの投与前に投与する薬物と定義した。前投薬は症例報告書の前投薬及び前投薬の詳細の項目に記録した。EMR100070-002 試験では、症例報告書の前投薬の項目は用量漸増パートの 20 mg/kg のコホートの開始後に追加されたため、用量漸増パートの 3 及び 10 mg/kg のコホートでは、治験実施計画書に規定した医学的な評価により併用薬の項目から前投薬を抽出した。

EMR100070-003 試験のすべての被験者、EMR100070-001 試験の被験者の 96.9% 及び EMR100070-002 試験の被験者の 100%が前投薬を 1 回以上受けた。

EMR100070-003 試験では、抗ヒスタミン薬及びアセトアミノフェンによる前投薬を必須とした。この規定と一致して、使用頻度が 5%以上の前投薬は、アセトアミノフェン (97.7%)、ジフェンヒドラミン (67.0%)、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩 (10.2%)、クロルフェニラミンマレイン酸塩 (8.0%)、d-クロルフェニラミン (6.8%) 及びセチリジン塩酸塩 (5.7%) であった。ラニチジン (5.7%) も使用頻度が高い前投薬であった。

EMR100070-001 試験では、試験期間中の 114 名 (用量漸増パート 27 名、拡大パート 87 名) の登録後 (20 年 月 日の治験実施計画書の改訂) に抗ヒスタミン薬及びアセトアミノフェンによる前投薬を必須とした (EMR100070-001 試験 CSR 付録 16.1.1 参照)。使用頻度が 5%以上の前投薬は、アセトアミノフェン (95.0%) 及びジフェンヒドラミン (79.1%) であった。ラニチジン (9.5%) も使用頻度が高い前投薬であった。

EMR100070-002 試験では、抗ヒスタミン薬及びアセトアミノフェンによる前投薬を必須とした。この規定と一致して、使用頻度が 5%以上の前投薬は、アセトアミノフェン (100.0%)、ジフェンヒドラミン (82.5%)、ジフェンヒドラミン塩酸塩 (15.0%)、ロキソプロフェンナトリウム (5.0%) 及びファモチジン (5.0%) であった。

1.3.4 被験者の内訳

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の被験者の内訳を表 2.7.4- 23 に示す。

いずれの試験でも約 30%の被験者が治験薬の投与を継続中であり、大部分の被験者は投与を中止しており、投与中止理由は約 50%の被験者で疾患進行であった。有害事象による投与中止は、EMR100070-003 試験で 2 名 (2.3%)、EMR100070-001 試験で 146 名 (10.1%)、EMR100070-002 試験で 3 名 (7.5%) に認められた (治験薬の投与中止に至った有害事象は 2.1.7.1 項に記載した)。いずれの試験でも主な試験中止理由は死亡であった (すべての死亡は 2.1.5 項に記載した)。

表 2.7.4- 23 被験者の内訳及び主な試験中止理由（安全性解析対象集団）

Status / Reason		003 (N=88) n (%)	001 (N=1452) n (%)	002 (N=40) n (%)
Safety Analysis Set Subjects	n	88 (100.0)	1452 (100.0)	40 (100.0)
	Still on Treatment	26 (29.5)	406 (28.0)	13 (32.5)
	Off Treatment	62 (70.5)	1046 (72.0)	27 (67.5)
	Re-initiated Treatment	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
	Off Treatment after Re-initiation	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
	Still in Follow-Up	15 (17.0)	396 (27.3)	9 (22.5)
	Off Study	47 (53.4)	651 (44.8)	18 (45.0)
Reason Off Treatment	Adverse Event	2 (2.3)	146 (10.1)	3 (7.5)
	Lost to Follow-Up	1 (1.1)	5 (0.3)	0 (0.0)
	Protocol Non-Compliance	1 (1.1)	9 (0.6)	0 (0.0)
	Death	7 (8.0)	62 (4.3)	1 (2.5)
	Disease Progression	44 (50.0)	724 (49.9)	23 (57.5)
	Withdrew Consent	4 (4.5)	56 (3.9)	0 (0.0)
	Other	3 (3.4)	44 (3.0)	0 (0.0)
Reason Off Study	Lost to Follow-Up	1 (1.1)	28 (1.9)	0 (0.0)
	Death	39 (44.3)	533 (36.7)	16 (40.0)
	Withdrew Consent	7 (8.0)	78 (5.4)	0 (0.0)
	Other	0 (0.0)	11 (0.8)	0 (0.0)
	Study Reached Predefined End	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

Source: Integrated Summary of Safety Table 12.1.1

Note: Subject 100070-001-154-0007 in Study EMR100070-001 was listed as meeting predefined study end on [REDACTED] 20[REDACTED]. It was subsequently determined that the subject had died; the database has been corrected for the final analysis.

N/n=number of subjects

EMR100070-003 試験では、その他の投与中止理由は、CR の確定（2 名）及び被験者の判断（1 名）であった。EMR100070-001 試験では、その他の投与中止理由は、治験担当医師の判断（15 名）、被験者の判断（9 名）、ホスピスケアへの移行（3 名）、全身状態の悪化（2 名）、ステロイドの使用（2 名）、症状の悪化（2 名）、治療不成功（2 名）、CR の確定（1 名）、有害事象（全身潮紅及び血圧上昇）（1 名）、治験担当医師及び被験者の判断（1 名）、CA-125 増加（1 名）、免疫関連の CR（1 名）、画像診断による疾患進行（1 名）、その他の化学療法の使用（1 名）、放射線療法の使用（1 名）、並びに症状の悪化及び治験担当医師の判断（1 名）であった。EMR100070-002 試験では、その他の投与中止理由は認められなかった。

EMR100070-001 試験では、その他の試験中止理由は、ホスピスケアへの移行（4 名）、疾患進行（3 名）、追跡調査の拒否（1 名）、治験担当医師の判断（1 名）、全身状態及び疾患の悪化（1 名）並び

に被験者の判断（1名）であった。EMR100070-003 試験及び EMR100070-002 試験では、その他の試験中止理由は認められなかった。

2 有害事象

EMR100070-003 試験では、mMCC 患者にアベルマブ 10 mg/kg を 2 週間隔で投与した際の安全性及び忍容性は良好であった。mMCC 患者の安全性プロファイルは、固形癌患者の安全性データ（N=1452）で支持され、患者集団の間に大きな違いは認められなかった。

EMR100070-003 試験及び EMR100070-001 試験で発現率が高かった TEAE は、疲労、注入に伴う反応、下痢及び悪心であった。

EMR100070-003 試験では、治験薬と関連性を否定できないグレード 3 以上の TEAE の発現率は 4.5%であり、治験薬と関連性を否定できない治験薬の投与中止に至った TEAE（トランスアミナーゼ上昇）が 1 名に認められた。治験薬と関連性を否定できない死亡に至った TEAE は認められなかった。

EMR100070-001 試験の安全性の結果は、EMR100070-003 試験の結果と類似していたが、治験薬と関連性を否定できないグレード 3 以上の TEAE（それぞれ 10.1%及び 4.5%）及び治験薬と関連性を否定できない死亡に至った TEAE（それぞれ 0.4%及び 0%）の発現率は、EMR100070-001 試験の方がわずかに高かった。

EMR100070-002 試験でアベルマブ 10 mg/kg を投与された日本人の転移性若しくは局所進行性固形癌又は胃癌患者（N=40）では、EMR100070-003 試験及び EMR100070-001 試験との間に安全性プロファイルの大きな違いは認められなかった。治験薬と関連性を否定できないグレード 3 以上の TEAE の発現率は 7.5%（3 名）、治験薬と関連性を否定できない死亡に至った TEAE の発現率は 2.5%（1 名）であった。

mMCC 及びその他の固形癌患者に認められた有害事象は、進行性癌の患者集団に予測されるものであった。アベルマブの特定されたリスクには、irAE（肺臓炎、大腸炎、肝炎、甲状腺障害及び副腎機能不全を含む内分泌障害、発疹など、[2.1.8.1 項](#)）が含まれた。グレード 3 以上の irAE の発現率は低かった（EMR100070-003 試験で 1.1%、EMR100070-001 試験で 1.6%、EMR100070-002 試験で 0%）。IRR の発現率は高かったが、グレード 3 以上の IRR の発現率は低かった（EMR100070-003 試験で 0%、EMR100070-001 試験で 1.0%、EMR100070-002 試験で 0%、[2.1.8.2 項](#)）。

SCS では、irAE は、事前に規定した MedDRA PT の一覧に該当し、その後 2 名以上の独立した医学の専門家による医学的評価で irAE と判断された事象と定義した（詳細は [2.1.8.1 項](#)）。IRR は、事前に規定した MedDRA PT の一覧及び初回発現時期の基準に該当する事象と定義した（詳細は [2.1.8.2 項](#)）。

2.1 有害事象の解析

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の TEAE の概要を[表 2.7.4- 24](#)に示す。

TEAE の発現率はいずれの試験でも 90%を上回っており、重篤な TEAE の発現率は、EMR100070-003 試験で 40.9%、EMR100070-001 試験で 39.8%、EMR100070-002 試験で 20.0%であった。死亡に至った TEAE の発現率は、EMR100070-003 試験で 9.1%、EMR100070-001 試験で 11.2%、

EMR100070-002 試験で 5.0%であった。重篤な TEAE 及び死亡に至った TEAE の多くは、治験薬と関連なしと判断された。治験薬と関連性を否定できないグレード 3 以上の TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は低かった。

治験薬と関連性を否定できない死亡に至った TEAE は EMR100070-003 試験では認められず、EMR100070-001 試験で 6 名 (0.4%)、EMR100070-002 試験で 1 名 (2.5%) に認められた (詳細は 2.1.5 項)。治験薬と関連性を否定できない重篤な TEAE の発現率は、EMR100070-003 試験で 5.7%、EMR100070-001 試験で 5.9%、EMR100070-002 試験で 2.5%であり (2.1.6 項)、治験薬と関連性を否定できない治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は、それぞれ 1.1%、6.2%及び 7.5%であった (2.1.7.1 項)。

irAE の発現率は、EMR100070-003 試験で 15.9%、EMR100070-001 試験で 11.4%、EMR100070-002 試験で 10.0%であり、グレード 3 以上の irAE の発現率は、それぞれ 1.1%、1.6%及び 0%であった。IRR の発現率は、EMR100070-003 試験で 21.6%、EMR100070-001 試験で 24.2%、EMR100070-002 試験で 30.0%であり、グレード 3 以上の IRR の発現率は、それぞれ 0%、1.0%及び 0%であった。

表 2.7.4- 24 TEAE の概要 (安全性解析対象集団、全被験者)

Event	003 (N=88) n (%)	001 (N=1452) n (%)	002 (N=40) n (%)
Any TEAE	86 (97.7)	1359 (93.6)	38 (95.0)
TEAE Grade ≥3	54 (61.4)	723 (49.8)	18 (45.0)
Related TEAE	62 (70.5)	942 (64.9)	32 (80.0)
Related TEAE, Grade ≥3	4 (4.5)	146 (10.1)	3 (7.5)
TEAE Leading to Permanent Treatment Discontinuation	2 (2.3)	193 (13.3)	6 (15.0)
Related TEAE Leading to Permanent Treatment Discontinuation	1 (1.1)	90 (6.2)	3 (7.5)
Serious TEAE	36 (40.9)	578 (39.8)	8 (20.0)
Related Serious TEAE	5 (5.7)	85 (5.9)	1 (2.5)
TEAE Leading to Death	8 (9.1)	163 (11.2)	2 (5.0)
Related TEAE Leading to Death	0	6 (0.4)	1 (2.5)
irAE	14 (15.9)	165 (11.4)	4 (10.0)
IRR ^a	19 (21.6)	352 (24.2)	12 (30.0)
Treatment Related IRR	19 (21.6)	336 (23.1)	11 (27.5)

Source: Integrated Summary of Safety Table 12.6.1.1

^a IRRs are defined by a pre-specified MedDRA PT query including signs and symptoms of IRRs and time to first onset of the event (for specific details, see Section 2.1.8.2).

Note: irAEs and IRRs according to the updated case definition.

irAE=immune-related adverse event, IRR=infusion-related reaction, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, N/n=number of subjects, PT=preferred term, and TEAE=treatment-emergent adverse event

EMR100070-001 試験では、データカットオフ時点で被験者登録が継続中であり、データカットオフの直前に登録された被験者により安全性の結果が過小評価されていないことを保証するため、デ

ータカットオフの3ヵ月前以前にEMR100070-001試験に登録された被験者を対象とした解析を実施した。EMR100070-003試験及びEMR100070-002試験では、被験者数が少ないためこの解析は実施しなかった。

EMR100070-001試験の追跡調査期間が3ヵ月を超える被験者のTEAEの概要を表2.7.4-25に示す。

EMR100070-001試験では、データカットオフ時点で追跡調査期間が3ヵ月を超える被験者は1206名（83.1%）であった。TEAEのすべての解析項目で、追跡調査期間が3ヵ月を超える被験者と全被験者（追跡調査期間が3ヵ月以下の被験者を含む）で発現率は同程度であった。特に、irAEの発現率は、追跡調査期間が3ヵ月を超える被験者（12.9%）と全被験者（11.4%）で同程度であった。

表 2.7.4- 25 TEAE の概要（安全性解析対象集団、EMR100070-001試験、全被験者及び追跡調査期間が3ヵ月を超える被験者）

	All 001 Subjects (N=1452) n (%)	001 Subjects with >3 mo Follow-Up (N=1206) n (%)
Any TEAE	1359 (93.6)	1172 (97.2)
TEAE Grade ≥ 3	723 (49.8)	638 (52.9)
Related TEAE	942 (64.9)	824 (68.3)
Related TEAE Grade ≥ 3	146 (10.1)	126 (10.4)
TEAE Leading to Permanent Treatment Discontinuation	193 (13.3)	172 (14.3)
Related TEAE Leading to Permanent Treatment Discontinuation	90 (6.2)	81 (6.7)
Serious TEAE	578 (39.8)	502 (41.6)
Related Serious TEAE	85 (5.9)	76 (6.3)
TEAE Leading to Death	163 (11.2)	145 (12.0)
Related TEAE Leading to Death	6 (0.4)	5 (0.4)
irAE	165 (11.4)	156 (12.9)
IRR	352 (24.2)	306 (25.4)
Treatment Related IRR	336 (23.1)	290 (24.0)

Source: Integrated Summary of Safety Tables 12.6.1.1 and 12.6.1.2.13

Notes:

1. For subjects with >3 months follow-up, time is counted from enrollment to cut-off date, and 3 months are interpreted as 90 days.

2. The irAEs and IRRs according to the updated case definition.

irAE=immune-related adverse event, IRR=infusion-related reaction, N/n=number of subjects, and TEAE=treatment-emergent adverse event

2.1.1 比較的良好に見られる有害事象

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の器官別大分類(system organ class; SOC) 及び PT 別の発現率が高かった (いずれかの試験で 3%以上) TEAE を表 2.7.4- 26 に示す。

EMR100070-003 試験では、発現率が 15%以上の TEAE は、疲労、下痢、悪心、食欲減退、末梢性浮腫、便秘、咳嗽及び関節痛であった。EMR100070-001 試験では、発現率が 15%以上の TEAE は、疲労、悪心、便秘、下痢、注入に伴う反応、食欲減退及び体重減少であった。EMR100070-002 試験では、発現率が 15%以上の TEAE は、貧血、悪心、発熱、注入に伴う反応、食欲減退、嘔吐、そう痒症及び皮膚乾燥であった。

irAE (甲状腺機能低下症及び発疹など) 及び IRR を除き、TEAE は各試験の患者集団 (アベルマブ投与開始前から合併症又は同様の病歴を有する可能性の高い進行性癌患者) に予測されるものであった。

irAE (甲状腺機能低下症を含む) 及び IRR の結果は、それぞれ 2.1.8.1 項及び 2.1.8.2 項に記載した。

表 2.7.4- 26 SOC 及び PT 別の発現率が高かった (いずれかの試験で 3%以上) TEAE (安全性解析対象集団、全被験者)

System organ class Preferred term	003 Subjects (N=88) n (%)	001 Subjects (N=1452) n (%)	002 Subjects (N=40) n (%)
Number of Subjects With At Least One Event	86 (97.7)	1359 (93.6)	38 (95.0)
血液およびリンパ系障害	20 (22.7)	254 (17.5)	13 (32.5)
貧血	13 (14.8)	188 (12.9)	9 (22.5)
リンパ球減少症	6 (6.8)	17 (1.2)	0 (0.0)
心臓障害	15 (17.0)	131 (9.0)	2 (5.0)
頻脈	3 (3.4)	35 (2.4)	0 (0.0)
洞性徐脈	3 (3.4)	7 (0.5)	0 (0.0)
内分泌障害	5 (5.7)	100 (6.9)	3 (7.5)
甲状腺機能低下症	4 (4.5)	66 (4.5)	1 (2.5)
甲状腺機能亢進症	2 (2.3)	20 (1.4)	3 (7.5)
眼障害	10 (11.4)	73 (5.0)	1 (2.5)
霧視	3 (3.4)	18 (1.2)	1 (2.5)
胃腸障害	51 (58.0)	850 (58.5)	25 (62.5)
悪心	18 (20.5)	326 (22.5)	8 (20.0)
便秘	15 (17.0)	248 (17.1)	2 (5.0)
下痢	20 (22.7)	242 (16.7)	3 (7.5)
嘔吐	10 (11.4)	214 (14.7)	6 (15.0)

System organ class Preferred term	003 Subjects (N=88) n (%)	001 Subjects (N=1452) n (%)	002 Subjects (N=40) n (%)
腹痛	11 (12.5)	184 (12.7)	5 (12.5)
上腹部痛	3 (3.4)	65 (4.5)	1 (2.5)
腹部膨満	0 (0.0)	54 (3.7)	1 (2.5)
口内乾燥	3 (3.4)	50 (3.4)	0 (0.0)
嚥下障害	1 (1.1)	51 (3.5)	1 (2.5)
腹水	1 (1.1)	46 (3.2)	2 (5.0)
胃食道逆流性疾患	2 (2.3)	45 (3.1)	0 (0.0)
消化不良	1 (1.1)	43 (3.0)	0 (0.0)
口内炎	1 (1.1)	29 (2.0)	5 (12.5)
腹部不快感	4 (4.5)	11 (0.8)	0 (0.0)
イレウス	1 (1.1)	6 (0.4)	2 (5.0)
口唇炎	0 (0.0)	3 (0.2)	2 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	61 (69.3)	870 (59.9)	19 (47.5)
疲労	33 (37.5)	418 (28.8)	5 (12.5)
発熱	6 (6.8)	181 (12.5)	7 (17.5)
末梢性浮腫	16 (18.2)	131 (9.0)	3 (7.5)
悪寒	6 (6.8)	133 (9.2)	1 (2.5)
疾患進行	4 (4.5)	125 (8.6)	0 (0.0)
無力症	11 (12.5)	104 (7.2)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	1 (1.1)	70 (4.8)	2 (5.0)
インフルエンザ様疾患	2 (2.3)	65 (4.5)	0 (0.0)
倦怠感	0 (0.0)	15 (1.0)	3 (7.5)
顔面浮腫	0 (0.0)	9 (0.6)	2 (5.0)
感染症および寄生虫症	33 (37.5)	432 (29.8)	10 (25.0)
尿路感染	4 (4.5)	115 (7.9)	1 (2.5)
肺炎	3 (3.4)	59 (4.1)	1 (2.5)
上気道感染	5 (5.7)	53 (3.7)	3 (7.5)
鼻咽頭炎	6 (6.8)	20 (1.4)	3 (7.5)
蜂巣炎	3 (3.4)	14 (1.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	4 (4.5)	12 (0.8)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	21 (23.9)	342 (23.6)	7 (17.5)
注入に伴う反応 ^a	13 (14.8)	246 (16.9)	7 (17.5)
転倒	3 (3.4)	36 (2.5)	0 (0.0)
臨床検査	36 (40.9)	529 (36.4)	14 (35.0)

System organ class Preferred term	003 Subjects (N=88) n (%)	001 Subjects (N=1452) n (%)	002 Subjects (N=40) n (%)
体重減少	12 (13.6)	225 (15.5)	3 (7.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (5.7)	74 (5.1)	1 (2.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (6.8)	64 (4.4)	1 (2.5)
体重増加	3 (3.4)	58 (4.0)	1 (2.5)
血中クレアチニン増加	5 (5.7)	50 (3.4)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	53 (3.7)	1 (2.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (4.5)	35 (2.4)	0 (0.0)
リパーゼ増加	3 (3.4)	29 (2.0)	1 (2.5)
アミラーゼ増加	1 (1.1)	21 (1.4)	2 (5.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (4.5)	14 (1.0)	2 (5.0)
白血球数減少	0 (0.0)	13 (0.9)	3 (7.5)
心電図 QT 延長	1 (1.1)	11 (0.8)	3 (7.5)
C-反応性蛋白増加	1 (1.1)	9 (0.6)	2 (5.0)
好中球数減少	0 (0.0)	8 (0.6)	2 (5.0)
代謝および栄養障害	30 (34.1)	531 (36.6)	15 (37.5)
食欲減退	17 (19.3)	232 (16.0)	7 (17.5)
脱水	4 (4.5)	86 (5.9)	1 (2.5)
低カリウム血症	3 (3.4)	83 (5.7)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	5 (5.7)	76 (5.2)	1 (2.5)
低マグネシウム血症	2 (2.3)	61 (4.2)	0 (0.0)
低アルブミン血症	3 (3.4)	50 (3.4)	2 (5.0)
高血糖	1 (1.1)	47 (3.2)	0 (0.0)
高尿酸血症	0 (0.0)	16 (1.1)	3 (7.5)
低血糖	1 (1.1)	9 (0.6)	2 (5.0)
筋骨格系および結合組織障害	43 (48.9)	523 (36.0)	3 (7.5)
背部痛	9 (10.2)	154 (10.6)	2 (5.0)
関節痛	14 (15.9)	135 (9.3)	1 (2.5)
四肢痛	13 (14.8)	69 (4.8)	0 (0.0)
筋骨格痛	2 (2.3)	74 (5.1)	0 (0.0)
筋肉痛	4 (4.5)	71 (4.9)	1 (2.5)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	53 (3.7)	0 (0.0)
筋痙縮	6 (6.8)	41 (2.8)	0 (0.0)
頸部痛	1 (1.1)	44 (3.0)	0 (0.0)
筋力低下	3 (3.4)	30 (2.1)	0 (0.0)

System organ class Preferred term	003 Subjects (N=88) n (%)	001 Subjects (N=1452) n (%)	002 Subjects (N=40) n (%)
側腹部痛	3 (3.4)	26 (1.8)	0 (0.0)
関節炎	3 (3.4)	13 (0.9)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	9 (10.2)	69 (4.8)	6 (15.0)
腫瘍疼痛	3 (3.4)	15 (1.0)	3 (7.5)
癌疼痛	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (5.0)
神経系障害	31 (35.2)	382 (26.3)	8 (20.0)
頭痛	8 (9.1)	123 (8.5)	2 (5.0)
浮動性めまい	11 (12.5)	82 (5.6)	3 (7.5)
味覚異常	3 (3.4)	35 (2.4)	3 (7.5)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (1.1)	23 (1.6)	2 (5.0)
末梢性ニューロパチー	3 (3.4)	19 (1.3)	0 (0.0)
精神障害	20 (22.7)	205 (14.1)	3 (7.5)
不眠症	6 (6.8)	77 (5.3)	3 (7.5)
不安	5 (5.7)	73 (5.0)	0 (0.0)
錯乱状態	3 (3.4)	23 (1.6)	0 (0.0)
うつ病	3 (3.4)	17 (1.2)	0 (0.0)
腎および尿路障害	8 (9.1)	161 (11.1)	5 (12.5)
急性腎不全	4 (4.5)	27 (1.9)	1 (2.5)
蛋白尿	0 (0.0)	20 (1.4)	2 (5.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	30 (34.1)	565 (38.9)	3 (7.5)
咳嗽	15 (17.0)	168 (11.6)	2 (5.0)
呼吸困難	5 (5.7)	163 (11.2)	0 (0.0)
労作性呼吸困難	3 (3.4)	99 (6.8)	0 (0.0)
胸水	3 (3.4)	66 (4.5)	1 (2.5)
口腔咽頭痛	3 (3.4)	41 (2.8)	0 (0.0)
しゃっくり	3 (3.4)	7 (0.5)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	35 (39.8)	334 (23.0)	17 (42.5)
そう痒症	8 (9.1)	86 (5.9)	6 (15.0)
発疹	10 (11.4)	77 (5.3)	4 (10.0)
斑状丘疹状皮疹	5 (5.7)	42 (2.9)	4 (10.0)
皮膚乾燥	4 (4.5)	33 (2.3)	6 (15.0)
紅斑	3 (3.4)	22 (1.5)	0 (0.0)
血管障害	23 (26.1)	227 (15.6)	3 (7.5)
高血圧	11 (12.5)	103 (7.1)	1 (2.5)

System organ class Preferred term	003 Subjects (N=88) n (%)	001 Subjects (N=1452) n (%)	002 Subjects (N=40) n (%)
低血圧	4 (4.5)	44 (3.0)	1 (2.5)
リンパ浮腫	4 (4.5)	8 (0.6)	0 (0.0)

Source: Integrated Summary of Safety Table 12.6.2.1

^a Numbers (percentages) refer to the preferred term (PT) of infusion related reaction only, and differ from the numbers (percentages) for the composite of PTs reported elsewhere in this document.

N/n=number of subjects, PT=preferred term, SOC=system organ class, and TEAE=treatment-emergent adverse event

EMR100070-001 試験では、データカットオフ時点で追跡調査期間が3ヵ月を超える被験者の割合は83.1%であり、すべてのSOCで、TEAEの発現率は追跡調査期間が3ヵ月を超える被験者と全被験者（追跡調査期間が3ヵ月以下の被験者を含む）で全体的に同程度であった（表2.7.4-27）。

表 2.7.4- 27 SOC 及び PT 別の発現率が高かった（全被験者で3%以上）TEAE（安全性解析対象集団、EMR100070-001 試験、全被験者及び追跡調査期間が3ヵ月を超える被験者）

System organ class Preferred term	All 001 Subjects (N=1452) n (%)	001 Subjects with >3 mo Follow-Up (N=1206) n (%)
Number of Subjects With At Least One Event	1359 (93.6)	1172 (97.2)
血液およびリンパ系障害	254 (17.5)	233 (19.3)
貧血	188 (12.9)	174 (14.4)
内分泌障害	100 (6.9)	91 (7.5)
甲状腺機能低下症	66 (4.5)	60 (5.0)
胃腸障害	850 (58.5)	762 (63.2)
悪心	326 (22.5)	295 (24.5)
便秘	248 (17.1)	230 (19.1)
下痢	242 (16.7)	223 (18.5)
嘔吐	214 (14.7)	190 (15.8)
腹痛	184 (12.7)	167 (13.8)
上腹部痛	65 (4.5)	60 (5.0)
腹部膨満	54 (3.7)	51 (4.2)
口内乾燥	50 (3.4)	48 (4.0)
嚥下障害	51 (3.5)	48 (4.0)
腹水	46 (3.2)	42 (3.5)
胃食道逆流性疾患	45 (3.1)	41 (3.4)
消化不良	43 (3.0)	40 (3.3)

System organ class Preferred term	All 001 Subjects (N=1452) n (%)	001 Subjects with >3 mo Follow-Up (N=1206) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	870 (59.9)	777 (64.4)
疲労	418 (28.8)	381 (31.6)
発熱	181 (12.5)	156 (12.9)
末梢性浮腫	131 (9.0)	125 (10.4)
悪寒	133 (9.2)	112 (9.3)
疾患進行	125 (8.6)	117 (9.7)
無力症	104 (7.2)	89 (7.4)
非心臓性胸痛	70 (4.8)	64 (5.3)
インフルエンザ様疾患	65 (4.5)	60 (5.0)
感染症および寄生虫症	432 (29.8)	389 (32.3)
尿路感染	115 (7.9)	106 (8.8)
肺炎	59 (4.1)	55 (4.6)
上気道感染	53 (3.7)	49 (4.1)
傷害、中毒および処置合併症	342 (23.6)	307 (25.5)
注入に伴う反応	246 (16.9)	218 (18.1)
臨床検査	529 (36.4)	479 (39.7)
体重減少	225 (15.5)	206 (17.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	74 (5.1)	68 (5.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	64 (4.4)	56 (4.6)
体重増加	58 (4.0)	54 (4.5)
血中クレアチニン増加	50 (3.4)	46 (3.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	53 (3.7)	47 (3.9)
代謝および栄養障害	531 (36.6)	480 (39.8)
食欲減退	232 (16.0)	216 (17.9)
脱水	86 (5.9)	77 (6.4)
低カリウム血症	83 (5.7)	78 (6.5)
低ナトリウム血症	76 (5.2)	69 (5.7)
低マグネシウム血症	61 (4.2)	57 (4.7)
低アルブミン血症	50 (3.4)	46 (3.8)
高血糖	47 (3.2)	46 (3.8)
筋骨格系および結合組織障害	523 (36.0)	482 (40.0)
背部痛	154 (10.6)	146 (12.1)
関節痛	135 (9.3)	127 (10.5)
四肢痛	69 (4.8)	64 (5.3)

System organ class Preferred term	All 001 Subjects (N=1452) n (%)	001 Subjects with >3 mo Follow-Up (N=1206) n (%)
筋骨格痛	74 (5.1)	71 (5.9)
筋肉痛	71 (4.9)	66 (5.5)
筋骨格系胸痛	53 (3.7)	50 (4.1)
頸部痛	44 (3.0)	38 (3.2)
神経系障害	382 (26.3)	354 (29.4)
頭痛	123 (8.5)	116 (9.6)
浮動性めまい	82 (5.6)	78 (6.5)
精神障害	205 (14.1)	194 (16.1)
不眠症	77 (5.3)	75 (6.2)
不安	73 (5.0)	71 (5.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	565 (38.9)	510 (42.3)
咳嗽	168 (11.6)	159 (13.2)
呼吸困難	163 (11.2)	148 (12.3)
労作性呼吸困難	99 (6.8)	95 (7.9)
胸水	66 (4.5)	58 (4.8)
皮膚および皮下組織障害	334 (23.0)	302 (25.0)
そう痒症	86 (5.9)	76 (6.3)
発疹	77 (5.3)	73 (6.1)
血管障害	227 (15.6)	202 (16.7)
高血圧	103 (7.1)	87 (7.2)
低血圧	44 (3.0)	42 (3.5)

Source: Integrated Summary of Safety Tables 12.6.2.1 and 12.6.2.2.11

Note: Time is counted from enrollment to cut-off date. Three months are interpreted as 90 days.

N/n=number of subjects, PT=preferred term, SOC=system organ class, and TEAE=treatment-emergent adverse event

表 2.7.4- 26 に示した発現率が高かった（いずれかの試験で 3%以上）TEAE を SOC 別に以下に要約する。

2.1.1.1 胃腸障害

EMR100070-003 試験では、胃腸障害の発現率は 58.0%であった。発現率が 10%以上の胃腸障害は、下痢（22.7%）、悪心（20.5%）、便秘（17.0%）、腹痛（12.5%）及び嘔吐（11.4%）であった。

EMR100070-001 試験では、胃腸障害の発現率は 58.5%であった。発現率が 10%以上の胃腸障害は、下痢（16.7%）、悪心（22.5%）、便秘（17.1%）、腹痛（12.7%）及び嘔吐（14.7%）であった。

EMR100070-002 試験では、胃腸障害の発現率は 62.5%であった。発現率が 10%以上の胃腸障害は、悪心（20.0%）、嘔吐（15.0%）、腹痛（12.5%）及び口内炎（12.5%）であった。

2.1.1.2 一般・全身障害および投与部位の状態

EMR100070-003 試験では、一般・全身障害および投与部位の状態の発現率は 69.3%であった。発現率が 10%以上の一般・全身障害および投与部位の状態は、疲労（37.5%）、末梢性浮腫（18.2%）及び無力症（12.5%）であった。

EMR100070-001 試験では、一般・全身障害および投与部位の状態の発現率は 59.9%であった。発現率が 10%以上の一般・全身障害および投与部位の状態は、疲労（28.8%）及び発熱（12.5%）であった。

EMR100070-002 試験では、一般・全身障害および投与部位の状態の発現率は 47.5%であった。発現率が 10%以上の一般・全身障害および投与部位の状態は、発熱（17.5%）及び疲労（12.5%）であった。

2.1.1.3 代謝および栄養障害

EMR100070-003 試験では、代謝および栄養障害の発現率は 34.1%であった。発現率が 10%以上の代謝および栄養障害は、食欲減退（19.3%）であった。

EMR100070-001 試験では、代謝および栄養障害の発現率は 36.6%であった。発現率が 10%以上の代謝および栄養障害は、食欲減退（16.0%）であった。

EMR100070-002 試験では、代謝および栄養障害の発現率は 37.5%であった。発現率が 10%以上の代謝および栄養障害は、食欲減退（17.5%）であった。

2.1.1.4 呼吸器、胸郭および縦隔障害

EMR100070-003 試験では、呼吸器、胸郭および縦隔障害の発現率は 34.1%であった。発現率が 10%以上の呼吸器、胸郭および縦隔障害は、咳嗽（17.0%）であった。

EMR100070-001 試験では、呼吸器、胸郭および縦隔障害の発現率は 38.9%であった。発現率が 10%以上の呼吸器、胸郭および縦隔障害は、咳嗽（11.6%）及び呼吸困難（11.2%）であった。

EMR100070-002 試験では、呼吸器、胸郭および縦隔障害の発現率は 7.5%であった。発現率が 10%以上の呼吸器、胸郭および縦隔障害は認められなかった。

2.1.1.5 血液およびリンパ系障害

EMR100070-003 試験では、血液およびリンパ系障害の発現率は 22.7%であった。発現率が 10%以上の血液およびリンパ系障害は、貧血（14.8%）であった。

EMR100070-001 試験では、血液およびリンパ系障害の発現率は 17.5%であった。発現率が 10%以上の血液およびリンパ系障害は、貧血（12.9%）であった。

EMR100070-002 試験では、血液およびリンパ系障害の発現率は 32.5%であった。発現率が 10%以上の血液およびリンパ系障害は、貧血（22.5%）であった。

2.1.2 グレード 3 以上の有害事象

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の SOC 及び PT 別の発現率が高かった (いずれかの試験で 1%以上) NCI-CTCAE グレード 3 以上の TEAE を表 2.7.4-28 に示す。

グレード 3 以上の TEAE の発現率は、EMR100070-003 試験で 61.4%、EMR100070-001 試験で 49.8%、EMR100070-002 試験で 45.0%であった。

EMR100070-003 試験では、発現率が 3%以上のグレード 3 以上の TEAE は、貧血、高血圧、疾患進行、リンパ球減少症、γ-グルタミルトランスフェラーゼ (gamma-glutamyltransferase; GGT) 増加及びリパーゼ増加であった。グレード 3 以上のリンパ球減少症を発現した被験者では、いずれも治験薬と関連性を否定できない原因は認められず、原因には合併症のリンパ球減少症 (5/6 名) 及び疾患進行 (5/6 名) が含まれた。グレード 3 以上の GGT 増加を発現した被験者のうち、被験者 100070-003-133-0005 では合併症の GGT 増加 (グレード 1)、肝転移及び肝毒性を有する併用薬、被験者 100070-003-302-0003 では合併症の GGT 増加 (グレード 2) 及び肝毒性を有する併用薬、被験者 100070-003-901-0001 では肝毒性を有する併用薬が原因と考えられた。肝機能検査の結果は 3.2.1 項。

EMR100070-001 試験では、発現率が 3%以上のグレード 3 以上の TEAE は、疾患進行、貧血、呼吸困難、腹痛及び低ナトリウム血症であった。

EMR100070-002 試験では、発現率が 3%以上のグレード 3 以上の TEAE は、貧血、イレウス及び血中 CPK 増加であった。

グレード 3 以上の TEAE は各試験の患者集団に予測されるものであった。例えば、貧血の悪化及びリンパ球減少症／リンパ球数減少は、進行性癌患者によく見られる事象である。グレード 3 以上の TEAE の発現率の試験間の差は、3 試験の患者集団、試験デザイン及び観察期間の違いによるものと考えられた。

グレード 3 以上の irAE は EMR100070-003 試験で 1 名 (1.1%)、EMR100070-001 試験で被験者の 1.6%に認められ、EMR100070-002 試験では認められなかった。グレード 3 以上の IRR は EMR100070-001 試験で被験者の 1.0%に認められ、EMR100070-003 試験及び EMR100070-002 試験では認められなかった。irAE 及び IRR の定義及び解析結果の詳細は、それぞれ 2.1.8.1 項及び 2.1.8.2 項に記載した。

表 2.7.4-28 SOC 及び PT 別の発現率が高かった (いずれかの試験で 1%以上) NCI-CTCAE グレード 3 以上の TEAE (安全性解析対象集団、全被験者)

System organ class Preferred term	003 Subjects (N=88) n (%)	001 Subjects (N=1452) n (%)	002 Subjects (N=40) n (%)
Number of Subjects With At Least One Event	54 (61.4)	723 (49.8)	18 (45.0)
血液およびリンパ系障害	15 (17.0)	89 (6.1)	8 (20.0)
貧血	9 (10.2)	64 (4.4)	8 (20.0)
白血球増加症	2 (2.3)	9 (0.6)	0 (0.0)
リンパ球減少症	6 (6.8)	5 (0.3)	0 (0.0)

System organ class Preferred term	003 Subjects (N=88) n (%)	001 Subjects (N=1452) n (%)	002 Subjects (N=40) n (%)
小球性貧血	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
正色素性正球性貧血	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	3 (3.4)	34 (2.3)	1 (2.5)
心房細動	1 (1.1)	8 (0.6)	0 (0.0)
心筋梗塞	0 (0.0)	3 (0.2)	1 (2.5)
心嚢液貯留	1 (1.1)	2 (0.1)	0 (0.0)
心房粗動	1 (1.1)	1 (0.1)	0 (0.0)
眼障害	2 (2.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
眼瞼機能障害	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
緑内障	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜動脈閉塞	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	6 (6.8)	163 (11.2)	6 (15.0)
腹痛	2 (2.3)	44 (3.0)	1 (2.5)
嘔吐	0 (0.0)	28 (1.9)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	26 (1.8)	0 (0.0)
小腸閉塞	0 (0.0)	16 (1.1)	0 (0.0)
腹水	1 (1.1)	14 (1.0)	0 (0.0)
便秘	1 (1.1)	13 (0.9)	0 (0.0)
胃腸出血	1 (1.1)	9 (0.6)	0 (0.0)
腸閉塞	0 (0.0)	6 (0.4)	1 (2.5)
イレウス	1 (1.1)	3 (0.2)	2 (5.0)
胃出血	1 (1.1)	1 (0.1)	1 (2.5)
糞塊	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道痙攣	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
上部消化管出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (13.6)	185 (12.7)	1 (2.5)
疾患進行	4 (4.5)	121 (8.3)	0 (0.0)
疲労	2 (2.3)	33 (2.3)	0 (0.0)
無力症	0 (0.0)	20 (1.4)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	1 (1.1)	15 (1.0)	1 (2.5)
全身健康状態低下	2 (2.3)	5 (0.3)	0 (0.0)
疼痛	1 (1.1)	2 (0.1)	0 (0.0)
胸痛	1 (1.1)	1 (0.1)	0 (0.0)
高熱	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

System organ class Preferred term	003 Subjects (N=88) n (%)	001 Subjects (N=1452) n (%)	002 Subjects (N=40) n (%)
肝胆道系障害	2 (2.3)	21 (1.4)	0 (0.0)
肝不全	1 (1.1)	3 (0.2)	0 (0.0)
肝損傷	1 (1.1)	1 (0.1)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	6 (6.8)	110 (7.6)	1 (2.5)
肺炎	1 (1.1)	32 (2.2)	0 (0.0)
敗血症	1 (1.1)	18 (1.2)	0 (0.0)
尿路感染	1 (1.1)	9 (0.6)	0 (0.0)
肺感染	1 (1.1)	4 (0.3)	0 (0.0)
胆道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
丹毒	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
クレブシエラ性敗血症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
レンサ球菌性敗血症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	11 (12.5)	126 (8.7)	4 (10.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)	26 (1.8)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (3.4)	22 (1.5)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	16 (1.1)	1 (2.5)
リパーゼ増加	3 (3.4)	13 (0.9)	1 (2.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.3)	13 (0.9)	1 (2.5)
リンパ球数減少	1 (1.1)	14 (1.0)	0 (0.0)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (1.1)	7 (0.5)	0 (0.0)
アミラーゼ増加	0 (0.0)	7 (0.5)	1 (2.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.1)	3 (0.2)	2 (5.0)
血中ブドウ糖増加	1 (1.1)	3 (0.2)	0 (0.0)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.1)	3 (0.2)	0 (0.0)
血中コレステロール増加	1 (1.1)	1 (0.1)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.1)	1 (0.1)	0 (0.0)
血圧上昇	1 (1.1)	1 (0.1)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	7 (8.0)	143 (9.8)	5 (12.5)
低ナトリウム血症	2 (2.3)	44 (3.0)	1 (2.5)
低カリウム血症	1 (1.1)	23 (1.6)	0 (0.0)
高血糖	0 (0.0)	18 (1.2)	0 (0.0)
低リン酸血症	1 (1.1)	16 (1.1)	0 (0.0)
脱水	0 (0.0)	14 (1.0)	0 (0.0)
食欲減退	2 (2.3)	10 (0.7)	1 (2.5)

System organ class Preferred term	003 Subjects (N=88) n (%)	001 Subjects (N=1452) n (%)	002 Subjects (N=40) n (%)
低アルブミン血症	1 (1.1)	10 (0.7)	1 (2.5)
低血糖	0 (0.0)	3 (0.2)	1 (2.5)
糖尿病	1 (1.1)	2 (0.1)	0 (0.0)
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (2.5)
腫瘍崩壊症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
筋骨格系および結合組織障害	3 (3.4)	72 (5.0)	1 (2.5)
背部痛	0 (0.0)	18 (1.2)	1 (2.5)
関節痛	1 (1.1)	16 (1.1)	0 (0.0)
四肢痛	1 (1.1)	10 (0.7)	0 (0.0)
筋骨格痛	1 (1.1)	8 (0.6)	0 (0.0)
骨痛	1 (1.1)	5 (0.3)	0 (0.0)
側腹部痛	1 (1.1)	4 (0.3)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	7 (8.0)	32 (2.2)	0 (0.0)
腫瘍疼痛	1 (1.1)	5 (0.3)	0 (0.0)
新生物進行	1 (1.1)	2 (0.1)	0 (0.0)
悪性新生物進行	1 (1.1)	1 (0.1)	0 (0.0)
髄膜転移	1 (1.1)	1 (0.1)	0 (0.0)
喉頭転移	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性心嚢液貯留	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁平上皮癌	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚有棘細胞癌	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	2 (2.3)	52 (3.6)	0 (0.0)
失神	1 (1.1)	8 (0.6)	0 (0.0)
ヘルペス後神経痛	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	2 (2.3)	12 (0.8)	0 (0.0)
激越	1 (1.1)	2 (0.1)	0 (0.0)
錯乱状態	1 (1.1)	1 (0.1)	0 (0.0)
譫妄	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	3 (3.4)	29 (2.0)	1 (2.5)
急性腎不全	1 (1.1)	12 (0.8)	1 (2.5)
水腎症	1 (1.1)	6 (0.4)	0 (0.0)
無尿	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3.4)	151 (10.4)	0 (0.0)
呼吸困難	0 (0.0)	52 (3.6)	0 (0.0)

System organ class Preferred term	003 Subjects (N=88) n (%)	001 Subjects (N=1452) n (%)	002 Subjects (N=40) n (%)
胸水	2 (2.3)	29 (2.0)	0 (0.0)
呼吸不全	0 (0.0)	17 (1.2)	0 (0.0)
労作性呼吸困難	1 (1.1)	8 (0.6)	0 (0.0)
血管障害	10 (11.4)	59 (4.1)	0 (0.0)
高血圧	5 (5.7)	33 (2.3)	0 (0.0)
低血圧	2 (2.3)	8 (0.6)	0 (0.0)
深部静脈血栓症	1 (1.1)	4 (0.3)	0 (0.0)
リンパ浮腫	1 (1.1)	1 (0.1)	0 (0.0)
上大静脈症候群	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: Integrated Summary of Safety Table 12.6.3.1

N/n=number of subjects, NCI-CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, PT=preferred term, SOC=system organ class, and TEAE=treatment-emergent adverse event

EMR100070-001 試験では、データカットオフ時点で追跡調査期間が3ヵ月を超える被験者の割合は83.1%であり、すべてのSOCで、グレード3以上のTEAEの発現率は追跡調査期間が3ヵ月を超える被験者と全被験者(追跡調査期間が3ヵ月以下の被験者を含む)で同程度であった(表2.7.4-29)。

表 2.7.4- 29 SOC 及び PT 別の発現率が高かった（全被験者で1%以上）NCI-CTCAE グレード3以上のTEAE（安全性解析対象集団、EMR100070-001 試験、全被験者及び追跡調査期間が3ヵ月を超える被験者）

System organ class Preferred term	All 001 Subjects (N=1452) n (%)	001 Subjects with >3 mo Follow-Up (N=1206) n (%)
Number of Subjects With At Least One Event	723 (49.8)	638 (52.9)
血液およびリンパ系障害	89 (6.1)	81 (6.7)
貧血	64 (4.4)	60 (5.0)
胃腸障害	163 (11.2)	144 (11.9)
腹痛	44 (3.0)	37 (3.1)
嘔吐	28 (1.9)	25 (2.1)
悪心	26 (1.8)	24 (2.0)
小腸閉塞	16 (1.1)	16 (1.3)
腹水	14 (1.0)	13 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	185 (12.7)	167 (13.8)
疾患進行	121 (8.3)	113 (9.4)
疲労	33 (2.3)	26 (2.2)

System organ class Preferred term	All 001 Subjects (N=1452) n (%)	001 Subjects with >3 mo Follow-Up (N=1206) n (%)
無力症	20 (1.4)	18 (1.5)
非心臓性胸痛	15 (1.0)	14 (1.2)
感染症および寄生虫症	110 (7.6)	94 (7.8)
肺炎	32 (2.2)	31 (2.6)
敗血症	18 (1.2)	15 (1.2)
臨床検査	126 (8.7)	118 (9.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	26 (1.8)	24 (2.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	22 (1.5)	21 (1.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	16 (1.1)	15 (1.2)
リンパ球数減少	14 (1.0)	13 (1.1)
代謝および栄養障害	143 (9.8)	123 (10.2)
低ナトリウム血症	44 (3.0)	38 (3.2)
低カリウム血症	23 (1.6)	21 (1.7)
高血糖	18 (1.2)	18 (1.5)
低リン酸血症	16 (1.1)	14 (1.2)
脱水	14 (1.0)	12 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害	72 (5.0)	67 (5.6)
背部痛	18 (1.2)	18 (1.5)
関節痛	16 (1.1)	15 (1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	151 (10.4)	131 (10.9)
呼吸困難	52 (3.6)	46 (3.8)
胸水	29 (2.0)	25 (2.1)
呼吸不全	17 (1.2)	16 (1.3)
血管障害	59 (4.1)	54 (4.5)
高血圧	33 (2.3)	30 (2.5)

Source: Integrated Summary of Safety Tables 12.6.3.1 and 12.6.3.2.11

Note: Time is counted from enrollment to cut-off date. Three months are interpreted as 90 days.

N/n=number of subjects, NCI-CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, PT=preferred term, SOC=system organ class, and TEAE=treatment-emergent adverse event

2.1.3 治験薬と関連性を否定できない有害事象

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の SOC 及び PT 別の発現率が高かった（いずれかの試験で 1%以上）治験薬と関連性を否定できない TEAE を表 2.7.4- 30 に示す。

EMR100070-003 試験では、発現率が 5%以上の治験薬と関連性を否定できない TEAE は、疲労、注入に伴う反応、下痢、悪心、無力症、発疹、食欲減退及び斑状丘疹状皮疹であった。EMR100070-001 試験では、発現率が 5%以上の治験薬と関連性を否定できない TEAE は、疲労、注入に伴う反応、悪心、下痢、悪寒、発熱及び食欲減退であった。EMR100070-002 試験では、発現率が 5%以上の治験薬と関連性を否定できない TEAE は、注入に伴う反応、そう痒症、発熱、口内炎、発疹、斑状丘疹状皮疹、皮膚乾燥、貧血、甲状腺機能亢進症、倦怠感、白血球数減少、味覚異常、末梢性浮腫、顔面浮腫、心電図 QT 延長、好中球数減少、頭痛、末梢性感覚ニューロパチー及び蛋白尿であった。

irAE（発疹、内分泌障害及び肺臓炎を含む）及び IRR の結果は、それぞれ 2.1.8.1 項及び 2.1.8.2 項に記載した。心電図 QT 延長を発現した被験者の心電図所見は 4.3 項に記載した。

表 2.7.4- 30 SOC 及び PT 別の発現率が高かった（いずれかの試験で 1%以上）治験薬と関連性を否定できない TEAE（安全性解析対象集団、全被験者）

System organ class Preferred term	003 Subjects (N=88) n (%)	001 Subjects (N=1452) n (%)	002 Subjects (N=40) n (%)
Number of Subjects With At Least One Event	62 (70.5)	942 (64.9)	32 (80.0)
血液およびリンパ系障害	2 (2.3)	54 (3.7)	4 (10.0)
貧血	1 (1.1)	34 (2.3)	3 (7.5)
リンパ球減少症	2 (2.3)	11 (0.8)	0 (0.0)
リンパ節症	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (2.5)
心臓障害	2 (2.3)	15 (1.0)	1 (2.5)
動悸	2 (2.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
心室性期外収縮	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (2.5)
内分泌障害	4 (4.5)	73 (5.0)	3 (7.5)
甲状腺機能低下症	3 (3.4)	51 (3.5)	1 (2.5)
甲状腺機能亢進症	2 (2.3)	13 (0.9)	3 (7.5)
眼障害	2 (2.3)	24 (1.7)	0 (0.0)
眼刺激	1 (1.1)	1 (0.1)	0 (0.0)
眼痛	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼そう痒症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
流涙増加	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	20 (22.7)	273 (18.8)	9 (22.5)
悪心	8 (9.1)	119 (8.2)	1 (2.5)
下痢	8 (9.1)	98 (6.7)	1 (2.5)
嘔吐	2 (2.3)	54 (3.7)	1 (2.5)
便秘	1 (1.1)	28 (1.9)	0 (0.0)
口内炎	1 (1.1)	14 (1.0)	4 (10.0)
口内乾燥	2 (2.3)	15 (1.0)	0 (0.0)

System organ class Preferred term	003 Subjects (N=88) n (%)	001 Subjects (N=1452) n (%)	002 Subjects (N=40) n (%)
腹痛	0 (0.0)	14 (1.0)	1 (2.5)
上腹部痛	1 (1.1)	11 (0.8)	0 (0.0)
大腸炎	0 (0.0)	4 (0.3)	1 (2.5)
胃食道逆流性疾患	1 (1.1)	3 (0.2)	0 (0.0)
嚥下障害	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (2.5)
腹部不快感	1 (1.1)	1 (0.1)	0 (0.0)
口唇炎	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (2.5)
腸炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	32 (36.4)	445 (30.6)	11 (27.5)
疲労	21 (23.9)	243 (16.7)	1 (2.5)
悪寒	3 (3.4)	93 (6.4)	1 (2.5)
発熱	2 (2.3)	87 (6.0)	5 (12.5)
インフルエンザ様疾患	2 (2.3)	52 (3.6)	0 (0.0)
無力症	7 (8.0)	35 (2.4)	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 (1.1)	16 (1.1)	2 (5.0)
倦怠感	0 (0.0)	6 (0.4)	3 (7.5)
顔面浮腫	0 (0.0)	1 (0.1)	2 (5.0)
口渇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
肝胆道系障害	1 (1.1)	6 (0.4)	0 (0.0)
肝機能異常	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	2 (2.3)	13 (0.9)	0 (0.0)
薬物過敏症	1 (1.1)	3 (0.2)	0 (0.0)
過敏症	1 (1.1)	2 (0.1)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	4 (4.5)	34 (2.3)	1 (2.5)
带状疱疹	1 (1.1)	1 (0.1)	1 (2.5)
口腔カンジダ症	1 (1.1)	2 (0.1)	0 (0.0)
毛包炎	1 (1.1)	1 (0.1)	0 (0.0)
インフルエンザ	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	13 (14.8)	250 (17.2)	7 (17.5)
注入に伴う反応	13 (14.8)	244 (16.8)	7 (17.5)
臨床検査	10 (11.4)	159 (11.0)	7 (17.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (3.4)	31 (2.1)	1 (2.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (3.4)	28 (1.9)	1 (2.5)
体重減少	0 (0.0)	21 (1.4)	0 (0.0)

System organ class Preferred term	003 Subjects (N=88) n (%)	001 Subjects (N=1452) n (%)	002 Subjects (N=40) n (%)
リパーゼ増加	0 (0.0)	17 (1.2)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	15 (1.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	14 (1.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (2.3)	10 (0.7)	0 (0.0)
体温上昇	1 (1.1)	8 (0.6)	0 (0.0)
心電図 QT 延長	0 (0.0)	7 (0.5)	2 (5.0)
好中球数減少	0 (0.0)	5 (0.3)	2 (5.0)
白血球数減少	0 (0.0)	3 (0.2)	3 (7.5)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.1)	4 (0.3)	0 (0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0 (0.0)	3 (0.2)	1 (2.5)
血中コレステロール増加	1 (1.1)	1 (0.1)	0 (0.0)
血中コルチゾール増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
網状赤血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
尿中白血球陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
代謝および栄養障害	9 (10.2)	118 (8.1)	3 (7.5)
食欲減退	5 (5.7)	73 (5.0)	1 (2.5)
脱水	0 (0.0)	12 (0.8)	1 (2.5)
低カリウム血症	1 (1.1)	9 (0.6)	0 (0.0)
低リン酸血症	1 (1.1)	9 (0.6)	0 (0.0)
低アルブミン血症	0 (0.0)	5 (0.3)	1 (2.5)
低マグネシウム血症	1 (1.1)	5 (0.3)	0 (0.0)
高尿酸血症	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (2.5)
低血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
腫瘍崩壊症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
1 型糖尿病	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	8 (9.1)	144 (9.9)	1 (2.5)
関節痛	4 (4.5)	57 (3.9)	1 (2.5)
筋肉痛	1 (1.1)	38 (2.6)	1 (2.5)
背部痛	1 (1.1)	16 (1.1)	0 (0.0)
筋痙縮	1 (1.1)	11 (0.8)	0 (0.0)
軟骨石灰化症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
腓径部痛	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)

System organ class Preferred term	003 Subjects (N=88) n (%)	001 Subjects (N=1452) n (%)	002 Subjects (N=40) n (%)
滑液嚢腫	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
滑膜炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.1)	10 (0.7)	1 (2.5)
腫瘍疼痛	1 (1.1)	4 (0.3)	0 (0.0)
腫瘍性血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
神経系障害	11 (12.5)	103 (7.1)	6 (15.0)
頭痛	2 (2.3)	36 (2.5)	2 (5.0)
味覚異常	2 (2.3)	15 (1.0)	3 (7.5)
浮動性めまい	3 (3.4)	14 (1.0)	1 (2.5)
末梢性感覚ニューロパチー	0 (0.0)	6 (0.4)	2 (5.0)
感覚鈍麻	1 (1.1)	4 (0.3)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	1 (1.1)	3 (0.2)	0 (0.0)
錯感覚	1 (1.1)	1 (0.1)	0 (0.0)
微細運動機能障害	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
パーキンソン病	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
会話障害	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (1.1)	12 (0.8)	4 (10.0)
蛋白尿	0 (0.0)	8 (0.6)	2 (5.0)
急性腎不全	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (2.5)
水腎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
尿細管間質性腎炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3.4)	92 (6.3)	0 (0.0)
呼吸困難	2 (2.3)	25 (1.7)	0 (0.0)
咳嗽	0 (0.0)	17 (1.2)	0 (0.0)
肺臓炎	1 (1.1)	16 (1.1)	0 (0.0)
労作性呼吸困難	0 (0.0)	15 (1.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	17 (19.3)	171 (11.8)	15 (37.5)
そう痒症	4 (4.5)	49 (3.4)	6 (15.0)
発疹	6 (6.8)	42 (2.9)	4 (10.0)
斑状丘疹状皮疹	5 (5.7)	26 (1.8)	4 (10.0)
皮膚乾燥	2 (2.3)	13 (0.9)	4 (10.0)
多汗症	1 (1.1)	12 (0.8)	0 (0.0)
寝汗	1 (1.1)	12 (0.8)	0 (0.0)
紅斑	1 (1.1)	6 (0.4)	0 (0.0)

System organ class Preferred term	003 Subjects (N=88) n (%)	001 Subjects (N=1452) n (%)	002 Subjects (N=40) n (%)
湿疹	1 (1.1)	5 (0.3)	0 (0.0)
全身性そう痒症	1 (1.1)	5 (0.3)	0 (0.0)
ざ瘡様皮膚炎	0 (0.0)	4 (0.3)	1 (2.5)
紫斑	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (2.5)
斑状出血	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
苔癬化	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
脂漏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
血管障害	2 (2.3)	29 (2.0)	1 (2.5)
潮紅	1 (1.1)	8 (0.6)	1 (2.5)
低血圧	1 (1.1)	1 (0.1)	0 (0.0)

Source: Integrated Summary of Safety Table 12.6.4.1

N/n=number of subjects, PT=preferred term, SOC=system organ class, and TEAE=treatment-emergent adverse event

2.1.4 治験薬と関連性を否定できないグレード3以上の有害事象

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の SOC 及び PT 別の発現率が高かった（いずれかの試験で 1%以上）治験薬と関連性を否定できない NCI-CTCAE グレード 3 以上の TEAE を表 2.7.4-31 に示す。

治験薬と関連性を否定できないグレード3以上の TEAE の発現率は、EMR100070-003 試験で4.5%、EMR100070-001 試験で 10.1%、EMR100070-002 試験で 7.5%であった。EMR100070-003 試験では、グレード3以上のリンパ球減少症が2名（2.3%）に認められ、その他の事象はいずれも各1名に認められた。EMR100070-001 試験では、治験薬と関連性を否定できないグレード3以上の TEAE の発現率はいずれも 1%未満であった。EMR100070-002 試験では、グレード3以上の貧血が2名（5.0%）に認められ、その他の事象はいずれも各1名に認められた。

irAE（肝炎、大腸炎、肺臓炎及びその他の irAE を含む）及び IRR の結果は、それぞれ 2.1.8.1 項及び 2.1.8.2 項に記載した。

表 2.7.4- 31 SOC 及び PT 別の発現率が高かった（いずれかの試験で 1%以上）治験薬と関連性を否定できない NCI-CTCAE グレード 3 以上の TEAE（安全性解析対象集団、全被験者）

System organ class Preferred term	003 Subjects (N=88) n (%)	001 Subjects (N=1452) n (%)	002 Subjects (N=40) n (%)
Number of Subjects With At Least One Event	4 (4.5)	146 (10.1)	3 (7.5)
血液およびリンパ系障害	2 (2.3)	13 (0.9)	2 (5.0)
貧血	0 (0.0)	7 (0.5)	2 (5.0)
リンパ球減少症	2 (2.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
臨床検査	2 (2.3)	42 (2.9)	1 (2.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	3 (0.2)	1 (2.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加 ^a	1 (1.1)	2 (0.1)	0 (0.0)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.1)	2 (0.1)	0 (0.0)
血中コレステロール増加	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	16 (1.1)	1 (2.5)
低アルブミン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
腫瘍崩壊症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (2.5)
急性腎不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)

Source: Integrated Summary of Safety Table 12.6.5.1

^a More information on these cases are provided in Section 2.1.8.1.3.11 below (Subject 100070-001-101-0111, Subject 100070-001-186-0012, and Subject 100070-003-302-0005).

N/n=number of subjects, NCI-CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, PT=preferred term, SOC=system organ class, and TEAE=treatment-emergent adverse event

2.1.5 死亡

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の死因別の死亡を表 2.7.4- 32 に示す。

死亡は以下の 3 種類の方法で集計した：

- 1 治験薬投与開始後の死亡
- 2 治験薬最終投与後 30 日以内の死亡
- 3 治験薬投与開始後 60 日以内の死亡

EMR100070-003 試験では、主な死因（死亡時期を問わない）は疾患進行（45.5%）であった（表 2.7.4- 32）。治験薬と関連性を否定できない有害事象による死亡、治験薬と関連のない有害事象によ

る死亡及び死因がその他又は欠測であった死亡は認められなかった。死因が不明であった死亡は 3 名に認められ、3 名中 1 名は治験薬最終投与後 30 日以内の死亡であった。被験者 100070-001-208-0007 は、試験期間中にグレード 2 の下痢の irAE を発現し、治験薬最終投与の約 2 ヶ月前に回復した。その他の 2 名は治験薬最終投与の約 10 及び 6 ヶ月後に死亡した。

EMR100070-001 試験でも主な死因は疾患進行 (29.1%) であったが、治験薬と関連性を否定できない有害事象による死亡が 6 名に認められた。これらの治験薬と関連性を否定できない死亡はいずれも治験薬投与開始後 60 日以内かつ治験薬最終投与後 30 日以内に認められた (EMR100070-001 試験 CSR 12 項参照)。

- 被験者 100070-001-120-0014：被験者は 5■歳の女性の転移性乳癌患者であった。その他の関連する病歴は、うつ病及び帯状疱疹であった。アラニンアミノトランスフェラーゼ (alanine aminotransferase; ALT) 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (aspartate aminotransferase; AST) はスクリーニング時でそれぞれ 30 IU/L 及び 27 IU/L、ベースライン時でそれぞれ 65 IU/L 及び 63 IU/L であった。スクリーニング時に肝転移が認められた。被験者は 47 日目に急性肝不全を発現し、48 日目に当該事象のため死亡した (グレード 5)。35 日目に非重篤なグレード 2 の自己免疫性肝炎が発現し、同日の ALT は 162 IU/L (基準値：5~30 IU/L)、AST は 166 IU/L (基準値：7.0~31.0 IU/L)、アルカリホスファターゼ (alkaline phosphatase; ALP) は 436 IU/L (基準値：35~123 IU/L) であった。39 日目に computed tomography (CT) スキャンで肝転移の悪化が認められた。被験者は血小板減少症のため単一ドナー血小板 1 単位の輸血を受け、翌日に血小板減少症はグレード 3 ($41.0 \times 10^3/\mu\text{L}$) に改善した。44 日目に重篤な有害事象であるグレード 3 の自己免疫性肝炎 (治験担当医師の評価) 及びグレード 4 の貧血のため、被験者は入院した。同日の総ビリルビンは 6.6 mg/dL (基準値：0.4~2.0 mg/dL)、乳酸脱水素酵素は 1983 IU/L (基準値：98~192 IU/L)、ALT は 508 IU/L、AST は 714 IU/L、アルブミンは 2.6 g/dL (基準値：3.5~5.0 g/dL)、白血球数は $9.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、赤血球数は $2.46 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、ヘマトクリットは 22.2%、血小板数は $35.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ であった。疑われた自己免疫性肝炎に対して、経験的にプレドニゾン 60 mg (40~44 日目) 及びメチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム 80 mg 1 日 3 回静脈内投与 (44~47 日目) による治療が行われ、急性肝不全に対してアセチルシステイン 11600 mg が 46 日目に単回静脈内投与された。経口ステロイドによる治療では肝酵素の上昇は改善せず、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウムによる治療を開始した。被験者は 48 日目に急性肝不全のため死亡した。被験者は治験薬を 3 回投与され、最終投与日は 29 日目であった。治験担当医師及び治験依頼者は、自己免疫性肝炎及び急性肝不全は治験薬と関連ありと判断した。他の原因として、肝、骨及び肺転移を伴う原疾患の乳癌の進行が考えられた (詳細な情報は EMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照)。
- 被験者 100070-001-908-0003：被験者は 5■歳の女性の胃癌及び食道胃接合部癌患者であった。その他の関連する病歴は、グレード 2 の不整脈及びグレード 2 の貧血であった。スクリーニング時の ALT は 42 IU/L、AST は 51 IU/L であった。肝転移は認められなかった。被験者は 14 日目にグレード 3 の自己免疫性肝炎及びグレード 4 の肝不全を発現し、15 日目にこれらの事象のため死亡した。13 日目に肝機能検査値及びビリルビンの急激な上昇、血小板減少症並びに四肢の皮疹を発現し、臨床検査値は以下のとおりであった：ビリルビン (2.53 mg/dL)、AST (122 IU/L)、ALT (126 IU/L)、ALP (249 IU/L)、ヘモグロビン (10.9 g/dL)、白血球数 ($9.6 \times 10^9/\text{L}$)。

疑われた免疫関連の毒性に対して、同日にステロイド療法を開始した。14 日目に被験者の状態が悪化し、錯乱／昏迷を発現した。脳磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging; MRI）の拡散強調画像では、脳機能は正常であった。治験担当医師は、グレード 4 の自己免疫性肝炎及び肝不全と診断した。輸血のため piprinhydrinate 3（単位不明）1 日 1 回静脈内投与、疲労のため freamine 500（単位不明）静脈内投与が開始された。また、自己免疫性肝炎のため酢酸プレドニゾロン 80（単位不明）静脈内投与、浮腫のためフロセミド 20（単位不明）静脈内投与、低アルブミン血症のためアルブミン 100（単位不明）静脈内投与が行われた。14 日目の午前のビリルビンは 3.13 mg/dL であり、血小板減少症（44000/μL から 7000/μL への減少）及び皮疹が認められた。14 及び 15 日目に腹水穿刺が行われた。腹水の細胞診の結果、悪性腫瘍は陰性であった。14 日目の腹水培養の結果、大腸菌及びエンテロコッカス・フェカーリスが陽性であった。繰り返し行った血液培養の結果は陰性であった。15 日目に予防のためメチルプレドニゾロン 1000（単位不明）の 1 日 1 回静脈内投与が行われた。被験者の状態及び肝機能検査値は悪化した。血小板輸血及び高用量ステロイドの持続点滴が開始されたが、臨床検査値は悪化し、総ビリルビンは 6.05 mg/dL、AST は 180 IU/L、ALT は 126 IU/L、ALP は 276 IU/L、GGT は 202 IU/L であった。抗体検査は行われなかった。15 日目に低酸素血症及び乏尿を伴う呼吸困難が発現した。L チューブを通してミコフェノール酸が投与されたが、被験者は当該事象のため死亡した。剖検は行われなかった。被験者は治験薬を 1 回投与された。治験担当医師は、自己免疫性肝炎及び肝不全は治験薬と関連ありと判断したが、他の原因として原疾患も提示した。治験依頼者は、これらの事象は治験薬と関連ありと判断した。他の原因として、原疾患の癌及び併用薬（ランソプラゾール、レバミピド、phazyme 及びオキシコドン）が考えられた（詳細な情報は EMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照）。

- 被験者 100070-001-172-0004：被験者は 7■歳の女性の既治療の NSCLC 患者であった。その他の関連する病歴は、持続中の胸水及び呼吸困難並びに元喫煙者、線維筋痛、甲状腺機能亢進症（～20■年）及び持続中の甲状腺機能低下症であった。20■年 ■月及び ■月に肺の放射線療法が行われた。被験者は 11 日目に放射線性肺臓炎を発現し、19 日目に当該事象のため死亡した（グレード 5。なお、データカットオフ後に治験担当医師は死因を疾患進行と報告し、放射線性肺臓炎は死因ではないと判断され、グレード 5 から 4 へ変更された）。11 日目に被験者は呼吸困難（グレード 4）及び便秘による腹痛のため緊急入院した。平均酸素飽和度は 97% であった。胸部 X 線検査の結果、左肺に不明瞭な陰影が認められ、放射線性肺臓炎と診断された。12 日目の胸部 CT 血管造影検査の結果、ゆがみ及び網状陰影に加え、肺臓炎、気管支炎又は肺炎と考えられる、肺の悪性腺癌に伴う大量の右胸水が新たに認められた。また、新たな多発肺結節又はその増大が発現した。胸腔穿刺が行われ、1200 mL の胸水が除去された。胸水の病理学的検査の結果、悪性腺癌が認められた。入院中、被験者は名前及び場所に対する見当識を有していたが、極めて傾眠状態にあり、対話不能であった。18 日目に被験者は退院し、ホスピスケアへ移行した。19 日目に被験者は死亡した。SCS のデータカットオフ後の治験担当医師による追跡調査情報によると、死因は放射線性肺臓炎ではなく、疾患進行とされた。被験者は治験薬を 1 回投与された。治験担当医師は、放射線性肺臓炎は治験薬と関連ありと判断した。治験依頼者は、放射線性肺臓炎は治験薬と関連なしと判断した（詳細な情報は EMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照）。

- 被験者 100070-001-139-0004：被験者は4■歳の女性の転移性乳癌患者であった。その他の関連する病歴は、器質化肺炎（20■年■月■日～）及び高血糖であった。被験者は23日目に呼吸窮迫及び敗血症を発現し、40日目にこれらの事象のため死亡した（グレード5）。23日目に被験者は発熱、悪寒、頻脈、脱力及び労作性呼吸困難悪化の非特異的な症状のため来院した。最初の診察により、喀痰分泌及び咳嗽の増加が認められ、酸素飽和度を92%超に維持するため、鼻カニューレによる酸素6Lの投与が必要であった。また、両側性の低音性連続性ラ音及び右肺中葉に断続性ラ音が認められた。さらに、左胸壁／腋窩腫瘍のサイズが増加し、排液量が増加した。被験者は、恐らく非特異的な医療ケア関連肺炎／肺炎に伴うものと考えられる敗血症の仮診断を受け、入院した。全培養検査の結果は陰性であった。同日の胸部CT検査の結果、壊死性肺転移、リンパ節及び皮膚結節、両側性の依存性無気肺、軽度の縦隔浮腫、並びに気管支血管周囲のすりガラス陰影を含む転移性病変のサイズ及び数の増加が認められた。胸部X線検査の結果、結節性肺転移、混合型肺血管うっ血及び軽度の肺水腫が示唆された。肺専門医の診察によると、被験者の症状は、既知の多数／大規模の肺転移、パクリタキセルの投与歴、放射線療法とゲムシタビンとの併用を含む様々な原因によるものであった。入院中、被験者は呼吸窮迫のため集中治療室に複数回移された。被験者は緩和ケアを受け、40日目に呼吸窮迫及び敗血症のため死亡した。被験者は治験薬を2回投与され、最終投与日は15日目であった。治験担当医師は、呼吸窮迫は治験薬と関連ありと判断したが、他の原因として原疾患も提示した。敗血症は治験薬と関連なし、原疾患と関連ありと判断した。治験依頼者は、呼吸窮迫及び敗血症は治験薬と関連なしと判断した（詳細な情報はEMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照）。
- 被験者 100070-001-403-0013：被験者は6■歳の男性の既治療のNSCLC患者であった。その他の関連する病歴は、高血圧、肺気腫、気管支肺アスペルギルス症（20■年）、呼吸困難、呼吸不全、低酸素症及び咳嗽（20■年■月■日～）であった。被験者は1日目に急性呼吸窮迫症候群を発現し、6日目に当該事象のため死亡した（グレード5）。1日目の治験薬の投与の30分後に悪寒、動脈性高血圧（190/90 mmHg）及び発熱が発現した。酸素2Lの投与で酸素飽和度は82%であり、頻脈を呈していた。主に左側に顕著な両側性ラ音が認められ、敗血症を伴う急性呼吸窮迫と診断された。ロセフィン及びomidazoleによる治療が行われた。羽ばたき振戦が認められたが、他に酸素濃度の持続的な低下に至った高炭酸ガス血症の徴候は認められなかった。肺のX線検査の結果、片状陰影がみられた。血液培養の結果、増殖は認められなかった。3日目に新たな急性呼吸窮迫が発現した。留置ポートの感染が疑われ、抗生物質療法をメチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対応する確率論的アプローチへ拡大した。心室中隔偏位のため、バンコマイシン1gの急速静注（4時間ごとに2g）による治療が行われた。留置ポートの感染に対し、再度血液培養を実施したところ、増殖は認められなかった。被験者は高濃度酸素マスク及び酸素飽和度の目標値を88～92%とするベンチュリーマスクを装着した。ウイルス検査の結果、劇症E型肝炎が判明した。その後更に数件の呼吸窮迫が発現し、6日目に被験者は死亡した。被験者は、急性劇症E型肝炎と関連する慢性呼吸不全に続発する数件の急性呼吸代償不全を伴う敗血症と診断された。被験者は治験薬を1回投与された。治験担当医師は、急性呼吸窮迫は治験薬と関連ありと判断したが、他の原因として病歴も提示した。急性劇症E型肝炎は治験薬と関連なしと判断した。治験依頼者は、急性呼吸窮迫及び急性劇症E型肝炎は治験薬と関連なしと判断した（3.2.1.2 項にも叙述を記載した。詳細な情報はEMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照）。

- 被験者 100070-001-208-0029 : 被験者は EMR100070-001 試験の拡大パートに登録された 5■歳の男性の尿路上皮癌患者であった。その他の関連する病歴は、甲状腺機能低下症、2 型糖尿病、高脂血症及び腎結石症（2013 年）であった。被験者は 20 日目に肺臓炎を発現し、24 日目に当該事象のため死亡した（グレード 5）。被験者は転倒及び左肩径部痛のため救急治療室を受診した。骨盤及び股関節 X 線では急性の所見は認められなかった。腹部及び骨盤部 CT では、肝結節及び骨への転移並びに左下腹部の憩室炎の疑いが認められた。臨床検査の結果、血中尿素窒素は 54 mg/dL、クレアチニンは 1.9 mg/dL、白血球数は $24 \times 10^3/\mu\text{L}$ であり、ポリメラーゼ連鎖反応検査は陽性であった。被験者は重度の下痢を発現しており、クロストリジウム・ディフィシレの迅速検査は陽性であった。息切れは認められなかった。治験担当医師は、血中尿素窒素及びクレアチニンの増加は脱水によるものと判断した。被験者は脱水、憩室炎（グレード 3）及びクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎（グレード 3）のため入院した。被験者は軽快していたが、19 日目に息切れを発現した。フロセミドによる治療が行われ、被験者の状態は夜間は改善した。翌朝、症状は持続していた。20 日目に CT 検査が実施され、肺塞栓症及び大動脈解離の所見は認められず、受動無気肺を伴う左側に中等量及び右側に少量の胸水が認められた。肺門周囲のすりガラス陰影は肺水腫を示すものと考えられ、重複肺炎の可能性は除外できなかった。また、広範囲の縦隔及び肺門リンパ節腫脹、肝及び骨転移が認められた。被験者は肺臓炎（グレード 3）と診断され、集中治療室に移され、メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム 125 mg/日の静脈内投与による治療が開始された。被験者は鼻カニューレによる酸素 4 L の投与を受け、プレドニゾン 2 mg/kg の投与が開始された。22 日目に肺臓炎はグレード 4 に悪化し、被験者は挿管された。24 時間後にプレドニゾンは 4 mg/kg に増量された。白血球数増加に対応するための抗生物質の作用範囲の拡大のため、20 日目にバンコマイシンの経口投与が追加された。24 日目に被験者は肺臓炎のため死亡した。被験者は治験薬を 1 回投与され、最終投与日は 1 日目であった。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連ありと判断したが、他の原因として原疾患も提示した。治験依頼者は、本事象は治験薬と関連ありと判断した（詳細な情報は EMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照）。

EMR100070-002 試験でも主な死因は疾患進行（35.0%）であったが、データカットオフ時点で治験薬と関連性を否定できない有害事象による死亡が 1 名に認められた。この治験薬と関連性を否定できない死亡は治験薬投与開始後 60 日以内かつ治験薬最終投与後 30 日以内に認められた（EMR100070-002 試験 CSR 12 項参照）。

- 被験者 100070-002-008-0003 : 被験者は 6■歳の男性の胃癌患者であった。その他の関連する病歴は、高血圧、貧血、食欲減退、便秘、腫瘍疼痛、低血圧、心房細動及び腎機能障害であった。被験者は 2 日目に四肢浮腫、クレアチニン増加及び脱水、9 日目に急性腎不全、11 日目に腫瘍崩壊症候群（臨床経過及び臨床検査値に基づく当初の診断）を発現し、12 日目に急性腎不全及び腫瘍崩壊症候群のため死亡した（グレード 5）。本事象のため治験薬の投与が中止された。治験担当医師は、当初は急性腎不全及び腫瘍崩壊症候群は治験薬と関連ありと判断した。治験依頼者は、これらの事象は治験薬と関連ありと判断した（詳細な情報は EMR100070-002 試験 CSR 15.3.4 項参照）。なお、データカットオフ後の剖検報告書に基づき、治験担当医師は急性腎不全、腫瘍崩壊症候群、四肢浮腫及び大腸炎の事象名を多臓器不全に変更した。

EMR100070-003 試験では、有害事象による死亡は認められなかった。EMR100070-001 試験では、治験薬と関連のない有害事象による死亡が認められた被験者の割合は 2.7%であった（治験薬最終投与後 30 日以内が 1.6%、治験薬投与開始後 60 日以内が 1.7%）。死因が不明であった被験者の割合は 4.2%であった（治験薬最終投与後 30 日以内が 0.3%、治験薬投与開始後 60 日以内が 0.2%）。EMR100070-002 試験では、治験薬と関連のない有害事象による死亡が認められた被験者の割合は 2.5%であった（治験薬最終投与後 30 日以内が 2.5%、治験薬投与開始後 60 日以内が 2.5%）。

EMR100070-001 試験で死因がその他であった被験者は 15 名であった（このうち 5 名は治験薬最終投与後 30 日以内の死亡）。治験薬最終投与後 30 日以内の死因がその他であった被験者は、被験者 100070-001-133-0012（自殺既遂）、被験者 100070-001-169-0018（家族の判断ですべての治療を中止）、被験者 100070-001-195-0008（病歴の末梢動脈疾患）、被験者 100070-001-198-0003（原疾患の NSCLC 及び病歴の慢性閉塞性肺疾患に伴う呼吸不全）及び被験者 100070-001-117-0017（ステージ IV の尿管癌）であった。

これらの 5 名の叙述を以下に示す（EMR100070-001 試験 CSR 12 項参照）。

- 被験者 100070-001-133-0012：被験者は 5 歳の女性の卵巣癌（診断日：直近投与 4 年 4 ヶ月前*）患者であった。被験者は直近投与 5 日後* に自殺した。その他の関連する病歴はうつ病であり、併用薬としてシタロプラム 20 mg/日 が使用されていた。治験薬は 20 年 月 日に投与されたのみであった。20 年 月 日（治験薬投与の 5 日後）に被験者は自殺した（グレード 5）。剖検の有無は不明であった。治験担当医師は、本事象（自殺既遂）はうつ病及び疾患進行（特に腹水及び胸水）と関連あり、治験薬と関連なしと判断した。治験担当医師は死因をその他（自殺既遂）に分類した（詳細な情報は EMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照）。
- 被験者 100070-001-169-0018：被験者は 6 歳の男性の尿路上皮癌患者であった。被験者は直近投与 23 日後* に死亡し、治験担当医師は死因をその他に分類した。その他の関連する病歴は腸管皮膚瘻及び深部静脈血栓症であった。治験薬の初回投与日は 20 年 月 日、2 回目の投与日は初回投与 14 日後* であった。20 年 月 日（治験薬の直近の投与の 9 日後）に重篤な敗血症（グレード 4）が発現した。20 年 月 日〔治験薬の直近の投与の 23 日後（初回投与の 37 日後）〕に重篤な疾患進行（グレード 5）が発現した。直近投与 9 日後*、被験者は右側腹部痛を発現し、前日から持続する腹痛及び発熱のため救急治療室を受診した。頻脈、低血圧及び息切れが認められた。また、被験者は直近投与 5 か月前* から恥骨上部に慢性の穿孔を有し、入院日に再び傷口が開いていた。直近投与 9 日後* の腹部及び骨盤部 CT の結果、転移性肝疾患及び後腹膜アデノパシーが認められた。転移性肺疾患も疑われた。無気肺又は肺炎の可能性のある両肺底部の浸潤影が認められた。被験者は救急治療室で抗生物質の経験的治療及び気道保護のための挿管を受けた。直近投与 9 日後* に被験者は、尿路感染に続発するショックを伴う敗血症（グレード 4）のため集中治療室に入院した。さらに、入院時の診断には急性腎不全（ベースライン時の腎機能は不明）、乳酸アシドーシス、代謝性アシドーシス、急性呼吸不全及び慢性腸管皮膚瘻が含まれた。クロストリジウム・セプチカムによる菌血症並びに大腸菌及びレンサ球菌の培養陽性が認められた。入院中に被験者の状態は改善し、直近投与 15 日後* に昇圧薬の投与が中止された。被験者の転移性癌及び腸管皮膚瘻の予後を考慮し、家族の判断ですべての治療が中止された。被験者は直近投与 20 日後* にホスピスケアへ移行し、敗血症は同日に回復

した。被験者は直近投与 23日後* に死亡した。剖検の有無は不明であった。治験薬の投与はその他の理由（被験者がすべての治療の中止を決定）のため中止され、最終投与日は初回投与 14日後* であった。治験担当医師は、疾患進行及び敗血症は治験薬と関連なしと判断した。治験担当医師は死因をその他に分類した（詳細な情報はEMR100070-001 試験CSR 15.3.4 項参照）。

- 被験者100070-001-195-0008：被験者は 6■歳の女性の NSCLC 患者であった。その他の関連する病歴は、深部静脈血栓症、末梢動脈閉塞性疾患及び末梢血管障害であった。被験者は 直近投与 25日後*に末梢動脈閉塞性疾患のため死亡した。治験薬の初回投与日は20■年■月■日、直近（7回目）の投与日は初回投与 82 日後* であった。20■年■月■日 [治験薬の直近の投与の 25 日後（初回投与の107 日後）] に重篤な末梢動脈閉塞性疾患（グレード5）が発現した。本事象は入院が必要となる死亡に至った有害事象であった。初回投与94日後*、被験者は左下肢の動脈血栓症による疼痛のため、膝上切断を受けた。入院中、初回投与98日後* に敗血症（グレード4）、初回投与99日後* に末梢性虚血（グレード3）が発現した。初回投与 107日後*、緩和ケア実施中に被験者は末梢動脈閉塞性疾患のため死亡した。剖検の有無は不明であった。死亡診断書は入手できなかったが、治療を担当した医師は、死因は末梢動脈閉塞性疾患と判断した。治験薬の投与はその他の理由（被験者の全身状態が悪化及び治療継続を拒否）のため中止され、最終投与日は初回投与82日後* であった。治験担当医師は、末梢動脈閉塞性疾患は治験薬と関連なしと判断した。治験担当医師は死因をその他（末梢動脈閉塞性疾患）に分類した（詳細な情報はEMR100070-001 試験CSR 15.3.4 項参照）。
- 被験者100070-001-198-0003：被験者は7■歳の女性の卵巣癌（診断日：20■年■月■日）患者であり、初回投与33日後* に呼吸不全のため死亡した。その他の関連する病歴は、乳癌であった。被験者は卵巣癌に対する手術の後、化学療法及び放射線療法を受けた。治験薬の初回投与日は 20■年■月■日、直近（2回目）の投与日は初回投与14日後* であった。20■年■月■日 [治験薬の直近の投与の19 日後（初回投与の 33 日後）] に重篤な呼吸不全（グレード5）が発現した。本事象は入院期間の延長が必要となる死亡に至った有害事象であった。初回投与23 日後*、被験者は持続する重篤なエンテロウイルス感染（グレード3）のため入院した。バイタルサインは体温が39.2°C、血圧が80/50 mmHg であった。また、呼吸困難及び咳嗽により悪化する傾向のある不安も認められた。酸素供給、ネブライザー及びステロイドによる治療が行われた。入院中、被験者は呼吸不全と診断され、二相性陽圧呼吸マスクが必要となった。被験者の状態は悪化し、ホスピスケアへ移行した。初回投与 33日後*に被験者は死亡した。剖検は行われなかった。治験薬の投与は死亡のため中止され、最終投与日は初回投与14日後*であった。治験担当医師は、呼吸不全は治験薬と関連なしと判断した。治験担当医師は死因をその他（呼吸不全）に分類した（詳細な情報は EMR100070-001 試験CSR 15.3.4 項参照）。
- 被験者100070-001-117-0017：被験者は 7■歳の男性の尿路上皮癌患者であった。その他の関連する病歴は、喘息、副鼻腔障害、2型糖尿病、高血圧及び慢性腎臓病であった。被験者は、初回投与52日後*に重篤な疾患進行のため死亡した。治験薬の初回投与日は20■年■月■日であった。治験薬の投与はその他の理由（疾患の悪化に基づく治験担当医師の判断）のため中止され、最終（3回目）投与日は初回投与28日後*であった。試験参加中の初回投与41日後* に重篤な疾患進行（グレード2）が発現し、初回投与52日後*にグレード5に悪化した当該事象のため被験

者は死亡した。剖検は行われなかった。治験担当医師は死因をその他（ステージ IV の尿管癌）に分類した（詳細な情報は EMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照）。

治験薬最終投与後 30 日より後のその他の死因は、積極的鎮静（被験者 100070-001-221-0006）、安楽死（被験者 100070-001-221-0001 及び 100070-001-221-0010）、肺癌（被験者 100070-001-156-0008）、遠隔転移を伴う肺扁平上皮癌（被験者 100070-001-117-0004）、疾患進行、心筋梗塞、血栓塞栓及び CT スキャンで確定した疾患進行（被験者 100070-001-131-0007）、呼吸不全（被験者 100070-001-168-0004、100070-001-117-0002 及び 100070-001-122-0019）並びにショック、臓器機能不全を伴う重度の敗血症及び好中球減少症（被験者 100070-001-176-0010）であった（EMR100070-001 試験 CSR 一覧表 16.2.7.9w 参照）。利用可能なデータを評価した結果、これらの被験者の死因の多くは原疾患の癌、その他の病歴、アベルマブ投与中止後の化学療法又は併用療法によるものと考えられた。

死因が欠測であった被験者は 3 名であった（いずれも治験薬最終投与後 30 日以内又は治験薬投与開始後 60 日以内の死亡ではない）。

表 2.7.4- 32 死因別の死亡（全被験者）

	003 (N=88) n (%)	001 (N=1452) n (%)	002 (N=40) n (%)
Number of Subjects Who Died	43 (48.9)	546 (37.6)	16 (40.0)
Primary Reason for Death:			
Disease Progression	40 (45.5)	422 (29.1)	14 (35.0)
Adverse Event Related to Study Treatment	0 (0.0)	6 (0.4)	1 (2.5)
Adverse Event not Related to Study Treatment	0 (0.0)	39 (2.7)	1 (2.5)
Other	0 (0.0)	15 (1.0)	0 (0.0)
Unknown	3 (3.4)	61 (4.2)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
Number of Subjects Who Died Within 30 days of Last Treatment Administration	12 (13.6)	159 (11.0)	2 (5.0)
Primary Reason for Death:			
Disease Progression	11 (12.5)	121 (8.3)	0 (0.0)
Adverse Event Related to Study Treatment	0 (0.0)	6 (0.4)	1 (2.5)
Adverse Event not Related to Study Treatment	0 (0.0)	23 (1.6)	1 (2.5)
Other	0 (0.0)	5 (0.3)	0 (0.0)
Unknown	1 (1.1)	4 (0.3)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of Subjects Who Died Within 60 days from First Treatment Administration	5 (5.7)	149 (10.3)	2 (5.0)
Primary Reason for Death:			
Disease Progression	5 (5.7)	110 (7.6)	0 (0.0)
Adverse Event Related to Study Treatment	0 (0.0)	6 (0.4)	1 (2.5)
Adverse Event not Related to Study Treatment	0 (0.0)	24 (1.7)	1 (2.5)
Other	0 (0.0)	6 (0.4)	0 (0.0)
Unknown	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: Integrated Summary of Safety Table 12.6.14.1

N/n=number of subjects

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の SOC 及び PT 別の治験薬最終投与後 30 日以内の死亡に至った TEAE を表 2.7.4- 33 に示す。

死亡に至った TEAE は、EMR100070-003 試験で 8/88 名（9.1%）、EMR100070-001 試験で 163/1452 名（11.2%）、EMR100070-002 試験で 2/40 名（5.0%）に認められた。EMR100070-003 試験及び EMR100070-001 試験で最も発現率が高かった死亡に至った TEAE は疾患進行であった。その他の死

亡に至った TEAE は、EMR100070-003 試験及び EMR100070-002 試験では各 1 名、EMR100070-001 試験では 1%未満の被験者に認められた。

表 2.7.4- 33 SOC 及び PT 別の治験薬最終投与後 30 日以内の死亡に至った TEAE（安全性解析対象集団、全被験者）

System organ class Preferred term	003 Subjects (N=88) n (%)	001 Subjects (N=1452) n (%)	002 Subjects (N=40) n (%)
Number of Subjects With At Least One Event	8 (9.1)	163 (11.2)	2 (5.0)
心臓障害	0 (0.0)	4 (0.3)	1 (2.5)
心停止	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
心不全	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
心タンポナーデ	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
心肺停止	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
胃腸障害	1 (1.1)	7 (0.5)	0 (0.0)
胃腸出血	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
腹痛	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
嚥下障害	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
イレウス	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸閉塞	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (4.5)	106 (7.3)	0 (0.0)
疾患進行	4 (4.5)	103 (7.1)	0 (0.0)
全身健康状態低下	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肝胆道系障害	1 (1.1)	4 (0.3)	0 (0.0)
肝不全	1 (1.1)	3 (0.2)	0 (0.0)
急性肝不全	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
自己免疫性肝炎	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	1 (1.1)	11 (0.8)	0 (0.0)
敗血症	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
肺炎	1 (1.1)	2 (0.1)	0 (0.0)
肺感染	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
E 型肝炎	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
敗血症性ショック	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
尿路性敗血症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

System organ class Preferred term	003 Subjects (N=88) n (%)	001 Subjects (N=1452) n (%)	002 Subjects (N=40) n (%)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
放射線性肺臓炎	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
胸椎骨折	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (2.5)
食欲減退	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
成長障害	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
腫瘍崩壊症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.1)	9 (0.6)	0 (0.0)
胃癌	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肺新生物	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
悪性新生物進行	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
中枢神経系転移	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う胃癌	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う新生物	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
新生物進行	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
移行上皮癌	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
腫瘍出血	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
腫瘍浸潤	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
脳損傷	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
脳血管発作	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
くも膜下出血	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
精神障害	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
自殺既遂	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
自殺企図	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
急性腎不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	17 (1.2)	0 (0.0)
呼吸不全	0 (0.0)	7 (0.5)	0 (0.0)
急性呼吸窮迫症候群	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
急性呼吸不全	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
誤嚥	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
呼吸困難	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
低酸素症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

System organ class Preferred term	003 Subjects (N=88) n (%)	001 Subjects (N=1452) n (%)	002 Subjects (N=40) n (%)
喉頭出血	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肺臓炎	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肺塞栓症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肺高血圧症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
呼吸窮迫	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
塞栓症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
末梢動脈閉塞性疾患	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

Source: Integrated Summary of Safety Table 12.6.10.1

N/n=number of subjects, PT=preferred term, SOC=system organ class, and TEAE=treatment-emergent adverse event

治験薬最終投与後 30 日以内の治験薬と関連性を否定できない死亡に至った TEAE は 7 名に認められた (表 2.7.4-34)。これら 7 名の叙述は 2.1.5 項に前述した。

また、治験薬最終投与後 30 日より後の治験薬と関連性を否定できない死亡に至った TEAE は 1 名 (被験者 100070-001-168-0004) に認められた (死因はその他に分類)。

- 被験者 100070-001-168-0004 : 被験者は 71 歳の女性の NSCLC 患者であった。その他の関連する病歴は、高血圧及び慢性閉塞性肺疾患であった。治験薬の直近の投与の 31 日後 (初回投与の 45 日後) に急性呼吸不全 (グレード 5) が発現し、当該事象のため被験者は死亡した。治験薬の初回投与の 35 日後、白血球数増加、疲労及び 1 週間持続する体重減少が発現した。また、咳嗽、息切れ及び可聴性の呼吸音異常もみられた。同日の夜遅く、呼吸困難が悪化し、被験者は救急治療室を受診した。被験者はグレード 3 の慢性閉塞性肺疾患と診断され、入院した。呼吸数及び脈拍の増加が認められ、酸素飽和度は room air で 94%であった。CT 血管造影検査により肺病変の増大が認められたが、心エコー検査では異常は認められなかった。翌日に被験者は回復したが後遺症があり、鼻カニューレによる酸素 2 L の吸入を持続した状態で退院した。治験薬の初回投与の 45 日後、被験者はベッドから起き上がることができず、呼吸困難となり、錯乱していた。救急治療室にて高炭酸ガス血症を呈していた。被験者は挿管を希望せず、二相性陽圧呼吸マスクを装着され、ステロイドの静脈内投与が行われた。胸部 X 線検査の結果、前回の検査結果と変わらず、左肺下葉虚脱及び閉塞後肺炎が認められた。再度胸部 X 線検査が行われ、前回の胸部 X 線検査時より右肺上葉の部分的な再膨張が判明した。右肺門の肺癌は部分的な右肺上葉虚脱及び右肺容量低下を伴っていた。気胸は認められなかったが、少量の左胸水がみられた。同日、胸部造影 CT 検査が実施され、以下の所見が認められた : 気管及び右主気管支周囲への浸潤増大を伴う、縦隔へ浸潤し、右肺門に及ぶ右肺上葉大腫瘍のサイズ増加。T6 の圧迫骨折は安定していたが、新たに、転移に起因する T9 の恐らく病的な圧迫骨折が認められた。酸素の継続吸入投与、チオトロピウム 18 µg 1 日 1 回の吸入投与、デキサメタゾン 8 mg 1 日 3 回の静脈内投与、ピペラシリン 3.38 mg 8 時間ごとの静脈内投与及びプレドニゾン 40 mg から 10 mg への 1 日 1 回の経口漸減投与が行われた。治験薬の直近の投与の 37 日後に被験者

は急性呼吸不全のため死亡した。被験者は治験薬を2回投与された。治験担当医師は、慢性閉塞性肺疾患及び急性呼吸不全は治験薬と関連ありと判断した。治験担当医師は死因をその他(疾患進行)に分類したが、急性呼吸不全により死亡した可能性は否定できなかった。治験依頼者は、これらの事象は治験薬と関連なしと判断し、他の原因として慢性閉塞性肺疾患の病歴及び原疾患を提示した(詳細な情報はEMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照)。

表 2.7.4- 34 治験薬と関連性を否定できない死亡に至った TEAE の一覧

Subject No.	Age/Gender/ Diagnosis	Cause of Death MedDRA Verbatim/ Preferred Terms	Toxicity Grade	No. of Infusions Before AE Onset	Last Avelumab Dose (mg/kg)	Days Since First Dose	Days Since Last Dose Prior to Death
100070-001-120-0014	5■/female/mBC	Acute liver failure/ 急性肝不全	Grade 5	3	10	47	19
100070-001-908-0003	5■/female/GEJ	Autoimmune hepatitis/ 自己免疫性肝炎	Grade 3	1	10	15	15
		Hepatic failure/ 肝不全	Grade 4	1	10	15	15
100070-001-172-0004 ^{a,b}	7■/female/NSCLC	Pneumonitis radiation induced/ 放射線性肺臓炎	Grade 5	1	10	18	19
100070-001-139-0004 ^b	4■/female/mBC	Respiratory distress/ 呼吸窮迫	Grade 5	2	10	40	26
100070-001-403-0013 ^b	6■/male/NSCLC	Acute respiratory distress/ 急性呼吸窮迫症候群	Grade 5	1	10	6	6
100070-001-208-0029	5■/male/UC	Pneumonitis/ 肺臓炎	Grade 5	1	10	23	24
100070-001-168-0004 ^{b,c}	7■/female/NSCLC	Acute respiratory failure/ 急性呼吸不全	Grade 5	2	10	52	38
100070-002-008-0003	6■/male/GC	Acute kidney injury/ 急性腎不全	Grade 5	1	10	12	12
		Tumor lysis syndrome/ 腫瘍崩壊症候群	Grade 5	1	10	12	12

Source: Integrated Summary of Safety Table 12.6.11.1 and Listing 12.6.16, and narratives in this section of the SCS

^a Outcome of event changed to ‘not recovered,’ and ‘disease progression’ was cited as the reason for death after data cut-off.

^b The causality assessment reported is per the reporting Investigator. Events were assessed as not related to study treatment by the Sponsor for Subjects 100070-001-172-0004, 100070-001-139-0004, 100070-001-403-0013, and 100070-001-168-0004.

^c Event occurred after the on-treatment period (38 days after last treatment administration).

AE=adverse event, GC=gastric cancer, GEJ=gastroesophageal junction, mBC=metastatic breast cancer, MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities, NSCLC=non-small cell lung cancer, and UC=urothelial carcinoma

2.1.6 重篤な有害事象

本項では、治験薬最終投与後 30 日以内に発現したすべての重篤な TEAE（死亡に至った TEAE を含む）を記載する。

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の SOC 及び PT 別の発現率が高かった（いずれかの試験で 1%以上）重篤な TEAE を表 2.7.4- 35 に示す。EMR100070-003 試験及び EMR100070-001 試験で最も発現率が高かった重篤な TEAE は、疾患進行 [EMR100070-003 試験 4/88 名（4.5%）、EMR100070-001 試験 120/1452 名（8.3%）、EMR100070-002 試験 0/40 名（0%）] であった。

EMR100070-003 試験では、2 名以上に発現したその他の重篤な TEAE は、急性腎不全 4/88 名（4.5%）、貧血 3/88 名（3.4%）、腹痛、無力症、蜂巣炎及び全身健康状態低下各 2/88 名（2.3%）であった。EMR100070-001 試験では、発現率が 2%超のその他の重篤な TEAE は、呼吸困難 42/1452 名（2.9%）、腹痛及び胸水各 33/1452 名（2.3%）、肺炎 32/1452 名（2.2%）であった。これらの事象は各試験の患者集団に予測されるものであった。EMR100070-002 試験で認められた重篤な TEAE は、イレウス 2/40 名（5.0%）、心筋梗塞、腸閉塞、胃出血、上部消化管出血、胆道感染、腫瘍崩壊症候群及び急性腎不全各 1/40 名（2.5%）であった（データカットオフ後に腫瘍崩壊症候群及び急性腎不全の事象名は多臓器不全に変更された）。

重篤な irAE（肝炎、大腸炎、内分泌障害、肺臓炎及び自己免疫障害を含む）及び重篤な IRR も認められた。irAE 及び IRR の定義及び解析結果の詳細は、それぞれ 2.1.8.1 項及び 2.1.8.2 項に記載した。

表 2.7.4- 35 SOC 及び PT 別の発現率が高かった（いずれかの試験で 1%以上）重篤な TEAE（安全性解析対象集団、全被験者）

System organ class Preferred term	003 Subjects (N=88) n (%)	001 Subjects (N=1452) n (%)	002 Subjects (N=40) n (%)
Number of Subjects With At Least One Event	36 (40.9)	578 (39.8)	8 (20.0)
血液およびリンパ系障害	5 (5.7)	25 (1.7)	0 (0.0)
貧血	3 (3.4)	17 (1.2)	0 (0.0)
白血球増加症	1 (1.1)	1 (0.1)	0 (0.0)
小球性貧血	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
正色素性正球性貧血	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	3 (3.4)	31 (2.1)	1 (2.5)
心筋梗塞	0 (0.0)	3 (0.2)	1 (2.5)
頻脈	1 (1.1)	2 (0.1)	0 (0.0)
心房粗動	1 (1.1)	1 (0.1)	0 (0.0)
心嚢液貯留	1 (1.1)	1 (0.1)	0 (0.0)

System organ class Preferred term	003 Subjects (N=88) n (%)	001 Subjects (N=1452) n (%)	002 Subjects (N=40) n (%)
眼障害	2 (2.3)	3 (0.2)	0 (0.0)
眼瞼機能障害	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
緑内障	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜動脈閉塞	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
潰瘍性角膜炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	6 (6.8)	147 (10.1)	5 (12.5)
腹痛	2 (2.3)	33 (2.3)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	26 (1.8)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	22 (1.5)	0 (0.0)
腹水	0 (0.0)	17 (1.2)	0 (0.0)
小腸閉塞	0 (0.0)	17 (1.2)	0 (0.0)
胃腸出血	1 (1.1)	9 (0.6)	0 (0.0)
腸閉塞	0 (0.0)	7 (0.5)	1 (2.5)
イレウス	1 (1.1)	4 (0.3)	2 (5.0)
胃出血	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (2.5)
腸炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
糞塊	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道痙攣	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
上部消化管出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (12.5)	174 (12.0)	0 (0.0)
疾患進行	4 (4.5)	120 (8.3)	0 (0.0)
発熱	0 (0.0)	18 (1.2)	0 (0.0)
無力症	2 (2.3)	15 (1.0)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	1 (1.1)	12 (0.8)	0 (0.0)
疲労	1 (1.1)	8 (0.6)	0 (0.0)
全身健康状態低下	2 (2.3)	4 (0.3)	0 (0.0)
疼痛	1 (1.1)	2 (0.1)	0 (0.0)
胸痛	1 (1.1)	1 (0.1)	0 (0.0)
肝胆道系障害	2 (2.3)	16 (1.1)	0 (0.0)
肝不全	1 (1.1)	3 (0.2)	0 (0.0)
肝損傷	1 (1.1)	1 (0.1)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	7 (8.0)	107 (7.4)	1 (2.5)
肺炎	1 (1.1)	32 (2.2)	0 (0.0)
敗血症	0 (0.0)	18 (1.2)	0 (0.0)

System organ class Preferred term	003 Subjects (N=88) n (%)	001 Subjects (N=1452) n (%)	002 Subjects (N=40) n (%)
蜂巣炎	2 (2.3)	7 (0.5)	0 (0.0)
尿路感染	1 (1.1)	8 (0.6)	0 (0.0)
肺感染	1 (1.1)	4 (0.3)	0 (0.0)
胆道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
糖尿病性足感染	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
丹毒	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
クレブシエラ性敗血症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
レンサ球菌性敗血症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.1)	40 (2.8)	0 (0.0)
注入に伴う反応	1 (1.1)	13 (0.9)	0 (0.0)
臨床検査	1 (1.1)	22 (1.5)	0 (0.0)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.1)	4 (0.3)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	2 (2.3)	41 (2.8)	1 (2.5)
低ナトリウム血症	1 (1.1)	9 (0.6)	0 (0.0)
糖尿病	1 (1.1)	1 (0.1)	0 (0.0)
腫瘍崩壊症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
筋骨格系および結合組織障害	4 (4.5)	34 (2.3)	0 (0.0)
側腹部痛	1 (1.1)	3 (0.2)	0 (0.0)
筋骨格痛	1 (1.1)	3 (0.2)	0 (0.0)
骨痛	1 (1.1)	1 (0.1)	0 (0.0)
軟骨石灰化症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
滑膜炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (5.7)	34 (2.3)	0 (0.0)
髄膜転移	1 (1.1)	2 (0.1)	0 (0.0)
新生物進行	1 (1.1)	2 (0.1)	0 (0.0)
悪性新生物進行	1 (1.1)	1 (0.1)	0 (0.0)
悪性心嚢液貯留	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁平上皮癌	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚有棘細胞癌	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	2 (2.3)	42 (2.9)	0 (0.0)
脳症	1 (1.1)	1 (0.1)	0 (0.0)
ヘルペス後神経痛	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	3 (3.4)	11 (0.8)	0 (0.0)
錯乱状態	1 (1.1)	1 (0.1)	0 (0.0)

System organ class Preferred term	003 Subjects (N=88) n (%)	001 Subjects (N=1452) n (%)	002 Subjects (N=40) n (%)
譫妄	1 (1.1)	1 (0.1)	0 (0.0)
不安	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	5 (5.7)	19 (1.3)	1 (2.5)
急性腎不全	4 (4.5)	12 (0.8)	1 (2.5)
尿細管間質性腎炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3.4)	152 (10.5)	0 (0.0)
呼吸困難	1 (1.1)	42 (2.9)	0 (0.0)
胸水	1 (1.1)	33 (2.3)	0 (0.0)
呼吸不全	0 (0.0)	17 (1.2)	0 (0.0)
労作性呼吸困難	1 (1.1)	9 (0.6)	0 (0.0)
血管障害	2 (2.3)	29 (2.0)	0 (0.0)
深部静脈血栓症	1 (1.1)	6 (0.4)	0 (0.0)
上大静脈症候群	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: Integrated Summary of Safety Table 12.6.8.1

N/n=number of subjects, PT=preferred term, SOC=system organ class, and TEAE=treatment-emergent adverse event

EMR100070-003 試験では、治験薬と関連性を否定できない重篤な TEAE は 5 名 (5.7%) に 6 件 (腸炎、注入に伴う反応、トランスアミナーゼ上昇、軟骨石灰化症、滑膜炎、尿細管間質性腎炎) 認められた。EMR100070-001 試験では、治験薬と関連性を否定できない重篤な TEAE の発現率は 5.9% であった。EMR100070-002 試験では、治験薬と関連性を否定できない重篤な TEAE の発現率は 2.5% であった。

EMR100070-001 試験では、すべての SOC で、重篤な TEAE の発現率は追跡調査期間が 3 ヶ月を超える被験者と全被験者 (追跡調査期間が 3 ヶ月以下の被験者を含む) で同程度であった (表 2.7.4-36)。

表 2.7.4- 36 SOC 及び PT 別の発現率が高かった (全被験者で 1%以上) 重篤な TEAE (安全性解析対象集団、EMR100070-001 試験、全被験者及び追跡調査期間が 3 ヶ月を超える被験者)

System organ class Preferred term	All 001 Subjects (N=1452) n (%)	001 Subjects with >3 mo Follow-Up (N=1206) n (%)
Number of Subjects With At Least One Event	578 (39.8)	502 (41.6)
血液およびリンパ系障害	25 (1.7)	22 (1.8)
貧血	17 (1.2)	16 (1.3)
胃腸障害	147 (10.1)	127 (10.5)

System organ class Preferred term	All 001 Subjects (N=1452) n (%)	001 Subjects with >3 mo Follow-Up (N=1206) n (%)
腹痛	33 (2.3)	29 (2.4)
嘔吐	26 (1.8)	20 (1.7)
悪心	22 (1.5)	19 (1.6)
腹水	17 (1.2)	14 (1.2)
小腸閉塞	17 (1.2)	17 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	174 (12.0)	159 (13.2)
疾患進行	120 (8.3)	112 (9.3)
発熱	18 (1.2)	18 (1.5)
無力症	15 (1.0)	12 (1.0)
感染症および寄生虫症	107 (7.4)	90 (7.5)
肺炎	32 (2.2)	28 (2.3)
敗血症	18 (1.2)	15 (1.2)
呼吸器、胸部および縦隔障害	152 (10.5)	131 (10.9)
呼吸困難	42 (2.9)	36 (3.0)
胸水	33 (2.3)	29 (2.4)
呼吸不全	17 (1.2)	16 (1.3)

Source: Integrated Summary of Safety Tables 12.6.8.1 and 12.6.8.2

Note: Time is counted from enrollment to cut-off date. Three months are interpreted as 90 days.

N/n=number of subjects, PT=preferred term, SOC=system organ class, and TEAE=treatment-emergent adverse event

irAE（肝炎、大腸炎、腎炎及び腎機能障害並びにその他の irAE を含む）及び IRR の結果は、それぞれ 2.1.8.1 項及び 2.1.8.2 項に記載した。

2.1.7 その他の重要な有害事象

2.1.7.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止の際に TEAE を含む複数の中止理由が存在した場合、被験者の内訳及び主な試験中止理由（表 2.7.4- 23）では、治験担当医師の判断による主な中止理由を集計した。本項では、主な中止理由であるかどうかにかかわらず、すべての治験薬の投与中止に至った TEAE を記載する。

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の SOC 及び PT 別の発現率が高かった（いずれかの試験で 1%以上）治験薬の投与中止に至った TEAE を表 2.7.4- 37 に示す。

EMR100070-003 試験では、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は低く [2/88 名（2.3%）]、心嚢液貯留及びトランスアミナーゼ上昇が各 1/88 名（1.1%）に認められた。

EMR100070-001 試験では、治験薬の投与中止に至った TEAE は 193/1452 名 (13.3%) に認められ、発現率が 1%超の治験薬の投与中止に至った TEAE は、注入に伴う反応 31/1452 名 (2.1%) 及び疾患進行 29/1452 名 (2.0%) であった。

EMR100070-002 試験では、治験薬の投与中止に至った TEAE は 6/40 名 (15.0%) に認められ、内訳は貧血、大腸炎、腹水、悪心、嘔吐、胃出血、上部消化管出血、疲労、末梢性浮腫、AST 増加、ALT 増加、脱水、高尿酸血症、腫瘍崩壊症候群及び急性腎不全が各 1/40 名 (2.5%) であった。

irAE 及び IRR の結果は、それぞれ 2.1.8.1 項及び 2.1.8.2 項に記載した。

表 2.7.4- 37 SOC 及び PT 別の発現率が高かった（いずれかの試験で 1%以上）治験薬の投与中止に至った TEAE（全被験者）

System organ class Preferred term	003 Subjects (N=88) n (%)	001 Subjects (N=1452) n (%)	002 Subjects (N=40) n (%)
Number of Subjects With At Least One Event	2 (2.3)	193 (13.3)	6 (15.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	5 (0.3)	1 (2.5)
貧血	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (2.5)
心臓障害	1 (1.1)	5 (0.3)	0 (0.0)
心嚢液貯留	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	23 (1.6)	4 (10.0)
大腸炎	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (2.5)
腹水	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (2.5)
悪心	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (2.5)
嘔吐	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (2.5)
胃出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
上部消化管出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	41 (2.8)	2 (5.0)
疾患進行	0 (0.0)	29 (2.0)	0 (0.0)
疲労	0 (0.0)	6 (0.4)	1 (2.5)
末梢性浮腫	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (2.5)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	33 (2.3)	0 (0.0)
注入に伴う反応	0 (0.0)	31 (2.1)	0 (0.0)
臨床検査	1 (1.1)	26 (1.8)	1 (2.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	7 (0.5)	1 (2.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	4 (0.3)	1 (2.5)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.1)	1 (0.1)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	5 (0.3)	1 (2.5)
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)

System organ class Preferred term	003 Subjects (N=88) n (%)	001 Subjects (N=1452) n (%)	002 Subjects (N=40) n (%)
高尿酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
腫瘍崩壊症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
腎および尿路障害	0 (0.0)	3 (0.2)	1 (2.5)
急性腎不全	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (2.5)

Source: Integrated Summary of Safety Table 12.6.6.1

N/n=number of subjects, PT=preferred term, SOC=system organ class, and TEAE=treatment-emergent adverse event

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の SOC 及び PT 別の治験薬と関連性を否定できない治験薬の投与中止に至った TEAE を表 2.7.4-38 に示す。

EMR100070-003 試験では、治験薬と関連性を否定できない治験薬の投与中止に至った TEAE（トランスアミナーゼ上昇）は 1/88 名（1.1%）に認められた。また、投与期間の後の中止（治験薬と関連性を否定できない間質性腎炎によるクレアチニン増加）が 1 名に認められた。

EMR100070-001 試験では、治験薬と関連性を否定できない治験薬の投与中止に至った TEAE は 90/1452 名（6.2%）に認められ、発現率が 2%以上の治験薬と関連性を否定できない治験薬の投与中止に至った TEAE は、注入に伴う反応 31/1452 名（2.1%）であった。

EMR100070-002 試験では、治験薬と関連性を否定できない治験薬の投与中止に至った TEAE は 3/40 名（7.5%）に認められ、内訳は貧血、大腸炎、末梢性浮腫、AST 増加、ALT 増加、脱水、高尿酸血症、腫瘍崩壊症候群及び急性腎不全が各 1/40 名（2.5%）であった。

表 2.7.4-38 SOC 及び PT 別の治験薬と関連性を否定できない治験薬の投与中止に至った TEAE（全被験者）

System organ class Preferred term	003 Subjects (N=88) n (%)	001 Subjects (N=1452) n (%)	002 Subjects (N=40) n (%)
Number of Subjects With At Least One Event	1 (1.1)	90 (6.2)	3 (7.5)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (2.5)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
自己免疫性好中球減少症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
血小板減少症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
内分泌障害	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
副腎機能不全	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	8 (0.6)	1 (2.5)
大腸炎	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (2.5)

System organ class Preferred term	003 Subjects (N=88) n (%)	001 Subjects (N=1452) n (%)	002 Subjects (N=40) n (%)
下痢	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
口内炎	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	4 (0.3)	1 (2.5)
疲労	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (2.5)
全身健康状態低下	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
限局性浮腫	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
自己免疫性肝炎	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
高ビリルビン血症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
免疫系障害	0 (0.0)	5 (0.3)	0 (0.0)
自己免疫障害	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
アナフィラキシー反応	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
サルコイドーシス	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
1 型過敏症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	32 (2.2)	0 (0.0)
注入に伴う反応	0 (0.0)	31 (2.1)	0 (0.0)
放射線性肺臓炎	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
臨床検査	1 (1.1)	20 (1.4)	1 (2.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	5 (0.3)	1 (2.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	5 (0.3)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	3 (0.2)	1 (2.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
リパーゼ増加	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.1)	1 (0.1)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
好中球数減少	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (2.5)
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
糖尿病	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
高カリウム血症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

System organ class Preferred term	003 Subjects (N=88) n (%)	001 Subjects (N=1452) n (%)	002 Subjects (N=40) n (%)
高尿酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
腫瘍崩壊症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	5 (0.3)	0 (0.0)
関節痛	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
筋炎	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
関節炎	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
ギラン・バレー症候群	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
痙攣発作	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
失神	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (2.5)
急性腎不全	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (2.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
呼吸困難	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
肺臓炎	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
呼吸窮迫	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
類天疱瘡	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
紅斑性皮疹	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

Source: Integrated Summary of Safety Table 12.6.7.1

N/n=number of subjects, PT=preferred term, SOC=system organ class, and TEAE=treatment-emergent adverse event

2.1.7.2 治験薬の投与中断に至った有害事象

症例報告書では、「投与中断」には静脈内投与の中断と投与延期の両方の意味が含まれたため、治験薬の投与中断に至った有害事象（投与延期に至った有害事象）の近似値として、処置が「投与中断」と記録された IRR 以外の有害事象を集計した。IRR による投与中断は、通常は短期間の静脈内投与の中断であり、投与延期などの長期間の処置を必要とするその他の有害事象とは異なっているため、この集計方法は適切と考えられた。治験実施計画書に基づき治験薬の減量は許容しなかった。

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の SOC 及び PT 別の発現率が高かった（いずれかの試験で 1%以上）IRR 以外の治験薬の投与中断に至った TEAE を表 2.7.4- 39 に示す。

治験薬の投与中断に至った TEAE の発現率は、EMR100070-003 試験で 23.9%、EMR100070-001 試験で 14.5%、EMR100070-002 試験で 20.0%であった。

治験薬の投与中断に至った TEAE は、主に臨床検査値異常（SOC の臨床検査）、胃腸障害及び感染症であった。EMR100070-003 試験では、発現率が 1%以上の IRR 以外の治験薬の投与中断に至った TEAE は、貧血 3/88 名（3.4%）、胃出血 2/88 名（2.3%）、心嚢液貯留、下痢、腸炎、尿路感染、肺感染、丹毒、带状疱疹、クレブシエラ性敗血症、シュードモナス性菌血症、ALT 増加、血中 CPK 増加、低カリウム血症、低リン酸血症、糖尿病、骨痛、側腹部痛、滑膜炎、譫妄、急性腎不全、尿細管間質性腎炎、労作性呼吸困難及び上大静脈症候群各 1/88 名（1.1%）であった。EMR100070-001 試験では、IRR 以外の治験薬の投与中断に至った TEAE の発現率は、いずれも 1%未満であった。EMR100070-002 試験では、発現率が 1%以上の IRR 以外の治験薬の投与中断に至った TEAE は、嚥下障害、胃潰瘍、食道炎、肺炎、肺感染、胆道感染、ALT 増加、AST 増加、好中球数減少、白血球数減少、高トリグリセリド血症、低血糖及び蛋白尿各 1/40 名（2.5%）であった。

irAE 及び IRR の結果は、それぞれ 2.1.8.1 項及び 2.1.8.2 項に記載した。

表 2.7.4- 39 SOC 及び PT 別の発現率が高かった（いずれかの試験で 1%以上）IRR 以外の治験薬の投与中断に至った TEAE（全被験者）

System organ class Preferred term	003 Subjects (N=88) n (%)	001 Subjects (N=1452) n (%)	002 Subjects (N=40) n (%)
Number of Subjects With At Least One Event	21 (23.9)	211 (14.5)	8 (20.0)
血液およびリンパ系障害	3 (3.4)	14 (1.0)	0 (0.0)
貧血	3 (3.4)	8 (0.6)	0 (0.0)
心臓障害	1 (1.1)	4 (0.3)	0 (0.0)
心嚢液貯留	1 (1.1)	2 (0.1)	0 (0.0)
胃腸障害	4 (4.5)	34 (2.3)	2 (5.0)
下痢	1 (1.1)	7 (0.5)	0 (0.0)
胃出血	2 (2.3)	1 (0.1)	0 (0.0)
嚥下障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
腸炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
食道炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
感染症および寄生虫症	5 (5.7)	30 (2.1)	3 (7.5)
肺炎	0 (0.0)	9 (0.6)	1 (2.5)
尿路感染	1 (1.1)	2 (0.1)	0 (0.0)
肺感染	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (2.5)
胆道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
丹毒	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
带状疱疹	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
クレブシエラ性敗血症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
シュードモナス性菌血症	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

System organ class Preferred term	003 Subjects (N=88) n (%)	001 Subjects (N=1452) n (%)	002 Subjects (N=40) n (%)
臨床検査	2 (2.3)	40 (2.8)	2 (5.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.1)	9 (0.6)	1 (2.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	10 (0.7)	1 (2.5)
好中球数減少	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (2.5)
白血球数減少	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (2.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.1)	1 (0.1)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	3 (3.4)	21 (1.4)	2 (5.0)
低カリウム血症	1 (1.1)	1 (0.1)	0 (0.0)
低リン酸血症	1 (1.1)	1 (0.1)	0 (0.0)
糖尿病	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
低血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
筋骨格系および結合組織障害	3 (3.4)	15 (1.0)	0 (0.0)
骨痛	1 (1.1)	1 (0.1)	0 (0.0)
側腹部痛	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
滑膜炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	1 (1.1)	2 (0.1)	0 (0.0)
譫妄	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	2 (2.3)	5 (0.3)	1 (2.5)
蛋白尿	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (2.5)
急性腎不全	1 (1.1)	1 (0.1)	0 (0.0)
尿細管間質性腎炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.1)	30 (2.1)	0 (0.0)
労作性呼吸困難	1 (1.1)	3 (0.2)	0 (0.0)
血管障害	1 (1.1)	4 (0.3)	0 (0.0)
上大静脈症候群	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: Integrated Summary of Safety Table 12.6.12.1

IRR=infusion-related reaction, N/n=number of subjects, PT=preferred term, SOC=system organ class, and
TEAE=treatment-emergent adverse event

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の SOC 及び PT 別の発現率が高かった (いずれかの試験で 1%以上) IRR 以外の治験薬と関連性を否定できない治験薬の投与中断に至った TEAE を表 2.7.4-40 に示す。

治験薬と関連性を否定できない治験薬の投与中断に至った TEAE の発現率は、EMR100070-003 試験で 6.8%、EMR100070-001 試験で 5.8%、EMR100070-002 試験で 10.0%であった。

表 2.7.4- 40 SOC 及び PT 別の発現率が高かった（いずれかの試験で 1%以上）IRR 以外の治験薬と関連性を否定できない治験薬の投与中断に至った TEAE（全被験者）

System organ class Preferred term	003 Subjects (N=88) n (%)	001 Subjects (N=1452) n (%)	002 Subjects (N=40) n (%)
Number of Subjects With At Least One Event	6 (6.8)	84 (5.8)	4 (10.0)
胃腸障害	2 (2.3)	8 (0.6)	1 (2.5)
下痢	1 (1.1)	4 (0.3)	0 (0.0)
嚥下障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
腸炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	1 (1.1)	2 (0.1)	0 (0.0)
帯状疱疹	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	1 (1.1)	18 (1.2)	2 (5.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	3 (0.2)	1 (2.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (2.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.1)	1 (0.1)	0 (0.0)
好中球数減少	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (2.5)
白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.1)	7 (0.5)	0 (0.0)
滑膜炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (1.1)	2 (0.1)	1 (2.5)
蛋白尿	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (2.5)
尿細管間質性腎炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: Integrated Summary of Safety Table 12.6.13.1

IRR=infusion-related reaction, N/n=number of subjects, PT=preferred term, SOC=system organ class, and TEAE=treatment-emergent adverse event

2.1.8 特に注目すべき有害事象（AESI）

AESI として、irAE 及び IRR を包括的に解析した。全体及び PT 別の 95%信頼区間（confidence interval; CI）を含む度数分布表など、TEAE の発現率の標準的な解析を行った。また、SCS に含まれる試験で認められた AESI 及びグレード 3 以上の AESI（カテゴリー別の集計を含む）の初回発現時期を記述統計量（N、中央値、最小値、最大値、第 1 四分位数、第 3 四分位数）により解析した。さらに、競合リスク解析により irAE 及び IRR の発現リスクの推移を推定した。発現時期の遅い毒性を探索するため、初回発現時期の解析及び競合リスク解析には、TEAE の報告期間及び安全性の後観察期間（治験薬最終投与後 90 日間）に発現したすべての irAE を含めた。死亡後に irAE が発現することはないため、死亡は irAE の競合イベントと定義した。初回発現時期の累積発現率の推定は競合リスクモデルに基づいているため、死亡までの曝露期間を考慮した上で、曝露期間の差による

irAE のリスク評価を行うことが可能である。irAE、IRR 及び TEAE の用量反応関係のモデルを用いた解析は Module 2.7.2.3.4.3 に記載した。

IRR の解析では、発現日がアベルマブ投与の同日（静脈内投与中又は後）の有害事象（症状に関する IRR）又は発現日がアベルマブ投与の同日又は翌日の PT の注入に伴う反応、薬物過敏症、アナフィラキシー反応、過敏症及び 1 型過敏症を集計した（定義は 2.1.8.2 項）。irAE の競合リスク解析と同様に、IRR の競合イベントは死亡のみとした。

ただし、IRR の評価期間は短いため（投与後 2 日間）、IRR の初回発現前の死亡の可能性は低く、競合リスク解析での死亡の影響は小さいと考えられる。

競合リスク解析の結果は、Kalbfleisch 及び Prentice の方法（Kalbfleisch 及び Prentice 1980）による原因別の初回発現リスクとともに、累積発現率の推移として図示した。ISS に含まれる集計表では、irAE のカテゴリー別に被験者数を集計した（PT 別の集計を含む）。また、AESI 及び競合イベント（死亡）の発現率の推定値の推移を、95% CI 及び解析対象被験者とともに表示した。累積発現率の推定への死亡の影響を評価するため、すべての図表には AESI のリスクと競合イベントである AESI の初回発現前の死亡のリスクをともに表示した。個別の AESI の初回発現時期の累積発現率は、意味のある推定には多くの被験者数が必要であるため、各試験の統合データの結果のみ図示した（詳細は Module 5.3.5.3 ISS の解析計画書参照）。irAE のカテゴリー別の競合リスク解析は一定のイベント数が得られた場合のみ意味があると考えられる。図を作成する意味のあるイベント数は、irAE 全体及び各カテゴリーで 20 件以上と考えられる。したがって、意味のある傾向の評価が可能なイベント数が得られたのは、すべての irAE、グレード 3 以上の irAE 並びに免疫関連の発疹、免疫関連の内分泌障害及び免疫関連の甲状腺障害のみであった。

IRR の投与回数別（1 回目投与、2 回目投与など）の初回発現時期の解析も行い、各投与時の評価対象被験者（各投与時の投与を受け、それまでに IRR を発現していない被験者）の IRR の発現率を算出した。

AESI（irAE、IRR 及びカテゴリー別）の治療状況及び転帰も評価し、被験者数を集計した。

irAE 又は IRR の治療状況（薬物治療の有無）は、転帰（回復の有無）及び回復時期とともに評価した。また、治験薬の投与中断に至った irAE 及び治験薬の投与中断又は投与速度の減速に至った IRR の全体及び最大 NCI-CTCAE グレード別の発現例数を中断回数とともに提示した。

医学的評価の対象となる irAE の可能性のある事象を特定するための MedDRA PT の一覧を表 2.7.4-41 に示す。

表 2.7.4- 41 irAE のカテゴリー及び PT

Category	SMQ/Preferred Terms
肺臓炎	間質性肺疾患、肺臓炎、急性間質性肺臓炎。
大腸炎	急性出血性潰瘍性大腸炎、アレルギー性大腸炎、自己免疫性大腸炎、大腸炎、びらん性大腸炎、虚血性大腸炎、顕微鏡的大腸炎、心因性結腸炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、出血性腸炎、好酸球性結腸炎、炎症性腸疾患、壊死性大腸炎、好中球減少性大腸炎、偽性ポリポーシス、下痢、血性下痢、新生児下痢、腸炎
肝炎	急性肝不全、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、自己免疫性肝炎、肝酵素上昇、肝不全、肝炎、急性肝炎、肝毒性、肝障害、肝機能検査値異常、肝損傷、トランスアミナーゼ上昇
内分泌障害	
甲状腺障害	甲状腺機能低下症（HLT）：自己免疫性甲状腺機能低下症、甲状腺機能低下性甲状腺腫、甲状腺機能低下症、粘液水腫、原発性甲状腺機能低下症、続発性甲状腺機能低下症、三次性甲状腺機能低下症、甲状腺萎縮、早産児一過性低サイロキシン血症 甲状腺機能亢進症（HLT）：バセドウ病、甲状腺機能亢進症、マリン・レンハルト症候群、原発性甲状腺機能亢進症、二次性甲状腺機能亢進症、甲状腺性皮膚障害、甲状腺中毒クリーゼ、甲状腺中毒性周期性四肢麻痺、中毒性甲状腺腫、中毒性結節性甲状腺腫 急性および慢性甲状腺炎（HLT）：自己免疫性甲状腺炎、甲状腺炎、急性甲状腺炎、慢性甲状腺炎、慢性線維性甲状腺炎、亜急性甲状腺炎
副腎機能不全	アジソン病、副腎アンドロゲン欠乏、副腎萎縮、副腎機能不全、副腎抑制、急性副腎皮質機能不全、グルココルチコイド欠乏症、低アルドステロン症、ミネラルコルチコイド欠乏症、原発性副腎機能不全、続発性副腎皮質機能不全、ステロイド離脱症候群
1 型糖尿病	1 型糖尿病、成人潜在性自己免疫性糖尿病、糖尿病性ケトアシドーシス
下垂体障害	下垂体炎、下垂体機能低下症
腎炎及び腎機能障害	自己免疫性腎炎、ループス腎炎、腎炎、出血性腎炎、腎周囲炎、尿細管間質性腎炎、尿細管間質性腎炎ぶどう膜炎症候群、急性腎不全、腎不全、腎機能障害
発疹	重症皮膚副作用（SMQ）：狭域及び紅斑、類天疱瘡、そう痒症、アレルギー性そう痒症、全身性そう痒症、発疹、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹
その他	心筋炎、ぶどう膜炎、虹彩炎、尋常性白斑、乾癬、筋炎、関節リウマチ、全身性炎症反応症候群、サルコイドーシス、自己免疫障害、脳炎、脳症、ギラン・バレー症候群、重症筋無力症、腓炎、自己免疫性腓炎、急性腓炎

Source: Refer to 5.3.5.3 SCS Statistical Analysis Plan Table 9

HLT=high level term, irAE=immune-related adverse event, PT=preferred term, and SMQ=Standardized MedDRA Query

2.1.8.1 免疫関連の有害事象（irAE）

2.1.8.1.1 定義

irAE を完全にかつ一貫して解析するため、以下の 2 段階の解析方法を用いた：

- 1 **第 1 段階**：irAE の各カテゴリー〔発疹、大腸炎、肺臓炎、肝炎、腎炎及び腎機能障害、内分泌障害（甲状腺障害、副腎機能不全、1 型糖尿病及び下垂体障害のサブカテゴリーを含む）及びその他〕に該当する MedDRA PT の一覧を作成した。
- 2 **第 2 段階**：MedDRA PT の一覧により特定された有害事象を事前に規定した免疫関連の副作用の定義を用いて医学的に評価した。

医学的評価では、すべての irAE の可能性のある事象を 2 名の医学の専門家が評価した。2 名の評価結果が異なる場合、3 人目の医学の専門家による最終評価を行うこととした。

irAE の可能性のある事象を特定するため、MedDRA PT の一覧を用いて臨床データベースから事象を検索した（詳細は Module 5.3.5.3 ISS の解析計画書に、MedDRA PT の一覧を用いて特定された医学的評価の対象となる irAE の可能性のある事象の一覧は ISS 一覧表 12.7.1.11 に示した）。irAE のカテゴリー及び MedDRA PT の一覧（治験薬との因果関係を問わない）は、抗 PD-1 及び抗 PD-L1 モノクローナル抗体の免疫関連の副作用の既知の標的器官、抗 PD-1 抗体のニボルマブ及びペムブロリズマブの添付文書及びアベルマブの投与経験を考慮して設定した。MedDRA PT の一覧を可能な限り標準化するため、目的とする事象の検索に利用可能な場合は MedDRA の高位語及び標準検索式を用いた。

第 2 段階（医学的評価）では、第 1 段階の検索で特定された irAE の可能性のある事象が免疫関連の副作用の基準（定義）を全て満たすかどうかを、医学の専門家が以下の手順で評価した（以下のすべての基準を満たすことが必要）：

- **発現日**：当該事象がアベルマブ投与開始から最終投与の 90 日後（各試験の有害事象収集期間の終了時）までに発現。
- **持続期間**：当該事象が発現後 7 日以内に自発的に（コルチコステロイド／免疫抑制薬による治療なしで）回復しない。
- **免疫抑制薬による治療**：当該事象に対してコルチコステロイド又はその他の免疫抑制薬による治療が行われた。内分泌障害のみ：当該事象に対してホルモン補充療法（又はコルチコステロイド若しくはその他の免疫抑制薬による治療）が行われた。
- **病因**：当該事象と関連のあるアベルマブ以外の明らかな原因又は病理組織学的診断／生検結果が存在しない。

以降の項では、すべての irAE の概要及び各カテゴリー（肺臓炎、大腸炎、肝炎、内分泌障害、腎炎及び腎機能障害、発疹、その他）別の結果を記載する。

2.1.8.1.2 概要

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の TEAE の報告期間（治験薬最終投与の 30 日後まで）に発現したすべての irAE を表 2.7.4- 42 に示す。

EMR100070-003 試験では、irAE の発現率は 15.9%であり、3 名以上に発現した irAE は甲状腺機能低下症及び発疹であった。EMR100070-001 試験では、irAE の発現率は 11.4%であり、発現率が 1% 超の irAE は甲状腺機能低下症、そう痒症、発疹及び斑状丘疹状皮疹であった。EMR100070-002 試験では、irAE の発現率は 10.0%であり、内訳はそう痒症 3 名（7.5%）、斑状丘疹状皮疹 2 名（5.0%）、甲状腺機能低下症、発疹及び甲状腺機能亢進症各 1 名（2.5%）であった。

表 2.7.4- 42 すべての irAE

	003 (N=88)		001 (N=1452)		002 (N=40)	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
Number of Subjects with at least one Event	14 (15.9)	8.98; 25.25	165 (11.4)	9.78; 13.11	4 (10.0)	2.79; 23.66
甲状腺機能低下症	4 (4.5)	1.25; 11.23	55 (3.8)	2.87; 4.90	1 (2.5)	0.06; 13.16
そう痒症	1 (1.1)	0.03; 6.17	22 (1.5)	0.95; 2.29	3 (7.5)	1.57; 20.39
発疹	3 (3.4)	0.71; 9.64	20 (1.4)	0.84; 2.12	1 (2.5)	0.06; 13.16
斑状丘疹状皮疹	1 (1.1)	0.03; 6.17	20 (1.4)	0.84; 2.12	2 (5.0)	0.61; 16.92
下痢	2 (2.3)	0.28; 7.97	11 (0.8)	0.38; 1.35	0 (0.0)	0.00; 8.81
肺臓炎	0 (0.0)	0.00; 4.11	12 (0.8)	0.43; 1.44	0 (0.0)	0.00; 8.81
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0.00; 4.11	9 (0.6)	0.28; 1.17	0 (0.0)	0.00; 8.81
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0.00; 4.11	9 (0.6)	0.28; 1.17	0 (0.0)	0.00; 8.81
甲状腺機能亢進症	2 (2.3)	0.28; 7.97	7 (0.5)	0.19; 0.99	1 (2.5)	0.06; 13.16
副腎機能不全	0 (0.0)	0.00; 4.11	6 (0.4)	0.15; 0.90	0 (0.0)	0.00; 8.81
紅斑	1 (1.1)	0.03; 6.17	4 (0.3)	0.08; 0.70	0 (0.0)	0.00; 8.81
全身性皮疹	0 (0.0)	0.00; 4.11	5 (0.3)	0.11; 0.80	0 (0.0)	0.00; 8.81
そう痒性皮疹	0 (0.0)	0.00; 4.11	5 (0.3)	0.11; 0.80	0 (0.0)	0.00; 8.81
自己免疫性肝炎	0 (0.0)	0.00; 4.11	4 (0.3)	0.08; 0.70	0 (0.0)	0.00; 8.81
筋炎	0 (0.0)	0.00; 4.11	4 (0.3)	0.08; 0.70	0 (0.0)	0.00; 8.81
全身性そう痒症	0 (0.0)	0.00; 4.11	3 (0.2)	0.04; 0.60	0 (0.0)	0.00; 8.81
紅斑性皮疹	0 (0.0)	0.00; 4.11	3 (0.2)	0.04; 0.60	0 (0.0)	0.00; 8.81
自己免疫障害 ^a	0 (0.0)	0.00; 4.11	2 (0.1)	0.02; 0.50	0 (0.0)	0.00; 8.81
自己免疫性甲状腺機能低下症	0 (0.0)	0.00; 4.11	2 (0.1)	0.02; 0.50	0 (0.0)	0.00; 8.81
自己免疫性甲状腺炎	0 (0.0)	0.00; 4.11	2 (0.1)	0.02; 0.50	0 (0.0)	0.00; 8.81
大腸炎	0 (0.0)	0.00; 4.11	2 (0.1)	0.02; 0.50	0 (0.0)	0.00; 8.81

	003 (N=88)		001 (N=1452)		002 (N=40)	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
甲状腺炎	0 (0.0)	0.00; 4.11	2 (0.1)	0.02; 0.50	0 (0.0)	0.00; 8.81
急性肝不全	0 (0.0)	0.00; 4.11	1 (0.1)	0.00; 0.38	0 (0.0)	0.00; 8.81
急性腎不全	0 (0.0)	0.00; 4.11	1 (0.1)	0.00; 0.38	0 (0.0)	0.00; 8.81
急性副腎皮質機能不全	0 (0.0)	0.00; 4.11	1 (0.1)	0.00; 0.38	0 (0.0)	0.00; 8.81
剥脱性皮膚炎	0 (0.0)	0.00; 4.11	1 (0.1)	0.00; 0.38	0 (0.0)	0.00; 8.81
脳症	0 (0.0)	0.00; 4.11	1 (0.1)	0.00; 0.38	0 (0.0)	0.00; 8.81
多形紅斑	0 (0.0)	0.00; 4.11	1 (0.1)	0.00; 0.38	0 (0.0)	0.00; 8.81
ギラン・バレー症候群	0 (0.0)	0.00; 4.11	1 (0.1)	0.00; 0.38	0 (0.0)	0.00; 8.81
肝不全	0 (0.0)	0.00; 4.11	1 (0.1)	0.00; 0.38	0 (0.0)	0.00; 8.81
下垂体機能低下症	0 (0.0)	0.00; 4.11	1 (0.1)	0.00; 0.38	0 (0.0)	0.00; 8.81
虹彩炎	0 (0.0)	0.00; 4.11	1 (0.1)	0.00; 0.38	0 (0.0)	0.00; 8.81
類天疱瘡	0 (0.0)	0.00; 4.11	1 (0.1)	0.00; 0.38	0 (0.0)	0.00; 8.81
乾癬	0 (0.0)	0.00; 4.11	1 (0.1)	0.00; 0.38	0 (0.0)	0.00; 8.81
斑状皮疹	0 (0.0)	0.00; 4.11	1 (0.1)	0.00; 0.38	0 (0.0)	0.00; 8.81
丘疹性皮疹	0 (0.0)	0.00; 4.11	1 (0.1)	0.00; 0.38	0 (0.0)	0.00; 8.81
関節リウマチ	0 (0.0)	0.00; 4.11	1 (0.1)	0.00; 0.38	0 (0.0)	0.00; 8.81
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.1)	0.03; 6.17	0 (0.0)	0.00; 0.25	0 (0.0)	0.00; 8.81
尿細管間質性腎炎	1 (1.1)	0.03; 6.17	0 (0.0)	0.00; 0.25	0 (0.0)	0.00; 8.81
ぶどう膜炎	0 (0.0)	0.00; 4.11	1 (0.1)	0.00; 0.38	0 (0.0)	0.00; 8.81

Source: Integrated Summary of Safety Table 12.7.1.1.0

^a After database transfer, it was noted that the event of autoimmune disorder in Subject 100070-001-101-0100 was adjudicated as immune-related; however, it was not flagged as an irAE due to a data transcription error, so in total, 3 subjects experienced autoimmune disorder adjudicated as an irAE. Of the 3 subjects with events reported and coded as autoimmune disorder, 1 subject (100070-001-101-0086) experienced an event that has to be classified as immune-related myositis (see Section 2.1.8.1.3.11), 1 subject (100070-001-101-0072) had an event that has to be classified as immune-related hepatitis (see Section 2.1.8.1.3.3) and 1 subject (100070-001-101-0100) had an event that has to be classified as immune-related colitis (see Section 2.1.8.1.3.2).

Note: The 95% CIs according to Clopper-Pearson.

CI=confidence interval, irAE=immune-related adverse event, and N/n=number of subjects

EMR100070-001 試験では、irAE の発現率は追跡調査期間が 3 ヶ月を超える被験者と全被験者（追跡調査期間が 3 ヶ月以下の被験者を含む）で同程度であった（表 2.7.4-43）。

表 2.7.4- 43 すべての irAE（EMR100070-001 試験、全被験者及び追跡調査期間が 3 ヶ月を超える被験者）

	All 001 Subjects (N=1452)		001 Subjects with >3 mo Follow-Up (N=1206)	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
Number of Subjects with at least one Event	165 (11.4)	9.78; 13.11	156 (12.9)	11.09; 14.96
甲状腺機能低下症	55 (3.8)	2.87; 4.90	51 (4.2)	3.16; 5.52
そう痒症	22 (1.5)	0.95; 2.29	21 (1.7)	1.08; 2.65
発疹	20 (1.4)	0.84; 2.12	20 (1.7)	1.02; 2.55
斑状丘疹状皮疹	20 (1.4)	0.84; 2.12	19 (1.6)	0.95; 2.45
下痢	11 (0.8)	0.38; 1.35	11 (0.9)	0.46; 1.63
肺臓炎	12 (0.8)	0.43; 1.44	11 (0.9)	0.46; 1.63
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (0.6)	0.28; 1.17	8 (0.7)	0.29; 1.30
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (0.6)	0.28; 1.17	7 (0.6)	0.23; 1.19
甲状腺機能亢進症	7 (0.5)	0.19; 0.99	7 (0.6)	0.23; 1.19
副腎機能不全	6 (0.4)	0.15; 0.90	6 (0.5)	0.18; 1.08
紅斑	4 (0.3)	0.08; 0.70	4 (0.3)	0.09; 0.85
そう痒性皮疹	5 (0.3)	0.11; 0.80	4 (0.3)	0.09; 0.85
全身性皮疹	5 (0.3)	0.11; 0.80	5 (0.4)	0.13; 0.96
自己免疫性肝炎	4 (0.3)	0.08; 0.70	4 (0.3)	0.09; 0.85
筋炎	4 (0.3)	0.08; 0.70	4 (0.3)	0.09; 0.85
全身性そう痒症	3 (0.2)	0.04; 0.60	3 (0.2)	0.05; 0.73
紅斑性皮疹	3 (0.2)	0.04; 0.60	3 (0.2)	0.05; 0.73
急性腎不全	1 (0.1)	0.00; 0.38	1 (0.1)	0.00; 0.46
自己免疫障害 ^a	2 (0.1)	0.02; 0.50	2 (0.2)	0.02; 0.60
自己免疫性甲状腺機能低下症	2 (0.1)	0.02; 0.50	2 (0.2)	0.02; 0.60
自己免疫性甲状腺炎	2 (0.1)	0.02; 0.50	2 (0.2)	0.02; 0.60
大腸炎	2 (0.1)	0.02; 0.50	2 (0.2)	0.02; 0.60
甲状腺炎	2 (0.1)	0.02; 0.50	2 (0.2)	0.02; 0.60
急性肝不全	1 (0.1)	0.00; 0.38	1 (0.1)	0.00; 0.46
急性副腎皮質機能不全	1 (0.1)	0.00; 0.38	1 (0.1)	0.00; 0.46
剥脱性皮膚炎	1 (0.1)	0.00; 0.38	1 (0.1)	0.00; 0.46
脳症	1 (0.1)	0.00; 0.38	1 (0.1)	0.00; 0.46
多形紅斑	1 (0.1)	0.00; 0.38	1 (0.1)	0.00; 0.46
ギラン・バレー症候群	1 (0.1)	0.00; 0.38	1 (0.1)	0.00; 0.46

	All 001 Subjects (N=1452)		001 Subjects with >3 mo Follow-Up (N=1206)	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
肝不全	1 (0.1)	0.00; 0.38	1 (0.1)	0.00; 0.46
下垂体機能低下症	1 (0.1)	0.00; 0.38	1 (0.1)	0.00; 0.46
虹彩炎	1 (0.1)	0.00; 0.38	1 (0.1)	0.00; 0.46
類天疱瘡	1 (0.1)	0.00; 0.38	1 (0.1)	0.00; 0.46
乾癬	1 (0.1)	0.00; 0.38	1 (0.1)	0.00; 0.46
斑状皮疹	1 (0.1)	0.00; 0.38	1 (0.1)	0.00; 0.46
丘疹性皮疹	1 (0.1)	0.00; 0.38	1 (0.1)	0.00; 0.46
関節リウマチ	1 (0.1)	0.00; 0.38	1 (0.1)	0.00; 0.46
ぶどう膜炎	1 (0.1)	0.00; 0.38	1 (0.1)	0.00; 0.46

Source: Integrated Summary of Safety Tables 12.7.1.1.0 and 12.7.5.1.1

^a After database transfer, it was noted that the event of autoimmune disorder in Subject 100070-001-101-0100 was adjudicated as immune-related; however, it was not flagged as an irAE due to a data transcription error, so in total, 3 subjects experienced autoimmune disorder adjudicated as an irAE.

Notes:

1. The 95% CIs according to Clopper-Pearson.

2. Time is counted from enrollment to cut-off date. Three months are interpreted as 90 days.

CI=confidence interval, irAE=immune-related adverse event, and N/n=number of subjects

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験のすべてのグレード 3 以上の irAE を表 2.7.4-44 に示す。

グレード 3 以上の irAE の発現率は全体的に低かった（EMR100070-003 試験で 1.1%、EMR100070-001 試験で 1.6%、EMR100070-002 試験で 0%）。EMR100070-003 試験では、グレード 3 以上の irAE（トランスアミナーゼ上昇）が 1 名に認められた。EMR100070-001 試験では、グレード 3 以上の irAE は 23 名（1.6%）に認められた。これらの被験者の叙述を 2.1.8.1.3.1～2.1.8.1.3.11 項の該当する項に記載した。EMR100070-002 試験では、グレード 3 以上の irAE は認められなかった。

EMR100070-003 試験では、グレード 4 以上の irAE は認められなかった。EMR100070-001 試験では、グレード 4 以上の irAE は 5 名（0.3%）に認められた〔肺臓炎 2 名（0.1%）、急性肝不全、自己免疫障害及び肝不全各 1 名（0.1%）〕。これらの被験者の詳細は肺臓炎、肝炎及びその他の irAE の各項に記載した。死亡に至った irAE は 3 名に認められた：被験者 100070-001-120-0014（急性肝不全）、被験者 100070-001-208-0029（肺臓炎）及び被験者 100070-001-908-0003（肝不全及び自己免疫性肝炎）。これらの被験者の詳細は 2.1.5 項並びに免疫関連の肺臓炎及び免疫関連の肝炎の各項に記載した。

表 2.7.4- 44 すべてのグレード 3 以上の irAE

	003 (N=88)		001 (N=1452)		002 (N=40)	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
Number of Subjects with at least one Event	1 (1.1)	0.03; 6.17	23 (1.6)	1.01; 2.37	0 (0.0)	0.00; 8.81
自己免疫性肝炎	0 (0.0)	0.00; 4.11	4 (0.3)	0.08; 0.70	0 (0.0)	0.00; 8.81
肺臓炎	0 (0.0)	0.00; 4.11	4 (0.3)	0.08; 0.70	0 (0.0)	0.00; 8.81
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0.00; 4.11	3 (0.2)	0.04; 0.60	0 (0.0)	0.00; 8.81
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0.00; 4.11	2 (0.1)	0.02; 0.50	0 (0.0)	0.00; 8.81
自己免疫障害 ^a	0 (0.0)	0.00; 4.11	2 (0.1)	0.02; 0.50	0 (0.0)	0.00; 8.81
大腸炎	0 (0.0)	0.00; 4.11	2 (0.1)	0.02; 0.50	0 (0.0)	0.00; 8.81
急性肝不全	0 (0.0)	0.00; 4.11	1 (0.1)	0.00; 0.38	0 (0.0)	0.00; 8.81
副腎機能不全	0 (0.0)	0.00; 4.11	1 (0.1)	0.00; 0.38	0 (0.0)	0.00; 8.81
下痢	0 (0.0)	0.00; 4.11	1 (0.1)	0.00; 0.38	0 (0.0)	0.00; 8.81
ギラン・バレー症候群	0 (0.0)	0.00; 4.11	1 (0.1)	0.00; 0.38	0 (0.0)	0.00; 8.81
肝不全	0 (0.0)	0.00; 4.11	1 (0.1)	0.00; 0.38	0 (0.0)	0.00; 8.81
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	0.00; 4.11	1 (0.1)	0.00; 0.38	0 (0.0)	0.00; 8.81
筋炎	0 (0.0)	0.00; 4.11	1 (0.1)	0.00; 0.38	0 (0.0)	0.00; 8.81
発疹	0 (0.0)	0.00; 4.11	1 (0.1)	0.00; 0.38	0 (0.0)	0.00; 8.81
そう痒性皮膚疹	0 (0.0)	0.00; 4.11	1 (0.1)	0.00; 0.38	0 (0.0)	0.00; 8.81
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.1)	0.03; 6.17	0 (0.0)	0.00; 0.25	0 (0.0)	0.00; 8.81

Source: Integrated Summary of Safety Table 12.7.1.2.0

^a After database transfer, it was noted that the event of autoimmune disorder in Subject 100070-001-101-0100 was adjudicated as immune-related; however, it was not flagged as an irAE due to a data transcription error, so in total, 3 subjects experienced autoimmune disorder adjudicated as an irAE.

Note: The 95% CIs according to Clopper-Pearson.

CI=confidence interval, irAE=immune-related adverse event, and N/n=number of subjects

EMR100070-003 試験では、重篤な irAE は 2/88 名 (2.3%) に認められた。EMR100070-001 試験では、重篤な irAE は 25/1452 名 (1.7%) に認められ、2 名以上に発現した重篤な irAE は肺臓炎 7/1452 名 (0.5%)、自己免疫性肝炎及び甲状腺機能低下症各 3/1452 名 (0.2%)、副腎機能不全及び自己免疫障害各 2/1452 名 (0.1%) であった。EMR100070-002 試験では、重篤な irAE は認められなかった。

irAE の表示は主に TEAE の報告期間及び治験薬最終投与の 90 日後までに限られていたが、これは標準の安全性評価スケジュールでバイアスのない発現率の推定を行うためであった。すべての事象を網羅するため、TEAE の報告期間の後に発現した irAE も集計した。また、表 2.7.4- 42 と同じ概要を治験薬投与開始から最終投与の 90 日後までの期間で作成した。初回発現時期の解析では、治験薬最終投与の 90 日後までに発現したすべての事象を含めた。

TEAE の報告期間の後から治験薬最終投与の 90 日後までに発現した irAE は 12 名に認められた。これらの事象はいずれもグレード 1 又は 2 であり、irAE の新規発現又は悪化に該当する事象は 12 名中 4 名のみであった。

被験者 100070-001-122-0017 では甲状腺機能低下症のグレード 1 からグレード 2 への悪化が認められた。irAE の新規発現は 3 名（いずれも EMR100070-001 試験）に認められ、被験者 100070-001-101-0091 及び 100070-001-908-0004 でグレード 2 の甲状腺機能低下症、被験者 100070-001-148-0001 でグレード 2 の全身性皮疹が認められた。

治験薬投与開始から最終投与の 90 日後までの期間の irAE の発現率 (EMR100070-003 試験で 15.9%、EMR100070-001 試験で 11.6%、EMR100070-002 試験で 15.0%) は、TEAE の報告期間の発現率（それぞれ 15.9%、11.4%及び 10.0%）からほとんど変化しなかった（表 2.7.4-45）。

表 2.7.4- 45 治験薬投与開始から最終投与の 90 日後までに発現したすべての irAE

	003 (N=88)	001 (N=1452)	002 (N=40)
Number of Subjects with at least one Event	14 (15.9)	168 (11.6)	6 (15.0)
甲状腺機能低下症	4 (4.5)	57 (3.9)	1 (2.5)
そう痒症	1 (1.1)	22 (1.5)	5 (12.5)
発疹	3 (3.4)	20 (1.4)	2 (5.0)
斑状丘疹状皮疹	1 (1.1)	20 (1.4)	2 (5.0)
下痢	2 (2.3)	11 (0.8)	0 (0.0)
肺臓炎	0 (0.0)	12 (0.8)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	9 (0.6)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	9 (0.6)	0 (0.0)
甲状腺機能亢進症	2 (2.3)	7 (0.5)	1 (2.5)
副腎機能不全	0 (0.0)	6 (0.4)	0 (0.0)
全身性皮疹	0 (0.0)	6 (0.4)	0 (0.0)
紅斑	1 (1.1)	4 (0.3)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	0 (0.0)	5 (0.3)	0 (0.0)
自己免疫性肝炎	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
筋炎	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
全身性そう痒症	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
紅斑性皮疹	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
自己免疫障害 ^a	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
自己免疫性甲状腺機能低下症	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
自己免疫性甲状腺炎	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
大腸炎	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
甲状腺炎	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
急性肝不全	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

	003 (N=88)	001 (N=1452)	002 (N=40)
急性腎不全	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
急性副腎皮質機能不全	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
剥脱性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
脳症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
多形紅斑	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
ギラン・バレー症候群	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肝不全	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
下垂体機能低下症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
虹彩炎	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
類天疱瘡	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
乾癬	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
斑状皮疹	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
丘疹性皮疹	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
関節リウマチ	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿細管間質性腎炎	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
ぶどう膜炎	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)

Source: Integrated Summary of Safety Table 12.7.1.17.0, Listing 12.7.1.10

^a After database transfer, it was noted that the event of autoimmune disorder in Subject 100070-001-101-0100 was adjudicated as immune-related; however, it was not flagged as an irAE due to a data transcription error, so in total, 3 subjects experienced autoimmune disorder adjudicated as an irAE.

irAE=immune-related adverse event and N=number of subjects

治験薬投与開始から最終投与の 90 日後までに発現したすべての irAE の初回発現時期の実測値を表 2.7.4- 46 に示す。この期間に irAE は EMR100070-003 試験で 14 名、EMR100070-001 試験で 168 名、EMR100070-002 試験で 6 名に認められた。irAE の初回発現時期の実測値の中央値は、EMR100070-003 試験で 8.93 週（範囲：0.1～26.1 週、25～75%値：4.14～10.29 週）、EMR100070-001 試験で 8.93 週（範囲：0.1～70.3 週、25～75%値：4.07～13.79 週）、EMR100070-002 試験で 5.07 週（範囲：0.4～56.0 週、25～75%値：2.29～22.00 週）であった。

表 2.7.4- 46 治験薬投与開始から最終投与の 90 日後までに発現したすべての irAE の初回発現時期

Statistics	003 (N=88) n (%)	001 (N=1452) n (%)	002 (N=40) n (%)
n (%)	14 (15.9)	168 (11.6)	6 (15.0)
Mean (weeks)	9.30	12.37	15.14
Median (weeks)	8.93	8.93	5.07
Q1; Q3	4.14; 10.29	4.07; 13.79	2.29; 22.00
Min; Max (weeks)	0.1; 26.1	0.1; 70.3	0.4; 56.0

Source: Integrated Summary of Safety Table 12.7.1.6.0

Notes:

1. There were no immune-related Type 1 diabetes mellitus events reported.

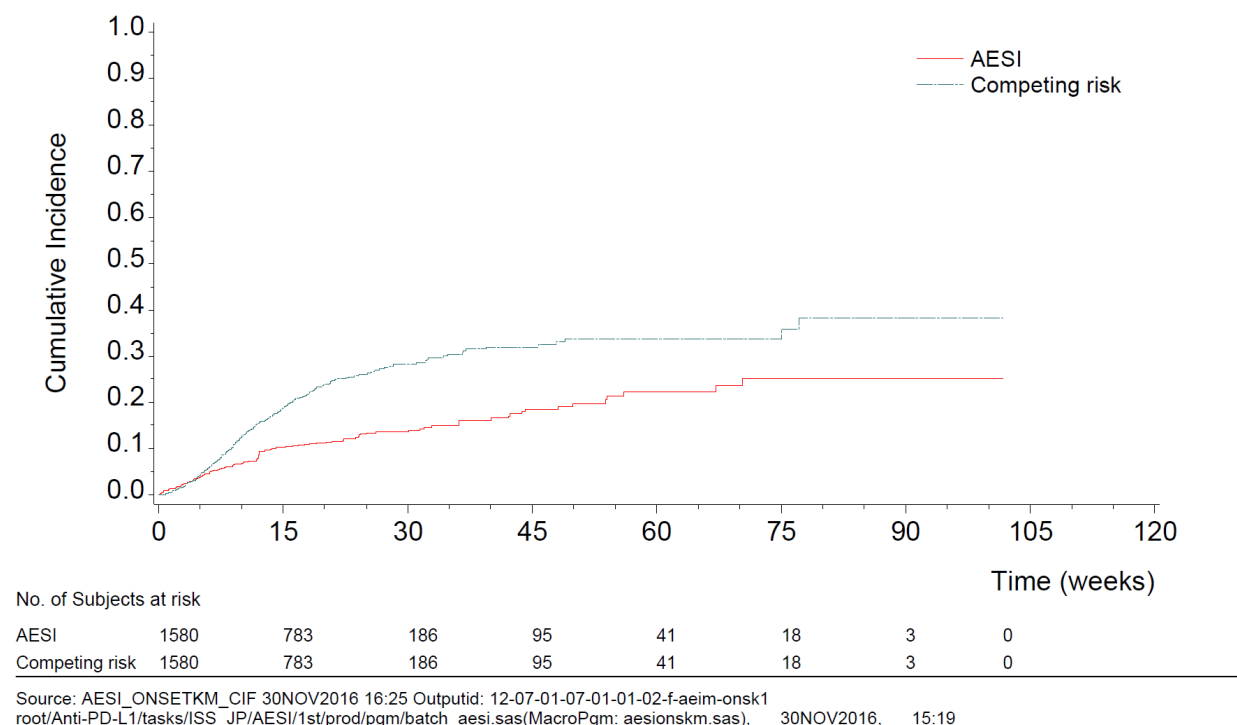
2. Statistics do not account for competing events and provide a simple description of the observations in the trial.

irAE=immune-related adverse event, Max=maximum, Min= minimum, N/n=number of subjects, Q1=quartile 1, and Q3=quartile 3

irAE（全グレード）のカテゴリー別の初回発現時期は、以降の各カテゴリーの項に記載した。

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の死亡を競合イベントとしたすべての irAE（全グレード）の初回発現時期の累積発現率を図 2.7.4- 1 に示す。すべての irAE の解析結果により、各カテゴリー別に定義されたすべての irAE の初回発現時期の全体的な評価が可能である。irAE（全グレード）の累積発現率は 14 週目まで一定の傾きで上昇した。その後、曲線の傾きは徐々に水平になったが、48 週目までは上昇を続け、60 週目以降は約 20%で横ばいとなった。累積発現率の曲線の傾きの変化は、発現時期の異なる様々な種類の irAE の影響が重なったためと考えられる。14 週目付近の傾きの上昇は主に甲状腺障害の影響と考えられた（図 2.7.4- 4）。すべての irAE のうち、初回発現率が高かった（いずれかの試験で 2%以上）事象は、甲状腺機能低下症 [EMR100070-003 試験で 3/88 名 (3.4%)、EMR100070-001 試験で 49/1452 名 (3.4%)、EMR100070-002 試験で 0/40 名 (0%)、以下同順]、そう痒症 [0/88 名 (0%)、13/1452 名 (0.9%)、5/40 名 (12.5%)]、発疹 [3/88 名 (3.4%)、16/1452 名 (1.1%)、1/40 名 (2.5%)]、下痢 [2/88 名 (2.3%)、11/1452 名 (0.8%)、0/40 名 (0%)] 及び甲状腺機能亢進症 [2/88 名 (2.3%)、7/1452 名 (0.5%)、0/40 名 (0%)] であった。初回発現時期は irAE のカテゴリー別でも解析し、意味のある評価が可能なイベント数が得られた場合のみ結果を表示した。

図 2.7.4- 1 すべての irAE の初回発現時期



Source: Integrated Summary of Safety Figure 12.7.1.7.1.1.2

AEsI=adverse event of special interest and irAE=immune-related adverse event

グレード 3 以上の irAE の初回発現時期を表 2.7.4- 47 に示す。

グレード 3 以上の irAE は EMR100070-003 試験で 1 名、EMR100070-001 試験で 23 名、EMR100070-002 試験で 0 名に認められた。グレード 3 以上の irAE の初回発現時期の実測値の中央値は、EMR100070-003 試験で 2.71 週、EMR100070-001 試験で 7.29 週であった。これらの事象の発現例数は少なく、治療方針の異なる irAE カテゴリーの単独の事象によるものであった。

表 2.7.4- 47 治験薬投与開始から最終投与の 90 日後までに発現したすべてのグレード 3 以上の irAE の初回発現時期

Statistics	003 (N=88) n (%)	001 (N=1452) n (%)	002 (N=40) n (%)
Any immune-related adverse event			
n (%)	1 (1.1)	23 (1.6)	0 (0.0)
Mean	2.71	12.01	NA
Median	2.71	7.29	NA
Q1; Q3	2.71; 2.71	4.00; 16.14	NA
Min; Max	2.7; 2.7	1.7; 64.1	NA

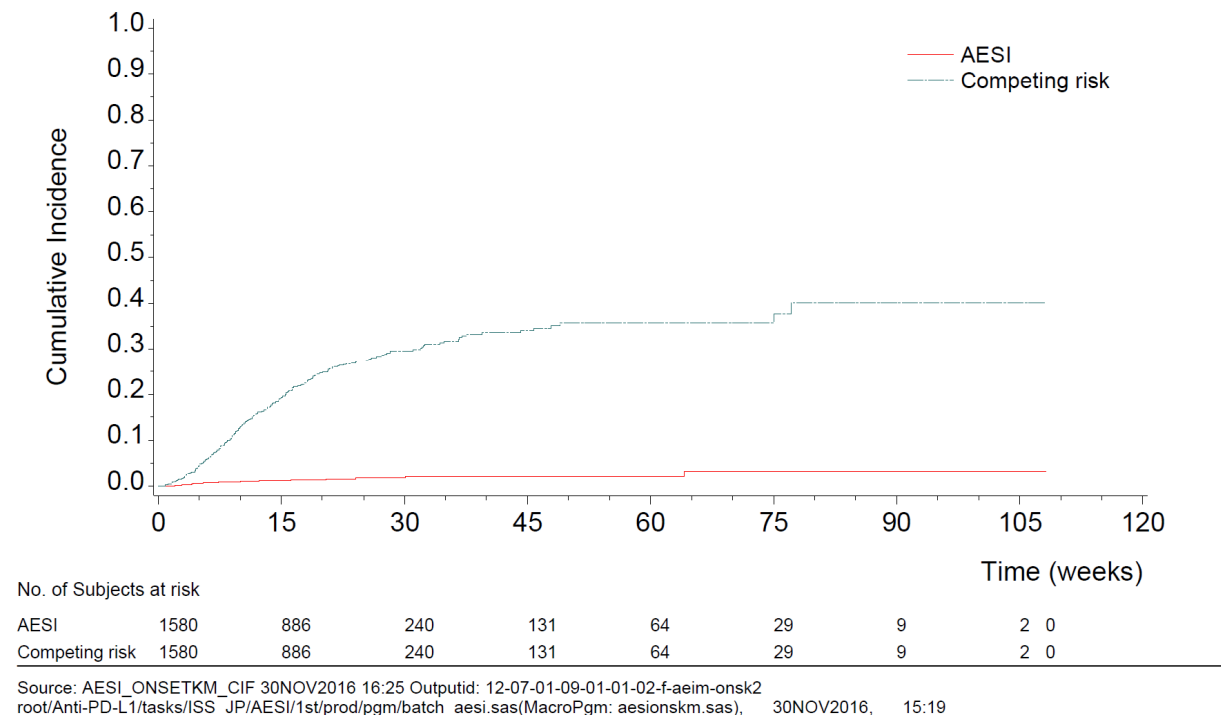
Source: Integrated Summary of Safety Table 12.7.1.8.0

Note:

1. There were no Grade ≥ 3 immune-related pituitary dysfunction, nephritis and renal dysfunction, or Type 1 diabetes mellitus events reported.
 2. Statistics do not account for competing events and provide a simple description of the observations in the trial.
- irAE=immune-related adverse event, Max=maximum, Min= minimum, N/n=number of subjects, NA=not applicable, Q1=quartile 1, and Q3=quartile 3

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の死亡を競合イベントとしたすべてのグレード 3 以上の irAE の初回発現時期の累積発現率を図 2.7.4-2 に示す。全体的に全グレードの結果と同様の傾向が認められたが、グレード 3 以上の irAE の発現例数が少ないため、初回発現リスクの意味のある評価はできなかった。

図 2.7.4-2 すべてのグレード 3 以上の irAE の初回発現時期



Source: Integrated Summary of Safety Figure 12.7.1.9.1.1.2

AESI=adverse event of special interest and irAE=immune-related adverse event

大部分の被験者は irAE を 1 件のみ発現し（EMR100070-003 試験で 12.5%、EMR100070-001 試験で 7.9%、EMR100070-002 試験で 5.0%）、irAE を 2 件発現した被験者はそれぞれ 3.4%、2.4%及び 2.5%、irAE を 3 件発現した被験者はそれぞれ 0%、0.5%及び 0%、irAE を 4 件以上発現した被験者はそれぞれ 0%、0.6%及び 2.5%であった。

治験薬の投与中止に至った irAE の発現率は、EMR100070-003 試験で 1.1%、EMR100070-001 試験で 1.4%、EMR100070-002 試験で 0%、治験薬の投与中断に至った irAE の発現率は、EMR100070-003 試験で 2.3%、EMR100070-001 試験で 1.7%、EMR100070-002 試験で 0%であった。

irAE の治療状況（コルチコステロイドの全身投与を含む）及び転帰の詳細は irAE の各カテゴリーの項に記載した。

2.1.8.1.3 カテゴリー別の irAE

2.1.8.1.3.1 免疫関連の肺臓炎

免疫関連の肺臓炎は、コルチコステロイドによる治療が必要な、アベルマブ以外の明らかな原因が存在しない事象と定義した。

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験のすべての免疫関連の肺臓炎を表 2.7.4-48 に示す。

EMR100070-003 試験では、免疫関連の肺臓炎は認められなかった。

EMR100070-001 試験では、免疫関連の肺臓炎は 12 名（0.8%）に認められた。これらの被験者の原疾患は、NSCLC（4 名）、転移性乳癌（3 名）、中皮腫及び尿路上皮癌（各 2 名）並びに副腎皮質癌（1 名）であった。

EMR100070-002 試験では、免疫関連の肺臓炎は認められなかった。

表 2.7.4- 48 すべての免疫関連の肺臓炎

	003 (N=88)	001 (N=1452)	002 (N=40)
	n (%)	n (%)	n (%)
Number of Subjects with at least one irAE (All Grades)	0 (0.0)	12 (0.8)	0 (0.0)
肺臓炎	0 (0.0)	12 (0.8)	0 (0.0)
Number of Subjects with irAE Grade 5 (max)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
Number of Subjects with irAE Grade 4 (max)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
Number of Subjects with irAE Grade 3 (max)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
Number of Subjects with irAE Grade 2 (max)	0 (0.0)	7 (0.5)	0 (0.0)
Number of Subjects with irAE Grade 1 (max)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
Number of Subjects with at least one Serious irAE (All Grades)	0 (0.0)	7 (0.5)	0 (0.0)
肺臓炎	0 (0.0)	7 (0.5)	0 (0.0)
Number of Subjects Who Discontinued Permanently Due to an irAE (All Grades)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
Number of Subjects with at least one Temporary Discontinuation Due to irAEs – All Grades	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)

Source: Integrated Summary of Safety Tables 12.7.1.1.3, 12.7.1.5.3, 12.7.1.14.3, 12.7.3.1.3, and 12.7.3.7.3 and Listing 12.7.1.10
irAE=immune-related adverse event, max=maximum, and N/n=number of subjects

大部分の免疫関連の肺臓炎はグレード 1 又は 2 であった（12 名中 8 名）。グレード 3 の免疫関連の肺臓炎は 2 名（被験者 100070-001-102-0042 及び 100070-001-118-0003）、グレード 4 の免疫関連の肺臓炎は 1 名、グレード 5 の免疫関連の肺臓炎は 1 名に認められた。

グレード 4 の免疫関連の肺臓炎は 6 歳の男性の被験者（被験者 100070-001-172-0001）に認められた。被験者はアベルマブ投与開始の約 7 週後に免疫関連の肺臓炎を発現した。胸部 CT 及び X 線で薬物性肺臓炎（又は肺炎）が認められた。本事象に対して高用量ステロイド（80～250 mg、8 時間ごとの静脈内投与）及び抗生物質による治療が行われた。被験者は慢性閉塞性肺疾患及び喘息の病歴を有していた。データカットオフ時点で本事象の転帰は不明であった（詳細な情報は EMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照）。

グレード 5 の免疫関連の肺臓炎は、5 歳の男性の尿路上皮癌患者（被験者 100070-001-208-0029）に認められた。被験者は治験薬を 1 回投与され、20 日目に肺臓炎を発現した。同日の CT の所見は、受動性無気肺を伴う中等度の胸水、肺水腫が疑われる肺門のすりガラス陰影、肺炎の重複感染の可能性あり、広範囲の縦隔及び肺門リンパ節腫脹、肝及び骨転移であった。高用量コルチコステロイドによる治療を行ったが、本事象は悪化し、24 日目に本事象のため被験者は死亡した。生検又は剖

検は行われなかった。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連ありと判断した。本被験者の叙述を 2.1.5 項に記載した（詳細な情報は EMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照）。

重篤な免疫関連の肺臓炎は 7 名、治験薬の投与中止に至った免疫関連の肺臓炎は 1 名、治験薬の投与中断に至った免疫関連の肺臓炎は 3 名に認められた。

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の免疫関連の肺臓炎の初回発現時期、治療状況及び回復時期を表 2.7.4- 49 に示す。

表 2.7.4- 49 免疫関連の肺臓炎の初回発現時期、治療状況及び回復時期

	003 (N=88)	001 (N=1452)	002 (N=40)
	n (%)	n (%)	n (%)
Number of Subjects with at least one irAE (All Grades)	0 (0.0)	12 (0.8)	0 (0.0)
Time to First Onset of irAEs – All Grades Median (Range) (weeks)^a	(n=0) 0 (0; 0)	(n=12) 6.36 (0.1; 23.6)	(n=0) 0 (0; 0)
Time to First Onset of irAEs Grade ≥3 Median (Range) (weeks)^a	(n=0) 0 (0; 0)	(n=4) 5.07 (2.9; 22.3)	(n=0) 0 (0; 0)
Number of Subjects with irAEs for Which Medication Was Administered – All Grades^b	0 (0.0)	12 (0.8)	0 (0.0)
Corticosteroids for Systemic Use	0 (0.0)	12 (0.8)	0 (0.0)
<40 mg (Prednisone equivalent)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
≥40 mg (Prednisone equivalent)	0 (0.0)	9 (0.6)	0 (0.0)
missing	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
Duration of High Dose Corticosteroid Therapy – Median (Range) (days)	(n=0) 0 (0; 0)	(n=9) 9.00 (1; 21)	(n=0) 0 (0; 0)
Number of Subjects with All irAEs Resolved – All Grades^c	0 (0.0)	9 (0.6)	0 (0.0)
Time to Resolution of All irAEs – All Grades - Median (Range) (days)^d	(n=0) 0 (0; 0)	(n=12) 21.0 (4; 99)	(n=0) 0 (0; 0)

Source: Integrated Summary of Safety Tables 12.7.1.6.3, 12.7.1.8.3, 12.7.3.3.3, 12.7.3.7.3, and 12.7.5.4.12

^a Time to first onset includes all events up to 90 days after last treatment administration.

^b Corticosteroids received at the time of the onset of the event were not necessarily used to treat the event and duration of high-dose corticosteroid therapy might describe >1 episode per subject.

^c Final outcome possibly not known at the data cut-off date for the ongoing study.

^d Summary statistics for time to resolution are computed using Kaplan–Meier methods. Time to resolution includes all episodes for a subject.

irAE=immune-related adverse event, N/n=number of subjects

すべての被験者がコルチコステロイドによる治療を受け、12 名中 9 名が高用量コルチコステロイド（プレドニゾン 40 mg 以上又は同等の薬物）による治療を受けた（投与期間の中央値：9 日、範囲：1～21 日）。免疫関連の肺臓炎は 12 名中 9 名で回復し、回復時期の中央値は 21 日であった。他の 3 名の転帰は、未回復が 2 名、死亡が 1 名であった。

2.1.8.1.3.2 免疫関連の大腸炎

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験のすべての免疫関連の大腸炎を表 2.7.4- 50 に示す。

EMR100070-003 試験では、免疫関連の大腸炎は 2 名 (2.3%) に認められた (いずれもグレード 3 未満)。

EMR100070-001 試験では、免疫関連の大腸炎は 13 名 (0.9%) に認められた [グレード 3 の事象は 3 名 (被験者 100070-001-101-0100、100070-001-120-0021 及び 100070-001-132-0004) に認められた]。グレード 4 以上の事象は認められなかった。重篤な事象は 2 名に認められた。

EMR100070-002 試験では、免疫関連の大腸炎は認められなかった。

治験薬の投与中止及び投与中断に関する情報も表 2.7.4- 50 に示す。

表 2.7.4- 50 すべての免疫関連の大腸炎

	003 (N=88)	001 (N=1452)	002 (N=40)
	n (%)	n (%)	n (%)
Number of Subjects with at least one irAE (All Grades)^a	2 (2.3)	13 (0.9)	0 (0.0)
下痢	2 (2.3)	11 (0.8)	0 (0.0)
大腸炎	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
Number of Subjects with irAE Grade 5 (max)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of Subjects with irAE Grade 4 (max)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of Subjects with irAE Grade 3 (max)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
Number of Subjects with irAE Grade 2 (max)	2 (2.3)	6 (0.4)	0 (0.0)
Number of Subjects with irAE Grade 1 (max)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
Number of Subjects with at least one Serious irAE (All Grades)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
大腸炎	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
Number of Subjects Who Discontinued Permanently Due to an irAE (All Grades)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
Number of Subjects with at least one Temporary Discontinuation Due to irAEs – All Grades	1 (1.1)	3 (0.2)	0 (0.0)

Source: Integrated Summary of Safety Tables 12.7.1.1.2, 12.7.1.5.2, 12.7.1.14.2, 12.7.3.1.2, and 12.7.3.7.2 and Listing 12.7.1.10

^a After database transfer, it was noted that the event of autoimmune disorder in Subject 100070-001-101-0100 was adjudicated as immune-related; however, it was not flagged as an irAE due to a data transcription error, so 1 subject experienced autoimmune disorder adjudicated as an irAE. This event has to be assigned to the category of immune-related colitis. However, this subject experienced several episodes of diarrhea that were adjudicated as immune-related and flagged as irAEs. Therefore, the subject has already been included in the incidences provided for immune-related colitis events.

irAE=immune-related adverse event, max=maximum, and N/n=number of subjects

1 名で認められた自己免疫障害（その他の irAE）は、免疫関連の大腸炎として集計されるべきであった。本被験者（被験者 100070-001-101-0100）は数件の下痢を発現し、irAE と判断されていたため、既に免疫関連の大腸炎として集計されていた（表 2.7.4- 50）。

被験者 100070-001-101-0100 は 58 歳の男性の胸腺腫患者であった。被験者はグレード 3 の自己免疫障害及び治験薬の初回投与の約 4.5 ヶ月後から持続するグレード 3 の下痢によるグレード 4 の低カリウム血症を発現した。プレドニゾンの 4 日間の投与後に症状は改善した。生検の結果、炎症性腸炎が認められた。病理学的検査でクローン病の可能性は除外されなかったが、染色又は検査結果で自己免疫性腸炎は認められなかった。しかし、過去の感染に対する精密検査で陰性であったことと併せて、被験者の病歴及び治験薬投与後の経過、コルチコステロイドにより症状が軽快したことから、自己免疫性腸炎が示唆された。1 ヶ月以上後にこれらの事象は回復した。被験者は経口ステロイド療法により回復した。治験担当医師は、低カリウム血症は治験薬と関連なし、持続性の下痢と関連ありと判断し、自己免疫障害は治験薬と関連ありと判断した（詳細な情報は EMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照）。

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の免疫関連の大腸炎の初回発現時期、治療状況及び回復時期を表 2.7.4- 51 に示す。

表 2.7.4- 51 免疫関連の大腸炎の初回発現時期、治療状況及び回復時期

	003 (N=88)	001 (N=1452)	002 (N=40)
	n (%)	n (%)	n (%)
Number of Subjects with at least one irAE (All Grades)	2 (2.3)	13 (0.9)	0 (0.0)
Time to First Onset of irAEs – All Grades Median (Range) (weeks) ^a	(n=2) 6.79 (4.1; 9.4)	(n=13) 4.71 (0.3; 49.9)	(n=0) 0
Time to First Onset of irAEs Grade ≥3 Median (Range) (weeks) ^a	(n=0) 0	(n=3) 12.29 (4.7; 20.4)	(n=0) 0
Number of Subjects with irAEs for Which Medication Was Administered – All Grades	2 (2.3)	13 (0.9)	0 (0.0)
Corticosteroids for Systemic Use	2 (2.3)	13 (0.9)	0 (0.0)
<40 mg (Prednisone equivalent)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
≥40 mg (Prednisone equivalent)	2 (2.3)	10 (0.7)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
Duration of High Dose Corticosteroid Therapy – Median (Range) (days) ^b	(n=2) 11.0 (7; 15)	(n=10) 24.0 (1; 69)	(n=0) 0
Number of Subjects with All irAEs Resolved – All Grades ^c	2 (2.3)	8 (0.6)	0 (0.0)
Time to Resolution of All irAEs – All Grades - Median (Range) (days) ^d	(n=2) 28.0 (5; 51)	(n=25) 18.0 (2; 299+)	(n=0) 0

Source: Integrated Summary of Safety Tables 12.7.1.6.2, 12.7.1.8.2, 12.7.3.3.2, 12.7.3.7.2, and 12.7.5.4.12

^a Time to first onset includes all events up to 90 days after last treatment administration.

^b Corticosteroids received at the time of the onset of the event were not necessarily used to treat the event and duration of high-dose corticosteroid therapy might describe >1 episode per subject.

^c Final outcome possibly not known at the data cut-off date for the ongoing study.

^d Summary statistics for time to resolution are computed using Kaplan–Meier methods; +denotes a censored maximum value. Time to resolution includes all episodes of a subject Time to resolution includes all episodes for a subject.

irAE=immune-related adverse event and N/n=number of subjects

免疫関連の大腸炎の初回発現時期の中央値は、EMR100070-003 試験で 6.79 週、EMR100070-001 試験で 4.71 週であった（EMR100070-001 試験のグレード 3 以上の事象では 12.29 週）。すべての被験者がコルチコステロイドによる治療を受け、高用量コルチコステロイド（プレドニゾン 40 mg 以上又は同等の薬物）による治療を受けた被験者はそれぞれ 2/2 名及び 10/13 名であった（投与期間の中央値：それぞれ 11.0 及び 24.0 日、範囲：それぞれ 7～15 日及び 1～69 日）。免疫関連の大腸炎が回復した被験者はそれぞれ 2/2 名及び 8/13 名であり、回復時期の中央値はそれぞれ 28.0 及び 18.0 日であった。

2.1.8.1.3.3 免疫関連の肝炎

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験のすべての免疫関連の肝炎を表 2.7.4- 52 に示す。

EMR100070-003 試験では、免疫関連の肝炎は 1 名（被験者 100070-003-105-0002）に 1 件（グレード 3 のトランスアミナーゼ上昇）認められた。

EMR100070-001 試験では、免疫関連の肝炎は 13 名（0.9%）に認められた。発現率が 0.5%超の事象は、AST 増加及び ALT 増加であった。死亡に至った事象は 2 名に認められた。被験者 100070-001-120-0014 は 5■歳の女性の転移性乳癌（肝転移）患者であり、アベルマブの 3 回の投与後に急性肝不全を発現した。剖検は行われなかった。他の原因として、原疾患の転移性乳癌（肝転移）の進行が考えられた。被験者 100070-001-908-0003 は 5■歳の女性の胃癌及び食道胃接合部癌患者であり、アベルマブの 1 回の投与後にグレード 3 の自己免疫性肝炎及びグレード 4 の肝不全を発現した。他の原因として、原疾患（胃癌及び食道胃接合部癌）及び併用薬（ランソプラゾール、レバミピド、phazyme 及びオキシコドン）が考えられた。これら 2 名の叙述は 2.1.5 項に記載した。

上記（グレード 5 の急性肝不全で死亡した被験者 100070-001-120-0014 並びにグレード 4 の肝不全及びグレード 3 の自己免疫性肝炎を発現し、死亡した被験者 100070-001-908-0003）の他にグレード 4 以上の事象は認められなかった。グレード 3 の事象は 6 名（被験者 100070-001-101-0111、100070-001-109-0014、100070-001-126-0005、100070-001-148-0012、100070-001-186-0012 及び 100070-001-404-0003）に認められ、グレード 1 又は 2 の事象は 5 名に認められた。

EMR100070-002 試験では、免疫関連の肝炎は認められなかった。

表 2.7.4- 52 すべての免疫関連の肝炎

	003 (N=88)	001 (N=1452)	002 (N=40)
	n (%)	n (%)	n (%)
Number of Subjects with at least one irAE (All Grades)^a	1 (1.1)	13 (0.9)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	9 (0.6)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	9 (0.6)	0 (0.0)
自己免疫性肝炎	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
急性肝不全	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肝不全	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of Subjects with irAE Grade 5 (max)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
Number of Subjects with irAE Grade 4 (max)^b	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
Number of Subjects with irAE Grade 3 (max)	1 (1.1)	6 (0.4)	0 (0.0)
Number of Subjects with irAE Grade 2 (max)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
Number of Subjects with irAE Grade 1 (max)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
Number of Subjects with at least one Serious irAE (All Grades)	1 (1.1)	4 (0.3)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
自己免疫性肝炎	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
急性肝不全	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
肝不全	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of Subjects Who Discontinued Permanently Due to an irAE (All Grades)	1 (1.1)	5 (0.3)	0 (0.0)
Number of Subjects with at least one Temporary Discontinuation Due to irAEs – All Grades	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)

Source: Integrated Summary of Safety Tables 12.7.1.1.4, 12.7.1.5.4, 12.7.1.14.4, 12.7.3.1.4, and 12.7.3.7.4 and Listing 12.7.1.10

^a One case was reported and coded as autoimmune disorder Grade 3 that has to be counted as immune-related hepatitis (Subject 100070-001-101-0072). With that subject, overall, 15 subjects (1%) experienced immune-related hepatitis.

^b The events of hepatic failure and autoimmune hepatitis were recorded as Grade 4 and Grade 3 events despite a fatal outcome.

irAE=immune-related adverse event, max=maximum, and N/n=number of subjects

1 名（被験者 100070-001-101-0072）で認められたグレード 3 の自己免疫障害は、免疫関連の肝炎として集計されるべきであった。本被験者を追加した場合、免疫関連の肝炎は計 15 名（EMR100070-001 試験で 14 名、EMR100070-003 試験で 1 名）となる。

被験者 100070-001-101-0072：被験者は 5 歳の女性の NSCLC 患者であり、治験薬の直近の投与の 14 日後（初回投与の 1 年 2 ヶ月後）にグレード 3 の自己免疫障害を発現した。試験参加中に非重篤の甲状腺機能低下症も発現した。449 日目の治験薬の投与のための来院時にグレード 3 の無症候性

の肝酵素上昇が認められた。2 日後に肝酵素上昇は症候性となり、悪心、嘔吐、脱力及び片頭痛様頭痛が認められた。対症療法及び精密検査のため、被験者は入院した。プレドニゾン 80 mg/日による高用量ステロイド療法が行われ、本事象は回復した（持続期間：15 日）。肝生検は行われなかった。治験薬の投与は中止された。治験担当医師は、自己免疫障害は治験薬と関連ありと判断した（詳細な情報は EMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照）。

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の免疫関連の肝炎の初回発現時期、治療状況及び回復時期を表 2.7.4- 53 に示す。

表 2.7.4- 53 免疫関連の肝炎の初回発現時期、治療状況及び回復時期

	003 (N=88)	001 (N=1452)	002 (N=40)
	n (%)	n (%)	n (%)
Number of Subjects with at least one irAE (All Grades)	1 (1.1)	13 (0.9)	0 (0.0)
Time to First Onset of irAEs – All Grades	(n=1)	(n=13)	(n=0)
Median (Range) (weeks)^a	2.14 (2.1; 2.1)	5.00 (1.1; 42.3)	0
Time to First Onset of irAEs Grade ≥3	(n=1)	(n=8)	(n=0)
Median (Range) (weeks)^a	2.71 (2.7; 2.7)	5.21 (2.0; 24.0)	0
Number of Subjects with irAEs for Which Medication Was Administered – All Grades	1 (1.1)	13 (0.9)	0 (0.0)
Corticosteroids for Systemic Use	1 (1.1)	13 (0.9)	0 (0.0)
<40 mg (Prednisone equivalent)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
≥40 mg (Prednisone equivalent)	1 (1.1)	9 (0.6)	0 (0.0)
Duration of High Dose Corticosteroid Therapy – Median (Range) (days)^b	(n=1) 70.0 (70; 70)	(n=9) 13.0 (3; 55)	(n=0) 0
Number of Subjects with All irAEs Resolved – All Grades^c	1 (1.1)	8 (0.6)	0 (0.0)
Time to Resolution of All irAEs – All Grades - Median (Range) (days)^d	(n=1) 77.0 (77; 77)	(n=26) 50.0 (1; 83)	(n=0) 0

Source: Integrated Summary of Safety Tables 12.7.1.6.4, 12.7.1.8.4, 12.7.3.3.4, 12.7.3.7.4, and 12.7.5.4.12

^a Time to first onset includes all events up to 90 days after last treatment administration.

^b Corticosteroids received at the time of the onset of the event were not necessarily used to treat the event and duration of high-dose corticosteroid therapy might describe >1 episode per subject.

^c Final outcome possibly not known at the data cut-off date for the ongoing study.

^d Summary statistics for time to resolution are computed using Kaplan–Meier methods; +denotes a censored maximum value. Time to resolution includes all episodes of a subject Time to resolution includes all episodes for a subject.

irAE=immune-related adverse event and N/n=number of subjects

免疫関連の肝炎の初回発現時期の中央値は、EMR100070-003 試験で 2.14 週、EMR100070-001 試験で 5.00 週であった（グレード 3 以上の事象ではそれぞれ 2.71 及び 5.21 週）。すべての被験者がコルチコステロイドによる治療を受け、高用量コルチコステロイド（プレドニゾン 40 mg 以上又は同等の薬物）による治療を受けた被験者はそれぞれ 1/1 名及び 9/13 名であった（EMR100070-003 試験では投与期間は 70.0 日、EMR100070-001 試験では投与期間の中央値は 13.0 日、範囲は 3～55 日）。

免疫関連の肝炎が回復した被験者はそれぞれ 1/1 名及び 8/13 名であり、EMR100070-001 試験では回復時期の中央値は 50.0 日であった。

2.1.8.1.3.4 免疫関連の内分泌障害

免疫関連の内分泌障害のカテゴリーには以下のサブカテゴリーが含まれた：甲状腺障害、副腎機能不全、1 型糖尿病及び下垂体障害。

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験のすべての免疫関連の内分泌障害を表 2.7.4- 54 に示す。

免疫関連の内分泌障害の発現率は、EMR100070-003 試験で 5.7%、EMR100070-001 試験で 4.8%、EMR100070-002 試験で 2.5%であった。これらの試験では、最も発現率が高かった事象は甲状腺機能低下症及び甲状腺機能亢進症であった。

表 2.7.4- 54 すべての免疫関連の内分泌障害

	003 (N=88)		001 (N=1452)		002 (N=40)	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
Number of Subjects with at least one event	5 (5.7)	1.87; 12.76	70 (4.8)	3.78; 6.05	1 (2.5)	0.06; 13.16
甲状腺機能低下症	4 (4.5)	1.25; 11.23	55 (3.8)	2.87; 4.90	1 (2.5)	0.06; 13.16
甲状腺機能亢進症	2 (2.3)	0.28; 7.97	7 (0.5)	0.19; 0.99	1 (2.5)	0.06; 13.16
副腎機能不全	0 (0.0)	0.0; 4.11	6 (0.4)	0.15; 0.90	0 (0.0)	0.00; 8.81
自己免疫性甲状腺機能低下症	0 (0.0)	0.0; 4.11	2 (0.1)	0.02; 0.50	0 (0.0)	0.00; 8.81
自己免疫性甲状腺炎	0 (0.0)	0.0; 4.11	2 (0.1)	0.02; 0.50	0 (0.0)	0.00; 8.81
甲状腺炎	0 (0.0)	0.0; 4.11	2 (0.1)	0.02; 0.50	0 (0.0)	0.00; 8.81
急性副腎皮質機能不全	0 (0.0)	0.0; 4.11	1 (0.1)	0.00; 0.38	0 (0.0)	0.00; 8.81
下垂体機能低下症	0 (0.0)	0.0; 4.11	1 (0.1)	0.00; 0.38	0 (0.0)	0.00; 8.81

Source: Integrated Summary of Safety Table 12.7.1.1.6.0

Notes:

1. The 95% CIs according to Clopper-Pearson.

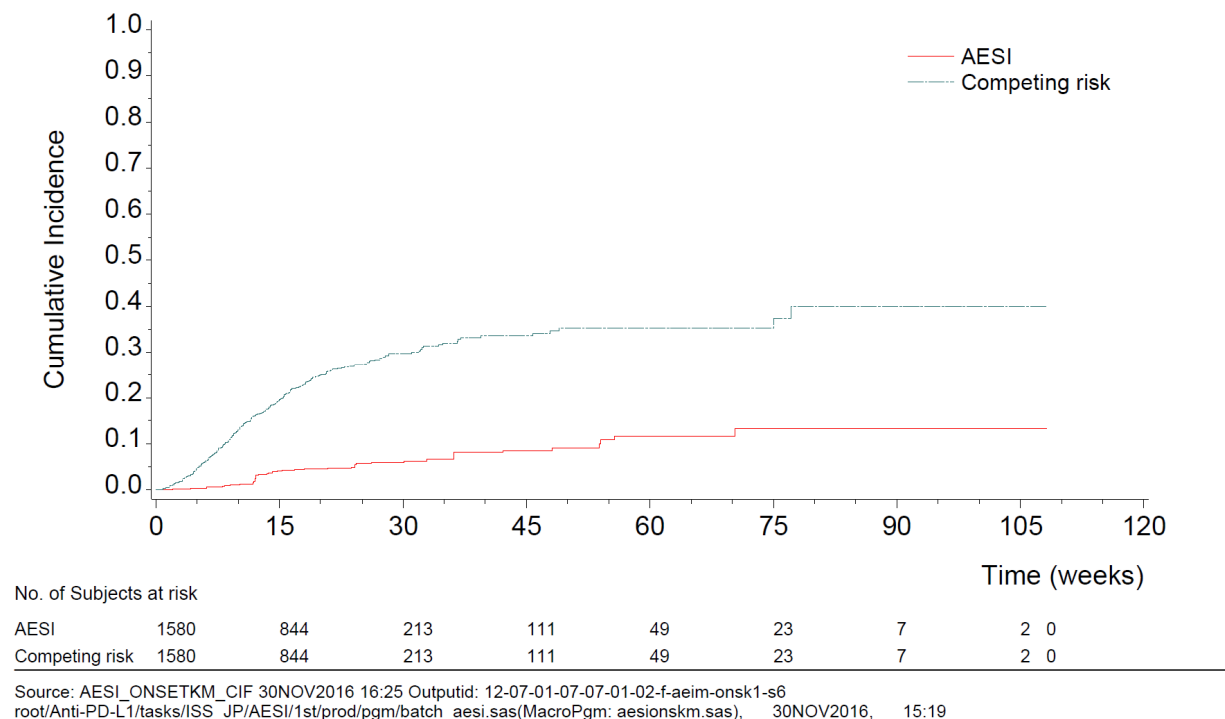
2. No case of Type 1 diabetes mellitus was reported.

CI=confidence interval and N/n=number of subjects

免疫関連の内分泌障害の初回発現時期の競合リスク解析のイベントは、EMR100070-003 試験で 5 名、EMR100070-001 試験で 72 名、EMR100070-002 試験で 1 名に認められた。発現率が高かった事象は、自己免疫性甲状腺機能低下症を含む甲状腺機能低下症（EMR100070-003 試験で 3 名、EMR100070-001 試験で 57 名、EMR100070-002 試験で 0 名、以下同順）、甲状腺機能亢進症（2 名、7 名及び 1 名）、自己免疫性甲状腺炎を含む甲状腺炎（0 名、4 名及び 0 名）であった。死亡を競合イベントとした免疫関連の内分泌障害の初回発現時期の累積発現率を図 2.7.4- 3 に示す。累積発現率は時間とともに一定の傾きで上昇し、66 週目以降は約 10%で横ばいとなった。例外として、10 から 14 週目では初回発現リスクがわずかに上昇した。6 週ごとの遊離サイロキシン（free thyroxine:

FT4) 及び甲状腺刺激ホルモン (thyrotropin: TSH) の臨床検査は、累積発現率の上昇に影響を与えた可能性があるが、累積発現率の推定に用いられた被験者数は少なかった。

図 2.7.4- 3 免疫関連の内分泌障害の初回発現時期



Source: Integrated Summary of Safety Figure 12.7.1.7.7.1.2

AESI=adverse event of special interest

EMR100070-003 試験では、グレード 3 以上の内分泌障害により 1 名 (0.1%) が治験薬の投与を中断した。EMR100070-001 試験では、内分泌障害 (全グレード) により 8 名 (0.6%) が治験薬の投与を中断した。EMR100070-002 試験では、治験薬の投与中断に至った内分泌障害は認められなかった。

2.1.8.1.3.5 免疫関連の甲状腺障害

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験のすべての免疫関連の甲状腺障害を表 2.7.4- 55 に示す。

免疫関連の甲状腺障害の発現率は、EMR100070-003 試験で 5.7%、EMR100070-001 試験で 4.5%、EMR100070-002 試験で 2.5%であった。これらの試験では、最も発現率が高かった事象は甲状腺機能低下症 (EMR100070-003 試験で 4.5%、EMR100070-001 試験で 3.8%、EMR100070-002 試験で 2.5%) 及び甲状腺機能亢進症 (それぞれ 2.3%、0.5%及び 2.5%) であった。

EMR100070-001 試験では、グレード 3 の重篤な甲状腺機能低下症が 1 名 (被験者 100070-001-103-0016) に認められた。その他にグレード 3 以上の免疫関連の甲状腺障害は認められなかった。

EMR100070-001 試験では重篤な免疫関連の甲状腺障害は 5 名に認められた。

- 被験者 100070-001-103-0016：被験者は 5■歳の女性の胃癌及び食道胃接合部癌患者であり、治験薬の直近の投与の 30 日後（初回投与の 86 日後）に入院が必要となる甲状腺機能低下症 [FT4 が 0.59 ng/dL（基準値：0.90～1.80 ng/dL）、TSH が 53.84 μ IU/mL（基準値：0.35～5.0 μ IU/mL）] を発現し、悪心、嘔吐及び腸の障害を伴っていた。ベースライン時（20■年■月■日）の甲状腺ホルモン検査では、TSH は 10.70 μ IU/mL、FT4 は 0.86 ng/dL であった。レボチロキシンによる治療が行われた。甲状腺機能低下症の転帰は未回復であった。被験者は良好な状態で退院した（詳細な情報は EMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照）。
- 被験者 100070-001-186-0013：被験者は 3■歳の女性の副腎皮質癌患者であり、治験薬の直近の投与の 15 日後（初回投与の 57 日後）に重篤な免疫関連の甲状腺炎（グレード 1）を発現した。発現時の甲状腺ホルモン検査では、TSH は 0.03 μ IU/mL、FT4 は 2.96 ng/dL であり、薬物性の甲状腺炎（グレード 1）が示唆された。抗甲状腺抗体検査は行われなかった。甲状腺炎は医学的に重要な事象と判断された。レボチロキシンによる治療が行われ、約 7 ヶ月後に本事象は回復した（2.1.8.1.3.11 項にも叙述を記載した。詳細な情報は EMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照）。
- 被験者 1000070-0001-805-0014：被験者は 7■歳の男性の胃癌及び食道胃接合部癌患者であり、治験薬の直近の投与の 19 日後（初回投与の 229 日後）に重篤な副腎機能不全（グレード 2）及び重篤な甲状腺機能低下症（グレード 1）を発現した。20■年■月■日の甲状腺ホルモン検査では、TSH は 6.43 mU/L であった。検査当日* からレボチロキシンナトリウム 25 μ g 1 日 1 回経口投与による治療が行われた。2 ヶ月後に本事象は後遺症を残して回復した（2.1.8.1.3.6 項にも叙述を記載した。詳細な情報は EMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照）。
- 被験者 1000070-0001-805-0024：被験者は 7■歳の男性の尿路上皮癌患者であり、治験薬の直近の投与の 14 日後（初回投与の 97 日後）に重篤な甲状腺機能低下症（グレード 2）を発現した。本事象は医学的に重要な事象と判断された。発現時の甲状腺ホルモン検査では、FT4 は 9.8 pmol/L（基準値：12～22 pmol/L）、TSH は 32.2 mU/L（基準値：0.3～4.2 mU/L）であった。レボチロキシンナトリウムによる治療が行われ、甲状腺機能低下症は後遺症を残して回復した（詳細な情報は EMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照）。
- 被験者 1000070-0001-805-0026：被験者は 6■歳の男性の尿路上皮癌患者であり、治験薬の直近の投与日（初回投与の 42 日後）に重篤な甲状腺機能亢進症（グレード 2）を発現した。本事象は医学的に重要な事象と判断された。発現時の甲状腺ホルモン検査では、TSH は 0.02 mU/L 未満（基準値：0.3～4.2 mU/L）、FT4 は 74.1 pmol/L（基準値：12～22 pmol/L）であった。心電図検査で洞性頻脈が認められたが、他の症状は認められなかった。プレドニゾロンによる治療が行われ、4 週後に本事象は回復した（詳細な情報は EMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照）。

治験薬の投与中止に至った免疫関連の甲状腺障害は、EMR100070-001 試験で 1 名（0.1%）に認められ、治験薬の投与中断に至った免疫関連の甲状腺障害は、EMR100070-001 試験で 6 名（0.4%）に認められた。

表 2.7.4- 55 すべての免疫関連の甲状腺障害

	003 (N=88)	001 (N=1452)	002 (N=40)
	n (%)	n (%)	n (%)
Number of Subjects with at least one irAE (All Grades)	5 (5.7)	66 (4.5)	1 (2.5)
甲状腺機能低下症	4 (4.5)	55 (3.8)	1 (2.5)
甲状腺機能亢進症	2 (2.3)	7 (0.5)	1 (2.5)
自己免疫性甲状腺機能低下症	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
自己免疫性甲状腺炎	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
甲状腺炎	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
Number of Subjects with irAE Grade 5 (max)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of Subjects with irAE Grade 4 (max)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of Subjects with irAE Grade 3 (max)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
Number of Subjects with irAE Grade 2 (max)	3 (3.4)	47 (3.2)	1 (2.5)
Number of Subjects with irAE Grade 1 (max)	2 (2.3)	18 (1.2)	0 (0.0)
Number of Subjects with at least one Serious irAE (All Grades)	0 (0.0)	5 (0.3)	0 (0.0)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
甲状腺炎	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
Number of Subjects Who Discontinued Permanently Due to an irAE (All Grades)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
Number of Subjects with at least one Temporary Discontinuation Due to irAEs – All Grades	0 (0.0)	6 (0.4)	0 (0.0)

Source: Integrated Summary of Safety Tables 12.7.1.1.6.1, 12.7.1.5.6.1.0, 12.7.3.1.6.1.0, 12.7.3.7.6.1.0 and 12.7.1.14.6.1 and Listing 12.7.1.10

irAE=immune-related adverse event, max=maximum, and N/n=number of subjects

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の免疫関連の甲状腺障害の初回発現時期、治療状況及び回復時期を表 2.7.4- 56 に示す。

表 2.7.4- 56 免疫関連の甲状腺障害の初回発現時期、治療状況及び回復時期

	003 (N=88)	001 (N=1452)	002 (N=40)
	n (%)	n (%)	n (%)
Number of Subjects with at least one irAE (All Grades)	5 (5.7)	66 (4.5)	1 (2.5)
Time to First Onset of irAEs – All Grades Median (Range) (weeks) ^a	(n=5) 10.29 (8.9; 26.1)	(n=68) 12.14 (2.0; 55.7)	(n=1) 8.29 (8.3; 8.3)
Time to First Onset of irAEs Grade ≥3 Median (Range) (weeks) ^a	(n=0) 0 (0; 0)	(n=1) 12.43 (12.4; 12.4)	(n=0) 0 (0; 0)
Number of Subjects with irAEs for Which Medication Was Administered – All Grades	5 (5.7)	66 (4.5)	1 (2.5)
Corticosteroids for Systemic Use	0 (0.0)	10 (0.7)	0 (0.0)
<40 mg (Prednisone equivalent)	0 (0.0)	5 (0.3)	0 (0.0)
≥40 mg (Prednisone equivalent)	0 (0.0)	5 (0.3)	0 (0.0)
Duration of High Dose Corticosteroid Therapy – Median (Range) (days) ^b	(n=0) 0 (0; 0)	(n=5) 3 (1; 25)	(n=0) 0 (0; 0)
Number of Subjects with All irAEs Resolved – All Grades ^c	2 (2.3)	17 (1.2)	0 (0.0)
Time to Resolution of All irAEs – All Grades - Median (Range) (days) ^d	(n=6) NE (42; 372+)	(n=71) NE (1; 535+)	(n=2) 105.0 (15; 147+)

Source: Integrated Summary of Safety Tables 12.7.1.6.6.1, 12.7.1.8.6.1, 12.7.3.3.6.1.0, 12.7.3.7.6.1.0, and 12.7.5.4.12

^a Time to first onset includes all events up to 90 days after last treatment administration.

^b Corticosteroids received at the time of the onset of the event were not necessarily used to treat the event and duration of high-dose corticosteroid therapy might describe >1 episode per subject.

^c Final outcome possibly not known at the data cut-off date for the ongoing study or ongoing with hormone replacement therapy.

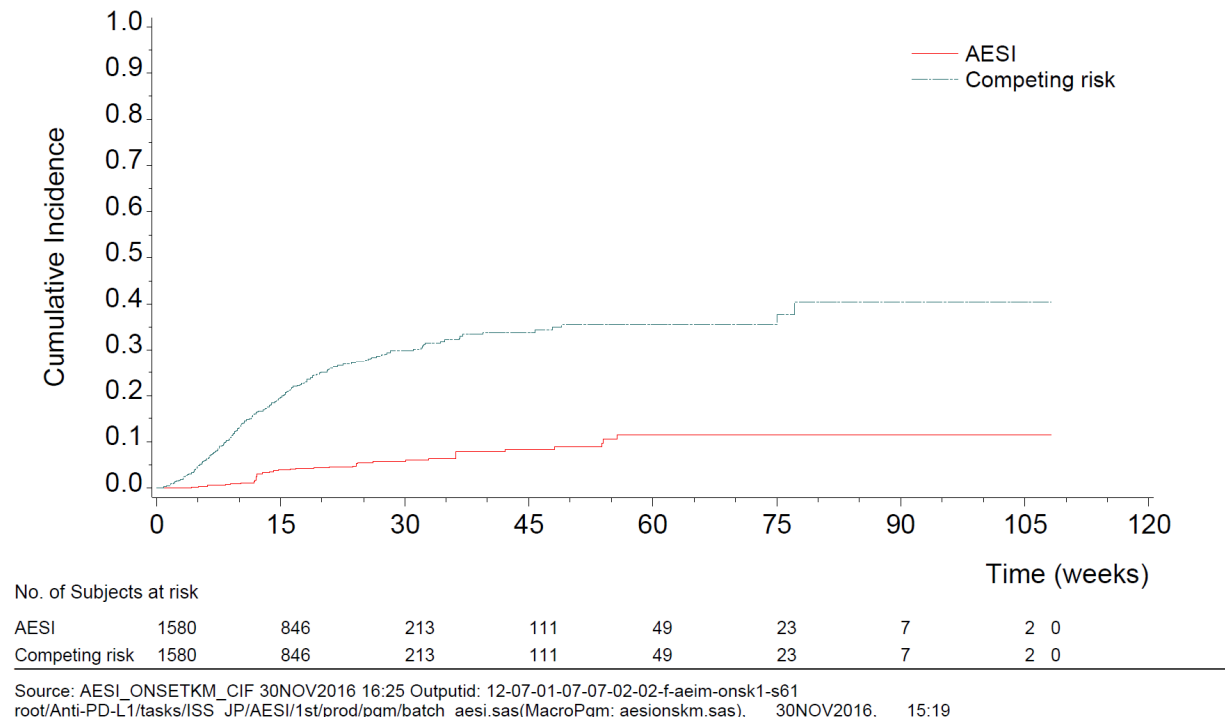
^d Summary statistics for time to resolution are computed using Kaplan–Meier methods; +denotes a censored maximum value. Time to resolution includes all episodes of a subject.

irAE=immune-related adverse event, N/n=number of subjects, and NE=not estimable

免疫関連の甲状腺障害の初回発現時期の中央値は、EMR100070-003 試験で 10.29 週、EMR100070-001 試験で 12.14 週、EMR100070-002 試験で 8.29 週であった。グレード 3 以上の免疫関連の甲状腺障害は EMR100070-001 試験の 1 名のみに認められ、初回発現時期は 12.43 週であった。

EMR100070-003 試験及び EMR100070-001 試験の統合データの死亡を競合イベントとした免疫関連の甲状腺障害の初回発現時期の累積発現率を図 2.7.4- 4 に示す。累積発現率は 60 週目まで時間とともに一定の傾きで徐々に上昇し、60 週目以降は約 9%で横ばいとなった。図 2.7.4- 3 と同様に、累積発現率は 10 週目から 12 週目の間でやや大きく上昇したが、被験者数が少ないことが原因と考えられた。6 週ごとの FT4 及び TSH の臨床検査はこの結果に影響を及ぼした可能性があった。

図 2.7.4- 4 免疫関連の甲状腺障害の初回発現時期



Source: Integrated Summary of Safety Figure 12.7.1.7.2.2

AESI=adverse event of special interest

FT4 及び TSH のベースラインからの変化は、EMR100070-001 試験（拡大パート）のベースライン時の評価と投与期間中の 1 回以上の評価を受けた被験者を対象に評価した。EMR100070-003 試験では、FT4 及び TSH の記述統計量の推移を評価した。詳細は 3.2.5 項に記載した。

EMR100070-003 試験では、TSH 及び FT4 の測定値に基づく原発性の免疫関連の甲状腺障害が 5 名に認められ、内訳は甲状腺機能低下症が 3 名（被験者 100070-003-204-0002、100070-003-209-0003 及び 100070-003-302-0005）、甲状腺機能亢進症及びその 1.5 ヶ月後に発現した甲状腺機能低下症が 1 名（被験者 100070-003-601-0001）、甲状腺機能亢進症が 1 名（被験者 100070-003-407-0003）であった。

EMR100070-001 試験では、TSH 及び FT4 の測定値に基づく免疫関連の甲状腺障害は 66 名に認められ、このうち 53 名が原発性と判断された（甲状腺機能低下症が 47 名、甲状腺機能亢進症が 3 名、自己免疫性甲状腺炎又は甲状腺炎の後に発現した原発性甲状腺機能低下症が 3 名）。残りの被験者では、利用可能な臨床検査値から結論を得ることはできなかった。

すべての被験者が免疫関連の甲状腺障害（甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症及び甲状腺炎を含む）に対する薬物治療（主に甲状腺治療薬）を受け、コルチコステロイドによる治療を受けた被験者は、EMR100070-003 試験で 0/5 名、EMR100070-001 試験で 10/66 名、EMR100070-002 試験で 0/1 名であった。免疫関連の甲状腺障害が回復した被験者はそれぞれ 2/5 名、17/66 名及び 0/1 名であり、回復時期の中央値はそれぞれ未到達（範囲：42～372 日以上）、未到達（範囲：1～535 日以上）及び 105.0 日（範囲：15～147 日以上）であった。

2.1.8.1.3.6 免疫関連の副腎機能不全

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験のすべての免疫関連の副腎機能不全を表 2.7.4-57 に示す。

EMR100070-003 試験では、免疫関連の副腎機能不全は認められなかった。EMR100070-001 試験では、免疫関連の副腎機能不全は 6 名に認められた。病歴、検査及び臨床検査値を評価した結果、免疫関連の副腎機能不全のうち 3 名は原発性、2 名は続発性、1 名は原因不明であった。グレード 3 の免疫関連の副腎機能不全は 1 名（被験者 100070-001-132-0002）に認められたが、グレード 4 又は 5 の事象は認められなかった。重篤な事象は 3 名、治験薬の投与中止に至った事象は 1 名に認められた。

- 被験者 100070-001-132-0002：被験者は 6■歳の男性の転移性胃癌患者であり、治験薬の直近の投与の 15 日後（初回投与の 7 ヶ月後）にグレード 3 の原発性副腎機能不全を発現した。31 週目の治験薬投与のための来院時にナトリウム減少及び副腎機能不全の疑いが発現し、症状として疲労、食欲不振、食欲減退、悪心、嗜眠及び低血圧を伴っていた。コルチゾールは 0.4 µg/dL（基準値：0.7～24 µg/dL）であった。被験者は過去に TSH 減少を伴う甲状腺機能亢進症を発現しており、チアマゾールによる治療を受けていたが、31 週目の来院時には甲状腺機能低下症が認められ、TSH は 22.4 mU/L（基準値：0.35～3.5 mU/L）、サイロキシンは基準値内であった。レボチロキシンによる治療により甲状腺機能低下症は管理可能であった。同日にヒドロコルチゾン 60 mg/日の静脈内投与が開始された結果、症状は改善し、コルチゾールは基準値内（6.52 µg/dL）であった。脳 MRI では下垂体腺腫又は下垂体炎は認められなかった。2 日後に被験者は退院したが、症状及びコルチゾールの経過観察は継続した。治験薬の投与は事象発現日に中断され、14 日後の症状の消失後に再開され、7 ヶ月後に被験者が死亡するまで継続された。治験担当医師は、副腎機能不全は治験薬と関連ありと判断した（3.2.1.2 項にも叙述を記載した。詳細な情報は EMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照）。
- 被験者 100070-001-506-0002：被験者は EMR100070-001 試験の拡大パートに登録された 5■歳の女性の副腎皮質癌患者であり、治験薬の直近及び初回の投与の 1 日後に発熱（グレード 2）を伴う重篤な急性副腎皮質機能不全（グレード 2）を発現し、治験薬の直近の投与日（初回投与の 28 日後）に非重篤な副腎機能不全（グレード 2）を発現した。急性副腎皮質機能不全は入院が必要となる事象であった。その他の関連する合併症は、クッシング症候群、副腎機能不全、副腎皮質癌による副腎摘除であった。治験薬の初回投与日の夕方に発熱が発現した。翌朝、被験者は意識不明となり、数秒間無反応であった。被験者は入院し、前頭部の頭痛、悪心及び脱力が認められた。診察の結果、反応は急性副腎皮質機能不全（グレード 2）と分類された。本事象発現時に副腎皮質刺激ホルモン（adrenocorticotrophic hormone; ACTH）は測定されなかった。ベースライン時の ACTH は 0.22 pmol/L（基準値：1.6～13.9 pmol/L）であった。27 日後に被験者は非重篤な副腎機能不全（グレード 2）と診断された。副腎機能不全（グレード 2）の発現時に ACTH は測定されなかったが、発現 14 日後の ACTH は 0.22 pmol/L であった。ヒドロコルチゾンの経口投与による治療が行われた。急性副腎皮質機能不全の転帰は回復、副腎機能不全の転帰は未回復であった。治験担当医師は、急性副腎皮質機能不全は治験薬と関連なし、副腎機能不全は治験薬と関連ありと判断した。治験依頼者は、急性副腎皮質機能不全は治験薬と関連

なしと判断した。他の原因として、ミトタンによる治療、発熱後の不十分なコルチゾールの分泌、原疾患の副腎皮質癌及び副腎摘除が考えられた（詳細な情報は EMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照）。

- **被験者 100070-001-805-0014**：被験者は EMR100070-001 試験の拡大パートに登録された 7■歳の男性の胃癌及び食道胃接合部癌患者であり、治験薬の直近の投与の 19 日後（初回投与の 229 日後）に重篤な甲状腺機能低下症（グレード 1）を伴う重篤な副腎機能不全（グレード 2）を発現した。これらの事象は医学的に重要な事象と判断された。下気道感染による入院中に ACTH 及び TSH の増加が認められた。ベースライン時及び事象発現 19 日前の ACTH はそれぞれ 6.61 pmol/L（基準値：0～11 pmol/L）及び 4.29 pmol/L であり、いずれも基準値内であった。tetracosactidhexaacetat を用いたシナクテン試験の結果、血清コルチゾールの十分な増加は認められなかった（ベースライン時：121 nmol/L、30 分後：158 nmol/L、基準値：449 nmol/L 超）。両副腎の CT 検査では、転移性疾患の徴候はなく、異常所見は認められなかった。副腎機能不全のためヒドロコルチゾン及びフルドコルチゾンによる治療が行われた。被験者は後遺症を残して回復した。治験薬の投与は変更なしで継続された。治験担当医師及び治験依頼者は、副腎機能不全は治験薬と関連ありと判断した（詳細な情報は EMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照）。
- **被験者 100070-001-109-0007**：被験者は EMR100070-001 試験の拡大パートに登録された 6■歳の女性の NSCLC 患者であり、治験薬の直近の投与日（初回投与の 98 日後）に非重篤な副腎機能不全（グレード 2）を発現した。ベースライン時及び事象発現時に ACTH の測定は行われなかった。事象発現 2 週前の ACTH は 11.89 pmol/L（基準値：2.2～13.2 pmol/L）であり、基準値内であった。事象発現の約 4 週後の投与中止時の来院では、ACTH は 20.26 pmol/L であった。本事象のためプレドニゾンの経口投与による治療が行われた。データカットオフ時点で副腎機能不全の転帰は未回復であった。治験薬の投与は変更なしで継続された。治験担当医師は、副腎機能不全は治験薬と関連ありと判断した（詳細な情報は EMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照）。
- **被験者 100070-001-122-0015**：被験者は EMR100070-001 試験の拡大パートに登録された 6■歳の女性の NSCLC 患者であり、治験薬の直近の投与の 3 日後（初回投与の 45 日後）に非重篤な副腎機能不全（グレード 2）を発現した。ベースライン時の ACTH は 2.42 pmol/L（基準値：1.3～11 pmol/L）であり、基準値内であった。本事象発現時に ACTH は測定されなかったが、発現 11 日後の ACTH は 1.10 pmol/L であった。副腎機能不全のためデキサメタゾンの経口投与による治療が行われた。データカットオフ時点で本事象の転帰は未回復であった。治験担当医師及び治験依頼者は、副腎機能不全は治験薬と関連ありと判断した（詳細な情報は EMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照）。
- **被験者 100070-001-186-0013**：被験者は EMR100070-001 試験の拡大パートに登録された 3■歳の女性の副腎皮質癌患者であり、治験薬の直近の投与の 17 日後（初回投与の 59 日後）に非重篤な副腎機能不全（グレード 2）を発現した。被験者は副腎皮質癌による左副腎摘除の病歴を有していた。事象発現 1 日前の ACTH は 129 pg/mL（基準値：6～50 pg/mL）、事象発現時のコルチゾールは 1.2 µg/dL（基準値：6～19 µg/dL）であった。副腎機能不全のためヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム及びデキサメタゾンの静脈内投与並びにデキサメタゾン及びヒド

ロコルチゾンの経口投与による治療が行われた。データカットオフ時点で副腎機能不全の転帰は未回復であった。治験担当医師は、副腎機能不全は治験薬と関連なしと判断した (2.1.8.1.3.5 項)にも叙述を記載した。詳細な情報は EMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照)。

EMR100070-002 試験では、免疫関連の副腎機能不全は認められなかった。

表 2.7.4- 57 すべての免疫関連の副腎機能不全

	003 (N=88)	001 (N=1452)	002 (N=40)
	n (%)	n (%)	n (%)
Number of Subjects with at least one irAE (All Grades)	0 (0.0)	6 (0.4)	0 (0.0)
副腎機能不全	0 (0.0)	6 (0.4)	0 (0.0)
急性副腎皮質機能不全	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
Number of Subjects with irAE Grade 5 (max)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of Subjects with irAE Grade 4 (max)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of Subjects with irAE Grade 3 (max)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
Number of Subjects with irAE Grade 2 (max)	0 (0.0)	5 (0.3)	0 (0.0)
Number of Subjects with irAE Grade 1 (max)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of Subjects with at least one Serious irAE (All Grades)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
副腎機能不全	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
急性副腎皮質機能不全	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
Number of Subjects Who Discontinued Permanently Due to an irAE (All Grades)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
Number of Subjects with at least one Temporary Discontinuation Due to irAEs – All Grades	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)

Source: Integrated Summary of Safety Tables 12.7.1.1.6.2, 12.7.1.5.6.2, 12.7.1.14.6.2, 12.7.3.1.6.2, and 12.7.3.7.6.2 and Listing 12.7.1.10

irAE=immune-related adverse event, max=maximum, and N/n=number of subjects

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の免疫関連の副腎機能不全の初回発現時期、治療状況及び回復時期を表 2.7.4- 58 に示す。

表 2.7.4- 58 免疫関連の副腎機能不全の初回発現時期、治療状況及び回復時期

	003 (N=88)	001 (N=1452)	002 (N=40)
	n (%)	n (%)	n (%)
Number of Subjects with at least one irAE (All Grades)	0 (0.0)	6 (0.4)	0 (0.0)
Time to First Onset of irAEs – All Grades Median (Range) (weeks)^a	(n=0) 0 (0; 0)	(n=6) 11.36 (0.1; 32.9)	(n=0) 0 (0; 0)
Time to First Onset of irAEs Grade ≥3 Median (Range) (weeks)^a	(n=0) 0 (0; 0)	(n=1) 30.14 (30.1; 30.1)	(n=0) 0 (0; 0)
Number of Subjects with irAEs for Which Medication Was Administered – All Grades	0 (0.0)	6 (0.4)	0 (0.0)
Corticosteroids for Systemic Use	0 (0.0)	6 (0.4)	0 (0.0)
<40 mg (Prednisone equivalent)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
≥40 mg (Prednisone equivalent)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
Duration of High Dose Corticosteroid Therapy – Median (Range) (days)^b	(n=0) 0 (0; 0)	(n=2) 14.00 (3; 25)	(n=0) 0 (0; 0)
Number of Subjects with All irAEs Resolved – All Grades^c	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
Time to Resolution of All irAEs – All Grades - Median (Range) (days)^d	(n=0) NE	(n=7) NE (2; 170+)	(n=0) NE

Source: Integrated Summary of Safety Tables 12.7.1.6.6.2, 12.7.1.8.6.2, 12.7.3.3.6.2, 12.7.3.7.6.2, and 12.7.5.4.12

^a Time to first onset includes all events up to 90 days after last treatment administration.

^b Corticosteroids received at the time of the onset of the event were not necessarily used to treat the event and duration of high-dose corticosteroid therapy might describe >1 episode per subject.

^c Final outcome possibly not known at the data cut-off date for the ongoing study.

^d Summary statistics for time to resolution are computed using Kaplan–Meier methods; +denotes a censored maximum value. Time to resolution includes all episodes of a subject.

irAE=immune-related adverse event, N/n=number of subjects, and NE=not estimable

EMR100070-001 試験で認められた免疫関連の副腎機能不全の初回発現時期の中央値は 11.36 週であった。グレード 3 以上の事象は 30 週の投与後に 1 名に認められた。すべての被験者がコルチコステロイドによる治療を受け、高用量コルチコステロイド(プレドニゾン 40 mg 以上又は同等の薬物)による治療を受けた被験者は 2 名であった。高用量コルチコステロイドの投与期間は、1 名では 14 及び 25 日、別の 1 名では 3 日であった。免疫関連の副腎機能不全が回復した被験者は 1/6 名であり、回復時期の中央値は推定不能であり、最小値は 2 日、最大値は 170 日で打ち切りであった。

2.1.8.1.3.7 免疫関連の 1 型糖尿病

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験では、免疫関連の 1 型糖尿病は認められなかった。ただし、EMR100070-003 試験では 2 型糖尿病を合併している被験者 1 名(被験者 100070-003-901-0001)で糖尿病の悪化及び非重篤なグレード 1 の 1 型糖尿病(治験薬と関連あり)が認められた(詳細を以下に示す)。

被験者 100070-003-901-0001:被験者は2型糖尿病の病歴を有する7■歳の男性のMCC患者であり、治験薬の初回投与の約3ヵ月後に糖尿病の悪化（グレード3）を発現した。関連する病歴は中等度の2型糖尿病（19■年～）であった。20■年5月20日の血糖値は412 mg/dLであり、糖尿病の悪化のため被験者は入院した。インスリングルギン6 U 及びインスリンアスパルト12 U 1日3回による治療が開始された。インスリン療法により血糖値は基準値内となり、80～230mg/dLであった。本事象のため治験薬の投与が中断され、同*年6月17日に再開された。本事象の転帰は回復であった。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連なしと判断し、本事象の原因として病歴の糖尿病を提示した（詳細な情報はEMR100070-003 試験 CSR 15.3.4 項参照）。

その後の試験期間中、治験薬の直近の投与の7日後（初回投与の258日後）に重篤な腸炎が発現した。同日、腸炎のため高血糖はコントロール不良となり、1型糖尿病（グレード1）と診断された。本事象のため、ヒトインスリンのスライディングスケール法による1日3回皮下投与（同*年10月28日～11月10日）、ブドウ糖 20 mL の単回静脈内投与（同*年10月29日）及びインスリンアスパルト40 IU の1日1回皮下投与（同*年11月10日～）による治療が行われた。治験担当医師は、1型糖尿病は治験薬と関連ありと判断した（詳細な情報はEMR100070-003 試験CSR 15.3.4 項参照）。

免疫関連の1型糖尿病の解析（事前に規定したPTの一覧として1型糖尿病、成人潜在性自己免疫性糖尿病及び糖尿病性ケトアシドーシスを含む）に加え、糖尿病及び高血糖関連の有害事象を評価した。EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及びEMR100070-002 試験の糖尿病及び高血糖関連の有害事象を表 2.7.4- 59 に示す。

表 2.7.4- 59 糖尿病及び高血糖関連の有害事象

Preferred term	003 (N=88)		001 (N=1452)		002 (N=40)	
	All grades n (%)	Grade ≥3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥3 n (%)
糖尿病	1 (1.1)	1 (1.1)	7 (0.5)	2 (0.1)	0	0
1 型糖尿病	1 (1.1) ^a	0	0	0	0	0
2 型糖尿病	0	0	1 (0.1)	0	0	0
高血糖	1 (1.1)	0	47 (3.2)	18 (1.2)	0	0

Source: Integrated Summary of Safety Tables 12.6.2.1 and 12.6.3.1

^a Case is under discussion with the Investigator and follow-up information is pending.

N/n=number of subjects

グレード3以上の糖尿病及び高血糖を詳細に評価した。EMR100070-003 試験では、グレード3以上の糖尿病が1名（1.1%）に認められた。EMR100070-001 試験では、グレード3以上の糖尿病が2名（0.1%）、グレード3以上の高血糖が18名（1.2%）に認められた。いずれの試験でもグレード4又は5の事象は認められなかった。重篤な糖尿病は2名、重篤な高血糖は3名に認められた。EMR100070-002 試験では、糖尿病又は高血糖は認められなかった。

医学的な評価により、irAEの疑いのある糖尿病が1名に認められた。また、SCSのデータカットオフ後にirAEの疑いのある高血糖が1名に報告された。これらの事象の叙述を以下に示す：

- 被験者 100070-001-164-0004：被験者は間欠性高血糖（19■年～）の病歴を有する6■歳の女性の卵巣癌患者であり、治験薬の初回投与の約4ヵ月後に糖尿病性ケトアシドーシスのため入院した。ベースライン時の血糖値は102 mg/dL（基準値：74～106 mg/dL）であった。試験期間中の血糖値は、20■年■月■日に140 mg/dL、20■年■月■日に427 mg/dLであった。20■年■月■日、血糖値は691 mg/dLであり、メトホルミンによる治療が開始された。20■年■月■日の血糖値は471 mg/dLであった。20■年■月■日に脱水、下痢及び高血糖（446 mg/dL）のため被験者は入院し、糖尿病（グレード3）と診断された。臨床検査値から糖尿病性ケトアシドーシスが示唆されたため、被験者は集中治療室に移され、静脈内輸液及びインスリン点滴投与による治療を受けた。被験者は退院し、ランタス22 Uの1日1回投与及びヒューマログ4 Uの食前投与を処方された。本事象のため治験薬の投与が中止された。糖尿病の転帰は未回復であった。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連ありと判断し、他の原因として病歴の間欠性高血糖を提示した。その他のリスク因子には肥満が含まれた（詳細な情報はEMR100070-001試験CSR 15.3.4項参照）。
- 被験者100070-001-135-0005（SCSのデータカットオフ後に報告）：被験者は6■歳の女性の中皮腫患者であり、高血糖（グレード3）を発現した。関連する病歴は認められなかった。被験者は糖尿病の家族歴を有していた。治験薬の初回投与日は20■年■月■日、事象発現前の直近の投与日は初回投与561日後*であった。初回投与567日後*に高血糖（グレード3）が発現した。血糖値は545 mg/dL（非絶食）、ヘモグロビンA1cは7.3であった。事象発現前の初回投与561日後*の血糖値は194 mg/dLであった。治験担当医師は、治験薬と関連性を否定できない自己免疫性のβ細胞の破壊（自己免疫性内分泌障害）を疑った。インスリン10単位による治療が開始された。初回投与568日後*の血糖値は383 mg/dL、インスリンは検出不能、Cペプチドは1.1 ng/mLであり、いずれも広範囲のβ細胞の消失を補助するには不十分であり、自己免疫性であった。インスリングルガリン及びインスリンアスパルトによる治療が開始され、血糖コントロールのため漸増された。初回投与588日後*の血糖値は200 mg/dLであった。治験薬の投与は中止された。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連ありと判断した。

2.1.8.1.3.8 免疫関連の下垂体障害

免疫関連の下垂体障害はEMR100070-001試験で1名に認められた。被験者100070-001-122-0023は6■歳の女性のNSCLC患者であり、アベルマブの直近の投与の約3週後（投与開始の約3.5ヵ月後）に非重篤なグレード2の下垂体機能低下症を発現した。スクリーニング時のACTHは1.76 pmol/L（基準値：1.3～11 pmol/L）、TSHは0.83 mU/L（基準値：0.4～4.5 mU/L）であった。本事象の診断時のACTHは1.1 pmol/L、TSHは0.27 mU/Lであった。20■年■月■日のACTHは1.1 pmol/L、TSHは0.22 mU/Lであった。本事象に対して、レボチロキシナトリウム50 µgの1日1回経口投与及びプレドニゾン10 mgの2ヵ月間の漸減法による1日2回経口投与が行われた。本事象の転帰は未回復であった。アベルマブの投与は、本事象の発現前に疾患進行のため中止された。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連ありと判断した（詳細な情報はEMR100070-001試験CSR 15.3.4項参照）。

EMR100070-003試験及びEMR100070-002試験では、免疫関連の下垂体障害は認められなかった。

2.1.8.1.3.9 免疫関連の腎炎及び腎機能障害

免疫関連の腎炎及び腎機能障害は、EMR100070-003 試験及び EMR100070-001 試験で各 1 名に認められ、EMR100070-003 試験の 1 名は治験薬と関連ありと判断された。

- 被験者 100070-003-956-0001：被験者は 7■歳の女性の MCC 患者であり、治験薬の直近の投与の 12 日後（初回投与の 54 日後）にグレード 2 の尿細管間質性腎炎を発現した。ベースライン時のクレアチニンは $89 \mu\text{mol/L}$ （基準値： $45 \sim 90 \mu\text{mol/L}$ ）であり、基準値内であった。事象発現日（55 日目）のクレアチニンは $199 \mu\text{mol/L}$ であり、クレアチニン・クリアランスは 31 mL/min （基準値： $90 \sim 150 \text{ mL/min}$ ）に減少した。超音波ガイド下腎生検の結果、急性尿細管障害のびまん性変化が認められた。これは、尿細管炎に伴うびまん性の間質性炎症性細胞浸潤に関連したものであり、浸潤物は主にリンパ球であった。腎生検により、尿細管間質性腎炎と確定診断された。メチルプレドニゾロン 80 mg 単回静脈内投与及びプレドニゾン 75 mg 1 日 1 回経口投与による治療が行われた。6 週後に尿細管間質性腎炎は回復した。クレアチニン増加のため治験薬の投与が中止された。治験担当医師は、尿細管間質性腎炎は治験薬と関連ありと判断した（詳細な情報は EMR100070-003 試験 CSR 15.3.4 項参照）。
- 被験者 100070-001-186-0012：被験者は EMR100070-001 試験の用量漸増パートに登録された慢性腎機能不全の病歴を有する 6■歳の男性の尿路上皮癌患者であり、治験薬の直近の投与の 13 日後（初回投与の 167 日後）に非重篤な急性腎不全（グレード 1）を発現し、重篤な AST 増加（グレード 3）、重篤な血中 CPK 増加（グレード 4）、非重篤な ALT 増加（グレード 1）及び非重篤な甲状腺機能低下症（グレード 2）を伴っていた。CT 検査の結果、左腎大静脈の血栓症に加え後腹膜リンパ節腫脹が認められたが、変化はなかった。クレアチニンは $141.47 \mu\text{mol/L}$ （ベースライン時は基準値内）、推定クレアチニン・クリアランス率は $61.56 \text{ mL/min/1.73m}^2$ であった。生検は行われなかった。AST 増加及び血中 CPK 増加のため高用量ステロイドによる治療が行われた。急性腎不全の転帰は未回復であった。AST 増加のため治験薬の投与が中止された。治験担当医師は、急性腎不全は治験薬と関連なしと判断した（2.1.8.1.3.11 項にも叙述を記載した。詳細な情報は EMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照）。

EMR100070-002 試験では、免疫関連の腎炎及び腎機能障害は認められなかった。

2.1.8.1.3.10 免疫関連の発疹

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験のすべての免疫関連の発疹を表 2.7.4- 60 に示す。

EMR100070-003 試験では、免疫関連の発疹の発現率は 5.7%であり、2 名以上に認められた事象は発疹であった。EMR100070-001 試験では、免疫関連の発疹の発現率は 4.3%であり、発現率が 0.5%超の事象はそう痒症、発疹及び斑状丘疹状皮疹であった。EMR100070-002 試験では、免疫関連の発疹の発現率は 10.0%であり、2 名以上に認められた事象はそう痒症及び斑状丘疹状皮疹であった。

EMR100070-003 試験では、グレード 3 以上の免疫関連の発疹は認められなかった。EMR100070-001 試験では、グレード 3 以上の免疫関連の発疹は 2 名 (0.1%) に認められた (被験者 100070-001-502-0006

はグレード3の発疹、被験者 100070-001-102-0037 はグレード3のそう痒性皮疹を発現)。グレード4又は5の免疫関連の発疹は認められなかった。

- 被験者 100070-001-502-0006 : 被験者は EMR100070-001 試験の拡大パートに登録された 6■歳の女性の尿路上皮癌患者であり、治験薬の直近の投与の8日後(初回投与の50日後)に発疹(グレード3)を発現した。7日後に非重篤なそう痒症(グレード1)が発現した。体表面の約50%にそう痒を伴う発疹が認められた。発疹の外観は、斑状、赤色及び表皮性であり、胸部、背部、腹部、顔面、近位大腿部及び上腕部に認められた。他に症状は認められなかった。生検は行われなかった。発疹のためプレドニゾロン 60 mg 1日1回(10 mg 1日1回へ漸減)静脈内投与による治療が行われた。4日後に本事象はグレード1に軽快し、3日後に回復した。発疹のため治験薬の投与が中断され、13日後に再開された。治験担当医師は、発疹は治験薬と関連ありと判断した。他の原因として、fraxiparine が考えられた(詳細な情報は EMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照)。
- 被験者 100070-001-102-0037 : 被験者は EMR100070-001 試験の拡大パートに登録された 7■歳の女性の胃癌及び食道胃接合部癌患者であり、非重篤な免疫関連の発疹(グレード1)、紅斑性皮疹(グレード2)及びそう痒性皮疹(グレード3)を発現した。治験薬の直近の投与日(初回投与の27日後)に非重篤なそう痒性皮疹(グレード1)が発現した。本事象は5日後にグレード3に悪化し、24日後にグレード1に軽快した。発疹のためメチルプレドニゾロン 4 mg 経口漸減投与、デソニド 1日2回局所投与、フルオシノニド 0.05% 1日2回局所投与及び desoximetasone 0.25% 頓用局所投与による治療が行われた。これらの事象は後遺症なく回復した。グレード3のそう痒性皮疹のため治験薬の投与が中断された。治験担当医師は、これらの事象は治験薬と関連ありと判断した(詳細な情報は EMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照)。

EMR100070-002 試験では、グレード3以上の免疫関連の発疹は認められなかった。

表 2.7.4- 60 すべての免疫関連の発疹

	003 (N=88)	001 (N=1452)	002 (N=40)
	n (%)	n (%)	n (%)
Number of Subjects with at least one irAE (All Grades)	5 (5.7)	63 (4.3)	4 (10.0)
そう痒症	1 (1.1)	22 (1.5)	3 (7.5)
発疹	3 (3.4)	20 (1.4)	1 (2.5)
斑状丘疹状皮疹	1 (1.1)	20 (1.4)	2 (5.0)
紅斑	1 (1.1)	4 (0.3)	0 (0.0)
全身性皮疹	0 (0.0)	5 (0.3)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	0 (0.0)	5 (0.3)	0 (0.0)
全身性そう痒症	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
紅斑性皮疹	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
剥脱性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
多形紅斑	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
類天疱瘡	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
斑状皮疹	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
丘疹性皮疹	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
Number of Subjects with irAE Grade 5 (max)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of Subjects with irAE Grade 4 (max)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of Subjects with irAE Grade 3 (max)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
Number of Subjects with irAE Grade 2 (max)	0 (0.0)	23 (1.6)	1 (2.5)
Number of Subjects with irAE Grade 1 (max)	5 (5.7)	38 (2.6)	3 (7.5)
Number of Subjects with at least one Serious irAE (All Grades)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
Number of Subjects Who Discontinued Permanently Due to an irAE (All Grades)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
Number of Subjects with at least one Temporary Discontinuation Due to irAEs – All Grades	0 (0.0)	8 (0.6)	0 (0.0)

Source: Integrated Summary of Safety Tables 12.7.1.1.1, 12.7.1.5.1, 12.7.1.14.1, 12.7.3.1.1, and 12.7.3.7.1 and Listing 12.7.1.10
irAE=immune-related adverse event, max=maximum, and N/n=number of subjects

重篤な免疫関連の発疹（全身性皮疹）は EMR100070-001 試験で 1 名（0.1%）に認められた（被験者 100070-001-117-0010）。

被験者 100070-001-117-0010：被験者は EMR100070-001 試験の拡大パートに登録された 7■歳の男性の NSCLC 患者であり、治験薬の直近の投与の 7 日後（初回投与の 77 日後）に重篤な irAE である全身性皮疹（グレード 2）及び非重篤な免疫関連のそう痒症（グレード 1）を発現した。全身性皮疹のためジフェンヒドラミン塩酸塩の頓用局所投与（20■年■月■～■日）、プレドニゾン 100 mg 1 日 1 回経口投与及びトリウムシノロン 0.1% 1 日 2 回局所投与（20■年■月■～■日）による治療

が行われた。投与中断後 7 日後*に全身性皮疹及びそう痒症は回復した。本事象のため 20 年 月 日に治験薬の投与が中断され、投与中断後 7 日後*に再開された。治験担当医師は、全身性皮疹及びそう痒症は治験薬と関連ありと判断した(詳細な情報は EMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照)。

治験薬の投与中止に至った免疫関連の発疹は EMR100070-001 試験で 4 名 (0.3%)、治験薬の投与中断に至った免疫関連の発疹は EMR100070-001 試験で 8 名 (0.6%) に認められた。

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の免疫関連の発疹の初回発現時期、治療状況及び回復時期を表 2.7.4- 61 に示す。

表 2.7.4- 61 免疫関連の発疹の初回発現時期、治療状況及び回復時期

	003 (N=88)	001 (N=1452)	002 (N=40)
	n (%)	n (%)	n (%)
Number of Subjects with at least one irAE (All Grades)	5 (5.7)	63 (4.3)	4 (10.0)
Time to First Onset of irAEs – All Grades	(n=5)	(n=64)	(n=6)
Median (Range) (weeks)^a	8.57 (0.1; 22.3)	5.79 (0.1; 67.1)	5.07 (0.4; 56.0)
Time to First Onset of irAEs Grade ≥3	(n=0)	(n=2)	(n=0)
Median (Range) (weeks)^a	0 (0; 0)	6.00 (4.7; 7.3)	0 (0; 0)
Number of Subjects with irAEs for Which Medication Was Administered – All Grades	5 (5.7)	63 (4.3)	4 (10.0)
Corticosteroids for Systemic Use	0 (0.0)	21 (1.4)	1 (2.5)
<40 mg (Prednisone equivalent)	0 (0.0)	12 (0.8)	1 (2.5)
≥40 mg (Prednisone equivalent)	0 (0.0)	8 (0.6)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
Topical Corticosteroid	5 (5.7)	51 (3.5)	4 (10.0)
Duration of High Dose Corticosteroid Therapy – Median (Range) (days)^b	(n=0) 0 (0; 0)	(n=8) 5.0 (1; 29)	(n=1) 37.0 (37; 37)
Number of Subjects with All irAEs Resolved – All Grades^c	3 (3.4)	40 (2.8)	2 (5.0)
Time to Resolution of All irAEs – All Grades - Median (Range) (days)^d	(n=7) 76.0 (15; 218+)	(n=98) 57.0 (1; 562+)	(n=6) 150.0 (47; 336+)

Source: Integrated Summary of Safety Tables 12.7.1.6.1, 12.7.1.8.1, 12.7.3.1.1, 12.7.3.3.1, 12.7.3.7.1, and 12.7.5.4.12

^a Time to first onset includes all events up to 90 days after last treatment administration.

^b Corticosteroids received at the time of the onset of the event were not necessarily used to treat the event and duration of high-dose corticosteroid therapy might describe >1 episode per subject.

^c Final outcome possibly not known at the data cut-off date for the ongoing study.

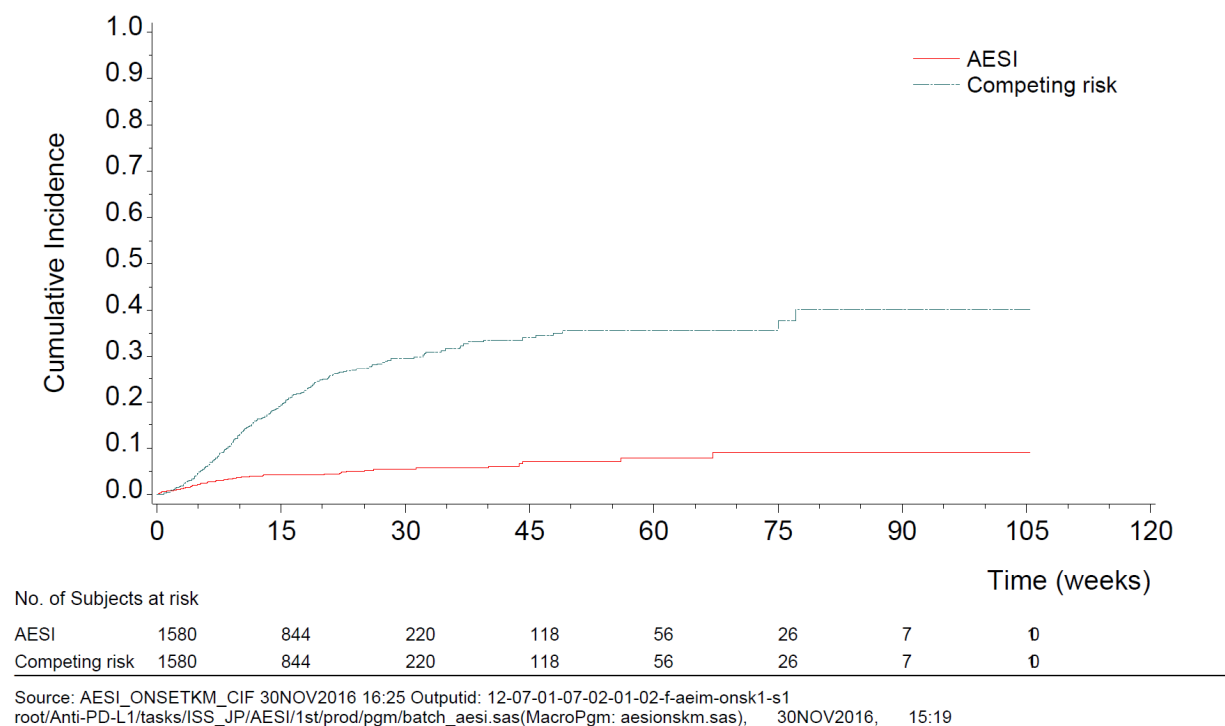
^d Summary statistics for time to resolution are computed using Kaplan–Meier methods;+denotes a censored maximum value. Time to resolution includes all episodes of a subject.

irAE=immune-related adverse event and N/n=number of subjects

免疫関連の発疹の初回発現時期の中央値は、EMR100070-003 試験で 8.57 週、EMR100070-001 試験で 5.79 週、EMR100070-002 試験で 5.07 週であった (EMR100070-001 試験のグレード 3 以上の事象では 6.00 週)。

治験薬最終投与の 90 日後までに発現した免疫関連の発疹の初回発現時期の競合リスク解析のイベントは、EMR100070-003 試験で 5 名、EMR100070-001 試験で 64 名、EMR100070-002 試験で 6 名に認められた。発現率が高かった（1%以上）事象は、そう痒症、発疹、斑状丘疹状皮疹及び紅斑であった。累積発現率の上昇が最も大きかったのは 10 週目までであり、10 週目の累積発現率の推定値は約 3.4%であった。12 週目以降の初回発現リスクは低く、66 週目以降は約 7%で横ばいとなった（図 2.7.4-5）。

図 2.7.4-5 免疫関連の発疹の初回発現時期



Source: Integrated Summary of Safety Figure 12.7.1.7.2.1.2

AESI=adverse event of special interest

コルチコステロイドによる治療を受けた被験者は EMR100070-003 試験で 0/5 名、EMR100070-001 試験で 21/63 名、EMR100070-002 試験で 1/4 名、高用量コルチコステロイドによる治療を受けた被験者はそれぞれ 0/5 名、8/63 名（投与期間の中央値：5.0 日、範囲：1～29 日）及び 0/4 名であった。免疫関連の発疹が回復した被験者はそれぞれ 3/5 名、40/63 名及び 2/4 名であり、回復時期の中央値はそれぞれ 76.0、57.0 及び 150.0 日であった。

2.1.8.1.3.11 その他の irAE

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験のすべてのその他の irAE を表 2.7.4-62 に示す。

EMR100070-003 試験では、その他の irAE は認められなかった。EMR100070-001 試験では、その他の irAE は 12 名に認められた（筋炎 4 名、自己免疫障害 3 名、他の事象は各 1 名に発現）。データ

ベースの移行後に被験者 100070-001-101-0100 に発現した自己免疫障害は irAE に該当すると判断されたが、データの転写エラーにより irAE として集計されなかったため、実際には irAE に該当する自己免疫障害は計 3 名に発現していた。EMR100070-002 試験では、その他の irAE は認められなかった。

安全性解析対象集団に含まれた被験者には心筋炎は認められなかったが、EMR100070-001 試験の用量漸増パートの 20 mg/kg のコホートで認められた自己免疫障害 1 件は、症状から心筋炎の可能性のある事象として特定された (2.1.9 項)。また、Pfizer 社が治験依頼者となった B9991002 試験（腎細胞癌患者にアベルマブとアキシチニブを併用投与した試験、[REDACTED] からのデータ、7 項）で死亡に至った心筋炎が 1 件（生検で確定）認められた。詳細は以降の免疫関連の心筋炎の項に記載した。

いずれの試験でも免疫関連の尋常性白斑、全身性炎症反応症候群、サルコイドーシス、脳炎、重症筋無力症又は（自己免疫性又は急性）膵炎は認められなかった。

表 2.7.4- 62 すべてのその他の irAE

	003 (N=88)	001 (N=1452)	002 (N=40)
	n (%)	n (%)	n (%)
Number of Subjects with at least one irAE (All Grades)	0 (0.0)	12 (0.8)	0 (0.0)
筋炎 ^a	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
自己免疫障害 ^b	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
脳症 ^c	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
ギラン・バレー症候群	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
虹彩炎	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
乾癬	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
関節リウマチ	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
ぶどう膜炎	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
Number of Subjects with irAE Grade 5 (max)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of Subjects with irAE Grade 4 (max)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
Number of Subjects with irAE Grade 3 (max)	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
Number of Subjects with irAE Grade 2 (max)	0 (0.0)	7 (0.5)	0 (0.0)
Number of Subjects with irAE Grade 1 (max)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
Number of Subjects with at least one Serious irAE (All Grades)	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
筋炎	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
自己免疫障害	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
ギラン・バレー症候群	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
Number of Subjects Who Discontinued Permanently Due to an irAE (All Grades)	0 (0.0)	5 (0.3)	0 (0.0)
Number of Subjects with at least one Temporary Discontinuation Due to irAEs – All Grades	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)

Source: Integrated Summary of Safety Tables 12.7.1.1.7, 12.7.1.5.7, 12.7.1.14.7, 12.7.3.1.7, and 12.7.3.7.7 and Listing 12.7.1.10

^a One case was reported and coded as autoimmune disorder Grade 4 that has to be counted as immune-related myositis (Subject 100070-001-101-0086). With that subject, overall, 5 subjects (0.3%) experienced immune-related myositis.

^b After database transfer it was noted that the event of autoimmune disorder in Subject 100070-001-101-0100 was adjudicated as immune-related; however, it was not flagged as an irAE due to a data transcription error, so in total, 3 subjects experienced autoimmune disorder adjudicated as an irAE (see text below for a description of the 3 subjects with autoimmune disorder).

^c Additional discussion and subsequent re-evaluation of the case of Grade 2 encephalopathy (Subject 100070-001-186-0013) led to the conclusion that the case was erroneously assessed as immune-related, and the classification will be corrected.

irAE=immune-related adverse event, max=maximum, and N/n=number of subjects

免疫関連の筋炎

免疫関連の筋炎は4名に認められ（いずれも EMR100070-001 試験）、このうち3名はグレード2であった。残りの1名（被験者 100070-001-131-0003）は6■歳の女性であり、治験薬の初回投与の38日後にグレード3の筋炎を発現した。治験薬の投与は中止され、コルチコステロイドによる治療が行われ、被験者の状態は改善した（詳細な情報は EMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照）。4名のうち、原疾患として胸腺腫を有する被験者はいなかった。

別の1名（被験者 100070-001-101-0086）はグレード4の自己免疫障害を発現したが、本事象は免疫関連の筋炎として扱われるべきである。本被験者を含めると、免疫関連の筋炎は5名（0.3%）に認められた（いずれも EMR100070-001 試験）。以下の自己免疫障害の項の叙述を参照。

- 被験者 100070-001-101-0086：被験者は7■歳の女性の胸腺腫患者であり、治験薬の初回投与の3日後に嚥下障害、筋力低下及びCPK増加を伴うグレード4の自己免疫障害を発現した。プレドニゾン 60 mg/日の経口投与による治療が行われたが、症状は悪化した。呼吸不全のため被験者は集中治療室に移され、メチルプレドニゾン 1 g/日の静脈内投与による治療を受けた。免疫グロブリン製剤 Gamunex 25 g/日の静脈内投与による治療が開始された。肺活量が更に低下したため、被験者は呼吸不全に対し、また気道確保のため挿管された。被験者はまた、徐脈及び第三度心ブロックを発現し、一時的に経静脈ペースメーカーを植え込まれた。その後、被験者は洞調律に回復し、ペースメーカーは除去された。また、単純ヘルペス及びエプスタイン・バーウイルス陽性の水疱性皮膚病変が認められた。1ヵ月後、グラム陰性桿菌を伴う肺炎及びグラム陰性桿菌を伴う尿路感染が発現した。CPKは安定していた。被験者の状態は安定していたが、人工呼吸器に依存しており、人工呼吸器リハビリテーション施設に転院した。自己免疫障害（グレード4）は未回復であり、治験薬の投与中止の約5ヵ月後の疾患進行による死亡まで持続していたと考えられた。治験担当医師は、自己免疫障害は治験薬と関連ありと判断し、他の理由として胸腺腫を提示した（詳細な情報は EMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照）。

さらに、治験薬と関連性を否定できないグレード3以上の血中CPK増加が3名に認められた。irAEの定義では、MedDRA PTの血中CPK増加は、医学的評価の対象となるirAEの可能性のある事象に含まれなかった。

- 被験者 100070-001-101-0111：被験者は EMR100070-001 試験の拡大パートに登録された6■歳の男性の上皮性中皮腫患者であり、治験薬の直近の投与の12日後（初回投与の26日後）に重篤な血中CPK増加（グレード4）を発現した。本事象は医学的に重要な事象と判断された。被験者は、過去1週間の耐え難い重度の背部痛、筋肉痛及び筋力低下の悪化を訴え救急治療室を受診した。左下胸壁に多少の胸痛も認められたが、肉眼的症状、悪心又は嘔吐は認められなかった。被験者は疼痛管理のため入院し、重篤な血中CPK増加（グレード4）を発現した。入院時のCPKは3426 U/L（基準値：35～232 U/L）、トロポニンTは0.37 ng/mL（基準値：0～0.04 ng/mL）であった。3日後、重篤な血中CPK増加はグレード2に改善し（CPK 1092 IU/L）、1日後のCPKは530 U/Lであった。麻薬の増量及び神経ブロックによる保存的治療にもかかわらず、疼痛はコントロール不良であった。血中CPK増加に対する治療は行われなかった。本事象の転帰は回

復であった。本事象のため治験薬の投与が中止された。治験担当医師は、血中 CPK 増加は治験薬と関連ありと判断した（詳細な情報は EMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照）。

- 被験者 100070-001-186-0012：被験者は EMR100070-001 試験の用量漸増パートに登録された慢性腎機能不全の病歴を有する 6■歳の男性の尿路上皮癌患者であり、治験薬の直近の投与の 14 日後（初回投与の 168 日後）に重篤な血中 CPK 増加（グレード 4）及び非重篤な急性腎不全（グレード 1）を発現し、重篤な AST 増加（グレード 3）、非重篤な ALT 増加（グレード 1）及び非重篤な甲状腺機能低下症（グレード 2）を伴っていた。CT 検査の結果、左腎大静脈の血栓症に加え後腹膜リンパ節腫脹が認められたが、変化はなかった。胸部 X 線検査の結果、異常は認められなかった。クレアチンキナーゼは 3823 IU/L、推定クレアチニン・クリアランス率は 61.56 mL/min/1.73m² であった。生検は行われなかった。AST 増加及び血中 CPK 増加のため高用量ステロイドによる治療が行われた。重篤な血中 CPK 増加は非重篤なグレード 1 の事象に軽快し、1.5 ヶ月後に回復した。AST 増加のため治験薬の投与が中止された。治験担当医師は、血中 CPK 増加は治験薬と関連ありと判断した。血中 CPK 増加は甲状腺機能低下症によるものである可能性も考えられた（2.1.8.1.3.9 項にも叙述を記載した。詳細な情報は EMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照）。
- 被験者 100070-003-302-0005：被験者は 5■歳の男性の MCC 患者であり、治験薬の直近の投与の 14 日後（初回投与の 81 日後）に非重篤な血中 CPK 増加（グレード 3）及び甲状腺機能低下症（グレード 2）を発現した。2015 年 10 月 23 日の CPK は 1863 IU/L（基準値：30～200 IU/L）であった。血中 CPK 増加は 2 週後にグレード 2 に軽快し（CPK 716 IU/L）、その 2 週後にグレード 1 に軽快した（CPK 300 IU/L）。本事象に対する治療は行われなかった。本事象の転帰は回復であった。本事象のため治験薬の投与が中断された。治験担当医師は、血中 CPK 増加は治験薬と関連ありと判断した。血中 CPK 増加は甲状腺機能低下症によるものである可能性も考えられた（EMR100070-003 試験 CSR 一覧表 16.2.7.1 及び一覧表 16.2.8.1.2、詳細な情報は 15.3.4 項参照）。

免疫関連の心筋炎

安全性解析対象集団に含まれた被験者には免疫関連の心筋炎は認められなかったが、Pfizer 社が治験依頼者となった B9991002 試験（腎細胞癌患者にアベルマブとアキシチニブを併用投与した試験 ■■■■からのデータ、7 項及び以下の叙述に記載）で認められた心筋炎 1 件及び EMR100070-001 試験の用量漸増パートの 20 mg/kg のコホートで認められた心筋炎の可能性のある自己免疫障害 1 件（2.1.9 項）に基づき、免疫関連の心筋炎は特定されたリスクと判定された。いずれの事象も安全性解析対象集団には含まれなかった。

さらに、EMR100070-004 試験（■■■■安全性データベースのデータカットオフ後）で死亡に至った心筋炎の可能性のある事象が 1 名に認められたが、アベルマブ以外の原因が多く存在し、生検又は剖検は行われなかった（以下の叙述に記載）。また、EMR100070-001 試験（臨床及び安全性データベースのデータカットオフ後）でグレード 2 の心筋心膜炎が 1 名に認められた。ただし、生検ではわずかな慢性の炎症が認められたのみであり、治験担当医師は、本事象は治験薬と関連なし、乳び胸と関連ありと判断した。これら 4 名の叙述を以下に要約する。

- 被験者 100070-001-101-0026：被験者は 4■歳の女性の胸腺腫患者であり、アベルマブ 20 mg/kg の初回投与の 13 日後にグレード 3 の血中 CPK 増加を発現し、2 回目の投与の 3 日後（初回投与の 17 日後）にグレード 3 の自己免疫障害（筋炎、心筋炎）を発現した。6 日後、部屋の中の歩行時など、軽度又は最低限の労作時の息切れ増加の症状のため、被験者は救急治療室を受診した。CPK は計 1352 IU/L（基準値：38～234 IU/L）、CPK-MG は 60.0 ng/mL（基準値：0.6～6.6 ng/mL）、トロポニン I は 1.47 ng/mL（基準値：0.03 ng/mL 未満）であった。心電図検査では下側壁誘導で ST 上昇を伴う右脚ブロックが認められ、胸部 CT 血管造影検査の結果、肺動脈内に陰影欠損はみられなかった。同日実施された心エコー検査の結果、壁運動に異常が認められず、駆出率は正常であった。コルチコステロイドによる治療が行われ、症状は改善した。生検は行われなかった。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連ありと判断したが、他の原因として原疾患も提示した（2.1.9 項にも叙述を記載した。詳細な情報は EMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照）。
- 被験者 B9991002-101-2105（Pfizer 社の試験）：被験者は 6■歳の男性の腎細胞癌患者であり、アベルマブとアキシチニブの併用投与を受け、アベルマブ 10 mg/kg の 2 回目の投与の 5 日後（初回投与の 26 日後）にグレード 5 の心筋炎及びグレード 5 の呼吸不全を発現し、疲労の悪化のような非特異的な症状を伴っていた。本事象に対してコルチコステロイドによる治療は行われなかった。剖検により心筋炎が確定診断された。治験担当医師は、本事象はアベルマブ及びアキシチニブと関連ありと判断した。
- 被験者 100070-004-353-0043：被験者は 5■歳の男性の NSCLC 患者であり、二次療法として治験薬の投与を受けた。その他の関連する病歴は、冠動脈バイパス術（2007 年）及び糖尿病であった。アベルマブ 10 mg/kg の初回及び唯一の投与の 14 日後にグレード 5 の自己免疫性心筋炎、グレード 5 の急性心不全及びグレード 5 の呼吸不全が発現し、これらの事象のため被験者は死亡した。コルチコステロイドによる治療が行われたが、これらの事象は軽快しなかった。生検又は剖検は行われなかった。治験担当医師は、本事象はアベルマブと関連ありと判断した。他の原因として、9 年前の冠動脈バイパス術の病歴（その後の心臓の経過観察又は評価はなし）、アベルマブ投与前から持続しているグレード 3 の感染、ゲムシタビンによる前治療及び治験薬投与開始時点で脳、肝臓及び肺に転移していた広範囲の疾患進行（右半胸郭の 84 mm の病変、右肺上葉及び中葉の完全浸潤影及び肺動脈の圧迫）が考えられた。
- 被験者 100070-001-171-0009：被験者は 6■歳の男性の前縦隔への転移を伴う中咽頭癌患者であり、アベルマブ 10 mg/kg の直近の投与の 10 日後（初回投与の 206 日後）にグレード 2 の心筋心膜炎及びグレード 2 の両側性胸水を発現した。コルチコステロイドによる治療は行われず、本事象は回復した。心膜及び心筋生検の結果、心膜と心筋の両方にわずかな散在性の慢性の炎症が認められた。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連なしと判断し、本事象の原因として乳び胸を提示した（EMR100070-001 試験 CSR 一覧表 16.2.7.2W、詳細な情報は 15.3.4 項参照）。

自己免疫障害

自己免疫障害は 3 名に認められ、このうち 1 名（被験者 100070-001-101-0086）は免疫関連の筋炎に分類される事象であり、本項に前述した。免疫関連の肝炎に分類される事象が認められた 1 名（被

験者 100070-001-101-0072) は 2.1.8.1.3.3 項に、免疫関連の大腸炎に分類される事象が認められた 1 名 (被験者 100070-001-101-0100) は 2.1.8.1.3.2 項に記載した。

ギラン・バレー症候群

- 被験者 100070-001-225-0002 : 被験者は 8 歳の男性の尿路上皮癌患者であり、治験薬の最終投与の 22 日後 (初回投与の 69 日後) にグレード 3 のギラン・バレー症候群及びグレード 2 の末梢性運動多発ニューロパチーを発現した。2 回目の筋電図検査の結果、ギラン・バレー症候群と考えられる伝導ブロックが認められた。腰椎穿刺ではギラン・バレー症候群に典型的な結果は得られなかったが、症状 (四肢の振戦及び筋力低下) はギラン・バレー症候群と一致していた。コルチコステロイドによる治療が行われ、本事象はグレード 1 に軽快した。本事象は治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象であった。治験担当医師は、末梢性運動多発ニューロパチーは治験薬と関連なしと判断し、本事象の原因として糖尿病の病歴及び前治療の化学療法 (シスプラチン及びタキソール) を提示した。治験担当医師は、ギラン・バレー症候群は治験薬と関連ありと判断した。他の原因として、前治療の化学療法 (シスプラチン及びパクリタキセル) 及び糖尿病の病歴 (20 年～) が考えられた (詳細な情報は EMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照)。

その他の irAE

第 2 段階の医学的評価の後、irAE の一覧に虹彩炎、ぶどう膜炎、乾癬及び関節リウマチが追加された。また、誤って irAE に分類された脳症が 1 件認められ、後続の評価で本事象に対してコルチコステロイドは使用されず、副腎機能不全に対するステロイドの使用後に本事象が発現し、1 日で回復していたことが判明した (以下参照)。

- 被験者 100070-001-186-0013 : 被験者は 3 歳の女性の副腎皮質癌患者であり、治験薬の直近の投与の 20 日後 [初回投与の 62 日 (2 ヶ月) 後] にグレード 2 の脳症を発現し、重篤な甲状腺炎 (グレード 1)、非重篤な副腎機能不全 (グレード 2) 及び下痢 (グレード 1) を伴っていた。甲状腺炎及び副腎機能不全のためヒドロコルチゾンの静脈内投与による治療が行われた。ステロイドによる治療の開始後に激越が発現し、ステロイド誘発性精神病及び脳症 (いずれも非重篤) と診断された。オランザピンによる治療が行われた。脳症は発現 2 日後に回復した。本事象の発現前に、治験薬の投与はその他の理由 (効果不十分) のため中止されていた。治験担当医師は、甲状腺炎は治験薬と関連あり、下痢及び脳症は治験薬と関連なしと判断した。他の原因として、原疾患の転移性癌及びステロイドの投与が考えられた。詳細な検討及び再評価により、本事象は誤って irAE に分類されたと判断され、分類は修正される予定である (2.1.8.1.3.5 項にも叙述を記載した。詳細な情報は EMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照)。
- 被験者 100070-001-122-0008 : 被験者は NSCLC 患者であり、治験薬の直近の投与の 12 日後 (初回投与の 26 日後) にグレード 2 の虹彩炎を発現した。かかりつけの眼科医は両側性虹彩炎と診断した。ステロイド点眼薬、プレドニゾロンの両眼に 1 滴ずつ 1 日 1 回投与による治療が行わ

れ、本事象は回復した。治験薬の投与は変更なしで継続された。治験担当医師は、虹彩炎（眼障害）は治験薬と関連ありと判断した（詳細な情報は EMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照）。

- 被験者 100070-001-209-0003：被験者は尿路上皮癌患者であり、治験薬の直近の投与の 9 日後（初回投与の 23 日後）にグレード 2 のぶどう膜炎を発現した。かかりつけの眼科医は、4 日間持続する両眼の緩やかな視力低下及びかすみ目のため、両眼のぶどう膜炎と診断した。プレドニゾン酢酸エステル点眼液の 1 日 4 回、両眼に局所投与による治療が行われた。被験者は同意を撤回し、本事象のため治験薬の投与が中止された。本事象は軽快したが、未回復であった。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連ありと判断した（詳細な情報は EMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照）。
- 被験者 100070-001-193-0038：被験者は卵巣癌患者であり、治験薬の直近かつ初回の投与の 3 日後に非重篤なグレード 2 の乾癬の悪化を発現した。被験者は 1970 年から持続する乾癬（グレード 1）の病歴を有しており、投与期間中にグレード 2 への悪化が認められた。乾癬は両腕、両脚及び顔面に突然発現した。斑状丘疹状皮疹のためタクロリムス 0.1% 頓用局所投与、トリアムシノロン 0.05% 1 日 2 回局所投与及びヒドロコルチゾン 0.1% 頓用局所投与による治療が行われた。乾癬及び斑状丘疹状皮疹の転帰は未回復であった。治験薬の投与は変更なしで継続された。治験担当医師は、乾癬及び斑状丘疹状皮疹は治験薬と関連ありと判断した（詳細な情報は EMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照）。
- 被験者 100070-001-102-0057：被験者は尿路上皮癌患者であり、治験薬の直近の投与の 14 日後（初回投与の 28 日後）にグレード 1 の関節リウマチ（グレード 2 の関節痛）を発現した。リウマチ因子は 67 kIU/L（基準値：0～14.1 kIU/L）であった。メチルプレドニゾンによる治療が行われ、治験薬の投与は本事象のため 14 日間中断された。本事象は軽快したが、ステロイドによる治療後も数回再発した。6 ヶ月後に疾患進行のため治験薬の投与が中止された。中止時、本事象は未回復であった。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連ありと判断した（詳細な情報は EMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照）。

2.1.8.2 注入に伴う反応（IRR）

2.1.8.2.1 定義

アベルマブ投与と関連する発現時期及び回復時期が以下の基準に該当する有害事象を IRR と定義した。

- 診断に関する IRR：MedDRA PT の注入に伴う反応、薬物過敏症、アナフィラキシー反応、過敏症又は 1 型過敏症に該当し、発現日がアベルマブ投与の同日（静脈内投与中又は後）又は翌日の事象（回復時期は問わない）

- 症状に関する IRR：発現率が高いアベルマブの静脈内投与と関連のある徴候及び症状の MedDRA PT（発熱、悪寒、潮紅、低血圧、呼吸困難、喘鳴、背部痛、腹痛及び蕁麻疹）に該当し、発現日がアベルマブ投与の同日（静脈内投与中又は後）で、発現から 2 日以内に回復した事象

2.1.8.2.2 前投薬

EMR100070-003 試験：アベルマブの各投与の約 30～60 分前の抗ヒスタミン薬及びアセトアミノフェン（ジフェンヒドラミン 25～50 mg 及びアセトアミノフェン 650 mg の静脈内投与又は同等の経口投与など）による前投薬を必須とした（EMR100070-003 試験 CSR 付録 16.1.1 参照）。前投薬の内容は、各地域の標準療法及びガイドラインに基づき適切に調節可能とした。

EMR100070-001 試験：当初は抗ヒスタミン薬及びアセトアミノフェンによる前投薬は、過去に IRR を発現した被験者を除いて任意であったが、（EMR100070-001 試験 CSR 付録 16.1.1 参照）、20■年 ■月 ■日の治験担当医師、治験審査委員会及び独立倫理委員会への通知により、前投薬を必須とした。20■年 ■月 ■日の治験実施計画書の改訂 7 により、アベルマブの各投与の約 30～60 分前の抗ヒスタミン薬及びアセトアミノフェン（ジフェンヒドラミン 25～50 mg 及びアセトアミノフェン 500～650 mg の静脈内投与又は同等の経口投与など）による前投薬が規定された。前投薬の内容は、各地域の標準療法及びガイドラインに基づき適切に調節可能とした。

EMR100070-002 試験：アベルマブの各投与の約 30～60 分前の抗ヒスタミン薬及びアセトアミノフェン（ジフェンヒドラミン 25～50 mg 及びアセトアミノフェン 650 mg の静脈内投与又は同等の経口投与など）による前投薬を推奨した（EMR100070-002 試験 CSR 付録 16.1.1 参照）。

2.1.8.2.3 すべての IRR

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験のすべての IRR（診断又は症状に関する IRR）を表 2.7.4-63 に示す。

IRR の発現率は、EMR100070-003 試験で 21.6%、EMR100070-001 試験で 24.2%、EMR100070-002 試験で 30.0%であった。これらの試験で発現率が高かった IRR は注入に伴う反応、悪寒及び発熱であったが、大部分はグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 以上の IRR の発現率は低く [いずれも EMR100070-001 試験で 14 名 (1.0%)、治験薬の投与中止に至った IRR の発現率も低かった [いずれも EMR100070-001 試験で 33 名 (2.3%)]]。

表 2.7.4- 63 すべての IRR

	003 (N=88)	001 (N=1452)	002 (N=40)
	n (%)	n (%)	n (%)
Number of Subjects with at least one IRR (All Grades)	19 (21.6)	352 (24.2)	12 (30.0)
注入に伴う反応	13 (14.8)	245 (16.9)	7 (17.5)
悪寒	2 (2.3)	74 (5.1)	1 (2.5)
発熱	2 (2.3)	50 (3.4)	5 (12.5)
背部痛	1 (1.1)	7 (0.5)	0 (0.0)
呼吸困難	0 (0.0)	6 (0.4)	0 (0.0)
低血圧	1 (1.1)	5 (0.3)	0 (0.0)
薬物過敏症	1 (1.1)	4 (0.3)	0 (0.0)
腹痛	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
潮紅	0 (0.0)	4 (0.3)	0 (0.0)
過敏症	1 (1.1)	2 (0.1)	0 (0.0)
アナフィラキシー反応	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
1 型過敏症	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
Number of Subjects with at least one IRR Grade ≥4	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
注入に伴う反応	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)
Number of Subjects with at least one IRR Grade ≥3	0 (0.0)	14 (1.0)	0 (0.0)
注入に伴う反応	0 (0.0)	10 (0.7)	0 (0.0)
呼吸困難	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
アナフィラキシー反応	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
悪寒	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)
Number of Subjects with at least one treatment-related IRR (All Grades)	19 (21.6)	336 (23.1)	11 (27.5)
Number of Subjects with at least one treatment-related IRR Grade ≥3	0 (0.0)	14 (1.0)	0 (0.0)
Number of Subjects with at least one Serious IRR (All Grades)	1 (1.1)	18 (1.2)	0 (0.0)
Time to First Onset of IRRs – (All Grades)	0.14	0.14	0.14
Median (Range) (weeks)	(0.1; 2.1)	(0.1; 26.3)	(0.1; 2.1)
Number of Subjects with at least one Interruption Due to IRRs (All Grades)	10 (11.4)	121 (8.3)	3 (7.5)
Number of Subjects with at least one Infusion Rate Reduction Due to IRR (All Grades)	9 (10.2)	96 (6.6)	3 (7.5)
Number of Subjects Who Discontinued Permanently Due to IRR (All Grades)	0 (0.0)	33 (2.3)	0 (0.0)

Source: Integrated Summary of Safety Tables 12.7.2.1.0, 12.7.2.2.0, 12.7.2.3.0, 12.7.2.4.0, 12.7.2.5.0, 12.7.2.6, 12.7.4.1, and 12.7.4.7

IRR=infusion-related reaction and N/n=number of subjects

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験では、死亡に至った IRR は認められなかった。EMR100070-003 試験及び EMR100070-002 試験では、グレード 4 の IRR は認められなかった。

EMR100070-001 試験では、IRR の発現率は追跡調査期間が 3 ヶ月を超える被験者と全被験者（追跡調査期間が 3 ヶ月以下の被験者を含む）で同程度であった（表 2.7.4- 64）。

表 2.7.4- 64 すべての IRR（EMR100070-001 試験、全被験者及び追跡調査期間が 3 ヶ月を超える被験者）

	All 001 Subjects (N=1452) n (%)	001 Subjects with >3 mo Follow-Up (N=1206) n (%)
Number of Subjects with at least one IRR (All Grades)	352 (24.2)	306 (25.4)
注入に伴う反応	245 (16.9)	217 (18.0)
悪寒	74 (5.1)	58 (4.8)
発熱	50 (3.4)	42 (3.5)
背部痛	7 (0.5)	5 (0.4)
呼吸困難	6 (0.4)	5 (0.4)
低血圧	5 (0.3)	5 (0.4)
薬物過敏症	4 (0.3)	4 (0.3)
腹痛	4 (0.3)	4 (0.3)
潮紅	4 (0.3)	3 (0.2)
過敏症	2 (0.1)	2 (0.2)
アナフィラキシー反応	1 (0.1)	1 (0.1)
1 型過敏症	1 (0.1)	1 (0.1)

Source: Integrated Summary of Safety Tables 12.7.2.1.0 and 12.7.5.1.2

Note: Time is counted from enrollment to cut-off date. Three months are interpreted as 90 days.

IRR=infusion-related reaction and N/n=number of subjects

EMR100070-001 試験では、グレード 4 の IRR が 3 名（このうち 2 名は前投薬を必須とする前に発現）に認められた。

- 被験者 100070-001-151-0001（注入に伴う反応、グレード 4、前投薬を必須とする前に発現）：被験者は 6■歳の NSCLC 患者であり、治験薬の 2 回目の投与開始の約 8 分後に注入に伴う反応（グレード 4）を発現し、息切れ、顔面潮紅、高血圧及び固縮が認められた。治験薬の投与は直ちに中断された。心拍数は 70 bpm、血圧は 183/80 mmHg であった。数分後、被験者は非再呼吸式マスクを装着し、心臓モニターを受け、ジフェンヒドラミン 25 mg の静脈内投与及びデキサメタゾンの投与を受けた。数分後、被験者は覚醒し、バイタルサインは安定していた。治験薬

の投与は中止され、本事象は回復した。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連ありと判断した（詳細な情報は EMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照）。

- 被験者 100070-001-107-0004（注入に伴う反応、グレード4、前投薬を必須とする前に発現）：被験者は6■歳の男性の NSCLC 患者であり、治験薬の初回投与後に注入に伴う反応（グレード4）を発現し、息切れ、酸素飽和度低下を伴う喘鳴、悪寒、からだのゆれ及び疼痛が認められた。同日の血圧は 118/56、167/124、154/101、138/84、141/89 及び 107/49 mmHg、酸素飽和度は 95%、76%及び 94%、脈拍数は 86、123、132、121 及び 110 bpm であった。治験薬の投与は中止され、酸素供給及びエピネフリンによる治療が行われた。本事象は治験薬の投与中止の 30 分後に回復した。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連ありと判断した（詳細な情報は EMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照）。
- 被験者 100070-001-115-0021（注入に伴う反応、グレード4）：被験者は5■歳の男性の NSCLC 患者であり、治験薬の初回投与の開始 38 分後に注入に伴う反応（グレード4）を発現し、喘鳴、頻呼吸及び悪寒が認められた。治験薬の投与は直ちに中断され、メペリジン及びメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムによる治療が行われた。血圧又は経皮的動脈血酸素飽和度は測定できず、被験者は急に頻呼吸となり、肺に空気がよく出入りしているにもかかわらず喘鳴を発現した。鼻カニューレによる酸素 8 L/分の投与が行われた。エピネフリンが筋肉内投与され、サルブタモールの吸入が開始された。ジフェンヒドラミンの筋肉内投与及びデキサメタゾンの静脈内投与も開始された。反応の発現の約 45 分後に被験者は安定し、血圧は 128/68 mm Hg、脈拍数は 132 bpm、呼吸数は 32 bpm、鼻カニューレによる酸素 4 L/分の投与時の経皮的動脈血酸素飽和度は 92%であった。さらに 2 時間の経過観察の後、被験者はベースラインの状態に回復し、退院した。被験者はジフェンヒドラミン 25 mg の静脈内投与及びアセトアミノフェン 1000 mg の静脈内投与による前投薬を受けていた。本事象のため治験薬の投与が中止された。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連ありと判断した（詳細な情報は EMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照）。

EMR100070-003 試験では、グレード3の IRR は認められなかった。

EMR100070-001 試験では、グレード3の IRR は 11 名（前投薬を必須とする前が 3 名、後が 8 名）に認められた。これらの被験者のうち、グレード3のアナフィラキシー反応が 1 名に認められた。

- 被験者 100070-001-171-0001（アナフィラキシー反応、グレード3）：被験者は7■歳の男性の NSCLC 患者であり、治験薬の初回投与の終了時にアナフィラキシー反応（グレード3）を発現し、急性の息切れ、喘鳴及び上気道性喘鳴が認められた。心拍数及び血圧は測定できなかった。デキサメタゾン 10 mg 静脈内投与、ジフェンヒドラミン 50 mg 静脈内投与、エピネフリン 0.3 mg 筋肉内投与、ヒドロコルチゾン 125 mg 及びラニチジン 50 mg 静脈内投与による治療が行われた。血圧及び脈拍数は治療により改善した。治験薬の投与は中止された。同日、本事象は回復した（詳細な情報は EMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照）。

EMR100070-002 試験では、グレード3の IRR は認められなかった。

EMR100070-001 試験でグレード 3 以上の IRR を発現した 14 名のうち、治験薬の投与中止に至ったグレード 3 以上の IRR は 10 名、治験薬の投与中断に至ったグレード 3 以上の IRR は 4 名、投与速度の減速に至ったグレード 3 以上の IRR は 1 名に認められ、グレード 3 以上の IRR が回復した被験者は 13 名であった。

EMR100070-003 試験では、治験薬と関連性を否定できない IRR の発現率は 21.6%であった。発現率が高かった治験薬と関連性を否定できない IRR は注入に伴う反応 (14.8%)、悪寒及び発熱 (各 2.3%) であり、その他の事象はいずれも 1 名のみに認められた。

EMR100070-001 試験では、治験薬と関連性を否定できない IRR の発現率は 23.1%であった。発現率が 0.5%以上の治験薬と関連性を否定できない IRR は注入に伴う反応 (16.7%)、悪寒 (4.7%) 及び発熱 (3.2%) であった。

EMR100070-002 試験では、治験薬と関連性を否定できない IRR の発現率は 27.5%であり、注入に伴う反応が 17.5%、発熱が 10.0%、悪寒が 2.5%の被験者に認められた。

EMR100070-003 試験では、重篤な IRR (注入に伴う反応) は 1 名 (1.1%) に認められた。EMR100070-001 試験では、重篤な IRR の発現率は 1.2%であり、2 名以上に発現した重篤な IRR は、注入に伴う反応 (13 名、0.9%) 及び発熱 (3 名、0.2%) であった。EMR100070-002 試験では、重篤な IRR は認められなかった。

治験薬の投与中断に至った IRR の発現率は EMR100070-003 試験で 11.4%、EMR100070-001 試験で 8.3%、EMR100070-002 試験で 7.5%であり、投与速度の減速に至った IRR の発現率はそれぞれ 10.2%、6.6%及び 7.5%、治験薬の投与中止に至った IRR の発現率はそれぞれ 0%、2.3%及び 0%であった。

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の IRR の投与回数別の初回発現時期を表 2.7.4- 65 に示す。

ほとんどの IRR は初回投与時に発現し、4 回目以降の投与時に発現した IRR は非常に少なかった。

グレード 3 以上の IRR を発現した EMR100070-001 試験の 14 名のうち、9 名は初回投与時、5 名は 2 回目の投与時に事象を発現した。

表 2.7.4- 65 IRR の投与回数別の初回発現時期

Number of Subjects with IRRs at Infusion	003 (N=88)		001 (N=1452)		002 (N=40)	
	At risk	n (%)	At risk	n (%)	At risk	n (%)
Infusion 1	88	16 (18.2)	1452	278 (19.1)	40	11 (27.5)
Infusion 2	66	3 (4.5)	1086	53 (4.9)	27	1 (3.7)
Infusion 3	60	0 (0.0)	938	14 (1.5)	24	0 (0.0)
Infusion 4	52	0 (0.0)	749	5 (0.7)	22	0 (0.0)
Infusion 5 or later	47	0 (0.0)	654	2 (0.3)	21	0 (0.0)

Source: Integrated Summary of Safety Table 12.7.2.10

IRR=infusion-related reaction and N/n=number of subjects

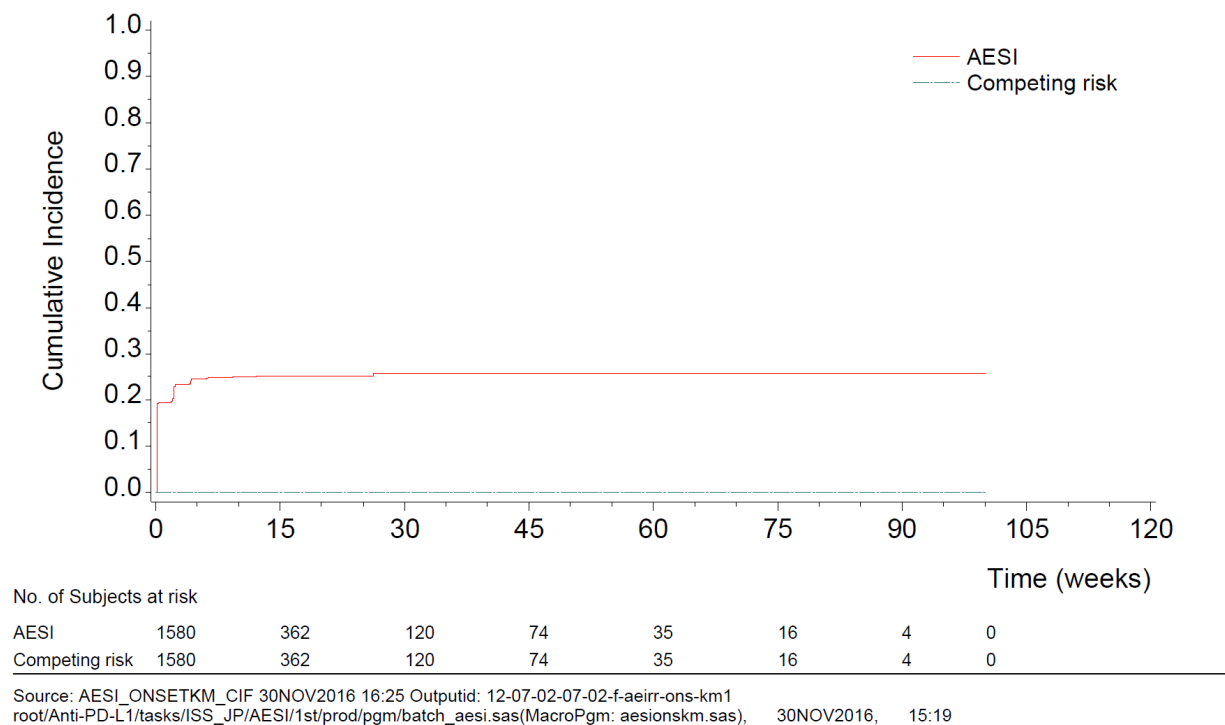
EMR100070-003 試験と EMR100070-001 試験の統合データの死亡を競合イベントとしたすべての IRR（全グレード）の初回発現時期の累積発現率を図 2.7.4-6 に示す。図に示されたように、IRR の初回発現時期に対する死亡の影響は認められなかった。この理由は IRR の評価期間は短いため（投与後 2 日間）と考えられた。この短期間に被験者が死亡する可能性は明らかに低いと考えられた。図に示された通り、IRR の初回発現前に競合イベントとした死亡は認められなかった。

IRR の初回発現時期が最初の 4 回の投与時までであった被験者のうち、4 回目の投与後に IRR が再発した被験者は少なかった。EMR100070-003 試験では、1 名が投与 2、3、4、5 及び 6 回目にグレード 2 の背部痛を発現した。EMR100070-001 試験では、4 回目の投与後に IRR が再発した被験者は 11 名であった。このうち 1 名（被験者 100070-001-408-0006）は、初回投与時にグレード 1 の悪寒を発現した後、8 回目の投与時にグレード 2 の重篤な IRR を発現した。その他の 10 名に再発した IRR はいずれも非重篤かつグレード 1 又は 2 であった。これらの 4 回目の投与後の IRR の再発は、5～20 回目の投与時に発現し、5 名では 4 回目の投与後に 2 件以上の IRR の再発が認められた。

IRR の初回発現リスクは投与開始から 2 週目までの間が最も高かった。2～4 週目では IRR の累積発現率は上昇を継続したが、上昇率は低下した。4 週目以降は IRR の初回発現リスクは横ばいとなり、累積発現率の上昇はごくわずかとなった。IRR の初回発現時期と投与回数に関係でも同様の傾向が認められた。

グレード 3 以上の IRR の発現は少なかった（14 名）ため、グレード 3 以上の IRR の競合リスク解析及び初回発現時期の累積発現率の図示は意味がないと考えられた。

図 2.7.4-6 IRR の初回発現時期



Source: Integrated Summary of Safety Figure 12.7.2.7.2

AESI=adverse event of special interest and IRR=infusion-related reaction

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の IRR の治療状況及び回復時期を表 2.7.4- 66 に示す。

表 2.7.4- 66 IRR の治療状況及び回復時期

	003 (N=88)	001 (N=1452)	002 (N=40)
	n (%)	n (%)	n (%)
Number of Subjects with at least one IRR (All Grades)	19 (21.6)	352 (24.2)	12 (30.0)
Number of Subjects with IRRs for Which Medication Was Administered (All Grades)	19 (21.6)	348 (24.0)	12 (30.0)
Corticosteroids for Systemic Use	4 (4.5)	114 (7.9)	0 (0.0)
Number of Subjects with All IRRs Resolved (All Grades)	19 (21.6)	346 (23.8)	12 (30.0)
Time to Resolution of All IRRs (All Grades)			
Number of events	27	469	14
Median (Q1, Q3)	1.0 (1.0, 2.0)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)
Range (days)	1; 6	1; 562 ^a	1; 2
Time to Resolution of All IRRs for Which Medication Was Administered (All Grades)			
Number of events	27	464	14
Median (Q1, Q3)	1.0 (1.0, 2.0)	1.0 (1.0, 1.0)	1.0 (1.0, 1.0)
Range (days)	1; 6	1; 562 ⁺	1; 2

Source: Integrated Summary of Safety Tables 12.7.2.1.0, 12.7.4.2, 12.7.4.3, and 12.7.4.7

^a For 1 subject, an Infusion related fatigue was reported coded to Infusion related reaction with an outcome of not resolved at the time of data cut-off. Meanwhile the outcome of the event was changed to resolved after a duration of 30 days.

Note: +denotes a censored maximum value.

IRR=infusion-related reaction, N/n=number of subjects, Q1=quartile 1, and Q3=quartile 3

IRR の治療を受けた被験者は EMR100070-003 試験で 19/19 名、EMR100070-001 試験で 348/352 名、EMR100070-002 試験で 12/12 名であった。大部分の被験者（それぞれ 19/19 名、346/352 名及び 12/12 名）で IRR は回復した。大部分の IRR は発現当日に回復した。EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験で同様の傾向が認められた。

2.1.8.2.4 診断に関する IRR

本項では診断に関する IRR に分類した 5 つの PT（回復時期を問わない、2.1.8.2.1 項）の解析結果を記載する（症状に関する IRR に分類した 9 つの PT を除く）。

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験のすべての診断に関する IRR を表 2.7.4- 67 に示す。

診断に関する IRR の発現率は、EMR100070-003 試験で 17.0%、EMR100070-001 試験で 17.3%、EMR100070-002 試験で 17.5%であった。これらの試験で発現率が高かった診断に関する IRR は注入に伴う反応であった。

表 2.7.4- 67 すべての診断に関する IRR

	003 (N=88)		001 (N=1452)		002 (N=40)	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
Number of Subjects with ≥1 event	15 (17.0)	9.87; 26.55	251 (17.3)	15.37; 19.33	7 (17.5)	7.34; 32.78
注入に伴う反応	13 (14.8)	8.11; 23.94	245 (16.9)	14.98; 18.90	7 (17.5)	7.34; 32.78
薬物過敏症	1 (1.1)	0.03; 6.17	4 (0.3)	0.08; 0.70	0 (0.0)	0.00; 8.81
過敏症	1 (1.1)	0.03; 6.17	2 (0.1)	0.02; 0.50	0 (0.0)	0.00; 8.81
アナフィラキシー反応	0 (0.0)	0.00; 4.11	1 (0.1)	0.00; 0.38	0 (0.0)	0.00; 8.81
1 型過敏症	0 (0.0)	0.00; 4.11	1 (0.1)	0.00; 0.38	0 (0.0)	0.00; 8.81

Source: Integrated Summary of Safety Table 12.7.2.1.1

Note: The 95% CIs according to Clopper-Pearson.

CI=confidence interval, IRR=infusion-related reaction, and N/n=number of subjects

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験のグレード 3 以上の診断に関する IRR を表 2.7.4- 68 に示す。

EMR100070-003 試験及び EMR100070-002 試験では、グレード 3 以上の診断に関する IRR は認められなかった。EMR100070-001 試験では、グレード 3 以上の診断に関する IRR は 11 名 (0.8%) に認められた。

表 2.7.4- 68 グレード 3 以上の診断に関する IRR

	003 (N=88)		001 (N=1452)		002 (N=40)	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
Number of Subjects with ≥1 event	0 (0.0)	0.00; 4.11	11 (0.8)	0.38; 1.35	0 (0.0)	0.00; 8.81
注入に伴う反応	0 (0.0)	0.00; 4.11	10 (0.7)	0.33; 1.26	0 (0.0)	0.00; 8.81
アナフィラキシー反応	0 (0.0)	0.00; 4.11	1 (0.1)	0.00; 0.38	0 (0.0)	0.00; 8.81

Source: Integrated Summary of Safety Table 12.7.2.2.1

Note: The 95% CIs according to Clopper-Pearson.

CI=confidence interval, IRR=infusion-related reaction, and N/n=number of subjects

EMR100070-003 試験では、治験薬と関連性を否定できない診断に関する IRR の発現率は 17.0%であった。治験薬と関連性を否定できない注入に伴う反応が 14.8%の被験者に認められ、その他の事象はいずれも各 1 名に認められた。

EMR100070-001 試験では、治験薬と関連性を否定できない診断に関する IRR の発現率は 17.1%であった。治験薬と関連性を否定できない注入に伴う反応が 16.7%の被験者に認められ、その他の事象の発現率はいずれも 1%未満であった。

EMR100070-002 試験では、治験薬と関連性を否定できない診断に関する IRR の発現率は 17.5%であり、治験薬と関連性を否定できない注入に伴う反応が 17.5%の被験者に認められた。

EMR100070-003 試験では、重篤な診断に関する IRR（注入に伴う反応）は 1 名（1.1%）に認められた。EMR100070-001 試験では、重篤な診断に関する IRR の発現率は 1.0%であり、2 名以上に発現した事象は注入に伴う反応 [13 名（0.9%）] のみであった。EMR100070-002 試験では、重篤な診断に関する IRR は認められなかった。

2.1.8.2.5 症状に関する IRR

本項では症状に関する IRR に分類した 9 つの PT（アベルマブの投与当日に発現し、2 日以内に回復、2.1.8.2.1 項）の解析結果を記載する。

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験のすべての症状に関する IRR を表 2.7.4- 69 に示す。

症状に関する IRR の発現率は、EMR100070-003 試験で 5.7%、EMR100070-001 試験で 8.5%、EMR100070-002 試験で 15.0%であった。これらの試験で発現率が高かった症状に関する IRR は悪寒及び発熱であった。

表 2.7.4- 69 すべての症状に関する IRR

	003 (N=88)		001 (N=1452)		002 (N=40)	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
Number of Subjects with ≥1 event	5 (5.7)	1.87; 12.76	123 (8.5)	7.09; 10.02	6 (15.0)	5.71; 29.84
悪寒	2 (2.3)	0.28; 7.97	74 (5.1)	4.02; 6.36	1 (2.5)	0.06; 13.16
発熱	2 (2.3)	0.28; 7.97	50 (3.4)	2.57; 4.51	5 (12.5)	4.19; 26.80
背部痛	1 (1.1)	0.03; 6.17	7 (0.5)	0.19; 0.99	0 (0.0)	0.00; 8.81
呼吸困難	0 (0.0)	0.00; 4.11	6 (0.4)	0.15; 0.90	0 (0.0)	0.00; 8.81
低血圧	1 (1.1)	0.03; 6.17	5 (0.3)	0.11; 0.80	0 (0.0)	0.00; 8.81
腹痛	0 (0.0)	0.00; 4.11	4 (0.3)	0.08; 0.70	0 (0.0)	0.00; 8.81
潮紅	0 (0.0)	0.00; 4.11	4 (0.3)	0.08; 0.70	0 (0.0)	0.00; 8.81

Source: Integrated Summary of Safety Table 12.7.2.1.2

Note: The 95% CIs according to Clopper-Pearson.

CI=confidence interval, IRR=infusion-related reaction, and N/n=number of subjects

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験のグレード 3 以上の症状に関する IRR を表 2.7.4- 70 に示す。

EMR100070-003 試験及び EMR100070-002 試験では、グレード 3 以上の症状に関する IRR は認められなかった。EMR100070-001 試験では、グレード 3 以上の症状に関する IRR は 3 名に認められた。グレード 4 以上の症状に関する IRR は認められなかった。

表 2.7.4- 70 グレード 3 以上の症状に関する IRR

	003 (N=88)		001 (N=1452)		002 (N=40)	
	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
Number of Subjects with ≥1 event	0 (0.0)	0.00; 4.11	3 (0.2)	0.04; 0.60	0 (0.0)	0.00; 8.81
呼吸困難	0 (0.0)	0.00; 4.11	2 (0.1)	0.02; 0.50	0 (0.0)	0.00; 8.81
悪寒	0 (0.0)	0.00; 4.11	1 (0.1)	0.00; 0.38	0 (0.0)	0.00; 8.81

Source: Integrated Summary of Safety Table 12.7.2.2.2

Note: The 95% CIs according to Clopper-Pearson.

CI=confidence interval, IRR=infusion-related reaction, and N/n=number of subjects

EMR100070-003 試験では、治験薬と関連性を否定できない症状に関する IRR の発現率は 5.7%であった。治験薬と関連性を否定できない悪寒及び発熱が 2.3%の被験者に認められ、その他の事象はいずれも各 1 名に認められた。

EMR100070-001 試験では、治験薬と関連性を否定できない症状に関する IRR の発現率は 7.4%であった。治験薬と関連性を否定できない悪寒が 4.7%、発熱が 3.2%の被験者に認められ、その他の事象の発現率はいずれも 1%未満であった。

EMR100070-002 試験では、治験薬と関連性を否定できない症状に関する IRR の発現率は 12.5%であり、治験薬と関連性を否定できない発熱が 10.0%及び悪寒が 2.5%の被験者に認められた。

EMR100070-003 試験では、重篤な症状に関する IRR は認められなかった。EMR100070-001 試験では、重篤な症状に関する IRR は 4 名（0.3%）に認められ、内訳は発熱が 3 名（0.2%）、悪寒及び呼吸困難が各 1 名（0.1%）であった。EMR100070-002 試験では、重篤な症状に関する IRR は認められなかった。

2.1.8.2.6 前投薬の有無別の IRR

前投薬の有無別の IRR の発現率も解析した。解析には EMR100070-001 試験の拡大パートで発現した診断に関する IRR [MedDRA PT の注入に伴う反応、薬物過敏症、アナフィラキシー反応、過敏症又は 1 型過敏症に該当し、発現日がアベルマブ投与の同日（静脈内投与中又は後）又は翌日の事象（回復時期は問わない）] のみが含まれる。前投薬の有無別の IRR を表 2.7.4- 71 に示す。

IRR は、前投薬なしの被験者 142 名中 25 名 (17.6%)、前投薬ありの被験者 1395 名中 229 名 (16.4%) に認められ、前投薬の有無による発現率の差は小さかった（表 2.7.4- 71）。グレード 3 以上の IRR の発現率は、前投薬なしの被験者（2.1%）と比べて前投薬ありの被験者（0.6%）で低かったが、前

投薬なしの被験者は前投薬ありの被験者よりも顕著に少ないため、前投薬による影響の解釈は困難であった（EMR100070-001 試験 CSR 表 15.3.1.15w 参照）。

表 2.7.4- 71 前投薬の有無別の IRR（拡大パート、安全性解析対象集団）

	Without Premedication ^a	With Premedication ^a
	Expansion Cohorts N=142 (100%) n (%)	Expansion Cohorts N=1395 (100%) n (%)
Number of subjects with ≥ 1 event^b	25 (17.6)	229 (16.4)
Grade 1	4 (2.8)	52 (3.7)
Grade 2	18 (12.7)	169 (12.1)
Grade 3	2 (1.4)	6 (0.4)
Grade 4	1 (0.7)	2 (0.1)
Grade 5	0	0
Missing	0	0

Source: Refer to Study EMR100070-001 Clinical Study Report Table 15.3.1.15w

^a Prior to a letter sent to Investigators, IRBs, and IECs on [REDACTED] 20 [REDACTED], except for subjects who had previously experienced an infusion-related reaction, premedication with an antihistamine and with paracetamol was optional. Upon receipt of the letter, premedication as outlined became mandatory. Premedication was formalized in the protocol with Protocol Amendment 7 (Protocol Version 8.0; dated [REDACTED] 20 [REDACTED]).

^b The same subject may have received study drug with and without premedication.

IEC=Independent Ethics Committee, IRB=Institutional Review Board, IRR=infusion-related reaction, and N/n=number of subjects

2.1.9 用量別の有害事象

EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の用量漸増パートで 3、10 及び 20 mg/kg の投与を受けた被験者のデータを統合し、用量別の有害事象(irAE 及び IRR を含む)を評価した(表 2.7.4- 72)。

表 2.7.4- 72 用量別の有害事象（用量漸増パート、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験）

	EMR100070-001			EMR100070-002			Pooled		
	3 mg/kg N=13 n (%)	10 mg/kg N=15 n (%)	20 mg/kg N=21 n (%)	3 mg/kg N=5 n (%)	10 mg/kg N=6 n (%)	20 mg/kg N=6 n (%)	3 mg/kg N=18 n (%)	10 mg/kg N=21 n (%)	20 mg/kg N=27 n (%)
Subjects with at Least One:									
TEAE	13 (100.0)	15 (100.0)	21 (100.0)	5 (100.0)	6 (100.0)	5 (83.3)	18 (100.0)	21 (100.0)	26 (96.3)
TEAE Grade ≥3	8 (61.5)	10 (66.7)	13 (61.9)	0	1 (16.7)	2 (33.3)	8 (44.4)	11 (52.4)	15 (55.6)
Related TEAE	9 (69.2)	14 (93.3)	17 (81.0)	3 (60.0)	5 (83.3)	2 (33.3)	12 (66.7)	19 (90.5)	20 (74.1)
Related TEAE Grade ≥3	0	5 (33.3)	3 (14.3)	0	0	0	0	5 (23.8)	3 (11.1)
TEAE Leading to Discontinuation	1 (7.7)	4 (26.7)	6 (28.6)	0	0	0	1 (5.6)	4 (19.0)	6 (22.2)
Related TEAE Leading to Discontinuation	0	1 (6.7)	4 (19.0)	0	0	0	0	1 (4.8)	4 (14.8)
Serious TEAE	6 (46.2)	6 (40.0)	8 (38.1)	1 (20.0)	0	1 (16.7)	7 (38.9)	6 (28.6)	9 (33.3)
Related Serious TEAE	0	3 (20.0)	3 (14.3)	0	0	0	0	3 (14.3)	3 (11.1)
Any irAE	1 (7.7)	3 (20.0)	3 (14.3)	1 (20.0)	0	1 (16.7) ^a	2 (1.1)	3 (14.3)	4 (14.8) ^a
Any irAE Grade ≥3	0	2 (13.3)	1 (4.8)	0	0	1 (16.7) ^a	0	2 (9.5)	2 (7.4) ^a
Any IRR	2 (15.4)	5 (33.3)	5 (23.8)	1 (20.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (16.7)	7 (33.3)	7 (25.9)
Any IRR Grade ≥3	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Source: SCS Listings 12.7.1.12 and 12.7.2.12

^a Additional discussion and subsequent re-evaluation of the case of Grade 3 aspartate aminotransferase increased (Subject 100070-002-001-0013) led to the conclusion that the case was erroneously assessed as immune-related, and the classification will be corrected.

Note: irAEs and IRRs according to the updated case definition.

irAE=immune-related adverse event, IRR=infusion-related reaction, N/n=number of subjects, and TEAE=treatment-emergent adverse event

EMR100070-001 試験と EMR100070-002 試験の統合データでは、TEAE の発現率は 10 mg/kg 群と 20 mg/kg 群で同程度であったが、治験薬と関連性を否定できない TEAE 及び治験薬と関連性を否定できないグレード 3 以上の TEAE の発現率は 10 mg/kg 群で高く、治験薬と関連性を否定できない治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は 20 mg/kg 群で高かった。なお、グレード 3 以上の irAE 及びグレード 3 以上の IRR の発現率は、両用量群で同程度であった。3 mg/kg 群では、irAE の発現率は 10 及び 20 mg/kg 群と比べて低かった。

安全性の結果の解釈では、各群の被験者数が少なかったことを考慮する必要がある（3 mg/kg 群 18 名、10 mg/kg 群 21 名、20 mg/kg 群 27 名）。胸腺腫を有する被験者は 10 mg/kg 群で 4 名、20 mg/kg 群で 3 名認められ、3 mg/kg 群では認められなかった（胸腺腫を有する被験者は自己免疫疾患のリスクを有する）。

3 mg/kg 群では、irAE は EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験で各 1 名に認められた（EMR100070-001 試験：被験者 100070-001-101-0033 に発現したグレード 2 の甲状腺機能低下症、EMR100070-002 試験：被験者 100070-002-002-0002 に発現したグレード 2 の斑状丘疹状皮疹）。

EMR100070-001 試験の 10 mg/kg 群（用量漸増パートを含む）で発現した irAE の詳細は 2.1.8.1 項に記載した。EMR100070-002 試験の用量漸増パートの 10 mg/kg 群では、irAE は認められなかった。

20 mg/kg 群では、グレード 3 の irAE が 2 名に認められた：

- 被験者 100070-001-101-0026：被験者は 4■歳の女性の胸腺腫患者であり、アベルマブ 20 mg/kg の初回投与の 17 日後にグレード 3 の自己免疫障害を発現し、クレアチンキナーゼ増加、筋炎及び心筋炎を伴っていた。治験担当医師は、これらの事象は治験薬と関連ありと判断した。治験薬の投与は中止され、ステロイドによる治療が行われた。増加したクレアチンキナーゼは 2 週以内に基準値内に回復した。自己免疫障害は発現の 23 日後に後遺症（右脚ブロック）を残して回復した（2.1.8.1.3.11 項にも叙述を記載した。詳細な情報は EMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照）。
- 被験者 100070-002-001-0013：被験者は 6■歳の女性の肝転移を伴う胃癌患者であり、病歴として治験薬投与開始の 34 日前から持続する肝機能障害を有していた。スクリーニング時の AST は 122 IU/L（基準値：10～40 IU/L）、ALP は 743 IU/L（基準値：115～359 IU/L）、GGT は 108 IU/L（基準値：0～30 IU/L）であり、ビリルビン及び ALT は基準値内であった。治験薬の直近の投与の 7 日後（初回投与の 21 日後）にグレード 1 の ALT 増加が発現した。6 日後、グレード 3 の AST 増加が発現した。本事象発現日の AST は 145 IU/L、ALP は 947 IU/L、GGT は 138 IU/L であり、ビリルビン及び ALT は基準値内のままであった。疾患進行のため治験薬の投与が中止された。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連なしと判断し、他の原因として原疾患の転移性疾患を提示した。詳細な検討及び再評価により、本事象は誤って irAE に分類されたと判断され、分類は修正される予定である。

EMR100070-001 試験では、20 mg/kg 群で更に 2 名の irAE が認められた（被験者 100070-001-101-0050 に発現したグレード 1 の発疹及び胸腺腫を有する被験者 100070-001-101-0055 に発現したグレード 2 の筋炎）。

irAE の発現率は 10 mg/kg 群（14.3%）と 20 mg/kg 群（14.8%）で同程度であり、3 mg/kg 群（1.1%）で低かった（表 2.7.4-72）。IRR の発現率はすべての用量群で同程度であった。

2.2 個別有害事象の文書による説明

有害事象の詳細は各試験の CSR に記載した。

3 臨床検査値の評価

3.1 血液学的検査

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験では、安全性評価に含まれた血液学的検査値のベースラインからの変化量の中央値又は平均値は小さく、臨床的に意味のある傾向は認められなかった。投与期間中の血液学的検査値異常の大部分はグレード1又は2であった。発現率が高かったグレード3以上の血液学的検査値異常はリンパ球数減少及び貧血であった。

3.1.1 ベースラインからの変化

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験では、安全性評価に含まれた血液学的検査値のベースラインからの変化量（又は変化率）の中央値又は平均値は小さく、臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

血液学的検査値は各試験の CSR に記載した (EMR100070-003 試験 CSR 表 15.3.5.1 及び表 15.3.5.5、EMR100070-001 試験 CSR 表 15.3.5.1w 及び表 15.3.5.10w、EMR100070-002 試験 CSR 表 15.3.5.10v 及び表 15.3.5.1w 参照)。

3.1.2 個々の被験者の変化

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の血液学的検査値異常の投与期間中の最大 NCI-CTCAE グレードを表 2.7.4-73 に示す。

EMR100070-003 試験では、投与期間中の血液学的検査値異常の大部分はグレード1又は2であった。発現率が5%以上のグレード3以上の投与期間中の血液学的検査値異常は、グレード3の貧血(10.2%)及びグレード3以上のリンパ球数減少(20.5%)であった。

EMR100070-001 試験では、投与期間中の血液学的検査値異常の大部分はグレード1又は2であった。発現率が5%以上のグレード3以上の投与期間中の血液学的検査値異常は、グレード3以上のリンパ球数減少(12.5%)であった。

EMR100070-002 試験では、投与期間中の血液学的検査値異常の大部分はグレード1又は2であった。発現率が5%以上のグレード3以上の投与期間中の血液学的検査値異常は、グレード3の貧血(22.5%)及びグレード3のリンパ球数減少(7.5%)であった。

表 2.7.4- 73 血液学的検査値異常の投与期間中の最大 NCI-CTCAE グレード

Parameter	Worst On-Treatment Grade	003 (N=88) n (%)	001 (N=1452) n (%)	002 (N=40) n (%)
Hemoglobin (g/L) High	Any Grade ≥ 1	1 (1.1)	14 (1.0)	0 (0.0)
	Any Grade ≥ 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hemoglobin (g/L) Low	Any Grade ≥ 1	77 (87.5)	1112 (76.6)	38 (95.0)
	Any Grade ≥ 3	9 (10.2)	62 (4.3)	9 (22.5)
Platelet ($10^9/L$) Low	Any Grade ≥ 1	30 (34.1)	245 (16.9)	8 (20.0)
	Any Grade ≥ 3	1 (1.1)	15 (1.0)	0 (0.0)
Leukocytes ($10^9/L$) High	Any Grade ≥ 1	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
	Any Grade ≥ 3	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
Leukocytes ($10^9/L$) Low	Any Grade ≥ 1	29 (33.0)	260 (17.9)	9 (22.5)
	Any Grade ≥ 3	1 (1.1)	5 (0.3)	0 (0.0)
Lymphocytes ($10^9/L$) High	Any Grade ≥ 1	0 (0.0)	44 (3.0)	0 (0.0)
	Any Grade ≥ 3	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
Lymphocytes ($10^9/L$) Low	Any Grade ≥ 1	60 (68.2)	829 (57.1)	22 (55.0)
	Any Grade ≥ 3	18 (20.5)	182 (12.5)	3 (7.5)
Neutrophils ($10^9/L$) Low	Any Grade ≥ 1	5 (5.7)	150 (10.3)	6 (15.0)
	Any Grade ≥ 3	1 (1.1)	12 (0.8)	0 (0.0)

Source: Integrated Summary of Safety Tables 12.8.1.11.1 and 12.8.1.11.2

N/n=number of subjects and NCI-CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の統合データの血液学的検査値異常のベースラインから投与期間中の最大 NCI-CTCAE グレードへのシフトテーブルを表 2.7.4- 74 に示す。

EMR100070-003 試験では、投与期間中にグレード 3 以上の貧血を発現した 9 名 (10.2%) のうち、2 グレードの悪化は 1 名 (1.1%) に認められた。EMR100070-001 試験では、投与期間中にグレード 3 以上の貧血を発現した 62 名 (4.3%) のうち、3 グレードの悪化は 3 名 (0.2%)、2 グレードの悪化は 27 名 (1.9%) に認められた。EMR100070-002 試験では、投与期間中にグレード 3 の貧血を発現した 9 名 (22.5%) のうち、2 グレードの悪化は 2 名 (5.0%) に認められた。

EMR100070-003 試験では、投与期間中にグレード 3 のリンパ球数減少を発現した 13 名 (14.8%) のうち、2 グレードの悪化は 3 名 (3.4%) に認められた。投与期間中にグレード 4 のリンパ球数減少を発現した 5 名 (5.7%) のうち、3 グレードの悪化は 1 名 (1.1%)、2 グレードの悪化は 2 名 (2.3%) に認められた。EMR100070-001 試験では、投与期間中にグレード 3 のリンパ球数減少を発現した 174 名 (12.0%) のうち、3 グレードの悪化は 32 名 (2.2%)、2 グレードの悪化は 41 名 (2.8%) に認められた。投与期間中にグレード 4 のリンパ球数減少を発現した 8 名 (0.6%) のうち、4 グレードの悪化は 1 名 (0.1%)、3 グレードの悪化は 1 名 (0.1%)、2 グレードの悪化は 6 名 (0.4%) に認められた。EMR100070-002 試験では、投与期間中にグレード 3 のリンパ球数減少を発現した 3 名 (7.5%)

のうち、3 グレードの悪化は1名（2.5%）、2 グレードの悪化は2名（5.0%）に認められた。グレード4 のリンパ球数減少は認められなかった。

表 2.7.4- 74 血液学的検査値異常のベースラインから投与期間中の最大 NCI-CTCAE グレードへのシフトテーブル

Study	NCI-CTCAE Grade at Baseline	Worst NCI-CTCAE Grade at Treatment						Total n (%)
		Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	
Anemia								
003 N=88	Grade 0	7 (8.0)	15 (17.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24 (27.3)
	Grade 1	1 (1.1)	38 (43.2)	4 (4.5)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.3)	46 (52.3)
	Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (10.2)	7 (8.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	17 (19.3)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	8 (9.1)	53 (60.2)	15 (17.0)	9 (10.2)	0 (0.0)	3 (3.4)	88 (100.0)
001 N=1452	Grade 0	238 (16.4)	238 (16.4)	42 (2.9)	3 (0.2)	0 (0.0)	13 (0.9)	534 (36.8)
	Grade 1	9 (0.6)	414 (28.5)	227 (15.6)	27 (1.9)	0 (0.0)	37 (2.5)	714 (49.2)
	Grade 2	0 (0.0)	12 (0.8)	113 (7.8)	30 (2.1)	0 (0.0)	13 (0.9)	168 (11.6)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Missing	1 (0.1)	3 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	26 (1.8)	31 (2.1)
	Total	248 (17.1)	667 (45.9)	383 (26.4)	62 (4.3)	0 (0.0)	89 (6.1)	1449 (99.8)
002 N=40	Grade 0	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.0)
	Grade 1	0 (0.0)	13 (32.5)	9 (22.5)	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	24 (60.0)
	Grade 2	0 (0.0)	2 (5.0)	5 (12.5)	7 (17.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (35.0)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	2 (5.0)	15 (37.5)	14 (35.0)	9 (22.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	40 (100.0)
Lymphocyte count decreased								
003 N=88	Grade 0	22 (25.0)	5 (5.7)	8 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	35 (39.8)
	Grade 1	1 (1.1)	3 (3.4)	12 (13.6)	3 (3.4)	1 (1.1)	3 (3.4)	23 (26.1)
	Grade 2	0 (0.0)	2 (2.3)	9 (10.2)	9 (10.2)	2 (2.3)	0 (0.0)	22 (25.0)
	Grade 3	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.3)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.3)	7 (8.0)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Study	NCI-CTCAE Grade at Baseline	Worst NCI-CTCAE Grade at Treatment						Total n (%)
		Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	
	Total	23 (26.1)	11 (12.5)	31 (35.2)	13 (14.8)	5 (5.7)	5 (5.7)	88 (100.0)
001 N=1452	Grade 0	452 (31.1)	150 (10.3)	157 (10.8)	32 (2.2)	1 (0.1)	30 (2.1)	822 (56.6)
	Grade 1	6 (0.4)	102 (7.0)	100 (6.9)	41 (2.8)	1 (0.1)	16 (1.1)	266 (18.3)
	Grade 2	7 (0.5)	14 (1.0)	114 (7.9)	85 (5.9)	6 (0.4)	15 (1.0)	241 (16.6)
	Grade 3	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.1)	16 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	20 (1.4)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Missing	2 (0.1)	3 (0.2)	4 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	84 (5.8)	93 (6.4)
	Total	467 (32.2)	271 (18.7)	376 (25.9)	174 (12.0)	8 (0.6)	146 (10.1)	1442 (99.3)
002 N=40	Grade 0	14 (35.0)	7 (17.5)	8 (20.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (2.5)	31 (77.5)
	Grade 1	2 (5.0)	1 (2.5)	1 (2.5)	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (15.0)
	Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.0)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Missing	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
	Total	17 (42.5)	8 (20.0)	11 (27.5)	3 (7.5)	0 (0.0)	1 (2.5)	40 (100.0)

Source: Integrated Summary of Safety Table 12.8.1.12.2

N/n=number of subjects and NCI-CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

被験者別の臨床検査値の詳細は各試験の CSR に記載した。

3.2 生化学検査

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験では、安全性評価に含まれた生化学検査値のベースラインからの変化量の中央値又は平均値は小さく、臨床的に意味のある傾向は認められなかった。投与期間中の生化学検査値異常の大部分はグレード 1 又は 2 であった。発現率が高かったグレード 3 以上の生化学検査値異常は AST 増加及びリパーゼ増加であった。

アベルマブの投与期間中の生化学検査値の推移は大部分が基準値内であり、臨床的に意味のある傾向は認められなかった。ベースラインからの変化量の評価では、一部の値の増加又は減少が認められたが、明らかな傾向は認められなかった。投与終了時の評価では全体的に値のばらつきが大きかったが、これは原疾患の進行及び各試験の後半の時点では被験者数が少ないことによるものと考えられた。

被験者別の臨床検査値の詳細は各試験の CSR に記載した。

3.2.1 肝機能検査

3.2.1.1 肝機能検査の全体的な結果

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の肝機能検査値異常の投与期間中の最大 NCI-CTCAE グレードを表 2.7.4-75 に示す。

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験では、安全性評価に含まれた肝機能検査値のベースラインからの変化量（又は変化率）の中央値又は平均値は小さく、臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

EMR100070-003 試験では、発現率が高かったグレード 3 以上の投与期間中の肝機能検査値異常は、ALT 増加（3.4%）であり、その他のグレード 3 以上の投与期間中の肝機能検査値異常はいずれも 1 名のみに認められた。グレード 4 の投与期間中の肝機能検査値異常は 1 名（AST 増加）に認められた。

EMR100070-001 試験では、グレード 3 以上の投与期間中の肝機能検査値異常の発現率は、ビリルビン増加が 2.0%、AST 増加が 3.8%、ALT 増加が 2.3%であった。

EMR100070-002 試験では、グレード 3 以上の投与期間中の肝機能検査値異常の発現率は、ビリルビン増加が 2.5%、AST 増加が 0%、ALT 増加が 2.5%であった。

表 2.7.4-75 肝機能検査値異常の投与期間中の最大 NCI-CTCAE グレード

Parameter	Worst On-Treatment Grade	003 (N=88) n (%)	001 (N=1452) n (%)	002 (N=40) n (%)
Total bilirubin (μmol/L) High	Any Grade ≥1	6 (6.8)	114 (7.9)	3 (7.5)
	Any Grade ≥3	1 (1.1)	29 (2.0)	1 (2.5)
Aspartate aminotransferase (IU/L) High	Any Grade ≥1	40 (45.5)	446 (30.7)	18 (45.0)
	Any Grade ≥3	1 (1.1)	55 (3.8)	0 (0.0)
Alanine aminotransferase (IU/L) High	Any Grade ≥1	21 (23.9)	332 (22.9)	8 (20.0)
	Any Grade ≥3	3 (3.4)	33 (2.3)	1 (2.5)

Source: Integrated Summary of Safety Table 12.8.2.24.1

N/n=number of subjects and NCI-CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の統合データの肝機能検査値異常のベースラインから投与期間中の最大 NCI-CTCAE グレードへのシフトテーブルを表 2.7.4-76 に示す。

EMR100070-003 試験では、投与期間中にグレード 3 以上の ALT 増加を発現した 3 名（3.4%）のうち、2 グレードの悪化は 1 名（1.1%）、3 グレードの悪化は 2 名（2.3%）に認められた。EMR100070-001 試験では、投与期間中にグレード 3 以上の ALT 増加を発現した 33 名（2.3%）のうち、2 グレードの悪化は 8 名（0.6%）、3 グレードの悪化は 23 名（1.6%）、4 グレードの悪化は 2 名（0.1%）に認められた。EMR100070-002 試験では、投与期間中にグレード 3 以上の ALT 増加は 1 名（2.5%）に認められ、2 グレードの悪化であった。

EMR100070-003 試験では、投与期間中にグレード 3 以上の AST 増加は 1 名 (1.1%) に認められ、3 グレードの悪化であった。EMR100070-001 試験では、投与期間中にグレード 3 以上の AST 増加を発現した 55 名 (3.8%) のうち、2 グレードの悪化は 21 名 (1.4%)、3 グレードの悪化は 28 名 (1.9%) に認められた。EMR100070-002 試験では、投与期間中にグレード 3 以上の AST 増加は認められなかった。

EMR100070-003 試験では、投与期間中にグレード 3 以上のビリルビン増加は 1 名 (1.1%) に認められ、2 グレードの悪化であった。EMR100070-001 試験では、投与期間中にグレード 3 以上のビリルビン増加を発現した 29 名 (2.0%) のうち、2 グレードの悪化は 1 名 (0.1%)、3 グレードの悪化は 19 名 (1.3%)、4 グレードの悪化は 8 名 (0.6%) に認められた。EMR100070-002 試験では、投与期間中にグレード 3 以上のビリルビン増加は 1 名 (2.5%) に認められ、3 グレードの悪化であった。

表 2.7.4- 76 肝機能検査値異常のベースラインから投与期間中の最大 NCI-CTCAE グレードへのシフトテーブル

		Worst NCI-CTCAE Grade at Treatment						
Study	NCI-CTCAE Grade at Baseline	Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)
Alanine aminotransferase increased								
003 N=88	Grade 0	63 (71.6)	12 (13.6)	1 (1.1)	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	78 (88.6)
	Grade 1	2 (2.3)	5 (5.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.3)	10 (11.4)
	Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	65 (73.9)	17 (19.3)	1 (1.1)	3 (3.4)	0 (0.0)	2 (2.3)	88 (100.0)
001 N=1452	Grade 0	1008 (69.4)	189 (13.0)	21 (1.4)	22 (1.5)	2 (0.1)	55 (3.8)	1297 (89.3)
	Grade 1	34 (2.3)	77 (5.3)	9 (0.6)	8 (0.6)	1 (0.1)	6 (0.4)	135 (9.3)
	Grade 2	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Missing	5 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.5)	12 (0.8)
	Total	1047 (72.1)	268 (18.5)	31 (2.1)	30 (2.1)	3 (0.2)	68 (4.7)	1447 (99.7)
002 N=40	Grade 0	32 (80.0)	5 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	37 (92.5)
	Grade 1	0 (0.0)	2 (5.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.5)
	Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	32 (80.0)	7 (17.5)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	40 (100.0)

Worst NCI-CTCAE Grade at Treatment								
Study	NCI-CTCAE Grade at Baseline	Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)
Aspartate aminotransferase increased								
003 N=88	Grade 0	45 (51.1)	22 (25.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	68 (77.3)
	Grade 1	1 (1.1)	14 (15.9)	2 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.3)	20 (22.7)
	Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	46 (52.3)	36 (40.9)	3 (3.4)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.3)	88 (100.0)
001 N=1452	Grade 0	908 (62.5)	253 (17.4)	21 (1.4)	27 (1.9)	0 (0.0)	56 (3.9)	1265 (87.1)
	Grade 1	18 (1.2)	86 (5.9)	28 (1.9)	21 (1.4)	1 (0.1)	5 (0.3)	159 (11.0)
	Grade 2	0 (0.0)	2 (0.1)	1 (0.1)	5 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	9 (0.6)
	Grade 3	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Missing	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (0.6)	12 (0.8)
	Total	930 (64.0)	341 (23.5)	50 (3.4)	54 (3.7)	1 (0.1)	71 (4.9)	1447 (99.7)
002 N=40	Grade 0	22 (55.0)	10 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	32 (80.0)
	Grade 1	0 (0.0)	5 (12.5)	3 (7.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (20.0)
	Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	22 (55.0)	15 (37.5)	3 (7.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	40 (100.0)
Blood bilirubin increased								
003 N=88	Grade 0	79 (89.8)	3 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	84 (95.5)
	Grade 1	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.4)
	Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	80 (90.9)	3 (3.4)	2 (2.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.3)	88 (100.0)
001 N=1452	Grade 0	1244 (85.7)	53 (3.7)	25 (1.7)	19 (1.3)	8 (0.6)	61 (4.2)	1410 (97.1)
	Grade 1	4 (0.3)	4 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	12 (0.8)
	Grade 2	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.2)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Study	NCI-CTCAE Grade at Baseline	Worst NCI-CTCAE Grade at Treatment						Total n (%)
		Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	
	Grade 4	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	Missing	11 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.5)	18 (1.2)
	Total	1260 (86.8)	58 (4.0)	27 (1.9)	21 (1.4)	8 (0.6)	70 (4.8)	1444 (99.4)
002 N=40	Grade 0	37 (92.5)	2 (5.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	40 (100.0)
	Grade 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	37 (92.5)	2 (5.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	40 (100.0)

Source: Integrated Summary of Safety Table 12.8.2.25.1

N/n=number of subjects and NCI-CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

3.2.1.2 薬物性肝障害

投与期間中の AST/ALT、総ビリルビン及び ALP の変化量を評価し、薬物性肝障害の可能性のある被験者を特定した。

総ビリルビンの基準値上限 (upper limit of normal; ULN) の 2 倍以上の増加と AST/ALT の ULN の 3 倍以上の増加を同時に発現した被験者は 22 名であった (表 2.7.4-77)。

Hy's law の基準に該当する可能性のある被験者 (総ビリルビンの ULN の 2 倍以上の増加と AST/ALT の ULN の 3 倍以上の増加を同時に発現し、ALP が ULN の 2 倍以下) は 2 名であった。

これらの 22 名 (Hy's law の基準に該当する可能性のある被験者 2 名を含む) の基礎疾患及び薬物性肝障害以外の原因を評価した結果、22 名すべてで薬物性肝障害以外の原因が特定された。薬物性肝障害以外の原因には、基礎疾患、肝転移、胆道閉塞症及びウイルス性肝炎が含まれた。22 名の叙述を以下に示す。

表 2.7.4- 77 薬物性肝障害

Criteria	003 (N=88) n (%)	001 (N=1452) n (%)	002 (N=40) n (%)
Concurrent (ALT or AST) ≥ 3 x ULN and TBILI ≥ 2 x ULN	0 (0.0)	21 (1.4)	1 (2.5)
Concurrent (ALT or AST) ≥ 3 x ULN and TBILI ≥ 2 x ULN and ALP > 2 x ULN	0 (0.0)	19 (1.3)	1 (2.5)
Concurrent (ALT or AST) ≥ 3 x ULN and TBILI ≥ 2 x ULN and ALP ≤ 2 x ULN or missing	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)

Source: Integrated Summary of Safety Table 12.8.3.1

Note: Concurrent measurements are those occurring on the same date.

ALP=alkaline phosphatase, ALT=alanine aminotransferase, AST=aspartate aminotransferase, N/n=number of subjects, TBILI=total bilirubin, and ULN=upper limit of normal

Hy's law の基準に該当する可能性のある被験者

総ビリルビンの ULN の 2 倍以上の増加と AST/ALT の ULN の 3 倍以上の増加を同時に発現し、ALP が ULN の 2 倍以下であった被験者は 2 名であった (表 2.7.4- 77)。

しかし、これらの被験者にはいずれも薬物以外の原因が存在したため、Hy's law の基準に該当しなかった。いずれの被験者も試験参加前から存在する肝転移を有する乳癌患者であり、疾患進行に伴い肝転移が進行していた。

これら 2 名の叙述を以下に示す：

- 被験者 100070-001-802-0002：被験者は 5 歳の女性の肝及び骨転移を伴う転移性乳癌患者であった。その他の関連する病歴は、低カルシウム血症及び脳血管発作であった。被験者は高カルシウム血症（グレード 2）及び疾患進行による肝機能検査値異常（グレード 2）を発現した。治験薬の初回投与日は 20 年 月 日、直近（2 回目）の投与日は 初回投与 11 日後*であった。スクリーニング時の ALT は 88 U/L（基準値：7～35 U/L）、AST は 103 U/L（基準値：13～35 U/L）、ALP は 150 IU/L（基準値：30～130 IU/L）、総ビリルビンは 11 $\mu\text{mol/L}$ （基準値：1～21 $\mu\text{mol/L}$ ）、GGT は 348 IU/L（基準値：5～39 IU/L）、国際標準比は 0.9（基準値：0.9～1.1）であった。2014 年 7 月 3 日の ALT は 91 U/L（基準値：7～35 U/L）、AST は 203 U/L（基準値：13～35 U/L）、ALP は 228 IU/L（基準値：30～130 IU/L）、総ビリルビンは 62 $\mu\text{mol/L}$ （基準値：1～21 $\mu\text{mol/L}$ ）、国際標準比は 1.1（基準値：0.9～1.1）であった。初回投与 21 日後*に高カルシウム血症（グレード 2）及び肝機能検査値異常が発現し、同日に被験者は入院した。胸部、腹部及び骨盤部 CT 検査の結果、過去に特定済みの多数の肝病変が認められた。それらの病変の外観は変化し、転移に伴う辺縁部の増大の程度は低下していた。最も大きな病変は区域 VIII に存在し、より均質な縮小が認められた。しかし、区域 II の病変のサイズは 30 mm から 43 mm へ増加した。以前の検査結果とは異なり、区域 VI の上部に体液の小片が新たに認められた。胆嚢は萎縮し、高密度領域が含まれた。胆道系の閉塞は認められず、総胆管の内径は正常であったが、膵管は拡張

張していた。脾管拡張は 22 mm 以上拡張する脾頭部のわずかな減衰の差によるものと考えられた。骨では、骨盤の仙骨から脊椎まで広汎な硬化性の転移が認められた。脾管は拡張しており、脾頭部の小さな腫瘍と関連していると考えられた。被験者は初回投与23日後*に退院した。初回投与24日後*のALTは 94 U/L（基準値：7～35 U/L）、ASTは255 U/L（基準値：13～35 U/L）、ALPは 274 IU/L（基準値：30～130 IU/L）、総ビリルビンは104 µmol/L（基準値：1～21 µmol/L）、GGTは684 IU/L（基準値：5～39 IU/L）、国際標準比は 1.2（基準値：0.9～1.1）であった。高カルシウム血症のため初回投与25日後*に治験薬の投与が中止された。初回投与33日後*に被験者は疾患進行のため死亡した。初回投与33日後*時点で疾患進行による肝機能検査値異常は未回復であった。治験担当医師は、高カルシウム血症及び疾患進行による肝機能検査値異常は治験薬と関連なしと判断した。本事象は医学的評価により irAE とは判定されず、コルチコステロイド又はその他の免疫抑制薬による治療は行われなかった。

- 被験者 100070-001-130-0007：被験者は4■歳の女性の肝、骨及びリンパ節転移を伴う転移性乳癌患者であった。その他の関連する病歴は、嚥下障害、呼吸困難及び嘔吐であった。スクリーニング時に AST 増加（グレード2）及びALT 増加（グレード1）が認められた。治験薬の初回及び唯一の投与日は20■年■月■日であった。被験者に有害事象は認められなかった。初回投与 8日後*の投与中止時の来院でALP 増加（グレード1）、ALT 増加（グレード1）、AST 増加（グレード2）及び総ビリルビン増加（グレード3）が認められた。治験担当医師は、これらの増加は臨床的に意味のない異常と判断した。疾患進行のため治験薬の投与が中止され、初回投与32日後*に被験者は肝疾患の進行のため死亡した。本事象は医学的評価により irAE とは判定されず、コルチコステロイド又はその他の免疫抑制薬による治療は行われなかった。

トランスアミナーゼ及びビリルビンの増加

総ビリルビンの ULN の 2 倍以上の増加と AST/ALT の ULN の 3 倍以上の増加を同時に発現し、ALP が ULN の 2 倍超であった被験者は 20 名（EMR100070-001 試験で 19 名、EMR100070-002 試験で 1 名）であった（表 2.7.4- 77）。これらの 20 名にはいずれも肝酵素及びビリルビン増加の薬物以外の原因が存在した。上記の臨床検査値異常が認められた 20 名の叙述を以下に示す。

20 名中 1 名（被験者 100070-001-120-0014）では、死亡に至った自己免疫性肝炎及び急性肝不全が認められ、叙述を 2.1.5 項及び 2.1.8.1.3.3 項に記載した（詳細な情報は EMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照）。被験者は 5■歳の女性の転移性乳癌患者であり、ベースライン時に肝臓の標的病変を有し、7 週目の評価で特定された疾患進行（新たな 2 ヶ所の肝転移を含む）に伴い肝不全を発現した。治験担当医師は、これらの肝臓の有害事象はいずれも治験薬と関連ありと判断した。肝生検は行われなかった。肝不全の他の原因として、肝臓の標的病変のサイズの増加及び新たに検出された 2 ヶ所の肝転移が考えられた。本事象は irAE と判定された。

- 被験者 100070-001-208-0032：被験者は4■歳の男性の胃癌及び食道胃接合部癌患者であった。その他の関連する病歴は、深部静脈血栓症及び貧血であった。被験者は急性肝損傷（グレード3）を発現した。画像診断の結果、肝臓サイズの増加は認められなかったが、被験者は夜にワイン 2 杯を飲んだ。20■年 11 月 3 日の来院時の定期検査で肝機能検査値の増加が認められ、ALT

は328、ASTは234、ALPは527、総ビリルビンは0.9であった。プレドニゾン 40 mg 1日2回経口投与による治療が行われた。被験者は無症候性であった。同*年11月5日の来院時では肝機能検査値は改善しており、ALTは221、ASTは101、ALPは432、総ビリルビンは0.6であった。超音波画像では胆管閉塞は認められなかった。同*年11月10日の臨床検査では肝機能検査値は大きく増加し、ALTは531、ASTは488、ALPは617、総ビリルビンは0.7であった。なお、被験者は朝のプレドニゾンの2～3回分を吐き出し、夜の投与の多くを忘れていた。肝生検が予定された。自己免疫パネル及びウイルス性肝炎は陰性であった。肝生検が実施され、プレドニゾンが80 mg 1日2回に増量された。同*年11月12日、急性肝損傷及び遠隔転移を伴う胃腺癌の検査のため被験者は入院した。B型肝炎表面抗原、B型肝炎コア免疫グロブリンM抗体及びC型肝炎抗体はいずれも陰性であった。このとき、肝機能検査値異常は薬物性であることが疑われた。自己免疫性肝炎の決定的な特徴は認められなかった。腹部及び骨盤部CTの結果、腹膜癌腫症の悪化と関連する腹腔の異常な拡大、新たな後腹膜リンパ節腫脹、前治療又は転移性疾患と関連のある横隔膜脚の異常な隆起及び肥厚が認められた。同*年11月16日に被験者は退院した。退院時の処方には、高用量ステロイド80 mg 1日2回の継続が含まれた。同*年11月19日、肝生検の結果が得られ、検体全体に癌が存在し、自己免疫性肝炎の徴候は認められなかった。肝臓専門医も被験者を診察し、抗平滑筋抗体、抗核抗体、その他の自己免疫性マーカー及びB型肝炎/C型肝炎検査を要請した。重要ではないと考えられる抗好中球細胞質抗体のわずかな増加を除き、これらの検査の結果はいずれも正常であった。別の治療を開始することが決定されたが、高用量ステロイドも継続された。同*年11月19日に本事象のため治験薬の投与が中止され、被験者は試験を中止した。病理学者及び放射線専門医と相談した結果、治験担当医師は、肝損傷は自己免疫性ではないと考えられ、疾患進行によるものであると判断した。肝生検の結果、自己免疫性マーカーの陰性及びステロイドの効果の欠如を含む利用可能な情報を考慮すると、急性肝損傷は治験薬と関連なしと考えられた。他の原因として、肝臓周辺の原因疾患の進行が考えられた(詳細な情報はEMR100070-001試験CSR 15.3.4項参照)。

- 被験者 100070-001-132-0002：被験者は6■歳の男性の胃癌患者であり、ビリルビン増加(グレード3)及び腹痛(グレード3)を発現した。治験薬の21回目の投与後に肝機能検査値異常を伴う黄疸及び暗色尿が発現した。異常が認められた検査値は、ビリルビン 7.84 mg/dL(基準値：0～1.5 mg/dL)(グレード3)、抱合ビリルビン 4.71 mg/dL(基準値：0～0.3 mg/dL)、GGT 1092 U/L(基準値：9～50 U/L)(グレード4)、AST 116 U/L(基準値：10～40 U/L)(グレード1)、ALT 232 U/L(基準値：7～50 U/L)(グレード2)及びALP 437 U/L(基準値：30～115 U/L)(グレード2)であり、これらの異常のため20■年10月1日に被験者は入院し、閉塞の評価のためのCT検査及び磁気共鳴胆道膵管撮影が計画された。同*年10月2日の腹部及び骨盤部CTの結果、胆嚢拡張、胆嚢周囲の液貯留、肝内胆管拡張の軽度の悪化、膵頭部の腫瘤の再発及び膵管拡張が認められた。同*年10月2日の磁気共鳴胆道膵管撮影の結果、胆嚢拡張、腫瘤領域の末端区域の急激な狭窄を伴う総胆管拡張及び膵管拡張の悪化が認められた。右上腹部の超音波画像では、胆泥を伴う胆嚢拡張の悪化が認められた。消化器科により、超音波内視鏡検査、内視鏡的逆行性胆道膵管造影、細針吸引及びステント留置の実施が推奨された。診療録では、高ビリルビン血症は膵転移に伴う閉塞によるものである可能性があるとして記載された。また、甲状腺機能低下症及び副腎機能不全の治療のためのレボチロキシン及びプレドニゾンの投与が継続された(2.1.8.1.3.6項の副腎機能不全の叙述に記載)。同*年10月6日に被験者は内視鏡的逆行性胆

道膵管造影のために提携先の病院に転院したが、完全な閉塞が認められないため、この検査は行われず、同* 年10月8日に被験者は退院し、ビリルビン増加（グレード3）は未回復であった。翌日の同* 年10月9日に難治性腹痛（グレード3）のため被験者は来院した。被験者はそのまま入院し、腹痛の管理のためモルヒネ速放錠15 mg の6時間ごとの頓用経口投与による治療を受けた。同* 年10月13日の腹部及び骨盤部CTの結果、リンパ節症の拡大が認められたが、他に過去の検査結果からの大きな変化は認められなかった。同* 年10月14日に実施した経皮経肝胆管撮影は成功せず、同* 年10月15日に経皮的胆嚢切除チューブの挿入に成功した。被験者の全身状態及び臨床検査値は改善した。同* 年10月16日に腹痛は完全に回復し、病院で51週目の治験薬の投与が行われた（入院中の45、47及び49週目の投与は行われなかった）。同* 年10月17日に被験者は安定した状態で退院し、ビリルビンは6.31 mg/dL（グレード3）まで低下した。ただし、退院時の所見には医薬品副作用による高ビリルビン血症が含まれた。治験薬の投与は継続され、ビリルビンはグレード3からグレード2（非重篤）へ変動し、投与中止時ではグレード3（非重篤）で持続していた。治験担当医師は、ビリルビン増加（グレード3）及び腹痛（グレード3）は治験薬と関連なし、原疾患と関連ありと判断した。ビリルビン及びトランスアミナーゼ増加の他の原因として、原疾患の胃癌の膵転移による胆道閉塞が考えられた（2.1.8.1.3.6項にも叙述を記載した。詳細な情報はEMR100070-001試験CSR 15.3.4項参照）。

- 被験者 100070-001-101-0024：被験者は5■歳の男性の結腸直腸癌患者であり、治験薬の直近の投与の27日後（初回投与の55日後）に非重篤なAST増加（グレード3）、ALT増加（グレード4）、血中ALP増加（グレード4）及び血中ビリルビン増加（グレード3）を発現した。その他の関連する病歴は、腹痛、下痢及び疲労であった。ベースライン時のASTは14 IU/L（基準値：0～41 IU/L）、ALTは21 IU/L（基準値：0～42 IU/L）、ALPは57 IU/L（基準値：40～130 IU/L）、ビリルビンは5.13 µmol/L（基準値：0～22.2 µmol/L）であった。これらの事象のため治験薬の投与が中止された。肝超音波検査が行われたが、結果は入手できなかった。これらの事象の転帰は未回復であった。治験担当医師は、これらの事象は治験薬と関連なしと判断した。コルチコステロイド又はその他の免疫抑制薬による治療は行われず、肝酵素及びビリルビン増加の他の原因として、スクリーニング時に特定された肝転移が考えられた（詳細な情報はEMR100070-001試験CSR 15.3.4項参照）。
- 被験者 100070-001-101-0084：被験者は5■歳の男性の転移性結腸直腸癌患者であり、血中ビリルビン増加（グレード3）及び下痢（グレード3）を発現した。その他の関連する病歴は、B型肝炎及び高コレステロール血症であった。当初は治験薬による肝毒性が疑われたため、コルチコステロイドによる治療が行われたが、消化器及び肝臓専門医による診察の結果、超音波検査及びMRIに基づき総胆管閉塞と診断された。総胆管及び膵管金属ステント留置が行われ、ビリルビンは低下し、トランスアミナーゼは安定した。治験担当医師は、これらの事象は治験薬と関連なしと判断し、他の原因として、原疾患の進行及び胆道閉塞を提示した。
- 被験者 100070-001-151-0007：被験者は5■歳の女性の卵巣癌（ステージIV）患者であり、治験薬投与後に高ビリルビン血症（グレード3）を発現した。その他の関連する病歴は、腹痛及び腹部膨満であった。スクリーニング時に複数の肝転移に加え、グレード1のAST及びALT増加並びにグレード4のGGT増加が認められた。内視鏡的逆行性胆道膵管造影が行われ、総胆

管の胆石が除去され、胆管及び左右肝管へステントが留置された。高用量ステロイドによる治療も行われた。治験担当医師は、高ビリルビン血症は胆石の除去後も持続したため、広範囲の肝転移によるものであると判断した。高ビリルビン血症（グレード3）は疾患進行と関連ありと判断され、免疫関連の肝炎ではないと考えられた。

- 被験者 100070-001-156-0014：被験者は4■歳の女性の卵巣癌患者であり、治験薬の3回目の投与後にグレード3のビリルビン増加（9.6 mg/dL）を発現した。20■年■月■日の腹部CTの結果、肝病変の増加及び腹膜の転移性疾患による外部からの門脈圧迫が認められた。ビリルビン増加（12.2 mg/dL、グレード4）のため被験者は入院した。肝機能検査値異常として、ALP増加（グレード3）、AST増加（グレード2）及びALT増加（グレード1）が認められた。腹痛、腰痛及び右上背部痛の悪化も認められた。持続的な悪心による体重減少が認められた。CT検査の結果、膵頭部の大きな軟部組織腫瘍による外部からの圧迫による総胆管の閉塞を伴う肝内及び肝外の胆管拡張が認められた。内視鏡的逆行性胆道膵管造影では胆管狭窄が認められた。十二指腸狭窄のため金属ステントが留置され、被験者は退院し、ホスピスケアへ移行した。その後、疾患進行のため治験薬の投与が中止された。治験担当医師は、ビリルビン増加は治験薬と関連なしと判断した。肝臓の有害事象の他の原因として、総胆管の圧迫を伴う転移性疾患の進行が考えられた。
- 被験者 100070-001-165-0001：被験者は4■歳の女性の転移性乳癌患者であり、治験薬の2回目の投与後に胆管閉塞（グレード3）を発現した。グレード2のAST、ALT及びALP増加並びにグレード1のビリルビン増加が認められ、当初は自己免疫性肝炎が疑われた。プレドニゾン60 mg/日による治療が開始されたが、腹部CTで疾患進行が認められ、肝超音波検査で総胆管末端までの胆管閉塞（グレード3）及び膵頭部の病変が認められた。その後、被験者は入院し、内視鏡的逆行性胆道膵管造影で主胆管の狭窄が認められた。金属ステント留置が行われ、プレドニゾンは中止された。治験担当医師は、胆管閉塞（グレード3）は治験薬と関連なしと判断し、他の原因として原疾患を提示した。
- 被験者 100070-001-184-0009：被験者は6■歳の女性の卵巣癌患者であり、治験薬の4回目の投与後に血中ビリルビン増加（グレード3）を発現した。ビリルビン増加及び呼吸困難のため被験者は入院し、腹部、胸部及び骨盤部CTの結果、肝転移の新規発現及び拡大を伴う疾患進行が認められた。入院中に被験者の状態は悪化し、入院中に被験者は死亡した。治験担当医師は、主な死因は疾患進行と評価したが、呼吸困難及びビリルビン増加は治験薬と関連ありと判断し、他の原因として原疾患の進行も提示した。肝機能検査値異常の他の原因として、既存及び新たな肝転移も考えられた。また、肝酵素及びビリルビン増加に対するコルチコステロイドによる治療は行われず、肝生検も行われなかった。
- 被験者 100070-001-187-0002：被験者は5■歳の男性の肝転移を伴う尿路上皮癌患者であり、治験薬の4回目の投与後に重篤なALT増加（グレード3）、重篤なAST増加（グレード3）及び重篤な血中ビリルビン増加（グレード3）を発現し、これらの事象のため入院した。入院後、自己免疫性疾患が疑われたため、コルチコステロイドによる治療が行われたが、CTの結果、新たな多数の転移性肝病変及び肺小結節が認められた。治験担当医師は、これらの事象は治験薬と関連なしと判断し、他の原因として原疾患を提示した（詳細な情報はEMR100070-001 試験CSR 15.3.4 項参照）。

- 被験者 100070-001-307-0004 : 被験者は 4■歳の男性の肝転移を伴う胃癌患者であり、治験薬の 6 回目の投与後に肝酵素、ビリルビン及び膵酵素の増加を伴う胆管閉塞（グレード 3）を発現した。超音波検査で多数の肝転移、リンパ節転移、肝外及び肝内胆管拡張が認められた。乳頭括約筋切開術及び十二指腸-胆道ドレナージ挿入による内視鏡的逆行性胆道膵管造影が行われ、胆管閉塞は回復した。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連なしと判断し、他の原因として原疾患を提示した。
- 被験者 100070-001-403-0013 : 被験者は 6■歳の男性の肝転移を伴う NSCLC 患者であり、治験薬投与中に E 型肝炎（グレード 5）を発現した。生命を脅かす急性呼吸窮迫も発現した。胆汁うっ滞に伴う細胞溶解の評価のための腹骨盤超音波検査では、肝内又は肝外の胆管拡張は認められなかった。肝炎抗体の血清検査の結果、総 A 型肝炎抗体は陽性、A 型肝炎免疫グロブリン M 表面抗原及び B 型肝炎コア抗体は陰性であり、B 型肝炎ウイルスの血清マーカーは認められなかった。C 型肝炎血清検査の結果、C 型肝炎ウイルス抗体価は 0.04（基準値：0～0.80）であり、C 型肝炎ウイルスの接触は認められなかった（重度の免疫抑制による感染は除く）。ヒト免疫不全ウイルスは陰性（0.25、基準値：0～0.80）であった。E 型肝炎の血清検査の結果、E 型肝炎免疫グロブリン M は陽性であった。広範囲の肝炎ウイルスパネルの結果、急性劇症 E 型肝炎と診断された。被験者は急性劇症 E 型肝炎による敗血症のため死亡した。治験担当医師は、E 型肝炎は治験薬と関連なしと判断した（2.1.5 項にも叙述を記載した。詳細な情報は EMR100070-001 試験 CSR 15.3.4 項参照）。
- 被験者 100070-001-176-0005 : 被験者は 8■歳の女性の尿路上皮癌患者であり、治験薬の 2 回目の投与後に AST 増加（グレード 1）、ALP 増加（グレード 3）及びビリルビン増加（グレード 2）を発現した。試験参加前から存在する肝転移の増加を伴う疾患進行のため、治験薬の投与が中止された。治験担当医師は、これらの事象は治験薬と関連なしと判断した。
- 被験者 100070-001-174-0004 : 被験者は 4■歳の女性の骨転移を伴う転移性乳癌患者であり、治験薬の投与後に高カルシウム血症（グレード 4）及び高ビリルビン血症（グレード 1）を発現した。その他の関連する病歴は、ベースライン時から持続する高カルシウム血症、ALT 増加（グレード 1）、AST 増加（グレード 1）及び ALP 増加（グレード 2）であった。錯乱及び高カルシウム血症（グレード 4）と関連のある全身脱力のため入院し、CT 検査で肝転移の増大、腹部の腹水増加、骨盤部の中等度の腹水及び軽度から中等度の両側性胸水が認められた。その後、高ビリルビン血症（グレード 3）及び脳症も発現した。脳 MRI では特定の所見は認められなかった。高カルシウム血症のためプレドニゾン 60 mg/日の経口投与による治療が開始された。カルシトニン及び静脈内補液の投与が行われ、入院中にカルシウム値は改善した。入院初期に発現した脳症もラクツロースによる治療の後に改善した。被験者は疾患進行のためホスピスケアへ移行した。治験担当医師は、トランスアミナーゼ及びビリルビンの増加は治験薬と関連なしと判断した。これらの事象により治験薬の投与は中断されなかったが、転移性疾患の進行により中止された。
- 被験者 100070-001-208-0007 : 被験者は 5■歳の女性の転移性乳癌患者であり、治験薬投与中に発熱及び重篤な股関節痛を発現した。これらの事象のため被験者は入院し、腹部 CT で疾患進行に伴う多数の肝転移が認められ、肝酵素及びビリルビンの異常の原因と考えられた。

- 被験者 100070-001-109-0020：被験者は 5■歳の男性の転移性頭頸部扁平上皮癌患者であり、治験薬の 3 回目の投与後に高ビリルビン血症（グレード 3）を発現した。その他の関連する病歴は、糖尿病及びアルコール乱用であった。スクリーニング時にグレード 2 の ALP 増加、グレード 3 の GGT 増加及び 2 ヲ所の肝転移の標的病変が認められた。高ビリルビン血症のため治験薬の投与が中止された。治験担当医師は、高ビリルビン血症は治験薬と関連ありと判断した。プレドニゾン 50 mg 1 日 2 回経口投与による治療が行われたが、本事象の転帰は不明であった。7 週目の腫瘍縮小効果は安定であったが、試験参加前から存在していた 2 ヲ所の肝転移病変はいずれもサイズが増加し、本事象の他の原因と考えられた。
- 被験者 100070-001-501-0001：被験者は 5■歳の女性の肝及び骨転移を伴う転移性乳癌患者であり、治験薬の 4 回目の投与後に胆汁うっ滞を示唆する検査値の増加及び疾患進行による全身状態の悪化を発現した。その他の関連する病歴は、20■年から持続する胆石症であった。ベースライン時に GGT 増加（グレード 3）、ALT 増加（グレード 1）、AST 増加（グレード 1）及び ALP 増加（グレード 2）が認められた。腹部超音波検査の結果、肝右葉の肝内胆汁うっ滞が認められ、中央に位置する転移病変による胆管圧迫が疑われた。胆汁うっ滞を示唆する検査値の増加及び及び顕著な肝転移のため治験薬の投与が中止された。内視鏡的乳頭切開術及び内視鏡的バルーン拡張術を伴う内視鏡的逆行性胆道膵管造影の結果、肝転移を伴う進行性肝不全及び肝内胆汁うっ滞が認められた。治験担当医師は、これらの事象は治験薬と関連なしと判断した。
- 被験者 100070-001-103-0014：被験者は 4■歳の女性の卵巣癌患者であり、治験薬の 4 回目の投与後にビリルビン増加（グレード 3）を発現した。腹部 CT の結果、肝病変の増加、腹膜の転移性疾患による外部からの門脈の圧迫、膵頭部の大きな軟部組織腫瘍による外部からの圧迫による総胆管の閉塞を伴う肝内及び肝外の胆管拡張が認められた。内視鏡的逆行性胆道膵管造影では胆管狭窄が認められ、十二指腸狭窄のため金属ステントが留置された。新たな多数の肝転移を伴う疾患進行のため治験薬の投与が中止された。治験担当医師は、ビリルビン増加は治験薬と関連なしと判断した。
- 被験者 100070-001-198-0006：被験者は 6■歳の女性の卵巣癌患者であり、治験薬投与中に腹痛（グレード 3）及び原疾患の転移性卵巣癌の進行を発現した。腹痛による入院中、多数の転倒、全身脱力、嗜眠及び食欲減退が発現した。ALT は 76 IU/L（基準値：0～32 IU/L）、AST は 164 IU/L（基準値：0～40 IU/L）、ALP は 671 IU/L（基準値：25～150 IU/L）、ビリルビンは 78.65 μ mol/L（基準値：0～20.5 μ mol/L）であり、臨床状態の評価により試験参加前から存在する肝転移の顕著な増加を含む疾患進行が認められた。治験担当医師は、腹痛及び疾患進行（卵巣癌）は治験薬と関連なしと判断した。
- 被験者 100070-002-009-0004：被験者は 7■歳の女性の胃癌患者であり、65 日目に重篤な有害事象（入院期間の延長が必要となるもの）としてグレード 3 の胆道感染を発現した。65 日目の腹部超音波検査の結果、胆管結石及び胆管拡張が認められた。同日の総ビリルビンは 7.1 mg/dL（基準値：0.4～1.5 mg/dL）、C-反応性蛋白は 12.62 mg/dL（基準値：0～0.14 mg/dL）、AST は 121 U/L（基準値：13～30 U/L）、ALT は 120 U/L（基準値：4～43 U/L）、ALP は 1433 U/L（基準値：106～322 U/L）であった。本事象のため治験薬の投与が中断された。66 日目の総ビリルビンは 2.6 mg/dL、C-反応性蛋白は 16.46 mg/dL、AST は 67 U/L、ALT は 81 U/L、ALP は 1037 U/L であった。69 日目に本事象は回復し、総ビリルビンは 1.6 mg/dL、C-反応性蛋白は 4.09 mg/dL、

AST は 98 U/L、ALT は 74 U/L、ALP は 899 U/L であった。同日、被験者は退院した。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連なしと判断した。

3.2.2 腎機能検査

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験のクレアチニン異常の投与期間中の最大 NCI-CTCAE グレードを表 2.7.4- 78 に示す。

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験では、安全性評価に含まれたクレアチニンのベースラインからの変化量（又は変化率）の中央値又は平均値は小さく、臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

EMR100070-003 試験では、グレード 3 以上の投与期間中のクレアチニン増加は認められなかった。EMR100070-001 試験では、グレード 3 以上の投与期間中のクレアチニン増加は 6 名（0.4%）に認められた。EMR100070-002 試験では、グレード 3 以上の投与期間中のクレアチニン増加は 1 名（2.5%）に認められた。

表 2.7.4- 78 クレアチニン異常の投与期間中の最大 NCI-CTCAE グレード

Parameter	Worst On-Treatment Grade	003 (N=88) n (%)	001 (N=1452) n (%)	002 (N=40) n (%)
Creatinine (μmol/L) High	Any Grade ≥1	35 (39.8)	349 (24.0)	11 (27.5)
	Any Grade ≥3	0 (0.0)	6 (0.4)	1 (2.5)

Source: Integrated Summary of Safety Table 12.8.2.24.1

N/n=number of subjects and NCI-CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の統合データのクレアチニン異常のベースラインから投与期間中の最大 NCI-CTCAE グレードへのシフトテーブルを表 2.7.4- 79 に示す。

EMR100070-003 試験では、投与期間中にグレード 3 以上のクレアチニン増加は認められなかった。EMR100070-001 試験では、投与期間中にグレード 3 以上のクレアチニン増加を発現した 6 名（0.4%）のうち、2 グレードの悪化は 1 名（0.1%）、3 グレードの悪化は 3 名（0.2%）、4 グレードの悪化は 1 名（0.1%）に認められ、1 名（0.1%）ではベースライン時のグレードが欠測であった。EMR100070-002 試験では、投与期間中にグレード 3 以上のクレアチニン増加は 1 名（2.5%）に認められ、2 グレードの悪化であった。

表 2.7.4- 79 クレアチニン異常のベースラインから投与期間中の最大 NCI-CTCAE グレードへのシフトテーブル

		Worst NCI-CTCAE Grade at Treatment						
Study	NCI-CTCAE Grade at Baseline	Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)
Creatinine increased								
003 N=88	Grade 0	49 (55.7)	20 (22.7)	3 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.4)	75 (85.2)
	Grade 1	1 (1.1)	7 (8.0)	3 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (12.5)
	Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)
	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	50 (56.8)	27 (30.7)	8 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.4)	88 (100.0)
001 N=1452	Grade 0	1004 (69.1)	178 (12.3)	15 (1.0)	3 (0.2)	1 (0.1)	55 (3.8)	1256 (86.5)
	Grade 1	13 (0.9)	107 (7.4)	24 (1.7)	1 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.3)	150 (10.3)
	Grade 2	0 (0.0)	1 (0.1)	17 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	19 (1.3)
	Missing	4 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	11 (0.8)	17 (1.2)
	Total	1021 (70.3)	287 (19.8)	56 (3.9)	4 (0.3)	2 (0.1)	72 (5.0)	1442 (99.3)
002 N=40	Grade 0	29 (72.5)	6 (15.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	35 (87.5)
	Grade 1	0 (0.0)	3 (7.5)	1 (2.5)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (12.5)
	Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	29 (72.5)	9 (22.5)	1 (2.5)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	40 (100.0)

Source: Integrated Summary of Safety Table 12.8.2.25.1

Note: No Grade 3 or 4 events were reported at baseline.

N/n=number of subjects and NCI-CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

3.2.3 アミラーゼ及びリパーゼ

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験のアミラーゼ及びリパーゼ異常の投与期間中の最大 NCI-CTCAE グレードを表 2.7.4- 80 に示す。

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験では、アミラーゼ及びリパーゼのベースラインからの変化量（又は変化率）の中央値又は平均値は小さく、臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

EMR100070-003 試験では、グレード 3 以上の投与期間中のアミラーゼ増加は 1 名（1.1%）、リパーゼ増加は 4 名（4.5%）に認められた。グレード 4 のリパーゼ増加は 1 名（1.1%）に認められたが、グレード 4 のアミラーゼ増加は認められなかった。

EMR100070-001 試験では、グレード 3 以上の投与期間中のアミラーゼ増加は 19 名 [1.3%、グレード 4 は 6 名（0.4%）]、リパーゼ増加は 58 名 [4.0%、グレード 4 は 13 名（0.9%）] に認められた。

EMR100070-002 試験では、グレード3以上の投与期間中のアミラーゼ増加は4名（10.0%）、リパーゼ増加は7名（17.5%）に認められた。グレード4のリパーゼ増加は3名（7.5%）に認められたが、グレード4のアミラーゼ増加は認められなかった。

表 2.7.4- 80 アミラーゼ及びリパーゼ異常の投与期間中の最大 NCI-CTCAE グレード

Parameter	Worst On-Treatment Grade	003 (N=88) n (%)	001 (N=1452) n (%)	002 (N=40) n (%)
Amylase (IU/L) High	Any Grade $\geq$ 1	6 (6.8)	158 (10.9)	12 (30.0)
	Any Grade $\geq$ 3	1 (1.1)	19 (1.3)	4 (10.0)
Triacylglycerol Lipase (IU/L) High	Any Grade $\geq$ 1	15 (17.0)	204 (14.0)	17 (42.5)
	Any Grade $\geq$ 3	4 (4.5)	58 (4.0)	7 (17.5)

Source: Integrated Summary of Safety Table 12.8.2.24.1

N/n=number of subjects and NCI-CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の統合データのアミラーゼ及びリパーゼ異常のベースラインから投与期間中の最大 NCI-CTCAE グレードへのシフトテーブルを表 2.7.4- 81 に示す。

EMR100070-003 試験では、投与期間中にグレード3以上のアミラーゼ増加は1名（1.1%）に認められ、3グレードの悪化であった。EMR100070-001 試験では、投与期間中にグレード3以上のアミラーゼ増加を発現した19名（1.3%）のうち、2グレードの悪化は4名（0.3%）、3グレードの悪化は6名（0.4%）、4グレードの悪化は3名（0.2%）に認められた。EMR100070-002 試験では、投与期間中にグレード3以上のアミラーゼ増加を発現した4名（10.0%）のうち、2グレードの悪化は1名（2.5%）、3グレードの悪化は2名（5.0%）に認められた。

EMR100070-003 試験では、投与期間中にグレード3以上のリパーゼ増加を発現した4名（4.5%）のうち、3グレードの悪化は1名（1.1%）、4グレードの悪化は1名（1.1%）に認められた。EMR100070-001 試験では、投与期間中にグレード3以上のリパーゼ増加を発現した58名（4.0%）のうち、2グレードの悪化は7名（0.5%）、3グレードの悪化は23名（1.6%）、4グレードの悪化は6名（0.4%）に認められた。EMR100070-002 試験では、投与期間中にグレード3以上のリパーゼ増加を発現した7名（17.5%）のうち、2グレードの悪化は1名（2.5%）、3グレードの悪化は3名（7.5%）、4グレードの悪化は2名（5.0%）に認められた。

ほとんどのアミラーゼ増加及びリパーゼ増加は症状を伴っておらず、免疫関連の膵炎は認められなかった（2.1.8.1 項）。

表 2.7.4- 81 アミラーゼ及びリパーゼ異常のベースラインから投与期間中の最大 NCI-CTCAE グレードへのシフトテーブル

Study	NCI-CTCAE Grade at Baseline	Worst NCI-CTCAE Grade at Treatment						Total n (%)
		Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	

Worst NCI-CTCAE Grade at Treatment								
Study	NCI-CTCAE Grade at Baseline	Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	Total n (%)
Serum amylase increased								
003 N=88	Grade 0	73 (83.0)	4 (4.5)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	5 (5.7)	83 (94.3)
	Grade 1	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Missing	3 (3.4)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.5)
	Total	77 (87.5)	5 (5.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	5 (5.7)	88 (100.0)
001 N=1452	Grade 0	882 (60.7)	74 (5.1)	16 (1.1)	6 (0.4)	3 (0.2)	259 (17.8)	1240 (85.4)
	Grade 1	23 (1.6)	27 (1.9)	8 (0.6)	4 (0.3)	0 (0.0)	6 (0.4)	68 (4.7)
	Grade 2	1 (0.1)	4 (0.3)	5 (0.3)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	12 (0.8)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	4 (0.3)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)
	Missing	72 (5.0)	4 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	7 (0.5)	84 (5.8)
	Total	978 (67.4)	109 (7.5)	30 (2.1)	13 (0.9)	6 (0.4)	274 (18.9)	1410 (97.1)
002 N=40	Grade 0	28 (70.0)	6 (15.0)	0 (0.0)	2 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	36 (90.0)
	Grade 1	0 (0.0)	2 (5.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.5)
	Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	28 (70.0)	8 (20.0)	0 (0.0)	4 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	40 (100.0)
Lipase increased								
003 N=88	Grade 0	60 (68.2)	2 (2.3)	4 (4.5)	1 (1.1)	1 (1.1)	3 (3.4)	71 (80.7)
	Grade 1	4 (4.5)	2 (2.3)	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (9.1)
	Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)
	Grade 3	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)	4 (4.5)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Missing	4 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.5)
	Total	69 (78.4)	4 (4.5)	7 (8.0)	3 (3.4)	1 (1.1)	4 (4.5)	88 (100.0)
001 N=1452	Grade 0	815 (56.1)	69 (4.8)	25 (1.7)	21 (1.4)	6 (0.4)	243 (16.7)	1179 (81.2)
	Grade 1	23 (1.6)	18 (1.2)	8 (0.6)	6 (0.4)	2 (0.1)	13 (0.9)	70 (4.8)
	Grade 2	9 (0.6)	5 (0.3)	4 (0.3)	7 (0.5)	1 (0.1)	1 (0.1)	27 (1.9)
	Grade 3	5 (0.3)	2 (0.1)	4 (0.3)	10 (0.7)	3 (0.2)	3 (0.2)	27 (1.9)

Study	NCI-CTCAE Grade at Baseline	Worst NCI-CTCAE Grade at Treatment						Total n (%)
		Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)	
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Missing	70 (4.8)	6 (0.4)	5 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	21 (1.4)	104 (7.2)
	Total	922 (63.5)	100 (6.9)	46 (3.2)	45 (3.1)	13 (0.9)	281 (19.4)	1407 (96.9)
002 N=40	Grade 0	23 (57.5)	5 (12.5)	2 (5.0)	3 (7.5)	2 (5.0)	0 (0.0)	35 (87.5)
	Grade 1	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.5)
	Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (2.5)
	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	23 (57.5)	5 (12.5)	5 (12.5)	4 (10.0)	3 (7.5)	0 (0.0)	40 (100.0)

Source: Integrated Summary of Safety Table 12.8.2.25.1

N/n=number of subjects and NCI-CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

3.2.4 その他の生化学検査値

EMR100070-003 試験のグレード 3 以上の投与期間中の生化学検査値異常を表 2.7.4- 82 に示す。

表 2.7.4- 82 グレード 3 以上の投与期間中の生化学検査値異常（EMR100070-003 試験、安全性解析対象集団）

Parameter NCI-CTCAE Grade ^a	N=88 n (%)
Hypoalbuminemia	
Grade ≥3	2 (2.3)
Grade ≥4	0
Missing	3 (3.4)
Alkaline phosphatase increased	
Grade ≥3	1 (1.1)
Grade ≥4	0
Missing	3 (3.4)
Creatine phosphokinase increased	
Grade ≥3	1 (1.1)
Grade ≥4	0
Missing	9 (10.2)
Gamma-glutamyltransferase increased	
Grade ≥3	6 (6.8)

Parameter NCI-CTCAE Grade ^a	N=88 n (%)
Grade ≥ 4	0
Missing	3 (3.4)
Hyperglycemia	
Grade ≥ 3	7 (8.0)
Grade ≥ 4	0
Missing	4 (4.5)
Hypoglycemia	
Grade ≥ 3	1 (1.1)
Grade ≥ 4	0
Missing	4 (4.5)

Source: Refer to Study EMR100070-003 Clinical Study Report Table 46

^a Toxicity was graded according to NCI-CTCAE v4.03 and reported for the worst toxicity recorded. A subject may have more than one event within grade.

N/n=number of subjects and NCI-CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

EMR100070-001 試験の拡大パートでは、ほとんどの投与期間中の生化学検査値異常はグレード1又は2であった（EMR100070-001 試験 CSR 表 66 参照）。発現率が5%以上のグレード3以上の投与期間中の生化学検査値異常を以下に示す：

- GGT 増加：グレード3が97名（6.8%）、グレード4が30名（2.1%）
- 高血糖：グレード3が72名（5.0%）、グレード4が4名（0.3%）
- 低ナトリウム血症：グレード3が132名（9.2%）、グレード4が8名（0.6%）

EMR100070-002 試験の拡大パートでは、ほとんどの投与期間中の生化学検査値異常はグレード1又は2であった（EMR100070-002 試験 CSR 参照）。発現率が5%以上のグレード3以上の投与期間中の生化学検査値異常を以下に示す：

- 低アルブミン血症：グレード3が4名（11.8%）
- 慢性腎臓病：グレード3が2名（5.9%）
- 低ナトリウム血症：グレード3が3名（8.8%）
- GGT 増加：グレード3が2名（5.9%）

3.2.5 甲状腺ホルモン

EMR100070-003 試験では、FT4 及び TSH の推移を記述統計量により評価した。アベルマブ投与中の FT4 の平均値の推移は基準値内であり、臨床的に意味のある傾向は認められなかった。TSH で

は、13 週目に平均値の増加が認められたが、これは 1 名の外れ値によるものと考えられた。25 週目及び投与終了時の平均値は基準値内であった。

EMR100070-001 試験 (EMR100070-001 試験 CSR 表 15.3.5.14V、表 15.3.5.14W、表 15.3.5.15V、表 15.3.5.15W 参照) では、ベースライン及び投与期間中に 1 回以上評価を受けた被験者で、以下のような FT4 及び TSH のベースラインからの変化が認められた：

FT4 (pmol/L)：

- ・ ベースライン値が基準値内で、投与期間中に基準値未満の値が認められた被験者は 741 名中 61 名 (8.2%)、ベースライン値が基準値を超えており、投与期間中に基準値未満の値が認められた被験者は 8 名 (1.1%) であった。
- ・ ベースライン値が基準値内で、投与期間中に基準値を超える値が認められた被験者は 741 名中 71 名 (9.6%)、ベースライン値が基準値未満であり、投与期間中に基準値を超える値が認められた被験者は 5 名 (0.7%) であった。

TSH (mU/L)：

- ・ ベースライン値が基準値内で、投与期間中に基準値未満の値が認められた被験者は 756 名中 62 名 (8.2%)、ベースライン値が基準値を超えており、投与期間中に基準値未満の値が認められた被験者は 13 名 (1.7%) であった。
- ・ ベースライン値が基準値内で、投与期間中に基準値を超える値が認められた被験者は 756 名中 131 名 (17.3%)、ベースライン値が基準値未満であり、投与期間中に基準値を超える値が認められた被験者は 10 名 (1.3%) であった。

EMR100070-002 試験 (EMR100070-002 試験 CSR 表 15.3.5.14V、表 15.3.5.14W、表 15.3.5.15V、表 15.3.5.15W 参照) では、ベースライン及び投与期間中に 1 回以上評価を受けた被験者で、以下のような FT4 及び TSH のベースラインからの変化が認められた：

FT4 (pmol/L)：

- ・ ベースライン値が基準値内で、投与期間中に基準値未満の値が認められた被験者は 37 名中 4 名 (10.8%) であった。
- ・ ベースライン値が基準値内で、投与期間中に基準値を超える値が認められた被験者は 37 名中 3 名 (8.1%) であった。

TSH (mU/L)：

- ・ ベースライン値が基準値内で、投与期間中に基準値未満の値が認められた被験者は 37 名中 7 名 (18.9%) であった。

- ベースライン値が基準値内で、投与期間中に基準値を超える値が認められた被験者は 37 名中 7 名 (18.9%) であった。

免疫関連の甲状腺障害（甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症及び甲状腺炎を含む）は [2.1.8.1.3.5](#) 項に記載した。

3.3 免疫原性

3.3.1 アベルマブの抗薬物抗体

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の抗薬物抗体（各試験の CSR では以前はヒト抗ヒト抗体と表記）の結果を [表 2.7.4- 83](#) に示す。発現頻度、期間、発現時期並びに薬物動態、有効性及び安全性（Module 2.7.2.4.1.5 参照）との関係を含む免疫原性の結果は Module 2.7.2.4.1 に記載した。

EMR100070-003 試験では、有効な測定結果を有する 88 名のうち、抗薬物抗体が 1 回以上陽性であった被験者は 3 名 (3.4%) であり、いずれも外国人であった。EMR100070-001 試験では、有効な測定結果を有する 1396 名のうち、抗薬物抗体が 1 回以上陽性であった被験者は 53 名 (3.8%) であった。EMR100070-002 試験では、有効な測定結果を有する 40 名のうち、抗薬物抗体が 1 回以上陽性であった被験者は 2 名 (5.0%) であった。有効な測定結果を有する日本人患者全 43 名のうち、抗薬物抗体が 1 回以上陽性であった被験者は 2 名 (4.7%) であった。中和抗体の評価も計画されているが、バリデーション済みの評価法はまだ確立されていない（Module 2.7.1.1.3.3 参照）。

表 2.7.4- 83 抗薬物抗体の結果

Subjects at Risk	EMR100070-003	EMR100070-001	EMR100070-002
Ever positive n/N0 (%)	3/88 (3.4)	53/1396 (3.8)	2/40 (5.0)
Pre-existing positive n/N1 (%)	0/85	7/1230 (0.6)	0/40
Treatment boosted n/N2 (%)	0/79	0/1142	0/37
Treatment emergent n/N3 (%)	3/82 (3.7)	46/1301 (3.5)	2/37 (5.4)
Transient positive n/N3 (%)	1/82 (1.2)	15/1301 (1.2)	0/37
Persistent positive n/N3 (%)	2/82 (2.4)	31/1301 (2.4)	2/37 (5.4)

Source: Integrated Summary of Safety Table 12.9.2.1.1

N0: Number of subjects with at least one valid result at any time point.

N1: Number of subjects with valid baseline result.

N2: Number of subjects with valid baseline result and at least one valid post-baseline result.

N3: Number of subjects with at least one valid post-baseline result and without positive baseline result.

Treatment emergent: Not positive prior to treatment with avelumab and with at least 1 positive post-baseline result

Transient: If treatment-emergent subjects have a single positive evaluation, or duration between the first and last positive result <16 weeks and the last assessment is not positive.

Persistent: If treatment-emergent subjects have duration between the first and last positive result ≥16 weeks or a positive evaluation at the last assessment.

n=number of subjects

製剤の製造工程別の免疫原性は Module 2.7.1.3 に記載した。

3.3.2 免疫原性と有害事象の関係

有効な測定結果を有する被験者のうち、ベースラインを含むいずれかの時点で抗薬物抗体が陽性であった被験者は、EMR100070-003 試験で 3 名 (3.4%)、EMR100070-001 試験で 53 名 (3.8%)、EMR100070-002 試験で 2 名 (5.0%) であった。

抗薬物抗体が陽性であった被験者が少ないことに注意する必要があるが、TEAE の発現率は、いずれかの時点で抗薬物抗体が陽性であった被験者といずれの時点でも抗薬物抗体が陽性ではなかった被験者と同程度であった。

免疫原性と安全性の関係 (免疫グロブリン E など) を更に評価した結果、抗薬物抗体が陽性の被験者に発現した IRR は 19 名のみ (このうち 3 名は治験薬の投与中止に至った IRR) であったため、免疫原性と安全性の因果関係は示唆されなかった (Module 2.7.2.4.1.5 参照)。

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

4.1 バイタルサイン

アベルマブによるバイタルサイン (体重、BMI、拡張期及び収縮期血圧) に対する影響は認められなかった。

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験 (拡大パートのみ) 及び EMR100070-002 試験の体温、心拍数及び呼吸数の試験別の結果を以下に示す。

EMR100070-003 試験では、アベルマブによる体温、心拍数又は呼吸数に対する影響は認められなかった (EMR100070-003 試験 CSR 表 15.3.6.1、表 15.3.6.3、表 15.3.6.6 及び表 15.3.6.7 参照)。

EMR100070-001 試験 (拡大パート) では、アベルマブによる体温、心拍数又は呼吸数に対する影響は認められなかった。臨床的に意味のある異常として、脈拍数が 120 bpm 以上で、ベースラインからの 20 bpm 以上の上昇が認められた被験者は 87/1374 名 (6.3%)、脈拍数が 50 bpm 以下で、ベースラインからの 20 bpm 以上の低下が認められた被験者は 17/1374 名 (1.2%) であった (EMR100070-001 試験 CSR 表 68 参照)。

EMR100070-002 試験では、アベルマブによる脈拍数、体温又は呼吸数に対する影響は認められなかった (EMR100070-002 試験 CSR 表 15.3.6.1v 及び表 15.3.6.1w 参照)。

4.2 身体的所見

各試験では身体的所見の評価又は記録を定期的に行い (EMR100070-003 試験 CSR 9.5.1 項、EMR100070-001 試験 CSR 9.5.1 項、EMR100070-002 試験 CSR 9.5.1 項参照)、身体的所見の変化は TEAE として報告することとした。

4.3 心電図

心臓障害の発現率は EMR100070-003 試験で 17%、EMR100070-001 試験で 9%、EMR100070-002 試験で 5% であり、最も発現率が高かった心臓障害は頻脈 (EMR100070-003 試験で 3.4%、

EMR100070-001 試験で 2.4%、EMR100070-002 試験で 0%) であった。EMR100070-003 試験で心臓障害の発現率が高かった原因は、対象集団が高齢であり、高血圧の病歴を有する被験者の割合が高かったためと考えられた。

心電図の記述統計量及びアベルマブの曝露量と QTc の関係の統合解析の方法は、心電図の統合解析及び曝露量と QTc の関係の解析 (Module 5.3.5.3 QTc 報告書参照) に記載した。

記述統計量及び曝露量と QTc の関係の解析を含む心電図の解析の結果、アベルマブによる心臓再分極への臨床的に意味のある影響は認められなかった。

4.3.1 データ及び試験の記述

心電図の解析には 3 試験 (EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験、EMR100070-002 試験) のデータを含めた。

これらの試験では、試験中の様々な来院時の投与前及び投与後 2 時間以内に QTc を測定した。アベルマブの血清中濃度は、初回投与後及び 2 週間ごとの来院時の投与前及び投与終了後 2 時間以内に測定した。アベルマブによる IRR を軽減又は予防するため、アベルマブ投与前にジフェンヒドラミンによる前投薬を頻繁に行った (3 試験でアベルマブ 10 mg/kg の投与を受けたすべての被験者のうち、ジフェンヒドラミンの投与を受けた被験者の割合は 66~80%であった)。

4.3.2 心電図の統合解析

心電図の統合解析は、EMR100070-003 試験 (10 mg/kg)、EMR100070-001 試験 (1、3、10 及び 20 mg/kg) 及び EMR100070-002 試験 (3、10 及び 20 mg/kg) でアベルマブを 1 回以上投与され、投与期間中に症例報告書の心電図の項目に基づく心電図の評価を 1 回以上受けたすべての被験者を対象とし、EMR100070-003 試験の 86 名、EMR100070-001 試験の 1474 名及び EMR100070-002 試験の 51 名 (計 1611 名) が含まれた。大部分の被験者 (n=1562) はアベルマブ 10 mg/kg の投与を受けた。EMR100070-001 試験と EMR100070-002 試験の被験者の性別及び年齢は類似していた。これらの 2 試験と比べて、EMR100070-003 試験では高齢 (75 歳以上) の被験者の割合及び男性の割合が高かった。

詳細は Module 5.3.5.3 QTc 報告書に記載した。

4.3.2.1 心電図の記述統計量

QTc の解析では、全 3 試験 (EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験、EMR100070-002 試験) の測定値及びベースラインからの変化量 (Δ QTc) を用量別及び試験別に集計した。

試験集団固有の二次補正係数により心拍数補正した QT 間隔 (QT interval corrected for heart rate by a project specific factor; QTcP) 及び Fridericia 式により心拍数補正した QT 間隔 (QT interval corrected for heart rate by Fridericia formula; QTcF) を算出した。

EMR100070-001 試験でアベルマブ 10 mg/kg の投与を受けた 1436 名では、25 週目までのすべての測定時点で Δ QTcF 及び Δ QTcP の平均値は投与前で 5 msec 未満、投与後 2 時間で 10 msec 未満 (90% CI の上限は 12 msec 未満) であった。

25 週目より後は 10 mg/kg コホートの解析対象は 100 名未満となり、 Δ QTcF の平均値の 90% CI が広がった。解析対象が 100 名未満の測定時点のみで、アベルマブ投与後の Δ QTcF の平均値が 10 msec 超 15 msec 未満となった。

QTc の測定値及び Δ QTc はばらつきが大きかった。10 mg/kg コホートでは、25 週目までの Δ QTcF の標準偏差は 18.2~30.0 msec（主に約 20 msec）であり、被験者数が少ない 33~91 週目では標準偏差は 11.7~32.9 msec であった。 Δ QTcP のばらつきも同様であった。

いずれの用量でも Δ QTcF 及び Δ QTcP の推移に一定の傾向は認められなかった。

EMR100070-001 試験のアベルマブ 10 mg/kg 投与時の QTc の結果は、他の試験及び用量の結果と全体的に類似していた。

4.3.2.2 臨床的に意味のある心電図異常

心拍数、PR 間隔、QRS、QTcF、QTcP、 Δ QTcF 及び Δ QTcP の臨床的に意味のある異常を解析した。

全 3 試験の大規模な統合解析の対象となったアベルマブの投与を受けた被験者のうち、治験実施施設で測定された心電図で投与期間中の QTcF が 500 msec を上回った被験者は 10 mg/kg コホートの 33 名 (2.1%) のみであった。 Δ QTcF が 60 msec を上回った被験者は 10 mg/kg コホートで 59 名 (3.9%)、20 mg/kg コホートで 1 名であった。

QTcP の結果も同様であり、投与期間中の QTcP が 500 msec を上回った被験者は 10 mg/kg コホートの 31 名 (2.0%) のみであった。 Δ QTcP が 60 msec を上回った被験者は 10 mg/kg コホートで 50 名 (3.3%)、20 mg/kg コホートで 2 名であった。

投与期間中の QTcF 又は QTcP が 500 msec を上回った被験者に、ジフェンヒドラミンの前投薬の有無による臨床的に意味のある差は認められなかった。QTcF が 500 msec を上回った被験者は、前投薬ありが 25/1214 名 (2.1%)、前投薬なしが 8/348 名 (2.3%) であり、同程度であった。

治験実施施設で測定された QTc の異常 (投与期間中の QTcF 又は QTcP が 500 msec 以上か、 Δ QTcF 又は Δ QTcP が 60 msec 以上) を詳細に評価するため、心臓専門医による心電図の中央判定を行った。心電図の中央判定ができなかった 47 名 (治験実施施設で測定された紙の心電図の劣化のため) を除き、心電図の中央判定で QTcF が 500 msec を上回った被験者は評価可能な 12 名中 1 名、 Δ QTcF が 60 msec を上回った被験者は評価可能な 20 名中 2 名のみであった。 Δ QTcP の中央判定でも同じ被験者で異常が確認された。この結果は文献の報告と一致し、治験実施施設の測定では QTc の最大値が過大に測定され、異常値の発現率が過大評価されることを示唆している。

QTc の異常が確認された 3 名を更に評価した結果、いずれの被験者も心血管系の病歴を有するか、QTc を延長させることが知られている薬物を併用しており、3 名中 2 名は心臓ペースメーカーを使用していた。3 名のうち QTc の異常によりアベルマブの投与を中断した被験者はいなかった。

- QTcF が 500 msec を上回った (中央判定による投与期間中の QTcF が 513 msec) 被験者 100070-003-404-0001 では、ベースライン時の QTcF は 510 msec であり、抗ヒスタミン薬及びデクスクロルフエニルアミンによる前投薬が行われた。さらに、被験者は重要な病歴として虚血性心筋症、房室ブロック、ペースメーカー挿入及び高血圧を有していた。中央判定が可能であった 7 つの心電図では、いずれも心室ペーシング調律が認められ、QTc 測定の精度に影響していたと考えられた。

- $\Delta QTcF$ が 60 msec を上回った 2 名（中央判定で確認）では、 QTc を延長させることが知られている薬物が併用されていた。1 名（被験者 100070-001-159-0019）ではベースライン時の $QTcF$ が 376 msec、投与期間中の $QTcF$ の最大値が 468 msec であり、2 型糖尿病、高血圧及び徐脈の病歴があり、 QTc を延長させることが知られている薬物であるオンダンセトロン、ロラタジン及びジフェンヒドラミンが併用されていた。別の 1 名（被験者 100070-001-122-0025）ではベースライン時の $QTcF$ が 400 msec、投与期間中の $QTcF$ の最大値が 491 msec であり、冠動脈バイパス、高血圧及びペースメーカー挿入の病歴があり、 QTc を延長させることが知られている薬物であるオキシコドン及びジフェンヒドラミンが併用されていた。

さらに、治験実施施設で $QTcF$ 又は $QTcP$ の異常が測定された 79 名では、投与期間中に QT 延長に起因する可能性のある心臓の有害事象（トルサード ポアント、心室性頻脈、心室細動、心室粗動、心室性不整脈、失神、痙攣発作、突然死）は認められなかった。

治験薬と関連性を否定できない有害事象として、心電図 QT 延長は 7 名に認められた。7 名中 6 名では QTc の異常（投与期間中の $QTcF$ 又は $QTcP$ が 500 msec 以上か、 $\Delta QTcF$ 又は $\Delta QTcP$ が 60 msec を上回った）は認められず、すべての被験者で QTc を延長させることが知られている薬物であるジフェンヒドラミンの前投薬が行われた。7 名のうちこれらの事象によりアベルマブの投与を変更した被験者はいなかった。7 名中 1 名では治験実施施設で QTc の異常が測定されたが、心電図の中央判定は実施できなかった。本被験者（被験者 100070-001-410-0004）はアルコール乱用の病歴があり、投与期間中の $\Delta QTcF$ が 60 msec を上回った（ベースライン時の $QTcF$ が 413 msec、投与期間中の $QTcF$ の最大値が 496 msec）。 QTc の異常によりアベルマブの投与は中断されず、本事象は回復した。被験者は QTc を延長させることが知られている薬物であるロラタジンを併用していた。

4.3.2.3 曝露量－ QTc の結果

曝露量－ QTc 解析は、EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験で投与前及び投与後 2 時間の薬物動態と心電図の同一時点の測定結果をそれぞれ 1 つ以上有するすべての被験者を対象とした。

線形混合効果モデルを用いて、アベルマブの血清中濃度と QTc 及び ΔQTc の評価項目の関係を解析した。

特に、 $QTcF$ 又は $QTcP$ は、ジフェンヒドラミンの有無別のアベルマブの血清中濃度と QTc の関係の多変量回帰分析に用いた。

曝露量－ QTc 解析は、689 名の患者から得たアベルマブ濃度と時間が一致する実施医療機関判読による 1 回測定的心電図 2194 点の実測値を用いて実施した。曝露量－ ΔQTc の関係の解析では、同じ対象集団からベースライン時の測定値のない被験者を除外した 2119 点の心電図を用いた。アベルマブによる IRR を軽減するため、又は予防の目的でアベルマブを投与する前にジフェンヒドラミン前投薬が頻繁に行われていた（ジフェンヒドラミンの投与頻度は、アベルマブ 10 mg/kg で 66～80% の範囲）。

最終のモデルでは、ジフェンヒドラミン（又はジフェンヒドラミン投与と関連する要因）により $\Delta QTcP$ のわずかではあるが有意な延長（3.363 msec）が認められた。ジフェンヒドラミンは IRR の管理又は予防のために試験中に頻繁に使用された併用薬の 1 つである。この結果はジフェンヒドラ

ミンと QTc 延長の相関を示す文献と一致している (Husain 2010、Zareba 1997)。Zareba の文献では、ジフェンヒドラミン 500 mg を投与された被験者の QTc (453 ± 43 msec) は、健康被験者 (416 ± 35 msec) と比べて有意に延長した ($P < 0.001$)。

母集団薬物動態解析の結果、ジフェンヒドラミンはアベルマブの濃度を上昇させないと考えられることは重要である (Module 5.3.5.3 ms-emr100070-001-002-003 母集団薬物動態報告書参照)。ジフェンヒドラミンによる QTc の延長は、ジフェンヒドラミンによるアベルマブの濃度の変化によるものではないと考えられる。

ジフェンヒドラミンを使用した被験者では、アベルマブ 10 及び 20 mg/kg 投与後の最高血漿中濃度 (maximum plasma concentration; $C_{\max}$) 測定時点のモデルで推定した Δ QTc の 90% CI の上限は、いずれも 7 msec 未満であった。ジフェンヒドラミンを使用しなかった被験者では、 $C_{\max}$ 測定時点の Δ QTc はより小さくなると考えられた。

4.3.3 心電図の概要

心電図の統合解析では、約 1600 名の実施医療機関判読による 1 回測定の 16000 件を超える心電図を用いた。その結果を以下に示す：

- 大部分の測定時点で Δ QTcF 及び Δ QTcP の平均値は投与前で 5 msec 未満、投与後 2 時間で 10 msec 未満 (90% CI の上限は 12 msec 未満) であった。QTcF、QTcP、 Δ QTcF 及び Δ QTcP はばらつきが大きく、EMR100070-001 試験の 10 mg/kg コホートでは Δ QTcF の標準偏差は大部分の測定時点で約 20 msec (範囲：11.7～32.9 msec) であった。
- 治験実施施設の測定による臨床的に意味のある心電図異常の解析では、投与期間中の QTcF が 500 msec を上回った被験者は 10 mg/kg コホートの 33 名 (2.1%) のみであった。 Δ QTcF が 60 msec を上回った被験者は 10 mg/kg コホートで 59 名 (3.9%)、20 mg/kg コホートで 1 名であった。QTcP の結果も同様であった。
- 心電図の中央判定で QTcF が 500 msec を上回った被験者は評価可能な 12 名中 1 名、 Δ QTcF が 60 msec を上回った被験者は評価可能な 20 名中 2 名のみであった。これらの 3 名はいずれも QTc 延長と関連する心臓の病歴を有するか、QTc を延長させることが知られている薬物を併用していた。
- 治験実施施設の測定では QTc の最大値が過大に測定され、異常値の発現率が過大評価されたと考えられた。
- 最終モデルによる曝露量と Δ QTcP の関係の解析結果を以下に示す：
 - ジフェンヒドラミンにより Δ QTcP のわずかではあるが有意な延長 [3.363 msec (90% CI: $1.851 \sim 4.874$)、 $P < 0.001$] が認められた。
 - アベルマブの濃度による Δ QTcP に対する影響は小さく、ジフェンヒドラミンの影響の補正後の傾きは 0.003 msec/(μ g/mL) (90% CI : $-0.002 \sim 0.009$) であり、0 との有意差は認められなかった ($P = 0.266$)。

- ジフェンヒドラミンを使用した被験者では、アベルマブ 10 及び 20 mg/kg 投与後の $C_{\max}$ 測定時点のモデルで推定した $\Delta QTcP$ は小さく（それぞれ 3.492 及び 4.172 msec）、90% CI の上限はいずれも 7 msec 未満であり、20 msec を大きく下回った。
- 同様に、最終モデルによる曝露量と $\Delta QTcF$ の関係の解析では、アベルマブの濃度による $\Delta QTcF$ に対する影響は小さく、ジフェンヒドラミンの影響の補正後の傾きは 0.005 msec/($\mu\text{g/mL}$)（90% CI : 0.000~0.010）であり、有意ではなかった（ $P=0.123$ ）。
- ジフェンヒドラミンを使用した被験者では、アベルマブ 10 及び 20 mg/kg 投与後の $C_{\max}$ 測定時点のモデルで推定した $\Delta QTcF$ は小さく（それぞれ 3.650 及び 4.650 msec）、90% CI の上限はいずれも 7 msec 未満であり、20 msec を大きく下回った。

以上より、非臨床安全性データ及びアベルマブがモノクローナル抗体であることと一致して、記述統計量及び曝露量と QTc の関係の解析を含む心電図の解析の結果、アベルマブによる心臓再分極への臨床的に意味のある影響は認められなかった。

5 特別な患者集団及び状況下の安全性

5.1 内因性要因

5.1.1 年齢

ベースライン時の年齢は、65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上 85 歳未満及び 85 歳以上の分類で集計したが、85 歳以上の被験者は少なかったため、75 歳以上 85 歳未満の被験者と統合した。

概要

EMR100070-003 試験では、EMR100070-001 試験よりも後に被験者の登録を開始した。85 歳未満の被験者の 100 人年あたりの曝露期間は、EMR100070-003 試験で 0.10~0.14、EMR100070-001 試験で 0.54~2.22 であった（ISS 表 12.5.3.2.1 参照）。

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の年齢別の TEAE の概要を表 2.7.4- 84 に示す。

TEAE の発現率は年齢のサブグループ間で全体的に同程度であり、年齢による明らかな差は認められなかった。年齢の上昇とともに忍容性が低下する傾向は認められなかった。

表 2.7.4- 84 年齢別の TEAE の概要（安全性解析対象集団）

Event	003 (N=88) n (%)	001 (N=1452) n (%)	002 (N=40) n (%)
Number of Subjects by Sub-Groups			
<65	22 (25.0)	808 (55.6)	25 (62.5)
≥65 - <75	35 (39.8)	435 (30.0)	13 (32.5)

Event	003 (N=88) n (%)	001 (N=1452) n (%)	002 (N=40) n (%)
≥75 - <85	28 (31.8)	185 (12.7)	2 (5.0)
≥85	3 (3.4)	24 (1.7)	0 (0.0)
Subjects With At Least One Any Treatment Emergent Adverse Events			
<65	22 (100.0)	751 (92.9)	23 (92.0)
≥65 - <75	35 (100.0)	410 (94.3)	13 (100.0)
≥75	29 (93.5)	198 (94.7)	2 (100.0)
Treatment Emergent Adverse Events Grade ≥3			
<65	14 (63.6)	427 (52.8)	10 (40.0)
≥65 - <75	24 (68.6)	204 (46.9)	6 (46.2)
≥75	16 (51.6)	92 (44.0)	2 (100.0)
Related Treatment Emergent Adverse Events			
<65	18 (81.8)	528 (65.3)	17 (68.0)
≥65 - <75	26 (74.3)	271 (62.3)	13 (100.0)
≥75	18 (58.1)	143 (68.4)	2 (100.0)
Related Treatment Emergent Adverse Events Grade ≥3			
<65	2 (9.1)	91 (11.3)	1 (4.0)
≥65 - <75	2 (5.7)	37 (8.5)	1 (7.7)
≥75	0 (0.0)	18 (8.6)	1 (50.0)
Treatment Emergent Adverse Events Leading to Permanent Treatment Discontinuation			
<65	0 (0.0)	97 (12.0)	3 (12.0)
≥65 - <75	1 (2.9)	66 (15.2)	2 (15.4)
≥75	1 (3.2)	30 (14.4)	1 (50.0)
Related Treatment Emergent Adverse Events Leading to Permanent Treatment Discontinuation			
<65	0 (0.0)	45 (5.6)	1 (4.0)
≥65 - <75	1 (2.9)	32 (7.4)	1 (7.7)
≥75	0 (0.0)	13 (6.2)	1 (50.0)
Serious Treatment Emergent Adverse Events			
<65	8 (36.4)	345 (42.7)	2 (8.0)
≥65 - <75	18 (51.4)	165 (37.9)	5 (38.5)
≥75	10 (32.3)	68 (32.5)	1 (50.0)
Related Serious Treatment Emergent Adverse Events			
<65	1 (4.5)	45 (5.6)	0 (0.0)
≥65 - <75	4 (11.4)	27 (6.2)	1 (7.7)
≥75	0 (0.0)	13 (6.2)	0 (0.0)
Treatment Emergent Adverse Events Leading to Death			

Event	003 (N=88) n (%)	001 (N=1452) n (%)	002 (N=40) n (%)
<65	1 (4.5)	99 (12.3)	1 (4.0)
≥65 - <75	5 (14.3)	46 (10.6)	1 (7.7)
≥75	2 (6.5)	18 (8.6)	0 (0.0)
Related Treatment Emergent Adverse Events Leading to Death			
<65	0 (0.0)	4 (0.5)	0 (0.0)
≥65 - <75	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (7.7)
≥75	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Immune-related Adverse Events			
<65	5 (22.7)	90 (11.1)	2 (8.0)
≥65 - <75	8 (22.9)	52 (12.0)	2 (15.4)
≥75	1 (3.2)	23 (11.0)	0 (0.0)
Treatment Related Immune-related Adverse Events			
<65	3 (13.6)	77 (9.5)	2 (8.0)
≥65 - <75	8 (22.9)	41 (9.4)	2 (15.4)
≥75	0 (0.0)	22 (10.5)	0 (0.0)
Infusion-related Reactions			
<65	8 (36.4)	180 (22.3)	7 (28.0)
≥65 - <75	7 (20.0)	110 (25.3)	4 (30.8)
≥75	4 (12.9)	62 (29.7)	1 (50.0)
Treatment Related Infusion-related Reactions			
<65	8 (36.4)	175 (21.7)	7 (28.0)
≥65 - <75	7 (20.0)	101 (23.2)	3 (23.1)
≥75	4 (12.9)	60 (28.7)	1 (50.0)

Source: Integrated Summary of Safety Table 12.6.1.2.2

Note: Immune-related adverse events and infusion-related reactions according to the updated case definitions.

N/n=number of subjects and TEAE=treatment-emergent adverse event

TEAE

年齢のサブグループ間の差は小さく、臨床的に意味のないものであり、ほぼ偶発的なものと考えられた（ISS 表 12.6.2.2.2 参照）。

irAE 及び IRR

irAE は年齢のサブグループ間で類似していた。IRR の発現率は、年齢とともにわずかに上昇する傾向が認められた（表 2.7.4- 84）。

5.1.2 性別

概要

EMR100070-003 試験では、男性の 100 人年あたりの曝露期間は 0.28 であり、女性 (0.11) の倍以上であった (ISS 表 12.5.3.2.2 参照)。EMR100070-001 試験では、100 人年あたりの曝露期間は男性で 2.05、女性で 2.20 であった。EMR100070-002 試験では、100 人年あたりの曝露期間は男性で 0.11、女性で 0.04 であった。

TEAE、グレード 3 以上の TEAE、治験薬と関連性を否定できない TEAE、治験薬と関連性を否定できないグレード 3 以上の TEAE、重篤な TEAE、治験薬と関連性を否定できない重篤な TEAE 及び死亡に至った TEAE の発現率は、男性と女性で全体的に同程度であり、明らかな差は認められなかった (ISS 表 12.6.1.2.1 参照)。

TEAE

男性と女性の差は小さく、臨床的に意味のないものであり、ほぼ偶発的なものと考えられた (ISS 表 12.6.2.2.1 参照)。

irAE 及び IRR

irAE 及び IRR は男性と女性で類似していた (ISS 表 12.6.1.2.1 参照)。

5.1.3 人種

EMR100070-003 試験及び EMR100070-001 試験のベースライン時では、大部分の被験者が白人 (それぞれ 92.0%及び 82.1%) であり、試験間で大きな差は認められなかった。EMR100070-002 試験では、すべての被験者が日本人であった。

日本人の mMCC を含む癌患者のアベルマブの安全性プロファイルは、全体的に外国人と類似しており、日本人に特有の安全性の問題は認められなかった。

EMR100070-003 試験の日本人／外国人の TEAE の概要を表 2.7.4- 85 に示す。

EMR100070-003 試験では、日本人の mMCC 患者 3 名が登録された。重篤な TEAE は日本人で 2/3 名 (66.7%)、外国人で 34/85 名 (40.0%)、グレード 3 以上の TEAE は日本人で 2/3 名 (66.7%)、外国人で 52/85 名 (61.2%)、治験薬の投与中止に至った TEAE は日本人で 0/3 名 (0%)、外国人で 2/85 名 (2.4%) に認められた。

日本人にのみ発現した TEAE (腸炎、歯肉痛、歯周病、腋窩痛、肝機能異常、肺感染、糖尿病及び 1 型糖尿病) が認められたが、これらの事象はいずれも 1 名のみに発現しており、これらの事象と類似する TEAE (胃腸出血、イレウス、歯感染、歯痛、胸部不快感、胸痛、肝不全、肝損傷、肺炎、上気道感染、高血糖及び低血糖) が外国人で認められたことから、これらの事象は日本人に特有の有害事象とは考えられなかった (CTD 5.3.5.3.6 表 1.2 参照)。

表 2.7.4- 85 日本人／外国人の TEAE の概要（EMR100070-003 試験）

Event	Japanese (N=3) n (%)	Non-Japanese (N=85) n (%)
Any TEAE	3 (100.0)	83 (97.6)
TEAE Grade ≥ 3	2 (66.7)	52 (61.2)
Related TEAE	3 (100.0)	59 (69.4)
Related TEAE, Grade ≥ 3	0	4 (4.7)
TEAE Leading to Permanent Treatment Discontinuation	0	2 (2.4)
Related TEAE Leading to Permanent Treatment Discontinuation	0	1 (1.2)
Serious TEAE	2 (66.7)	34 (40.0)
Related Serious TEAE	1 (33.3)	4 (4.7)
TEAE Leading to Death	0	8 (9.4)
Related TEAE Leading to Death	0	0

Source: CTD 5.3.5.3.6 Table 1.1

N/n=number of subjects and TEAE=treatment-emergent adverse event

EMR100070-002 試験では、用量漸増パートに登録された日本人の転移性又は局所進行性固形癌患者 6 名及び拡大パートに登録された日本人の胃癌患者 34 名にアベルマブ 10 mg/kg を投与した際の安全性及び忍容性は全体的に良好であった。日本人にのみ発現した TEAE（苔癬化、腫瘍崩壊症候群、網状赤血球数増加、腫瘍性血栓症、四肢不快感、悪性疾患下の貧血、上部消化管出血、医療機器不具合、穿刺部位疼痛、胆道感染、足部白癬、尿路結石、前立腺閉塞及び脂漏）が認められたが、これらの事象はいずれも 1 名のみに発現していることから、日本人に特有の有害事象とは考えられなかった（ISS 表 12.6.2.1 参照）。

EMR100070-002 試験の TEAE の結果の詳細は 2 項に記載した。

癌腫別の TEAE を評価した結果（表 2.7.4- 88）、癌腫別の TEAE に特定の傾向は認められなかったことから、日本人と外国人の固形癌患者の結果を比較することは適切と考えられた。

5.1.4 BMI

概要

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の BMI 別の TEAE の概要を表 2.7.4- 86 に示す。

TEAE、グレード 3 以上の TEAE、重篤な TEAE、治験薬と関連性を否定できない重篤な TEAE 及び治験薬と関連性を否定できない死亡に至った TEAE の発現率は、BMI の 4 つのサブグループ間で全体的に同程度であった。治験薬と関連性を否定できない TEAE、治験薬と関連性を否定できないグレード 3 以上の TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE 及び治験薬と関連性を否定できない治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は、BMI が 25 kg/m² 以上 30 kg/m² 未満及び 30 kg/m² 以上のサブグループで、他のサブグループよりも高かった。

表 2.7.4- 86 BMI 別の TEAE の概要（安全性解析対象集団）

Event	003 (N=88) n (%)	001 (N=1452) n (%)	002 (N=40) n (%)
Number of Subjects by Sub-Groups			
<18.5 kg/m ²	1 (1.1)	93 (6.4)	8 (20.0)
18.5 - <25 kg/m ²	25 (28.4)	620 (42.7)	29 (72.5)
25 - <30 kg/m ²	41 (46.6)	439 (30.2)	2 (5.0)
≥30 kg/m ²	20 (22.7)	272 (18.7)	1 (2.5)
Missing	1 (1.1)	28 (1.9)	0 (0.0)
Subjects With At Least One Any Treatment Emergent Adverse Events			
<18.5 kg/m ²	1 (100.0)	81 (87.1)	7 (87.5)
18.5 - <25 kg/m ²	24 (96.0)	577 (93.1)	28 (96.6)
25 - <30 kg/m ²	40 (97.6)	423 (96.4)	2 (100.0)
≥30 kg/m ²	20 (100.0)	254 (93.4)	1 (100.0)
Missing	1 (100.0)	24 (85.7)	0 (0.0)
Treatment Emergent Adverse Events Grade ≥3			
<18.5 kg/m ²	1 (100.0)	44 (47.3)	3 (37.5)
18.5 - <25 kg/m ²	17 (68.0)	310 (50.0)	13 (44.8)
25 - <30 kg/m ²	24 (58.5)	223 (50.8)	1 (50.0)
≥30 kg/m ²	11 (55.0)	134 (49.3)	1 (100.0)
Missing	1 (100.0)	12 (42.9)	0 (0.0)
Related Treatment Emergent Adverse Events			
<18.5 kg/m ²	0 (0.0)	53 (57.0)	7 (87.5)
18.5 - <25 kg/m ²	13 (52.0)	374 (60.3)	23 (79.3)
25 - <30 kg/m ²	34 (82.9)	312 (71.1)	2 (100.0)
≥30 kg/m ²	14 (70.0)	185 (68.0)	0 (0.0)
Missing	1 (100.0)	18 (64.3)	0 (0.0)
Related Treatment Emergent Adverse Events Grade ≥3			
<18.5 kg/m ²	0 (0.0)	3 (3.2)	0 (0.0)
18.5 - <25 kg/m ²	1 (4.0)	48 (7.7)	2 (6.9)
25 - <30 kg/m ²	3 (7.3)	62 (14.1)	1 (50.0)
≥30 kg/m ²	0 (0.0)	29 (10.7)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	4 (14.3)	0 (0.0)
Treatment Emergent Adverse Events Leading to Permanent Treatment Discontinuation			
<18.5 kg/m ²	0 (0.0)	7 (7.5)	0 (0.0)
18.5 - <25 kg/m ²	0 (0.0)	68 (11.0)	4 (13.8)

Event	003 (N=88) n (%)	001 (N=1452) n (%)	002 (N=40) n (%)
25 - <30 kg/m ²	2 (4.9)	74 (16.9)	1 (50.0)
≥30 kg/m ²	0 (0.0)	39 (14.3)	1 (100.0)
Missing	0 (0.0)	5 (17.9)	0 (0.0)
Treatment Emergent Adverse Events Excluding Infusion-related Reactions Leading to Drug Interruption			
<18.5 kg/m ²	0 (0.0)	11 (11.8)	3 (37.5)
18.5 - <25 kg/m ²	7 (28.0)	96 (15.5)	3 (10.3)
25 - <30 kg/m ²	10 (24.4)	57 (13.0)	2 (100.0)
≥30 kg/m ²	4 (20.0)	44 (16.2)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	3 (10.7)	0 (0.0)
Related Treatment Emergent Adverse Events Leading to Permanent Treatment Discontinuation			
<18.5 kg/m ²	0 (0.0)	2 (2.2)	0 (0.0)
18.5 - <25 kg/m ²	0 (0.0)	27 (4.4)	2 (6.9)
25 - <30 kg/m ²	1 (2.4)	37 (8.4)	1 (50.0)
≥30 kg/m ²	0 (0.0)	22 (8.1)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	2 (7.1)	0 (0.0)
Related Treatment Emergent Adverse Events Excluding Infusion-related Reactions Leading to Drug Interruption			
<18.5 kg/m ²	0 (0.0)	5 (5.4)	1 (12.5)
18.5 - <25 kg/m ²	2 (8.0)	36 (5.8)	1 (3.4)
25 - <30 kg/m ²	3 (7.3)	21 (4.8)	2 (100.0)
≥30 kg/m ²	1 (5.0)	19 (7.0)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	3 (10.7)	0 (0.0)
Serious Treatment Emergent Adverse Events			
<18.5 kg/m ²	1 (100.0)	44 (47.3)	1 (12.5)
18.5 - <25 kg/m ²	10 (40.0)	250 (40.3)	6 (20.7)
25 - <30 kg/m ²	14 (34.1)	174 (39.6)	0 (0.0)
≥30 kg/m ²	10 (50.0)	100 (36.8)	1 (100.0)
Missing	1 (100.0)	10 (35.7)	0 (0.0)
Related Serious Treatment Emergent Adverse Events			
<18.5 kg/m ²	0 (0.0)	5 (5.4)	0 (0.0)
18.5 - <25 kg/m ²	2 (8.0)	24 (3.9)	1 (3.4)
25 - <30 kg/m ²	2 (4.9)	36 (8.2)	0 (0.0)
≥30 kg/m ²	1 (5.0)	18 (6.6)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	2 (7.1)	0 (0.0)
Treatment Emergent Adverse Events Leading to Death			
<18.5 kg/m ²	0 (0.0)	21 (22.6)	0 (0.0)

Event	003 (N=88) n (%)	001 (N=1452) n (%)	002 (N=40) n (%)
18.5 - <25 kg/m ²	2 (8.0)	64 (10.3)	2 (6.9)
25 - <30 kg/m ²	4 (9.8)	50 (11.4)	0 (0.0)
≥30 kg/m ²	2 (10.0)	24 (8.8)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	4 (14.3)	0 (0.0)
Related Treatment Emergent Adverse Events Leading to Death			
<18.5 kg/m ²	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
18.5 - <25 kg/m ²	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (3.4)
25 - <30 kg/m ²	0 (0.0)	3 (0.7)	0 (0.0)
≥30 kg/m ²	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Immune-related Adverse Events			
<18.5 kg/m ²	0 (0.0)	5 (5.4)	1 (12.5)
18.5 - <25 kg/m ²	3 (12.0)	67 (10.8)	3 (10.3)
25 - <30 kg/m ²	10 (24.4)	58 (13.2)	0 (0.0)
≥30 kg/m ²	1 (5.0)	34 (12.5)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
Treatment Related Immune-related Adverse Events			
<18.5 kg/m ²	0 (0.0)	4 (4.3)	1 (12.5)
18.5 - <25 kg/m ²	2 (8.0)	58 (9.4)	3 (10.3)
25 - <30 kg/m ²	8 (19.5)	49 (11.2)	0 (0.0)
≥30 kg/m ²	1 (5.0)	28 (10.3)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)
Infusion-related Reactions			
<18.5 kg/m ²	0 (0.0)	18 (19.4)	1 (12.5)
18.5 - <25 kg/m ²	4 (16.0)	128 (20.6)	10 (34.5)
25 - <30 kg/m ²	9 (22.0)	116 (26.4)	1 (50.0)
≥30 kg/m ²	5 (25.0)	85 (31.3)	0 (0.0)
Missing	1 (100.0)	5 (17.9)	0 (0.0)
Treatment Related Infusion-related Reactions			
<18.5 kg/m ²	0 (0.0)	18 (19.4)	1 (12.5)
18.5 - <25 kg/m ²	4 (16.0)	117 (18.9)	9 (31.0)
25 - <30 kg/m ²	9 (22.0)	114 (26.0)	1 (50.0)
≥30 kg/m ²	5 (25.0)	82 (30.1)	0 (0.0)

Event	003 (N=88) n (%)	001 (N=1452) n (%)	002 (N=40) n (%)
Missing	1 (100.0)	5 (17.9)	0 (0.0)

Source: Integrated Summary of Safety Table 12.6.1.2.4

Note: Immune-related adverse events and infusion-related reactions according to the updated case definitions.

BMI=body mass index, N/n=number of subjects, and TEAE=treatment-emergent adverse event

TEAE

BMI のサブグループ間の差は小さく、体重の減少又は増加によりアベルマブの忍容性が低下する傾向は認められなかった（ISS 表 12.6.2.2.4 参照）。

irAE 及び IRR

irAE は BMI のサブグループ間で類似していた（表 2.7.4-86）。BMI が 25 kg/m² 以上のサブグループでは、IRR 及び治験薬と関連性を否定できない IRR の発現率が 25 kg/m² 未満のサブグループと比べて高かった。

BMI のサブグループ間の差は小さく、体重の減少又は増加によりアベルマブの忍容性が低下する傾向は認められなかった。

5.1.5 癌腫

EMR100070-003 試験では、すべての被験者が MCC 患者であった。EMR100070-001 試験では、NSCLC、卵巣癌、胃癌及び胃食道癌及び転移性乳癌患者の割合が高かった。EMR100070-002 試験では、胃癌及び胃食道癌患者の割合が 85.0%、癌腫が不明の被験者の割合が 15.0%であった。

概要

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の癌腫別の 100 人年あたりの治験薬の投与状況を表 2.7.4-87 に示す。

表 2.7.4- 87 癌腫別の 100 人年あたりの治験薬の投与状況（安全性解析対象集団）

Characteristic	Statistics	003 (N=88)	001 (N=1452)	002 (N=40)
Number of subjects treated, n (%)				
Adrenocortical Carcinoma		0 (0.0)	44 (3.0)	0 (0.0)
Colorectal Cancer		0 (0.0)	21 (1.4)	0 (0.0)
Castrate-resistant Prostate Cancer		0 (0.0)	16 (1.1)	0 (0.0)
Gastric and Gastroesophageal Cancer		0 (0.0)	189 (13.0)	34 (85.0)
Ovarian Cancer		0 (0.0)	228 (15.7)	0 (0.0)
Urothelial Carcinoma		0 (0.0)	158 (10.9)	0 (0.0)
Head and Neck Cancer		0 (0.0)	150 (10.3)	0 (0.0)
Metastatic Breast Cancer		0 (0.0)	168 (11.6)	0 (0.0)
Melanoma		0 (0.0)	51 (3.5)	0 (0.0)
Mesothelioma		0 (0.0)	53 (3.7)	0 (0.0)
NSCLC		0 (0.0)	340 (23.4)	0 (0.0)
Renal Cell Carcinoma		0 (0.0)	19 (1.3)	0 (0.0)
Merkel Cell Carcinoma		88 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Unknown		0 (0.0)	15 (1.0)	6 (15.0)
Person-time exposure per 100 years				
Adrenocortical Carcinoma		0.00	0.10	0.00
Colorectal Cancer		0.00	0.04	0.00
Castrate-resistant Prostate Cancer		0.00	0.04	0.00
Gastric and Gastroesophageal Cancer		0.00	0.54	0.09
Ovarian Cancer		0.00	0.57	0.00
Urothelial Carcinoma		0.00	0.43	0.00
Head and Neck Cancer		0.00	0.28	0.00
Metastatic Breast Cancer		0.00	0.44	0.00
Melanoma		0.00	0.20	0.00
Mesothelioma		0.00	0.21	0.00
NSCLC		0.00	1.30	0.00
Renal Cell Carcinoma		0.00	0.06	0.00
Merkel Cell Carcinoma		0.39	0.00	0.00
Unknown		0.00	0.06	0.06

Source: Integrated Summary of Safety Table 12.5.3.2.10

N/n=number of subjects and NSCLC=non-small cell lung cancer

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の癌腫別の TEAE の概要を
表 2.7.4- 88 に示す。

頭頸部癌のサブグループで TEAE の発現率が全体的に低かったことを除き、TEAE の発現率は癌腫のサブグループ間で全体的に同程度であった。

表 2.7.4- 88 癌腫別の TEAE の概要（安全性解析対象集団）

Event	003 (N=88) n (%)	001 (N=1452) n (%)	002 (N=40) n (%)
Number of Subjects by Sub-Groups			
Adrenocortical Carcinoma	0 (0.0)	44 (3.0)	0 (0.0)
Colorectal Cancer	0 (0.0)	21 (1.4)	0 (0.0)
Castrate-resistant Prostate Cancer	0 (0.0)	16 (1.1)	0 (0.0)
Gastric and Gastroesophageal Cancer	0 (0.0)	189 (13.0)	34 (85.0)
Ovarian Cancer	0 (0.0)	228 (15.7)	0 (0.0)
Urothelial Carcinoma	0 (0.0)	158 (10.9)	0 (0.0)
Head and Neck Cancer	0 (0.0)	150 (10.3)	0 (0.0)
Metastatic Breast Cancer	0 (0.0)	168 (11.6)	0 (0.0)
Melanoma	0 (0.0)	51 (3.5)	0 (0.0)
Mesothelioma	0 (0.0)	53 (3.7)	0 (0.0)
NSCLC	0 (0.0)	340 (23.4)	0 (0.0)
Renal Cell Carcinoma	0 (0.0)	19 (1.3)	0 (0.0)
Merkel Cell Carcinoma	88 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Unknown	0 (0.0)	15 (1.0)	6 (15.0)
Subjects With At Least One Any Treatment Emergent Adverse Events			
Adrenocortical Carcinoma	NA	40 (90.9)	NA
Colorectal Cancer	NA	21 (100.0)	NA
Castrate-resistant Prostate Cancer	NA	14 (87.5)	NA
Gastric and Gastroesophageal Cancer	NA	177 (93.7)	32 (94.1)
Ovarian Cancer	NA	219 (96.1)	NA
Urothelial Carcinoma	NA	146 (92.4)	NA
Head and Neck Cancer	NA	117 (78.0)	NA
Metastatic Breast Cancer	NA	161 (95.8)	NA
Melanoma	NA	50 (98.0)	NA
Mesothelioma	NA	53 (100.0)	NA
NSCLC	NA	328 (96.5)	NA
Renal Cell Carcinoma	NA	18 (94.7)	NA
Merkel Cell Carcinoma	86 (97.7)	NA	NA
Unknown	NA	15 (100.0)	6 (100.0)

Event	003 (N=88) n (%)	001 (N=1452) n (%)	002 (N=40) n (%)
Treatment Emergent Adverse Events Grade ≥3			
Adrenocortical Carcinoma	NA	25 (56.8)	NA
Colorectal Cancer	NA	10 (47.6)	NA
Castrate-resistant Prostate Cancer	NA	6 (37.5)	NA
Gastric and Gastroesophageal Cancer	NA	113 (59.8)	17 (50.0)
Ovarian Cancer	NA	109 (47.8)	NA
Urothelial Carcinoma	NA	79 (50.0)	NA
Head and Neck Cancer	NA	50 (33.3)	NA
Metastatic Breast Cancer	NA	82 (48.8)	NA
Melanoma	NA	24 (47.1)	NA
Mesothelioma	NA	26 (49.1)	NA
NSCLC	NA	181 (53.2)	NA
Renal Cell Carcinoma	NA	8 (42.1)	NA
Merkel Cell Carcinoma	54 (61.4)	NA	NA
Unknown	NA	10 (66.7)	1 (16.7)
Related Treatment Emergent Adverse Events			
Adrenocortical Carcinoma	NA	30 (68.2)	NA
Colorectal Cancer	NA	16 (76.2)	NA
Castrate-resistant Prostate Cancer	NA	12 (75.0)	NA
Gastric and Gastroesophageal Cancer	NA	105 (55.6)	27 (79.4)
Ovarian Cancer	NA	146 (64.0)	NA
Urothelial Carcinoma	NA	100 (63.3)	NA
Head and Neck Cancer	NA	67 (44.7)	NA
Metastatic Breast Cancer	NA	117 (69.6)	NA
Melanoma	NA	38 (74.5)	NA
Mesothelioma	NA	42 (79.2)	NA
NSCLC	NA	243 (71.5)	NA
Renal Cell Carcinoma	NA	12 (63.2)	NA
Merkel Cell Carcinoma	62 (70.5)	NA	NA
Unknown	NA	14 (93.3)	5 (83.3)
Related Treatment Emergent Adverse Events Grade ≥3			
Adrenocortical Carcinoma	NA	6 (13.6)	NA
Colorectal Cancer	NA	3 (14.3)	NA
Castrate-resistant Prostate Cancer	NA	2 (12.5)	NA
Gastric and Gastroesophageal Cancer	NA	18 (9.5)	3 (8.8)

Event	003 (N=88) n (%)	001 (N=1452) n (%)	002 (N=40) n (%)
Ovarian Cancer	NA	18 (7.9)	NA
Urothelial Carcinoma	NA	11 (7.0)	NA
Head and Neck Cancer	NA	5 (3.3)	NA
Metastatic Breast Cancer	NA	23 (13.7)	NA
Melanoma	NA	4 (7.8)	NA
Mesothelioma	NA	4 (7.5)	NA
NSCLC	NA	46 (13.5)	NA
Renal Cell Carcinoma	NA	1 (5.3)	NA
Merkel Cell Carcinoma	4 (4.5)	NA	NA
Unknown	NA	5 (33.3)	0 (0.0)
Treatment Emergent Adverse Events Leading to Permanent Treatment Discontinuation			
Adrenocortical Carcinoma	NA	4 (9.1)	NA
Colorectal Cancer	NA	4 (19.0)	NA
Castrate-resistant Prostate Cancer	NA	2 (12.5)	NA
Gastric and Gastroesophageal Cancer	NA	26 (13.8)	6 (17.6)
Ovarian Cancer	NA	27 (11.8)	NA
Urothelial Carcinoma	NA	21 (13.3)	NA
Head and Neck Cancer	NA	6 (4.0)	NA
Metastatic Breast Cancer	NA	22 (13.1)	NA
Melanoma	NA	12 (23.5)	NA
Mesothelioma	NA	15 (28.3)	NA
NSCLC	NA	49 (14.4)	NA
Renal Cell Carcinoma	NA	1 (5.3)	NA
Merkel Cell Carcinoma	2 (2.3)	NA	NA
Unknown	NA	4 (26.7)	0 (0.0)
Treatment Emergent Adverse Events Excluding Infusion-related Reactions Leading to Drug Interruption			
Adrenocortical Carcinoma	NA	6 (13.6)	NA
Colorectal Cancer	NA	3 (14.3)	NA
Castrate-resistant Prostate Cancer	NA	1 (6.3)	NA
Gastric and Gastroesophageal Cancer	NA	29 (15.3)	4 (11.8)
Ovarian Cancer	NA	29 (12.7)	NA
Urothelial Carcinoma	NA	35 (22.2)	NA
Head and Neck Cancer	NA	8 (5.3)	NA
Metastatic Breast Cancer	NA	19 (11.3)	NA
Melanoma	NA	8 (15.7)	NA

Event	003 (N=88) n (%)	001 (N=1452) n (%)	002 (N=40) n (%)
Mesothelioma	NA	10 (18.9)	NA
NSCLC	NA	56 (16.5)	NA
Renal Cell Carcinoma	NA	3 (15.8)	NA
Merkel Cell Carcinoma	21 (23.9)	NA	NA
Unknown	NA	4 (26.7)	4 (66.7)
Related Treatment Emergent Adverse Events Leading to Permanent Treatment Discontinuation			
Adrenocortical Carcinoma	NA	3 (6.8)	NA
Colorectal Cancer	NA	3 (14.3)	NA
Castrate-resistant Prostate Cancer	NA	1 (6.3)	NA
Gastric and Gastroesophageal Cancer	NA	11 (5.8)	3 (8.8)
Ovarian Cancer	NA	12 (5.3)	NA
Urothelial Carcinoma	NA	7 (4.4)	NA
Head and Neck Cancer	NA	1 (0.7)	NA
Metastatic Breast Cancer	NA	8 (4.8)	NA
Melanoma	NA	6 (11.8)	NA
Mesothelioma	NA	7 (13.2)	NA
NSCLC	NA	29 (8.5)	NA
Renal Cell Carcinoma	NA	1 (5.3)	NA
Merkel Cell Carcinoma	1 (1.1)	NA	NA
Unknown	NA	1 (6.7)	0 (0.0)
Related Treatment Emergent Adverse Events Excluding Infusion-related Reactions Leading to Drug Interruption			
Adrenocortical Carcinoma	NA	1 (2.3)	NA
Colorectal Cancer	NA	2 (9.5)	NA
Castrate-resistant Prostate Cancer	NA	1 (6.3)	NA
Gastric and Gastroesophageal Cancer	NA	10 (5.3)	2 (5.9)
Ovarian Cancer	NA	7 (3.1)	NA
Urothelial Carcinoma	NA	13 (8.2)	NA
Head and Neck Cancer	NA	5 (3.3)	NA
Metastatic Breast Cancer	NA	10 (6.0)	NA
Melanoma	NA	4 (7.8)	NA
Mesothelioma	NA	8 (15.1)	NA
NSCLC	NA	22 (6.5)	NA
Renal Cell Carcinoma	NA	0 (0.0)	NA
Merkel Cell Carcinoma	6 (6.8)	NA	NA
Unknown	NA	1 (6.7)	2 (33.3)

Event	003 (N=88) n (%)	001 (N=1452) n (%)	002 (N=40) n (%)
Serious Treatment Emergent Adverse Events			
Adrenocortical Carcinoma	NA	21 (47.7)	NA
Colorectal Cancer	NA	7 (33.3)	NA
Castrate-resistant Prostate Cancer	NA	1 (6.3)	NA
Gastric and Gastroesophageal Cancer	NA	96 (50.8)	8 (23.5)
Ovarian Cancer	NA	83 (36.4)	NA
Urothelial Carcinoma	NA	65 (41.1)	NA
Head and Neck Cancer	NA	47 (31.3)	NA
Metastatic Breast Cancer	NA	66 (39.3)	NA
Melanoma	NA	20 (39.2)	NA
Mesothelioma	NA	21 (39.6)	NA
NSCLC	NA	141 (41.5)	NA
Renal Cell Carcinoma	NA	4 (21.1)	NA
Merkel Cell Carcinoma	36 (40.9)	NA	NA
Unknown	NA	6 (40.0)	0 (0.0)
Related Serious Treatment Emergent Adverse Events			
Adrenocortical Carcinoma	NA	4 (9.1)	NA
Colorectal Cancer	NA	1 (4.8)	NA
Castrate-resistant Prostate Cancer	NA	0 (0.0)	NA
Gastric and Gastroesophageal Cancer	NA	8 (4.2)	1 (2.9)
Ovarian Cancer	NA	7 (3.1)	NA
Urothelial Carcinoma	NA	12 (7.6)	NA
Head and Neck Cancer	NA	4 (2.7)	NA
Metastatic Breast Cancer	NA	11 (6.5)	NA
Melanoma	NA	3 (5.9)	NA
Mesothelioma	NA	3 (5.7)	NA
NSCLC	NA	29 (8.5)	NA
Renal Cell Carcinoma	NA	0 (0.0)	NA
Merkel Cell Carcinoma	5 (5.7)	NA	NA
Unknown	NA	3 (20.0)	0 (0.0)
Treatment Emergent Adverse Events Leading to Death			
Adrenocortical Carcinoma	NA	3 (6.8)	NA
Colorectal Cancer	NA	3 (14.3)	NA
Castrate-resistant Prostate Cancer	NA	0 (0.0)	NA
Gastric and Gastroesophageal Cancer	NA	19 (10.1)	2 (5.9)

Event	003 (N=88) n (%)	001 (N=1452) n (%)	002 (N=40) n (%)
Ovarian Cancer	NA	21 (9.2)	NA
Urothelial Carcinoma	NA	28 (17.7)	NA
Head and Neck Cancer	NA	14 (9.3)	NA
Metastatic Breast Cancer	NA	23 (13.7)	NA
Melanoma	NA	5 (9.8)	NA
Mesothelioma	NA	5 (9.4)	NA
NSCLC	NA	39 (11.5)	NA
Renal Cell Carcinoma	NA	1 (5.3)	NA
Merkel Cell Carcinoma	8 (9.1)	NA	NA
Unknown	NA	2 (13.3)	0 (0.0)
Related Treatment Emergent Adverse Events Leading to Death			
Adrenocortical Carcinoma	NA	0 (0.0)	NA
Colorectal Cancer	NA	0 (0.0)	NA
Castrate-resistant Prostate Cancer	NA	0 (0.0)	NA
Gastric and Gastroesophageal Cancer	NA	1 (0.5)	1 (2.9)
Ovarian Cancer	NA	0 (0.0)	NA
Urothelial Carcinoma	NA	1 (0.6)	NA
Head and Neck Cancer	NA	0 (0.0)	NA
Metastatic Breast Cancer	NA	2 (1.2)	NA
Melanoma	NA	0 (0.0)	NA
Mesothelioma	NA	0 (0.0)	NA
NSCLC	NA	2 (0.6)	NA
Renal Cell Carcinoma	NA	0 (0.0)	NA
Merkel Cell Carcinoma	0 (0.0)	NA	NA
Unknown	NA	0 (0.0)	0 (0.0)
Immune-related Adverse Events			
Adrenocortical Carcinoma	NA	10 (22.7)	NA
Colorectal Cancer	NA	3 (14.3)	NA
Castrate-resistant Prostate Cancer	NA	1 (6.3)	NA
Gastric and Gastroesophageal Cancer	NA	23 (12.2)	4 (11.8)
Ovarian Cancer	NA	17 (7.5)	NA
Urothelial Carcinoma	NA	24 (15.2)	NA
Head and Neck Cancer	NA	5 (3.3)	NA
Metastatic Breast Cancer	NA	26 (15.5)	NA
Melanoma	NA	9 (17.6)	NA

Event	003 (N=88) n (%)	001 (N=1452) n (%)	002 (N=40) n (%)
Mesothelioma	NA	9 (17.0)	NA
NSCLC	NA	35 (10.3)	NA
Renal Cell Carcinoma	NA	0 (0.0)	NA
Merkel Cell Carcinoma	14 (15.9)	NA	NA
Unknown	NA	3 (20.0)	0 (0.0)
Treatment Related Immune-related Adverse Events			
Adrenocortical Carcinoma	NA	6 (13.6)	NA
Colorectal Cancer	NA	2 (9.5)	NA
Castrate-resistant Prostate Cancer	NA	1 (6.3)	NA
Gastric and Gastroesophageal Cancer	NA	20 (10.6)	4 (11.8)
Ovarian Cancer	NA	15 (6.6)	NA
Urothelial Carcinoma	NA	22 (13.9)	NA
Head and Neck Cancer	NA	3 (2.0)	NA
Metastatic Breast Cancer	NA	21 (12.5)	NA
Melanoma	NA	8 (15.7)	NA
Mesothelioma	NA	8 (15.1)	NA
NSCLC	NA	32 (9.4)	NA
Renal Cell Carcinoma	NA	0 (0.0)	NA
Merkel Cell Carcinoma	11 (12.5)	NA	NA
Unknown	NA	2 (13.3)	0 (0.0)
Infusion-related Reactions			
Adrenocortical Carcinoma	NA	9 (20.5)	NA
Colorectal Cancer	NA	8 (38.1)	NA
Castrate-resistant Prostate Cancer	NA	5 (31.3)	NA
Gastric and Gastroesophageal Cancer	NA	41 (21.7)	10 (29.4)
Ovarian Cancer	NA	53 (23.2)	NA
Urothelial Carcinoma	NA	44 (27.8)	NA
Head and Neck Cancer	NA	22 (14.7)	NA
Metastatic Breast Cancer	NA	30 (17.9)	NA
Melanoma	NA	18 (35.3)	NA
Mesothelioma	NA	25 (47.2)	NA
NSCLC	NA	86 (25.3)	NA
Renal Cell Carcinoma	NA	6 (31.6)	NA
Merkel Cell Carcinoma	19 (21.6)	NA	NA
Unknown	NA	5 (33.3)	2 (33.3)

Event	003 (N=88) n (%)	001 (N=1452) n (%)	002 (N=40) n (%)
Treatment Related Infusion-related Reactions			
Adrenocortical Carcinoma	NA	8 (18.2)	NA
Colorectal Cancer	NA	8 (38.1)	NA
Castrate-resistant Prostate Cancer	NA	5 (31.3)	NA
Gastric and Gastroesophageal Cancer	NA	40 (21.2)	9 (26.5)
Ovarian Cancer	NA	45 (19.7)	NA
Urothelial Carcinoma	NA	42 (26.6)	NA
Head and Neck Cancer	NA	22 (14.7)	NA
Metastatic Breast Cancer	NA	30 (17.9)	NA
Melanoma	NA	18 (35.3)	NA
Mesothelioma	NA	24 (45.3)	NA
NSCLC	NA	84 (24.7)	NA
Renal Cell Carcinoma	NA	6 (31.6)	NA
Merkel Cell Carcinoma	19 (21.6)	NA	NA
Unknown	NA	4 (26.7)	2 (33.3)

Source: Integrated Summary of Safety Table 12.6.1.2.6

Notes:

1. Cells with NA consist of subgroups with no subjects in the study for subgroup analysis, cells were modified accordingly in text.
 2. Immune-related adverse events and infusion-related reactions according to the updated case definitions.
- N/n=number of subjects and NSCLC=non-small cell lung cancer

TEAE

癌腫別の TEAE に明らかな傾向は認められなかった（ISS 表 12.6.2.2.6 参照）。

irAE 及び IRR

大部分の IRR は最初の数回の投与時に発現するため、癌腫別の比較では癌腫によって追跡調査期間及び投与期間が異なることに注意する必要がある。

IRR の発現率は頭頸部癌（14.7%）及び転移性乳癌（17.9%）で低く、中皮腫（47.2%）で最も高かった（表 2.7.4-88）。その他の癌腫では IRR の発現率は同程度であった。治験薬と関連性を否定できない IRR の発現率は頭頸部癌（14.7%）、転移性乳癌（17.9%）、副腎皮質癌（18.2%）及び卵巣癌（19.7%）で低く、中皮腫（45.3%）で最も高かった。その他の癌腫では治験薬と関連性を否定できない IRR の発現率は同程度であった。

癌腫別の irAE に明らかな傾向は認められなかった。

5.1.6 ECOG PS

サブグループ解析では、ベースライン時の ECOG PS を 1（活動が制限される）又は 0（活動が制限されない）に分類した。

概要

EMR100070-003 試験では、100 人年あたりの曝露期間はベースライン時の ECOG PS が 1 の被験者（0.13）と比べて 0 の被験者（0.26）で大きかった（ISS 表 12.5.3.2.5 参照）。EMR100070-001 試験では、100 人年あたりの曝露期間はベースライン時の ECOG PS が 1 の被験者（2.48）と比べて 0 の被験者（1.77）で小さかった。EMR100070-002 試験では、100 人年あたりの曝露期間はベースライン時の ECOG PS が 1 の被験者（0.04）と比べて 0 の被験者（0.11）で大きかった。

ベースライン時の ECOG PS が 1 の被験者の割合は、EMR100070-003 試験で 44.3%、EMR100070-001 試験で 63.1%、EMR100070-002 試験で 37.5%であり、ベースライン時の ECOG PS が 0 の被験者の割合は、それぞれ 55.7%、36.9%及び 62.5%（以下同順）であった。グレード 3 以上の TEAE（ECOG PS が 0 : 57.1%、42.4%及び 48.0%、ECOG PS が 1 : 66.7%、54.1%及び 40.0%）、重篤な TEAE（ECOG PS が 0 : 34.7%、30.8%及び 20.0%、ECOG PS が 1 : 48.7%、45.1%及び 20.0%）及び死亡に至った TEAE（ECOG PS が 0 : 6.1%、5.0%及び 4.0%、ECOG PS が 1 : 12.8%、14.8%及び 6.7%）を除き、TEAE の発現率はベースライン時の ECOG PS が 0 の被験者と 1 の被験者で全体的に同程度であった（ISS 表 12.6.1.2.8 参照）。

ECOG PS が 1 の被験者でのグレード 3 以上の TEAE、重篤な TEAE 又は死亡に至った TEAE の発現率の上昇は、予測できないものではなかった。

TEAE

ベースライン時の ECOG PS 別の TEAE に明らかな傾向は認められなかった（ISS 表 12.6.2.2.8 参照）。

irAE 及び IRR

irAE 及び IRR はベースライン時の ECOG PS が 0 の被験者と 1 の被験者で類似していた（ISS 表 12.6.1.2.8 参照）。

5.1.7 肝機能障害

サブグループ解析では、ベースライン時の肝機能を正常（ALT 及び AST が ULN の 1.5 倍以下）又は肝機能障害あり（ALT 又は AST が ULN の 1.5 倍超）に分類した。

概要

EMR100070-003 試験では、100 人年あたりの曝露期間は肝機能障害を有する被験者（0.03）と比べて肝機能が正常な被験者（0.36）で大きかった（ISS 表 12.5.3.2.7 参照）。EMR100070-001 試験で

は、100 人年あたりの曝露期間は肝機能障害を有する被験者（0.16）と比べて肝機能が正常な被験者（4.05）で大きかった。EMR100070-002 試験では、100 人年あたりの曝露期間は肝機能障害を有する被験者（0.02）と比べて肝機能が正常な被験者（0.13）で大きかった。

肝機能が正常な被験者の割合は、EMR100070-003 試験で 93.2%、EMR100070-001 試験で 92.5%、EMR100070-002 試験で 97.2%であり、肝機能障害を有する被験者の割合は、それぞれ 6.8%、6.5%及び 2.5%（以下同順）であった。グレード 3 以上の TEAE（肝機能が正常な被験者：58.5%、48.8%及び 46.2%、肝機能障害を有する被験者：100%、63.2%及び 0%）及び死亡に至った TEAE（肝機能が正常な被験者：8.5%、10.6%及び 5.1%、肝機能障害を有する被験者：16.7%、20.0%及び 0%）を除き、TEAE の発現率は肝機能が正常な被験者と肝機能障害を有する被験者で全体的に同程度であった（ISS 表 12.6.1.2.10 参照）。

肝機能障害を有する被験者でアベルマブの忍容性が低下する傾向は認められなかった。グレード 3 以上の TEAE 及び死亡に至った TEAE の発現率の差は、ベースライン時の肝機能障害の重症度によるものと考えられた。

TEAE

肝機能障害の有無別の TEAE に明らかな傾向は認められなかった（ISS 表 12.6.2.2.10 参照）。

irAE 及び IRR

irAE の発現率は、肝機能障害を有する被験者（EMR100070-003 試験で 16.7%、EMR100070-001 試験で 4.2%、EMR100070-002 試験で 0%）と比べて肝機能が正常な被験者（それぞれ 15.9%、11.7%及び 10.3%）で高かった（ISS 表 12.6.1.2.10 参照）。IRR は肝機能が正常な被験者と肝機能障害を有する被験者で類似していた。

5.1.8 腎機能障害

サブグループ解析では、ベースライン時の腎機能を正常（糸球体濾過率の測定値が 60 mL/min/1.73 m² 以上）又は腎機能障害あり（糸球体濾過率の測定値が 60 mL/min/1.73 m² 未満）に分類した。

概要

EMR100070-003 試験では、100 人年あたりの曝露期間は腎機能障害を有する被験者（0.10）と比べて腎機能が正常な被験者（0.29）で大きかった（ISS 表 12.5.3.2.6 参照）。EMR100070-001 試験では、100 人年あたりの曝露期間は腎機能障害を有する被験者（0.92）と比べて腎機能が正常な被験者（3.21）で大きかった。EMR100070-002 試験では、100 人年あたりの曝露期間は腎機能障害を有する被験者（0.03）と比べて腎機能が正常な被験者（0.12）で大きかった。

腎機能が正常な被験者の割合は、EMR100070-003 試験で 70.5%、EMR100070-001 試験で 74.9%、EMR100070-002 試験で 82.5%であり、腎機能障害を有する被験者の割合は、それぞれ 28.4%、22.3%及び 17.5%であった。TEAE の発現率は腎機能が正常な被験者と腎機能障害を有する被験者で全体的に同程度であり、特筆すべき差は認められなかった（ISS 表 12.6.1.2.9 参照）。

腎機能障害を有する被験者でアベルマブの忍容性が低下する傾向は認められなかった。

TEAE

腎機能障害の有無別の TEAE に明らかな傾向は認められなかった（ISS 表 12.6.2.2.9 参照）。

irAE 及び IRR

irAE 及び IRR は腎機能が正常な被験者と腎機能障害を有する被験者で類似していた（ISS 表 12.6.1.2.9 参照）。

5.2 外因性要因

5.2.1 地域

概要

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の地域別の TEAE の概要を表 2.7.4- 89 に示す。

アジア及び東欧で登録された被験者は少なかったため、これらのサブグループの結果の解釈は困難であった。

TEAE の発現率は、北米（オーストラリアの被験者 5 名を含む）と西欧で全体的に同程度であった。

表 2.7.4- 89 地域別の TEAE の概要（安全性解析対象集団）

Event	003 (N=88) n (%)	001 (N=1452) n (%)	002 (N=40) n (%)
Number of Subjects by Sub-Groups			
North America	51 (58.0)	1108 (76.3)	0 (0.0)
Western Europe	29 (33.0)	222 (15.3)	0 (0.0)
Eastern Europe	0 (0.0)	46 (3.2)	0 (0.0)
Australia	5 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asia	3 (3.4)	76 (5.2)	40 (100.0)
Subjects With At Least One Any Treatment Emergent Adverse Events			
North America	55 (98.2)	1053 (95.0)	NA
Western Europe	28 (96.6)	199 (89.6)	NA
Eastern Europe	NA	41 (89.1)	NA
Asia	3 (100.0)	66 (86.8)	38 (95.0)
Treatment Emergent Adverse Events Grade ≥3			
North America	35 (62.5)	574 (51.8)	NA

Event	003 (N=88) n (%)	001 (N=1452) n (%)	002 (N=40) n (%)
Western Europe	17 (58.6)	98 (44.1)	NA
Eastern Europe	NA	25 (54.3)	NA
Asia	2 (66.7)	26 (34.2)	18 (45.0)
Related Treatment Emergent Adverse Events			
North America	40 (71.4)	727 (65.6)	NA
Western Europe	19 (65.5)	160 (72.1)	NA
Eastern Europe	NA	18 (39.1)	NA
Asia	3 (100.0)	37 (48.7)	32 (80.0)
Related Treatment Emergent Adverse Events Grade ≥3			
North America	1 (1.8)	115 (10.4)	NA
Western Europe	3 (10.3)	26 (11.7)	NA
Eastern Europe	NA	1 (2.2)	NA
Asia	0 (0.0)	4 (5.3)	3 (7.5)
Treatment Emergent Adverse Events Leading to Permanent Treatment Discontinuation			
North America	2 (3.6)	156 (14.1)	NA
Western Europe	0 (0.0)	25 (11.3)	NA
Eastern Europe	NA	6 (13.0)	NA
Asia	0 (0.0)	6 (7.9)	6 (15.0)
Treatment Emergent Adverse Events Excluding Infusion-related Reactions Leading to Drug Interruption			
North America	14 (25.0)	172 (15.5)	NA
Western Europe	5 (17.2)	26 (11.7)	NA
Eastern Europe	NA	7 (15.2)	NA
Asia	2 (66.7)	6 (7.9)	8 (20.0)
Related Treatment Emergent Adverse Events Leading to Permanent Treatment Discontinuation			
North America	1 (1.8)	76 (6.9)	NA
Western Europe	0 (0.0)	10 (4.5)	NA
Eastern Europe	NA	2 (4.3)	NA
Asia	0 (0.0)	2 (2.6)	3 (7.5)
Related Treatment Emergent Adverse Events Excluding Infusion-related Reactions Leading to Drug Interruption			
North America	3 (5.4)	68 (6.1)	NA
Western Europe	2 (6.9)	12 (5.4)	NA
Eastern Europe	NA	1 (2.2)	NA
Asia	1 (33.3)	3 (3.9)	4 (10.0)
Serious Treatment Emergent Adverse Events			
North America	25 (44.6)	435 (39.3)	NA

Event	003 (N=88) n (%)	001 (N=1452) n (%)	002 (N=40) n (%)
Western Europe	9 (31.0)	94 (42.3)	NA
Eastern Europe	NA	23 (50.0)	NA
Asia	2 (66.7)	26 (34.2)	8 (20.0)
Related Serious Treatment Emergent Adverse Events			
North America	2 (3.6)	62 (5.6)	NA
Western Europe	2 (6.9)	19 (8.6)	NA
Eastern Europe	NA	1 (2.2)	NA
Asia	1 (33.3)	3 (3.9)	1 (2.5)
Treatment Emergent Adverse Events Leading to Death			
North America	5 (8.9)	130 (11.7)	NA
Western Europe	3 (10.3)	21 (9.5)	NA
Eastern Europe	NA	8 (17.4)	NA
Asia	0 (0.0)	4 (5.3)	2 (5.0)
Related Treatment Emergent Adverse Events Leading to Death			
North America	0 (0.0)	4 (0.4)	NA
Western Europe	0 (0.0)	1 (0.5)	NA
Eastern Europe	NA	0 (0.0)	NA
Asia	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (2.5)
Immune-related Adverse Events			
North America	8 (14.3)	123 (11.1)	NA
Western Europe	5 (17.2)	29 (13.1)	NA
Eastern Europe	NA	4 (8.7)	NA
Asia	1 (33.3)	9 (11.8)	4 (10.0)
Treatment Related Immune-related Adverse Events			
North America	5 (8.9)	108 (9.7)	NA
Western Europe	5 (17.2)	24 (10.8)	NA
Eastern Europe	NA	2 (4.3)	NA
Asia	1 (33.3)	6 (7.9)	4 (10.0)
Infusion-related Reactions			
North America	12 (21.4)	276 (24.9)	NA
Western Europe	5 (17.2)	48 (21.6)	NA
Eastern Europe	NA	8 (17.4)	NA
Asia	2 (66.7)	20 (26.3)	12 (30.0)
Treatment Related Infusion-related Reactions			
North America	12 (21.4)	261 (23.6)	NA

Event	003 (N=88) n (%)	001 (N=1452) n (%)	002 (N=40) n (%)
Western Europe	5 (17.2)	48 (21.6)	NA
Eastern Europe	NA	8 (17.4)	NA
Asia	2 (66.7)	19 (25.0)	11 (27.5)

Source: Integrated Summary of Safety Table 12.6.1.2.5

Notes:

1. For subgroup illustrations of events, Australia was combined with North America.
2. Cells with NA consist of subgroups with no subjects in the study for subgroup analysis, cells were modified accordingly in text.
3. Immune-related adverse events and infusion-related reactions according to the updated case definitions.

N/n=number of subjects and TEAE=treatment-emergent adverse event

TEAE

地域のサブグループ間の差は小さく、アベルマブの忍容性は同程度であった（ISS 表 12.6.2.2.5 参照）。

irAE 及び IRR

irAE 及び IRR は北米と西欧で類似していた（表 2.7.4-89）。

5.2.2 製剤の製造工程

EMR100070-003 試験では、すべての被験者がプロセス A の製剤を使用した。EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験では、プロセス A と B の製剤が使用された。製造工程の移行期間にプロセス A と B の製剤を両方使用した被験者は少なかった。様々な側面でプロセス A と B の製剤の同等性が確認されたことにより、製造工程の移行が支持された（Module 3.2.S.2.6.2.4 参照）。臨床試験の薬物動態、免疫原性、安全性及び有効性の比較結果は Module 2.7.1.3 に記載した。

概要

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の製剤の製造工程別の TEAE の概要を表 2.7.4-90 に示す。

プロセス B は 2015 年 4 月に導入された。大部分の被験者はプロセス A の製剤を使用した。EMR100070-003 試験ではすべての被験者がプロセス A の製剤を使用し、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験ではプロセス A の製剤が利用不能となった後にプロセス B の製剤の使用を開始した。このため、EMR100070-001 試験で 12.5%、EMR100070-002 試験で 2.5%の被験者がプロセス A と B の製剤を両方使用した。

TEAE の発現率は、プロセス B と比べてプロセス A で全体的に高かった。これは平均投与期間がプロセス A（14.0 週、範囲：2～104 週）と比べてプロセス B（10.6 週、範囲：2～49 週）で短かったことと関連している可能性がある（詳細は Module 2.7.1.3.3 及び Module 2.7.2.3.4.3.1 参照）。

表 2.7.4- 90 製剤の製造工程別の TEAE の概要（安全性解析対象集団）

Event	003 (N=88) n (%)	001 (N=1452) n (%)	002 (N=40) n (%)
Number of Subjects by Sub-Groups			
Process A	88 (100.0)	668 (46.0)	29 (72.5)
Process B	0 (0.0)	567 (39.0)	10 (25.0)
Process A/B	0 (0.0)	182 (12.5)	1 (2.5)
Unknown	0 (0.0)	35 (2.4)	0 (0.0)
Subjects With At Least One Any Treatment Emergent Adverse Events			
Process A	86 (97.7)	651 (97.5)	29 (100.0)
Process B	NA	499 (88.0)	8 (80.0)
Process A/B	NA	181 (99.5)	1 (100.0)
Unknown	NA	28 (80.0)	NA
Treatment Emergent Adverse Events Grade ≥3			
Process A	54 (61.4)	376 (56.3)	15 (51.7)
Process B	NA	243 (42.9)	3 (30.0)
Process A/B	NA	92 (50.5)	0 (0.0)
Unknown	NA	12 (34.3)	NA
Related Treatment Emergent Adverse Events			
Process A	62 (70.5)	474 (71.0)	26 (89.7)
Process B	NA	316 (55.7)	5 (50.0)
Process A/B	NA	131 (72.0)	1 (100.0)
Unknown	NA	21 (60.0)	NA
Related Treatment Emergent Adverse Events Grade ≥3			
Process A	4 (4.5)	91 (13.6)	2 (6.9)
Process B	NA	44 (7.8)	1 (10.0)
Process A/B	NA	9 (4.9)	0 (0.0)
Unknown	NA	2 (5.7)	NA
Treatment Emergent Adverse Events Leading to Permanent Treatment Discontinuation			
Process A	2 (2.3)	132 (19.8)	4 (13.8)
Process B	NA	52 (9.2)	2 (20.0)
Process A/B	NA	6 (3.3)	0 (0.0)
Unknown	NA	3 (8.6)	NA
Treatment Emergent Adverse Events Excluding Infusion-related Reactions Leading to Drug Interruption			
Process A	21 (23.9)	98 (14.7)	7 (24.1)
Process B	NA	76 (13.4)	1 (10.0)

Event	003 (N=88) n (%)	001 (N=1452) n (%)	002 (N=40) n (%)
Process A/B	NA	35 (19.2)	0 (0.0)
Unknown	NA	2 (5.7)	NA
Related Treatment Emergent Adverse Events Leading to Permanent Treatment Discontinuation			
Process A	1 (1.1)	65 (9.7)	2 (6.9)
Process B	NA	20 (3.5)	1 (10.0)
Process A/B	NA	2 (1.1)	0 (0.0)
Unknown	NA	3 (8.6)	NA
Related Treatment Emergent Adverse Events Excluding Infusion-related Reactions Leading to Drug Interruption			
Process A	6 (6.8)	44 (6.6)	4 (13.8)
Process B	NA	29 (5.1)	0 (0.0)
Process A/B	NA	10 (5.5)	0 (0.0)
Unknown	NA	1 (2.9)	NA
Serious Treatment Emergent Adverse Events			
Process A	36 (40.9)	295 (44.2)	7 (24.1)
Process B	NA	205 (36.2)	1 (10.0)
Process A/B	NA	69 (37.9)	0 (0.0)
Unknown	NA	9 (25.7)	NA
Related Serious Treatment Emergent Adverse Events			
Process A	5 (5.7)	49 (7.3)	1 (3.4)
Process B	NA	31 (5.5)	0 (0.0)
Process A/B	NA	4 (2.2)	0 (0.0)
Unknown	NA	1 (2.9)	NA
Treatment Emergent Adverse Events Leading to Death			
Process A	8 (9.1)	93 (13.9)	2 (6.9)
Process B	NA	57 (10.1)	0 (0.0)
Process A/B	NA	10 (5.5)	0 (0.0)
Unknown	NA	3 (8.6)	NA
Related Treatment Emergent Adverse Events Leading to Death			
Process A	0 (0.0)	4 (0.6)	1 (3.4)
Process B	NA	2 (0.4)	0 (0.0)
Process A/B	NA	0 (0.0)	0 (0.0)
Unknown	NA	0 (0.0)	NA
Immune-related Adverse Events			
Process A	14 (15.9)	85 (12.7)	4 (13.8)
Process B	NA	38 (6.7)	0 (0.0)

Event	003 (N=88) n (%)	001 (N=1452) n (%)	002 (N=40) n (%)
Process A/B	NA	40 (22.0)	0 (0.0)
Unknown	NA	2 (5.7)	NA
Treatment Related Immune-related Adverse Events			
Process A	11 (12.5)	74 (11.1)	4 (13.8)
Process B	NA	32 (5.6)	0 (0.0)
Process A/B	NA	32 (17.6)	0 (0.0)
Unknown	NA	2 (5.7)	NA
Infusion-related Reactions			
Process A	19 (21.6)	177 (26.5)	10 (34.5)
Process B	NA	131 (23.1)	1 (10.0)
Process A/B	NA	41 (22.5)	1 (100.0)
Unknown	NA	3 (8.6)	NA
Treatment Related Infusion-related Reactions			
Process A	19 (21.6)	167 (25.0)	9 (31.0)
Process B	NA	127 (22.4)	1 (10.0)
Process A/B	NA	39 (21.4)	1 (100.0)
Unknown	NA	3 (8.6)	NA

Source: Integrated Summary of Safety Table 12.6.1.2.7

Notes:

1. Cells with NA consist of subgroups with no subjects in the study for subgroup analysis, cells were modified accordingly in text.
 2. Immune-related adverse events and infusion-related reactions according to the updated case definitions.
- N/n=number of subjects and TEAE=treatment-emergent adverse event

TEAE

EMR100070-003 試験と EMR100070-001 試験の統合データの製剤の製造工程別の発現率が高かった（製造工程間の差が 5%以上）TEAE を表 2.7.4-91 に示す。

表 2.7.4- 91 製剤の製造工程別の発現率が高かった（製造工程間の差が 5%以上）TEAE
（EMR100070-003 試験と EMR100070-001 試験の統合データ）

Preferred Term	Drug Manufacturing Process	
	Process A n (%)	Process B n (%)
疲労	250 (33.4)	133 (22.9)
悪心	188 (25.1)	99 (17.1)
食欲減退	141 (18.9)	72 (12.4)
下痢	136 (18.2)	75 (12.9)
貧血	118 (15.8)	54 (9.3)
腹痛	107 (14.3)	54 (9.3)
咳嗽	111 (14.8)	40 (6.9)
労作性呼吸困難	75 (10.0)	14 (2.4)

Source: SCS Table 12.6.2.2.7

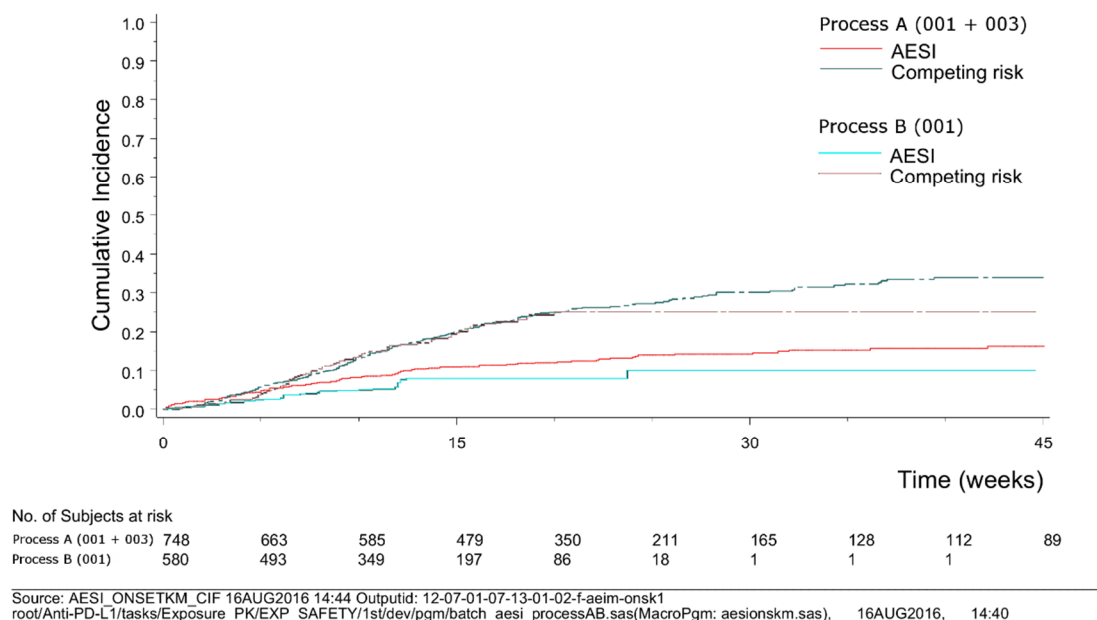
n=number of subjects and TEAE=treatment-emergent adverse event

irAE 及び IRR

irAE の発現率は、プロセス B と比べてプロセス A でわずかに高かった（表 2.7.4- 90）。IRR の発現率はプロセス A とプロセス B で同程度であった。

irAE の発現率がプロセス B（6.7%）と比べてプロセス A（13.1%）で高く、投与期間の中央値が異なっていたことを考慮し、2.1.8 項と同様の競合リスクモデルを用いて、製剤の製造工程の irAE の初回発現時期に対する影響を評価した（図 2.7.4- 7 及び図 2.7.4- 8）。

図 2.7.4- 7 製剤の製造工程別の irAE の初回発現時期

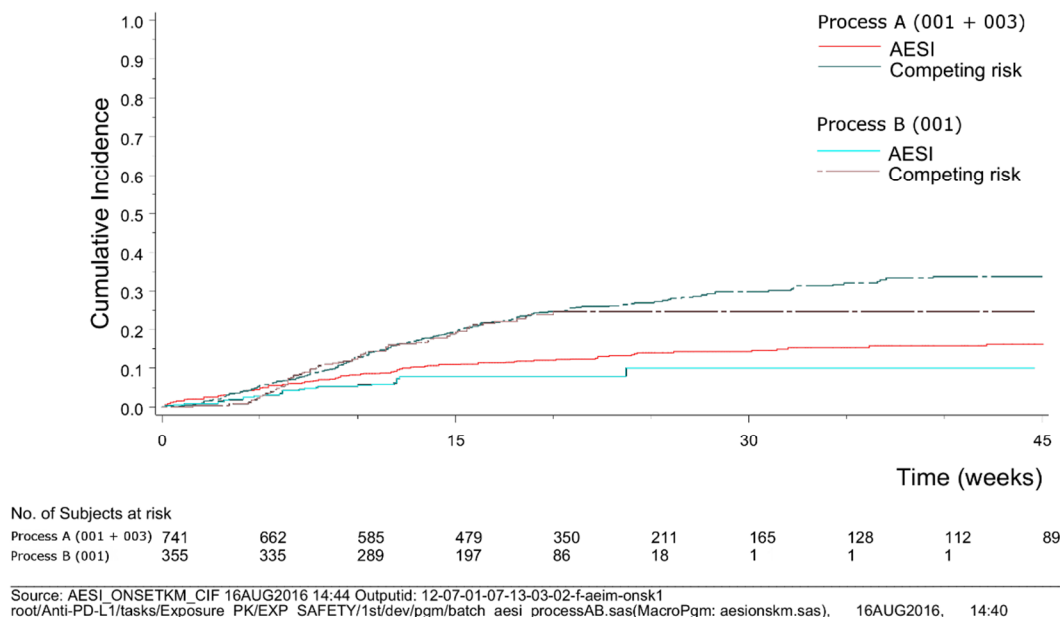


Source: SCS Figures 12.7.1.7.13.1.2 and 12.7.1.7.13.2.2

AESI=adverse events of special interest and irAE=immune-related adverse event

製剤の製造工程別の irAE の初回発現時期の解析では、EMR100070-003 試験と EMR100070-001 試験の統合データを用いた。irAE の初回発現時期の曲線はプロセス A と B で類似しており、プロセス A ではプロセス B と比べて発現率がわずかに高い値で推移した。この結果の解釈では、プロセス B では 20 週目以降の解析対象被験者数が少なく、特に後半では 1 名のみであったことに注意すべきである。irAE の初回発現時期の解析では製造工程による差は小さく、表 2.7.4-90 と同様に曝露期間の差が発現率の差に影響した可能性がある。追跡調査期間が 3 ヶ月以上の被験者を対象に同様の解析を行った結果、図及びプロセス A と B の差の傾向は同様であった (SCS 表 12.7.1.7.13.3.1、表 12.7.1.7.13.4.1、図 12.7.1.7.13.3.2 及び図 12.7.1.7.13.4.2 参照)。

図 2.7.4- 8 製剤の製造工程別の irAE の初回発現時期（追跡調査期間が 3 ヶ月を超える被験者）



Source: SCS Figures 12.7.1.7.13.3.2 and 12.7.1.7.13.4.2

AESI=adverse events of special interest and irAE=immune-related adverse event

IRR の結果では irAE と同様の傾向が認められた。IRR の初回発現時期はプロセス A と B で類似していた。

以上より、TEAE（irAE を含む）の発現率はプロセス B と比べてプロセス A で高かったが、初回発現時期がプロセス A と B で同様であったことを考慮すると、発現率の差はプロセス A の投与期間が長かったことによるものと考えられた。同様に、IRR（主に初回投与時に発現、2.1.8.2 項）の発現率はプロセス A と B で同程度であった。

5.3 食事の影響

アベルマブの投与経路が静脈内投与であることを考慮すると、食事の影響はないと考えられる。

5.4 薬物相互作用

アベルマブの薬物相互作用試験は実施しなかった。アベルマブの構造、薬物動態及びアベルマブは主に異化経路で代謝されることを考慮すると、アベルマブがチトクローム P450 を介する相互作用を起こす可能性は低いと考えられる。

同様に、母集団薬物動態解析では、解析に含めた併用薬はいずれもアベルマブのクリアランスに影響を及ぼさなかった。アベルマブの薬物動態は、他の薬物との併用による影響を受けないと考えられる（Module 2.7.2.3.2.5.2 参照）。

MedDRA 高位語の相互作用に分類される有害事象は認められなかった。

5.5 曝露量と安全性の関係

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の曝露量と安全性の関係を評価した結果、アベルマブの曝露量と IRR 又は TEAE（全グレード）の発現率の上昇に相関は認められなかった。ただし、曝露量による irAE（全グレード）の発現率へのわずかな影響が認められた。また、投与期間による安全性に対する影響が認められた。irAE の累積発現率は投与期間の延長とともに上昇した（詳細は Module 2.7.2.3.4.3 参照）。

5.6 妊娠及び授乳時の使用

動物モデルでは、PD-1/PD-L1 シグナル伝達系は母体の免疫寛容を胎児組織へ導入し、妊娠を維持するために重要である。妊娠マウスモデルでは、PD-L1 シグナル伝達系の遮断は胎児の忍容性を悪化させ、流産の発現率を上昇させた。これらの結果から、妊娠中のアベルマブの投与による流産又は死産などの潜在的リスクが示唆される（Module 2.6.6.6 参照）。

アベルマブによる生殖及び胎児発生に対する影響を評価する生殖発生毒性試験は実施しなかった（Module 2.6.6.6 参照）。

臨床試験では妊娠中のアベルマブの投与は禁止したため、妊娠中のアベルマブの投与の臨床データは存在しない。EMR100070-001 試験でパートナーの妊娠が 1 件報告されたが、妊娠は早期に中絶され、以後の情報は得られなかった。添付文書では、妊娠可能な女性にはアベルマブ投与中に妊娠することを避けるよう助言し、アベルマブ投与中及び投与終了後 2 ヶ月（半減期の 10 倍）以上は有効な避妊を行うべきであることを記載する。

抗体はヒトの乳汁中に分泌されることが知られているため、新生児又は幼児に対するリスクは否定できない。アベルマブによる乳汁産生に対する影響又はアベルマブの乳汁中の分泌の有無を評価する試験は実施しなかった。女性にはアベルマブ投与中及び投与終了後 2 ヶ月（半減期の 10 倍）以上は授乳を避けるよう助言すべきである。

5.7 過量投与

治験実施計画書では、過量投与は有害事象として報告することを規定した。臨床データベースでは、過量投与は報告されていない。ただし、安全性データベースでは、20██年██月██日のデータカットオフ後に EMR100070-001 試験の 1 名に過量投与が報告された（7 項）。本被験者には過量投与に伴う有害事象は認められなかった。

投薬過誤は有害事象として集計しなかった。

用量別の有害事象の評価は 2.1.9 項に記載した。EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験では、アベルマブ 20 mg/kg までの 2 週間隔の投与を行った。被験者数は少ないものの、20 mg/kg の投

与時に 10 mg/kg と比較して毒性の増加は認められなかった。特に、irAE 及び IRR の発現率は 10 mg/kg と 20 mg/kg の投与時で同程度であった。

過量投与の場合には、症状に応じた対症療法を行うべきである。

5.8 薬物乱用

アベルマブによる薬物乱用又は薬物依存は報告されていない。アベルマブは、薬物乱用の可能性のあることが知られている薬物とは薬理学的又は構造的に異なるため、アベルマブによる薬物乱用の可能性は低い。

5.9 離脱症状及び反跳現象

アベルマブによる離脱症状又は反跳現象を評価する試験は実施しなかった。EMR100070-001 試験で有害事象として薬剤離脱症候群が 1 名に認められたが、本事象は麻薬の中止と関連があり、アベルマブと関連なしと判断された。他に離脱症状は報告されなかった。

5.10 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

アベルマブによる自動車運転及び機械操作に対する影響を評価する試験は実施しなかった。薬理学的特性に基づくと、アベルマブによる自動車運転及び機械操作に対する影響はないと考えられる。アベルマブ投与時に疲労が報告されていることから、自動車運転及び機械操作の際のアベルマブの使用に対する注意喚起を行うべきである。

6 市販後データ

現時点でアベルマブが市販されている国はない。

7 安全性データベースからの追加データ

本項では治験依頼者の 安全性データベースからの安全性データ（死亡に至った重篤な有害事象及び治験薬と関連性を否定できない重篤な有害事象を含む重篤な有害事象）を記載する。EMR100070-003 試験では、20 年 月 日（CSR のデータカットオフ時点は 20 年 月 日）から 2016 年 月 日までの重篤な有害事象を収集した。EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験では、20 年 月 日（CSR のデータカットオフ時点は 20 年 月 日）から 20 年 月 日までの重篤な有害事象を収集した。CSR のデータカットオフ前に発現した重篤な有害事象の重要な追跡調査情報も Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) I の報告書及び CIOMS II のラインリストの形式で収集し（Module 5.3.5.3 安全性データベースの集計表、CIOMS II のラインリスト及び CIOMS I の報告書参照）、本項に要約を記載する。

すべての実施中の試験では、20 年 月 日までの重篤な有害事象を収集した。

EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験

EMR100070-003 試験

EMR100070-003 試験では、20■年■月■日から 20■年■月■日までに新たな重篤な有害事象は 2 件（2 名）認められた（Module 5.3.5.3 ■■■安全性データベース EMR100070-003 試験の集計表、CIOMS II のラインリスト及び CIOMS I の報告書参照）。このうち 1 件は、7■歳の男性に治験薬を約 1 年投与した後に発現した甲状腺機能低下症（■■■番号 8077664）であり、安全性参照情報（Reference Safety Information; RSI）から予測できる治験薬と関連性を否定できない事象であった。治験薬の投与は継続された。被験者はステロイド及びホルモン補充療法による治療を受けたが、未回復であった。別の新たな重篤な有害事象は、7■歳の男性に治験薬を約 1 年 2 ヶ月投与した後に発現したイレウス（■■■番号 8079034）であり、治験薬と関連のない事象であった。被験者は本事象から回復した。20■年■月■日から 20■年■月■日までに 31 件（17 名）の重篤な有害事象の追跡調査情報が報告された。

EMR100070-001 試験

EMR100070-001 試験では、20■年■月■日から 20■年■月■日までに新たな重篤な有害事象は 375 件（263 名）認められた（Module 5.3.5.3 ■■■安全性データベース EMR100070-001 試験の集計表、CIOMS II のラインリスト及び CIOMS I の報告書参照）。このうち治験薬と関連性を否定できない重篤な有害事象は 30 件（25 名）であった。30 件のうち、死亡に至った事象は認められず、7 件（7 名）は治験薬概要書から予測できる事象であり（表 2.7.4- 92）、23 件（19 名）は RSI から予測できない重篤な副作用（suspected unexpected serious adverse reaction; SUSAR）であった（表 2.7.4- 93）。医学的に重要な事象として、1 件の過量投与も報告された。本被験者は過去の投与時の体重を用いてアベルマブの投与量を計算し、正しい投与量より 5%多いアベルマブの投与を受けた。過量投与に伴い「副作用なし」の事象が報告された。

表 2.7.4- 92 EMR100070-001 試験で 20 年 月 日から 20 年 月 日までに報告された予測できる治験薬と関連性を否定できない重篤な有害事象

Underlying Cancer Disease	Subject ID	Verbatim (Preferred Term)	Time to first onset (in relation to first admin.)	Severity	Outcome	Comment
8061627 NSCLC	195-013	Adrenal insufficiency (副腎機能不全)	251 days	Severe	Not recovered	Subject was treated with dexamethasone IV; discharged on methylprednisolone
8065130 RCC	408-012	Hyperthermia (高熱)	0 days	Moderate	Recovered	Regarded as a symptom of an infusion related reaction
8067375 UC	135-026	Pneumonitis (肺臓炎)	2 days	Severe	Not recovered	Subject was treated with methylprednisolone IV; discharged on prednisone taper in improved condition; lung biopsy was not performed. Possible healthcare associated pneumonia presumed; gram-negative bacteria; discharged also on azithromycin and sulfamethoxazole-trimethoprim
8074150 NSCLC	117-033	Pneumonitis (肺臓炎)	182 days	Severe	Not recovered	Shortness of breath improved after methylprednisolone IV; transition to prednisone and subject discharged on prednisone taper; in addition, received valganciclovir for cytomegalovirus pneumonitis; history of chronic respiratory failure and COPD
8074187 UC bladder	402-009	Infusion related reaction (注入に伴う反応)	0 days	Moderate	Recovered	Not applicable
8079975 UC	805-026	Autoimmune hepatitis (自己免疫性肝炎)	266 days	Severe	Not recovered	Subject was treated with methylprednisolone; discharged on oral dexamethasone tapering schedule
8080958 NSCLC	202-014	Autoimmune disorder (自己免疫障害)	320 days	Moderate	Not recovered	Subject was started on methylprednisolone with improvement in symptoms of fatigue and diarrhea; discharged on prednisone tapering schedule

Source: Refer to Module 5.3.5.3 (safety database) Study EMR100070-001 – Frequency Tables, CIOMS II Line Listings, CIOMS I Reports (safety database), CIOMS=Council for International Organizations of Medical Sciences, COPD=chronic obstructive pulmonary disease, IV=intravenously, NSCLC=non-small cell lung cancer, RCC=renal cell carcinoma, and UC=urothelial carcinoma

表 2.7.4- 93 EMR100070-001 試験で 20 年 月 日から 20 年 月 日までに報告された予測できない治験薬と関連性を否定できない重篤な有害事象

Underlying Cancer Disease	Subject ID	Verbatim (Preferred Term)	Time to first onset (in relation to first admin.)	Severity	Outcome	Comment
8059512 HN	223-008	Gastric hemorrhage (胃出血)	84 days	Severe	Recovered	NSAIDs (prophylaxis for infusion) and corticosteroids (for localized edema of tongue) suspected to be related to event
8060548 NSCLC	222-026	Diarrhea (下痢)	79 days	Moderate	Recovered	Event improved after symptomatic treatment; therefore, no corticosteroid treatment initiated; reported by the Investigator as occurring after each dose of IMP.
8061230 Melanoma	135-017	Sarcoidosis (サルコイドーシス)	121 days	Moderate	Not recovered	The subject remained asymptomatic and required no steroid treatment
8061810 NSCLC	142-019	Acute kidney injury (急性腎不全)	69 days	Mild	Not recovered	No steroids given according to Investigator; alternative explanations: carboplatin, pemetrexed, dehydration
8062572 NSCLC	222-026	Diarrhea (下痢)	99 days	Moderate	Recovered	Discharge treatment included methylprednisolone (previous occurrence captured in Case #8060548 above)
8063042 HN	807-010	Palmar plantar erythrodysesthesia (手掌・足底発赤知覚不全症候群)	35 days	Severe	Not recovered	Not applicable
8063042 HN	807-010	Drug aggravated psoriasis (乾癬)	35 days	Severe	Not recovered	Not applicable
8065302 NSCLC	222-026	Diarrhea (下痢)	119 days	Mild	Recovered	The subject was treated with methylprednisolone with tapering schedule (previous occurrences captured in Cases # 8060548 and # 8062572 above)
8068294 NSCLC	204-022	Pneumothorax (気胸)	200 days	Severe	Recovered	Not applicable
8072143 UC	172-011	Fever (発熱)	22 days	Moderate	Recovered	Not applicable
8072143 UC	172-011	Dehydration (脱水)	26 days	Severe	Recovered	Not applicable

Underlying Cancer Disease	Subject ID	Verbatim (Preferred Term)	Time to first onset (in relation to first admin.)	Severity	Outcome	Comment
8073633 NSCLC	183-007	Nephrotic syndrome (ネフローゼ症候群)	124 days	Severe	Recovered with sequelae	Pulse therapy with methylprednisolone IV and kidney function slowly improved; change to prednisone
8074150 NSCLC	117-033	Respiratory failure (呼吸不全)	199 days	Severe	Recovered	Shortness of breath improved after methylprednisolone IV; transition to prednisone and subject discharged on prednisone taper; in addition, received valganciclovir for cytomegalovirus pneumonitis; history of chronic respiratory failure and COPD
8074663 UC	225-005	Alteration of general status (全身健康状態低下)	14 days	Severe	Recovered	Not applicable
8075229 UC bladder	223-014	Diarrhea (下痢)	12 days	Severe	Recovered	Subject was treated with methylprednisolone sodium succinate IV with tapering schedule; per Investigator, suspected to be related to amlodipine
8075229 UC bladder	223-014	Lipase increased (リパーゼ増加)	12 days	Severe	Recovered	Subject was treated with methylprednisolone sodium succinate IV with tapering schedule; per Investigator, suspected to be related to amlodipine
8075570 ACC	116-013	Dehydration (脱水)	146 days	Severe	Recovered	Subject was admitted with dehydration and acute renal injury; decreased oral intake; treatment included methylprednisone sodium succinate IV; discharged with oral steroids
8075871 Gastric cancer	407-016	Acute cholecystitis (急性胆嚢炎)	1 day	Severe	Recovered	Not applicable
8075893 UC	172-011	Pneumonia (肺炎)	49 days	Severe	Not recovered	Not applicable
8076643 UC	184-016	Blurry vision (霧視)	67 days	Mild	Not recovered	Subject did not require steroids; Investigator stated possible etiology of dry eyes; sensation of double vision was attributed to ghost shadow that improved with eye drops
8076643 UC	184-016	Dizziness (浮動性めまい)	67 days	Mild	Not recovered	Subject with brain metastases

Underlying Cancer Disease	Subject ID	Verbatim (Preferred Term)	Time to first onset (in relation to first admin.)	Severity	Outcome	Comment
8078266 Bladder cancer	221-027	Acute on chronic renal insufficiency (急性腎不全)	86 days	Severe	Not recovered	Subject treated with methylprednisolone IV and then with methylprednisolone orally; creatinine laboratory values decreased; alternative explanation: underlying advanced bladder cancer, bilateral ureteral stenting
8079091 SCCHN	406-008	AST increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加)	220 days	Severe	Recovered with sequelae	Subject treated with prednisone IV; discharged with oral prednisone with tapering schedule; co-suspect: atorvastatin calcium

Source: Refer to Module 5.3.5.3 [REDACTED] Safety Database Study EMR100070-001 – Frequency Tables, CIOMS II Line Listings, CIOMS I Reports
 ACC=adrenocortical carcinoma, [REDACTED]=Adverse Reaction Information System global (safety database), CIOMS=Council for International Organizations of Medical Sciences, HN=head and neck cancer, IMP=investigational medicinal product, IV=intravenously, NSAIDs=nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSCLC=non-small cell lung cancer, UC=urothelial carcinoma, and SCCHN=squamous cell carcinoma of head and neck

治験薬と関連のない重篤な有害事象は 319 件 (224 名) 認められ、このうち 25 件 (21 名) では治験薬の投与が行われなかった (治験薬投与開始前に発現した)。319 件のうち発現率が高かった MedDRA SOC は、感染症および寄生虫症 (62 件)、一般・全身障害および投与部位の状態 (54 件)、胃腸障害 (49 件)、呼吸器、胸郭および縦隔障害 (39 件)、代謝および栄養障害 (21 件) 並びに腎および尿路障害 (19 件) であった。治験薬と関連のない死亡に至った有害事象は 47 件であり、発現率が高かった事象は疾患進行 (26 件)、死亡 (3 件)、全身健康状態低下 (2 件)、心停止 (2 件)、呼吸不全 (2 件) 及び肺炎 (2 件) で、その他の事象は各 1 件認められた。治験薬と関連のない重篤な有害事象の傾向は、本試験の対象集団 (進行性固形癌患者) に予測されるものであった。

治験薬と関連性を否定できない重篤な有害事象のうち 1 件 (■番号 8080955) では、治験担当医師による因果関係の評価が行われなかった (前述した過量投与に伴う「副作用なし」の事象の報告)。2015 年 11 月 21 日から 2016 年 4 月 30 日までに 492 件 (295 名) の重篤な有害事象の追跡調査情報が報告された。追跡調査情報では、新たな安全性の所見は全体的に報告されなかった。

EMR100070-002 試験

EMR100070-002 試験では、20■年 ■月 ■日から 20■年 ■月 ■日までに新たな重篤な有害事象は 3 件 (3 名) 認められた (Module 5.3.5.3 ■安全性データベース EMR100070-002 試験の集計表、CIOMS II のラインリスト及び CIOMS I の報告書参照)。内訳は疾患進行、癌疼痛及び発熱性好中球減少症が各 1 件であり、いずれも治験薬と関連なしと判断された。疾患進行は死亡に至った有害事象であった。20■年 ■月 ■日から 20■年 ■月 ■日までに 4 件 (4 名) の重篤な有害事象の追跡調査情報が報告された。

以上より、EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験で 20■年 ■月 ■日又は 20■年 ■月 ■日から 20■年 ■月 ■日までに報告された重篤な有害事象の傾向は、CSR の報告期間と同様であった。

固形癌 (NSCLC、胃癌) を対象としたその他の単剤療法試験

データカットオフ時点 (20■年 ■月 ■日) で NSCLC (EMR100070-004 試験及び EMR100070-005 試験) 及び胃癌 (EMR100070-007 試験及び EMR100070-008 試験) を対象とした第 III 相試験 4 試験が実施中であった (表 2.7.4-94)。

表 2.7.4- 94 固形癌を対象としたその他の単剤療法試験の概要

Study No.	Study Design	Subject Population	Subjects Exposed
EMR100070-004	Phase III, open-label, two-arm, randomized study to demonstrate superiority of avelumab versus docetaxel in terms of overall survival	Subjects with non-small cell lung cancer that has progressed after a platinum-containing doublet	As of ■■■■, 20■■, 458 subjects have been enrolled and 229 subjects received avelumab.
EMR100070-005	Phase III, open-label, two-arm, randomized study to demonstrate superiority of progression free survival with avelumab versus platinum-based doublet	Subjects with metastatic or recurrent non-small cell lung cancer that has not been previously treated (all programmed death ligand 1 positive subjects)	As of ■■■■, 20■■, 43 subjects have been enrolled and 21 subjects received avelumab.
EMR100070-007	Phase III, open-label, two-arm, randomized study to demonstrate superiority of maintenance therapy with avelumab versus continuation of first-line chemotherapy with regard to overall survival or progression-free survival	Subjects with unresectable, locally advanced, or metastatic adenocarcinoma of the stomach who have not received chemotherapy for the treatment of advanced disease	As of ■■■■, 20■■, 5 subjects were enrolled in the Induction Phase and 0 subjects received avelumab.
EMR100070-008	Phase III, open-label, two-arm, randomized study to demonstrate superiority with regard to overall survival of avelumab plus best supportive care versus physician's choice plus best supportive care	Subjects with histologically confirmed unresectable, recurrent or metastatic, adenocarcinoma of the stomach, or the gastro-esophageal junction and 2 prior courses of systemic treatment for the treatment of unresectable, recurrent or metastatic gastric cancer	As of ■■■■, 20■■, 59 subjects have been enrolled and 29 subjects received avelumab.

Source: Refer to Module 5.2 Table 1

EMR100070-004 試験

EMR100070-004 試験では、データカットオフ時点（20■■年■■月■■日）までに重篤な有害事象は 273 件（186 名）認められた（Module 5.3.5.3 ■■■■ 安全性データベース EMR100070-004 試験の集計表、CIOMS II のラインリスト及び CIOMS I の報告書参照）。このうちアベルマブを投与した被験者に発現した重篤な有害事象は 99 件（65 名）、ドセタキセルを投与した被験者に発現した重篤な有害事象は 111 件（76 名）、治験薬の投与が行われなかった被験者に発現した（治験薬投与開始前に発現した）重篤な有害事象は 63 件（45 名）であった。アベルマブと関連のない重篤な有害事象は 77 件（54 名）、アベルマブと関連性を否定できない重篤な有害事象は 21 件（16 名）であり、治験担当医師による因果関係の評価が行われず、治験依頼者がアベルマブと関連ありと判断した重篤な有害事象が 1 件認められた。このうち RSI から予測できない事象（SUSAR）は 11 件（9 名）であった（表 2.7.4- 95）。

表 2.7.4- 95 EMR100070-004 試験で 20 年 月 日までに報告された予測できないアベルマブと関連性を否定できない（治験担当医師又は治験依頼者の判定）重篤な有害事象

Underlying Cancer Disease	Subject ID	Verbatim (Preferred Term)	Time to first onset (in relation to first admin.)	Severity	Outcome	Comment
8032932 NSCLC	18-003	Interstitial lung disease (間質性肺疾患)	40 days	Moderate	Not recovered	Subject was treated with oral prednisone (tapered schedule) and symptoms improved gradually; switch to prednisolone sodium succinate IV later
8033931 NSCLC	18-009	Hypercalcemia (高カルシウム血症)	11 days	Severe	Recovering	Not applicable
8048738 NSCLC	34-001	Pleural effusion (胸水)	28 days	Moderate	Recovered	The subject was treated with prednisolone IV
8053477 NSCLC	18-020	Vertigo (回転性めまい)	5 days	Moderate	Recovered	Not applicable
8058886 NSCLC	34-003	Drug induced interstitial pneumonia (間質性肺疾患)	78 days	Fatal	Fatal	Subject was treated with methylprednisolone pulse and IV and then switched to prednisolone, but reported as poorly effective
8058886 NSCLC	34-003	Worsening abdominal aortic aneurysm (大動脈瘤)	65 days	Life threatening	Not recovered	No histopathology available from aortic resectate
8059362 NSCLC	915-006	Platelet count decreased (血小板数減少)	45 days	Life threatening	Not recovered	Subject received platelet transfusion, but platelet count did not increase; therefore, Investigator stated that he could not rule out autoimmune relatedness
8073034 NSCLC	706-005	Cardiac disorders (心障害)	53 days	Severe	Not recovered	Assessment by Investigator not reported; subject was diagnosed with unstable angina pectoris; coronary angiography showed 2 vessel coronary artery disease
8074579 NSCLC	936-001	Hypoxia (低酸素症)	36 days	Severe	Recovered with sequelae	Subject treated with methylprednisone IV and subject's condition improved
8081369 NSCLC	53-005	Acute renal failure (急性腎不全)	17 days	Fatal	Fatal	Please note: The event was meanwhile re-assessed to not related
8081369 NSCLC	53-005	Hydrothorax bilateralis (胸水症)	17 days	Fatal	Fatal	Please note: The event was meanwhile re-assessed to not related

Source: Refer to Module 5.3.5.3 Safety Database Study EMR100070-004 – Frequency Tables, CIOMS II Line Listings, CIOMS I Reports

=Adverse Reaction Information System global (safety database), CIOMS=Council for International Organizations of Medical Sciences, IV=intravenously, and NSCLC=non-small cell lung cancer

RSI から予測できないアベルマブと関連性を否定できない死亡に至った有害事象が 3 件（2 名）認められた。1 名は 6 歳の男性であり、アベルマブの投与開始 78 日後に発現した間質性肺疾患（番号 8058886）のため死亡した。別の 1 名は 6 歳の男性であり、アベルマブの投与開始 17 日後に発現した急性腎不全及び胸水症（番号 8081369）のため死亡した。

RSI から予測できるアベルマブと関連性を否定できない重篤な有害事象は 11 件（注入に伴う反応 4 件、悪寒 3 件、過敏症、呼吸困難、チアノーゼ及び副腎機能不全各 1 件）であった。

アベルマブと関連のない重篤な有害事象 77 件のうち、発現率が高かった MedDRA SOC は、呼吸器、胸郭および縦隔障害（19 件）、一般・全身障害および投与部位の状態（13 件）、感染症および寄生虫（11 件）並びに心臓障害（8 件）であった。アベルマブと関連のない死亡に至った有害事象は 21 件であり、発現率が高かった事象は疾患進行（5 件）で、その他の事象は各 1 件認められた。

EMR100070-005 試験

データカットオフ時点（20 年 月 日）までに重篤な有害事象は 9 件（7 名）認められ、このうちアベルマブを投与した被験者に発現した重篤な有害事象は 3 件、ペメトレキセド及びカルボプラチンを投与した被験者に発現した重篤な有害事象は 2 件（好中球数減少及び血小板数減少）、治験薬の投与が行われなかった被験者に発現した重篤な有害事象は 4 件（医療機器関連感染、大腿骨骨折、肺炎及び小発作てんかん）であった（Module 5.3.5.3 安全性データベース EMR100070-005 試験の集計表、CIOMS II のラインリスト及び CIOMS I の報告書参照）。アベルマブと関連のない重篤な有害事象は 2 件（癌疼痛及び咯血）であった。アベルマブと関連性を否定できない重篤な有害事象は 1 件（単麻痺）であり、治験薬概要書から予測できない事象（SUSAR）であった。重篤な有害事象 9 件のうち、死亡に至った有害事象は認められなかった。

EMR100070-007 試験

重篤な有害事象はオキサリプラチン及びカペシタビンの投与を受けた 6 歳の男性に 1 件（下痢）認められた（Module 5.3.5.3 安全性データベース EMR100070-007 試験の集計表、CIOMS II のラインリスト及び CIOMS I の報告書参照）。

EMR100070-008 試験

データカットオフ時点（20 年 月 日）までに重篤な有害事象は 12 件（10 名）認められ、このうちアベルマブを投与した被験者に発現した重篤な有害事象は 5 件、イリノテカンを投与した被験者に発現した重篤な有害事象は 3 件（無力症、嘔吐及び過小食）、パクリタキセルを投与した被験者に発現した重篤な有害事象は 1 件（突然死）、治験薬の投与が行われなかった被験者に発現した重篤な有害事象は 3 件（疾患進行 2 名及び胸水 1 名）であった（Module 5.3.5.3 安全性データベース EMR100070-008 試験の集計表、CIOMS II のラインリスト及び CIOMS I の報告書参照）。アベルマブと関連のない重篤な有害事象は 4 件（腸閉塞、溶血性貧血、血小板数減少及び血中ビリルビン増加）であった。重篤な有害事象 1 件（肺水腫）は治験担当医師がアベルマブとの因果関係を不明と判断し、治験依頼者がアベルマブと関連ありと判断した事象であり、RSI から予測できない事

象（SUSAR）であった。死亡に至った有害事象は3件であり、内訳は治験薬の投与が行われなかった2名に発現した疾患進行及びパクリタキセルを投与した1名に発現した突然死であった。

ホジキンリンパ腫を対象とした単剤療法試験

B9991007 試験（表 2.7.4- 96）では、データカットオフ時点（20 年 月 日）までに重篤な有害事象は認められなかった（Module 5.3.5.3 安全性データベース B9991007 試験の CIOMS II のラインリスト参照）。

表 2.7.4- 96 ホジキンリンパ腫を対象とした単剤療法試験の概要

Study No.	Study Design	Subject Population	Subjects Exposed
B9991007	Phase I study to evaluate the pharmacokinetics and pharmacodynamics of avelumab	Subjects with histological confirmation of classical Hodgkin's Lymphoma with relapsed or refractory disease who either have had prior autologous or allogenic stem cell transplantation or are not eligible for stem cell transplantation	As of 20 15 subjects have been enrolled.

Source: Refer to Module 5.2 Table 1

併用療法試験

データカットオフ時点（20 年 月 日）の併用療法試験（表 2.7.4- 97）の結果を以下に示す：

B9991002 試験

重篤な有害事象は9件認められた（Module 5.3.5.3 安全性データベース B9991002 試験の集計表、CIOMS II のラインリスト及び CIOMS I の報告書参照）。このうちアベルマブと関連性を否定できない重篤な有害事象は3件（注入に伴う反応2名、死亡1名）、アベルマブと関連のない重篤な有害事象は4件（失神寸前の状態2名、脱水及び静脈血栓症各1名）、治験薬の投与が行われなかった被験者に発現した重篤な有害事象は2件（脱水及び失神）であった。死亡した1名の追跡調査情報によると、死因は心筋炎であったことが剖検及び組織学的検査で確認された。本被験者はアベルマブの投与開始19日後及びアキシチニブの投与開始26日後に心筋炎を発現した。心筋炎はアベルマブと関連あり、アキシチニブと関連なしと判断された（免疫関連の心筋炎及び本被験者の詳細な叙述は 2.1.8.1.3 項）。

B9991003 試験

重篤な有害事象は認められなかった（Module 5.3.5.3 安全性データベース B9991003 試験の CIOMS II のラインリスト参照）。

B9991004 試験

重篤な有害事象は9名に13件（疾患進行、肺炎及び肺の悪性新生物各3名、悪心2名、便秘及び肺感染各1名）認められ、いずれもアベルマブと関連なしと判断された（Module 5.3.5.3 █████ 安全性データベース B9991004 試験の集計表、CIOMS II のラインリスト及び CIOMS I の報告書参照）。

B9991005 試験

重篤な有害事象は1件（錯乱状態）認められ、アベルマブと関連なしと判断された（Module 5.3.5.3 █████ 安全性データベース B9991005 試験の集計表、CIOMS II のラインリスト及び CIOMS I の報告書参照）。

B9991009 試験

重篤な有害事象は認められなかった（Module 5.3.5.3 █████ 安全性データベース B9991009 試験の CIOMS II のラインリスト参照）。

表 2.7.4- 97 併用療法試験の概要

Study No.	Study Design	Subject Population	Subjects Exposed
B9991002	Phase Ib, open-label, dose-finding study to evaluate safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of avelumab in combination with axitinib	Subjects with histologically or cytologically confirmed advanced renal cell carcinoma with clear cell component. Primary tumor resected.	As of [REDACTED] 20 [REDACTED] 41 subjects have been enrolled.
B9991003	Phase III, multinational, randomized, open-label, parallel-arm study of avelumab in combination with axitinib versus sunitinib monotherapy	Subjects with histologically or cytologically confirmed advanced or metastatic renal cell carcinoma with a clear cell component	As of [REDACTED] 20 [REDACTED] 22 subjects have been enrolled.
B9991004	Phase Ib/II, open-label study to evaluate safety, clinical activity, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of avelumab in combination with other cancer immunotherapies	Subjects with advanced malignancies (non-small cell lung cancer, melanoma, squamous cell carcinoma of head and neck, triple negative breast cancer, colorectal cancer)	As of [REDACTED] 20 [REDACTED] 58 subjects have been enrolled.
B9991005	Phase Ib, open-label, dose-finding study to evaluate safety, efficacy, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of avelumab in combination with either crizotinib or PF-06463922	Subjects with histologically or cytologically proven diagnosis of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer	As of [REDACTED] 20 [REDACTED] 12 subjects have been enrolled.
B9991009	Phase III, multicenter, randomized, open-label study of avelumab alone or in combination with pegylated liposomal doxorubicin versus pegylated liposomal doxorubicin alone	Subjects with platinum-resistant/refractory ovarian cancer	As of [REDACTED] 20 [REDACTED] 33 subjects have been enrolled.

Source: Refer to Module 5.2 Table 1

以上より、[REDACTED] データベースの実施中の試験で認められた重篤な有害事象（EMR100070-003 試験、EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験の CSR のデータカットオフ後及び他の実施中の試験で 20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日まで収集）の傾向は、ISS の解析結果と同様であり、原疾患、irAE 又は IRR を反映していた。

8 未承認薬の使用（Single Patient Use）による安全性の追加情報

米国で未承認薬の使用（Single Patient Use）（治験実施計画書 20140000500、治験開始届 123393）により、1 名の小児患者にアベルマブ（10 mg/kg、3 サイクル）を投与した。患者は 1 [REDACTED] 歳の女性の mMCC 患者であり、前治療の化学療法の実施後に疾患が進行していた。アベルマブの忍容性は良好であり、合併症（疼痛など）は軽度であったが、疾患進行のためアベルマブの投与は中止された。被験者はアベルマブ投与開始の約 9 週後に死亡した。治験担当医師は、死亡は疾患進行と関連ありと判断した。

患者 013-79 は男性の mMCC 患者であり、2016 年 4 月 11 日にアベルマブの投与を開始した。アベルマブは計 3 回投与され、有害事象は認められなかった。疾患進行のためアベルマブの投与は中止された。

患者 018-31 は女性の mMCC 患者であり、20 年 月 日にアベルマブの投与を開始した。重篤な有害事象が 2 件認められた。疾患進行のため投与 54 日後* にアベルマブの投与は中止された。投与 82 日後*、治験依頼者は患者が死亡したことを報告された。

患者 015-78 は男性の mMCC 患者であり、20 年 月 日からアベルマブの投与を継続中であった。有害事象は認められなかった。

9 安全性アップデート

現在実施中の第 II 相単群試験（EMR100070-003 試験、パート B）については、前項までに記載したデータカットオフでの安全性成績に加えて、中間解析結果（データカットオフ時点：20 年 月 日）を報告した（資料 5.3.5.1.3 Study EMR 100070-003 Technical Report 参照）。また、米国承認申請後に提出された 90 日安全性最新情報（データカットオフ時点：20 年 月 日）についても報告した（資料 5.3.5.3.7 90-Day Safety Update Report 参照）。以下にその要約を示し、それぞれの報告書をモジュール 5 に添付した。

9.1 EMR100070-003（Part B）中間解析報告

9.1.1 試験デザインと状況の要約

EMR100070-003 は mMCC 患者を対象にアベルマブの有効性及び安全性を評価する第 II 相、非盲検、多施設共同試験である。実施中の Part B では、転移疾患に対する全身療法が未治療の患者を対象とし、被験者 112 名を含むように計画されている（EMR100070-003 治験計画書 第 10 版参照）。被験者は米国、ドイツ、フランスで登録され、現在まで継続中である。最初の被験者は 20 年 月 日に登録され、20 年 月 日のこの中間解析のデータカットオフ時点で、合計 29 人の被験者がアベルマブを 1 回以上投与されていた。

9.1.2 被験者の内訳

データの cutoff 日時点で、29 名の被験者のうち、27 名が腫瘍評価の追跡を継続し、20 名が治験薬投与を継続していた（表 2.7.4-98）。9 名の被験者が治験薬投与を中止した。このうち 5 名が治験薬投与に関連した有害事象のため中止し、4 名が治験責任医師により病勢進行が報告されたため中止した。また、2 名の被験者が治験薬投与開始後、病勢進行のため死亡した（資料 5.3.5.1.3 参照）。

表 2.7.4- 98 被験者の内訳（スクリーニングの解析対象集団）

内訳	アベルマブ
スクリーニングを行った被験者数、n	41
治験薬の初回投与前に中止した被験者、n	9
適格基準を全ては満たさなかった	7
同意撤回	0
有害事象	1
死亡	0
その他	1
スクリーニングに合格したが、カットオフ日時点でまだ治験薬投与を開始していなかった被験者、n	3
治験薬を1回以上投与された被験者数、n (%)	29 (100.0)
治験薬投与を継続中、n (%)	20 (69.0)
治験薬投与を終了、n (%)	9 (31.0)
治験薬投与中止の理由、n (%)	9 (31.0)
有害事象	5 (17.2)
追跡失敗	0
治験実施計画書の不遵守	0
死亡	0
病勢進行	4 (13.8)
同意撤回	0
その他	0
治験薬投与を中止したが、依然として追跡中の被験者、n (%)	7 (24.1)
治験薬を1回以上投与された後に中止した被験者数、n (%)	2 (6.9)
治験が事前に規定した終了に達した	0
追跡失敗	0
死亡	2 (6.9)
同意撤回	0
その他	0

N/n：被験者数

9.1.3 曝露状況

被験者の治験薬投与状況を表 2.7.4- 99 に示す。データカットオフ時点で、治験薬投与期間中央値は8週間（範囲：2～38週間）であった。

表 2.7.4- 99 アベルマブの投与状況（安全性解析対象集団）

統計学的特性	アベルマブ (N=29)
アベルマブの投与期間（週）	
平均±標準偏差	12.55±10.293
中央値	8.14
第 1 四分位、第 3 四分位	6.00; 15.86
最小値、最大値	2.0; 37.9
アベルマブの投与回数	
平均±標準偏差	6.1±4.90
中央値	4.0
第 1 四分位、第 3 四分位	3.0; 8.0
最小値、最大値	1; 18

9.1.4 人口統計学的特性及びベースライン時の特性

治験薬を1回以上投与された29名の全被験者の人口統計学的特性及びベースライン時の特性を表 2.7.4- 100 に示す。試験に組み入れられた全被験者が、登録時に転移性（M1）疾患と診断された。転移性疾患の治療に化学療法を施行した被験者はいなかった。補助療法としての化学療法の施行歴又は局所進行疾患（M1 ではない）の治療は治験実施計画書で許可されており、5名の被験者で報告された。

表 2.7.4- 100 主要な人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

特性	アベルマブ N=29
性別、n (%)	
男性	21 (72.4)
女性	8 (27.6)
人種、n (%)	
白人	26 (89.7)
実施医療機関で未収集	2 (6.9)
不明	1 (3.4)
日本人、n (%)	
はい	0
無回答又は非該当	29 (100.0) ^a
地理的地域、n (%)	
北米	18 (62.1)
西欧	11 (37.9)
年齢 (歳)	
n (%)	29 (100.0)
平均±標準偏差	72.2±9.84
中央値	75.0
第 1 四分位、第 3 四分位	65.0; 79.0
最小値、最大値	47; 87
年齢区分、n (%)	
65 歳未満	7 (24.1)
65 歳以上	22 (75.9)
65～75 歳未満	6 (20.7)
75～85 歳未満	14 (48.3)
85 歳以上	2 (6.9)
体重 (kg)	
n (%)	29 (100.0)
平均±標準偏差	82.34±16.546
中央値	79.80
第 1 四分位、第 3 四分位	73.00; 89.60
最小値、最大値	53.1; 127.7
ECOG PS、n (%)	
0	23 (79.3)
1	6 (20.7)

^a アジア人被験者にのみ、日本人であるかどうか質問した。

9.1.5 安全性の評価

安全性の解析は全て安全性解析対象集団を用いて行った。これには、データベースのカットオフ日時点で、治験薬を1回以上投与された Part B コホートの被験者が全て含まれた (N=29)。有害事象は全て MedDRA version 19.1 を用いてコーディングし、CTCAE version 4.0 に従って評価した。

全体では、28名の被験者で TEAE を1件以上発現し、このうち8名において重篤な有害事象が報告された (表 2.7.4-101)。治験薬と関連性を否定できない TEAE は23名の被験者で報告され、このうち2名において治験薬と関連性を否定できない重篤な有害事象が報告された。9名の被験者が治験薬投与を中止、このうち5名が治験薬と関連性を否定できない有害事象のために中止した。治験薬と関連性を否定できない治験薬の投与中止に至った有害事象は以下の通りであった (各1名): グレード3のIRR (Day 13に発現)、グレード2のIRRの再発 (Day 57に発現)、グレード3の肝機能検査値上昇 (Day 70に発現)、グレード3の腫瘍随伴症候群 (Day 29に発現)、グレード3の胆管炎 (Day 30に発現) (資料 5.3.5.1.3 参照)。残りの4名は病勢進行のために治験薬投与を中止した。

データカットオフ時点で、2名が病勢進行により死亡した (資料 5.3.5.1.3 参照)。治験責任医師の評価で、脾臓、膵臓、リンパ節、皮膚、皮下組織及び十二指腸に、複数の標的病変及び非標的病変を有する1名 (被験者 100070-003-604-0002) が試験に組み入れられたが、治験薬投与開始2週間後の予定外腫瘍評価で病勢進行が報告され、急速に衰弱し、Day 80に死亡した。もう1名 (被験者 100070-003-133-0016) は、治験薬と関連性のない有害事象 (脳症及び敗血症を伴う病勢進行が原因の結腸穿孔) の発現後、試験への組み入れから30日以内に死亡した。この被験者は、腹膜腫瘍として腹部に複数の標的病変及び胃に隣接した1つの非標的病変、並びにグレード2のリパーゼ増加及びグレード2のリンパ球数低値を呈し、治験責任医師の評価で試験に組み入れられた。1回の治験薬投与後、グレード3のIRRにより治験薬投与を中止した。

表 2.7.4- 101 TEAE の概要（安全性解析対象集団、全被験者）

該当する被験者数	アベルマブ (N=29)
TEAE ^a	28 (96.6)
治験薬と関連性を否定できない TEAE ^b	23 (79.3)
重篤な TEAE	8 (27.6)
治験薬と関連性を否定できない重篤な TEAE	2 (6.9)
グレード 3 以上の TEAE	12 (41.4)
治験薬と関連性を否定できないグレード 3 以上の TEAE	5 (17.2)
死亡に至った TEAE	1 (3.4)
治験薬と関連性を否定できない死亡に至った TEAE	0
永続的な治験薬の投与中止に至った TEAE	6 (20.7)
治験薬と関連性を否定できない治験薬の投与中止に至った TEAE	5 (17.2)
試験治療下で発現した irAE（最新の定義）	3 (10.3)
治験薬と関連性を否定できない試験治療下で発現した irAE（最新の定義） ^c	2 (6.9)
試験治療下で発現した IRR（最新の定義） ^d	6 (20.7)
治験薬と関連性を否定できない試験治療下で発現した IRR（最新の定義） ^d	5 (17.2)

FAS：最大の解析対象集団、irAE：免疫関連の有害事象、IRR：注入に伴う反応、N/n：被験者数、TEAE：試験治療下で発現した有害事象

a TEAE とは、治験薬初回投与から、最終投与日+30 日又は続いて抗がん剤治療を開始した日-1 日のいずれか最初に生じた日までの期間に発現した事象と定義される。

b 治験薬と関連性を否定できない TEAE とは、「無回答又は非該当」「不明」又は「はい」と関連性を否定できない事象と定義される。

c 2 件の治験薬投与に関連した irAE のうち 1 件（被験者 100070-003-106-0005 のグレード 3 の自己免疫性腎炎）は、データベースのカットオフ日以降に免疫関連ではないと再評価された。

d さらに 1 名の被験者（被験者 100070-003-133-0016）が、治験薬投与と関連性を否定できない IRR（グレード 3）と報告された。

irAE は 3 名（10.3%）の被験者で報告され、グレード 1 のそう痒症、グレード 1 の斑状丘疹状皮疹、及びグレード 1 の甲状腺機能低下症が各 1 名であった。また、グレード 1 の甲状腺機能低下症の irAE を発現した被験者（被験者 100070-003-106-0005）で、グレード 3 の自己免疫性腎炎（重篤ではない）が報告された。当初、免疫関連と評価されたが、その後、自己免疫性腎炎は非免疫関連に再分類された。この被験者は、右副腎に進行性の複数の転移があり、ステント留置を必要とするグレード 3 の水腎症を発現した。放射線学的病勢進行により、アベルマブの投与を中止した

9.1.6 要約

本試験は進行中であり、今回は早期中間解析であるため、安全性の解析は、mMCC の第 1 選択治療としてアベルマブを投与した 29 名の被験者に限定している。観察された有害事象の性質及び重症度は、アベルマブの全般的な安全性プロファイルを考慮して想定している。この安全性プロファイルは、mMCC への第 2 選択治療としてアベルマブを検討した臨床試験の経験（結果は、EMR100070-003 試験の治験総括報告書、Part A に記載）、及びその他種々の固形癌へのアベルマブの適応を検討した試験（結果は、EMR100070-001 試験の治験総括報告書参照）に基づいている。本

治験で報告された免疫関連の有害事象は甲状腺機能低下症、そう痒症及び斑状丘疹状皮疹で、これらは全て軽度であった。治験薬投与と関連性を否定できない死亡は報告されなかった。IRR が 7 名で報告された。その大多数が軽度から中等度で、1 名がグレード 3 の IRR であったが、発現したその日に回復した。

9.2 90 日安全性最新報告書 (SUR)

9.2.1 SUR の考察

今回の統合された安全性解析の結果を解釈する場合、安全性データが、13 種類の異なる腫瘍タイプや様々な種類の治療ラインに渡る被験者から得られたものであり、腫瘍学治療上の介入、併発症の頻度、及び疾患管理のための治療手技の要件の違いを考慮する必要がある。化学療法の施行歴 (EMR100070-001 試験の胃癌患者のように、特にアベルマブ初回投与に近接して化学療法を施行した場合) は、個々のコホートで観察された安全性プロファイルに異なった影響を与えた可能性がある。最終的に、EMR100070-001 試験では、異なる固形癌に適応した拡大コホートの開始時期は同時ではないため、投与回数は異なっている。

90 日安全性最新報告書 (SUR) では、mMCC 患者の安全性プロファイルの結果は、第 II 相単群試験 (EMR100070-003 試験、N=88) に基づいている。安全性の評価は、進行性の固形癌患者を対象とした大規模な第 I 相単群試験 (EMR100070-001 試験、N=1650) の安全性データによって支持されている。これらの試験の統合データは、まれな事象の評価及びサブグループ解析でも考慮されている。これらの臨床試験では対照群を設定していないため、安全性の評価は制限されているが、抗 PD-1 及び抗 PD-L1 モノクローナル抗体の既知の副作用である irAE 及び IRR を重点的に解析することで、アベルマブの安全性プロファイルの詳細な解析が可能と考えられた。

有害事象の発現率及び割合を、SCS のデータカットオフ時点 (EMR100070-001 試験及び EMR100070-002 試験は 20 年 月 日、EMR100070-003 試験は 20 年 月 日)、及び SUR のデータカットオフ時点 (20 年 月 日) までの期間で比較した。SUR のデータカットオフ時点の各有害事象の発現率は、グレード 3 以上の TEAE (SUR では 58.0%に対して、SCS では 50.5%)、重篤な TEAE (SUR では 44.7%に対して、SCS では 39.9%)、一時的な治験薬の投与中止に至った TEAE (IRR を除く) (SUR では 20.9%に対して、SCS では 15.1%) においてわずかな上昇が認められた (表 2.7.4-102)。これは、主に EMR100070-001 試験に起因するもので、投与期間及び／又は追跡調査期間の延長により説明が可能であった。投与期間の延長に基づき、TEAE の発現率の顕著な上昇が予想される。

しかし、治験薬と関連性を否定できないグレード 3 以上の TEAE (SUR では 10.2%に対して、SCS では 9.7%)、治験薬と関連性を否定できない重篤な TEAE (SUR では 6.2%に対して、SCS では 5.8%)、及び治験薬と関連性を否定できない一時的な治験薬の投与中止に至った TEAE (IRR を除く) (SUR では 7.1%に対して、SCS では 5.8%) では、あまり変化がみられなかった。

TEAE の個々のカテゴリーでみられた種々の違いは、全般的な安全性プロファイルの評価に影響を与えず、SCS のデータカット以降、新規の安全性シグナルは観察されなかった。

SUR のデータカットオフ時点で、これらの試験で観察されたあらゆるグレードの TEAE のうち最も高頻度であったのは、食欲減退、IRR、及び胃腸障害（悪心、下痢、便秘及び嘔吐）で、SCS で報告済みのものと同様であった。EMR100070-003 試験では、被験者の 8.0%（SCS では 4.5%）で治験薬と関連性を否定できないグレード 3 以上の TEAE を発現し、4 名（4.5%）が治験薬と関連性を否定できない治験薬の投与中止に至った TEAE（PT では、イレウス、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、及びトランスアミナーゼ上昇）を発現した。治験薬と関連性を否定できない致死的な有害事象は報告されなかった。EMR100070-003 試験の SCS で報告された内容と比較すると、治験薬と関連性を否定できないグレード 3 以上の TEAE の発現率は上昇しており、これはアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、甲状腺機能低下症及びイレウスを新規に発現したためであった。EMR100070-001 試験での安全性の結果は、EMR100070-003 試験で観察された結果と類似していた。治験薬と関連性を否定できないグレード 3 以上の TEAE を発現した被験者は 10.3%（SCS での 10.1%からわずかに変化）であったが、治験薬と関連性を否定できない致死的な有害事象は 4 名（0.2%）で観察された。データの cutoff 日時点で、EMR100070-003 試験の全被験者は 3 ヶ月を超えて追跡調査されており、EMR100070-001 試験の被験者もほぼ全て（97.0%）が 3 ヶ月を超えて追跡調査されていた。経時的な累積発現率は、投与期間による irAE のハザードを評価する目的で推定された。データカットオフ時点以降に受領した累積安全性データからは、2016 年 9 月 30 日まで進行中の試験から得られたデータも含め、新規の安全性シグナルは認められなかった。

全体では、SUR のデータの cutoff に対して、irAE を発現した被験者の割合は、EMR100070-003 試験及び EMR100070-001 試験で、それぞれ 17.0%（SCS では 15.9%）及び 14.1%（SCS では 11.4%）、グレード 3 以上の irAE を発現した被験者の割合は、それぞれ 3.4%（SCS では 1.1%）及び 2.2%（SCS では 1.6%）であった。全体では、irAE の治療に高用量の全身性コルチコステロイド療法が必要であった被験者の割合は、EMR100070-003 試験及び EMR100070-001 試験で、それぞれ 4.5%（SCS と同様）及び 4.1%（SCS では 3.4%）であり、irAE によりアベルマブの投与を中止した被験者の割合は、それぞれ 2.3%（SCS では 1.1%）及び 1.9%（SCS では 1.2%）であった（資料 5.3.5.3.7 参照）。SCS で報告した内容と同様に、EMR100070-001 試験の総計 3 名の被験者が免疫関連と考えられる事象により死亡した（1 名は致死的な免疫関連の肺炎、2 名が致死的な免疫関連の肝炎を発現）。また、腎細胞癌患者にアベルマブとアキシチニブを併用投与した試験（B9991002 試験）では、死亡に至った免疫関連の心筋炎が 1 名に認められた（XXXXXXXXXX安全性データベースからの報告であり、今回の統合された安全性解析対象集団には含まれず）。

アベルマブの特定されたリスクと判定された免疫関連事象は、免疫関連の肺炎、大腸炎、肝炎、内分泌障害（甲状腺障害、副腎機能不全）、筋炎、心筋炎、及び発疹であった（表 2.7.4-103）。

SUR のために受領した新規情報以降では、高血糖／糖尿病として報告された 2 名を詳細に解析したところ（資料 5.3.5.3.7 参照）、新規に発現した 1 型糖尿病が SCS 以降に特定されたリスクと判定された免疫関連事象であった。

SUR 提出後に免疫関連の内分泌障害のサブグループである下垂体障害、腎炎及び腎機能障害、ギラン・バレー症候群及びブドウ膜炎の免疫関連事象が、アベルマブの特定されたリスクとして追加された。また、全身性炎症反応症候群、関節リウマチ及び乾癬は各 1 名のみに認められたが、診断内容が疑わしいか、又は交絡するリスク因子が認められた。免疫関連の性腺機能低下症、尋常性白

斑、サルコイドーシス、脳炎、脳症、重症筋無力症、又は（自己免疫性又は急性）膵炎は報告されなかった。

IRR の解析から、SUR データと SCS データを比較した場合、発現率にわずかなばらつきはみられるが、IRR の安全性プロファイルは類似していることが示唆された。

安全性最新報告書のデータカットオフ時点では、IRR を発現した被験者の割合は、EMR100070-003 試験及び EMR100070-001 試験で、それぞれ 21.6%（SCS と同様）及び 25.5%（SCS では 24.2%）であった。グレード 3 以上の IRR を発現した被験者は EMR100070-003 試験では認められず、EMR100070-001 試験では 0.7%（SCS では 1.0%）であった。EMR100070-001 試験では、3 名の被験者（SCS で報告された内容と同様）がグレード 4 の IRR を発現した。

IRR の頻度に対する前投薬の影響はわずかで、初回投与中に IRR を発現した被験者の割合は、前投薬あり（20.2%）及び前投薬なし（19.5%）で同程度であった。しかし、前投薬を行った方が IRR の重症度が軽減される傾向にあるようで、グレード 3 以上の IRR を発現した被験者の割合は、前投薬なし（1.6%）の方が、前投薬あり（0.3%）に比べて高かった。

IRR の初回発現のほとんどが初回投与に関連しており、5 回目以降の投与で初めて IRR を発現した被験者は殆どいなかった。初回 4 回目までの投与に関連して IRR を発現した被験者のうち、4 回目以降の投与で再発した被験者は非常に少なかった。グレード 3 以上の IRR は全て初回又は 2 回目の投与時に発現した。ほとんどの IRR は発現したその日に回復した。EMR100070-003 試験及び EMR100070-001 試験では、投与速度を減速した被験者の割合は、それぞれ 10.2%（SCS と同様）及び 7.0%（SCS では 6.6%）であった。一時的に注入を中断した被験者の割合は、それぞれ 11.4%（SCS では 9.1%）及び 8.6%（SCS では 7.5%）であった。IRR によりアベルマブ投与を永続的に中断した被験者は、EMR100070-003 試験では認められず、EMR100070-001 試験では 2.1%（SCS では 1.9%）であった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図データを慎重に評価した結果、新たな安全性の所見は認められなかった。ベースラインを含むあらゆる時点で ADA 陽性被験者の割合は低かったが（SUR では 4.3%に対して、SCS では 3.8%）、ADA 陽性被験者と ADA 陰性被験者とで、アベルマブの安全性プロファイルは類似していた。特別な集団での解析では、臨床的に重要な新規の安全性シグナルは認められなかった。

表 2.7.4- 102 TEAE の概要 (安全性解析対象集団、全被験者)

	001			003			Total		
	SCS (N=1452) n (%)	SUR (N=1650) n (%)	Delta (%)	SCS (N=88) n (%)	SUR (N=88) n (%)	Delta (%)	SCS (N=1540) n (%)	SUR (N=1738) n (%)	Delta (%)
Subjects With At Least One									
Any TEAE	1359 (93.6)	1611 (97.6)	4.0	86 (97.7)	86 (97.7)	0.0	1445 (93.8)	1697 (97.6)	3.8
TEAE, Grade $\geq$ 3	723 (49.8)	953 (57.8)	8.0	54 (61.4)	55 (62.5)	1.1	777 (50.5)	1008 (58.0)	7.5
Related TEAE	942 (64.9)	1102 (66.8)	1.9	62 (70.5)	62 (70.5)	0.0	1004 (65.2)	1164 (67.0)	1.8
Related TEAE, Grade $\geq$ 3	146 (10.1)	170 (10.3)	0.2	4 (4.5)	7 (8.0)	3.5	150 (9.7)	177 (10.2)	0.5
TEAE leading to permanent treatment discontinuation	193 (13.3)	239 (14.5)	1.2	2 (2.3)	5 (5.7)	3.4	195 (12.7)	244 (14.0)	1.3
TEAEs (excluding IRRs) leading to temporary treatment discontinuation	211 (14.5)	342 (20.7)	6.2	21 (23.9)	21 (23.9)	0.0	232 (15.1)	363 (20.9)	5.8
Related TEAE leading to permanent treatment discontinuation	90 (6.2)	103 (6.2)	0.0	1 (1.1)	4 (4.5)	3.4	91 (5.9)	107 (6.2)	0.3
Related TEAEs(excluding IRRs) leading to temporary treatment discontinuation	84 (5.8)	118 (7.2)	1.4	6 (6.8)	6 (6.8)	0.0	90 (5.8)	124 (7.1)	1.3
Serious TEAE	578 (39.8)	740 (44.8)	5.0	36 (40.9)	37 (42.0)	1.1	614 (39.9)	777 (44.7)	4.8
Related serious TEAE	85 (5.9)	102 (6.2)	0.3	5 (5.7)	6 (6.8)	1.1	90 (5.8)	108 (6.2)	0.4
TEAE leading to death	163 (11.2)	220 (13.3)	2.1	8 (9.1)	8 (9.1)	0.0	171 (11.1)	228 (13.1)	2.0
Related TEAE leading to death	6 (0.4)	4 (0.2)	-0.2 ^a	0	0	0.0	6 (0.4)	4 (0.2)	-0.2 ^a
irAE	165 (11.4)	232 (14.1)	2.7	14 (15.9)	15 (17.0)	1.1	179 (11.6)	247 (14.2)	2.6
Treatment related irAE	140 (9.6)	193 (11.7)	2.1	11 (12.5)	13 (14.8)	2.3	151 (9.8)	206 (11.9)	2.1
IRR	352 (24.2)	420 (25.5)	1.3	19 (21.6)	19 (21.6)	0.0	371 (24.1)	439 (25.3)	1.2
Treatment related IRR	336 (23.1)	403 (24.4)	1.3	19 (21.6)	19 (21.6)	0.0	355 (23.1)	422 (24.3)	1.2

表 2.7.4- 103 サブカテゴリーに分類した irAE の概要

	EMR100070-003				EMR100070-001			
	SCS N = 88		SUR N = 88		SCS N = 1452		SUR N = 1650	
	Any Grade (%)	Grade ≥ 3 (%)	Any Grade (%)	Grade ≥ 3 (%)	Any Grade (%)	Grade ≥ 3 (%)	Any Grade (%)	Grade ≥ 3 (%)
All irAEs	15.9	1.1	17.0	3.4	11.4	1.6	14.1	2.2
免疫関連肺臓炎	0	0	0	0	0.8	0.3	1.3	0.4
免疫関連大腸炎	2.3	0	2.3	0	0.9	0.2	1.5	0.4
免疫関連肝炎	1.1	1.1	2.3	2.3	0.9	0.6	0.8	0.7
免疫関連内分泌障害	5.7	0	5.7	1.1	4.8	0.1	6.1	0.3
甲状腺障害	5.7	0	5.7	1.1	4.5	0.1	5.6	0.1
甲状腺機能低下症	4.5	0	4.5	1.1	3.9	0.1	5.2	0.1
甲状腺機能亢進症	2.3	0	1.1	0	0.5	0	0.4	0
甲状腺炎	0	0	0	0	0.3	0	0.2	0
副腎機能不全	0	0	0	0	0.4	0.1	0.5	0.1
1 型糖尿病	0	0	0	0	0	0	0.1	0.1
下垂体障害	0	0	0	0	0.1	0	0.1	0
性腺機能低下	0	0	0	0	0	0	0	0
免疫関連腎炎及び腎機能障害	1.1	0	1.1	0	0.1	0	0	0
免疫関連発疹（乾癬を含む）	5.7	0	8.0	0	4.3	0.1	5.0	0.1
その他の免疫関連AEs	0	0	0	0	0.8	0.3	1.2	0.5
筋炎	0	0	0	0	0	0	0.5	0.3
心筋炎	0	0	0	0	0	0	0	0
その他の免疫関連事象	0	0	0	0	0.8	0.3	0.6	0.2

9.2.2 SUR の結論

アベルマブの安全性プロファイルは、全体的に管理可能かつ忍容可能であった。

今回の 90 日間 SUR で示したアベルマブの安全性データは、SCS で報告済みの安全性プロファイルと同等であった。投与期間の延長に基づき、TEAE の発現率の顕著な上昇が予想される。新規の安全性シグナルは特定されなかった。

アベルマブ 10 mg/kg の安全性プロファイルは、88 名の mMCC 患者、及び 1738 名を超える進行性固形癌患者によって十分に評価され、全体的に管理可能かつ忍容可能であった。irAE は、免疫関連の肺炎、大腸炎、肝炎、内分泌障害（甲状腺障害、副腎機能不全、新規発現 1 型糖尿病）、筋炎、心筋炎及び発疹などのサブカテゴリーであった（注：SUR の提出後、さらに詳細に分析した結果、内分泌障害のサブグループである下垂体障害、腎炎及び腎機能不全、ギラン・バレー症候群及びブドウ膜炎の免疫関連事象が、アベルマブの特定されたリスクとして追加された）。

患者集団、試験デザイン、及び免疫関連事象の定義の違いなどにより、有害事象の発現率を直接比較することはできないが、アベルマブで観察された irAE の発現状況は、抗 PD-1 モノクローナル抗体及び他の抗 PD-L1 モノクローナル抗体投与時の結果と類似していた。IRR も認められたが、これらは軽度から中等度で、永続的な治験薬の投与中止を必要とせず、主にアベルマブの初回 4 回目の投与までに限定されていた。

10 考察及び結論

10.1 考察

mMCC 患者の安全性の結果は、第 II 相単群試験（EMR100070-003 試験、N=88）に基づいている。安全性の評価は、転移性又は局所進行性の固形癌患者を対象とした大規模な第 I 相単群試験（EMR100070-001 試験、N=1452）及び日本人の転移性若しくは局所進行性の固形癌又は胃癌患者を対象とした第 I 相単群試験（EMR100070-002 試験、N=40）の安全性データによって支持されている。これらの臨床試験で対照群を設定していないことにより、安全性の評価は制限されているが、抗 PD-1 及び抗 PD-L1 モノクローナル抗体の既知の副作用（irAE）及び IRR を重点的に解析することで、アベルマブの安全性プロファイルの詳細な解析が可能と考えられた。

EMR100070-003 試験及び EMR100070-001 試験では、アベルマブの安全性プロファイルは全体的に管理可能かつ忍容可能であった。最も発現率が高かった TEAE は疲労であった。EMR100070-003 試験では、治験薬と関連性を否定できないグレード 3 以上の TEAE の発現率は 4.5%であり、治験薬と関連性を否定できない治験薬の投与中止に至った TEAE（トランスアミナーゼ上昇）が 1 名（1.1%）に認められた。治験薬と関連性を否定できない死亡に至った TEAE は認められなかった。EMR100070-001 試験の安全性の結果は EMR100070-003 試験と類似していたが、治験薬と関連性を否定できないグレード 3 以上の TEAE（EMR100070-001 試験 10.1%、EMR100070-003 試験 4.5%）及び治験薬と関連性を否定できない死亡に至った TEAE（それぞれ 0.4%及び 0%）の発現率は、EMR100070-003 試験と比べてわずかに高かった。EMR100070-003 試験では、すべての被験者で追跡調査期間が 3 ヶ月を超えていた。EMR100070-001 試験では、データカットオフ時点で追跡調査期間

が3ヵ月を超える被験者の割合は83.1%であり、追跡調査期間が3ヵ月を超える被験者のアベルマブの安全性プロファイルは、被験者全体と類似していた。CSRのデータカットオフ後及び他の実施中の試験で20██年██月██日までに報告された安全性データの傾向は、ISSの解析結果と同様であり、新たな安全性の問題は認められなかった。

日本人患者を対象としたEMR100070-002試験の安全性プロファイルは、EMR100070-003試験及びEMR100070-001試験と全体的に類似していた。治験薬と関連性を否定できないグレード3以上のTEAEの発現率は7.5%、治験薬と関連性を否定できない死亡に至ったTEAEの発現率は2.5%であった。日本人にのみ発現したTEAEが認められたが、これらの事象はいずれも1名のみに発現していることから、日本人に特有の有害事象とは考えられなかった。

irAEの解析では、異なるカテゴリー〔大腸炎、肺臓炎、肝炎、内分泌障害（甲状腺障害、副腎機能不全、下垂体障害、1型糖尿病）、腎炎及び腎機能障害、発疹、その他〕に該当する事象を事前に規定したMedDRA PTの一覧により特定し、事前に規定した医学的評価（コルチコステロイド療法又はホルモン補充療法の有無及び生検結果を考慮）を行った。

EMR100070-003試験及びEMR100070-001試験では、irAEの発現率はそれぞれ15.9%及び11.4%、グレード3以上のirAEの発現率はそれぞれ1.1%及び1.6%であった。高用量コルチコステロイドによる治療を受けた被験者の割合はそれぞれ4.5%及び3.0%、治験薬の投与中止に至ったirAEの発現率はそれぞれ1.1%及び1.4%であった。死亡に至ったirAEは3名に認められた（いずれもEMR100070-001試験：肺臓炎、急性肝不全及び肝不全／自己免疫性肝炎各1名）。さらに、腎細胞癌患者にアベルマブとアキシチニブを併用投与したB9991002試験では、死亡に至った免疫関連の心筋炎が1名に認められた（████安全性データベースからの報告であり、ISSの安全性解析対象集団に含まれず）。

EMR100070-002試験では、irAEの発現率は10.0%であった。グレード3以上のirAE、治験薬の投与中止に至ったirAE及び死亡に至ったirAEは認められなかった。

アベルマブの特定されたリスクと判定されたirAEの概要を表2.7.4-104に示す。今回、新たな発病として1型糖尿病が免疫関連事象として特定されたリスクに追加された。また、SUR提出後に、さらに詳細に分析した結果、内分泌障害のサブグループである下垂体障害、腎炎及び腎機能不全、ギラン・バレー症候群及びブドウ膜炎の免疫関連事象が、アベルマブの特定されたリスクとして追加された。（表2.7.4-104には未記載のため、それぞれの発生状況についてはSUR参照）。

表 2.7.4- 104 アベルマブの特定されたリスクと判定された irAE の概要

	EMR100070-003				EMR100070-001				EMR100070-002	
	SCS N = 88		SUR N = 88		SCS N = 1452		SUR N = 1650		N=40	
	Any Grade (%)	Grade ≥ 3 (%)	Any Grade (%)	Grade ≥ 3 (%)	Any Grade (%)	Grade ≥ 3 (%)	Any Grade (%)	Grade ≥ 3 (%)	Any Grade (%)	Grade ≥ 3 (%)
All irAEs	15.9	1.1	17.0	3.4	11.4	1.6	14.1	2.2	0	0
免疫関連肺臓炎	0	0	0	0	0.8	0.3	1.3	0.4	0	0
免疫関連大腸炎	2.3	0	2.3	0	0.9	0.2	1.5	0.4	0	0
免疫関連肝炎	1.1	1.1	2.3	2.3	0.9	0.6	0.8	0.7	0	0
免疫関連内分泌障害	5.7	0	5.7	1.1	4.8	0.1	6.1	0.3	2.5	0
甲状腺障害	5.7	0	5.7	1.1	4.5	0.1	5.6	0.1	2.5	0
甲状腺機能低下症	4.5	0	4.5	1.1	3.9	0.1	5.2	0.1	2.5	0
甲状腺機能亢進症	2.3	0	1.1	0	0.5	0	0.4	0	2.5	0
甲状腺炎	0	0	0	0	0.3	0	0.2	0	0	0
副腎機能不全	0	0	0	0	0.4	0.1	0.5	0.1	0	0
1 型糖尿病	0	0	0	0	0	0	0.1	0.1	0	0
下垂体不全	0	0	0	0	0.1	0	0.1	0	0	0
免疫関連腎炎及び腎機能障害	1.1	0	1.1	0	0.1	0	0	0	0	0
免疫関連発疹（乾癬を含む）	5.7	0	8.0	0	4.3	0.1	5.0	0.1	10	0
その他の免疫関連AEs	0	0	0	0	0.8	0.3	1.2	0.5	0	0
筋炎	0	0	0	0	0	0	0.5	0.3	0	0
心筋炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
その他の免疫関連事象	0	0	0	0	0.8	0.3	0.6	0.2	0	0

免疫関連の全身性炎症反応症候群（SIRS）、関節リウマチ及び乾癬は各 1 名のみに認められ、診断内容が疑わしいか、アベルマブ以外の原因が存在するものであった。免疫関連の尋常性白斑、サルコイドーシス、脳炎、重症筋無力症又は（自己免疫性又は急性）膵炎は認められなかった。

IRR は、事前に規定した MedDRA PT の一覧、事象の発現時期及び回復時期により特定した。

EMR100070-003 試験及び EMR100070-001 試験では、IRR の発現率はそれぞれ 21.6%及び 24.2%であった。EMR100070-003 試験ではグレード 3 以上の IRR は認められず、EMR100070-001 試験でのグレード 3 以上の IRR の発現率は 1.0%であった。グレード 4 の IRR は EMR100070-001 試験で 3 名に認められたが、このうち 2 名は前投薬を必須とする前に発現した（EMR100070-003 試験では、アセトアミノフェン及び抗ヒスタミン薬の前投薬が必須であった）。ほとんどの IRR は初回投与時に発現し、4 回目以降の投与時に IRR はほぼ認められなかった。ほとんどの IRR は発現当日に回復した。投与速度の減速に至った IRR の発現率は EMR100070-003 試験で 10.2%、EMR100070-001 試験で 6.6%であり、注入の中断に至った IRR の発現率はそれぞれ 11.4%及び 8.3%であった。EMR100070-003 試験ではアベルマブの投与中止に至った IRR は認められず、EMR100070-001 試験でのアベルマブの投与中止に至った IRR の発現率は 2.3%であった。被験者数は少ないものの、アベルマブ 10 mg/kg の投与時と 20 mg/kg の投与時の有害事象は類似していた。

EMR100070-002 試験では、IRR の発現率は 30.0%であり、グレード 3 以上の IRR は認められなかった。ほとんどの IRR は初回投与時に発現し、3 回目以降の投与時に IRR は認められなかった。アベルマブの投与中止に至った IRR は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図を慎重に評価した結果、新たな安全性の所見は認められなかった。抗薬物抗体が陽性であった被験者の割合は低く（各試験で 3.4～5.0%）、アベルマブの安全性プロファイルは抗薬物抗体が陽性の被験者と陰性の被験者で類似していた。また、サブグループ解析の結果、癌腫、年齢、性別、BMI 及びその他のサブグループ間で、TEAE、irAE 及び IRR の傾向は類似していた。TEAE（irAE を含む）の発現率は、製剤の製造工程のプロセス B と比べてプロセス A で高かったが、初回発現時期の解析ではプロセス A と B で同様であったことを考慮すると、発現率の差は、プロセス B と比べてプロセス A の投与期間が長かったことによるものと考えられた。日本人の mMCC を含む癌患者のアベルマブの安全性プロファイルは、全体的に外国人と類似しており、日本人に特有の安全性の問題は認められなかった。

10.2 結論

アベルマブ 10 mg/kg の安全性プロファイルは、88 名の mMCC 患者及び 1450 名を超えるその他の進行性固形癌患者によって十分に評価され、全体的に良好でかつ忍容可能であった。アベルマブの特定されたリスクと判定された irAE には肺臓炎、大腸炎、肝炎、内分泌障害（甲状腺障害、副腎機能不全）、筋炎、心筋炎及び発疹が含まれた（その後の詳細な分析の結果、新たな発病として 1 型糖尿病が免疫関連事象として特定されたリスクに追加された。また、同様に、SUR 提出後に、内分泌障害のサブグループである下垂体障害、腎炎及び腎機能不全、ギラン・バレー症候群及びブドウ膜炎の免疫関連事象が、アベルマブの特定されたリスクとして追加された）。患者集団、試験デザイン及び irAE の定義の違いから、有害事象の発現率を直接比較することはできないが、アベルマブ投与時の irAE の発現状況は、抗 PD-1 モノクローナル抗体及び他の抗 PD-L1 モノクローナル抗体投与

時の結果と類似していた。IRR も認められたが、ほとんどの IRR は軽度又は中等度で、初回投与時のみに発現した。

日本人の mMCC を含む癌患者のアベルマブの安全性プロファイルは、全体的に外国人と類似しており、日本人に特有の安全性の問題は認められなかった。日本人患者のアベルマブの安全性プロファイルは全体的に良好でかつ忍容可能であった。

11 付録

11.1 死亡症例一覧

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gen- der	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relation- ship	Tox. grade	Seri- ous	Action	Outcome
001 (N=1452)	1010012	WHITE	10	M	6■	疾患進行	84	26	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
						食欲減退	85	25	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	1010037	WHITE	10	F	5■	疾患進行	13	3	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	1010040	WHITE	10	M	4■	疾患進行	15	93	Not Related	5	Y	DOSE NOT CHANGED	Fatal
	1010051	WHITE	10	F	4■	疾患進行	28	26	Not Related	5	Y	DOSE NOT CHANGED	Fatal
	1010061	OTHER	10	M	6■	塞栓症	253	68	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
						低酸素症	253	68	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
						肺感染	253	68	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	1010103	WHITE	10	M	7■	肺感染	78	37	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	1010111	WHITE	10	M	6■	疾患進行	36	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1020001	WHITE	10	M	3■	疾患進行	28	1	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	1020006	WHITE	10	F	6■	急性呼吸不全	7	1	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	1020013	WHITE	10	F	3■	疾患進行	66	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Preferred Age term	Onset day	Duration (days)	Relation-ship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	1020020	WHITE	10	F	6■ 脳損傷	27	8	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	1020022	WHITE	10	F	4■ 呼吸不全	33	8	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1020040	WHITE	10	F	5■ 疾患進行	97	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1020056	WHITE	10	F	6■ 疾患進行	49	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1020070	WHITE	10	F	7■ 疾患進行	53		Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1030013	WHITE	10	F	5■ 胃癌	80	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1030019	WHITE	10	F	8■ 肝不全	60	3	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
					疾患進行	60	3	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1050002	WHITE	10	M	7■ 肺炎	146	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1070001	OTHER	10	M	5■ 疾患進行	29	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1070006	NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	10	F	5■ 疾患進行	33	1	Not Related	5	Y	DOSE NOT CHANGED	Fatal

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	1070019	WHITE	10	F	4■	肺塞栓症	69	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1070026	WHITE	10	M	7■	疾患進行	32	1	Not Related	5	Y	DOSE NOT CHANGED	Fatal
	1070035	WHITE	10	F	5■	疾患進行	97	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1070040	WHITE	10	F	5■	疾患進行	59	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1080007	WHITE	10	M	4■	遠隔転移を伴う新生物	10	28	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	1090013	WHITE	10	M	8■	疾患進行	81	22	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1130005	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	10	F	7■	疾患進行	39	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1130012	WHITE	10	F	5■	腹痛	19	23	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1130033	WHITE	10	M	5■	呼吸困難	11	2	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1150011	WHITE	10	M	5■	疾患進行	100	15	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1150020	WHITE	10	M	6■	胃腸出血	33	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1160010	WHITE	10	M	6■	疾患進行	12	1	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gen- der	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relation- ship	Tox. grade	Seri- ous	Action	Outcome
	1170007	WHITE	10	M	5■	疾患進行	7	8	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1170017	NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	10	M	7■	疾患進行	53	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1180018	WHITE	10	M	5■	胃腸出血	34	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1190016	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	10	M	5■	疾患進行	22	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1200012	WHITE	10	F	4■	心肺停止	6	1	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	1200014	WHITE	10	F	5■	急性肝不全	47	1	Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1200022	WHITE	10	M	6■	疾患進行	55	14	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	1220022	WHITE	10	M	5■	中枢神経系転移	25	33	Not Related	3	Y	MULTIPLE	Fatal
	1220028	WHITE	10	M	5■	疾患進行	45	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1240006	OTHER	10	M	6■	疾患進行	45	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	1240008	WHITE	10	M	8	疾患進行	66	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1300015	WHITE	10	F	5	誤嚥	240	1	Not Related	5	Y	DOSE NOT CHANGED	Fatal
	1300017	WHITE	10	M	5	疾患進行	160	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1310007	WHITE	10	M	3	疾患進行	91	21	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1320005	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	10	M	5	呼吸不全	87	5	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1330005	WHITE	10	M	5	敗血症	12	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1330009	WHITE	10	F	5	疾患進行	48	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1330012	ASIAN	10	F	5	自殺既遂	6	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1350001	WHITE	10	M	6	疾患進行	145	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1390004	WHITE	10	F	4	呼吸窮迫	23	18	Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
						敗血症	23	18	Not Related	5	Y	MULTIPLE	Fatal
	1410042	WHITE	10	F	5	喉頭出血	10	1	Not Related	5	Y	DOSE NOT CHANGED	Fatal

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	1480003	WHITE	10	F	5■	疾患進行	41	26	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	1490021	WHITE	10	F	6■	尿路性敗血症	2	13	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	1500004	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	10	F	3■	肺高血圧症	39	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1510006	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	10	F	4■	疾患進行	13	9	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1520004	WHITE	10	F	5■	疾患進行	7	9	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	1520005	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	10	M	5■	疾患進行	195	4	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1520007	WHITE	10	F	4■	疾患進行	85	2	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	1520011	WHITE	10	F	7■	疾患進行	113	1	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	1560016	WHITE	10	F	6■	成長障害	3	15	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1560018	WHITE	10	M	6■	疾患進行	52	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1570006	WHITE	10	F	5■	疾患進行	50	57	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	1590004	WHITE	10	F	5■	疾患進行	50	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1590026	WHITE	10	M	5■	疾患進行	55	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1610006	WHITE	10	M	7■	呼吸不全	38	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1620002	WHITE	10	F	6■	疾患進行	49	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1620009	WHITE	10	M	5■	疾患進行	32	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1640006	WHITE	10	M	7■	くも膜下出血	11	2	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1640009	AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	10	F	3■	心停止	5	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1650009	WHITE	10	F	5■	疾患進行	125	16	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1650016	WHITE	10	F	4■	疾患進行	29	25	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1650017	WHITE	10	M	6■	疾患進行	10	36	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1660012	WHITE	10	M	6■	胸椎骨折	271	65	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	1660047	WHITE	10	M	8■	胃腸出血	18	2	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1670006	WHITE	10	F	6■	呼吸不全	101	14	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1670011	WHITE	10	M	7■	疾患進行	114	11	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1670012	WHITE	10	F	7■	疾患進行	21	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1670026	WHITE	10	F	7■	疾患進行	32	4	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1670028	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	10	F	8■	死亡	95	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1680002	WHITE	10	F	4■	疾患進行	7	18	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1690007	WHITE	10	F	5■	疾患進行	80	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1690018	WHITE	10	M	6■	疾患進行	38	1	Not Related	5	Y	MULTIPLE	Fatal
	1690020	ASIAN	10	F	7■	疾患進行	46	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1720004	WHITE	10	F	7■	放射線性肺臓炎	11	8	Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	1720007	WHITE	10	M	6■	疾患進行	22	24	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	1730006	WHITE	10	M	5■	疾患進行	8	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1730022	WHITE	10	M	8■	疾患進行	28	17	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1760006	WHITE	10	M	6■	心タンポナーデ	104	5	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	1760008	WHITE	10	F	6■	敗血症性ショック	13	12	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1790007	WHITE	10	F	6■	疾患進行	73	5	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1790008	WHITE	10	M	6■	疾患進行	65	6	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	1810003	WHITE	10	F	6■	疾患進行	58	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1810013	OTHER	10	M	4■	疾患進行	39	35	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1810017	WHITE	10	M	6■	疾患進行	25	11	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	1840009	WHITE	10	F	6■	疾患進行	65	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1850001	WHITE	10	F	6■	疾患進行	11	16	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	1860004	WHITE	10	M	8■	疾患進行	35	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	1860019	WHITE	10	M	5■	疾患進行	44	1	Not Related	5	Y	DOSE NOT CHANGED	Fatal
	1860023	ASIAN	10	F	3■	疾患進行	16	1	Not Related	5	Y	DOSE NOT CHANGED	Fatal
	1880003	WHITE	10	M	7■	呼吸不全	19	4	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	1890005	WHITE	10	F	6■	腸閉塞	92	6	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	1930003	WHITE	10	M	5■	疾患進行	52	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1930027	AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	10	M	4■	疾患進行	33	7	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1930031	WHITE	10	F	6■	疾患進行	5	7	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1930037	WHITE	10	F	5■	疾患進行	80	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1930045	WHITE	10	F	5■	疾患進行	56	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1930051	WHITE	10	F	4■	肺新生物	47	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1950007	WHITE	10	F	5■	疾患進行	82	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	1950008	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	10	F	6	末梢動脈閉塞性疾患	108	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1950017	WHITE	10	M	5	疾患進行	70	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1950027	WHITE	10	M	6	疾患進行	12	11	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1980002	WHITE	10	F	3	疾患進行	41	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1980003	WHITE	10	F	7	呼吸不全	34	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1980004	WHITE	10	M	6	敗血症	30	7	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1980006	WHITE	10	F	6	疾患進行	42	8	Not Related	5	Y	DOSE NOT CHANGED	Fatal
	1990004	WHITE	10	M	3	疾患進行	15	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1990008	WHITE	10	M	6	胃腸出血	52	2	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	2020002	WHITE	10	F	6	疾患進行	30	5	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	2040010	WHITE	10	F	6	疾患進行	48	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	2040020	WHITE	10	F	6	敗血症	77	4	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	2070003	WHITE	10	F	8■	疾患進行	41	7	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	2080006	WHITE	10	F	6■	疾患進行	23	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	2080012	WHITE	10	M	5■	疾患進行	31	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	2080017	WHITE	10	F	6■	疾患進行	76	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	2080029	WHITE	10	M	5■	肺炎	20	4	Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	2080031	WHITE	10	F	7■	遠隔転移を伴う胃癌	34	1	Not Related	5	Y	DOSE NOT CHANGED	Fatal
	2090005	WHITE	10	F	8■	疾患進行	76	10	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	2090017	WHITE	10	F	3■	疾患進行	31	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	2210018	WHITE	10	F	6■	疾患進行	56	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	2220012	WHITE	10	F	4■	疾患進行	92	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	3020002	WHITE	10	F		疾患進行	106	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	3030007	WHITE	10	M		疾患進行	79	4	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gen- der	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relation- ship	Tox. grade	Seri- ous	Action	Outcome
	3060007	WHITE	10	M	6■	心不全	57	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	4030013	WHITE	10	M	6■	E型肝炎	4	3	Not Related	4	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						急性呼吸窮迫症候群 1		6	Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	4050004	WHITE	10	M	5■	疾患進行	81	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	4060005	WHITE	10	F	8■	脳血管発作	40	1	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	4070002	WHITE	10	M	7■	疾患進行	24	1	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	4080007	WHITE	10	F	7■	肺炎	45	4	Not Related	5	Y	DOSE NOT CHANGED	Fatal
	4080009	OTHER	10	M	5■	嚥下障害	16	7	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	5010007	WHITE	10	F		疾患進行	44	13	Not Related	5	Y	DOSE NOT CHANGED	Fatal
	5010012	WHITE	10	M		全身健康状態低下	99	40	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	5010015	WHITE	10	F		疾患進行	48		Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	5010037	WHITE	10	F	7■	疾患進行	2	22	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Preferred Age term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	5010038	WHITE	10	M	5■ 疾患進行	43	1	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	5020003	WHITE	10	M	7■ 新生物進行	27	1	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	5020004	WHITE	10	F	4■ 疾患進行	91	68	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	5030002	WHITE	10	M	6■ 疾患進行	5	7	Not Related	5	Y	DOSE NOT CHANGED	Fatal
	6010003	WHITE	10	F	3■ 全身健康状態低下	19	11	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	6010005	WHITE	10	F	4■ 呼吸不全	44	3	Not Related	5	Y	DRUG INTERRUPTED	Fatal
	6010006	WHITE	10	F	6■ 腫瘍浸潤	96	36	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	6010013	WHITE	10	F	5■ 肝不全	40	13	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	7040005	WHITE	10	F	5■ 疾患進行	21	48	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	8020002	WHITE	10	F	5■ 疾患進行	34	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	8030002	WHITE	10	F	5■ 疾患進行	30	2	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	8050009	WHITE	10	M	8■ 疾患進行	73	27	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	8050024	WHITE	10	M	7	移行上皮癌	124	13	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	8080007	WHITE	10	M	7	疾患進行	29		Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	9040001	ASIAN	10	M	6	自殺企図	149		Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	9040008	ASIAN	10	M	6	疾患進行	15	10	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	9080003	ASIAN	10	F	5	肝不全 自己免疫性肝炎	14 14	2 2	Related Related	4 3	Y Y	NOT APPLICABLE NOT APPLICABLE	Fatal Fatal
	9520003	ASIAN	10	M	5	腫瘍出血	7	1	Not Related	5	Y	DOSE NOT CHANGED	Fatal
002 (N=40)	0010014	ASIAN	10	M	5	心筋梗塞	53	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	0080003	ASIAN	10	M	6	急性腎不全 腫瘍崩壊症候群	9 11	4 2	Related Related	5 5	Y Y	DRUG WITHDRAWN DRUG WITHDRAWN	Fatal Fatal
003 (N=88)	1020004	WHITE	10	M	7	悪性新生物進行	109	1	Not Related	5	Y	DOSE NOT CHANGED	Fatal
	1330003	WHITE	10	M	6	疾患進行	69	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1350001	WHITE	10	M	6	疾患進行	124	25	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gen- der	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relation- ship	Tox. grade	Seri- ous	Action	Outcome
	2040008	WHITE	10	M	6■	肝不全	9	15	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	2060005	WHITE	10	F	7■	疾患進行	16	5	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	5040001	WHITE	10	M	7■	疾患進行	43	26	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	6080005	WHITE	10	M		肺炎	52	11	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	6080006	WHITE	10	M		イレウス	34	2	Not Related	5	Y	DOSE NOT CHANGED	Fatal

Events are coded are in the latest MedDRA version available at the time of cut-off
Output ID: 1208087364195202398341DAC 20DEC2016 20:27

11.2 重篤な有害事象を発現した症例一覧

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gen-der	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relation-ship	Tox. grade	Seri-ous	Action	Outcome
001 (N=1452)	1010008	WHITE	10	M	6■	腹痛	141	4	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1010012	WHITE	10	M	6■	疾患進行	84	26	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
						食欲減退	85	25	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	1010027	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	10	M	7■	腰椎骨折	86	2	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1010032	WHITE	10	F	5■	可逆性後白質脳症候群	81	4	Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						小腸閉塞	73	10	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1010037	WHITE	10	F	5■	疾患進行	13	3	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	1010040	WHITE	10	M	4■	疾患進行	15	93	Not Related	5	Y	DOSE NOT CHANGED	Fatal
	1010051	WHITE	10	F	4■	疾患進行	28	26	Not Related	5	Y	DOSE NOT CHANGED	Fatal
	1010061	OTHER	10	M	6■	塞栓症	253	68	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
						低酸素症	253	68	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
						肺感染	253	68	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	1010065	WHITE	10	F	5■	インフルエンザ様疾患	8	9	Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gen-der	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relation-ship	Tox. grade	Seri-ous	Action	Outcome
						下腹部痛	11	6	Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved with Sequelae
						骨盤痛	11	6	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved with Sequelae
						疲労	11		Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
						便秘	11	6	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved with Sequelae
	1010072	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	10	F	5	自己免疫障害	449	15	Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved
						尿路感染	333	5	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1010073	WHITE	10	M	7	膀胱炎	67	5	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved with Sequelae
	1010084	WHITE	10	M	5	下痢	54	7	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						血中ビリルビン増加	54	9	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1010085	WHITE	10	M	4	胃炎	15		Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
						急性腎不全	23		Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
	1010086	WHITE	10	F	7	自己免疫障害	4	9	Related	2	Y	DRUG INTERRUPTED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
						自己免疫障害	12	2	Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
						自己免疫障害	13		Related	4	Y	DRUG WITHDRAWN	Not Recovered/Not Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	1010089	WHITE	10	F	5	股関節部骨折	83	5	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved with Sequelae
	1010094	WHITE	10	F	5	小腸閉塞	14	8	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						腹痛	22	10	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
						腹痛	14	8	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1010096	WHITE	10	M	6	発熱	17	3	Not Related	1	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1010098	WHITE	10	M	4	上気道感染	28	10	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1010100	WHITE	10	M	5	自己免疫障害	157	50	Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						低カリウム血症	169	38	Not Related	4	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1010103	WHITE	10	M	7	肺感染	78	37	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	1010104	WHITE	10	M	5	塞栓症	84		Not Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Not Recovered/Not Resolved
	1010105	WHITE	10	M	5	低カリウム血症	29	2	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						低カリウム血症	47	5	Not Related	4	Y	DOSE NOT CHANGED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
						斑状丘疹状皮疹	26	11	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	1010109	WHITE	10	F	6■	菌血症	299	15	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						腎感染	299	15	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1010110	WHITE	10	M	6■	小腸閉塞	206	4	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved with Sequelae
	1010111	WHITE	10	M	6■	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	27	4	Related	4	Y	DRUG WITHDRAWN	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
						血中クレアチンホスホキナーゼ増加	30	2	Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						疾患進行	36	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						背部痛	27		Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
	1010112	WHITE	10	F	4■	尿路感染	31	14	Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						発熱	31	2	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1010113	WHITE	10	F	5■	塞栓症	134		Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
						低酸素症	127		Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
	1020001	WHITE	10	M	3■	疾患進行	28	1	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
						肺炎	19		Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
	1020006	WHITE	10	F	6■	急性呼吸不全	7	1	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
						心房細動	6	1	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1020013	WHITE	10	F	3	気胸	48	12	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						胸水	23	5	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						胸水	39	3	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						胸水	45	15	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						胸痛	9	19	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						四肢痛	9	19	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						疾患進行	66	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						背部痛	9	19	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1020014	WHITE	10	F	5	外傷後疼痛	58	4	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						上腹部痛	58	4	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1020020	WHITE	10	F	6	呼吸不全	27	8	Related	4	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						心停止	27	1	Related	4	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						低酸素症	27	1	Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						脳損傷	27	8	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	1020021	ASIAN	10	M	5	筋骨格痛	103	8	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	1020022	WHITE	10	F	4	胸水	12	3	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						胸水	22	8	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						胸水	31	10	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						呼吸不全	33	8	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1020023	WHITE	10	F	3	頭痛	496	9	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						発熱	496	9	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1020030	WHITE	10	F	5	RSウイルス肺炎	50	12	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						呼吸不全	50	12	Not Related	4	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1020034	WHITE	10	F	4	胸水	71	2	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1020036	WHITE	10	F	3	筋骨格系胸痛	182	5	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
						呼吸困難	182	5	Not Related	2	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
	1020037	WHITE	10	F	7	誤嚥性肺炎	209	6	Not Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved
	1020039	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	10	F	5	骨髓異形成症候群	72		Not Related	4	Y	DRUG WITHDRAWN	Not Recovered/Not Resolved
						肺炎	10	3	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						喀血	10	3	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	1020040	WHITE	10	F	5	疾患進行	97	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						蜂巣炎	51	5	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						無力症	87	6	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1020042	WHITE	10	F	3	肺臓炎	20	9	Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1020044	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	10	M	6	小腸閉塞	203	12	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						大腸閉塞	209	6	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1020046	WHITE	10	M	6	気道感染	559	4	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1020049	WHITE	10	M	6	胃腸出血	67	4	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						貧血	27	2	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
						腹水	51	5	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1020050	WHITE	10	M	5	吐血	57	2	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1020053	WHITE	10	M	5	疾患進行	66		Not Related	4	Y	DRUG WITHDRAWN	Not Recovered/Not Resolved
	1020056	WHITE	10	F	6	疾患進行	49	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	1020058	WHITE	10	M	5	気管支炎	38	5	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						胸水	5	5	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						胸水	38	5	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						心膜炎	5	5	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1020063	WHITE	10	F	7	小腸閉塞	82	4	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						小腸閉塞	86	4	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
	1020070	WHITE	10	F	7	疾患進行	53		Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						成長障害	42		Not Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Not Recovered/Not Resolved
	1030005	WHITE	10	F	4	呼吸困難	15	3	Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						小腸穿孔	19		Not Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Not Recovered/Not Resolved
						潮紅	15	3	Related	1	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						発熱	15	3	Related	1	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						非心臓性胸痛	15	3	Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1030007	WHITE	10	M	5	トランスアミナーゼ上昇	43	4	Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						肝機能検査異常	43		Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gen-der	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relation-ship	Tox. grade	Seri-ous	Action	Outcome
						食道狭窄	43	2	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						肺臓炎	22	4	Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						汎血球減少症	43	4	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1030013	WHITE	10	F	5	胃癌	80	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1030014	WHITE	10	F	4	血中ビリルビン増加	61		Not Related	4	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
	1030015	WHITE	10	F	4	白血病	47		Not Related	4	Y	DRUG WITHDRAWN	Not Recovered/Not Resolved
	1030016	WHITE	10	F	5	悪心	58	17	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						悪心	85	9	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
						甲状腺機能低下症	87		Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
						細菌性腹膜炎	71	4	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						視力障害	58	17	Not Related	1	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						低ナトリウム血症	85	29	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						腹水	85	12	Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
						腹痛	58	17	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						腹痛	85	9	Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gen-der	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relation-ship	Tox. grade	Seri-ous	Action	Outcome
						嘔吐	58	17	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						嘔吐	85	9	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1030018	WHITE	10	F	7	腹水	46	2	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1030019	WHITE	10	F	8	肝不全	60	3	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						疾患進行	60	3	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						腹痛	60		Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
	1030021	WHITE	10	M	6	非心臓性胸痛	35	2	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1050002	WHITE	10	M	7	眼球後出血	35	30	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						股関節部骨折	35	1	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved with Sequelae
						肺炎	122	13	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved with Sequelae
						肺炎	146	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						肺敗血症	122	6	Not Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved
	1050007	WHITE	10	F	4	頸椎骨折	9	1	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved with Sequelae
						尿路感染	24		Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
						無力症	24		Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	1070001	OTHER	10	M	5	急性腎不全	12	4	Not Related	4	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						高カリウム血症	12	3	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						疾患進行	29	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						労作性呼吸困難	13	3	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1070004	WHITE	10	M	6	注入に伴う反応	1	1	Related	4	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved
	1070005	WHITE	10	F	6	高カルシウム血症	54	10	Not Related	4	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
	1070006	NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	10	F	5	気胸	25		Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
						胸水	18		Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
						呼吸困難	24		Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
						疾患進行	33	1	Not Related	5	Y	DOSE NOT CHANGED	Fatal
						腹痛	18	5	Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1070018	WHITE	10	F	5	肺塞栓症	37		Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
	1070019	WHITE	10	F	4	呼吸困難	68		Not Related	4	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
						側腹部痛	41	10	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						肺塞栓症	69	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	1070026	WHITE	10	M	7	疾患進行	32	1	Not Related	5	Y	DOSE NOT CHANGED	Fatal
						非心臓性胸痛	17		Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
						労作性呼吸困難	17	7	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved with Sequelae
	1070032	WHITE	10	M	6	低酸素症	1	2	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						労作性呼吸困難	1	2	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
	1070035	WHITE	10	F	5	胸水	77	15	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
						疾患進行	97	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1070037	WHITE	10	F	6	蜂巣炎	93	10	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1070038	WHITE	10	F	3	小腸閉塞	96		Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
	1070040	WHITE	10	F	5	呼吸困難	54		Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
						疾患進行	59	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						処置合併症	41	7	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						敗血症	54		Not Related	4	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
	1070042	WHITE	10	F	6	悪心	50	4	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
						嘔吐	50	4	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1070045	WHITE	10	F	5	悪心	62	6	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						嘔吐	62	6	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1070047	WHITE	10	F	6	腹痛	33	15	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1070051	WHITE	10	F	5	呼吸困難	34	5	Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1080004	WHITE	10	M	7	背部痛	54	6	Not Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved
	1080007	WHITE	10	M	4	遠隔転移を伴う新生物	10	28	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	1090001	WHITE	10	F	6	うっ血性心不全	125	10	Not Related	2	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
						慢性閉塞性肺疾患	125	10	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
	1090007	WHITE	10	F	6	悪性胸水	100	8	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1090010	OTHER	10	M	4	蜂巣炎	14	4	Not Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved
	1090011	WHITE	10	M	6	腫瘍出血	89	3	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1090013	WHITE	10	M	8	疾患進行	81	22	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gen- der	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relation- ship	Tox. grade	Seri- ous	Action	Outcome
						脱水	84	2	Not Related	3	Y	MULTIPLE	Recovered/Resolved
	1090018	WHITE	10	F	5■	遠隔転移を伴う卵巣 癌	38	3	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1100002	WHITE	10	F	7■	胃閉塞	39	25	Not Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved with Sequelae
	1100006	WHITE	10	F	8■	心房細動	43	5	Not Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved
						閉塞性尿路疾患	11	7	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1110001	WHITE	10	F	5■	脊髄圧迫	41		Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
	1110004	WHITE	10	F	5■	気管支炎	497	5	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						低酸素症	497	3	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						頭位性回転性めまい	295	3	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
	1110008	WHITE	10	M	4■	悪心	38	9	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						口腔カンジダ症	43	7	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
						高カルシウム血症	43	4	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
						脱水	43	5	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	1120007	WHITE	10	F	6	悪心	18	12	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						嘔吐	18	12	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1120011	AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	10	M	4	発熱	1	3	Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1120016	WHITE	10	F	3	胃腸出血	132	4	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
	1130001	WHITE	10	M	6	精神障害	388	51	Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						喀血	312	3	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						喀血	347	4	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1130002	ASIAN	10	M	6	筋骨格系胸痛	57	10	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
						筋骨格痛	57	10	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
	1130005	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	10	F	7	疾患進行	39	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1130012	WHITE	10	F	5	腹痛	19	23	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1130017	OTHER	10	M	6	胃瘻管部合併症	24	9	Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						気胸	45	7	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	1130018	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	10	F	6■	遠隔転移を伴う胃癌	34	4	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						感覚鈍麻	19	5	Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						背部痛	19	5	Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						無力症	19	5	Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1130021	ASIAN	10	F	6■	腹水	16	3	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						腹水	29	5	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1130033	WHITE	10	M	5■	呼吸困難	11	2	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1150011	WHITE	10	M	5■	血尿	92	8	Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						疾患進行	100	15	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						転倒	90	10	Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						無力症	86	14	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
	1150016	WHITE	10	F	6■	腹痛	53	3	Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						便秘	43	19	Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1150018	WHITE	10	F	6■	腹痛	36	6	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	1150020	WHITE	10	M	6	胃腸出血	33	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						心房細動	15	7	Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						発熱	19	3	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1150021	WHITE	10	M	5	注入に伴う反応	1	1	Related	4	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved
						注入に伴う反応	1	1	Related	4	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved
						注入に伴う反応	1	1	Related	4	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved
	1160001	WHITE	10	M	7	心タンポナーデ	58	1	Not Related	4	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved
	1160007	WHITE	10	F	6	大腸閉塞	93	4	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1160010	WHITE	10	M	6	疾患進行	12	1	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
						上腕骨骨折	6		Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
						敗血症	5		Not Related	4	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
	1170004	WHITE	10	M	6	不全片麻痺	34	2	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
	1170006	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	10	M	6	貧血	70	5	Not Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved with Sequelae

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	1170007	WHITE	10	M	5	疾患進行	7	8	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1170008	WHITE	10	M	5	腹水	489	4	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1170010	WHITE	10	M	7	全身性皮疹	78	15	Related	2	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
	1170012	WHITE	10	M	7	凝血異常	26	5	Not Related	4	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						呼吸不全	26	26	Not Related	4	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						敗血症	26	8	Not Related	4	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1170017	NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	10	M	7	疾患進行	42	11	Not Related	2	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved with Sequelae
						疾患進行	53	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1180003	WHITE	10	F	5	胸水	115	2	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						心房細動	127	35	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						肺炎	156	6	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						肺臓炎	156	6	Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1180018	WHITE	10	M	5	胃炎	34		Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
						胃腸出血	34	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gen-der	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relation-ship	Tox. grade	Seri-ous	Action	Outcome
						急性腎不全	28		Not Related	4	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
						心房粗動	30		Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
						痙攣発作	34	1	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1190004	WHITE	10	F	6■	肺炎	112	10	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1190006	WHITE	10	F	7■	成長障害	43		Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
	1190012	WHITE	10	M	7■	肺塞栓症	40	4	Not Related	4	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1190016	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	10	M	5■	疾患進行	22	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1200003	WHITE	10	F	6■	呼吸困難	75	4	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						肺炎	51	15	Not Related	2	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
	1200012	WHITE	10	F	4■	心肺停止	6	1	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	1200013	WHITE	10	F	6■	非心臓性胸痛	46	3	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1200014	WHITE	10	F	5■	急性肝不全	47	1	Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						血小板減少症	39	3	Related	4	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						自己免疫性肝炎	44		Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
						貧血	44	2	Related	4	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1200015	WHITE	10	F	5	小腸閉塞	14		Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Not Recovered/Not Resolved
						腹部膿瘍	14		Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Not Recovered/Not Resolved
	1200022	WHITE	10	M	6	疾患進行	55	14	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	1200029	ASIAN	10	F	4	腸閉塞	42	15	Not Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved
	1200031	WHITE	10	F	7	悪心	43	3	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						慢性閉塞性肺疾患	43	3	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						嘔吐	43	3	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1200033	ASIAN	10	F	7	股関節部骨折	12	2	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved with Sequelae
	1200034	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	10	F	7	便秘	19	6	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1200039	WHITE	10	F	5	悪性腹水	31	2	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						急性腎不全	40	4	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						急性腎不全	35	5	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						細菌性腹膜炎	32	2	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gen-der	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relation-ship	Tox. grade	Seri-ous	Action	Outcome
					低血圧	40	4	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1200043	WHITE	10	F	6■ 胸水	21	9	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
					肺浸潤	41	3	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1220004	WHITE	10	F	5■ 肺炎	17	16	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved with Sequelae
	1220006	WHITE	10	F	5■ 上気道感染	72	10	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
	1220007	WHITE	10	F	4■ 急性呼吸不全	56	11	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
					疾患進行	36	11	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1220008	WHITE	10	F	7■ 股関節部骨折	728	11	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
					尿路性敗血症	142	8	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1220009	WHITE	10	M	6■ 肺炎	448	4	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
	1220014	WHITE	10	M	6■ 心筋梗塞	65	4	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1220017	WHITE	10	F	6■ 心タンポナーデ	21	6	Not Related	4	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1220020	WHITE	10	F	5■ 喀血	78	46	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	1220022	WHITE	10	M	5■	中枢神経系転移	25	33	Not Related	3	Y	MULTIPLE	Fatal
	1220028	WHITE	10	M	5■	疾患進行	45	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						蜂巣炎	35		Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
	1220033	WHITE	10	F	6■	上気道感染	140	5	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1220036	WHITE	10	F	7■	頭蓋内出血	71	2	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						脳血管発作	79	4	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
	1220040	WHITE	10	F	7■	脊椎転移	56		Not Related	3	Y	MULTIPLE	Not Recovered/Not Resolved
	1240002	ASIAN	10	M	6■	塞栓性脳卒中	87	5	Related	4	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						単麻痺	87	5	Related	4	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved with Sequelae
	1240005	WHITE	10	M	6■	白血球増加症	28		Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
						発熱	28	4	Not Related	1	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1240006	OTHER	10	M	6■	レンサ球菌性菌血症	26	9	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						疾患進行	45	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
						背部痛	7	2	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
	1240008	WHITE	10	M	8	疾患進行	66	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1240009	ASIAN	10	F	7	発熱	94	4	Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1240014	WHITE	10	M	6	蜂巣炎	19	4	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved with Sequelae
	1260005	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	10	F	6	好中球数減少	99	6	Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
						好中球数減少	104	10	Related	2	Y	DRUG WITHDRAWN	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
						好中球数減少	113	6	Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1260006	WHITE	10	F	5	呼吸困難	41	8	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						低ナトリウム血症	41	8	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1260007	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	10	F	4	呼吸困難	14	15	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved with Sequelae
	1300015	WHITE	10	F	5	一過性脳虚血発作	37	3	Not Related	1	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						誤嚥	240	1	Not Related	5	Y	DOSE NOT CHANGED	Fatal
						大腸穿孔	231	1	Not Related	4	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved with Sequelae

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gen-der	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relation-ship	Tox. grade	Seri-ous	Action	Outcome
						咯血	148	1	Not Related	1	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1300017	WHITE	10	M	5	疾患進行	160	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						貧血	124	4	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1300018	WHITE	10	M	6	下腹部痛	52	2	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1300023	WHITE	10	F	8	幻覚	34	2	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1310006	WHITE	10	F	4	創合併症	6	9	Not Related	1	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1310007	WHITE	10	M	3	腰部くも膜下槽圧迫	86	12	Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						疾患進行	91	21	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1320002	ASIAN	10	M	6	アミラーゼ増加	309	3	Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
						アミラーゼ増加	314	2	Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
						アミラーゼ増加	315	3	Related	1	Y	DOSE NOT CHANGED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
						アミラーゼ増加	317	3	Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gen- der	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relation- ship	Tox. grade	Seri- ous	Action	Outcome
						アミラーゼ増加	319	4	Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
						アミラーゼ増加	322	2	Related	1	Y	DOSE NOT CHANGED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
						アミラーゼ増加	323	3	Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
						アミラーゼ増加	327	3	Related	1	Y	DOSE NOT CHANGED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
						リパーゼ増加	308	4	Related	4	Y	DOSE NOT CHANGED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
						リパーゼ増加	311	3	Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
						リパーゼ増加	313	2	Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						リパーゼ増加	316	9	Related	4	Y	DOSE NOT CHANGED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
						リパーゼ増加	324	4	Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
						リパーゼ増加	327	25	Related	4	Y	DOSE NOT CHANGED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
						悪寒	1	1	Related	1	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						悪心	1	1	Related	1	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gen-der	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relation-ship	Tox. grade	Seri-ous	Action	Outcome
						血中ビリルビン増加	336	13	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
						発熱	1	2	Related	1	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						副腎機能不全	211	3	Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
						腹痛	344		Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
						嘔吐	1	1	Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1320004	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	10	F	7	大腸炎	86	38	Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
						腹水	86	38	Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
	1320005	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	10	M	5	気胸	71	8	Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved with Sequelae
						気胸	84		Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
						呼吸不全	87	5	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						深部静脈血栓症	86		Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
						声帯麻痺	87		Not Related	4	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
	1320006	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	10	M	6	肺炎	157	10	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						便秘	157	3	Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gen-der	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relation-ship	Tox. grade	Seri-ous	Action	Outcome
	1320007	WHITE	10	M	5	発熱	1	1	Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						頻脈	1	2	Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1330003	WHITE	10	F	5	歩行障害	77		Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
	1330005	WHITE	10	M	5	敗血症	12	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1330009	WHITE	10	F	5	気胸	44		Not Related	4	Y	DRUG WITHDRAWN	Not Recovered/Not Resolved
						疾患進行	48	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1330011	WHITE	10	M	6	誤嚥性肺炎	47	7	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1330012	ASIAN	10	F	5	自殺既遂	6	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1350001	WHITE	10	M	6	呼吸困難	80		Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
						疾患進行	145	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						慢性閉塞性肺疾患	125		Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
	1350002	WHITE	10	F	5	悪心	11	9	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
						悪心	19	4	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gen-der	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relation-ship	Tox. grade	Seri-ous	Action	Outcome
						腫瘍疼痛	19	5	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
						嘔吐	11	12	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
	1350004	WHITE	10	M	7■	自然気胸	416	9	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1350007	WHITE	10	M	6■	胸水	104	31	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						非心臓性胸痛	104	10	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1350008	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	10	M	6■	咳嗽	140	4	Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						関節痛	140	3	Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
						無力症	140	4	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1350010	WHITE	10	M	4■	急性呼吸不全	56	3	Not Related	4	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						腫瘍疼痛	30	9	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						神経毒性	36	2	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						敗血症	56	6	Not Related	4	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						譫妄	36	2	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1350017	WHITE	10	M	7■	サルコイドーシス	122		Related	2	Y	DRUG WITHDRAWN	Not Recovered/Not Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
						肺出血	130	2	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1380002	WHITE	10	F	3	胸水	28	9	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1380003	WHITE	10	F	5	心電図QT延長	15	2	Not Related	1	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1380005	WHITE	10	F	6	大腿骨骨折	29	18	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved with Sequelae
	1390004	WHITE	10	F	4	感染	1	4	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						呼吸窮迫	23	18	Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
						敗血症	23	18	Not Related	5	Y	MULTIPLE	Fatal
	1410001	WHITE	10	M	6	慢性閉塞性肺疾患	46	8	Not Related	2	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved
	1410004	WHITE	10	F	5	呼吸困難	27		Not Related	2	Y	DRUG WITHDRAWN	Not Recovered/Not Resolved
						疲労	27		Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
	1410014	WHITE	10	M	6	精神状態変化	41	9	Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						腹水	22	8	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved with Sequelae
	1410027	WHITE	10	M	7	非心臓性胸痛	90	2	Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved with Sequelae

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Preferred Age term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	1410031	WHITE	10	M	5■ 肺炎	25	6	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1410034	WHITE	10	F	8■ 胸水	47	2	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1410035	WHITE	10	M	6■ 下痢	13	11	Not Related	1	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
					尿路感染	13	11	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1410042	WHITE	10	F	5■ 呼吸困難	9		Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
					喉頭出血	10	1	Not Related	5	Y	DOSE NOT CHANGED	Fatal
	1420002	WHITE	10	F	5■ 呼吸窮迫	77	10	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1420005	WHITE	10	F	8■ 吐血	34	4	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1420009	WHITE	10	F	6■ 精神状態変化	109	7	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
					低ナトリウム血症	112	4	Not Related	1	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1420010	WHITE	10	F	6■ 慢性閉塞性肺疾患	354	4	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1420011	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	10	F	5■ 精神状態変化	107	1	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1450004	WHITE	10	M	7■ 医療機器関連感染	78	8	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gen-der	Preferred Age term	Onset day	Duration (days)	Relation-ship	Tox. grade	Seri-ous	Action	Outcome
	1480003	WHITE	10	F	5■ 運動失調	41	26	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Unknown
						疾患進行		Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
						髄膜転移		Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Unknown
						精神状態変化		Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Unknown
						低ナトリウム血症		Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Unknown
	1480004	WHITE	10	F	5■ 脱水	15		Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Unknown
						疼痛		Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Unknown
	1490004	WHITE	10	F	6■ 貧血	52	2	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						無力症		Not Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Not Recovered/Not Resolved
	1490009	WHITE	10	M	6■ 悪性新生物進行	63		Not Related	4	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
	1490018	WHITE	10	M	5■ カテーテル留置部位 感染	21	3	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						胃腸出血		Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
						高血糖	22	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						敗血症	23	Not Related	4	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	1490021	WHITE	10	F	6■	急性呼吸不全	10		Not Related	4	Y	NOT APPLICABLE	Unknown
						尿路性敗血症	2	13	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	1500004	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	10	F	3■	呼吸困難	31		Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Not Recovered/Not Resolved
						洞性頻脈	31		Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
						背部痛	10	2	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						肺炎	23	3	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved with Sequelae
						肺高血圧症	39	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						肺動脈性肺高血圧症	23	3	Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved with Sequelae
						非心臓性胸痛	23	3	Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved with Sequelae
	1510001	OTHER	10	M	6■	失神	15	1	Related	4	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved
						注入に伴う反応	15	1	Related	4	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved
	1510004	AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	10	F	6■	頸静脈血栓症	65	3	Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1510006	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	10	F	4■	疾患進行	13	9	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1510007	WHITE	10	F	5■	高ビリルビン血症	15	7	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Preferred Age term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	1510012	WHITE	10	M	6■ 悪心	55	3	Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
					嘔吐	55	3	Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1520001	WHITE	10	F	6■ 慢性閉塞性肺疾患	142	14	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1520004	WHITE	10	F	5■ 疾患進行	7	9	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	1520005	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	10	M	5■ 疾患進行	195	4	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
					心嚢液貯留	162	10	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1520007	WHITE	10	F	4■ 疾患進行	85	2	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
					小腸閉塞	47	8	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1520011	WHITE	10	F	7■ 疾患進行	113	1	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
					心房細動	18	17	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved with Sequelae
	1520020	WHITE	10	M	7■ 咯血	56	6	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved with Sequelae
	1520022	WHITE	10	M	6■ 小腸閉塞	6	17	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1530004	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	10	F	3■ 悪心	108	8	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gen-der	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relation-ship	Tox. grade	Seri-ous	Action	Outcome
						悪心	119	10	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Unknown
						下痢	119	10	Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Unknown
						関節痛	104	12	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
						胸水	119	10	Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Unknown
						呼吸困難	119	10	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Unknown
						放射線胃腸炎	119		Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Unknown
						嘔吐	108	8	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved with Sequelae
						嘔吐	119	10	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Unknown
	1530005	WHITE	10	M	7■	呼吸不全	36	4	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved with Sequelae
						深部静脈血栓症	36	4	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved with Sequelae
						肺感染	1	13	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						慢性閉塞性肺疾患	1	13	Not Related	4	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						慢性閉塞性肺疾患	36	4	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved with Sequelae
	1530006	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	10	M	5■	イレウス	13	12	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved with Sequelae
						小腸閉塞	13	12	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1530014		10	F	5■	凝血異常	13	13	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gen-der	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relation-ship	Tox. grade	Seri-ous	Action	Outcome
		BLACK OR AFRICAN AMERICAN				腎不全	13	4	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
						脱水	47		Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
						潰瘍性食道炎	16		Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
						吐血	9	8	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
						吐血	24	2	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved with Sequelae
						嘔吐	44		Related	4	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
	1550001	WHITE	10	F	4	胃閉塞	191	67	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						急性呼吸不全	191	3	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
						胸水	191	67	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						頸静脈血栓症	191	23	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						血液量減少症	149	6	Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						十二指腸閉塞	191		Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
						低ナトリウム血症	149	6	Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						敗血症性ショック	191	23	Not Related	4	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						発熱	191	23	Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						汎血球減少症	191	23	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						頻脈	191	23	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gen-der	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Seri-ous	Action	Outcome
						副腎機能不全	191	23	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						腹痛	191	67	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1550012	WHITE	10	F	6■	筋力低下	43		Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
						便秘	64	14	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						末梢性ニューロパチー	43	45	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1550013	WHITE	10	F	7■	小腸閉塞	3	8	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						小腸閉塞	18	6	Not Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved with Sequelae
						腎不全	18	6	Not Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved with Sequelae
	1550017	WHITE	10	M	6■	胸水	51	3	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1560005	WHITE	10	F	6■	小腸閉塞	19		Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
	1560013	WHITE	10	M	6■	頭蓋内出血	206	32	Not Related	2	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
						嵌頓鼠径ヘルニア	133	2	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1560016	WHITE	10	F	6■	成長障害	3	15	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1560018	WHITE	10	M	6■	疾患進行	52	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gen-der	Preferred Age term	Onset day	Duration (days)	Relation-ship	Tox. grade	Seri-ous	Action	Outcome
	1560038	WHITE	10	F	4■ 鼻出血	11	6	Not Related	2	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved
	1570006	WHITE	10	F	5■ 痔核	31	6	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
					疾患進行	50	57	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
					小腸閉塞	44	28	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved with Sequelae
					胆石症	44	7	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
					腸球菌感染	63	9	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
					嘔吐	31	6	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1590004	WHITE	10	F	5■ 胸水	35		Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
					筋肉痛	34		Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
					疾患進行	50	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1590006	WHITE	10	M	4■ 嚥下障害	23	6	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved with Sequelae
	1590007	WHITE	10	M	6■ 成長障害	26	18	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
					体重減少	26	18	Not Related	1	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
					嚥下障害	26		Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gen-der	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relation-ship	Tox. grade	Seri-ous	Action	Outcome
	1590009	WHITE	10	M	6■	カテーテル留置部位疼痛	41	5	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						急性腎不全	9	2	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						血尿	4	7	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						骨盤痛	41	5	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						尿路感染	41	5	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						背部痛	41	5	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						膀胱痙攣	5	6	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1590011	WHITE	10	F	5■	貧血	26	2	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved with Sequelae
	1590019	WHITE	10	M	7■	筋骨格痛	125	3	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
						頸動脈狭窄	54	70	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1590020	WHITE	10	M	6■	トランスアミナーゼ上昇	12	18	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
						胆管閉塞	12	3	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1590024	WHITE	10	M	5■	深部静脈血栓症	34	24	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						脳血管発作	44	2	Not Related	4	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved with Sequelae
						肺塞栓症	41	17	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gen-der	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relation-ship	Tox. grade	Seri-ous	Action	Outcome
	1590026	WHITE	10	M	5	疾患進行	55	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						腹水	37		Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
						腹痛	37		Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
	1590034	WHITE	10	M	6	尿路性敗血症	47	10	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1610006	WHITE	10	M	7	呼吸不全	38	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						末梢血管塞栓症	6		Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
	1620002	WHITE	10	F	6	胸水	31		Not Related	4	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
						呼吸困難	6	2	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						呼吸不全	33	6	Not Related	4	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						疾患進行	49	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						心房細動	37	2	Not Related	4	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1620006	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	10	F	6	病的骨折	36	10	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1620009	WHITE	10	M	5	細菌性敗血症	23	3	Not Related	4	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						疾患進行	32	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
						注入に伴う反応	1	1	Related	1	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						肺炎	23	3	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1630001	WHITE	10	M	7■	注入に伴う反応	1	2	Related	3	Y	MULTIPLE	Recovered/Resolved
	1640004	AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	10	F	6■	糖尿病	99		Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Not Recovered/Not Resolved
	1640006	WHITE	10	M	7■	くも膜下出血	11	2	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1640009	AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	10	F	3■	心停止	5	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1650001	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	10	F	3■	胆管閉塞	28	2	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
	1650004	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	10	M	4■	痙攣発作	417	2	Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved
	1650007	WHITE	10	M	5■	ウイルス性胃腸炎	258	3	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						痙攣発作	281	1	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1650009	WHITE	10	F	5■	疾患進行	125	16	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gen-der	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relation-ship	Tox. grade	Seri-ous	Action	Outcome
	1650010	WHITE	10	M	5	腹痛	38		Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
	1650016	WHITE	10	F	4	疾患進行	29	25	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1650017	WHITE	10	M	6	疾患進行	10	36	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						腹痛	10		Not Related	2	Y	DRUG WITHDRAWN	Not Recovered/Not Resolved
	1650021	WHITE	10	M	6	消化器痛	21	6	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved with Sequelae
						低ナトリウム血症	23	4	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved with Sequelae
						副腎機能不全	29	4	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved with Sequelae
	1660003	ASIAN	10	F	3	呼吸困難	36	51	Not Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved
						低酸素症	36	12	Not Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved
	1660009	WHITE	10	M	6	セロトニン症候群	266	13	Not Related	4	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1660012	WHITE	10	M	6	胸椎骨折	271	65	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
						背部痛	242	3	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved with Sequelae
	1660014	WHITE	10	M	5	急性腎不全	82	25	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1660017	WHITE	10	M	6	精神状態変化	11	79	Not Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	1660019	WHITE	10	F	6	誤嚥性肺炎	140	10	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved with Sequelae
						腹痛	197	5	Not Related	2	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
	1660024	OTHER	10	M	8	うっ血性心不全	66	2	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						トランスアミナーゼ上昇	56		Related	2	Y	DRUG INTERRUPTED	Not Recovered/Not Resolved
	1660027	WHITE	10	M	6	労作性呼吸困難	4	8	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1660032	WHITE	10	F	4	低血圧	7	10	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						末梢性浮腫	30		Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
	1660035	WHITE	10	F	7	水腎症	89	4	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						尿路感染	89	4	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1660037	WHITE	10	F	5	トランスアミナーゼ上昇	21		Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Not Recovered/Not Resolved
						副腎機能不全	40	3	Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1660042	WHITE	10	F	7	大腸穿孔	33	8	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved with Sequelae
	1660044	WHITE	10	M	6	呼吸窮迫	8	8	Not Related	4	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gen-der	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relation-ship	Tox. grade	Seri-ous	Action	Outcome
	1660047	WHITE	10	M	8	胃腸出血	18	2	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						呼吸困難	7	9	Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved with Sequelae
						注入に伴う反応	1	1	Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1660048	WHITE	10	F	6	腸閉塞	9		Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
	1660051	WHITE	10	F	7	腸閉塞	27		Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
	1670006	WHITE	10	F	6	呼吸不全	101	14	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						尿路性敗血症	47	7	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1670009	WHITE	10	M	7	自己免疫性好中球減少症	29	12	Related	4	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved
	1670010	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	10	F	8	検査結果偽陽性	364	3	Not Related		Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
	1670011	WHITE	10	M	7	疾患進行	114	11	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						敗血症	121		Not Related	4	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
						疼痛	114		Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
	1670012	WHITE	10	F	7	急性腎不全	14		Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gen-der	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relation-ship	Tox. grade	Seri-ous	Action	Outcome
						疾患進行	21	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1670014	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	10	F	6■	悪心	35	10	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						腎周囲血腫	37	2	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						肺炎	53	8	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						嘔吐	35	10	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1670016	WHITE	10	F	6■	急性腎不全	2	9	Not Related	4	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						高血圧	102	2	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						錯乱状態	102	2	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1670019	WHITE	10	F	7■	悪心	78	3	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						腹水	78	3	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						嘔吐	78	3	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1670020	WHITE	10	F	5■	肺炎	123	8	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1670025	WHITE	10	F	7■	下痢	16	3	Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						腹痛	16	4	Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						嘔吐	16	2	Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gen-der	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relation-ship	Tox. grade	Seri-ous	Action	Outcome
1670026	WHITE	10	F	7	血管確保合併症	14	1	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved with Sequelae Fatal
					疾患進行	32	4	Not Related	5	Y	DOSE NOT CHANGED		
					低酸素症	11	4	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved Recovered/Resolved
					肺炎	5	10	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED		
1670028	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	10	F	8	死亡	95	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	DOSE NOT CHANGED	Fatal Recovered/Resolved
					喀血	72	4	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED		
1670030	WHITE	10	M	8	尿路感染	6	4	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved Recovered/Resolved Recovered/Resolved
					尿路感染	73	10	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED		
					肺炎	74	9	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED		
1670032	WHITE	10	M	6	喀血	24	3	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED		Recovered/Resolved
1680002	WHITE	10	F	4	疾患進行	7	18	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED DOSE NOT CHANGED	Fatal Not Recovered/Not Resolved Not Recovered/Not Resolved
					肺炎	7		Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED		
					腹部不快感	2		Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED		
1680004	WHITE	10	F	7	慢性閉塞性肺疾患	36	5	Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED		Recovered/Resolved with Sequelae
1680005	WHITE	10	M	6	高カルシウム血症	29	17	Not Related	1	Y	DOSE NOT CHANGED		Recovered/Resolved with Sequelae

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	1690002	WHITE	10	F	5	アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増 加	219	18	Not Related	2	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
						アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	219	18	Not Related	2	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
						腹水	219		Not Related	2	Y	DRUG INTERRUPTED	Not Recovered/Not Resolved
	1690003	WHITE	10	F	7	疾患進行	43		Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
	1690007	WHITE	10	F	5	疾患進行	80	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1690014	WHITE	10	F	8	呼吸困難	99		Not Related	4	Y	NOT APPLICABLE	Unknown
	1690018	WHITE	10	M	6	疾患進行	38	1	Not Related	5	Y	MULTIPLE	Fatal
						敗血症	24	12	Not Related	4	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1690020	ASIAN	10	F	7	虚血性脳卒中	33		Not Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Not Recovered/Not Resolved
						胸水	8	10	Not Related	2	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved with Sequelae
						呼吸困難	8	10	Not Related	2	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved with Sequelae
						疾患進行	46	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1690026	WHITE	10	M	2	腹痛	2	3	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	1700005	WHITE	10	M	6	下痢	284	9	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						嘔吐	284	9	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1700015	WHITE	10	M	5	心房細動	3	6	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1710001	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	10	M	7	アナフィラキシー反応	1	1	Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved
						呼吸困難	5	2	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						呼吸困難	7	1	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1710004	WHITE	10	F	6	喀血	53	13	Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1710007	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	10	F	6	腹痛	118	6	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1710008	WHITE	10	M	7	脛骨骨折	3	3	Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1710010	ASIAN	10	F	6	肺炎	41	6	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1710014	WHITE	10	M	7	肺臓炎	75	7	Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1710018	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	10	M	6	1型過敏症	1	1	Related	2	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved
	1710019	WHITE	10	M	8	肺炎	23	4	Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gen-der	Preferred Age term	Onset day	Duration (days)	Relation-ship	Tox. grade	Seri-ous	Action	Outcome
	1720001	WHITE	10	M	6■ 肺臓炎	51	8	Related	4	Y	DOSE NOT CHANGED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
	1720004	WHITE	10	F	7■ 呼吸困難	11		Related	4	Y	DRUG WITHDRAWN	Not Recovered/Not Resolved
					放射線性肺臓炎	11	8	Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	1720007	WHITE	10	M	6■ 疾患進行	22	24	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	1720009	WHITE	10	M	5■ 呼吸不全	4	2	Not Related	4	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved with Sequelae
					敗血症	4	2	Not Related	4	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved with Sequelae
	1730001	WHITE	10	M	5■ 高カルシウム血症	29	8	Not Related	4	Y	NOT APPLICABLE	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
	1730006	WHITE	10	M	5■ 疾患進行	8	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1730007	WHITE	10	F	6■ 硬膜下出血	167	2	Not Related	1	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
					出血性貧血	113	4	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1730015	WHITE	10	F	3■ 急性腎不全	43	4	Not Related	4	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
					急性腎不全	52	14	Not Related	4	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved with Sequelae

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gen-der	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relation-ship	Tox. grade	Seri-ous	Action	Outcome
	1730018	WHITE	10	M	7■	腫瘍性圧迫	135	3	Not Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved
	1730019	WHITE	10	M	6■	胸水	14	4	Not Related	4	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						呼吸不全	14	7	Not Related	4	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved with Sequelae
	1730021	OTHER	10	M	4■	悪心	48	7	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						貧血	3	3	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						腹痛	48	7	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						嘔吐	48	7	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1730022	WHITE	10	M	8■	疾患進行	28	17	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1740003	WHITE	10	M	6■	四肢痛	51	13	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved with Sequelae
						非心臓性胸痛	72	5	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						貧血	72	5	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved with Sequelae
						慢性閉塞性肺疾患	72	5	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1740004	WHITE	10	F	4■	高カルシウム血症	40	5	Not Related	4	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved with Sequelae
	1740006	OTHER	10	F	6■	骨痛	55	4	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved with Sequelae

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	1740007	OTHER	10	M	5	低血圧	25	6	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						嗜眠	25	7	Not Related	2	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
	1750001	WHITE	10	F	4	限局性浮腫	34	2	Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
						末梢性浮腫	34	2	Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
	1750009	WHITE	10	M	6	低ナトリウム血症	15	5	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved with Sequelae
						低ナトリウム血症	19	4	Not Related	4	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved with Sequelae
						低ナトリウム血症	22		Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
	1760001	WHITE	10	F	6	呼吸困難	111	3	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
	1760006	WHITE	10	M	6	心タンポナーデ	104	5	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	1760008	WHITE	10	F	6	敗血症性ショック	13	12	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						労作性呼吸困難	12	11	Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1790003	WHITE	10	M	5	国際標準比増加	29	3	Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						疾患進行	42	9	Not Related	4	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved with Sequelae
						頭痛	29	3	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved with Sequelae

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gen-der	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relation-ship	Tox. grade	Seri-ous	Action	Outcome
	1790005	WHITE	10	M	6■	BRAIN TUMOR S/P 296 RESECTION		7	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1790006	WHITE	10	F	5■	呼吸困難	98	8	Not Related	4	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1790007	WHITE	10	F	6■	急性腎不全	42	7	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
						疾患進行	73	5	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						側腹部痛	42	7	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1790008	WHITE	10	M	6■	疾患進行	65	6	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
						背部痛	8	11	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						肋骨骨折	48	6	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1810001	WHITE	10	F	5■	呼吸困難	12	8	Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						呼吸困難	21	3	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						上腹部痛	27	11	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved with Sequelae
						嚥下障害	12	8	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1810003	WHITE	10	F	6■	胸水	42	3	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved with Sequelae
						疾患進行	58	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gen-der	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relation-ship	Tox. grade	Seri-ous	Action	Outcome
	1810004	WHITE	10	F	3	肝性脳症	55		Not Related	4	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
						肺炎	31	11	Related	1	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						腹痛	31	2	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1810013	OTHER	10	M	4	疾患進行	39	35	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1810017	WHITE	10	M	6	疾患進行	25	11	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	1830002	WHITE	10	M	7	全身性炎症反応症候群	100	3	Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						低血圧	100	3	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						脳症	100	3	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1840003	WHITE	10	M	8	呼吸困難	85		Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
						浮動性めまい	85		Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
	1840009	WHITE	10	F	6	血中ビリルビン増加	62		Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
						呼吸困難	62		Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
						疾患進行	65	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1840010	WHITE	10	F	6	脱水	89	3	Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gen-der	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relation-ship	Tox. grade	Seri-ous	Action	Outcome
						貧血	89	8	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						貧血	96		Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
						腹水	89		Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
						無力症	96		Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
	1850001	WHITE	10	F	6■	アスペルギルス感染	11	13	Not Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved
						呼吸困難	11	13	Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved
						疾患進行	11	16	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	1850010	WHITE	10	F	7■	慢性閉塞性肺疾患	22	13	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1860004	WHITE	10	M	8■	呼吸困難	22		Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
						疾患進行	35	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1860009	WHITE	10	M	2■	腹痛	85	2	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
	1860012	WHITE	10	M	6■	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	168	3	Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
						血中クレアチンホスホキナーゼ増加	169	6	Related	4	Y	DOSE NOT CHANGED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	1860013	WHITE	10	F	3	クロストリジウム・ディ	57	11	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
						フィシレ性敗血症	58	207	Related	1	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						甲状腺炎	33	4	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						腹痛	44	13	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved with Sequelae
						腹痛			Related				
	1860017	WHITE	10	F	7	深部静脈血栓症	28	2	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						腹膜出血	1	9	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1860019	WHITE	10	M	5	悪心	7	8	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						顎痛	7	9	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
						疾患進行	29	16	Not Related	4	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						疾患進行	44	1	Not Related	5	Y	DOSE NOT CHANGED	Fatal
						全身性感染	29	11	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						嘔吐	7	9	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
	1860023	ASIAN	10	F	3	疾患進行	16	1	Not Related	5	Y	DOSE NOT CHANGED	Fatal
						腹痛	12		Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	1860024	WHITE	10	F	6■	急性心筋梗塞	85	7	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1860029	WHITE	10	M	7■	呼吸困難	8	2	Not Related	1	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1870002	WHITE	10	M	5■	アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	57	2	Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
						アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	68		Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
						血中ビリルビン増加	69		Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
	1880003	WHITE	10	M	7■	呼吸不全	19	4	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
						病的骨折	8	15	Not Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved
	1880010	WHITE	10	M	6■	急性腎不全	64	29	Not Related	4	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved with Sequelae
	1880011	WHITE	10	F	6■	食道炎	87	7	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						大腸炎	62	29	Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved
						発熱	87	2	Not Related	1	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						非心臓性胸痛	45	5	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved with Sequelae
	1880023	WHITE	10	M	5■	感覚鈍麻	99	2	Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	1890005	WHITE	10	F	6	小腸閉塞	5	6	Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						腸閉塞	92	6	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	1920002	WHITE	10	F	5	イレウス	45	4	Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						悪性胸水	1	8	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						胸膜痛	20	4	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved with Sequelae
						胸膜癢	34	15	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						側腹部痛	32	2	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved with Sequelae
						閉経後出血	32	1	Not Related	1	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1930003	WHITE	10	M	5	疾患進行	52	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1930018	WHITE	10	F	6	悪心	68	3	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						嘔吐	63	29	Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1930021	WHITE	10	F	2	腸閉塞	2	5	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1930027	AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	10	M	4	呼吸困難	33		Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
						疾患進行	33	7	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						腹痛	33		Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	1930028	WHITE	10	M	6■	心房細動	69	2	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1930031	WHITE	10	F	6■	疾患進行	5	7	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1930034	WHITE	10	F	7■	呼吸困難	35	9	Not Related	4	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						腹痛	35		Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
						労作性呼吸困難	27	8	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
	1930037	WHITE	10	F	5■	悪心	51	4	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						胸水	65	14	Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
						胸水	79		Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
						疾患進行	80	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1930043	WHITE	10	M	8■	低血圧	27	11	Not Related	4	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						労作性呼吸困難	19		Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
	1930045	WHITE	10	F	5■	疾患進行	56	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						脱水	23	5	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1930048	WHITE	10	M	4■	尿路性敗血症	80	3	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	1930050	WHITE	10	F	7■	肺感染	65	2	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1930051	WHITE	10	F	4■	血小板減少症	45	2	Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
						血小板減少症	47		Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
						肺高血圧症	45		Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
						肺新生物	47	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1950007	WHITE	10	F	5■	呼吸困難	65		Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
						疾患進行	82	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1950008	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	10	F	6■	敗血症	99		Not Related	4	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
						末梢性虚血	100		Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
						末梢動脈血栓症	88	6	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						末梢動脈血栓症	94	2	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved with Sequelae
						末梢動脈閉塞性疾患	108	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1950009	WHITE	10	M	7■	胃腸出血	189	2	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						呼吸困難	218	6	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gen- der	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relation- ship	Tox. grade	Seri- ous	Action	Outcome
						失神	189	1	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1950011	WHITE	10	M	6■	高尿酸血症	28	15	Not Related	4	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						心筋梗塞	288	3	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1950017	WHITE	10	M	5■	呼吸不全	54	12	Not Related	4	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						疾患進行	70	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						心筋梗塞	54	6	Not Related	4	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved
						脊髄圧迫	29		Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
						敗血症	54	16	Not Related	4	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1950018	WHITE	10	F	6■	心電図異常	85	1	Not Related	1	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1950020	WHITE	10	F	8■	咳嗽	32	4	Not Related	2	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
						小腸閉塞	28	3	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
						肺炎	32	13	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
	1950025	WHITE	10	M	7■	肺炎	11	6	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
	1950026	WHITE	10	F	7■	慢性閉塞性肺疾患	35	5	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	1950027	WHITE	10	M	6	筋力低下	11		Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
						疾患進行	12	11	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1980002	WHITE	10	F	3	呼吸窮迫	27		Not Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Not Recovered/Not Resolved
						疾患進行	41	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1980003	WHITE	10	F	7	エンテロウイルス感染	24		Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
						呼吸不全	34	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	1980004	WHITE	10	M	6	上腕骨骨折	29		Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Not Recovered/Not Resolved
						敗血症	30	7	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						無力症	2	11	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1980006	WHITE	10	F	6	疾患進行	42	8	Not Related	5	Y	DOSE NOT CHANGED	Fatal
						腹痛	43	5	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1990002	WHITE	10	F	5	呼吸不全	12	11	Not Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved
						肺炎	12	11	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	1990004	WHITE	10	M	3	疾患進行	15	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
						大腸菌性菌血症	4	4	Not Related	4	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1990008	WHITE	10	M	6	悪心	32		Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
						胃腸出血	52	2	Not Related	5	Y	DOSE NOT CHANGED	Fatal
						呼吸困難	16	6	Not Related	3	Y	WITHDRAWN DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
						脱水	16	6	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						嘔吐	32	3	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1990009	WHITE	10	M	2	便秘	34		Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Unknown
						嘔吐	34		Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Unknown
	2020002	WHITE	10	F	6	疾患進行	30	5	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
						腹水	17		Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
	2020005	WHITE	10	F	7	呼吸困難	68		Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Unknown
	2020008	WHITE	10	F	5	注入に伴う反応	1	3	Related	3	Y	MULTIPLE	Recovered/Resolved
	2020009	WHITE	10	M	8	注入に伴う反応	1	1	Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	2020010	WHITE	10	F	5	小腸閉塞	31	34	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved with Sequelae
						便秘	22	9	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved with Sequelae

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	2020018	WHITE	10	F	4■ 低ナトリウム血症	47	4	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
					肺炎	47	5	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
	2040002	WHITE	10	M	5■ 食道炎	68		Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
					嚥下障害	68		Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
	2040005	WHITE	10	M	6■ 皮膚潰瘍	42	3	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
					貧血	10	2	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
	2040007	WHITE	10	M	7■ 失神	267	3	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	2040010	WHITE	10	F	6■ 疾患進行	48	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
					腹痛	40		Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
	2040012	WHITE	10	M	6■ 頭痛	64	8	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	2040018	WHITE	10	F	8■ 急性腎不全	19	10	Not Related	1	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
					深部静脈血栓症	34		Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
					尿路性敗血症	19	10	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gen-der	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relation-ship	Tox. grade	Seri-ous	Action	Outcome
	2040020	WHITE	10	F	6■	胸水	54	22	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						呼吸不全	54	22	Not Related	4	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						処置後合併症	13	11	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						腸球菌性尿路感染	17	7	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						敗血症	54	22	Not Related	4	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						敗血症	77	4	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						腹痛	77		Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
	2040022	WHITE	10	F	7■	頸静脈血栓症	56	8	Not Related	4	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						蜂巣炎	9	5	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	2040025	WHITE	10	F	5■	悪心	98	3	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						胃排出不全	74	6	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved with Sequelae
						胸水	91	3	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						食欲減退	98	3	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						疲労	98		Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
						腹水	74	6	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						腹水	84	3	Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
						腹水	91	3	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						腹痛	74	6	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved with Sequelae
						腹痛	84	3	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						嚥下障害	84	3	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved with Sequelae
	2040029	WHITE	10	F	2	悪心	51	3	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						嘔吐	51	3	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	2070003	WHITE	10	F	8	疾患進行	41	7	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	2070005	WHITE	10	M	6	病的骨折	148	3	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	2080002	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	10	M	6	胃炎	44	3	Not Related	1	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	2080006	WHITE	10	F	6	塞栓症	16		Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
						疾患進行	23	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						肺炎	16		Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
	2080007	WHITE	10	F	5	関節痛	39	3	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						発熱	39	3	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	2080009	WHITE	10	M	7	便秘	109	1	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	2080011	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	10	M	3	肺炎	52	13	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	2080012	WHITE	10	M	5	呼吸窮迫	19		Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
						疾患進行	31	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	2080013	WHITE	10	M	7	急性冠動脈症候群	68	4	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	2080017	WHITE	10	F	6	疾患進行	76	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	2080018	WHITE	10	F	4	リンパ浮腫	50	4	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						悪性胸水	50	4	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						胸水	56	28	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
						胸水	56	27	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						全身性浮腫	56	28	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						便秘	50	4	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						末梢性浮腫	56	28	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	2080026	WHITE	10	F	6	ウイルス性胃腸炎	114	14	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						骨髄異形成症候群	121	7	Not Related	4	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved
	2080027	WHITE	10	M	6	筋骨格系胸痛	76	5	Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	2080029	WHITE	10	M	5	クロストリジウム・ディ	16		Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Not Recovered/Not Resolved
						フィシレ大腸炎	16		Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Not Recovered/Not Resolved
						憩室炎	20	4	Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	2080031	WHITE	10	F	7	遠隔転移を伴う胃癌	34	1	Not Related	5	Y	DOSE NOT CHANGED	Fatal
						胸水	22		Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
						胸水	5	3	Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						低血圧	22		Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
						腹水	5	3	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						腹水	22		Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
	2080032	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	10	M	4	肝損傷	18	4	Not Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved
	2090002	WHITE	10	M	8	肺炎	478	8	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	2090005	WHITE	10	F	8	疾患進行	76	10	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
						深部静脈血栓症	19	3	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved with Sequelae
						肺塞栓症	19	3	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved with Sequelae
	2090007	WHITE	10	F	3	疾患進行	242	3	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
	2090013	WHITE	10	M	5	痙攣発作	34	3	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	2090017	WHITE	10	F	3	高カルシウム血症	7	2	Not Related	4	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						疾患進行	31	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						低ナトリウム血症	11	10	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						肺炎	18	3	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	2090021	WHITE	10	F	4	小腸閉塞	6	7	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved with Sequelae
						腎不全	92		Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
						脱水	6	7	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved with Sequelae
						敗血症	92		Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
	2100010	WHITE	10	F	4	悪心	81	26	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						嘔吐	81	26	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	2100013	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	10	F	4■	胸水	40	4	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						腫瘍疼痛	2	4	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						腫瘍疼痛	35	13	Not Related	3	Y	MULTIPLE	Recovered/Resolved
						肋骨骨折	25		Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
	2100016	WHITE	10	F	7■	乳び胸	5	3	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	2100021	WHITE	10	F	7■	腎盂腎炎	24	4	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
						腎盂腎炎	32	4	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
						腎盂腎炎	41	5	Not Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved
						疲労	32	4	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
						無力症	32	4	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
	2100023	OTHER	10	F	5■	疾患進行	27	4	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved with Sequelae
	2100025	WHITE	10	F	8■	急性呼吸不全	1	9	Not Related	4	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved with Sequelae
	2210001	WHITE	10	F	3■	転移部痛	17	3	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gen- der	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relation- ship	Tox. grade	Seri- ous	Action	Outcome
					転移部痛	27	3	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
	2210005	WHITE	10	F	3■ 背部痛	25	6	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
	2210006	WHITE	10	F	5■ 無力症	32		Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
	2210018	WHITE	10	F	6■ 疾患進行	56	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	2210025	WHITE	10	M	5■ 呼吸困難	1	2	Related	3	Y	MULTIPLE	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
					注入に伴う反応	1	1	Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	2220002	WHITE	10	F	4■ 末梢神経系転移	120		Not Related	4	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
	2220003	WHITE	10	F	6■ 非心臓性胸痛	11	3	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
					非心臓性胸痛	13	2	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
	2220006	WHITE	10	F	5■ 悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症	141	3	Not Related	4	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	2220012	WHITE	10	F	4■ 胸水	79		Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gen-der	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relation-ship	Tox. grade	Seri-ous	Action	Outcome
						疾患進行	92	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						腹水	42		Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
	2220015	WHITE	10	M	8	呼吸窮迫	24	4	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						呼吸困難	24	4	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						呼吸困難	99	13	Not Related	4	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	2220018	WHITE	10	F	6	腸閉塞	86	20	Not Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
	2220023	WHITE	10	M	6	関節痛	67	3	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved with Sequelae
						肩径部痛	67	3	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	2220026	WHITE	10	F	5	下痢	31	6	Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						下痢	49	4	Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						全身健康状態低下	43	3	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						大腸炎	51	17	Related	2	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
						尿路感染	35	10	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						嘔吐	31	4	Related	1	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						嘔吐	49	4	Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	2220027	WHITE	10	M	6■	注入に伴う反応	27	1	Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved
						肺炎	11	9	Not Related	2	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
	2230002	WHITE	10	M	7■	低リン酸血症	15	8	Related	4	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
	2230005	WHITE	10	M	6■	発熱	72	5	Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	2230006	WHITE	10	F	8■	貧血	57	2	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
	2230008	WHITE	10	M	6■	限局性浮腫	60	6	Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	2240002	WHITE	10	M	6■	腫瘍疼痛	6	3	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
	2250002	WHITE	10	M	8■	ギラン・バレー症候群	70	20	Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
						末梢性運動ニューロパチー	50	20	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	3010002	WHITE	10	M	5■	イレウス	57	1	Not Related	4	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved with Sequelae
	3020001	WHITE	10	F		γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	253		Related	4	Y	DRUG WITHDRAWN	Not Recovered/Not Resolved
	3020002	WHITE	10	F		胸水	44	2	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gen-der	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relation-ship	Tox. grade	Seri-ous	Action	Outcome
						疾患進行	106	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						背部痛	3	2	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						非心臓性胸痛	92		Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
						労作性呼吸困難	92		Not Related	4	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
	3030007	WHITE	10	M		疾患進行	79	4	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	3060001	WHITE	10	F	3■	悪心	52	142	Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						嘔吐	52	3	Not Related	4	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	3060007	WHITE	10	M	6■	心不全	57	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	3070002	WHITE	10	M	5■	疾患進行	24		Not Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Not Recovered/Not Resolved
						腹水	8	15	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	3070004	WHITE	10	M	4■	胆管閉塞	92	14	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	3070006	WHITE	10	F	6■	貧血	16	2	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	3090005	WHITE	10	F		気胸	63	4	Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved with Sequelae
						鎖骨下静脈血栓症	29	9	Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	4020001	WHITE	10	M	6	呼吸困難	61	4	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						非心臓性胸痛	82		Not Related	4	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
	4020004	WHITE	10	M	6	肺炎	15	29	Related	2	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
	4030003	WHITE	10	M	8	虚血	225	2	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	4030010	WHITE	10	F	3	無力症	28	4	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	4030012	WHITE	10	F	6	注入に伴う反応	1	1	Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
	4030013	WHITE	10	M	6	E型肝炎	4	3	Not Related	4	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						急性呼吸窮迫症候群	1	6	Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						敗血症	1		Not Related	4	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
	4040003	OTHER	10	F	3	自己免疫性肝炎	22	28	Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved
	4040004	WHITE	10	M	6	胃閉塞	23	47	Not Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved
	4040005	WHITE	10	M	6	直腸周囲膿瘍	55	12	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
	4040008	OTHER	10	F	5	脊髄感染	15		Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gen-der	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relation-ship	Tox. grade	Seri-ous	Action	Outcome
						敗血症	52	7	Not Related	4	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	4040010	OTHER	10	M	5■	呼吸困難	52		Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
	4040011	OTHER	10	F	3■	亜イレウス	11	12	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	4040017	OTHER	10	M	5■	胸水	27		Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	
	4050002	WHITE	10	F	6■	肝細胞損傷	101		Not Related	4	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
	4050003	WHITE	10	M	7■	無力症	24	3	Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						無力症	37	2	Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
	4050004	WHITE	10	M	5■	疾患進行	81	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						肺塞栓症	43		Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
	4050010	WHITE	10	M	5■	疾患進行	2		Not Related	4	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
	4060005	WHITE	10	F	8■	脳血管発作	40	1	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
						腹痛	19	6	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	4060008	WHITE	10	M	5■	鼻出血	19	5	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gen- der	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relation- ship	Tox. grade	Seri- ous	Action	Outcome
						鼻出血	47	5	Not Related	4	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	4060012	WHITE	10	M	7■	高カルシウム血症	11	3	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
	4060014	WHITE	10	M	4■	貧血	8		Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
	4060015	WHITE	10	M	6■	徐脈	7	8	Not Related	4	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
	4060017	WHITE	10	M	4■	口腔内出血	18	1	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	4070001	WHITE	10	F	6■	食欲減退 体重減少	43 37	26	Related Related	2 1	Y Y	NOT APPLICABLE NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved Not Recovered/Not Resolved
	4070002	WHITE	10	M	7■	急性呼吸不全	16	2	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						疾患進行	24	1	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	4070005	WHITE	10	M	6■	全身健康状態低下	71		Not Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Not Recovered/Not Resolved
	4080004	WHITE	10	M	7■	起立性低血圧	51	9	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved with Sequelae
	4080006	WHITE	10	M	7■	注入に伴う反応	99	1	Related	2	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
	4080007	WHITE	10	F	7■	肺炎	45	4	Not Related	5	Y	DOSE NOT CHANGED	Fatal

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	4080009	OTHER	10	M	5	嚥下障害	16	7	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	5010001	WHITE	10	F	5	疾患進行	66	19	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						胆汁うっ滞	57	8	Not Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved
	5010002	WHITE	10	M	6	新生物進行	163	18	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	5010007	WHITE	10	F		疾患進行	44	13	Not Related	5	Y	DOSE NOT CHANGED	Fatal
	5010008	OTHER	10	M		炎症マーカー上昇	225		Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Not Recovered/Not Resolved
					感染	196	22	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved	
					高血圧性網膜症	141	6	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved	
					処置後合併症	226	1	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved	
					胆汁うっ滞	169	5	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved	
					胆汁うっ滞	226		Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Not Recovered/Not Resolved	
					腹痛	180	9	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved	
					慢性閉塞性肺疾患	119	10	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved	
	5010009	WHITE	10	F		肺炎	11	13	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gen-der	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relation-ship	Tox. grade	Seri-ous	Action	Outcome
	5010012	WHITE	10	M	全身健康状態低下	99	40	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
					嘔吐	82	7	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	5010015	WHITE	10	F	疾患進行	48		Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
					発熱	30	6	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	5010022	WHITE	10	F	7■ てんかん	32	1	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
					意識消失	32	1	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
5010027	WHITE		10	F	6■ 疾患進行	29	5	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved with Sequelae
5010032	WHITE		10	M	3■ 誤嚥性肺炎	15	8	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
5010034	ASIAN		10	F	2■ カテーテル留置部位感染	28	5	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
5010037	WHITE		10	F	7■ 疾患進行	2	22	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
					肺炎	2		Not Related	2	Y	DRUG WITHDRAWN	Not Recovered/Not Resolved
5010038	WHITE		10	M	5■ 細菌性腹膜炎	25	6	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
					疾患進行	43	1	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
					肺炎	15	11	Not Related	2	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved with Sequelae

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gen-der	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relation-ship	Tox.-grade	Seri-ous	Action	Outcome
	5010039	WHITE	10	F	6■	悪心	4	7	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						嘔吐	4	7	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	5020003	WHITE	10	M	7■	新生物進行	27	1	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
						敗血症	15	13	Not Related	4	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved
	5020004	WHITE	10	F	4■	下痢	19	4	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						感染	85	3	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
						疾患進行	91	68	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						疲労	19	4	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
						副腎機能不全	20	3	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved with Sequelae
	5020007	WHITE	10	M	7■	筋炎	8	50	Related	2	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved with Sequelae
	5030001	WHITE	10	M	6■	嚥下障害	48	6	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	5030002	WHITE	10	M	6■	疾患進行	5	7	Not Related	5	Y	DOSE NOT CHANGED	Fatal
						疲労	5		Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	5030004	WHITE	10	M	6	嚥下障害	31	6	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	5040002	WHITE	10	F	6	感覚運動障害	20	5	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	5040019	WHITE	10	F	6	腫瘍疼痛	22	10	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	5050001	WHITE	10	F	6	疾患進行	78	10	Not Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
						疾患進行	78		Not Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Not Recovered/Not Resolved
	5060002	WHITE	10	F	5	急性副腎皮質機能不全	1	2	Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						発熱	1	2	Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	5060005	WHITE	10	M	5	胸水	36	21	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						腎障害	36	21	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	6010003	WHITE	10	F	3	全身健康状態低下	19	11	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						不全対麻痺	4		Not Related	4	Y	DRUG INTERRUPTED	Not Recovered/Not Resolved
	6010005	WHITE	10	F	4	胸水	33	10	Not Related	3	Y	MULTIPLE	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
						呼吸不全	44	3	Not Related	5	Y	DRUG INTERRUPTED	Fatal

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	6010006	WHITE	10	F	6■ 腫瘍浸潤	96	36	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	6010009	WHITE	10	F	3■ 心タンポナーデ	68	5	Not Related	4	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	6010010	WHITE	10	F	6■ 大腸炎	43	5	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	6010013	WHITE	10	F	5■ 肝不全	40	13	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	6010014	WHITE	10	F	4■ 胸水	136	16	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved with Sequelae
	6020001	WHITE	10	M	5■ 高血糖	23	4	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
					高血糖	52	3	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	7040001	WHITE	10	M	6■ 胃閉塞	169	14	Not Related	4	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved with Sequelae
	7040004	WHITE	10	M	5■ 喉頭癌	40	119	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	7040005	WHITE	10	F	5■ 疾患進行	21	48	Not Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	7040007	WHITE	10	F	3■ 呼吸困難	41		Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
					疾患進行	42		Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
					無力症	41		Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gen-der	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relation-ship	Tox. grade	Seri-ous	Action	Outcome
	7040010	WHITE	10	M	6■	胸水	83	4	Not Related	4	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved with Sequelae
	8010001	WHITE	10	M	5■	胆管炎	70		Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
						労作性呼吸困難	38	4	Not Related	1	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	8020002	WHITE	10	F	5■	高カルシウム血症	22	2	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						疾患進行	34	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						疾患進行	22		Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
	8030002	WHITE	10	F	5■	血中カリウム増加	29		Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
						呼吸困難	11	7	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
						疾患進行	30		Not Related	4	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
						疾患進行	30	2	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	8030003	WHITE	10	F	5■	髄膜転移	25		Not Related	4	Y	DRUG WITHDRAWN	Not Recovered/Not Resolved
						貧血	43	8	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	8030006	WHITE	10	M	5■	胃腸出血	47	5	Not Related	4	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						低血圧	47	2	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						貧血	26	2	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	8050003	WHITE	10	M	6	嚥下障害	26	14	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	8050006	WHITE	10	F	3	腹痛	50	9	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						腹部膨満	63	9	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
	8050009	WHITE	10	M	8	疾患進行	73	27	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						腹痛	69	12	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	8050014	WHITE	10	M	7	下気道感染	227	7	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						甲状腺機能低下症	230	66	Related	1	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved with Sequelae
						副腎機能不全	230	66	Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved with Sequelae
	8050015	ASIAN	10	M	5	胸水	96	7	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						脊椎痛	117	16	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						貧血	42	3	Not Related	2	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
	8050017	WHITE	10	M	6	嚥下障害	55	3	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	8050022	WHITE	10	F	4	尿路性敗血症	11	16	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	8050024	WHITE	10	M	7	移行上皮癌	124	13	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						甲状腺機能低下症	98	16	Related	2	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved with Sequelae
						腸閉塞	123	8	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved with Sequelae
	8050026	WHITE	10	M	6	甲状腺機能亢進症	43	29	Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	8070001	WHITE	10	F	3	注入に伴う反応	1	1	Related	2	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
	8070003	WHITE	10	F	6	脳梗塞	276	83	Not Related	4	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved with Sequelae
	8080001	WHITE	10	M	5	心臓内血栓	199		Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
	8080003	WHITE	10	M	5	低血糖	8	8	Not Related	4	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	8080007	WHITE	10	M	7	疾患進行	29		Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						上腕骨骨折	25		Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
	9010001	ASIAN	10	M	4	イレウス	90	12	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	9010006	ASIAN	10	M	7	疲労	39		Not Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Not Recovered/Not Resolved
	9020003	ASIAN	10	F	5	疾患進行	74	18	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gen-der	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relation-ship	Tox. grade	Seri-ous	Action	Outcome
	9020022	ASIAN	10	M	6■	急性甲状腺炎	43	15	Related	1	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						発熱	54	2	Not Related	1	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	9030001	ASIAN	10	M	5■	疾患進行	171		Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
	9030005	ASIAN	10	M	5■	胃閉塞	29	14	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	9040001	ASIAN	10	M	6■	自殺企図	149		Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						消化不良	129	27	Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	9040008	ASIAN	10	M	6■	肝機能異常	11		Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
						疾患進行	15	10	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						発熱	1	15	Not Related	1	Y	NOT APPLICABLE	Change in Toxicity Grade, Severity or Seriousness
						発熱	16		Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
	9040012	ASIAN	10	F	6■	高血糖	1	17	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						高血糖	56	16	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						低血糖	43	8	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						無力症	56	16	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
	9040013	ASIAN	10	M	5	腫瘍出血	6	13	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	9040015	ASIAN	10	M	7	下痢	14	12	Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						無力症	20	6	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	9050001	ASIAN	10	M	6	腹水	15	27	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	9060002	ASIAN	10	M	4	貧血	155	4	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						貧血	183	7	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
						貧血	281	6	Not Related	4	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	9060005	ASIAN	10	M	6	疾患進行	144	3	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	9060006	ASIAN	10	M	5	脳血管発作	329	9	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	9060009	ASIAN	10	M	5	メレナ	88	2	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	9060010	ASIAN	10	M	6	胃閉塞	15	8	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
	9060012	ASIAN	10	M	5	低血圧	44		Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
	9060013	ASIAN	10	F	4	高カルシウム血症	15	9	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
						高カルシウム血症	29	2	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	9080003	ASIAN	10	F	5■	肝不全	14	2	Related	4	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						自己免疫性肝炎	14	2	Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						疲労	3		Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
	9090007	ASIAN	10	F	4■	疾患進行	85	16	Not Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved
						疾患進行	86	15	Not Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved
	9090009	ASIAN	10	M	5■	嚥下障害	148	137	Not Related	1	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	9100002	ASIAN	10	M	6■	疾患進行	137	8	Not Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved
	9500002	ASIAN	10	M	4■	蜂巣炎	10	12	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	9500004	ASIAN	10	M	5■	処置後出血	17	5	Not Related	1	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						処置後出血	24	17	Not Related	1	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	9520003	ASIAN	10	M	5■	腫瘍出血	7	1	Not Related	5	Y	DOSE NOT CHANGED	Fatal
002 (N=40)	0010011	ASIAN	10	M	7■	腸閉塞	85		Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
	0010014	ASIAN	10	M	5■	心筋梗塞	53	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gender	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relationship	Tox. grade	Serious	Action	Outcome
003 (N=88)	0020015	ASIAN	10	M	6■	上部消化管出血	91	32	Not Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved
	0040001	ASIAN	10	M	7■	イレウス	148	7	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	0050003	ASIAN	10	M	7■	胃出血	120	7	Not Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Change in Toxicity Grade or Seriousness
	0080001	ASIAN	10	M	7■	イレウス	50	6	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						イレウス	82		Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
	0080003	ASIAN	10	M	6■	急性腎不全	9	4	Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
						腫瘍崩壊症候群	11	2	Related	5	Y	DRUG WITHDRAWN	Fatal
	0090004	ASIAN	10	F	7■	胆道感染	65	5	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
	1010003	WHITE	10	M	8■	胃出血	14	5	Not Related	2	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
	1010004	WHITE	10	M	7■	貧血	28	3	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1020004	WHITE	10	M	7■	悪性新生物進行	109	1	Not Related	5	Y	DOSE NOT CHANGED	Fatal
						胃腸出血	104	5	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						貧血	104	5	Not Related	4	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gen-der	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relation-ship	Tox. grade	Seri-ous	Action	Outcome
	1020006	WHITE	10	F	6■	蜂巣炎	8	27	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1050002	WHITE	10	M	6■	トランスアミナーゼ上昇	19	31	Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Change in Toxicity Grade or Seriousness
	1330003	WHITE	10	M	6■	クレブシエラ性敗血症	22	13	Not Related	4	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
						急性腎不全	15	6	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
						疾患進行	69	1	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
						低ナトリウム血症	43		Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
						尿路感染	22	13	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
						貧血	15	3	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
	1330010	WHITE	10	M	7■	レンサ球菌性敗血症	39	4	Not Related	4	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	1330012	WHITE	10	F	6■	急性腎不全	29	3	Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						側腹部痛	29	3	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Change in Toxicity Grade or Seriousness
	1350001	WHITE	10	M	6■	急性腎不全	137		Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
						呼吸困難	135		Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
						疾患進行	124	25	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gen-der	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relation-ship	Tox. grade	Seri-ous	Action	Outcome
						糖尿病性足感染	74	19	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						蜂巣炎	74		Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
						無力症	135		Not Related	2	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
	1350003	WHITE	10	M	8	錯乱状態	301	7	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						髄膜転移	301		Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved
	1360002	WHITE	10	F	7	網膜動脈閉塞	25		Not Related	4	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
	2040004	WHITE	10	F	7	深部静脈血栓症	34		Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Unknown
	2040008	WHITE	10	M	6	肝不全	9	15	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	2040009	WHITE	10	M	5	上大静脈症候群	110	18	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved with Sequelae
	2060002	WHITE	10	M	7	食道痙攣	3	2	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
						疼痛	455	2	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	2060005	WHITE	10	F	7	疾患進行	16	5	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	2060007	WHITE	10	M	6	肝損傷	5	10	Not Related	4	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						急性腎不全	5	10	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gen-der	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relation-ship	Tox. grade	Seri-ous	Action	Outcome
						筋骨格痛	5		Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
						小球性貧血	5	10	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						脳症	15	4	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						白血球増加症	5	10	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						頻脈	5	10	Not Related	1	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						無力症	15		Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
	2090001	WHITE	10	M	6■	ヘルペス後神経痛	513	4	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Change in Toxicity Grade or Seriousness
	2090005	WHITE	10	M	7■	皮膚有棘細胞癌	68	18	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	2090006	WHITE	10	F	7■	新生物進行	197	30	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved with Sequelae
						疲労	226		Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
						扁平上皮癌	5	48	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	2090009	WHITE	10	M	6■	心房粗動	120	1	Not Related	4	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	4040004	WHITE	10	M	7■	正色素性正球性貧血	19		Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
						全身健康状態低下	85		Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Not Recovered/Not Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gen-der	Age	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relation-ship	Tox. grade	Seri-ous	Action	Outcome
	4050001	WHITE	10	M	3	非心臓性胸痛	39	5	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						不安	57	2	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						腹痛	1	17	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
						腹痛	59	22	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
	4050002	WHITE	10	F	5	悪性心嚢液貯留	44	21	Not Related	4	Y	NOT APPLICABLE	Change in Toxicity Grade or Seriousness
						胸水	44	16	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Change in Toxicity Grade or Seriousness
	4070002		10	M	3	滑膜炎	115	24	Related	2	Y	DRUG INTERRUPTED	Change in Toxicity Grade or Seriousness
						丹毒	115	11	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
						軟骨石灰化症	115	24	Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Change in Toxicity Grade or Seriousness
	5040001	WHITE	10	M	7	疾患進行	43	26	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	6040001	WHITE	10	M		胸痛	74	17	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Change in Toxicity Grade or Seriousness
						労作性呼吸困難	42	33	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Change in Toxicity Grade or Seriousness
						労作性呼吸困難	74	17	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gen-der	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relation-ship	Tox. grade	Seri-ous	Action	Outcome
	6080003	WHITE	10	M	全身健康状態低下	8		Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Unknown
	6080005	WHITE	10	M	肺炎	52	11	Not Related	5	Y	NOT APPLICABLE	Fatal
	6080006	WHITE	10	M	イレウス	34	2	Not Related	5	Y	DOSE NOT CHANGED	Fatal
					注入に伴う反応	1	6	Related	2	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
					腹痛	11	16	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
					糞塊	27		Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Not Recovered/Not Resolved
					譫妄	13	10	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved with Sequelae
	9010001	ASIAN	10	M	7■ 腸炎	259	15	Related	2	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
					糖尿病	98	22	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
	9020001	ASIAN	10	F	7■ 肺感染	35	19	Not Related	2	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
					肺感染	70	15	Not Related	3	Y	NOT APPLICABLE	Recovered/Resolved
	9530002	WHITE	10	M	7■ 眼瞼機能障害	191	3	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
					潰瘍性角膜炎	191	3	Not Related	2	Y	DOSE NOT CHANGED	Recovered/Resolved
					緑内障	130	2	Not Related	3	Y	DOSE NOT CHANGED	Change in Toxicity Grade or Seriousness

Study	Subject	Race	Dose (mg/kg)	Gen- der	Age term	Preferred term	Onset day	Duration (days)	Relation- ship	Tox. grade	Seri- ous	Action	Outcome
	9550002	WHITE	10	M	8■	心嚢液貯留	22	4	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved
						心嚢液貯留	84	2	Not Related	3	Y	DRUG WITHDRAWN	Recovered/Resolved
	9560001	WHITE	10	F	7■	尿細管間質性腎炎	60	10	Related	1	Y	NOT APPLICABLE	Change in Toxicity Grade or Seriousness
						尿細管間質性腎炎	55	6	Related	2	Y	DRUG INTERRUPTED	Change in Toxicity Grade or Seriousness
	9560002	WHITE	10	F	6■	骨痛	6	14	Not Related	3	Y	DRUG INTERRUPTED	Recovered/Resolved

Events are coded are in the latest MedDRA version available at the time of cut-off
Output ID: 12080873644875900030141DA 20DEC2016 20:27