オニバイド®点滴静注 43mg

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

日本セルヴィエ株式会社

目次

1　背景及び概観 6

2　個々の試験結果の要約 8

2.1　製剤及び製造工程の変更 8

2.2　分析法 9

2.2.1　T125-0403：LC-MS/MS 法によるヒト血漿中のリポソーム型イリノテカン濃度の 定量法バリデーション（5.3.1.4.7 項、評価資料） 9

2.2.2　T125-0403 補遺、T125-0403 補遺 1_stock solution、T125-0403 補遺 1_frozen：LC-MS/MS 法によるヒト血漿中のリポソーム型イリノテカン濃度の定量法のパーシャルバリデーション（5.3.1.4.7 項、評価資料） 10

2.2.3　T125-0401、T125-0401 補遺 1：LC-MS/MS 法によるヒト血漿中のイリノテカン及び SN-38 の定量法バリデーション（5.3.1.4.6 項、評価資料） 11

2.2.4　T125-0401 補遺：LC-MS/MS 法によるヒト血漿中のイリノテカン定量法のパーシャルバリデーション（5.3.1.4.6 項、評価資料） 13

2.2.5　T125-0901：カートリッジを用いたヒト血漿（シュウ酸カリウム／フッ化ナトリウム）中のリポソーム型イリノテカンと非リポソーム型イリノテカンの分離法バリデーション（5.3.1.4.11 項、評価資料） 13

2.2.6　T125-0803 補遺 1：LC-MS/MS 法によるヒト血漿中（シュウ酸カリウム／フッ化ナトリウム）の SN-38 の定量法パーシャルバリデーション（5.3.1.4.10 項、評価資料） 14

2.2.7　T125-0802：LC-MS/MS 法によるヒト血漿中（シュウ酸カリウム／フッ化ナトリウム）の SN-38G の定量法バリデーション（5.3.1.4.9 項、評価資料） 15

2.2.8　J5CP11HV01 及び J5CP11HV02：イリノテカン及び SN-38 同時定量法のバリデーション（5.3.1.4.5 項及び 5.3.1.4.8 項、評価資料） 16

2.2.9　379-1301 補遺 2：LC-MS/MS 法によるヒト血漿中（シュウ酸カリウム／フッ化ナトリウム）のイリノテカンの定量法のバリデーション（5.3.1.4.4 項、評価資料） 17

2.2.10　379-1102 補遺 1：LC-MS/MS 法によるヒト血漿中（シュウ酸カリウム／フッ化ナトリウム）の SN-38 の定量法バリデーション（5.3.1.4.2 項、評価資料） 18

2.2.11　379-1103 補遺 1：LC-MS/MS 法によるヒト血漿中（シュウ酸カリウム／ フッ化ナトリウム）SN-38G の定量法のバリデーション（5.3.1.4.3 項、評価資料） 19

2.2.12　42-1211 及び 42-1211 補遺 1：LC-MS/MS 法によるヒト血漿中の 5-FU 濃度の定量法バリデーション及びパーシャルバリデーション（5.3.1.4.1 項、評価資料） 21

2.2.13　379-1201： NAPOLI-1 試験での測定系に対する妨害物質（5.3.5.1.1 項、評価資料） 22

3　全試験を通しての結果の比較と解析 23

3.1　結論 23

3.1.1　分析法 23

3.1.2　本剤の *in vivo* 安定性 27

3.1.3　製剤及び製造工程の変更 27

4　付録 29

参考文献 30

表目次

表 2.7.1- 1 臨床試験で使用された製剤のロット番号 8

表 2.7.1- 2 臨床試験で使用した分析法一覧 9

表 2.7.1- 3 T125-0403：LC-MS/MS 法によるリポソーム型イリノテカン定量法のバリデーション試験結果 10

表 2.7.1- 4 T125-0403 補遺：LC-MS/MS 法によるリポソーム型イリノテカンのパーシャルバリデーション試験結果 11

表 2.7.1- 5 T125-0401：LC-MS/MS 法によるイリノテカン及び SN-38 のバリデーション試験結果 12

表 2.7.1- 6 T125-0401 補遺：LC-MS/MS 法によるイリノテカンのパーシャルバリデーション試験結果 13

表 2.7.1- 7 T125-0901：固相カートリッジによるヒト血漿（シュウ酸カリウム／フッ化ナトリウム）中リポソーム型イリノテカンと非リポソーム型イリノテカン分離法の バリデーション試験結果 14

表 2.7.1- 8 T125-0803 補遺 1：LC-MS/MS 法による SN-38 測定法パーシャルバリデーション試験結果 15

表 2.7.1- 9 T125-0802：LC-MS/MS 法による SN-38G 測定法バリデーション試験結果 16

表 2.7.1- 10 J5CP11HV01 及び J5CP11HV02：LC-MS/MS 法によるイリノテカン及び SN-38 定量法バリデーション試験結果 17

表 2.7.1- 11 379-1301 補遺 2：LC-MS/MS 法によるイリノテカン測定法バリデーション試験結果 18

表 2.7.1- 12 379-1102 補遺 1：SN-38 測定法バリデーション試験結果 19

表 2.7.1- 13 379-1103 補遺 1：SN-38G 測定法バリデーション試験結果 20

表 2.7.1- 14 42-1211 及び 4211 補遺 1：5-FU 定量法のバリデーション及びパーシャルバリデーション試験結果 21

表 2.7.1- 15 イリノテカン濃度測定法の比較 24

表 2.7.1- 16 リポソーム型イリノテカン濃度測定法の比較 25

表 2.7.1- 17 SN-38 濃度測定法の比較 26

表 2.7.1- 18 SN-38G 濃度測定法の比較 26

略号一覧

記号	日本語	英語
5-FU	5-フルオロウラシル	5-fluorouracil
BAX2398	本剤	liposomal irinotecan hydrochloride (ONIVYDE, nal-IRI, PEP02, MM-398, S95013)
CI	信頼区間	confidence interval
CV	変動係数	coefficient of variation
DMSO	ジメチルスルホキシド	dimethyl sulfoxide
DSPC	1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン	1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine
HEPES	-	4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid
IS	内標準物質	internal standard
K_2EDTA	エチレンジアミン四酢酸二カリウム	ethylenediaminetetraacetic acid dipotassium
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析	liquid chromatography-tandem mass spectrometry
LLQ	定量下限	lower limit of quantification
LV	ロイコボリン	leucovorin
NaCl	塩化ナトリウム	sodium chloride
NaF	フッ化ナトリウム	sodium fluoride
PK	薬物動態	pharmacokinetics
PPK	ポピュレーション薬物動態	population pharmacokinetic
QPS	-	Quest Pharmaceutical Services
RE	相対誤差	relative error
RMSE	平均二乗誤差	root mean squared error
SN-38	イリノテカンの活性代謝物	active metabolite of irinotecan
SN-38G	SN-38 グルクロン酸抱合体	SN-38 glucuronide
TTY	-	TTY Biopharm Company
ULQ	定量上限	upper limit of quantification

本剤の用量の表記について

本資料中、用量はイリノテカン塩酸塩水和物として示す。イリノテカン塩酸塩水和物 50 mg はイリノテカン 43 mg に相当する。

1　背景及び概観

BAX2398（ONIVYDE、nal-IRI、MM-398、PEP02 又は S95013、以下「本剤」）は、有効成分としてトポイソメラーゼ I 酵素阻害剤であるイリノテカン塩酸塩水和物を製してリポソームに封入したリポソーム製剤である。本剤は循環血中に長時間滞留し、封入されたイリノテカンを安定的に保持するよう設計されている。一方で、通常は循環血中に存在することにより固形腫瘍内に薬剤が選択的に集積保持され、透過性及び滞留性が亢進する［1］。この 2 つの目的を達成するため、設計に際しては主に 3 つの技術を考慮する必要があった。すなわち、(1) タンパク結合率の最小化、(2) リポソームサイズの最適化、(3) *in vivo* 安定性のためのローディングプロセスの最適化である。製剤特性の詳細は 3.2.P.2.2 項に記載した。

リポソームサイズは、固形腫瘍でクリアランス速度が低下し、取込みが最大となるよう設計された。粒子サイズが約 100～120 nm である場合に、ほとんどの固形腫瘍でリポソームキャリアが最適に集積保持されることが示されており、これは、リポソームサイズが血漿クリアランス、血管外浸出及び腫瘍クリアランス速度に影響を与えるためである［2］。一般的には、粒子が小さくなると、循環血中からより緩徐に消失し、固形腫瘍内により容易に浸出する。しかし、キャリアのサイズが極小（4～8 nm 未満）である場合には、腎臓の糸球体濾過によって除去され［3,4］、サイズが 100 nm 未満の場合には、血管外により急速に浸出するにもかかわらず、固形腫瘍から急速に除去されてしまい、固形腫瘍に集積保持する能力が制限される。なお、本剤開発中にリポソームサイズの変更は行わなかった。

本剤の設計に際しては、有効成分を封入する独自の薬物ローディング法が用いられ、安定化が図られた。これまでに用いられてきた多くの勾配法では薬物をローディングすることはできたものの、循環血中ではローディングを十分に保持することはできなかった。このことから、Sucrose octasulfate（高電荷密度のポリアニオンの弱塩基性塩）を用いて、効率的に薬物をローディングし、安定を図った［2,5］。Sucrose octasulfate はイリノテカンと難溶性の塩を形成し、*in vivo* でのイリノテカンの溶出とその後の漏出が緩徐になることで、循環血中での長時間滞留とその後の固形腫瘍内での集積保持が可能となる。本剤の *in vivo* 安定性については、本項 3.1.2 に示した。

本剤開発中に製剤の組成は変更されなかったが、製造工程が移管された。異なる製造施設で製造されたイリノテカン及び SN-38 の濃度を本項 3.1.3 で比較した。

臨床試験での測定対象はイリノテカン（リポソーム型及び非リポソーム型をあわせたもの）、SN-38（イリノテカンの活性代謝物）及び SN-38G（活性を持たない SN-38 グルクロン酸抱合体）であった。海外第 III 相試験（NAPOLI-1 試験）では、本剤と 5-フルオロウラシル（5-FU）／ロイコボリン（LV）との併用投与を検証し、本剤+5-FU/LV 群及び 5-FU/LV 群では、5-FU の濃度も測定した（表 2.7.1- 2）。イリノテカン濃度を定量する方法では、低濃度範囲（1～500 ng/mL）から高濃度範囲（0.3～300 µg/mL）までを測定できるよう設計した。SN-38 の濃度を定量する方法では、定量下限（LLQ）は 0.6～1 ng/mL 及び定量上限（ULQ）は 120～1000 ng/mL であった。SN-38G の濃度を定量する方法では、LLQ は 2.5 ng/mL 及び ULQ は 500 ng/mL であった。リポソーム型イリノテカンの濃度は、海外第 I 相試験（PEP0201 試験）で測定した。測定の結果、リポソーム型イリノテカンとイリノテカンの濃度はほぼ一致した。この結果から、非リポ

ソーム型イリノテカン（本剤から放出されたイリノテカン）の濃度は測定せず、非リポソーム型イリノテカンのサロゲートとして SN-38 を測定した。非リポソーム型イリノテカンのサロゲートとして SN-38 を測定する根拠を本項 3.1.1.5 で述べる。

2　個々の試験結果の要約

2.1　製剤及び製造工程の変更

本剤開発中に製剤の組成は変更されなかった。本項では、製造工程が移管されたことと、移管に伴い実施された分析について述べる。詳細については 3.2.P.2.3 項に示した。臨床試験で使用されたロット番号を表 2.7.1-1 に示した。

表 2.7.1-1 臨床試験で使用された製剤のロット番号

Clinical studies	Batch number
331501（国内第 II 相試験）	[redacted], [redacted]
PEP0201（海外第 I 相試験）	[redacted], [redacted]
PEP0203（海外第 I 相試験）	[redacted], [redacted], [redacted]
NAPOLI-1（海外第 III 相試験）	[redacted], [redacted], [redacted]

当初、製剤の製造を担当していたのは[redacted]の[redacted]（[redacted]）であった。その後、[redacted]に製造が移管された際、製造工程はより頑健でスケールアップ可能なものに変更された（詳細は 3.2.P.2.3 項に示す）。なお、[redacted]は[redacted]（[redacted]）に製造施設を開設し、現在では[redacted]が所有している。

移管前後の 2 つの製造工程の同等性／同質性は *in vitro* 及び患者で評価された。*In vitro* では、移管前後の製造工程には製剤の品質に有意な差は認められなかった。例外として、リゾホスファチジルコリン（DSPC：リポソームの主要脂質成分である 1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリンの分解物）の濃度は低濃度に改善されていた。詳細は 3.2.P.2.3 項に示した。

患者では、ポピュレーション薬物動態（PPK）解析によるイリノテカン及び SN-38 の薬物動態（PK）の同等性評価を行ったところ、イリノテカン及び SN-38 の血漿中濃度は、移管前後の 2 つの製造工程で同程度であることが示された（5.3.3.5.1 項）。

2.2　分析法

臨床試験番号及び関連する分析法の報告書番号を表 2.7.1- 2 に示す。

表 2.7.1- 2 臨床試験で使用した分析法一覧

Clinical studies	Sample Analytical Report #	Assay Validation Report #	Analyte	Location of Assay Development and Validation
331501（国内第 II 相）	1719-1601A	379-1301 amendment 2	Irinotecan	
	1719-1601B	379-1102 amendment 1 T125-0803 amendment 1	SN-38	[redacted]
	1719-1601C	379-1103 amendment 1 T125-0802	SN-38G	
PEP0201（海外第 I 相）	T125-0404 and T125-0402	T125-0403 T125-0403 addendum T125-0403 addendum 1_frozen T125-0403 addendum 1_stocksolution T125-0901	Encapsulated irinotecan	[redacted]
		T125-0401 T125-0401 addendum 1	Irinotecan, SN-38	
		T125-0401 addendum	Irinotecan	
PEP0203（海外第 I 相）	J5CP11HK01	J5CP11HV01 J5CP11HV02	Irinotecan, SN-38	[redacted]
NAPOLI-1（海外第 III 相）	379-1201A	379-1301 amendment 2	Irinotecan	
	379-1201B	379-1102 amendment 1	SN-38	
	379-1201C	379-1103 amendment 1	SN-38G	[redacted]
	379-1201D	42-1211 42-1211 amendment1	5-FU	

2.2.1　T125-0403：LC-MS/MS 法によるヒト血漿中のリポソーム型イリノテカン濃度の定量法バリデーション（5.3.1.4.7 項、評価資料）

液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC-MS/MS）法を用いたヒト血漿（シュウ酸カリウム／フッ化ナトリウム）中のリポソーム型イリノテカンの定量法（定量範囲：2～2000 ng/mL）をバリデートした。試料に内標準物質（IS）を添加し、除タンパク法による抽出後、LC-MS/MS 法により分析した。IS に対する分析対象物のピーク面積比を用い、1/X で重み付けした回帰式により検量線を作成した。バリデーション結果を表 2.7.1- 3 に示す。

表 2.7.1- 3 T125-0403：LC-MS/MS 法によるリポソーム型イリノテカン定量法のバリデーション試験結果

Study Report Number	T125-0403
Analyte Name	Encapsulated irinotecan
Internal Standard (IS)	(S)-(+)-Camptothecin
Analytical Method Type	LC-MS/MS
Extraction Method	Protein precipitation
Sample Volume	200 µL
QC Concentrations	2, 6, 100 and 1800 ng/mL
Standard Curve Concentrations	2, 6, 20, 100, 500, 1000, 1500 and 2000 ng/mL
Lower Limit of Quantitation	2 ng/mL
Upper Limit of Quantitation	2000 ng/mL
Average Recovery of Drug (%)	74.9
Average Recovery of IS (%)	105.8
QC Intraday Precision Range (%CV)	1.2 to 6.7
QC Intraday Accuracy Range (%RE)	-1.2 to 5.3
QC Interday Precision Range (%CV)	1.8 to 6.0
QC Interday Accuracy Range (%RE)	-2.6 to 1.3
Stock Solution Solvent (IS)	100% DMSO
Benchtop Stability in Plasma	19 Hours at Room Temperature
Autosampler Stability (Stability in Processed Samples)	60 Hours at Room Temperature
Freeze/Thaw Stability in Plasma	3 Cycles at -70°C
Dilution Integrity	20000 ng/mL diluted 10-fold
Selectivity	≤ 20.0% LLQ for analyte; ≤ 5.0% for IS

Source: T125-0403 Table 4, Table 5, Table 6, Table 7, Table 8A and 8C, Table 10, Table 11, Table 12

2.2.2　T125-0403 補遺、T125-0403 補遺 1_stock solution、T125-0403 補遺 1_frozen：LC-MS/MS 法によるヒト血漿中のリポソーム型イリノテカン濃度の定量法のパーシャルバリデーション（5.3.1.4.7 項、評価資料）

PEP0201 試験では、当初の検量範囲は 2～2000 ng/mL であったが、臨床検体からより高濃度のイリノテカンが検出されたことから、検量範囲を 0.3～300 µg/mL とする定量法を新たに開発し、パーシャルバリデーションを行った（T125-0403 補遺）。当初の定量法（低濃度範囲）と異なる点は、$1/X^2$ で重み付けした回帰式を用いて濃度を算出したことである。バリデーション結果を表 2.7.1- 4 に要約する。

T125-0403 補遺 1 で、溶液中及び血漿中のリポソーム型イリノテカンの安定性を検証したところ、4°C で保管した溶液では 91 日間、室温で保管した溶液では 8 時間（T125-0403 補遺 1_stocksolution）、-70°C で保管した血漿では 147 日間安定であった（T1250403 補遺 1_frozen）。

表 2.7.1- 4 T125-0403 補遺：LC-MS/MS 法によるリポソーム型イリノテカンの
パーシャルバリデーション試験結果

Study Report Numbers	T125-0403 addendum T125-0403 addendum 1_stocksolution T125-0403 addendum 1_frozen
Analyte Name	Encapsulated irinotecan
Internal Standard (IS)	(S)-(+)-Camptothecin
Analytical Method Type	LC-MS/MS
Extraction Method	Protein precipitation
Sample Volume	100 µL
QC Concentrations	0.3, 0.6, 30 and 270 µg/mL
Standard Curve Concentrations	0.3. 0.6, 3, 20, 60, 100, 200 and 300 µg/mL
Lower Limit of Quantitation	0.3 µg/mL
Upper Limit of Quantitation	300 µg/mL
Average Recovery of Drug (%)	47.4
Average Recovery of Internal Standard (%)	84.1
QC Intraday Precision Range (%CV)	1.9 to 5.7
QC Intraday Accuracy Range (%RE)	-3.3 to 1.0
QC Interday Precision Range (%CV)	3.0 to 4.8
QC Interday Accuracy Range (%RE)	-2.6 to 3.3
Master Stock Solution Stability in solvent	91 Days at 4°C
Master Stock Solution Stability in water	8 Hours at Room Temperature
Long-term Frozen Stability in Plasma	147 Days at -70°C
Dilution Integrity	1000 µg/mL diluted 10-fold
Selectivity	≤ 20.0% LLQ for analyte; ≤ 5.0% for IS

Source: T125-0403 addendum Table 4, Table 5, Table 6, Table 7A and 7C, T125-0403 addendum 1_stocksolution Table 1, Table 2, T125-0403 addendum1_frozen Table 1

2.2.3　T125-0401、T125-0401 補遺 1：LC-MS/MS 法によるヒト血漿中のイリノテカン及び SN-38 の定量法バリデーション（5.3.1.4.6 項、評価資料）

LC-MS/MS 法を用いてヒト血漿（シュウ酸カリウム／フッ化ナトリウム）中のイリノテカン及びその代謝物である SN-38 を検出し、定量する方法を[redacted]の[redacted]（[redacted]）が開発し、バリデートした。試料には IS を添加し、除タンパク法による抽出後、LC-MS/MS 法により分析した。IS に対する分析対象物のピーク面積比を用い、1/X で重み付けした回帰式により検量線を作成した。バリデーション結果を表 2.7.1- 5 に示す。

表 2.7.1- 5 T125-0401：LC-MS/MS 法によるイリノテカン及び SN-38 の
バリデーション試験結果

Study Report Number	T125-0401 T125-0401 addemdum 1
Analyte Name	Irinotecan and SN-38
Internal Standard (IS)	(S)-(+)-Camptothecin
Analytical Method Type	LC-MS/MS
Extraction Method	Protein precipitation
Sample Volume	100 µL
QC Concentrations	Irinotecan: 2, 6, 100 and 1800 ng/mL SN-38: 1, 3, 50 and 900 ng/mL
Standard Curve Concentrations	Irinotecan: 2, 6, 20, 100, 500, 1000, 1500 and 2000 ng/mL SN-38: 1, 3, 10, 50, 250, 500, 750 and 1000 ng/mL
Lower Limit of Quantitation	Irinotecan: 2 ng/mL SN-38: 1 ng/mL
Upper Limit of Quantitation	Irinotecan: 2000 ng/mL SN-38: 1000 ng/mL
Average Recovery of Drug (%)	Irinotecan: 81.2 SN-38: 79.5
Average Recovery of Internal Standard (%)	79.1
QC Intraday Precision Range (%CV)	Irinotecan: 1.0 to 8.1 SN-38: 1.4 to 15.7
QC Intraday Accuracy Range (%RE)	Irinotecan: -7.0 to 6.7 SN-38: -6.0 to 3.7
QC Interday Precision Range (%CV)	Irinotecan: 3.8 to 4.3 SN-38: 2.2 to 9.6
QC Interday Accuracy Range (%RE)	Irinotecan: -7.2 to 3.0 SN-38: -0.2 to 2.0
Solvent	Methanol: Water: Acetic Acid (50:50:0.1, V:V:V)
Master Stock Solution Stability in Solvent	Irinotecan and SN-38: 7 Hours at Room Temperature Irinotecan and SN-38: 210 Days at -70°C
Autosampler Stability (Stability in Processed Samples) at Room Temperature	Irinotecan and SN-38: 60 Hours
Benchtop Stability in Plasma	7 Hours at Room Temperature
Freeze/Thaw Stability in Plasma	3 Cycles at -70°C
Long-term Storage Stability in Plasma	Irinotecan and SN-38: 239 Days at -70°C
Dilution Integrity	Irinotecan: 20000 ng/mL diluted 10-fold SN-38: 10000 ng/mL diluted 10-fold
Selectivity	≤ 20.0% LLQ for analyte; ≤ 5.0% for IS

Source: T125-0401 Table 4A and 4B, Table 5A and 5B, Table 6A and 6B, Table 7A and 7B, Table 8A, 8B and 8C, Table 10A and 10B, Table 11A and 11B, Table 12A and 12B, Table 13A and 13B, T125-0401 addendum 1 Table 1A and 1B, Table 2A and 2B

2.2.4　T125-0401 補遺：LC-MS/MS 法によるヒト血漿中のイリノテカン定量法のパーシャルバリデーション（5.3.1.4.6 項、評価資料）

イリノテカンと SN-38 を同時定量する方法（T125-0401）により患者のイリノテカン濃度を測定したところ、イリノテカン濃度は ULQ を大きく上回っていた。そこで、イリノテカンの定量法にパーシャルバリデーションを行うことで、より高濃度のイリノテカンの測定を可能とした。バリデーションの結果を表 2.7.1- 6 に示す。

表 2.7.1- 6 T125-0401 補遺：LC-MS/MS 法によるイリノテカンのパーシャルバリデーション試験結果

Study Report Number	T125-0401 addendum
Analyte Name	Irinotecan
Internal Standard (IS)	(S)-(+)-Camptothecin
Analytical Method Type	LC-MS/MS
Extraction Method	Protein precipitation
Sample Volume	50 µL
QC Concentrations	0.3, 0.6, 30 and 270 µg/mL
Standard Curve Concentrations	0.3. 0.6, 3, 20, 60, 100, 200 and 300 µg/mL
Lower Limit of Quantitation	0.3 µg/mL
Upper Limit of Quantitation	300 µg/mL
Average Recovery of Drug (%)	86.2
Average Recovery of Internal Standard (%)	85.0
QC Intraday Precision Range (%CV)	2.4 to 13.4
QC Intraday Accuracy Range (%RE)	-5.9 to 5.7
QC Interday Precision Range (%CV)	2.0 to 6.8
QC Interday Accuracy Range (%RE)	-5.9 to 4.0
Dilution Integrity	1000 µg/mL diluted 10-fold

Source: T125-0401 addendum Table 4, Table 5, Table 6, Table 7A and 7B

2.2.5　T125-0901：カートリッジを用いたヒト血漿（シュウ酸カリウム／フッ化ナトリウム）中のリポソーム型イリノテカンと非リポソーム型イリノテカンの分離法バリデーション（5.3.1.4.11 項、評価資料）

固相カートリッジ（Waters Oasis® HLB 60 mg）を用いて、リポソーム型イリノテカンと非リポソーム型イリノテカンを分離する方法をバリデートした。分離後のイリノテカン濃度はバリデートされた定量法（T125-0401 補遺 1）を用いて定量した。本試験の結果から、非リポソーム型イリノテカンとリポソーム型イリノテカンを分離することは可能であった。しかし、許容可能な誤差範囲（%RE）は± 15%であり、本剤に含まれる非リポソーム型イリノテカン（含量 5%未満）を精度よく定量することは難しいと考えられた。試験結果を表 2.7.1- 7 に示す。

表 2.7.1- 7 T125-0901：固相カートリッジによるヒト血漿（シュウ酸カリウム／フッ化ナトリウム）中リポソーム型イリノテカンと非リポソーム型イリノテカン分離法のバリデーション試験結果

Study Report Number	T125-0901
Analyte Name	Irinotecan
Internal Standard (IS)	(S)-(+)-Camptothecin
Analytical Method Type	LC-MS/MS
Extraction Method	Protein Precipitation Extraction
QC concentrations	0.6, 30, and 270 µg/mL
Standard Curve Concentrations	0.3, 0.6, 3, 20, 60, 100, 200 and 300 µg/mL
Lower Limit of Quantitation	0.3 µg/mL
Upper Limit of Quantitation	300 µg/mL

Source: T125-0901 Section 6

2.2.6　T125-0803 補遺 1：LC-MS/MS 法によるヒト血漿中（シュウ酸カリウム／フッ化ナトリウム）の SN-38 の定量法パーシャルバリデーション（5.3.1.4.10 項、評価資料）

LC-MS/MS 法を用いてヒト血漿（シュウ酸カリウム／フッ化ナトリウム）中の SN-38 の濃度を定量する方法（T125-0401）にパーシャルバリデーションを行うことで定量範囲を変更し、安定性データを追加した。試料には IS を添加し、除タンパク法による抽出後、LC-MS/MS 法により分析した。IS に対する分析対象物のピーク面積比を用い、1/X で重み付けした回帰式により検量線を作成した。最新のバリデーションによるデータを表 2.7.1- 8 に示す。

表 2.7.1- 8 T125-0803 補遺 1：LC-MS/MS 法による
SN-38 測定法パーシャルバリデーション試験結果

Study Report Number	T125-0803 amendment 1
Analyte Name	SN-38
Internal Standard (IS)	(S)-(+)-Camptothecin
Analytical Method Type	LC-MS/MS
Extraction Method	Protein precipitation
QC Concentrations	0.6, 1.8, 10 and 100 ng/mL
Standard Curve Concentrations	0.6, 1, 2, 5, 20, 50, 90 and 120 ng/mL
Lower Limit of Quantitation	0.6 ng/mL
Upper Limit of Quantitation	120 ng/mL
Average Recovery of the Drug (%)	89.0
Average Recovery of the Internal Standard (%)	87.1
QC Intraday Precision Range (%CV)	2.3 to 16.7
QC Intraday Accuracy Range (%RE)	-10.3 to -2.6
Reinjection Reproducibility in Processed Samples	70 Hours at Room Temperature
Benchtop Stability in Potassium Oxalate/NaF Human Plasma	17 Hours at Room Temperature
Freeze Thaw Stability in Potassium Oxalate/NaF Human Plasma	9 Cycles at -70°C
Frozen Master Stock Solution Stability in 100% DMSO	266 Days at -70°C
Master Stock Solution Stability in 100% DMSO	17 Hours at Room Temperature
Long-term Storage Stability in Plasma	566 Days at -70°C
Dilution Integrity	1000 ng/mL diluted 10-fold
Selectivity	≤ 20.0% LLQ for SN-38; ≤ 5.0% for IS

Source: T125-0803 amendment 1 Table 4, Table 5, Table 9, Table 10, Table 11, Table 12, Table 13, Table 14, Table 15, Table 16, Table 17

2.2.7　T125-0802：LC-MS/MS 法によるヒト血漿中（シュウ酸カリウム／フッ化ナトリウム）の SN-38G の定量法バリデーション（5.3.1.4.9 項、評価資料）

LC-MS/MS 法を用いてヒト血漿（シュウ酸カリウム／フッ化ナトリウム）中の SN-38G の濃度を定量する方法をバリデートした。試料には IS を添加し、除タンパク法による抽出後、LC-MS/MS 法により分析した。IS に対する分析対象物のピーク面積比を用い、1/X で重み付けした回帰式により検量線を作成した。バリデーション結果を表 2.7.1- 9 に示す。

表 2.7.1- 9 T125-0802：LC-MS/MS 法による SN-38G 測定法バリデーション試験結果

Study Report Number	T125-0802
Analyte Name	SN-38G
Internal Standard (IS)	Diclofenac
Analytical Method Type	LC-MS/MS
Extraction Method	Protein precipitation
QC Concentrations	2.5, 7.5, 30 and 400 ng/mL
Standard Curve Concentrations	2.5, 5, 10, 20, 50, 100, 300 and 500 ng/mL
Lower Limit of Quantitation	2.5 ng/mL
Upper Limit of Quantitation	500 ng/mL
Average Recovery of the Drug (%)	74.2
Average Recovery of the Internal Standard (%)	70.7
QC Intraday Precision Range (%CV)	1.8 to 11.5
QC Intraday Accuracy Range (%RE)	-5.6 to 11.7
QC Interday Precision Range (%CV)	3.8 to 10.6
QC Interday Accuracy Range (%RE)	-2.1 to 3.4
Stock Solution Solvent	100% DMSO
Reinjection Reproducibility in Processed Samples	89 Hours at Room Temperature
Frozen Master Stock Solution Stability in 100% DMSO	294 Days at -70°C
Master Stock Solution Stability in 100% DMSO	6 Hours at Room Temperature
Benchtop Stability in Potassium Oxalate/NaF Human Plasma	21.5 Hours at Room Temperature
Freeze/Thaw Stability in Potassium Oxalate/NaF Human Plasma	9 Cycles at -70°C
Long-term Storage Stability in Potassium Oxalate/NaF Human Plasma	539 Days at -70°C
Dilution Integrity	4000 ng/mL diluted 10-fold
Selectivity	≤ 20.0% LLQ for SN-38G; ≤ 5.0% for IS

Source: T125-0802 Table 4, Table 5, Table 9, Table 10-17

2.2.8　J5CP11HV01 及び J5CP11HV02：イリノテカン及び SN-38 同時定量法のバリデーション（5.3.1.4.5 項及び 5.3.1.4.8 項、評価資料）

PEP0203 試験では、実施計画書に従って、本剤が投与された患者の血漿検体からイリノテカン及び SN-38 の血漿中濃度を同時に定量する 2 種類の類似した LC-MS/MS 法を開発した。これら 2 種類の方法では定量範囲が異なり、高濃度範囲（J5CP11HV01）は 0.2～100 μg/mL、低濃度範囲（J5CP11HV02）は 1～500 ng/mL であった。J5CP11HV01 及び J5CP11HV02 のバリデーションの結果を表 2.7.1- 10 に示す。

表 2.7.1- 10 J5CP11HV01 及び J5CP11HV02：LC-MS/MS 法によるイリノテカン及び SN-38 定量法バリデーション試験結果

Study Report Number	J5CP11HV01 (High concentration range, 0.2 to 100 µg/mL) J5CP11HV02 (Low concentration range, 1 to 500 ng/mL)
Analyte Name	Irinotecan, SN-38
Internal Standard (IS)	(S)-(+)-Camptothecin
Sample Volume	200 µL
QC Concentrations	High Concentration: 0.2, 0.6, 6, 80 and 150 µg/mL Low Concentration: 1, 3, 40 and 400 ng/mL
Standard Curve Concentrations	High Concentration: 0.2, 0.5, 1, 2, 5, 10, 20, 50 and 100 µg/mL Low Concentration: 1, 2, 5, 20, 50, 100, 200 and 500 ng/mL
Lower Limit of Quantitation	High Concentration: 200 ng/mL Low Concentration: 1 ng/mL
Upper Limit of Quantitation	High Concentration: 100 µg/mL Low Concentration: 0.5 µg/mL
QC Precision for Irinotecan	High Concentration: 1.7% - 13.4% Low Concentration: 3.4% - 14.6%
QC Accuracy for Irinotecan	High Concentration: -4.5% - 12.3% Low Concentration: -7.1% - 10.0%
QC Precision for SN-38	High Concentration: 1.4% - 12.2% Low Concentration: 1.8% - 18.1%
QC Accuracy for SN-38	High Concentration: -7.4% - 18.4% Low Concentration: -10.0% - 18.3%
Long-term Storage Stability	415 Days at -80°C (600 and 80000 ng/mL) 431 days at -80°C (3 and 400 ng/mL)
Weighting of Regression Analysis	1/X

Source: J5CP11HV01 Table 2-4, Table 2-8, Table 3-4, Table 3-8, J5CP11HV02 Table 2-4, Table 2-8, Table 3-4

2.2.9　379-1301 補遺 2：LC-MS/MS 法によるヒト血漿中（シュウ酸カリウム／フッ化ナトリウム）のイリノテカンの定量法のバリデーション（5.3.1.4.4 項、評価資料）

LC-MS/MS 法によりヒト血漿（シュウ酸カリウム／フッ化ナトリウム）中のイリノテカンの定量法（定量範囲：0.14～70 µg/mL）をバリデートした。試料には IS（イリノテカン-d_{10}）を添加し、除タンパク法による抽出後、LC-MS/MS 法により分析した。IS に対する分析対象物のピーク面積比を用い、$1/X^2$ で重み付けした回帰式により検量線を作成した。最新の安定性データを含むバリデーション結果を表 2.7.1- 11 に要約する。

表 2.7.1- 11 379-1301 補遺 2：LC-MS/MS 法によるイリノテカン測定法バリデーション試験結果

Study Report Number	379-1301 amendment 2
Analyte Name	Irinotecan
Internal Standard (IS)	Irinotecan-d_{10}
Analytical Method Type	LC-MS/MS
Extraction Method	Protein precipitation
Sample Volume	50 µL
QC Concentrations	0.14, 0.42, 5.6, 35 and 56 µg/mL
Standard Curve Concentrations	0.14, 0.28, 1.4, 2.8, 7, 28, 60 and 70 µg/mL
Lower Limit of Quantitation	0.14 µg/mL
Upper Limit of Quantitation	70 µg/mL
Average Recovery of Drug (%)	105.2
Average Recovery of Internal Standard (%)	NA[a]
QC Intraday Precision Range (%CV)	0.9 to 6.5
QC Intraday Accuracy Range (%RE)	-12.9 to 1.0
QC Interday Precision Range (%CV)	1.4 to 4.1
QC Interday Accuracy Range (%RE)	-12.9 to 0.0
Stock Solution Solvent	17 mmol/L HEPES, 144 mmol/L NaCl pH= 7.25
Master Stock Solution Stability in 17 mmol/L HEPES 144 mmol/L NaCl pH= 7.25	6 Hours at Ambient Temperature
Processed Sample Stability	170 Hours at 4°C
Benchtop Stability in KOx/NaF Human Plasma	24 Hours at Room Temperature
Freeze/Thaw Stability in KOx/NaF Human Plasma	3 Cycles at -20°C 5 Cycles at -70°C
Benchtop Stability in Whole Blood	2 Hours at Room Temperature
Long-term Storage Stability in KOx/NaF Human Plasma	96 Days at -20°C 657 Days at -70°C
Dilution Integrity	200 µg/mL diluted 10-fold
Selectivity	≤ 20.0% LLQ for analyte; ≤ 5.0% for IS

a: Not applicable since a stable isotope labeled IS was used. The results are expected to be similar to those of the unlabeled analyte.
Source: 379-1301 amendment 2 Table 4, Table 5, Table 12-22

2.2.10　379-1102 補遺 1：LC-MS/MS 法によるヒト血漿中（シュウ酸カリウム／フッ化ナトリウム）の SN-38 の定量法バリデーション（5.3.1.4.2 項、評価資料）

LC-MS/MS 法を用いてヒト血漿（シュウ酸カリウム／フッ化ナトリウム）中の SN-38 の濃度を定量する方法は[redacted]の[redacted]でバリデートされた（同様の方法はこれまでに[redacted]の[redacted]で試験番号 T125-0802 のもとでバリデートされている）。試料に IS（SN-38-d_3）を添加し、除タンパク法による抽出後、LC-MS/MS 法により分析した。IS に対する分析対象物のピーク面積比を用い、

$1/X^2$ で重み付けした回帰式により検量線を作成した。最新の安定性データを含むバリデーション結果を表 2.7.1- 12 に要約する。

表 2.7.1- 12 379-1102 補遺 1：SN-38 測定法バリデーション試験結果

Study Report Number	379-1102 amendment 1
Analyte Name	SN-38
Internal Standard (IS)	SN-38-d_3
Analytical Method Type	LC-MS/MS
Extraction Method	Protein precipitation
Sample Volume	50 µL
QC Concentrations	0.6, 1.8, 10 and 100 ng/mL
Standard Curve Concentrations	0.6, 1, 2, 5, 20, 50, 90 and 120 ng/mL
Lower Limit of Quantitation	0.6 ng/mL
Upper Limit of Quantitation	120 ng/mL
Average Recovery of Drug (%)	118.2
Average Recovery of Internal Standard (%)	NA[a]
QC Intraday Precision Range (%CV)	1.4 to 8.2
QC Intraday Accuracy Range (%RE)	-6.8 to 0.3
QC Interday Precision Range (%CV)	2.4 to 6.9
QC Interday Accuracy Range (%RE)	-3.3 to -2.1
Stock Solution Solvent	DMSO[b]
Master Stock Solution Stability in DMSO	266 Days at -70°C[b]
Master Stock Solution Stability in DMSO	17 Hours at Room Temperature[b]
Reinjection Reproducibility in Processed Samples	145 Hours at 4°C
Benchtop Stability in Plasma	17 Hours at Room Temperature[b]
Freeze/Thaw Stability in Plasma	9 Cycles at -70°C[b]
Long-term Storage Stability in Plasma	113 Days at -20°C 566 Days at -70°C[b]
Dilution Integrity	600 ng/mL diluted 10-fold
Selectivity	≤20.0% LLQ for analyte; ≤5.0% for IS

a: Not applicable since a stable isotope labeled internal standard was used. The results are expected to be similar to those of the unlabeled analyte.
b: Refer to QPS Taiwan Report T125-0803 amendment 1
Source: 379-1102 amendment 1 Table 4, Table 5, Table 9, Table 10, Table 11, Table 12

2.2.11　379-1103 補遺 1：LC-MS/MS 法によるヒト血漿中（シュウ酸カリウム／フッ化ナトリウム）SN-38G の定量法のバリデーション（5.3.1.4.3 項、評価資料）

LC-MS/MS 法を用いてヒト血漿（シュウ酸カリウム／フッ化ナトリウム）中の SN-38G の濃度を定量する方法は[redacted]の[redacted]でバリデートされた（同様の方法はこれまでに[redacted]の[redacted]で試験番号 T125-0802 のもとでバリデートされている）。試料には IS（SN-38G-d_3）を添加し、除タンパ

ク法による抽出後、LC-MS/MS 法により分析した。IS に対する分析対象物のピーク面積比を用い、$1/X^2$ で重み付けした回帰式により検量線を作成した。最新の安定性データを含むバリデーション結果を表 2.7.1- 13 に要約する。

表 2.7.1- 13 379-1103 補遺 1：SN-38G 測定法バリデーション試験結果

Study Report Number	379-1103 amendment 1
Analyte Name	SN-38G
Internal Standard (IS)	SN-38G-d_3
Analytical Method Type	LC-MS/MS
Extraction Method	Protein precipitation
Sample Volume	50 µL
QC Concentrations	2.5, 7.5, 80 and 400 ng/mL
Standard Curve Concentrations	2.5, 5, 10, 20, 50, 100, 450 and 500 ng/mL
Lower Limit of Quantitation	2.5 ng/mL
Upper Limit of Quantitation	500 ng/mL
Average Recovery of Drug (%)	74.8
Average Recovery of Internal Standard (%)	NA[a]
QC Intraday Precision Range (%CV)	0.7 to 8.5
QC Intraday Accuracy Range (%RE)	-7.8 to 7.4
QC Interday Precision Range (%CV)	1.9 to 8.9
QC Interday Accuracy Range (%RE)	-1.2 to 2.5
Stock Solution Solvent	DMSO
Master Stock Solution Stability in DMSO	294 Days at -70°C[b]
Master Stock Solution Stability in DMSO	6 Hours at Room Temperature[b]
Reinjection Reproducibility in Processed Samples	163 Hours at 4°C
Benchtop Stability in Potassium Oxalate/NaF Plasma	21.5 Hours at Room Temperature[b]
Freeze/Thaw Stability in Potassium Oxalate/NaF Plasma	9 Cycles at -70°C[b]
Long-term Storage Stability in Potassium Oxalate/NaF Plasma	61 Days at -20°C 539 Days at -70°C[b]
Dilution Integrity	800 ng/mL diluted 10-fold
Selectivity	≤ 20.0% LLQ for analyte; ≤ 5.0% for IS

a Not applicable since a stable isotope labeled IS was used. The results are expected to be similar to those of the unlabeled analyte.
b Refer to QPS Taiwan Report T125-0802
Source: 379-1103 amendment 1 Table 4, Table 5, Table 9, Table 10, Table 11, Table 13

2.2.12　42-1211 及び 42-1211 補遺 1：LC-MS/MS 法によるヒト血漿中の 5-FU 濃度の定量法バリデーション及びパーシャルバリデーション（5.3.1.4.1 項、評価資料）

LC-MS/MS 法を用いて、ヒト血漿（K_2EDTA：エチレンジアミン四酢酸二カリウム）中の 5-FU 濃度の測定法にフルバリデートし、その後、ヘパリンナトリウム血漿を用いてパーシャルバリデートした。試料に IS を添加し、除タンパク法による抽出後、LC-MS/MS 法により分析した。IS に対する分析対象物のピーク面積比を用い、$1/X^2$ で重み付けした回帰式により検量線を作成した。最新の安定性データを含むバリデーション結果を表 2.7.1- 14 に示す。

表 2.7.1- 14 42-1211 及び 4211 補遺 1：5-FU 定量法のバリデーション及びパーシャルバリデーション試験結果

Study Report Number	42-1211 42-1211 amendment 1
Analyte Name	5-FU
Internal Standard (IS)	5-FU-2-^{13}C,$^{15}N_2$
Analytical Method Type	LC-MS/MS
Extraction Method	Protein precipitation
Sample Volume	100 µL
QC Concentrations	5, 15, 240 and 2400 ng/mL
Standard Curve Concentrations	5, 10, 30, 100, 300, 1000, 2700 and 3000 ng/mL
Lower Limit of Quantitation	5 ng/mL
Upper Limit of Quantitation	3000 ng/mL
Average Recovery of Analyte (%)	114.4
Average Recovery of Internal Standard (%)	NA[a]
LLQ QC Intraday Precision Range (%CV)	3.4 to 4.9 (full validation) 3.9 (partial validation)
LLQ QC Intraday Accuracy Range (%RE)	2.5 to 2.9 (full validation) 6.6 (partial validation)
Analytical QC Intraday Precision Range (%CV)	0.5 to 3.0 (full validation) 0.7 to 1.7 (partial validation)
Analytical QC Intraday Accuracy Range (%RE)	-0.4 to 4.6 (full validation) 3.0 to 6.5 (partial validation)
LLQ QC Interday Precision (%CV)	4.0
LLQ QC Interday Accuracy (%RE)	2.7
Analytical QC Interday Precision Range (%CV)	1.2 to 2.9
Analytical QC Interday Accuracy Range (%RE)	1.2 to 3.4
Stock Solution Stability in Methanol	574 Days at -20°C[b] 16.5 Hours at Room Temperature[b]
Processed Sample Stability	286 Hours at 4°C
Benchtop Stability in K_2EDTA Human Plasma	16.5 Hours at Room Temperature

表 2.7.1- 14 42-1211 及び 42-1211 補遺 1：5-FU 定量法のバリデーション及び
パーシャルバリデーション試験結果（続き）

Study Report Number	42-1211 42-1211 amendment 1
Benchtop Stability in Sodium Heparin Human Plasma	19 Hours at Room Temperature[c]
Freeze/Thaw Stability in K_2EDTA Human Plasma	5 Cycles at -20°C and -70°C (full validation)
Freeze/Thaw Stability in Sodium Heparin Human Plasma	5 Cycles at -20°C and -70°C (partial validation)
Benchtop Stability in K_2EDTA Whole Blood	2 Hours at 4°C (full validation) 0.5 Hours at Room Temperature (full validation)
Benchtop Stability in Sodium Heparin Whole Blood	2 Hours at 4°C (partial validation) 0.5 Hours at Room Temperature (partial validation)
Long-term Storage Stability in K_2EDTA Human Plasma	272 Days at -20°C and -70°C (full validation)
Long-term Storage Stability in Sodium Heparin Human Plasma	574 Days at -20°C[b] 647 Days at -70°C (partial validation)
Dilution Integrity	10000 ng/mL diluted 10-fold
Selectivity	≤ 20.0% LLQ for analyte; ≤ 5.0% for IS

a: Not applicable since a stable isotope labeled IS was used. The results are expected to be similar to those of the unlabeled analyte.
b: Refer to QPS report QPS-42-0423 addendum 1
c: Refer to QPS report QPS-42-0423
Source: 42-1211 amendment 1 (full validation) Table 4, Table 5, Table 8, Table 10-13, Table 15, Table 16, 42-1211 amendment 1 (partial validation) Table A3, Table A4, Table A6-A7, Table A8, Table A10, Table A11, Table 19, Table 20

2.2.13　379-1201： NAPOLI-1 試験での測定系に対する妨害物質（5.3.5.1.1 項、評価資料）

NAPOLI-1 試験は、無作為化非盲検海外第 III 相試験であり、被験薬を投与された患者は、本剤単独又は本剤と 5-FU/LV を併用投与されたかのいずれかであった。いくつかの血液検体には 4 種類の分析対象化合物が含まれていた（イリノテカン、SN-38、SN-38G 及び 5-FU）。このため、本試験では一連の実験を行い、化合物の相互干渉が濃度測定に及ぼす影響について複数の分析系で評価した。その結果、イリノテカン、SN-38G 及び 5-FU の定量には化合物が共存することによる相互干渉の影響はないことが示された。本剤又はイリノテカン共存時に SN-38 の定量でみられた明らかな相互干渉は、実際に試験で使用した化合物の原末が原因と考えられた。SN-38 の親化合物はイリノテカンである。試験系でのイリノテカンの濃度（本剤 160 µg/mL 又はイリノテカン 80 µg/mL）は SN-38 の濃度（1.8 又は 100 ng/mL）に比べて非常に高かった。このため、対照化合物であるイリノテカンに不純物として含まれる SN-38 がわずか 0.1%であったとしても、SN-38 の定量には相互干渉の影響があるかのように見えてしまうと考えられた（5.3.5.1.1 項、379-1201B Table 6）。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　結論

本剤に係る臨床試験で、複数の生体試料中薬物濃度分析法を用いて、イリノテカン、SN-38 及び SN-38G の血漿中濃度を測定し、NAPOLI-1 試験及び 331501 試験では同じ生体試料中薬物濃度分析法を用いた。これらの定量法は当時の規制当局のガイドラインに従ってフルバリデーションを行った。本項では、バリデーションのパラメータ、パフォーマンス特性、長期安定性について要約する。パフォーマンスの結果から、定量法の妥当性が示され、本剤の臨床薬理学的な評価の質が裏付けられた。

3.1.1　分析法

臨床試験での分析対象物は、イリノテカン（リポソーム型と非リポソーム型をあわせたもの）、SN-38（イリノテカンの活性代謝物）及び SN-38G（活性を示さない SN-38 グルクロン酸抱合体）であった。PEP0201 試験ではリポソーム型イリノテカン濃度を測定したが、イリノテカン濃度とほぼ一致した。したがって、以降の試験ではイリノテカン濃度のみを測定した。非リポソーム型イリノテカン濃度を測定しなかった理由は、イリノテカンとリポソーム型イリノテカンの濃度がほぼ一致したことと、SN-38 が非リポソーム型イリノテカンの良好なサロゲートマーカーとなるためである。

3.1.1.1　血漿中イリノテカン濃度測定

イリノテカンの濃度は低～高濃度の範囲を測定した。PEP0201 試験では、当初、T125-0401 を用いてイリノテカンの濃度を測定したが、その後、改訂した測定法（T125-0401 補遺及び T125-0401 補遺 1）を用いてイリノテカンの濃度を測定した（表 2.7.1- 15）。この理由は、血液検体の半分以上で ULQ を超える濃度を示したためである。

表 2.7.1- 15 イリノテカン濃度測定法の比較

Study Report Number	T125-0401 addendum 1	T125-0401 addendum	J5CP11HV01, J5CP11HV02[a]	379-1301 amendment 2
Analyte Name	Irinotecan	Irinotecan	Irinotecan	Irinotecan
Internal Standard (IS)	(S)-(+)-Camptothecin	(S)-(+)-Camptothecin	(S)-(+)-Camptothecin	Irinotecan-d_{10}
Sample Volume	100 µL	50 µL	200 µL	50 µL
QC Concentrations	2, 6, 100 and 1800 ng/mL	0.3, 0.6, 30 and 270 µg/mL	High: 0.2, 0.6, 6 and 80 µg/mL Low: 1, 3, 40 and 400 ng/mL	0.14, 0.42, 5.6, 35 and 56 µg/mL
Standard Curve Concentrations	2, 6, 20, 100, 500, 1000, 1500 and 2000 ng/mL	0.3. 0.6, 3, 20, 60, 100, 200 and 300 µg/mL	High: 0.2, 0.5, 1, 2, 5, 10, 20, 50 and 100 µg/mL Low: 1, 2, 5, 20, 50, 100, 200 and 500 ng/mL	0.14, 0.28, 1.4, 2.8, 7, 28, 60 and 70 µg/mL
Lower Limit of Quantitation	2 ng/mL	0.3 µg/mL	High: 200 ng/mL Low: 1 ng/mL	0.14 µg/mL
Upper Limit of Quantitation	2000 ng/mL	300 µg/mL	High: 100 µg/mL Low: 0.5 µg/mL	70 µg/mL
Stability in Plasma	239 days at -70°C	-	High: 415 days at -80°C Low: 431 days at -80°C	96 days at -20°C 657 days at -70°C
Weighting of Regression Analysis	1/X	$1/X^2$	1/X	$1/X^2$

a: Two assays were developed to measure low (1-500 ng/mL, J5CP11HV02) and high concentration (0.2-100 µg/mL, J5CP11HV01) of irinotecan
Source: Section 2.2.3, 2.2.4, 2.2.8 and 2.2.9

3.1.1.2　血漿中リポソーム型イリノテカン濃度測定

PEP0201 試験ではリポソーム型イリノテカンの濃度を測定した。まず、血液検体を患者 1～4 から採取し、T125-0403 の手順に従い測定した。その結果、半分以上の血液検体でリポソーム型イリノテカンの濃度は最大で ULQ（2 µg/mL）より 50 倍高い値が検出された（T125-0404 and T125-0402）。そこでパーシャルバリデーションを行い、より高濃度のイリノテカンを検出できるようにした（T125-0403 補遺）。残りの患者から採取した血液検体は、この改訂した測定法を用いて分析した（表 2.7.1- 16）。

表 2.7.1- 16 リポソーム型イリノテカン濃度測定法の比較

Study Report Number	T125-0403	T125-0403 addendum and T125-0403 addendum 1
Analyte Name	Encapsulated irinotecan	Encapsulated irinotecan
Internal Standard (IS)	(S)-(+)-Camptothecin	(S)-(+)-Camptothecin
Sample Volume	200 µL	100 µL
QC Concentrations	2, 6, 100, and 1800 ng/mL	0.3, 0.6, 30, and 270 µg/mL
Standard Curve Concentrations	2, 6, 20, 100, 500, 1000, 1500 and 2000 ng/mL	0.3. 0.6, 3, 20, 60, 100, 200 and 300 µg/mL
Lower Limit of Quantitation	2 ng/mL	0.3 µg/mL
Upper Limit of Quantitation	2000 ng/mL	300 µg/mL
Stability in matrix (human Plasma)	-	147 Days at -70°C
Dilution Integrity	20000 ng/mL diluted 10-fold	1000 µg/mL diluted 10-fold
Weighting of Regression Analysis	1/X	$1/X^2$

Source: Section 2.2.1 and 2.2.2

3.1.1.3　血漿中 SN-38 及び SN-38G 濃度測定

SN-38 及び SN-38G の定量法を開発し、LLQ は SN-38 で 0.6 及び 1 ng/mL、SN-38G で 2.5 ng/mL であった。本剤開発中に定量法の大きな変更はなかった（表 2.7.1- 17 及び表 2.7.1- 18）。

表 2.7.1- 17 SN-38 濃度測定法の比較

Study Report Number	T125-0401 and T125-0401 addendum 1	T125-0803 amendment 1	379-1102 amendment 1	J5CP11HV02
Analyte Name	SN-38	SN-38	SN-38	SN-38
Internal Standard (IS)	(S)-(+)-Camptothecin	(S)-(+)-Camptothecin	SN-38- d_3	(S)-(+)-Camptothecin
QC Concentrations	1, 3, 50 and 900 ng/mL	0.6, 1.8, 10 and 100 ng/mL	0.6, 1.8, 10 and 100 ng/mL	1, 3, 40 and 400 ng/mL
Standard Curve Concentrations	1, 3. 10, 50, 250, 500, 750 and 1000 ng/mL	0.6, 1, 2, 5, 20, 50, 90 and 120 ng/mL	0.6, 1, 2, 5, 20, 50, 90 and 120 ng/mL	1, 2, 5, 20, 50, 100, 200 and 500 ng/mL
Lower Limit of Quantitation	1 ng/mL	0.6 ng/mL	0.6 ng/mL	1 ng/mL
Upper Limit of Quantitation	1000 ng/mL	120 ng/mL	120 ng/mL	0.5 µg/mL
Stability in matrix (Human Plasma)	239 Days at -70°C	566 Days at -70°C	113 Days at -20°C 566 Days at -70°C	431 Days at -80°C
Dilution Integrity	10000 ng/mL diluted 10-fold	1000 ng/mL diluted 10-fold	600 ng/mL diluted 10-fold	-
Weighting of Regression Analysis	1/X	1/X	$1/X^2$	1/X

Source: Section 2.2.3, 2.2.6, 2.2.8 and 2.2.10

表 2.7.1- 18 SN-38G 濃度測定法の比較

Study Report Number	T125-0802	379-1103 amendment 1
Analyte Name	SN-38G	SN-38G
Internal Standard (IS)	Diclofenac	SN-38G-d_3
QC Concentrations	2.5, 7.5, 30 and 400 ng/mL	2.5, 7.5, 80 and 400 ng/mL
Standard Curve Concentrations	2.5, 5, 10, 20, 50, 100, 300 and 500 ng/mL	2.5, 5, 10, 20, 50, 100, 450 and 500 ng/mL
Lower Limit of Quantification	2.5 ng/mL	2.5 ng/mL
Upper Limit of Quantification	500 ng/mL	500 ng/mL
Stability in matrix (Human Plasma)	539 Days at -70°C	61 Days at -20°C 539 Days at -70°C
Dilution Integrity	4000 ng/mL diluted 10-fold	800 ng/mL diluted 10-fold
Weighting of Regression Analysis	1/X	$1/X^2$

Source: Section 2.2.7 and 2.2.11

3.1.1.4　　血漿中 5-FU 濃度測定

LLQ を 5 ng/mL とする 5-FU の定量法を開発した。

3.1.1.5　SN-38 の濃度を非リポソーム型イリノテカンのサロゲートとする測定

非リポソーム型イリノテカンの濃度は、直接測定することはせず、本剤が投与された患者のイリノテカンとリポソーム型イリノテカンの濃度を比較することで推定した（PEP0201 試験）。その結果、リポソーム型イリノテカンの濃度とイリノテカンの濃度との間には有意な差はみられなかった｛n= 112、ピアソン相関係数= 0.996、リポソーム型イリノテカン／イリノテカン比= 0.95［95%信頼区間（CI）：0.7～1.6］、平均二乗誤差（RMSE）= 0.08｝。したがって、イリノテカンとリポソーム型イリノテカンとの比較により推定された非リポソーム型イリノテカン濃度はごくわずかであると考えられた。これは、非リポソーム型イリノテカンが代謝物の SN-38 に急速に変換されることが理由と考えられる。報告された変換速度は 515.9 ± 50.1 pmol/mL/hr である［6］。

また、SN-38 はイリノテカンの活性代謝物であることが報告されている。SN-38 のトポイソメラーゼ I による阻害活性は、イリノテカンに比べて約 1000 倍強力である［7］。PPK 解析では、外国人患者に本剤を投与したときの曝露－反応性の評価で、曝露－有効性と曝露－好中球減少症の相関はイリノテカンよりも SN-38 の方が高いことが示されている（5.3.3.5.1 項）が、日本人患者では明確な相関はみられなかった（5.3.3.5.2 項）。これらの結果から、有効性及び安全性に関する曝露の評価では、非リポソーム型イリノテカンに比べて SN-38 の方がより多くの情報をもたらすと考えられる。

3.1.2　本剤の *in vivo* 安定性

PEP0201 試験では、本剤の *in vivo* での安定性を評価するため、対応する血液検体（n= 112）から得られたイリノテカンとリポソーム型イリノテカンを比較した。検出下限値を 2 ng/mL とした測定法では、イリノテカンとリポソーム型イリノテカン濃度はほぼ一致した［n= 112、ピアソン相関係数= 0.996、リポソーム型イリノテカン／イリノテカン比= 0.95（95%CI= 0.7～1.6）、RMSE= 0.08］。また、イリノテカンとリポソーム型イリノテカンとの比に経時的な変化は認められず、経時的な比（$\log_{10}$）の傾きは-0.000026 hr^{-1}（標準誤差= 0.00017）であった。リポソーム型イリノテカン及びイリノテカン濃度から、本剤の大部分がリポソーム型として存在することが示された。イリノテカン及びリポソーム型イリノテカンの比が経時的に一定であることから、本剤の *in vivo* での安定性が示された。詳細は 2.7.2.2.2.3 項に示した。

3.1.3　製剤及び製造工程の変更

本剤開発中に製造工程が移管されたが、製剤の組成は変更されなかった。同等性評価の結果を以下に示す。

3.1.3.1　　製造工程移管の影響

本剤開発中に製造工程が移管されたが、製剤の組成は変更されなかった。その際、製造工程はより頑健でスケールアップ可能なものに変更された。製造工程の移管による影響を評価するため、*in vitro* で同等性を評価したところ、移管前後で製剤の品質に有意な差は認められなかった（3.2.P.2.3 項）。イリノテカン及び SN-38 の濃度を *in vivo*（患者）で比較したところ、本剤の PK は移管前後で同程度であった（5.3.3.5.1 項）。

4　付録

なし

参考文献

1. Casadó A, Mora M, Sagristá ML, Rello-Varona S, Acedo P, Stockert JC, et al. Improved selectivity and cytotoxic effects of irinotecan via liposomal delivery: A comparative study on Hs68 and HeLa cells. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2017;109:65-77.

2. Drummond DC, Noble CO, Hayes ME, Park JW, Kirpotin DB. Pharmacokinetics and in vivo drug release rates in liposomal nanocarrier development. J Pharm Sci. 2008;97(11):4696-740. doi: 10.1002/jps.21358.

3. Lund U, Rippe A, Venturoli D, Tenstad O, Grubb A, Rippe B. Glomerular filtration rate dependence of sieving of albumin and some neutral proteins in rat kidneys.Am J Physiol Renal Physiol. 2003;284(6):F1226–34.

4. Ohlson M, Sörenson J, Haraldsson B. Glomerular size and charge selectivity in the rate as revealed by FITC-ficoll and albumin. Am J Physiol Renal Physiol. 2000;279(1):F84-91.

5. Drummond DC, Noble CO, Guo Z, Hong K, Park JW, Kirpotin DB. Development of a highly active nanoliposomal irinotecan using a novel intraliposomal stabilization strategy. Cancer Res. 2006;66(6):3271–7.

6. Shingyoji M, Takiguchi Y, Watanabe-Uruma R, Asaka-Amano Y, Matsubara H, Kurosu K, et al. In vitro conversion of irinotecan to SN-38 in human plasma. Cancer Sci. 2004;95(6):537-40.

7. Pfizer. (2014). Camptosar US Prescribing Information. Available from: URL:https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020571s048lbl.pdf

オニバイド®点滴静注 43mg

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.2　臨床薬理試験

日本セルヴィエ株式会社

目次

1　背景及び概観 9
2　個々の試験結果の要約 13
2.1　まとめ 13
2.2　試験概要 16
2.2.1　本剤の *in vitro* 血漿タンパク結合 16
2.2.2　331501 試験（5.3.5.1.3 項、評価資料） 16
2.2.3　PEP0201 試験（5.3.3.2.1 項、評価資料） 21
2.2.4　PEP0203 試験（5.3.3.2.2 項、評価資料） 23
2.2.5　NAPOLI-1 試験（5.3.5.1.1 項、評価資料） 25
3　全試験を通しての結果の比較と解析 27
3.1　結論 27
3.2　血漿タンパク結合 27
3.3　分布 28
3.4　分布（腫瘍及び血漿検体での測定） 28
3.5　代謝 28
3.6　排泄 29
3.7　本剤及びイリノテカン製剤投与後の PK の比較 29
3.8　イリノテカンと SN-38 の用量比例性（PEP0201 試験と PEP0203 試験） 30
3.9　PPK 解析 33
3.9.1　NAPOLI-1 試験での投与レジメンの妥当性を評価するための PPK 解析 37
3.9.2　日本人患者を含めた PPK 解析 37
3.9.3　曝露－有効性 40
3.9.4　曝露－安全性 41
3.10　BSA 補正用量及び固定用量投与の比較 44
3.11　単回及び反復投与後の PK 45

3.12　本剤の投与を 80 mg/m^2（イリノテカンとして 70 mg/m^2）隔週（q2w）に設定した根拠 45

3.13　内因性の影響 45

3.13.1　人種による影響 45

3.13.2　UGT1A ファミリー遺伝子多型 49

3.13.3　肝機能障害による影響 51

3.13.4　体格による影響 52

3.13.5　その他の内因性因子による影響 53

3.14　外因性因子による影響 53

3.14.1　イリノテカン製剤の薬物相互作用 53

3.14.2　5-FU/LV の薬物相互作用 53

3.14.3　製造工程の移管 54

3.15　その他の試験 54

3.15.1　QT/QTc 54

4　付録 55

参考文献 57

表目次

表 2.7.2- 1 本剤の *in vitro* 血漿タンパク結合 13

表 2.7.2- 2 各臨床試験での PK パラメータ 14

表 2.7.2- 3 本剤投与後の血漿中イリノテカン濃度（μg/mL） －パート 2 の投与群 A（PK 解析対象集団） 19

表 2.7.2- 4 本剤投与後の血漿中 SN-38 濃度（ng/mL） －パート 2 の投与群 A（PK 解析対象集団） 20

表 2.7.2- 5 QTcF 延長の要約（安全性解析対象集団） 20

表 2.7.2- 6 遺伝子多型と PK パラメータの関係 25

表 2.7.2- 7 イリノテカン製剤投与後のイリノテカン及び SN-38 の PK パラメータ 29

表 2.7.2- 8 本剤投与後のイリノテカン及び SN-38 の PK パラメータ（PEP0201 試験） 30

表 2.7.2- 9 イリノテカン及び SN-38 の線形性の評価 30

表 2.7.2- 10 イリノテカンの PK パラメータの要約統計量（PEP0201 試験及び PEP0203 試験） 32

表 2.7.2- 11 SN-38 の PK パラメータの要約統計量（PEP0201 試験及び PEP0203 試験） 33

表 2.7.2- 12 PPK 解析に含めた試験 34

表 2.7.2- 13 PPK 解析に含めた患者のベースライン特性の要約統計量（カテゴリカル変数） 35

表 2.7.2- 14 PPK 解析に含めた患者のベースライン特性の要約統計量（連続変数） 36

表 2.7.2- 15 NAPOLI-1 試験での本剤投与後のイリノテカン、SN-38 及び SN-38 Converted の PK パラメータ 37

表 2.7.2- 16 イリノテカンの PPK パラメータ推定値 38

表 2.7.2- 17 SN-38 の PPK パラメータ推定値 39

表 2.7.2- 18 固定用量及び BSA 補正用量投与をシミュレートした PK パラメータの比較 44

表 2.7.2- 19 日本人患者及び外国人患者に 5-FU/LV 併用下で本剤 80 mg/m^2 を q2w で 投与したときのイリノテカンの PK パラメータ 47

表 2.7.2- 20 日本人患者及び外国人患者に 5-FU/(*l*-)LV 併用下で本剤 80 mg/m^2 を q2w で投与したときの SN-38 の PK パラメータ 48

表 2.7.2- 21 日本人患者及び外国人患者に 5-FU/(*l*-)LV 併用下で本剤 80 mg/m^2 を q2w で投与したときの SN-38 Converted の PK パラメータ 49

表 2.7.2- 22 *UGT1A1*28* 又は *UGT1A1*6* 遺伝子多型をホモ／ヘテロ接合体で有する患者に本剤 80 mg/m^2 を 5-FU/LV 併用下に q2w で投与したときの SN-38 の PK パラメータ 50

表 2.7.2- 23 *UGT1A1*28* 又は *UGT1A1*6* 遺伝子多型をホモ／ヘテロ接合体で有する患者に本剤 80 mg/m^2 を 5-FU/LV 併用下に q2w で投与したときの SN-38 Converted の PK パラメータ 51

表 2.7.2- 24 曝露－安全性の評価における各共変量ごとの予測濃度及び TEAE の発現割合 55

図目次

図 2.7.2- 1 進行性固形癌患者に本剤投与後の血漿中イリノテカン濃度推移（平均値±S.D.）.....22

図 2.7.2- 2 進行性固形癌患者に本剤投与後の血漿中リポソーム型イリノテカン濃度推移（平均値±S.D.）.....22

図 2.7.2- 3 本剤投与後のイリノテカン濃度及びリポソーム型イリノテカン濃度の相関.....23

図 2.7.2- 4 本剤投与後のイリノテカン／リポソーム型イリノテカン濃度比の時間推移.....23

図 2.7.2- 5 PEP0201 試験及び PEP0203 試験での投与量と各 PK パラメータとの関係.....31

図 2.7.2- 6 NAPOLI-1 試験での SN-38 Converted の C_{avg} による全生存率に対する予測されるハザード比の要約（点推定値及び 95%CI）.....40

図 2.7.2- 7 SN-38 Coverted C_{max} によるグレード 3 以上の好中球減少症発症の可能性.....42

図 2.7.2- 8 イリノテカンの C_{max} によるグレード 3 以上の下痢発症の可能性.....43

図 2.7.2- 9 SN-38 Coverted の C_{max} によるグレード 3 以上の貧血発症の可能性.....43

略号一覧

記号	日本語	英語
5-FU	5-フルオロウラシル	5-fluorouracil
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ	alanine aminotransferase
APC	イリノテカンのアミノ吉草酸代謝物	7-ethyl-10-[4-N-(5-aminopentanoic acid)-1-piperidino]carbonyloxycamptothecin
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	aspartate aminotransferase
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積	area under the plasma concentration-time curve
$AUC_{0\text{-}inf}$	無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity
$AUC_{0\text{-}last}$	測定可能であった最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration
$AUC_{tau,ss}$	定常状態の投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積	area under the plasma concentration-time curve during the dosing interval tau at steady state
BAX2398	本剤	liposomal irinotecan hydrochloride (ONIVYDE, nal-IRI, PEP02, MM-398, S95013)
BSA	体表面積	body surface area
C_{avg}	平均血漿中濃度	average plasma concentration
$C_{avg,ss}$	定常状態での平均血漿中濃度	average plasma concentration at steady state
CBR	症状緩和効果	clinical benefit response
CI	信頼区間	confidence interval
CL	クリアランス	clearance
C_{max}	最高血漿中濃度	maximum plasma concentration
CRCL	クレアチニンクリアランス	creatinine clearance
CV	変動係数	coefficient of variation
CYP	シトクロム P450	cytochrome P450
DLT	用量制限毒性	dose limiting toxicity
DNA	デオキシリボ核酸	deoxyribonucleic acid
DPYD	ジヒドロピリミジン脱水素酵素	dihydropyrimidine dehydrogenase
ECG	心電図	electrocardiogram
EDTA	エチレンジアミン四酢酸	ethylenediaminetetraacetic acid
EPR	-	enhanced permeability and retention
iv	静脈内	intravenous
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析	liquid chromatography-tandem mass spectrometry
l-LV	レボホリナートカルシウム	levofolinate
LV	ロイコボリン	leucovorin

記号	日本語	英語
MOF	最小目的関数	minimum objective function
MTD	最大耐量	maximum tolerated dose
NONMEM	非線形混合効果モデル	Nonlinear Mixed Effect Model
NPC	イリノテカンのアミノピペリジノ代謝物	7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-amino]-carbonyloxycamptothecin
ORR	客観的奏効率	overall response rate
OS	全生存期間	overall survival
PEG	ポリエチレングリコール	polyethylene glycol
PFS	無増悪生存期間	progression free survival
PK	薬物動態	pharmacokinetic
PMDA	医薬品医療機器総合機構	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
PPK	ポピュレーション薬物動態	population pharmacokinetic
q2w	2 週間ごと	every 2 weeks
q3w	3 週間ごと	every 3 weeks
QOL	生活の質	quality of life
QTcF	Fridericia 補正式 QT	Fridericia corrected QT interval
RECIST	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RSE	残差の標準誤差	residual standard error
S.D.	標準偏差	standard deviation
SDS-PAGE	ドデシル硫酸ナトリウム-ポリアクリルアミドゲル電気泳動	sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis
SmPC	欧州製品概要	Summary of Product Characteristics
SN-38	イリノテカンの活性代謝物	active metabolite of irinotecan
SN-38G	SN-38-グルクロン酸抱合体	SN-38 glucuronide
$t_{1/2}$	消失半減期	elimination half-life
TEAE	治験薬投与下で発現した有害事象	treatment emergent adverse event
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間	time to maximum plasma concentration
TTF	治療成功期間	time to treatment failure
TTY	-	TTY Biopharm Company
UGT	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素	UDP-glucuronosyl transferase
V_c	中央コンパートメントの分布容積	distribution volume of central
V_d	分布容積	volume of distribution

本剤の用量の表記について

本資料中、用量はイリノテカン塩酸塩水和物として示す。イリノテカン塩酸塩水和物 50 mg はイリノテカン 43 mg に相当する。

1　背景及び概観

BAX2398（ONIVYDE、nal-IRI、MM-398、PEP02 又は S95013、以下「本剤」）は、有効成分としてトポイソメラーゼ I 酵素阻害剤であるイリノテカン塩酸塩水和物を製して直径約 110 nm のリポソームに封入したリポソーム型イリノテカンである。

イリノテカンはカンプトテシン誘導体である［1］。カンプトテシンは、可逆的に一本鎖デオキシリボ核酸（DNA）の切断を誘導することにより DNA のねじれ・ひずみを緩和するトポイソメラーゼ I 酵素と特異的に相互作用する。イリノテカン及び活性代謝物である SN-38 はトポイソメラーゼ I-DNA 複合体に結合し、一本鎖切断の再結合を阻害する。

SN-38 はイリノテカンの活性代謝物である［1］。SN-38 は、カルボキシルエステラーゼによるカンプトテシン部分とジピペリジノ側鎖間のカルバメート結合の切断によってイリノテカンから生成される。SN-38 のトポイソメラーゼ I 阻害作用はイリノテカンよりも 1000 倍強い。SN-38 は主にウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）1A1 によって抱合化され、SN-38 グルクロン酸抱合体（SN-38G）となる。*In vitro* 試験として 2 種類の細胞を用いて実施した細胞毒性試験では、SN-38G の活性は SN-38 の 1/100 であった［2］。

本剤の薬物動態（PK）は、4 試験での多数回サンプリング（sample-rich PK sampling）及び少数回サンプリング（sparse PK sampling）で得られた試料を用いて、以下の PK 解析で評価した（1）日本人の膵癌患者に対して 2 週間ごと（q2w）に本剤 80 mg/m^2 を単独投与する又は 5-フルオロウラシル（5-FU）／レボホリナートカルシウム（*l*-LV）と併用投与する国内第 II 相試験（331501 試験）、（2）11 例の進行性固形癌患者に対して 3 週間ごと（q3w）に本剤 60、120 又は 180 mg/m^2 を単独投与する海外第 I 相試験（PEP0201 試験）、（3）16 例の進行性固形癌患者に対して q3w に本剤 60、80、100 及び 120 mg/m^2 を 5-FU／ロイコボリン（LV）と併用投与する海外第 I 相試験（PEP0203 試験）、（4）膵臓癌患者に対して q3w に本剤 120 mg/m^2 を単独投与する又は q2w に本剤 80 mg/m^2 を 5-FU/LV と併用投与し、少数回サンプリングにて採血する海外第 III 相臨床試験（NAPOLI-1 試験）。本剤の PK 特性を評価するため、ノンコンパートメント解析及びポピュレーション薬物動態（PPK）解析を実施した。なお、PPK 解析には、上記の 4 試験に加えて、37 例の局所進行性又は転移性胃癌患者に対して本剤 120 mg/m^2 を単回投与する試験（PEP0206 試験）、ファーストラインの化学療法であるオキサリプラチンに難治性の転移性結腸直腸癌患者に対して本剤 80、90 及び 100 mg/m^2 を q2w に反復投与する試験（PIST-CRC-01 試験）及び 13 例の進行性固形癌患者に対して本剤 80 mg/m^2 を q2w に単回投与する試験（MM-398-01-01-02 試験）の 3 試験も含めた（5.3.3.5.1 項及び 5.3.3.5.2 項）。

これらの試験ではイリノテカン（リポソーム型及び非リポソーム型）、リポソーム型イリノテカン、SN-38（本剤の活性代謝物）及び SN-38G（SN-38 のグルクロン酸抱合体）の濃度を測定した。本剤の活性代謝物として SN-38 濃度を測定した。また、代謝に関する追加情報を得るため、グルクロン酸抱合体である SN-38G を測定した。UGT1A1 遺伝子多型に関するデータを収集し、これには *UGT1A1*28 7/7* ホモ接合体も含まれた。多くの *UGT1A1*28* は NAPOLI-1 試験で測定された。その他の UGT 及びジヒドロピリミジン脱水素酵素（DPYD）の遺伝子多型については PEP0203 試験で測定された。331501 試験では *UGT1A1*28* 及び *UGT1A1*6* 遺伝子多型が評価され

た。また、すべての試験で、ベースライン時のビリルビン値が測定された。リポソーム型イリノテカン濃度は最初の試験（PEP0201 試験）のみで測定された。血漿中でのイリノテカン濃度とリポソーム型イリノテカン濃度はほぼ一致し、SN-38 濃度が非リポソーム型イリノテカン濃度のサロゲートとして適していることから、その後の試験ではリポソーム型イリノテカン濃度の測定は行わなかった。イリノテカン及びリポソーム型イリノテカン濃度の分析法については 2.7.1.3.1 項に示す。

UGT1A1 遺伝子多型と本剤の PK パラメータとの関係性は PEP0203 試験及び NAPOLI-1 試験で評価された。NAPOLI-1 試験で *UGT1A1*28 7/7* と SN-38 の曝露の関係を PPK 解析で評価したところ、本剤が投与された患者での SN-38 の曝露についてはホモ接合体の有無で意味のある差はみられなかった（5.3.3.5.1 項）。なお、PEP0203 試験では、*UGT1A9*22 (*1b)*、*UGT1A1G-3156A*、*UGT1A1*6*、*UGT1A1*27*、*UGT1A1T-3279G* などその他の UGT1A1 遺伝子多型並びに *DPYD*2A* が評価された。しかし、症例数が少なかったことから、これらの遺伝子多型と PK パラメータとの関係性について結論を得ることはできなかった（本項 2.2.4）。331501 試験では、*UGT1A1*28* 又は *UGT1A1*6* のホモ接合体、若しくは *UGT1A1*28* と *UGT1A1*6* のヘテロ接合体を有していた 3 例の患者に本剤+5-FU/*l*-LV を投与したところ、5-FU/*l*-LV 投与群に比べて、試験期間中に好中球減少症、白血球数減少、嘔吐及び下痢（3 例中 3 例）が高い頻度でみられた（5.3.5.1.3 項）。

本剤の循環血中での安定性は、PEP0201 試験でイリノテカン及びリポソーム型イリノテカン濃度を測定することによって評価された。その結果、本剤の 95%がリポソームに封入されたままであり、リポソーム型イリノテカンが生体内で安定していたことが示された。また、投与後 1 週間にわたって一定の割合で存在することも示された。詳細は本項 2.2.3 に記載した。

本剤の大きさ（110 nm）及び高い透過性並びに循環血中での曝露の延長という特性を考慮すると、本剤は脈管構造が変化し損なわれている腫瘍に対して enhanced permeability and retention（EPR）効果を示すと考えられている。トランスジェニックマウスに対してリポソーム型ドキソルビシンを投与したところ、カポジ肉腫病変では、隣接する正常皮膚よりもより高い血管外浸出及び経細胞輸送が観察された［3］。マウスを用いた非臨床試験により、腫瘍病変での曝露時間は、イリノテカン塩酸塩水和物投与時に比べて、本剤投与時の方が長かった（本項 3.4）。

本剤の PK は 6 試験のデータセットを PPK 解析することにより評価した（5.3.3.5.1 項）。このデータセットは、1800 検体のイリノテカン濃度測定試料（355 例）及び 1773 検体の SN-38 濃度測定試料（353 例）で構成された。続いて、331501 試験に参加した日本人データを含めた 7 試験の計 401 例のデータを解析した（5.3.3.5.2 項）。解析では、本剤の PK に影響を与える可能性のある内因性及び外因性の共変量を評価した。内因性の要因は、体表面積（BSA）、人口統計学的特性（性別、年齢、人種）、肝機能（AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、ビリルビン、アルブミン、肝転移の有無）、腎機能（CRCL：クレアチニンクリアランス）、UGT1A1 のホモ接合性であった。一方、外因性の要因は、製造国及び 5-FU/LV との併用投与であった。この解析の結果、人種、ベースライン時のビリルビン値及び BSA が SN-38 の最高血漿中濃度（C_{max}）と有意に相関し、人種はイリノテカンの C_{max} 及び平均血漿中濃度（C_{avg}）と有意に相関した。曝露－有効性の評価では、NAPOLI-1 試験で本剤+5-FU/LV 群での SN-38 の C_{avg} と全生存期間（OS）、無増悪生存期間（PFS）及び客観的奏効率

（ORR）との相関が示された。曝露－安全性の評価では、SN-38 Converted（放出されたイリノテカンの *in vivo* 代謝により生成される SN-38）の C_{max} と好中球減少症及び貧血（いずれもグレード 3 以上）との相関、並びにイリノテカンの C_{max} とグレード 3 以上の下痢との相関が示された（本項 3.9.4）。その後、日本人での臨床試験（331501 試験）も含めて解析を行い、日本人患者と外国人患者での人種差を評価した。

日本人転移性膵癌患者では外国人患者に比べてイリノテカンの平均クリアランス値（CL）は約 56%高かった。一方、SN-38 及び SN-38 Converted の定常状態の平均血漿中濃度（$C_{avg,ss}$）及び定常状態の投与間隔における血漿中濃度-曲線下面積（$AUC_{tau,ss}$）を予測したところ、日本人と外国人で同様の結果が示された。331501 試験で本剤+5-FU/*l*-LV の投与を受けた日本人患者の PFS の中央値は、NAPOLI-1 試験に参加した外国人患者と同様であった。曝露－反応の関係性を SN-38 Converted 及び SN-38（不純物として含まれる SN-38 と SN-38 Converted）の C_{max} で評価したところ、日本人患者及び外国人患者ともに、貧血、下痢、好中球減少症（グレード 3 以上）の発現割合との間に統計学的に有意な相関は認められなかった。また、日本人患者では、イリノテカンの C_{max} と貧血、下痢、好中球減少症（グレード 3 以上）との間には統計学的に有意な相関は認められなかった。一方、外国人患者では、貧血、下痢（グレード 3 以上）については統計学的に有意な相関は認められなかったが、好中球減少症（グレード 3 以上）との間には統計学的に有意な相関が認められた。

本製造販売承認申請資料を今般提出にあたり、以下に示す臨床薬理関連の内容は、イリノテカン製剤の英国での欧州製品概要（SmPC）［4］及び添付文書［5］を参照して記載した。

- 血漿タンパク結合率：イリノテカン（30%～68%が結合）及び SN-38（95%が結合）。なお、本剤の血漿タンパク結合率は 0.44%未満である（本項 2.2.1）
- 本剤から放出されたイリノテカンの代謝過程：カルボシキルエステラーゼによって SN-38 に変換された後、UGT1A1 によってグルクロン酸抱合体が形成される
- 本剤から放出されたイリノテカンの排泄
- シトクロム P450（CYP）3A4/UGT1A1 の基質としての SN-38 の薬物相互作用
- 妊婦及び授乳婦に対する警告に用いる生殖毒性のデータ
- イリノテカンの小児 PK
- 透析患者への投与を推奨しないことを示す腎障害被験者でのデータ

日本人患者を対象とした第 II 相試験（331501 試験）を含む臨床データパッケージ及びイリノテカン製剤の SmPC の情報から以下の結論が得られた。

- リポソーム型製剤である本剤は、臨床薬理学的に特徴のある性質を示す。これらの性質によって、循環血中で PK 的な用量比例性が維持され、イリノテカン製剤に比べて高い腫瘍浸潤性が得られる。
- 本剤特有のリポソームは循環血中で安定しており、本剤の 95%がリポソーム型イリノテカンとして存在する。リポソームから放出されたイリノテカンは代謝酵素、遺伝子多型及び PK 的な薬物相互作用が関与する代謝を受け、細胞及び組織間の分布及び排出によ

り消失する。これらの性質は、イリノテカン製剤を癌患者並びに小児患者、腎機能障害及び肝機能障害患者といった特殊集団に投与した場合も同様であると考える。

- イリノテカンの消失（CL）については、転移性膵癌を有する日本人患者と外国人患者との間で差が認められたものの、SN-38 の曝露の軽微な差は臨床的には重要ではないと考えられ、UGT1A1 遺伝子多型の影響は認められなかった。
- 曝露－有効性の評価から、膵癌を有する日本人患者と外国人患者との間で PFS 及び OS は同程度であることが確認された。また、本剤 80 mg/m^2 を 5-FU/(*l*-)LV と併用投与したとき（q2w）の SN-38 Converted と貧血、下痢、好中球減少症（グレード 3 以上）の曝露－安全性の関係は、日本人患者と外国人患者との間で同程度であった。
- これらの結果は本剤 80 mg/m^2+5-FU/(*l*-)LV の q2w のレジメンの妥当性を支持するものである。

2　個々の試験結果の要約

2.1　まとめ

本剤の *in vitro* 血漿タンパク結合を表 2.7.2- 1 に示す。また、本剤投与後のノンコンパートメント解析結果を表 2.7.2- 2 に示す。試験デザイン及び結果の要約を本項 2.2 に示した。

表 2.7.2- 1 本剤の *in vitro* 血漿タンパク結合

Method	Sample number	N	Mean (95%CI) Protein Bound (μg/μmol Phospholipid)	Mean (95%CI) Protein Bound (μg/mg Irinotecan)
Size-exclusion chromatography	3-FIN-1780	13	0.76 (-0.69, 2.21)	1.23 (-1.20, 3.66)
Affinity capture on the magnetic carrier coated with anti-poly (ethylene glycol) antibody	3-FIN-1780	9	-1.79 (-4.66, 1.09)	-4.48 (-11.68, 2.73)
	3-FIN-1781	9	-1.32 (-4.44, 1.81)	-3.17 (-10.70, 4.36)
	3-FIN-1782	9	-3.33 (-6.18, -0.48)	-8.90 (-16.51, -1.29)
	Positive control	9	166.16 (132.8, 199.5)	NA

CI = confidence interval; NA = not applicable
Source: m5.3.2.1.1 CSR Table 6 and Table 11

表 2.7.2- 2 各臨床試験での PK パラメータ

Study/ Protocol# (country, Phase)	Sample Collection Schedules (hr)	N (Asians /Others)	Treatment (iv)	Dose [mg/m^2] (N)	Analyte	Pharmacokinetic Parameters, Mean (S.D.)				
						C_{max} (μg/mL, ng/mL) [a]	T_{max} (hr) [b]	$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg·hr/mL, ng·hr/mL) [a]	$t_{1/2}$ (hr)	V_d (L)
331501 [Japan, PhII (PartI)]	Cycle 1: Pre, 0.5, 1, 1.5 2.5, 4.5, 10.5, 25.5, 37.5,49.5, 73.5, 121.5, 169.5, Cycle 2: 0	6 (6/0)	BAX2398+ 5-FU/*l*-LV	80 (6)	Irinotecan	30.1 (9.5)	2.5 (1.5, 2.7)	986 (1030)	23.8 (16.8)	5.0 (2.8)
				80 (6)	SN-38	5.9 (2.2)	14.8 (1.4, 73.7)	466 (203)	79.1 (65.0)	NA
				80 (6)	SN-38G	22.5 (10.1)	25.8 (24.9, 70.4)	1885 (587)	48.2 (14.7)	NA
PEP0201 (Taiwan, PhI)	Cycle 1: 0, 0.5, 1.0, 1.5, 2.5, 4.5, 10.5, 25.5, 49.5, 73.5, 169.5, Cycle 2: 0	11 (11/0)	BAX2398	60 (1)	Irinotecan	31.8 (NA)	1.5 (NA)	223 (NA)	28.7 (NA)	3.6 (NA) [c]
				120 (6)		79.4 (13.9)	2.5 (1.5, 4.5)	2963 (1947)	29.5 (17.2)	1.8 (0.77) [c]
				180 (4)		102 (17.6)	1.5 (1.5, 2.5)	1963 (1035)	22.3 (11.5)	2.0 (0.34) [c]
				60 (1)	SN-38	2.6 (NA)	3.6 (NA)	NC	NC	NA
				120 (6)		9.2 (3.5)	10.5 (1.5, 73.3)	997 (680)	75.4 (43.8)	NA
				180 (4)		14.3 (6.2)	25.5 (7.5, 25.5)	1425 (1134)	58.0 (32.8)	NA
PEP0203 (Taiwan, PhI)	Cycle 1: 0, 0.5, 1.0, 1.5, 2.5, 4.5, 10.5, 25.5, 49.5, 73.5, 169.5, Cycle 2: 0	16 (16/0)	BAX2398 + 5-FU/LV	60 (3)	Irinotecan	28.9 (15.8)	2.7 (1.6, 2.9)	1047 (1210)	21.1 (11.7)	2.8 (1.6) [c]
				80 (6)		29.2 (5.2)	2.1 (1.4, 2.8)	1151 (880)	33.3 (15.1)	3.4 (0.74) [c]
				100 (5)		44.1 (7.6)	2.8 (1.5, 10.7)	2289 (1119)	43.7 (4.8)	2.9 (0.75) [c]
				120 (2)		47.9 (16.2)	2.3 (1.6, 2.9)	1254 (553)	54.4 (17.4)	3.9 (0.83) [c]
				60 (3)	SN-38	7.0 (5.6)	10.9 (2.7, 25.8)	1370 (1122)	183.8 (172.3)	NA
				80 (6)		8.0 (4.4)	7.5 (1.6, 49.8)	505 (165)	57.5 (17.8)	NA
				100 (5)		7.4 (1.7)	5.0 (1.9, 25.7)	832 (433)	73.4 (18.3)	NA
				120 (2)		7.3 (3.9)	37.8 (25.6, 49.9)	305 (NA)	30.8 (NA)	NA

表 2.7.2- 2 各臨床試験での PK パラメータ（続き）

Study/ Protocol# (country, Phase)	Sample Collection Schedules (hr)	N (Asians /Others)	Treatment (iv)	Dose [mg/m^2] (N)	Analyte	Pharmacokinetic Parameters, Mean (S.D.)				
						C_{max} (μg/mL, ng/mL) [a]	T_{max} (hr) [b]	$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg·hr/mL, ng·hr/mL) [a]	$t_{1/2}$ (hr)	V_d (L)
NAPOLI-1 (multi, PhIII)	Cycle 1: 0, 1.5, 2.5, 48(optional), 168	116 (33/83)	BAX2398 + 5-FU/LV	80 (116)	Irinotecan	NC	NC	NC	NC	NC
					SN-38					
		142 (52/90)	BAX2398	120 (142)	Irinotecan					
					SN-38					

a: μg/mL for irinotecan and ng/mL for SN-38
b: Median (min, max)
c: L/m^2
AUC = area under the curve; iv = intravenous; NA = not available; NC = Not calculated (Too sparse sampling)
The statistics for PK parameters were recalculated based on the individual patient non-compartmental analysis parameter estimates from each CSR PK report: m5.3.5.1.3 CSR Table 14.2.14.1, Table 14.2.14.2 and Table 14.2.14.3; m5.3.3.2.1 PK Report Table D1, Table D3; m5.3.3.2.2 CSR Errata Table 11-16, Table 11-17. The arithmetic mean and standard deviation were used in the summary statistics table in the CSR.

2.2　試験概要

2.2.1　　本剤の *in vitro* 血漿タンパク結合

試験名：リポソーム型イリノテカン（Nal-IRI；MM-398、PEP02）のヒト血漿タンパク結合率（5.3.2.1.1 項、評価資料）

目的：本剤のタンパク結合及びリポソームと結合する主要なタンパクを評価する。

方法：臨床試験での C_{max}（5.3.5.1.1 項、CSR、Table 7-19）を含む広い濃度範囲で、本剤をエチレンジアミン四酢酸（EDTA）又はヘパリン処理ヒト血漿とともにインキュベートした（濃度範囲：リポソームリン脂質として 0.045～1.8 mmol/L 又はイリノテカンとして 0.026～1.0 mg/mL）。リポソームは、サイズ排除クロマトグラフィー又は抗ポリエチレングリコール（PEG）抗体で被覆された磁性キャリア上での親和性捕捉によって非結合血漿タンパク質から単離した。単離したリポソーム画分を、蛍光色素検出を伴うドデシル硫酸ナトリウム-ポリアクリルアミドゲル電気泳動（SDS-PAGE）及びヒト血漿タンパク質の既知のマススペクトルライブラリーに対する同定を伴うナノスプレー液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC-MS/MS）法によってタンパク質含量を分析した。

結果：サイズ排除クロマトグラフィーによるタンパク結合測定の結果、タンパク結合はリポソームリン脂質 1 µmol あたり 0.76 µg［95%信頼区間（CI）：-0.69～2.21］及びイリノテカン 1 mg あたり 1.23 µg（95%CI：-1.20～3.66）であった。親和性捕捉法を用いた測定の結果、タンパク結合はリポソームを含まないサンプルの値よりも低かった。リポソームを含まないサンプルでの値を差し引いた後の 3 適合ロットのうち、最も高いタンパク結合はリポソームリン脂質 1 µmol あたり-1.32 µg（95%CI：-4.44～1.81）又はイリノテカン 1 mg あたり-3.17 µg（95%CI：-10.7～4.36）であった。これらの 2 つの方法の結果から、リポソームリン脂質 1 µmol あたり 2.2 µg 未満又はイリノテカン 1 mg あたり 4.36 µg（95%CI 上限の最大値）という非常に低いタンパク結合が示され、タンパク結合率に換算すると 0.44%未満であった。ナノスプレーLC-MS/MS 法によるタンパク質の分析では、本剤に結合する特定のタンパク質を検出できなかった。

結論：本剤のタンパク結合は低いことが示された。

2.2.2　　331501 試験（5.3.5.1.3 項、評価資料）

試験名：ゲムシタビンをベースとした前治療後に増悪又は再発した遠隔転移を有する日本人膵癌患者を対象に、BAX2398 のレボホリナート・フルオロウラシルとの併用投与を検討する無作為化第 II 相試験

主要目的：

- パート 1：日本人患者を対象とし、本剤と 5-FU 及び *l*-LV を併用投与したときの安全性及び忍容性を評価し、PK の特性を明らかにする。
- パート 2：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST ガイドライン）1.1 版を用いて、PFS を評価することにより、本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与と 5-FU/*l*-LV 併用投与との間で有効性を比較する。

方法：331501 試験は、ゲムシタビンをベースとした前治療後に増悪又は再発した遠隔転移を有する日本人膵癌患者を対象とした前向き、非盲検、無作為化、群間比較、多施設共同、第 II 相試験であった。本試験は 2 つのパートより構成され、パート 1 では、海外第 III 相試験である NAPOLI-1 試験で使用したのと同様のレジメンで本剤と 5-FU/*l*-LV の併用投与時の安全性及び忍容性を確認し、日本人患者での本剤と 5-FU/*l*-LV の併用投与時の PK を評価した（注：NAPOLI-1 試験では本剤と 5-FU/LV を併用投与した）。パート 1 では、6 例の評価可能な患者を段階的に組入れ、先行する患者の初回投与から 72 時間以上経過した後に次の患者に治験薬投与を開始した。本剤と 5-FU/*l*-LV の併用投与による最初の 1 サイクル（2 週間）において 6 例すべての評価可能例で安全性データの評価が完了した時点で、独立データモニタリング委員会がパート 2 への移行の可否について治験依頼者に提言した。なお、患者が *UGT1A1*28* 又は *UGT1A1*6* のホモ接合体を有している場合、若しくは、*UGT1A1*28* 及び *UGT1A1*6* のヘテロ接合体を有している場合は、本剤の開始用量を調整した。この場合、6 例の評価可能例に対する通常用量（80 mg/m^2）での PK 評価を完了するため、パート 2 に組入れられた *UGT1A1*28* 及び *UGT1A1*6* 遺伝子多型を有さない患者で PK を評価した。

パート 2 では計 74 例の患者を層別化し、2 群［本剤+5-FU/*l*-LV 群（A 群）又は 5-FU/*l*-LV 群（B 群）］に 1 対 1 で無作為に割り付けた。

投与群ごとの用法及び用量は以下の通りである。

<u>投与群 A（被験薬群）</u>

- 本剤（80 mg/m^2）：90（± 10）分かけて点滴静注する（q2w）。ただし、*UGT1A1*28* 又は *UGT1A1*6* のホモ接合体、若しくは *UGT1A1*28* 及び *UGT1A1*6* のヘテロ接合体を有する患者に対する開始用量は 60 mg/m^2。
- 5-FU（2400 mg/m^2）：46（± 3）時間かけて点滴静注する（q2w）。
- *l*-LV（200 mg/m^2）：2 時間かけて点滴静注する（q2w）。

<u>投与群 B（対照群）</u>

- 5-FU（2400 mg/m^2）：46（± 3）時間かけて点滴静注する（q2w）。
- *l*-LV（200 mg/m^2）：2 時間かけて点滴静注する（q2w）。

PK を評価するため、パート 1 のすべての患者及びパート 2 で本剤が投与された患者から規定の間隔で血液検体を採取した。PK 評価のための血液検体採取スケジュールは、初回の点滴終了

後 168 時間まで及び本剤 2 回目の投与前とした（5.3.5.1.3 項、CSR、Table 7）。また、パート 2 では PK 評価のために投与群 A の患者をほぼ同数の 2 つのサブグループに分けた。血液検体の採取スケジュールは、サブグループ 1 では初回の点滴終了後 216 時間まで及び本剤 2 回目の投与前とし、サブグループ 2 では初回の点滴終了後 264 時間まで及び本剤 2 回目の投与前とした。イリノテカン（リポソーム型及び非リポソーム型）、活性代謝物 SN-38 及び SN-38G の血漿中濃度を測定し、ノンコンパートメント解析で PK パラメータを算出した。Fridericia 補正式で補正した QT 間隔（QTcF）に対する本剤の影響を検討するため、12 誘導心電図（ECG）（3 回連続測定）による測定を行った。ECG の測定はパート 1 及びパート 2 のすべての患者を対象とし、本剤の初回投与前 1 時間以内と投与後の規定時間に実施した。

結果：パート 1 に参加した 6 例の日本人患者から得られた血漿中イリノテカン、SN-38 及び SN-38G の PK パラメータを表 2.7.2- 2 に示す。また、パート 2 での血漿中イリノテカン及び SN-38 濃度を表 2.7.2- 3 及び表 2.7.2- 4 に示す。パート 1 では、SN-38 について、測定可能であった最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-last}}$）の平均値は 500.2 ng·hr/mL であり、これまでに実施された海外試験の結果と類似していた。このことから、日本人患者でも本剤は他の人種と同様に代謝され、排泄されることが示された。

PMDA の助言に従い、331501 試験では複数回の ECG 評価を行い、本剤が ECG パラメータに及ぼす影響を評価した。その結果、本剤を 5FU/*l*-LV と併用投与したときの ECG パラメータには異常はみられなかった。QTcF 延長の要約を表 2.7.2- 5 に示す。

結論：331501 試験に参加した日本人患者での SN-38 の $AUC_{0\text{-last}}$ は 500.2 ng·hr/mL であり、海外試験の平均値と類似していた。このことから、日本人患者でも本剤は他の人種と同様に代謝され、排泄されることが示された。331501 試験の結果から、本剤が QTcF 延長に臨床的に及ぼす影響は重要ではないと考えられた。

表 2.7.2- 3 本剤投与後の血漿中イリノテカン濃度（μg/mL）
ーパート 2 の投与群 A（PK 解析対象集団）

		Scheduled Time							
			Post Infusion Start (min)	Post Infusion End (hr)					
Subgroup	Statics	Predose	15-45	0-3	6-12	24-36	72-120	168-216	336[a]
1	n	20	20	20	20	20	20	20	20
	Mean	0.365	7.47	29.7	23.4	10.4	1.93	1.24	BLQ
	S.D.	1.59	3.12	7.27	9.88	7.13	2.59	4.41	ND
Subgroup	Statics	Predose	45-90	3-6	12-24	36-48	120-168	216-264	336[a]
2	n	15	15	15	15	15	15	15	14
	Mean	BLQ	19.7	25.2	10.7	5.45	0.579	0.159	BLQ
	S.D.	ND	5.86	11.3	9.32	6.68	1.18	0.405	ND

BLQ = below the limit of quantitation (0.140 μg/mL); n = number of observations; ND = not determined; S.D. = standard deviation.
The following patients were excluded from the PK analysis set and from descriptive statistics for the following reasons: Patients [redacted], [redacted] and [redacted] were administered a reduced dose because they were identified as either being homozygous for *UGT1A1*28* or *UGT1A1*6* alleles or having both *UGT1A1*28* and *UGT1A1*6* alleles. Patients [redacted] and [redacted] received a lower than scheduled dose (protocol deviation).
Subject [redacted] was randomized to Part 2 Arm A Subgroup 2 but PK samples were collected according to the sampling scheme for Subgroup 1; accordingly, this subject is included in summaries for Subgroup 1.
[a] Cycle 2 Day 1 predose sample
Source: m5.3.5.1.3 CSR Table 14.2.15.1

表 2.7.2- 4 本剤投与後の血漿中 SN-38 濃度（ng/mL）
ーパート 2 の投与群 A（PK 解析対象集団）

		Scheduled Time							
			Post Infusion Start (min)	Post Infusion End (hr)					
Subgroup	Statics	Predose	15-45	0-3	6-12	24-36	72-120	168-216	336[a]
1	n	20	20	20	20	20	20	20	20
	Mean	BLQ	1.19	4.04	4.00	4.71	3.24	BLQ	BLQ
	S.D.	ND	0.939	2.45	1.65	2.53	3.53	ND	ND
Subgroup	Statics	Predose	45-90	3-6	12-24	36-48	120-168	216-264	336[a]
2	n	15	15	15	15	15	15	15	14
	Mean	BLQ	2.30	3.11	3.35	2.47	0.734	BLQ	BLQ
	S.D.	ND	1.05	0.769	0.997	0.573	0.897	ND	ND

BLQ = below the limit of quantitation (0.600 ng/mL); n = number of observations; ND = not determined; S.D. = standard deviation.
The following patients were excluded from the PK analysis set and from descriptive statistics for the following reasons: Patients [redacted], [redacted] and [redacted] were administered a reduced dose because they were identified as either being homozygous for *UGT1A1*28* or *UGT1A1*6* alleles or having both *UGT1A1*28* and *UGT1A1*6* alleles. Patients [redacted] and [redacted] received a lower than scheduled dose (protocol deviation).
Subject [redacted] was randomized to Part 2 Arm A Subgroup 2 but PK samples were collected according to the sampling scheme for Subgroup 1; accordingly, this subject is included in summaries for Subgroup 1.
[a] Cycle 2 Day 1 predose sample
Source: m5.3.5.1.3 CSR Table 14.2.15.2

表 2.7.2- 5 QTcF 延長の要約（安全性解析対象集団）

QTcF	BAX2398+5-FU/LV (n= 46) n (%)	5-FU/LV (n= 38) n (%)
>500 ms	0 (0.0)	0 (0.0)
>480 ms and ≤500 ms	1 (2.2)	0 (0.0)
>450 ms and ≤480 ms	5 (10.9)	3 (7.9)
QTcF Change from Baseline >30 and ≤60 ms	4 (8.7)	0 (0.0)
QTcF Change from Baseline >60 ms	2 (4.3)	1 (2.6)

Note: Baseline is defined as the last non-missing prior to first dose of Chemotherapeutic agent (BAX2398+5-FU/LV arm or 5-FU for 5-FU/LV arm).
Note: The worst average triplicate measurements on treatment are presented in this analysis.
Note: On-treatment is denoted as the end date of the last dose of study drug plus 30 days, or death if earlier. Also including unscheduled assessment during this period.
Source: m5.3.5.1.3 CSR Table 14.3.4.10

2.2.3　PEP0201 試験（5.3.3.2.1 項、評価資料）

試験名：進行性固形癌患者を対象として PEP02 を 3 週間ごとに投与する多施設共同、非盲検、用量漸増第 I 相試験

目的：

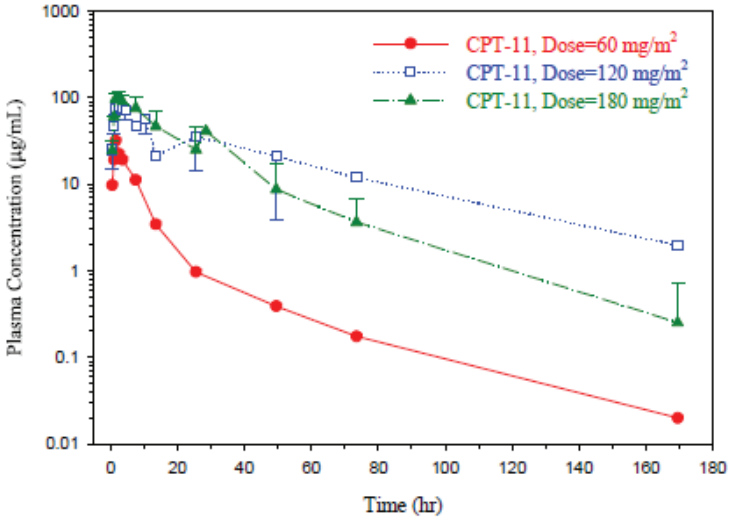
- 進行性固形癌患者での本剤の用量制限毒性（DLT）及び毒性プロファイルを決定する。
- 本剤の最大耐量（MTD）を決定する。
- 本剤の PK 特性を評価する。
- 本剤を固形癌患者に投与したときの抗腫瘍効果の予備的データを収集する。

方法：PEP0201 試験は、多施設共同、非盲検、用量漸増第 I 相試験であり、q3w で投与するスケジュールで本剤を進行性固形癌患者に投与した。適格性基準を満たした患者に対して割り当てられた本剤の初回投与量（60 mg/m^2）を 90 分かけて点滴静注し、その後、投与量を 120 及び 180 mg/m^2 と設定した。血液検体の採取スケジュールは、初回の点滴終了後 168 時間まで及び本剤 2 回目の投与前とした。イリノテカン（リポソーム型イリノテカン、非リポソーム型イリノテカン両方）、リポソーム型イリノテカン及び SN-38 の血漿中濃度を測定した。PK パラメータはノンコンパートメント解析により算出した。

結果：検体採取のスケジュールに基づき、イリノテカン及びリポソーム型イリノテカン並びに活性代謝物 SN-38 の血漿中濃度を 11 例の患者（女性 10 例、男性 1 例、いすれもアジア人）で測定した。イリノテカンと SN-38 の PK パラメータを投与量ごとに表 2.7.2- 2 に示す。投与量ごとのイリノテカンの消失半減期（$t_{1/2}$）は、28.7 時間（60 mg/m^2）、29.5 時間（120 mg/m^2）、22.3 時間（180 mg/m^2）であった（なお、120 及び 180 mg/m^2 では算術平均値である）。分布容積（V_d）は小さく、全血液量とほぼ同じであった（投与量全体の平均値は約 2～4 L/m^2）。イリノテカンの C_{max} は本剤の投与量に比例して増加した。イリノテカンから生成される活性代謝物 SN-38 はわずかであり、SN-38 の C_{max} はイリノテカン濃度の約 1/5000～1/10000 であった。SN-38 の $t_{1/2}$ は算術平均値で 75.4 時間（120 mg/m^2）及び 58.0 時間（180 mg/m^2）であった。リポソーム型イリノテカンとイリノテカンの血漿中濃度の推移はほぼ一致していた（図 2.7.2- 1 及び図 2.7.2- 2）。イリノテカンの検出下限値は 2 ng/mL であり、イリノテカンとリポソーム型イリノテカンの濃度はほぼ一致した［n= 112、ピアソン相関係数= 0.996、リポソーム型イリノテカン／イリノテカン比= 0.95（95%CI：0.7～1.6）、平均二乗誤差（RMSE）= 0.08、図 2.7.2- 3］。概して、リポソーム型イリノテカンのイリノテカンに対する割合は 95%（中央値の平均値）であったことから、非リポソーム型イリノテカンのイリノテカンに対する割合は 5%と推定された。イリノテカンとリポソーム型イリノテカンの比に時間的な影響はなく、時間に対する対数変換した比の傾きは-0.000026 hr^{-1}［標準誤差（SE）= 0.00017、図 2.7.2- 4］であった。q3w レジメンで本剤を単独で投与したときの MTD は 120 mg/m^2 と判断された。

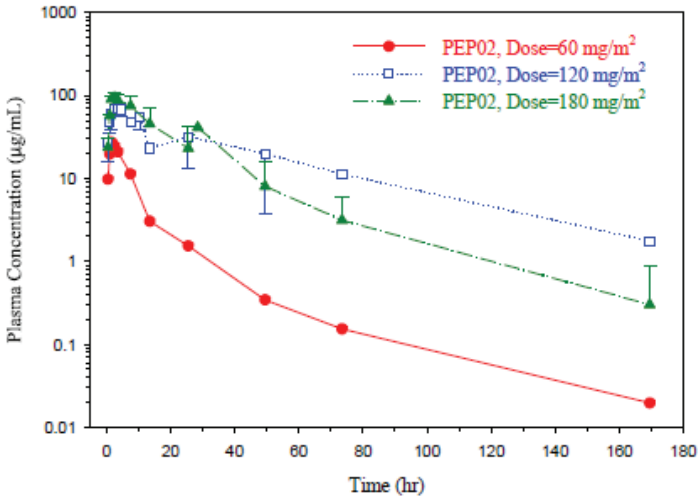
結論：公表されたイリノテカン製剤の PK データに比べると、本剤の方がイリノテカン及び SN-38 ともに $t_{1/2}$ が長く、血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）が大きいが、SN-38 の C_{max} は低かった［5］。リポソーム型イリノテカン及びイリノテカンの濃度から、本剤は体内でそのほとんどがリポソーム型として存在していることが示された。また、イリノテカンとリポソーム型イリノテカンの比に時間的な影響はなかったことから、本剤は *in vivo* で安定であると考えられた。q3w レジメンで本剤を単独投与するときの MTD は 120 mg/m^2 と判断された。

図 2.7.2- 1 進行性固形癌患者に本剤投与後の血漿中イリノテカン濃度推移（平均値±S.D.）



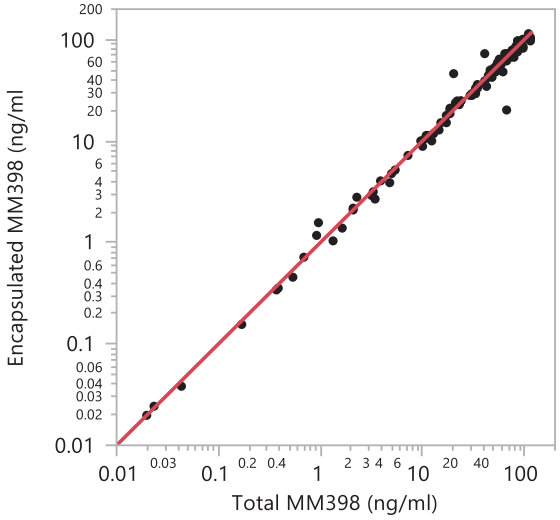
Source: m5.3.3.2.1 PK Report Figure1

図 2.7.2- 2 進行性固形癌患者に本剤投与後の血漿中リポソーム型イリノテカン濃度推移（平均値±S.D.）



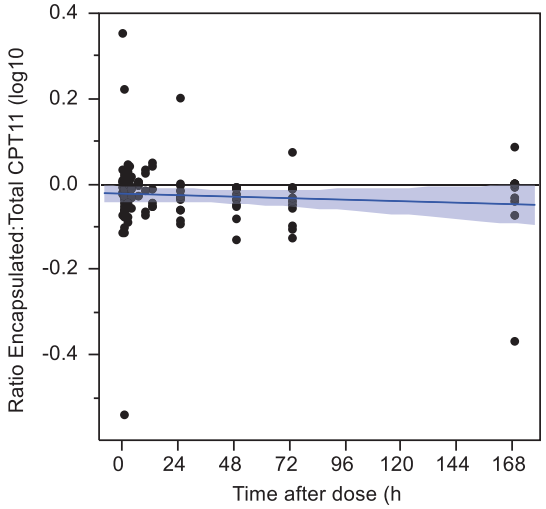
Source: m5.3.3.2.1 PK Report Figure2

図 2.7.2- 3 本剤投与後のイリノテカン濃度及びリポソーム型イリノテカン濃度の相関



n= 112; Pearson correlation= 0.996, ratio encapsulated irinotecan: irinotecan was 0.95 (95%CI= 0.7-1.6); RMSE= 0.08.
Figure and analyses were generated based on the dataset provided in Study PEP0201 PK Report Table B1, Table B2

図 2.7.2- 4 本剤投与後のイリノテカン／リポソーム型イリノテカン濃度比の時間推移



Estimated slope of log10(ratio) by time was -0.000026 hr^{-1}[standard error= 0.00017]
Figure and analyses were generated based on the dataset provided in Study PEP0201 PK Report Table B1, Table B2

2.2.4　PEP0203 試験（5.3.3.2.2 項、評価資料）

試験名：進行性固形癌患者を対象として PEP02 と 5-フルオロウラシル（5-FU）及びロイコボリン（LV）の併用投与を検討する多施設共同、非盲検、用量漸増第 I 相試験

目的：

- 第 II 相試験で本剤を 5-FU/LV と併用投与するときの推奨用量を確認する。

- 併用療法での毒性を評価する。
- 併用療法での本剤の PK 特性を評価する。
- UGT1A ファミリー（UGT1A1 及び UGT1A9）及び DPYD ファミリーについて、本剤と 5-FU の薬理遺伝学を探索的に評価する。

方法：PEP0203 試験は、多施設共同、非盲検、非対照、用量漸増第 I 相試験であり、q3w の投与スケジュールを用いて、進行性固形癌患者に対して本剤と 5-FU/LV を併用投与した。適格性基準を満たした患者に対して割り当てられた本剤の投与量（60～120 mg/m^2）を 90 分かけて点滴静注し、その後、Day 1 及び Day 8 に 5-FU（2000 mg/m^2）及び LV（200 mg/m^2）を点滴静注した。血液検体の採取スケジュールは、初回の点滴終了後 168 時間まで及び本剤 2 回目の投与前とした（5.3.3.2.2 項、CSR、9.2 項）。イリノテカン、SN-38 及び SN-38G の血漿中濃度を測定し、PK パラメータはノンコンパートメント解析で算出した。

結果：16 例の患者（すべてアジア人）のイリノテカン及び SN-38 の PK パラメータを投与量ごとに表 2.7.2- 2 に示す（5.3.3.2.2 項、CSR Errata、Table 11-16 及び Table 11-17）。本剤投与後のイリノテカン及び SN-38 の C_{max} は投与量に比例して増加した。

本剤投与後のイリノテカンの C_{max} は、公表されたイリノテカン製剤のデータ［5］よりもやや高かった。本剤の MTD（80 mg/m^2）では、イリノテカンの C_{max} は 29.16 µg/mL であり、イリノテカン製剤を 90 分かけて点滴静注したときの 1.66 µg/mL（125 mg/m^2）及び 3.39 µg/mL（340 mg/m^2）に比べて高かった。同様の現象は AUC でもみられた。本剤投与後の無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）は 1151 µg·hr/mL（80 mg/m^2）であった。一方、イリノテカン製剤投与後の $AUC_{0\text{-}24}$ は 10.2 µg·hr/mL（125 mg/m^2）及び 20.6 µg·hr/mL（340 mg/m^2）であった。本剤の MTD（80 mg/m^2）での $t_{1/2}$ は 33.3 時間であり、イリノテカン製剤の 5.8 時間（125 mg/m^2）及び 11.7 時間（340 mg/m^2）に比べて長かった。本剤の MTD（80 mg/m^2）では、V_d は 3.4 L/m^2 であり、イリノテカン製剤の 110 L/m^2（125 mg/m^2）及び 234 L/m^2（340 mg/m^2）に比べて非常に小さかった。本剤を進行性固形癌患者に 90 分かけて点滴静注したときの SN-38 の生成は低く、C_{max} はイリノテカンの 1/5500、$AUC_{0\text{-}t}$ でイリノテカンの 1/3400 であった。本剤投与後の血漿中にはリポソーム型と非リポソーム型のイリノテカンが存在しているため、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ の SN-38/イリノテカンの比が小さかったのは、イリノテカンのリポソームからの放出が緩徐であったことが原因と考えられる。本剤の MTD（80 mg/m^2）では、SN-38 の C_{max} は 8.0 ng/mL であり、イリノテカン製剤の 26.3 ng/mL（125 mg/m^2）及び 56.0 ng/mL（340 mg/m^2）に比べて低かった。一方、本剤投与後の $AUC_{0\text{-}inf}$ は 505 ng·hr/mL（MTD：80 mg/m^2）であり、イリノテカン製剤の 229 ng·hr/mL（$AUC_{0\text{-}24}$：125 mg/m^2）に比べて高かった。また、本剤の MTD（80 mg/m^2）では、$t_{1/2}$ は 57.5 時間であり、イリノテカン製剤の 10.4 時間（125 mg/m^2）及び 21.0 時間（340 mg/m^2）に比べて長かった。なお、SN-38G については標準物質の純度が十分でなく、正確な定量値を算出することができなかった。このため、SN-38G の分析から算出された PK パラメータは社内での参考値として用い、報告書には示さず、また考察しなかった。*UGT1A1*27* についてはすべての患者で野生型（*CC*）が認められた。また、患者の大多数（80%超）で

*UGT1A1*28*（87.5%）、*UGT1A1G-3156A*（93.8%）及び *DPYD*2A*（93.8%）についても野生型が認められた。68.8%の患者には *UGT1A1*6* の野生型が認められた。SN-38 の PK パラメータと UGT1A 遺伝子多型との間には明確な関連はみられなかった（表 2.7.2- 6）。

表 2.7.2- 6 遺伝子多型と PK パラメータの関係

ID	Initial Dose[a]	UGT1A						DPYD	SN-38	
		*1*6 G>A*	*1*27*	*1*28 $(TA)_{6>7}$*	*1-3156 G>A*	*1-3279 T>G*	*9*22 $(dT)_{9>10}$*	**2A G>A*	AUC_{0-t}	C_{max}
101	60	GG	C/C	TA_6TA_6	GG	GT	T_9T_9	GG	170.6	2.8
102	60	GG	C/C	TA_6TA_6	GG	GT	T_9T_{10}	GG	314.3	4.9
103	60	GG	C/C	TA_6TA_6	GG	TT	$T_{10}T_{10}$	GG	606.7	13.4
104	80	GA	C/C	TA_6TA_6	GG	TT	T_9T_9	GG	500.6	14.7
105	80	GA	C/C	TA_6TA_6	GG	GT	T_9T_9	GG	498.2	4.7
401	80	GG	C/C	TA_7TA_6	GG	TT	$T_{10}T_{10}$	GG	255.9	4.7
501	80	GA	C/C	TA_6TA_6	GG	TT	T_9T_{10}	GG	344.2	12.2
502	80	GG	C/C	TA_6TA_6	GG	TT	T_9T_{10}	GA	289.5	6.7
503	80	GG	C/C	TA_6TA_6	GG	TT	$T_{10}T_{10}$	GG	171.6	4.8
106	100	GG	C/C	TA_6TA_6	GG	GG	T_9T_9	GG	249.4	6.2
107	100	GA	C/C	TA_6TA_6	GG	TT	T_9T_{10}	GG	278.9	6.3
108[b]	100	GG	C/C	TA_6TA_6	GG	GT	T_9T_{10}	GG	727.2	9.2
201	100	GG	C/C	TA_6TA_6	GG	GT	T_9T_{10}	GG	340.1	6.0
202[b]	100	GA	C/C	TA_7TA_6	GA	GT	T_9T_{10}	GG	1099.8	9.2
109[b]	120	GG	C/C	TA_6TA_6	GG	GG	T_9T_9	GG	237.1	4.5
110[b]	120	GG	C/C	TA_6TA_6	GG	TT	$T_{10}T_{10}$	GG	469.5	10.0

a: The unit of dose is mg/m^2
b: Experienced DLTs
Source: m5.3.3.2.2 CSR Errata Table 11-18

結論：イリノテカン製剤 125 mg/m^2 投与と比較すると［5］、本剤 80 mg/m^2 投与では、イリノテカンの C_{max} 及び AUC_{0-inf} 並びに SN-38 の AUC_{0-inf} は高かったが、SN-38 の C_{max} は低く、イリノテカン及び SN-38 の $t_{1/2}$ は長かった。UGT1A ファミリー及び DPYD の遺伝子多型と SN-38 の PK パラメータ及び毒性との間に明確な関連はみられなかったが、この理由は症例数が少なかったことが原因だと考えられる。5-FU/LV と併用投与したときの本剤の MTD は 80 mg/m^2（q3w）であった。

2.2.5　NAPOLI-1 試験（5.3.5.1.1 項、評価資料）

試験名：NAPOLI-1：ゲムシタビンベースの前治療が無効であった転移性膵癌患者を対象として、MM-398 単剤投与、MM-398 とフルオロウラシル及びロイコボリンとの併用投与を、フルオロウラシル及びロイコボリン投与と比較評価する無作為化非盲検第 III 相試験

目的：

- ゲムシタビンベースの治療後に増悪した転移性膵癌患者を対象として、本剤を単独投与したとき又は本剤を 5-FU/LV と併用投与したときと 5-FU/LV を投与したときの OS を比較する。
- 被験薬群（本剤単独群と本剤+5-FU/LV 群）と対照群（5-FU/LV 群）との間で PFS、治療成功期間（TTF）、ORR、腫瘍マーカーである CA-19-9 に対する反応、症状緩和効果（CBR）の割合、生活の質（QOL）、安全性及び有害事象のプロファイル並びに PK を比較する。

方法：改訂後の治験実施計画書で適格とみなされた患者を以下のいずれかの治療群（アーム）に 1：1：1 の比で割り付けた。

アーム A（本剤 120 mg/m^2 の単独投与群）－投与サイクルは 3 週間を 1 サイクルとする。各サイクルの 1 日目に 90 分かけて点滴静注する。

アーム B（5-FU/LV を投与する対照群）－投与サイクルは 6 週間を 1 サイクルとする。5-FU（2000 mg/m^2）を 4 週間にわたって週 1 回（Day 1、8、15 及び 22）24 時間かけて点滴静注した後、2 週間休薬する。同様に、LV（200 mg/m^2）を 4 週間にわたって週 1 回（Day 1、8、15 及び 22）30 分かけて点滴静注した後、2 週間休薬する。

アーム C（本剤 80 mg/m^2 と 5-FU/LV を併用投与する群）－本剤投与サイクルは 2 週間を 1 サイクルとする。本剤は 5-FU/LV 投与前に 90 分かけて点滴静注する。同様に、5-FU（2400 mg/m^2）及び LV（400 mg/m^2）の投与サイクルは 2 週間を 1 サイクルとする。5-FU は 46 時間かけて点滴静注し、LV は 5-FU 投与前に 30 分かけて点滴静注する。

本剤の投与を受けたアーム A 及びアーム C の患者に対して投与開始後の最初の 1 週間［Day 0～2 及び Day 8（Week 1）］に少数回の採血を行い、イリノテカン、SN-38 及び SN-38G の PK を評価した。5-FU の投与を受けたアーム B 及びアーム C の患者に対して初回の 5-FU 点滴静注後に採血を行い、血漿中の 5-FU 濃度を測定した。

結果：NAPOLI-1 試験で得られたイリノテカン、SN-38 及び SN-38G の PK は他の試験と一致していた。Day 8（Week 1）の SN-38 濃度は、本剤 80 mg/m^2（q2w）+5-FU/LV 群では 0.72 ng/mL であり、本剤 120 mg/m^2（q3w）単独投与群では 0.98 ng/mL であった。投与群ごとの PK は本剤の投与量（本剤+5-FU/LV 群：80 mg/m^2 q2w、単独投与群：120 mg/m^2 q3w）に一致していた。イリノテカンの C_{max} は、本剤 120 mg/m^2 単独投与群（q3w）の方が本剤 80 mg/m^2+5-FU/LV 群（q2w）よりも高かった（37.59 vs. 26.06 mg/L）。5-FU の PK パラメータは、投与レジメンの違いを反映しており、幾何平均値の比は実測値で 0.63（95%CI：0.28～1.39）であり、理論上の定常状態での 0.626 と同程度であった（5.3.5.1.1 項、CSR、7.4.4.1 項及び 7.4.4.2 項）。

結論：投与群ごとに認められた PK パラメータの特徴は、アーム A の本剤 120 mg/m^2（q3w）とアーム C の本剤 80 mg/m^2+5-FU/LV（q2w）との投与レジメンの違いを反映していた。また、5-FU が投与された患者の PK パラメータの特徴は、アーム B の 5-FU/LV 群とアーム C の本剤+5-FU/LV 群との投与レジメンの違いを反映しており、実測値の幾何平均値比は理論上の定常状態の幾何平均値の比と同様であった。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　結論

日本人患者を対象とした国内第 II 相試験（331501 試験）を含む臨床データパッケージ及びイリノテカン製剤の SmPC より、以下の結論が得られた。

- リポソーム型製剤である本剤は、臨床薬理学的に特徴のある性質を示す。これらの性質によって、循環血中で PK 的な用量比例性が維持され、イリノテカン製剤に比べて高い腫瘍浸潤性が得られる。

- 本剤特有のリポソームは循環血中で安定しており、本剤の 95%がリポソーム型イリノテカンとして存在する。リポソームから放出されたイリノテカンは、代謝酵素、遺伝子多型及び PK 的な薬物相互作用が関与する代謝を受け、細胞及び組織間の分布及び排出により消失する。これらの性質は、イリノテカン製剤を癌患者並びに小児患者、腎機能障害及び肝機能障害患者といった特殊集団に投与した場合も同様であると考える。

- イリノテカンの消失（CL）については、転移性膵癌を有する日本人患者と外国人患者との間で差が認められたものの、SN-38 の曝露の軽微な差は臨床的には重要ではないと考えられ、UGT1A1 遺伝子多型による影響は認められなかった。

- 曝露－有効性の評価から、日本人と外国人の膵癌患者との間で PFS 及び OS は同程度であることが確認された。また、本剤 80 mg/m^2 を 5-FU/(*l*-)LV と併用投与（q2w）したときの SN-38 Converted と貧血、下痢、好中球減少症（グレード 3 以上）の曝露－安全性の関係は、日本人患者と外国人患者との間で同程度であった。

- これらの結果は本剤 80 mg/m^2+5-FU/(*l*-)LV の q2w のレジメンの妥当性を支持するものである。

3.2　血漿タンパク結合

本剤の血漿タンパク結合率を 2 つの異なるリポソーム分離法（サイズ排除クロマトグラフィー法及び PEG 親和性捕捉法）で測定したところ、本剤のタンパク結合率は 0.44%未満であった（リポソームリン脂質 1 µmol あたり 2.2 µg 未満、イリノテカン 1 mg あたり 4.36 µg 未満、本項 2.2.1）。なお、イリノテカン製剤での血漿タンパク結合率は中程度で（65%）であり、SN-38 のヒト血漿タンパク結合率は高い（約 95%）［4］。イリノテカン及び SN-38 の主な結合タンパクはアルブミンである。

3.3　分布

本剤投与後のイリノテカンの平均 V_d は約 2～4 L/m^2 であった（表 2.7.2- 2）。この値はイリノテカン製剤投与後に比べて著しく低かった（125 及び 340 mg/m^2 投与後でそれぞれ 110 及び 234 L/m^2［5］）。本剤投与後の V_d は血液量 5.5 L とほぼ同程度であり、これは本剤の分布が循環血中に限定されることを示している。

3.4　分布（腫瘍及び血漿検体での測定）

ヒト HT-29 大腸癌異種移植重症複合免疫不全マウスに本剤又はイリノテカン塩酸塩水和物を 40 mg/kg 投与したときの血漿中及び腫瘍内イリノテカン及び SN-38 濃度を測定した。イリノテカン塩酸塩水和物投与後に比べて、本剤投与後で血漿中及び腫瘍内のいずれでもイリノテカン及び SN-38 濃度は高く維持された。さらに、本剤投与後のマウスでは、血漿中に比べ腫瘍内の方が保持時間は長かった（2.6.4.4.1 項）。

また、ヒト乳癌及び大腸癌細胞を異種移植したマウスでは、リポソーム型イリノテカンは、イリノテカンと比較して顕著な有効性を示したという報告がある［6］。本結果は、イリノテカンに比べて本剤の方が良好に生体内に分布することを示唆している。

3.5　代謝

本剤の有効成分であるイリノテカンの代謝は、本剤投与後の患者では評価していない。リポソームから放出されたイリノテカンは、イリノテカン製剤と同じ代謝を受けると考えられている。イリノテカンの代謝については十分に研究されており［7,8,9,10］、イリノテカンから活性代謝物である SN-38 への変換に加えて、CYP3A4 によって様々な酸化代謝物、特にアミノ吉草酸代謝物（APC）及びアミノピペリジノ代謝物（NPC）に代謝される［8］。NPC はカルボキシルエステラーゼによって SN-38 に代謝されるが、APC は *in vivo* でイリノテカンの活性及び毒性プロファイルに直接寄与しない［7,11］。これらの代謝物については非臨床試験又は臨床試験では評価しなかった。

活性代謝物である SN-38 は、最終的に UGT1A 分子種によって活性の低い SN-38G に代謝され、これがイリノテカンの主な消失経路である［9］。臨床試験では本剤及びイリノテカン製剤投与後の血漿中 SN-38 濃度を比較した。SN-38 の血漿中濃度はイリノテカン製剤投与後よりも本剤投与後の方が低かった［12］。したがって、論文で報告されたデータや情報を本剤に適用することは可能である。

イリノテカン、SN-38、SN-38G の血漿中濃度は臨床試験で測定した。なお、リポソームを構成するリン脂質の代謝は研究されていない。

3.6　排泄

本剤が投与された患者でのイリノテカンの排泄は評価していない。リポソームから放出されたイリノテカンは、イリノテカン製剤投与後と同じ排泄経路に従うと考えられている。

患者に[^{14}C]-標識イリノテカン投与後の尿中及び糞中の排泄率はそれぞれ投与量の約 32%及び 64%であり、排泄された放射能の約 55%が未変化体であった［9］。

3.7　本剤及びイリノテカン製剤投与後の PK の比較

イリノテカン製剤及び本剤投与後の PK パラメータを表 2.7.2- 7 及び表 2.7.2- 8 に示す。

本剤 120 mg/m^2 投与後のイリノテカンの最高血漿中濃度（C_{max}）及び無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）は、79.4 μg/mL 及び 2963 μg·hr/mL であった。一方、イリノテカン製剤を 125 mg/m^2 投与したとき、C_{max} は 1.66 μg/mL 及び投与 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24}$）は 10.2 μg·hr/mL であり、本剤投与の方が、イリノテカン製剤投与に比べ、イリノテカンの曝露は非常に高かった。

また、SN-38 の C_{max} は、本剤投与後 9.2 ng/mL であり、イリノテカン製剤投与後の 26.3 ng/mL に比べ、本剤投与後の方が低かった。これに対し、本剤投与後の SN-38 の $AUC_{0\text{-}inf}$（997 ng·hr/mL）は、イリノテカン製剤投与後の SN-38 の $AUC_{0\text{-}24}$（229 ng·hr/mL）に比べ、本剤投与後の方が 4 倍以上高かった。

これらの結果は、イリノテカンの消失半減期（$t_{1/2}$）がイリノテカン製剤投与では 5.8 時間であるのに対し、本剤投与では 29.5 時間と長かったことに起因する。また、SN-38 の $t_{1/2}$ もイリノテカン製剤投与後は 10.4 時間、本剤投与後は 75.4 時間と長かった。本剤は、投与後血漿中にリポゾーム型として長時間滞留し、リポソームから徐々に放出された後 SN-38 に代謝され、血漿中に SN-38 として長時間滞留すると考えられる。

表 2.7.2- 7 イリノテカン製剤投与後のイリノテカン及び SN-38 の PK パラメータ

Dose (mg/m^2)	Irinotecan				SN-38		
	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}24}$ (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	V_d (L/m^2)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
125 (n= 64)	1.660 (0.797)	10.2 (3.3)	5.8 (0.7) [a]	110 (48.5)	26.3 (11.9)	229 (108)	10.4 (3.1) [a]

Data represent mean (S.D.)
a: Plasma specimens collected for 24 hours following the end of the 90 minutes infusion
Source: Camptosar® US Prescribing Information [5]

表 2.7.2- 8 本剤投与後のイリノテカン及び SN-38 の PK パラメータ（PEP0201 試験）

Dose (mg/m^2)	Irinotecan				SN-38		
	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-inf} (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	V_d (L/m^2)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
120 (n= 6)	79.4 (13.9)	2963 (1947)	29.5 (17.2)	1.8 (0.771)	9.2 (3.5)	997 (680)	75.4 (43.8)

Data represent mean (S.D.)
Source: m5.3.3.2.1 PK report Table 2 and Table 4

3.8　イリノテカンと SN-38 の用量比例性（PEP0201 試験と PEP0203 試験）

PEP0201 試験及び PEP0203 試験でのイリノテカンと SN-38 について、投与量と PK パラメータとの関係を評価した。解析にはノンコンパートメント解析で得られた以下の 27 例のデータセットを用いた。

- PEP0201 試験：11 例のデータ（本剤 60、120、180 mg/m^2 の単独投与）
- PEP0203 試験：16 例のデータ（本剤 60、80、100、120 mg/m^2+5-FU/LV 併用投与）

上記試験で得られたデータを統合して用量比例性を評価した。用量比例性の評価にはパワーモデルを用いた（log-log スケールでの傾きを推定）。パワーモデルは、用量比例性を $Y = \alpha * (Dose)^{\beta 1} * e^{\varepsilon}$ で表し、これを対数変換することで $ln(Y) = \beta_0 + \beta_1 * ln(Dose) + \varepsilon$ となる。ここで、Y は PK パラメータ、β_1 は傾き、ε は誤差を示す。用量比例性が線形性を示すとき、用量比例性のパラメータ（すなわち、C_{max} と AUC）である β_1 は 1 となる。なお、用量比例性の評価には前向きな検出力はないことから、参考情報として 95% CI を示した。

イリノテカン及び SN-38 の AUC_{0-inf}、C_{max} 及び $t_{1/2}$ について、用量比例性評価の結果を表 2.7.2-9 に示す。

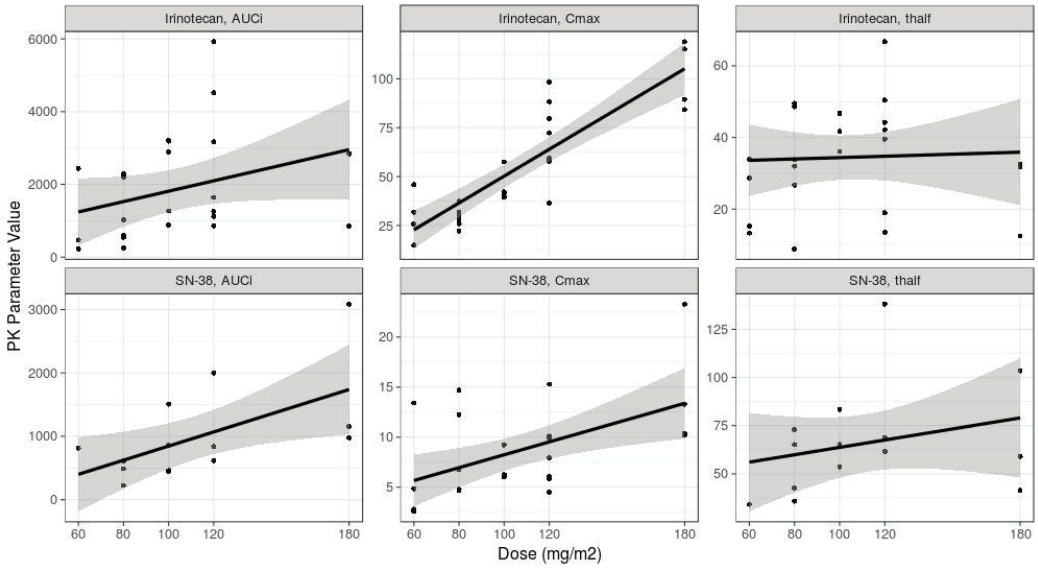
表 2.7.2- 9 イリノテカン及び SN-38 の線形性の評価

Analyte	Parameters	Slope	95%CI	P-value
Irinotecan	AUC_{0-inf}	1.57	0.57 to 2.56	0.003
	C_{max}	1.38	1.03 to 1.74	<0.001
	$t_{1/2}$	0.24	-0.43 to 0.91	0.468
SN-38	AUC_{0-inf}	1.38	0.50 to 2.25	0.005
	C_{max}	0.98	0.48 to 1.47	0.001
	$t_{1/2}$	0.47	-0.16 to 1.11	0.132

イリノテカンについては、傾きの推定値（95%CI）が、AUC_{0-inf} 及び C_{max} でそれぞれ 1.57（0.570～2.56）及び 1.38（1.03～1.74）であった。AUC_{0-inf} 及び C_{max} の傾きの推定値から、これらのパラメータは用量比例的な増加よりはやや高い曝露を示すことが示唆された。これに対して、$t_{1/2}$ の傾きの推定値は 0.24 と 0 に近いことから、$t_{1/2}$ は用量比例性を示さないことが示唆された。

SN-38 については、$AUC_{0\text{-}inf}$ の傾きの推定値（95%CI）は 1.38（0.50～2.25）であったことから、用量比例的な増加よりはやや高い曝露を示すことが示唆された。また、C_{max} の傾きの推定値は 1 に非常に近いことから、C_{max} も用量比例的に増加することが示唆された。これに対して、$t_{1/2}$ の傾きの推定値は 0.47 と緩やかであることから、用量比例性を示さないことが示唆された。投与量とイリノテカン及び SN-38 の PK パラメータとの関係を図 2.7.2- 5 に示す。

図 2.7.2- 5 PEP0201 試験及び PEP0203 試験での投与量と各 PK パラメータとの関係



Solid line represents the linear regression line with 95% confidence interval (shaded area). Irinotecan analyte refers to total irinotecan. C_{max} = maximum concentration (irinotecan in µg/mL; SN-38 in ng/mL); AUC_i = $AUC_{0\text{-}inf}$ (irinotecan in µg·hr/mL, SN-38 in ng·hr/mL); thalf: terminal half-life.
Source: PEP0201 and PEP0203 NCA PK Param v(02).jpeg

PEP0201 試験及び PEP0203 試験で本剤単回投与後のイリノテカン及び SN-38 の PK パラメータの要約統計量を表 2.7.2- 10 及び表 2.7.2- 11 に示す。

表 2.7.2- 10 イリノテカンの PK パラメータの要約統計量（PEP0201 試験及び PEP0203 試験）

PK Parameters	Dose (mg/m^2)	Irinotecan					
		N	Mean	S.D.	Median	Min	Max
$AUC_{0\text{-}inf}$ ($\mu g \cdot hr/mL$)	60	4	841	1070	352	223	2440
	80	6	1150	880	815	251	2280
	100	5	2290	1120	2890	889	3210
	120	7	2640	1960	1650	864	5920
	180	3	2180	1150	2840	857	2850
C_{max} ($\mu g/mL$)	60	4	29.6	12.9	28.8	15.0	46.0
	80	6	29.2	5.24	28.8	22.2	37.4
	100	5	44.1	7.65	41.5	39.4	57.6
	120	8	71.5	19.7	76.0	36.5	98.5
	180	4	102	17.6	102	84.3	119
$t_{1/2}$ (hr)	60	4	22.8	10.0	22.0	13.3	33.9
	80	6	33.3	15.1	32.9	8.88	49.5
	100	5	43.7	4.75	46.7	36.1	46.9
	120	7	39.4	18.2	42.1	13.5	66.7
	180	3	25.7	11.4	31.8	12.5	32.6
V_d (L/m^2)	60	4	2.60	1.18	2.62	1.24	3.93
	80	6	2.94	0.644	2.80	2.30	3.77
	100	5	2.48	0.653	2.17	1.82	3.24
	120	7	2.12	1.11	1.51	1.05	3.93
	180	3	1.62	0.297	1.75	1.28	1.83

$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the curve extrapolated to infinity; C_{max} = maximum concentration; $t_{1/2}$ = elimination half-life; V_d = volume of distribution; S.D. = standard deviation

表 2.7.2- 11 SN-38 の PK パラメータの要約統計量（PEP0201 試験及び PEP0203 試験）

PK Parameters	Dose (mg/m^2)	SN-38					
		N	Mean	S.D.	Median	Min	Max
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL)	60	1	815	NA	815	815	815
	80	4	484	182	550	226	612
	100	4	820	499	662	446	1510
	120	3	1150	743	840	615	2000
	180	3	1740	1170	1160	979	3090
C_{max} (ng/mL)	60	4	5.91	5.11	3.82	2.58	13.4
	80	6	7.98	4.39	5.78	4.66	14.7
	100	5	7.39	1.68	6.26	6.02	9.23
	120	8	8.72	3.43	8.96	4.50	15.3
	180	4	14.3	6.16	11.9	10.2	23.3
$t_{1/2}$ (hr)	60	1	34.2	NA	34.2	34.2	34.2
	80	4	54.2	17.8	53.9	35.8	73.0
	100	4	66.8	12.3	65.1	53.6	83.3
	120	3	89.5	42.2	68.9	61.6	138
	180	3	68.0	32.0	59.0	41.4	104
V_d (L/m^2)	60	1	NA	NA	NA	NA	NA
	80	4	NA	NA	NA	NA	NA
	100	4	NA	NA	NA	NA	NA
	120	3	NA	NA	NA	NA	NA
	180	3	NA	NA	NA	NA	NA

$AUC_{0\text{-}inf}$ = area under the curve extrapolated to infinity; C_{max} = maximum concentration; NA = not applicable; $t_{1/2}$ = elimination half-life; V_d = volume of distribution; S.D. = standard deviation

3.9　PPK 解析

イリノテカン及びその活性代謝物である SN-38 について、7 試験の患者データ（n= 401）を用いた PPK 解析を実施し、個体間変動に及ぼす主な要因及び本剤投与後の曝露－反応性の関係を評価した（5.3.3.5.2 項）。PPK 解析の対象としたデータの詳細を表 2.7.2- 12 に示す。また、モデルに使用した人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.2- 13 及び表 2.7.2- 14 に示す。なお、解析には非線形混合効果モデル（NONMEM、Version7.2 以上）又は Phoenix NLME（Version 7.0 以上）を使用した。モデルの妥当性は、標準的なモデル診断法、Goodness-of-fit 基準（例：最小目的関数［MOF］の減少、パラメータ推定値の正確性［0 を除く 95%CI］、モデルの収束）及び Goodness-of-fit のグラフ表示（例：濃度の予測値と実測値の推移、重み付き残差の推移）により評価した。最終モデルの評価では視覚的事後予測性能評価（VPC）も実施した。

表 2.7.2- 12 PPK 解析に含めた試験

Study Number	Study Design	N	Onivyde Dose (mg/m^2)	Drugs in Combination	PK Sample Collections
PEP0201	A Multi-Center, Open-Label Phase I Dose-Escalation Study of PEP02 Using a Once-Every-Three-Week Dosing Schedule in Advanced Solid Tumor Patients	11	60, 120 or 180 q3w	None (monotherapy)	Cycle 1: 0 (pre-dose), 0.5, 1.0, 1.5, 2.5, 3.5, 4.5, 7.5, 10.5, 13.5, 25.5, 49.5, 73.5 and 169.5 hr post drug infusion Cycle 2: 0 (pre-dose)
PEP0203	A Multi-Center, Open-Label Phase I Dose-Escalation Study of PEP02 in Combination with 5-Fluorouracil (5-FU) and Leucovorin (LV) in Advanced Solid Tumors	16	60, 80, 100 or 120 q3w	5-FU/LV (2000 mg/m^2 and 200 mg/m^2, respectively)	Cycle 1: 0 (pre-dose), 0.5, 1.0, 1.5, 2.5, 4.5, 10.5, 25.5, 49.5, 73.5 and 169.5 hr post drug infusion Cycle 2: 0 (pre-dose)
PEP0206	A randomized Phase 2 study of MM-398, irinotecan or docetaxel as a second line therapy in patients with locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma	37	120 q3w	None (monotherapy)	Cycle 1: 0 (pre-dose), 0.5, 1.0, 1.5, 2.5, 4.5, 10.5, 25.5, 49.5, 73.5 and 169.5 hr post drug infusion Cycle 2: 0 (pre-dose)
PIST-CRC-01	Phase I and Pharmacokinetic Study of Biweekly PEP02 (Liposome Irinotecan) in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Refractory to First-line Oxaliplatin-based Chemotherapy	18	80, 90, 100 q2w	None (monotherapy)	Cycle 1: 0 (pre-dose), 0.5, 1.0, 1.5, 2.5, 4.5, 10.5, 25.5, 49.5, 73.5, 169.5 hr post drug infusion
MM-398-01-01-02	A Pilot Study in Patients Treated with MM-398 to Determine Tumor Drug Levels and to Evaluate the Feasibility of Ferumoxytol Magnetic Resonance Imaging to Measure Tumor Associated Macrophages (CITS)	13	80 q2w	None (monotherapy)	Cycle 1: 0 (pre-dose), 1.5, 3, 72 and 168 hr Cycle 2: 0 (pre-dose)
MM-398-07-03-01 (NAPOLI-1)	NAPOLI-1: A Randomized, Open Label Phase 3 Study of MM-398, With or Without 5-Fluorouracil and Leucovorin, Versus 5-Fluorouracil and Leucovorin in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer Who Have Failed Prior Gemcitabine-Based Therapy	260	Arm 2: 120 q3w Arm 3: 80 q2w	Arm 2: None (monotherapy) Arm 3: 5-FU/LV (2000 mg/m^2 and 200 mg/m^2, respectively)	Cycle 1: 0 (pre-dose), 1.5, 2.5, 48 (Arm 3 only) and 168 hr
331501 (Japanese)	Phase II Randomized Study of BAX2398 in Combination with 5-Fluorouracil and Calcium Levofolinate in Japanese Patients with Metastatic Pancreatic Cancer, Which Progressed or Recurred After Prior Gemcitabine-Based Therapy	46	80 q2w Starting dose for patients with homozygous allele for UGT1A1*28 and/or UGT1A1*6 allele(s) is 60. If no drug-related toxicity is observed, dose may be increased to 80.	5-FU/LV (2400 mg/m^2 and 200 mg/m^2, respectively)	**Part 1:** prior to infusion; 30, 60, and 90 min after infusion; 1, 3, 9, 24, 36, 48, 72, 120, and 168 hours after the end of infusion **Part 2:** Patients in Subgroup 1: prior to infusion, and 15-45 minutes after beginning of the infusion; 0-3 h, 6-12 h, 24-36 h, 72-120 h, and 168-216 h after the end of infusion. Patients in Subgroup 2: prior to infusion, and 45-90 min after start of infusion; 3-6 h, 12-24 h, 36-48 h, 120-168 h, and 216-264 h after the end of the infusion.

Source: m5.3.3.5.2 PPK Report [2018] Table 1

表 2.7.2- 13 PPK 解析に含めた患者のベースライン特性の要約統計量（カテゴリカル変数）

Characteristics	Overall (n= 401)
Sex	
Male	277 (56.6%)
Female	174 (43.4%)
Race	
Caucasian	183 (45.6%)
Asian	150 (37.4%)
Japanese	46 (11.5%)
Other	22 (5.5%)
***UGT1A1*28* Allele**	
*UGT1A1*28 7/7* (Homozygous)	14 (3.5%)
*UGT1A1*28 6/7* (Heterozygous)	110 (27.4%)
*UGT1A1*28 6/6* (Wild Type)	178 (44.4%)
Unknown	99 (24.7%)
***UGT1A1*6* Allele**	
*UGT1A1*6* (Homozygous)	2 (0.5%)
*UGT1A1*6* (Heterozygous)	8 (2.0%)
*UGT1A1*6* (Wild Type)	36 (9.0%)
Unknown	355 (88.5%)
Actual Treatment	
BAX2398 monotherapy	144 (35.9%)
5-FU/LV*	0 (0.0%)
BAX2398 + 5-FU/LV*	162 (40.4%)
Not applicable	95 (23.7%)
Liver Metastasis Status	
No metastasis	105 (26.2%)
Metastasis	201 (50.1%)
Unknown	95 (23.7%)
Manufacturing Site	
Manufacturing Site1	306 (76.3%)
Manufacturing Site2	95 (23.7%)
Renal Impairment Category	
Normal Renal Function	153 (38.2%)
Mild Renal Impairment	173 (43.1%)
Moderate Renal Impairment	73 (18.2%)
Severe Renal Impairment	2 (0.5%)

*UGT1A1*28 7/7 = TA(7)/TA(7)*; *UGT1A1*28 6/7 = TA(6)/TA(7)*; *UGT1A1*28 6/6 = TA(6)/TA(6)*;
Manufacturing Site 1 = IPSEN Bioscience, Manufacturing Site 2 = TTY Biopharm Company
Normal renal function (CRCL ≥ 90 mL/min), mild renal impairment (CRCL ≥ 60 to < 90 mL/min), moderate renal impairment (CRCL ≥ 30 to < 60 mL/min), severe renal impairment (CRCL < 30 mL/min).
*: LV is *l*-levofolinate in Study 331501
Source: m5.3.3.5.2 PPK Report [2018] Table 3

表 2.7.2- 14 PPK 解析に含めた患者のベースライン特性の要約統計量（連続変数）

Characteristics	Overall (n= 401)
Age (y) Mean (S.D.) Median [Min, Max]	 61.7 (10.8) 63.0 [28.0, 87.0]
Weight (kg) Mean (S.D.) Median [Min, Max] Missing	 63.4 (13.5) 62.0 [34.0, 123] 2 (0.5%)
BSA (m^2) Mean (S.D.) Median [Min, Max]	 1.70 (0.215) 1.68 [1.21, 2.54]
ALT (log_{10} in IU/L) Mean (S.D.) Median [Min, Max]	 1.40 (0.283) 1.38 [0.602, 2.31]
AST (log_{10} in IU/L) Mean (S.D.) Median [Min, Max]	 1.48 (0.216) 1.45 [1.08, 2.80]
Albumin (log_{10} in g/dL) Mean (S.D.) Median [Min, Max]	 0.590 (0.0541) 0.602 [0.322, 0.708]
Bilirubin (log_{10} in µmol/L) Mean (S.D.) Median [Min, Max]	 0.886 (0.211) 0.845 [0.301, 1.56]
CRCL (mL/min) Mean (S.D.) Median [Min, Max]	 84.9 (28.1) 81.5 [26.9, 174]

ALT = alanine transaminase; AST = aspartate transaminase; BSA = body surface area; CRCL = creatinine clearance; S.D. = standard deviation.
Source: m5.3.3.5.2 PPK Report [2018] Table 4

イリノテカン及び SN-38 の PPK モデルは、当初、日本人を対象とした臨床試験を除く 6 試験のデータから構築された（5.3.3.5.1 項）ものの、最新の PPK 解析では、日本人を対象とした臨床試験（331501 試験）のデータを含めて解析した（5.3.3.5.2 項）。イリノテカン濃度推移は線形の消失を伴う 2-コンパートメントモデルで記述した。イリノテカンのフルモデルには、CL に対する影響として人種（アジア人及び日本人 vs. 白人）、5-FU/(*l*-)LV 併用投与、製造施設、肝転移の有無、ALT、アルブミン、ビリルビン及び CRCL を含めた。また V_d に対する影響として BSA 及び第 I/II 相試験を含めた。SN-38 濃度推移は、2 つの flux を含む 1-コンパートメントモデルで記述した。1 つはリポソームに封入された不純物としての SN-38（これは初期の生体利用が期待されない）であり、もう一つは放出されたイリノテカンから *in vivo* で代謝されたものである。放出されたイリノテカンの *in vivo* 代謝により生成される SN-38 をモデル式から予測し、これを「SN-38 Converted」と定義した。PPK モデルは由来の異なる 2 種類の SN-38 を区別するよう改良された。このモデルでは、SN-38（不純物としての SN-38 と SN-38 Converted をあわせたもの）に比べて、SN-38 Converted の方が好中球減少症に対してやや強い相関を示した[1]。SN-38 Converted と SN-38 は強い相関を示した（ケンドールの順位相関係数は C_{avg} で 0.82 であり、C_{max}

1 例えば、グレード 3 以上の好中球減少症との関連性を示す p 値は、SN-38 Converted 及び SN-38 の C_{max} でそれぞれ<0.001 及び 0.031 であった（5.3.3.5.1 項、4.4 項）。

で 0.71 であった：5.3.3.5.1 項、Table 9-5）。また、SN-38 及び SN-38 Converted の C_{avg} は、有効性のエンドポイント（OS、PFS、ORR）と有意な相関を示した。

3.9.1　NAPOLI-1 試験での投与レジメンの妥当性を評価するための PPK 解析

NAPOLI-1 試験で本剤を 2 用量で投与後のイリノテカン、SN-38 及び SN-38 Converted の PK パラメータを表 2.7.2- 15 に示す（5.3.3.5.1 項）。イリノテカン濃度は SN-38 濃度に比べて著しく高い値を示した（C_{avg}：2729 倍、C_{max}：9473 倍）。SN-38 Converted の C_{avg} は SN-38 の約 78%であった。本剤 120 mg/m²（q3w）と比べると、本剤 80 mg/m²（q2w）では C_{avg} は同程度であったが、イリノテカンと SN-38 の C_{max} はともに約 0.7 倍であり、SN-38 Converted の C_{min} は約 7 倍高かった。

表 2.7.2- 15 NAPOLI-1 試験での本剤投与後のイリノテカン、SN-38 及び SN-38 Converted の PK パラメータ

Analyte and PK Parameters	Unit	BAX2398 80 mg/m² q2w	BAX2398 120 mg/m² q3w
Irinotecan C_{avg}	mg/L	2.721	2.725
Irinotecan C_{max}	mg/L	28.353	42.471
Irinotecan C_{min}	mg/L	0.007	0.003
SN-38 C_{avg}	ng/mL	0.997	0.998
SN-38 C_{max}	ng/mL	2.993	4.427
SN-38 C_{min}	ng/mL	0.044	0.006
SN-38 Converted C_{avg}	ng/mL	0.782	0.783
SN-38 Converted C_{max}	ng/mL	2.149	3.178
SN-38 Converted C_{min}	ng/mL	0.041	0.006

Source: m5.3.3.5.1 PPK Report [2015] Table 9-4

3.9.2　日本人患者を含めた PPK 解析

日本人患者を含めた PPK 解析から得られたイリノテカンの PK パラメータを表 2.7.2- 16 に示す（5.3.3.5.2 項）。イリノテカンの CL は 15.2 L/week、中央コンパートメントの分布容積（V_c）は 4.15 L であった。白人患者に比べて、日本人患者では CL は 48%高く、アジア人患者では 76%高かった。5-FU/(*l*-)LV 併用投与、製造施設、肝転移の有無、肝障害マーカー（ALT、アルブミン、ビリルビン）及び腎障害マーカー（CRCL）の CL に対する影響は統計学的に意味のあるものではなかった。V_c は BSA に依存したことから、BSA が大きな患者では V_c も大きくなることが予想される。

表 2.7.2- 16 イリノテカンの PPK パラメータ推定値

Parameters	Point Estimate	RSE%	95%CI	Statistical Significance*
CL (L/week)	15.2	11.6	11.8, 18.7	NA
Japanese Race	x 1.48	25.5	1.22, 1.80	SS
Asian Race	x 1.76	17.9	1.44, 2.14	SS
5-FU/LV Co-administration	x 1.09	98.8	0.924, 1.28	NS
Manufacturing Site	x 1.22	63.9	0.951, 1.56	NS
Liver Metastasis	x 0.943	170	0.777, 1.15	NS
ALT	$x\ (ALT/1.38)^{-0.169}$	86.2	-0.454, 0.116	NS
Albumin	$x\ (Albumin/0.602)^{-0.815}$	104	-2.47, 0.843	NS
Bilirubin	$x\ (Bilirubin/0.845)^{0.121}$	143	-0.219, 0.462	NS
Creatinine Clearance	$x\ (CRCL/81.5)^{0.0921}$	119	-0.122, 0.306	NS
Q (L/week)	0.135, Fixed	NA	NA	NA
V_c (L)	4.15	2.26	3.97, 4.34	NA
BSA	$x\ (BSA/1.68)^{0.640}$	16.1	0.438, 0.841	SS
Phase I-II Study Effect	x 0.787	15.9	0.730, 0.847	SS
V_p (L)	0.103, Fixed	NA	NA	NA
Between-Subject Variability				
ω on CL	0.914	12.6	0.688, 1.14	NA
ω on Vc	0.284	14.6	0.203, 0.365	NA
Residual Error σ log-additive	0.144	6.59	0.125, 0.162	NA

CI = confidence interval; CL = clearance; V_c = distribution volume of central; V_p = peripheral volume; Q = intercompartmental clearance; 5-FU/LV = fluorouracil/calcium levofolinate; ALT = alanine aminotransferase; RSE = residual standard error; NA = not applicable; NS = not significant; SS = statistically significant
*Statistical significance reached when 95%CIs (1.96 x standard error) excluded the null value. For categorical and continuous covariates, null values are 1 and 0, respectively.
PK parameters are presented for a typical Caucasian patient with BSA of 1.68 m^2, wild type allele (*UGT1A1*28 6/6*), assumed to be *UGT1A1*6* wild type, without liver metastasis, ALT value of 1.38 (log_{10} in IU/L), albumin value of 0.602 (log_{10} in g/dL), bilirubin value of 0.845 (log_{10} in µmol/L), CRCL of 81.5 mL/min, BAX2398 administered without 5-FU/LV.
Source: m5.3.3.5.2 PPK Report [2018] Table 5

日本人患者を含めた PPK 解析での SN-38 のフルモデルには、SN-38 の CL に対する影響として人種（アジア人及び日本人 vs. 白人）、*UGT1A1*28*（*7/7*、*6/7*、*6/6*）、5-FU/(*l*-)LV 併用投与、製造施設、肝転移の有無、ALT、アルブミン、ビリルビン及び CRCL を含めた。また、イリノテカンが SN-38 Converted へ代謝される速度定数（K13）に対する BSA の影響も含めた。PPK 解析から得られた各パラメータの推定値を表 2.7.2- 17 に示す。SN-38 の CL は 11.4 L/week であり、K13 は 0.0498 $week^{-1}$ であった。日本人患者と外国人患者との間で CL は同程度であった。*UGT1A1*28 6/7* を有する患者では *UGT1A1*28 6/6* を有する患者に比べて CL は 17%低かった。*UGT1A1*28 7/7* ホモ接合体及び *UGT1A1*6* 遺伝子多型の影響は統計学的に有意ではなかった。SN-38 の PK はビリルビンに大きく依存し、ビリルビン値が高い患者では CL が低くなることが予想される。また、SN-38 の PK は CRCL にやや依存していたが、5-FU/(*l*-)LV 併用投与、製造施設、肝転移の有無、ALT 及びアルブミンは SN-38 の PK に影響を与えなかった（5.3.3.5.2 項）。

表 2.7.2- 17 SN-38 の PPK パラメータ推定値

Parameters	Point Estimate	RSE%	95%CI	Statistical Significance*
CL of SN-38 (L/week)	11.4	7.26	9.79, 13.0	NA
Japanese Patients	x 0.957	268	0.762, 1.20	NS
Asian Patients	x 0.902	62.6	0.795, 1.02	NS
*UGT1A1*28 6/7* (heterozygous)	x 0.835	32.2	0.746, 0.936	SS
*UGT1A1*28 7/7* (homozygous)	x 0.916	124	0.742, 1.13	NS
*UGT1A1*6* (heterozygous or homozygous)	x 0.894	100	0.717, 1.11	NS
Co-administration with 5-FU/LV	x 1.04	136	0.931, 1.17	NS
Liver Metastasis	x 1.06	97.3	0.951, 1.17	NS
ALT	x $(ALT/1.38)^{0.0444}$	203	-0.132, 0.221	NS
Albumin	x $(Albumin/0.602)^{0.0158}$	2812	-0.855, 0.886	NS
Bilirubin	x $(Bilirubin/0.845)^{-0.734}$	17.4	-0.985, -0.483	SS
Creatinine Clearance	x $(CRCL/81.5)^{0.199}$	39.1	0.0466, 0.351	SS
K13 of SN-38, scaled by 100 ($week^{-1}$)	0.0498	12.9	0.0372, 0.0624	NA
Japanese Patients	x 1.15	93.1	0.890 1.49	NS
CL of irinotecan	x 10.8	5.55	8.33, 14.0	SS
V_c of irinotecan	x 0.0821	24.1	0.0250, 0.267	SS
BSA	x $(BSA/1.68)^{-0.750}$	45.3	0.242, 0.920	SS
Manufactured by IPSEN	x 1.04	235	0.861, 1.26	NS
Impurity Ratio (ng/µg)	0.0788	5.25	0.0707, 0.0869	NA
IPSEN Manufacturing Site	x 0.595	13.6	0.518, 0.684	SS
Study (331501, Japanese) Effect	x 2.61	9.06	2.20, 3.10	SS
Between Subject Variability				
ω on CL3	0.497	10.6	0.394, 0.601	NA
ω on K13	0.651	9.11	0.534, 0.767	NA
ω on Impurity Ratio	0.608	8.31	0.509, 0.707	NA
Residual Error				
σ log-additive	0.139	6.58	0.121, 0.157	NA

CL = clearance; K13 = conversion flux from irinotecan; *UGT1A1*28 6/7* (heterozygous) = *TA(6)/TA(7)*; *UGT1A1*28 7/7* (homozygous) = *TA(7)/TA(7)*; 5-FU/LV = fluorouracil/calcium levofolinate; ALT = alanine aminotransferase; CRCL = creatinine clearance; BSA = body surface area; NS = not significant; RSE = residual standard error; SS = statistically significant

PK parameters are presented for a typical Caucasian patient with BSA of 1.68 m^2, *UGT1A1*28 6/6 (TA(6)/TA(6))*, assumed to be *UGT1A1*6* wild type, without liver metastasis, ALT value of 1.38 (log_{10} in IU/L), albumin value of 0.602 (log_{10} in g/dL), bilirubin value of 0.845 (log_{10} in µmol/L), CRCL of 81.5 mL/min, BAX2398 administered without 5-FU/LV.

*Statistical significance reached when 95% CIs (1.96 x standard error) excluded the null value. For categorical and continuous covariates, null values are 1 and 0, respectively.

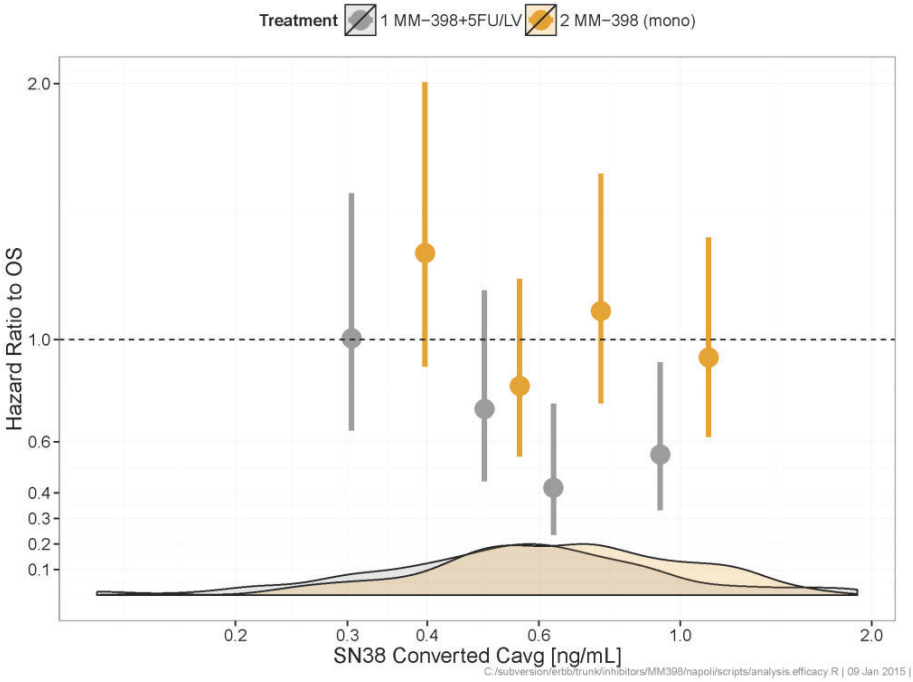
Source: m5.3.3.5.2 PPK Report [2018] Table 6

3.9.3　曝露－有効性

3.9.3.1　外国人患者を対象とした曝露－有効性の評価

NAPOLI-1 試験では、ゲムシタビンによる治療を受けた遠隔転移を有する膵癌患者を対象として、曝露と有効性のエンドポイント（OS、PFS、ORR）との関係を投与群ごとに評価した（5.3.3.5.1 項）。予測される 5-FU/LV 群に対する OS のハザード比と SN-38 Converted の C_{avg} の要約を図 2.7.2- 6 に示す。関連性を視覚化するため、C_{avg} を投与群ごとに四分位で示し、5-FU/LV 群と比較した。本試験では、イリノテカン及び SN-38 の曝露が高くなるにつれて、本剤＋5-FU/LV 群では OS と PFS は延長し（つまりハザード比は低くなり）、ORR は高くなった（5.3.3.5.1 項、Figure 10-3、Figure 10-4 及び Figure 10-23）。OS と PFS との間に最も強い相関がみられたのは、SN-38 と SN-38 Converted の C_{avg} であった（5.3.3.5.1 項、Figure 10-1）。

図 2.7.2- 6 NAPOLI-1 試験での SN-38 Converted の C_{avg} による全生存率に対する予測されるハザード比の要約（点推定値及び 95%CI）



Hazard ratio is estimated for each quartile of SN-38 Converted average concentration relative to the 5-FU/LV control arm using Cox proportional hazard model. Distribution density of concentrations by treatment groups are provided in the bottom of the figure.
Source: m5.3.3.5.1 PPK Report [2015] Figure 4-2

3.9.3.2　日本人患者を対象とした曝露－有効性の評価

PPK 解析に日本人患者を対象とした臨床試験の結果を含め、転移性癌を有する日本人患者及び外国人患者で、PFS が人種、遺伝子多型（*UGT1A1*28* 及び *UGT1A1*6*）及び曝露（SN-38

Converted、SN-38 及びイリノテカン）によって受ける影響を探索的に評価した（5.3.3.5.2 項）。その結果、5-FU/(*l*-)LV 群（対照群）での PFS の中央値は日本人患者と外国人患者で類似していた（1.53 vs. 1.51 ヵ月）。本剤+5-FU/(*l*-)LV 群では、PFS の中央値は日本人患者で 2.89 ヵ月、外国人患者で 3.32 ヵ月であった。日本人ではイリノテカンの CL が 48%高かったにもかかわらず、PFS の中央値は日本人患者と外国人患者で類似していた。また、*UGT1A1*28* の遺伝子型については、PFS の中央値は、日本人患者と外国人患者ともに、本剤+5-FU/(*l*-)LV 群（80 mg/m^2 q2w）の方が対照群に比べて一貫して延長していた。さらに、PFS の中央値は SN-38 Converted、SN-38 又はイリノテカンの曝露の四分位で、本剤+5-FU/(*l*-)LV 群の方が対照群に比べて高かったものの、日本人患者と外国人患者ともに SN-38 には曝露－有効性の相関はみられなかった。

3.9.4　曝露－安全性

3.9.4.1　外国人患者を対象とした曝露－安全性の評価

2 つの手法、すなわちロジスティク回帰分析を用いた有害事象ごとの発現割合の評価、並びに生存時間解析を用いた有害事象ごとの初回発現までの時間評価により、PPK 解析用に併合した好中球減少症、下痢、貧血などの最も一般的な有害事象の発現と複数の PK パラメータとの相関性を全グレード及びグレード 3 以上に層別して評価した。しかし、有害事象の発現割合と初回発現までの時間について結果は同様であったことから、本項では有害事象の発現割合との関連についてのみ結果を述べる。詳細は PPK 報告書（5.3.3.5.1 項）に示す。

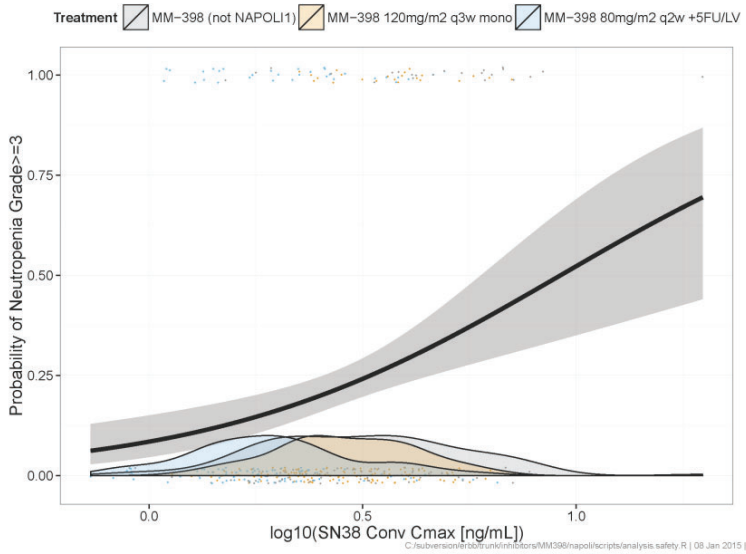
好中球減少症の発現割合は、SN-38 Converted の C_{max} と最も強い相関を示した（図 2.7.2- 7）。この結果は、イリノテカン製剤が投与された患者で、血漿中 SN-38 濃度と好中球減少症の発現割合が相関すると報告されていることと一致している［4］。本剤が投与されたすべての患者で、SN-38 Converted の方が SN-38 よりも好中球減少症と強い相関を示し、グレード 3 以上の好中球減少症と C_{max} は有意に関連した（SN-38 Converted：$p<0.001$、SN-38：$p= 0.031$）。SN-38 Converted の C_{max} の上昇は、好中球減少症の発現が増加することと重症度が増加することに関連した。この相関は、全グレード及びグレード 3 以上の両方で認められ、また、3 つのデータセットのすべてのケースで認められた[2]。NAPOLI-1 試験では、本剤単独群と本剤+5-FU/LV 群ともに、血漿中 SN-38 濃度と好中球減少症の発現割合との間に相関がみられた。本試験では、好中球減少症の発現割合は、本剤+5-FU/LV 群の方が本剤単独群よりも全体的に高かったものの、SN-38 との相関は本剤単独群の方が本剤+5-FU/LV 群よりも強かった（全グレードでの p 値：0.002 vs. 0.007、グレード 3 以上での p 値：0.002 vs. 0.134）。人種と SN-38 の曝露との間には相関があり、例えば、アジア人の方が白人よりも SN-38 の曝露は高くなることが分かっているため、結果を人種ごとに評価した。その結果、アジア人では好中球減少症と SN-38 との間に相関がみられたが、白人ではみられなかった。これは白人で認められた事象数が限られていたためと考えられる。

2 3 つのデータセットは以下の通りである。（A）6 試験の統合解析、（B）NAPOLI-1 試験での本剤投与群の統合解析、（C）NAPOLI-1 試験での本剤投与群の群別解析.

下痢の発現割合は、イリノテカンの PK パラメータと最も強い相関を示した。イリノテカンの曝露の増加（特に C_{max} の上昇）は、下痢の発現割合が増加することと重症度が増加することに関連していた（図 2.7.2- 8）。イリノテカンの C_{max} は、本剤単独群の方が本剤+5-FU/LV 群よりも高かった。この理由は、本剤単独群では 120 mg/m^2（q3w）が投与され、本剤+5-FU/LV 群では 80 mg/m^2（q2w）が投与されたためである。相関は全グレード及びグレード 3 以上でともに認められたが、全グレードでは相関は弱く、用量調整後のイリノテカンの C_{avg} でのみ統計学的に有意であった（イリノテカンの C_{avg}、C_{max} 及び用量調整後の C_{avg} の p 値は、全グレードでは 0.039～0.2、グレード 3 以上では 0.001～0.032）。この相関は、3 つのデータセットのケースすべてで一致していた。NAPOLI-1 試験では、本剤単独群では、下痢の発現割合とイリノテカンの C_{max} の間に相関が認められたものの、本剤+5-FU/LV 群では相関が認められなかった。これは、イリノテカンの C_{max} が本剤単独群の方が本剤+5-FU/LV 群よりも高かったことが理由であると考えられる。人種とイリノテカンの曝露との間には強い相関があることから、イリノテカンの曝露と下痢との関係を人種ごとに評価したところ、白人とアジア人ともに相関がみられた。

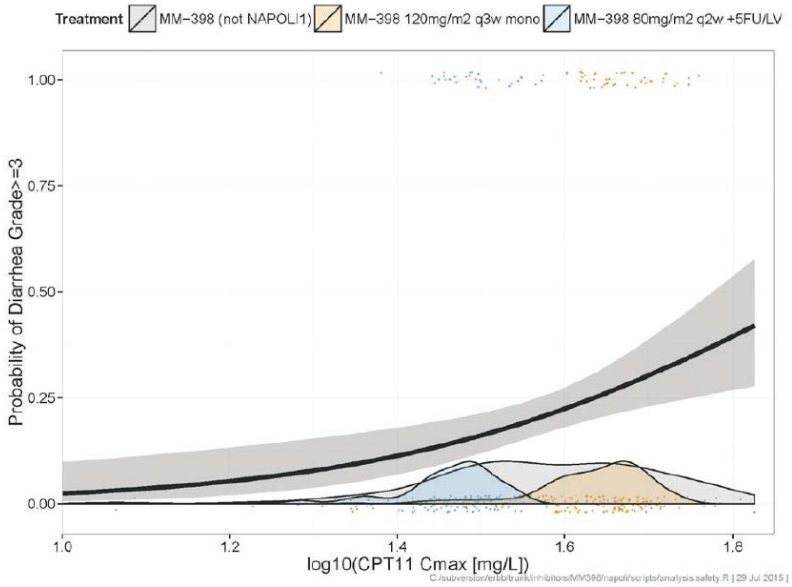
貧血の発現割合は、SN-38 Converted の PK パラメータと最も強い相関を示した。SN-38 Converted の曝露の増加（特に C_{max} の上昇）と貧血の発現割合の増加は相関していた（図 2.7.2-9）。この相関はグレード 3 以上でのみみられ、全グレードではみられなかった。また、相関は本剤単独群でのみみられたものであり、本剤+5-FU/LV 群ではみられなかった。これは、SN-38 Converted の C_{max} が本剤単独群（120 mg/m^2 q3w）の方が本剤+5-FU/LV 群（80 mg/m^2 q2w）よりも高かったことが原因と考えられる。好中球減少症と同様に、この相関はアジア人でのみみられ、白人ではみられなかった。

図 2.7.2- 7 SN-38 Coverted C_{max} によるグレード 3 以上の好中球減少症発症の可能性



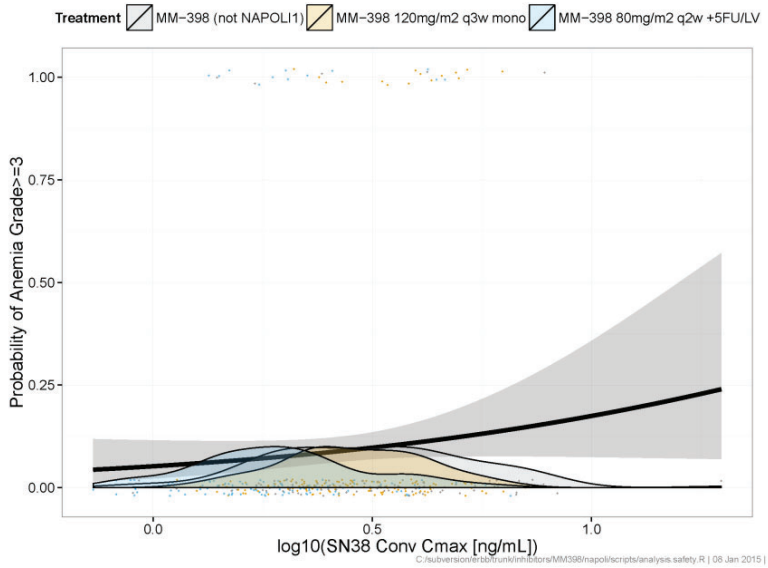
Data = all studies. Black line indicates the probability of incidence of adverse events. Distribution density of concentrations by treatment groups are provided in the bottom of the figure.
Source: m5.3.3.5.1 PPK Report [2015] Figure 11-4

図 2.7.2- 8 イリノテカンの C_{max} によるグレード 3 以上の下痢発症の可能性



Data = All studies. Black line indicates the probability of incidence of adverse events. Distribution density of concentrations by treatment groups are provided in the bottom of the figure.
Source: m5.3.3.5.1 PPK Report [2015] Figure 11-5

図 2.7.2- 9 SN-38 Coverted の C_{max} によるグレード 3 以上の貧血発症の可能性



Data = All studies. Black line indicates the probability of incidence of adverse events. Distribution density of concentrations by treatment groups are provided in the bottom of the figure.
Source: m5.3.3.5.1 PPK Report [2015] Figure 4-5

3.9.4.2　　日本人患者を対象とした曝露－安全性の評価

日本人患者を含む PPK モデル解析では、貧血、下痢及び好中球減少症の発現割合について、曝露－有効性の関係をロジスティック回帰モデルにより評価した（5.3.3.5.2 項）。日本人患者及び外国人患者ともに、SN-38 Converted 又は SN-38 の C_{max} と、貧血、下痢又は好中球減少症（グレード 3 以上）の発現割合との間には統計学的に有意な相関はなかった。一方、日本人患者でのみでも、イリノテカンの C_{max} と、貧血、下痢又は好中球減少症（グレード 3 以上）の発現割合との間には統計学的に有意な相関はなかった。一方、外国人患者では、イリノテカンの C_{max} と貧血及び下痢（グレード 3 以上）の発現割合との間には統計学的に有意な相関はなかったが、好中球減少症（グレード 3 以上）の発現割合との間には統計学的に有意な相関があった。

3.10 BSA 補正用量及び固定用量投与の比較

本剤を固定用量又は BSA 補正用量で投与した場合のイリノテカン及び SN-38 の PK パラメータを比較するため、C_{avg} と C_{max} をシミュレーションした。なお、この評価では、患者に対して BSA 補正用量の 80 mg/m^2 又は同等の固定用量である 135.73 mg（すなわち BSA の中央値を有する患者に対する名目の用量）が投与されたと仮定した（5.3.3.5.1 項）。353 例の患者から予測した post-hoc parameter をシミュレーションに用いた。

シミュレーションの結果を表 2.7.2- 18 に示す。BSA に基づいて投与量を補正した場合に比べて、固定用量ではイリノテカンの C_{max} の四分位範囲は 4%大きく（17% vs. 21%）、SN-38 Converted の C_{max} の四分位範囲は 15%大きかった（59% vs. 74%）。これは、BSA と SN-38 との間にみられた負の関連性（BSA が大きいほど、SN-38 濃度が低い）と一致した（5.3.3.5.1 項、Figure 4-11 及び Figure 4-12）。この結果は、固定用量投与に比べて BSA 補正用量投与の有用性を示唆しており、SN-38 曝露のばらつきを減少させることができると考える。

表 2.7.2- 18 固定用量及び BSA 補正用量投与をシミュレートした PK パラメータの比較

Parameter	Dose Strategy	N	Geo Mean	SD (log-scale)	Median	25th% Quartile	75th% Quartile	IQR /Median
Irinotecan C_{max} (mg/L)	BSA-based	353	27.91	0.19	29.22	26.61	31.53	17%
	Fixed	353	28.32	0.09	28.93	26.03	31.98	21%
SN-38 Converted C_{max} (ng/mL)	BSA-based	353	2.15	0.19	2.09	1.61	2.83	59%
	Fixed	353	2.15	0.22	2.09	1.49	3.05	74%

IQR= Inter-Quartile Range. Simulation was performed using dose of 80 mg/m^2 for BSA-based strategy or 135.73 mg for fixed dosing strategy (equivalent to 80mg/m^2 dosing for a median BSA).
Source: m5.3.3.5.1 PPK Report [2015] Table 4-6

3.11 単回及び反復投与後の PK

本剤を反復投与したときの PK は評価していない。これは、大半の試料でイリノテカン及び SN-38 濃度が本剤投与 2 回目（q2w 又は q3w での投与スケジュール）の前に LLQ 未満であったためである。

3.12 本剤の投与を 80 mg/m^2（イリノテカンとして 70 mg/m^2）隔週（q2w）に設定した根拠

本剤を 5-FU/*l*-LV と併用投与するときの本剤の推奨用量は 80 mg/m^2（イリノテカンとして 70 mg/m^2）（q2w）である。曝露－有効性の評価の結果、本剤 80 mg/m^2（q2w）を投与すると、5-FU/(*l*)-LV 群（対照群）の患者に比べて多くの患者で OS と PFS が延長する可能性のある曝露量に達した。PPK 解析による曝露－安全性の評価の結果から、本剤 80 mg/m^2（q2w）の方が本剤 120 mg/m^2（q3w）に比べてイリノテカン及び SN-38 の C_{max} は低くなると考えられた。したがって、治験薬と関連のあるグレード 3 以上の好中球減少症、下痢及び貧血の発現割合は、本剤 80 mg/m^2（q2w）で減少すると考えられた。

本剤の 80 mg/m^2（q2w）投与が 120 mg/m^2（q3w）の投与よりも優れていることは、非臨床試験（2.6.2.2.2.2.4 項）でも裏付けられている。ヒト HT-29 大腸癌異種移植重症複合免疫不全マウスにおいて、本剤 10 mg/kg の投与により、イリノテカン塩酸塩水和物 50 mg/kg を投与したときと同様の腫瘍中 SN-38 の AUC が示された。同様の SN-38 の AUC が得られる本剤 10 mg/kg では、イリノテカン塩酸塩水和物 50 mg/kg よりも約 3 倍高い腫瘍増殖抑制率を示した。シミュレーションを用いてさらに解析をしたところ、腫瘍内の SN-38 濃度が最小阻害濃度の閾値（すなわち HT-29 細胞株モデルで SN-38 濃度が 120 nmol/L）を超えて経過した時間は、腫瘍増殖抑制率の優れた予測因子となることが示唆された。腫瘍内 SN-38 滞留時間は、イリノテカン塩酸塩水和物を 50 mg/kg 投与したときに比べて、本剤 10 mg/kg を投与したときの方が約 3 倍長かった。実際の閾値は不明であり、またばらつく可能性もあるが、本剤を 120 mg/m^2（q3w）投与したときに比べて、本剤を 80 mg/m^2（q2w）投与したときの 6 週間にわたる総投与量は同じであり、投与頻度が高くなることから腫瘍中の SN-38 濃度が閾値を超える時間は長くなる。

3.13 内因性の影響

3.13.1　人種による影響

日本人と外国人との人種差について PPK 解析で評価した（5.3.3.5.2 項）。日本人患者（331501 試験）及び外国人患者（NAPOLI-1 試験）に本剤 80 mg/m^2（q2w）を 5-FU/(*l*-)LV と併用投与したときのイリノテカン、SN-38 及び SN-38 Converted の PK パラメータの要約統計を表 2.7.2- 19、表 2.7.2- 20 及び表 2.7.2- 21 に示す。

イリノテカンの CL の幾何平均値は、日本人患者の方が外国人患者に比べて約 56%高かった（30.8 L/week vs. 19.8 L/week）。$C_{avg,ss}$ と $AUC_{tau,ss}$ の幾何平均値は、日本人患者の方が外国人患者に比べて約 40%低かった（$C_{avg,ss}$、$AUC_{tau,ss}$ それぞれ、1.80 µg/mL vs. 3.02 µg/mL、3.60 µg·week/mL vs. 6.03 µg·week/mL）。V_c の幾何平均値は、日本人患者では 4.05 L、外国人では 4.06 L であり、ほぼ同じであった。その結果、$C_{max,ss}$ の幾何平均値は日本人患者で 26.4 µg/mL、外国人患者で 28.6 µg/mL と類似していた。

また、SN-38 の CL の幾何平均値は、日本人患者では 10.4 L/week、外国人患者では 11.4 L/week であり類似していた。$t_{1/2}$ の平均値も、日本人患者では 0.282 週、外国人患者では 0.260 週であり類似していた。本剤 80 mg/m²（q2w）を投与後の SN-38 の $C_{avg,ss}$ と $AUC_{tau,ss}$ は日本人患者の方が外国人患者に比べて約 32%高かった（$C_{avg,ss}$、$AUC_{tau,ss}$ それぞれ、1.28 ng/mL vs. 0.967 ng/mL、2.57 ng·week /mL vs. 1.93 ng·week /mL）。これらの結果は、イリノテカンからの代謝速度定数（K13）が外国人患者に比べて日本人患者の方がやや大きかったことに起因すると考えられた（0.00229 $week^{-1}$ vs. 0.000993 $week^{-1}$）。しかし、SN-38 の $C_{avg,ss}$ と $AUC_{tau,ss}$ でみられたこのわずかな差が臨床的に重要であるとは考えられなかった。また、本剤 80 mg/m²（q2w）を投与後の SN-38 の $C_{max,ss}$ は、日本人患者の方が外国人患者に比べて約 70%高かった（4.49 ng/mL vs. 2.64 ng/mL）。この結果も、代謝速度定数（K13）が外国人患者に比べて日本人患者の方が大きかったことに起因すると考えられた。

SN-38 Converted の $C_{avg,ss}$ は日本人患者及び外国人患者でそれぞれ SN-38 の $C_{avg,ss}$ の約 78%（0.995/1.28）及び約 82%（0.790/0.967）に相当した。本剤 80 mg/m²（q2w）を投与後の SN-38 Converted の $C_{max,ss}$ の幾何平均値は日本人患者の方が外国人患者に比べて約 42%高かった（2.90 ng/mL vs. 2.04 ng/mL）。この結果も、代謝速度定数（K13）が外国人患者に比べて日本人患者の方が大きかったことに起因すると考えられた。

表 2.7.2- 19 日本人患者及び外国人患者に 5-FU/LV 併用下で本剤 80 mg/m^2 を q2w で投与したときのイリノテカンの PK パラメータ

Population	Descriptive Statistics	CL (L/week)	V_c (L)	$t_{1/2}$ (weeks)	$C_{max,ss}$ (μg/mL)	$C_{avg,ss}$ (μg/mL)	$AUC_{tau,ss}$ (μg·week /mL)
Japanese Patients (331501)	n	46	46	46	46	46	46
	Mean	41.9	4.17	0.533	27.1	2.36	4.71
	S.D.	39.2	1.10	0.00475	5.93	1.84	3.68
	CV%	93.6	26.4	0.9	21.9	78.0	78.0
	Geometric Mean	30.8	4.05	0.533	26.4	1.80	3.60
	Geometric CV%	89.3	24.4	0.9	23.8	88.2	88.2
	Median	30.7	3.92	0.532	27.6	1.68	3.35
	Min	6.75	2.80	0.529	14.1	0.326	0.653
	Max	186	7.47	0.555	39.0	8.67	17.3
Non-Japanese Patients (NAPOLI-1)	n	113	113	113	113	113	113
	Mean	26.2	4.15	0.536	29.2	3.70	7.41
	S.D.	25.7	0.927	0.00563	5.30	2.07	4.14
	CV%	97.9	22.3	1.0	18.1	55.9	55.9
	Geometric Mean	19.8	4.06	0.536	28.6	3.02	6.03
	Geometric CV%	78.6	20.5	1.0	21.3	81.9	81.9
	Median	16.7	3.95	0.534	30.3	3.64	7.29
	Min	6.01	2.40	0.529	13.9	0.323	0.646
	Max	173	7.76	0.558	38.2	9.39	18.8

CL= clearance; V_c = central volume of distribution; $t_{1/2}$ = half-life; $AUC_{tau,ss}$ = area under the concentration-time curve over the dosing interval under steady state; $C_{avg,ss}$ = average concentration under steady state; $C_{max,ss}$ = maximum concentration under steady state; S.D. = standard deviation; CV = coefficient of variation
Note: T_{max} was observed at the end of the 90-min infusion
Source: m5.3.3.5.2 PPK Report [2018] Table 7

表 2.7.2- 20 日本人患者及び外国人患者に 5-FU/(*l*-)LV 併用下で本剤 80 mg/m^2 を q2w で投与したときの SN-38 の PK パラメータ

Population	Descriptive Statistics	CL (L/week)	K13 (1/week)	$t_{1/2}$ (weeks)	T_{max} (hr)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$C_{avg,ss}$ (ng/mL)	$AUC_{tau,ss}$ (ng·week/mL)
Japanese Patients (331501)	n	46	46	46	46	46	46	46
	Mean	10.9	0.00229	0.282	13.0	4.73	1.38	2.76
	S.D.	3.29	0.00276	0.0967	10.2	1.59	0.553	1.11
	CV%	30.0	120.7	34.3	77.8	33.5	40.0	40.0
	Geometric Mean	10.4	0.00142	0.269	7.77	4.49	1.28	2.57
	Geometric CV%	34.3	124.3	29.9	175.8	33.7	40.1	40.1
	Median	10.5	0.00145	0.258	15.0	4.44	1.32	2.65
	Min	3.58	0.000233	0.158	1.50	1.98	0.638	1.28
	Max	19.5	0.0125	0.587	32.5	9.33	3.02	6.05
Non-Japanese Patients (NAPOLI-1)	n	113	113	113	113	113	113	113
	Mean	11.7	0.000993	0.260	31.8	2.99	1.06	2.11
	S.D.	2.85	0.000937	0.0940	11.2	2.08	0.506	1.01
	CV%	24.3	94.4	36.1	35.2	69.5	47.9	47.9
	Geometric Mean	11.4	0.000733	0.248	27.8	2.64	0.967	1.93
	Geometric CV%	24.9	87.1	30.6	79.5	46.9	42.4	42.4
	Median	11.3	0.000689	0.245	32.0	2.49	0.944	1.89
	Min	5.93	0.000188	0.138	1.50	1.12	0.417	0.834
	Max	18.7	0.00594	0.828	56.0	17.8	3.25	6.51

CL = clearance; K13 = conversion flux from irinotecan; $t_{1/2}$ = half-life; T_{max} = time to maximum concentrations; $C_{max,ss}$ = maximum concentration under steady state; $C_{avg,ss}$ = average concentration under steady state; $AUC_{tau,ss}$ = area under the concentration-time curve over the dosing interval under steady state; S.D. = standard deviation; CV = coefficient of variation
Source: m5.3.3.5.2 PPK Report [2018] Table 8

表 2.7.2- 21 日本人患者及び外国人患者に 5-FU/(*l*-)LV 併用下で本剤 80 mg/m^2 を q2w で投与したときの SN-38 Converted の PK パラメータ

Population	Descriptive Statistics	CL (L/week)	K13 (1/week)	$t_{1/2}$ (weeks)	T_{max} (hr)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$C_{avg,ss}$ (ng/mL)	$AUC_{tau,ss}$ (ng·week/mL)
Japanese Patients (331501)	n	46	46	46	46	46	46	46
	Mean	10.9	0.00229	0.282	37.7	3.28	1.10	2.20
	S.D.	3.29	0.00276	0.0967	12.5	1.73	0.530	1.06
	CV%	30.0	120.7	34.3	33.2	52.8	48.2	48.2
	Geometric Mean	10.4	0.00142	0.269	35.8	2.90	0.995	1.99
	Geometric CV%	34.3	124.3	29.9	32.6	54.2	47.2	47.2
	Median	10.5	0.00145	0.258	34.3	2.98	1.01	2.03
	Min	3.58	0.000233	0.158	17.5	0.963	0.452	0.904
	Max	19.5	0.0125	0.587	68.5	8.90	2.97	5.94
Non-Japanese Patients (NAPOLI-1)	n	113	113	113	113	113	113	113
	Mean	11.7	0.000993	0.260	45.5	2.26	0.873	1.75
	S.D.	2.85	0.000937	0.0940	11.4	1.11	0.430	0.861
	CV%	24.3	94.4	36.1	25.0	48.9	49.3	49.3
	Geometric Mean	11.4	0.000733	0.248	44.1	2.04	0.790	1.58
	Geometric CV%	24.9	87.1	30.6	26.9	46.8	45.8	45.8
	Median	11.3	0.000689	0.245	46.0	1.96	0.753	1.51
	Min	5.93	0.000188	0.138	23.0	0.619	0.274	0.549
	Max	18.7	0.00594	0.828	69.5	6.49	2.31	4.62

CL = clearance; K13 = conversion flux from irinotecan; $t_{1/2}$ = half-life; T_{max} = time to maximum plasma concentrations; $C_{max,ss}$ = maximum concentration under steady state; $C_{avg,ss}$ = average concentration under steady state; $AUC_{tau,ss}$ = area under the concentration-time curve over the dosing interval under steady state; S.D. = standard deviation; CV = coefficient of variation
Source: m5.3.3.5.2 PPK Report [2018] Table 10

3.13.2　UGT1A ファミリー遺伝子多型

UGT1A1 ファミリー遺伝子多型が本剤投与後の PK に及ぼす影響を PPK 解析で評価した（5.3.3.5.2 項）。日本人患者に本剤 80 mg/m^2（q2w）と 5-FU/*l*-LV を併用投与したときの SN-38 及び SN-38 Converted の PK パラメータの要約統計を UGT1A1 の遺伝子多型（**28* 及び**6*）ごとに示す（表 2.7.2- 22 及び表 2.7.2- 23）。

*UGT1A1*28* 及び／又は *UGT1A1*6* のホモ接合体又はヘテロ接合体を有する日本人患者では、有さない日本人患者に比べて、SN-38 の $C_{avg,ss}$ と $AUC_{tau,ss}$ の幾何平均値は約 15%高く（$C_{avg,ss}$: 1.27 ng/mL vs 1.46 ng/mL、$AUC_{tau,ss}$: 2.54 ng·week/mL vs 2.93 ng·week/mL）、$C_{max,ss}$ の幾何平均値は約 22%高かった（4.43 ng/mL vs 5.44 ng/mL）。しかし、これらの差が臨床的に重要であるとは考えにくい。また、*UGT1A1*28* 及び／又は *UGT1A1*6* のホモ接合体又はヘテロ接合体を有する日本人患者では、SN-38 Converted の $C_{avg,ss}$ と $AUC_{tau,ss}$ の幾何平均値は約 30%高かった（$C_{avg,ss}$:

0.978 ng/mL vs 1.27 ng/mL、$AUC_{tau,ss}$: 1.96 ng·week/mL vs 2.54 ng·week/mL）が、これらの差についても臨床的に重要であるとは考えにくい。さらに、SN-38 Converted の $C_{max,ss}$ の幾何平均値はホモ接合体又はヘテロ接合体を有する日本人患者で約 59%高かった（2.81 ng/mL vs 4.48 ng/mL）。

表 2.7.2- 22 *UGT1A1*28* 又は *UGT1A1*6* 遺伝子多型をホモ／ヘテロ接合体で有する患者に本剤 80 mg/m^2 を 5-FU/LV 併用下に q2w で投与したときの SN-38 の PK パラメータ

Genotype	Descriptive Statistics	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$C_{avg,ss}$ (ng/mL)	$AUC_{tau,ss}$ (ng·week/mL)
Not Homozygous (*UGT1A1*28* or *UGT1A1*6* or both) and Not Heterozygous (both *UGT1A1*28* and *UGT1A1*6*)	n	43	43	43
	Mean	4.68	1.38	2.75
	S.D.	1.62	0.571	1.14
	CV%	34.7	41.5	41.5
	Geometric Mean	4.43	1.27	2.54
	Geometric CV%	34.4	41.3	41.3
	Median	4.24	1.26	2.52
	Min	1.98	0.638	1.28
	Max	9.33	3.02	6.05
Homozygous (*UGT1A1*28* or *UGT1A1*6* or both), or Heterozygous (both *UGT1A1*28* and *UGT1A1*6*)	n	3	3	3
	Mean	5.46	1.47	2.93
	S.D.	0.613	0.106	0.212
	CV%	11.2	7.2	7.2
	Geometric Mean	5.44	1.46	2.93
	Geometric CV%	11.1	7.1	7.1
	Median	5.35	1.42	2.83
	Min	4.91	1.40	2.79
	Max	6.12	1.59	3.18

$C_{max,ss}$ = maximum concentration under steady state; C_{avg} = average concentration under steady state; $AUC_{tau,ss}$: = area under the concentration-time curve over the dosing interval under steady state; S.D. = standard deviation; CV = coefficient of variation
Source: m5.3.3.5.2 PPK Report [2018] Table 9

表 2.7.2- 23 *UGT1A1*28* 又は *UGT1A1*6* 遺伝子多型をホモ／ヘテロ接合体で有する患者に本剤 80 mg/m^2 を 5-FU/LV 併用下に q2w で投与したときの SN-38 Converted の PK パラメータ

Genotype	Descriptive Statistics	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$C_{avg,ss}$ (ng/mL)	$AUC_{tau,ss}$ (ng·week/mL)
Not Homozygous (*UGT1A1*28* or *UGT1A1*6* or both) and Not Heterozygous (both *UGT1A1*28* and *UGT1A1*6*)	n	43	43	43
	Mean	3.19	1.09	2.17
	S.D.	1.74	0.544	1.09
	CV%	54.5	50.1	50.1
	Geometric Mean	2.81	0.978	1.96
	Geometric CV%	54.3	48.2	48.2
	Median	2.94	0.993	1.99
	Min	0.963	0.452	0.904
	Max	8.90	2.97	5.94
Homozygous (*UGT1A1*28* or *UGT1A1*6* or both), or Heterozygous (both *UGT1A1*28* and *UGT1A1*6*)	n	3	3	3
	Mean	4.58	1.28	2.57
	S.D.	1.19	0.222	0.445
	CV%	26.0	17.3	17.3
	Geometric Mean	4.48	1.27	2.54
	Geometric CV%	25.6	16.7	16.7
	Median	4.22	1.16	2.32
	Min	3.60	1.15	2.30
	Max	5.90	1.54	3.08

$C_{max,ss}$ = maximum concentration under steady state; C_{avg} = average concentration under steady state; $AUC_{tau,ss}$ = area under the concentration-time curve over the dosing interval under steady state; S.D. = standard deviation; CV = coefficient of variation
Source: m5.3.3.5.2 PPK Report [2018] Table 11

3.13.3　肝機能障害による影響

肝機能障害が本剤投与後の PK に及ぼす影響について PPK 解析で評価した（5.3.3.5.1 項）。ベースライン時のビリルビン高値は、本剤投与後の SN-38 濃度の高値と相関していた。PK パラメータと治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現割合との関係を表 2.7.2- 24 に示す。SN-38 Converted の C_{max} の幾何平均値は、ビリルビンが 1 mg/dL 未満の患者（n= 329）では 2.11 ng/mL（95%CI：2.03～2.20）であり、1 mg/dL 以上（主に 1～2 mg/dL）の患者（n= 20）では 2.91 ng/mL（95%CI：2.46～3.44）であった。SN-38 の曝露量の差と曝露量－好中球減少症との関連性から、ビリルビン値が 1 mg/dL 以上の患者では、1 mg/dL 未満の患者と比べて、治験薬と関連があるグレード 3 以上の好中球減少症が発現する割合が約 5%高くなることが予測された。ビリルビン 1 mg/dL 以上の患者と 1 mg/dL 未満の患者で発現割合を比べてみると、すべてのデータ（本剤単独群及び本剤+5-FU/LV 群）を用いた予測では 22.4% vs. 17.0%であり、本剤+5-FU/LV 群

のみを用いたデータでは 32.9% vs. 28.2%であった。イリノテカン製剤投与では、グレード 3 又は 4 の好中球減少症の発現割合は、ベースライン時の総ビリルビン濃度が高かった患者（1.0 mg/dL 以上、すなわち 17.1 µmol/L 以上）では、ビリルビン濃度が低かった患者（1.0 mg/dL 未満）に比べて統計学的に有意に高かった［それぞれ 38 例中 19 例（50%）、266 例中 47 例（18%）、p<0.001］［5］。以上のことから、本剤投与後にみられた臨床所見はイリノテカン製剤投与後と傾向としては同じであったが、発現頻度としては低かった。

上記の結果（すなわち 1：肝機能障害を有する患者集団での限られた経験、2：PPK 解析の結果、3：イリノテカン製剤での経験）を考慮すると、ビリルビン濃度が 1.0～2.0 mg/dL の患者に対しては、血球数は頻繁に測定すべきと考えられた。

アルブミンは、イリノテカンの曝露と弱い相関を示す。すなわち、アルブミン濃度が高くなるにつれて、イリノテカンの平均濃度も高くなった。この相関は、肝機能障害患者で予測されたものと逆であった（アルブミン濃度は肝機能障害患者で低いと考えられた）。また、イリノテカン製剤を投与した肝機能障害患者で報告されているイリノテカンの CL の低下と逆であった［5］。しかし、アルブミンは SN-38 の曝露に対する統計学的に意味のある共変量ではなかった。アルブミンは活性代謝物の SN-38 と相関しないことから、アルブミンの影響が臨床的に意味を持つ可能性はないと考えられる。

血清ビリルビンとアルブミン濃度を除いて、イリノテカン及び SN-38 の PK パラメータと他の肝機能パラメータ（ALT、AST、肝転移の有無など）との間には、統計学的に意味のある相関はみられなかった。これらの共変量とイリノテカン又は SN-38 の曝露量との相関の p 値は 0.002～0.97 であった。ALT 及び AST については明確な傾向はみられなかった。肝転移のない患者に比べて、肝転移のある患者ではイリノテカン及び SN-38 の濃度は数値的には高かった（人種で調整したイリノテカンの C_{avg} の比は、肝転移なしでは 0.91［95%CI：0.78～1.05］、肝転移ありでは 1.04［95%CI：0.95～1.14］であった。一方、人種で調整した SN-38 Converted の C_{avg} の比は、肝転移なしでは 0.95［95%CI：0.88～1.02］、肝転移ありでは 1.02［95%CI：0.96～1.08］であった）。しかし、予測された SN-38 の濃度の 95%CI は典型的な同等性の範囲である 80%～125%の範囲にあった。肝機能障害患者[3]を除いた限られたデータに基づくこれらの結果は、肝機能パラメータ（ビリルビンを除く）と本剤の PK との間には相関がないことを示唆している。

3.13.4　体格による影響

薬物濃度と BSA を比較することによって、PK パラメータと体格との相関を評価した（5.3.3.5.1 項）。臨床試験では本剤は BSA に基づいて投与された。イリノテカンでは正の相関（BSA の増加に伴うイリノテカンの曝露の増加）がみられた。SN-38 では、負の相関（BSA の増加に伴い SN-38 の曝露が減少）がみられた。BSA の大きい患者ほど投与量が大きくなるにも

3 NAPOLI-1 試験での肝機能の許容基準は、ベースライン時のビリルビンが正常範囲内（胆道閉塞のために胆ドレナージュを施行している場合も許容）、アルブミン≧3.0 g/dL、AST 及び ALT が基準値上限（ULN）の 2.5 倍以下（肝転移を有する場合、ULN の 5 倍以下）であった。

かかわらず、SN-38 の曝露量が低くなることは、固定用量投与時に比べて BSA に基づく投与時の方が、SN-38 濃度の PK パラメータの被験者間変動が小さくなることを示している。BSA に基づく投与時に SN-38 の PK パラメータの被験者間変動が減少することはシミュレーションで確認された（本項 3.10）。この結果は、本剤の投与は BSA に基づくことが適切であることを示唆している。

3.13.5　その他の内因性因子による影響

その他の内因性因子が本剤投与後の PK に及ぼす影響を PPK 解析で評価した（5.3.3.5.1 項）。その結果、年齢と SN-38 の曝露との間には有意な相関はみられなかった。性別と SN-38 の曝露量との間には関連がみられ、男性よりも女性の方が SN-38 Converted の濃度は高く、男性では 0.73 ng/mL（95%CI：0.70～0.77）、女性では 0.85 ng/mL（95%CI：0.80～0.90）であった。この結果は、男性に比べると女性の方が BSA は小さい（平均 BSA は男性で 1.8 m^2、女性で 1.6 m^2）ことが交絡している可能性がある。同様に、CRCL と SN-38 との間には負の相関がみられたが、この結果は CRCL と BSA が交絡している可能性がある（CRCL と BSA とのピアソン相関係数は 0.49）。したがって、BSA に基づく投与量設定では年齢、性別、CRCL による用量調整は必要ないと考える。

3.14 外因性因子による影響

3.14.1　イリノテカン製剤の薬物相互作用

本剤の薬物相互作用に関する情報は、イリノテカン製剤の添付文書に基づいている［1］。これには、イリノテカン及びその活性代謝物である SN-38 は、それぞれヒト CYP3A4 及び UGT1A1 によって代謝されることが記載されている。

3.14.2　5-FU/LV の薬物相互作用

本剤単独及び 5-FU/LV 併用投与後のイリノテカン及び SN-38 の PK パラメータに意味のある相関はみられなかった。NAPOLI-1 試験では、本剤単独群と本剤+5-FU/LV 群とでイリノテカンの曝露［イリノテカンの C_{avg} は単独投与及び併用投与でそれぞれ 2.93 mg/L（95%CI：2.63～3.27）及び 2.87 mg/L（95%CI：2.56～3.22）］及び SN-38 の曝露［SN-38 Converted の C_{avg} は単独投与及び併用投与でそれぞれ 0.77 ng/mL（95%CI：0.73～0.81）及び 0.76 ng/mL（95%CI：0.70～0.82）］は類似していた（5.3.3.5.1 項）。これらの結果は、イリノテカンと 5-FU との間には、薬物相互作用がないことと一致している［5］。

3.14.3　製造工程の移管

開発当初の製剤の製造施設は[redacted]の[redacted]（[redacted]）であった。その後、[redacted]に製造が移管され、製造工程はより頑健でスケールアップ可能なものに変更された（詳細は 3.2.P.2.3 項に示す）。[redacted]は[redacted]（[redacted]）に製造施設を開設し、現在では[redacted]が所有している。

3.15 その他の試験

3.15.1　QT/QTc

331501 試験では、12 誘導 ECG（3 回連続測定）を用いて、本剤が QTcF 間隔に及ぼす潜在的影響を評価した。QTcF 延長の要約を表 2.7.2- 5 に示す。331501 試験の結果、本剤が QTcF を延長する作用は認められなかった。

4　付録

表 2.7.2- 24 曝露ー安全性の評価における各共変量ごとの予測濃度及び TEAE の発現割合

Baseline Covariate	Covariate Value	n	PK Parameter	Predicted Concentration with 80 mg/m² q2w			Predicted Incidence Rate of TEAEs Grade ≥3[a]			
				Geometric mean	95%CI low	95%CI high	Neutropenia[b]	Neutropenia[c]	Diarrhea	Anemia
Bilirubin	<1 mg/dL	329	SN38 Converted C_{max}	2.11	2.03	2.20	17.0%	28.2%	NA	7.8%
	≧1 mg/dL	20		2.91	2.46	3.44	22.4%	32.9%	NA	9.3%
Race	Caucasian	182	Irinotecan C_{max}	29.76	29.29	30.24	NA	NA	14.7%	NA
	Others	21		20.07	10.71	37.61	NA	NA	7.9%	NA
	Asian	150		27.03	26.3	27.78	NA	NA	12.7%	NA
	Caucasian	182	SN38 Converted C_{max}	1.78	1.7	1.87	14.6%	25.8%	NA	7.2%
	Others	21		1.81	1.56	2.1	14.8%	26.0%	NA	7.2%
	Asian	150		2.76	2.62	2.9	21.4%	32.1%	NA	9.0%
Race & *UGT1A1*28*	Caucasian Non-7/7	141	SN38 Converted C_{max}	1.76	1.69	1.84	14.4%	25.7%	NA	7.1%
	Caucasian NA	29		1.82	1.56	2.11	14.9%	26.1%	NA	7.2%
	Caucasian 7/7	12		1.99	1.81	2.18	16.1%	27.3%	NA	7.6%
	Others Non-7/7	19		1.73	1.51	1.98	14.2%	25.4%	NA	7.0%
	Others 7/7	1		3.16	NA	NA	24.0%	34.2%	NA	9.7%

表 2.7.2- 24 曝露ー安全性の評価における各共変量ごとの予測濃度及び TEAE の発現割合（続き）

Baseline Covariate	Covariate Value	n	PK Parameter	Predicted Concentration with 80 mg/m^2 q2w			Predicted Incidence Rate of TEAEs Grade ≥3[a]			
				Geometric mean	95%CI low	95%CI high	Neutropenia[b]	Neutropenia[c]	Diarrhea	Anemia
Race & *UGT1A1*28*	Others N/A	1	SN38 Converted C_{max}	2.43	NA	NA	19.3%	30.2%	NA	8.4%
	Asian Non 7/7	84		2.63	2.5	2.76	20.6%	31.4%	NA	8.8%
	Asian 7/7	1		1.96	NA	NA	15.9%	27.1%	NA	7.5%
	Asian N/A	65		2.96	2.71	3.22	22.7%	33.1%	NA	9.4%

a Prediction of incidence rates of TEAEs were computed based on the estimates of logistic regression obtained from exposure-safety relationship combined with the estimates of the predicted concentration of each subgroup from covariate analysis. The exposure used for neutropenia and anemia TEAEs was SN-38 Converted C_{max}, and the exposure for diarrhea TEAEs was irinotecan C_{max}.

b Predicted incidence of grade ≥ 3 TEAEs based on logistic regression model estimated from all dataset (combined BAX2398 monotherapy and BAX2398+5-FU/LV arm)

c Predicted incidence of grade ≥ 3 neutropenia based on logistic regression model estimated from BAX2398+5-FU/LV arm of Study NAPOLI-1

NA= not available; 7/7= homozygous for *UGT1A1*28*; Non 7/7= not homozygous for *UGT1A1*28*.

Data source: predicted concentration, all studies; Predicted incidence rates of TEAEs, all studies (except for the predicted neutropenia in the BAX2398+5FU/LV arm)

Source: m5.3.3.5.1 Report Table 4-5

参考文献

1. Yakult Honsha Co., Ltd. CAMPTO® Package insert. Available from: URL:http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/800015_4240404A1040_1_10.pdf

2. Kuhn JG. Pharmacology of Irinotecan. Oncology, 1998;12(8 Suppl 6):39-42.

3. Huang SK, Martin FJ, Jay G, Vogel J, Papahadjopoulos D, Friend DS. Extravasation and Transcytosis of Liposomes in Kaposi's sarcoma-like dermal lesions of Transgenic Mice Bearing the HIV Tat Gene. Am J Pathol. 1993;143(1):10-4.

4. Pfizer. (2018). CAMPTO UK Summary of Product Characteristics. Available from: URL:https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/27592

5. Pfizer. (2014). Camptosar US Prescribing Information. Available from: URL:https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020571s048lbl.pdf

6. Drummond DC, Noble CO, Guo Z, Hong K, Park JW, Kirpotin DB. Development of a highly active nanoliposomal irinotecan using a novel intraliposomal stabilization strategy. Cancer Res. 2006;66(6):3271–7.

7. Rivory LP, Riou JF, Haaz MC, Sable S, Vuilhorgne M, Commerçon A, et al. Identification and properties of a major plasma metabolite of irinotecan (CPT-11) isolated from the plasma of patients. Cancer Res. 1996 Aug; 56(16):3689–94.

8. Santos A, Zanetta S, Cresteil T, Deroussent A, Pein F, Raymond E, et al. Metabolism of irinotecan (CPT-11) by CYP3A4 and CYP3A5 in humans. Clin Cancer Res. 2000 May;6(5):2012–20.

9. Slatter JG, Schaaf LJ, Sams JP, Feenstra KL, Johnson MG, Bombardt PA, et al. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of irinotecan (CPT-11) following I.V. infusion of [^{14}C]CPT-11 in cancer patients. Drug Metab Dispos. 2000 Apr;28(4):423–33.

10. Mathijssen RH, van Alphen RJ, Verweij J, Loos WJ, Nooter K, Stoter G, et al. Clinical pharmacokinetics and metabolism of irinotecan (CPT-11). Clin Cancer Res. 2001 Aug;7(8):2182–94.

11. Xie R, Mathijssen RH, Sparreboom A, Verweij J, Karlsson MO. Clinical pharmacokinetics of irinotecan and its metabolites: a population analysis. J Clin Oncol. 2002 Aug;20(15):3293–301.

12. Roy AC, Park SR, Cunningham D, Kang YK, Chao Y, Chen LT, et al. A randomized phase II study of PEP02 (MM-398), irinotecan or docetaxel as a second-line therapy in patients with locally advanced

or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma. Ann Oncol. 2013 Jun;24(6):1567-73.

オニバイド®点滴静注 43mg

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.3　臨床的有効性

日本セルヴィエ株式会社

目次

1　背景及び概観 9
1.1　試験デザイン 10
1.1.1　NAPOLI-1 試験 10
1.1.1.1　NAPOLI-1：背景 10
1.1.1.2　NAPOLI-1：試験デザイン 11
1.1.1.3　NAPOLI-1：対象患者 12
1.1.1.4　NAPOLI-1：用法・用量 13
1.1.1.5　NAPOLI-1：対照群の選択 13
1.1.1.6　NAPOLI-1：本剤の用量設定 14
1.1.1.7　NAPOLI-1：試験デザインの特徴 14
1.1.1.8　NAPOLI-1：有効性評価項目 17
1.1.1.9　NAPOLI-1：試験期間 17
1.1.1.10　NAPOLI-1：統計手法 18
1.1.2　331501 試験 20
1.1.2.1　331501：背景 20
1.1.2.2　331501：試験デザイン 20
1.1.2.3　331501：対象患者 21
1.1.2.4　331501：用法・用量 22
1.1.2.5　331501：対照群の選択 23
1.1.2.6　331501：本剤の用量設定 23
1.1.2.7　331501：試験デザインの特徴 23
1.1.2.8　331501：有効性評価項目 24
1.1.2.9　331501：試験期間 24
1.1.2.10　331501：統計手法 25
2　個々の試験結果の要約 27
2.1　NAPOLI-1 試験 27

2.1.1　NAPOLI-1：患者の内訳 27
2.1.2　NAPOLI-1：人口統計学的特性及びベースライン特性 30
2.1.3　NAPOLI-1：治験薬の曝露状況 31
2.1.4　NAPOLI-1：有効性の結果 31
2.1.4.1　NAPOLI-1：主要評価項目（OS） 31
2.1.4.2　NAPOLI-1：副次的有効性評価項目 39
2.1.4.3　NAPOLI-1：その他の有効性評価項目（CSR 解析） 46
2.1.5　NAPOLI-1：有効性評価項目の要約 48
2.2　331501 試験 49
2.2.1　331501：患者の内訳 49
2.2.2　331501：人口統計学的特性及びベースライン特性 53
2.2.3　331501：治験薬の曝露状況 53
2.2.4　331501：有効性の結果 54
2.2.4.1　331501：有効性の主要評価項目（PFS） 54
2.2.4.2　331501：副次的有効性評価項目 58
2.2.4.3　331501：PFS のサブグループ解析（パート 2） 65
3　全試験を通しての結果の比較と解析 67
3.1　試験対象集団 67
3.2　全有効性試験の結果の比較検討 67
3.2.1　OS 68
3.2.2　PFS 69
3.2.3　ORR 70
3.2.4　TTF 70
3.2.5　TMR（CA 19-9） 70
3.3　部分集団における結果の比較 70
3.3.1　NAPOLI-1 試験の OS に関するサブグループ解析及び 331501 試験の PFS に関するサブグループ解析結果 70

3.3.2　特別な集団における臨床データ 74
4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 75
4.1　用量－反応性－曝露量の解析 75
4.1.1　PFS に対する人種の影響（日本人及び外国人） 75
4.1.2　PFS に対する遺伝子型の影響（*UGT1A1*28* 及び *UGT1A1*6* 遺伝子多型） 76
4.1.3　PFS に対する SN-38 Converted 曝露量の影響（日本人及び外国人） 77
4.1.4　PFS に対する総 SN-38 曝露量の影響（日本人及び外国人） 77
4.1.5　PFS に対するイリノテカンの影響（日本人及び外国人） 78
4.2　本剤用量の設定根拠 78
5　効果の持続、耐薬性 80
6　考察及び結論 81
6.1　考察 81
6.2　有効性の結論 83
参考文献 85
7　付録 88
7.1　付録：臨床試験一覧 88
7.2　付録：Cox 回帰モデル共変量パラメータ 90
7.3　付録：OS データ補完による解析 91

表目次

表 2.7.3-1 本剤の有効性を支持する臨床試験の概要 10

表 2.7.3-2 NAPOLI-1 試験：解析集団 29

表 2.7.3-3 NAPOLI-1 CSR 解析：有効性の主解析（OS、ITT 解析集団） 33

表 2.7.3-4 NAPOLI-1 臨床的有効性要約のための解析： 治験薬の投与を受けなかった対照患者の OS データ補完の影響解析における シミュレーションのパラメータ分布（ITT 解析集団） 37

表 2.7.3-5 NAPOLI-1 CSR 解析：PFS（ITT 解析集団） 40

表 2.7.3-6 NAPOLI-1 CSR 解析：TTF（ITT 解析集団） 44

表 2.7.3-7 NAPOLI-1 CSR 解析：ORR（ITT 解析集団） 45

表 2.7.3-8 331501 試験：解析集団 52

表 2.7.3-9 331501 試験：有効性の主要評価項目（PFS、ITT 解析集団） 55

表 2.7.3-10 331501 試験：副次的有効性評価項目（ITT 解析集団） 58

表 2.7.3-11 331501 試験：感度分析 - Front-line 治療開始時点を打切りとした パート 2 における OS（ITT 解析集団） 63

表 2.7.3-12 NAPOLI-1 試験及び 331501 試験パート 2 の主要及び副次的有効性評価項目の要約（ITT 解析集団） 68

表 2.7.3-13 曝露量－有効性の解析のための曝露に関する指標 75

図目次

図 2.7.3-1 331501 試験：試験デザイン 21

図 2.7.3-2 NAPOLI-1 試験：患者の組入れ及び内訳 28

図 2.7.3-3 NAPOLI-1 CSR 解析：OS の Kaplan-Meier 曲線（月数） 本剤+5-FU/LV 群 vs. 5-FU/LV 群（ITT 解析集団） 34

図 2.7.3-4 NAPOLI-1 CSR 解析：OS の Kaplan-Meier 曲線（月数） 本剤単独群 vs. 5-FU/LV 群（ITT 解析集団） 35

図 2.7.3-5 NAPOLI-1 臨床的有効性要約のための解析： 治験薬の投与を受けなかった対照患者の OS データ補完の影響解析における シミュレーションの推定ハザード比の分布（ITT 解析集団） 37

図 2.7.3-6 NAPOLI-1 CSR 解析：PFS の Kaplan-Meier 曲線（月数）本剤+5-FU/LV 群 vs. 5-FU/LV 群 （ITT 解析集団） 41

図 2.7.3-7 NAPOLI-1 CSR 解析：PFS の Kaplan-Meier 曲線（月数）本剤単独群 vs. 5-FU/LV 群 （ITT 解析集団） 42

図 2.7.3-8 331501 試験：患者の内訳（パート 2） 50

図 2.7.3-9 331501 試験：独立中央判定委員会による評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（パート 2、ITT 解析集団） 56

図 2.7.3-10 331501 試験：治験担当医師による評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（パート 2、ITT 解析集団） 57

図 2.7.3-11 331501 試験：パート 2 における OS の Kaplan-Meier 曲線 （ITT 解析集団） 61

図 2.7.3-12 331501 試験：感度分析 - Front-line 治療開始時点を打切りとしたパート 2 における OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 解析集団） 62

図 2.7.3-13 331501 試験：パート 2 における TMR（CA 19-9）のベースライン時からの最大変化率（TMRE 解析集団） 64

図 2.7.3-14 331501 試験：独立中央判定委員会による評価に基づく PFS のサブグループ解析の Forest Plot （ITT 解析集団、パート 2） 66

図 2.7.3-15 NAPOLI-1 試験：OS のサブグループ解析（ITT 解析集団） 72

図 2.7.3-16 331501 試験：治験担当医師による評価に基づく PFS のサブグループ解析（ITT 解析集団） 73

図 2.7.3-17 日本人患者（331501 試験）及び外国人患者（NAPOLI-1 試験）における PFS の推定値 76

略号一覧

記号	日本語	英語
5-FU	フルオロウラシル	5-fluorouracil
AE	有害事象	adverse event
AJCC	American Joint Committee on Cancer	American Joint Committee on Cancer
BAX2398	本剤	liposomal irinotecan hydrochloride (ONIVYDE, nal-IRI, PEP02, MM-398, S95013)
BMI	体格指数	body mass index
BSA	体表面積	body surface area
BSC	ベストサポーティブケア	best supportive care
CA 19-9	炭水化物抗原 19-9	carbohydrate antigen 19-9
C_{avg}	平均血漿中濃度	average plasma concentration
CBR	症状緩和効果	clinical benefit response
CBRE	症状緩和効果評価可能	clinical benefit response - evaluable
CI	信頼区間	confidence interval
C_{max}	最高血漿中濃度	maximum plasma concentration
CR	完全奏効	complete response
CSR	治験総括報告書	clinical study report
DCR	病勢コントロール率	disease control rate
DLT	用量制限毒性	dose-limiting toxicity
ECG	心電図	electrocardiogram
EORTC-QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
FOLFIRI	5-FU+LV+イリノテカン	5-FU+leucovorin+irinotecan
FOLFIRINOX	5-FU+LV+イリノテカン+オキサリプラチン	5-FU+leucovorin +irinotecan+oxalipaltin
HRQOL	健康関連 QOL	health related QOL
ITT	intent-to-treat	intent-to-treat
IV	静脈注射	intravenous
KPS	Karnofsky Performance Status	Karnofsky Performance Status
l-LV	レボホリナートカルシウム	levofolinate calcium
LV	ロイコボリン、ホリナートカルシウム	leucovorin, calcium folinate
MTD	最大耐量	maximum tolerated dose
nal-IRI	イリノテカン塩酸塩水和物リポソーム製剤	nano-liposomal irinotecan
NAPOLI	-	NAnoliPOsomaL Irinotecan
ORR	客観的奏効率	objective response rate
OS	全生存期間	overall survival
PD	進行	progressive disease

記号	日本語	英語
PFS	無増悪生存期間	progression free survival
PK	薬物動態	pharmacokinetic
PMDA	医薬品医療機器総合機構	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
PP	per-protocol	per-protocol
PR	部分奏効	partial response
PRO	患者報告アウトカム	patient reported outcomes
PROE	患者報告アウトカム評価可能	patient reported outcomes evaluable
q2w	2 週間ごと	every 2 weeks
q3w	3 週間ごと	every 3 weeks
QOL	生活の質	quality of life
RECIST	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SAP	統計解析計画書	statistical analysis plan
SD	安定	stable disease
SN-38	イリノテカンの活性代謝物	primary metabolite of irinotecan
SN-38G	SN-38-グルクロン酸抱合体	SN-38-glucuronide
TMR	腫瘍マーカー反応	tumor marker response
TMRE	腫瘍マーカー反応評価可能	tumor marker response evaluable
TNM	-	tumor-node-metastasis
TTF	治療成功期間	time to treatment failure
UGT	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素	UDP-glucuronosyl transferase

本剤の用量の表記について

本資料中、用量はイリノテカン塩酸塩水和物として示す。イリノテカン塩酸塩水和物 50 mg はイリノテカン 43 mg に相当する。

1　背景及び概観

BAX2398（ONIBYDE、nal-IRI、MM-398、PEP02 又は S95013、以下「本剤」）は、トポイソメラーゼ 1 阻害剤であるイリノテカン塩酸塩水和物（以下「イリノテカン」）を製してリポソームに封入したリポソーム製剤である。

本剤はフルオロウラシル（5-FU）及びホリナートカルシウム（LV、ロイコボリン）との併用により、ゲムシタビン塩酸塩（以下、ゲムシタビン）をベースとした前治療後に増悪した転移性膵癌患者を対象として実施した国際共同第 III 相試験である NAPOLI-1 試験の結果に基づき、2019 年 2 月時点で米国、欧州、カナダ、スイス、オーストラリア、台湾、韓国及びシンガポールで製造販売承認されている。

国内では、NAPOLI-1 試験での良好な結果を踏まえ、ゲムシタビンをベースとした前治療後に増悪又は再発した転移性膵癌を有する日本人患者を対象として、本剤、5-FU 及びレボホリナートカルシウム（*l*-LV）の併用投与による第 II 相試験（331501 試験）を実施した。本 331501 試験の主な有効性に関する成績は、海外で実施した NAPOLI-1 試験と同様であった。

本臨床的有効性の概要では、予定効能・効果である「ゲムシタビンによる治療後に増悪した転移性膵癌」を有する日本人患者に対する有効性の裏付けとなる国内第 II 相試験（331501 試験）及び海外第 III 相試験（NAPOLI-1 試験）の成績を示す。

本剤の有効性を支持するこれら 2 つの臨床試験の概要を表 2.7.3-1 に示す。また、実施中の試験を含む本剤の臨床試験一覧を付録 7.1 に示す。

表 2.7.3-1 本剤の有効性を支持する臨床試験の概要

Study	Study Design	Objectives	Treatment Regimen	Number of Subjects*	Location of Study Report
MM-398-07-03-01 (NAPOLI-1)	Open label, randomized, Phase III study of BAX2398, with or without 5-FU/LV, vs. 5-FU/LV alone; active control (5-FU/LV)	OS, PFS, TTF, ORR, TMR, CBR, PRO, Safety and PK	BAX2398 monotherapy arm: BAX2398 120 mg/m^2 q3w 5-FU/LV arm: 5-FU 2000 mg/m^2 + LV 200 mg/m^2 on Day 1, 8, 15, and 22 q6w IV BAX2398+5-FU/LV arm: BAX2398 80 mg/m^2 + 5-FU 2400 mg/m^2 + LV 400 mg/m^2 q2w IV	417 BAX2398 monotherapy arm: 151 5-FU/LV arm: 149 BAX2398+5-FU/LV arm: 117	m5.3.5.1.1 and m5.3.5.1.2 (CSR addendum)
331501	Open label, randomized, Phase II study of BAX2398, with 5-FU/*l*-LV, vs. 5-FU/*l*-LV alone	Part 1: PK, Safety, PFS and OS Part 2: PFS, PK, OS, TTF, TMR, ORR, DCR, Safety, and PRO	Part 1: BAX2398 80 mg/m^2 + 5-FU 2400 mg/m^2 + *l*-LV 200 mg/m^2 q2w IV Part 2: BAX2398+5-FU/*l*-LV arm: BAX2398 80 mg/m^2 + 5-FU 2400 mg/m^2 + *l*-LV 200 mg/m^2 q2w IV 5-FU/*l*-LV arm: 5-FU 2400 mg/m^2 + *l*-LV 200 mg/m^2 q2w IV	Part 1: 6 Part 2: 79 BAX2398+5-FU/*l*-LV arm: 40 5-FU/*l*-LV arm: 39	m5.3.5.1.3

PK: pharmacokinetic, OS: overall survival, PFS: progression free survival, TTF: time to treatment failure, ORR: objective response rate, TMR: tumor marker response, DCR: disease control rate, PRO: patient-reported outcomes, CBR: clinical benefit response, q2w: every 2 weeks, IV: intravenous, q3w: every 3 weeks, q6w: every 6 weeks
*Efficacy analysis is based on the Intent-to-Treat (ITT) population which includes all patients as randomized.

1.1　試験デザイン

1.1.1　NAPOLI-1 試験

1.1.1.1　NAPOLI-1：背景

NAPOLI-1 試験に先立ち、海外第 I 相臨床試験（PEP0201 試験及び PEP0203 試験）で進行性固形癌患者を対象に本剤の忍容性、安全性及び薬物動態（PK）プロファイルを検討した。

PEP0201 試験（5.3.3.2.1 項）では、1 回あたり 60、120 及び 180 mg/m^2 を 3 週間ごとに点滴静注したときの本剤単独投与時における安全性及び PK プロファイルを検討した。PEP0203 試験（5.3.3.2.2 項）では、5-FU（3 週を 1 サイクルとして Day 1 及び Day 8 に 2000 mg/m^2 を点滴静注）及び LV（3 週を 1 サイクルとして Day 1 及び Day 8 に 200 mg/m^2 を点滴静注）との併用投与

時において、本剤 1 回あたり 60、80、100 及び 120 mg/m^2 を 3 週間ごと点滴静注したときの BAX2398 の忍容性、安全性及び PK プロファイルを検討した。

本剤単独投与時における有効性を評価するため、ゲムシタビンをベースとした治療に抵抗性を示す転移性膵癌患者 40 例を対象に、多施設共同、非盲検、単群、海外第 II 相試験（PEP0208 試験）を実施した［1］。PEP0208 試験では、試験に適格な患者に 3 週を 1 サイクルとして Day 1 に本剤 120 mg/m^2 を単独投与し、疾患の増悪がみられるまで投与を継続した。本 PEP0208 試験では、40 例中 30 例（75%）：95%信頼区間（CI）58.8～87.5］の患者が主要評価項目である 3 ヵ月の生存を達成した。全生存期間（OS）の中央値は 5.2 ヵ月であった。

本海外第 II 相試験における試験成績を踏まえ、本剤の有効性を検証するため、国際共同第 III 相試験（NAPOLI-1 試験）を実施した。

1.1.1.2　NAPOLI-1：試験デザイン

ゲムシタビンをベースとした前治療歴のある転移性膵癌患者を対象として、多施設国際共同、非盲検、3 群比較を行う第 III 相試験（NAPOLI-1 試験）を実施した。NAPOLI-1 試験では、本剤+5-FU/LV 併用投与又は本剤単独投与を実薬対照の 5-FU/LV と比較し、主要評価項目である OS に意味のある延長を検出できるよう症例数を設定した。なお、無作為化、対照比較、非盲検試験は、OS に対する治療効果の評価に適するものである。

NAPOLI-1 試験は、当初、PEP0208 試験［1］で用いられた本剤単独投与群と、対照群となる 5-FU/LV 併用投与群（用量は本項 1.1.1.4 参照）を比較する 2 群試験として計画され、患者は 1：1 の割合で各投与群に割り付けられた。その後、NAPOLI-1 試験に 3 つ目の投与群として、本剤と 5-FU/LV（ただし、対照である 5-FU/LV 群とは異なる投与レジメン）の併用投与を検討する群（本剤+5-FU/LV 群）を追加するための改訂が行われ、症例数は 270 例から約 405 例まで増加された（詳細は本項 1.1.1.7.1 参照）。2 つ目の被験薬群を追加した理由は、治験担当医師が膵癌の併用療法に強い関心を示していたこと、並びに PEPCOL 試験（転移性大腸癌の二次治療の安全性と有効性を確認する臨床試験）［2］で本剤+5-FU/LV 併用投与の安全性データが得られたことであった。これら被験薬群に共通の対照群を 5-FU/LV 群として、2 つの被験薬群のそれぞれと群間比較した。

この改訂が行われた時点では、2 群比較試験としていた当初の治験実施計画書に従い、約 63 例が既に無作為に割り付けられていた。治験実施計画書の改訂後に、試験に適格な患者を本剤単独群（被験薬群）、5-FU/LV 群（対照群）又は本剤+5-FU/LV 群（被験薬群）のいずれかに 1：1：1 の割合で割り付けた（用量は本項 1.1.1.4 参照）。なお、改訂後の NAPOLI-1 試験では、対照群である 5-FU/LV 群の用法・用量は変更しなかった。これは、上述の通り、試験改訂前に既に 60 例以上の患者が治療を受けており、対照群である 5-FU/LV のレジメンを変更した場合、既に治療を受けていた患者から得られたデータが利用できなくなるためである。

患者は最長 28 日間のスクリーニングに参加し、この間に適格性の評価及び *UGT1A1*（uridine 5'-diphosphate glucuronosyltransferase 1A1）**28* 対立遺伝子の有無について検査を受けた。*UGT1A1*28* 対立遺伝子がホモ接合である患者に対してはより低用量で本剤の投与を開始し、それ以降のサイクルでは、投与群ごとに設定された最高用量まで段階的に増量することを可能とした。詳細は本項 1.1.1.7.3 に示した。

患者への治験薬の投与は、疾患の増悪（放射線画像診断結果又は臨床症状の悪化）、許容されない毒性又はその他の試験中止理由が生じるまで継続した。投与中止後は、治験薬投与中止から 30 日後に追跡調査のための来院を行うものとし、その後は、患者の死亡又は治験終了まで OS の評価を月 1 回行うこととした。客観的な疾患の増悪以外の理由で治験薬投与が中止された患者に対しては、フォローアップ期間中、6 週間ごとに増悪の有無について放射線学的な評価を行った（症状の悪化／臨床的な増悪により試験を中止した患者を含む）。

OS に対する主解析は、死亡例が 305 例以上に達した時点で実施した。治験総括報告書（CSR）のデータカットオフ日は 2014 年 2 月 14 日であり、これは治験依頼者が主解析に必要なイベント数が得られたとの通知を受領した日である。

また、追跡データについて最終のデータカットオフを 2015 年 11 月 16 日に行った。この最終データカットオフの対象となった 417 例のデータに基づく解析結果は、NAPOLI-1 試験の CSR 補遺（5.3.5.1.2 項）に記載した。

主要データカットオフ時点で 5-FU/LV 併用投与を受けており、疾患の進行が認められない患者は、それ以降、本剤+5-FU/LV 併用投与に切り替えることを可能とした。この結果、1 例の患者が 5-FU/LV 併用投与から本剤+5-FU/LV 併用投与に切り替えられた。

1.1.1.3　NAPOLI-1：対象患者

NAPOLI-1 試験では、ゲムシタビンをベースとした前治療後に増悪した転移性膵癌を有する 18 歳以上の成人患者（約 405 例）の組入れを計画した。
主な患者選択基準は以下のとおりであった。

- 組織学的又は細胞学的に確定された膵外分泌腺癌を有する患者
- Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）ガイドライン 1.1 版の規定による測定可能又は測定不能の転移病変を認めた記録がある遠隔転移を有する患者
- 局所進行型又は転移性膵癌に対し、ゲムシタビン又はゲムシタビンを含む前治療後に病勢進行が記録された患者
- Karnofsky Performance Status（KPS）が 70 以上の患者
- 骨髄予備能が十分であることが確認されている患者
- 肝機能及び腎機能が十分であることが確認されている患者
- 心電図（ECG）所見が正常である患者

- 前手術、放射線治療又は他の抗悪性腫瘍治療の影響から回復している患者

1.1.1.4　NAPOLI-1：用法・用量

NAPOLI-1 試験に組入れられた患者は、本剤単独、5-FU/LV 又は本剤+5-FU/LV 併用投与による治療を受けた。試験に適格な患者は以下のいずれかの投与群に無作為割付けされた。

- 本剤単独群（被験薬群）
  3 週間を 1 サイクルとし、各サイクルの Day 1 に本剤 120 mg/m^2 を 90 分かけて点滴静注した。本剤単独群に割り付けられた *UGT1A1*28* 対立遺伝子がホモ接合体である患者では、第 1 サイクルでの本剤の開始用量を 80 mg/m^2 に減量して点滴静注した。初回投与後に治験薬に関連する毒性が発現しなかった場合には、第 2 サイクル以降に 20 mg/m^2 ずつ最高 120 mg/m^2 まで増量可能とした。

- 5-FU/LV 群（対照群）
  6 週間を 1 サイクルとして、4 週間にわたって週 1 回（各サイクルの Day 1、8、15 及び 22）、LV（*l+d* のラセミ体）200 mg/m^2 を 30 分かけて点滴静注し、続いて 5-FU 2000 mg/m^2 を 24 時間かけて点滴静注し、その後 2 週間の休薬期間を設けた。

- 本剤+5-FU/LV 群（被験薬群）
  2 週間を 1 サイクルとして、各サイクルの Day 1 に本剤 80 mg/m^2 を 90 分かけて点滴静注し、次に LV（*l+d* のラセミ体）400 mg/m^2 を 30 分かけて点滴静注し、続いて 5-FU 2400 mg/m^2 を 46 時間かけて点滴静注した。本剤+5-FU/LV 群に割り付けられた *UGT1A1*28* 対立遺伝子がホモ接合体である患者では、第 1 サイクルでの本剤の開始用量を 60 mg/m^2 に減量して点滴静注した。初回投与後に治験薬に関連する毒性が認められなかった場合には、第 2 サイクル以降、80 mg/m^2 まで増量可能とした。

1.1.1.5　NAPOLI-1：対照群の選択

NAPOLI-1 試験に最適な対照群を選択するため、多くの可能性について検討した。最良の対症療法を比較対照とすることは適切ではあるが、多くの場合、癌患者と担当医はこれを受け入れることができず試験実施が困難になるため、その代替として標準治療を用いる。しかしながら、治療歴のある転移性膵癌の場合には標準治療が存在しないことから、NAPOLI-1 試験での対照群には既承認薬を設定することが望ましいと考えられた。その結果、膵癌の一次治療として、5-FU が 1995 年のゲムシタビン承認まで長年にわたり主要な膵癌治療薬のひとつであったことから、5-FU とフォリン酸（ロイコボリン）の併用投与を比較対照とすることが最も適切な選択と判断された。

ゲムシタビンが世界的に製造販売承認を得た根拠となったのは、5-FU との比較を行った無作為化対照比較試験である［3］。また、最近の例として、NAPOLI-1 試験と同様の患者集団（ゲムシタビン投与歴のある局所進行又は転移性膵癌患者）を対象とする第 III 相試験（modified CONKO-003 試験）にて 5-FU と LV の併用が対照薬として選択されている［4］。この試験では、欧州と米国の診療ガイドライン［5,6］で二次治療の選択肢として紹介されている OFF 療法（5-FU/LV とオキサリプラチンの併用）の有効性及び安全性が評価された。CONKO-003 試験の対照群は 5-FU/LV であるが、これは NAPOLI-1 試験と同じ投与レジメンであった。なお、CONKO-003 試験で組入れられた局所進行性膵癌患者の予後は比較的良好であるが、NAPOLI-1 試験では転移性膵癌患者のみを厳格に組み入れたことから、CONKO-003 試験の被験薬群及び対照群双方の成績との直接比較には注意を要する（また、NAPOLI-1 試験の患者集団には前治療としてゲムシタビンをベースとする併用治療が施行されていたが、CONKO-003 試験の患者集団では前治療としてゲムシタビン単剤が使用されていた)。なお、LV を 5-FU に追加することで毒性が軽減され、有効性が高まることを示唆するエビデンスがあることから、LV を 5-FU に追加することは現在では標準となっている［7］。

本試験で計画され、実際に投与された 5-FU の用量強度は、対照群である 5-FU/LV 群の方が本剤+5-FU/LV 群よりも高かった。この用量強度の差異が臨床効果の検証に及ぼす影響について 5.3.5.1.1 項 CSR Section 5.4.4.3 に記載した。

1.1.1.6　NAPOLI-1：本剤の用量設定

本剤単独群及び本剤+5-FU/LV 群での本剤の用量選択は、第 I 相試験の最大耐量（MTD）に基づき設定した。PEP0201 試験（5.3.3.2.1 項）では、本剤単独投与時における MTD は 120 mg/m^2 であり、PEP0203 試験（5.3.3.2.2 項）では、5-FU/LV 併用下での本剤の MTD は 80 mg/m^2 であった。

1.1.1.7　NAPOLI-1：試験デザインの特徴

1.1.1.7.1　NAPOLI-1：被験薬群及び対照群

NAPOLI-1 試験は当初は 2 つの投与群からなり、本剤単独群［海外第 II 相試験（PEP0208 試験）と同様の 3 週間ごとに本剤 120 mg/m^2 を投与］と対照群である 5-FU/LV 群（用量は本項 1.1.1.4 参照）との間で比較を行うよう、患者は 1：1 の割合で各投与群に無作為に割り付けされた。NAPOLI-1 試験は、PEPCOL 試験（転移性大腸癌の二次治療の安全性と有効性を確認する第 II 相試験［2］）で本剤（2 週ごとに 80 mg/m^2）と 5-FU/LV の併用投与時における安全性データが得られた時点で改訂され、本剤+5-FU/LV 群が 3 つ目の投与群として追加された。当初の試験

計画では、主要評価項目である OS の評価に必要な死亡イベントは 220 件（計画された組入れ数：270 例）と設定されていたが、必要な死亡イベントは試験改訂後に計 305 件（計画組入れ数：405 例）に変更された。本改訂時点で、当初の治験実施計画書に基づき既に 63 例が 2 つの投与群に無作為割付けされていた（5.3.5.1.1 項 CSR Section 5.1）。

1.1.1.7.2　本剤と併用する 5-FU/LV 投与の選択根拠

本剤が腫瘍の 5-FU/LV に対する感受性を高めるとの仮説がある。この仮説によると、本剤が腫瘍内の低酸素状態を軽減し、低分子の灌流が増すことで、腫瘍内の微小環境に変化がもたらされる。この仮説は非臨床のエビデンスにより裏付けられている［8,9］。また、非臨床試験により、5-FU と LV の投与前にイリノテカンを投与すると、相乗活性があることが示されている［10,11］。本剤は、異種移植モデルにおいて膵癌患者の低酸素環境を変化させることが示されており（非臨床 4.2.1.1.6 項 Study MM-398-NC-N-Ph-023A1）、イリノテカンを 5-FU など他の化学療法剤と併用することで抗腫瘍活性の改善が期待できる。また、膵癌にイリノテカンと 5-FU/LV を併用投与したときの抗腫瘍活性についても有望な臨床的エビデンスが得られている。進行性膵臓腺癌であることが組織学的に確認された化学療法歴のない患者に対して FOLFIRI-3 療法（5-FU+LV+イリノテカン）が施行されており［12］、当該 FOLFIRI-3 療法では、2 週間を 1 サイクルとして、Day 1 にまずイリノテカン（90 mg/m^2）を 60 分間点滴静注し、次に LV（400 mg/m^2）を 2 時間点滴静注する。その後、5-FU（2000 mg/m^2）を 46 時間持続点滴静注し、さらに Day 3 にイリノテカン（90 mg/m^2）を 60 分間点滴静注する。FOLIRI-3 療法を施行した Taieb et al の試験では、40 例の患者のうち 29 例（73%）が転移性疾患を有していた。本試験における確定奏効率は 38%であり、安定（SD）は 28%だった。無増悪生存期間（PFS）の中央値は 5.6 ヵ月、OS の中央値は 12.1 ヵ月であり、1 年生存率は 51%であった。グレード 3～4 の好中球減少症が発現した患者の割合は 35%で、うち 2 例は発熱を伴っていた。関連のあるその他のグレード 3～4 の毒性は、悪心及び嘔吐（27%）並びに下痢（25%）であった。グレード 2 の脱毛症が発現した患者の割合は 48%であった。投与に関連のある死亡例はなかった。また、進行性膵癌患者 31 例を対象とする FOLFIRI-3 療法の前向き第 II 相試験では、病勢コントロール率（DCR）が 23%、OS が 3.8 ヵ月であった［13］。これと同じ治療レジメンを用いた 2 件の後ろ向き試験（進行性膵癌患者 40 例及び 70 例）では、DCR はそれぞれ 50%及び 44%、OS はそれぞれ 6.0 ヵ月及び 6.6 ヵ月であり、その毒性プロファイルは同様であった［14,15］。これらのデータは、FOLFIRI 療法が進行性膵癌に活性を示すだけではなく、本剤のようにより消失時間が延長した製剤よりベネフィットが得られる可能性を示唆している。イリノテカンと 5-FU/LV をベースとしたレジメンとゲムシタビンをベースとしたレジメンとの間には交叉耐性がないことから、効果的なゲムシタビン投与後の二次治療が可能となる。

5-FU、LV 及び本剤の毒性はあまり重複しないことから、進行性固形癌患者 16 例（うち 5 例は進行性膵癌に対する治療歴のある患者）を対象とした海外第 I 相試験（PEP0203 試験）で、これらの薬剤の併用投与の適切性を検討した（5.3.3.2.2 項）。PEP0203 試験では、客観的奏効率（ORR）、奏効期間及び DCR を予備的な有効性評価項目とした。有効性評価が可能であった 15 例のうち、確定部分奏効（PR）は 2 例（13%）、SD は 9 例（60%）、進行（PD）は 4 例（27%）に認められ、全体の DCR は 73%であった。膵癌患者では、SD は 4 例、PD は 1 例に認められた。PR の 2 例は、胃癌患者 1 例（用量 80 mg/m^2）及び乳癌患者 1 例（用量 100 mg/m^2）であり、奏効期間はそれぞれ 142 日及び 76 日であった。主な用量制限毒性（DLT）は、グレード 3 の下痢、白血球減少症、好中球減少症及び発熱性好中球減少症であった。PEP0203 試験における本剤の MTD は 80 mg/m^2 であった。結果、これらの予備的有効性及び安全性結果を踏まえ、本剤 80 mg と 5-FU/LV との併用投与レジメンが適切と判断された。

一方、NAPOLI-1 試験に追加する 3 つ目の投与群に選択した 5-FU/LV のレジメンは、PEPCOL 試験で用いられた modified FOLFIRI-3 療法と同一のレジメンであり、オキサリプラチンをベースとした化学療法歴のある進行大腸癌患者で忍容性が示されている。FOLFIRI 療法はこれまでも膵癌治療に用いられてきたレジメンである。

1.1.1.2 項に示したように、改訂後の NAPOLI-1 試験では、対照群である 5-FU/LV 群の用法・用量は変更しなかった。これは、改訂前に既に 60 例以上の患者が治療を受けており、対照群である 5-FU/LV のレジメンを変更した場合、既に治療を受けていた患者から得られたデータが利用できなくなることが考えられたこと、また、PEPCOL 試験で用いられた 5-FU/LV のレジメンにおける利用可能なデータはなかったことから、 対照群の用法・用量は改訂後もそのままとすることとした。さらに、最近報告された CONKO-003 試験［4］において、対照群（NAPOLI-1 試験と同じ 5-FU/LV のレジメン）で局所進行及び転移性膵癌患者に対する有効性が示唆されたことも対照群の用法・用量をそのままにすることを支持するものとなった。

以上を踏まえ、NAPOLI-1 試験計画時において、本剤を 5-FU/LV と併用するレジメンが最適な選択と考えられた（5.3.5.1.1 項 CSR Section 5.2.3）。

1.1.1.7.3　NAPOLI-1：UGT1A1*28 遺伝子型に対する本剤の投与

すべての患者に対して、組入れ前に *UGT1A1*28* の検査を実施することとした。*UGT1A1*28* 対立遺伝子がホモ接合体である患者（*UGT1A1 7/7* 遺伝子型）に対しては、本剤のリポソームから放出されたイリノテカン及びその活性代謝物である SN-38 の毒性が増強される可能性を考慮し本剤の開始用量は低く設定した。なお、低開始用量で忍容性が良好であれば、本剤の増量を可能とした（本項 1.1.1.4 参照）。

UGT1A1 遺伝子により産生される酵素は、イリノテカンの活性代謝物である SN-38 のグルクロン酸抱合に関与している。SN-38 の抗腫瘍活性に加えて、正常組織中の SN-38 はイリノテカ

ン療法による毒性のほとんどに直接関与している。活性型の SN-38 を不活性型の SN-38G（SN-38 グルクロン酸抱合体）に代謝することは、特に腫瘍外でのイリノテカンの毒性リスクを減少させるうえで重要な過程である。2 つの *UGT1A1* 対立遺伝子が不完全である患者では、SN-38 グルクロン酸抱合能が低下しているか、低下するリスクが高い。いくつかの症例報告によると、*UGT1A1*28* 対立遺伝子がホモ接合体であり、血清ビリルビンが高値で変動している患者（ジルベール症候群）に対して中・高用量のイリノテカンを投与すると、毒性リスクが高まる可能性がある［16］。この結果は、*UGT1A1*28* 対立遺伝子のホモ接合性とビリルビン値は、イリノテカンの毒性と関連することを示唆している。イリノテカンの使用経験に基づくと、*UGT1A1*28* 対立遺伝子がホモ接合体（*UGT1A1 7/7* 遺伝子型）である患者では、中～高用量（> 150 mg/m^2）のイリノテカンの投与開始後に血液毒性（グレード 3 及び 4）のリスクが高まる［16］。

1.1.1.8　NAPOLI-1：有効性評価項目

NAPOLI-1 試験における有効性の主要評価項目は OS と設定した。OS が本試験の患者集団に対する臨床的有用性の検証に適した評価項目であることは、規制当局のガイダンスにより示されている。その他の重要な有効性評価項目は、治験担当医師の評価による無増悪生存期間（PFS）、治療成功期間（TTF）、ORR 及び炭水化物抗原 19-9（CA 19-9）値の反応であった。CA 19-9 は膵癌により特異性の高い腫瘍マーカーである。これらの評価項目は、有効性の評価指標として抗悪性腫瘍領域の臨床試験では広く受け入れられている。また、生活の質（QOL）及び症状緩和効果（CBR）についても検討した［17］。

1.1.1.9　NAPOLI-1：試験期間

有効性の主解析であった OS の解析は、死亡例が 305 例以上に達した時点で行った。NAPOLI-1 試験の 1 例目の組入れ日は 2012 年 1 月 11 日であった。解析のためのデータカットオフ日は 2014 年 2 月 14 日であり、これは主解析に必要なイベント数が得られたとの確認通知を治験依頼者が受領した日にあたる。OS の解析時点で治験薬を投与中の患者では、中止基準のいずれかを満たすまで投与を継続した。NAPOLI-1 試験は、すべての患者が治験薬の投与を中止し、発現する可能性のあるイベントの 90%以上が発現した時点で試験完了と判断した。この時点で本試験は終了し、データベースの最終固定は 2015 年 11 月 16 日に行われた。CSR 補遺はデータベース最終固定後に作成した。

1.1.1.10　NAPOLI-1：統計手法

本資料では、NAPOLI-1 試験の CSR に記載した有効性評価項目の統計解析方法を「CSR 解析」として記載する。また、OS 及び PFS に対する予後因子の影響を検討するための統計解析方法を「臨床的有効性要約のための解析」として記載する。さらに、intent-to-treat（ITT）解析集団を対象に、治験薬の投与を受けなかった患者の OS に対する影響を検討するために補完 OS データを用いて実施した解析の方法（補完の影響解析、imputation analysis）も「臨床的有効性要約のための解析」として記載する。

1.1.1.10.1　NAPOLI-1：CSR 解析

NAPOLI-1 試験の CSR 解析では、以下の有効性について比較した。

- 無作為割付けされたすべての患者を対象として、本剤単独群を 5-FU/LV 群と比較した。
- 治験実施計画書の改訂第 2 版以降で無作為割付けられた患者のみを対象に、本剤+5-FU/LV 群を 5-FU/LV 群と比較した。

投与群間の多重比較では、ファミリーワイズエラー率［第 1 種過誤率（family wise Type I error rate)］が 0.05（両側検定）になるよう Bonferroni-Holm 法を用いて有意水準を調整した。統計学的有意差検定は、主要評価項目の OS 並びに重要な副次的評価項目の PFS 及び ORR を対象に行った。副次的評価項目については、試験全体の第 1 種過誤率［overall false positive (family-wise error) rate］が 0.05 を保持するよう階層的ステップダウン法により検定を行った（5.3.5.1.1 項 CSR Section 7.4.2.5 及び Appendix 12.1.9 参照)。階層的ステップダウン法は OS、PFS 及び ORR の順とした。副次的評価項目のペアワイズ比較は、上位の階層のペアワイズ比較で有意差が得られた場合にのみ実施した。

イベント発生までの期間（Time-to-event）に関する評価項目

NAPOLI-1 試験の主要評価項目は OS とし、無作為割付け日から死亡日までの期間（月数）と定義した。症例報告書に死亡日の記載がある場合は、生存期間は「(死亡日−無作為割付け日+1）/（365.25/12)」という計算式により算出した。主解析のためのデータカットオフ日以前に死亡したかどうか不明だった患者では、データカットオフ日までに生存が確認できた最終日で OS の評価は打切りとした。打切り例の生存期間は「(最終生存確認日−無作為割付け日+1）/（365.25/12)」という計算式により算出した。

OS の主解析に含まれる 2 つのペアワイズ比較では、ITT 解析集団を対象とする層別なしのログランク検定を行い、5-FU/LV 群に対する本剤単独群又は本剤+5-FU/LV 群の優越性を検定した。

生存曲線について、本剤単独群を SA(t)、5-FU/LV 群を SB(t)、本剤+5-FU/LV 群を SC(t)としたとき、対応する帰無仮説は以下のとおりである。

$$H_0^1: S_A(t) = S_B(t) \text{ 及び } H_0^2: S_C(t) = S_B(t)$$

検定はファミリーワイズエラー率［第 1 種過誤率（family wise Type I error rate）］が 0.05（両側検定）になるよう厳密にコントロールした。

生存関数のノンパラメトリックな推定値及び OS の中央値を得るため、投与群ごとに Kaplan-Meier 解析を行った。95% CI は二重対数（log-log method）を用いて算出した。ハザード比及び対応する 95% CI を推定するため、層別なしの Cox 比例ハザード回帰モデルを使用した。

副次的評価項目である PFS の評価には、RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて、治験担当医師による腫瘍及び疾患の増悪の評価を用いた。PFS は無作為割付け日から死亡日まで又は増悪が認められた日のいずれか早い日までの期間（月数）と定義した。増悪が認められた日は、総合効果が PD となった日又は死亡日のいずれか早い日で、最後に PD 以外と判定された日から 12 週間以内の日とした。ベースライン後に有効な腫瘍評価が行われなかった患者では、無作為割付け日を最後に PD 以外と判定された日とした。増悪及び死亡イベントがみられなかった患者の PFS は最後に PD 以外と判定された日で打切りとした。

副次的評価項目である TTF は、症状悪化、毒性発現又は死亡を含むあらゆる理由による治験薬投与中止までの期間と定義した。TTF の結果は、投与群間で比較した。

PFS に関する評価項目の群間差（本剤単独群 vs 5-FU/LV 群及び本剤+5-FU/LV 群 vs 5-FU/LV 群）の統計学的有意性の検定には、ITT 解析集団を対象とする層別なしのログランク検定を用いた。PFS 曲線に関わる関数のノンパラメトリックな推定値及び PFS の中央値を得るため、投与群ごとに Kaplan-Meier 解析を行った。95% CI は二重対数（log-log method）を用いて算出した。ハザード比及び対応する 95% CI を推定するため、層別なしの Cox 比例ハザード回帰モデルを使用した。ITT 解析集団を対象とした解析結果の頑健性を評価するため、感度分析を実施した。

客観的奏効率（ORR）

解析時に客観的奏効［確定完全奏効（CR）+PR］が得られた ITT 解析集団の患者数及び割合（%）を示し、正規近似に基づき割合に対する 95% CI を算出した。ORR の群間差は、フィッシャーの直接確率法を用いてペアワイズに比較した。ORR の解析は、治験担当医師の評価による未確定腫瘍縮小効果（RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく）に基づいた。

1.1.1.10.2　NAPOLI-1：臨床的有効性要約のための解析

あらかじめ規定したベースライン特性グループから OS 及び PFS の予後因子を特定するため、Cox 回帰モデルを用いて探索的解析を実施した。解析法の詳細は 5.3.5.1.1 項 CSR Appendix 12.1.9 及び付録 7.2 に示した。

治験薬の投与を受けなかった患者を鑑みた OS への影響を検討した背景及び OS の補完による方法の詳細は付録 7.3 で述べる。

1.1.2　331501 試験

1.1.2.1　331501：背景

331501 試験は、ゲムシタビンによる前治療後に増悪又は再発した転移性膵癌を有する日本人患者を対象とした国内第 II 相試験であり、日本人患者に対して海外で実施された NAPOLI-1 試験の結果（忍容性、PK、有効性及び安全性）の裏付けを行った。したがって、331501 試験のデザインは、NAPOLI-1 試験とおおむね一致している。なお、331501 試験の治験実施計画書は、医薬品医療機器総合機構（PMDA）との[redacted]相談（#P[redacted]、対面助言実施日：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）をはじめとする PMDA との検討を経て、PMDA から合意を得ている。

1.1.2.2　331501：試験デザイン

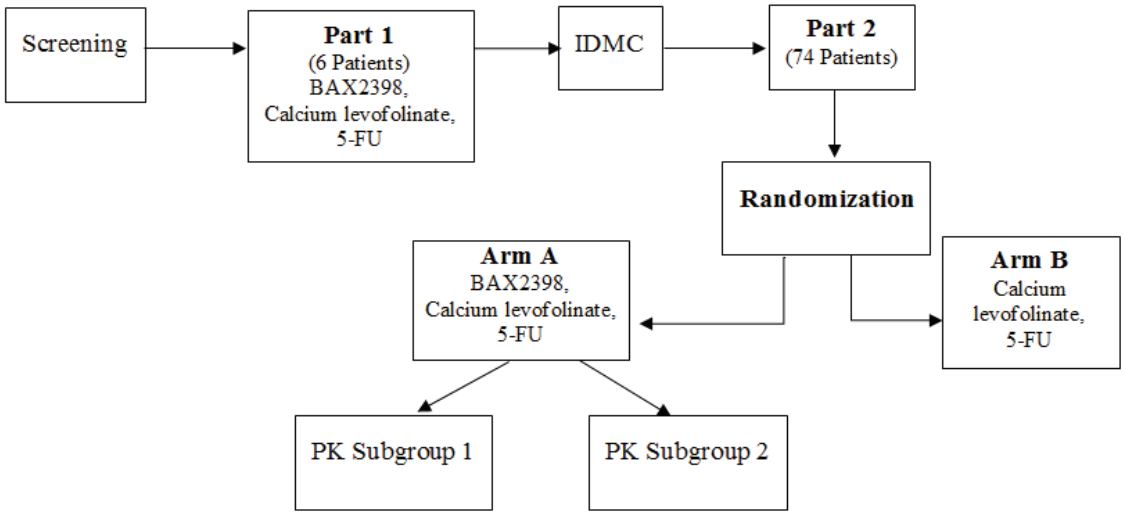
331501 試験は、ゲムシタビンによる前治療後に増悪又は再発した転移性膵癌を有する日本人患者を対象とした、前向き、非盲検、無作為化、群間比較、多施設共同国内第 II 相試験として施行され、5-FU/*l*-LV 併用投与時に比べた、本剤と 5-FU/*l*-LV との併用投与時における PK、有効性及び安全性を評価した。

331501 試験は 2 部構成（パート 1 及びパート 2）で実施された。パート 1 では、NAPOLI-1 試験と同じ投与レジメンにおいて、6 例の日本人患者で本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与時における忍容性、安全性及び本剤の PK を評価した。独立データモニタリング委員会がパート 1 の安全性データをすべて評価した後、パート 2 を開始した。パート 2 では本剤と 5-FU/*l*-LV 併用投与時における PK 及び安全性を評価し、5-FU/*l*-LV 併用投与を対照とした有効性を比較した（図 2.7.3-1）。331501 試験のパート 2 では主要評価項目を PFS とした。PFS の期間は、無作為割付けされた日から疾患の増悪が最初に記録された日まで又は死亡日（死因は問わない）のいずれか早い方までと定義した。PFS は、RECIST ガイドライン 1.1 版を用いた独立中央判定委員会の評価に基づいた。また、治験担当医師による評価に基づく PFS も評価した。パート 2 では 74 例の患者を組み入れ、本剤+5-FU/*l*-LV 群又は 5-FU/*l*-LV 群に 1：1 の割合で無作為に割り付けることとした。

患者は KPS（70 及び 80 vs. 90 及び 100）及びベースライン時のアルブミン値（4.0 g/dL 以上 vs. 4.0 g/dL 未満）で層別した後、無作為化することとした。*UGT1A1*28* 又は *UGT1A1*6* 対立遺伝子がホモ接合体である患者又は 2 つの遺伝子がヘテロ接合体である患者に対しては、開始用量を減量して本剤を投与することとした。

パート 1 及びパート 2 の双方で、患者は疾患の増悪（放射線画像診断結果又は症状の悪化）が認められるまで又は許容されない毒性が発現するまで治験薬の投与を継続することとした。腫瘍縮小効果は、RECIST ガイドライン 1.1 版を用いて 6 週間ごとに測定し記録することとした。腫瘍マーカー反応（TMR）は、治験薬投与が遅延又は中断した場合でも、ベースライン時及び組入れ以降 6 週間ごとに測定する血清 CA 19-9 値の変化を指標として評価することとした。すべての患者は、死亡又は治験終了のいずれか早い方まで追跡調査することとした。

図 2.7.3-1 331501 試験：試験デザイン



Abbreviations: IDMC: Independent Data Monitoring Committee, 5-FU: 5-Fluorouracil, PK: Pharmacokinetics
Note: IDMC review of available Part 2 data occurred at scheduled time points as well as on an ad-hoc basis per charter.
Note: Patients on BAX2398 treatment (Arm A) were divided into 2 approximately equal treatment subgroups for the purpose of PK sampling. Patients in Subgroup 1 and Subgroup 2 had PK blood samples drawn during the first cycle at different times as specified in the study protocol.
Source: m5.3.5.1.3 CSR Figure 1

1.1.2.3　　331501：対象患者

331501 試験では、ゲムシタビンによる前治療後に増悪又は再発した転移性膵癌を有する約 80 例（パート 1：6 例、パート 2：74 例）の日本人成人患者（20 歳以上）の組入れを計画した。

主要な選択基準を以下に示す。

1. 組織学的又は細胞学的に確定された膵外分泌腺癌を有する患者

2. American Joint Committee on Cancer（AJCC）の tumor-node-metastasis（TNM）ステージ分類で遠隔転移が確認された患者
3. RECIST ガイドライン 1.1 版の規定による測定可能病変を少なくとも 1 つ認める遠隔転移を有する患者
4. 局所進行性又は転移性膵癌に対し、ゲムシタビン又はゲムシタビンを含む（イリノテカンを除く）前治療後に疾患の増悪が確認された患者。前治療は少なくとも治験薬初回投与 21 日前には中止されていなければならない。
5. KPS が 70 以上の患者
6. 骨髄予備能が十分である患者
7. 肝機能及び腎機能が十分である患者
8. ECG が正常である患者
9. 前手術、放射線治療又は他の抗悪性腫瘍剤の影響から回復し、グレード 2 以上の有害事象（AE）が残存していない患者

1.1.2.4　　331501：用法・用量

本剤と併用する 5-FU/LV 投与の選択根拠

NAPOLI-1 試験では、本剤と併用して 5-FU 及び LV の注射用製剤を点滴静注した。国内では LV 注射用製剤は「ロイコボリン注 3 mg」として市販されているが、5-FU との併用下で膵癌などの悪性新生物に対する適応は承認されていない。LV はラセミ体であるが、*l* 体のみを含有し *d* 体を含まない *l*-LV が「アイソボリン点滴静注用 25 mg 及び同 100 mg」として承認されており、5-FU との併用で膵癌などの悪性新生物の適応が承認されている。このため、331501 試験では 5-FU と *l*-LV を本剤と併用することとした。*l*-LV は *l* 体のみを含有し *d* 体を含まないため、*l*-LV の用量は NAPOLI-1 試験で用いた LV 400 mg/m^2 と同力価である 200 mg/m^2 とした。

パート 1

331501 試験のパート 1 に組入れられた患者には本剤+5-FU/*l*-LV を投与した。

- 最初に、本剤 80 mg/m^2（90 分）、次に *l*-LV 200 mg/m^2（2 時間）、続いて 5-FU 2400 mg/m^2（46 時間）をいずれも点滴静注した。これを 2 週間ごとに行った。
- *UGT1A1*28* 又は *UGT1A1*6* 対立遺伝子がホモ接合体である患者若しくは *UGT1A1*28* 及び *UGT1A1*6* 対立遺伝子の両方がヘテロ接合体である患者では、本剤の開始用量を 60 mg/m^2 とした。治験薬への忍容性が認められた場合には、次のサイクルでは通常の 80 mg/m^2 とすることを可能とした。

パート 2

331501 試験のパート 2 に組み入れた患者には本剤+5-FU/*l*-LV 又は 5-FU/*l*-LV を投与した。適格とされた患者は以下のいずれかの投与群に無作為に割り付けられ、治験薬が投与された。

- 本剤+5-FU/l-LV 群（被験薬群）
  パート 1 と同じレジメンにより治験薬を投与した。
- 5-FU/l-LV 群（対照群）
  最初に、*l*-LV 200 mg/m^2（2 時間）、続いて 5-FU 2400 mg/m^2（46 時間をいずれも点滴静注した。これを 2 週間ごとに行った。

1.1.2.5　331501：対照群の選択

331501 試験のパート 2 は、日本人患者でも同様の臨床的ベネフィットを示すかを検討するため NAPOLI-1 試験に基づいてデザインした。NAPOLI-1 試験では実薬対照群として 5-FU/LV 併用投与を用いたが、本項 1.1.2.4 に示したように、国内では LV が 331501 試験での用途に対して未承認である。このため、331501 試験では実薬対照群として 5-FU/*l*-LV 併用投与を設定した。

1.1.2.6　331501：本剤の用量設定

本剤の用量は、NAPOLI-1 試験に基づき 80 mg/m^2 を選択した。

1.1.2.7　331501：試験デザインの特徴

1.1.2.7.1　331501：本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与を検討する根拠

NAPOLI-1 試験では、ゲムシタビンをベースとした前治療歴を有する転移性膵癌患者を対象とした本剤+5-FU/LV 併用投与の臨床的有用性が示された。すなわち、OS は有意に延長し、忍容性は良好であり、安全性は許容範囲であった。このため、331501 試験では同じ疾患背景を有する日本人患者を対象に、本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与の臨床的有用性を評価することとした。

1.1.2.7.2　331501：UGT1A1 遺伝子型による用量調整

本剤から放出されたイリノテカン及びその活性代謝物である SN-38 の毒性が増強される可能性があるため、すべての患者に対して *UGT1A1*28* 及び *UGT1A1*6* 対立遺伝子について検査を行い、開始用量を決定した。SN-38 の抗腫瘍活性に加えて、正常組織中の SN-38 はイリノテカン療法による毒性のほとんどに直接関与している。*UGT1A1* 遺伝子により産生される酵素はイリノテカンの活性代謝物である SN-38 のグルクロン酸抱合に関連している。SN-38G には活性がない

ため、グルクロン酸抱合はイリノテカンによる毒性リスクを軽減するうえで重要である。このことから、*UGT1A1*28* 又は *UGT1A1*6* 対立遺伝子がホモ接合体である患者並びに *UGT1A1*28* 及び *UGT1A1*6* 対立遺伝子がヘテロ接合体である患者では、本剤の開始用量は 60 mg/m^2 とした。この用量で忍容性が良好であった場合には、次サイクルでは本剤を 80 mg/m^2 の用量で投与することを可とした。

1.1.2.8　331501：有効性評価項目

331501 試験のパート 1 では PFS 及び OS を有効性評価項目とした。パート 1 では、PFS の期間を治験薬の初回投与日から疾患の増悪が最初に記録された日又は死亡日（死因は問わない）までのいずれか早い方と定義した。疾患の増悪は、RECIST ガイドライン 1.1 版を用いた独立中央判定委員会の評価に基づいた。また、治験担当医師による評価に基づく PFS も評価した。

パート 2 の主要目的は、本剤+5-FU/l-LV 群と 5-FU/l-LV 群との間で PFS の評価により有効性を比較することであった。PFS は、RECIST ガイドライン 1.1 版を用いて評価した。PFS の期間は、無作為割付けから独立中央判定委員会の評価に基づき疾患の増悪が最初に記録された日又は死亡日（死因は問わない）までのいずれか早い方と定義した。なお、この主要評価項目は、PMDA との治験相談を経て設定された（1.13 項、#P[redacted]、対面助言実施日：平成[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。また、治験担当医師による PFS も同じ方法で評価することとした。

PFS は OS の代替評価項目であり、抗悪性腫瘍剤の臨床試験では一般的に使用される評価項目である。独立中央判定委員会と治験担当医師との間で評価が異なる場合には、独立中央判定委員会の評価を優先することとした。

パート 2 における有効性の副次的評価項目として OS、ORR、TTF、DCR、CA 19-9 値を指標とした TMR、PRO（CBR 及び QOL）を評価した。TTF、ORR 及び DCR は RECIST ガイドライン 1.1 版に基づき評価した。また、QOL は European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30（EORTC-QLQ-C30）により評価した。

1.1.2.9　331501：試験期間

パート 2 では、事前に規定した 53 件以上の PFS イベント（疾患の増悪又は死亡）が認められた時点までに収集した全データを用いて、すべての解析を統計解析計画書（SAP）に基づいて実施した。また、すべての患者は、最後に組み入れた患者の初回投与から少なくとも 6 ヵ月間追跡調査した（5.3.5.1.3 項 Statistical Analysis Plan Section 2）。最後に組み入れた患者の初回投与日は 2016 年 11 月 4 日（5.3.5.1.3 項 CSR Listing 16.2.5.1.2）であり、このため主解析のためのデータカットオフ日は 2017 年 5 月 4 日であった。

1.1.2.10　331501：統計手法

パート 1

PFS 及び OS については、当該イベント（PFS では PD 又は死亡、OS では死亡）が発生した患者数を記述した。

パート 2

PFS の中央値は Kaplan-Meier 法により投与群ごとに推定した。ハザード比は層別なしの Cox 比例ハザードモデルにより算出した。両側ログランク検定により p 値を算出した。ハザード比 0.5 で PFS が 1.5 ヵ月改善する場合、合計 53 件の PFS イベント（疾患の増悪又は死亡）が発現すれば有意水準 $\alpha = 0.2$ で両側ログランク検定を行った場合の検出力は約 88%となる。

ORR は RECIST ガイドライン 1.1 版の客観的奏効率の基準に基づき評価した。客観的奏効率は最良総合効果が CR 又は PR であった患者の割合と定義した。投与群ごとに ORR の 95% CI 及び群間差を正規近似に基づき算出し、フィッシャーの直接確率検定により両側 p 値を算出した。

DCR は治験薬投与開始後、24 週間以上にわたり最良総合効果が CR、PR 又は SD であった患者の割合と定義した。投与群ごとに DCR の 95% CI 及び群間差を正規近似に基づき算出し、フィッシャーの直接確率検定により両側 p 値を算出した。

OS の中央値は Kaplan-Meier 法により投与群ごとに推定した。ハザード比は層別なしの Cox 比例ハザードモデルにより算出し、両側 p 値はログランク検定により算出した。

TTF は無作為割付けから次のいずれかが確認されるまでの期間と定義した：（1）疾患増悪、（2）理由を問わない死亡、（3）毒性発現又は症状悪化による治験薬投与中止、（4）他の癌治療の開始。TTF の中央値は Kaplan-Meier 法で推定した治療成功期間の中央値とした。ハザード比は Cox 比例ハザードモデルにより算出し、両側 p 値はログランク検定により算出した。

TMR は投与期間中に 1 回でも CA 19-9 値がベースライン値から 50%低下した場合を奏効と定義した。TMR 評価可能（TMRE）解析集団はベースライン時に CA 19-9 値が高く（> 30 IU/mL）、ベースライン後に少なくとも 1 回の測定値がある患者とした。TMR 率の群間差の 95% CI は正規近似に基づき算出し、フィッシャーの直接確率検定により両側 p 値を算出した。

QOL の評価では、EORTC-QLQ-C30 による、各尺度スコア（全般的健康、社会生活、不眠症、身体、疲労感、食欲不振、役割、嘔気／嘔吐、便秘、情緒、疼痛、下痢、認知、呼吸困難、経済的困難）を算出した。

上記の統計解析に加え、以下に示すサブグループについて PFS の探索的なサブグループ解析を行った。それぞれのハザード比及び 95% CI は Cox 比例ハザードモデルにより推定した。サブグループ解析の要約を、各サブグループのハザード比及び 95%CI を示す forest plot で図示した。

- ベースライン時の KPS（70～80 vs. 90～100）

- ベースライン時のアルブミン値（< 4.0 g/dL vs. ≥ 4.0 g/dL）
- 診断時の病期（ステージ IV vs. ステージ IV 以外)
- 原発腫瘍部位（膵頭部 vs. 膵頭部以外)
- 化学療法による前治療の回数（<2 vs. ≥2）
- 放射線による前治療（あり vs. なし）
- 外科手術による前治療（あり vs. なし）
- 前治療からの期間（中央値未満 vs. 中央値以上）
- 最初の細胞学的又は組織病理学的診断からの期間（中央値未満 vs. 中央値以上）
- 最初の転移診断からの期間（月数）（中央値未満 vs. 中央値以上）
- 前治療の最良効果（CR+PR vs. SD vs. PD）
- ベースライン時の CA 19-9 値（< 37 IU/mL vs. ≥ 37 IU/mL)
- 性別（男性 vs. 女性）
- 年齢（65 歳以下 vs. 65 歳超過）
- 肝転移の有無（あり vs. なし）
- TS-1 投与歴の有無（あり vs. なし）

2　個々の試験結果の要約

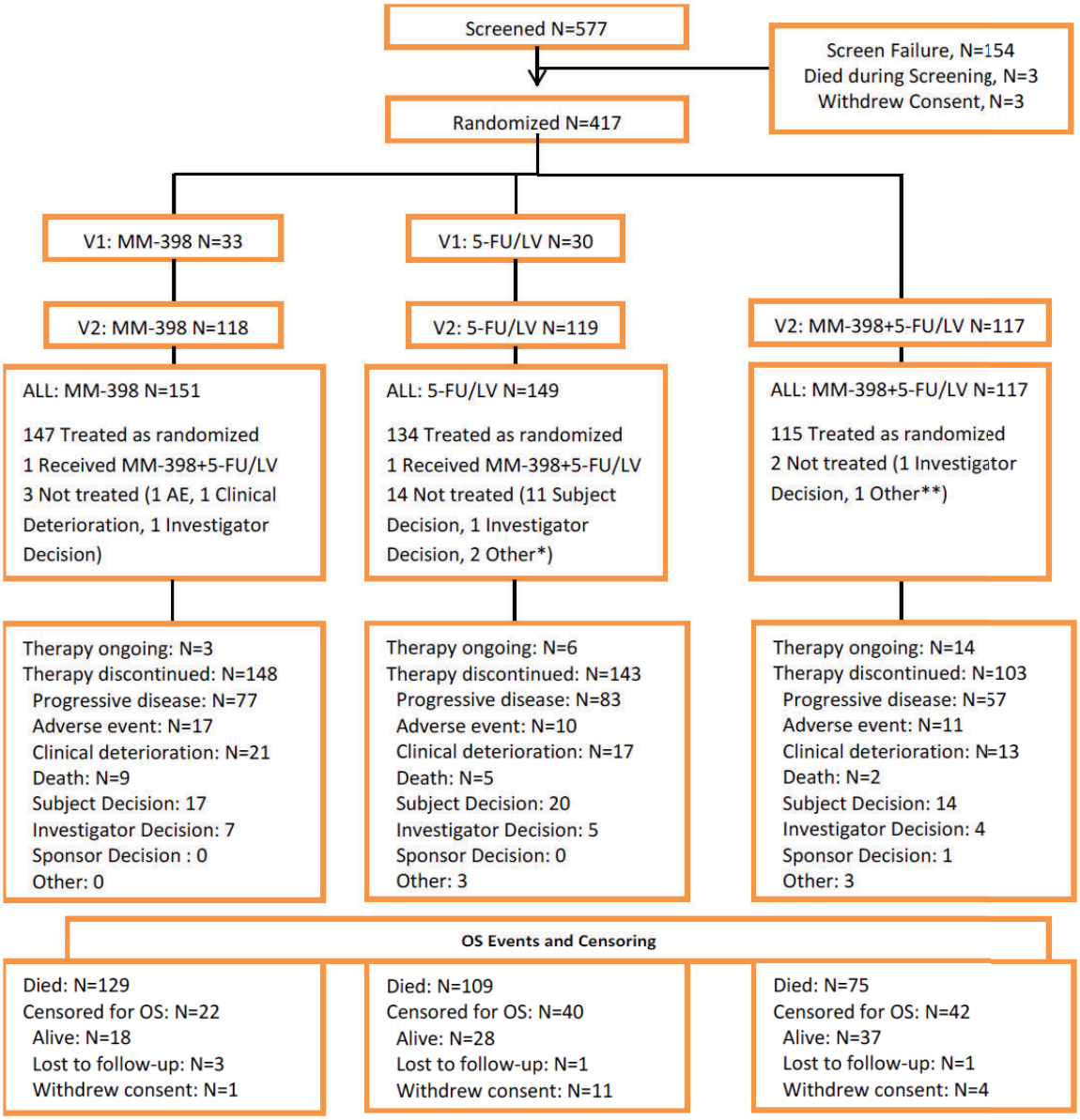
2.1　NAPOLI-1 試験

2.1.1　　NAPOLI-1：患者の内訳

患者の組入れ状況及び内訳を図 2.7.3-2 に示す。

NAPOLI-1 試験に患者を組み入れるため、治験実施計画書に事前に規定した基準に従い計 577 例をスクリーニングした。このうち 417 例を無作為化し、ITT 解析集団とした。すべての実施医療機関で予定されていたデータ入力が完了した時点で、ITT 解析集団で発現した OS イベントは計 313 件であった（2014 年 2 月 14 日時点）。本剤単独群に無作為割付けされた患者は計 151 例で、このうち 147 例には割付けに従って本剤が投与された。3 例には治験薬が投与されず、1 例には誤って割り付けられていなかった治験薬（本剤+5-FU/LV）が投与された。5-FU/LV 群に無作為割付けされた患者は計 149 例で、このうち 134 例には割付けに従って治験薬（5-FU/LV）が投与された。14 例には治験薬が投与されず、1 例には誤って割り付けられていなかった治験薬（本剤+5-FU/LV）が投与された。149 例のうち 119 例は治験実施計画書第 2 版以降に無作為化され、この集団を本剤+5-FU/LV 併用投与を受けた患者に対する対照群（5-FU/LV 群）とした。本剤+5-FU/LV 群に無作為割付けされた患者は計 117 例で、このうち 115 例には割付けに従って治験薬（本剤+5-FU/LV）が投与されたが、2 例には治験薬が投与されなかった。無作為化された投与群の違いに関わらず、最も多かった投与中止理由は、RECIST ガイドライン 1.1 版の基準に基づく PD（217 例、52%）であり、次に症状悪化及び患者の判断（それぞれ、51 例、12%）であった。

図 2.7.3-2 NAPOLI-1 試験：患者の組入れ及び内訳



V1=Version 1 of the protocol
V2=Version 2 of protocol
*: 1 patient became ineligible post-randomization, 1 patient had AE that delayed dosing>7 days from randomization
**: 1 patient became ineligible post-randomization.
Note: In the V2: MM-398+5-FU/LV arm, the number of subjects who discontinued therapy due to “Other” reasons were erroneously reported as 3 but should be 1 per m5.3.5.1.1 CSR Table 14.1.1.6.1.
Source: m5.3.5.1.1 CSR Figure 6-1

各解析集団の患者数を表 2.7.3-2 に示す。

表 2.7.3-2 NAPOLI-1 試験：解析集団

Population	MM-398 Mono N=151 (%)	5-FU/LV Mono Control N=149 (%)	MM-398+5-FU/LV Combo N=117 (%)	5-FU/LV Combo Control N=119* (%)	*All ITT N=417 (%)*
Intent-to-Treat (ITT)	151 (100)	149 (100)	117 (100)	119 (100)	*417 (100)*
Safety	147 (97.4)	134 (89.9)	117 (100)	105 (88.2)	*398 (95.4)*
Per-Protocol (PP)	116 (76.8)	95 (63.8)	66 (56.4)	71 (59.7)	*277 (66.4)*
Evaluable Patient (EP) for Tumor Response	133 (88.1)	120 (80.5)	104 (88.9)	92 (77.3)	*357 (85.6)*
Tumor Marker Response-evaluable (TMRE)	123 (81.5)	105 (70.5)	97 (82.9)	81 (68.1)	*325 (77.9)*
Clinical Benefit Response (CBR) Population	92 (60.9)	80 (53.7)	78 (66.7)	60 (50.4)	*250 (60.0)*
Patient Reported Outcome (PRO) Population	105 (69.5)	82 (55.0)	72 (61.5)	56 (47.1)	*259 (62.1)*
PK Population	144 (95.4)	85 (57.0)	116 (99.1)	85 (71.4)	*345 (82.7)*

* This group is a subset of 5-FU/LV mono control group that was enrolled in the study after protocol Version 2 was activated.
There were 2 subjects who received study drug not as randomized. The MM-398 and 5-FU/LV randomized groups each had 1 subject who received MM-398+5-FU/LV.
5-FU= 5-fluorouracil; LV=leucovorin; PP=Per Protocol Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 7-2

特に記述がない限り、有効性は ITT 解析集団及び per-protocol（PP）解析集団で評価した。

- ITT 解析集団
  ITT 解析集団の患者（417 例）は無作為割付け後に次のように群間比較された：本剤単独群（151 例） vs. 5-FU/LV 群（149 例）、並びに本剤+5-FU/LV 群（117 例） vs. 5-FU/LV 群（119 例）。

- PP 解析集団
  PP 解析集団は ITT 解析集団の部分集団であり、治験薬の投与を少なくとも 6 週間受け、選択／除外基準の逸脱がなく、治験実施計画書からの重大な逸脱がない患者とした。PP 解析集団の患者（277 例）は無作為割付け後に次のように群間比較された：本剤単独群（116 例） vs. 5-FU/LV 群（95 例）、並びに本剤+5-FU/LV 群（66 例） vs. 5-FU/LV 群（71 例）。

- 腫瘍縮小効果の評価可能集団
  本集団は、投与群に割り付けられ、治験薬が投与された患者で、すべての選択／除外基準を満たし、ベースライン時に測定可能な病変を有し、腫瘍縮小効果が評価可能なすべての患者とした（すなわち、投与期間中に腫瘍評価が少なくとも 1 回行われ、12 週間以内の早期に症状が悪化した患者や死亡を含む疾患の増悪がみられた患者）。腫瘍縮小効果の評価可能集団の患者（357 例）は無作為割付け後に次のように群間比較された：本剤単独群（133 例） vs. 5-FU/LV 群（120 例）及び本剤+5-FU/LV 群（104 例） vs. 5-FU/LV 群（92 例）。

- 腫瘍マーカー反応評価可能（TMRE）解析集団
  TMRE 解析集団はベースライン時に CA 19-9 値が 30 IU/mL を超えていた患者を対象とした。TMRE 解析集団の患者（325 例）は無作為割付け後に次のように群間比較された：本剤

単独群（123 例） vs. 5-FU/LV 群（105 例）及び本剤+5-FU/LV 群（97 例） vs. 5-FU/LV 群（81 例）。

- 症状緩和効果評価可能（CBRE）解析集団
  以下の基準に 1 つでも該当する患者を CBRE 解析集団とした。

  （1） ベースライン時の疼痛の強度が 100 点満点中 20 点以上
  （2） ベースライン時のモルヒネ使用量が 10 mg/日以上（経口投与換算）
  （3） ベースライン時の KPS が 70～90

  CBRE 解析集団の患者（250 例）は無作為割付け後に次のように群間比較された：本剤単独群（92 例） vs. 5-FU/LV 群（80 例）及び本剤+5-FU/LV 群（78 例） vs. 5-FU/LV 群（60 例）。

- 患者報告アウトカム評価可能（PROE）解析集団
  PROE 解析集団は、ITT 解析集団の患者のうち、EORTC-QLQ-C30 による評価をベースライン時及びその後に少なくとも 1 回実施したすべて患者を対象とした。PROE 解析集団の患者（259 例）は無作為割付け後に次のように群間比較された：本剤単独群（105 例） vs. 5-FU/LV 群（82 例）及び本剤+5-FU/LV 群（72 例） vs. 5-FU/LV 群（56 例）。

2.1.2　NAPOLI-1：人口統計学的特性及びベースライン特性

人口統計学的特性及び疾患特性は投与群間でおおむね同様であった（5.3.5.1.1 項 CSR Table 7-4 及び Table 7-5）。ITT 解析集団の 417 例のうち半数以上が男性であった（237 例、57%）。最も多い人種は白人（253 例、61%）、次いでアジア人（136 例、33%）であった。年齢の中央値は 63 歳（範囲：31～87 歳）であった。ITT 解析集団では、初回診断時に膵頭部のみに腫瘍がみられた患者は 239 例（57%）であった。また、213 例（51%）は、初回診断時に既にステージ IV の膵癌を有していた。ステージに関わりなく、初回の細胞学的又は病理組織学的診断から組入れまでの平均期間は 12.99 ヵ月、転移性疾患と診断（初回診察時及び疾患経過の途中での発現を含む）されてからの平均期間は 8.18 ヵ月であった。患者の組入れは、前治療としてゲムシタビン又はゲムシタビンを含むレジメンによる治療歴があることが条件であったことから、すべての患者はゲムシタビン治療歴を有していた（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.1.4.1）。最も頻度の高い遠隔転移部位は肝臓であり（68%）、次いで肺（31%）、遠隔リンパ節（28%）及び腹膜（28%）の順であった（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.1.3.1）。ITT 解析集団では、231 例（55%）にゲムシタビンと他剤との併用治療歴があり、186 例（45%）がゲムシタビン単剤による治療を受けていた。NAPOLI-1 試験は、417 例中のほとんどの患者では転移性疾患に対する二次治療（234 例、56%）又はそれ以降の治療（132 例、32%）として実施された。残りの 51 例（12%）では、術前

又は術後補助療法として前治療が実施され、そのため試験で実施した治療は転移性疾患に対する一次治療であった（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.1.4.2.1）。

試験組入れ時の直近の前治療（治療の種類は問わない）からの平均経過期間は 2.14 ヵ月、直近のゲムシタビン療法からの平均経過期間は 3.12 ヵ月であった。328 例（79%）にはベースライン時に膵癌に関連した手術歴があった（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.1.4.2.2 及び Table 14.1.4.3）。Whipple 法による治療歴があった患者は 112 例（27%）、試験組入れ時に胆管ステントが留置されていた患者は 37 例（8.9%）であった。試験組入れ前に放射線治療による治療歴があった患者は 97 例（23%）であった（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.1.4.3）。

2.1.3　NAPOLI-1：治験薬の曝露状況

本剤単独群に無作為に割り付けられた 151 例のうち、147 例は割付けに従って治験薬が投与された。3 例には治験薬は投与されず、1 例に対しては本剤+5-FU/LV が誤投与された。5-FU/LV 群に無作為に割り付けられた 149 例のうち、134 例は割付けに従って 5-FU/LV が投与された。14 例には治験薬が投与されず、1 例に対しては本剤+5-FU/LV が誤投与された。本剤+5-FU/LV 群に無作為に割り付けられた 117 例のうち、115 例は割付けに従って治験薬が投与された。2 例には治験薬が投与されなかった（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.1.1.4）。

NAPOLI-1 試験での本剤、5-FU 及び LV の曝露状況の詳細は 2.7.4.1 項に示した。

2.1.4　NAPOLI-1：有効性の結果

本項では、NAPOLI-1 試験の生存及び抗腫瘍効果に関する評価項目（OS、PFS、TTF 及び ORR）及びその他の有効性評価項目について示す。また、OS 及び PFS に影響する臨床的予後因子に関する事後解析の結果を示す。

2.1.4.1　NAPOLI-1：主要評価項目（OS）

2.1.4.1.1　NAPOLI-1：OS の CSR 解析

OS の中央値は、本剤+5-FU/LV 群で 6.1 ヵ月、5-FU/LV 群（対照群）で 4.2 ヵ月であった。主解析のため事前に規定した Bonferroni-Holm 法による補正に基づいて層別なしのログランク検定を実施したところ、OS に統計学的有意差（P = 0.012）が認められ、ハザード比は 0.67 であった。本剤単独群と 5-FU/LV 群（対照群）を比較したところ、本剤単独群及び 5-FU/LV 群の OS の中央値は同程度であった（4.9 ヵ月及び 4.2 ヵ月）。本剤単独群の対照群である 5-FU/LV 群（n = 149）と本剤+5-FU/LV 群の対照群である 5-FU/LV 群（n = 119）の OS の中央値はいずれも

4.2 ヵ月であった（表 2.7.3-3、図 2.7.3-3、図 2.7.3-4）。有効性の主解析の一部として実施した解析では、データカットオフ日に死亡が確認されていない患者については OS の評価を打切りとした。この場合、データカットオフ前に患者と連絡をとった直近日を打切り日とした。打切り患者の大部分は主解析のデータカットオフ日時点で生存していた（5.3.5.1.1 項 CSR Section 7.4.1.1）。

感度分析（安全性解析集団、PP 解析集団、ITT 解析集団を対象とする層別解析及び治療変更時の ITT 解析集団の打切り例）から、有効性の主解析の結果の頑健性が裏付けられた。本剤+5-FU/LV 群の OS の中央値は 5-FU/LV 群より長かったが、本剤単独群の OS の中央値は 5-FU/LV 群と同様であった（5.3.5.1.1 項 CSR Section 7.4.1.1 及び Table 7-8）。投与群間の OS の比較について、試験後における治療の影響を 2 つの感度分析により評価した。ひとつ目の感度分析では、試験後の治療を時間依存性共変量とした Cox モデルを用いて治療効果を検討した（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.2.1.7）。ふたつ目の感度分析は最初の試験後の治療開始時に OS を打切り例とする解析であった（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.2.1.6）。これらの解析結果から、本剤+5-FU/LV 群の結果は ITT 解析集団の結果と整合していた。このことから、OS の改善は、本剤+5-FU/LV 併用投与による治療の結果であることが示唆された。

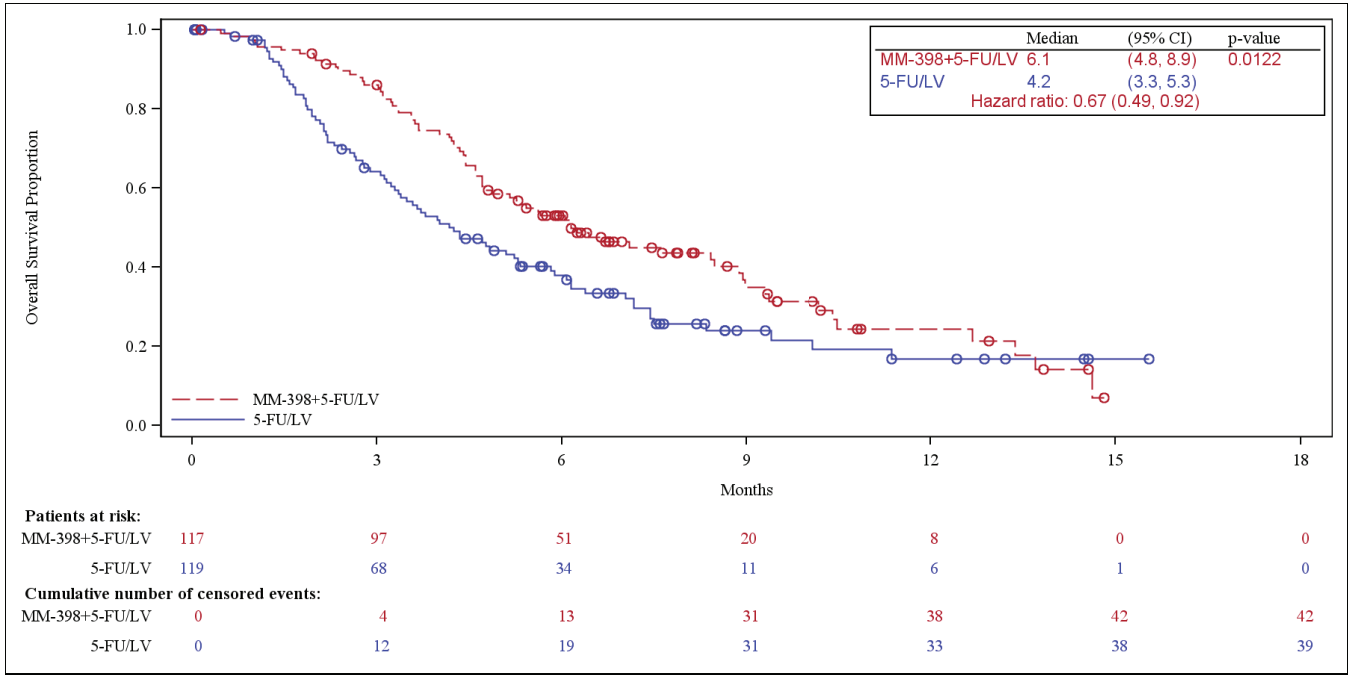
.

表 2.7.3-3 NAPOLI-1 CSR 解析：有効性の主解析（OS、ITT 解析集団）

Primary Efficacy Analysis: Overall Survival	Monotherapy Comparison				Combination Therapy Comparison			
	BAX2398	5-FU/LV	p-value[a]	Hazard Ratio[b]	BAX2398 + 5-FU/LV	5-FU/LV	p-value[a]	Hazard Ratio[b]
ITT Population								
N	151	149			117	119		
Median OS, months (95% CI)[c]	4.9 (4.23, 5.62)	4.2 (3.58, 4.86)	0.9416	0.99	6.1 (4.76, 8.87)	4.2 (3.29, 5.32)	0.0122	0.67
Died, n (%)	129 (85.4)	109 (73.2)			75 (64.1)	80 (67.2)		
Reason for Censoring								
Alive, n (%)	18 (11.9)	28 (18.8)			37 (31.6)	27 (22.7)		
Lost to Follow-Up, n (%)	3 (2.0)	1 (0.7)			1 (0.9)	1 (0.8)		
Subject Withdrew Consent from Follow-Up, n (%)	1 (0.7)	11 (7.4)			4 (3.4)	11 (9.2)		

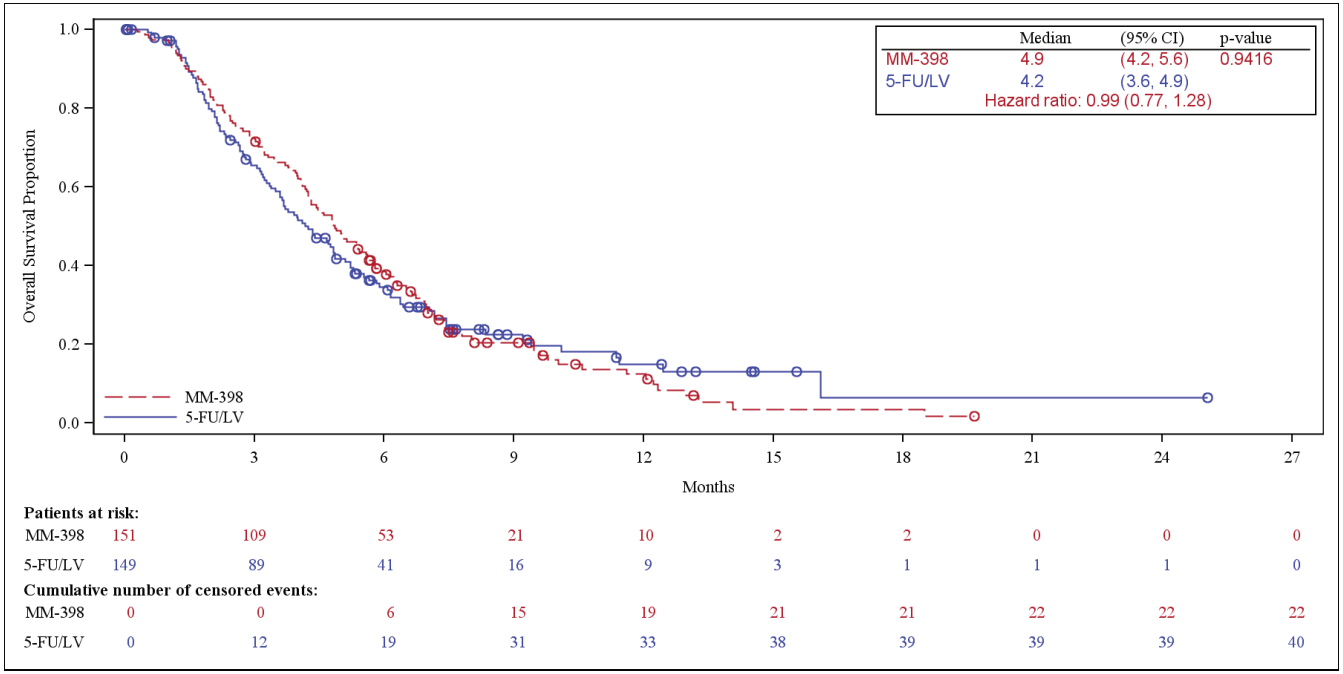
[a] p-value is derived from the two-sided unstratified log-rank test
[b] Hazard Ratio is derived from the un-stratified Cox's proportional hazards model with treatment as the independent variable.
[c] Median OS time is the Kaplan-Meier estimate of the median survival time
Abbreviations:
5-FU/LV=5-fluorouracil/leucovorin
CI=confidence interval
ITT=Intent-to-Treat
OS=Overall survival
Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 7-7

図 2.7.3-3 NAPOLI-1 CSR 解析：OS の Kaplan-Meier 曲線（月数）
本剤+5-FU/LV 群 vs. 5-FU/LV 群（ITT 解析集団）



Note: p-value is derived from the two-sided unstratified log-rank test. The Hazard Ratio is derived from the un-stratified Cox regression analysis
Abbreviations:
5-FU/LV=5-fluorouracil/leucovorin
CI=confidence interval
ITT=Intent-to-Treat
OS=Overall survival
Source: m5.3.5.1.1 CSR Figure 7-1

図 2.7.3-4 NAPOLI-1 CSR 解析：OS の Kaplan-Meier 曲線（月数）
本剤単独群 vs. 5-FU/LV 群（ITT 解析集団）



Note: p-value is derived from the two-sided unstratified log-rank test.　The Hazard Ratio is derived from the un-stratified Cox regression analysis
Abbreviations:
5-FU/LV=5-fluorouracil/leucovorin
CI=confidence interval
ITT=Intent-to-Treat
OS=Overall survival
Source: m5.3.5.1.1 CSR Figure 7-2

2.1.4.1.2　NAPOLI-1：OS（臨床的有効性要約のための解析）

2.1.4.1.2.1　NAPOLI-1：OS の予後因子

NAPOLI-1 試験では、本剤+5-FU/LV 群と 5-FU/LV 群との比較に際して、ステップワイズ法により OS と関連する予後因子を特定した。本剤+5-FU/LV 群は 5-FU/LV 群よりも OS 延長との関連性が高いため、検討する予後因子はこの本剤+5-FU/LV 群のベースライン因子から選択した。膵癌患者で生存の予後因子となる可能性のある因子を付録 7.2 に示す。

本剤+5-FU/LV 群では予後因子を考慮した場合でも、OS に対する効果は高いまま維持された（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.2.1.8.2）。ステップワイズ法を用いた Cox 回帰モデルにより、OS に影響を及ぼす予後因子とした次のものが同定された：ベースライン時の KPS が 90～100（ハザード比 0.64）、ベースライン時のアルブミン値 ≥ 4.0 g/dL（ハザード比 0.70）、前治療からの期間 > 1.3 ヵ月（ハザード比 0.74）、診断時の病期がステージ IV（ハザード比 2.04）、肝転移あり（ハザード比 1.87）及びベースライン時の CA 19-9 値≥ 40 U/mL（ハザード比 1.93）（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.2.1.8.2）。本剤単独群の解析結果は 5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.2.1.8.1 に示した。

2.1.4.1.2.2　NAPOLI-1：OS データ補完の影響解析

対照群では治験薬が投与されなかった患者数が多かったことから、ITT 解析集団を対象とした OS の評価にバイアスが生じた可能性について評価した。脱落例による影響がなければ、OS データ補完による解析のハザード比は ITT 解析集団を対象とした本来の解析と同程度となる。

OS データ補完による解析方法の詳細は付録 7.3 に示した。

5-FU/LV 投与群の患者を対象とした多変量 Cox 回帰モデルにより、ステップワイズ法で選択された補完因子は、（1）ベースライン時の KPS、（2）診断時の病期、（3）組織病理学的診断からの経過期間、（4）肝転移の有無及びベースライン時の CA 19-9 値であった。ベースライン時の因子、本来の OS の解析結果及びモデルに基づいた、OS データ補完の影響に関する事後解析結果の分布と要約統計量の詳細を付録 7.3 に示す。

ハザード比及び OS データ補完の影響を検討する解析から得られた重要なその他のパラメータの要約を

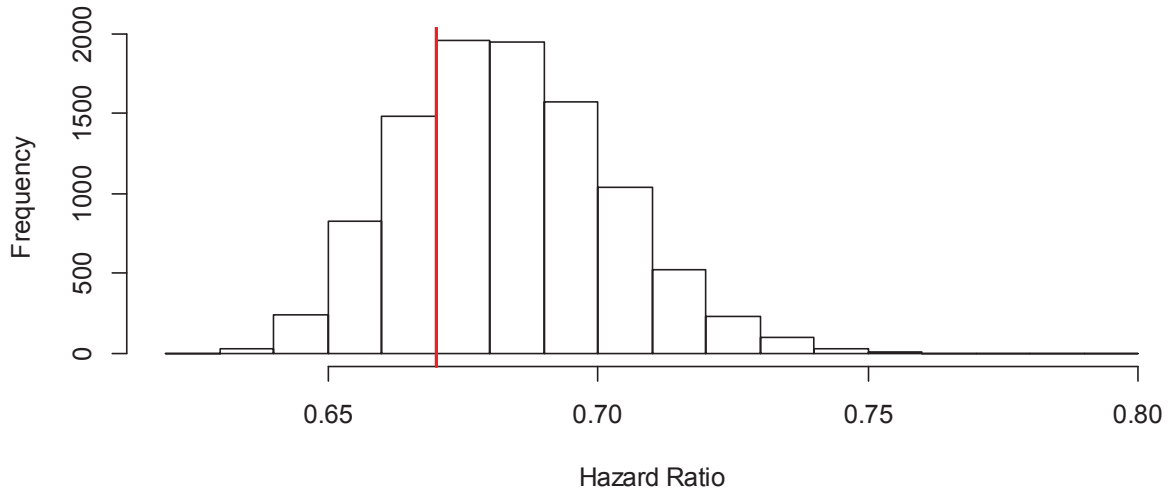
表 2.7.3-4 に示す。また、治験薬の投与を受けなかった 5-FU/LV 群の患者の補完データを用いた 10000 回のシミュレーションで得られた推定ハザード比の分布を図 2.7.3-5 に示す。

表 2.7.3-4 NAPOLI-1 臨床的有効性要約のための解析：
治験薬の投与を受けなかった対照患者の OS データ補完の影響解析における
シミュレーションのパラメータ分布（ITT 解析集団）

Parameter	2.5th percentile	25th percentile	Median	75th percentile	97.5th percentile
Hazard Ratio	0.649	0.670	0.682	0.696	0.723
Upper 95% CI for HR	0.885	0.913	0.931	0.951	0.989
Median OS (5-FU/LV)	4.0	4.2	4.3	4.3	4.7

Source: 本項 7.3 表 3

図 2.7.3-5 NAPOLI-1 臨床的有効性要約のための解析：
治験薬の投与を受けなかった対照患者の OS データ補完の影響解析における
シミュレーションの推定ハザード比の分布（ITT 解析集団）



Source: 本項 7.3 図 5

ハザード比の中央値は 0.682 であり、本来の ITT 解析集団の推定ハザード比の 0.67 と同程度であった（本来の ITT 解析集団を対象とした解析結果は図 2.7.3-5 に赤線で示す）。補完の影響解析で推定されたハザード比の 75%は 0.70 未満であった。また、OS の中央値は 4.3 ヵ月であり、本来の ITT 解析集団で推定された 4.2 ヵ月と同程度であった。

OS データ補完の影響解析では、本来の ITT 解析集団における解析の OS の結果に対する未投与患者が不均衡となった影響はほとんどみられなかった。この結果から、NAPOLI-1 試験で本来

の ITT 解析集団で実施した解析の頑健性が示された。また、OS に係る本剤+5-FU/LV 併用投与の効果が裏付けられた。

2.1.4.1.3　　NAPOLI-1：OS の部分集団解析

事前に規定した OS の部分集団解析では、解析対象例数が少なかった 3 つの部分集団（民族：その他、イリノテカンによる治療歴：あり、Whipple 法による治療歴：あり）を除き、5-FU/LV 併用投与に対する本剤+5-FU/LV 併用投与の効果の優越性は頑健かつ一貫していた。本項では、主要な人口統計学的特性である年齢、性別及び民族に関する OS の部分集団解析の結果を示した。NAPOLI-1 試験の OS の部分集団解析結果の詳細は 5.3.5.1.1 項 CSR Section 3.3.1 に示した。

年齢

NAPOLI-1 試験の CSR 解析では、65 歳以下の患者の OS の中央値は、本剤+5-FU/LV 群で 8.4 ヵ月、5-FU/LV 群（対照群）では 4.0 ヵ月であった。ログランク検定により統計学的な有意差（P = 0.0204）が認められ、対応するハザード比は 0.61 であった（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.2.1.11.18.1）。65 歳超の患者では、OS の中央値は本剤+5-FU/LV 群で 5.4 ヵ月、5-FU/LV 群（対照群）では 4.8 ヵ月であり、数値的には延長していたが 95% CI の推定値は重複しており、統計学的な有意差は認められなかった（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.2.1.11.18.2）。

性別

NAPOLI-1 試験の CSR 解析では、男性患者の OS の中央値は、本剤+5-FU/LV 群で 6.4 ヵ月、5-FU/LV 群（対照群）では 3.6 ヵ月であった（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.2.1.11.17.2）。ログランク検定により、統計学的な有意差（P = 0.0152）が認められ、対応するハザード比は 0.60 であった（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.2.1.11.17.2）。女性患者の OS の中央値は、本剤+5-FU/LV 群で 6.0 ヵ月、5-FU/LV 群（対照群）では 5.9 ヵ月であり、数値的には延長していたが、ログランク検定により統計学的な有意差は認められず、対応するハザード比は 0.74 であった（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.2.1.11.17.1）。

民族

NAPOLI-1 試験の CSR 解析では、白人患者の OS の中央値は、本剤+5-FU/LV 群で 5.6 ヵ月、5-FU/LV 群（対照群）では 4.2 ヵ月であった。ログランク検定により統計学的な有意差（P=0.0158）が認められ、対応するハザード比は 0.62 であり、本剤+5-FU/LV 群で良好な結果であった（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.2.1.10.3.1）。

東アジア人患者では、OS の中央値は、本剤+5-FU/LV 群で 8.9 ヵ月、5-FU/LV 群（対照群）では 3.6 ヵ月であった。ログランク検定により統計学的に有意差（P＝0.0184）が認められ、対応するハザード比は 0.49 であった（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.2.1.10.3.2）。その他の民族では患者は少なかった。その他の民族では、患者の OS の中央値は、本剤+5-FU/LV 群で 5.4 ヵ月であったが、5-FU/LV 群（対照群）では発現イベント数が不十分であるため中央値は未達であった（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.2.1.10.3.3）。

2.1.4.2　NAPOLI-1：副次的有効性評価項目

2.1.4.2.1　NAPOLI-1：PFS

2.1.4.2.1.1　NAPOLI-1：PFS（CSR 解析）

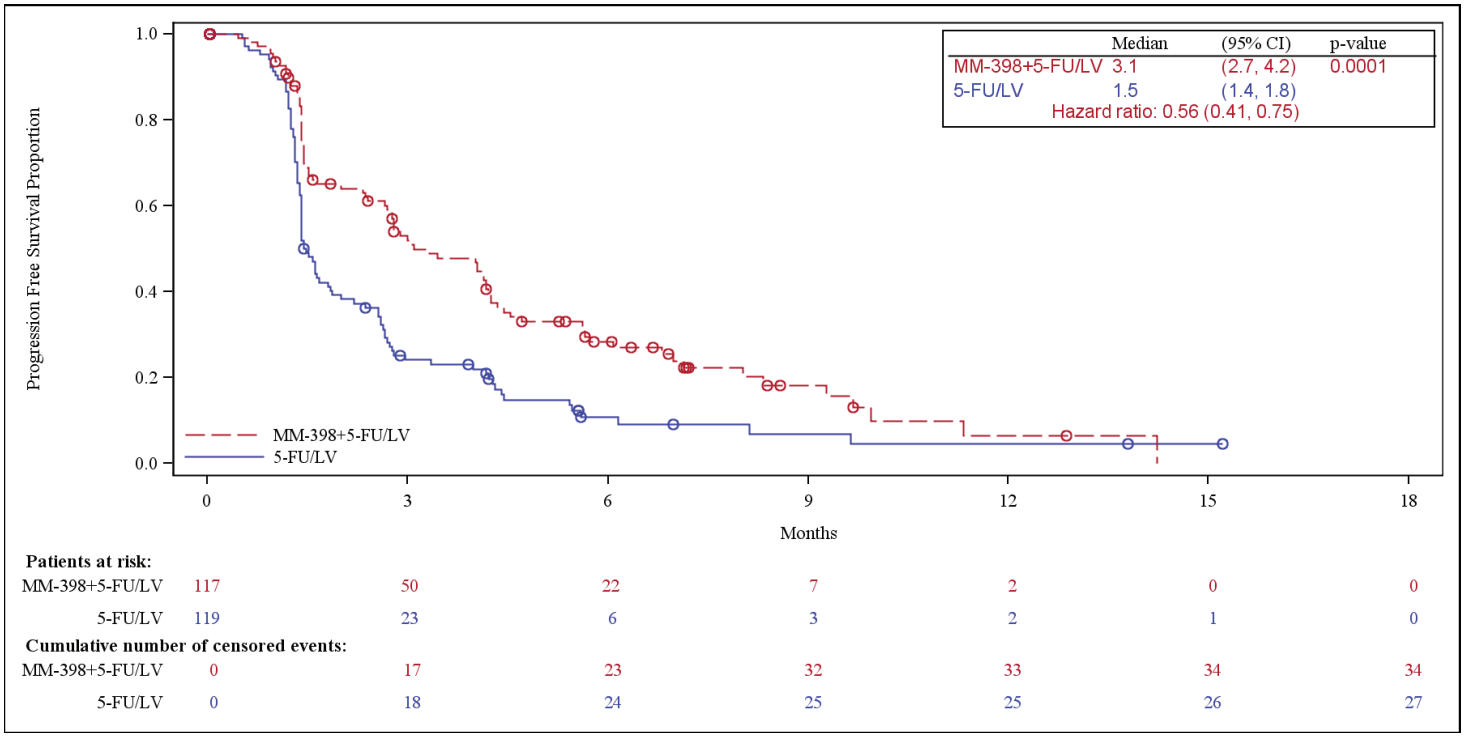
PFS の中央値は、本剤+5-FU/LV 群で 3.1 ヵ月であり、5-FU/LV 群（対照群）の 1.5 ヵ月に比べて約 2 倍長かった。層別なしのログランク検定によると、PFS のハザード比は 0.56 であり、統計学的に有意であった（P＝0.0001）。一方、PFS の中央値は、本剤単独群で 2.7 ヵ月、5-FU/LV 群（対照群）では 1.6 ヵ月であり、ハザード比は 0.81 であった（P＝0.1001）。本剤単独群の対照となった 5-FU/LV 群（n＝149）及び本剤+5-FU/LV 群の対照となった 5-FU/LV 群（n＝119）の PFS は 1.6 ヵ月及び 1.5 ヵ月と同程度であった（表 2.7.3-5、図 2.7.3-6、図 2.7.3-7）。感度分析の結果は PFS の主解析結果を支持していた。いずれの感度分析でも、PFS の中央値は、本剤+5-FU/LV 群の方が 5-FU/LV 併用慮法群よりも統計学的に有意に延長していた（5.3.5.1.1 項 CSR Table 7-10）

表 2.7.3-5 NAPOLI-1 CSR 解析：PFS（ITT 解析集団）

Secondary Efficacy Analysis: Progression Free Survival	Monotherapy Comparison				Combination Therapy Comparison			
	BAX2398	5-FU/LV	p-value[a]	Hazard Ratio[b]	BAX2398 + 5-FU/LV	5-FU/LV	p-value[a]	Hazard Ratio[b]
ITT Population								
N	151	149			117	119		
Median PFS Time, months (95% CI)[c]	2.7 (2.13, 2.89)	1.6 (1.41, 1.84)	0.1001	0.81	3.1 (2.69, 4.17)	1.5 (1.41, 1.84)	0.0001	0.56
Progressed, n (%)	89 (58.9)	89 (59.7)			65 (55.6)	69 (58.0)		
Died before progression, n (%)	38 (25.2)	31 (20.8)			18 (15.4)	23 (19.3)		
Reason for Censoring								
Clinical Deterioration, n (%)	4 (2.7)	3 (2.0)			3 (2.6)	2 (1.7)		
Last non-PD Assessment within 12 Weeks of Cutoff Date, n (%)	4 (2.7)	7 (4.7)			15 (12.8)	7 (5.9)		
Not Treated and No Post-Baseline Tumor Assessment, n (%)	1 (0.7)	10 (6.7)			1 (0.9)	10 (8.4)		
Other, n (%)	15 (9.9)	9 (6.0)			15 (12.8)	8 (6.7)		

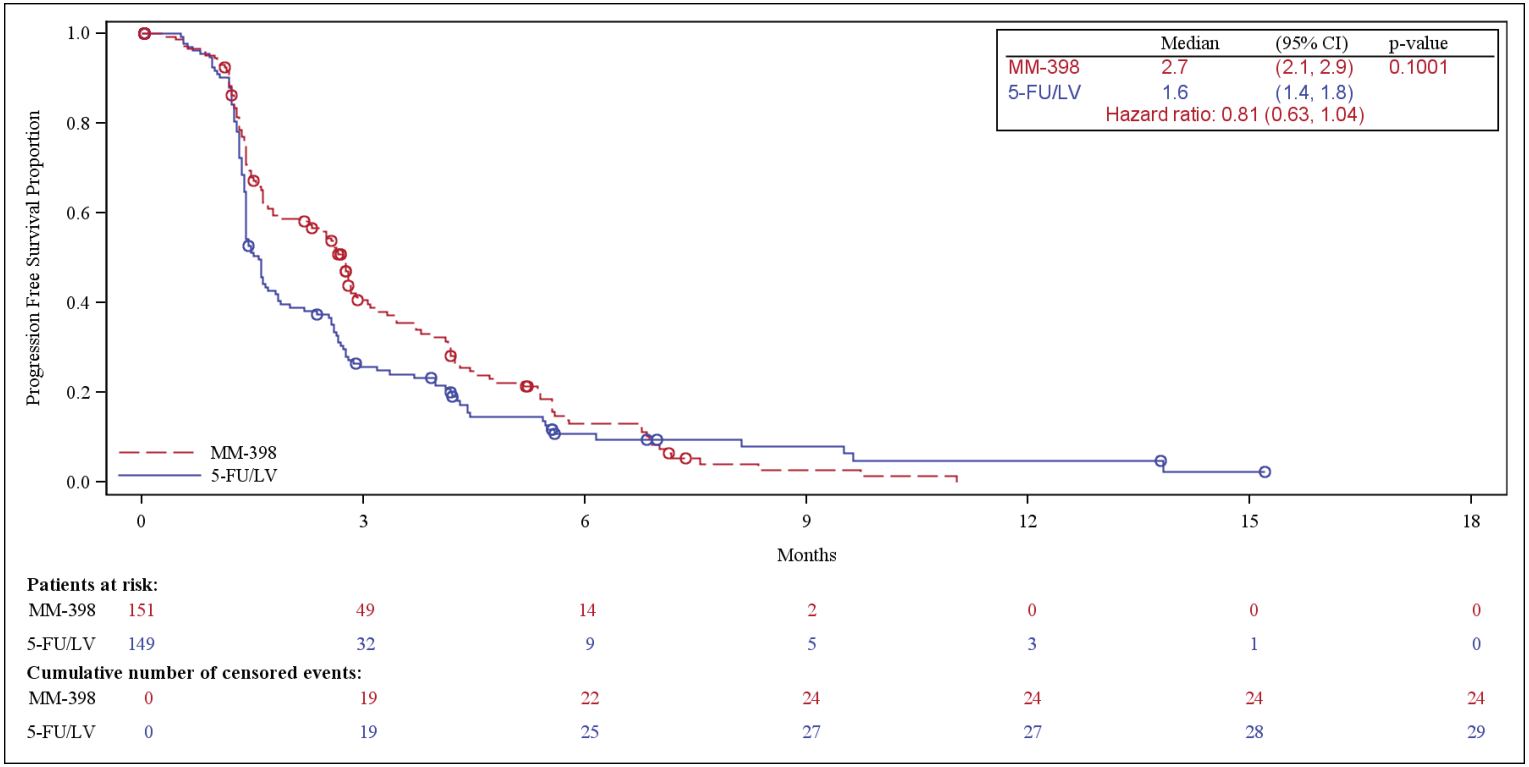
[a] p-value is derived from the two-sided unstratified log rank test
[b] Hazard ratios are derived using un-stratified Cox's proportional hazards model with treatment as the independent variable
[c] Median PFS time is the Kaplan-Meier estimate of the median survival time
Abbreviations:
5-FU/LV=5-fluorouracil/leucovorin
CI=confidence interval
ITT=Intent-to-Treat
PFS=progression free survival
Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 7-9

図 2.7.3-6 NAPOLI-1 CSR 解析：PFS の Kaplan-Meier 曲線（月数）本剤+5-FU/LV 群 vs. 5-FU/LV 群
（ITT 解析集団）



Note: p-value is derived from the unstratified log-rank test. The Hazard Ratio is derived from the un-stratified Cox regression analysis
Abbreviations:
5-FU/LV=5-fluorouracil/leucovorin; CI=confidence interval; ITT=Intent-to-Treat; PFS=progression-free survival
Source: m5.3.5.1.1 CSR Figure 7-3

図 2.7.3-7 NAPOLI-1 CSR 解析：PFS の Kaplan-Meier 曲線（月数）本剤単独群 vs. 5-FU/LV 群
（ITT 解析集団）



Note: p-value is derived from the unstratified log-rank test. The Hazard Ratio is derived from the un-stratified Cox regression analysis
Abbreviations: 5-FU/LV=5-fluorouracil/leucovorin; CI=confidence interval; ITT=Intent-to-Treat; PFS=progression-free survival
Source: m5.3.5.1.1 CSR Figure 7-4

2.1.4.2.1.2　　NAPOLI-1：PFS（臨床的有効性要約のための解析）

NAPOLI-1 試験では、本剤+5-FU/LV 群と 5-FU/LV 群との間で PFS を比較するため、ステップワイズ法を用いて関連因子を特定した。PFS に関連する予後因子の解析方法は本項 2.1.4.1.2.1 に示した OS の解析方法と同様である。

予後因子を考慮した場合でも、PFS に係る本剤+5-FU/LV 群の効果は高いまま維持された（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.2.2.7.2）。Cox モデルによるステップワイズ法を用いたところ、次の因子が PFS の延長に影響することが示された：（1）ベースライン時の CA 19-9 値 ≥ 40 U/mL（ハザード比 2.2）、（2）肝転移あり（ハザード比 2.2）、（3）放射線による前治療あり（ハザード比 1.9）、（4）診断時の病期がステージ IV（ハザード比 1.9）、（5）北米で投与を受けた患者（ハザード比 1.9）（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.2.2.7.2）。

本剤単独群の予後因子解析結果は、5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.2.2.7.1 に示した。

なお、これらの解析は探索的であるため、解釈に際しては注意が必要である。

2.1.4.2.2　　NAPOLI-1：TTF（CSR 解析）

TTF の中央値は、本剤+5-FU/LV 群で 2.3 ヵ月、5-FU/LV 群（対照群）では 1.4 ヵ月であった。層別なしのログランク検定による TTF のハザード比は 0.60（P = 0.0002）であり、本剤+5-FU/LV 群で良好な結果であった。

本剤単独群と 5-FU/LV 群の比較では、TTF はそれぞれ 1.7 ヵ月及び 1.4 ヵ月と同程度であった。本剤単独群の対照となった 5-FU/LV 群（n = 149）及び本剤+5-FU/LV 群の対照となった 5-FU/LV 群（n = 119）の TTF の中央値はいずれの群でも 1.4 ヵ月であった（表 2.7.3-6）。感度分析（PP 及び評価可能解析集団）の結果は、TTF の解析結果の頑健性を支持した（5.3.5.1.1 項 CSR Table 7-12）。

表 2.7.3-6 NAPOLI-1 CSR 解析：TTF（ITT 解析集団）

Secondary Efficacy Analysis: Time to Treatment Failure	Monotherapy Comparison				Combination Therapy Comparison			
	BAX2398	5-FU/LV	p-value[a]	Hazard Ratio[b]	BAX2398 + 5-FU/LV	5-FU/LV	p-value[a]	Hazard Ratio[b]
ITT Population								
N	151	149			117	119		
Median TTF, months (95% CI)[c]	1.7 (1.48, 2.66)	1.4 (1.31, 1.41)	0.1008	0.82	2.3 (1.58, 2.79)	1.4 (1.31, 1.41)	0.0002	0.60
Death, n (%)	9 (6.0)	5 (3.4)			1 (0.9)	5 (4.2)		
Progressive disease, n (%)	77 (51.0)	84 (56.4)			61 (52.1)	65 (54.6)		
Other Reason for Treatment Termination, n (%)	62 (41.1)	54 (36.2)			41 (35.0)	43 (36.1)		

[a] Two-sided p-value from log-rank test
[b] Hazard ratios and the associated p-values are derived using Cox's proportional hazards model with treatment as the independent variable
[c] Median time to treatment failure is the Kaplan-Meier estimate of the median time to treatment failure, in months
Abbreviations:
5-FU/LV=5-fluorouracil/leucovorin
CI=confidence interval
ITT=Intent-to-Treat
TTF=time to treatment failure
Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 7-11

2.1.4.2.3　NAPOLI-1：ORR（CSR 解析）

確定 ORR は、本剤+5-FU/LV 群が 7.7%（95% CI：2.86～12.52）、5-FU/LV 群が 0.8%（95% CI：0.00～2.48）であった（P = 0.0097）。これは、本剤+5-FU/LV 群の 9 例の確定 PR と 5-FU/LV 群の 1 例の確定 PR に基づいていた。本剤単独群と 5-FU/LV 群を比較したところ、確定 ORR は本剤単独群で 3.3%（95% CI：0.46～6.17）であり、5-FU/LV 群の 0.7%（95% CI：0.00～1.98）より高かった。これは、本剤単独群の 5 例の確定 PR と 5-FU/LV 群の 1 例の確定 PR に基づいていた（表 2.7.3-7）。

RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく未確定 ORR は、本剤+5-FU/LV 群で 16.2%（95% CI：9.56～22.92）、5-FU/LV 群では 0.8%（95% CI：0.00～2.48）であった（P < 0.0001）。これは、本剤単独群の 19 例の未確定 PR と 5-FU/LV 群の 1 例の未確定 PR に基づいていた。本剤単独群と 5-FU/LV 群を比較したところ、未確定 ORR は本剤単独群で 6.0%（95% CI：2.18～9.74）であり、5-FU/LV 群の 0.7%（95% CI：0.00～1.98）より高かった。これは、本剤単独群の 9 例の未確定 PR と 5-FU/LV 群の 1 例の未確定 PR に基づいていた（5.3.5.1.1 項 CSR Table 7-13）。

表 2.7.3-7 NAPOLI-1 CSR 解析：ORR（ITT 解析集団）

Unconfirmed (Investigator Assessment per RECIST version 1.1) Best Overall Response, n (%)				
	Monotherapy Comparison		Combination Therapy Comparison	
Factor	BAX2398 (N=151)	5-FU/LV (N=149)	BAX2398 + 5-FU/LV (N=117)	5-FU/LV (N=119)
Confirmed (≥4 weeks After Investigator Assessment of PR or CR)				
Best Overall Response, n (%)				
Partial Response	5 (3.3)	1 (0.7)	9 (7.7)	1 (0.8)
Stable Disease	57 (37.7)	35 (23.5)	47 (40.2)	26 (21.8)
Non-Complete Response/ Non-Progressive Disease[a]	3 (2.0)	2 (1.3)	3 (2.6)	2 (1.7)
Progressive Disease	51 (33.8)	71 (47.7)	35 (29.9)	56 (47.1)
Not Evaluable	35 (23.2)	40 (26.8)	23 (19.7)	34 (28.6)
Objective Response Rate				
N	5	1	9	1
Rate (%)	3.31	0.67	7.69	0.84
95% CI of Rate[b]	0.46, 6.17	(0.0, 1.98)	2.86, 12.52	0.0, 2.48
Rate Difference (95% CI)	2.64 (-0.50, 5.78)	–	6.85 (1.75, 11.95)	–
p-value[c]	0.2141	–	0.0097	–

Unconfirmed (Investigator Assessment per RECIST version 1.1) Best Overall Response, n (%)				
	Monotherapy Comparison		Combination Therapy Comparison	
Factor	BAX2398 (N=151)	5-FU/LV (N=149)	BAX2398 + 5-FU/LV (N=117)	5-FU/LV (N=119)
Partial Response	9 (6.0)	1 (0.7)	19 (16.2)	1 (0.8)
Stable Disease	54 (35.8)	35 (23.5)	39 (33.3)	26 (21.8)
Non-Complete Response/ Non-Progressive Disease[a]	3 (2.0)	2 (1.3)	3 (2.6)	2 (1.7)
Progressive Disease	51 (33.8)	71 (47.7)	34 (29.1)	56 (47.1)
Not Evaluable	34 (22.5)	40 (26.8)	22 (18.8)	34 (28.6)
Objective Response Rate				
N	9	1	19	1
Rate (%)	5.96	0.67	16.24	0.84
95% CI of Rate[b]	2.18, 9.74	0.00, 1.98	9.56, 22.92	0.00, 2.48
Rate Difference (95% CI)	5.29 (1.29, 9.29)		15.40 (8.52, 22.28)	
p-value[c]	0.0195		<0.0001	

a　Applies only to those patients without measurable disease at Baseline who could only be classified as CR, non-CR/non-PD, or PD
b　95% CI is of Overall Response Rate for individual treatment arms and for the rate difference (treatment vs control) were calculated based on the normal approximation
c　Two-sided p-values from pairwise (BAX2398 monotherapy vs. Control; BAX2398 combination therapy vs. Control) Fisher's exact test
Abbreviations:
5-FU/LV=5-fluorouracil/leucovorin, CI=confidence interval, CR=complete response, ITT=Intent-to-Treat, PR=partial response, RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (version 1.1)
Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 7-13

2.1.4.3　NAPOLI-1：その他の有効性評価項目（CSR 解析）

2.1.4.3.1　NAPOLI-1：CA 19-9 値の反応（CSR 解析）

CA 19-9 値がベースラインから 50%以上低下した患者の割合は、ベースライン時の CA 19-9 が高値の患者では、本剤+5-FU/LV 群が 5-FU/LV 群よりも高かった（29% vs. 9%、P = 0.0006）。

CA 19-9 値がベースラインから 50%以上低下するまでの期間の中央値には、本剤単独群と本剤+5-FU/LV 群との間で大きな差はみられなかった（4.4 ヵ月 vs. 4.3 ヵ月）（5.3.5.1.1 項 CSR Table 7-14）。

2.1.4.3.2　NAPOLI-1：患者報告アウトカム（PRO）（CSR 解析）

2.1.4.3.2.1　NAPOLI-1：CBR（CSR 解析）

CBR が有効と判定された患者の割合（CBR 率）は全体的に 20%を下回り、投与群間の有意差を示すエビデンスは得られなかった（CBR の定義は 5.3.5.1.1 項 Protocol Section 12.4.3 を参照）。CBRE 解析集団を対象とした CBR 率は本剤+5-FU/LV 群で 14%（11/78 例）、5-FU/LV 群で 12%（7/60 例）であった。また、本剤単独群の CBR 率は 14%（13/92 例）、5-FU/LV 群の CBR 率は 13%（10/80 例）であった。CBR に主に影響した評価項目は疼痛分類（疼痛強度及び／又は鎮痛薬の低下・減少、いずれも悪化なし）であった（5.3.5.1.1 項 CSR Errata Table 14.2.5.1）。CBRE 解析集団の患者で KPS に改善がみられた患者は少数であった）。

CBR の評価にはいくつかの制約がある。CBR の評価項目のうち疼痛に関する項目は、患者申告による日誌データに基づいている。しかしながら、日誌の記載率は低く（ITT 解析集団の 60%の患者が CBRE 解析集団に含まれた）、結果、多数の疼痛に関する項目データで品質に大きなばらつきが生じた。他の制約としては、CBR 評価基準の正確性が挙げられる。CBR の評価判定（改善/悪化/安定）のアルゴリズムには厳格な基準を設定し、評価判定に際しては各項目で連続 4 週間の状態の維持を観察することとした。また、CBR 評価の「悪化」については頑健性がやや低かった。この理由としては、疼痛について「何らかの悪化」と判断する基準には「視覚アナログ尺度（VAS）による疼痛スコアが 20 点を超える」及び「モルヒネ相当量として 10 mg/日以上の鎮痛剤の使用」のみが規定され、他の一般的な疼痛を判断する基準がなかったことが挙げられる。この判断基準を適用することで、欠測データに対する worst case scenario 法とあわせて、疼痛が悪化したと判定される患者の割合の増加が生じやすい可能性がある。このような制約を考慮しても、おおまかな CBR の改善は期待できるが、「悪化」の分類について結論する場合には個別データを慎重に精査する必要がある。

2.1.4.3.2.2　NAPOLI-1：QOL（CSR 解析）

EORTC-QLQ-C30 質問票による調査は、ベースライン時、6 週間ごと、30 日追跡調査時に実施することとした。この PRO は、独立した 3 つの評価領域に属する次の 15 の下位尺度から構成される：全般的健康関連 QOL（HRQOL）、機能尺度（認知、情緒、身体機能、役割及び社会生活）、及び症状尺度（食欲不振、便秘、下痢、呼吸困難、疲労、不眠症、悪心及び嘔吐、疼痛及び経済的困難）。領域及び下位尺度の、ベースラインから Week 6 及び Week 12 までの変化量の要約は 5.3.5.1.1 項 CSR Table 7-15、Table 7-16 に、PRO の評価（改善、不変又は悪化）は Figure 7-5 及び Figure 7-6 に示す。

ベースライン時の全般的健康スコアの中央値は 3 つの投与群間（本剤+5-FU/LV 群、本剤単独群、5-FU/LV 群）で大きな差はなく、いずれもスコアの分布する範囲の中央付近であった。

Week 6 及び Week 12 のスコアの中央値にベースラインから明らかな変化はみられず、この結果から、全般的健康に対する治験薬の投与効果は極めて小さいことが示唆された（5.3.5.1.1 項 CSR Table 7-15）。

2.1.5　NAPOLI-1：有効性評価項目の要約

NAPOLI-1 試験では、本剤+5-FU/LV 群は、5-FU/LV 群と比較して、OS に統計学的に有意な延長を示した。これにより、ゲムシタビンによる前治療歴がある転移性膵癌患者では主要評価項目が達成された。しかしながら、用法・用量の異なる本剤単独群では、5-FU/LV 群と比較して、OS に統計学的な有意差は示されなかった。本剤+5-FU/LV 群の結果が頑健であることは、副次的評価項目（PFS、TTF 及び ORR）の解析と感度分析により裏付けられた。

NAPOLI-1 試験では、有効性評価項目としたイベント発現までの時間に影響を及ぼす予後因子を評価した。NAPOLI-1 試験は潜在的予後因子の影響を検証する検出力を備えておらず、これを検出するデザインでもなかったため、p 値はすべて参考値である。OS に関連すると予想される一般的な予後因子として、診断時のステージ及び肝転移の存在が特定された。その他のベースライン因子はより投与方法に特異的であることが示唆された。膵癌を対象として OS に対する複数の潜在的な予後因子を考慮したところ、本剤+5-FU/LV 併用投与の方が 5-FU/LV 併用投与よりも OS の延長と強く関連することが示された。競合変数の中から本剤+5-FU/LV 併用投与が選択されたことや他の予後因子で調整した後も p 値は小さかったことから、NAPOLI-1 試験で本剤+5-FU/LV 併用投与が ITT 解析集団の OS に対して有意な効果をもたらしたことがさらに裏付けられた。

治験薬が投与されなかった患者の数は 5-FU/LV 群（対照群）で多く、投与群間で不均衡が生じていた。この不均衡が ITT 解析集団の OS に及ぼす影響を評価するため、5-FU/LV 群で治験薬が投与されなかった患者のデータを補完し、OS の結果を推定した。解析の結果、ハザード比の中央値（0.682）は NAPOLI-1 試験の本来の ITT 解析集団で得られた推定ハザード比（0.67）と同程度であり、推定ハザード比の 75%は 0.70 を下回っていた。OS の中央値 4.3 ヵ月も本来の ITT 解析集団を対象とした解析の中央値 4.2 ヵ月と同程度であった。この結果から、5-FU/LV 群で治験薬が投与されなかった患者が試験結果に及ぼす影響はほとんどなかったことが示された。また、このデータ補完による OS の解析は、NAPOLI-1 試験の本来の ITT 解析集団を対象とした解析の頑健性と、本剤+5-FU/LV 併用投与が OS に及ぼす影響のエビデンスの強さを裏付けた。

主要な有効性評価項目に係る最新の解析結果（最終データカットオフ：2015 年 11 月 16 日）は、NAPOLI-1 試験の CSR（5.3.5.1.1 項）に記載した結果と整合していた。この最終カットオフデータを用いた解析で、OS 及び PFS は 5-FU/LV 群（対照群）に比べ、本剤+5-FU/LV 群の優越性が維持されていたことが示された（CSR 補遺（5.3.5.1.2 項））。

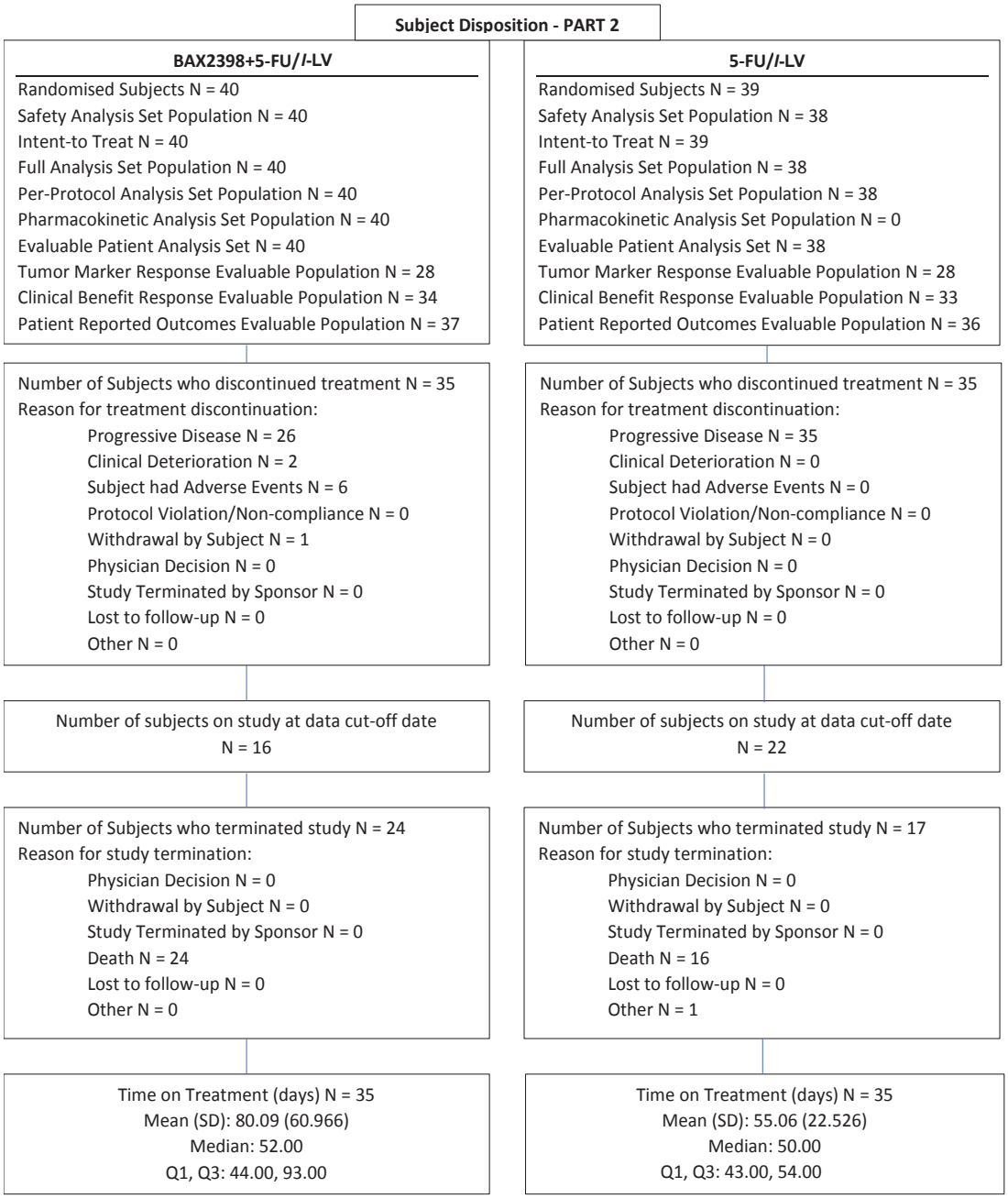
2.2　331501 試験

2.2.1　　331501：患者の内訳

331501 試験では計 101 例の患者から書面による同意が得られ、このうち 16 例（15.8%）はスクリーニングで脱落した。85 例の適格患者のうち 6 例はパート 1 に組み入れられ、治験薬が少なくとも 1 回投与されたことから、安全性解析集団に含めた。

パート 2 には 79 例の患者を組み入れ、ベースライン時の KPS（70 及び 80 vs. 90 及び 100）及びアルブミン値（4.0 g/dL 以上 vs. 4.0 g/dL 未満）により層別したうえで、患者は 2 つの投与群に 1：1 の割合で無作為化された。無作為化された患者数は本剤+5-FU/*l*-LV 群で 40 例、5-FU/*l*-LV 群では 39 例であった（図 2.7.3-8）。パート 1 には *UGT1A1* 遺伝子変異を有する患者はなく、パート 2 では本剤+5-FU/*l*-LV 群の 3 例（7.5%）及び-FU/*l*-LV 群の 3 例（7.7%）で *UGT1A1*28* 又は *UGT1A1*6* がホモ接合体であるか、*UGT1A1*28* 及び *UGT1A1*6* がヘテロ接合体であった。

図 2.7.3-8 331501 試験：患者の内訳（パート 2）



Abbreviations: 5-FU/*l*-LV=5-fluorouracil and calcium levofolinate; SD=standard deviation; Q1, Q3=1st quartile, 3rd quartile.
Note: Time on treatment for the Part 2 patients who discontinued treatment as of the cut-off date of 04 May 2017 is denoted as time from randomization to treatment termination.
Source: m5.3.5.1.3 CSR Figure 2

患者数を解析集団ごとに表 2.7.3-8 に示す。

有効性の解析集団を以下に示す。特に記載がない限り、有効性評価項目の解析では、ITT 解析集団及び PP 解析集団を対象とした。

- 最大の解析集団（FAS）
  FAS にはパート 2 で治験薬が 1 回以上投与された 78 例を含めた。

- ITT 解析集団
  ITT 解析集団にはパート 2 で無作為化された 79 例の患者全例を含めた（無作為化されたが治験薬が投与されなかった患者 1 例を含む）。

- PP 解析集団
  PP 解析集団にはパート 2 で無作為化され、治験薬が 1 回以上投与された患者のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱がなかった 78 例を含めた。

- 腫瘍縮小効果の評価可能集団
  腫瘍縮小効果の評価可能集団にはパート 2 で無作為化され、治験薬が 1 回以上投与された 78 例の患者を含めた。

- TMRE 解析集団
  TMRE 解析集団にはパート 2 で無作為化され、ベースラインの CA 19-9 値が高値（> 30 μ/mL）であった 56 例を含めた。

- PROE 解析集団
  PROE 解析集団には ITT 解析集団のうち、EORTC-QLQ-C30 を用いた健康状態などの評価をベースライン時及びベースライン以降で 1 回以上行った 73 例を含めた。

表 2.7.3-8 331501 試験：解析集団

	Part 1	Part 2		Total (Part1 + Part2)		
	BAX2398+5-FU/l-LV (N=6)	BAX2398+5-FU/l-LV (N=40)	5-FU/l-LV (N=39)	BAX2398+5-FU/l-LV (N=46)	5-FU/l-LV (N=39)	Total (N=101)
Enrolled subjects						101
Screen Failure Subjects						16
Randomised Subject		40	39			
Safety Analysis Set Population, n (%)	6 (100.0)	40 (100.0)	38 (97.4)	46 (100.0)	38 (97.4)	84 (83.2)
Intent-to-Treat Analysis Set Population, n (%)		40 (100.0)	39 (100.0)	40 (87.0)	39 (100.0)	79 (78.2)
Full Analysis Set Population, n (%)		40 (100.0)	38 (97.4)	40 (87.0)	38 (97.4)	78 (77.2)
Per-Protocol Analysis Set Population, n (%)		40 (100.0)	38 (97.4)	40 (87.0)	38 (97.4)	78 (77.2)
Pharmacokinetic Analysis Set Population, n (%)	6 (100.0)	40 (100.0)	0 (0.0)	46 (100.0)	0 (0.0)	46 (45.5)
Evaluable Patient Analysis Set, n (%)		40 (100.0)	38 (97.4)	40 (87.0)	38 (97.4)	78 (77.2)
Tumor Marker Response Evaluable Population, n (%)	6 (100.0)	28 (70.0)	28 (71.8)	34 (73.9)	28 (71.8)	62 (61.4)
Clinical Benefit Response Evaluable Population, n (%)	3 (50.0)	34 (85.0)	33 (84.6)	37 (80.4)	33 (84.6)	70 (69.3)
Patient Reported Outcomes Evaluable Population, n (%)		37 (92.5)	36 (92.3)	37 (80.4)	36 (92.3)	73 (72.3)

Note: Percentages are based on the number of subjects in the Enrolled Subjects Population.
Note: Percentages for reasons of treatment discontinuation are based on the number of subjects who discontinued treatment.
Note: Enrolled subjects are defined as all subjects who signed the informed consent form.
Note: Safety Analysis Set population includes all subjects who received at least 1 dose of study treatment for subjects in Part 1 and subjects in Part 2.
Note: Intent-to-Treat population includes all Part 2 subjects even if they did not received any study treatment.
Note: Full Analysis Set population includes all Part 2 subjects who received at least 1 dose of study treatment.
Note: Per-Protocol Analysis Set population includes all Part 2 subjects who received at least 1 dose of the study treatment and had no major protocol deviations.
Note: Pharmacokinetic Analysis Set Population included all BAX2398+5-FU/LV patients with at least one PK assessment on treatment.

Source: m5.3.5.1.3 CSR Table 14.1.1

2.2.2　331501：人口統計学的特性及びベースライン特性

ITT 解析集団及び安全性解析集団では、年齢、性別、人種、民族、身長、体重、体格指数（BMI）及び体表面積（BSA）といった人口統計学的特性は投与群間で類似していた（5.3.5.1.3 項 CSR Table 10、Table 14.1.4.3 及び Table 14.1.4.1）。

パート 1 及びパート 2 に組み入れられた患者はすべて日本人であった。ITT 解析集団では半数以上が男性であり（44 例、55.7%）、年齢の中央値は 68.0 歳（範囲：36～83 歳）であった。ITT 解析集団でのベースライン時の主要な疾患特性は 5.3.5.1.3 項 CSR Table 11 に示した。ほとんどの患者のベースライン時の KPS は 90 以上であり（本剤+5-FU/*l*-LV 群：85.0%、5-FU/*l*-LV 群：87.2%）、アルブミン値は 4.0 g/dL 未満であった（本剤+5-FU/*l*-LV 群：77.5%、5-FU/*l*-LV 群：76.9%）。ベースライン時の CA 19-9 の中央値は、本剤+5-FU/*l*-LV 群では 1419.4 IU/mL、5-FU/*l*-LV 群では 1283.3 IU/mL であった。すべての患者がベースライン時に測定可能な病変を有していた。本剤+5-FU/*l*-LV 群と 5-FU/*l*-LV 群を比較すると、本剤+5-FU/*l*-LV 群の方が肝葉や肺などの膵臓以外の部位に病巣を有する患者の割合が高かった（肝葉：62.5% vs. 51.3%、肺：25.0% vs. 17.9%）。また、本剤+5-FU/*l*-LV 群の方が原発性腫瘍の診断時にステージ IV であった患者の割合が高く（77.5% vs. 51.3%）、細胞学的又は組織病理学的な診断からの時間が短く（7.15 ヵ月 vs. 10.84 ヵ月）、転移の初回診断から治験薬投与までの期間が短かった（5.60 ヵ月 vs. 7.10 ヵ月）。

放射線治療歴のある患者は本剤+5-FU/*l*-LV 群にはいなかったが、5-FU/*l*-LV 群では 10.3%の患者に放射線治療歴があった。根治目的の手術歴のある患者は 5-FU/*l*-LV 群では 46.2%であったのに対し、本剤+5-FU/*l*-LV 群では 25.0%であった。したがって、5-FU/*l*-LV 群の患者は、331501 試験への組入れ前に、原発性腫瘍に対してより多くの治療が行われていた。すべての患者に化学療法歴があり、そのほとんど（約 95%）は進行性又は転移性疾患に対して行われたもので、投与群間で頻度は同様であった。本剤+5-FU/*l*-LV 群に比べ、5-FU/*l*-LV 群でより多くの患者に前治療として術後補助療法（12.5% vs. 35.9%）及び術前補助療法（2.5% vs. 10.3%）が行われていた。化学療法による前治療期間中に、PR 及び SD が認められた患者の割合は投与群間で同程度であった。

2.2.3　331501：治験薬の曝露状況

治験薬が 1 回以上投与された計 84 例の患者（パート 1：6 例、パート 2：78 例）が安全解析集団に含まれた。331501 試験での曝露状況（本剤、5-FU 及び *l*-LV）の詳細は 2.7.4.2 項に示した。

2.2.4　331501：有効性の結果

2.2.4.1　331501：有効性の主要評価項目（PFS）

パート 2 の有効性の主要評価項目は PFS であった。疾患増悪の評価は、治験実施計画書に従い、独立中央判定委員会と治験担当医師の双方が行った。PFS の主解析のデータカットオフは 2017 年 5 月 4 日に実施し、この時点で PFS イベントは本剤+5-FU/*l*-LV 群の 31 例（77.5%）及び 5-FU/*l*-LV 群の 28 例（71.8%）で認められた。

独立中央判定委員会及び治験担当医師による PFS の評価の要約を表 2.7.3-9 に示す。また、独立中央判定委員会の評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-9 に、治験担当医師の評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-10 に示す。

独立中央判定委員会の評価によると、PFS の中央値は、本剤+5-FU/*l*-LV 群では 1.7 ヵ月（95% CI：1.48～3.61）、5-FU/*l*-LV 群では 1.6 ヵ月（95% CI：1.41～1.64）であった。層別なしのログランク検定の結果、統計学的な有意差は認められず（P = 0.376）、対応するハザード比は 0.79（95% CI: 0.468～1.324）であった。独立中央判定委員会が評価した PFS では、本剤+5-FU/*l*-LV 群の統計学的な優越性は認められなかったが、Kaplan-Meier 曲線では、5-FU/*l*-LV 群に比べて、本剤+5-FU/*l*-LV 群が全体的に優れている傾向が認められた。

治験担当医師の評価によると、PFS の中央値は、本剤+5-FU/*l*-LV 群では 2.7 ヵ月（95% CI：1.51～5.03）、対照群（5-FU/*l*-LV 群）では 1.5 ヵ月（95% CI：1.41～1.64）であった。層別なしのログランク検定の結果、ハザード比は 0.60 であり、95% CI は比較的広い範囲（95% CI: 0.366～0.975）を示した（P = 0.039）。

PFS の解析結果は、独立中央判定委員会と治験担当医師との間で評価に相違がみられた。しかし、この差はおおむね想定の範囲内であった。RECIST ガイドライン 1.1 版では、独立中央判定委員会と治験担当医師との間で判定の違いが生じる要因として、評価手順の差、独立中央判定者に提供される診療情報の制限、腫瘍の種類などを挙げている［18,19］。米国食品医薬品局（FDA）により承認された様々な薬剤でも、増悪の程度は独立中央判定委員会と治験担当医師との間で約 30%の不整合があると報告されている。独立中央判定者が利用できる診療情報（なかでも PFS の評価の差に影響する要因に関する情報）にはやや制限があり、331501 試験は本事例に当てはまるものであった。また、331501 試験の対象患者は転移性膵癌であり、疾患の特性上、急速な増悪がみられることは多い。さらに、331501 試験では PFS 観察の間隔が正確な PFS 変化の把握を困難にした可能性が考えられた。331501 試験では、NAPOLI-1 試験の PFS の結果（本剤+5-FU/LV 群 3.1 ヵ月 vs 5-FU/LV 群 1.5 ヵ月）を踏まえ、本剤+5-FU/*l*-LV 群と 5-FU/*l*-LV 群の差を 1.5 ヵ月と想定し、その検出を試験の目的としていた。しかし、腫瘍の評価は 6 週ごと（1.5 ヵ月ごと）に実施され、この間隔は想定された群間差である 1.5 ヵ月と同程度であった。

有効性主要評価項目の感度分析の結果はすべて、主解析の結果と整合していた（5.3.5.1.3 項 CSR Section 11.3.1.1.1）。

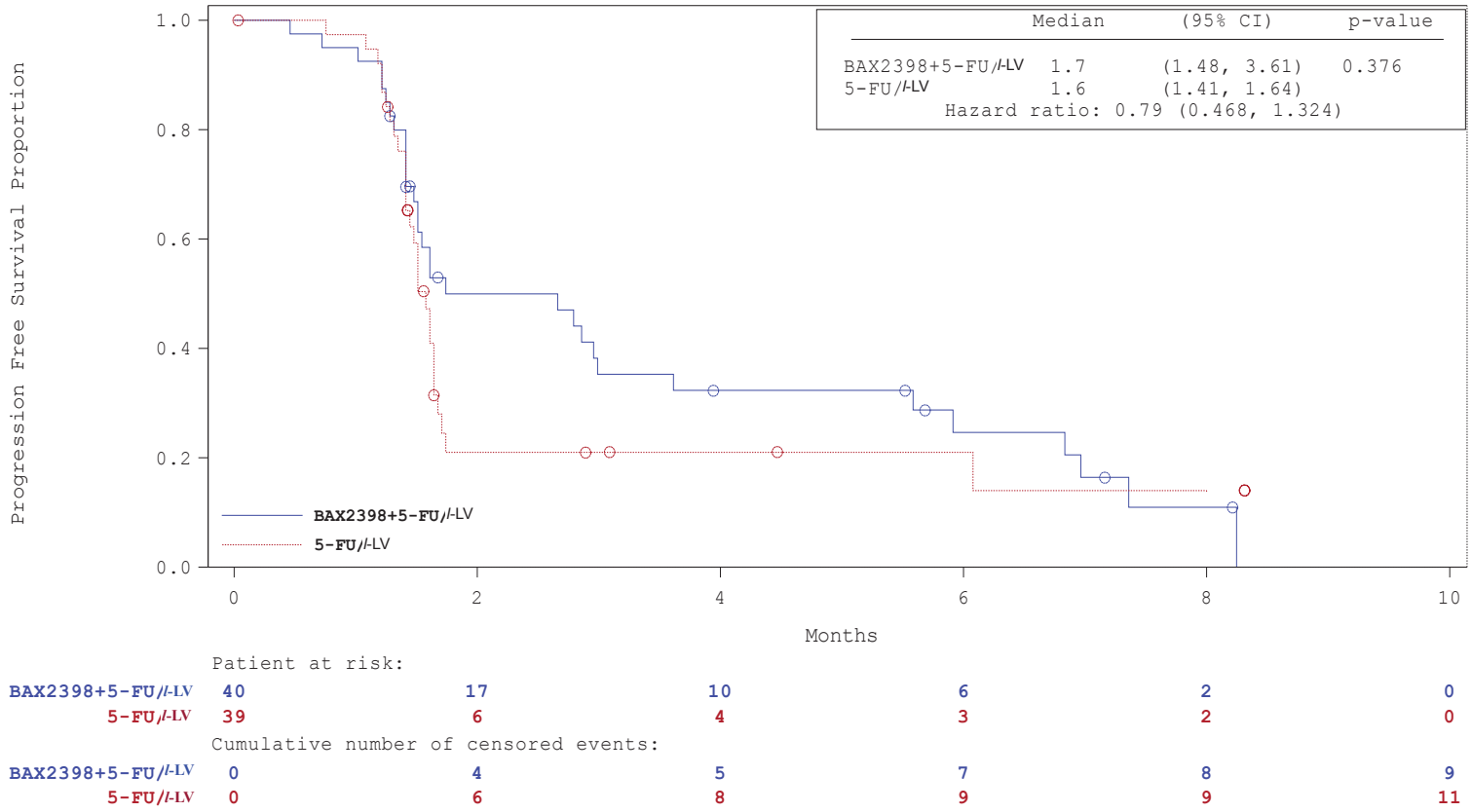
表 2.7.3-9 331501 試験：有効性の主要評価項目（PFS、ITT 解析集団）

	BAX2398+5-FU//-LV (N=40)	5-FU//-LV (N=39)
Progression-free survival (PFS)[1] – Independent Assessment		
Median PFS (95% CI) [months]	1.7 (1.48, 3.61)	1.6 (1.41, 1.64)
Hazard ratio (95% CI)	0.79 (0.468, 1.324)	
p-value	p=0.376	
Progression-free survival (PFS)[1] - Investigator Assessment		
Median PFS (95% CI) [months]	2.7 (1.51, 5.03)	1.5 (1.41, 1.64)
Hazard ratio (95% CI)	0.60 (0.366, 0.975)	
p-value	p=0.039	

1　PFS: Median is Kaplan-Meier estimate of median progression-free survival time. Hazard ratio is computed from un-stratified Cox proportional hazards modeling. Two-sided p-value from log-rank test.

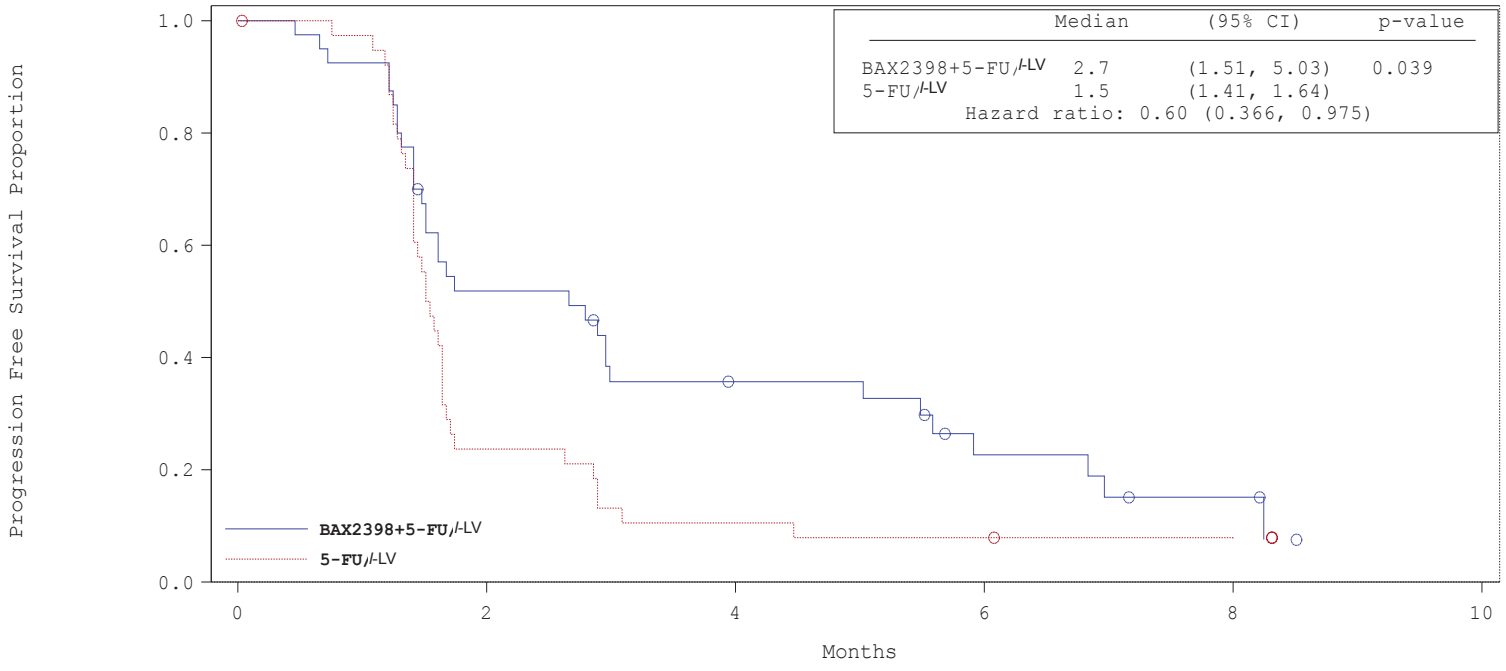
Source: m5.3.5.1.3 CSR Table 12

図 2.7.3-9 331501 試験：独立中央判定委員会による評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（パート 2、ITT 解析集団）



Note: Median is Kaplan-Meier estimate of median progression-free survival time. Corresponding 95% CI and p-value are computed using log-rank test.
Note: Hazard ratio, corresponding 95% CI is computed from Cox proportional hazards modeling.
Source: m5.3.5.1.3 CSR Figure 3

図 2.7.3-10 331501 試験：治験担当医師による評価に基づく PFS の Kaplan-Meier 曲線（パート 2、ITT 解析集団）



Patient at risk:						
BAX2398+5-FU/l-LV	40	20	12	6	3	0
5-FU/l-LV	39	9	4	3	2	0
Cumulative number of censored events:						
BAX2398+5-FU/l-LV	0	1	3	5	6	8
5-FU/l-LV	0	1	1	1	2	4

Note: Median is Kaplan-Meier estimate of median progression-free survival time. Corresponding 95% CI and p-value are computed using log-rank test.
Note: Hazard ratio, corresponding 95% CI is computed from Cox proportional hazards modeling.
Source: m5.3.5.1.3 CSR Figure 4

2.2.4.2　331501：副次的有効性評価項目

2.2.4.2.1　331501：パート 1 の副次的有効性評価項目

パート 1 では、6 例中 4 例（66.6%）が 180 日間以上にわたり本剤+5-FU/*l*-LV の投与を受けた。パート 1 で認められた最良総合効果は、独立中央判定委員会の評価では CR が 1 例（16.7%）、PR が 2 例（33.3%）、SD が 2 例（33.3%）であり、治験担当医師の評価では PR が 2 例（33.3%）、SD が 3 例（50%）であった。6 例中 4 例の患者（66.6%）が病勢進行により治験薬の投与を中止した。主解析のデータカットオフの時点で 6 例中 2 例（33.3%）が死亡しており、生存していた 3 例（50.0%）は追跡調査中であった。また、1 例（16.7%）は試験中止を選択していた（パート 1 の PFS 及び OS は 5.3.5.1.3 項 CSR Table 14.2.3 参照）。

2.2.4.2.2　331501：パート 2 の副次的有効性評価項目

副次的有効性評価項目である ORR、DCR、OS、TTF 及び TMR の結果を表 2.7.3-10 に示す。本表及び本資料に示す p 値はいずれも両側検定の値である。

表 2.7.3-10 331501 試験：副次的有効性評価項目（ITT 解析集団）

	BAX2398+5-FU/*l*-LV (N=40)	5-FU/*l*-LV (N=39)
Objective response rate (ORR)[a] – Independent Assessment		
n, rate (%) (95% CI)	7 (17.5) (5.72, 29.28)	0 (0.0) (0.00, 0.00)
Rate difference (95% CI)	17.5 (5.72, 29.28)	
p-value	p=0.012	
Objective response rate (ORR)[a] – Investigator Assessment		
n, rate (%) (95% CI)	8 (20.0) (7.60, 32.40)	1 (2.6) (0.00, 7.52)
Rate difference (95% CI)	17.4 (4.08, 30.79)	
p-value	p=0.029	
Disease control rate (DCR)[b] – Independent Assessment		
n, rate (%) (95% CI)	8 (20.0) (7.60, 32.40)	2 (5.1) (0.00, 12.05)
Rate difference (95% CI)	14.9 (0.67, 29.07)	
p-value	p=0.087	
Disease control rate (DCR)[b] – Investigator Assessment		
n, rate (%) (95% CI)	8 (20.0) (7.60, 32.40)	2 (5.1) (0.00, 12.05)
Rate difference (95% CI)	14.9 (0.67, 29.07)	
p-value	p=0.087	
Overall survival (OS)[c]		

	BAX2398+5-FU/l-LV (N=40)	5-FU/l-LV (N=39)
Median OS (95% CI) [months]	6.3 (5.22, -)	- (6.05, -)
Hazard ratio (95% CI)	1.67 (0.884, 3.158)	
p-value	p=0.110	
Time to treatment failure (TTF)[d]		
Median TTF (95% CI) [months]	1.7 (1.48, 2.20)	1.5 (1.41, 1.64)
Hazard ratio (95% CI)	0.70 (0.437, 1.116)	
p-value	p=0.134	
Tumor Marker Response (CA 19-9)[e]		
Response Evaluable Population		
N	N=28	N=28
n, rate (%)	5 (17.9)	1 (3.6)
Rate difference (95% CI)	14.3 (-1.48, 30.05)	
p-value	p=0.193	

Note: For all efficacy measures, percentages are based on the number of patients in the analysis population.

[a] ORR based on RECIST v1.1. Objective response is defined as patients with a best overall response of CR or PR. The 95% CI for ORR for individual treatment arms and for rate difference are computed based on normal approximation. Two-sided p-value is from Fisher's exact test. All ORR and DCR are based on Best Overall Response assessment as reported by independent and investigator assessment. Confirmed CR and PR are pending.

[b] DCR: Disease control rate is defined as patients with a best overall response of CR, PR or SD lasting ≥24 weeks following the start of first study drug. The 95% CI for DCR for individual treatment arms and rate difference are computed based on normal approximation. Two-sided p-value is from Fisher's exact test. All ORR and DCR are based on Best Overall Response assessment as reported by independent and investigator assessment. Confirmed CR and PR are pending.

[c] OS: Median is Kaplan-Meier estimate of median overall survival time. Hazard ratio is computed from Cox proportional hazards modeling. Missing values are due to immature OS data at the time of data cut-off for the primary analyses. Two-sided p-value from log-rank test.

[d] TTF: Time to treatment failure is defined as disease progression, death due to any cause, discontinuation of treatment due to toxicity or for symptomatic deterioration, or start of another anticancer therapy. Median is Kaplan-Meier estimate of median treatment failure time. Hazard ratio is computed from Cox proportional hazards modeling. Two-sided p-value from log-rank test.

[e] CA 19-9: Tumor marker response is defined as decrease of 50% of CA 19-9 in relation to the baseline level at least once during the treatment period. The TMRE population consists of patients who have elevated CA 19-9 level (>30 IU/mL) at baseline and at least one post baseline
CA 19-9 assessment.　Note: 95% CI for rate difference is calculated based on normal approximation. Two-sided p-value is from Fisher's exact test.

Source: m5.3.5.1.3 CSR Table 12

2.2.4.2.2.1　331501：ORR（パート 2）

独立中央判定委員会による評価の結果、ORR（未確定）は、本剤+5-FU/*l*-LV 群では 17.5%（95% CI：5.72～29.28）であり、5-FU/*l*-LV 群では 0%であった（P = 0.012）（表 2.7.3-10）。本剤+5-FU/*l*-LV 群では 5.0%（2/40 例）が CR を達成し、12.5%（5/40 例）が PR を達成した。一方、5-FU/*l*-LV 群では CR 又は PR を達成した患者はいなかった。また、本剤+5-FU/*l*-LV 群では 35.0%（14/40 例）が SD を達成し、5-FU/*l*-LV 群では 25.6%（10/39 例）が SD を達成した。ORR は、

PP 解析集団と ITT 解析集団で同様の結果であった。一方、治験担当医師による評価の結果、ITT 解析集団の ORR（未確定）は、本剤+5-FU/*l*-LV 群で 20.0%（95% CI：7.60～32.40、PR 8 例）であり、5-FU/*l*-LV 群では 2.6%（95% CI：0.00～7.52、PR 1 例）であった（P = 0.029）。

独立中央判定委員会がパート 2 で評価した PP 解析集団及び評価可能集団の ORR は、ITT 解析集団の結果と一貫していた。ORR の感度分析の結果は、主解析の ORR 解析結果と整合していた。

2.2.4.2.2.2　331501：DCR（パート 2）

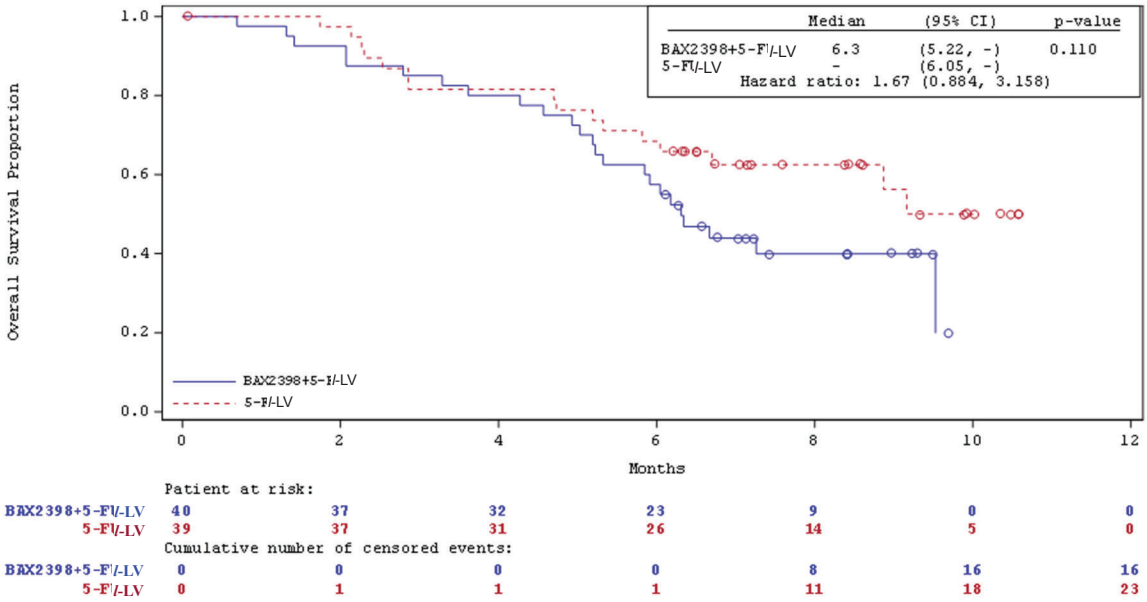
DCR は、治験薬投与開始後から 24 週間以上にわたり最良総合効果（CR、PR 又は SD のいずれか）が認められた患者の割合と定義した。独立中央判定委員会による評価では、本剤+5-FU/*l*-LV 群で 20.0%（95% CI：7.60～32.40、8/40 例）であり、8 例の内訳は、CR が 2 例、PR が 5 例、SD が 1 例であった。一方、5-FU/*l*-LV 群では 5.1%（95% CI：0.00～12.05、2/39 例）であり、2 例とも SD であった（P = 0.087）（表 2.7.3-10）。治験担当医師による評価では、本剤+5-FU/*l*-LV 群で 20.0%（95% CI：7.60～32.40、8/40 例）であり、8 例とも PR であった。一方、5-FU/*l*-LV 群では 5.1%（95% CI：0.00～12.05、2/39 例）であり、2 例の内訳は、PR が 1 例、SD が 1 例であった（P = 0.087）（表 2.7.3-10）。

独立中央判定委員会がパート 2 で評価した PP 解析集団及び評価可能集団の DCR は、ITT 解析集団の結果と一貫していた。DCR の感度分析の結果は、主解析の DCR 解析結果と整合していた。

2.2.4.2.2.3　331501：OS（パート 2）

主解析のデータカットオフの時点で、OS の中央値は、本剤+5-FU/*l*-LV 群で 6.3 ヵ月（95% CI：5.22～算出不能）であり、5-FU/*l*-LV 群では未達であった。［ハザード比：1.67（95% CI：0.884～3.158）］（表 2.7.3-10 及び図 2.7.3-11）。死亡例数は、本剤+5-FU/*l*-LV 群では 24/40 例（60.0%）であり、5-FU/*l*-LV 群では 16/39 例（41.0%）であった（5.3.5.1.3 項 CSR Table 14.2.4.1）。

図 2.7.3-11 331501 試験：パート 2 における OS の Kaplan-Meier 曲線
（ITT 解析集団）



Note: Median is Kaplan-Meier estimate of median overall survival time. Corresponding 95% CI and p-value are computed using unstratified log-rank test.
Note: Hazard ratio, corresponding 95% CI is computed from Cox proportional hazards modeling.
Source: m5.3.5.1. 3 CSR Figure 14.2.4.1

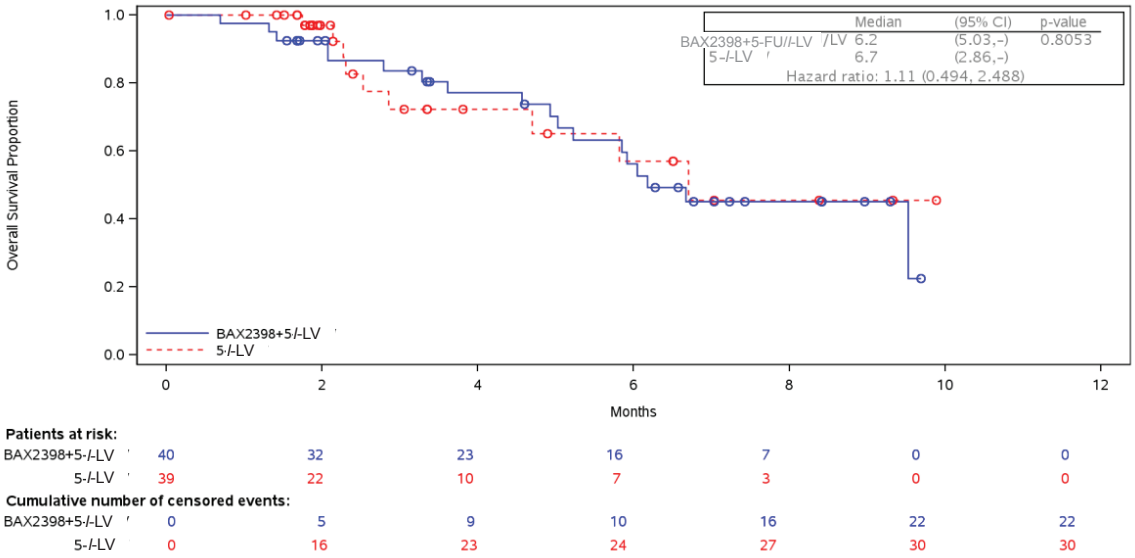
331501 試験のパート 2（n = 79）では OS を副次的評価項目のひとつとした。OS のハザード比の点推定値は 1.67 であったが、その 95% CI の幅は 0.884～3.158 と広かった。331501 試験には OS の差を検証するための検出力がなく交絡因子も複数存在した。331501 試験の治験薬投与終了後の癌治療の違いが潜在的な交絡因子のひとつとして特定された。治験終了後の抗癌剤治療を鑑みた事後解析の結果を以下に示す。

事後解析を行ったところ、治験薬投与終了後にゲムシタビンベースの併用投与又は FOLFIRINOX 療法（5-FU+LV+イリノテカン+オキサリプラチン）などの Front-line 治療による抗癌剤投与を受けた患者の割合は、5-FU/*l*-LV 群で 59%（23/39）であったが、本剤+5-FU/*l*-LV 群ではわずか 25%（10/40）であった（表 2.7.3-11）。治験薬投与終了後にこれらの Front-line 治療を受けた患者は、治療を受けていない患者に比べて生存期間が延長する可能性があるため、ITT 解析集団の OS の結果をそのまま本剤の OS 延長効果と解釈することはできない。

事後行った感度分析では、患者がその後に死亡した場合でも、生存期間は治験薬投与終了後に行ったゲムシタビンを中心とした併用投与又は FOLFIRINOX 療法の開始時点で打切りとした。この打切りアルゴリズムを用いて Kaplan-Meier 法による生存解析を行ったところ、OS は主解析と同様に Cox 回帰ハザードモデルに適合していた。この解析では、OS の中央値は、本剤

+5-FU/*l*-LV 群で 6.2 ヵ月、5-FU/*l*-LV 群で 6.7 ヵ月であり、ハザード比は 1.11（95% CI：0.494～2.488）であった（図 2.7.3-12 及び表 2.7.3-11）。

図 2.7.3-12 331501 試験：感度分析 - Front-line 治療開始時点を打切りとしたパート 2 における OS の Kaplan-Meier 曲線（ITT 解析集団）



Patients at risk:							
BAX2398+5-/l-LV	40	32	23	16	7	0	0
5-/l-LV	39	22	10	7	3	0	0
Cumulative number of censored events:							
BAX2398+5-/l-LV	0	5	9	10	16	22	22
5-/l-LV	0	16	23	24	27	30	30

Note: Median is Kaplan-Meier estimate of median overall survival time. Corresponding 95% CI and p-value are computed using unstratified log-rank test.
Note: Hazard ratio, corresponding 95% CI is computed from Cox proportional hazards modeling.
Source: m5.3.5.1.4 Post Hoc Analysis Figure 2

表 2.7.3-11 331501 試験：感度分析 - Front-line 治療開始時点を打切りとした
パート 2 における OS（ITT 解析集団）

	BAX2398+5-FU/l-LV (N=40)	5-FU/l-LV (N=39)
Number of events (death), n (%)	18 (45.0)	9 (23.1)
Number of censors, n (%)	22 (55.0)	30 (76.9)
Reason for censoring, n (%)		
Censored at Post-Tx Front Line* Start Date	10 (25.0)	23 (59.0)
Alive on cut-off date (May 4, 2017)	12 (30.0)	6 (15.4)
Discontinued study	0 (0.0)	1 (2.6)
Overall Survival (months)		
Median (95% CI)	6.18 (5.027, NE)	6.70 (2.858, NE)
Two-sided p-value from log-rank test	0.8053	
Hazard ratio (95% CI)	1.11 (0.494, 2.488)	

* Front-line treatment includes gemcitabine-based combination regimens or FOLFIRINOX
Note: For this sensitivity analysis, subject survival time was censored at the start of traditional Frontline Anticancer Therapy (viz. FOLFIRINOX and Gemcitabine-based) regardless of their death or survival up to the data cutoff date.
Note: Percentages are based on the number of subjects in the analysis population.
Note: Median is Kaplan-Meier estimate of median overall survival time.
Note: Hazard ratio is computed from Cox proportional hazards modeling.
Source: m5.3.5.1.4 Post Hoc Analysis Table 5

2.2.4.2.2.4　331501：TTF（パート 2）

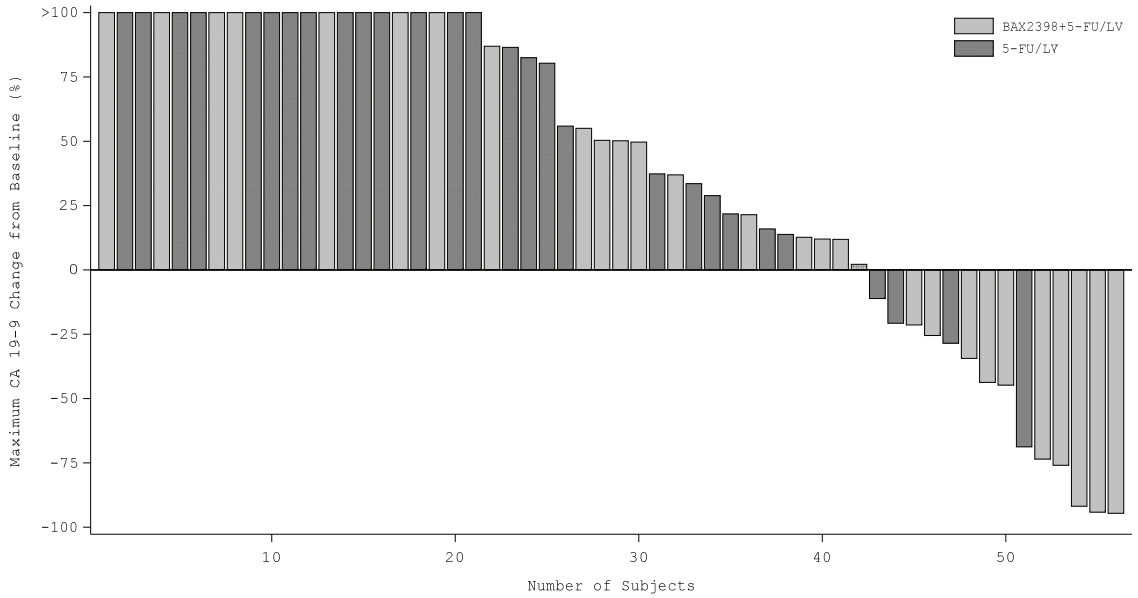
TTF は、無作為割付けから治験薬の投与中止（病勢進行、毒性所見、死亡など理由を問わない）までと定義した。ITT 解析集団及び PP 解析集団いずれにおいても、TTF の中央値は、本剤+5-FU/*l*-LV 群（1.7 ヵ月、95% CI：1.48～2.20）の方が、5-FU/*l*-LV 群（1.5 ヵ月、95% CI：1.41～1.64）よりも長かった。層別なしのログランク検定の結果には統計学的な有意差は認められなかったが（P = 0.134）、対応するハザード比は 0.70（95% CI：0.437～1.116）であったことから、本剤+5-FU/*l*-LV 群の方が良好な投与方法であると考えられた（表 2.7.3-10）。

2.2.4.2.2.5　331501：TMR（CA 19-9）（パート 2）

血清中 CA 19-9 値は、治験薬投与前 7 日以内（ベースライン時）及び組入れ後 6 週間ごとに（投与遅延又は中断の有無に関わらず）に測定した。TMR は血清 CA 19-9 値の変化量により評価し、ベースライン値から 50%以上低下したことが投与期間中に少なくとも 1 度でも認められた場合に TMR を達成した患者とした。CA 19-9 値がベースライン値から 50%以上低下した患者

は、本剤+5-FU/*l*-LV 群（5/28 例、17.9%）の方が 5-FU/*l*-LV 群（1/28 例、3.6%）より高かった（表 2.7.3-10 及び図 2.7.3-13）。

図 2.7.3-13 331501 試験：パート 2 における TMR（CA 19-9）のベースライン時からの最大変化率（TMRE 解析集団）



Note: Maximum percentage change from baseline is when patients had mixture of increases and decreases of CA 19-9 serum level post baseline, the maximum reduction in percentage is presented.　If CA 19-9 serum level post baseline consisted of only increases, then the minimal increase in percentage is presented.
Note: Baseline is defined as the last non-missing prior to first dose of chemotherapeutic agent (Bax2398 for BAX2398+5-FU/*l*-LV arm or 5-FU for 5-FU/*l*-LV arm).
Source: m5.3.5.1.3 CSR Figure 5

2.2.4.2.2.6　331501：CBR（パート 2）

CBRE 解析集団で CBR 率を算出したところ、本剤+5-FU/*l*-LV 群では 17.6%（6/34 例）、5-FU/*l*-LV 群では 12.1%（4/33 例）であった（P = 0.492）（CBR の定義は 5.3.5.1.3 項 Protocol of Study 331501 Section 13.4.2.7 参照）。CBR の感度分析結の結果、主解析での DCR 解析結果と整合していた。

2.2.4.2.2.7　331501：QOL（パート 2）

QOL は EORTC-QLQ-C30 質問票を用いて評価した。いくつかの評価尺度（全般的健康、認知、情緒及び社会生活並びに身体機能）で差がみられたが、両投与群のベースライン時のスコ

アは同程度であった。役割、認知、情緒及び社会生活並びに疼痛の各尺度は両投与群でベースライン時のスコアが高かった（75 超）。

EORTC-QLQ-C30 の全般的健康、身体機能、役割、認知、情緒及び社会生活、疲労感、疼痛、嘔気／嘔吐、呼吸困難、不眠症、食欲不振、便秘、下痢又は経済的困難の各尺度ついて、ベースラインからの変化量に投与群間で顕著な差はみられなかった。ベースライン時、第 4 サイクルの Day 1 時点（Week7）及び第 7 サイクルの Day 1 時点（Week13）ごとに EORTC-QLQ-C30 スコア及び各評価時点のベースラインからの変化量の概要を 5.3.5.1.3 項 CSR Section 11.3.1.2.3 に示した。

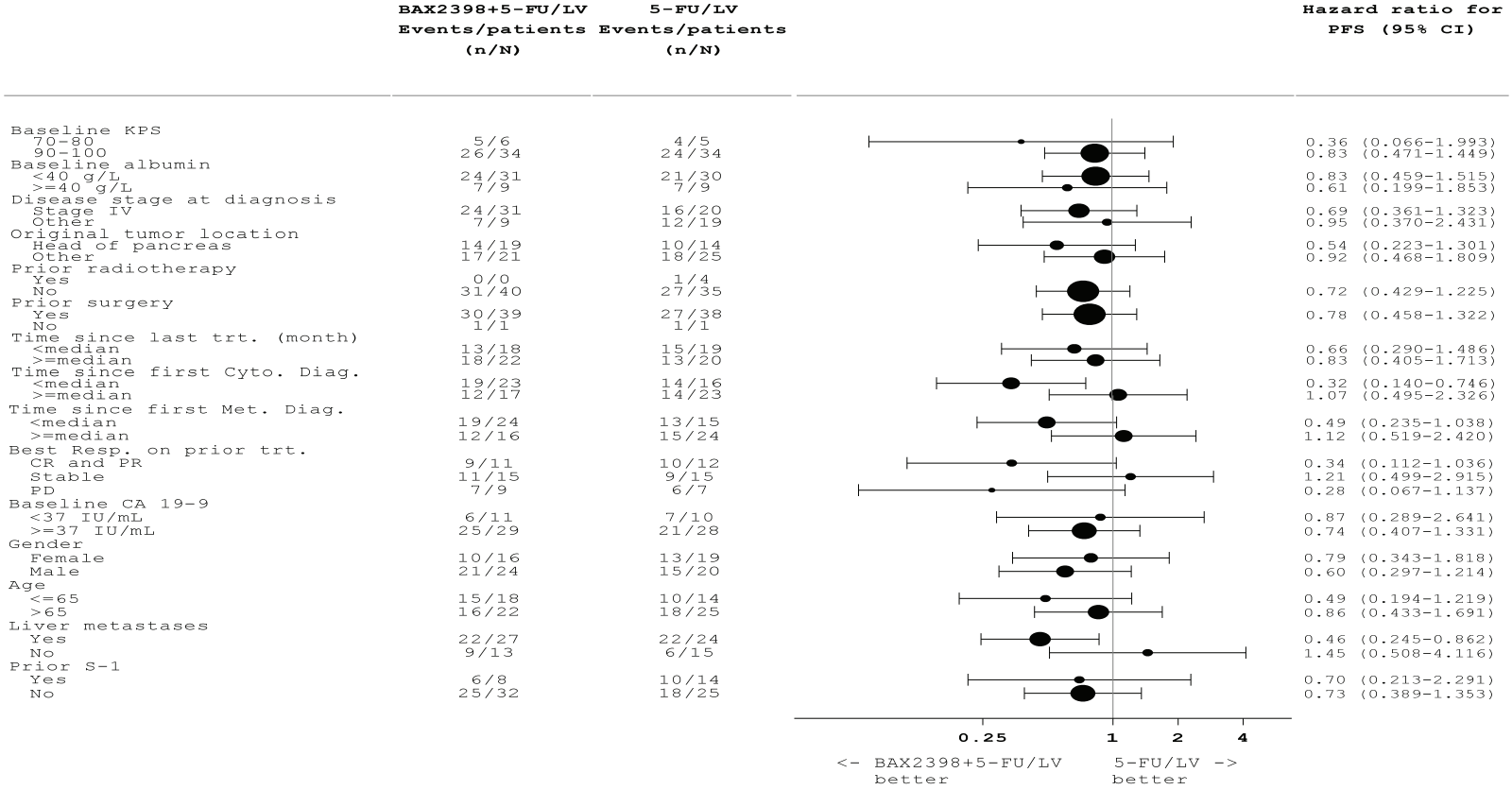
2.2.4.3　331501：PFS のサブグループ解析（パート 2）

独立中央判定委員会が ITT 解析集団を対象として評価した PFS の結果をベースライン時のサブグループごとに図 2.7.3-14 に示した。また、治験担当医師が ITT 解析集団を対象として評価した PFS のサブグループ解析の結果を、5.3.5.1.3 項 CSR Figure 7 に示した。

これらの解析は探索的なものであり、少数の患者を対象とした場合があるものの、ベースライン時に次の特性を有していた本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与を受けた患者では、病勢進行のリスクは明らかに低下していた：（1）KPS が 90 未満の患者、（2）肝転移があった患者、（3）細胞学的・病理組織学的又は転移の診断からの期間が短かった患者、（4）直近の癌治療後の病勢進行からの期間が短かった患者。

図 2.7.3-14 331501 試験：独立中央判定委員会による評価に基づく PFS のサブグループ解析の Forest Plot

（ITT 解析集団、パート 2）



Cyto. Diag. Cytological or Histo-Pathological diagnosis; Met. Diag. Metastatic diagnosis; Resp. response; trt. Treatment; CR Complete Response; PR Partial Response; PD Progressive Disease;
Note: The size of circle represents the total number of patients in the two treatment arms.
Note: Number of Prior Chemotherapy Treatment listed in SAP is not included in this analysis, due to the reason that the definition for Prior Chemotherapy Treatment is deem inappropriate for this analysis.
Note: Prior S-1: yes vs. no; where yes consisted of subjects who had TS-1, S-1, S-1 NP and TAS 118 as their prior anticancer therapy.
Source: m5.3.5.1.1 CSR Figure6

3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では NAPOLI-1 試験と 331501 試験の有効性評価について述べる。NAPOLI-1 試験と 331501 試験の試験デザインは、331501 試験の目的が NAPOLI-1 試験の結果（忍容性、PK、有効性及び安全性）を日本人患者で裏付けるためであったことから、ほぼ同様であった。

3.1　試験対象集団

NAPOLI-1 試験及び 331501 試験は、ゲムシタビンをベースとした前治療後に増悪又は再発した転移性膵癌患者を対象として実施したという点で同一であった。選択基準及び除外基準も両試験で同一であった（本項 1.1.1.3 及び 1.1.2.3）。

患者の人口統計学的特性は両試験（NAPOLI-1 試験 vs. 331501 試験パート 2）で同様であり、患者の性別は男性が 56.8% vs. 55.7%、年齢の中央値は 63.0（範囲：31～87）歳 vs. 68.0（範囲：36～83）歳、平均身長は 166.7 cm vs. 161.8 cm、平均 BMI は 23.33 kg/m^2 vs. 21.24kg/m^2 であった。ただし、NAPOLI-1 試験は海外で実施された試験であったことから、患者の 61%は白人であり、33%がアジア人であった。これに対し、331501 試験では患者全例が日本人であった。また、平均体重に違いがみられた（NAPOLI-1 試験：65.3 kg vs. 331501 試験：55.97 kg）（5.3.5.1.1 項 CSR Table 7-4 及び 5.3.5.1.3 項 CSR Table 14.1.4.3）。

患者のベースライン時の疾患特性も両試験（NAPOLI-1 試験 vs. 331501 試験パート 2）で同様であった。アルブミンの平均値は 3.96 g/dL vs. 3.71 g/dL、CA 19-9 の中央値は 1542.0 IU/mL vs. 1283.3 IU/mL、測定可能病変を有した患者の割合は 96.2% vs. 100%であった。また、腫瘍部位では肝が 68.1% vs. 57.0%、肺が 30.9% vs. 21.5%、膵臓が 65.0% vs. 60.8%であり、初回診断からの期間の中央値は 10.1 ヵ月 vs. 8.5 ヵ月、初回転移診断からの期間の中央値は 6.2 ヵ月 vs. 6.4 ヵ月であった。ただし、KPS には NAPOLI-1 試験と 331501 試験との間に違いがみられた（80：35.7% vs. 12.7%、90：40.5% vs. 65.8%）。NAPOLI-1 試験及び 331501 試験の診断時にステージ IV であった患者の割合は 51.1% vs. 64.6%であった（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.1.4.1 及び 5.3.5.1.3 項 CSR Table 14.1.4.3）。

3.2　全有効性試験の結果の比較検討

有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の結果を試験ごとに表 2.7.3-12 に示す。

表 2.7.3-12 NAPOLI-1 試験及び 331501 試験パート 2 の主要及び副次的有効性評価項目の要約（ITT 解析集団）

Outcome Measure	Study 331501		Study NAPOLI-1	
	BAX2398+ 5-FU/*l*-LV (N=40)	5-FU/*l*-LV (N=39)	BAX2398+ 5-FU/LV (N=117)	5-FU/LV (N=119)
Progression-free survival (PFS) - Investigator Assessment				
Median PFS (95% CI) [months]	2.7 (1.51, 5.03)	1.5 (1.41, 1.64)	3.1 (2.69, 4.17)	1.5 (1.41, 1.84)
Hazard ratio (95% CI)	0.60 (0.366, 0.975)		0.56 (0.41, 0.75)	
p-value	p=0.039		p=0.0001	
Objective response rate (ORR) – Investigator Assessment				
n, rate (%) (95% CI)	8 (20.0) (7.60, 32.40)	1 (2.6) (0.00, 7.52)	19 (16.24) (9.56, 22.92)	1 (0.84) (0.00, 2.48)
Rate difference (95% CI)	17.4 (4.08, 30.79)		15.40 (8.52, 22.28)	
p-value	p=0.029		p<0.0001	
Time to treatment failure (TTF)				
Median TTF (95% CI) [months]	1.7 (1.48, 2.20)	1.5 (1.41, 1.64)	2.3 (1.58, 2.79)	1.4 (1.31, 1.41)
Hazard ratio (95% CI)	0.70 (0.437, 1.116)		0.60 (0.455, 0.781)	
p-value	p=0.134		p=0.0002	
Overall survival (OS)				
Median OS, months (95% CI)[a]	6.3 (5.22, -)	- (6.05, -)	6.1 (4.76, 8.87)	4.2 (3.29, 5.32)
Hazards ratio (95% CI)	1.67 (0.884, 3.158)		0.67 (0.4882, 0.9183)	
p-value	p=0.110		p=0.0122	
Tumor marker response (CA 19-9)				
Response Evaluable Population				
N	N=28	N=28	N=97	N=81
n, rate (%)	5 (17.9)	1 (3.6)	28 (28.9)	7 (8.6)
p-value	p=0.193		p=0.0006	

NC: Not calculated
a Missing values are due to immature OS data at the time of data cut-off for the primary analyses in Study 331501.
Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 7-7, Table 7-9, Table 7-11, Table 7-13, Table 7-14, Table 14.2.4.1 and Table 14.2.6, and m5.3.5.1.3 CSR Table 14.2.12.4.2, Table 14.2.4.1, Table 14.2.12.10.3, Table 14.2.5.1, and Table 14.2.9.1

3.2.1　OS

NAPOLI-1 試験の主要評価項目は OS であった。NAPOLI-1 試験では、OS の中央値は本剤+5-FU/LV 群の（6.1 ヵ月）は、5-FU/LV 群（4.2 ヵ月）に比べて統計学的に有意な延長を示し、OS について 5-FU/LV 群に対する本剤+5-FU/LV 群の優越性が検証された〔ハザード比 0.67（95% CI：0.49～0.92）、P = 0.0122（非層別 log-rank 検定）（表 2.7.3-3 及び 5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.2.1.1）〕。

一方、331501 試験では、OS は副次的評価項目であったが、OS に対する治療効果を検証する検出力はなかった。主解析の時点で、本剤+5-FU/*l*-LV 群の OS の中央値は 6.3 ヵ月（95% CI：5.22～算出不能）、5-FU/*l*-LV 群では未達であり、ハザード比は 1.67（95% CI：0.884～3.158）であった。

NAPOLI-1 試験は主要評価項目の OS に対する治療効果を統計学的に検証するようデザインされた。しかし、331501 試験（N = 79 例）では、OS は副次的評価項目のひとつにすぎず、OS に対する治療効果を統計学的に群間比較するようにはデザインされていなかった。331501 試験の OS に対するハザード比の点推定値は 1.67 であり、95% CI は 0.884～3.158 であった。

なお、本項 2.2.4.2.2 に示したように、331501 試験では被験薬群と対照群との間には治験薬投与終了後の癌治療に違いがあり、このことが、OS に対する潜在的な交絡因子となった可能性がある。

治験薬投与終了後に行われた癌治療の相違について以下に示す（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.1.1.8 及び 5.3.5.1.3 項 CSR Table 14.1.8.4）。

- NAPOLI-1 試験では、治験薬投与終了後に白金製剤を含む癌治療を受けた患者の割合はいずれの投与群でも低かった（本剤+5-FU/LV 群：16.2%、5-FU/LV 群：18.5%）。これに対し、331501 試験で治験薬投与終了後に同様の抗癌治療を受けた患者の割合は、対照群（5-FU/*l*-LV 群）で約 2 倍高かった（本剤+5-FU/*l*-LV 群：32.5%、5-FU/*l*-LV 群：64.1%）。

- 同様に、治験薬投与終了後にゲムシタビンを含む癌治療を受けた患者の割合は、投与群別にみた場合、NAPOLI-1 試験（本剤+5-FU/LV 群：9.4%、5-FU/LV 群：10.1%）の方が、331501 試験（本剤+5-FU/*l*-LV 群：15.0%、5-FU/*l*-LV 群：23.1%）よりも低かった。

3.2.2　PFS

NAPOLI-1 試験では、PFS は治験担当医師により評価され、331501 試験では独立中央判定委員会及び治験担当医師の両者により評価された。このため、2 試験間の PFS の比較には治験担当医師による評価を用いた。

治験担当医師により評価された PFS は、NAPOLI-1 試験では、本剤+5-FU/LV 群の方が 5-FU/LV 群よりも統計学的に有意に優れていた〔PPS の中央値（3.1 ヵ月 vs. 1.5 ヵ月）、ハザード比 0.56(95% CI：0.41～0.75)、非層別 log-rank 検定 P<0.0001〕。同様に、331501 試験でも、本剤+5-FU/*l*-LV 群の方が 5-FU/*l*-LV 群よりも統計学的に有意に優れていた〔(2.7 ヵ月 vs. 1.5 ヵ月)、ハザード比 0.60（95% CI：0.366～0.975)、非層別 log-rank 検定 P=0.039〕（表 2.7.3-12)。本剤+5-FU/LV（又は *l*-LV）併用投与による PFS の中央値は、NAPOLI-1 試験と 331501 試験で同様であった。

3.2.3　ORR

未確定 ORR を鑑みた臨床的ベネフィットは 2 試験で同様であった。治験担当医師により評価された未確定 ORR は、NAPOLI-1 試験では本剤+5-FU/LV 群（16.24%）と 5-FU/LV 群（0.84%）との間に統計学的な有意差が認められた（群間差 15.40%、フィッシャーFisher の直接確率検定 P < 0.0001）。また、331501 試験でも本剤+5-FU/*l*-LV 群（20.0%）と 5-FU/*l*-LV 群（2.6%）との間に同様の傾向が認められた（群間差 17.4%、フィッシャーFisher の直接確率検定 P = 0.029）（表 2.7.3-12）。

3.2.4　TTF

TTF は、NAPOLI-1 試験では本剤+5-FU/LV 群の方が 5-FU/LV 群に比べて統計学的に有意に延長していた〔TTF 中央値（2.3 ヵ月 vs. 1.4 ヵ月）、ハザード比 0.60（95% CI：0.4545～0.7809）、非層別 log-rank 検定 P = 0.0002）〕であった。一方、331501 試験では、本剤+5-FU/*l*-LV 群と 5-FU/*l*-LV 群との間には統計学的に有意な延長は認められなかった〔TTF 中央値（1.7 ヵ月 vs. 1.5 ヵ月）、）ハザード比 0.70（95% CI：0.437～1.116）、非層別 log-rank 検定 P = 0.134〕であった（表 2.7.3-12）。しかし、TTF の中央値の 95% CI は 2 試験間で重複していることから、NAPOLI-1 試験と 331501 試験との間で、本剤+5-FU/*l*-LV 群の TTF は同様であったと考えられる（NAPOLI-1 試験：1.5770～2.7926、331501 試験：1.48～2.20）。

3.2.5　TMR（CA 19-9）

NAPOLI-1 試験では、本剤+5-FU/*l*-LV 群（28.9%）の方が 5-FU/*l*-LV 群（8.6%）に比べて TMR は統計学的な有意差が認められた（フィッシャーFisher の直接確率検定 P = 0.0006）。一方、331501 試験では、CA 19-9 を用いて TMR を評価したところ、本剤+5-FU/*l*-LV 群（17.9%）の方が 5-FU/*l*-LV 群（3.6%）に比べて TMR は数値上高かった（フィッシャーFisher の直接確率検定 P = 0.193）（表 2.7.3-12）。

3.3　部分集団における結果の比較

3.3.1　NAPOLI-1 試験の OS に関するサブグループ解析及び 331501 試験の PFS に関するサブグループ解析結果

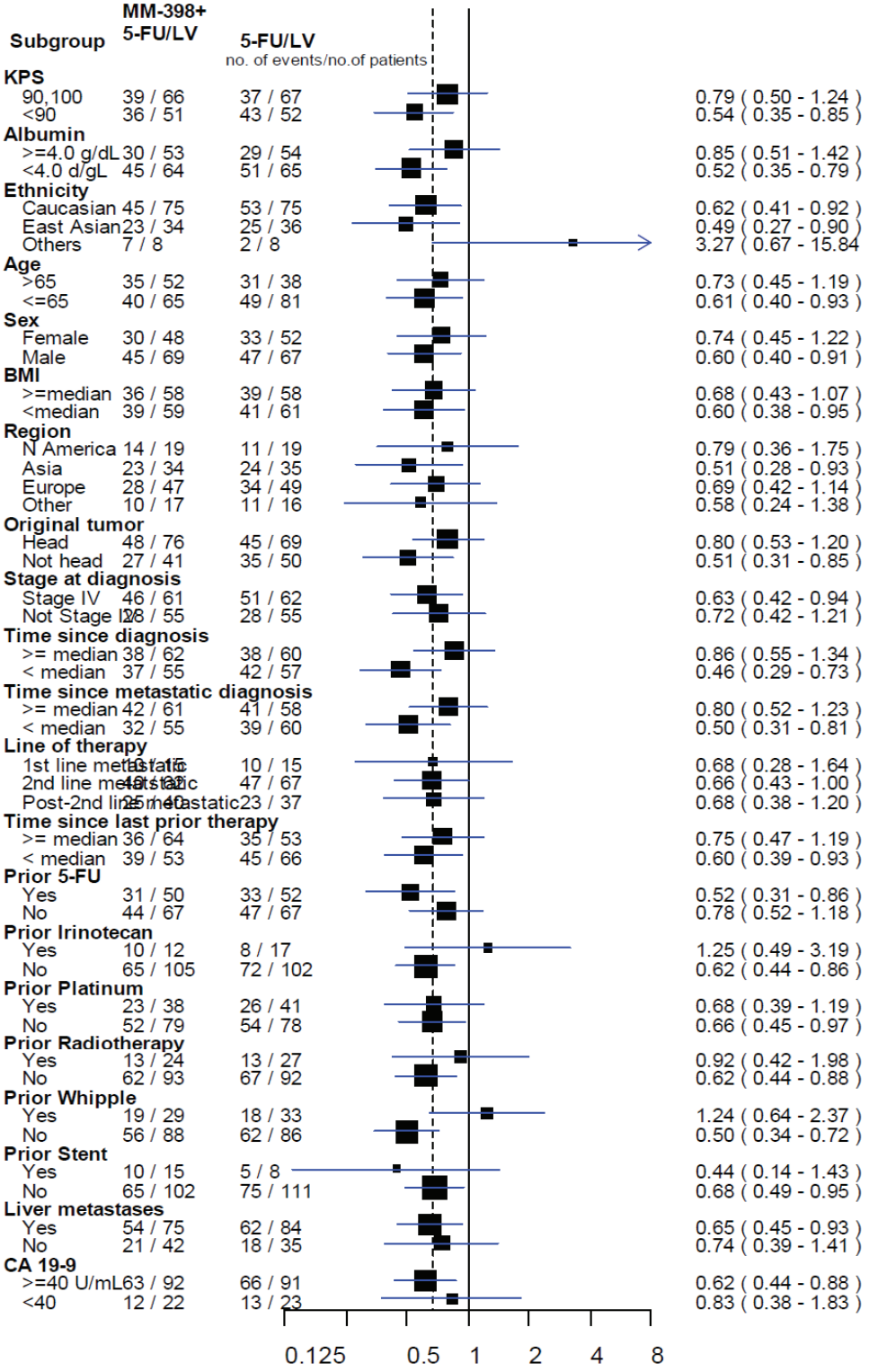
主要評価項目について、サブグループ解析を NAPOLI-1 試験（OS）及び 331501 試験（PFS）で実施した。主要評価項目のサブグループ解析の結果、いずれの試験でも、大部分のサブグル

ープで、本剤+5-FU/LV（又は *l*-LV）群の方が 5-FU/LV（又は *l*-LV）群に比べて良好な結果を示した。

NAPOLI-1 試験で事前に規定した OS のサブグループ解析の結果を投与群ごとに図 2.7.3-15 に示す。患者が少なかった 3 つのサブグループ（民族 「その他」、イリノテカンによる前治療歴「あり」、Whipple 法による治療歴「あり」）を除き、5-FU/LV 群に比に対する本剤+5-FU/LV 群の優越性は頑健かつ一貫していた。

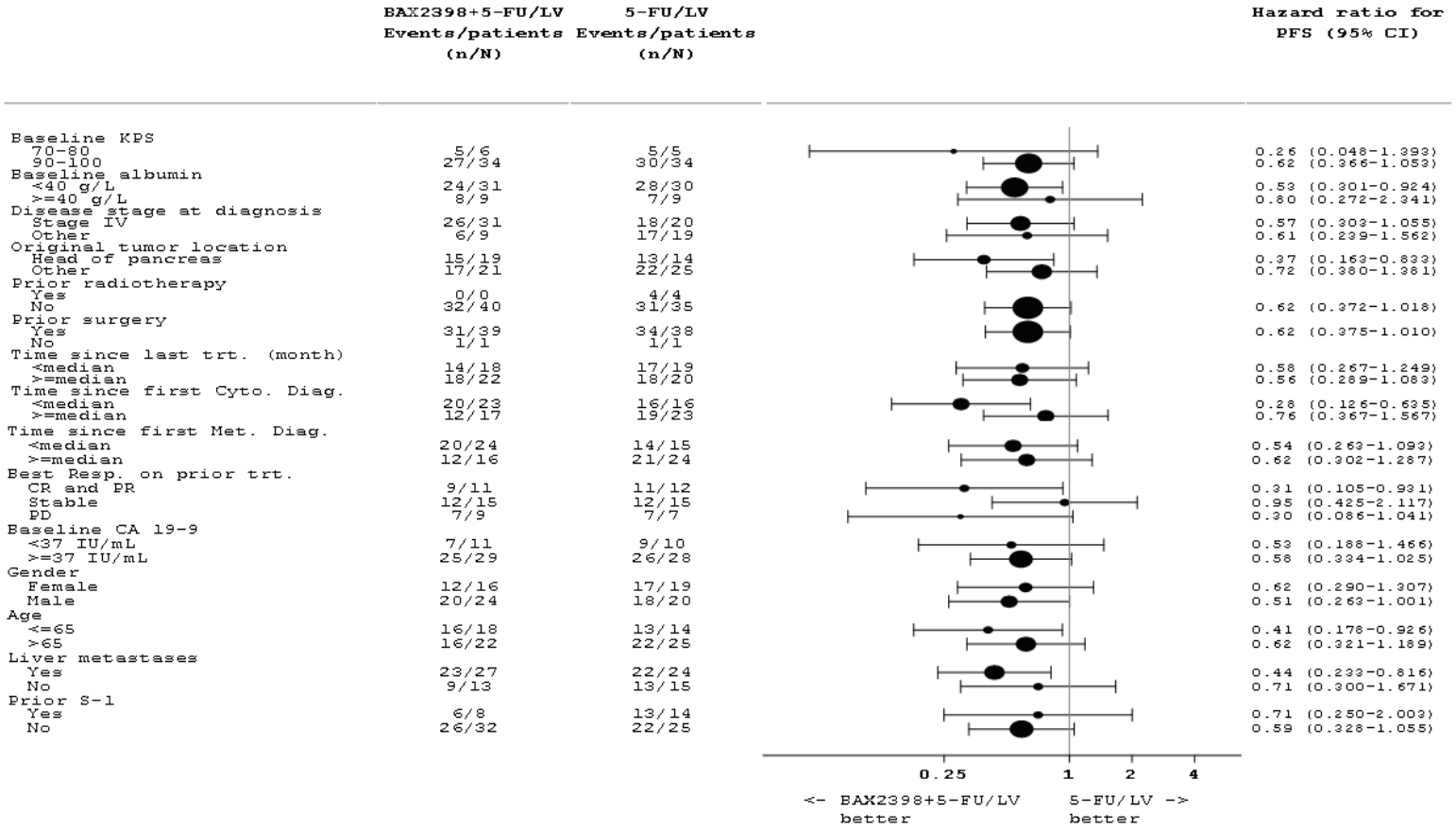
331501 試験のサブグループで解析した PFS の結果を投与群ごとに図 2.7.3-16 に示す。これらの解析は探索的なものであり、少数の患者を対象とした場合もあるが、本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与を受けた患者で、ベースライン時に次の特性を有していた患者では病勢進行のリスクは明らかに低下することが示された：(1) KPS が 90 未満の患者、(2) 肝転移があった患者、(3) 細胞学的・病理組織学的診断又は転移の診断からの期間が短かった患者、(4) 直近の癌治療後の病勢進行からの期間が短かった患者。

図 2.7.3-15 NAPOLI-1 試験：OS のサブグループ解析（ITT 解析集団）



Abbreviations: 5-FU=5-fluorouracil; 5-FU/LV=5-fluorouracil/leucovorin; adj=adjuvant; BMI=body mass index; dL=deciliter; g=gram; histo=histopathological; KPS=Karnofsky performance score; meta=metastatic; mets=metastases; mL=milliliter; N. America=North America; Neo=neoadjuvant; U=Units
Source: m5.3.5.1.1 CSR Figure 7-8

図 2.7.3-16 331501 試験：治験担当医師による評価に基づく PFS のサブグループ解析（ITT 解析集団）



Cyto. Diag. Cytological or Histo-Pathological diagnosis; Met. Diag. Metastatic diagnosis; Resp. response; trt. Treatment; CR Complete Response; PR Partial Response; PD Progressive Disease;
Note: The size of circle represents the total number of patients in the two treatment arms.
Note: Number of Prior Chemotherapy Treatment listed in SAP is not included in this analysis, due to the reason that the definition for Prior Chemotherapy Treatment is deem inappropriate for this analysis.
Note: Prior S-1: yes vs. no; where yes consisted of subjects who had TS-1, S-1, S-1 NP and TAS 118 as their prior anticancer therapy.
Source: m5.3.5.1.3 CSR Figure 7

3.3.2　特別な集団における臨床データ

- 妊婦及び授乳婦
  妊婦及び授乳婦を対象に実施した非臨床試験及び臨床試験データはない。

- 小児
  小児の PK データは得られておらず、小児を対象に実施した非臨床及び臨床試験データはない。

- 腎障害患者
  人工透析患者などの腎障害患者を対象に実施した臨床試験データはなく、用法・用量は確立していない。

- 肝障害患者
  肝障害患者を対象に実施した臨床試験データはなく、用法・用量は確立していない。

4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1　用量－反応性－曝露量の解析

PFS について、人種（日本人及び外国人）、遺伝子型（*UGT1A1*28* 及び *UGT1A1*6* 遺伝子多型）及び曝露量（イリノテカン、総 SN-38 及び変換 SN-38［SN-38 converted］）の影響を Kaplan-Meier 法を用いて検討した。曝露量－有効性の解析のため、曝露に関する指標を以下のとおり設定した（表 2.7.3-13）。

表 2.7.3-13 曝露量－有効性の解析のための曝露に関する指標

Variable name	Description	Dose
Cavg	Average concentration for the first 2 or 3 weeks dose intervals based on the actual dose	Actual first dose
Cavg.dosereduced	Average concentration for the full treatment duration based on the actual first dose and fraction of dose reductions. Fraction of dose was define as: cumulative dose / duration of exposure)	Actual first dose and actual dose reductions
Cmax	Maximum concentration for the first dose based on the actual dose	Actual first dose

平均血漿中濃度（C_{avg}）、C_{avg} dosereduced 及び最高血漿中濃度（C_{max}）の各指標のデータは日本人患者（331501 試験）の PFS データと結合された。この結合データを既に作成されていた外国人患者（NAPOLI-1 試験）のデータセットと統合した（5.3.3.5.1 項 Population Pharmacokinetics and Exposure Response Analysis Report）。

PFS は Time-to-event データであり、打切りを考慮した上で算出される。打切りは、データベースでイベントが起こる前の患者データを確認することができる最も遅い日付と定義した。次のステップでは、イリノテカンの曝露量（CPT11.C_{avg}.dosereduced、CPT11.C_{max} 及び CPT11.C_{avg}）及び SN-38 の曝露量（sn38conv.C_{avg}.dosereduced、sn38conv.C_{max}、sn38conv.C_{avg}、sn38total.C_{avg}.dosereduced、sn38total.C_{max} 及び sn38total.C_{avg}）の四分位範囲に従って Kaplan-Meier 曲線を作成した。対照群はすべての Kaplan-Meier 曲線に表示した。

母集団 PK 解析の詳細は以下に示した。

「Population PK and exposure-response analyses of efficacy and safety to support dosing of BAX2398 [irinotecan liposome injection] in Japanese patients with metastatic pancreatic cancer（以下、Pop-PK report for Japan）」（5.3.3.5.2 項 Pop-PK report for Japan）。

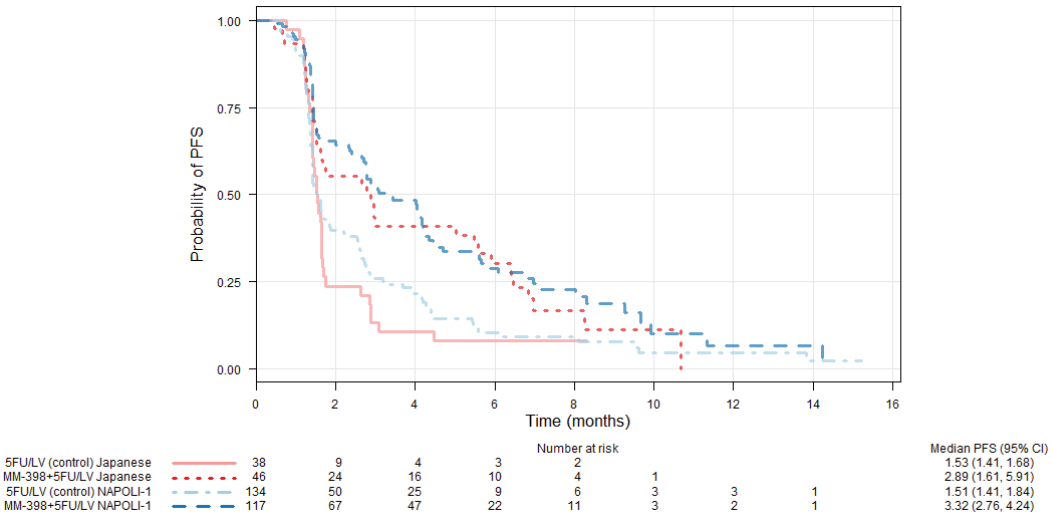
4.1.1　PFS に対する人種の影響（日本人及び外国人）

本剤+5-FU/(*l*-)LV 群と 5-FU/(*l*-)LV 群の PFS の中央値を試験ごと（331501 試験：日本人、NAPOLI-1 試験：非日本人）に図 2.7.3-17 に示す。

日本人患者と外国人患者で、PFS の中央値は本剤+5-FU/(*l*-)LV 群では、それぞれ 2.89 ヵ月及び 3.32 ヵ月、5-FU/(*l*-)LV 群では同程度（1.53 ヵ月 vs. 1.51 ヵ月）であった。

日本人患者と外国人患者との間でイリノテカン及び SN-38 の PK にはわずかに違いがみられたものの臨床的な影響はなく、PFS の中央値は日本人患者と外国人患者で同程度であり、いずれの PFS も対照群に比べて統計学的に有意に延長していた。

図 2.7.3-17 日本人患者（331501 試験）及び外国人患者（NAPOLI-1 試験）における PFS の推定値



Source: m5. 3.3.5.2 Pop-PK report for Japan Figure 7

4.1.2　PFS に対する遺伝子型の影響（*UGT1A1*28* 及び *UGT1A1*6* 遺伝子多型）

日本人患者では、*UGT1A1*28 6/6* の遺伝子型を有する場合、PFS の中央値は本剤+5-FU/*l*-LV 群では 2.96 ヵ月、5-FU/*l*-LV 群では 1.54 ヵ月であった。5-FU/*l*-LV 群では、*UGT1A1*28 6/7* 及び *7/7* 遺伝子型を有する患者はそれぞれ 4 例と 1 例とごく少数であった（5.3.3.5.2 項 Pop-PK report for Japan Figure 8）。

外国人患者では、*UGT1A1*28 6/6* 遺伝子型を有する場合、PFS の中央値は本剤+5-FU/LV 群では 3.32 ヵ月、5-FU/LV 群では 1.41 ヵ月であった。また、*UGT1A1*28 6/7* 遺伝子型を有する場合、PFS の中央値は本剤+5-FU/LV 群では 3.06 ヵ月、5-FU/LV 群では 1.45 ヵ月であった。*UGT1A1*28 7/7* 遺伝子型を有する場合、PFS の中央値は対照群では本剤+5-FU/LV 群では 7.05 ヵ月であり、5-FU/LV 群では 2.64 ヵ月であった。全体的に、*UGT1A1*28* 遺伝子型を有する外国人患者では、PFS の中央値は、いずれの遺伝子型でもそれぞれの対照群に比べて本剤+5-FU/LV 群の方が一貫して延長していた（5.3.3.5.2 項 Pop-PK report for Japan Figure 8）。

全体的に、*UGT1A1*28* 遺伝子型を有する患者では、日本人患者（331501 試験）及び外国人患者（NAPOLI-1 試験）ともに、PFS の中央値は本剤+5-FU/(*l*-)LV 群の方が 5-FU/(*l*-)LV 群に比べて一貫して延長していた。

外国人患者（NAPOLI-1 試験）の本剤+5-FU/LV 群及び 5-FU/LV 投与群の PFS の中央値を *UGT1A1*28* 遺伝子型ごとに 5.3.3.5.2 項 Pop-PK report for Japan Figure 9 に示した。

日本人患者では、本剤+5-FU/*l*-LV 群の PFS の中央値は、*UGT1A1*6* 遺伝子が野生型の場合は 2.66 ヵ月、ヘテロ接合体の場合は 5.03 ヵ月、ホモ接合体の場合は 4.88 ヵ月であった。5-FU/*l*-LV 群の PFS の中央値は、*UGT1A1*6* 遺伝子が野生型の場合では 1.45 ヵ月、ヘテロ接合体の場合では 1.61 ヵ月、ホモ接合体の場合では 3.86 ヵ月であった。全体的に、*UGT1A1*6* 遺伝子型を有する日本人患者では、PFS の中央値は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の方が 5-FU/*l*-LV 群に比べて一貫して延長していた。

4.1.3　PFS に対する SN-38 Converted 曝露量の影響（日本人及び外国人）

日本人（331501 試験）及び外国人患者（NAPOLI-1 試験）で測定された SN-38 Converted の C_{avg} を指標とした曝露量－反応性の関係を 5.3.3.5.2 項 Pop-PK report for Japan Figure 10 に示した。

日本人患者では、5-FU/*l*-LV 群の PFS の中央値は 1.53 ヵ月であった。

本剤+5-FU/*l*-LV 群の PFS の中央値を SN-38 Converted の C_{avg} の四分位範囲で見てみると、第 1 四分位（0.411～0.735 ng/mL）では 4.22 ヵ月、第 2 四分位（0.736～0.942 ng/mL）では 5.91 ヵ月、第 3 四分位（0.943～1.20 ng/mL）では 1.74 ヵ月、第 4 四分位（1.21～2.79 ng/mL）では 2.79 ヵ月であった。この結果、SN-38 Converted の C_{avg} を指標とした曝露量－反応性には、四分位範囲全体で一貫した関係はみられなかったが、日本人患者では、本剤+5-FU/*l*-LV 群のすべての四分位範囲で PFS の中央値は対照群より長かった。

外国人患者では、5-FU/LV 群の PFS の中央値は 1.51 ヵ月であった。

本剤+5-FU/LV 群の PFS の中央値を SN-38 Converted の C_{avg} の四分位範囲で見てみると、第 1 四分位（0.27～0.567 ng/mL）では 3.32 ヵ月、第 2 四分位（0.568～0.714 ng/mL）では 4.11 ヵ月、第 3 四分位（0.715～0.912 ng/mL）では 4.17 ヵ月、第 4 四分位（0.913～3.66 ng/mL）では 2.40 ヵ月であった。この結果、SN-38 Converted の C_{avg} を指標とした曝露量－反応性には一貫した関係はみられなかったが、外国人患者では本剤+5-FU/LV 群のすべての四分位範囲で PFS の中央値は対照群より長かった。

4.1.4　PFS に対する総 SN-38 曝露量の影響（日本人及び外国人）

日本人（331501 試験）及び外国人患者（NAPOLI-1 試験）で測定された総 SN-38 の C_{avg} を指標とした曝露量－反応性の関係を 5.3.3.5.2 項 Pop-PK report for Japan Figure 11 に示した。

日本人患者では、5-FU/*l*-LV 群の PFS の中央値は 1.53 ヵ月であった。

本剤+5-FU/*l*-LV 群の PFS の中央値を総 SN-38 の C_{avg} の四分位範囲で見てみると、が第 1 四分位（0.586～0.949 ng/mL）では 2.28 ヵ月、第 2 四分位（0.950～1.18 ng/mL）では 2.89 ヵ月、第 3 四分位（1.19～1.48 ng/mL）では 2.35 ヵ月、第 4 四分位（1.49～2.85 ng/mL）では 2.79 ヵ月であった。この結果、総 SN-38 の C_{avg} を指標とした曝露量－反応性の関係には一貫した関係はみられ

なかったが、日本人患者では本剤+5-FU/*l*-LV 群のすべての四分位範囲で PFS の中央値は 5-FU/*l*-LV 群より長かった。

外国人患者では、5-FU/LV 群の PFS の中央値は 1.51 ヵ月であった。

本剤+5-FU/LV 群の PFS の中央値を総 SN-38 の C_{avg} の四分位範囲で見てみると、第 1 四分位（0.311～0.701 ng/mL）では 2.79 ヵ月、第 2 四分位（0.702～0.868 ng/mL）では 4.24 ヵ月、第 3 四分位（0.869～1.11 ng/mL）では 4.04 ヵ月、第 4 四分位（1.12～3.66 ng/mL）では 1.45 ヵ月であった。この結果、総 SN-38 の C_{avg} を指標とした曝露量－反応性には一貫した関係はみられなかったが、外国人患者では第 4 四分位を除き本剤+5-FU/LV 群のすべての四分位範囲で PFS の中央値は 5-FU/LV 群より長かった。

他の総 SN-38 曝露量の指標（C_{avg}.dosereduced 及び C_{max}）も C_{avg} の結果と同様であった。

4.1.5　PFS に対するイリノテカンの影響（日本人及び外国人）

日本人（331501 試験）及び外国人患者（NAPOLI-1 試験）で測定されたイリノテカンの C_{avg}（CPT-11 C_{avg}）を指標とした曝露量－反応性の関係を 5.3.3.5.2 項 Pop-PK report for Japan Figure 12 に示した。

本剤+5-FU/*l*-LV 群の日本人患者では、5-FU/*l*-LV 群の PFS の中央値は 1.53 ヵ月であった。

PFS の中央値を CPT-11 C_{avg} の四分位範囲で見てみると、第 1 四分位（0.248～1.20 μg/mL）では 2.99 ヵ月、第 2 四分位（1.21～1.56 μg/mL）では 1.68 ヵ月、第 3 四分位（1.57～2.65 μg/mL）では 2.20 ヵ月、第 4 四分位（2.66～8.51 μg/mL）では 5.59 ヵ月であった。PFS の中央値は第 4 四分位で最も長かった。この結果、イリノテカンを指標とした曝露量－反応性には一貫した関係はみられなかったが、日本人患者では本剤+5-FU/*l*-LV 群のすべての四分位範囲で PFS の中央値は 5-FU/*l*-LV 群より長かった。

外国人患者では、5-FU/LV 群の PFS の中央値は 1.51 ヵ月であった。

本剤+5-FU/LV 群の PFS の中央値を CPT-11 C_{avg} の四分位範囲で見てみると、第 1 四分位（0.00322～1.99 μg/mL）では 4.21 ヵ月、第 2 四分位（2.00～3.23 μg/mL）では 4.11 ヵ月、第 3 四分位（3.24～4.96 μg/mL）では 2.79 ヵ月、第 4 四分位（4.97～8.75 μg/mL）では 2.89 ヵ月であった。この結果、イリノテカンを指標とした曝露量－反応性には一貫した関係はみられなかったが、外国人患者では本剤+5-FU/LV 群のすべての四分位範囲で PFS の中央値は 5-FU/LV 群より長かった。

他のイリノテカン曝露量の指標（C_{avg}.dosereduced 及び C_{max}）も C_{avg} の結果と同様であった。

4.2　本剤用量の設定根拠

本剤の用量を 80mg/m^2（イリノテカンとして 70 mg/m^2）に設定した根拠は、PEP0203 試験（5.3.3.2.2 項）で本剤+5-FU/LV 併用投与時における MTD と判断されたためである。さらに、本剤+5-FU/LV 併用投与時の MTD は NAPOLI-1 試験でも用いられ、ゲムシタビン又はゲムシタビン

をベースとした一次治療後に増悪した転移性膵癌患者を対象に、その用量における有効性及び安全性が確認された。

331501 試験では、NAPOLI-1 試験と同様の投与レジメンが、NAPOLI-1 試験のデザインのほか日本の医療実態などを踏まえ、2015 年に実施した PMDA との対面助言で検討・合意され、設定した。331501 試験の結果、本剤 80 mg/m^2 +5-FU/*l*-LV 併用投与における忍容性、PK、有効性（ORR、治験担当医師による評価に基づく PFS 及び CA 19-9 による TMR）及び安全性プロファイルは、NAPOLI-1 試験の患者集団で認められたものと同様であったことが確認された。

SN-38 はイリノテカンの活性代謝物であり、*UGT1A1* により産生される酵素によって不活化される。*UGT1A1*28* 又は *UGT1A1*6* 対立遺伝子がホモ接合体である患者又は *UGT1A1*28* 及び *UGT1A1*6* がヘテロ接合体である患者では肝臓での *UGT1A1* の発現量が少ない（しばしばジルベール症候群を合併している）ことから、他の患者と同じ速度でイリノテカンを排泄することができない。したがって、これらの患者で重度の好中球減少症及び下痢の発現を避けるため、331501 試験の治験実施計画書では本剤の開始用量を 60 mg/m^2 と規定した。このことから、日本人患者に対してスクリーニング時に検査を行い、*UGT1A1*28* 又は *UGT1A1*6* 対立遺伝子のホモ接合体又は *UGT1A1*28* 及び *UGT1A1*6* にヘテロ接合体の有無を確認した。いずれかに該当した場合は、先述の通り、本剤の開始用量を 60 mg/m^2 に減量し、その後のサイクルで本剤の用量を既定の方法で調節した。*UGT1A1* の遺伝子多型（**28* 及び**6*）を有し、本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与による治療を受けたすべての患者で好中球数減少、白血球数減少、悪心及び下痢が発現した。しかし、これらの AE を理由として試験から脱落した患者はいなかった。NAPOLI-1 試験では、スクリーニング時に *UGT1A1*28* 遺伝子多型のみを確認し、用量調節を行った。安全性プロファイルは NAPOLI-1 試験の対象集団で認められたものと同様であった。

331501 試験では、*UGT1A1*6* と *UGT1A1*28* の遺伝子多型（**28* 及び**6*）のいずれか又は両方がホモ又はヘテロ接合体であった患者は 3 例と少なく、*UGT1A1* 遺伝子多型が SN-38 の PK に及ぼす影響について十分な情報は得られなかったため、結論を得ることはできなかった。

5　効果の持続、耐薬性

本剤の臨床試験では、長期投与による効果及び耐薬性は検討していない。

膵癌は、スクリーニング検査が存在せず、リスク因子の解明にも限界があり、また早期には明確な徴候及び症状を呈さないために、疾患の進行期になるまで診断することが困難な場合がある［20,21］。このため、80%以上の患者では、膵癌と診断された時点ですでに局所進行性又は転移性疾患となっており、手術を適用できない［22］。地域による違いはあるが、膵癌ではOSが1年未満、5年生存率は2～8%と報告されている［20,22,23］。一般的に、膵癌患者に対しては化学療法が行われるが、切除不能な膵癌では化学療法に対して高い耐性がみられる。

膵癌は、このような特徴を示すことから、本剤の有効性を持続的に評価することには限界がある。

6　考察及び結論

6.1　考察

NAPOLI-1 試験は、本剤+5-FU/LV 併用投与のレジメンを用い、ゲムシタビンによる前治療後に増悪した転移性膵癌患者を対象として実施された。一方、331501 試験は、同じ疾患背景を有する日本人患者を対象として実施され、NAPOLI-1 試験の良好な結果を裏付けるに至っている。

NAPOLI-1 試験で得られた有効性データは、事前に規定された SAP に従い解析されたものである。なお、OS 及び PFS に臨床的に影響を及ぼす可能性のある予後因子を追加解析し、あわせて、治療を受けなかった患者に OS を補完する感度分析を行い、主解析である ITT 解析集団の OS に対する潜在的影響も評価した。

近年、治療法は向上しているものの、進行性膵癌の予後は全体的に不良であり、新しい治療選択肢が求められている。現在の臨床現場では、進行性膵癌の一般的な標準療法はないことから、特に全身療法を既に受けてきた患者に当てはまるものである

NAPOLI-1 試験は、本剤単独投与及び本剤+5-FU/LV 併用投与の臨床的有効性及び安全性を同一の対照群（5-FU/LV）と比較して評価するようデザインされた。本剤を単独投与する場合は、本剤 120 mg/m^2 を 3 週ごとに 90 分かけて点滴静注した。一方、本剤を 5-FU/LV と併用投与する場合は、2 週ごとに、まず本剤 80 mg/m^2 を 90 分かけて点滴静注し、次に LV 400 mg/m^2 を 30 分かけて点滴静注し、その後 5-FU 2400 mg/m^2 を 46 時間かけて点滴静注した。*UGT1A1*（7/7 遺伝子型）がホモ接合体である患者には開始用量を減量し、以降のサイクルで標準用量まで増量することを可能とした。実薬対照群では、まず LV 200 mg/m^2 を 30 分かけて点滴静注し、次いで 5-FU 2000 mg/m^2 を 24 時間かけて点滴静注した。これを週 1 回 4 週間続けた後、2 週間の休薬を行った。

NAPOLI-1 試験の患者集団のベースライン特性は治療歴のある転移性膵癌患者集団を代表するものと考えられ、投与群間で偏りはみられなかった。スクリーニングを受けた 577 例中 417 例が無作為化され ITT 解析集団とされた。

NAPOLI-1 試験の結果から、本剤+5-FU/LV 併用投与は、5-FU/LV 併用投与に比べ、臨床的に意味がありかつ統計学的に有意な OS の延長を示した。また、いずれの感度分析も、本剤+5-FU/LV 併用投与の OS の結果を裏付けた。

主要評価項目（OS）と重要な副次的評価項目（PFS 及び ORR）については、階層的ステップダウン法を用いて試験全体の偽陽性率［overall false positive (family-wise error) rate］が 0.05（片側 0.025）になるよう調整した。本剤+5-FU/LV 群では、PFS 及び ORR はいずれも、5-FU/LV に対して統計学的な優越性を示した。これらの結果から、主要評価項目の OS に係る本剤+5-FU/LV 併用投与の臨床的ベネフィットが裏付けられた。他の副次的評価項目（TTF 及び CA 19-9 を指標とした TMR）でも、本剤+5-FU/LV 併用投与で、5-FU/LV 併用投与に比べ、主要評価項目の OS に係る優越性が示された。TTF により、本剤+5-FU/LV 群の患者は、より長い期間治療を受けたことが示された。この結果は、OS 及び PFS における優越性及び本剤+5-FU/LV 併用投与による毒性が管理可能であること（AE による中止率：11%）と整合していた（2.7.4.2.1.4.1.2 項）。また、TMR（CA 19-9）を達成した患者の割合が高いことは、腫瘍の評価項目（PFS、ORR）が改善し

たことと整合していた。主要評価項目の解析に非打切り（non-truncated）Bonferroni-Holm 法を用いたため、1 つの投与群のみに有意差がみられた場合には、副次的評価項目の統計解析は許容されなかったが、本剤+5-FU/LV 群でみられた PFS 及び ORR に係る効果は強固であり、OS に係る優越性と整合していた。

NAPOLI-1 試験では、疾患の予後因子がイベント発現までの時間に及ぼす影響を評価した。膵癌の OS に係る複数の潜在的な予後因子を検討したところ、本剤+5-FU/LV 併用投与の方が 5-FU/LV 併用投与よりも OS の延長と高い関連性を示すため、イベント発現に至る時間への影響を評価するための投与方法として選択された。この解析で、予後因子の各サブグループの検討の結果、治療効果への影響評価のための対象として本剤+5-FU/LV 併用投与が選択されたことに加え、他の予後因子で調整後も 5-FU/LV 群に対する治療効果の p 値が小さかったことから、NAPOLI-1 試験の ITT 解析集団で本剤+5-FU/LV 併用投与が、OS に対して優越性を示したことがさらに裏付けられた。

無作為割付けに従って治験薬が投与されなかった患者は、5-FU/LV 群では 149 例中 14 例、本剤単独群では 151 例中 3 例、本剤+5-FU/LV 群では 117 例中 2 例であった。非盲検試験では、試験参加者が対照群に割付けられると試験への参加が消極的となることは珍しくない。これは、対照群が実薬群に劣ると理解されることが多いためである。例えば、CONKO-003 試験では、対照群が BSC（Best Supportive Care）であったときには組入れを完了することができなかったが、試験デザインを改め、対照群を NAPOLI-1 試験と同じ 5-FU/LV 併用投与にしたところ組入れは完了した［4］。対照群の多くの患者で 5-FU/LV が投与されなかったことの潜在的影響を評価するため、5-FU/LV が投与されなかった患者に OS のデータを補完するシミュレーション解析を行った。この解析から、この患者グループが本来の ITT 解析の結果に及ぼした影響は極めて小さいことが示された。

本剤+5-FU/LV 群と 5-FU/LV 群との間には、5-FU 及び LV の投与スケジュール及び用法・用量に違いがあったが、5-FU の 6 週間の用量強度は、5-FU/LV 群の方が本剤+5-FU/LV 群に比べてかなり高かった（6718 mg/m^2 vs. 5065 mg/m^2）。このことから、本剤+5-FU/LV 群で認められた有効性の優越性は、5-FU の用法・用量の違いによるものではなく、5-FU/LV に本剤を上乗せしたことによるものであることが示された（5.3.5.1.1 項 Consideration of the Potential Impact of Different 5-fluorouracil [5-FU] Dosing Regimens on Efficacy in Study NAPOLI-1）。OS については対照群に対して本剤単独群は優越性を示せなかったものの、ORR 及び CA 19-9 を指標とした TMR は数値的には対照群を上回った。このことは、本剤単独群に臨床活性があり、本剤+5-FU/LV 群での OS の延長に寄与した可能性があると考える。

HRQOL は、本来の疾患による負担があったほか、5-FU/LV 療法に新たな化学療法（本剤）を加え投与したにも関わらず、投与期間を通じて維持された。

331501 試験では、ゲムシタビンをベースとした前治療後に増悪又は再発した転移性膵癌を有する日本人患者を対象として、本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与と 5-FU/*l*-LV 併用投与との間で有効性及び安全性を比較検討した。

NAPOLI-1 試験の治験担当医師により評価された PFS と同様に、331501 試験では、本剤+5-FU/*l*-LV 群の方が 5-FU/*l*-LV 群に比べて PFS は有意に延長していた（2.7 ヵ月 vs. 1.5 ヵ月、P = 0.039）。ハザード比は 0.60（95% CI：0.366～0.975）であった。

しかし、独立中央判定委員会が評価した PFS の中央値は、本剤+5-FU/*l*-LV 群では 1.7 ヵ月、5-FU/*l*-LV 群では 1.6 ヵ月であり、ハザード比は 0.79（95% CI：0.468～1.324、P = 0.376）であった。

副次的評価項目では、本剤+5-FU/*l*-LV 群が 5-FU/*l*-LV 群を上回る臨床的有用性を示し、特に未確定 ORR 及び CA 19-9 を指標とした TMR で顕著であった。独立中央判定委員会の評価では、本剤+5-FU/*l*-LV 群では 5.0%（2/40）が CR を達成し、12.5%（5/40）が PR を達成したのに対し、5-FU/*l*-LV 群では CR 又は PR を達成した患者はいなかった。ORR は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 17.5%（7/40）でみられ、7 例の内訳は、2 例が CR、5 例が PR であった。しかし、5-FU/*l*-LV 群では奏効例はみられなかった。治験担当医師による評価では、ITT 解析集団で CR を達成した患者はいなかったが、ORR を達成した患者は、本剤+5-FU/*l*-LV 群では 20.0%（95% CI：7.60～32.40）であり、5-FU/*l*-LV 群では 2.6%（95% CI：0.00～7.52）であった（P = 0.029）。治験担当医師により評価された ORR は、本剤+5-FU/*l*-LV 群では 20.0%（8/40、すべて PR）であり、5-FU/*l*-LV 群では 2.6%（PR が 1 例）であった。DCR を達成した患者は、独立中央判定委員会及び治験担当医師の評価のいずれも、本剤+5-FU/*l*-LV 群では 20.0%（40 例中 8 例）であり、5-FU/*l*-LV 群では 5.1%（2/39）であった（P = 0.087）。TTF の中央値は、本剤+5-FU/*l*-LV 群（1.7 ヵ月）が 5-FU/*l*-LV 群（1.5 ヵ月）に比べて数値的には大きかった。主解析として層別なしのログランク検定を実施したところ、TTF には投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった（P = 0.134）。しかし、対応するハザード比は 0.70 であり、本剤+5-FU/*l*-LV 群で良好な結果が示された。

CA 19-9 を指標とした TMR は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の方が 5-FU/*l*-LV 群に比べて高かった（17.9% vs. 3.6%）。HRQOL は、原疾患による負担や本剤と 5-FU/*l*-LV の併用投与にも関わらず、治験期間を通して維持されていた。

主解析のデータカットオフ時点では、OS の中央値は、本剤+5-FU/*l*-LV 群では 6.3 ヵ月（95% CI：5.22～算出不能）であり、5-FU/*l*-LV 群では未達であった。ハザード比は 1.67（95% CI：0.884～3.158）であった。331501 試験は、投与群間で OS の統計学的な差を検証するようデザインされていなかった。331501 試験の事後解析でみられた治験薬投与終了後に実施された化学療法の違いが、いずれの治療群でも OS に影響を及ぼした可能性があった。

6.2　有効性の結論

331501 試験及び NAPOLI-1 試験の結果を踏まえ、本剤は、ゲムシタビンによる治療後に増悪した転移性膵癌患者に対して臨床的に有効な治療であることが示された。

OS の中央値は、本剤+5-FU/LV 群の方が 5-FU/LV 群に比べ、45%延長したことが NAPOLI-1 試験で示された（6.1 ヵ月 vs. 4.2 ヵ月）。この結果は、転移性膵癌患者にとって臨床的に意味があると考えられる。本剤+5-FU/LV 群で OS が延長したことは、PFS が 5-FU/LV 群に比べて 2 倍であったことからも裏付けられた（3.1 ヵ月 vs. 1.5 ヵ月）。

日本人患者に対する本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与の有効性は、PFS の延長によって裏付けられた。治験担当医師による評価において、331501 試験と NAPOLI-1 試験との間で PFS は類似しており、本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与では 5-FU/*l*-LV 併用投与に比べ、優越性が示された（2.7 ヵ月 vs. 1.5 ヵ月）。また、NAPOLI-1 試験と同様に、ORR は本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与では 5-FU/*l*-LV 併用投与に比べ、高かったことが示された。

また、細胞毒性のある本剤を追加したにも関わらず、QOL は NAPOLI-1 試験、331501 試験いずれの試験でも維持された。

以上を踏まえ、申請者は、ゲムシタビンによる治療後に増悪した転移性膵癌患者に対する本剤の臨床的ベネフィットは、NAPOLI-1 試験及び 331501 試験の結果により示されたと考える。

参考文献

1. Ko A H, Tempero M A, Shan Y-S, et al. A multinational phase 2 study of nanoliposomal irinotecan sucrosofate (PEP02, MM-398) for patients with gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer. Br J Cancer. 2013;109(4):920-925.

2. Chibaudel B, Maindrault-Gobel F, Bachet JB, Louvet C, Khalil A, Dupuis O et al. PEPCOL: A GERCOR randomized phase II study of nanoliposomal irinotecan PEP02 (MM-398) or irinotecan with leucovorin/5-fluorouracil as second-line therapy in metastatic colorectal cancer. Cancer Medicine 2016; 5(4):676–683.

3. Burris HA, III, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol. 1997;15(6):2403-2413.

4. Oettle H, Riess H, Stieler JM, et al. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. J Clin Oncol. 2014;32(23):2423-2429.

5. Seufferlein T, Bachet JB, van Cutsem E, Rougier P. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012;23 Suppl 7:vii33-vii40.

6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for Treatment of Cancer by Site: Pancreatic Adenocarcinoma. 2014.

7. Thirion P, Michiels S, Pignon JP, et al. Modulation of Fluorouracil by Leucovorin in Patients With Advanced Colorectal Cancer: An Updated Meta-Analysis. J Clin Oncol. 2004;22(18):3766-3775.

8. Baker JHE, Lam J, Kyle AH, et al. Irinophore C, a Novel Nanoformulation of Irinotecan, Alters Tumor Vascular Function and Enhances the Distribution of 5-Fluorouracil and Doxorubicin. Clinical cancer research. 2008;14(22):7260-7271.

9. Stylianopoulos T, Jain RK. Combining two strategies to improve perfusion and drug delivery in solid tumors. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110(46):18632-18637.

10. Mullany S, Svingen PA, Kaufmann SH, Erlichman C. Effect of adding the topoisomerase I poison 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38) to 5-fluorouracil and folinic acid in HCT-8 cells: elevated dTTP pools and enhanced cytotoxicity. Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 1998;42(5):391-399.

11. Guichard S, Cussac D, Hennebelle I, Bugat R, Canal P. Sequence-dependent activity of the irinotecan-5FU combination in human colon-cancer model HT-29 in vitro andin vivo. International Journal of Cancer. 1997;73(5):729-734.

12. Taieb J, Lecomte T, Aparicio T, et al. FOLFIRI.3, a new regimen combining 5-fluorouracil, folinic acid and irinotecan, for advanced pancreatic cancer: results of an Association des Gastro-Ent rologues Oncologues (Gastroenterologist Oncologist Association) multicenter phase II study. Ann Oncol. 2007;18(3):498-503.

13. Yoo C, Hwang J Y, Kim J-E, et al. A randomised phase II study of modified FOLFIRI.3 vs modified FOLFOX as second-line therapy in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. Br J Cancer. 2009;101(10):1658-1663.

14. Gebbia V, Maiello E, Giuliani F, Borsellino N, Arcara C, Colucci G. Irinotecan Plus Bolus/Infusional 5-Fluorouracil and Leucovorin in Patients With Pretreated Advanced Pancreatic Carcinoma: A Multicenter Experience of the Gruppo Oncologico Italia Meridionale. American Journal of Clinical Oncology. 2010;33(5):461-464.

15. Neuzillet C, Hentic O, Rousseau B, et al. FOLFIRI regimen in metastatic pancreatic adenocarcinoma resistant to gemcitabine and platinum-salts. World J Gastroenterol. 2012;18(33):4533-4541.

16. Pfizer Limited. CAMPTO 20 mg/ml, concentrate for solution for infusion - SmPC:2018. Web Link: http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/27592

17. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/205/95/Rev.4):December 2012. Web Link: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf

18. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45(2):228-247.

19. Ford R, Schwartz L, Dancey J, et al. Lessons learned from independent central review. European Journal of Cancer. 2009;45(2):268-274.

20. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2017. Web Link: https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics.html

21. Worni M, Guller U, White RR, et al. Modest improvement in overall survival for patients with metastatic pancreatic cancer: A trend analysis using the surveillance, epidemiology, and end results registry from 1988 to 2008. Pancreas. 2013;42(7):1157-1163.

22. Carrato A, Falcone A, Ducreux M, et al. A systematic review of the burden of pancreatic cancer in Europe: Real-world impact on survival, quality of life and costs. J Gastrointest Cancer. 2015;46(3):201-211.

23. Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center. Cancer Statistics in Japan and Projected Cancer Statistics:2017. Web Link: http://ganjoho.jp/en/public/statistics/short_pred.html.

7　付録

7.1　付録：臨床試験一覧

Study No. (Study Status)	Domestic/ Overseas	Phase (Sponsor)	No. of Patients Study Population	Study Purpose	Study Design / Dosage
Completed/Terminated Clinical Studies					
PEP0201 (Completed)	Overseas (Taiwan)	I	N=11	Safety, MTD, PK and preliminary efficacy	Open label, multi-center, dose escalation study; non-comparative / BAX2398: 60, 120, 180 mg/m^2 q3w IV
PEP0203 (Completed)	Overseas (Taiwan)	I	N=16	Safety, PK, preliminary efficacy and pharmacogenetics	Open label, multi-center, dose escalation study of BAX2398 combination with 5-FU/LV; non- comparative / BAX2398: 60, 80, 100, 120 mg/m^2 q3w IV 5-FU: 2000 mg/m^2 on Day 1 and 8 q3w IV LV: 200 mg/m^2 on Day 1 and 8 q3w IV
MM-398-07-03-01 (NAPOLI-1) (Completed)	Overseas (Multi-country study)	III	N=417 Male/female ≥ 18 years Metastatic pancreatic cancer which progressed after gemcitabine or gemcitabine containing therapy	Efficacy and safety	Open label, randomized, with or without 5-FU/LV, vs. 5-FU/LV alone; active control (5-FU/LV) / BAX2398 monotherapy arm (experimental arm) - BAX2398 (120 mg/m^2): Day 1 of 21-days cycle (one treatment course: 3 weeks) 5-FU/LV arm (control arm) - 5-FU (2000 mg/m^2): Day 1, 8, 15, 22 of 42-days cycle (one treatment course: 6 weeks) - LV (200 mg/m^2): Day 1, 8, 15, 22 of 42-days cycle (one treatment course: 6 weeks) BAX2398+5-FU/LV arm (experimental arm) - BAX2398 (80 mg/m^2): Day 1 of 14-days cycle (one treatment course: 2 weeks) - 5-FU (2400 mg/m^2): Day 1 of 14-days cycle (one treatment course: 2 weeks) - LV (400 mg/m^2): Day 1 of 14-days cycle (one treatment course: 2 weeks)

Study No. (Study Status)	Domestic/ Overseas	Phase (Sponsor)	No. of Patients Study Population	Study Purpose	Study Design / Dosage
331501 (Completed)	Domestic	II	N=84 Male/female ≥20 years Metastatic pancreatic cancer which progressed or recurred after prior gemcitabine -based therapy	Safety, PK and efficacy	Open label, randomized, comparative, multicenter, with 5-FU/l-LV, vs. 5-FU/l-LV alone; active control (5-FU/l-LV) / Part 1 - BAX2398: 80 mg/m^2, IV or 60 mg/m^2, IV, if homozygous for *UGT1A1*28* or *UGT1A1*6*, or who had both *UGT1A1*28* and *UGT1A1*6* alleles - *l*-LV: 200 mg/m^2, IV - 5-FU: 2400 mg/m^2, IV Part 2 BAX2398+5-FU/*l*-LV arm (experimental arm) - BAX2398: 80 mg/m^2, IV, q2w or 60 mg/m^2, IV, q2w if homozygous for *UGT1A1*28* or *UGT1A1*6*, or who had both *UGT1A1*28* and *UGT1A1*6* alleles - *l*-LV: 200 mg/m^2, IV, q2w - 5-FU: 2400 mg/m^2, IV, q2w 5-FU/*l*-LV arm (control arm) - *l*-LV: 200 mg/m^2, IV, q2w - 5-FU: 2400 mg/m^2, IV, q2w
Ongoing Clinical Studies					
MM-398-07-02-03 (Ongoing)	Overseas (Multi-country study)	II	N=54 (target enrolment) Male/female ≥18 years Previously untreated locally advanced or metastatic pancreatic cancer	Safety, tolerability, and PK of BAX2398+ 5-FU/LV+ oxaliplatin, DLT, dose finding	An open labeled dose exploration, phase (1A) followed by a dose expansion phase (Part 1B). - BAX2398 60-80 mg/m^2 + 5-FU 2400 mg/m^2 + LV 400 mg/m^2 + oxaliplatin 60-85 mg/m^2, q2w IV

Abbreviations: DLT = dose-limiting toxicity; HRQOL = health-related quality of life; LV = leucovorin; 5-FU = 5-fluorouracil; IV = intravenous; ORR = overall response rate; OS =overall survival; PFS = progression-free survival; PK = pharmacokinetic(s); qXw = every X week; TBD = to be determined

7.2　付録：Cox 回帰モデル共変量パラメータ

Factor	Covariate Specification	
	0	1
KPS at baseline	<90	≥ 90
Albumin at baseline	<4.0 g/dL	≥ 4.0 g/dL
Ethnicity	Not Caucasian	Caucasian
Geographic Location 1	Not North America	North America
Geographic Location 2	Not Asia	Asia
Geographic Location 3	Not Europe	Europe
Gender	Male	Female
Age	≤ 65	> 65
BMI	< median	≥ median
Disease stage at diagnosis	Not Stage IV	Stage IV
Time since histopathological diagnosis	< median	≥ median
Time since metastatic diagnosis	< median	≥ median
Original tumor location	Not head of pancreas	Head of pancreas
Presence of liver metastases	No	Yes
Baseline CA 19-9	<40 U/mL	≥ 40 U/mL
Prior 5-FU exposure	No	Yes
Prior Irinotecan exposure	No	Yes
Prior exposure to platinum-based therapy	No	Yes
Best response on prior treatment	Not PR or better	PR or better
Prior radiotherapy	No	Yes
Prior Whipple procedure	No	Yes
Biliary stent	No	Yes
Time since last treatment	<median	≥ median
Line of treatment	1st & 2nd line advanced/metastatic	>2nd line advanced/metastatic

7.3　付録：OS データ補完による解析

緒言

NAPOLI-1 試験で、ITT 解析集団を対象として主要評価項目の OS を投与群間で比較したところ、本剤+5-FU/LV 併用投与は 5-FU/LV 併用投与（対照群）よりも統計学的に有意に OS を延長した。ログランク検定の両側 p 値は 0.0122（閾値：0.025 未満）であり、推定ハザード比は 0.670 であった。

ITT 解析集団の解析では、投与の有無に関わらず、無作為化されたすべての患者を対象とした。治験薬が投与されなかった患者は 5-FU/LV 群に多く、投与群間で不均衡がみられた。治験薬が投与されなかった患者数は 5-FU/LV 群では 14 例であったのに対して、本剤+5-FU/LV 群では 2 例であった。この 14 例のうち 13 例は、治験実施計画書の改訂後（第 2 版以降）に本剤+5-FU/LV 群の比較対照群に組み入れられた。記録された投与中止理由は、大部分（11/14 例、79%）が患者の判断によるものであった。14 例中 7 例は無作為割付けの 1 ヵ月以内に追跡調査への同意を撤回して追跡不能となり、OS は打切りとされた。

特定の環境下では、治験薬が投与されなかった患者数に不均衡があるとバイアスを生じることがある。治験薬の投与を受けないと決めた患者の健康状態がおおむね良好である場合や、患者の予後が良好である場合は、治療群間で比較する際に、5-FU/LV 群に対してバイアスが生じることがある。また、いかなる治験薬の投与も受けなかった患者は、疾患のためにより早く死亡するかもしれない。この場合も、5-FU/LV 群に対してバイアスが生じることがある。

本解析の目的は、いかなる治験薬も投与されなかった 14 例の患者（5-FU/LV 群）に対して割付けに従って 5-FU/LV が投与されたと仮定して、ITT 解析集団での OS を予測することであった。

方法

一般的な手法は、NAPOLI-1 試験で 5-FU/LV が投与された患者の OS と関連する予後因子をベイズ解析に組み込み、治験薬が投与されなかった患者の OS 期間へ代入することである。ベイズ解析からは OS 時間が予測されるが、これには、予測モデルのパラメータ推定値の不確実性によるばらつき及び他の説明不能なばらつきが伴う。

多重補完法（multiple imputation）を用い、データセットを 10000 セット発生させた。発生させたデータセットごとに、ITT 解析集団で本剤+5-FU/LV 群と 5-FU/LV 群を比較した。多重補完法から得られたハザード比を要約し、本来の ITT 解析集団でのハザード比と比較した。なお、割付けに従って治験薬が投与されなかった本剤+5-FU/LV 群の患者については、OS の補完は行わなかった。

ベイズモデル

OS の補完モデルで用いた予後因子は、付録 7.2 のステップワイズ法による多変量 Cox 回帰モデルからの因子である。

Weibull 分布はイベント発現までの時間を表現するために広く用いられる。OS が Weibull 分布に従うと仮定した場合、5-FU/LV 投与患者における OS のベイズモデルの詳細は以下のとおりとなる。

患者 j の場合、

$OS_j \sim \text{Weibull}(\nu, \lambda_j)$で表現された Weibull 分布の確率密度関数は次のとおり。

$$f(x) = \nu\lambda x^{\nu-1} exp\{-\lambda x^{\nu}\}, x > 0.$$

事前分布の詳細は不明であるため、事後分布を観測データから導出した：

$$\nu \sim Gamma(1, 1/0.001), i.e. E(\nu) = \frac{1}{0.001}, SD(\nu) = 1/0.001$$

$$\beta_0 \sim Normal(Mean = 0, SD = \frac{1}{0.001})$$

$$\beta_1 \sim Normal(0, \frac{1}{0.001})$$

$$\beta_2 \sim Normal(0, \frac{1}{0.001})$$

$$\beta_3 \sim Normal(0, \frac{1}{0.001})$$

$$\beta_4 \sim Normal(0, \frac{1}{0.001})$$

$$\beta_5 \sim Normal(0, \frac{1}{0.001})$$

5-FU/LV が未投与であった患者に対する補完データは、Weibull 分布下での無作為抽出から取得した。その Weibull 分布は、パラメータ$\{\nu, \beta_0, \beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4, \beta_5\}$の事後サンプルを用いており、パラメータには各患者に対する患者特異的な共変量（予後因子）が組み込まれている。共変量が欠測の場合（表 1）、患者にはより良好な値があるものと仮定した（例：CA 19-9 値が欠測の患者については CA 19-9 が低値と仮定）。この非確率的な共変量の補完は、5-FU/LV 群に対してバイアスは有利に働くが、ここでは本剤+5-FU/LV 群の OS に対するポジティブな結果の頑健性を評価することが目的であるため、補完はそのまま行った。

推定は、R（Version 3.0.2, date: 2013-09-25）について RJAGS パッケージ（Version 3-13, date: 2014-03-06）を用いて行った。

RJAGS での観察データ用モデルの詳細では、打切り観察値を扱うため打切りされた Weibull 分布を用いた。打切りされた Weibull 分布では、生存期間の下限が、OS データが打切りとなった時点に設定されるようモデル化される。

各回帰係数の最初のパラメータ値（$\tilde{\beta}$の値）は 0 とした。バーンインとしてマルコフ連鎖モンテカルロ法（Markov Chain Monte Carlo、MCMC）を 5000 回繰り返し、この最初の 5000 サンプルは破棄した。OS 期間の補完データは、その後 10000 回の MCMC 反復から発生させた。

ITT 解析集団を対象としたシミュレーション解析

5-FU/LV の投与を受けなかった患者の半数が無作為化後の 1 ヵ月以内に OS の観察を打切られた。その他の患者では、程度は様々であるが追跡調査を受け、その一部は早期に死亡した。詳細は表 1 に示す。

それぞれの ITT 解析集団を対象としたシミュレーション解析では、治験薬の投与を受けなかった 5-FU/LV 群の患者に、以下に従って OS 及び打切りデータを補完した。

- 無作為化からデータカットオフ日までの期間が補完された OS 期間未満である場合：無作為化からデータカットオフ時点の期間で打切り扱いとした OS
- 本来の ITT 解析集団を対象とした解析での OS 期間 ≤ 補完された OS 期間 ≤ 無作為化からデータカットオフ日までの期間である場合：補完された OS
- 補完された OS 期間が本来の ITT 解析集団を対象とした解析での OS 期間未満である場合：本来の ITT 解析集団を対象とした解析での OS 及び打切り

このルールにより、補完された OS 期間が NAPOLI-1 試験で観測された OS 期間よりも短くならないことを保証した。

層別なしの Cox モデルを用い、補完データセットごとに、5-FU/LV 群に対する本剤+5-FU/LV 群の OS のハザード比を推定した。補完された各データセットから得られたハザード比の分布を図示し、頑健性評価のために本来の解析で得られたハザード比と比較した。また、ハザード比の 95% CI 上限及び対照群の生存時間中央値を要約した。

表 1 5-FU/LV の投与を受けなかった患者に関する ITT 解析集団を対象とした OS 及び予後情報

SUBJECT ID	PROTOCOL VERSION	ITT OS (Mo.)	CENSORED IN ITT?	KPS	STAGE 4 AT DIAG	TIME FROM DIAG	LIVER METS	CA 19-9
[redacted]	V2	0.033	Y	LO	Y	> med	Y	>40
[redacted]	V2	0.033	Y	HI	N	> med	Y	<MISS>
[redacted]	V2	0.033	Y	HI	N	> med	Y	<MISS>
[redacted]	V2	0.033	Y	HI	N	≤ med	Y	>40
[redacted]	V2	0.066	Y	HI	N	> med	Y	>40
[redacted]	V2	0.066	Y	HI	N	≤ med	Y	>40
[redacted]	V2	0.164	Y	HI	<MISS>	> med	N	>40
[redacted]	V2	1.216	N	LO	Y	≤ med	Y	>40
[redacted]	V2	1.478	N	HI	N	> med	N	<MISS>
[redacted]	V1	1.643	N	LO	Y	≤ med	Y	>40
[redacted]	V2	2.004	N	LO	Y	≤ med	Y	>40
[redacted]	V2	6.374	N	HI	Y	> med	N	>40
[redacted]	V2	7.425	N	HI	Y	> med	Y	>40
[redacted]	V2	8.181	Y	HI	Y	≤ med	N	>40

[a] Patient received IRINOTECAN HCL PLUS CAPECITABINE at 1 day post randomization
[b] Patient received IRINOTECAN HCL PLUS HD5-FU/LV at 1 day post randomization

OS データ補完モデル及び結果

予後変数の全組み合わせに対する予測モデルによる OS 期間の残差を検討し、観察データと比較することにより Weibull モデルの妥当性を評価した（図 1）。これらの図で示した打切り値（緑の三角形で表示）は適切ではないが、モデルによるバイアスを評価するにはこの図示が必要である。左側のパネルは、残差について系統的なパターンを示している。大幅にポジティブな残差が観察されたが（0 の線より上の残差）、これは Weibull 分布を用いた回帰モデルのアーティファクトである。観察値及び予測値を対数変換した場合、残差プロットは対称的である。単純に 90%予測区間の帯（右側のパネル）と観察データ及び打切りデータを等しく検討すると、そのカバー率は 88%であり、これはほぼ予想どおりである。これらの観察結果に基づき、このモデルから得られた予測値を用いた補完は恐らく妥当であろう。

Weibull モデルの回帰パラメータ及び形状パラメータに関する事後分布を図 2 に示す。これらは、モデル詳細及び観察データが与えられた状態でのパラメータ値の位置と不確実性を反映している。

OS の補完患者に関する OS の予測分布を図 3 及び図 4 に示す。予測分布の要約は表 2 に示す。未投与患者で期待される OS のばらつきが表 2 から見て取れ、予測 OS の中央値は 2.4 ヵ月～8.6 ヵ月である。予後値（prognostic value）が同定度の患者でも、分布は似ているが、ランダムシミュレーションのノイズによりわずかな逸脱がみられる。

表 2 ベイズ解析により予測された OS 時間の分布の要約

SUBJID	PROTOCOL VERSION	Original ITT OS (Month)	CENSORED in Original ITT?	Posterior OS distribution percentiles (Month)				
				2.5th	25th	50th	75th	97.5th
[redacted]	V2	0.033	Y	0.5	1.8	2.9	4.4	7.7
[redacted]	V2	0.033	Y	0.3	1.4	2.4	3.6	6.5
[redacted]	V2	0.033	Y	0.4	1.4	2.4	3.5	6.3
[redacted]	V2	0.033	Y	0.6	2.4	4.0	6.0	10.8
[redacted]	V2	0.066	Y	0.8	3.4	5.8	8.7	16.1
[redacted]	V2	0.066	Y	0.7	3.0	4.9	7.3	13.2
[redacted]	V2	0.164	Y	0.9	3.5	5.8	8.7	16.3
[redacted]	V2	1.216	N	1.3	5.2	8.7	13.2	26.4
[redacted]	V2	1.478	N	1.1	4.5	7.4	11.2	21.5
[redacted]	V1	1.643	N	0.4	1.5	2.4	3.5	10.8
[redacted]	V2	2.004	N	0.6	2.4	3.9	5.9	10.7
[redacted]	V2	6.374	N	0.9	3.9	6.5	9.7	17.5
[redacted]	V2	7.425	N	0.6	2.6	4.3	6.3	11.3
[redacted]	V2	8.181	Y	0.8	3.2	5.2	7.8	14.1

図 1 予測変数として KPS、診断時のステージ、組織学的診断からの期間、肝転移の存在及び CA 19-9 を用いたモデルで算出した OS 予測の残差プロット。観察された死亡は四角（赤）、観察された打切りデータは三角（緑）で示す。
右側パネルの図上の軸は対数スケール；帯は予測区間の 5～95%範囲を示す。

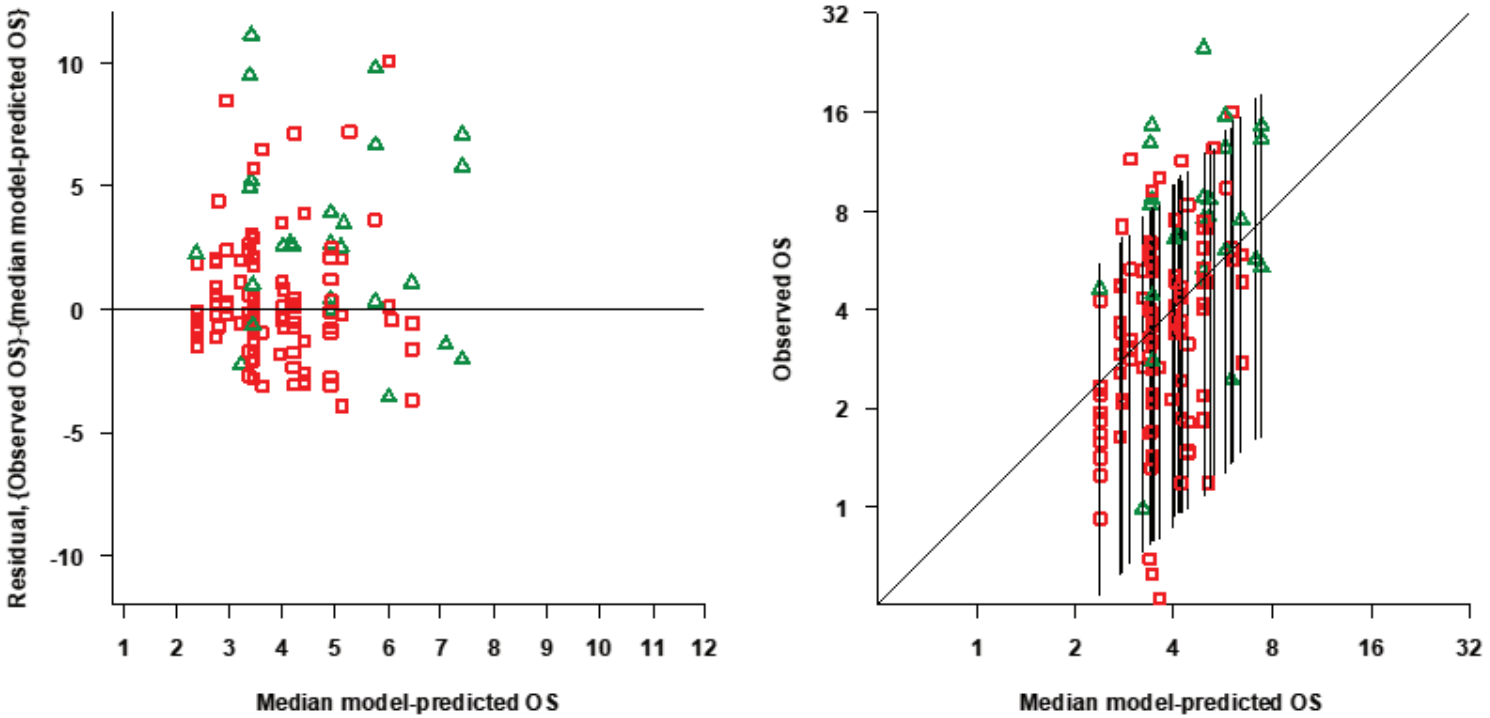


図 2 Weibull 回帰モデルにおけるパラメータの事後分布

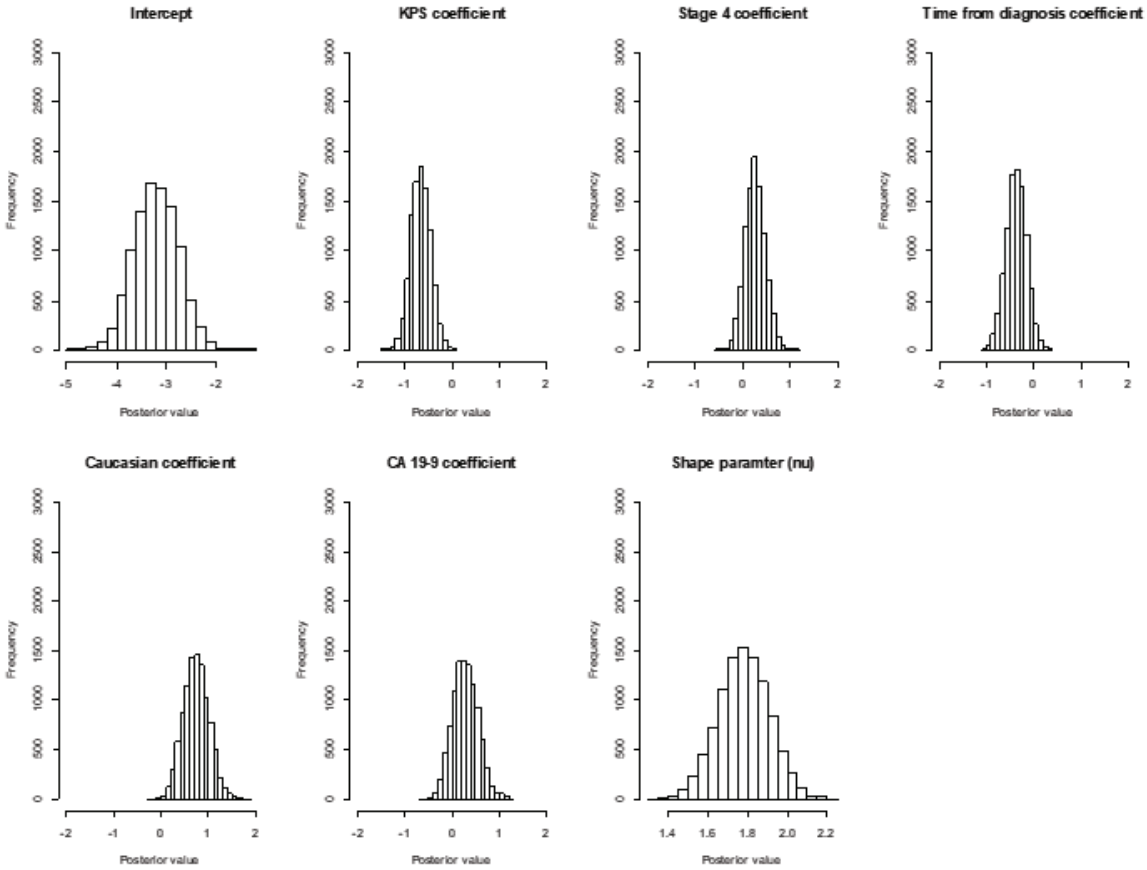


図 3 補完患者（1～8）の事後予測 OS 値

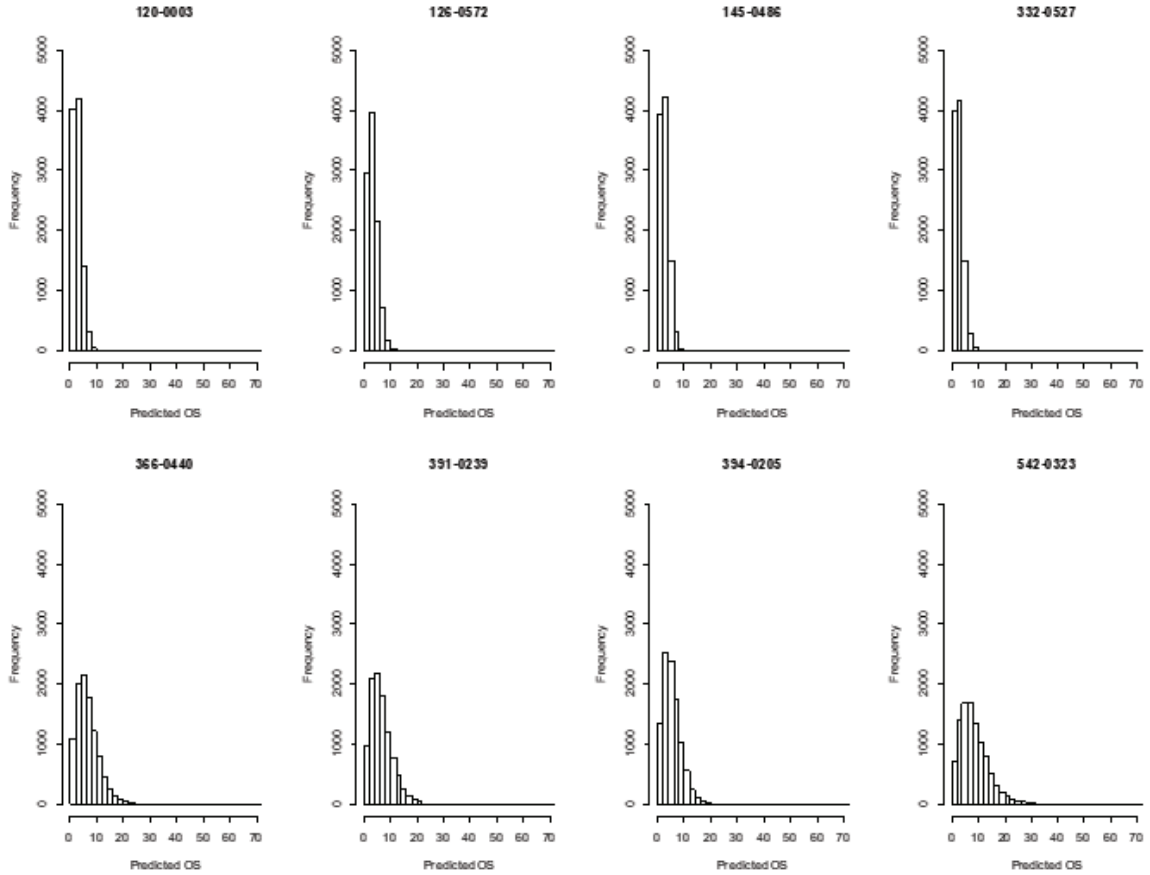
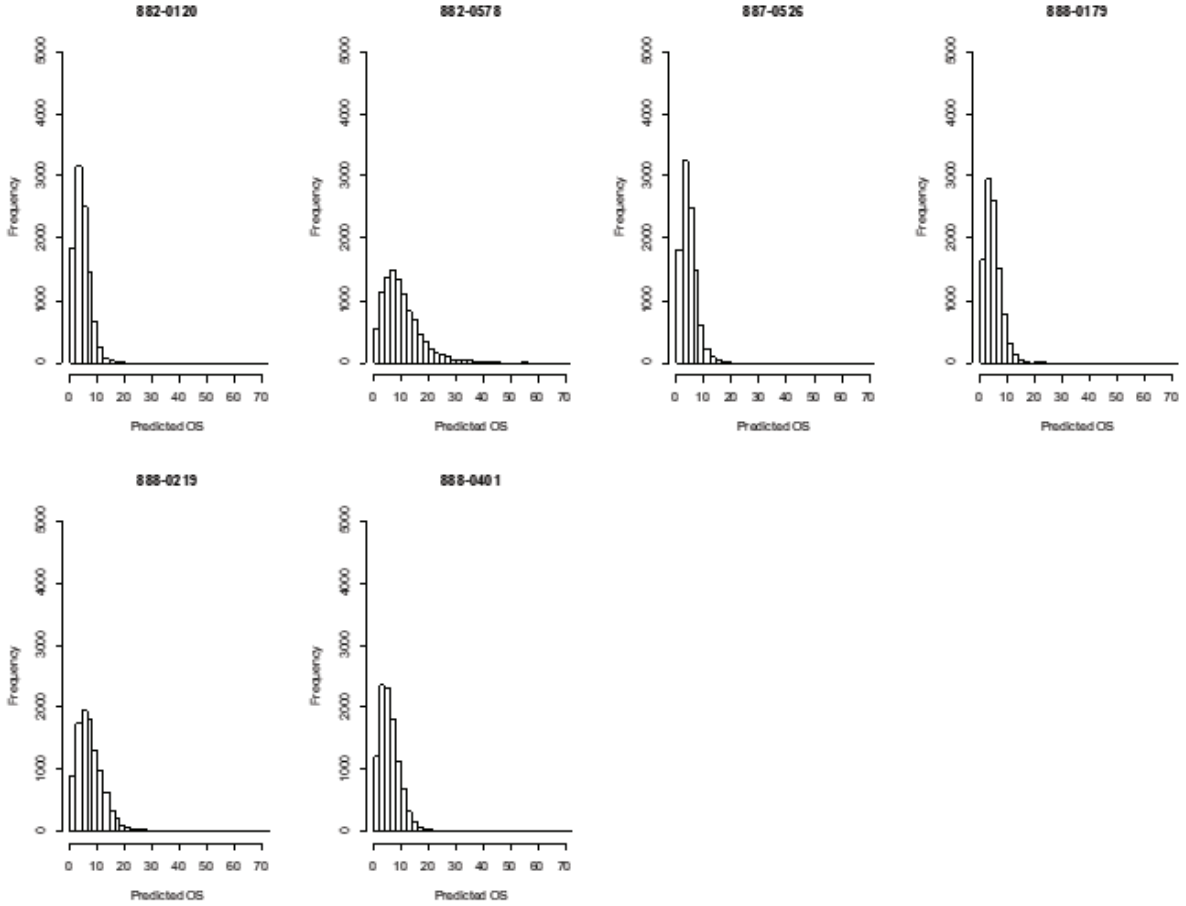


図 4 補完患者（9～14）の事後予測 OS 値



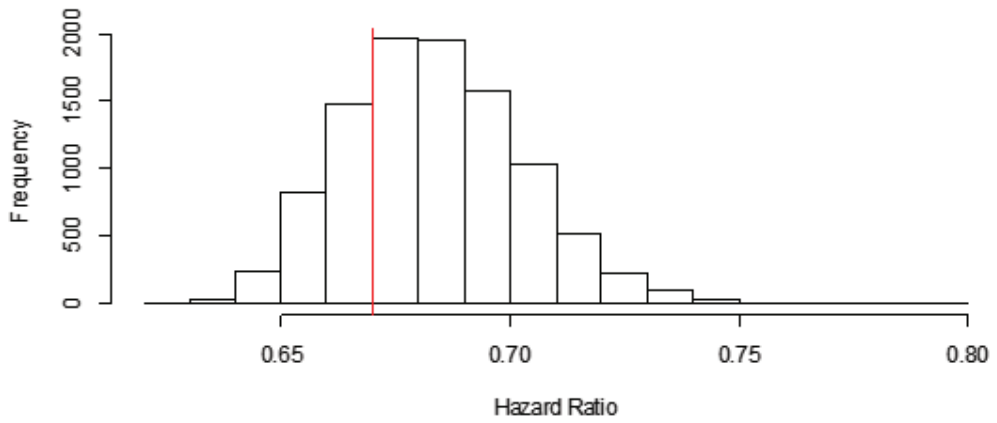
データ補完による ITT 解析集団を対象とした解析

OS の補完解析から得られたハザード比及び重要なその他のパラメータの要約量を表 3 に示す。ハザード比の中央値は 0.682 であり、本来の ITT 解析集団から得られた推定ハザード比の 0.67 よりわずかに大きかった。OS の補完解析では、ハザード比の推定値の 75%が 0.70 未満であった（図 5）。また、OS の中央値は 4.3 ヵ月であり、本来の ITT 解析集団から推定された中央値の 4.2 ヵ月よりわずかに大きかった。

表 3 補完データの解析から得られたパラメータの分布（10000 データセット）

Parameter	2.5th percentile	25th percentile	Median	75th percentile	97.5th percentile
Hazard Ratio	0.649	0.670	0.682	0.696	0.723
Upper 95% CI for HR	0.885	0.913	0.931	0.951	0.989
Median OS (5-FU/LV)	4.0	4.2	4.3	4.3	4.7

図 5 治験薬の投与を受けなかった 5-FU/LV 群の患者に OS の補完を 10000 回シミュレーショトしたときのハザード比の推定値（5-FU/LV 群に対する本剤+5-FU/LV 群）の分布



要約

ITT 解析集団で、本剤+5-FU/LV 群と 5-FU/LV 群との間で OS を比較するうえで、実際には治験薬が投与されなかった 5-FU/LV 群の患者の存在がどの程度解析結果に影響を与えたか検討するために、本解析を探索的に実施した。この解析では、5-FU/LV 群に無作為化されたものの治験薬が投与されなかった患者に対して OS を補完した。OS データの補完には、NAPOLI-1 試験で 5-FU/LV が投与された患者を対象として、予後因子と観測された OS データ間の相関に基づく OS のモデルを用いた。シミュレーション解析には補完データを用いた。シミュレーションで得られ

たハザード比の推定値の分布を示し、これと本来の ITT 解析集団を対象とした解析で得られたハザード比の推定値を比較した。

本来の ITT 解析集団に比べて、OS 補完による解析で得られたハザード比の中央値と対照群の OS の中央値はわずかに上昇した。しかし、全体的には本剤+5-FU/LV 群の効果は維持された。この結果は、本来の ITT 解析集団を対象とした解析が頑健であることを示すものであり、本剤+5-FU/LV 併用投与が OS について効果があることを裏付けた。

オニバイド®点滴静注 43mg

第 2 部（モジュール 2）: CTD の概要（サマリー）

2.7.4　臨床的安全性

日本セルヴィエ株式会社

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 総括的安全性評価計画 10
1.1.2 臨床安全性試験の文章による説明 13
1.2 全般的な曝露状況 16
1.2.1 331501 試験 16
1.2.2 NAPOLI-1 試験 18
1.2.3 PEP0201 試験 22
1.2.4 PEP0203 試験 23
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 23
1.3.1 331501 試験 23
1.3.2 NAPOLI-1 試験 27
1.3.3 PEP0201 試験 30
1.3.4 PEP0203 試験 31
2 有害事象 32
2.1 有害事象の解析 32
2.1.1 比較的よくみられる有害事象 32
2.1.2 死亡 56
2.1.3 その他の重篤な有害事象 59
2.1.4 その他の重要な有害事象 65
2.1.5 部分集団別の有害事象 74
2.1.6 曝露－安全性の評価 90
3 臨床検査値の評価 92
3.1 血液学的検査 92
3.1.1 331501 試験 92
3.1.2 NAPOLI-1 試験 94

3.1.3 PEP0201 試験 95
3.1.4 PEP0203 試験 96
3.2 血液生化学的検査 96
3.2.1 331501 試験 96
3.2.2 NAPOLI-1 試験 100
3.2.3 PEP0201 試験 105
3.2.4 PEP0203 試験 105
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 106
4.1 バイタルサイン 106
4.2 心電図及び補正 QT 間隔への潜在的影響 106
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 107
5.1 内因性要因 107
5.1.1 年齢 107
5.1.2 性別 107
5.1.3 *UGT1A1*28* 及び *UGT1A1*6* 対立遺伝子の状況 107
5.1.4 体重又は BMI 107
5.1.5 PS 107
5.1.6 肝機能障害 108
5.1.7 腎機能障害 108
5.2 外因性要因 108
5.3 薬物相互作用 108
5.4 妊娠及び授乳時の使用 108
5.5 過量投与 108
5.6 薬物乱用 109
5.7 離脱症状及び反跳現象 109
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 109
5.9 本剤による副作用 109

6 市販後データ 112
6.1 国内の市販後経験 112
6.2 海外の市販後使用経験 112
6.2.1 市販医薬品に関する定期的安全性最新報告 112
6.2.2 市販後の情報源に基づく累積及び調査期間のサマリーテーブル 113
7 付録 115
7.1 死亡例一覧 115
7.2 重篤な有害事象発現症例一覧 182
7.3 治験薬の投与中止に至った有害事象発現症例一覧 183
7.4 部分集団別の有害事象 296
7.5 海外での市販後データ 357
参考文献 375

表目次

表 2.7.4-1 本臨床的安全性の概要で提示する本剤を用いた臨床試験（安全性解析対象集団） 11

表 2.7.4-2 331501 試験：曝露状況（安全性解析対象集団） 17

表 2.7.4-3 NAPOLI-1 試験：曝露状況（安全性解析対象集団） 21

表 2.7.4-4 PEP0201 試験：曝露状況 22

表 2.7.4-5 PEP0203 試験：曝露状況 23

表 2.7.4-6 331501 試験：人口統計学的特性の要約（ITT 解析集団） 24

表 2.7.4-7 331501 試験：ベースライン疾患特性の要約（ITT 解析集団） 25

表 2.7.4-8 NAPOLI-1 試験：人口統計学的特性及びベースライン特性（安全性解析対象集団） 27

表 2.7.4-9 NAPOLI-1 試験：ベースライン疾患特性の要約（安全性解析対象集団） 29

表 2.7.4-10 PEP0201 試験：人口統計学的特性 30

表 2.7.4-11 PEP0203 試験：人口統計学的特性 31

表 2.7.4-12 331501 試験：最も多くみられた SOC 別の有害事象（安全性解析対象集団） 33

表 2.7.4-13 331501 試験：最も多くみられた有害事象の PT 別の要約 （本剤+5-FU/*l*-LV 群での発現割合が 10%以上）（安全性解析対象集団） 35

表 2.7.4-14 331501 試験：最も多くみられたグレード 3 以上の有害事象の要約（PT 別）（安全性解析対象集団） 37

表 2.7.4-15 331501 試験：最も多くみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象の PT 別の要約（本剤+5-FU/*l*-LV 群での発現割合が 10%以上）（安全性解析対象集団） 40

表 2.7.4-16 NAPOLI-1 試験：最も多くみられた有害事象の SOC 別の要約 （安全性解析対象集団） 44

表 2.7.4-17 NAPOLI-1 試験：いずれかの投与群で 10%以上の患者にみられた 有害事象の PT 別の要約（安全性解析対象集団） 46

表 2.7.4-18 NAPOLI-1 試験：最も多くみられたグレード 3 以上の有害事象の要約（いずれかの投与群でグレード 3 以上の SOC 発現割合が 10%以上）（安全性解析対象集団） 48

表 2.7.4-19 NAPOLI-1 試験：最も多くみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象の PT 別の要約（いずれかの投与群で発現割合が 10%以上）（安全性解析対象集団） 54

表 2.7.4-20 治験薬との因果関係が否定できない死亡（安全性解析対象集団）.....57

表 2.7.4-21 331501 試験：重篤な有害事象の SOC 及び PT 別の要約（安全性解析対象集団）.....59

表 2.7.4-22 NAPOLI-1 試験：重篤な有害事象の要約（いずれかの投与群で発現割合が 1%以上）（安全性解析対象集団）.....61

表 2.7.4-23 NAPOLI-1 試験：治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の要約（いずれかの投与群で発現割合が 1%以上）（安全性解析対象集団）.....64

表 2.7.4-24 331501 試験：注目すべき有害事象のグレード別の発現割合（安全性解析対象集団）.....69

表 2.7.4-25 331501 試験：G-CSF の使用、「好中球減少症（併合）」及び治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）.....72

表 2.7.4-26 331501 試験：「好中球減少症（併合）」及び下痢の要約（安全性解析対象集団）.....74

表 2.7.4-27 331501 試験：有害事象の年齢別の要約（安全性解析対象集団）.....76

表 2.7.4-28 NAPOLI-1 試験：有害事象の年齢別の要約（安全性解析対象集団）.....77

表 2.7.4-29 331501 試験：有害事象の男女別の要約（安全性解析対象集団）.....78

表 2.7.4-30 NAPOLI-1 試験：有害事象の男女別の要約（安全性解析対象集団）.....79

表 2.7.4-31 NAPOLI-1 試験：有害事象の人種別の要約（安全性解析対象集団）.....80

表 2.7.4-32 NAPOLI-1 試験：最も多くみられた人種別の有害事象の要約（安全性解析対象集団）.....81

表 2.7.4-33 331501 試験：有害事象の S-1 による前治療歴の有無別の要約（安全性解析対象集団）.....85

表 2.7.4-34 NAPOLI-1 試験：有害事象の 5-FU の前治療歴の有無別の要約.....86

表 2.7.4-35 331501 試験：有害事象の BMI 別の要約（安全性解析対象集団）.....87

表 2.7.4-36 331501 試験：有害事象のベースライン時の KPS 別（70 及び 80 vs. 90 及び 100）の要約（安全性解析対象集団）.....88

表 2.7.4-37 331501 試験：有害事象のベースライン時のアルブミン値別（4.0 g/dL 未満 vs. 4.0 g/dL 以上）の要約（安全性解析対象集団）.....90

表 2.7.4-38 331501 試験：血液学的検査結果のグレード別の要約（安全性解析対象集団）.....93

表 2.7.4-39 NAPOLO-1 試験：血液学的臨床検査結果のグレード別の要約（安全性解析対象集団）.....94

表 2.7.4-40 331501 試験：血液生化学的検査結果のグレード別の要約 （安全性解析対象集団） 98

表 2.7.4-41 NAPOLO-1 試験：血液生化学的検査結果のグレード別の要約 （安全性解析対象集団） 102

表 2.7.4-42 331501 試験：本剤+5-FU/*l*-LV 群に発現した副作用の要約 （安全性解析対象集団） 109

表 2.7.4-43 市販後の累積及び調査期間の推定使用患者数 113

表 2.7.4 - 44 331501 試験：死亡例一覧（安全性解析対象集団） 115

表 2.7.4 - 45 NAPOLI-1 試験：死亡例一覧（安全性解析対象集団）（データカットオフ日：2014 年 2 月 14 日） 122

表 2.7.4 - 46 PEP0201 試験：死亡例一覧（安全性解析対象集団） 172

表 2.7.4 - 47 PEP0203 試験：死亡例一覧（安全性解析対象集団） 174

表 2.7.4 - 48 331501 試験：治験薬の投与中止に至った有害事象発現症例一覧（安全性解析対象集団） 183

表 2.7.4 - 49 NAPOLI-1 試験：治験薬の投与中止に至った有害事象発現症例一覧（安全性解析対象集団） 197

表 2.7.4 - 50 PEP0201 試験：治験薬の投与中止に至った有害事象発現症例一覧（安全性解析対象集団） 289

表 2.7.4 - 51 PEP0203 試験：治験薬の投与中止に至った有害事象発現症例一覧（安全性解析対象集団） 292

表 2.7.4 - 52 331501 試験：有害事象の年齢、グレード、SOC 及び PT 別の要約（安全性解析対象集団） 296

表 2.7.4 - 53 331501 試験：有害事象の男女、グレード、SOC 及び PT 別の要約（安全性解析対象集団） 306

表 2.7.4 - 54 331501 試験：有害事象の前治療 S-1、グレード、SOC 及び PT 別の要約（安全性解析対象集団） 315

表 2.7.4 - 55 331501 試験：有害事象の BMI、グレード、SOC 及び PT 別の要約（安全性解析対象集団） 325

表 2.7.4 - 56 331501 試験：有害事象のベースライン時 KPS（90 未満、90 以上）、グレード、SOC 及び PT 別の要約（安全性解析対象集団） 337

表 2.7.4 - 57 331501 試験：有害事象のベースライン時アルブミン値（4.0 g/dL 未満、4.0 g/dL 以上）、グレード、SOC 及び PT 別の要約 （安全性解析対象集団） 347

表 2.7.4-58 市販後の情報源に基づく重篤及び非重篤な副作用の累積及び調査期間のサマリーテーブル 357

略号一覧

記号	日本語	英語
5-FU	フルオロウラシル	5-fluorouracil
AESI	注目すべき有害事象	adverse event of special interest
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ	alanine aminotransferase
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	aspartate aminotransferase
BAX2398	本剤	liposomal irinotecan hydrochloride (ONIVYDE, nal-IRI, PEP02, MM-398, S95013)
BMI	平均体格指数	body mass index
BPA/DOH	Bureau of Pharmaceutical Affairs, Department of Health	Bureau of Pharmaceutical Affairs, Department of Health
CTCAE	有害事象共通用語規準	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DLT	用量制限毒性	dose limiting toxicity
DSMB	独立データ安全性モニタリング委員会	Data Safety Monitoring Board
ECOG	米国東海岸癌臨床試験グループ	Eastern Cooperative Oncology Group
G-CSF	コロニー刺激因子	granulocyte-colony stimulating factor
GERCOR	Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie	Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie
IDMC	独立データモニタリング委員会	independent data monitoring committee
INR	国際標準比	International normalised ratio increased
ITT	intent-to-treat	intent-to-treat
KPS	Karnofsky Performance Status	Karnofsky Performance Status
LD	致死量	lethal dose
l-LV	レボホリナートカルシウム	levofolinate calcium
LV	ロイコボリン	leucovorin
MedDRA	ICH 国際医薬用語集	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MTD	最大耐量	maximum tolerated dose
NCI	米国国立がん研究所	National Cancer Institute
PK	薬物動態	pharmacokinetic
PR	部分奏効	partial response
PS	performance status	performance status
PT	基本語	preferred term
q2w	2 週間ごと	every 2 weeks
q3w	3 週間ごと	every 3 weeks
RECIST	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
S.D.	標準偏差	standard deviation
SD	安定	stable disease

記号	日本語	英語
SMQ	ICH 国際医薬用語集標準検索式	Standardised MedDRA Queries
SN-38	イリノテカンの活性代謝物	primary metabolite of irinotecan
SOC	器官別大分類	System Organ Class
TEAE	治験薬投与下で発現した有害事象	treatment emergent adverse event
UGT	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素	uridine diphosphate-glucuronosyl transferase

本剤の用量の表記について

本資料中、用量はイリノテカン塩酸塩水和物として示す。イリノテカン塩酸塩水和物 50 mg はイリノテカン 43 mg に相当する。

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　　総括的安全性評価計画

BAX2398（ONIVYDE、nal-IRI、MM-398、PEP02 又は S95013、以下「本剤」）は、新規リポソーム型イリノテカン製剤である。ゲムシタビンによる治療後に増悪した転移性膵癌を対象として、本剤 80 mg/m^2 を 2 週間ごと（q2w）に 5-フルオロウラシル（5-FU）2400 mg/m^2 及びレボホリナートカルシウム（*l*-LV）200 mg/m^2 と併用投与（以下「本剤+5-FU/*l*-LV」）したときの安全性を評価するため、無作為化比較対照国内第 II 相試験（以下「331501 試験」）及び無作為化比較対照海外第 III 相試験（MM-398-07-03-01 試験、以下「NAPOLI-1 試験」）の安全性解析を実施した。NAPOLI-1 試験では、本剤単独投与も参考にするものの、本剤、5-FU 及びホリナートカルシウム（LV）の併用投与（以下「本剤+5-FU/LV」）を安全性解析の主たる対象とした。また、本剤において新たに追加すべきリスク又は潜在的なリスクを検討するため、異なる患者集団が対象である以下の 2 試験（PEP0201 試験及び PEP0203 試験）を要約し、本臨床的安全性の概要に含めた。

1.　PEP0201 試験：進行性固形癌を対象とした海外第 I 相臨床試験
本試験では本剤単剤を 3 週間ごと（q3w）に 1 回投与し、本剤の投与量を 60、120 及び 180 mg/m^2 と設定した。

2.　PEP0203 試験：進行性固形癌を対象とした海外第 I 相臨床試験
本試験では本剤を q3w で投与し、本剤の投与量を 60、80、100 及び 120 mg/m^2 と設定した。また、5-FU 2000 mg/m^2 及び LV 200 mg/m^2 を混合し、21 日（3 週間）サイクルの Day 1 及び Day 8 に 24 時間点滴静注した。

本臨床的安全性の概要で提示する本剤を用いた臨床試験の要約を表 2.7.4-1 に示す。以下に示す臨床試験で本剤を投与された患者は合計 337 例であった。

表 2.7.4-1 本臨床的安全性の概要で提示する本剤を用いた臨床試験（安全性解析対象集団）

Type of Study	Study Identifier	Location of Study Report	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Patients+ M/F Median age (range)	Diagnosis of Patients	BAX2398 Treated Patients
Safety, PK and efficacy	331501	5.3.5.1.3	Part 1: safety, tolerability, PK, PFS, OS Part 2: PFS, PK, OS, TTF, tumor-marker response, ORR, DCR, safety, tolerability and QoL	Phase 2, Open-label, randomized, Phase 2 Study of BAX2398, with 5-FU/*l*-LV, vs. 5-FU/*l*-LV alone; active control (5-FU/*l*-LV)	Part 1: BAX2398: 80 mg/m^2 + 5-FU 2400 mg/m^2 + *l*-LV 200 mg/m^2 q2w IV Part 2: BAX2398+5-FU/*l*-LV arm (experimental): BAX2398: 80 mg/m^2 + 5-FU 2400 mg/m^2 + *l*-LV: 200 mg/m^2 q2w IV 5-FU/*l*-LV arm (control): 5-FU 2400 mg/m^2 + *l*-LV: 200 mg/m^2 q2w IV	84 48/36 67.5 (36, 83)	Metastatic pancreatic cancer	46
Efficacy and Safety	MM-398-07-03-01 (NAPOLI-1)	5.3.5.1.1 (CSR) 5.3.5.1.2 (CSR Addendum)	OS, PFS, TTF, ORR, tumor marker response, QoL, safety and PK	Open label, randomized, phase 3 study of BAX2398, with or without 5-FU/LV, vs. 5-FU/LV alone; active control (5-FU/LV)	BAX2398 monotherapy arm: BAX2398 120 mg/m^2 q3w IV BAX2398+5-FU/LV arm: BAX2398 80 mg/m^2 + 5-FU 2400 mg/m^2 + LV 400 mg/m^2 q2w IV	398 224/174 64.0 (31, 87)	Metastatic pancreatic cancer	264
Safety and PK	PEP0201	5.3.3.2.1	Safety, MTD, PK	Phase 1, open label, multi center, dose escalation study; non-comparative	BAX2398 (PEP02); 60, 120, 180 mg/m^2 q3w IV	11 1/10 47.0 (41, 67)	Advanced Solid tumors	11

Type of Study	Study Identifier	Location of Study Report	Objective(s) of the Study	Study Design and Type of Control	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Patients+ M/F Median age (range)	Diagnosis of Patients	BAX2398 Treated Patients
Safety and PK	PEP0203	5.3.3.2.2	To determine the recommended phase 2 dose of BAX2398 (PEP02) in combination with 5-FU/LV, safety, PK, preliminary efficacy and pharmacogenetics	Phase 1, open label, multi center, dose escalation study of BAX2398 in combination with 5-FU/LV; non-comparative	BAX2398: 60, 80, 100, 120 mg/m^2 q3w IV 5-FU: 2000 mg/m^2 on Day 1 and 8 q3w IV LV: 200 mg/m^2 on Day 1 and 8 q3w IV	16 7/9 49.5 (30, 67)	Advanced Solid tumors	16

BAX2398 = PEP02 = MM-398

本臨床的安全性の概要では、治験薬が 1 回以上投与されたすべての患者を安全性解析対象集団と定義した。治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE、以下「有害事象」）は、治験薬初回投与から治験薬最終投与後 30 日までに発現又は悪化した事象と定義した。副作用は治験薬との関連を否定できない事象と定義した。有害事象の重症度の評価には米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）を用いた（331501 試験：version 4.03、NAPOLI-1 試験：version 4.0、PEP0201 試験及び PEP0203 試験：version 3.0）、有害事象のコード化は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いた（331501 試験：version 18.1、NAPOLI-1 試験、PEP0201 試験及び PEP0203 試験：version 14.1）。詳細は試験ごとに解析計画書に示した。

また、予定効能・効果での本剤の安全性については、公開されているカンプト®点滴静注 40 mg／カンプト®点滴静注 100 mg の最新版国内添付文書（第 18 版）の安全性プロファイルを参考に評価した［1］。

臨床試験ごとの試験デザイン、対象集団及び投与された治験薬を本臨床的安全性の概要に要約した。予定効能・効果に関連する有効性結果を試験ごとに 2.7.3 項に示し、個々の試験のまとめを 2.7.6 項に示した。その他の安全性情報は個々の治験総括報告書から要約した。

1.1.2　臨床安全性試験の文章による説明

1.1.2.1　331501 試験

331501 試験は、前向き、非盲検、無作為化、群間比較、多施設共同国内第 II 相試験であり、ゲムシタビンをベースとした前治療後に増悪又は再発した転移性膵癌を有する日本人患者を対象として、2 部構成（パート 1 及びパート 2）で実施した。パート 1 では、主要試験である海外第 III 相試験（NAPOLI-1 試験）と同じ投与レジメンを用いて本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与時における安全性及び薬物動態（PK）を評価した。なお、独立データモニタリング委員会（IDMC）がパート 1 の安全性データをすべて検討した後、パート 2 を開始した。パート 2 では、本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与時における安全性及び PK をさらに評価し、本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与（被験薬群）と 5-FU/*l*-LV 併用投与（対照群）の有効性を比較した。患者は疾患の増悪（放射線画像診断結果又は症状の悪化）がみられるまで又は許容されない毒性がみられるまで、投与を継続した。安全性データの収集期間は、同意取得日から、最終投与 30 日後まで又は新たな抗悪性腫瘍剤投与開始までのいずれか早い方とした。

試験期間中、事前に規定した間隔で定期的に IDMC が安全性データを評価した。パート 1 では、本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与を受けた 6 例の安全性及び忍容性データを IDMC が評価し、投与サイクルを変更せず本投与レジメンを用いた計画どおりにパート 2 への移行を推奨した。パート 2 では、IDMC が事前に規定した間隔でさらに安全性データを 3 回評価し、投与サイクルを変更せず本投与レジメンを用いた試験継続を推奨した。

安全性を評価するために次の情報を収集した：（1）有害事象、（2）バイタルサイン、（3）臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）、（4）12 誘導心電図（ECG）。

331501 試験の試験デザイン及び患者の内訳の詳細を 2.7.3.1.1.2.2 項及び 2.7.3.2.2.1 項に示した。331501 試験の治験総括報告書のカットオフ日は 2017 年 5 月 4 日であった。治験総括報告書の最終版を 5.3.5.1.3 項に示した。

1.1.2.2　NAPOLI-1 試験

NAPOLI-1 試験は非盲検、無作為化、3 群で実施された海外第 III 相試験であり、ゲムシタビンをベースとした前治療後に疾患の増悪がみられた転移性膵癌患者を対象に実施された。NAPOLI-1 試験では、本剤単独群及び本剤+5-FU/LV 群を被験薬群、5-FU/LV 群を対照群とした。

NAPOLI-1 試験は当初 2 群間比較試験（本剤単独群 vs. 5-FU/LV 群）としてデザインされ、患者は各投与群に 1：1 の比で無作為に割り付けられた。NAPOLI-1 試験実施中に PEPCOL 試験で本剤+5-FU/LV 投与の安全性情報が利用可能となった際に NAPOLI-1 試験の治験実施計画書が改訂され、3 つ目の投与群として本剤を 5-FU/LV と併用する 3 剤併用投与群が追加された。PEPCOL 試験とは、フランスの共同グループである Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie（GERCOR）が大腸癌患者を対象として実施した第 II 相試験である。当初の試験では主要評価項目の全生存期間（OS）を評価するために必要な死亡イベント数を 220 件（270 例）と設定していたが、改訂後には、組み入れられた患者全体からの必要な死亡イベント数は 305 件（405 例）に拡大された。本改訂がなされた時点で、当初 2 群としていた治験実施計画書に基づいて約 63 例が既に無作為に割り付けられていた。安全性の評価には、試験改訂前後の 5-FU/LV 群全体を対象とした。

安全性を評価するために次の情報を収集した：(1) 有害事象、、(2) 標準的な臨床検査（血液学的検査及び血液生化学検査）、(3) ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（*UGT*）*1A1*28* 対立遺伝子の有無、(4) ECG、(5) バイタルサイン。NAPOLI-1 試験の試験デザイン及び患者の内訳の詳細を 2.7.3.1.1.1.2 項及び 2.7.3.2.1.1 項に示した。

NAPOLI-1 試験の期間中、腫瘍領域の治療専門家 2 名及び生物統計学者 1 名から成る独立データ安全性モニタリング委員会（DSMB）が定期的に安全性データのレビューを行った。DSMB によるデータレビューは 4 回実施され、実施日は 2012 年 10 月 22 日（治験実施計画書改訂後）、2013 年 3 月 6 日、2013 年 7 月 8 日及び 2013 年 10 月 23 日であった。いずれの会合でも、DSMB は NAPOLI-1 試験の継続を推奨した。

NAPOLI-1 試験の治験総括報告書のカットオフ日は 2014 年 2 月 14 日であった。このカットオフ日は、治験依頼者が主解析実施のために死亡イベント数を確認した日である。治験総括報告書の最終版を 5.3.5.1.1 項に示した。また、2015 年 11 月 16 日をカットオフ日とした最終データから重要な有効性及び安全性の結果を NAPOLI-1 試験の治験総括報告書の補遺として 5.3.5.1.2 項に示した。なお、補遺での安全性の結果は主解析時の結果と一貫しており、新たに安全性上の問題は特定されなかった。

1.1.2.3　PEP0201 試験

PEP0201 試験は「進行性固形癌患者を対象として PEP02 を 3 週間毎に投与する多施設共同、非盲検、第 I 相用量漸増試験」を標題として台湾の 3 施設で実施された第 I 相試験である。

PEP0201 試験には、固形癌の組織学的所見を有し、標準的治療が無効であった又は確立された治療法がない患者を組み入れた。組入れ時には、20 歳以上、米国東海岸癌臨床試験グループ Performance Status（ECOG PS）Score が 0 又は 1 であり、臨床検査によって十分な臓器機能が確認され、腫瘍の効果判定に用いる固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）による測定可能病変を有していた患者を選択した。

適格性基準を満たした患者に対して、本剤を 3 週間ごとに 1 回 90 分間点滴静注した。患者は試験を中止する場合を除いて、本剤投与を 2 サイクル以上受けることとした。

PEP0201 試験での本剤の開始用量は 60 mg/m^2 で、これは最も感受性が高い動物種に対する 10%致死量（LD_{10}）の 10 分の 1 とした。PEP0201 試験が計画された時点で最も感受性の高い動物種はマウスであり、LD_{10} は 600 mg/m^2 であった。漸増法は加速漸増デザイン（single-patient cohort accelerated titration design）で、60 mg/m^2 から開始し、用量を 120 mg/m^2 及び 180 mg/m^2 へと増量した。用量制限毒性（DLT）はグレード 3 の発熱性好中球減少症及び下痢、並びに 3 日間を超えて持続するグレード 4 の白血球減少症及び好中球減少症と定義され、最大耐量（MTD）は 6 例中 1 例に DLT が発現した最大用量と定義した。初回コホートでは 60 mg/m^2 及び 120 mg/m^2 の各 1 例は DLT を発現しなかったが、180 mg/m^2 で 4 例中 2 例に DLT が発現したため、120 mg/m^2 に減量し 5 例を追加で組み入れた。120 mg/m^2 の用量で 6 例中 1 例に DLT が発現したため、本剤を q3w で単独投与するときの本剤の MTD は 120 mg/m^2 と確認された。

安全性解析のために理学的検査、バイタルサイン、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）及び NCI CTCAE version 3.0 を用いてグレードを評価した有害事象の結果を収集した。

PEP0201 試験の治験総括報告書の最終版を 5.3.3.2.1 項に示した。

1.1.2.4　PEP0203 試験

PEP0203 試験は「進行性固形癌患者を対象として PEP02 と 5-フルオロウラシル（5-FU）及びロイコボリン（LV）の併用投与を検討する多施設共同、非盲検、第 I 相用量漸増試験」を標題として台湾で実施された第 I 相試験である。

PEP0203 試験で併用する 5-FU 及び LV は、それぞれ 2000 mg/m^2 及び 200 mg/m^2 で、本剤の開始用量は 60 mg/m^2 とした。漸増は 3＋3 デザインで実施し、DLT はグレード 3 又は 4 の非血液毒性（グレード 3 の悪心、嘔吐を除く）、3 日間以上持続するグレード 4 の血液毒性、合併症を伴うグレード 3 の血液毒性（発熱や出血を伴う好中球減少症など）、並びに治験薬関連の毒性で 2 週間を超えた休薬と定義され、MTD は 6 例中 1 例に DLT が発現した最大用量と定義した。初回コホートでは、60 mg/m^2、80 mg/m^2、100 mg/m^2 の各 3 例は DLT を発現しなかった。120 mg/m^2 で 2 例中 2 例に DLT が発現したため、100 mg/m^2 に減量したが 2 例中 2 例に DLT が発現し、さ

らに 80 mg/m^2 に減量し 3 例を組み入れた。80mg/m^2 の 3 例で DLT が発現しなかったため、本剤+5-FU/LV を q3w で投与するときの本剤の MTD は 80 mg/m^2 と確認された。なお、本剤は Day 1 に、5-FU/LV は Day 1 の本剤投与後及び Day 8 に投与された。投与は 3 週間を 1 サイクルとし、最大で 6 サイクルの投与を行った。

安全性を評価するため、有害事象、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、ECOG PS、体重、バイタルサイン及び理学的検査の結果を収集した。

PEP0203 試験の治験総括報告書の最終版を 5.3.3.2.2 項に示した。

1.2　全般的な曝露状況

本臨床的安全性の概要では、331501 試験、NAPOLI-1 試験、PEP0201 試験及び PEP0203 試験の 4 試験で本剤が投与された合計 337 例を評価対象とする。

1.2.1　331501 試験

331501 試験では 2 週間の投与を 1 サイクルとし、本剤投与後に *l*-LV、5-FU の順に投与した。本剤、5-FU 及び *l*-LV に対する曝露期間及び曝露状況を表 2.7.4-2 に要約する。

治験薬が 1 回以上投与された 84 例（パート 1：6 例、パート 2：78 例）を安全性解析対象集団とした。パート 1 では 6 例が、本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与を受けた。パート 2 では 40 例が本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与を受け、38 例が 5-FU/*l*-LV 併用投与を受けた。本剤+5-FU/*l*-LV 群の患者には q2w で本剤を 90（±10）分かけて点滴静注した。本剤の曝露期間（標準偏差：S.D.）の平均は 15.06 週（12.633）であり、本剤の総投与量の平均（S.D.）は 731.02 mg（633.596）であった（本剤の相対用量強度：91.5%）。また、5-FU 及び *l*-LV の曝露期間の平均（S.D.）は、本剤+5-FU/*l*-LV 群では 14.98 週（12.706）、5-FU/*l*-LV 群では 10.18 週（8.476）であった。本剤+5-FU/*l*-LV 群の総投与量の平均（S.D.）は、5-FU が 22070.71 mg（18716.894）（5-FU の相対用量強度：90.7%）であり、*l*-LV が 2133.00 mg（1879.819）（*l*-LV の相対用量強度：99.9%）であった。5-FU/*l*-LV 群の総投与量の平均（S.D.）は、5-FU が 17476.09 mg（13172.303）（5-FU の相対用量強度：99.0%）であり、*l*-LV が 1491.89 mg（1152.132）（*l*-LV の相対用量強度：100.2%）であった。

治験薬の投与記録を 5.3.5.1.3 項 CSR Listing 16.2.5.1.1（本剤）、Listing 16.2.5.1.2（5-FU）、Listing 16.2.5.1.3（*l*-LV）に示し、また、患者ごとの治験薬の曝露期間を 5.3.5.1.3 項 CSR Listing 16.2.5.2 に示した。

いずれの投与群でも大半の患者に対して 6 週間以上にわたり治験薬が投与された。本剤+5-FU/*l*-LV 群の方が、5-FU/*l*-LV 群に比べて治験薬の投与期間が長かった。18 週間以上にわたり治験薬が投与された患者の割合は、本剤+5-FU/*l*-LV 群では 32.6%（15/46 例）であり、5-FU/*l*-LV 群の 10.5%（4/38 例）に比べて多かった。一方で、治験薬の減量に至った患者は、本剤＋5-FU/*l*-LV 群は、5-FU/*l*-LV 群に比べて多かった（本剤+5-FU/*l*-LV 群では本剤の減量に至った患者数、5-FU/*l*-LV 群では 5-FU の減量に到った患者数をそれぞれ計上した）。本剤+5-FU/*l*-LV 群では 52.2%（24/46 例）の患者が治験薬を 1 回以上減量し、17.4%（8/46 例）の患者が治験薬を 2 回以上減量

した。本剤+5-FU/*l*-LV 群では、減量回数の合計（24 回）と減量に至った有害事象の発現数との間に不一致がみられた（5.3.5.1.3 項 CSR Post Hoc Analysis Table 6）。症例報告書の治験薬投与のページに記載された情報により新たに 1 例の減量投与を行った患者が特定されたが、この患者については 5.3.5.1.3 項 CSR Table 14.3.1.7 に示すとおり、有害事象のページには反映されていない（この表では治験薬の減量に至った有害事象を発現した患者数は 23 例である）。

全体的に、治験薬の減量は投与期間の初期のサイクルでみられた。本剤の相対用量強度の平均（S.D.）は、第 3 サイクルでは 91.52%（17.054）であったが、第 4 サイクルでは 83.29%（13.332）まで低下していた（5.3.5.1.3 項 CSR Table 14.1.15）。

331501 試験では、*UGT1A1*28* 若しくは *UGT1A1*6* 対立遺伝子がホモ接合体、又は *UGT1A1*28* 及び *UGT1A1*6* 対立遺伝子がヘテロ接合体であることがスクリーニング時に判明した患者については、本剤+5-FU/*l*-LV 群では本剤を低用量で開始することを治験実施計画書で規定した。本剤+5-FU/*l*-LV 群の患者のうち 2 例は *UGT1A1*6* 対立遺伝子のホモ接合体を有しており、1 例は *UGT1A1*28* 及び *UGT1A1*6* 対立遺伝子のヘテロ接合体を有していた。これら 3 例に対しては、治験実施計画書の規定により、本剤の開始用量は 60 mg/m^2 とした。*UGT1A1*6* 対立遺伝子のホモ接合体を有する 2 例中 1 例では、続く 2 サイクルで本剤を 80 mg/m^2 に増量し、その後は 60 mg/m^2 に減量して試験を継続し、試験終了までに 17 サイクルを完了した。*UGT1A1*6* 対立遺伝子のホモ接合体を有する別の 1 例に対してはさらに減量を行い、3 サイクルを完了した。*UGT1A1*28* 及び *UGT1A1*6* 対立遺伝子のヘテロ接合体を有する 1 例では、60 mg/m^2 を 2 サイクル投与後、50 mg/m^2 へ減量し、5 サイクルを完了した（5.3.5.1.3 項 CSR Table 14.1.2.1、Listing 16.2.7.7、Listing 16.2.5.1.1）。

表 2.7.4-2 331501 試験：曝露状況（安全性解析対象集団）

Parameter		BAX2398+5-FU/*l*-LV (N=46)	5-FU/*l*-LV (N=38)
Total Duration of Exposure (week)	**BAX2398**		
	Mean (S.D .)	15.06 (12.633)	
	Median (min, max)	7.93 (2.0, 47.3)	
	5-FU		
	Mean (S.D.)	14.98 (12.706)	10.18 (8.476)
	Median (min, max)	7.93 (2.0, 47.3)	7.50 (3.7, 43.3)
	***l*-LV**		
	Mean (S.D.)	14.98 (12.706)	10.18 (8.477)
	Median (min, max)	7.93 (2.0, 47.3)	7.43 (3.7, 43.3)
Total Calculated Dose (mg)	**BAX2398**		
	Mean (S.D.)	731.02 (633.596)	
	Median (min, max)	456.10 (115.0, 2646.0)	
	5-FU		
	Mean (S.D.)	22070.71 (18716.894)	17476.09 (13172.303)
	Median (min, max)	13468.50 (3456.0, 79200.0)	13616.00 (6600.0, 69129.6)

Parameter		BAX2398+5-FU/*l*-LV (N=46)	5-FU/*l*-LV (N=38)
	***l*-LV**		
	Mean (S.D.)	2133.0 (1879.819)	1491.89 (1152.132)
	Median (min, max)	1240.00 (288.0, 6952.0)	1133.00 (560.0, 5760.8)
Total Intended Dose (mg/m^2)	**BAX2398**		
	Mean (S.D.)	449.35 (368.585)	
	Median (min, max)	255.00 (80.0, 1440.0)	
	5-FU		
	Mean (S.D.)	13571.74 (11110.479)	11542.11 (9671.123)
	Median (min, max)	8100.00 (2400.0, 43200.0)	8400.00 (4800.0, 50400.0)
	***l*-LV**		
	Mean (S.D.)	1317.39 (1134.960)	984.21 (828.390)
	Median (min, max)	700.00 (200.0, 4400.0)	700.00 (400.0, 4200.0)
Dose Intensity (mg/m^2/2week)	**BAX2398**		
	Mean (S.D.)	70.90 (9.987)	
	Median (min, max)	72.53 (43.2, 81.7)	
	5-FU		
	Mean (S.D.)	2187.25 (277.702)	2376.18 (106.269)
	Median (min, max)	2385.20 (1513.7, 2451.1)	2400.00 (1903.0, 2467.1)
	***l*-LV**		
	Mean (S.D.)	199.85 (3.878)	200.43 (2.971)
	Median (min, max)	200.36 (183.3, 204.3)	200.00 (191.5, 207.3)
Relative Dose Intensity (%)	**BAX2398**		
	Mean (S.D.)	91.50 (13.280)	
	Median (min, max)	96.10 (54.1, 122.2)	
	5-FU		
	Mean (S.D.)	90.71 (12.392)	99.01 (4.428)
	Median (min, max)	99.38 (58.4, 102.1)	100.0 (79.3, 102.8)
	***l*-LV**		
	Mean (S.D.)	99.93 (1.939)	100.21 (1.485)
	Median (min, max)	100.18 (91.7, 102.1)	100.00 (95.7, 103.6)

Source: m5.3.5.1.3 CSR Table 14.1.13

1.2.2　NAPOLI-1 試験

NAPOLI-1 試験で無作為に割付けられた 417 例の患者のうち、治験薬を 1 回以上投与された 398 例を安全性解析対象集団とした。治験薬への総曝露期間の要約を表 2.7.4-3 に示す。

一般的な曝露日数の算出法は以下に示すとおりである。

治験薬を最後に投与された日 ＋ 次回の治験薬投与日までの規定日数 － 治験薬初回投与日

相対用量強度とは、治験薬の投与量と投与期間を変数とする関数のことであり、治験実施計画書に規定された投与スケジュールの投与量に対する割合として示した。

治験実施計画書に規定された投与レジメンに従い、全量をスケジュールどおり 6 週間投与したときの本剤の予想用量強度は、本剤単独群及び本剤+5-FU/LV 群ともに 240 mg/m^2 である。また、全量をスケジュールどおり 6 週間投与したときの 5-FU の予想用量強度は、5-FU/LV 群では 8000 mg/m^2 であり、本剤+5-FU/LV 群では 7200 mg/m^2 である。投与群ごとに 1 回の投与サイクルの期間が異なるため、1 回の投与サイクルを 6 週間として用量強度を算出することにより投与群間で用量強度を比較した。この 6 週間で補正した用量強度は、総累積投与量（mg/m^2）を 6 週間サイクルの曝露日数である 42 で除して算出した。

本剤単独群の平均総投与量は 410.7 mg/m^2 であり、これは平均 11.9 週間の曝露期間での平均総投与量 699.4 mg に相当した。6 週間で補正した用量強度の平均は 188.0 mg/m^2/6 週間であり、相対用量強度は 90.2%であった。

本剤+5-FU/LV 群では、本剤単独群と比べて試験期間中の本剤の平均投与量が多く、本剤+5-FU/LV 群の平均総投与量は 478.8 mg/m^2 であり、これは平均 15.0 週間の曝露期間での平均総投与量 828.8 mg に相当した。本剤+5-FU/LV 群では、6 週間で補正した用量強度の平均は 167.5 mg/m^2/6 週間（相対用量強度 83.2%）で、本剤単独群（平均用量強度 188.0 mg/m^2/6 週間、相対用量強度 90.2%）に比べてわずかに低かった。

NAPOLI-1 試験では本剤の過量投与は報告されなかったが、3 例に対して 5-FU 及び/又は LV が過量投与された。5-FU/LV 群の患者 1 例に対して、第 1 サイクルに LV を 200 mg/m^2/週を投与するはずであったが、誤って 400 mg/m^2/週が投与された。しかし、この誤投与に関連する有害事象はみられなかった。5-FU/LV 群の別の 1 例に対しては、投与予定のない第 1 サイクル終了時に誤って 5-FU 2000 mg/m^2 及び LV 200 mg/m^2 が投与されたが、この誤投与に関連する有害事象の発現はみられなかった。本剤+5-FU/LV 群の 1 例に対しては、誤って 5-FU 6240 mg（正しくは 3744 mg）が投与されたが、この誤投与に関連する有害事象の発現はみられなかった。

*UGT1A1*28* 対立遺伝子のホモ接合体を有し、被験薬群に無作為に割り付けられた患者に対しては、本剤の開始用量を減量することを治験実施計画書に規定した（本剤+5-FU/LV 群：60 mg/m^2、本剤単独群：80 mg/m^2）。本剤投与後に治験薬に関連する有害事象が発現しなかった場合は、第 2 サイクル以降の本剤の用量を本剤+5-FU/LV 群では 80 mg/m^2 まで、本剤単独群では 20 mg/m^2 ずつ 120 mg/m^2 までそれぞれ増量可能とした。

被験薬群では、それぞれ 7 例が *UGT1A1*28* 対立遺伝子のホモ接合体を有していた（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.3.2.8.4.1.1）。本剤+5-FU/LV 群では、7 例中 2 例は開始用量（60 mg/m^2）を維持、3 例は減量せず 80 mg/m^2 に増量、。1 例は増量したものの 60 mg/m^2 に減量、1 例は 40 mg/m^2 に減量した（5.3.5.1.1 項 CSR Listing 16.2.4.1.4）。7 例のうち、1 例は有害事象、1 例は患者都合、3 例は病勢の進行により治験薬投与を中止した。また、2 例はデータカットオフ時点で治験薬投与中であった（5.3.5.1.1 項 CSR Listing 16.2.1.1）。

本剤単独群では、7 例中 4 例は開始用量（80 mg/m^2）を維持、1 例は 100 mg/m^2 に増量、1 例は 120 mg/m^2 に増量、他の 1 例は減量した（5.3.5.1.1 項 CSR Listing 16.2.4.1.4）。7 例のうち、2 例は患者都合、1 例は死亡、4 例は病勢の進行により治験薬投与を中止し、有害事象による中止はなかった（5.3.5.1.1 項 CSR Listing 16.2.1.1）。

*UGT1A1*28* 対立遺伝子のホモ接合体を有する患者の多くは、病勢の進行又は死亡より治験薬投与が中止されたか、投与継続がなされ、有害事象による投与中止は 1 例のみであった。しかし、減量することなく本剤の増量が可能であった患者は被験薬群全体で 14 例中 5 例であり、一部の患者に限られた。この 5 例のうち 4 例は本剤+5-FU/LV 群の患者であった。

5-FU の平均総投与量は各群間で同様であり、本剤+5-FU/LV 群では 14506 mg/m^2、5-FU/LV 群では 13744 mg/m^2 であった。なお、6 週間で補正した 5-FU の用量強度の平均は、本剤+5-FU/LV 群では 5065 mg/m^2/6 週間で、5-FU/LV 群（6718 mg/m^2/6 週間）と比べて低かった（表 2.7.4-3）。

表 2.7.4-3 NAPOLI-1 試験：曝露状況（安全性解析対象集団）

Parameter	BAX2398 Mono	5-FU/LV Mono Control		BAX2398+5-FU/LV Comb		
		5-FU	LV	BAX2398	5-FU	LV
Total dose (mg/m^2) n	147	134	134	117	116*	117
Mean	410.7	13743.9	1381.2	478.8	14506.3	2389.1
S.D.	298.87	14554.48	1430.31	458.85	14070.01	2352.76
Median	244.3	8000.0	800.0	240.4	7212.6	1200.0
Minimum	79.8	2000.0	200.0	59.8	2383.1	198.9
Maximum	1519.7	86000.0	8400.0	1923.5	73346.2	11813.2
Total dose (mg) n	147	134	134	117	116	117
Mean	699.4	24072.4	2413.8	828.8	25118.0	4122.4
S.D.	511.84	28713.22	2792.25	826.71	25389.54	4181.72
Median	475.0	14480.0	1455.0	441.2	14487.5	2132.0
Minimum	130.6	3000.0	300.0	104.0	3600.0	300.0
Maximum	2169.0	191480.0	17200.0	3730.0	135048.0	21756.0
Duration of Exposure (wks) n	147	134	134	117	117	117
Mean	11.9	10.4	10.4	15.0	15.0	15.0
S.D.	9.03	11.30	11.30	13.73	13.73	13.73
Median	8.9	6.0	6.0	8.7	8.7	8.7
Minimum	3.0	1.0	1.0	2.0	2.0	2.0
Maximum	43.3	64.0	64.0	64.6	64.6	64.6
6-Week normalized dose intensity (mg/m^2/6wk) n	147	134	134	117	116	117
Mean	188.0	6718.0	676.7	167.5	5065.0	810.8
S.D.	44.79	1770.18	176.75	52.02	1539.11	284.02
Median	192.3	7737.4	764.2	160.0	4805.4	800.0
Minimum	79.8	1738.4	200.0	59.8	2322.5	198.9
Maximum	245.7	8595.1	1188.1	248.3	7283.8	1241.4
Relative Dose intensity (%) n	147	134	134	117	116	117
Mean	90.2	95.6	96.3	83.2	83.9	78.9
S.D.	11.77	11.09	10.48	17.65	18.11	19.58
Median	96.4	100.0	100.0	88.2	91.4	82.5
Minimum	59.0	34.8	40.1	28.9	32.3	37.6
Maximum	105.0	108.1	147.6	106.6	115.0	107.7

*Study drug administration was not recorded for 1 patient
5-FU= 5-fluorouracil; LV=leucovorin
Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.1.6.1

1.2.3　PEP0201 試験

PEP0201 試験には、女性 10 例と男性 1 例の計 11 例が組み入れられた。PEP0201 試験では、患者あたりの投与サイクルの範囲は 1～6 サイクルであった。中止基準に抵触せず、計画どおりに本剤を全 6 サイクル投与された患者は 3 例（27.3%）で、試験終了後にコンパッショネート・ユースプログラムにて本剤投与を継続した。他の 1 例には第 2 サイクルで病勢の進行がみられたものの、治験担当医師の判定により臨床的ベネフィットの可能性が考えられたため、第 4 サイクルまで治験薬の投与を受けた。また、他の 2 例の患者では、管理上の理由により点滴静注時間が 90 分ではなく、1 例では本剤の点滴静注時間は 170 分、別の 1 例では 75 分であった。PEP0201 試験では、注入に伴う反応はみられなかった（表 2.7.4-4）。

PEP0201 試験では、11 例中 5 例（45.5%）が 6 サイクル（15%）で治験薬を休薬した。管理上の理由による 24 日間の休薬を除き、休薬の理由はいずれも有害事象であった（5.3.3.2.1 項 CSR Section 13.1）。

PEP0201 試験に組み入れられた 11 例で DLT が評価可能であった。1 例は用量レベル 0（60 mg/m^2）、6 例は用量レベル 1（120 mg/m^2）、4 例は用量レベル 2（180 mg/m^2）に組み入れられた。用量レベル 0、1 及び 2 でみられた DLT に基づき、MTD は用量レベル 1（120 mg/m^2）であることが確認された。それぞれのコホートにおける DLT を 5.3.3.2.1 項 CSR Table 12-1 に要約した。また、個々の患者の本剤投与量の詳細を 5.3.3.2.1 項 CSR Listing 10 に示した。

表 2.7.4-4 PEP0201 試験：曝露状況

Dose Level	Patient No.	Gender	Age	Tumor Type	Total Courses Received	Best Response
60 mg/m^2	[redacted]	Female	6[redacted]	Cervical Cancer	3	PD
120 mg/m^2	[redacted]	Female	5[redacted]	Cervical Cancer	2	PD
	[redacted]	Female	5[redacted]	Cervical Cancer	5	PR
	[redacted]	Female	4[redacted]	Squamous Cell Carcinoma of Lung	1	Not Evaluable
	[redacted]	Female	4[redacted]	Breast Cancer	2	PD
	[redacted]	Female	4[redacted]	Breast Cancer	4	SD
	[redacted]	Female	4[redacted]	Neuroendocrine Tumor	6	SD
180 mg/m^2	[redacted]	Female	4[redacted]	Cervical Cancer	4	PD
	[redacted]	Male	4[redacted]	Thymoma	6	SD
	[redacted]	Female	5[redacted]	Pancreas Head Tumor	6	PR
	[redacted]	Female	6[redacted]	Pancreatic Cancer	1	PD

Source: m5.3.3.2.1 CSR Table 11.1

1.2.4　PEP0203 試験

治験薬が投与された 16 例での完了サイクル数の平均（S.D.）は 4.13（2.00）サイクルであった。試験デザインに基づき、最初の 3 例は本剤（60 mg/m^2）+5-FU/LV の用量、3 例は本剤（80 mg/m^2）+5-FU/LV の用量、3 例は本剤（100 mg/m^2）+5-FU/LV の用量に組み入れられた。本剤 100 mg/m^2 投与後に 1 例で DLT の発現が疑われ、100 mg/m^2 の用量に患者が 1 例追加された。しかしながら、さらにレビューを行った結果、100 mg/m^2 の用量では DLT は認められなかったため、本剤 120 mg/m^2 の用量に追加で 2 例が組み入れられた。本剤 120 mg/m^2 の用量の 2 例に DLT が認められ、100 mg/m^2 の用量に 2 例の患者を追加した。しかし、100 mg/m^2 の用量に新たに追加した 2 例のいずれにも DLT が認められた。

一方、台湾の規制当局である Bureau of Pharmaceutical Affairs, Department of Health（BPA/DOH）からの要請により、MTD の定義を「3～6 例の患者で DLT が 2 例以上発現しない最高用量」に変更した。保守的に本剤の用量を 80 mg/m^2 に減量し、80 mg/m^2 の用量に 3 例を追加して本剤が投与された。新たに追加した 3 例では、治験薬の第 1 サイクルで DLT は認められなかった。したがって、本剤を 5-FU/LV と併用投与するときの本剤の MTD は 80 mg/m^2 に決定された（5.3.3.2.2 項 CSR Section 11.1）。5-FU/LV 併用時の本剤曝露量を表 2.7.4-5 に要約する。

表 2.7.4-5 PEP0203 試験：曝露状況

Extent of exposure	Safety population (N = 16)
N	16
Mean (S.D.)	4.13 (2.00)
Median (IQR)	4.50 (4.00)
Min ~ Max	1 ~ 6

Source:m5.3.3.2.2 CSR Table 14.1.5.3, Appendices 16.2.10.1 to 16.2.10.3, 16.2.11.1

1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1　331501 試験

331501 試験では、ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性を最大限示すため、Intent-to-treat（ITT）解析集団のデータを利用する。ベースライン時の人口統計学的特性を表 2.7.4-6 に示す（安全性解析対象集団での主要なパラメータは 5.3.5.1.3 項 CSR Table 14.1.4.1 に示す）。

パート 1 及びパート 2 に組み入れられた患者はすべて日本人であった。ITT 解析集団の 55.7%（44/79 例）が男性であり、男女の年齢の中央値（範囲）は 68.0（36～83）歳であった。

表 2.7.4-6 331501 試験：人口統計学的特性の要約（ITT 解析集団）

	BAX2398+5-FU/*l*-LV (N=40)	**5-FU/*l*-LV (N=39)**
Gender (n, %)		
Male	24 (60.0)	20 (51.3)
Female	16 (40.0)	19 (48.7)
Age		
Mean (S.D.)	65.1 (9.31)	65.3 (10.10)
Median (min, max)	67.0 (39, 83)	69.0 (36, 78)
Race (n, %)		
Japanese	40 (100.0)	39 (100.0)
Non-Japanese	0 (0.0)	0 (0.0)
Height at Baseline (cm)		
Mean (S.D.)	163.1 (9.61)	160.4 (10.23)
Median (min, max)	165.5 (141, 182)	159.5 (141, 182)
Weight at Baseline (kg)		
Mean (S.D.)	57.04 (11.70)	54.84 (12.20)
Median (min, max)	56.25 (34.0, 85.2)	52.20 (38.0, 78.1)
BMI (kg/m^2)		
Mean (S.D.)	21.32 (3.38)	21.16 (3.42)
Median (min, max)	20.83 (14.0, 33.7)	20.37 (15.5, 31.3)
BSA (m^2)		
Mean (S.D.)	1.603 (0.19)	1.558 (0.20)
Median (min, max)	1.615 (1.21, 2.03)	1.515 (1.23, 1.95)

Source: m5.3.5.1.3 CSR Table 14.1.4.3

大半の患者は、ベースライン時の Karnofsky Performance Status（KPS）が 90 又は 100［本剤+5-FU/*l*-LV 群 85.0%（34/40 例） vs. 5-FU/*l*-LV 群 87.2%（34/39 例）］であり、アルブミン値が 4.0 g/dL 未満［77.5%（31/40 例） vs. 76.9%（30/39 例）］であった。ベースライン時の CA-19-9 の中央値は、本剤+5-FU/*l*-LV 群で 1419.4 IU/mL、5-FU/*l*-LV 群で 1283.3 IU/mL であった。すべての患者がベースライン時に測定可能病変を有していた。本剤+5-FU/*l*-LV 群では 5-FU/*l*-LV 群に比べてベースライン時に膵臓以外に病変を有していた患者の割合が高かった［肝葉：62.5%（25/40 例） vs. 51.3%（20/39 例）、肺：25.0%（10/40 例） vs. 17.9%（7/39 例）］。また、本剤+5-FU/*l*-LV 群の方が 5-FU/*l*-LV 群に比べて治験薬の投与開始前の初回診断時にステージ IV であった患者の割合は高く［77.5%（31/40 例） vs. 51.3%（20/39 例）］、初回の細胞学的又は病理組織学的診断からの期間の中央値は短く（7.15 ヵ月 vs. 10.84 ヵ月）、初回の遠隔転移診断からの期間が短かった（5.60 ヵ月 vs. 7.10 ヵ月）。

放射線治療歴のある患者の割合は本剤+5-FU/*l*-LV 群では 0%（0/40 例）であったのに対し、5-FU/*l*-LV 群では 10.3%（4/39 例）であった。膵癌の根治切除歴のある患者の割合は、本剤+5-FU/*l*-LV 群では 25.0%（10/40 例）であったのに対し、5-FU/*l*-LV 群では 46.2%（18/39 例）であった。

したがって、本剤+5-FU/*l*-LV 群の患者に比べて、5-FU/*l*-LV 群の患者には 331501 試験に参加する前に原疾患に対してより多くの治療歴があった。また、すべての患者には化学療法による治療歴があり、そのほとんど（約 95%）は進行期／転移段階に対して行われたもので、その割合は投与群間で同程度であった。本剤+5-FU/*l*-LV 群に比べて 5-FU/*l*-LV 群の方が抗悪性腫瘍薬による化学療法を受けていた患者の割合は高かった［術前化学療法：2.5%（1/40 例） vs. 10.3%（4/39 例）、術後化学療法：12.5%（5/40 例） vs. 35.9%（14/39 例）］。前治療中に部分奏効（PR）及び安定（SD）に達した患者の割合は投与群間で同程度であった。ベースライン疾患特性及び化学療法による前治療を表 2.7.4-7 に要約する。

表 2.7.4-7 331501 試験：ベースライン疾患特性の要約（ITT 解析集団）

	BAX2398+5-FU/*l*-LV (N=40)	**5-FU/*l*-/LV (N=39)**
Karnofsky Performance Status at Baseline, n (%)		
70 and 80	6 (15.0)	5 (12.8)
≥90	34 (85.0)	34 (87.2)
Albumin (g/L) at Baseline		
Mean (S.D.)	36.8 (3.59)	37.5 (3.42)
Median (min, max)	37.0 (30, 43)	38.0 (30, 47)
Albumin (g/L) at Baseline, n (%)		
≥4.0 g/dL	9 (22.5)	9 (23.1)
<4.0 g/dL	31 (77.5)	30 (76.9)
CA-19-9 (IU/mL) at Baseline		
Mean (S.D.)	13712.8 (55467.32)	9845.4 (23605.87)
Median (min, max)	1419.4 (1, 352170)	1283.3 (1, 99609)
Measurable Lesions at Baseline, n (%)		
Yes	40 (100.0)	39 (100.0)
No	0 (0.0)	0 (0.0)
Location of Lesions at Baseline, n (%)		
Hepatic Lobe	25 (62.5)	20 (51.3)
Lung	10 (25.0)	7 (17.9)
Pancreas	28 (70.0)	20 (51.3)
Para-Aortic Lymph Node	6 (15.0)	2 (5.1)
Supraclavicular Lymph Node	1 (2.5)	0 (0.0)
Other	23 (57.5)	26 (66.7)
Location of Original Cancer Within Pancreas, n (%)		
Head	19 (47.5)	14 (35.9)
Body	9 (22.5)	12 (30.8)
Tail	10 (25.0)	9 (23.1)
Multiple Locations Including Head	0 (0.0)	0 (0.0)
Multiple Locations Not Including Head	2 (5.0)	2 (5.1)
Unknown	0 (0.0)	2 (5.1)
AJCC Stage of Original Cancer Diagnosis, n (%)		
IA	0 (0.0)	1 (2.6)
IB	0 (0.0)	0 (0.0)

	BAX2398+5-FU/*l*-LV (N=40)	**5-FU/*l*-/LV (N=39)**
IIA	1 (2.5)	2 (5.1)
IIB	0 (0.0)	5 (12.8)
III	8 (20.0)	11 (28.2)
IV	31 (77.5)	20 (51.3)
Time since First Cytological or Histo-Pathological Diagnosis (months)		
Mean (S.D.)	10.33 (11.88)	16.26 (16.17)
Median (min, max)	7.15 (0.5, 73.5)	10.84 (2.2, 79.4)
Time since First Metastatic Diagnosis (months)		
Mean (S.D.)	8.09 (11.88)	10.01 (12.10)
Median (min, max)	5.60 (0.5, 73.5)	7.10 (0.3, 55.4)
Presence of Liver Metastasis, n (%)		
Yes	27 (67.5)	24 (61.5)
No	13 (32.5)	15 (38.5)
Number of Patients with Prior Radiotherapy		
n (%)	0 (0.0)	4 (10.3)
Number of Patients with Prior Surgery for Pancreatic Cancer		
n (%)	10 (25.0)	18 (46.2)
Setting of Prior Anticancer Therapy, n (%)		
Neoadjuvant	1 (2.5)	4 (10.3)
Adjuvant	5 (12.5)	14 (35.9)
Advanced / Metastatic	38 (95.0)	37 (94.9)
Consolidation	1 (2.5)	0 (0.0)
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of Patients with Prior S-1 Therapy		
n (%)	8 (20.0)	14 (35.9)
Best Response to Prior Anticancer Therapy, n (%)		
Complete Response	0 (0.0)	1 (2.6)
Partial Response	11 (27.5)	11 (28.2)
Stable Disease	15 (37.5)	15 (38.5)
Progressive Disease	9 (22.5)	7 (17.9)
Not Evaluable	1 (2.5)	3 (7.7)
Unknown	4 (10.0)	2 (5.1)
Time since Last Anticancer Therapy Regimen (months)		
Mean (S.D.)	0.96 (0.278)	0.91 (0.162)
Median (min, max)	0.89 (0.6, 1.8)	0.92 (0.7, 1.4)

AJCC American Joint Committee on Cancer; BMI body mass index; BSA body surface area; CA-19-9 cancer antigen 19-9; SD standard deviation; Q1, Q3 1st quartile third quartile.
Source: m5.3.5.1.3 CSR Table 14.1.4.3, Table 14.1.3.1, Table 14.1.7.1, Table 14.1.7.2, Table 14.1.8.4.

1.3.2　NAPOLI-1 試験

安全性解析対象集団の 56.3%（224/398 例）が男性であった。人種別に見ると白人が 61.1%（243/398 例）で最も多かった。男女の年齢の中央値（範囲）は 64.0（31～87）歳であった。人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.4-8 にすべて要約する。全体的に、人口統計学的特性及びベースライン特性は投与群間で同様であり、患者集団には偏りはなかった。

表 2.7.4-8 NAPOLI-1 試験：人口統計学的特性及びベースライン特性（安全性解析対象集団）

Characteristic	BAX2398 Mono N=147	5-FU/LV Control N=134	BAX2398+5-FU/LV Combo N=117	All Safety N=398
Gender, n (%)				
Female	63 (42.9)	61 (45.5)	50 (42.7)	174 (43.7)
Male	84 (57.1)	73 (54.5)	67 (57.3)	224 (56.3)
Race, n (%)				
American Indian Or Alaska Native	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
Asian	52 (35.4)	44 (32.8)	33 (28.2)	129 (32.4)
Black Or African American	3 (2.0)	3 (2.2)	4 (3.4)	10 (2.5)
White	85 (57.8)	85 (63.4)	73 (62.4)	243 (61.1)
Other	6 (4.1)	2 (1.5)	7 (6.0)	15 (3.8)
Age (yrs)				
Mean (S.D .)	63.7 (10.0)	62.0 (9.7)	63.1 (9.1)	62.9 (9.7)
Median	65.0	63.0	63.0	64.0
Min, Max	31, 87	39, 83	41, 81	31, 87
Height (cm)				
Mean (S.D.)	166.6 (10.7)	165.9 (10.3)	167.1 (9.7)	166.5 (10.3)
Min, Max	144, 193	145, 193	142, 189	142, 193
Weight (kg)				
Mean (S.D.)	64.6 (14.1)	66.0 (18.3)	65.5 (15.0)	65.3 (15.9)
Min, Max	38, 118	37, 151	40, 123	37, 151
BMI (kg/m^2)				
Mean (S.D.)	23.1 (3.4)	23.8 (5.0)	23.3 (4.1)	23.4 (4.2)
Min, Max	15.1, 34.9	16.7, 42.9	16.0, 43.5	15.1, 43.5

Baseline defined as last observation prior to study treatment
5-FU= 5-fluorouracil; LV=leucovorin
Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.1.3.2

安全性解析対象集団でベースライン時の代表的な遠隔転移部位は、肝臓が 68.1%（271/398 例）であり、続いて膵臓が 65.6%（261/398 例）、肺が 31.4%（125/398 例）、遠隔リンパ節が 28.4%（113/398 例）及び腹膜が 27.6%（110/398 例）の順に多かった（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.1.3.2）。ITT 解析集団のすべての患者にはゲムシタビンによる治療歴があり、治験薬の投与が遠隔転移を有する膵癌に対する一次治療であった患者は少数［12.2%（51/417 例）］で、多く

の患者［56.1%（234/417 例）］では、遠隔転移を有する膵癌を伴う疾患への二次治療として投与された。また、約 3 分の 1 の患者［31.7%（132/417 例）］に対しては、治験薬は三次治療以降の治療として投与された（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.1.4.2.1）。

全体的に、人口統計学的特性及びベースライン疾患特性は投与群間で同様であり、患者集団には偏りはなく、転移性膵臓癌を有する一般的な患者集団を反映していた。ベースライン疾患特性を表 2.7.4-9 に示す。

表 2.7.4-9 NAPOLI-1 試験：ベースライン疾患特性の要約（安全性解析対象集団）

Characteristic	BAX2398 Mono N=147	5-FU/LV Control N=134	BAX2398+5-FU/LV Combo N=117	All Safety N=398
Baseline KPS Level, n (%)				
60	0	0	2 (1.7)	2 (0.5)
70	14 (9.5)	11 (8.2)	7 (6.0)	32 (8.0)
80	49 (33.3)	57 (42.5)	39 (33.3)	145 (36.4)
90	63 (42.9)	50 (37.3)	50 (42.7)	163 (41.0)
100	21 (14.3)	16 (11.9)	19 (16.2)	56 (14.1)
Baseline Albumin (g/dL)				
N	**145**	**132**	**115**	**392**
Mean (SD)	3.97 (0.44)	3.96 (0.48)	3.98 (0.46)	3.97 (0.46)
Measurable lesions at baseline	140 (95.2)	129 (96.3)	113 (96.6)	382 (96.0)
Measurable metastatic lesions at baseline	124 (84.4)	117 (87.3)	97 (82.9)	338 (84.9)
Number of subjects at baseline with: n (%)				
1 measurable metastatic lesion	35 (23.8)	24 (17.9)	20 (17.1)	79 (19.8)
2 measurable metastatic lesion	60 (40.8)	65 (48.5)	50 (42.7)	175 (44.0)
3 measurable metastatic lesion	22 (15.0)	18 (13.4)	20 (17.1)	60 (15.1)
>3 measurable metastatic lesion	7 (4.8)	10 (7.5)	7 (6.0)	24 (6.0)
Anatomical location of lesions at baseline*, n (%)				
Distant Lymph node	43 (29.3)	37 (27.6)	33 (28.2)	113 (28.4)
Liver	98 (66.7)	98 (73.1)	75 (64.1)	271 (68.1)
Lung	47 (32.0)	42 (31.3)	36 (30.8)	125 (31.4)
Pancreas	97 (66.0)	88 (65.7)	76 (65.0)	261 (65.6)
Peritoneal	46 (31.3)	35 (26.1)	29 (24.8)	110 (27.6)
Regional Lymph node	18 (12.2)	19 (14.2)	13 (11.1)	50 (12.6)
Other	36 (24.5)	45 (33.6)	26 (22.2)	107 (26.9)
N (ITT population)	**151**	**149**	**117**	**417**
UGT1A1*28 7/7 Genotype	7 (4.6)	13 (8.7)	7 (6.0)	27 (6.5)
Lines of treatment on study				
N (ITT population)	**151**	**149**	**117**	**417**
1st line advanced/metastatic	17 (11.3)	19 (12.8)	15 (12.8)	51 (12.2)
2nd line advanced/metastatic	86 (57.0)	86 (57.7)	62 (53.0)	234 (56.1)
3rd+ line advanced/metastatic	48 (31.8)	44 (29.5)	40 (34.2)	132 (31.7)

Baseline defined as last observation prior to study treatment
* Investigator reported.
5-FU= 5-fluorouracil; LV=leucovorin
Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.1.3.2, Table 14.1.1.6.2, Table 14.1.4.2.1

1.3.3　PEP0201 試験

安全性解析対象集団では 11 例中 1 例（9.1%）が男性であった。男女の年齢の中央値（範囲）は 47.0（41～67）歳、ベースライン時の平均体重（範囲）は 59.1（41.3～77.0）kg であった。ECOG Score は 11 例のうち、Score 0 が 6 例（54.5%）、Score 1 が 5 例（45.5%）であった（表 2.7.4-10 及び 5.3.3.2.1 項 CSR Table 26）。

患者の腫瘍の種類は 11 例のうち、子宮頸癌が 4 例（36.4%）、乳癌が 2 例（18.2%）、神経内分泌腫瘍、膵頭部癌、膵癌、肺扁平上皮癌及び胸腺腫が各 1 例（9.1%）であった。11 例のうち、組織学的に扁平上皮癌と診断された患者が 5 例（45.5%）、PEP0201 試験への組入れ前に腫瘍に対する外科治療を受けていた患者が 9 例（81.8%）、放射線治療歴がある患者が 8 例（72.7%）、試験組入れ前に全身化学療法を受けていた患者が 11 例（100%）であった（5.3.3.2.1 項 CSR Section 11.3）。

PEP0201 試験ではすべての患者が台湾で組み入れられた。

表 2.7.4-10 PEP0201 試験：人口統計学的特性

Characteristic	PEP0201, Ph1 (n=11)
	Solid tumors
	BAX2398 60 mg/m^2 (n=1), 120 mg/m^2 (n=6), 180 mg/m^2 (n=4) q3w
Gender, n (%)	
Female	10 (90.9)
Male	1 (9.1)
Race, n (%)	
Asian	NR
White	NR
American Indian or Alaska Native	NR
Region, n (%)	
Europe	NR[1]
Asia	NR[1]
Age (yrs)	
Mean (S.D.)	51.5 (8.61)
Median	47.0
Min, Max	41, 67
Weight (kg)	
Mean (S.D.)	59.1 (9.67)
Min, Max	41.3, 77.0

[1]All patients were enrolled in Taiwan
SD: standard deviation; NR: not reported
Source: m5.3.3.2.1 CSR Table 11.2

1.3.4　PEP0203 試験

安全性解析対象集団では 16 例中 7 例（43.8%）が男性であった。男女の年齢の中央値は 49.5（30-67）歳、ベースライン時の平均体重は 59.8（44.9-80.0）kg、平均身長は 162.04 cm、肥満度指数（BMI）の平均は 22.78 kg/m^2 であった（表 2.7.4-11）（5.3.3.2.2 項 CSR Section 10.4）。ECOG Score は 16 例のうち、Score 0 が 3 例（18.8%）、Score 1 が 13 例（81.3%）であった（5.3.3.2.2 項 CSR Table 14.3.10.7）。

PEP0203 試験では、すべての患者は台湾で組み入れられた。

表 2.7.4-11 PEP0203 試験：人口統計学的特性

Characteristic	**PEP0203, Ph1 (n=16)**
	Solid tumor
	BAX2398 60 mg/m^2 (n=3) or 80 mg/m^2 (n=6) or 100 mg/m^2 (n=5) or 120 mg/m^2 (n=2) q3wks, 5-FU 2,000 mg/m^2 and LV 200 mg/m^2 over 24h continuous infusion D1, D8 q3wks
Gender, n (%) or %	
Female	9 (56.3)
Male	7 (43.8)
Race, n (%)	
Asian	NR
White	NR
American Indian or Alaska Native	NR
Region, n (%)	
Europe	NR[1]
Asia	NR[1]
Age (yrs)	
Mean (S.D.)	50.31 (10.87)
Median	49.50
Min, Max	30, 67
Weight (kg)	
Mean (S.D.)	59.79 (8.82)
Min, Max	44.90, 80.0

[1]All patients were enrolled in Taiwan
SD: standard deviation; NR: not reported; LV: leucovorin; FOLFIRI: Folinic acid, irinotecan, 5-FU combination
Source: m5.3.3.2.2 CSR Tables 14.1.1.1 to 14.1.1.4, 14.3.10.1, Appendix 16.2.4.1

2　有害事象

2.1　有害事象の解析

2.1.1　　比較的よくみられる有害事象

2.1.1.1　　331501 試験

有害事象は本剤+5-FU/*l*-LV 群の 100%（46/46 例）及び 5-FU/*l*-LV 群の 86.8%（33/38 例）にみられた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 100%（46/46 例）及び 5-FU/*l*-LV 群の 68.4%（26/38 例）にみられた。グレード 3 以上の有害事象は本剤+5-FU/*l*-LV 群の 80.4%（37/46 例）及び 5-FU/*l*-LV 群の 39.5%（15/38 例）の患者にみられ、本剤+5-FU/*l*-LV 群の患者でより多くみられた。治験薬との因果関係が否定できないグレード 3 以上の有害事象は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 60.9%（28/46 例）及び 5-FU/*l*-LV 群の 21.1%（8/38 例）の患者にみられ、本剤+5-FU/*l*-LV 群の患者でより多くみられた（331501 試験では治験薬との因果関係が否定できないグレード 5 の有害事象がみられた患者はいなかった。このため、治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、グレード 3 以上の有害事象がみられた患者数と、グレード 5 を除外したグレード 3 又は 4 の有害事象がみられた患者数は数値的に同じである）。重篤な有害事象は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 47.8%（22/46 例）及び 5-FU/*l*-LV 群の 23.7%（9/38 例）の患者にみられ、本剤+5-FU/*l*-LV 群の患者でより多くみられた。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 13.0%（6/46 例）及び 5-FU/*l*-LV 群の 2.6%（1/38 例）の患者にみられ、本剤+5-FU/*l*-LV 群の患者でより多くみられた（5.3.5.1.3 項 CSR Table 14.3.1.1、5.3.5.1.5 項 331501-post-hoc-safety-analyses-2018may17 Table 2）。

治験薬の休薬に至った有害事象は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 69.6%（32/46 例）及び 5-FU/*l*-LV 群の 28.9%（11/38 例）の患者にみられ、本剤+5-FU/*l*-LV 群の患者でより多くみられた。治験薬の減量に至った有害事象は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 50.0%（23/46 例）及び 5-FU/*l*-LV 群の 7.9%（3/38 例）の患者にみられ、本剤+5-FU/*l*-LV 群の患者でより多くみられた。治験薬投与の中止に至った有害事象は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 21.7%（10/46 例）の患者にみられ、このうち半数にあたる 10.9%（5/46 例）の患者にみられた有害事象では本剤との因果関係が否定されなかった。一方、5-FU/*l*-LV 群では治験薬投与の中止に至った有害事象はみられなかった（5.3.5.1.3 項 CSR Table 14.3.1.1）。

全体的に、有害事象は本剤+5-FU/*l*-LV 群の患者でより多くみられた。有害事象を SOC 別に表 2.7.4-12 に示す。

表 2.7.4-12 331501 試験：最も多くみられた SOC 別の有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class - MedDRA version 18.1		BAX2398+5-FU/*l*-LV (N=46) n (%)	5-FU/*l*-LV (N=38) n (%)
Number of Subjects with At Least One TEAE		46 (100.0)	33 (86.8)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	43 (93.5)	18 (47.4)
Investigations	臨床検査	39 (84.8)	13 (34.2)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	34 (73.9)	16 (42.1)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	30 (65.2)	19 (50.0)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	17 (37.0)	2 (　5.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	15 (32.6)	8 (21.1)
Nervous system disorders	神経系障害	13 (28.3)	4 (10.5)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	11 (23.9)	9 (23.7)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	10 (21.7)	1 (　2.6)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	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 (19.6)	9 (23.7)
Vascular disorders	血管障害	7 (15.2)	3 (　7.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	6 (13.0)	1 (　2.6)
Eye disorders	眼障害	5 (10.9)	1 (　2.6)
Psychiatric disorders	精神障害	4 (　8.7)	2 (　5.3)
Cardiac disorders	心臓障害	3 (　6.5)	1 (　2.6)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	3 (　6.5)	4 (10.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (　6.5)	0 (　0.0)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2 (　4.3)	0 (　0.0)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (　2.2)	2 (　5.3)

Note: Percentages are based on the number of subjects in the analysis population.
Note: TEAE is defined as AE with an onset date or a pre-existing AE worsening following the first dose of study drug through to 30 days after the last dose of study drug.
Note: AEs are coded based on MedDRA version 18.1.
TEAE = Treatment Emergent Adverse Events; CTCAE=Common terminology criteria for adverse events version 4.03; 5-FU= 5-fluorouracil; *l*-LV=　levofolinate calcium
Source: m5.3.5.1.3 CSR Table 14.3.1.2

本剤+5-FU/*l*-LV 群では、10%以上の患者でみられた最も多くみられた有害事象の SOC は「胃腸障害」、「臨床検査」、「一般・全身障害および投与部位の状態」の順に多かった。本剤+5-FU/*l*-LV 群の 10%以上の患者でみられた有害事象を PT 別に表 2.7.4-13 に示す。

（1）「胃腸障害」で最も多くみられた有害事象（PT）：
本剤+5-FU/*l*-LV 群では「悪心」が 78.3%（36/46 例）で最も多く、次いで多かったのは「下痢」の 58.7%（27/46 例）、「便秘」及び「嘔吐」の各 26.1%（12/46 例）並びに「口内炎」の 19.6%（9/46 例）であった。5-FU/*l*-LV 群では「悪心」が 31.6%（12/38 例）で最も多く、次いで多かったのは「嘔吐」の 23.7%（9/38 例）、「便秘」の 21.1%（8/38 例）、「下痢」の 7.9%（3/38 例）、「口内炎」の 5.3%（2/38 例）であった。

（2）「臨床検査」で最も多くみられた有害事象（PT）：
本剤+5-FU/*l*-LV 群では「好中球数減少」が 63.0%（29/46 例）で最も多く、次いで多かったのは「白血球数減少」の 60.9%（28/46 例）、「アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加」の 13.0%（6/46 例）であった。5-FU/*l*-LV 群では「白血球数減少」が 10.5%（4/38 例）で最も多く、次いで多かったのは「好中球数減少」、「血小板数減少」及び「リンパ球数減少」であり、各 7.9%（3/38 例）の患者にみられた。

（3）「一般・全身障害および投与部位の状態」で最も多くみられた有害事象（PT）：
本剤+5-FU/*l*-LV 群では「倦怠感」は 28.3%（13/46 例）、「発熱」は 26.1%（12/46 例）及び「疲労」は 23.9%（11/46 例）にみられた。5-FU/*l*-LV 群では「倦怠感」は 21.1%（8/38 例）、「疲労」は 18.4%（7/38 例）並びに「発熱」及び「全身健康状態低下」は各 5.3%（2/38 例）の患者にみられた。

また、「血液およびリンパ系障害」で最も多くみられた有害事象（PT）では、本剤+5-FU/*l*-LV 群では「貧血」が 21.7%（10/46 例）で最も多く、次いで多かったのは「好中球減少症」の 10.9%（5/46 例）であった。「発熱性好中球減少症」は他の 1 例（2.2%）の患者にみられた。5-FU/*l*-LV 群では「貧血」が 2.6%（1/38 例）の患者にみられた。なお、「好中球減少症」はみられなかった。

上記の有害事象のほかに、いずれかの投与群で 10%以上の患者にみられた有害事象は次のとおりであった［「食欲減退」：本剤+5-FU/*l*-LV 群 60.9%（28/46 例） vs. 5-FU/*l*-LV 群 39.5%（15/38 例）、「味覚異常」：21.7%（10/46 例） vs. 0%（0/38 例）、「低アルブミン血症」：10.9%（5/46 例） vs. 2.6%（1/38 例）、「低カリウム血症」：10.9%（5/46 例） vs. 2.6%（1/38 例）、「膵癌」：10.9%（5/46 例） vs. 7.9%（3/38 例）］。

表 2.7.4-13 331501 試験：最も多くみられた有害事象の PT 別の要約
（本剤+5-FU/*l*-LV 群での発現割合が 10%以上）（安全性解析対象集団）

Preferred Term - MedDRA v. 18.1		**BAX2398+5-FU/*l*-LV (N=46) n (%)**	**5-FU/*l*-LV (N=38) n (%)**
Number of Subjects with At Least One TEAE		46 (100.0)	33 (86.8)
Nausea	悪心	36 (78.3)	12 (31.6)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	29 (63.0)	3 (7.9)
Decreased appetite	食欲減退	28 (60.9)	15 (39.5)
White blood cell count decreased	白血球数減少	28 (60.9)	4 (10.5)
Diarrhoea	下痢	27 (58.7)	3 (7.9)
Malaise	倦怠感	13 (28.3)	8 (21.1)
Constipation	便秘	12 (26.1)	8 (21.1)
Pyrexia	発熱	12 (26.1)	2 (5.3)
Vomiting	嘔吐	12 (26.1)	9 (23.7)
Fatigue	疲労	11 (23.9)	7 (18.4)
Anaemia	貧血	10 (21.7)	1 (2.6)
Dysgeusia	味覚異常	10 (21.7)	0 (0.0)
Stomatitis	口内炎	9 (19.6)	2 (5.3)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (13.0)	0 (0.0)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	5 (10.9)	1 (2.6)
Hypokalaemia	低カリウム血症	5 (10.9)	1 (2.6)
Neutropenia	好中球減少症	5 (10.9)	0 (0.0)
Pancreatic carcinoma	膵癌	5 (10.9)	3 (7.9)

Note: Percentages are based on the number of subjects in the analysis population.
Note: TEAE is defined as AE with an onset date or a pre-existing AE worsening following the first dose of study drug through to 30 days after the last dose of study drug.
Note: AEs are coded based on MedDRA version 18.1.
Source: m5.3.5.1.3 CSR Table 14.3.1.4

2.1.1.1.1　　有害事象（重症度）

本剤+5-FU/*l*-LV 群では、グレード 3 以上の有害事象の SOC は「臨床検査」、「胃腸障害」、「血液およびリンパ系障害」及び「肝胆道系障害」の順に多かった。表 2.7.4-14 にグレード 3 以上の有害事象を要約する。

（1）「臨床検査」でみられたグレード 3 以上の有害事象（PT）：
本剤+5-FU/*l*-LV 群では「好中球数減少」の 37.0%（17/46 例）が最も多く、次いで多かったのは「白血球数減少」の 19.6%（9/46 例）、「γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加」の 6.5%（3/46 例）であった。5-FU/*l*-LV 群では「リンパ球数減少」の 7.9%（3/38 例）が最も多く、次いで多かったのは「好中球数減少」の 2.6%（1/38 例）であった。

（2）「胃腸障害」でみられたグレード 3 以上の有害事象（PT）：
本剤+5-FU/*l*-LV 群では「下痢」の 17.4%（8/46 例）が最も多く、次いで多かったのは「便秘」、「十二指腸閉塞」、「胃腸出血」及び「悪心」であり、それぞれ 2.2%（1/46 例）の患者にみられた。5-FU/*l*-LV 群では「下痢」、「便秘」及び「悪心」がそれぞれ 2.6%（1/38 例）の患者にみられた。

（3）「血液およびリンパ系障害」でみられたグレード 3 以上の有害事象（PT）：
本剤+5-FU/*l*-LV 群では「好中球減少症」の 8.7%（4/46 例）が最も多く、次いで多かったのは「貧血」の 6.5%（3/46 例）、「発熱性好中球減少症」及び「白血球減少症」の各 2.2%（1/46 例）であった。5-FU/*l*-LV 群では「貧血」の 2.6%（1/38 例）のみであった。

（4）「肝胆道系障害」でみられたグレード 3 以上の有害事象（PT）：
本剤+5-FU/*l*-LV 群では「胆管炎」の 6.5%（3/46 例）が最も多く、次いで多かったのは「胆管閉塞」及び「肝機能異常」であり、それぞれ 4.3%（2/46 例）の患者にみられた。5-FU/*l*-LV 群では「胆汁うっ滞性黄疸」が 2.6%（1/38 例）の患者にみられた。

本剤+5-FU/*l*-LV 群でみられたグレード 3 以上の「好中球数減少」、「白血球数減少」、「下痢」及び「好中球減少症」はいずれも治験薬との因果関係が否定されなかった（表 2.7.4-14、5.3.5.1.3 項 CSR Table 20）。

表 2.7.4-14 331501 試験：最も多くみられたグレード 3 以上の有害事象の要約（PT 別）
（安全性解析対象集団）

Category		BAX2398+ 5-FU/*l*-LV (N=46) n (%)	5-FU/*l*-LV (N=38) n (%)
Subjects with At Least One TEAE		37 (80.4)	15 (39.5)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	8 (17.4)	1 (2.6)
Anaemia	貧血	3 (6.5)	1 (2.6)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	1 (2.2)	0
Leukopenia	白血球減少症	1 (2.2)	0
Neutropenia	好中球減少症	4 (8.7)	0
Cardiac disorders	心臓障害	1 (2.2)	0
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	1 (2.2)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	10 (21.7)	3 (7.9)
Constipation	便秘	1 (2.2)	1 (2.6)
Diarrhoea	下痢	8 (17.4)	1 (2.6)
Duodenal obstruction	十二指腸閉塞	1 (2.2)	0
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	1 (2.2)	0
Nausea	悪心	1 (2.2)	1 (2.6)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (6.5)	1 (2.6)
Fatigue	疲労	1 (2.2)	1 (2.6)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	2 (4.3)	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	8 (17.4)	1 (2.6)
Bile duct obstruction	胆管閉塞	2 (4.3)	0
Cholangitis	胆管炎	3 (6.5)	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	2 (4.3)	0
Jaundice cholestatic	胆汁うっ滞性黄疸	0	1 (2.6)
Portal hypertension	門脈圧亢進症	1 (2.2)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	4 (8.7)	2 (5.3)
Abdominal infection	腹部感染	1 (2.2)	0
Biliary tract infection	胆道感染	0	1 (2.6)
Bronchitis	気管支炎	0	1 (2.6)
Device related infection	医療機器関連感染	2 (4.3)	0
Infection	感染	1 (2.2)	0
Investigations	臨床検査	24 (52.2)	4 (10.5)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.3)	0

Category		BAX2398+ 5-FU/*l*-LV (N=46) n (%)	5-FU/*l*-LV (N=38) n (%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.3)	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (6.5)	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1 (2.2)	0
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	1 (2.2)	3 (7.9)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	17 (37.0)	1 (2.6)
White blood cell count decreased	白血球数減少	9 (19.6)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	6 (13.0)	2 (5.3)
Decreased appetite	食欲減退	0	1 (2.6)
Diabetes mellitus	糖尿病	0	1 (2.6)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	1 (2.2)	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	3 (6.5)	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	4 (8.7)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	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 (10.9)	5 (13.2)
Cancer pain	癌疼痛	0	1 (2.6)
Pancreatic carcinoma	膵癌	5 (10.9)	3 (7.9)
Tumour pain	腫瘍疼痛	0	2 (5.3)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (2.2)	0
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (2.2)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	1 (2.6)
Acute kidney injury	急性腎不全	0	1 (2.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.2)	0
Pleural effusion	胸水	1 (2.2)	0

Note: Percentages are based on the number of subjects from the analysis population within each treatment arm.
TEAE is defined as AE with an onset date or a pre-existing AE worsening following the first dose of study drug through to 30 days after the last dose of study drug up to the cutoff date May 4th, 2017.
Note: AEs are coded based on MedDRA version 18.1.
TEAE = Treatment Emergent Adverse Events
CTCAE=Common terminology criteria for adverse events version 4.03; 5-FU= 5-fluorouracil; *l*-LV=levofolinate calcium
Source: m5.3.5.1.5 331501-post-hoc-safety-analyses-2018may17 Table 2

2.1.1.1.2　　有害事象（因果関係）

治験薬との因果関係が否定できない有害事象を SOC 別で見た場合、本剤+5-FU/*l*-LV 群で最も多くみられたのは「胃腸障害」であり、次いで「臨床検査」、「代謝および栄養障害」の順に多かった。全体的に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の患者でより多くみられた（5.3.5.1.3 項 CSR Table 14.3.1.1）。表 2.7.4-15 に本剤+5-FU/*l*-LV 群の 10%以上の患者にみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象を PT 別に示す。

（1）「胃腸障害」でみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象（PT）：
本剤+5-FU/*l*-LV 群では「悪心」が 78.3%（36/46 例）で最も多く、次いで多かったのは「下痢」の 56.5%（26/46 例）、「嘔吐」の 23.9%（11/46 例）であった。5-FU/*l*-LV 群では「悪心」が 28.9%（11/38 例）で最も多く、次いで多かったのは「嘔吐」の 15.8%(6/38 例)、「便秘」の 10.5%(4/38 例）であった。

（2）「臨床検査」でみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象（PT）：
本剤+5-FU/*l*-LV 群では「好中球数減少」が 63.0%（29/46 例）で最も多く、次いで多かったのは「白血球数減少」の 60.9%（28/46 例）、「ALT 増加」の 8.7%（4/46 例）であった。5-FU/*l*-LV 群では「好中球数減少」、「白血球数減少」、「血小板数減少」及び「リンパ球数減少」がそれぞれ 7.9%（各 3/38 例）の患者にみられた。

（3）「代謝および栄養障害」でみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象（PT）：
本剤+5-FU/*l*-LV 群では「食欲減退」が 60.9%（28/46 例）で最も多く、次いで多かったのは「低アルブミン血症」及び「低カリウム血症」であり、それぞれ 6.5%（3/46 例）の患者にみられた。5-FU/*l*-LV 群では「食欲減退」が 31.6%（12/38 例）で最も多く、次いで多かったのは「低ナトリウム血症」及び「低クロール血症」であり、それぞれ 5.3%（2/38 例）の患者にみられた。

その他に、「手掌・足底発赤知覚不全症候群」（手足症候群）は各群で 2 例ずつにみられ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SOC 及び PT 別）を 5.3.5.1.3 項 CSR Table 14.3.1.2 に要約する。

表 2.7.4-15 331501 試験：最も多くみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象の PT 別の要約（本剤+5-FU//-LV 群での発現割合が 10%以上）（安全性解析対象集団）

		Treatment Related AEs	
Preferred Term - MedDRA v. 18.1		BAX2398+5-FU/*l*-LV (N=46) n (%)	5-FU/*l*-LV (N=38) n (%)
Number of Patients with At Least One TEAE		46 (100.0)	26 (68.4)
Nausea	悪心	36 (78.3)	11 (28.9)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	29 (63.0)	3 (7.9)
Decreased appetite	食欲減退	28 (60.9)	12 (31.6)
White blood cell count decreased	白血球数減少	28 (60.9)	3 (7.9)
Diarrhoea	下痢	26 (56.5)	2 (5.3)
Malaise	倦怠感	12 (26.1)	7 (18.4)
Constipation	便秘	8 (17.4)	4 (10.5)
Pyrexia	発熱	9 (19.6)	1 (2.6)
Vomiting	嘔吐	11 (23.9)	6 (15.8)
Fatigue	疲労	11 (23.9)	6 (15.8)
Anaemia	貧血	9 (19.6)	1 (2.6)
Dysgeusia	味覚異常	10 (21.7)	0 (0.0)
Stomatitis	口内炎	8 (17.4)	2 (5.3)
Neutropenia	好中球減少症	5 (10.9)	0 (0.0)

Note: Percentages are based on the number of patients in the analysis population.
Note: TEAE is defined as AE with an onset date or a pre-existing AE worsening following the first dose of study drug through to 30 days after the last dose of study drug.
Note: AEs are coded based on MedDRA version 18.1.
TEAE = Treatment Emergent Adverse Events
Source: m5.3.5.1.3 CSR Table 14.3.1.4

2.1.1.2 NAPOLI-1 試験

NAPOLI-1 試験では 417 例の患者が無作為に割り付けられた。このうち治験薬が 1 回以上投与された 398 例を安全性解析対象集団とした。有害事象は実際に投与された治験薬に基づき本剤単独群、本剤+5-FU/LV 群、5-FU/LV 群で集計し、5-FU/LV 群は本剤+5-FU/LV 群の追加前後（治験実施計画書改訂前後）の集団は分けずに集計した。

有害事象はほぼすべての患者にあたる 98.7%（393/398 例）にみられた。グレード 3 以上の有害事象は、本剤+5-FU/LV 群の 76.9%（90/117 例）、本剤単独群の 76.2%（112/147 例）、5-FU/LV 群の 56.0%（75/134 例）の患者にみられ、被験薬群の患者でより多くみられる傾向があった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤+5-FU/LV 群の 91.5%（107/117 例）、本剤単独群の 87.1%（128/147 例）、5-FU/LV 群の 69.4%（93/134 例）の患者にみられ、本剤+5-FU/LV 群の患者でより多くみられた。

治験薬との因果関係が否定できないグレード 3 以上の有害事象がみられた患者の割合は、本剤+5-FU/LV 群では 53.8%（63/117 例）、本剤単独群では 51.7%（76/147 例）と同程度であったが、5-FU/LV 群では 17.9%（24/134 例）と低かった。

重篤な有害事象は、本剤+5-FU/LV 群の 47.9%（56/117 例）、本剤単独群の 61.2%（90/147 例）、5-FU/LV 群の 44.8%（60/134 例）の患者にみられた。重篤な有害事象は本剤単独群でより多くみられ、本剤+5-FU/LV 群と 5-FU/LV 群で発現割合は同程度であった（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.3.1.1）。

治験薬の休薬に至った有害事象は、本剤+5-FU/LV 群の 61.5%（72/117 例）、本剤単独群の 33.3%（49/147 例）、5-FU/LV 群の 32.1%（43/134 例）の患者にみられ、本剤+5-FU/LV 群の患者でより多くみられた（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.3.2.4.3）。

治験薬の減量に至った有害事象は、本剤+5-FU/LV 群の 33.3%（39/117 例）、本剤単独群の 31.3%（46/147 例）、5-FU/LV 群の 3.7%（5/134 例）の患者にみられ、被験薬群でより多くみられた（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.3.2.4.1）。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤+5-FU/LV 群の 11.1%（13/117 例）、本剤単独群の 11.6%（17/147 例）、5-FU/LV 群の 7.5%（10/134 例）の患者にみられ、同様に、被験薬群でより多くみられた（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.3.2.5.1）。

投与群全体で最も多くみられた有害事象の SOC は「胃腸障害」であり、次いで多かったのは「一般・全身障害および投与部位の状態」、「代謝および栄養障害」であった。全体的に、被験薬群で有害事象はより多くみられ、特に「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「代謝および栄養障害」、「血液およびリンパ系障害」、「臨床検査」、「感染症および寄生虫症」にその傾向がみられた。また、患者数は少ないものの、本剤単独群では「肝胆道系障害」及び「腎および尿路障害」がやや多くみられる傾向にあった。SOC 別に示した有害事象を表 2.7.4-16 に要約する。

（1）「胃腸障害」で最も多くみられた有害事象（PT）：
本剤+5-FU/LV 群では「下痢」が 59.0%(69/117 例）で最も多く、次いで多かったのは「嘔吐」の 52.1%（61/117 例）、「悪心」の 51.3%（60/117 例）であった。本剤単独群では「下痢」が 70.1%（103/147 例）で最も多く、次いで多かったのは「悪心」の 60.5%(89/147 例)、「嘔吐」の 54.4%(80/147 例）であった。5-FU/LV 群では「悪心」が 34.3%（46/134 例）で最も多く、次いで多かったのは「食欲減退」の 32.1%（43/134 例）、「腹痛」の 31.3%(42/134 例)、「下痢」及び「嘔吐」の各 26.1%（35/134 例）であった。SOC の「胃腸障害」で最も多くみられた有害事象は投与群間で同程度であったものの、本剤単独群の患者でより多くみられた。

（2）「一般・全身障害および投与部位の状態」で最も多くみられた有害事象（PT）：
本剤+5-FU/LV 群では「疲労」が 40.2%（47/117 例）が最も多く、次いで多かったのは「発熱」の 23.1%（27/117 例）、「無力症」の 20.5%（24/117 例）であった。本剤単独群でも「疲労」が 36.7%（54/147 例）で最も多く、次いで多かったのは「無力症」の 23.8%

（35/147 例）、「発熱」の 19.7%（29/147 例）であった。同様に、5-FU/LV 群でも「疲労」が 27.6%（37/134 例）で最も多く、次いで多かったのは「無力症」の 16.4%（22/134 例）、「末梢性浮腫」の 14.9%（20/134 例）であった。「発熱」は被験薬群の患者でより多くみられた。

（3）「代謝及び栄養障害」で最も多くみられた有害事象（PT）：
本剤+5-FU/LV 群では「食欲減退」が 44.4%（52/117 例）で最も多く、次いで多かったのは「低カリウム血症」の 12.0%（14/117 例）、「脱水」の 7.7%（9/117 例）であった。本剤単独群でも「食欲減退」が 49.0%（79/147 例）で最も多く、次いで多かったのは「低カリウム血症」の 21.8%（32/147 例）、「低マグネシウム血症」の 13.6%（20/147 例）であった。同様に、5-FU/LV 群でも「食欲減退」が 32.1%（43/134 例）で最も多く、次いで多かったのは「低カリウム血症」の 9.0%（12/134 例）、「脱水」及び「高血糖」の各 6.7%（9/134 例）であった。SOC の「代謝及び栄養障害」は本剤単独群でより多くみられる傾向にあった。

その他に、「血液及びリンパ系障害」で最も多くみられた有害事象（PT）は、本剤+5-FU/LV 群では「貧血」が 37.6%（44/117 例）で最も多く、次いで多かったのは「好中球減少症」の 23.1%（27/117 例）、「白血球減少症」の 10.3%（12/117 例）であった。本剤単独群でも「貧血」が 32.7%（48/147 例）で最も多く、次いで多かったのは「好中球減少症」の 15.0%（22/147 例）、「発熱性好中球減少症」の 4.8%（7/147 例）であった。同様に、5-FU/LV 群でも「貧血」が 23.1%（31/134 例）で最も多く、次いで多かったのは「血小板減少症」の 4.5%（6/134 例）、「好中球減少症」の 3.0%（4/134 例）であった。「貧血」は被験薬群でわずかに多くみられた。
「臨床検査」で最も多くみられた有害事象（PT）は、本剤+5-FU/LV 群では「体重減少」が 17.1%（20/117 例）で最も多く、次いで多かったのは「好中球数減少」及び「白血球数減少」の各 14.5%（17/117 例）、「血小板数減少」の 10.3%（12/117 例）であった。本剤単独群でも「体重減少」が 19.7%（29/147 例）で最も多く、次いで多かったのは「好中球数減少」の 10.2%（15/147 例）、「白血球数減少」の 6.8%（10/147 例）であった。同様に、5-FU/LV 群でも「体重減少」が 6.7%（9/134 例）で最も多く、次いで多かったのは「血中アルカリホスファターゼ増加」の 3.7%（5/134 例）、「血中クレアチニン増加」の 3.0%（4/134 例）であった。「血小板数減少」は本剤+5-FU/LV 群の患者でより多くみられた。

「神経系障害」で最も多くみられた有害事象（PT）は、本剤+5-FU/LV 群では「浮動性めまい」が 12.8%（15/117 例）で最も多く、次いで多かったのは「頭痛」の 5.1%（6/117 例）、「味覚異常」の 3.4%（4/117 例）であった。本剤単独群でも「浮動性めまい」が 11.6%（17/147 例）で最も多く、次いで多かったのは「頭痛」の 5.4%（8/147 例）、「味覚異常」の 4.1%（6/147 例）であった。同様に、5-FU/LV 群でも「浮動性めまい」が 9.7%（13/134 例）で最も多く、次いで多かったのは「頭痛」の 4.5%（6/134 例）、「末梢性ニューロパチー」の 2.2%（3/134 例）であった。SOC の「神経系障害」については投与群間で明らかな傾向はみられなかった。

「皮膚および皮下組織障害」で最も多くみられた有害事象（PT）は、本剤+5-FU/LV 群では「脱毛症」が 13.7%（16/117 例）で最も多く、次いで多かったのは「手掌・足底発赤知覚不全症候群」、「発疹」及び「蕁麻疹」の各 2.6%（3/117 例）であった。本剤単独群でも「脱毛症」が 21.8%（32/147 例）で最も多く、次いで多かったのは「そう痒症」の 5.4%（8/147 例）、「皮膚色素過剰」の 2.7%（4/147 例）であった。 5-FU/LV 群では「脱毛症」及び「そう痒症」が各 4.5%（6/134 例）で最も多く、次いで多かったのは「発疹」の 3.7%（5/134 例）、「手掌・足底発赤知覚不全症候群」の 3.0%（4/134 例）であった。SOC の「皮膚および皮下組織障害」については投与群間で明らかな傾向はみられなかった。

「筋骨格系および結合組織障害」で最も多くみられた有害事象（PT）は、すべての投与群で最も多くみられた有害事象は「背部痛」であった。本剤+5-FU/LV 群では、「背部痛」の 12.8%（15/117 例）に次いで多かったのは「筋肉痛」の 3.4%（4/117 例）、「四肢痛」の 2.6%（3/117 例）であった。本剤単独群では、「背部痛」の 8.2%（12/147 例）に次いで多かったのは「四肢痛」及び「頚部痛」の各 2.7%（4/147 例）、「筋痙縮」の 2.0%（3/147 例）であった。5-FU/LV 群では、「背部痛」の 11.9%（16/134 例）に次いで多かったのは「四肢痛」の 4.5%（6/134 例）、「筋骨格痛」の 3.0%（4/134 例）であった。

表 2.7.4-16 NAPOLI-1 試験：最も多くみられた有害事象の SOC 別の要約
（安全性解析対象集団）

System Organ Class- - MedDRA version 14.1		BAX2398 (N=147) n (%)	BAX2398+ 5-FU/LV (N=117) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)
Number of Subjects With Any TEAE(s)		145 (98.6)	116 (99.1)	132 (98.5)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	140 (95.2)	108 (92.3)	109 (81.3)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	107 (72.8)	84 (71.8)	80 (59.7)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	106 (72.1)	73 (62.4)	67 (50.0)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	68 (46.3)	67 (57.3)	36 (26.9)
Investigations	臨床検査	69 (46.9)	56 (47.9)	35 (26.1)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	54 (36.7)	45 (38.5)	35 (26.1)
Nervous system disorders	神経系障害	41 (27.9)	36 (30.8)	27 (20.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	49 (33.3)	33 (28.2)	39 (29.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	42 (28.6)	27 (23.1)	30 (22.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	24 (16.3)	26 (22.2)	36 (26.9)
Psychiatric disorders	精神障害	21 (14.3)	17 (14.5)	20 (14.9)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	6 (4.1)	15 (12.8)	13 (9.7)
Vascular disorders	血管障害	15 (10.2)	14 (12.0)	18 (13.4)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	18 (12.2)	9 (7.7)	11 (8.2)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	19 (12.9)	7 (6.0)	10 (7.5)
Cardiac disorders	心臓障害	8 (5.4)	4 (3.4)	5 (3.7)
Eye disorders	眼障害	3 (2.0)	4 (3.4)	5 (3.7)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	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）	6 (4.1)	4 (3.4)	6 (4.5)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (0.7)	3 (2.6)	1 (0.7)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	3 (2.0)	2 (1.7)	2 (1.5)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	3 (2.0)	2 (1.7)	0

5-FU= 5-fluorouracil; LV=leucovorin
Presentation order by most frequent in the BAX2398+5-FU/LV treatment group.
Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1.2

表 2.7.4-17 では、いずれかの投与群で 10%以上の患者にみられた有害事象を投与群ごとに PT で示した。なお、有害事象の並び順は本剤単独群を基準にしており、発現割合の高いものから順に示している。

表 2.7.4-17 NAPOLI-1 試験：いずれかの投与群で 10%以上の患者にみられた有害事象の PT 別の要約（安全性解析対象集団）

Preferred Term - MedDRA version 14.1		BAX2398 (N=147) n (%)	BAX2398+5-FU/LV (N=117) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)
Number of Subjects With Any TEAE(s)		145 (98.6)	116 (99.1)	132 (98.5)
Diarrhoea	下痢	103 (70.1)	69 (59.0)	35 (26.1)
Nausea	悪心	89 (60.5)	60 (51.3)	46 (34.3)
Vomiting	嘔吐	80 (54.4)	61 (52.1)	35 (26.1)
Decreased appetite	食欲減退	72 (49.0)	52 (44.4)	43 (32.1)
Fatigue	疲労	54 (36.7)	47 (40.2)	37 (27.6)
Abdominal pain	腹痛	50 (34.0)	27 (23.1)	42 (31.3)
Anaemia	貧血	48 (32.7)	44 (37.6)	31 (23.1)
Asthenia	無力症	35 (23.8)	24 (20.5)	22 (16.4)
Alopecia	脱毛症	32 (21.8)	16 (13.7)	6 (4.5)
Hypokalaemia	低カリウム血症	32 (21.8)	14 (12.0)	12 (9.0)
Pyrexia	発熱	29 (19.7)	27 (23.1)	15 (11.2)
Weight decreased	体重減少	29 (19.7)	20 (17.1)	9 (6.7)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	28 (19.0)	13 (11.1)	20 (14.9)
Constipation	便秘	26 (17.7)	26 (22.2)	32 (23.9)
Neutropenia	好中球減少症	22 (15.0)	27 (23.1)	4 (3.0)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	20 (13.6)	7 (6.0)	5 (3.7)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	19 (12.9)	7 (6.0)	8 (6.0)
Abdominal pain upper	上腹部痛	17 (11.6)	11 (9.4)	10 (7.5)
Dizziness	浮動性めまい	17 (11.6)	15 (12.8)	13 (9.7)
Dehydration	脱水	15 (10.2)	9 (7.7)	9 (6.7)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	15 (10.2)	17 (14.5)	2 (1.5)
Back pain	背部痛	12 (8.2)	15 (12.8)	16 (11.9)
White blood cell count decreased	白血球数減少	10 (6.8)	17 (14.5)	2 (1.5)
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	8 (5.4)	12 (10.3)	5 (3.7)
Leukopenia	白血球減少症	6 (4.1)	12 (10.3)	1 (0.7)
Stomatitis	口内炎	5 (3.4)	16 (13.7)	8 (6.0)
Platelet count decreased	血小板数減少	3 (2.0)	12 (10.3)	3 (2.2)

5-FU= 5-fluorouracil; LV=leucovorin
Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1.3

2.1.1.2.1　　有害事象（重症度）

NAPOLI-1 試験でみられたグレード 3 以上の有害事象を投与群ごとに表 2.7.4-18 に要約する（この表では、いずれかの投与群で 10%以上の患者でみられた有害事象を SOC 別に要約している）。すべての投与群で最も多くみられたグレード 3 以上の有害事象の SOC は「胃腸障害」であり、次いで多かったのは「血液およびリンパ系障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「臨床検査」、「代謝および栄養障害」であった（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.3.2.7.1）。

（1）「胃腸障害」でみられたグレード 3 以上の有害事象（PT）：
本剤+5-FU/LV 群では「下痢」が 12.8%（15/117 例）で最も多く、次いで多かったのは「嘔吐」の 11.1%（13/117 例）、「悪心」の 7.7%（9/117 例）であった。本剤単独群でも「下痢」が 21.1%（31/147 例）で最も多く、次いで多かったのは「嘔吐」の 13.6%（20/147 例）、「腹痛」の 8.2%（12/147 例）であった。一方、5-FU/LV 群では「腹痛」が 6.0%（8/134 例）で最も多く、次いで多かったのが「下痢」の 4.5%（6/134 例）、「悪心」及び「嘔吐」の各 3.0%（4/134 例）であった。全体的に、SOC の「胃腸障害」では、グレード 3 以上の有害事象は、被験薬群の患者でより多くみられた。

（2）「血液およびリンパ系障害」でみられたグレード 3 以上の有害事象（PT）：
本剤+5-FU/LV 群では「好中球減少症」が 14.5%（17/117 例）で最も多く、次いで多かったのは「貧血」の 9.4%（11/117 例）、「発熱性好中球減少症」及び「白血球減少症」の各 1.7%（2/117 例）であった。本剤単独群では「貧血」が 10.9%（16/147 例）で最も多く、次いで多かったのは「好中球減少症」の 5.4%（8/147 例）、「発熱性好中球減少症」の 4.1%（6/147 例）であった。5-FU/LV 群では「貧血」が 6.7%（9/134 例）で最も多く、次いで多かったのは「好中球減少症」の 0.7%（1/134 例）であった。グレード 3 以上の有害事象はほかにみられなかった。全体的に、SOC の「血液およびリンパ系障害」では、グレード 3 以上の有害事象は、被験薬群の患者でわずかに多くみられた。

（3）「一般・全身障害および投与部位の状態」でみられたグレード 3 以上の有害事象（PT）：
本剤+5-FU/LV 群では「疲労」が 13.7%（16/117 例）で最も多く、次いで多かったのは「無力症」の 7.7%（9/117 例）、「発熱」及び「粘膜の炎症」の各 1.7%（2/117 例）であった。本剤単独群では「無力症」が 6.8%（10/147 例）で最も多く、次いで多かったのは「疲労」の 6.1%（9/147 例）、「全身健康状態低下」の 3.4%（5/147 例）であった。5-FU/LV 群では「無力症」が 6.7%（9/134 例）で最も多く、次いで多かったのは「疲労」の 3.7%（5/134 例）、「非心臓性胸痛」の 1.5%（2/134 例）であった。全体的に、SOC の「一般・全身障害および投与部位の状態」では、グレード 3 以上の有害事象は、被験薬群の患者でわずかに多くみられた。

（4）「臨床検査」でみられたグレード 3 以上の有害事象（PT）：
本剤+5-FU/LV 群では「好中球数減少」が 10.3%（12/117 例）で最も多く、次いで多かったのは「白血球数減少」の 7.7%（9/117 例）、「γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加」及び「体重減少」の各 1.7%（2/117 例）であった。本剤単独群でも「好中球数減少」が 8.2%（12/147 例）で最も多く、次いで多かったのは「白血球数減少」及び「γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加」の各 2.7%（4/147 例）、「血中ビリルビン増加」及び「国際標準化比（INR）増加」の各 2.0%（3/147 例）であった。5-FU/LV 群では 2 例を超えて発現した有害事象はなかった。全体的に、SOC の「臨床検査」では、グレード 3 以上の有害事象は、被験薬群の患者でわずかに多くみられた。

（5）「代謝および栄養障害」でみられたグレード 3 以上の有害事象（PT）：
本剤+5-FU/LV 群では「食欲減退」及び「脱水」の各 4.3%（5/117 例）で最も多く、次いで多かったのは「低カリウム血症」の 3.4%（4/117 例）、「低ナトリウム血症」の 2.6%（3/117 例）であった。本剤単独群では「低カリウム血症」が 11.6%（17/147 例）で最も多く、次いで多かったのは「食欲減退」の 8.8%（13/147 例）、「低ナトリウム血症」の 6.1%（9/147 例）であった。5-FU/LV 群では「食欲減退」、「低カリウム血症」及び「高血糖」が 2.2%（3/134 例）ずつにみられた。全体的に、SOC の「代謝および栄養障害」では、グレード 3 以上の有害事象は、本剤単独群の患者でわずかに多くみられた。

表 2.7.4-18 NAPOLI-1 試験：最も多くみられたグレード 3 以上の有害事象の要約（いずれかの投与群でグレード 3 以上の SOC 発現割合が 10%以上）（安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term - MedDRA version 14.1		BAX2398 (N=147) n (%)	BAX2398+5-FU/LV (N=117) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)
Number of Subjects With Any Grade 3 or Higher TEAE(s)		112 (76.2)	90 (76.9)	75 (56.0)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	29 (19.7)	31 (26.5)	10 (7.5)
Agranulocytosis	無顆粒球症	0	1 (0.9)	0
Anaemia	貧血	16 (10.9)	11 (9.4)	9 (6.7)
Coagulopathy	凝血異常	1 (0.7)	0	0
Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	1 (0.7)	0	0
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	6 (4.1)	2 (1.7)	0
Granulocytopenia	顆粒球減少症	0	1 (0.9)	0
Leukocytosis	白血球増加症	1 (0.7)	0	0
Leukopenia	白血球減少症	4 (2.7)	1 (0.9)	0
Lymphopenia	リンパ球減少症	2 (1.4)	2 (1.7)	0
Neutropenia	好中球減少症	8 (5.4)	17 (14.5)	1 (0.7)
Pancytopenia	汎血球減少症	0	2 (1.7)	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	1 (0.7)	1 (0.9)	0

System Organ Class/ Preferred Term - MedDRA version 14.1		BAX2398 (N=147) n (%)	BAX2398+5-FU/LV (N=117) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	68 (46.3)	38 (32.5)	29 (21.6)
Abdominal distension	腹部膨満	0	1 (0.9)	0
Abdominal pain	腹痛	12 (8.2)	8 (6.8)	8 (6.0)
Abdominal pain upper	上腹部痛	3 (2.0)	0	0
Ascites	腹水	5 (3.4)	2 (1.7)	2 (1.5)
Caecitis	盲腸炎	1 (0.7)	0	0
Constipation	便秘	0	0	2 (1.5)
Diarrhoea	下痢	31 (21.1)	15 (12.8)	6 (4.5)
Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍	0	1 (0.9)	1 (0.7)
Enteritis	小腸炎	1 (0.7)	0	0
Gastric ulcer	胃潰瘍	1 (0.7)	0	0
Gastric varices haemorrhage	胃静脈瘤出血	0	0	1 (0.7)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	1 (0.7)	1 (0.9)	1 (0.7)
Gastrointestinal obstruction	胃腸管閉塞	0	0	1 (0.7)
Gastrointestinal toxicity	胃腸毒性	1 (0.7)	0	0
Haematochezia	血便排泄	1 (0.7)	0	0
Ileus	イレウス	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Impaired gastric emptying	胃排出不全	1 (0.7)	0	0
Intestinal obstruction	腸閉塞	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Intestinal ulcer	腸潰瘍	0	1 (0.9)	0
Melaena	メレナ	1 (0.7)	0	0
Nausea	悪心	8 (5.4)	9 (7.7)	4 (3.0)
Obstruction gastric	胃閉塞	0	0	2 (1.5)
Oesophagitis	食道炎	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Pancreatic haemorrhage	膵臓出血	0	1 (0.9)	0
Pancreatitis	膵炎	0	0	1 (0.7)
Pancreatitis acute	急性膵炎	0	1 (0.9)	1 (0.7)
Pneumoperitoneum	気腹	1 (0.7)	0	0
Rectal haemorrhage	直腸出血	0	0	1 (0.7)
Small intestinal obstruction	小腸閉塞	2 (1.4)	0	0
Stomatitis	口内炎	0	3 (2.6)	1 (0.7)
Upper gastrointestinal haemorrhage	上部消化管出血	0	0	3 (2.2)
Varices oesophageal	食道静脈瘤	0	0	1 (0.7)
Vomiting	嘔吐	20 (13.6)	13 (11.1)	4 (3.0)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	26 (17.7)	29 (24.8)	20 (14.9)
Asthenia	無力症	10 (6.8)	9 (7.7)	9 (6.7)
Device dislocation	医療機器位置異常	1 (0.7)	0	0

System Organ Class/ Preferred Term - MedDRA version 14.1		BAX2398 (N=147) n (%)	BAX2398+5-FU/LV (N=117) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)
Fat necrosis	脂肪壊死	0	0	1 (0.7)
Fatigue	疲労	9 (6.1)	16 (13.7)	5 (3.7)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	5 (3.4)	0	0
Malaise	倦怠感	0	1 (0.9)	0
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	0	2 (1.7)	0
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	0	0	2 (1.5)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Pain	疼痛	0	0	1 (0.7)
Pyrexia	発熱	2 (1.4)	2 (1.7)	1 (0.7)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	21 (14.3)	20 (17.1)	16 (11.9)
Bacteraemia	菌血症	0	0	1 (0.7)
Biliary sepsis	胆道性敗血症	1 (0.7)	1 (0.9)	0
Biliary tract infection	胆道感染	1 (0.7)	3 (2.6)	2 (1.5)
Brain abscess	脳膿瘍	1 (0.7)	0	0
Bronchitis	気管支炎	0	1 (0.9)	0
Bronchopneumonia	気管支肺炎	2 (1.4)	0	0
Cholangitis suppurative	化膿性胆管炎	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Cholecystitis infective	感染性胆嚢炎	0	1 (0.9)	0
Clostridial infection	クロストリジウム感染	1 (0.7)	0	0
Clostridium difficile colitis	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	2 (1.4)	0	0
Device related infection	医療機器関連感染	2 (1.4)	3 (2.6)	0
Enterocolitis infectious	感染性小腸結腸炎	1 (0.7)	0	0
Escherichia bacteraemia	大腸菌性菌血症	0	0	1 (0.7)
Escherichia sepsis	大腸菌性敗血症	0	1 (0.9)	1 (0.7)
Febrile infection	熱性感染症	0	1 (0.9)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (0.7)	3 (2.6)	0
Infection	感染	0	1 (0.9)	1 (0.7)
Klebsiella bacteraemia	クレブシエラ性菌血症	1 (0.7)	0	0
Klebsiella sepsis	クレブシエラ性敗血症	0	0	1 (0.7)
Liver abscess	肝膿瘍	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	0	0	1 (0.7)
Meningitis	髄膜炎	1 (0.7)	0	0
Neutropenic sepsis	好中球減少性敗血症	0	1 (0.9)	0
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	0	1 (0.9)	1 (0.7)
Peritonitis bacterial	細菌性腹膜炎	0	0	1 (0.7)
Peritonsillar abscess	扁桃周囲膿瘍	0	1 (0.9)	0
Pneumonia	肺炎	2 (1.4)	2 (1.7)	2 (1.5)

System Organ Class/ Preferred Term - MedDRA version 14.1		BAX2398 (N=147) n (%)	BAX2398+5-FU/LV (N=117) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)
Pseudomonal sepsis	シュードモナス性敗血症	0	0	1 (0.7)
Respiratory tract infection	気道感染	0	1 (0.9)	0
Sepsis	敗血症	3 (2.0)	4 (3.4)	1 (0.7)
Septic shock	敗血症性ショック	3 (2.0)	2 (1.7)	1 (0.7)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (0.7)	0	3 (2.2)
Urosepsis	尿路性敗血症	1 (0.7)	0	0
Investigations	臨床検査	26 (17.7)	23 (19.7)	5 (3.7)
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.4)	1 (0.9)	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	1 (0.9)	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	2 (1.4)	0	2 (1.5)
Blood amylase increased	血中アミラーゼ増加	0	0	1 (0.7)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	3 (2.0)	1 (0.9)	0
Blood magnesium decreased	血中マグネシウム減少	1 (0.7)	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (2.7)	2 (1.7)	2 (1.5)
International normalised ratio increased	INR 増加	3 (2.0)	0	0
Lipase increased	リパーゼ増加	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	0	1 (0.9)	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	12 (8.2)	12 (10.3)	1 (0.7)
Nutritional condition abnormal	栄養状態異常	0	0	1 (0.7)
Weight decreased	体重減少	2 (1.4)	2 (1.7)	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	4 (2.7)	9 (7.7)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	53 (36.1)	22 (18.8)	16 (11.9)
Cachexia	悪液質	1 (0.7)	1 (0.9)	0
Decreased appetite	食欲減退	13 (8.8)	5 (4.3)	3 (2.2)
Dehydration	脱水	5 (3.4)	5 (4.3)	2 (1.5)
Diabetes mellitus	糖尿病	0	2 (1.7)	0
Hyperglycaemia	高血糖	8 (5.4)	1 (0.9)	3 (2.2)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	2 (1.4)	1 (0.9)	1 (0.7)
Hypernatraemia	高ナトリウム血症	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Hyperuricaemia	高尿酸血症	1 (0.7)	0	1 (0.7)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	4 (2.7)	1 (0.9)	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	2 (1.4)	0	0
Hypoglycaemia	低血糖症	4 (2.7)	0	0

System Organ Class/ Preferred Term - MedDRA version 14.1		BAX2398 (N=147) n (%)	BAX2398+5-FU/LV (N=117) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	17 (11.6)	4 (3.4)	3 (2.2)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	4 (2.7)	0	1 (0.7)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	9 (6.1)	3 (2.6)	2 (1.5)
Hypophagia	過小食	0	0	1 (0.7)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	2 (1.4)	0	0
Metabolic disorder	代謝障害	0	0	1 (0.7)
Type 1 diabetes mellitus	１型糖尿病	0	1 (0.9)	0

5-FU= 5-fluorouracil; LV=leucovorin
Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.2.7.1

2.1.1.2.2　　有害事象（因果関係）

表 2.7.4-19 に治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象を投与群ごとに PT で要約する。これらの有害事象はいずれかの投与群で 10%以上の患者でみられたものである。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、すべての投与群で最も一般的にみられた有害事象の SOC は「胃腸障害」であり、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」、「血液およびリンパ系障害」、「代謝および栄養障害」、「臨床検査」、「皮膚および皮下組織障害」であった（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.3.1.4）。

（1）「胃腸障害」でみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象（PT）：
本剤+5-FU/LV 群では「下痢」が 47.0%（55/117 例）で最も多く、次いで多かったのは「悪心」の 45.3%（53/117 例）、「嘔吐」の 42.7%（50/117 例）であった。本剤単独群でも「下痢」が 61.9%（91/147 例）で最も多く、次いで多かったのは「悪心」の 46.9%（69/147 例）、「嘔吐」の 42.9%（63/147 例）であった。一方、5-FU/LV 群では「悪心」が 26.1%（35/134 例）で最も多く、次いで多かったのは「嘔吐」の 16.4%（22/134 例）、「下痢」の 14.9%（20/134 例）であった。全体的に、SOC の「胃腸障害」では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、被験薬群の患者でより多くみられた。

（2）「一般・全身障害および投与部位の状態」でみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象（PT）：
本剤+5-FU/LV 群では「疲労」が 30.8%（36/117 例）で最も多く、次いで多かったのは「無力症」の 15.4%（18/117 例）、「発熱」及び「粘膜の炎症」の各 6.8%（8/117 例）であった。本剤単独群でも「疲労」が 27.2%（40/147 例）で最も多く、次いで多かったのは「無力症」の 13.6%（20/147 例）、「粘膜の炎症」の 4.1%（6/147 例）であった。同様に、5-FU/LV 群でも「疲労」が 16.4%（22/134 例）で最も多く、次いで多かったのは「無力症」及び「粘膜の炎症」の各 3.7%（5/134 例）であった。全体的に、SOC の「一般・全身障害お

よび投与部位の状態」では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象には明らかな傾向はみられなかった。

(3)「血液およびリンパ系障害」でみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象（PT）：
本剤+5-FU/LV 群では「好中球減少症」が 21.4%（25/117 例）で最も多く、次いで多かったのは「貧血」の 17.1%（20/117 例）、「白血球減少症」の 9.4%（11/117 例）であった。本剤単独群では「貧血」が 18.4%（27/147 例）で最も多く、次いで多かったのは「好中球減少症」の 15.0%(22/147 例)、「発熱性好中球減少症」の 4.8%（7/147 例）であった。5-FU/LV 群では「貧血」が 9.0%（12/134 例）で最も多く、次いで多かったのは「好中球減少症」及び「発熱性好中球減少症」の各 2.2%（3/134 例）であった。全体的に、SOC の「血液およびリンパ系障害」では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、わずかではあるが、被験薬群の患者でより多くみられた。

(4)「代謝および栄養障害」でみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象（PT）：
本剤+5-FU/LV 群では「食欲減退」が 27.4%（32/117 例）で最も多く、次いで多かったのは「低カリウム血症」の 6.8%（8/117 例）、「低マグネシウム血症」の 5.1%（6/117 例）であった。本剤単独群でも「食欲減退」が 29.9%（44/147 例）で最も多く、次いで多かったのは「低カリウム血症」の 8.8%（13/147 例）、「低マグネシウム血症」の 6.8%（10/147 例）であった。同様に、5-FU/LV 群でも「食欲減退」が 11.9%（16/134 例）で最も多く、次いで多かったのは「低マグネシウム血症」及び「脱水」の各 3.0%（4/134 例）、「低カリウム血症」の 2.2%（3/134 例）であった。全体的に、SOC の「代謝及び栄養障害」では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤単独群の患者でより多くみられた。

(5)「臨床検査」でみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象（PT）：
本剤+5-FU/LV 群では「白血球数減少」が 14.5%（17/117 例）で最も多く、次いで多かったのは「好中球数減少」の 13.7%（16/117 例）、「体重減少」の 12.0%（14/117 例）であった。本剤単独群では「好中球数減少」が 10.2%（15/147 例）で最も多く、次いで多かったのは「体重減少」の 8.2%（12/147 例）、「白血球数減少」の 6.8%（10/147 例）であった。5-FU/LV 群では、「体重減少」及び「血小板数減少」がそれぞれ 2.2%（3/134 例）にみられ、他の有害事象については、いずれも 3 例未満にみられたものであった。全体的に、SOC の「臨床検査」では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、わずかではあるが、被験薬群の患者でより多くみられた。

(6)「皮膚および皮下組織障害」でみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象（PT）：
本剤+5-FU/LV 群では「脱毛症」が 12.0%（14/117 例）でみられ、この事象が 2 例を超える患者にみられた治験薬との因果関係が否定できない唯一の有害事象であった。本剤単独群

でも「脱毛症」が 20.4%（30/147 例）で最も多く、次いで多かったのは「皮膚色素過剰」及び「そう痒症」の各 2.7%（4/147 例）であった。同様に、5-FU/LV 群でも「脱毛症」が 4.5%（6/134 例）で最も多く、次いで多かったのは「手掌・足底発赤知覚不全症候群」の 3.0%（4/134 例）、「皮膚色素過剰」及び「皮膚乾燥」の各 2.2%（3/134 例）であった。全体的に、SOC の「皮膚および皮下組織障害」では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象には明らかな傾向はみられなかった。

表 2.7.4-19 NAPOLI-1 試験：最も多くみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象の PT 別の要約（いずれかの投与群で発現割合が 10%以上）（安全性解析対象集団）

MedDRA Preferred Term　MedDRA version 14.1		BAX2398 (N=147) n (%)	BAX2398+5-FU/LV (N=117) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)
Number of Subjects With Any Related TEAE(s)		128 (87.1)	107 (91.5)	93 (69.4)
Diarrhoea	下痢	91 (61.9)	55 (47.0)	20 (14.9)
Nausea	悪心	69 (46.9)	53 (45.3)	35 (26.1)
Vomiting	嘔吐	63 (42.9)	50 (42.7)	22 (16.4)
Fatigue	疲労	40 (27.2)	36 (30.8)	22 (16.4)
Decreased appetite	食欲減退	44 (29.9)	32 (27.4)	16 (11.9)
Neutropenia	好中球減少症	22 (15.0)	25 (21.4)	3 (2.2)
Anaemia	貧血	27 (18.4)	20 (17.1)	12 (9.0)
Asthenia	無力症	20 (13.6)	18 (15.4)	5 (3.7)
White blood cell count decreased	白血球数減少	10 (6.8)	17 (14.5)	2 (1.5)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	15 (10.2)	16 (13.7)	1 (0.7)
Alopecia	脱毛症	30 (20.4)	14 (12.0)	6 (4.5)
Weight decreased	体重減少	12 (8.2)	14 (12.0)	3 (2.2)
Stomatitis	口内炎	4 (2.7)	14 (12.0)	6 (4.5)
Abdominal pain	腹痛	17 (11.6)	7 (6.0)	5 (3.7)

5-FU= 5-fluorouracil; LV=leucovorin
Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.1.6

2.1.1.3　PEP0201 試験

海外第 I 相試験であった PEP0201 試験で、進行性固形癌患者 11 例に対して投与したところ、すべての患者に有害事象がみられた（5.3.3.2.1 項 CSR Table 13-7）。

11 例の患者のうち、2 例以上の患者に発現した有害事象のうち最も多かったのは「下痢」の 11 例（100.0%）であり、次いで「嘔吐」の 9 例（81.8%）、「悪心」の 9 例（81.8%）、「疲労」及び「脱毛症」の各 6 例（54.5%）、「白血球減少症」、「好中球減少症」及び「体重減少」の各 4 例（36.4%）、「食欲不振」の 3 例（27.3%）であった。その他に、2 例（18.2%）以上の患者でみられた有害事象は、「貧血」、「便秘」、「胃炎」、「口内炎」、「発熱」、「尿路感染」、「電解質失調」、

「浮動性めまい」、「頭痛」、「不眠症」及び「そう痒症」であった。有害事象を用量ごとに SOC 及び PT 別に 5.3.3.2.1 項 CSR Table 13-7 に示した。

11 例中 6 例（54.5%）の患者にグレード 3 以上の有害事象がみられた。2 例以上の患者にみられたグレード 3 以上の有害事象のうち最も多かったのは「嘔吐」の 6 例（54.5%）であり、次いで「白血球減少症」、「好中球減少症」、「下痢」及び「悪心」の各 3 例（27.3%）、「貧血」の 2 例（18.2%）であった。用量ごとにみられた重症度別の有害事象を SOC 及び PT 別に 5.3.3.2.1 項 CSR Table 79 に示した。

11 例全例の患者に治験薬との因果関係が否定できない有害事象がみられた。治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち最も多かったのは「下痢」の 11 例（100.0%）であり、次いで「嘔吐」の 8 例（72.7%）、「悪心」の 7 例（63.6%）、「脱毛症」の 6 例（54.5%）、「疲労」の 5 例（45.5%）、「体重減少」、「白血球減少症」及び「好中球減少症」の各 4 例（36.4%）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象を用量ごとに SOC 及び PT 別に 5.3.3.2.1 項 CSR Table 13-8 に示した。

2.1.1.4　PEP0203 試験

海外第 I 相試験であった PEP0203 試験で、進行性固形癌患者 16 例に対して本剤を 5-FU/LV と併用投与したところ、すべての患者に有害事象がみられた（5.3.3.2.2 項 CSR Section 11.3.1）。

16 例にみられた有害事象のうち最も多かったのは「悪心」の 13 例（81.3%）であり、次いで「下痢」及び「嘔吐」の各 12 例（75.0%）、「疲労」、「体重減少」及び「低カリウム血症」の各 8 例（50.0%）、「貧血」、「腹痛」、「粘膜の炎症」及び「発熱」の各 7 例（43.8%）、「白血球減少症」、「感染」、「好中球減少症」の各 6 例（37.5%）、「ALT 増加」、「低カルシウム血症」、「咳嗽」及び「脱毛症」の各 5 例（31.3%）であった。用量ごとに有害事象を SOC 及び PT 別に 5.3. 3.2.2 項 CSR Table 14.3.2.3 に示した。

2 例以上の患者にみられたグレード 3 以上の有害事象のうち最も多かったのは「低カリウム血症」の 6 例（37.5%）であり、次いで「下痢」の 5 例（31.3%）、「好中球減少症」の 4 例（25.0%）、「白血球減少症」の 3 例（18.8%）、「感染」の 3 例（18.8%）、「貧血」、「腹痛」及び「低ナトリウム血症」の各 2 例（12.5%）であった。PEP0203 試験で 20%以上の患者にみられた有害事象を、（1）最大グレード、（2）因果関係、（3）SOC 及び PT 別に 5.3. 3.2.2 項 CSR Table 11-6 に示した。

本剤の用量に関わらず、治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち最も多かったのは「悪心」の 13 例（81.3%）であり、次いで「下痢」の 12 例（75.0%）、「嘔吐」の 11 例（68.8%）、「疲労」及び「粘膜の炎症」の各 7 例（43.8%）、「白血球減少症」、「好中球減少症」及び「体重減少」の各 6 例（37.5%）、「貧血」及び「脱毛症」の各 5 例（31.3%）であった（5.3.3.2.2 項 CSR Table 11-6）。

2.1.2　死亡

本臨床的安全性の概要に含めたすべての臨床試験で報告された死亡を表 2.7.4-20 に示す。ただし、原疾患に伴う死亡及び治験薬との因果関係がないと考えられる死亡を除いた。

死亡については治験総括報告書ごとに文章により説明している。安全性解析対象集団の死亡例一覧を本項 7.1 に示す。

表 2.7.4-20 治験薬との因果関係が否定できない死亡（安全性解析対象集団）

Subject/ age/sex/race	System Organ Class/ Preferred Term/ AE Term		Onset Date (Day or Cycle)/ Resolution Date (Day or Cycle)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen
NAPOLI-1, BAX2398 monotherapy (n=147)					
[redacted]/ 7[redacted]/M/WHITE	GASTROINTESTINAL DISORDERS/ GASTROINTESTINAL TOXICITY/ GASTROINTESTINAL SYNDROME	胃腸障害/ 胃腸毒性/ GASTROINTESTINAL SYNDROME	[redacted](30)/ [redacted](50)	DRUG WITHDRAWN	Related
[redacted]/ 6[redacted]/F/WHITE	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS/ DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION/ DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION	血液およびリンパ系障害/ 播種性血管内凝固/ DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION	[redacted](12)/ [redacted](13)	DOSE NOT CHANGED	Related
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS/ PULMONARY EMBOLISM/PULMONARY EMBOLI	呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 肺塞栓症/ PULMONARY EMBOLI	[redacted](12)/ [redacted](13)	DOSE NOT CHANGED	Related
[redacted]/ 7[redacted]/F/ASIAN	INFECTIONS AND INFESTATIONS/ SEPTIC SHOCK/ SEPTIC SHOCK	感染症および寄生虫症/ 敗血症性ショック/ SEPTIC SHOCK	[redacted](101)/ [redacted](101)	DOSE NOT CHANGED	Related
[redacted]/ 6[redacted]/M/ASIAN	INFECTIONS AND INFESTATIONS/ ENTEROCOLITIS INFECTIOUS/ INFECTIOUS COLITIS	感染症および寄生虫症/ 感染性小腸結腸炎/ INFECTIOUS COLITIS	[redacted](206)/ [redacted](208)	DRUG WITHDRAWN	Related
NAPOLI-1, BAX2398+5-FU/LV (n= 117)					
[redacted]/ 8[redacted]/M/ASIAN	INFECTIONS AND INFESTATIONS/ SEPTIC SHOCK/ SEPTIC SHOCK	感染症および寄生虫症/ 敗血症性ショック/ SEPTIC SHOCK	[redacted](11)/ [redacted](13)	DRUG WITHDRAWN	Related
331501, BAX2398+5-FU/LV (n= 46)					
No deaths related to study drug were reported					
PEP0201 (n= 11)					
[redacted]/ 6[redacted]/F/NA	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORERS/ FEBRILE NEUTROPENIA/ FEBRILE NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害/ 発熱性好中球減少症/ 発熱性好中球減少症	[redacted] (cycle 1)/ -[redacted]	DRUG PERMANENTLY WITHDRAWN	Related
PEP0203 (n= 16)					
No deaths related to study drug were reported					

NA: not available
Data shown per study. Patient numbers for each study are the number of patients who received BAX2398
Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 8 - 13, m5.3.5.1.3 CSR Section 12.3.1.1, m5.3.3.2.1 CSR Section 13.3.3 and Listing 25, m5.3.3.2.2 CSR Section 11.3

2.1.2.1　331501 試験

本剤+5-FU/*l*-LV 群では 8.7%（4/46 例）の患者が有害事象により死亡した。死亡した 4 例の内訳は 3 例が「膵癌」であり、1 例が「感染」であった。一方、5-FU/*l*-LV 群では 5.3%（2/38 例）の患者が有害事象により死亡した。死亡した 2 例の内訳はいずれも「膵癌」であった。死亡に至った有害事象と治験薬との因果関係はすべて否定された。

合計で 42 例の死亡が主解析時（試験期間中及び追跡期間中）に報告された。投与群別では、本剤+5-FU/*l*-LV 群では 56.5%（26/46 例）、5-FU/*l*-LV 群では 42.1%（16/38 例）の患者が死亡した。このうち、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 6.5%（3/46 例）及び 5-FU/*l*-LV 群の 2.6%（1/38 例）の患者は、治験薬投与期間中又は治験薬の最終投与から 30 日以内に死亡した。一方、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 50.0%（23/46 例）及び 5-FU/*l*-LV 群の 39.5%（15/38 例）の患者は、治験薬最終投与から 30 日以降に死亡した。治験薬投与期間中の主な死亡及び追跡期間中の死亡の理由は、いずれも病勢の進行であった（5.3.5.1.3 項 CSR Listing 16.2.1）。

2.1.2.2　NAPOLI-1 試験

有害事象による死亡（死亡日を問わない）が最も多かったのは、本剤単独群の 10.2%（15/147 例）であり、次いで、5-FU/LV 群の 7.5%（10/134 例）、本剤+5-FU/LV 群の 1.7%（2/117 例）の順に多かった（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.3.2.6.1）。このうち、本剤+5-FU/LV 群の 1 例及び本剤単独群の 4 例でみられた死亡に至った有害事象では治験薬との因果関係が否定されなかった（本剤+5-FU/LV 群では「敗血症性ショック」、本剤単独群では「胃腸毒性」、「播種性血管内凝固」及び「肺塞栓症」、「敗血症性ショック」並びに「感染性小腸結腸炎」）。5-FU/LV 群では、死亡に至ったいずれの有害事象も治験薬との因果関係が否定された（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.3.2.6.2）。

2015 年 11 月 16 日をカットオフ日としたデータによると、本剤+ 5-FU/LV 群の 1.7%（2/117 例）、本剤単独群の 10.9%（16/147 例）及び 5-FU/LV 群の 7.5%（10/134 例）の患者が有害事象により死亡した（5.3.5.1.2 項 CSR Addendum Table 14.3.2.6.1）。

2.1.2.3　PEP0201 試験

本剤の用量レベル 2（180 mg/m^2）では、1 例が出血を合併した「発熱性好中球減少症」の持続により、試験中止後に死亡した。「発熱性好中球減少症」は治験薬との因果関係が否定されなかった（5.3.3.2.1 項 CSR Section 13.3.3、Listing 16.2.24）。

2.1.2.4　PEP0203 試験

本剤（60 mg/m^2）+5-FU/LV 及び本剤（120 mg/m^2）+5-FU/LV の用量レベルでは各 1 例が呼吸困難又は疾患進行により死亡した。いずれも死因は治験薬ではなく、原疾患によるものであった（5.3.3.2.2 項 CSR Table 11-13）。

2.1.3　その他の重篤な有害事象

安全性解析対象集団で重篤な有害事象を発現した患者の有害事象を 5.3.7.3 項に示した。

2.1.3.1　331501 試験

331501 試験では、全体の 36.9%（31/84 例）に重篤な有害事象がみられた。本剤+5-FU/*l*-LV 群では 47.8%（22/46 例）に重篤な有害事象がみられ、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 13.0%（6/46 例）の患者でみられた。5-FU/*l*-LV 群では 23.7%（9/38 例）に重篤な有害事象がみられ、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 2.6%（1/38 例）の患者でみられた。

最も多くみられた重篤な有害事象は、本剤+5-FU/*l*-LV 群では「膵癌」、「胆管閉塞」及び「発熱」の各 6.5%（3/46 例）であった。一方、5-FU/*l*-LV 群では「膵癌」の 5.3%（2/38 例）であった。他の重篤な有害事象はいずれの投与群でも 1～2 例の患者にみられた。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、本剤+5-FU/*l*-LV 群では「医療機器関連感染」が 4.3%（2/46 例）で最も多く、次いで多かったのは「発熱性好中球減少症」、「好中球減少症」、「下痢」、「発熱」及び「食欲減退」の各 2.2%（1/46 例）であった。一方、5-FU/*l*-LV 群では「食欲減退」及び「悪心」が 2.6%（1/38 例、同一患者）にみられた。重篤な有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.4-21 に要約する。

表 2.7.4-21 331501 試験：重篤な有害事象の SOC 及び PT 別の要約（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term - MedDRA v. 18.1		ALL AEs		Treatment Related AEs	
		BAX2398+5-FU/ *l*-LV (N=46) n (%)	5-FU/ *l*-LV (N=38) n (%)	BAX2398+5-FU/ *l*-LV (N=46) n (%)	5-FU/ *l*-LV (N=38) n (%)
Number of Subjects with At Least One Serious AE		22 (47.8)	9 (23.7)	6 (13.0)	1 (2.6)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)
Neutropenia	好中球減少症	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)
Cardiac disorders	心臓障害	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3 (6.5)	1 (2.6)	1 (2.2)	1 (2.6)

System Organ Class Preferred Term - MedDRA v. 18.1		ALL AEs		Treatment Related AEs	
		BAX2398+5-FU/ *l*-LV (N=46) n (%)	5-FU/ *l*-LV (N=38) n (%)	BAX2398+5-FU/ *l*-LV (N=46) n (%)	5-FU/ *l*-LV (N=38) n (%)
Diarrhoea	下痢	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)
Duodenal obstruction	十二指腸閉塞	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nausea	悪心	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (6.5)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)
Pyrexia	発熱	3 (6.5)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	7 (15.2)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bile duct obstruction	胆管閉塞	3 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cholangitis	胆管炎	2 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Jaundice cholestatic	胆汁うっ滞性黄疸	2 (4.3)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	4 (8.7)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)
Device related infection	医療機器関連感染	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)
Biliary tract infection	胆道感染	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Infection	感染	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tibia fracture	脛骨骨折	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Investigations	臨床検査	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (2.2)	1 (2.6)	1 (2.2)	1 (2.6)
Decreased appetite	食欲減退	1 (2.2)	1 (2.6)	1 (2.2)	1 (2.6)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (6.5)	4 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pancreatic carcinoma	膵癌	3 (6.5)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cancer pain	癌疼痛	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Tumour pain	腫瘍疼痛	0 (0.0)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Acute kidney injury	急性腎不全	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pleural effusion	胸水	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

System Organ Class Preferred Term - MedDRA v. 18.1		ALL AEs		Treatment Related AEs	
		BAX2398+5-FU/ *l*-LV (N=46) n (%)	5-FU/ *l*-LV (N=38) n (%)	BAX2398+5-FU/ *l*-LV (N=46) n (%)	5-FU/ *l*-LV (N=38) n (%)
Vascular disorders	血管障害	1 (2.2)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Embolism venous	静脈塞栓症	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Trousseau's syndrome	トルソー症候群	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Percentages are based on the number of subjects in the analysis population.
Note: TEAE is defined as AE with an onset date or a pre-existing AE worsening following the first dose of study drug through to 30 days after the last dose of study drug.
Note: Serious AE included any serious events occurred before first dose of study drug.
Note: AEs are coded based on MedDRA version 18.1.
TEAE = Treatment Emergent Adverse Events
Source: m5.3.5.1.3 CSR Table 14.3.1.3

2.1.3.2　NAPOLI-1 試験

NAPOLI-1 試験では、全体の 51.8%（206/398 例）に重篤な有害事象がみられた。投与群別では、本剤+5-FU/LV 群で 47.9%（56/117 例）、本剤単独群で 61.2%（90/147 例）、5-FU/LV 群で 44.8%（60/134 例）に重篤な有害事象がみられた。

本剤+5-FU/LV 群では「嘔吐」の 9.4%（11/117 例）が最も多く、次いで多かったのは「下痢」の 6.0%（7/117 例）、「腹痛」の 4.3%（5/117 例）であった。本剤単独群では「下痢」が 12.9%（19/147 例）で最も多く、次いで多かったのは「嘔吐」の 9.5%（14/147 例）、「腹痛」、「食欲減退」及び「発熱性好中球減少症」の各 4.1%（6/147 例）であった。一方、5-FU/LV 群では「腹痛」の 4.5%（6/134 例）が最も多く、他の重篤な有害事象はいずれも 3 例以下でみられたものであった。被験薬群の患者でより多くの重篤な有害事象がみられた。いずれかの投与群で 1%以上の患者にみられた重篤な有害事象を表 2.7.4-22 に要約する。

表 2.7.4-22 NAPOLI-1 試験：重篤な有害事象の要約（いずれかの投与群で発現割合が 1%以上）（安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term - MedDRA version 14.1		BAX2398 (N=147) n (%)	BAX2398+5-FU/LV (N=117) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)
Number of Subjects With Any Serious TEAE(s)		90 (61.2)	56 (47.9)	60 (44.8)
Blood And Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	12 (8.2)	7 (6.0)	3 (2.2)
Anaemia	貧血	2 (1.4)	1 (0.9)	2 (1.5)
Febrile Neutropenia	発熱性好中球減少症	6 (4.1)	2 (1.7)	1 (0.7)
Neutropenia	好中球減少症	2 (1.4)	1 (0.9)	0
Pancytopenia	汎血球減少症	0	2 (1.7)	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	45 (30.6)	26 (22.2)	21 (15.7)
Abdominal Pain	腹痛	6 (4.1)	5 (4.3)	6 (4.5)
Abdominal Pain Upper	上腹部痛	4 (2.7)	1 (0.9)	1 (0.7)
Ascites	腹水	1 (0.7)	1 (0.9)	2 (1.5)

System Organ Class/ Preferred Term - MedDRA version 14.1		BAX2398 (N=147) n (%)	BAX2398+5-FU/LV (N=117) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)
Diarrhoea	下痢	19 (12.9)	7 (6.0)	2 (1.5)
Duodenal Ulcer	十二指腸潰瘍	0	2 (1.7)	0
Gastrointestinal Haemorrhage	胃腸出血	1 (0.7)	2 (1.7)	1 (0.7)
Intestinal Obstruction	腸閉塞	2 (1.4)	0	1 (0.7)
Nausea	悪心	5 (3.4)	4 (3.4)	1 (0.7)
Small Intestinal Obstruction	小腸閉塞	3 (2.0)	0	0
Upper Gastrointestinal Haemorrhage	上部消化管出血	0	0	2 (1.5)
Vomiting	嘔吐	14 (9.5)	11 (9.4)	2 (1.5)
General Disorders And Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	11 (7.5)	6 (5.1)	8 (6.0)
Asthenia	無力症	2 (1.4)	2 (1.7)	1 (0.7)
General Physical Health Deterioration	全身健康状態低下	3 (2.0)	0	1 (0.7)
Non-Cardiac Chest Pain	非心臓性胸痛	0	0	2 (1.5)
Pyrexia	発熱	5 (3.4)	3 (2.6)	2 (1.5)
Hepatobiliary Disorders	肝胆道系障害	8 (5.4)	4 (3.4)	7 (5.2)
Bile Duct Obstruction	胆管閉塞	2 (1.4)	2 (1.7)	2 (1.5)
Cholangitis	胆管炎	2 (1.4)	1 (0.9)	1 (0.7)
Hepatic Failure	肝不全	0	0	2 (1.5)
Jaundice Cholestatic	胆汁うっ滞性黄疸	2 (1.4)	0	0
Infections And Infestations	感染症および寄生虫症	22 (15.0)	20 (17.1)	15 (11.2)
Biliary Tract Infection	胆道感染	1 (0.7)	2 (1.7)	2 (1.5)
Clostridium Difficile Colitis	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	2 (1.4)	0	0
Device Related Infection	医療機器関連感染	1 (0.7)	3 (2.6)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	2 (1.4)	2 (1.7)	0
Lower Respiratory Tract Infection	下気道感染	0	0	2 (1.5)
Pneumonia	肺炎	1 (0.7)	3 (2.6)	1 (0.7)
Sepsis	敗血症	3 (2.0)	4 (3.4)	1 (0.7)
Septic Shock	敗血症性ショック	3 (2.0)	2 (1.7)	1 (0.7)
Urinary Tract Infection	尿路感染	2 (1.4)	0	2 (1.5)
Injury, Poisoning And Procedural Complications	傷害、中毒および処置合併症	0	4 (3.4)	2 (1.5)
Overdose	過量投与	0	1 (0.9)	2 (1.5)
Metabolism And Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	14 (9.5)	8 (6.8)	4 (3.0)
Decreased Appetite	食欲減退	6 (4.1)	1 (0.9)	1 (0.7)
Dehydration	脱水	3 (2.0)	3 (2.6)	2 (1.5)
Neoplasms Benign, Malignant And Unspecified (Incl Cysts And Polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (2.0)	0	4 (3.0)
Tumour Haemorrhage	腫瘍出血	0	0	2 (1.5)

System Organ Class/ Preferred Term - MedDRA version 14.1		BAX2398 (N=147) n (%)	BAX2398+5-FU/LV (N=117) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)
Tumour Pain	腫瘍疼痛	2 (1.4)	0	0
Nervous System Disorders	神経系障害	7 (4.8)	3 (2.6)	3 (2.2)
Cerebrovascular Accident	脳血管発作	1 (0.7)	1 (0.9)	2 (1.5)
Renal And Urinary Disorders	腎および尿路障害	4 (2.7)	2 (1.7)	4 (3.0)
Acute Prerenal Failure	急性腎前性腎不全	1 (0.7)	2 (1.7)	0
Hydronephrosis	水腎症	0	0	2 (1.5)
Renal Failure Acute	急性腎不全	2 (1.4)	0	0
Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (5.4)	1 (0.9)	5 (3.7)
Pleural Effusion	胸水	2 (1.4)	0	2 (1.5)
Pulmonary Embolism	肺塞栓症	3 (2.0)	0	1 (0.7)
Vascular Disorders	血管障害	2 (1.4)	1 (0.9)	7 (5.2)
Deep Vein Thrombosis	深部静脈血栓症	2 (1.4)	0	3 (2.2)

5-FU= 5-fluorouracil; LV=leucovorin
Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.2.1

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象で最も多くみられた有害事象の SOC はいずれの投与群でも「胃腸障害」であり、次いで「血液およびリンパ系障害」、「感染症および寄生虫症」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「代謝および栄養障害」の順に多くみられた（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.3.2.2）。いずれかの群の 1%以上の患者でみられた治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象を投与群ごとに表 2.7.4-23 に示す。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、本剤+5-FU/LV 群の 23.1%（27/117 例）、本剤単独群の 28.6%（42/147 例）、5-FU/LV 群の 9.0%（12/134 例）にみられた。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象のうち、各群の 2%以上の患者でみられた重篤な有害事象は、本剤+ 5-FU/LV 群では「嘔吐」の 7.7%（9/117 例）、「下痢」の 5.1%（6/117 例）、「悪心」の 3.4%（4/117 例）であった。また、本剤単独群では「下痢」の 12.2%（18/147 例）、「嘔吐」の 8.2%（12/147 例）、「発熱性好中球減少症」の 4.1%（6/147 例）、「悪心」の 2.7%（4/147 例）、「食欲減退」の 2.0%（3/147 例）であった。一方、5-FU/LV 群では 2%以上の患者で治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象はみられなかった（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.3.2.2）。

2015 年 11 月 16 日をカットオフ日としたデータによると、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は、本剤+5-FU/LV 群の 50.4%（59/117 例）、本剤単独群の 61.9%（91/147 例）、5-FU/LV 群の 46.3%（62/134 例）の患者にみられ、本剤単独群でより多くみられた（5.3.5.1.2 項 CSR Addendum Table 14.3.1.1）

表 2.7.4-23 NAPOLI-1 試験：治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の要約
（いずれかの投与群で発現割合が 1%以上）（安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term MedDRA version 14.1		BAX2398 (N=147) n (%)	BAX2398+5-FU/LV (N=117) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)
Number of Subjects With Any Related Serious TEAE(s)		42 (28.6)	27 (23.1)	12 (9.0)
Blood And Lymphatic System Disorders	血液およびリンパ系障害	11 (7.5)	6 (5.1)	1 (0.7)
Anaemia	貧血	2 (1.4)	1 (0.9)	1 (0.7)
Febrile Neutropenia	発熱性好中球減少症	6 (4.1)	2 (1.7)	0
Neutropenia	好中球減少症	2 (1.4)	1 (0.9)	0
Gastrointestinal Disorders	胃腸障害	25 (17.0)	16 (13.7)	4 (3.0)
Diarrhoea	下痢	18 (12.2)	6 (5.1)	1 (0.7)
Nausea	悪心	4 (2.7)	4 (3.4)	1 (0.7)
Vomiting	嘔吐	12 (8.2)	9 (7.7)	0
General Disorders And Administration Site Conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	4 (2.7)	2 (1.7)	2 (1.5)
Asthenia	無力症	1 (0.7)	2 (1.7)	0
General Physical Health Deterioration	全身健康状態低下	2 (1.4)	0	0
Infections And Infestations	感染症および寄生虫症	9 (6.1)	4 (3.4)	3 (2.2)
Sepsis	敗血症	2 (1.4)	0	0
Septic Shock	敗血症性ショック	2 (1.4)	1 (0.9)	0
Metabolism And Nutrition Disorders	代謝および栄養障害	5 (3.4)	1 (0.9)	1 (0.7)
Decreased Appetite	食欲減退	3 (2.0)	0	0
Dehydration	脱水	2 (1.4)	1 (0.9)	1 (0.7)

5-FU= 5-fluorouracil; LV=leucovorin
Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.2.2

2.1.3.3　PEP0201 試験

本剤の初回用量レベル 1（120 mg/m^2）では、6 例中 4 例（66.7%）、用量レベル 2（180 mg/m^2）では 4 例中 3 例（75.0%）に重篤な有害事象がみられ、用量レベル 0（60 mg/m^2）ではみられなかった。このうち用量レベル 1（120 mg/m^2）では、「下痢」が 6 例中 2 例（33.3%）、「悪心」、「腸閉塞」、「感染」及び「呼吸困難」が各 1 例（16.7%）にみられた。用量レベル 2（180 mg/m^2）では、「発熱性好中球減少症」が 4 例中 2 例（50.0%）、「白血球減少症」、「好中球減少症」、「心嚢液貯留」、「嘔吐」及び「肛門出血」が各 1 例（25.0%）にみられた（5.3.3.2.1 項 CSR Section 13.3.3 及び Table 86）。

2.1.3.4　PEP0203 試験

本剤（60 mg/m^2）+5-FU/LV の用量レベルでは、3 例中 1 例（33.3%）に重篤な有害事象「呼吸困難」がみられた。本剤（80 mg/m^2）+5-FU/LV の用量レベルでは 6 例中 4 例（66.7%）に重篤な有害

事象がみられ、その内訳は「下痢」が 2 例（33.3%）、「尿路感染症」「胃炎」、「ウイルス性肝炎」「発熱」及び「敗血症」各 1 例（16.7%）であった。本剤（100 mg/m^2）+5-FU/LV 用量レベルでは 5 例中 3 例（60.0%）に重篤な有害事象がみられ、その内訳は、「発熱性好中球減少症」、「下痢」及び「発熱」で各 1 例（16.7%）であった。本剤（120 mg/m^2）+5-FU/LV 用量レベルでは、2 例全例に重篤な有害事象「下痢」がみられた。その他の重篤な有害事象は「感染」が 1 例（50.0%）にみられた（5.3.3.2.2 項 CSR Table 11-13）。

2.1.4　その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を本項 7.3 に示す。

2.1.4.1　治験薬の投与中止及び用量調節に至った有害事象

2.1.4.1.1　331501 試験

投与中止に至った有害事象は、本剤+5-FU/*l*-LV 群では 21.7%（10/46 例）の患者にみられ、その内訳は「膵癌」が 4.3%（2/46 例）であり、その他の投与中止に至った有害事象は各 2.2%（1/46 例）の患者にみられた。このうち 10.9%（5/46 例）では、有害事象と治験薬との間の因果関係が否定されなかった。一方、5-FU/*l*-LV 群では投与中止に至った有害事象はみられなかった。投与中止に至った有害事象を SOC 及び PT 別に 5.3.5.1.3 項 CSR Table 14.3.1.9 に要約した。

減量に至った有害事象は、本剤+5-FU/*l*-LV 群では 50.0%（23/46 例）にみられ、その内訳は、「好中球数減少」が 23.9%（11/46 例）、「下痢」が 17.4%（8/46 例）、「白血球数減少」が 15.2%（7/46 例）、「好中球減少症」が 6.5%（3/46 例）であった。その他の減量に至った有害事象はいずれも 5%未満の患者にみられた。5-FU/*l*-LV 群では 7.9%（3/38 例）にみられ、その内訳は、「下痢」、「悪心」、「食欲減退」、「手掌・足底発赤知覚不全症候群（手足症候群）」の各 2.6%（1/38 例）であった。各群で減量に至った有害事象はいずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。減量に至った有害事象の要約を SOC 及び PT 別に 5.3.5.1.3 項 CSR Table 14.3.1.7 に示した。

休薬に至った有害事象は、本剤+5-FU/*l*-LV 群では 69.6%（32/46 例）の患者にみられ、その内訳は「白血球数減少」が 45.7%（21/46 例）、「好中球数減少」が 43.5%（20/46 例）、「下痢」が 10.9%（5/46 例）、「好中球減少症」が 8.7%（4/46 例）であった。その他の休薬に至った有害事象はいずれも 5%未満の患者にみられた。このうち本剤+5-FU/*l*-LV 群の 60.9%（28/46 例）では、有害事象と治験薬との間の因果関係は否定されなかった。一方、5-FU/*l*-LV 群では 28.9%（11/38 例）にみられ、その内訳は、「便秘」、「白血球数減少」、「血小板数減少」が各 5.3%（2/38 例）であった。その他の休薬に至った有害事象はいずれも 5%未満の患者にみられた。このうち 5-FU/*l*-LV 群の 13.2%（5/38 例）では、有害事象と治験薬との間の因果関係は否定されなかった。休薬に至った有害事象を SOC 及び PT 別に 5.3.5.1.3 項 CSR Table 14.3.1.8 に要約した。

2.1.4.1.2　NAPOLI-1 試験

投与中止に至った有害事象は、本剤+5-FU/LV 群では 11.1%（13/117 例）の患者にみられ、いずれの有害事象も 2 例以下の患者にみられたものであった。本剤単独群では 11.6%（17/147 例）の患者にみられ、いずれの有害事象も 3 例以下の患者にみられたものであった。一方、5-FU/LV 群では 7.5%（10/134 例）の患者にみられた。安全性解析対象集団で投与中止に至った有害事象の発現割合を 5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.3.2.5.1 に示した。

減量に至った有害事象は、本剤+5-FU/LV 群では 33.3%（39/117 例）の患者にみられ、その内訳は、「好中球減少症」が 8.5%（10/117 例）、「好中球数減少」が 6.8%（8/117 例）、「下痢」が 6.0%（7/117 例）、「白血球数減少」が 5.1%（6/117 例）であった。その他の減量に至った有害事象はいずれも 5%未満の患者にみられたものであった。本剤単独群では 31.3%（46/147 例）の患者にみられ、その内訳は、「下痢」が 11.6%（17/147 例）、「嘔吐」が 6.1%（9/147 例）であった。その他の減量に至った有害事象はいずれも 5%未満の患者にみられた。一方、5-FU/LV 群では 3.7%（5/134 例）の患者にみられた。安全性解析対象集団で減量に至った有害事象の発現割合を 5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.3.2.4.1 に示した。

休薬に至った有害事象は、本剤+5-FU/LV 群では約 3 分の 2 にあたる 61.5%（72/117 例）にみられ、その内訳は「好中球減少症」が 14.5%（17/117 例）、「白血球数減少」が 12.0%（14/117 例）、「好中球数減少」が 9.4%（11/117 例）、「下痢」が 7.7%（9/117 例）、「疲労」が 6.8%（8/117 例）、「嘔吐」が 6.0%（7/117 例）、「血小板数減少」が 5.1%（6/117 例）であった。その他の休薬に至った有害事象はいずれも 5%未満の患者にみられた。本剤単独群では 33.3%（49/147 例）にみられたが、いずれの事象も 6%未満だった。最も多かった有害事象の SOC は「胃腸障害」で 12.2%（18/147 例）、次いで「血液およびリンパ系障害」の 6.8%（10/147 例）であった。一方、5-FU/LV 群では 32.1%（43/134 例）にみられた。休薬に至った有害事象の発現割合はいずれも 5%未満であった。最も多くみられた有害事象の SOC は「胃腸障害」の 10.4%（14/134 例）であり、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」の 8.2%（11//134 例）であった。安全性解析対象集団で休薬に至った有害事象の発現割合を 5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.3.2.4.3 に示した。

2.1.4.1.3　PEP0201 試験

本剤の用量レベル 1（120 mg/m^2）では、6 例中 1 例に「医療機器関連感染」がみられた。用量レベル 2（180 mg/m^2）では 4 例中 1 例に「発熱性好中球減少症」、「白血球減少症」及び「好中球減少症」がみられた。いずれの患者でも治験薬の投与が中止された。詳細を 5.3.3.2.1 項 CSR Section 13.3.3.3 に示した。

11 例中 7 例（63.6%）にみられた有害事象が投与中止、休薬又は用量調節に至った（5.3.3.2.1 項 CSR Table 13-1、Table 13-2、Section 13.3.3.3）。

2.1.4.1.4　　PEP0203 試験

本剤（100 mg/m^2）+5-FU/LV 用量レベルでは、5 例中 1 例に「発熱性好中球減少症」がみられ、治験薬の投与が中止された。詳細を 5.3.3.2.2 項 CSR Section 11.4.2 に示した。

16 例中 14 例（87.5%）にみられた有害事象が投与中止、休薬又は用量調節に至った（5.3.3.2.2 項 CSR Section 11.9、Appendix 16.2.7.1）。

2.1.4.2　　注目すべき有害事象：331501 試験

本剤の有害事象のプロファイル並びにイリノテカン製剤の国内添付文書［1］及び米国添付文書［2］に基づき、注目すべき有害事象（AESI）を定義した。報告された有害事象を、臨床的に意味のあるグループに適切に分類するため、MedDRA 標準検索式（SMQ）又はイリノテカン製剤の国内添付文書及び米国添付文書に使用された PT を用いた MedDRA version 18.1 に基づく検索を行った。この検索式は、類似又は同一の病状を表す単一の MedDRA 用語をグループ化し、これにより、注目すべき特定の症状の頻度が得られる。

この検索式は異なる単一の PT として報告されている症状が過小報告される可能性を排除するために有用である。また、これらの解析は本剤の添付文書（案）に副作用を示す際にも有用である。

AESI として以下の分類を特定及び解析した。

1. 急性膵炎（SMQ）（狭域）
2. 急性腎不全（SMQ）
3. アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態（SMQ）
4. コリン作動性に関連するイベント
5. 大腸炎
6. 薬剤に関連する肝障害－包括的検索（SMQ）［良性肝新生物（嚢胞およびポリープを含む）（SMQ）、悪性および詳細不明の肝新生物（SMQ）を除外］
7. 血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓（SMQ）
8. 消化管の非特異的炎症（SMQ）（狭域）
9. 消化管の穿孔（SMQ）、消化管の潰瘍（SMQ）、消化管の出血（SMQ）及び消化管の閉塞（SMQ）
10. 造血障害による 2 種以上の血球減少症（SMQ）（狭域）
11. 造血障害による赤血球減少症（SMQ）
12. 造血障害による白血球減少症（SMQ）
13. 造血障害による血小板減少症（SMQ）
14. 手足症候群
15. 過敏症（SMQ）（狭域）
16. イレウス
17. 間質性肺疾患（SMQ）（狭域）

18.　悪心（PT）
19.　好中球減少症
20.　好中球減少性発熱／好中球減少性敗血症
21.　非感染性下痢（SMQ）
22.　心室性期外収縮（PT）
23.　口内炎
24.　嘔吐（PT）

以上の分類を構成する PT を 5.3.5.1.5 項 331501-post-hoc-safety-analyses-2018may17 Preferred term definitions for Adverse Events of Special Importance に示した。

331501 試験での AESI の発現割合を表 2.7.4-24 に示す。

グレードを問わない AESI は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の全例（46/46 例）にみられたのに対して、5-FU/*l*-LV 群では 65.8%（25/38 例）にみられた。

「造血障害による白血球減少症（SMQ）」のうち、5-FU/*l*-LV 群と比べて、本剤+5-FU/*l*-LV 群で 5%以上多くみられたグレードを問わない AESI は、「好中球数減少」、「白血球数減少」及び「好中球減少症」であった。治験薬との因果関係が否定できない AESI の発現割合は次のとおりであった［「好中球数減少」：本剤+5-FU/*l*-LV 群 63.0%（29/46 例） vs. 5-FU/*l*-LV 群 7.9%（3/38 例）、「白血球数減少」：60.9%（28/46 例） vs. 7.9%（3/38 例）、「好中球減少症」：10.9%（5/46 例） vs. 0%（0/38 例）］（本項 2.1.1.1.2）。このうち本剤+5-FU/*l*-LV 群の 1 例にみられた「好中球減少症」と別の 1 例にみられた「発熱性好中球減少症」はそれぞれ重篤な有害事象であった。いずれの事象も回復し、治験薬との因果関係が否定されなかった。

「非感染性下痢（SMQ）」のうち、5-FU/*l*-LV 群と比べて、本剤+5-FU/*l*-LV 群で 5%以上多くみられたグレードを問わない AESI は「下痢」であった。治験薬との因果関係が否定できない「下痢」がみられた患者の割合は、本剤+5-FU/*l*-LV 群では 56.5%（26/46 例）であったのに対して、5-FU/*l*-LV 群では 5.3%（2/38 例）であった（本項 2.1.1.1.2）。本剤+5-FU/*l*-LV 群の 1 例でみられた「下痢」は重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。

グレードを問わない「悪心」は、5-FU/*l*-LV 群に比べて、本剤+5-FU/*l*-LV 群で 5%以上多くみられた。治験薬との因果関係が否定できない「悪心」がみられた患者の割合は、本剤+5-FU/*l*-LV 群では 78.3%（36/46 例）であったのに対して、5-FU/*l*-LV 群では 28.9%（11/38 例）であった（本項 2.1.1.1.2）。このカテゴリでは、本剤+5-FU/*l*-LV 群で治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象はみられなかった。

「造血障害による赤血球減少症（SMQ）」のうち、5-FU/*l*-LV 群に比べて、本剤+5-FU/*l*-LV 群で 5%以上多くみられたグレードを問わない AESI は「貧血」であった。治験薬との因果関係が否定できない「貧血」がみられた患者の割合は、本剤+5-FU/*l*-LV 群では 19.6%（9/46 例）であったのに対して、5-FU/*l*-LV 群では 2.6%（1/38 例）であった（本項 2.1.1.1.2）。このカテゴリでは、本剤+5-FU/*l*-LV 群で治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象はみられなかった。

グレードを問わない「口内炎」は、5-FU/*l*-LV 群に比べて、本剤+5-FU/*l*-LV 群で 5%以上多くみられた。治験薬との因果関係が否定できない「口内炎」がみられた患者の割合は、本剤+5-FU/*l*-

LV 群では 17.4%（8/46 例）であったのに対して、5-FU/*l*-LV 群では 5.3%（2/38 例）であった（本項 2.1.1.1.2）。このカテゴリでは、本剤+5-FU/*l*-LV 群で治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象はみられなかった。

「薬剤に関連する肝障害－包括的検索（SMQ）［良性肝新生物（嚢胞およびポリープを含む）（SMQ）、悪性および詳細不明の肝新生物（SMQ）を除外］」のうち、5-FU/*l*-LV 群と比べて、本剤+5-FU/*l*-LV 群で 5%以上多くみられたグレードを問わない AESI は、「ALT 増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加」、「肝機能異常」、「低アルブミン血症」であった。治験薬との因果関係が否定できない AESI の発現割合は、「ALT 増加」本剤+5-FU/*l*-LV 群 8.7%（4/46 例） vs. 5-FU/*l*-LV 群 0%（0/38 例））、「低アルブミン血症」（6.5%（3/46 例） vs. 2.6%（1/38 例））、「AST 増加」（2.2%（1/46 例） vs. 0%（0/38 例））、「肝機能異常」（2.2%（1/46 例） vs. 0%（0/38 例））であった（本項 2.1.1.1.2）。このカテゴリでは、本剤+5-FU/*l*-LV 群で治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象はみられなかった。

その他の AESI の発現割合は各群間で同様であり、発現割合の差は 5%未満であった。

表 2.7.4-24 331501 試験：注目すべき有害事象のグレード別の発現割合（安全性解析対象集団）

		BAX2398+5-FU/*l*-LV (N=46)		5-FU/*l*-LV (N=38)	
Preferred Term AESI		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Any AESI		46 (100.0)	33 (71.7)	25 (65.8)	7 (18.4)
Acute kidney injury	急性腎不全	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (13.0)	2 (4.3)	0	0
Anaemia	貧血	10 (21.7)	3 (6.5)	1 (2.6)	1 (2.6)
Anal erosion	肛門びらん	1 (2.2)	0	0	0
Anal fistula	痔瘻	1 (2.2)	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (8.7)	2 (4.3)	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	2 (4.3)	0	2 (5.3)	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	1 (2.2)	0	0	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (2.2)	0	0	0
Blood urea increased	血中尿素増加	1 (2.2)	0	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
Chronic gastritis	慢性胃炎	0	0	1 (2.6)	0
Dermatitis	皮膚炎	0	0	1 (2.6)	0
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	1 (2.2)	0	1 (2.6)	0
Dermatitis bullous	水疱性皮膚炎	0	0	1 (2.6)	0
Diarrhoea	下痢	27 (58.7)	8 (17.4)	3 (7.9)	1 (2.6)

Preferred Term AESI		BAX2398+5-FU/*l*-LV (N=46)		5-FU/*l*-LV (N=38)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Duodenal obstruction	十二指腸閉塞	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	1 (2.2)	0	0	0
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (6.5)	3 (6.5)	2 (5.3)	0
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	4 (8.7)	2 (4.3)	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	1 (2.2)	0	0	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	5 (10.9)	1 (2.2)	1 (2.6)	0
International normalised ratio increased	国際標準比増加	1 (2.2)	0	0	0
Jaundice cholestatic	胆汁うっ滞性黄疸	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)
Leukopenia	白血球減少症	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	1 (2.2)	1 (2.2)	3 (7.9)	3 (7.9)
Monocytopenia	単球減少症	1 (2.2)	0	0	0
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	1 (2.2)	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	1 (2.2)	0	0	0
Nausea	悪心	36 (78.3)	1 (2.2)	12 (31.6)	1 (2.6)
Neutropenia	好中球減少症	5 (10.9)	4 (8.7)	0	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	29 (63.0)	17 (37.0)	3 (7.9)	1 (2.6)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (4.3)	0	2 (5.3)	0
Pancreatitis	膵炎	1 (2.2)	0	0	0
Platelet count decreased	血小板数減少	3 (6.5)	0	3 (7.9)	0
Portal hypertension	門脈圧亢進症	1 (2.2)	1 (2.2)	0	0
Rash	発疹	3 (6.5)	0	2 (5.3)	0
Renal impairment	腎機能障害	1 (2.2)	0	0	0
Stomatitis	口内炎	9 (19.6)	0	2 (5.3)	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	1 (2.2)	0	1 (2.6)	0
Thrombosis in device	医療機器関連の血栓症	1 (2.2)	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	0	1 (2.6)	0
Vomiting	嘔吐	12 (26.1)	0	9 (23.7)	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	28 (60.9)	9 (19.6)	4 (10.5)	0

Note: Percentages are based on the number of subjects from the analysis population within each treatment arm.
Note: Only the most severe CTCAE grade is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one subject within a given SOC/PT.
Note: AESI is defined as TEAE of special interest.
AESIs are coded based on MedDRA version 18.1.
Note: TEAE is defined as AE with an onset date or a pre-existing AE worsening following the first dose of study drug through to 30 days after the last dose of study drug up to the cutoff date May 4th, 2017.
TEAE = Treatment Emergent Adverse Events;
CTCAE = National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03; 5-FU= 5-fluorouracil; *l*-LV=levofolinate calcium
Program: r2964_t21_pt_grd.sas, Output: r2964_t21a_pt_grd.rtf, Generated on: 13APR2018 13:15
Source: m5.3.5.1.5 331501-post-hoc-safety-analyses-2018may17 Table 21a

AESI の解析に加えて、331501 試験で得られた「好中球減少症」及び「下痢」に関する有害事象を解析した。本解析では「発熱性好中球減少症」、「好中球減少症」及び「好中球数減少」（いずれもグレードを問わない）並びに臨床検査の「好中球数」の異常低値（グレード 3 以上）を 1 つにまとめた「好中球減少症（併合）」の発現割合も記載する。「好中球減少症（併合）」は本剤+5-FU/*l*-LV 群では 71.7%（33/46 例）の患者にみられた。このうちグレード 3 又は 4 の「好中球減少症（併合）」は 45.7%（21/46 例）の患者にみられた（5.3.5.1.3 項 CSR Table 14.3.1.16）。

「好中球減少症（併合）」による治験薬の減量が本剤+5-FU/*l*-LV 群の 32.6%（15/46 例）の患者にみられた。治験薬を減量した 15 例の理由は、11 例が「好中球数減少」、3 例が「好中球減少症」、1 例が「発熱性好中球減少症」であった。いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった（5.3.5.1.3 項 CSR Table 14.3.1.7）。

「好中球減少症（併合）」による治験薬の休薬が本剤+5-FU/*l*-LV 群の 52.2%（24/46 例）の患者にみられた。治験薬を休薬した 24 例の理由は、20 例が「好中球数減少」（うち 1 例は加えて「発熱性好中球減少症」により休薬）、4 例が「好中球減少症」であった。いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった（5.3.5.1.3 項 CSR Table 14.3.1.8）。

本剤+5-FU/*l*-LV 群では治験薬の投与中止に至った「好中球減少症」は 4.3%（2/46 例）の患者にみられ、2 例の内訳はグレード 3 の「好中球減少症」の 1 例、グレード 3 の「好中球数減少」の 1 例であった（5.3.5.1.3 項 CSR Table 14.3.1.9、Listing 16.2.7.5）。

331501 試験では重篤な有害事象「発熱性好中球減少症」が本剤+5-FU/*l*-LV 群の 2.2%（1/46 例）にみられ、この 1 例はコロニー刺激因子（G-CSF）を投与された後に回復し、治験薬の投与を再開した。

「好中球減少症（併合）」に使用された G-CSF と治験薬の曝露状況を表 2.7.4-25 に示す。

安全性解析対象集団では、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 10.9%（5/46 例）の患者に対して試験期間中に G-CSF が使用された。一方、5-FU/*l*-LV 群では G-CSF は使用されなかった。本剤+5-FU/*l*-LV 群では G-CSF を使用した 80.0%（4/5 例）の患者にグレード 3 又は 4 の「好中球減少症（併合）」がみられ、このうち 1 例は「白血球減少症」の治療のため G-CSF が投与された。G-CSF が使用された 5 例の患者では、治験薬（本剤+5-FU/*l*-LV）の平均曝露期間は 22.8 週間であった。一方、G-CSF が使用されなかった 41 例の患者では、治験薬（本剤+5-FU/*l*-LV）の平均曝露期間は 16.6 週間であった。このうち 41.5%（17/41 例）にグレード 3 又は 4 の「好中球減少症（併合）」がみられた。

表 2.7.4-25 331501 試験：G-CSF の使用、「好中球減少症（併合）」及び治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

	BAX2398+5-FU/*l*-LV (N=46)	5-FU/*l*-LV (N=38)
Received G-CSF before or while on study drug N’	5	0
Experienced G3+ neutropenia, n (%)	4 (80.0)	0 (0.0)
Experienced G3+ neutropenia prior to G-CSF, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)
Received study drug after G-CSF, n (%)	5 (100.0)	0 (0.0)
Received G-CSF following more than 1 dose of study drug, n (%)	5 (100.0)	0 (0.0)
Time from first study drug to first G-CSF administration (weeks), median	4.7	-
Time on study drug (weeks), mean (SD)	22.8 (12.10)	- (-)
Did not received G-CSF M’	41	38
Experienced G3+ neutropenia, n (%)	17 (41.5)	1 (2.6)
Time on study drug (weeks), mean (SD)	16.6 (12.02)	12.7 (7.75)

Note: Percentages are calculated as 100*(n/N’) or 100*(n/M’).
Note: All incidences of neutropenia are as captured by adverse event: febrile neutropenia, neutropenia, neutrophil count decreased, neutropenic sepsis or abnormal low neutrophil laboratory value of grade 3 or higher.
Note: On-treatment is denoted as the end date of the last dose of study drug plus 30 days, or death if earlier. Also including both scheduled and unschedule assessment.
G-CSF = Granulocyte colony-stimulating factor: G-CSF, GRAN, GRANOCYTE, GRANULOCYTE COLONY STIMULATING FACTOR, GRANULOKINE, GRASIN, LENOGRASTIM, LEUCOSTIM, MYELOSTIM, NEULASTA, NEUPOGEN, TEVAGRASTIM, PEGFILGRASTIM, PEGFILGRASTIM RECOMBINANT, FILGRASTIM, FILGRASTIM BS,GRANIX, G LASTA.
Source: m5.3.5.1.3 CSR Table 14.3.4.5

「好中球減少症（併合）」及び下痢の要約を表 2.7.4-26 に示す。

治験薬の投与開始日から「好中球減少症（併合）」が発現するまでの期間の中央値の差は投与群間で 1 日以下であった。また、治験薬が投与された期間に対してグレードを問わない「好中球減少症（併合）」が発現していた期間の割合の差は投与群間で 5%以下であり、いずれも投与群間で同程度であった。

本剤+5-FU/*l*-LV 群では、治験薬の投与開始日からグレード 3 又は 4 の「好中球減少症(併合)」が発現するまでの期間の中央値は 21.0 日間であった。また、治験薬の投与期間に対してグレード 3 又は 4 の「好中球減少症（併合）」が発現していた期間の割合の中央値は 12.6%であった。5-FU/*l*-LV 群でグレード 3 又は 4 の「好中球減少症（併合）」が 2.6%（1/38 例）にみられた。

本剤+5-FU/*l*-LV 群では、治験薬の投与開始日からグレードを問わない「下痢」が発現するまでの期間の中央値は 9.0 日間で、グレード 3 又は 4 の「下痢」が発現するまでの期間の中央値は 13.5 日間であった。一方、5-FU/*l*-LV 群では、治験薬の投与開始日から「下痢」が発現するまでの期間の中央値は全グレード及びグレード 3 又は 4 のいずれも 19.0 日間であった。治験薬の投与期間に対してグレード 3 又は 4 の「下痢」が発現していた期間の割合の中央値は 15.6%であった。「好中球減少症（併合）」と同様に、5-FU/*l*-LV 群でグレード 3 又は 4 の「下痢」が 2.6%（1/38 例）にみられた。

治験薬投与後 24 時間以内に、本剤+5-FU/*l*-LV 群では早発型の「下痢」が 4.3%（2/46 例）にみられたが、いずれもグレード 1 であり、「鼻炎」、「唾液分泌亢進」、「潮紅」、「発汗」、「徐脈」、「縮瞳」、「蠕動亢進」などその他のコリン作動性症候群に関連する有害事象はみられなかった（5.3.5.1.3 項 CSR Listing 16.2.7.1）。

表 2.7.4-26 331501 試験：「好中球減少症（併合）」及び下痢の要約（安全性解析対象集団）

	BAX2398+5-FU/*l*-LV (N=46)		5-FU/*l*-LV (N=38)	
	Any Grade	Grade 3+	Any Grade	Grade 3+
Neutropenia				
Time to onset (days)				
n	33	21	3	1
Mean (SD)	30.2 (22.24)	33.7 (23.51)	17.3 (8.08)	8.0 (-)
Median	21.0	21.0	22.0	8.0
Q1, Q3	17.0, 30.0	20.0, 45.0	8.0, 22.0	8.0, 8.0
Min, Max	8, 97	8, 97	8, 22	8, 8
Percentage of time event				
n	33	21	3	1
Mean (SD)	20.6 (14.51)	15.5 (13.80)	29.3 (27.21)	11.1 (-)
Median	15.7	12.6	19.7	11.1
Q1, Q3	9.1, 31.6	5.9, 20.3	8.2, 60.0	11.1, 11.1
Min, Max	1, 58	1, 58	8, 60	11, 11
Diarrhea				
Time to onset (days)				
n	27	8	3	1
Mean (SD)	14.3 (14.74)	20.4 (15.59)	67.3 (97.90)	19.0 (-)
Median	9.0	13.5	19.0	19.0
Q1, Q3	5.0, 20.0	9.0, 32.0	3.0, 180.0	19.0, 19.0
Min, Max	1, 61	5, 49	3, 180	19, 19
Percentage of time event				
n	27	8	3	1
Mean (SD)	34.6 (32.52)	23.4 (23.07)	7.8 (11.54)	21.2 (-)
Median	19.5	15.6	1.7	21.2
Q1, Q3	12.1, 61.0	10.4, 28.4	0.7, 21.2	21.2, 21.2
Min, Max	1, 100	3, 75	1, 21	21, 21

Note: Time to onset is time from first study dose to first occurrence in patients who experienced the event in days.
Note: Percentage of time event is the ratio of time that the patient experienced the event relative to the time on treatment multiply by 100.
Note: On-treatment is denoted as the end date of the last dose of study drug plus 30 days, or death if earlier.
Note: All incidences of neutropenia are as captured by adverse event: febrile neutropenia, neutropenia, neutrophil count decreased, neutropenic sepsis or abnormal low neutrophil laboratory value of grade 3 or higher.
Source: m5.3.5.1.3 CSR Table 14.3.1.16

2.1.5 部分集団別の有害事象

331501 試験及び NAPOLI-1 試験を対象に部分集団解析を実施した。部分集団での安全性の差を説明するにあたり、本剤+5-FU/(*l*-) LV 群を中心に、臨床的に意味のある結果を要約した。本部分集団解析では、患者の内訳、人口統計学的特性及び疾患特性、曝露状況、有害事象（重症度、

重篤性、因果関係を含む)、死亡並びに臨床検査値異常に基づき安全性を評価した。また、解析する部分集団を以下のとおりとした。

- 年齢：65 歳未満 vs. 65 歳以上
- 性別：男性 vs. 女性
- 人種：白人 vs. アジア人
- *UGT1A1*28* 及び *UGT1A1*6* 対立遺伝子の状況
- イリノテカン製剤、S-1、5-FU の前治療歴：あり vs. なし
- BMI（kg/m^2）（331501 試験のみ）
  - 低体重：18.5 未満
  - 標準体重：18.5 以上 25 未満
  - 過体重：25 以上 30 未満
  - 肥満：30 以上
- Performance status：ベースライン時の KPS 70 及び 80 vs. 90 及び 100
- アルブミン値：ベースライン時のアルブミン値 4.0 g/dL 未満 vs. 4.0 g/dL 以上

2.1.5.1　年齢（65 歳未満 vs. 65 歳以上）

2.1.5.1.1　331501 試験

本剤+5-FU/*l*-LV 群では、65 歳未満の患者の方が 65 歳以上の患者に比べて重篤な有害事象及びグレード 4 の有害事象がより少なかった。グレードを問わない「下痢」は 65 歳未満の患者の方でより多くみられ、65 歳未満の患者では 75.0%（15/20 例)、65 歳以上の患者では 46.2%(12/26 例）であった（発現割合には 20%以上の差があった)。グレードを問わない「食欲減退」も 65 歳未満の患者でより多くみられ、65 歳未満の患者では 75.0%（15/20 例)、65 歳以上の患者では 50.0%（13/26 例）であった（発現割合には 20%以上の差があった)。有害事象を年齢別（65 歳未満 vs. 65 歳以上）に表 2.7.4-27 及び表 2.7.4 - 52 に要約する。

表 2.7.4-27 331501 試験：有害事象の年齢別の要約（安全性解析対象集団）

Category	BAX2398+5-FU/*l*-LV (N=46)		5-FU/*l*-LV (N=38)	
	≥65 years (N=26) n (%)	<65 years (N=20) n (%)	≥65 years (N=26) n (%)	<65 years (N=12) n (%)
Subjects with at Least One TEAE	26 (100.0)	20 (100.0)	21 (80.8)	12 (100.0)
Subjects with CTCAE Grade 3 or higher TEAE	22 (84.6)	15 (75.0)	11 (42.3)	4 (33.3)
Subjects with TEAE related to study drug	26 (100.0)	20 (100.0)	16 (61.5)	10 (83.3)
Subjects with drug related AE of CTCAE Grade 3 or higher	16 (61.5)	12 (60.0)	6 (23.1)	2 (16.7)
Subjects with Grade 3 as most severe toxicity	13 (50.0)	8 (40.0)	6 (23.1)	2 (16.7)
Subjects with Grade 4 as most severe toxicity	3 (11.5)	4 (20.0)	0	0
Subjects with Grade 5 as most severe toxicity	0	0	0	0
Subjects with serious TEAE	11 (42.3)	9 (45.0)	6 (23.1)	3 (25.0)
Subjects with TEAE leading to any dose modification	21 (80.8)	14 (70.0)	10 (38.5)	2 (16.7)

Note: Percentages are based on the number of subjects from the analysis population within each subgroup/treatment arm. TEAE is defined as AE with an onset date or a pre-existing AE worsening following the first dose of study drug through to 30 days after the last dose of study drug up to the cutoff date May 4th, 2017.
Note: Only the most severe CTCAE grade is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one subject within a given SOC/PT.
Note: Dose modification is defined as dose reduction, dose interruption or dose withdrawn.
Note: AEs are coded based on MedDRA version 18.1.
TEAE = Treatment Emergent Adverse Events; CTCAE=Common terminology criteria for adverse events version 4.03; 5-FU= 5-fluorouracil; *l*-LV=levofolinate calcium
Program: r2964_t_ae_sum.sas, Output: r2964_t27a_ae_sum_age.rtf, Generated on: 06APR2018 19:44
Source: m5.3.5.1.5 331501-post-hoc-safety-analyses-2018may17 Table 27a

2.1.5.1.2　NAPOLI-1 試験

本剤+5-FU/LV 群の重篤な有害事象及びグレード 3 以上の有害事象は、65 歳以上の患者に比べて 65 歳未満の患者でより多くみられた。グレードを問わない「嘔吐」は 65 歳未満の患者でより多くみられた［65.1%（41/63 例） vs. 37.0%（20/54 例）］。一方、「口内炎」（主にグレード 1）は 65 歳以上の患者でより多くみられた［7.9%（5/63 例） vs. 20.4%（11/54 例）］。「貧血」（主にグレード 1 又は 2）も 65 歳以上の患者でより多くみられた［30.2%（19/63 例）vs. 46.3%（25/54 例）］。「好中球減少症」及び「好中球数減少」は 65 歳未満の患者と 65 歳以上の患者で同程度にみられ、「好中球減少症」については 23.8%（15/63 例） vs. 22.2%（12/54 例）であり、「好中球数減少」については 15.9%（10/63 例） vs. 13.0%（7/54 例）であった（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.3.2.8.1.2.1、Table 14.3.2.8.1.2.2）。治験薬の投与中止に至った有害事象は、いずれの投与群でも 65 歳以上の患者でより多くみられた。

有害事象を年齢別（65 歳未満 vs. 65 歳以上）に表 2.7.4-28 に要約する。

表 2.7.4-28 NAPOLI-1 試験：有害事象の年齢別の要約（安全性解析対象集団）

Category	BAX2398+5-FU/LV (N=117)		5-FU/LV (N=134)	
	≥65 years N=54 N (%)	<65 years N=63 N (%)	≥65 years N=56 N (%)	<65 years N=78 N (%)
Subjects with at least one TEAE	53 (98.1)	63 (100)	55 (98.2)	77 (98.7)
Subjects with CTCAE Grade 3 or higher TEAE	37 (68.5)	53 (84.1)	31 (55.4)	44 (56.4)
Subjects with TEAE related to study drug	46 (85.2)	61 (96.8)	43 (76.8)	50 (64.1)
Subjects with drug related AE of CTCAE Grade 3 or higher	26 (48.1)	37 (58.7)	11 (19.6)	13 (16.7)
Subjects with Grade 3 as most severe toxicity	21 (38.9)	32 (50.8)	8 (14.3)	13 (16.7)
Subjects with Grade 4 as most severe toxicity	4 (7.4)	5 (7.9)	3 (5.4)	0
Subjects with Grade 5 as most severe toxicity	1 (1.9)	0	0	0
Subjects with serious TEAE	24 (44.4)	32 (50.8)	27 (48.2)	33 (42.3)
Subjects with TEAE leading to any dose modification	37 (68.5)	46 (73.0)	23 (41.1)	25 (32.1)
Subjects with TEAEs resulting in dose delay	31 (57.4)	41 (65.1)	19 (33.9)	24 (30.8)
Subjects with TEAE leading to dose reduction	16 (29.6)	23 (36.5)	4 (7.1)	1 (1.3)
Subjects with TEAE leading to dose discontinuation	8 (14.8)	5 (7.9)	6 (10.7)	4 (5.1)

AE=adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event; CTCAE=Common terminology criteria for adverse events; 5-FU= 5-fluorouracil; *l*-LV=levofolinate calcium
Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.2.8.1.1.1, Table 14.3.2.8.1.1.2

2.1.5.2　　性別（男性 vs. 女性）

2.1.5.2.1　　331501 試験

本剤+5-FU/*l*-LV 群では、全体的に男性患者により多くの有害事象がみられた（表 2.7.4-29）。本剤+5-FU/*l*-LV 群では、グレードを問わない「倦怠感」が男性患者の 20.7%（6/29 例）、女性患者の 41.2%（7/17 例）にみられた（発現割合の男女差は 20%以上）。同様に、グレードを問わない「味覚異常」が男性患者の 13.8%（4/29 例）、女性患者の 35.3%（6/17 例）にみられ、女性患者でより多くみられた（発現割合の男女差は 20%以上）。各群でみられた有害事象を男女別に表 2.7.4-29 及び表 2.7.4 - 53 に要約する。

表 2.7.4-29 331501 試験：有害事象の男女別の要約（安全性解析対象集団）

Category	BAX2398+5-FU/*l*-LV (N=46)		5-FU/*l*-/LV (N=38)	
	Female (N=17) n (%)	Male (N=29) n (%)	Female (N=19) n (%)	Male (N=19) n (%)
Subjects with at Least One TEAE	17 (100.0)	29 (100.0)	16 (84.2)	17 (89.5)
Subjects with CTCAE Grade 3 or higher TEAE	16 (94.1)	21 (72.4)	8 (42.1)	7 (36.8)
Subjects with TEAE related to study drug	17 (100.0)	29 (100.0)	12 (63.2)	14 (73.7)
Subjects with drug related AE of CTCAE Grade 3 or higher	12 (70.6)	16 (55.2)	3 (15.8)	5 (26.3)
Subjects with Grade 3 as most severe toxicity	9 (52.9)	12 (41.4)	3 (15.8)	5 (26.3)
Subjects with Grade 4 as most severe toxicity	3 (17.6)	4 (13.8)	0	0
Subjects with Grade 5 as most severe toxicity	0	0	0	0
Subjects with serious TEAE	8 (47.1)	12 (41.4)	5 (26.3)	4 (21.1)
Subjects with TEAE leading to any dose modification	13 (76.5)	22 (75.9)	5 (26.3)	7 (36.8)

Note: Percentages are based on the number of subjects from the analysis population within each subgroup/treatment arm.
TEAE is defined as AE with an onset date or a pre-existing AE worsening following the first dose of study drug through to 30 days after the last dose of study drug up to the cutoff date May 4th, 2017.
Note: Only the most severe CTCAE grade is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one subject within a given SOC/PT.
Note: Dose modification is defined as dose reduction, dose interruption or dose withdrawn.
Note: AEs are coded based on MedDRA version 18.1.
TEAE = Treatment Emergent Adverse Events; CTCAE=Common terminology criteria for adverse events version 4.03; 5-FU= 5-fluorouracil; LV=leucovorin
Program: r2964_t_ae_sum.sas, Output: r2964_t29a_ae_sum_gender.rtf, Generated on: 06APR2018 19:44
Source: m5.3.5.1.5 331501-post-hoc-safety-analyses-2018may17 Table 29a

2.1.5.2.2　NAPOLI-1 試験

本剤+5-FU/LV 群では、グレードを問わない「下痢」は男性患者の 53.7%（36/67 例）、女性患者の 66.0%（33/50 例）にみられた。また、グレードを問わない「脱毛」は男性患者の 9.0%（6/67 例）、女性患者の 20.0%（10/50 例）にみられ、いずれも女性患者でより多くみられた（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.3.2.8.3.2.1、Table 14.3.2.8.3.2.2）。これらのほかに男性患者と女性患者との間で臨床的に意味のある差はみられなかった。各群での有害事象の要約を男女別に表 2.7.4-30 に示す。

表 2.7.4-30 NAPOLI-1 試験：有害事象の男女別の要約（安全性解析対象集団）

Category	BAX2398+5-FU/LV (N=117)		5-FU/LV (N=134)	
	Female N=50 N (%)	Male N=67 N (%)	Female N=61 N (%)	Male N=73 N (%)
Subjects with at least one TEAE	49 (98.0)	67 (100)	61 (100)	71 (97.3)
Subjects with CTCAE Grade 3 or higher TEAE	36 (72.0)	54 (80.6)	35 (57.4)	40 (54.8)
Subjects with TEAE related to study drug	44 (88.0)	63 (94.0)	46 (75.4)	47 (64.4)
Subjects with drug related AE of CTCAE Grade 3 or higher	25 (50.0)	38 (56.7)	16 (26.2)	8 (11.0)
Subjects with Grade 3 as most severe toxicity	23 (46.0)	30 (44.8)	14 (23.0)	7 (9.6)
Subjects with Grade 4 as most severe toxicity	2 (4.0)	7 (10.4)	2 (3.3)	1 (1.4)
Subjects with Grade 5 as most severe toxicity	0	1 (1.5)	0	0
Subjects with serious TEAE	22 (44.0)	34 (50.7)	28 (45.9)	32 (43.8)
Subjects with TEAE leading to any dose modification	36 (72.0)	47 (70.1)	24 (39.3)	24 (32.9)
Subjects with TEAEs resulting in dose delay	31 (62.0)	41 (61.2)	21 (34.4)	22 (30.1)
Subjects with TEAE leading to dose reduction	15 (30.0)	24 (35.8)	4 (6.6)	1 (1.4)
Subjects with TEAE leading to dose discontinuation	5 (10.0)	8 (11.9)	5 (8.2)	5 (6.8)

AE=adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event; CTCAE=Common terminology criteria for adverse events; 5-FU= 5-fluorouracil; LV=leucovorin
Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.2.8.3.1.1 and Table 14.3.2.8.3.1.2

2.1.5.3　NAPOLI-1 試験：人種（白人及びアジア人）

各群でみられた有害事象を人種別（白人、アジア人及びその他）に表 2.7.4-31 に要約する。人種別の「その他」に該当する患者は極めて少なく、意味のある結論を導くことは困難であった。また、白人及びアジア人の部分集団で最も多くみられた有害事象（MedDRA PT）を表 2.7.4-32 に人種別に示す。表 2.7.4-17 と同様に、表 2.7.4-32 では、いずれかの投与群で 10%以上の患者にみられた有害事象を MedDRA PT で示す（本剤単独群での発現割合が高かった順に示している）。

「下痢」及び「好中球減少症」の発現割合にみられた差は、イリノテカン及びその活性代謝物（SN-38）の曝露でみられた人種差で説明できると考えられる（詳細は本項 2.1.6.1 に示す）。SN-38 Converted の C_{max} の増加は「好中球減少症」（全グレード又はグレード 3 以上）の発現の増加と関連していた。また、イリノテカンの C_{max} は「下痢」（全グレード又はグレード 3 以上）の発現の増加と関連していた。

被験薬群において臨床的に意味のある差がみられた有害事象として、「悪心」、「嘔吐」、「食欲減退」及び「脱毛症」は白人の患者よりもアジア人の患者でより多くみられた。一方、「疲労」は、アジア人よりも白人の患者でより多くみられた（表 2.7.4-32）。

表 2.7.4-31 NAPOLI-1 試験：有害事象の人種別の要約（安全性解析対象集団）

Category	BAX2398+5-FU/LV (N=117)			5-FU/LV (N=134)		
	Caucasian N=73 N (%)	Asian N=33 N (%)	Other N=11 N (%)	Caucasian N=85 N (%)	Asian N=44 N (%)	Other N=5 N (%)
Subjects with at least one TEAE	72 (98.6)	33 (100)	11 (100)	84 (98.8)	43 (97.7)	5 (100)
Subjects with CTCAE Grade 3 or higher TEAE	51 (69.9)	29 (87.9)	10 (90.9)	48 (56.5)	24 (54.5)	3 (60.0)
Subjects with TEAE related to study drug	66 (90.4)	30 (90.9)	11 (100)	63 (74.1)	28 (63.6)	2 (40.0)
Subjects with drug related AE of CTCAE Grade 3 or higher	33 (45.2)	24 (72.7)	6 (54.5)	15 (17.6)	8 (18.2)	1 (20.0)
Subjects with Grade 3 as most severe toxicity	29 (39.7)	18 (54.5)	6 (54.5)	12 (14.1)	8 (18.2)	1 (20.0)
Subjects with Grade 4 as most severe toxicity	4 (5.5)	5 (15.2)	0	3 (3.5)	0	0
Subjects with Grade 5 as most severe toxicity	0	1 (3.0)	0	0	0	0
Subjects with serious TEAE	31 (42.5)	18 (54.5)	7 (63.6)	40 (47.1)	18 (40.9)	2 (40.0)
Subjects with TEAE leading to any dose modification	48 (65.8)	28 (84.8)	7 (63.6)	33 (38.8)	13 (29.5)	2 (40.0)
Subjects with TEAEs resulting in dose delay	40 (54.8)	28 (84.8)	4 (36.4)	28 (32.9)	13 (29.5)	2 (40.0)
Subjects with TEAE leading to dose reduction	18 (24.7)	16 (48.5)	5 (45.5)	3 (3.5)	2 (4.5)	0
Subjects with TEAE leading to dose discontinuation	8 (11.0)	4 (12.1)	1 (9.1)	9 (10.6)	0	1 (20.0)

AE=adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event; CTCAE=Common terminology criteria for adverse events; 5-FU= 5-fluorouracil; LV=leucovorin
Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.2.8.2.1.1, Table 14.3.2.8.2.1.2 and Table 14.3.2.8.2.1.3

表 2.7.4-32 NAPOLI-1 試験：最も多くみられた人種別の有害事象の要約（安全性解析対象集団）

Preferred Term - MedDRA version 14.1		BAX2398		BAX2398+5-FU/LV		5-FU/LV	
		Caucasian N=85 n (%)	Asian N=52 n (%)	Caucasian N=73 n (%)	Asian N=33 n (%)	Caucasian N=85 n (%)	Asian N=44 n (%)
Diarrhoea	下痢	63 (74.1)	34 (65.4)	45 (61.6)	16 (48.5)	24 (28.2)	11 (25.0)
Nausea	悪心	47 (55.3)	37 (71.2)	37 (50.7)	18 (54.5)	28 (32.9)	16 (36.4)
Vomiting	嘔吐	44 (51.8)	31 (59.6)	34 (46.6)	22 (66.7)	23 (27.1)	12 (27.3)
Decreased appetite	食欲減退	34 (40.0)	32 (61.5)	24 (32.9)	22 (66.7)	24 (28.2)	18 (40.9)
Fatigue	疲労	35 (41.2)	17 (32.7)	35 (47.9)	8 (24.2)	25 (29.4)	10 (22.7)
Abdominal pain	腹痛	31 (36.5)	15 (28.8)	20 (27.4)	6 (18.2)	30 (35.3)	11 (25.0)
Anaemia	貧血	27 (31.8)	18 (34.6)	29 (39.7)	13 (39.4)	16 (18.8)	15 (34.1)
Asthenia	無力症	21 (24.7)	10 (19.2)	16 (21.9)	6 (18.2)	16 (18.8)	6 (13.6)
Alopecia	脱毛症	16 (18.8)	14 (26.9)	7 (9.6)	9 (27.3)	4 (4.7)	2 (4.5)
Hypokalaemia	低カリウム血症	20 (23.5)	8 (15.4)	12 (16.4)	1 (3.0)	4 (4.7)	7 (15.9)
Pyrexia	発熱	16 (18.8)	11 (21.2)	15 (20.5)	8 (24.2)	9 (10.6)	5 (11.4)
Weight decreased	体重減少	15 (17.6)	10 (19.2)	15 (20.5)	5 (15.2)	6 (7.1)	3 (6.8)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	15 (17.6)	10 (19.2)	6 (8.2)	6 (18.2)	12 (14.1)	8 (18.2)
Constipation	便秘	14 (16.5)	12 (23.1)	11 (15.1)	9 (27.3)	19 (22.4)	13 (29.5)
Neutropenia	好中球減少症	11 (12.9)	11 (21.2)	15 (20.5)	11 (33.3)	2 (2.4)	2 (4.5)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	15 (17.6)	4 (7.7)	6 (8.2)	0	4 (4.7)	1 (2.3)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	10 (11.8)	8 (15.4)	4 (5.5)	3 (9.1)	2 (2.4)	6 (13.6)
Abdominal pain upper	上腹部痛	14 (16.5)	3 (5.8)	4 (5.5)	7 (21.2)	5 (5.9)	5 (11.4)
Dizziness	浮動性めまい	6 (7.1)	11 (21.2)	6 (8.2)	8 (24.2)	10 (11.8)	3 (6.8)
Dehydration	脱水	10 (11.8)	2 (3.8)	8 (11.0)	1 (3.0)	9 (10.6)	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	2 (2.4)	13 (25.0)	3 (4.1)	12 (36.4)	1 (1.2)	0

Preferred Term - MedDRA version 14.1		BAX2398		BAX2398+5-FU/LV		5-FU/LV	
		Caucasian N=85 n (%)	Asian N=52 n (%)	Caucasian N=73 n (%)	Asian N=33 n (%)	Caucasian N=85 n (%)	Asian N=44 n (%)
Back pain	背部痛	8 (9.4)	4 (7.7)	9 (12.3)	5 (15.2)	8 (9.4)	5 (11.4)
White blood cell count decreased	白血球数減少	3 (3.5)	7 (13.5)	4 (5.5)	12 (36.4)	1 (1.2)	0
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	6 (7.1)	2 (3.8)	9 (12.3)	2 (6.1)	4 (4.7)	1 (2.3)
Leukopenia	白血球減少症	1 (1.2)	5 (9.6)	7 (9.6)	5 (15.2)	1 (1.2)	0
Stomatitis	口内炎	2 (2.4)	3 (5.8)	10 (13.7)	4 (12.1)	3 (3.5)	5 (11.4)
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (1.2)	2 (3.8)	8 (11.0)	3 (9.1)	2 (2.4)	1 (2.3)

The racial subgroup “Other” is not shown in this table; 5-FU= 5-fluorouracil; LV=leucovorin
Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.2.8.2.2.1 and Table 14.3.2.8.2.2.2

2.1.5.4　*UGT1A1*28* 及び *UGT1A1*6* 対立遺伝子の状況

2.1.5.4.1　331501 試験

331501 試験の ITT 集団で *UGT1A1*28* 若しくは *UGT1A1*6* 対立遺伝子のホモ接合体、又は *UGT1A1*28* 及び *UGT1A1*6* 対立遺伝子のヘテロ接合体を有する患者は、本剤+5-FU/*l*-LV 群では 7.5%（3/40 例）、5-FU/*l*-LV 群では 7.7%（3/39 例）であった（5.3.5.1.3 項 CSR Table 14.1.2.1）。これらの対立遺伝子を有する患者のうち、本剤+5-FU/*l*-LV 群では全例（3/3 例）、5-FU/*l*-LV 群では 2 例に有害事象がみられた。一般的にみられたのは「好中球数減少」、「白血球数減少」及び「悪心」であり、いずれも本剤+5-FU/*l*-LV 群の 3 例、5-FU/*l*-LV 群の 1 例にみられた。次いで多かった有害事象は「下痢」、「嘔吐」、「発熱」であった。投与群別では、本剤+5-FU/*l*-LV 群では「下痢」が 3 例、「嘔吐」が 2 例、「発熱」が 2 例であり、5-FU/*l*-LV 群では「嘔吐」が 1 例であった。また、これらの対立遺伝子を有する患者では、グレード 3 又は 4 の有害事象は本剤+5-FU/*l*-LV 群でのみみられた（好中球数減少：3 例、白血球数減少：2 例、好中球減少症：1 例、全身健康状態低下：1 例、肝機能異常：1 例）。これらの対立遺伝子を有する患者にみられた有害事象の大半は治験薬との因果関係が否定されなかった。

*UGT1A1*28* 若しくは *UGT1A1*6* 対立遺伝子のホモ接合体、又は *UGT1A1*28* 及び *UGT1A1*6* 対立遺伝子のヘテロ接合体を有する患者にみられた有害事象及びグレード 3 又は 4 の有害事象を SOC 及び PT 別にそれぞれ 5.3.5.1.3 項 CSR Table 14.3.1.11 及び Table 14.3.1.12 に要約し、有害事象を発現した症例一覧を 5.3.5.1.3 項 CSR Listing 16.2.7.7 に示した。

2.1.5.4.2　NAPOLI-1 試験

被験薬群では、*UGT1A1*28 7/7* の遺伝子多型を有する患者は各群 7 例であり患者数が限られていることから、部分集団の比較は困難である。しかし、被験薬群間では消化器系や骨髄機能への有害事象の発現割合やその重症度は *UGT1A1*28 7/7* の有無で同様であった（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.3.2.8.4.1.1、Table 14.3.2.8.4.3.1、Table 14.3.2.8.4.1.2、Table 14.3.2.8.4.3.2）。NAPOLI-1 試験では *UGT1A1*28* 対立遺伝子のホモ接合体を有する患者に発現した好中球に関する有害事象のうち、重度の「好中球減少症」については、グレード 3 又は 4 の「好中球減少症」が本剤+5-FU/LV 群の 28.6%（2/7 例）の患者にみられたが、本剤単独群ではみられなかった。一方、*UGT1A1*28* 対立遺伝子のホモ接合体を有していない患者では、グレード 3 又は 4 の「好中球減少症」は、本剤+5-FU/LV 群の 13.6%（15/110 例）、本剤単独群の 5.7%（8/140 例）の患者にみられた（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.3.2.8.4.3.1、Table 14.3.2.8.4.3.2）。

NAPOLI-1 試験では、*UGT1A1*28* 対立遺伝子のホモ接合体を有し、被験薬群に無作為に割り付けられた患者に対しては、本剤の開始用量を減量することを治験実施計画書に規定した（本剤+5-FU/LV 群：60 mg/m^2、本剤単独群：80 mg/m^2）。本剤投与後に治験薬に関連する有害事象が発現しなかった場合は、第 2 サイクル以降の本剤の用量を本剤+5-FU/LV 群では 80 mg/m^2 まで、本剤単独群では 20 mg/m^2 ずつ 120 mg/m^2 までそれぞれ増量可能とした。上述のとおり、被験薬群で

は、それぞれ 7 例が *UGT1A1*28* 対立遺伝子のホモ接合体を有していた（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.3.2.8.4.1.1）。本剤+5-FU/LV 群では、7 例中 2 例は開始用量（60 mg/m^2）を維持、3 例は減量せず 80 mg/m^2 に増量、。1 例は増量したものの 60 mg/m^2 に減量、1 例は 40 mg/m^2 に減量した（5.3.5.1.1 項 CSR Listing 16.2.4.1.4）。また、7 例のうち、1 例は有害事象、1 例は患者都合、3 例は病勢の進行により治験薬投与を中止した。また、2 例はデータカットオフ時点で治験薬投与中であった（5.3.5.1.1 項 CSR Listing 16.2.1.1）。

本剤単独群では、7 例中 4 例は開始用量（80 mg/m^2）を維持、1 例は 100 mg/m^2 に増量、1 例は 120 mg/m^2 に増量、他の 1 例は減量した（5.3.5.1.1 項 CSR Listing 16.2.4.1.4）。7 例のうち、2 例は患者都合、1 例は死亡、4 例は病勢の進行により治験薬投与を中止し、有害事象による中止はなかった（5.3.5.1.1 項 CSR Listing 16.2.1.1）。

NAPOLI-1 試験では、*UGT1A1*28* 対立遺伝子のホモ接合体を有する患者の多くは、病勢の進行又は死亡より治験薬投与が中止されたか、投与継続がなされ、有害事象による投与中止は 1 例のみであった。しかし、減量することなく本剤の増量が可能であった患者は被験薬群全体で 14 例中 5 例であり、一部の患者に限られた。この 5 例のうち 4 例は本剤+5-FU/LV 群の患者であった。

なお、本剤のポピュレーション PK 解析の結果から、*UGT1A1*28 7/7* のホモ接合体性と SN-38 の血漿中濃度との間には有意な相関はみられなかった（2.7.2.3.9.2 項）

2.1.5.5　イリノテカン製剤の前治療歴の有無

2.1.5.5.1　331501 試験

331501 試験では当該データを有する患者はいなかった。

2.1.5.5.2　NAPOLI-1 試験

イリノテカン製剤による前治療歴がある患者はいずれの群でも少なく、本剤+5-FU/LV 群では 12 例、本剤単独群では 16 例、5-FU/LV 群では 14 例であった。したがって、部分集団の間で意味のある比較をすることは困難であった。安全性については、臨床的に意味があり、重要かつ顕著な差はみられなかった。

2.1.5.6　S-1 又は 5-FU の前治療歴の有無

本項では、S-1 の前治療歴を有する患者（331501 試験）、5-FU の前治療歴を有する患者（NAPOLI-1 試験）の解析結果を部分集団ごとに示す。試験ごとに前治療歴が異なる理由は、既承認薬及び推奨術後補助化学療法に差があったためである。

2.1.5.6.1　331501 試験

本剤+5-FU/*l*-LV 群と 5-FU/*l*-LV 群でみられた有害事象について、S-1 の前治療歴の有無別に表 2.7.4-33 及び表 2.7.4 - 54 に要約する。

S-1 の前治療歴の有無別で安全性を解析した結果、治験参加前に前治療歴がある患者と前治療歴がない患者との間で臨床的に意味のある差はみられなかった。

表 2.7.4-33 331501 試験：有害事象の S-1 による前治療歴の有無別の要約
（安全性解析対象集団）

Category	BAX2398+5-FU/*l*-LV (N=46)		5-FU/*l*-LV (N=38)	
	Prior Therapy S-1 = No (N=36) n (%)	Prior Therapy S-1 = Yes (N=10) n (%)	Prior Therapy S-1 = No (N=24) n (%)	Prior Therapy S-1 = Yes (N=14) n (%)
Subjects with at Least One TEAE	36 (100.0)	10 (100.0)	22 (91.7)	11 (78.6)
Subjects with CTCAE Grade 3 or higher TEAE	30 (83.3)	7 (70.0)	9 (37.5)	6 (42.9)
Subjects with TEAE related to study drug	36 (100.0)	10 (100.0)	17 (70.8)	9 (64.3)
Subjects with drug related AE of CTCAE Grade 3 or higher	22 (61.1)	6 (60.0)	4 (16.7)	4 (28.6)
Subjects with Grade 3 as most severe toxicity	16 (44.4)	5 (50.0)	4 (16.7)	4 (28.6)
Subjects with Grade 4 as most severe toxicity	6 (16.7)	1 (10.0)	0	0
Subjects with Grade 5 as most severe toxicity	0	0	0	0
Subjects with serious TEAE	17 (47.2)	3 (30.0)	3 (12.5)	6 (42.9)
Subjects with TEAE leading to any dose modification	28 (77.8)	7 (70.0)	8 (33.3)	4 (28.6)

Note: Percentages are based on the number of subjects from the analysis population within each subgroup/treatment arm. TEAE is defined as AE with an onset date or a pre-existing AE worsening following the first dose of study drug through to 30 days after the last dose of study drug up to the cutoff date May 4th, 2017.
Note: Only the most severe CTCAE grade is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one subject within a given SOC/PT.
Note: Dose modification is defined as dose reduction, dose interruption or dose withdrawn.
Note: AEs are coded based on MedDRA version 18.1.
TEAE = Treatment Emergent Adverse Events; CTCAE=Common terminology criteria for adverse events version 4.03; 5-FU= 5-fluorouracil; *l*-LV=levofolinate calcium
Program: r2964_t_ae_sum.sas, Output: r2964_t38a_ae_sum_ps1.rtf, Generated on: 06APR2018 19:44
Source: m5.3.5.1.5 331501-post-hoc-safety-analyses-2018may17 Table 38a

2.1.5.6.2　NAPOLI-1 試験

本剤+5-FU/LV 群と 5-FU/LV 群でみられた有害事象について、5-FU の前治療歴の有無別に表 2.7.4-34 に要約する。

5-FU の前治療歴の有無別で安全性を解析した結果、治験参加前に前治療歴がある患者と前治療歴がない患者との間で臨床的に意味のある差はみられなかった。

表 2.7.4-34 NAPOLI-1 試験：有害事象の 5-FU の前治療歴の有無別の要約
（安全性解析対象集団）（本剤+ 5-FU/LV 群及び 5-FU/LV 群）

Category	BAX2398+5-FU/LV (N=117)		5-FU/LV (N=134)	
	Prior 5-FU Yes N=50 N (%)	Prior 5-FU No N=67 N (%)	Prior 5-FU Yes N=53 N (%)	Prior 5-FU No N=81 N (%)
Subjects with at least one TEAE	50 (100)	66 (98.5)	52 (98.1)	80 (98.8)
Subjects with CTCAE Grade 3 or higher TEAE	38 (76.0)	52 (77.6)	31 (58.5)	44 (54.3)
Subjects with TEAE related to study drug	47 (94.0)	60 (89.6)	37 (69.8)	56 (69.1)
Subjects with drug related AE of CTCAE Grade 3 or higher	27 (54.0)	36 (53.7)	8 (15.1)	16 (19.8)
Subjects with Grade 3 as most severe toxicity	24 (48.0)	29 (43.3)	7 (13.2)	14 (17.3)
Subjects with Grade 4 as most severe toxicity	3 (6.0)	6 (9.0)	1 (1.9)	2 (2.5)
Subjects with Grade 5 as most severe toxicity	0	1 (1.5)	0	0
Subjects with serious TEAE	20 (40.0)	36 (53.7)	26 (49.1)	34 (42.0)
Subjects with TEAE leading to any dose modification	34 (68.0)	49 (73.1)	16 (30.2)	32 (39.5)
Subjects with TEAEs resulting in dose delay	30 (60.0)	42 (62.7)	15 (28.3)	28 (34.6)
Subjects with TEAE leading to dose reduction	17 (34.0)	22 (32.8)	1 (1.9)	4 (4.9)
Subjects with TEAE leading to dose discontinuation	2 (4.0)	11 (16.4)	4 (7.5)	6 (7.4)

AE=adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event; CTCAE=Common terminology criteria for adverse events; 5-FU= 5-fluorouracil; LV=leucovorin
Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.2.8.6.1.1 and Table 14.3.2.8.6.1.2

2.1.5.7　BMI（kg/m^2）

以下の定義に基づき BMI 別の部分集団を解析した。

- 低体重：18.5 未満
- 標準体重：18.5 以上 25 未満
- 過体重：25 以上 30 未満
- 肥満：30 以上

2.1.5.7.1　331501 試験

各群でみられた有害事象を BMI 別に表 2.7.4-35 及び表 2.7.4 - 55 に要約する。

低体重（BMI：18.5 kg/m^2 未満）及び肥満（BMI：30 kg/m^2 以上）の患者数は極めて少なかったことから、部分集団の間で意味のある比較をすることは困難であった。安全性を解析した結果、

標準体重（BMI：18.5～25 kg/m^{2}未満）と過体重（BMI：25～30 kg/m^{2}未満）との間で臨床的に意味のある差はみられなかった。

表 2.7.4-35 331501 試験：有害事象の BMI 別の要約（安全性解析対象集団）

	BAX2398+5-FU/*l*-LV (N=46)				5-FU/*l*-LV (N=38)			
Category	**BMI < 18.5 (N=7) n (%)**	**BMI 18.5 - <25 (N=32) n (%)**	**BMI 25 - <30 (N=6) n (%)**	**BMI >= 30 (N=1) n (%)**	**BMI < 18.5 (N=9) n (%)**	**BMI 18.5 - <25 (N=24) n (%)**	**BMI 25 - <30 (N=4) n (%)**	**BMI >= 30 (N=1) n (%)**
Subjects with at Least One TEAE	7 (100.0)	32 (100.0)	6 (100.0)	1 (100.0)	6 (66.7)	22 (91.7)	4 (100.0)	1 (100.0)
Subjects with CTCAE Grade 3 or higher TEAE	7 (100.0)	25 (78.1)	4 (66.7)	1 (100.0)	2 (22.2)	10 (41.7)	3 (75.0)	0
Subjects with TEAE related to study drug	7 (100.0)	32 (100.0)	6 (100.0)	1 (100.0)	5 (55.6)	17 (70.8)	3 (75.0)	1 (100.0)
Subjects with drug related AE of CTCAE Grade 3 or higher	6 (85.7)	19 (59.4)	3 (50.0)	0	2 (22.2)	4 (16.7)	2 (50.0)	0
Subjects with Grade 3 as most severe toxicity	4 (57.1)	16 (50.0)	1 (16.7)	0	2 (22.2)	4 (16.7)	2 (50.0)	0
Subjects with Grade 4 as most severe toxicity	2 (28.6)	3 (9.4)	2 (33.3)	0	0	0	0	0
Subjects with Grade 5 as most severe toxicity	0	0	0	0	0	0	0	0
Subjects with serious TEAE	3 (42.9)	14 (43.8)	2 (33.3)	1 (100.0)	2 (22.2)	5 (20.8)	2 (50.0)	0
Subjects with TEAE leading to any dose modification	6 (85.7)	24 (75.0)	4 (66.7)	1 (100.0)	1 (11.1)	7 (29.2)	4 (100.0)	0

Note: Percentages are based on the number of subjects from the analysis population within each subgroup.
TEAE is defined as AE with an onset date or a pre-existing AE worsening following the first dose of study drug through to 30 days after the last dose of study drug up to the cutoff date May 4th, 2017.
Note: Only the most severe CTC AE grade is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one subject within a given SOC/PT.
Note: Dose modification is defined as dose reduction, dose interruption or dose withdrawn.
Note: AEs are coded based on MedDRA version 18.1.
TEAE = Treatment Emergent Adverse Events
CTCAE=Common terminology criteria for adverse events version 4.03; 5-FU= 5-fluorouracil; *l*-LV=levofolinate calcium
Baseline BMI levels were defined as the last non-missing prior to Chemotherapeutic agent (Bax2398 for BAX2398+5-FU/LV arm)
Program: r2964_t_ae_sum_bmi.sas, Output: r2964_t34a_ae_sum_bmi.rtf, Generated on: 06APR2018 19:44
Source: m5.3.5.1.5 331501-post-hoc-safety-analyses-2018may17 Table 34a

2.1.5.7.2 NAPOLI-1 試験

NAPOLI-1 試験では BMI 別の部分集団解析を実施しなかった。

2.1.5.8　PS：ベースライン時の KPS（70 及び 80 vs. 90 及び 100）

2.1.5.8.1　331501 試験

各群でみられた有害事象をベースライン時の KPS 別（70 及び 80 vs. 90 及び 100）に表 2.7.4-36 及び表 2.7.4 - 56 に要約する。

KPS が 70 及び 80 であった患者数は極めて少なかったことから、部分集団の間で意味のある比較をすることは困難であった。部分集団の間で比較することには限界があったが、ベースライン時の KPS が 70 及び 80 の患者と 90 及び 100 の患者との間で臨床的に意味のある差はみられなかった。

表 2.7.4-36 331501 試験：有害事象のベースライン時の KPS 別（70 及び 80 vs. 90 及び 100）の要約（安全性解析対象集団）

	BAX2398+5-FU/*l*-LV (N=46)		**5-FU/*l*-LV (N=38)**	
Category	**KPS < 90 (N=6) n (%)**	**KPS >= 90 (N=40) n (%)**	**KPS < 90 (N=5) n (%)**	**KPS >= 90 (N=33) n (%)**
Subjects with at Least One TEAE	6 (100.0)	40 (100.0)	4 (80.0)	29 (87.9)
Subjects with CTCAE Grade 3 or higher TEAE	6 (100.0)	31 (77.5)	2 (40.0)	13 (39.4)
Subjects with TEAE related to study drug	6 (100.0)	40 (100.0)	4 (80.0)	22 (66.7)
Subjects with drug related AE of CTCAE Grade 3 or higher	5 (83.3)	23 (57.5)	1 (20.0)	7 (21.2)
Subjects with Grade 3 as most severe toxicity	4 (66.7)	17 (42.5)	1 (20.0)	7 (21.2)
Subjects with Grade 4 as most severe toxicity	1 (16.7)	6 (15.0)	0	0
Subjects with Grade 5 as most severe toxicity	0	0	0	0
Subjects with serious TEAE	4 (66.7)	16 (40.0)	1 (20.0)	8 (24.2)
Subjects with TEAE leading to any dose modification	3 (50.0)	32 (80.0)	2 (40.0)	10 (30.3)

Note: Percentages are based on the number of subjects from the analysis population within each subgroup/treatment arm. TEAE is defined as AE with an onset date or a pre-existing AE worsening following the first dose of study drug through to 30 days after the last dose of study drug up to the cutoff date May 4th, 2017.
Note: Only the most severe CTCAE grade is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one subject within a given SOC/PT.
Note: Dose modification is defined as dose reduction, dose interruption or dose withdrawn.
Note: AEs are coded based on MedDRA version 18.1; KPS = Karnofsky Performance Status
TEAE = Treatment Emergent Adverse Events; CTCAE=Common terminology criteria for adverse events version 4.03; 5-FU= 5-fluorouracil; LV=leucovorin
Note: KPS is defined at Screening.
Program: r2964_t_ae_sum.sas, Output: r2964_t35a_ae_sum_kps.rtf, Generated on: 06APR2018 19:44
Source: m5.3.5.1.5 331501-post-hoc-safety-analyses-2018may17 Table 35a

2.1.5.8.2　NAPOLI-1 試験

NAPOLI-1 試験ではベースライン時の KPS 別（90 未満 vs. 90 以上）の部分集団解析を実施しなかった。

2.1.5.9　アルブミン値：ベースライン時のアルブミン値（4.0 g/dL 未満 vs. 4.0 g/dL 以上）

2.1.5.9.1　331501 試験

各群でみられた有害事象をベースライン時のアルブミン値（4.0 g/dL 未満 vs. 4.0 g/dL 以上）別に表 2.7.4-37 及び表 2.7.4 - 57 に要約する。

本剤+5-FU/*l*-LV 群では、ベースライン時のアルブミン値が 4.0 g/dL 未満の患者に比べて、4.0 g/dL 以上の患者でグレード 3 の有害事象はより多くみられた。本剤+5-FU/*l*-LV 群では、グレードを問わない「発熱」は、ベースライン時のアルブミン値が 4.0 g/dL 以上の患者の方が 4.0 g/dL 未満に比べて少なかった［10.0%（1/10 例） vs. 30.6%（11/36 例）（発現割合の差は 20%以上）］。本剤+5-FU/*l*-LV 群では、グレードを問わない「胆管閉塞」は、ベースライン時のアルブミン値が 4.0 g/dL 以上の患者の方が 4.0 g/dL 未満に比べて多かった［20.0%（2/10 例） vs. 0%（0/36 例）（発現割合の差は 20%以上）］。本剤+5-FU/*l*-LV 群では、グレードを問わない「食欲減退」は、ベースライン時のアルブミン値が 4.0 g/dL 以上の患者の方が 4.0 g/dL 未満に比べて多かった［80.0%（8/10 例） vs. 55.6%（20/36 例）（発現割合の差は 20%以上）］。

アルブミン値が 4.0 g/dL 以上の患者数は少なかったことから、部分集団の間で意味のある比較をすることは困難であった。

表 2.7.4-37 331501 試験：有害事象のベースライン時のアルブミン値別（4.0 g/dL 未満 vs. 4.0 g/dL 以上）の要約（安全性解析対象集団）

Category	BAX2398+5-FU/LV (N=46)		5-FU/LV (N=38)	
	Albumin < 4.0 g/dL (N=36) n (%)	Albumin ≥ 4.0 g/dL (N=10) n (%)	Albumin < 4.0 g/dL (N=30) n (%)	Albumin ≥ 4.0 g/dL (N=8) n (%)
Subjects with at Least One TEAE	36 (100.0)	10 (100.0)	25 (83.3)	8 (100.0)
Subjects with CTCAE Grade 3 or higher TEAE	30 (83.3)	7 (70.0)	10 (33.3)	5 (62.5)
Subjects with TEAE related to study drug	36 (100.0)	10 (100.0)	19 (63.3)	7 (87.5)
Subjects with drug related AE of CTCAE Grade 3 or higher	22 (61.1)	6 (60.0)	5 (16.7)	3 (37.5)
Subjects with Grade 3 as most severe toxicity	15 (41.7)	6 (60.0)	5 (16.7)	3 (37.5)
Subjects with Grade 4 as most severe toxicity	7 (19.4)	0	0	0
Subjects with Grade 5 as most severe toxicity	0	0	0	0
Subjects with serious TEAE	16 (44.4)	4 (40.0)	4 (13.3)	5 (62.5)
Subjects with TEAE leading to any dose modification	29 (80.6)	6 (60.0)	7 (23.3)	5 (62.5)

Note: Percentages are based on the number of subjects from the analysis population within each subgroup/treatment arm. TEAE is defined as AE with an onset date or a pre-existing AE worsening following the first dose of study drug through to 30 days after the last dose of
study drug up to the cutoff date May 4th, 2017.
Note: Only the most severe CTCAE grade is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one subject within a given SOC/PT.
Note: Dose modification is defined as dose reduction, dose interruption or dose withdrawn.
Note: Aes are coded based on MedDRA version 18.1.
TEAE = Treatment Emergent Adverse Events; CTCAE=Common terminology criteria for adverse events version 4.03; 5-FU= 5-fluorouracil; *l*-LV=levofolinate calcium
Note: Albumin level is defined at Screening.
Program: r2964_t_ae_sum.sas, Output: r2964_t36a_ae_sum_alb.rtf, Generated on: 06APR2018 19:44
Source: m5.3.5.1.5 331501-post-hoc-safety-analyses-2018may17 Table 36a

2.1.5.9.2 NAPOLI-1 試験

NAPOLI-1 試験ではベースライン時のアルブミン値（4.0 g/dL 未満 vs. 4.0 g/dL 以上）別の集団解析を実施しなかった。

2.1.6 曝露－安全性の評価

2.1.6.1 外国人を対象とした曝露－安全性の評価

「下痢」、「好中球減少症」、「貧血」などの最もよくみられた有害事象の発現と複数の PK パラメータとの相関を、2 つの手法を用いて評価した。1 つ目は、ロジスティック回帰分析を用いた

有害事象ごとの発現割合の評価であり、2 つ目は、生存時間解析を用いた有害事象ごとの初回発現までの時間評価であった。これらの解析の詳細並びに本解析用の「下痢」、「好中球減少症」及び「貧血」の定義については、2.7.2 項及びポピュレーション PK 報告書（5.3.3.5.1 項）に記載する。

解析には、(1) すべての試験（6 試験）の統合解析、(2) NAPOLI-1 試験での被験薬群の統合解析、(3) NAPOLI-1 試験での被験薬群の群別解析の 3 種類の異なるデータセットを使用した。

すべての試験を統合した解析で最も強い相関を示したのは「好中球減少症」であった。「好中球減少症」の発現と最も強い相関を示した PK パラメータは、SN-38 Converted（放出されたイリノテカンが *in vivo* で代謝されたもので、モデル式より予測）の C_{max} であった。SN-38 Converted の曝露量が増加することは、「好中球減少症」の発現が増加することと重症度が高くなることに相関していた。なお、アジア人では「好中球減少症」と SN-38 との間に相関はみられたものの、白人ではみられなかった。

2 番目に強い相関を示したのは「下痢」であった。「下痢」の発現と最も強い相関を示した PK パラメータはイリノテカンの PK パラメータであった。イリノテカンの曝露の増加（特に C_{max} の上昇）は、「下痢」の発現が増加することと重症度が高くなることに相関していた。白人とアジア人ともに相関がみられた。

「貧血」については弱い相関が示された。「貧血」の発現と最も強い相関を示した PK パラメータは SN-38 Converted の PK パラメータであった。SN-38 Converted への曝露の増加（特に C_{max} の上昇）は重度の「貧血」の発現割合が増加することと相関していた。「好中球減少症」と同様に、この相関はアジア人でのみみられ、白人ではみられなかった。

2.1.6.2　日本人を対象とした曝露－安全性の評価

日本人を含むポピュレーション PK モデル解析では、「貧血」、「下痢」及び「好中球減少症」の発現割合を評価するため、ロジスティック回帰モデルを用いて、曝露－反応性の関係を評価した（5.3.3.5.2 項）。

日本人及び外国人ともに、SN-38 Converted 及び SN-38 の C_{max} と「貧血」、「下痢」、「好中球減少症（グレード 3 以上）」の発現割合との間には統計学的に有意な相関は示されなかった。日本人患者では、イリノテカンの C_{max} と、「貧血」、「下痢」、「好中球減少症（グレード 3 以上）」の発現割合との間には統計学的に有意な関連は示されなかった。一方、外国人患者では、イリノテカンの C_{max} と「貧血」及び「下痢（グレード 3 以上）」には統計学的に有意な関連は示されなかったものの、「好中球減少症（グレード 3 以上）」の発現割合との間には統計学的に有意な相関が示された。

3　臨床検査値の評価

3.1　血液学的検査

3.1.1　　331501 試験

血液学的検査の詳細を 5.3.5.1.3 項 Study Protocol Section 12.7 に示した。また、血液学的検査結果の要約をグレード別に表 2.7.4-38 に示す。

「ヘモグロビン減少」と「血小板数減少」は各群ともに 30%を超える患者でみられ、最も一般的な血液学的検査項目の異常であった。発現割合の群間差はいずれも 10%未満であった。

グレードを問わない「ヘモグロビン減少」は、本剤+5-FU/*l*-LV 群では 91.3%（42/46 例）、5-FU/*l*-LV 群では 92.1%（35/38 例）の患者にみられた。グレード 3 の「ヘモグロビン減少」は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の方が 5-FU/*l*-LV 群に比べてより多くみられた［10.9%（5/46 例） vs. 2.6%（1/38 例）］。331501 試験ではグレード 4 の「ヘモグロビン減少」はみられなかった。

グレードを問わない「血小板数減少」は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 34.8%（16/46 例）及び 5-FU/*l*-LV 群の 39.5%（15/38 例）の患者にみられた。グレード 4 の「血小板数減少」は本剤+5-FU/*l*-LV 群の 2.2%（1/46 例）のみでみられた。「血小板数減少」の大半はグレード 1 であった。

グレードを問わない「白血球数減少」、「リンパ球数減少」及び「好中球数減少」は、いずれも次のとおり本剤+5-FU/*l*-LV 群の方が 5-FU/*l*-LV 群に比べてより多くみられた［「白血球数減少」：76.1%（35/46 例） vs. 18.4%（7/38 例）、「リンパ球数減少」：73.9%（34/46 例） vs. 42.1%（16/38 例）、「好中球数減少」：82.6%（38/46 例） vs. 18.4%（7/38 例）］。グレード 4 の「白血球数減少」は本剤+5-FU/*l*-LV 群の 2.2%（1/46 例）のみでみられた。また、グレード 4 の「好中球数減少」は本剤+5-FU/*l*-LV 群の 8.7%（4/46 例）にみられた。一方、5-FU/*l*-LV 群ではこれらの検査項目にグレード 4 の異常値はみられなかった（表 2.7.4-38）。

表 2.7.4-38 331501 試験：血液学的検査結果のグレード別の要約（安全性解析対象集団）

Laboratory Parameters Worst Grade on Treatment	BAX2398+5-FU//-LV (N=46) n (%)	5-FU//-LV (N=38) n (%)
Hemoglobin [g/L]		
Number of evaluable subjects (N')	46	38
Any Toxicity Grade	42 (91.3)	35 (92.1)
Grade 1	18 (39.1)	23 (60.5)
Grade 2	19 (41.3)	11 (28.9)
Grade 3	5 (10.9)	1 (2.6)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)
Leukocytes [10^9/L]		
Number of evaluable subjects (N')	46	38
Any Toxicity Grade	35 (76.1)	7 (18.4)
Grade 1	6 (13.0)	4 (10.5)
Grade 2	19 (41.3)	3 (7.9)
Grade 3	9 (19.6)	0 (0.0)
Grade 4	1 (2.2)	0 (0.0)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)
Platelets [10^9/L]		
Number of evaluable subjects (N')	46	38
Any Toxicity Grade	16 (34.8)	15 (39.5)
Grade 1	13 (28.3)	15 (39.5)
Grade 2	2 (4.3)	0 (0.0)
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 4	1 (2.2)	0 (0.0)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)
Neutrophils [10^9/L]		
Number of evaluable subjects (N')	46	38
Any Toxicity Grade	38 (82.6)	7 (18.4)
Grade 1	6 (13.0)	4 (10.5)
Grade 2	12 (26.1)	2 (5.3)
Grade 3	16 (34.8)	1 (2.6)
Grade 4	4 (8.7)	0 (0.0)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)
Lymphocytes [10^9/L]		
Number of evaluable subjects (N')	46	38
Any Toxicity Grade	34 (73.9)	16 (42.1)
Grade 1	11 (23.9)	8 (21.1)
Grade 2	13 (28.3)	5 (13.2)
Grade 3	10 (21.7)	3 (7.9)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Percentages are calculated as 100*(n/N').
Note: N' included only subjects with baseline and at least one post-baseline measurement for that particular lab parameter.
Note: On-treatment is denoted as the end date of the last dose of study drug plus 30 days, or death if earlier. Also including both scheduled and unschedule assessment.
CTCAE = National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03
Source: m5.3.5.1.3 CSR Table 14.3.4.3.1

3.1.2　NAPOLI-1 試験

血液学的検査の詳細を 5.3.5.1.1 項 Study Protocol Section 9 に示した。また、血液学的検査の結果をグレード別に表 2.7.4-39 に要約する。

グレードを問わない「ヘモグロビン減少」は、本剤+5-FU/LV 群の 96.5%（111/115 例）、本剤単独群の 95.2%（139/146 例）、5-FU/LV 群の 85.7%（114/133 例）の患者にみられた。グレード 3 の「ヘモグロビン減少」は、本剤+5-FU/LV 群の 6.1%（7/115 例）、本剤単独群の 6.8%（10/146 例）、5-FU/LV 群の 4.5%（6/133 例）の患者にみられ、投与群間の発現割合は同程度であった。グレード 4 の「ヘモグロビン減少」はみられなかった。

グレードを問わない「血小板数減少」は、本剤+5-FU/LV 群の 40.9%（47/115 例）、本剤単独群の 26.0%（38/146 例）、5-FU/LV 群の 33.1%（44/133 例）の患者にみられた。グレード 4 の「血小板数減少」は本剤単独群の 1 例のみにみられた。いずれの投与群でも多くみられた「血小板数減少」はグレード 1 であった。

グレードを問わない「好中球数減少」は、本剤+5-FU/LV 群の 51.8%（59/114 例）、本剤単独群の 35.6%（52/146 例）、5-FU/LV 群の 6.0%（8/133 例）の患者にみられ、本剤+5-FU/LV 群の患者でより多くみられた。グレード 3 の「好中球数減少」は、本剤+ 5-FU/LV 群の 15.8%（18/114 例）、本剤単独群の 8.9%（13/146 例）、5-FU/LV 群の 2.3%（3/133 例）の患者にみられた。グレード 4 の「好中球数減少」は本剤単独群の患者に最も多くみられ、7.5%（11/146 例）にみられた。次いで多かったのは本剤+5-FU/LV 群の 4.4%（5/114 例）であり、5-FU/LV 群ではみられなかった。

表 2.7.4-39 NAPOLO-1 試験：血液学的臨床検査結果のグレード別の要約
（安全性解析対象集団）

Laboratory Parameter Baseline, N1 Worst Grade, n (%)	BAX2398 (N=147)	BAX2398+5-FU/LV (N=117)	5-FU/LV (N=134)
Hemoglobin/Increased			
Evaluable N [1]	146	115	133
Any Toxicity Grade [2]	0	0	1 (0.8%)
Grade 1	0	0	1 (0.8%)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	0	0
Grade 4	0	0	0
Hemoglobin/Decreased			
Evaluable N [1]	146	115	133
Any Toxicity Grade [2]	139 (95.2%)	111 (96.5%)	114 (85.7%)
Grade 1	69 (47.3%)	56 (48.7%)	66 (49.6%)
Grade 2	60 (41.1%)	48 (41.7%)	42 (31.6%)
Grade 3	10 (6.8%)	7 (6.1%)	6 (4.5%)
Grade 4	0	0	0
Leukocytes/Decreased			

Laboratory Parameter Baseline, N1 Worst Grade, n (%)	BAX2398 (N=147)	BAX2398+5-FU/LV (N=117)	5-FU/LV (N=134)
Evaluable N [1]	146	115	133
Any Toxicity Grade [2]	73 (50.0%)	77 (67.0%)	26 (19.5%)
Grade 1	30 (20.5%)	32 (27.8%)	19 (14.3%)
Grade 2	21 (14.4%)	27 (23.5%)	7 (5.3%)
Grade 3	16 (11.0%)	14 (12.2%)	0
Grade 4	6 (4.1%)	4 (3.5%)	0
Platelets/Decreased			
Evaluable N [1]	146	115	133
Any Toxicity Grade [2]	38 (26.0%)	47 (40.9%)	44 (33.1%)
Grade 1	35 (24.0%)	41 (35.7%)	42 (31.6%)
Grade 2	2 (1.4%)	4 (3.5%)	2 (1.5%)
Grade 3	0	2 (1.7%)	0
Grade 4	1 (0.7%)	0	0
Neutrophils/Decreased			
Evaluable N [1]	146	114	133
Any Toxicity Grade [2]	52 (35.6%)	59 (51.8%)	8 (6.0%)
Grade 1	12 (8.2%)	13 (11.4%)	4 (3.0%)
Grade 2	16 (11.0%)	23 (20.2%)	1 (0.8%)
Grade 3	13 (8.9%)	18 (15.8%)	3 (2.3%)
Grade 4	11 (7.5%)	5 (4.4%)	0
Lymphocytes/Decreased			
Evaluable N [1]	146	113	133
Any Toxicity Grade [2]	112 (76.7%)	91 (80.5%)	100 (75.2%)
Grade 1	26 (17.8%)	26 (23.0%)	42 (31.6%)
Grade 2	43 (29.5%)	34 (30.1%)	35 (26.3%)
Grade 3	40 (27.4%)	29 (25.7%)	17 (12.8%)
Grade 4	3 (2.1%)	2 (1.8%)	6 (4.5%)

The count (n) represents the total number of subjects, within the corresponding subset, who met the criterion at least once during the treatment period. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of subjects who had that parameter assessed post-baseline (not missing) during the treatment period, by baseline status. Percentage (%) is 100*(n/N1). Baseline is the last observation prior to first dose of study drug. Only the worsening of the worst case for each subject is presented by baseline status.
[1]: Only subjects with baseline and at least one post-baseline measurement are included.
[2]: It refers to the abnormal laboratory finding; it includes CTCAE v4.0 Grades 1 through 4
5-FU= 5-fluorouracil; LV=leucovorin
Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.4.1.4

3.1.3 PEP0201 試験

PEP0201 試験では、1 週間ごとの全血球に対する評価を計画した。全体的に治験薬投与後に全血球数の減少がみられた。白血球数及び好中球数については Day 7 から Day 11 に最低値がみられた（白血球数：1500/mm^3 未満、好中球数：550/mm^3 未満）。血小板数については Day 13 から

Day 19 に最低値がみられた（血小板数：100000/mm^3 未満）。第 1 サイクルでは、白血球数及び好中球数の最低値は、用量レベル 1（120 mg/m^2）よりも用量レベル 2（180 mg/m^2）の方が低かった（5.3.3.2.1 項 CSR Table 55 及び Table 62）。

3.1.4　PEP0203 試験

PEP0203 試験では、1 週間ごとの全血球に対する評価を計画した。個々の患者の臨床検査値を 5.3.3.2.2 項 CSR Appendix 16.2.8.1、Appendix 16.2.8.2、Appendix 16.2.8.3、Appendix 16.2.8.4、Appendix 16.2.8.5 に、表形式に集計した結果を 5.3.3.2.2 項 CSR Section 14.3.7 に示した。PEP0203 試験でみられた主な結果として、5-FU/LV と併用投与したときの本剤の投与量を 60～120 mg/m^2 まで 20 mg/m^2 ずつ増量するにつれ、好中球数及び血小板数の顕著な減少がみられた。

3.2　血液生化学的検査

3.2.1　331501 試験

血液生化学的検査の結果をグレード別に表 2.7.4-40 に要約する。

「アルブミン異常」、「ALT 上昇」、「AST 上昇」及び「クレアチニン異常」は各群ともに 30%を超える患者でみられ、最も一般的な血液生化学的検査異常であった（発現割合の群間差は 10%未満であった）。一方、「ナトリウム低下」及び「カリウム低下」は最も一般的な電解質異常であり、本剤+5-FU/*l*-LV 群の患者でより多くみられた。血液生化学的検査の測定頻度の詳細は 5.3.5.1.3 項 Study Protocol Section 12.7 に示した。

＜血液生化学的検査異常＞

（1）「アルブミン異常」：

グレードを問わない「アルブミン異常」は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 93.5%（43/46 例）及び 5-FU/*l*-LV 群の 92.1%（35/38 例）の患者にみられた。グレード 3 の「アルブミン異常」は本剤+5-FU/*l*-LV 群の 2.2%（1/46 例）の患者でみられた。グレード 4 の「アルブミン異常」はみられなかった（5.3.5.1.3 項 CSR Table 14.3.4.3.2）。

（2）「ALT 上昇」：

グレードを問わない「ALT 上昇」は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 56.5%（26/46 例）及び 5-FU/*l*-LV 群の 47.4%（18/38 例）の患者にみられた。グレード 3 の「ALT 上昇」は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 15.2%（7/46 例）及び 5-FU/*l*-LV 群の 2.6%（1/38 例）の患者にみられた。グレード 4 の「ALT 上昇」はみられなかった。

（3）「AST 上昇」：

グレードを問わない「AST 上昇」は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 63.0%（29/46 例）及び 5-FU/*l*-LV 群の 68.4%（26/38 例）の患者でみられた。グレード 3 の「AST 上昇」は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 13.0%（6/46 例）及び 5-FU/*l*-LV 群の 5.3%（2/38 例）の患者にみられた。グレード 4 の「AST 上昇」はみられなかった。

(4)「クレアチニン異常」:
グレードを問わない「クレアチニン異常」は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 32.6%（15/46 例）及び 5-FU/*l*-LV 群の 28.9%（11/38 例）の患者にみられた。グレード 3 の「クレアチニン異常」は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 6.5%（3/46 例）及び 5-FU/*l*-LV 群の 2.6%(1/38 例）にみられた。グレード 4 の「クレアチニン異常」はみられなかった。

(5)「アルカリホスファターゼ異常」:
グレードを問わない「アルカリホスファターゼ異常」は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 76.1%（35/46 例）及び 5-FU/*l*-LV 群の 57.9%（22/38 例）の患者にみられた。グレード 3 の「アルカリホスファターゼ異常」は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 6.5%（3/46 例）及び 5-FU/*l*-LV 群の 5.3%（2/38 例）にみられた。グレード 4 の「アルカリホスファターゼ異常」はみられなかった。

(6)「血中ブドウ糖異常」:
グレードを問わない「血中ブドウ糖異常」は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 84.8%（39/46 例）及び 5-FU/*l*-LV 群の 71.1%（27/38 例）の患者にみられた。グレード 3 の「血中ブドウ糖異常」は、本剤+5-FU/*l*-LV 群では 10.9%（5/46 例）及び 5-FU/*l*- LV 群の 13.2%（5/38 例）の患者にみられた。グレード 4 の「血中ブドウ糖異常」は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 2.2%（1/46 例）の患者でのみみられた。

＜電解質異常＞
(1)「ナトリウム低下」:
グレードを問わない「ナトリウム低下」は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 69.6%（32/46 例）及び 5-FU/*l*-LV 群の 39.5%（15/38 例）の患者にみられた。グレード 3 の「ナトリウム低下」は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 15.2%（7/46 例）の患者にみられ、5-FU/*l*-LV 群の患者ではみられなかった。「ナトリウム低下」のほとんどはグレード 1 であった。グレード 4 の「ナトリウム低下」はみられなかった。

(2)「カリウム低下」:
グレードを問わない「カリウム低下」は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 52.2%（24/46 例）及び 5-FU/*l*-LV 群の 39.5%（15/38 例）の患者にみられた。グレード 3 の「カリウム低下」は、本剤+5-FU/*l*-LV 群では 6.5%（3/46 例）の患者にみられたが、5-FU/*l*-LV 群の患者ではみられ

なかった。「カリウム低下」のほとんどはグレード 1 であった。グレード 4 の「カリウム低下」はみられなかった。

血液生化学的検査のその他の異常値は各群ともに 30%以下の患者にみられ、発現割合も概して同程度であった。なお、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 2.2%（1/46 例）にグレード 4 のビリルビンの異常がみられた。

表 2.7.4-40 331501 試験：血液生化学的検査結果のグレード別の要約
（安全性解析対象集団）

Laboratory Parameters Worst Grade on Treatment	BAX2398+5-FU/*l*-LV (N=46) n (%)	5-FU/*l*-LV (N=38) n (%)
Sodium [mmol/L]		
Number of evaluable subjects (N')	46	38
Any Toxicity Grade	32 (69.6)	15 (39.5)
Grade 1	25 (54.3)	15 (39.5)
Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3	7 (15.2)	0 (0.0)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)
Potassium [mmol/L]		
Number of evaluable subjects (N')	46	38
Any Toxicity Grade	24 (52.2)	15 (39.5)
Grade 1	19 (41.3)	13 (34.2)
Grade 2	2 (4.3)	2 (5.3)
Grade 3	3 (6.5)	0 (0.0)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)
Albumin [g/L]		
Number of evaluable subjects (N')	46	38
Any Toxicity Grade	43 (93.5)	35 (92.1)
Grade 1	28 (60.9)	29 (76.3)
Grade 2	14 (30.4)	6 (15.8)
Grade 3	1 (2.2)	0 (0.0)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)
Alanine Aminotransferase [U/L]		
Number of evaluable subjects (N')	46	38
Any Toxicity Grade	26 (56.5)	18 (47.4)
Grade 1	15 (32.6)	16 (42.1)
Grade 2	4 (8.7)	1 (2.6)
Grade 3	7 (15.2)	1 (2.6)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)

Laboratory Parameters Worst Grade on Treatment	BAX2398+5-FU/l-LV (N=46) n (%)	5-FU/l-LV (N=38) n (%)
Aspartate Aminotransferase [U/L]		
Number of evaluable subjects (N')	46	38
Any Toxicity Grade	29 (63.0)	26 (68.4)
Grade 1	19 (41.3)	21 (55.3)
Grade 2	4 (8.7)	3 (7.9)
Grade 3	6 (13.0)	2 (5.3)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)
Bilirubin [umol/L]		
Number of evaluable subjects (N')	46	38
Any Toxicity Grade	11 (23.9)	6 (15.8)
Grade 1	8 (17.4)	5 (13.2)
Grade 2	2 (4.3)	1 (2.6)
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 4	1 (2.2)	0 (0.0)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)
Alkaline Phosphatase [U/L]		
Number of evaluable subjects (N')	46	38
Any Toxicity Grade	35 (76.1)	22 (57.9)
Grade 1	24 (52.2)	13 (34.2)
Grade 2	8 (17.4)	7 (18.4)
Grade 3	3 (6.5)	2 (5.3)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood Urea Nitrogen [mmol/L]		
Number of evaluable subjects (N')	46	38
Any Toxicity Grade	4 (8.7)	3 (7.9)
Grade 1	4 (8.7)	3 (7.9)
Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)
Creatinine [umol/L]		
Number of evaluable subjects (N')	46	38
Any Toxicity Grade	15 (32.6)	11 (28.9)
Grade 1	11 (23.9)	10 (26.3)
Grade 2	1 (2.2)	0 (0.0)
Grade 3	3 (6.5)	1 (2.6)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)
Glucose [mmol/L]		
Number of evaluable subjects (N')	46	38
Any Toxicity Grade	39 (84.8)	27 (71.1)
Grade 1	20 (43.5)	15 (39.5)

Laboratory Parameters Worst Grade on Treatment	BAX2398+5-FU/l-LV (N=46) n (%)	5-FU/l-LV (N=38) n (%)
Grade 2	13 (28.3)	7 (18.4)
Grade 3	5 (10.9)	5 (13.2)
Grade 4	1 (2.2)	0 (0.0)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Percentages are calculated as 100*(n/N').
Note: N' included only subjects with baseline and at least one post-baseline measurement for that particular lab parameter.
Note: On-treatment is denoted as the end date of the last dose of study drug plus 30 days, or death if earlier. Also including both scheduled and unschedule assessment.
CTCAE = National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03
Source: m5.3.5.1.3 CSR Table 14.3.4.3.2

3.2.2　NAPOLI-1 試験

血液生化学的検査項目のうち、肝機能及び電解質の異常を投与群ごとに表 2.7.4-41 に示す。最も多くみられた肝機能異常は、「アルカリホスファターゼ増加」、「ALT 増加」、「AST 増加」、「アルブミン減少」であった。一方、最も多くみられた電解質異常は、「カリウム低下」、「マグネシウム低下」、「ナトリウム低下」であった。

＜肝機能異常＞

(1)「アルカリホスファターゼ増加」:
グレードを問わない「アルカリホスファターゼ増加」は、本剤+5-FU/LV 群の 69.6%（78/112 例）、本剤単独群の 79.7%（114/143 例）、5-FU/LV 群の 66.4%（83/125 例）の患者にみられた。「アルカリホスファターゼ増加」のほとんどは、すべての投与群でグレード 1 又は 2 であった。

(2)「ALT 増加」:
グレードを問わない「ALT 増加」は、本剤+ LV 群 5-FU/LV 群の 50.5%（55/109 例）、本剤単独群の 50.3%（72/143 例）、5-FU/LV 群の 36.9%（45/122 例）の患者にみられた。「ALT 増加」のほとんどは、すべての投与群でグレード 1 であった。

(3)「AST 増加」:
グレードを問わない「AST 増加」は、本剤+5-FU/LV 群の 38.9%（42/108 例）、本剤単独群の 42.7%（61/143 例）、5-FU/LV 群の 37.7%（46/122 例）の患者にみられた。「AST 増加」のほとんどは、すべての投与群でグレード 1 であった。

(4)「アルブミン減少」:
グレードを問わない「アルブミン減少」は、本剤+5-FU/LV 群の 42.9%（48/112 例）、本剤単独群の 55.2%（79/143 例）、5-FU/LV 群の 30.4%（38/125 例）の患者にみられた。「アルブミン減少」のほとんどは、すべての投与群でグレード 1 又は 2 であった。

＜電解質異常＞

(1)「カリウム低下」:

グレードを問わない「カリウム低下」は、本剤+5-FU/LV 群の 32.1%（35/109 例)、本剤単独群の 38.5%（55/143 例)、5-FU/LV 群の 18.5%（23/124 例）の患者にみられた。グレード 3 の「カリウム低下」は本剤単独群の 7.7%（11/143 例）の患者にみられた。また、グレード 4 の「カリウム低下」は本剤+5-FU/LV 群の 0.9%（1/109 例）及び本剤単独群の 0.7%（1/143 例）の患者にみられた。「カリウム低下」のほとんどは、すべての投与群でグレード 1 であった。

(2)「マグネシウム低下」:

グレードを問わない「マグネシウム低下」は、本剤+5-FU/LV 群の 34.8%（39/112 例)、本剤単独群の 49.0%（70/143 例)、 5-FU/LV 群の 20.6%（26/126 例）の患者にみられた。「マグネシウム低下」のほとんどは、すべての投与群でグレード 1 であった。

(3)「ナトリウム低下」:

グレードを問わない「ナトリウム低下」は、本剤+5-FU/LV 群の 26.8%（30/112 例)、本剤単独群の 27.3%（39/143 例)、5-FU/LV 群の 12.0%（15/125 例）の患者にみられた。本剤単独群では、グレード 1 が 16.8%（24/143 例)、グレード 3 が 9.8%(14/143 例)、グレード 4 が 0.7%（1/143 例）の患者にみられた。その他にグレード 4 の「ナトリウム低下」はみられなかった。

表 2.7.4-41 NAPOLO-1 試験：血液生化学的検査結果のグレード別の要約
（安全性解析対象集団）

Laboratory Parameter Baseline, N1 Worst Grade, n (%)	BAX2398 (N=147)	BAX2398+5-FU/LV (N=117)	5-FU/LV (N=134)
Sodium/Increased			
Evaluable N [1]	143	112	125
Any Toxicity Grade [2]	8 (5.6%)	9 (8.0%)	6 (4.8%)
Grade 1	4 (2.8%)	5 (4.5%)	3 (2.4%)
Grade 2	3 (2.1%)	4 (3.6%)	1 (0.8%)
Grade 3	0	0	2 (1.6%)
Grade 4	1 (0.7%)	0	0
Sodium/Decreased			
Evaluable N [1]	143	112	125
Any Toxicity Grade [2]	39 (27.3%)	30 (26.8%)	15 (12.0%)
Grade 1	24 (16.8%)	25 (22.3%)	11 (8.8%)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	14 (9.8%)	5 (4.5%)	4 (3.2%)
Grade 4	1 (0.7%)	0	0
Potassium/Increased			
Evaluable N [1]	143	109	124
Any Toxicity Grade [2]	6 (4.2%)	6 (5.5%)	6 (4.8%)
Grade 1	0	0	0
Grade 2	4 (2.8%)	4 (3.7%)	3 (2.4%)
Grade 3	2 (1.4%)	2 (1.8%)	3 (2.4%)
Grade 4	0	0	0
Potassium/Decreased			
Evaluable N [1]	143	109	124
Any Toxicity Grade [2]	55 (38.5%)	35 (32.1%)	23 (18.5%)
Grade 1	43 (30.1%)	33 (30.3%)	20 (16.1%)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	11 (7.7%)	1 (0.9%)	3 (2.4%)
Grade 4	1 (0.7%)	1 (0.9%)	0
Calcium/Increased			
Evaluable N [1]	143	112	125
Any Toxicity Grade [2]	6 (4.2%)	6 (5.4%)	3 (2.4%)
Grade 1	4 (2.8%)	6 (5.4%)	2 (1.6%)
Grade 2	1 (0.7%)	0	1 (0.8%)
Grade 3	1 (0.7%)	0	0
Grade 4	0	0	0
Calcium/Decreased			
Evaluable N [1]	143	112	125
Any Toxicity Grade [2]	33 (23.1%)	36 (32.1%)	25 (20.0%)
Grade 1	28 (19.6%)	30 (26.8%)	24 (19.2%)
Grade 2	5 (3.5%)	5 (4.5%)	1 (0.8%)
Grade 3	0	0	0

Laboratory Parameter Baseline, N1 Worst Grade, n (%)	BAX2398 (N=147)	BAX2398+5-FU/LV (N=117)	5-FU/LV (N=134)
Grade 4	0	1 (0.9%)	0
Creatinine/Increased			
Evaluable N [1]	143	112	126
Any Toxicity Grade [2]	17 (11.9%)	20 (17.9%)	16 (12.7%)
Grade 1	10 (7.0%)	14 (12.5%)	13 (10.3%)
Grade 2	7 (4.9%)	6 (5.4%)	3 (2.4%)
Grade 3	0	0	0
Grade 4	0	0	0
Urate/Increased			
Evaluable N [1]	143	112	125
Any Toxicity Grade [2]	22 (15.4%)	9 (8.0%)	8 (6.4%)
Grade 1	20 (14.0%)	9 (8.0%)	5 (4.0%)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	2 (1.4%)	0	3 (2.4%)
Grade 4	0	0	0
Bilirubin/Increased			
Evaluable N [1]	143	112	124
Any Toxicity Grade [2]	21 (14.7%)	18 (16.1%)	25 (20.2%)
Grade 1	8 (5.6%)	11 (9.8%)	15 (12.1%)
Grade 2	7 (4.9%)	3 (2.7%)	8 (6.5%)
Grade 3	6 (4.2%)	4 (3.6%)	1 (0.8%)
Grade 4	0	0	1 (0.8%)
Alanine Aminotransferase/Increased			
Evaluable N [1]	143	109	122
Any Toxicity Grade [2]	72 (50.3%)	55 (50.5%)	45 (36.9%)
Grade 1	61 (42.7%)	43 (39.4%)	38 (31.1%)
Grade 2	10 (7.0%)	6 (5.5%)	6 (4.9%)
Grade 3	1 (0.7%)	6 (5.5%)	1 (0.8%)
Grade 4	0	0	0
Aspartate Aminotransferase/Increased			
Evaluable N [1]	143	108	122
Any Toxicity Grade [2]	61 (42.7%)	42 (38.9%)	46 (37.7%)
Grade 1	52 (36.4%)	33 (30.6%)	39 (32.0%)
Grade 2	7 (4.9%)	6 (5.6%)	5 (4.1%)
Grade 3	2 (1.4%)	3 (2.8%)	2 (1.6%)
Grade 4	0	0	0
Alkaline Phosphatase/Increased			
Evaluable N [1]	143	112	125
Any Toxicity Grade [2]	114 (79.7%)	78 (69.6%)	83 (66.4%)
Grade 1	71 (49.7%)	48 (42.9%)	48 (38.4%)
Grade 2	33 (23.1%)	20 (17.9%)	26 (20.8%)
Grade 3	10 (7.0%)	10 (8.9%)	9 (7.2%)
Grade 4	0	0	0

Laboratory Parameter Baseline, N1 Worst Grade, n (%)	BAX2398 (N=147)	BAX2398+5-FU/LV (N=117)	5-FU/LV (N=134)
Albumin/Decreased			
Evaluable N [1]	143	112	125
Any Toxicity Grade [2]	79 (55.2%)	48 (42.9%)	38 (30.4%)
Grade 1	31 (21.7%)	27 (24.1%)	24 (19.2%)
Grade 2	47 (32.9%)	19 (17.0%)	14 (11.2%)
Grade 3	1 (0.7%)	2 (1.8%)	0
Grade 4	0	0	0
Phosphate/Decreased			
Evaluable N [1]	143	112	125
Any Toxicity Grade [2]	32 (22.4%)	32 (28.6%)	23 (18.4%)
Grade 1	7 (4.9%)	2 (1.8%)	7 (5.6%)
Grade 2	21 (14.7%)	25 (22.3%)	15 (12.0%)
Grade 3	4 (2.8%)	4 (3.6%)	1 (0.8%)
Grade 4	0	1 (0.9%)	0
Magnesium/Increased			
Evaluable N [1]	143	112	126
Any Toxicity Grade [2]	1 (0.7%)	2 (1.8%)	3 (2.4%)
Grade 1	1 (0.7%)	0	2 (1.6%)
Grade 2	0	0	0
Grade 3	0	2 (1.8%)	1 (0.8%)
Grade 4	0	0	0
Magnesium/Decreased			
Evaluable N [1]	143	112	126
Any Toxicity Grade [2]	70 (49.0%)	39 (34.8%)	26 (20.6%)
Grade 1	63 (44.1%)	36 (32.1%)	24 (19.0%)
Grade 2	3 (2.1%)	3 (2.7%)	2 (1.6%)
Grade 3	4 (2.8%)	0	0
Grade 4	0	0	0
Glucose/Decreased			
Evaluable N [1]	143	112	125
Any Toxicity Grade [2]	18 (12.6%)	18 (16.1%)	17 (13.6%)
Grade 1	13 (9.1%)	14 (12.5%)	14 (11.2%)
Grade 2	5 (3.5%)	4 (3.6%)	3 (2.4%)
Grade 3	0	0	0
Grade 4	0	0	0

The count (n) represents the total number of subjects, within the corresponding subset, who met the criterion at least once during the treatment period. The denominator (/N1) for each parameter within a treatment group is the number of subjects who had that parameter assessed post-baseline (not missing) during the treatment period, by baseline status. Percentage (%) is 100*(n/N1).
Baseline is the last observation prior to first dose of study drug. Only the worsening of the worst case for each subject is presented by baseline status.
[1]: Only subjects with baseline and at least one post-baseline measurement are included.
[2]: It refers to the abnormal laboratory finding; it includes CTCAE v4.0 Grades 1 through 4
5-FU= 5-fluorouracil; LV=leucovorin
Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.3.4.2.4

3.2.3　PEP0201 試験

評価時点ごとの血液生化学的検査の要約を 5.3.3.2.1 項 CSR Tables 34-50 に示す。また、患者ごとの検査結果を 5.3.3.2.1 項 CSR Listing 16 に示す。PEP0201 試験の血液生化学的検査の結果は、NAPOLI-1 試験の本剤単独群で得られた結果と概ね一致し、臨床的に意味のある新たな異常は特定されなかった。

3.2.4　PEP0203 試験

患者ごとの血液生化学的検査結果を 5.3.3.2.2 項 CSR Appendix 16.2.8.1、Appendix 16.2.8.2、Appendix 16.2.8.3、Appendix 16.2.8.4 及び Appendix 16.2.8.5 に示す。また、表形式で集計した検査結果を 5.3.3.2.2 項 CSR Section 14.3.8 に示す。

PEP0203 試験では、5-FU/LV と併用投与した本剤（60～120 mg/m^2 まで 20 mg/m^2 ずつ増量）と血液生化学的検査の異常値との間に明らかな関連はみられなかった。また、PEP0203 試験の血液生化学的検査の結果は、NAPOLI-1 試験の本剤+5-FU/LV 群で得られた結果と概ね一致し、臨床的に意味のある新たな異常は特定されなかった。

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

331501 試験では、試験期間中にみられたベースライン時からの 5%を超える体重の減少を除き、バイタルサインに意味のある傾向はいずれの投与群でもみられなかった。体重がベースライン時から 5%を超えて減少した患者は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 45.7%（21/46 例）、5-FU/*l*-LV 群の 23.7%（9/38 例）の患者にみられた。

また、NAPOLI-1 試験でも同様に、試験期間中にみられたベースライン時からの 5%を超える体重の減少を除き、バイタルサインに意味のある傾向はいずれの投与群でもみられなかった。体重がベースライン時から 5%を超えて減少した患者数は被験薬群でより多くみられたことを除いて、バイタルサインには投与群間に臨床的に意味のある差はみられなかった。その他の臨床試験でもバイタルサインに意味のある傾向はみられなかった。

4.2　心電図及び補正 QT 間隔への潜在的影響

331501 試験では、本剤+5-FU/*l*-LV 群が心電図パラメータに及ぼす影響はみられなかった。本剤+5-FU/*l*-LV 群の 2.2%（1/46 例）の患者に QT 延長がみられた。この異常（3 回測定のうち 1 回のみ）は高血圧の既往がある高齢患者にみられたことから、臨床的に重要と判定された。このほかに臨床的に重要と判定された有害事象や症状（例：失神）はみられなかった。331501 試験の心電図の結果については、以下のとおり示した：(1) ベースラインから 30 日追跡調査時までのシフトテーブル：5.3.5.1.3 項 CSR Table 14.3.4.7.1、(2) ベースラインから治験薬投与期間中の最も重度な異常判定へのシフトテーブル：5.3.5.1.3 項 CSR Table 14.3.4.7.2、(3) Fridericia 補正式 QT 間隔の要約：5.3.5.1.3 項 CSR Table 14.3.4.9、(4) 最も延長した Fridericia 補正式 QT 間隔の要約：5.3.5.1.3 項 CSR Table 14.3.4.10。

NAPOLI-1 試験では、ベースライン時及び 30 日追跡調査時に心電図を測定した結果、心電図パラメータに臨床的に意味のある変化はみられなかった（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.3.4.6）。また、試験期間中に収集した心電図検査結果は限られているものの、補正 QT を評価した患者では臨床的に意味のある変化はみられなかった（5.3.5.1.1 項 CSR Table 14.3.4.7）。その他の臨床試験では心電図に意味のある傾向はみられなかった。

5　特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1　内因性要因

5.1.1　　年齢

高齢患者に対して本剤の用量調整は推奨されていない。小児患者では本剤の安全性及び有効性は確立されていない。

5.1.2　　性別

性別に基づいた本剤の用量調整は推奨されていない。

5.1.3　　*UGT1A1*28* 及び *UGT1A1*6* 対立遺伝子の状況

331501 試験では、*UGT1A1*28* 若しくは *UGT1A1*6* 対立遺伝子のホモ接合体を有する患者、又は *UGT1A1*28* 及び *UGT1A1*6* 対立遺伝子のヘテロ接合体を有する患者は、本剤+5-FU/*l*-LV 群、5-FU/*l*-LV 群でそれぞれ 3 例であった。これらの対立遺伝子を有する患者のうち、本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与を受けたすべての患者（3 例）で好中球数減少、白血球数減少、悪心及び下痢がみられた。これに対して、5-FU/*l*-LV 併用投与を受けた患者では好中球数減少、白血球数減少、悪心及び嘔吐が 1 例でみられたが、下痢はみられなかった。NAPOLI-1 試験では、本剤を *UGT1A1*28* のホモ接合体を有する患者に投与することによって、好中球減少症の発現リスクが増加したが、臨床的に重要なリスクとはならないと考えられた。

ただし、この安全性の結果は、本剤の開始用量が 60 mg/m^2 であった少数の患者のみであることを踏まえると、これらの対立遺伝子を有する患者に対する本剤の開始用量は 60 mg/m^2 とし、忍容性が良好である場合に 80 mg/m^2 に増量することが推奨される。

5.1.4　　体重又は BMI

本剤の投与は、体重を用いて算出する体表面積に基づいて行っている。したがって、体重そのもの又は BMI に基づいて本剤の用量をさらに調整することは推奨されない。

5.1.5　　PS

ベースライン時の KPS に基づく本剤の用量調整は推奨されない。

5.1.6　肝機能障害

肝機能が正常な患者と比べると、肝機能障害患者ではイリノテカン製剤投与後にイリノテカンのクリアランスは低下し、SN-38 の曝露量は増大する［2］。これは肝障害の程度に比例しており、総ビリルビン値及びトランスアミラーゼ値の増加によって評価される。本剤のポピュレーション PK 解析により、ベースライン時のビリルビン高値は本剤投与後の血漿中 SN-38 濃度の高値と関連することが示唆されており、これは、イリノテカン製剤の報告と同様である。しかし、SN-38 とトランスアミラーゼ又はアルブミン濃度との間には関連はみられなかった。

したがって、ビリルビン値が増加している患者に対しては、本剤を慎重に使用する必要があると考えられる。なお、次の肝機能項目に異常がある患者に対しては、本剤の忍容性は評価されておらず、本剤の用量調整は推奨されない：(1) 血清総ビリルビン値が基準範囲上限値を超える患者、(2) AST 値及び ALT 値が基準範囲上限値の 2.5 倍を超えている又は肝転移がある場合は基準範囲上限値の 5 倍を超えている患者。

5.1.7　腎機能障害

腎機能障害患者に対する本剤の用量調整は推奨されない。

5.2　外因性要因

イリノテカン製剤、S-1 又は 5-FU を含む前治療歴に基づく本剤の用量調整は推奨されない。

5.3　薬物相互作用

本剤の有効成分はイリノテカンであることから、申請者はこれまでに得られたイリノテカン製剤の薬物相互作用に関する知見を参照している［3］。本剤単独投与時及び本剤+5-FU/LV 投与時におけるイリノテカンと SN-38 の PK パラメータの間に意味のある差はみられなかった。なお、イリノテカンと 5-FU の薬物動態学的な相互作用は示されていない［4］。

5.4　妊娠及び授乳時の使用

本剤の臨床試験では、妊娠の報告はなかった。本剤の有効成分はイリノテカンであることから、申請者はこれまでに得られているイリノテカン製剤の妊娠に関する知見を参照している［3］。

5.5　過量投与

本剤の臨床試験では、過量投与の報告はなかった。

5.6　薬物乱用

本剤の臨床試験では、薬物乱用の報告はなかった。また、非合法な目的で本剤を乱用又は誤用し、患者の安全性に影響が出た事例もなかった。

5.7　離脱症状及び反跳現象

これまでに、本剤の離脱症状又は反跳現象を検討した試験はない。また、本剤の離脱症状又は反跳現象に関する安全上の問題は報告されていない。

5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤の副作用には浮動性めまい、疲労及び不眠症があることから、本剤の使用により自動車運転及び機械操作にはある程度影響が出ることが考えられる。このことから、本剤投与期間中に患者が自動車を運転又は機械を操作する際は注意が必要であると考える。

5.9　本剤による副作用

添付文書の「副作用」の項の根拠となる 331501 試験の本剤+5-FU/*l*-LV 群でみられた副作用を表 2.7.4-42 に示す。

表 2.7.4-42 331501 試験：本剤+5-FU/*l*-LV 群に発現した副作用の要約
（安全性解析対象集団）

MedDRA SOC - MedDRA v. 18.1	Frequency of Adverse Reactions		
	≥ 50%	5% to < 50%	< 5%
血液およびリンパ系障害		貧血 好中球減少症	発熱性好中球減少症 白血球減少症 単球減少症 血小板減少症
耳および迷路障害			回転性めまい
眼障害			眼脂 眼瞼浮腫
胃腸障害	下痢 悪心	便秘 口内炎 嘔吐	上腹部痛 口唇炎 口内乾燥 膵炎

MedDRA SOC - MedDRA v. 18.1	Frequency of Adverse Reactions		
	≥ 50%	5% to < 50%	< 5%
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労 倦怠感 発熱	カテーテル留置部位紅斑 悪寒 末梢性浮腫 粘膜の炎症
肝胆道系障害			肝機能異常 門脈圧亢進症
感染症および寄生虫症			医療機器関連感染 帯状疱疹 口腔ヘルペス 敗血症
臨床検査	好中球数減少 白血球数減少	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 血小板数減少	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 血中アルカリホスファターゼ増加 血中クレアチニン増加 血中尿素増加 Ｃ－反応性蛋白増加 心電図ＱＴ延長 国際標準比増加 リンパ球数減少 総蛋白減少
代謝および栄養障害	食欲減退	低カリウム血症 低アルブミン血症	脱水 低ナトリウム血症
筋骨格系および結合組織障害			筋痙縮 筋肉痛
神経系障害		味覚異常	頭痛 末梢性ニューロパチー 末梢性感覚ニューロパチー
精神障害			不眠症
呼吸器、胸郭および縦隔障害			しゃっくり

MedDRA SOC - MedDRA v. 18.1	Frequency of Adverse Reactions		
	≥ 50%	5% to < 50%	< 5%
皮膚および皮下組織障害		脱毛症	皮膚乾燥 紅斑 多汗症 爪変色 爪甲脱落症 手掌・足底発赤知覚不全症候群 色素沈着障害 発疹 皮膚色素過剰
血管障害		ほてり	

Source: m5.3.5.1.3 CSR Table 14.3.1.4

6　市販後データ

6.1　国内の市販後経験

国内で本剤は市販されていない。

6.2　海外の市販後使用経験

6.2.1　　市販医薬品に関する定期的安全性最新報告

本剤は、5-FU/LV を併用投与するレジメンで、成人におけるゲムシタビンをベースとする前治療後に増悪した転移性膵癌を適応としている。本剤の国際誕生年月は 2015 年 10 月 22 日であり、これは、本剤が最初に米国及び台湾で承認された日に基づいている。2016 年 10 月 14 日には欧州連合・英国で承認され、以降、2019 年 2 月現在、スイス、カナダ、オーストラリア、ニュージーランド、大韓民国、シンガポールで製造販売承認されている。2015 年の最初の承認日から 2018 年 10 月 22 日までの間に、本剤を市販医薬品として使用している患者数（推定）は 18,368 例であった（表 2.7.4-43）。

使用患者数の推定には以下の 3 つの変数を用いた。

（1）　流通又は販売されたバイアルの総数
（2）　1 投与サイクルで患者 1 例あたりに使用されたバイアルの平均本数
（3）　患者 1 例あたりの推定平均投与サイクル

(1)及び(3)の変数は販売量及び最新の使用データに基づいているため常に変動しており、（2）については処方指示に基づくもので比例定数となる。これら 3 つの変数を用いた使用者数の推定は、以下の計算式で算出される。

$$\text{Estimated no of Patients} = \frac{\text{Total number of vials distributed/sold}}{\text{Avg vials per patient per cycle [x] estimated avg cycles per patient}}$$

表 2.7.4-43 市販後の累積及び調査期間の推定使用患者数

	Reporting interval (23 APR 18-22 OCT 2018)	Cumulative (22 OCT 2015-22 OCT 2018)
Number of vials sold for each region		
EU*, a	[redacted]	[redacted]
US[b]	[redacted]	[redacted]
Australia	[redacted]	[redacted]
South Korea	[redacted]	[redacted]
Taiwan	[redacted]	[redacted]
Canada	[redacted]	[redacted]
Total number of vials distributed	[redacted]	[redacted]
Average number of vials per patient per cycle	[redacted]	
Estimated Average cycles per patient	[redacted]	
Estimated number of patients	[redacted]	[redacted]
Number of patients who received the drug for the first time (not necessarily treated) with ONIVYDE in the Managed Access Program, Named Patient Program (NPP) worldwide (estimate)	[redacted]	[redacted]
Total estimated number of patients	[redacted]	**18,368**

Source: m5.3.6.1 PBRER Table 5

6.2.2　市販後の情報源に基づく累積及び調査期間のサマリーテーブル

調査期間中の副作用報告（調査期間：2018 年 4 月 23 日～2018 年 10 月 22 日）及び本剤が最初に承認されてから定期的ベネフィット・リスク評価報告のデータロックポイントまでの期間に報告された累積の副作用（2015 年 10 月 22 日～2018 年 10 月 22 日）のサマリーテーブルを表 2.7.4-58 に示す。

サマリーテーブル内の副作用は SOC 別に分類されており、非介入試験や自発的個別症例安全性報告（医療従事者、消費者、科学文献及び規制当局からの報告）から報告されたものである。1 件の報告には複数の副作用を記載できるため、副作用の合計は報告書の合計を上回ることがある。有害事象が副作用であるか否かは、報告者や企業の判断に基づいている。

当該調査期間中（2018 年 4 月 23 日～2018 年 10 月 22 日）に 15 例の死亡が市販後の情報源から報告された。死亡例の要約及び解析を、5.3.6.1 項 PBRER Appendix 10 に示した。当該調査期間に報告された死亡例をレビューしたところ、「特定されたリスク」及び「潜在的なリスク」では重要となる新たなリスクは特定されず、「リスク最小化活動」の特徴の更新を裏付ける情報はなかった。当該調査期間中及び累積調査期間中に、製造販売業者が実施した非介入試験では、以下の特別な患者集団での本剤の使用実態は調査されていない。

- 小児患者
- 高齢患者

- 妊婦又は授乳婦
- 肝機能障害患者や腎機能障害患者
- そのほかに関連する共存症を有する患者
- 臨床試験の対象とは異なる疾患の重症度を有する患者
- 関連する遺伝子多型を有する部分集団
- 特定の人種や民族集団

なお、安全性データの解釈に関連すると考えられる本剤の使用実態は得られていない。

有効成分であるイリノテカンの安全性プロファイルは十分に確立されている。本剤の市販後データのレビューでもこれまでに認識されていなかった安全性の懸念事項が新たに特定されていない。したがって、本剤の安全性プロファイルは、イリノテカンの安全性プロファイルと同様であると考えられる。

7　付録

7.1　死亡例一覧

表 2.7.4 - 44 331501 試験：死亡例一覧（安全性解析対象集団）

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
Part 2 5-FU/*l*-LV/ [redacted]/ 5[redacted]/M	Gastrointestinal disorders	Constipation	胃腸障害	便秘	[redacted](5)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	General disorders and administration site conditions	Malaise	一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	[redacted](5)/ [redacted](49)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	Investigations	Gamma-glutamyltransferase increased	臨床検査	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	[redacted](15)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Pancreatic carcinoma	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）	膵癌	[redacted](28)/	DOSE NOT CHANGED	N	FATAL		Y	5
Part 2 5-FU/ *l*-LV/ [redacted]/ 7[redacted]/F	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Tumor pain	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）	腫瘍疼痛	[redacted](14) /	DRUG INTERRUPTED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		Y	3
	Injury, poisoning and procedural complications	Lumbar vertebral fracture	傷害、中毒および処置合併症	腰椎骨折	[redacted](36)/	NOT APPLICABLE	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Pancreatic carcinoma	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）	膵癌	[redacted](52)/ [redacted](52)	NOT APPLICABLE	N	FATAL		Y	5
Part 2 BAX2398 + 5-FU/ *l*-LV/ [redacted]/ -7[redacted]/M	Gastrointestinal disorders	Nausea	胃腸障害	悪心	[redacted](4)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](8)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	Nervous system disorders	Dysgeusia	神経系障害	味覚異常	[redacted](8)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	Skin and subcutaneous tissue disorders	Skin exfoliation	皮膚および皮下組織障害	皮膚剥脱	[redacted](14)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	Hepatobiliary disorders	Cholangitis	肝胆道系障害	胆管炎	[redacted](21)/ [redacted](28)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	Investigations	Neutrophil count decreased	臨床検査	好中球数減少	[redacted](21)/ [redacted](34)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	Investigations	White blood cell count decreased	臨床検査	白血球数減少	[redacted](21)/ [redacted](34)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	3

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Pancreatic carcinoma	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）	膵癌	[redacted](34) / [redacted](39)	DOSE NOT CHANGED	N	FATAL		Y	5
Part 2 BAX2398 + 5-FU/ l-LV/ [redacted] / 5[redacted]/F	Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	胃腸障害	下痢	[redacted](4)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](7)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Pancreatic carcinoma	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）	膵癌	[redacted](8)/ [redacted](20)	DOSE NOT CHANGED	N	FATAL		Y	5
	Injury, poisoning and procedural complications	Fall	傷害、中毒および処置合併症	転倒	[redacted](11)/ (11)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	Investigations	Neutrophil count decreased	臨床検査	好中球数減少	[redacted](13)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	Investigations	White blood cell count decreased	臨床検査	白血球数減少	[redacted](13)/ (15)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	Metabolism and nutrition disorders	Hyponatraemia	代謝および栄養障害	低ナトリウム血症	[redacted](15)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	3

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
Part 2 BAX2398 + 5-FU/ *l*-LV/ [redacted]/ 7[redacted]/F	Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](3)/ [redacted](73)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	胃腸障害	下痢	[redacted](5)/ [redacted](30)	MULTIPLE	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	Gastrointestinal disorders	Vomiting	胃腸障害	嘔吐	[redacted](11)/ [redacted](44)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	Investigations	C-reactive protein increased	臨床検査	Ｃ－反応性蛋白増加	[redacted](16) / [redacted](23)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	Metabolism and nutrition disorders	Hypoalbuminaemia	代謝および栄養障害	低アルブミン血症	[redacted](23) / [redacted] 135)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	General disorders and administration site conditions	Fatigue	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	[redacted](29)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	Gastrointestinal disorders	Vomiting	胃腸障害	嘔吐	[redacted](29)/ [redacted](44)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	Investigations	C-reactive protein increased	臨床検査	Ｃ－反応性蛋白増加	[redacted](37) / [redacted](44)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	Gastrointestinal disorders	Stomatitis	胃腸障害	口内炎	[redacted](66) /	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	Investigations	C-reactive protein increased	臨床検査	Ｃ－反応性蛋白増加	[redacted](66)/ (73)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	Investigations	White blood cell count decreased	臨床検査	白血球数減少	[redacted](73) / [redacted](80)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	Metabolism and nutrition disorders	Hypokalaemia	代謝および栄養障害	低カリウム血症	[redacted](73)/ (80)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	Metabolism and nutrition disorders	Hypokalaemia	代謝および栄養障害	低カリウム血症	[redacted](108)/ [redacted](114)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	General disorders and administration site conditions	General physical health deterioration	一般・全身障害および投与部位の状態	全身健康状態低下	[redacted](109)/	DRUG INTERRUPTED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	3
	Metabolism and nutrition disorders	Hypoalbuminaemia	代謝および栄養障害	低アルブミン血症	[redacted](136)/ [redacted](142)	MULTIPLE	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	Metabolism and nutrition disorders	Hypoalbuminaemia	代謝および栄養障害	低アルブミン血症	[redacted](143)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	3
	Gastrointestinal disorders	Nausea	胃腸障害	悪心	[redacted](171)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	3

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	Metabolism and nutrition disorders	Hypokalaemia	代謝および栄養障害	低カリウム血症	[redacted](171)/[redacted](176)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	Investigations	C-reactive protein increased	臨床検査	Ｃ－反応性蛋白増加	[redacted](176)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	Infections and infestations	Infection	感染症および寄生虫症	感染	[redacted](176)/[redacted](176)	DRUG WITHDRAWN	N	FATAL		Y	5
Part 2 BAX2398 + 5-FU/ *l*-LV/[redacted]/ 7[redacted]/M	Gastrointestinal disorders	Constipation	胃腸障害	便秘	[redacted](2)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	Investigations	International normalised ratio increased	臨床検査	国際標準比増加	[redacted](2)/(29)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	Gastrointestinal disorders	Nausea	胃腸障害	悪心	[redacted](4)/(8)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	General disorders and administration site conditions	Malaise	一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	[redacted](5)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Pancreatic carcinoma	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）	膵癌	[redacted](15)/	DRUG INTERRUPTED	N	FATAL		Y	5

Adverse events are coded using MedDRA version 18.1.
Program: r2720-l-ae.sas,　Output: r2720-l2-7-4-8.rtf,　Generated on: 05DEC2017 16:16
LV: *l*-LV

表 2.7.4 - 45 NAPOLI-1 試験：死亡例一覧（安全性解析対象集団）（データカットオフ日：2014 年 2 月 14 日）

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
5-FU/LV/ [redacted]/ 7[redacted]/Male	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	胃腸障害	腹痛	[redacted](-12)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](8)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	HEPATOBILIARY DISORDERS	HEPATOMEGALY	肝胆道系障害	肝腫大	[redacted](8)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DECREASED APPETITE	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](8)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	PARAESTHESIA	神経系障害	錯感覚	[redacted](8)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	RALES	呼吸器、胸郭および縦隔障害	ラ音	[redacted](23)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	GENERAL PHYSICAL HEALTH DETERIORATION	一般・全身障害および投与部位の状態	全身健康状態低下	[redacted](42)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	FALL	傷害、中毒および処置合併症	転倒	[redacted](42)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	INVESTIGATIONS	AORTIC BRUIT	臨床検査	大動脈雑音	[redacted](42)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	BONE PAIN	筋骨格系および結合組織障害	骨痛	[redacted](42)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	DIZZINESS	神経系障害	浮動性めまい	[redacted](42)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	HEPATOBILIARY DISORDERS	HEPATIC FAILURE	肝胆道系障害	肝不全	[redacted](49)/ (58)	DOSE NOT CHANGED	N	FATAL	Y	Y	5
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	OEDEMA PERIPHERAL	一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫	[redacted](51)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	PSYCHIATRIC DISORDERS	ANXIETY	精神障害	不安	[redacted](56)/ (58)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
5-FU/LV/ [redacted]/ 4[redacted]/Male	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PYREXIA	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	[redacted](84)/ (84)	DRUG INTERRUPTED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PYREXIA	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	[redacted](87)/ (87)	DRUG INTERRUPTED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	BILIARY TRACT INFECTION	感染症および寄生虫症	胆道感染	[redacted](95)/ [redacted](100)	DRUG INTERRUPTED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	3
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	BILIARY TRACT INFECTION	感染症および寄生虫症	胆道感染	[redacted](104)/	DRUG WITHDRAWN	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	Y	2
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	SEPSIS	感染症および寄生虫症	敗血症	[redacted](104)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	Y	3
	HEPATOBILIARY DISORDERS	HEPATIC FUNCTION ABNORMAL	肝胆道系障害	肝機能異常	[redacted](120)/ [redacted](120)	DOSE NOT CHANGED	N	FATAL		Y	5
5-FU/LV/ [redacted]/ 7[redacted]/Female	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](4)/ (7)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](10)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](10)/ (11)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	INVESTIGATIONS	ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	[redacted](15)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	CONSTIPATION	胃腸障害	便秘	[redacted](15)/ (18)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LEUKOPENIA	血液およびリンパ系障害	白血球減少症	[redacted](15)/(22)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](15)/(22)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	THROMBOCYTOPENIA	血液およびリンパ系障害	血小板減少症	[redacted](15)/(22)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	[redacted](15)/(22)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	臨床検査	血中アルカリホスファターゼ増加	[redacted](15)/(22)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](18)/(21)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	INVESTIGATIONS	ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	[redacted](22)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	INVESTIGATIONS	BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	臨床検査	血中アルカリホスファターゼ増加	[redacted](22)/	DRUG WITHDRAWN	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	3
	HEPATOBILIARY DISORDERS	HYPERBILIRUBINAEMIA	肝胆道系障害	高ビリルビン血症	[redacted](22)/(30)	DRUG WITHDRAWN	N	RECOVERED /RESOLVED		N	3

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LEUKOPENIA	血液およびリンパ系障害	白血球減少症	[redacted](25)/	DOSE REDUCED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	胃腸障害	腹痛	[redacted](25)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ASCITES	胃腸障害	腹水	[redacted](25)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	HEPATOBILIARY DISORDERS	JAUNDICE	肝胆道系障害	黄疸	[redacted](25)/	DRUG WITHDRAWN	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	3
	INVESTIGATIONS	GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE INCREASED	臨床検査	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	[redacted](25)/	DRUG WITHDRAWN	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	3
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOALBUMINAEMIA	代謝および栄養障害	低アルブミン血症	[redacted](25)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	INVESTIGATIONS	BLOOD CREATININE INCREASED	臨床検査	血中クレアチニン増加	[redacted](25)/ (28)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOKALAEMIA	代謝および栄養障害	低カリウム血症	[redacted](25)/ (31)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	HEPATOBILIARY DISORDERS	HEPATIC FAILURE	肝胆道系障害	肝不全	[redacted](25)/ (36)	DRUG WITHDRAWN	N	FATAL	Y	Y	5

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	INVESTIGATIONS	BLOOD CREATININE INCREASED	臨床検査	血中クレアチニン増加	[redacted](28)/ [redacted](31)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	HEPATOBILIARY DISORDERS	HYPERBILIRUBINAEMIA	肝胆道系障害	高ビリルビン血症	[redacted](30)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	4
	HEPATOBILIARY DISORDERS	HYPERBILIRUBINAEMIA	肝胆道系障害	高ビリルビン血症	[redacted](30)/ [redacted](36)	DRUG WITHDRAWN	N	FATAL		N	5
	HEPATOBILIARY DISORDERS	JAUNDICE	肝胆道系障害	黄疸	[redacted](30)/ [redacted](36)	DRUG WITHDRAWN	N	FATAL	Y	N	5
	INVESTIGATIONS	BLOOD CREATININE INCREASED	臨床検査	血中クレアチニン増加	[redacted](34)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
5-FU/LV/ [redacted]/ 6[redacted]/Male	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	PARAPLEGIA	神経系障害	対麻痺	[redacted](4)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	3
	MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	PATHOLOGICAL FRACTURE	筋骨格系および結合組織障害	病的骨折	[redacted](4)/ [redacted](78)	DRUG WITHDRAWN	N	FATAL	Y	Y	5
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DYSPEPSIA	胃腸障害	消化不良	[redacted](34)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	DECUBITUS ULCER	皮膚および皮下組織障害	褥瘡性潰瘍	[redacted](34)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
5-FU/LV/ [redacted]/ 6[redacted]/Male	INFECTIONS AND INFESTATIONS	PNEUMONIA	感染症および寄生虫症	肺炎	[redacted](8)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	DYSPNOEA	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	[redacted](14)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	3
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	RESPIRATORY FAILURE	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸不全	[redacted](15)/ (15)	DOSE NOT CHANGED	N	FATAL		Y	5
5-FU/LV/ [redacted]/ 7[redacted]/Male	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	THROMBOCYTOPENIA	血液およびリンパ系障害	血小板減少症	[redacted](1)/ (22)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOMAGNESAEMIA	代謝および栄養障害	低マグネシウム血症	[redacted](8)/ (22)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOALBUMINAEMIA	代謝および栄養障害	低アルブミン血症	[redacted](22)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	GASTRIC VARICES HAEMORRHAGE	胃腸障害	胃静脈瘤出血	[redacted](29)/ (33)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	3
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOGLYCAEMIA	代謝および栄養障害	低血糖症	[redacted](32)/ (32)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	PULMONARY OEDEMA	呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺水腫	[redacted](35)/ (35)	DOSE NOT CHANGED	N	FATAL		Y	5

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
5-FU/LV/ [redacted]/ 6[redacted]/Female	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](2)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](2)/ (2)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE INCREASED	臨床検査	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	[redacted](8)/	DRUG INTERRUPTED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	胃腸障害	腹痛	[redacted](14)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	胃腸障害	胃食道逆流性疾患	[redacted](14)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	LETHARGY	神経系障害	嗜眠	[redacted](14)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	CEREBROVASCULAR ACCIDENT	神経系障害	脳血管発作	[redacted](16)/ (20)	DRUG WITHDRAWN	N	FATAL	Y	Y	5
5-FU/LV/ [redacted]/ 6[redacted]/Male	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	DIZZINESS	神経系障害	浮動性めまい	[redacted](2)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DECREASED APPETITE	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](3)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	胃腸障害	腹痛	[redacted](11)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	NEUROPATHY PERIPHERAL	神経系障害	末梢性ニューロパチー	[redacted](21)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	PNEUMONIA	感染症および寄生虫症	肺炎	[redacted](21)/ (56)	DOSE NOT CHANGED	N	FATAL	Y	Y	5
5-FU/LV/ [redacted]/ 3[redacted]/Female	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](2)/ (4)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FATIGUE	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	[redacted](4)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DECREASED APPETITE	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](10)/ (19)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	CHILLS	一般・全身障害および投与部位の状態	悪寒	[redacted](11)/ (22)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	FLANK PAIN	筋骨格系および結合組織障害	側腹部痛	[redacted](11)/ (29)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE	Y	N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	TUMOUR ASSOCIATED FEVER	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）	腫瘍熱	[redacted] (11)/ (29)	DRUG INTERRUPTED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	CARDIAC DISORDERS	PALPITATIONS	心臓障害	動悸	[redacted] (15)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted] (22)/ (29)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	INVESTIGATIONS	PROTEIN TOTAL DECREASED	臨床検査	総蛋白減少	[redacted] (29)/ (40)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOALBUMINAEMIA	代謝および栄養障害	低アルブミン血症	[redacted] (29)/ (40)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	OEDEMA PERIPHERAL	一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫	[redacted] (29)/ (50)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DECREASED APPETITE	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted] (40)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPERKALAEMIA	代謝および栄養障害	高カリウム血症	[redacted] (40)/ (52)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	CONSTIPATION	胃腸障害	便秘	[redacted] (45)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	LETHARGY	神経系障害	嗜眠	[redacted](45)/ [redacted](51)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	DIZZINESS	神経系障害	浮動性めまい	[redacted](46)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	OEDEMA PERIPHERAL	一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫	[redacted](50)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	HEPATIC ENCEPHALOPATHY	神経系障害	肝性脳症	[redacted](51)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	3
	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	DECUBITUS ULCER	皮膚および皮下組織障害	褥瘡性潰瘍	[redacted](51)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	UPPER GASTROINTESTINAL HAEMORRHAGE	胃腸障害	上部消化管出血	[redacted](51)/ [redacted](59)	DOSE NOT CHANGED	N	FATAL	Y	Y	5
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	LEUKOPLAKIA ORAL	胃腸障害	口腔内白斑症	[redacted](54)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
5-FU/LV/ [redacted]/ 5[redacted]/Male	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	THROMBOCYTOPENIA	血液およびリンパ系障害	血小板減少症	[redacted](8)/ [redacted](9)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	INVESTIGATIONS	WEIGHT DECREASED	臨床検査	体重減少	[redacted] (15)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	胃腸障害	腹痛	[redacted] (27)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted] (27)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	MALAISE	一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	[redacted] (27)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	DYSPNOEA	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	[redacted] (32)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	SEPTIC SHOCK	感染症および寄生虫症	敗血症性ショック	[redacted] (46)/ [redacted] (47)	DOSE NOT CHANGED	N	FATAL	Y	Y	5
5-FU/LV/ [redacted] / 5[redacted] /Female	NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	TUMOUR ASSOCIATED FEVER	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）	腫瘍熱	[redacted] (4)/	DRUG INTERRUPTED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	Y	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	MALAISE	一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	[redacted] (22)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	TUMOUR HAEMORRHAGE	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）	腫瘍出血	[redacted](22)/ [redacted](35)	DOSE NOT CHANGED	N	FATAL	Y	Y	5
MM-398/ [redacted]/ 6[redacted]/Male	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	COAGULOPATHY	血液およびリンパ系障害	凝血異常	[redacted](4)/ (10)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		Y	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](4)/ (10)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	3
	INVESTIGATIONS	INTERNATIONAL NORMALISED RATIO INCREASED	臨床検査	ＩＮＲ増加	[redacted](4)/ (10)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		Y	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ILEUS	胃腸障害	イレウス	[redacted](4)/ (22)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		Y	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](4)/ (22)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		Y	3
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOKALAEMIA	代謝および栄養障害	低カリウム血症	[redacted](15)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	COAGULOPATHY	血液およびリンパ系障害	凝血異常	[redacted](15)/ (17)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		Y	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](15)/ (17)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](15)/ (17)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	3

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](22)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	OBSTRUCTION GASTRIC	胃腸障害	胃閉塞	[redacted](23)/ (36)	DRUG WITHDRAWN	N	FATAL		Y	5
MM-398/ [redacted]/ 6[redacted]/Male	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PYREXIA	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	[redacted](-2)/ (5)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](3)/ (4)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	DEVICE OCCLUSION	一般・全身障害および投与部位の状態	医療機器閉塞	[redacted](3)/ (10)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	2
	HEPATOBILIARY DISORDERS	CHOLANGITIS	肝胆道系障害	胆管炎	[redacted](4)/ (15)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	PROCTITIS	胃腸障害	直腸炎	[redacted](39)/ (58)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](43)/ (50)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	KLEBSIELLA BACTERAEMIA	感染症および寄生虫症	クレブシエラ性菌血症	[redacted](54)/ (67)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	胃腸障害	腹痛	[redacted](81)/ (87)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	CLOSTRIDIUM DIFFICILE COLITIS	感染症および寄生虫症	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	[redacted](83)/ (92)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	3
	PSYCHIATRIC DISORDERS	ANXIETY	精神障害	不安	[redacted](86)/ (87)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	胃腸障害	腹痛	[redacted](98)/ (108)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](106)/ [redacted](108)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](119)/ [redacted](126)	DRUG INTERRUPTED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](154)/ [redacted](155)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PYREXIA	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	[redacted](154)/ [redacted](155)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	CEREBROVASCULAR ACCIDENT	神経系障害	脳血管発作	[redacted](158)/ [redacted](160)	DRUG WITHDRAWN	N	FATAL	Y	Y	5
MM-398/ [redacted]/ 7[redacted]/Female	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](-10)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DECREASED APPETITE	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](-6)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	胃腸障害	腹痛	[redacted](-6)/(-1)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](-6)/(-1)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	INVESTIGATIONS	WEIGHT DECREASED	臨床検査	体重減少	[redacted](1)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DECREASED APPETITE	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](1)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	IMPAIRED GASTRIC EMPTYING	胃腸障害	胃排出不全	[redacted](4)/(6)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	3
	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	HYPOGLYCAEMIC COMA	神経系障害	低血糖昏睡	[redacted](12)/(17)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	3
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	INFECTIOUS PERITONITIS	感染症および寄生虫症	感染性腹膜炎	[redacted](26)/(29)	DOSE NOT CHANGED	N	FATAL		Y	5
MM-398/[redacted]/ 6[redacted]/Male	MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	BACK PAIN	筋骨格系および結合組織障害	背部痛	[redacted](-7)/(8)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	OEDEMA PERIPHERAL	一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫	[redacted](-7)/(35)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](7)/(44)	DOSE REDUCED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PYREXIA	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	[redacted](15)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	MOUTH ULCERATION	胃腸障害	口腔内潰瘍形成	[redacted](22)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](22)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	NEUROPATHY PERIPHERAL	神経系障害	末梢性ニューロパチー	[redacted](22)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	VASCULAR DISORDERS	ORTHOSTATIC HYPOTENSION	血管障害	起立性低血圧	[redacted](26)/ (26)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	VASCULAR DISORDERS	HYPOTENSION	血管障害	低血圧	[redacted](26)/ (36)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	ASTHENIA	一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	[redacted](29)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	ALOPECIA	皮膚および皮下組織障害	脱毛症	[redacted](29)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	OEDEMA PERIPHERAL	一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫	[redacted](35)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	3

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	RENAL AND URINARY DISORDERS	ACUTE PRERENAL FAILURE	腎および尿路障害	急性腎前性腎不全	[redacted](35)/ [redacted](61)	DOSE NOT CHANGED	N	FATAL	Y	Y	5
	VASCULAR DISORDERS	VENA CAVA THROMBOSIS	血管障害	大静脈血栓症	[redacted](38)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	3
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	PLEURAL EFFUSION	呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸水	[redacted](50)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	RENAL AND URINARY DISORDERS	ANURIA	腎および尿路障害	無尿	[redacted](52)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	3
MM-398/ [redacted]/ 6[redacted]/Male	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	胃腸障害	腹痛	[redacted](1)/ [redacted](10)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	胃腸障害	腹痛	[redacted](11)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	3
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DECREASED APPETITE	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](11)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	OESOPHAGITIS	胃腸障害	食道炎	[redacted](15)/ [redacted](27)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	3
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	RESPIRATORY TRACT INFECTION	感染症および寄生虫症	気道感染	[redacted](36)/ [redacted](36)	DOSE NOT CHANGED	N	FATAL		Y	5

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	RESPIRATORY FAILURE	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸不全	[redacted](36)/ [redacted](36)	DOSE NOT CHANGED	N	FATAL		Y	5
MM-398/ [redacted]/ 6[redacted]/Female	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	ASTHENIA	一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	[redacted](8)/ (15)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](8)/ (23)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	HEPATOBILIARY DISORDERS	JAUNDICE	肝胆道系障害	黄疸	[redacted](15)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](15)/ (23)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](15)/ (30)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	INVESTIGATIONS	ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	[redacted](22)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	3
	INVESTIGATIONS	ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	[redacted](22)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	3
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PYREXIA	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	[redacted](22)/ (23)	DRUG INTERRUPTED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	RESPIRATORY FAILURE	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸不全	[redacted](22)/ [redacted](33)	DOSE NOT CHANGED	N	FATAL	Y	N	5
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	胃腸障害	腹痛	[redacted](23)/ (26)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ASCITES	胃腸障害	腹水	[redacted](26)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOALBUMINAEMIA	代謝および栄養障害	低アルブミン血症	[redacted](26)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
MM-398/ [redacted]/ 7[redacted]/Male	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	ASTHENIA	一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	[redacted](1)/ (8)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](9)/ (13)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PYREXIA	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	[redacted](14)/ (14)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	ASTHENIA	一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	[redacted](23)/ (29)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](29)/ (29)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	GASTROINTESTINAL TOXICITY	胃腸障害	胃腸毒性	[redacted](30)/ (50)	DRUG WITHDRAWN	Y	FATAL	Y	Y	5

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](36)/ (45)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
MM-398/ [redacted]/ 4[redacted]/Male	CARDIAC DISORDERS	SINUS TACHYCARDIA	心臓障害	洞性頻脈	[redacted](-12)/ [redacted](22)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	胃腸障害	腹痛	[redacted](-1)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](3)/ (3)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	ASTHENIA	一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	[redacted](3)/ (24)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DECREASED APPETITE	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](13)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	3
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPONATRAEMIA	代謝および栄養障害	低ナトリウム血症	[redacted](13)/ (15)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	MEDICAL DEVICE COMPLICATION	一般・全身障害および投与部位の状態	医療機器合併症	[redacted](15)/ (15)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	ALOPECIA	皮膚および皮下組織障害	脱毛症	[redacted](17)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	HICCUPS	呼吸器、胸郭および縦隔障害	しゃっくり	[redacted](18)/(37)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](20)/(21)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LEUKOCYTOSIS	血液およびリンパ系障害	白血球増加症	[redacted](21)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	LIVER ABSCESS	感染症および寄生虫症	肝膿瘍	[redacted](21)/(40)	DOSE NOT CHANGED	N	FATAL		Y	5
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOALBUMINAEMIA	代謝および栄養障害	低アルブミン血症	[redacted](22)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	ASTHENIA	一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	[redacted](24)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	MELAENA	胃腸障害	メレナ	[redacted](28)/(35)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	EPISTAXIS	呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻出血	[redacted](29)/(29)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	HAEMORRHAGIC ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	出血性貧血	[redacted](29)/(36)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOMAGNESAEMIA	代謝および栄養障害	低マグネシウム血症	[redacted](36)/(39)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	CONVULSION	神経系障害	痙攣	[redacted](37)/ [redacted](38)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	4
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	BRAIN ABSCESS	感染症および寄生虫症	脳膿瘍	[redacted](37)/ (40)	DRUG INTERRUPTED	N	FATAL	Y	Y	5
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	MENINGITIS	感染症および寄生虫症	髄膜炎	[redacted](37)/ (40)	DOSE NOT CHANGED	N	FATAL		Y	5
	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	COMA	神経系障害	昏睡	[redacted](39)/ (40)	DOSE NOT CHANGED	N	FATAL	Y	Y	5
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PYREXIA	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	[redacted](40)/ (40)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	SEPSIS	感染症および寄生虫症	敗血症	[redacted](40)/ (40)	DOSE NOT CHANGED	N	FATAL	Y	Y	5
MM-398/ [redacted]/ 7[redacted]/Male	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	胃腸障害	腹痛	[redacted](1)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](2)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DECREASED APPETITE	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](2)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FATIGUE	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	[redacted](15)/ (22)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](50)/ [redacted](57)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	PULMONARY EMBOLISM	呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺塞栓症	[redacted](122)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	MALABSORPTION	胃腸障害	吸収不良	[redacted](126)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FATIGUE	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	[redacted](126)/ [redacted](133)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](134)/ [redacted](147)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	OEDEMA PERIPHERAL	一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫	[redacted](140)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FATIGUE	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	[redacted](147)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](162)/ [redacted](168)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	BACK PAIN	筋骨格系および結合組織障害	背部痛	[redacted](168)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](174)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	GASTROINTESTINAL HAEMORRHAGE	胃腸障害	胃腸出血	[redacted](175)/[redacted](176)	DOSE NOT CHANGED	N	FATAL	Y	Y	5
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	BRONCHOPNEUMONIA	感染症および寄生虫症	気管支肺炎	[redacted](176)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	Y	3
	RENAL AND URINARY DISORDERS	RENAL FAILURE ACUTE	腎および尿路障害	急性腎不全	[redacted](176)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
MM-398/[redacted]/ 7[redacted]/Male	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT INCREASED	臨床検査	白血球数増加	[redacted](-13)/[redacted](8)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](-12)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FATIGUE	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	[redacted](-12)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](-12)/[redacted](-12)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	胃腸障害	腹痛	[redacted](1)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	TUMOUR PAIN	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）	腫瘍疼痛	[redacted](8)/ (13)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		Y	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](8)/ (22)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOKALAEMIA	代謝および栄養障害	低カリウム血症	[redacted](15)/ (22)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](51)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOMAGNESAEMIA	代謝および栄養障害	低マグネシウム血症	[redacted](57)/ (177)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOMAGNESAEMIA	代謝および栄養障害	低マグネシウム血症	[redacted](106)/ [redacted](106)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOKALAEMIA	代謝および栄養障害	低カリウム血症	[redacted](106)/ [redacted](113)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOCALCAEMIA	代謝および栄養障害	低カルシウム血症	[redacted](106)/ [redacted](134)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	INVESTIGATIONS	BLOOD BILIRUBIN INCREASED	臨床検査	血中ビリルビン増加	[redacted](134)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	3
	HEPATOBILIARY DISORDERS	CHOLESTASIS	肝胆道系障害	胆汁うっ滞	[redacted](134)/[redacted](135)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOKALAEMIA	代謝および栄養障害	低カリウム血症	[redacted](141)/[redacted](155)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOCALCAEMIA	代謝および栄養障害	低カルシウム血症	[redacted](141)/[redacted](177)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ASCITES	胃腸障害	腹水	[redacted](157)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](184)/[redacted](188)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	GENERAL PHYSICAL HEALTH DETERIORATION	一般・全身障害および投与部位の状態	全身健康状態低下	[redacted](184)/[redacted](188)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	URINARY TRACT INFECTION	感染症および寄生虫症	尿路感染	[redacted](184)/[redacted](188)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	3
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	PULMONARY EMBOLISM	呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺塞栓症	[redacted](195)/	DOSE NOT CHANGED	N	UNKNOWN	Y	N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	GENERAL PHYSICAL HEALTH DETERIORATION	一般・全身障害および投与部位の状態	全身健康状態低下	[redacted] (195)/ [redacted] (200)	DOSE NOT CHANGED	N	FATAL	Y	Y	5
MM-398/ [redacted] / 7[redacted] /Female	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPERGLYCAEMIA	代謝および栄養障害	高血糖	[redacted] (-6)/ (-1)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOMAGNESAEMIA	代謝および栄養障害	低マグネシウム血症	[redacted] (-6)/ (1)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted] (1)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOMAGNESAEMIA	代謝および栄養障害	低マグネシウム血症	[redacted] (8)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted] (11)/ (25)	DOSE REDUCED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	3
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	RESPIRATORY TRACT INFECTION	感染症および寄生虫症	気道感染	[redacted] (13)/ (19)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	INVESTIGATIONS	BLOOD ALBUMIN DECREASED	臨床検査	血中アルブミン減少	[redacted] (23)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted] (35)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	Y	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	ACUTE RESPIRATORY FAILURE	呼吸器、胸郭および縦隔障害	急性呼吸不全	[redacted](77)/ [redacted](77)	DOSE NOT CHANGED	N	FATAL		Y	5
MM-398/ [redacted]/ 6[redacted]/Female	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DECREASED APPETITE	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](2)/ [redacted](12)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](9)/ [redacted](17)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE	Y	N	4
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DECREASED APPETITE	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](12)/ [redacted](36)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE	Y	N	2
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	MUCOSAL INFLAMMATION	一般・全身障害および投与部位の状態	粘膜の炎症	[redacted](15)/ [redacted](17)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOKALAEMIA	代謝および栄養障害	低カリウム血症	[redacted](15)/ [redacted](27)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	ASTHENIA	一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	[redacted](16)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	CONSTIPATION	胃腸障害	便秘	[redacted](36)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	3

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DECREASED APPETITE	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](36)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	Y	3
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPERGLYCAEMIA	代謝および栄養障害	高血糖	[redacted](38)/ (38)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	INTESTINAL OBSTRUCTION	胃腸障害	腸閉塞	[redacted](41)/ (42)	DRUG WITHDRAWN	N	FATAL		Y	5
MM-398/ [redacted]/ 6[redacted]/Female	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOMAGNESAEMIA	代謝および栄養障害	低マグネシウム血症	[redacted](- 11)/ [redacted](-5)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOMAGNESAEMIA	代謝および栄養障害	低マグネシウム血症	[redacted](-5)/ (3)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](2)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](2)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	RENAL AND URINARY DISORDERS	RENAL IMPAIRMENT	腎および尿路障害	腎機能障害	[redacted](2)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	Y	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](12)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PAIN	一般・全身障害および投与部位の状態	疼痛	[redacted](12)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION	血液およびリンパ系障害	播種性血管内凝固	[redacted](12)/ (13)	DOSE NOT CHANGED	Y	FATAL		Y	5
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	PULMONARY EMBOLISM	呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺塞栓症	[redacted](12)/ (13)	DOSE NOT CHANGED	Y	FATAL	Y	Y	5
MM-398/ [redacted]/ 7[redacted]/Female	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](4)/ (8)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](4)/ (8)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](29)/ (36)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	HERPES ZOSTER	感染症および寄生虫症	帯状疱疹	[redacted](43)/ (48)	DRUG INTERRUPTED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](48)/ (52)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	INVESTIGATIONS	WEIGHT DECREASED	臨床検査	体重減少	[redacted](55)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LEUKOPENIA	血液およびリンパ系障害	白血球減少症	[redacted](62)/ (70)	DOSE REDUCED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	3

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](62)/ (70)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOALBUMINAEMIA	代謝および栄養障害	低アルブミン血症	[redacted](90)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](98)/ (101)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	INVESTIGATIONS	NEUTROPHIL COUNT DECREASED	臨床検査	好中球数減少	[redacted](101)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	4
	RENAL AND URINARY DISORDERS	RENAL FAILURE ACUTE	腎および尿路障害	急性腎不全	[redacted](101)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	3
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	SEPTIC SHOCK	感染症および寄生虫症	敗血症性ショック	[redacted](101)/ [redacted](101)	DOSE NOT CHANGED	Y	FATAL	Y	Y	5
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOGLYCAEMIA	代謝および栄養障害	低血糖症	[redacted](101)/ [redacted](101)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
MM-398/ [redacted]/ 6[redacted]/Male	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	PLEURAL EFFUSION	呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸水	[redacted](-1)/ (18)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](9)/ (16)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	DYSPNOEA	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	[redacted](12)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	PLEURAL EFFUSION	呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸水	[redacted](19)/ (23)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	3
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	PNEUMONITIS	呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺臓炎	[redacted](21)/ (30)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](23)/ (31)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](24)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	VASCULAR DISORDERS	DEEP VEIN THROMBOSIS	血管障害	深部静脈血栓症	[redacted](24)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	Y	3
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOCALCAEMIA	代謝および栄養障害	低カルシウム血症	[redacted](28)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	PLEURAL EFFUSION	呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸水	[redacted](28)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	PULMONARY OEDEMA	呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺水腫	[redacted](28)/ [redacted](32)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE	Y	N	2
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	COUGH	呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	[redacted](32)/ [redacted](42)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](42)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	LUNG INFECTION	感染症および寄生虫症	肺感染	[redacted](42)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	INVESTIGATIONS	INTERNATIONAL NORMALISED RATIO INCREASED	臨床検査	ＩＮＲ増加	[redacted](42)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	HAEMATOCHEZIA	胃腸障害	血便排泄	[redacted](42)/ [redacted](43)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	3
	NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	METASTASES TO LUNG	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）	肺転移	[redacted](42)/ [redacted](57)	DOSE NOT CHANGED	N	FATAL		Y	5
MM-398/ [redacted]/ 7[redacted]/Male	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL DISCOMFORT	胃腸障害	腹部不快感	[redacted](2)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](8)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DECREASED APPETITE	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](11)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOGLYCAEMIA	代謝および栄養障害	低血糖症	[redacted](11)/ (13)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOCALCAEMIA	代謝および栄養障害	低カルシウム血症	[redacted](11)/ (16)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	FEBRILE NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	発熱性好中球減少症	[redacted](11)/ (17)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	1
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](11)/ (19)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](13)/ (16)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN UPPER	胃腸障害	上腹部痛	[redacted](19)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOGLYCAEMIA	代謝および栄養障害	低血糖症	[redacted](19)/ (20)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	4

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	INVESTIGATIONS	NEUTROPHIL COUNT DECREASED	臨床検査	好中球数減少	[redacted](29)/(35)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	4
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](29)/(35)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](29)/(42)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	3
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOCALCAEMIA	代謝および栄養障害	低カルシウム血症	[redacted](32)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOGLYCAEMIA	代謝および栄養障害	低血糖症	[redacted](32)/(35)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	RENAL AND URINARY DISORDERS	URINARY RETENTION	腎および尿路障害	尿閉	[redacted](32)/(35)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PYREXIA	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	[redacted](35)/(35)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](36)/(38)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOALBUMINAEMIA	代謝および栄養障害	低アルブミン血症	[redacted](36)/(41)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](47)/(47)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FATIGUE	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	[redacted](49)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPONATRAEMIA	代謝および栄養障害	低ナトリウム血症	[redacted](49)/ (63)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPERGLYCAEMIA	代謝および栄養障害	高血糖	[redacted](56)/ (70)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOALBUMINAEMIA	代謝および栄養障害	低アルブミン血症	[redacted](63)/ (70)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	INVESTIGATIONS	NEUTROPHIL COUNT DECREASED	臨床検査	好中球数減少	[redacted](70)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	3
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](70)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	3
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](76)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	3
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	FEBRILE NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	発熱性好中球減少症	[redacted](76)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	Y	3
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	CHOLANGITIS SUPPURATIVE	感染症および寄生虫症	化膿性胆管炎	[redacted](76)/ (76)	DRUG WITHDRAWN	N	FATAL	Y	Y	5

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOGLYCAEMIA	代謝および栄養障害	低血糖症	[redacted](76)/ (76)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
MM-398/ [redacted]/ 6[redacted]/Male	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](2)/ (61)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](14)/ (18)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](14)/ (40)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOALBUMINAEMIA	代謝および栄養障害	低アルブミン血症	[redacted](14)/ (60)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FATIGUE	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	[redacted](20)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DECREASED APPETITE	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](20)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](20)/ (33)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	ALOPECIA	皮膚および皮下組織障害	脱毛症	[redacted](20)/ (33)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	ALOPECIA	皮膚および皮下組織障害	脱毛症	[redacted](34)/ [redacted](125)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](34)/ (155)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](48)/ (90)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](62)/ (104)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOALBUMINAEMIA	代謝および栄養障害	低アルブミン血症	[redacted](82)/ (90)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](97)/ (104)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOALBUMINAEMIA	代謝および栄養障害	低アルブミン血症	[redacted](104)/ [redacted](112)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	NEUTROPHIL COUNT DECREASED	臨床検査	好中球数減少	[redacted](112)/ [redacted](124)	DOSE REDUCED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](112)/ [redacted](165)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOALBUMINAEMIA	代謝および栄養障害	低アルブミン血症	[redacted](124)/ [redacted](131)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	ALOPECIA	皮膚および皮下組織障害	脱毛症	[redacted](125)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOALBUMINAEMIA	代謝および栄養障害	低アルブミン血症	[redacted](139)/[redacted](153)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	HERPES ZOSTER	感染症および寄生虫症	帯状疱疹	[redacted](155)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOALBUMINAEMIA	代謝および栄養障害	低アルブミン血症	[redacted](166)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](166)/[redacted](169)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ASCITES	胃腸障害	腹水	[redacted](169)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	PLEURAL EFFUSION	呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸水	[redacted](169)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	RESPIRATORY FAILURE	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸不全	[redacted](169)/[redacted](169)	DRUG WITHDRAWN	N	FATAL	Y	Y	5
MM-398/ [redacted]/ 6[redacted]/Male	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](2)/ (10)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FATIGUE	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	[redacted](2)/ [redacted](10)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	CHEST DISCOMFORT	一般・全身障害および投与部位の状態	胸部不快感	[redacted](4)/ [redacted](39)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	NON-CARDIAC CHEST PAIN	一般・全身障害および投与部位の状態	非心臓性胸痛	[redacted](4)/ [redacted](39)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DECREASED APPETITE	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](7)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL DISTENSION	胃腸障害	腹部膨満	[redacted](18)/ [redacted](23)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](21)/ [redacted](28)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LEUKOPENIA	血液およびリンパ系障害	白血球減少症	[redacted](21)/ [redacted](49)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](22)/ [redacted](33)	DOSE REDUCED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	ALOPECIA	皮膚および皮下組織障害	脱毛症	[redacted](29)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](29)/(30)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](29)/(30)	DOSE REDUCED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](29)/(35)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOKALAEMIA	代謝および栄養障害	低カリウム血症	[redacted](29)/(36)	DOSE REDUCED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	胃腸障害	腹痛	[redacted](29)/(46)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	FEBRILE NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	発熱性好中球減少症	[redacted](29)/(47)	DOSE REDUCED, DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	3
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	CAMPYLOBACTER SEPSIS	感染症および寄生虫症	カンピロバクター性敗血症	[redacted](30)/(47)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	UPPER GASTROINTESTINAL HAEMORRHAGE	胃腸障害	上部消化管出血	[redacted](32)/(35)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	SKIN HYPERPIGMENTATION	皮膚および皮下組織障害	皮膚色素過剰	[redacted](49)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](49)/(49)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](49)/(49)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	胃腸障害	腹痛	[redacted](53)/ [redacted](77)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LEUKOPENIA	血液およびリンパ系障害	白血球減少症	[redacted](56)/ (63)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](56)/ (63)	DOSE REDUCED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](57)/ (69)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	胃腸障害	腹痛	[redacted](77)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	MALAISE	一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	[redacted](82)/ (85)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted] (119)/ [redacted] (139)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	CONSTIPATION	胃腸障害	便秘	[redacted] (154)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	INVESTIGATIONS	ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	[redacted] (182)/ [redacted] (189)	DRUG INTERRUPTED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	INVESTIGATIONS	ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	[redacted](182)/[redacted](189)	DRUG INTERRUPTED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	FLANK PAIN	筋骨格系および結合組織障害	側腹部痛	[redacted](189)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	ENTEROCOLITIS INFECTIOUS	感染症および寄生虫症	感染性小腸結腸炎	[redacted](206)/[redacted](208)	DRUG WITHDRAWN	Y	FATAL	Y	Y	5
MM-398/[redacted]/ 5[redacted]/Male	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](8)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	ASTHENIA	一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	[redacted](8)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DECREASED APPETITE	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](8)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	COUGH	呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	[redacted](8)/ (15)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPONATRAEMIA	代謝および栄養障害	低ナトリウム血症	[redacted](22)/ (25)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPERKALAEMIA	代謝および栄養障害	高カリウム血症	[redacted](22)/ [redacted](31)	DRUG INTERRUPTED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	INVESTIGATIONS	BLOOD BILIRUBIN INCREASED	臨床検査	血中ビリルビン増加	[redacted](25)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPERKALAEMIA	代謝および栄養障害	高カリウム血症	[redacted](31)/ [redacted](32)	DOSE NOT CHANGED	N	FATAL	Y	Y	5
MM-398/ [redacted]/ 7[redacted]/Male	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](8)/ [redacted](22)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](8)/ [redacted](22)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPONATRAEMIA	代謝および栄養障害	低ナトリウム血症	[redacted](8)/ [redacted](22)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FATIGUE	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	[redacted](15)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](15)/ [redacted](22)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](22)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	3
	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	ALOPECIA	皮膚および皮下組織障害	脱毛症	[redacted](22)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PYREXIA	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	[redacted](22)/ [redacted](22)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	TREMOR	神経系障害	振戦	[redacted](22)/ [redacted](23)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DECREASED APPETITE	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](29)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	ABDOMINAL INFECTION	感染症および寄生虫症	腹部感染	[redacted](32)/ [redacted](41)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	1
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	COUGH	呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	[redacted](35)/ [redacted](39)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOALBUMINAEMIA	代謝および栄養障害	低アルブミン血症	[redacted](43)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPERGLYCAEMIA	代謝および栄養障害	高血糖	[redacted](43)/ [redacted](109)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE		N	3
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	ASTHENIA	一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	[redacted](78)/	DRUG INTERRUPTED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	3
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	CACHEXIA	代謝および栄養障害	悪液質	[redacted](78)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	SEPSIS	感染症および寄生虫症	敗血症	[redacted] (136)/ [redacted] (176)	DOSE NOT CHANGED	N	FATAL	Y	Y	5
MM-398+5-FU/LV/ [redacted] / 4[redacted] /Female	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	OEDEMA PERIPHERAL	一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫	[redacted] (13)/ (22)	DRUG INTERRUPTED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	INVESTIGATIONS	FIBRIN D DIMER INCREASED	臨床検査	フィブリンDダイマー増加	[redacted] (15)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	OEDEMA PERIPHERAL	一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫	[redacted] (29)/ (33)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted] (36)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted] (36)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	DYSPNOEA	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	[redacted] (58)/ (58)	DOSE NOT CHANGED	N	FATAL		Y	5
MM-398+5-FU/LV/ [redacted] / 6[redacted] /Female	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted] (3)/ (3)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FATIGUE	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	[redacted](15)/(63)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](16)/(17)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](17)/(17)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](22)/(63)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](23)/(27)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	ASTHENIA	一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	[redacted](23)/(63)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DECREASED APPETITE	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](23)/(63)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](29)/(34)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	胃腸障害	腹痛	[redacted](29)/(63)	DRUG INTERRUPTED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](29)/(63)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	WEIGHT DECREASED	臨床検査	体重減少	[redacted](29)/(63)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOKALAEMIA	代謝および栄養障害	低カリウム血症	[redacted](34)/ [redacted](63)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	GENERAL PHYSICAL HEALTH DETERIORATION	一般・全身障害および投与部位の状態	全身健康状態低下	[redacted](50)/ [redacted](63)	DOSE NOT CHANGED	N	FATAL		Y	5
MM-398+5-FU/LV/ [redacted]/ 8[redacted]/Male	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	MALAISE	一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	[redacted](2)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	HICCUPS	呼吸器、胸郭および縦隔障害	しゃっくり	[redacted](2)/ [redacted](11)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](3)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](3)/	DRUG INTERRUPTED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FATIGUE	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	[redacted](3)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DECREASED APPETITE	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](3)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	PNEUMONIA	感染症および寄生虫症	肺炎	[redacted](4)/	DRUG WITHDRAWN	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	Y	3
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](8)/	DRUG WITHDRAWN	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	Y	4
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	SEPTIC SHOCK	感染症および寄生虫症	敗血症性ショック	[redacted](11)/ (13)	DRUG WITHDRAWN	Y	FATAL	Y	Y	5

Adverse events are coded using MedDRA version 14.1.
Program: r2720-l-ae.sas,　Output: r2720-l2-7-4-7.rtf,　Generated on: 05DEC2017 16:16

表 2.7.4 - 46 PEP0201 試験：死亡例一覧（安全性解析対象集団）

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
MM-398 180 mg/m2/[redacted]/ 6[redacted]/Female		DIARRHOEA		下痢	[redacted](3)/	DOSE NOT CHANGED	Y	FATAL		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](3)/	DOSE NOT CHANGED	Y	FATAL		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	OESOPHAGEAL PAIN	胃腸障害	食道痛	[redacted](4)/ (5)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED/RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](4)/ (7)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED/RESOLVED		Y	3
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LEUKOPENIA	血液およびリンパ系障害	白血球減少症	[redacted](7)/	DRUG WITHDRAWN	Y	FATAL		N	4
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](7)/	DRUG WITHDRAWN	Y	FATAL		N	4
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](7)/	DRUG WITHDRAWN	Y	FATAL		N	4
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	FEBRILE NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	発熱性好中球減少症	[redacted](8)/	DRUG WITHDRAWN	Y	FATAL		Y	3
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	FEBRILE NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	発熱性好中球減少症	[redacted](8)/	DRUG WITHDRAWN	Y	FATAL		Y	3

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	FEBRILE NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	発熱性好中球減少症	[redacted](8)/	DRUG WITHDRAWN	Y	FATAL		Y	3
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOCALCAEMIA	代謝および栄養障害	低カルシウム血症	[redacted](12)/ [redacted](15)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED/RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ANAL HAEMORRHAGE	胃腸障害	肛門出血	[redacted](14)/	DOSE NOT CHANGED	Y	FATAL		Y	4
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	INFECTION	感染症および寄生虫症	感染	[redacted](15)/	DOSE NOT CHANGED	Y	FATAL		N	4

Adverse events are coded using MedDRA version 14.1.
Program: r2720-l-ae.sas,　Output: r2720-l2-7-4-6.rtf,　Generated on: 05DEC2017 16:16

表 2.7.4 - 47 PEP0203 試験：死亡例一覧（安全性解析対象集団）

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
MM-398 120 mg/m2/ [redacted]/ 5[redacted]/Male	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	HICCUPS	呼吸器、胸郭および縦隔障害	しゃっくり	[redacted](3)/ [redacted](3)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	ASTHENIA	一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	[redacted](8)/	DOSE NOT CHANGED	Y	UNKNOWN		N	1
		DIARRHOEA		下痢	[redacted](8)/ (25)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](8)/ (25)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](8)/ (38)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](9)/ (11)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	胃腸障害	腹痛	[redacted](10)/	DRUG INTERRUPTED	N	UNKNOWN		N	2
	INVESTIGATIONS	ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	[redacted](12)/ (15)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](12)/ (18)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	4

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](12)/(18)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	4
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](12)/(18)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](12)/(18)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	INFECTION	感染症および寄生虫症	感染	[redacted](12)/(26)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		Y	3
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	INFECTION	感染症および寄生虫症	感染	[redacted](12)/(26)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		Y	3
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPERGLYCAEMIA	代謝および栄養障害	高血糖	[redacted](12)/(28)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOCALCAEMIA	代謝および栄養障害	低カルシウム血症	[redacted](12)/(28)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	MUCOSAL INFLAMMATION	一般・全身障害および投与部位の状態	粘膜の炎症	[redacted](13)/(51)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](15)/(18)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	THROMBOCYTOPENIA	血液およびリンパ系障害	血小板減少症	[redacted](15)/(23)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOALBUMINAEMIA	代謝および栄養障害	低アルブミン血症	[redacted](15)/(23)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	HEPATOBILIARY DISORDERS	HYPERBILIRUBINAEMIA	肝胆道系障害	高ビリルビン血症	[redacted](15)/(28)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOPHOSPHATAEMIA	代謝および栄養障害	低リン酸血症	[redacted](15)/(28)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	DYSPNOEA	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	[redacted](19)/(36)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	OEDEMA PERIPHERAL	一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫	[redacted](20)/	DOSE NOT CHANGED	N	UNKNOWN		N	1
	INVESTIGATIONS	WEIGHT DECREASED	臨床検査	体重減少	[redacted](20)/	DOSE NOT CHANGED	Y	UNKNOWN		N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](28)/(63)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	PSYCHIATRIC DISORDERS	DEPRESSION	精神障害	うつ病	[redacted](33)/	DOSE NOT CHANGED	Y	UNKNOWN		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	EPIGASTRIC DISCOMFORT	胃腸障害	心窩部不快感	[redacted](34)/(66)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](36)/(63)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](36)/(63)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](39)/(50)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		Y	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](39)/(50)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		Y	1
	INVESTIGATIONS	BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	臨床検査	血中アルカリホスファターゼ増加	[redacted](63)/(72)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	LIPASE INCREASED	臨床検査	リパーゼ増加	[redacted](64)/	DOSE NOT CHANGED	N	UNKNOWN		N	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](65)/(69)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](65)/(69)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	INFECTION	感染症および寄生虫症	感染	[redacted](66)/	DOSE NOT CHANGED	N	UNKNOWN		Y	3
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	INFECTION	感染症および寄生虫症	感染	[redacted](66)/	DOSE NOT CHANGED	N	UNKNOWN		Y	3
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PYREXIA	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	[redacted](66)/(85)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPONATRAEMIA	代謝および栄養障害	低ナトリウム血症	[redacted](68)/	DOSE NOT CHANGED	N	UNKNOWN		N	3

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](68)/ [redacted](78)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOALBUMINAEMIA	代謝および栄養障害	低アルブミン血症	[redacted](72)/	DOSE NOT CHANGED	N	UNKNOWN		N	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](72)/ [redacted](82)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](72)/ [redacted](82)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](72)/ [redacted](82)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](72)/ [redacted](82)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	DYSPNOEA	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	[redacted](78)/	DRUG INTERRUPTED	N	UNKNOWN		N	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL DISTENSION	胃腸障害	腹部膨満	[redacted](78)/ [redacted](85)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	INVESTIGATIONS	ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	[redacted](82)/	DOSE NOT CHANGED	N	UNKNOWN		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](82)/ [redacted](84)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LYMPHOPENIA	血液およびリンパ系障害	リンパ球減少症	[redacted](82)/ [redacted](84)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	DISEASE PROGRESSION	一般・全身障害および投与部位の状態	疾患進行	[redacted](86)/ [redacted](86)	DOSE NOT CHANGED	N	FATAL		Y	5
MM-398 60 mg/m2/ [redacted]/ 5[redacted]/Male	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ASCITES	胃腸障害	腹水	[redacted](4)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	3
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DECREASED APPETITE	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](4)/ [redacted](28)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	DYSPNOEA	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	[redacted](4)/ [redacted](56)	DOSE NOT CHANGED	N	FATAL		Y	2
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FATIGUE	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	[redacted](6)/ [redacted](10)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	WEIGHT DECREASED	臨床検査	体重減少	[redacted](8)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	CONSTIPATION	胃腸障害	便秘	[redacted](18)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	GASTRITIS	胃腸障害	胃炎	[redacted](22)/ (30)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	OESOPHAGITIS	胃腸障害	食道炎	[redacted](22)/ (30)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	胃腸障害	腹痛	[redacted](25)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	PULMONARY TUBERCULOSIS	感染症および寄生虫症	肺結核	[redacted](26)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	3
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOKALAEMIA	代謝および栄養障害	低カリウム血症	[redacted](27)/ (30)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	CHEST DISCOMFORT	一般・全身障害および投与部位の状態	胸部不快感	[redacted](31)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	PSYCHIATRIC DISORDERS	CONFUSIONAL STATE	精神障害	錯乱状態	[redacted](35)/ (37)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPERKALAEMIA	代謝および栄養障害	高カリウム血症	[redacted](44)/ (50)	DRUG INTERRUPTED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	PSYCHIATRIC DISORDERS	DRUG DEPENDENCE	精神障害	薬物依存	[redacted](48)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	TUMOUR PAIN	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）	腫瘍疼痛	[redacted](51)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	3
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	COUGH	呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	[redacted](51)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	3

Adverse events are coded using MedDRA version 14.1.
Program: r2720-l-ae.sas,　Output: r2720-l2-7-4-4.rtf,　Generated on: 05DEC2017 16:16

7.2　重篤な有害事象発現症例一覧

重篤な有害事象発現症例一覧を 5.3.7.3 項に示した。

7.3　治験薬の投与中止に至った有害事象発現症例一覧

表 2.7.4 - 48 331501 試験：治験薬の投与中止に至った有害事象発現症例一覧（安全性解析対象集団）

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
Part 1 - BAX2398 + 5-FU/ [redacted]/ 4[redacted]/M	Gastrointestinal disorders	Constipation	胃腸障害	便秘	[redacted](1)/ [redacted](2)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](3)/ (32)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	Gastrointestinal disorders	Nausea	胃腸障害	悪心	[redacted](4)/ (6)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	Gastrointestinal disorders	Nausea	胃腸障害	悪心	[redacted](17)/ (18)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	Investigations	Neutrophil count decreased	臨床検査	好中球数減少	[redacted](21)/ (46)	MULTIPLE	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	Investigations	White blood cell count decreased	臨床検査	白血球数減少	[redacted](21)/ (46)	MULTIPLE	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	胃腸障害	下痢	[redacted](27)/ (74)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	Investigations	Neutrophil count decreased	臨床検査	好中球数減少	[redacted](67)/ (74)	DOSE REDUCED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	Investigations	White blood cell count decreased	臨床検査	白血球数減少	[redacted](67)/ (88)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	Investigations	Neutrophil count decreased	臨床検査	好中球数減少	[redacted](81)/ (88)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	Investigations	Neutrophil count decreased	臨床検査	好中球数減少	[redacted](108)/ [redacted](116)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	Investigations	White blood cell count decreased	臨床検査	白血球数減少	[redacted] (108)/[redacted] (116)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	Investigations	Neutrophil count decreased	臨床検査	好中球数減少	[redacted] (123)/[redacted] (130)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	Investigations	White blood cell count decreased	臨床検査	白血球数減少	[redacted] (123)/[redacted] (130)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	Investigations	Neutrophil count decreased	臨床検査	好中球数減少	[redacted] (151)/[redacted] (200)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	Investigations	White blood cell count decreased	臨床検査	白血球数減少	[redacted] (165)/[redacted] (200)	MULTIPLE	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	Investigations	Alanine aminotransferase increased	臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	[redacted] (193)/[redacted] (200)	DRUG INTERRUPTED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	Investigations	Aspartate aminotransferase increased	臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	[redacted] (193)/[redacted] (200)	DRUG INTERRUPTED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	Investigations	White blood cell count decreased	臨床検査	白血球数減少	[redacted] (221)/	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERING/RESOLVING		N	2
	Investigations	Neutrophil count decreased	臨床検査	好中球数減少	[redacted] (221)/[redacted] (228)	DRUG WITHDRAWN	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	3

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
Part 2 - BAX2398 + 5-FU/LV/ [redacted]/ 7[redacted]/F	Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](4)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	Skin and subcutaneous tissue disorders	Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	皮膚および皮下組織障害	手掌・足底発赤知覚不全症候群	[redacted](5)/ (76)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	Investigations	Platelet count decreased	臨床検査	血小板数減少	[redacted](7)/ (15)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	Blood and lymphatic system disorders	Neutropenia	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](15)/ (20)	MULTIPLE	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	General disorders and administration site conditions	Fatigue	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	[redacted](23)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	Skin and subcutaneous tissue disorders	Alopecia	皮膚および皮下組織障害	脱毛症	[redacted](27)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	Investigations	Platelet count decreased	臨床検査	血小板数減少	[redacted](27)/ (34)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	Blood and lymphatic system disorders	Neutropenia	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](34)/ (41)	MULTIPLE	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	4
	Investigations	White blood cell count decreased	臨床検査	白血球数減少	[redacted](34)/ (41)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	Infections and infestations	Herpes zoster	感染症および寄生虫症	帯状疱疹	[redacted](50)/ (76)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	Blood and lymphatic system disorders	Neutropenia	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](55)/ (61)	DRUG WITHDRAWN	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	3

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	Investigations	Platelet count decreased	臨床検査	血小板数減少	[redacted](55)/ [redacted](61)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	Investigations	White blood cell count decreased	臨床検査	白血球数減少	[redacted](55)/ (61)	DRUG WITHDRAWN	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	Infections and infestations	Biliary tract infection	感染症および寄生虫症	胆道感染	[redacted](76)/ (82)	NOT APPLICABLE	N	RECOVERED /RESOLVED		Y	3
Part 2 - BAX2398 + 5-FU/LV/ [redacted]/ 6[redacted]/F	Gastrointestinal disorders	Nausea	胃腸障害	悪心	[redacted](3)/ (14)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	General disorders and administration site conditions	Malaise	一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	[redacted](4)/ (14)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	Investigations	C-reactive protein increased	臨床検査	Ｃ－反応性蛋白増加	[redacted](14)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	Investigations	White blood cell count decreased	臨床検査	白血球数減少	[redacted](14)/ (21)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Pleural effusion	呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸水	[redacted](19) /	DRUG WITHDRAWN	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		Y	3
	Investigations	Neutrophil count decreased	臨床検査	好中球数減少	[redacted](19)/ (21)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	3
Part 2 - BAX2398 + 5-FU/LV/ [redacted]/ 7[redacted]/F	Metabolism and nutrition disorders	Hypoalbuminaemia	代謝および栄養障害	低アルブミン血症	[redacted](3)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	General disorders and administration site conditions	Malaise	一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	[redacted](4)/(7)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	Gastrointestinal disorders	Stomatitis	胃腸障害	口内炎	[redacted](5)/(14)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	Blood and lymphatic system disorders	Anaemia	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](6)/(7)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	Metabolism and nutrition disorders	Hyponatraemia	代謝および栄養障害	低ナトリウム血症	[redacted](6)/(7)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	General disorders and administration site conditions	Pyrexia	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	[redacted](8)/(10)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		Y	1
	Blood and lymphatic system disorders	Anaemia	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](14)/(28)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	General disorders and administration site conditions	Malaise	一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	[redacted](21)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](21)/	DOSE REDUCED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	Skin and subcutaneous tissue disorders	Pigmentation disorder	皮膚および皮下組織障害	色素沈着障害	[redacted](28)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	Blood and lymphatic system disorders	Anaemia	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](42)/(56)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	Gastrointestinal disorders	Nausea	胃腸障害	悪心	[redacted](49)/(98)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	Blood and lymphatic system disorders	Anaemia	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](63)/ [redacted](70)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	Investigations	Neutrophil count decreased	臨床検査	好中球数減少	[redacted](63)/ [redacted](70)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	Skin and subcutaneous tissue disorders	Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	皮膚および皮下組織障害	手掌・足底発赤知覚不全症候群	[redacted](112)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	Nervous system disorders	Dysgeusia	神経系障害	味覚異常	[redacted](126)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	Gastrointestinal disorders	Nausea	胃腸障害	悪心	[redacted](128)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	Skin and subcutaneous tissue disorders	Nail discolouration	皮膚および皮下組織障害	爪変色	[redacted](139)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	Skin and subcutaneous tissue disorders	Onychomadesis	皮膚および皮下組織障害	爪甲脱落症	[redacted](139)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	Gastrointestinal disorders	Cheilitis	胃腸障害	口唇炎	[redacted](147)/ [redacted](154)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	Eye disorders	Eyelid oedema	眼障害	眼瞼浮腫	[redacted](154)/ [redacted](196)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	General disorders and administration site conditions	Oedema peripheral	一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫	[redacted](154)/ [redacted](196)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Pancreatic carcinoma	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）	膵癌	[redacted](196)/	DRUG WITHDRAWN	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	3
	Hepatobiliary disorders	Cholangitis	肝胆道系障害	胆管炎	[redacted](196)/ [redacted](199)	DRUG INTERRUPTED	N	RECOVERED /RESOLVED		Y	3
	Blood and lymphatic system disorders	Anaemia	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](203)/	NOT APPLICABLE	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	Gastrointestinal disorders	Duodenal obstruction	胃腸障害	十二指腸閉塞	[redacted](212)/ [redacted](217)	NOT APPLICABLE	N	RECOVERED /RESOLVED		Y	3
	Hepatobiliary disorders	Hepatic function abnormal	肝胆道系障害	肝機能異常	[redacted](214)/	NOT APPLICABLE	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
Part 2 - BAX2398 + 5-FU/LV/ [redacted]/ 7[redacted]/F	Gastrointestinal disorders	Nausea	胃腸障害	悪心	[redacted](3)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	General disorders and administration site conditions	Malaise	一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	[redacted](4)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](4)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	胃腸障害	下痢	[redacted](4)/ (21)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	Investigations	Neutrophil count decreased	臨床検査	好中球数減少	[redacted](8)/ (21)	MULTIPLE	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	Investigations	White blood cell count decreased	臨床検査	白血球数減少	[redacted](8)/ (21)	MULTIPLE	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	General disorders and administration site conditions	Infusion site extravasation	一般・全身障害および投与部位の状態	注入部位血管外漏出	[redacted](23)/ (24)	MULTIPLE	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	胃腸障害	下痢	[redacted](30)/ (30)	DOSE REDUCED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	胃腸障害	下痢	[redacted](47)/ (56)	DRUG WITHDRAWN	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	Nervous system disorders	Dysgeusia	神経系障害	味覚異常	[redacted](49)/	NOT APPLICABLE	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
Part 2 - BAX2398 + 5-FU/LV/ [redacted]/ 6[redacted]/F	Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](3)/ (73)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	胃腸障害	下痢	[redacted](5)/ (30)	MULTIPLE	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	3

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	Gastrointestinal disorders	Vomiting	胃腸障害	嘔吐	[redacted](11)/ [redacted](44)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	Investigations	C-reactive protein increased	臨床検査	Ｃ－反応性蛋白増加	[redacted](16) / [redacted](23)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	Metabolism and nutrition disorders	Hypoalbuminaemia	代謝および栄養障害	低アルブミン血症	[redacted](23) / [redacted](135)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	General disorders and administration site conditions	Fatigue	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	[redacted](29)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	Gastrointestinal disorders	Vomiting	胃腸障害	嘔吐	[redacted](29)/ [redacted](44)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	Investigations	C-reactive protein increased	臨床検査	Ｃ－反応性蛋白増加	[redacted](37) / [redacted](44)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	Gastrointestinal disorders	Stomatitis	胃腸障害	口内炎	[redacted](66) /	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	Investigations	C-reactive protein increased	臨床検査	Ｃ－反応性蛋白増加	[redacted](66)/ [redacted](73)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	Investigations	White blood cell count decreased	臨床検査	白血球数減少	[redacted](73) / [redacted](80)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	Metabolism and nutrition disorders	Hypokalaemia	代謝および栄養障害	低カリウム血症	[redacted](73)/[redacted](80)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	Metabolism and nutrition disorders	Hypokalaemia	代謝および栄養障害	低カリウム血症	[redacted](108)/[redacted](114)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	General disorders and administration site conditions	General physical health deterioration	一般・全身障害および投与部位の状態	全身健康状態低下	[redacted](109)/	DRUG INTERRUPTED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	3
	Metabolism and nutrition disorders	Hypoalbuminaemia	代謝および栄養障害	低アルブミン血症	[redacted](136)/[redacted](142)	MULTIPLE	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	Metabolism and nutrition disorders	Hypoalbuminaemia	代謝および栄養障害	低アルブミン血症	[redacted](143)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	3
	Gastrointestinal disorders	Nausea	胃腸障害	悪心	[redacted](171)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	3
	Metabolism and nutrition disorders	Hypokalaemia	代謝および栄養障害	低カリウム血症	[redacted](171)/[redacted](176)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	Investigations	C-reactive protein increased	臨床検査	Ｃ－反応性蛋白増加	[redacted](176)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	Infections and infestations	Infection	感染症および寄生虫症	感染	[redacted](176)/[redacted](176)	DRUG WITHDRAWN	N	FATAL		Y	5

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
Part 2 - BAX2398 + 5-FU/LV/ [redacted]/ 5[redacted]/F	Vascular disorders	Hot flush	血管障害	ほてり	[redacted](2)/ (3)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	Gastrointestinal disorders	Nausea	胃腸障害	悪心	[redacted](2)/ (17)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	Gastrointestinal disorders	Vomiting	胃腸障害	嘔吐	[redacted](3)/ (4)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](3)/ (8)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	胃腸障害	下痢	[redacted](10)/ (14)	DOSE REDUCED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	4
	Vascular disorders	Hot flush	血管障害	ほてり	[redacted](16)/ (17)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	胃腸障害	下痢	[redacted](22)/ (24)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	Blood and lymphatic system disorders	Anaemia	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](23)/ (171)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	Investigations	Gamma-glutamyltransferase increased	臨床検査	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	[redacted](29)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	3
	Ear and labyrinth disorders	Vertigo	耳および迷路障害	回転性めまい	[redacted](32)/ (37)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	胃腸障害	下痢	[redacted](50)/ (58)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	General disorders and administration site conditions	Fatigue	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	[redacted](50)/ (171)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Flank pain	筋骨格系および結合組織障害	側腹部痛	[redacted](52)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	Gastrointestinal disorders	Diarrhoea	胃腸障害	下痢	[redacted](65)/ (70)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	Nervous system disorders	Dysgeusia	神経系障害	味覚異常	[redacted](74)/	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERING/RESOLVING		N	1
	Nervous system disorders	Cerebral infarction	神経系障害	脳梗塞	[redacted](129)/	DRUG WITHDRAWN	N	RECOVERING/RESOLVING		Y	3
	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Pancreatic carcinoma	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）	膵癌	[redacted](171)/	NOT APPLICABLE	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	3
Part 2 - BAX2398 + 5-FU/LV/ [redacted]/ 6[redacted]/F	General disorders and administration site conditions	Catheter site pain	一般・全身障害および投与部位の状態	カテーテル留置部位疼痛	[redacted](-1)/ (-1)	NOT APPLICABLE	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	General disorders and administration site conditions	Malaise	一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	[redacted](2)/ (23)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	Gastrointestinal disorders	Vomiting	胃腸障害	嘔吐	[redacted](3)/ (3)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	Gastrointestinal disorders	Nausea	胃腸障害	悪心	[redacted](3)/ (9)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	Investigations	Neutrophil count decreased	臨床検査	好中球数減少	[redacted](16) / [redacted](30)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	Investigations	White blood cell count decreased	臨床検査	白血球数減少	[redacted](16) / [redacted](30)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	Investigations	Blood alkaline phosphatase increased	臨床検査	血中アルカリホスファターゼ増加	[redacted](23) /	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	Investigations	Alanine aminotransferase increased	臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	[redacted](30) / [redacted](44)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	General disorders and administration site conditions	Malaise	一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	[redacted](31)/ (36)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	Gastrointestinal disorders	Nausea	胃腸障害	悪心	[redacted](31)/ (38)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](31)/ (38)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	Gastrointestinal disorders	Nausea	胃腸障害	悪心	[redacted](45)/ (46)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	General disorders and administration site conditions	Malaise	一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	[redacted](45)/ (51)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	Gastrointestinal disorders	Nausea	胃腸障害	悪心	[redacted](59)/ (65)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	General disorders and administration site conditions	Malaise	一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	[redacted](59)/ [redacted](65)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	Blood and lymphatic system disorders	Anaemia	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](65) /	DOSE REDUCED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	3
	General disorders and administration site conditions	Malaise	一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	[redacted](73)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	Hepatobiliary disorders	Portal hypertension	肝胆道系障害	門脈圧亢進症	[redacted](91) /	MULTIPLE	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	3
	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Pancreatic carcinoma	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）	膵癌	[redacted](133)/	DRUG WITHDRAWN	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	3

Adverse events are coded using MedDRA version 18.1.
Program: r2720-l-ae.sas,　Output: r2720-l2-7-3-8.rtf,　Generated on: 05DEC2017 16:16

表 2.7.4 - 49 NAPOLI-1 試験：治験薬の投与中止に至った有害事象発現症例一覧（安全性解析対象集団）

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
5-FU/LV/ [redacted]/ 7[redacted]/Male	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	DIZZINESS	神経系障害	浮動性めまい	[redacted](14)/ [redacted](85)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	PSYCHIATRIC DISORDERS	INSOMNIA	精神障害	不眠症	[redacted](14)/ (106)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	NIGHT SWEATS	皮膚および皮下組織障害	寝汗	[redacted](15)/ (85)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](17)/ (17)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](17)/ (43)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	胃腸障害	腹痛	[redacted](20)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	VASCULAR DISORDERS	HYPOTENSION	血管障害	低血圧	[redacted](63)/ (63)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	PSEUDOMONAL SEPSIS	感染症および寄生虫症	シュードモナス性敗血症	[redacted](63)/ (67)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	4
	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	RASH	皮膚および皮下組織障害	発疹	[redacted](79)/ (85)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DECREASED APPETITE	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](85)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	MUCOSAL INFLAMMATION	一般・全身障害および投与部位の状態	粘膜の炎症	[redacted](114)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	ASTHENIA	一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	[redacted](114)/ (116)	DRUG WITHDRAWN	N	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE		Y	3
5-FU/LV/ [redacted]/ 5[redacted]/Male	INVESTIGATIONS	PLATELET COUNT DECREASED	臨床検査	血小板数減少	[redacted](-3)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	NEUTROPHIL COUNT DECREASED	臨床検査	好中球数減少	[redacted](-3)/ (7)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	PAIN IN EXTREMITY	筋骨格系および結合組織障害	四肢痛	[redacted](1)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	INVESTIGATIONS	NEUTROPHIL COUNT DECREASED	臨床検査	好中球数減少	[redacted](8)/ (14)	DRUG INTERRUPTED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	INVESTIGATIONS	NEUTROPHIL COUNT DECREASED	臨床検査	好中球数減少	[redacted](15)/ (35)	DRUG WITHDRAWN	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	INVESTIGATIONS	NEUTROPHIL COUNT DECREASED	臨床検査	好中球数減少	[redacted](36)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
5-FU/LV/ [redacted]/ 8[redacted]/Male	GASTROINTESTINAL DISORDERS	GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	胃腸障害	胃食道逆流性疾患	[redacted](1)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](4)/(4)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](4)/(4)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](47)/(47)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](47)/(73)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](64)/(64)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	INVESTIGATIONS	WEIGHT DECREASED	臨床検査	体重減少	[redacted](65)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](73)/(87)	DRUG WITHDRAWN	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	HIATUS HERNIA	胃腸障害	裂孔ヘルニア	[redacted](74)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FATIGUE	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	[redacted](74)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DECREASED APPETITE	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](74)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	HAEMATEMESIS	胃腸障害	吐血	[redacted](74)/(74)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PYREXIA	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	[redacted](74)/ [redacted](74)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](74)/ (87)	DRUG WITHDRAWN	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	OBSTRUCTION GASTRIC	胃腸障害	胃閉塞	[redacted](74)/ (87)	DRUG WITHDRAWN	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	OESOPHAGITIS	胃腸障害	食道炎	[redacted](74)/ (87)	DRUG WITHDRAWN	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DEHYDRATION	代謝および栄養障害	脱水	[redacted](74)/ (87)	DRUG WITHDRAWN	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](87)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](88)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	OESOPHAGITIS	胃腸障害	食道炎	[redacted](88)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
5-FU/LV/ [redacted]/ 6[redacted]/Female	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FATIGUE	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	[redacted](-9)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	PAIN IN EXTREMITY	筋骨格系および結合組織障害	四肢痛	[redacted](2)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DECREASED APPETITE	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](15)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	SYNCOPE	神経系障害	失神	[redacted](31)/ (32)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	NIGHT SWEATS	皮膚および皮下組織障害	寝汗	[redacted](31)/ (32)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](32)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	ASTHENIA	一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	[redacted](32)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	SENSATION OF HEAVINESS	筋骨格系および結合組織障害	重感	[redacted](32)/	DRUG WITHDRAWN	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	3
	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	DYSARTHRIA	神経系障害	構語障害	[redacted](32)/	DRUG WITHDRAWN	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	3

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	VASCULAR DISORDERS	PALLOR	血管障害	蒼白	[redacted](32)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPERGLYCAEMIA	代謝および栄養障害	高血糖	[redacted](32)/ (32)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	CARDIAC DISORDERS	MYOCARDIAL INFARCTION	心臓障害	心筋梗塞	[redacted](32)/ (43)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	3
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	OEDEMA PERIPHERAL	一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫	[redacted](33)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PYREXIA	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	[redacted](33)/ (40)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	CONSTIPATION	胃腸障害	便秘	[redacted](34)/ (44)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	VASCULAR DISORDERS	ORTHOSTATIC HYPOTENSION	血管障害	起立性低血圧	[redacted](36)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	PSYCHIATRIC DISORDERS	ANXIETY	精神障害	不安	[redacted](36)/ (36)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	胃腸障害	腹痛	[redacted](37)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	CYSTITIS	感染症および寄生虫症	膀胱炎	[redacted](39)/ (41)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	CARDIAC DISORDERS	ENDOCARDITIS NONINFECTIVE	心臓障害	非感染性心内膜炎	[redacted](44)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	CEREBROVASCULAR ACCIDENT	神経系障害	脳血管発作	[redacted](44)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	Y	4
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	WHEEZING	呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘鳴	[redacted](45)/ (45)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	RENAL AND URINARY DISORDERS	URINARY RETENTION	腎および尿路障害	尿閉	[redacted](46)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	OEDEMA PERIPHERAL	一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫	[redacted](48)/ (49)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	TACHYPNOEA	呼吸器、胸郭および縦隔障害	頻呼吸	[redacted](49)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	SOMNOLENCE	神経系障害	傾眠	[redacted](51)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	PNEUMONIA ASPIRATION	呼吸器、胸郭および縦隔障害	誤嚥性肺炎	[redacted](51)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
5-FU/LV/ [redacted]/ 6[redacted]/Male	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INFLUENZA LIKE ILLNESS	一般・全身障害および投与部位の状態	インフルエンザ様疾患	[redacted](36)/ [redacted](40)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	ASTHENIA	一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	[redacted](56)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DIABETES MELLITUS INADEQUATE CONTROL	代謝および栄養障害	コントロール不良の糖尿病	[redacted](63)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	MUSCLE FATIGUE	筋骨格系および結合組織障害	筋肉疲労	[redacted](63)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	BRONCHITIS	感染症および寄生虫症	気管支炎	[redacted](73)/ (91)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	胃腸障害	腹痛	[redacted](99)/ (132)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	DRY SKIN	皮膚および皮下組織障害	皮膚乾燥	[redacted](99)/ (174)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	WOUND	傷害、中毒および処置合併症	創傷	[redacted](162)/ (168)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	FUNGAL INFECTION	感染症および寄生虫症	真菌感染	[redacted](181)/ (203)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	PRURITUS	皮膚および皮下組織障害	そう痒症	[redacted](181)/ [redacted](203)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	OSTEOARTHRITIS	筋骨格系および結合組織障害	変形性関節症	[redacted](203)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	INTERTRIGO	皮膚および皮下組織障害	間擦疹	[redacted](203)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](219)/ [redacted](219)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	INFLAMMATION	一般・全身障害および投与部位の状態	炎症	[redacted](259)/ [redacted](288)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FAT NECROSIS	一般・全身障害および投与部位の状態	脂肪壊死	[redacted](288)/ [redacted](351)	DRUG INTERRUPTED	N	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE	Y	Y	3
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	OEDEMA PERIPHERAL	一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫	[redacted](294)/ [redacted](302)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	WEIGHT DECREASED	臨床検査	体重減少	[redacted](344)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	XEROSIS	一般・全身障害および投与部位の状態	乾燥症	[redacted](371)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FAT NECROSIS	一般・全身障害および投与部位の状態	脂肪壊死	[redacted](377)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](379)/ (477)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE	Y	N	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN LOWER	胃腸障害	下腹部痛	[redacted](392)/ (414)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	GENERAL PHYSICAL HEALTH DETERIORATION	一般・全身障害および投与部位の状態	全身健康状態低下	[redacted](428)/ (432)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE	Y	Y	2
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PAIN	一般・全身障害および投与部位の状態	疼痛	[redacted](428)/ (432)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE	Y	Y	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](435)/ (437)	DRUG INTERRUPTED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	OEDEMA	一般・全身障害および投与部位の状態	浮腫	[redacted](455)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	PSYCHOMOTOR SKILLS IMPAIRED	神経系障害	精神運動機能障害	[redacted](461)/ (471)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	PNEUMONIA	感染症および寄生虫症	肺炎	[redacted](463)/ [redacted](473)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](478)/	DRUG WITHDRAWN	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	3
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	GENERAL PHYSICAL HEALTH DETERIORATION	一般・全身障害および投与部位の状態	全身健康状態低下	[redacted](478)/	DRUG WITHDRAWN	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	Y	3
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	FUNGAL SEPSIS	感染症および寄生虫症	真菌性敗血症	[redacted](478)/	DRUG WITHDRAWN	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	3
	PSYCHIATRIC DISORDERS	DELIRIUM	精神障害	譫妄	[redacted](478)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	DECUBITUS ULCER	皮膚および皮下組織障害	褥瘡性潰瘍	[redacted](478)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	DEVICE RELATED INFECTION	感染症および寄生虫症	医療機器関連感染	[redacted](479)/ [redacted](486)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	CANDIDIASIS	感染症および寄生虫症	カンジダ症	[redacted](486)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	3
5-FU/LV/ [redacted]/ 4[redacted]/Male	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PYREXIA	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	[redacted](84)/ (84)	DRUG INTERRUPTED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PYREXIA	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	[redacted](87)/ [redacted](87)	DRUG INTERRUPTED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	BILIARY TRACT INFECTION	感染症および寄生虫症	胆道感染	[redacted](95)/ (100)	DRUG INTERRUPTED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	3
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	BILIARY TRACT INFECTION	感染症および寄生虫症	胆道感染	[redacted](104)/	DRUG WITHDRAWN	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	Y	2
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	SEPSIS	感染症および寄生虫症	敗血症	[redacted](104)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	Y	3
	HEPATOBILIARY DISORDERS	HEPATIC FUNCTION ABNORMAL	肝胆道系障害	肝機能異常	[redacted](120)/ (120)	DOSE NOT CHANGED	N	FATAL		Y	5
5-FU/LV/ [redacted]/ 7[redacted]/Female	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](4)/ (7)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](10)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](10)/ (11)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	INVESTIGATIONS	ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	[redacted](15)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	CONSTIPATION	胃腸障害	便秘	[redacted](15)/ (18)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LEUKOPENIA	血液およびリンパ系障害	白血球減少症	[redacted](15)/(22)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED/RESOLVED	Y	N	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](15)/(22)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED/RESOLVED	Y	N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	THROMBOCYTOPENIA	血液およびリンパ系障害	血小板減少症	[redacted](15)/(22)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED/RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	[redacted](15)/(22)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED/RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	臨床検査	血中アルカリホスファターゼ増加	[redacted](15)/(22)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED/RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](18)/(21)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED/RESOLVED	Y	N	1
	INVESTIGATIONS	ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	[redacted](22)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED		N	2
	INVESTIGATIONS	BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	臨床検査	血中アルカリホスファターゼ増加	[redacted](22)/	DRUG WITHDRAWN	N	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED		N	3
	HEPATOBILIARY DISORDERS	HYPERBILIRUBINAEMIA	肝胆道系障害	高ビリルビン血症	[redacted](22)/(30)	DRUG WITHDRAWN	N	RECOVERED/RESOLVED		N	3

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LEUKOPENIA	血液およびリンパ系障害	白血球減少症	[redacted](25)/	DOSE REDUCED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	胃腸障害	腹痛	[redacted](25)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ASCITES	胃腸障害	腹水	[redacted](25)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	HEPATOBILIARY DISORDERS	JAUNDICE	肝胆道系障害	黄疸	[redacted](25)/	DRUG WITHDRAWN	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	3
	INVESTIGATIONS	GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE INCREASED	臨床検査	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	[redacted](25)/	DRUG WITHDRAWN	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	3
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOALBUMINAEMIA	代謝および栄養障害	低アルブミン血症	[redacted](25)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	INVESTIGATIONS	BLOOD CREATININE INCREASED	臨床検査	血中クレアチニン増加	[redacted](25)/ (28)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOKALAEMIA	代謝および栄養障害	低カリウム血症	[redacted](25)/ (31)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	HEPATOBILIARY DISORDERS	HEPATIC FAILURE	肝胆道系障害	肝不全	[redacted](25)/ (36)	DRUG WITHDRAWN	N	FATAL	Y	Y	5

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	INVESTIGATIONS	BLOOD CREATININE INCREASED	臨床検査	血中クレアチニン増加	[redacted](28)/(31)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	HEPATOBILIARY DISORDERS	HYPERBILIRUBINAEMIA	肝胆道系障害	高ビリルビン血症	[redacted](30)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	4
	HEPATOBILIARY DISORDERS	HYPERBILIRUBINAEMIA	肝胆道系障害	高ビリルビン血症	[redacted](30)/(36)	DRUG WITHDRAWN	N	FATAL		N	5
	HEPATOBILIARY DISORDERS	JAUNDICE	肝胆道系障害	黄疸	[redacted](30)/(36)	DRUG WITHDRAWN	N	FATAL	Y	N	5
	INVESTIGATIONS	BLOOD CREATININE INCREASED	臨床検査	血中クレアチニン増加	[redacted](34)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
5-FU/LV/[redacted]/ 6[redacted]/Male	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	PARAPLEGIA	神経系障害	対麻痺	[redacted](4)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	3
	MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	PATHOLOGICAL FRACTURE	筋骨格系および結合組織障害	病的骨折	[redacted](4)/(78)	DRUG WITHDRAWN	N	FATAL	Y	Y	5
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DYSPEPSIA	胃腸障害	消化不良	[redacted](34)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	DECUBITUS ULCER	皮膚および皮下組織障害	褥瘡性潰瘍	[redacted](34)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
5-FU/LV/ [redacted]/ 5[redacted]/Female	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	NON-CARDIAC CHEST PAIN	一般・全身障害および投与部位の状態	非心臓性胸痛	[redacted](9)/ [redacted](11)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		Y	3
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	ORAL CANDIDIASIS	感染症および寄生虫症	口腔カンジダ症	[redacted](11)/ (18)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	NON-CARDIAC CHEST PAIN	一般・全身障害および投与部位の状態	非心臓性胸痛	[redacted](16)/ (16)	DRUG WITHDRAWN	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	3
5-FU/LV/ [redacted]/ 6[redacted]/Female	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](2)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](2)/ (2)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE INCREASED	臨床検査	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	[redacted](8)/	DRUG INTERRUPTED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	胃腸障害	腹痛	[redacted](14)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	胃腸障害	胃食道逆流性疾患	[redacted](14)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	LETHARGY	神経系障害	嗜眠	[redacted](14)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	CEREBROVASCULAR ACCIDENT	神経系障害	脳血管発作	[redacted](16)/(20)	DRUG WITHDRAWN	N	FATAL	Y	Y	5
5-FU/LV/[redacted]/ 6[redacted]/Male	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FATIGUE	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	[redacted](3)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PYREXIA	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	[redacted](6)/(13)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	KLEBSIELLA SEPSIS	感染症および寄生虫症	クレブシエラ性敗血症	[redacted](6)/(30)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	3
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](8)/(42)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	胃腸障害	腹痛	[redacted](10)/(41)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	CONSTIPATION	胃腸障害	便秘	[redacted](14)/(38)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](23)/(24)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	INTESTINAL OBSTRUCTION	胃腸障害	腸閉塞	[redacted](24)/(41)	DOSE REDUCED, DRUG INTERRUPTED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	3
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](43)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	HEPATOBILIARY DISORDERS	JAUNDICE	肝胆道系障害	黄疸	[redacted](57)/	DRUG WITHDRAWN	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		Y	3
5-FU/LV/ [redacted]/ 5[redacted]/Female	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	HYPOAESTHESIA	神経系障害	感覚鈍麻	[redacted](3)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	FALL	傷害、中毒および処置合併症	転倒	[redacted](7)/ (7)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	NAIL DISORDER	皮膚および皮下組織障害	爪の障害	[redacted](11)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](20)/	DRUG WITHDRAWN	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	DIZZINESS	神経系障害	浮動性めまい	[redacted](20)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	MELAENA	胃腸障害	メレナ	[redacted](20)/ (26)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	TUMOUR HAEMORRHAGE	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）	腫瘍出血	[redacted](20)/ (29)	DRUG INTERRUPTED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	4

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](21)/	DRUG WITHDRAWN	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	SEPSIS	感染症および寄生虫症	敗血症	[redacted](21)/	DRUG WITHDRAWN	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](21)/ (25)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	BACK PAIN	筋骨格系および結合組織障害	背部痛	[redacted](25)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	CONSTIPATION	胃腸障害	便秘	[redacted](26)/ (28)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	HEPATOBILIARY DISORDERS	CHOLANGITIS	肝胆道系障害	胆管炎	[redacted](29)/ (41)	DRUG INTERRUPTED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	2
MM-398/ [redacted]/ 6[redacted]/Male	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	COAGULOPATHY	血液およびリンパ系障害	凝血異常	[redacted](4)/ (10)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		Y	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](4)/ (10)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	3
	INVESTIGATIONS	INTERNATIONAL NORMALISED RATIO INCREASED	臨床検査	ＩＮＲ増加	[redacted](4)/ (10)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		Y	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ILEUS	胃腸障害	イレウス	[redacted](4)/ (22)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		Y	3

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](4)/(22)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		Y	3
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOKALAEMIA	代謝および栄養障害	低カリウム血症	[redacted](15)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	COAGULOPATHY	血液およびリンパ系障害	凝血異常	[redacted](15)/(17)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		Y	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](15)/(17)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](15)/(17)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	3
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](22)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	OBSTRUCTION GASTRIC	胃腸障害	胃閉塞	[redacted](23)/(36)	DRUG WITHDRAWN	N	FATAL		Y	5
MM-398/ [redacted]/ 6[redacted]/Male	GASTROINTESTINAL DISORDERS	MOUTH ULCERATION	胃腸障害	口腔内潰瘍形成	[redacted](2)/(42)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	CONSTIPATION	胃腸障害	便秘	[redacted](2)/(71)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](2)/(115)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FATIGUE	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	[redacted](2)/(115)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOMAGNESAEMIA	代謝および栄養障害	低マグネシウム血症	[redacted](22)/(70)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOKALAEMIA	代謝および栄養障害	低カリウム血症	[redacted](22)/(126)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	VASCULAR DISORDERS	HYPOTENSION	血管障害	低血圧	[redacted](57)/(63)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	DIZZINESS	神経系障害	浮動性めまい	[redacted](57)/(71)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOMAGNESAEMIA	代謝および栄養障害	低マグネシウム血症	[redacted](87)/(98)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOMAGNESAEMIA	代謝および栄養障害	低マグネシウム血症	[redacted](99)/(113)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	INVESTIGATIONS	WEIGHT DECREASED	臨床検査	体重減少	[redacted](106)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](115)/(123)	DOSE REDUCED, DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOMAGNESAEMIA	代謝および栄養障害	低マグネシウム血症	[redacted](126)/(133)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FATIGUE	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	[redacted](134)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	BACK PAIN	筋骨格系および結合組織障害	背部痛	[redacted](138)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOKALAEMIA	代謝および栄養障害	低カリウム血症	[redacted](155)/ (161)	DOSE REDUCED, DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOMAGNESAEMIA	代謝および栄養障害	低マグネシウム血症	[redacted](155)/ (161)	DOSE REDUCED, DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	RENAL AND URINARY DISORDERS	RENAL FAILURE ACUTE	腎および尿路障害	急性腎不全	[redacted](165)/	DRUG WITHDRAWN	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	Y	4
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION	血液およびリンパ系障害	播種性血管内凝固	[redacted](166)/ (172)	DRUG WITHDRAWN	N	RECOVERED /RESOLVED		Y	4
MM-398/ [redacted]/ 6[redacted]/Male	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN UPPER	胃腸障害	上腹部痛	[redacted](-3)/ (18)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	DYSGEUSIA	神経系障害	味覚異常	[redacted](1)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](8)/ [redacted](14)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	胃腸障害	腹痛	[redacted](9)/ (10)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PYREXIA	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	[redacted](11)/ (11)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](11)/ (24)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOCALCAEMIA	代謝および栄養障害	低カルシウム血症	[redacted](12)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](13)/ (13)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	HAEMORRHOIDS	胃腸障害	痔核	[redacted](14)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOALBUMINAEMIA	代謝および栄養障害	低アルブミン血症	[redacted](14)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	3
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOKALAEMIA	代謝および栄養障害	低カリウム血症	[redacted](14)/ (17)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](14)/ (18)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](15)/(16)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](15)/(17)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](16)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FATIGUE	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	[redacted](16)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](16)/(17)	DOSE REDUCED	Y	RECOVERED /RESOLVED		Y	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](17)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](17)/(18)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	INTERNATIONAL NORMALISED RATIO INCREASED	臨床検査	ＩＮＲ増加	[redacted](17)/(33)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	RENAL AND URINARY DISORDERS	DYSURIA	腎および尿路障害	排尿困難	[redacted](25)/(29)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	ALOPECIA	皮膚および皮下組織障害	脱毛症	[redacted](27)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	CONSTIPATION	胃腸障害	便秘	[redacted](27)/(29)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DYSPHAGIA	胃腸障害	嚥下障害	[redacted](27)/(39)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	OROPHARYNGEAL PAIN	呼吸器、胸郭および縦隔障害	口腔咽頭痛	[redacted](27)/(48)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	UPPER-AIRWAY COUGH SYNDROME	呼吸器、胸郭および縦隔障害	上気道咳症候群	[redacted](27)/(48)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	ASTHENIA	一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	[redacted](28)/	DRUG WITHDRAWN	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](28)/(35)	DRUG WITHDRAWN	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	FALL	傷害、中毒および処置合併症	転倒	[redacted](29)/(29)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](30)/(39)	DRUG WITHDRAWN	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	3
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOVOLAEMIA	代謝および栄養障害	血液量減少症	[redacted](34)/(35)	DRUG WITHDRAWN	N	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL DISTENSION	胃腸障害	腹部膨満	[redacted](36)/(39)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	INVESTIGATIONS	INTERNATIONAL NORMALISED RATIO INCREASED	臨床検査	ＩＮＲ増加	[redacted](36)/(39)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	INVESTIGATIONS	PANCREATIC ENZYMES DECREASED	臨床検査	膵酵素減少	[redacted](37)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOMAGNESAEMIA	代謝および栄養障害	低マグネシウム血症	[redacted](37)/(37)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOKALAEMIA	代謝および栄養障害	低カリウム血症	[redacted](37)/(39)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	CANDIDIASIS	感染症および寄生虫症	カンジダ症	[redacted](38)/(39)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	INVESTIGATIONS	INTERNATIONAL NORMALISED RATIO INCREASED	臨床検査	ＩＮＲ増加	[redacted](39)/(85)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	OEDEMA PERIPHERAL	一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫	[redacted](41)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	OEDEMA PERIPHERAL	一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫	[redacted](48)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	[redacted](48)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	INVESTIGATIONS	BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	臨床検査	血中アルカリホスファターゼ増加	[redacted](48)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
MM-398/ [redacted]/ 7[redacted]/Male	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FATIGUE	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	[redacted](2)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	EAR AND LABYRINTH DISORDERS	VERTIGO	耳および迷路障害	回転性めまい	[redacted](5)/ (6)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	CONSTIPATION	胃腸障害	便秘	[redacted](5)/ (6)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	RENAL AND URINARY DISORDERS	DYSURIA	腎および尿路障害	排尿困難	[redacted](5)/ (6)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DEHYDRATION	代謝および栄養障害	脱水	[redacted](8)/ (8)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](10)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](10)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](10)/ (40)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	MUSCULOSKELETAL CHEST PAIN	筋骨格系および結合組織障害	筋骨格系胸痛	[redacted](15)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DEHYDRATION	代謝および栄養障害	脱水	[redacted](15)/ (15)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	VASCULAR DISORDERS	HYPOTENSION	血管障害	低血圧	[redacted](15)/ (15)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	ASTHENIA	一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	[redacted](25)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	OEDEMA PERIPHERAL	一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫	[redacted](25)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DECREASED APPETITE	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](25)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	DIZZINESS	神経系障害	浮動性めまい	[redacted](25)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	DYSPNOEA	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	[redacted](25)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ASCITES	胃腸障害	腹水	[redacted](25)/ (27)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	VASCULAR DISORDERS	DEEP VEIN THROMBOSIS	血管障害	深部静脈血栓症	[redacted](29)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ASCITES	胃腸障害	腹水	[redacted](34)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	FAILURE TO THRIVE	代謝および栄養障害	成長障害	[redacted](39)/ (41)	DRUG WITHDRAWN	N	RECOVERED /RESOLVED		Y	2
MM-398/ [redacted]/ 6[redacted]/Male	PSYCHIATRIC DISORDERS	CONFUSIONAL STATE	精神障害	錯乱状態	[redacted](1)/ (17)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	PNEUMONITIS	呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺臓炎	[redacted](8)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	3
	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	SOMNOLENCE	神経系障害	傾眠	[redacted](8)/ (24)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOALBUMINAEMIA	代謝および栄養障害	低アルブミン血症	[redacted](8)/ (119)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](10)/ (12)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	CLOSTRIDIAL INFECTION	感染症および寄生虫症	クロストリジウム感染	[redacted](13)/ (19)	DOSE REDUCED	Y	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE	Y	Y	3

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	OEDEMA PERIPHERAL	一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫	[redacted](18)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	DYSPHONIA	呼吸器、胸郭および縦隔障害	発声障害	[redacted](36)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](54)/ (95)	DOSE REDUCED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOMAGNESAEMIA	代謝および栄養障害	低マグネシウム血症	[redacted](56)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	EXCORIATION	傷害、中毒および処置合併症	擦過傷	[redacted](64)/ (71)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](65)/ (71)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	INVESTIGATIONS	BLOOD TESTOSTERONE DECREASED	臨床検査	血中テストステロン減少	[redacted](84)/ (168)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOKALAEMIA	代謝および栄養障害	低カリウム血症	[redacted](96)/ (99)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FATIGUE	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	[redacted](96)/ (100)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	3

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](96)/(103)	DRUG WITHDRAWN	Y	RECOVERED/RESOLVED	Y	Y	4
MM-398/[redacted]/ 6[redacted]/Male	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PYREXIA	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	[redacted](-2)/(5)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED/RESOLVED	Y	N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](3)/(4)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED/RESOLVED		N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	DEVICE OCCLUSION	一般・全身障害および投与部位の状態	医療機器閉塞	[redacted](3)/(10)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED/RESOLVED	Y	Y	2
	HEPATOBILIARY DISORDERS	CHOLANGITIS	肝胆道系障害	胆管炎	[redacted](4)/(15)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED/RESOLVED	Y	N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	PROCTITIS	胃腸障害	直腸炎	[redacted](39)/(58)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED/RESOLVED		N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](43)/(50)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED/RESOLVED		N	1
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	KLEBSIELLA BACTERAEMIA	感染症および寄生虫症	クレブシエラ性菌血症	[redacted](54)/(67)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED/RESOLVED	Y	Y	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	胃腸障害	腹痛	[redacted](81)/(87)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED/RESOLVED	Y	N	2
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	CLOSTRIDIUM DIFFICILE COLITIS	感染症および寄生虫症	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	[redacted](83)/(92)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED/RESOLVED	Y	Y	3
	PSYCHIATRIC DISORDERS	ANXIETY	精神障害	不安	[redacted](86)/(87)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED/RESOLVED		N	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	胃腸障害	腹痛	[redacted](98)/(108)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](106)/(108)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](119)/(126)	DRUG INTERRUPTED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](154)/(155)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PYREXIA	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	[redacted](154)/(155)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	CEREBROVASCULAR ACCIDENT	神経系障害	脳血管発作	[redacted](158)/(160)	DRUG WITHDRAWN	N	FATAL	Y	Y	5
MM-398/ [redacted]/ 6[redacted]/Female	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](8)/	DOSE REDUCED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	Y	3
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOKALAEMIA	代謝および栄養障害	低カリウム血症	[redacted](57)/(84)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE	Y	N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](68)/(72)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOKALAEMIA	代謝および栄養障害	低カリウム血症	[redacted](99)/(112)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	LIVER ABSCESS	感染症および寄生虫症	肝膿瘍	[redacted](271)/(290)	DRUG WITHDRAWN	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
MM-398/ [redacted]/ 7[redacted]/Male	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	ASTHENIA	一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	[redacted](1)/ [redacted](8)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](9)/ (13)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PYREXIA	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	[redacted](14)/ (14)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	ASTHENIA	一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	[redacted](23)/ (29)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](29)/ (29)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	GASTROINTESTINAL TOXICITY	胃腸障害	胃腸毒性	[redacted](30)/ (50)	DRUG WITHDRAWN	Y	FATAL	Y	Y	5
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](36)/ (45)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
MM-398/ [redacted]/ 5[redacted]/Female	GASTROINTESTINAL DISORDERS	COLITIS	胃腸障害	大腸炎	[redacted](9)/ (17)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ASCITES	胃腸障害	腹水	[redacted](25)/ (32)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](25)/ (32)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](25)/ (32)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](35)/ (37)	DRUG WITHDRAWN	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	INTESTINAL OBSTRUCTION	胃腸障害	腸閉塞	[redacted](35)/ (49)	DRUG WITHDRAWN	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](36)/ (38)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
MM-398/ [redacted]/ 5[redacted]/Female	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](3)/ (17)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](3)/ (17)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	3
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	ASTHENIA	一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	[redacted](3)/ (17)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](12)/ (16)	DRUG WITHDRAWN	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	4
	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	ALOPECIA	皮膚および皮下組織障害	脱毛症	[redacted](13)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	PNEUMONIA	感染症および寄生虫症	肺炎	[redacted](13)/ [redacted](21)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	3
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	ASTHENIA	一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	[redacted](17)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
MM-398/ [redacted]/ 6[redacted]/Female	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DECREASED APPETITE	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](2)/ [redacted](12)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](9)/ [redacted](17)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE	Y	N	4
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DECREASED APPETITE	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](12)/ [redacted](36)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE	Y	N	2
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	MUCOSAL INFLAMMATION	一般・全身障害および投与部位の状態	粘膜の炎症	[redacted](15)/ [redacted](17)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOKALAEMIA	代謝および栄養障害	低カリウム血症	[redacted](15)/ [redacted](27)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	ASTHENIA	一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	[redacted](16)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	CONSTIPATION	胃腸障害	便秘	[redacted](36)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	3

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DECREASED APPETITE	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](36)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	Y	3
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPERGLYCAEMIA	代謝および栄養障害	高血糖	[redacted](38)/ (38)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	INTESTINAL OBSTRUCTION	胃腸障害	腸閉塞	[redacted](41)/ (42)	DRUG WITHDRAWN	N	FATAL		Y	5
MM-398/ [redacted]/ 7[redacted]/Female	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	FALL	傷害、中毒および処置合併症	転倒	[redacted](-1)/ (-1)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FATIGUE	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	[redacted](2)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](7)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN UPPER	胃腸障害	上腹部痛	[redacted](9)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	PULMONARY EMBOLISM	呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺塞栓症	[redacted](21)/ (23)	DRUG WITHDRAWN	N	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE	Y	Y	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN UPPER	胃腸障害	上腹部痛	[redacted](25)/	DRUG WITHDRAWN	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	Y	3

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	DYSPNOEA	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	[redacted](25)/ [redacted](31)	DRUG WITHDRAWN	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	3
MM-398/ [redacted]/ 8[redacted]/Male	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](4)/ [redacted](5)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](8)/ [redacted](22)	DRUG WITHDRAWN	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	4
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DRY MOUTH	胃腸障害	口内乾燥	[redacted](9)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DECREASED APPETITE	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](12)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	胃腸障害	腹痛	[redacted](13)/ [redacted](37)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOKALAEMIA	代謝および栄養障害	低カリウム血症	[redacted](14)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOPHOSPHATAEMIA	代謝および栄養障害	低リン酸血症	[redacted](14)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
MM-398/ [redacted]/ 5[redacted]/Female	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](3)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DECREASED APPETITE	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](3)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](3)/ (10)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE	Y	N	2
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FATIGUE	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	[redacted](5)/ (10)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE		N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	CHILLS	一般・全身障害および投与部位の状態	悪寒	[redacted](6)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](7)/ (9)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE	Y	N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	胃腸障害	腹痛	[redacted](10)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](10)/ (18)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FATIGUE	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	[redacted](11)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	GASTRIC ULCER	胃腸障害	胃潰瘍	[redacted](11)/ (18)	DOSE REDUCED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	3

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	PSYCHIATRIC DISORDERS	INSOMNIA	精神障害	不眠症	[redacted](13)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DYSPEPSIA	胃腸障害	消化不良	[redacted](24)/ (34)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	ALOPECIA	皮膚および皮下組織障害	脱毛症	[redacted](25)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	DYSGEUSIA	神経系障害	味覚異常	[redacted](27)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](28)/	DRUG WITHDRAWN	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](28)/ (29)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](30)/ (33)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](42)/ (42)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
MM-398/ [redacted]/ 6[redacted]/Female	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	胃腸障害	腹痛	[redacted](-11)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DECREASED APPETITE	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](1)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOALBUMINAEMIA	代謝および栄養障害	低アルブミン血症	[redacted](1)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](1)/ (3)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	CONSTIPATION	胃腸障害	便秘	[redacted](1)/ (6)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FATIGUE	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	[redacted](3)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](7)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	CARDIAC DISORDERS	SINUS TACHYCARDIA	心臓障害	洞性頻脈	[redacted](8)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	胃腸障害	腹痛	[redacted](8)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FATIGUE	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	[redacted](8)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DEHYDRATION	代謝および栄養障害	脱水	[redacted](8)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	INVESTIGATIONS	BLOOD BILIRUBIN INCREASED	臨床検査	血中ビリルビン増加	[redacted](8)/ (10)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PYREXIA	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	[redacted](8)/ (29)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	SEPSIS	感染症および寄生虫症	敗血症	[redacted](8)/ (33)	DRUG WITHDRAWN	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	3
	HEPATOBILIARY DISORDERS	HEPATOBILIARY DISEASE	肝胆道系障害	肝胆道系疾患	[redacted](9)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	INVESTIGATIONS	WEIGHT DECREASED	臨床検査	体重減少	[redacted](9)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DECREASED APPETITE	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](9)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	胃腸障害	腹痛	[redacted](9)/ (23)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](9)/ (26)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	OEDEMA PERIPHERAL	一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫	[redacted](12)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](13)/ [redacted](15)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	VASCULAR DISORDERS	VENOUS THROMBOSIS	血管障害	静脈血栓症	[redacted](15)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](16)/ [redacted](17)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](17)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	INVESTIGATIONS	BLOOD CREATININE INCREASED	臨床検査	血中クレアチニン増加	[redacted](19)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	DECUBITUS ULCER	皮膚および皮下組織障害	褥瘡性潰瘍	[redacted](24)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	COUGH	呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	[redacted](25)/ [redacted](25)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](27)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](27)/ [redacted](28)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](29)/ (30)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	HEPATOBILIARY DISORDERS	JAUNDICE	肝胆道系障害	黄疸	[redacted](29)/ (30)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	OEDEMA PERIPHERAL	一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫	[redacted](30)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ASCITES	胃腸障害	腹水	[redacted](30)/ (34)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](31)/ (36)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	PSYCHIATRIC DISORDERS	ANXIETY	精神障害	不安	[redacted](37)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
MM-398/ [redacted]/ 6[redacted]/Male	INFECTIONS AND INFESTATIONS	GASTROENTERITIS CLOSTRIDIAL	感染症および寄生虫症	クロストリジウム菌性胃腸炎	[redacted](3)/ (43)	DRUG WITHDRAWN	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	2
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FATIGUE	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	[redacted](8)/ (19)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	ORAL CANDIDIASIS	感染症および寄生虫症	口腔カンジダ症	[redacted](11)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	VASCULAR DISORDERS	EMBOLISM	血管障害	塞栓症	[redacted](12)/ (20)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	INVESTIGATIONS	OXYGEN SATURATION DECREASED	臨床検査	酸素飽和度低下	[redacted](13)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	PENILE OEDEMA	生殖系および乳房障害	陰茎浮腫	[redacted](13)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	DYSPNOEA	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	[redacted](13)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	PLEURAL EFFUSION	呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸水	[redacted](13)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	OEDEMA PERIPHERAL	一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫	[redacted](14)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	RENAL AND URINARY DISORDERS	URINARY RETENTION	腎および尿路障害	尿閉	[redacted](14)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	INVESTIGATIONS	WEIGHT DECREASED	臨床検査	体重減少	[redacted](15)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	COUGH	呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	[redacted](15)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	FAECAL INCONTINENCE	胃腸障害	便失禁	[redacted](15)/ (23)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	PSYCHIATRIC DISORDERS	HALLUCINATION	精神障害	幻覚	[redacted](17)/ (17)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	HYPERHIDROSIS	皮膚および皮下組織障害	多汗症	[redacted](17)/ (17)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ASCITES	胃腸障害	腹水	[redacted](18)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	PSYCHIATRIC DISORDERS	INSOMNIA	精神障害	不眠症	[redacted](18)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	SCROTAL OEDEMA	生殖系および乳房障害	陰嚢浮腫	[redacted](18)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	CHILLS	一般・全身障害および投与部位の状態	悪寒	[redacted](19)/ (19)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PYREXIA	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	[redacted](19)/ (19)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	DECUBITUS ULCER	皮膚および皮下組織障害	褥瘡性潰瘍	[redacted](21)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PYREXIA	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	[redacted](21)/ (22)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](43)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	PENIS INJURY	傷害、中毒および処置合併症	陰茎損傷	[redacted](44)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](47)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
MM-398/ [redacted]/ 7[redacted]/Male	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL DISCOMFORT	胃腸障害	腹部不快感	[redacted](2)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](8)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DECREASED APPETITE	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](11)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOGLYCAEMIA	代謝および栄養障害	低血糖症	[redacted](11)/(13)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOCALCAEMIA	代謝および栄養障害	低カルシウム血症	[redacted](11)/(16)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	FEBRILE NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	発熱性好中球減少症	[redacted](11)/(17)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	1
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](11)/(19)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](13)/(16)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN UPPER	胃腸障害	上腹部痛	[redacted](19)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOGLYCAEMIA	代謝および栄養障害	低血糖症	[redacted](19)/(20)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	4
	INVESTIGATIONS	NEUTROPHIL COUNT DECREASED	臨床検査	好中球数減少	[redacted](29)/(35)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	4
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](29)/(35)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](29)/ (42)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	3
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOCALCAEMIA	代謝および栄養障害	低カルシウム血症	[redacted](32)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOGLYCAEMIA	代謝および栄養障害	低血糖症	[redacted](32)/ (35)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	RENAL AND URINARY DISORDERS	URINARY RETENTION	腎および尿路障害	尿閉	[redacted](32)/ (35)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PYREXIA	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	[redacted](35)/ (35)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](36)/ (38)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOALBUMINAEMIA	代謝および栄養障害	低アルブミン血症	[redacted](36)/ (41)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](47)/ (47)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FATIGUE	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	[redacted](49)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPONATRAEMIA	代謝および栄養障害	低ナトリウム血症	[redacted](49)/ (63)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPERGLYCAEMIA	代謝および栄養障害	高血糖	[redacted](56)/ (70)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOALBUMINAEMIA	代謝および栄養障害	低アルブミン血症	[redacted](63)/ (70)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	INVESTIGATIONS	NEUTROPHIL COUNT DECREASED	臨床検査	好中球数減少	[redacted](70)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	3
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](70)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	3
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](76)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	3
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	FEBRILE NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	発熱性好中球減少症	[redacted](76)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	Y	3
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	CHOLANGITIS SUPPURATIVE	感染症および寄生虫症	化膿性胆管炎	[redacted](76)/ (76)	DRUG WITHDRAWN	N	FATAL	Y	Y	5
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOGLYCAEMIA	代謝および栄養障害	低血糖症	[redacted](76)/ (76)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
MM-398/ [redacted]/ 6[redacted]/Male	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](2)/ (61)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](14)/(18)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](14)/(40)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOALBUMINAEMIA	代謝および栄養障害	低アルブミン血症	[redacted](14)/(60)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FATIGUE	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	[redacted](20)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DECREASED APPETITE	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](20)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](20)/(33)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	ALOPECIA	皮膚および皮下組織障害	脱毛症	[redacted](20)/(33)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	ALOPECIA	皮膚および皮下組織障害	脱毛症	[redacted](34)/(125)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](34)/(155)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](48)/(90)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](62)/(104)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOALBUMINAEMIA	代謝および栄養障害	低アルブミン血症	[redacted](82)/(90)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](97)/(104)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOALBUMINAEMIA	代謝および栄養障害	低アルブミン血症	[redacted](104)/(112)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	NEUTROPHIL COUNT DECREASED	臨床検査	好中球数減少	[redacted](112)/(124)	DOSE REDUCED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](112)/(165)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOALBUMINAEMIA	代謝および栄養障害	低アルブミン血症	[redacted](124)/(131)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	ALOPECIA	皮膚および皮下組織障害	脱毛症	[redacted](125)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOALBUMINAEMIA	代謝および栄養障害	低アルブミン血症	[redacted](139)/(153)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	HERPES ZOSTER	感染症および寄生虫症	帯状疱疹	[redacted](155)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOALBUMINAEMIA	代謝および栄養障害	低アルブミン血症	[redacted](166)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](166)/ (169)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ASCITES	胃腸障害	腹水	[redacted](169)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	PLEURAL EFFUSION	呼吸器、胸郭および縦隔障害	胸水	[redacted](169)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	RESPIRATORY FAILURE	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸不全	[redacted](169)/ (169)	DRUG WITHDRAWN	N	FATAL	Y	Y	5
MM-398/ [redacted]/ 6[redacted]/Male	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](2)/ (10)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FATIGUE	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	[redacted](2)/ (10)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	CHEST DISCOMFORT	一般・全身障害および投与部位の状態	胸部不快感	[redacted](4)/(39)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	NON-CARDIAC CHEST PAIN	一般・全身障害および投与部位の状態	非心臓性胸痛	[redacted](4)/(39)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DECREASED APPETITE	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](7)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL DISTENSION	胃腸障害	腹部膨満	[redacted](18)/(23)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](21)/(28)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LEUKOPENIA	血液およびリンパ系障害	白血球減少症	[redacted](21)/(49)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](22)/(33)	DOSE REDUCED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	ALOPECIA	皮膚および皮下組織障害	脱毛症	[redacted](29)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](29)/(30)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](29)/(30)	DOSE REDUCED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	3

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](29)/(35)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOKALAEMIA	代謝および栄養障害	低カリウム血症	[redacted](29)/(36)	DOSE REDUCED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	胃腸障害	腹痛	[redacted](29)/(46)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	FEBRILE NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	発熱性好中球減少症	[redacted](29)/(47)	DOSE REDUCED, DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	3
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	CAMPYLOBACTER SEPSIS	感染症および寄生虫症	カンピロバクター性敗血症	[redacted](30)/(47)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	UPPER GASTROINTESTINAL HAEMORRHAGE	胃腸障害	上部消化管出血	[redacted](32)/(35)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	SKIN HYPERPIGMENTATION	皮膚および皮下組織障害	皮膚色素過剰	[redacted](49)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](49)/(49)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](49)/(49)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	胃腸障害	腹痛	[redacted](53)/(77)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LEUKOPENIA	血液およびリンパ系障害	白血球減少症	[redacted](56)/(63)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](56)/(63)	DOSE REDUCED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](57)/(69)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	胃腸障害	腹痛	[redacted](77)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	MALAISE	一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	[redacted](82)/(85)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](119)/(139)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	CONSTIPATION	胃腸障害	便秘	[redacted](154)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	INVESTIGATIONS	ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	[redacted](182)/(189)	DRUG INTERRUPTED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	[redacted](182)/(189)	DRUG INTERRUPTED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	FLANK PAIN	筋骨格系および結合組織障害	側腹部痛	[redacted](189)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	ENTEROCOLITIS INFECTIOUS	感染症および寄生虫症	感染性小腸結腸炎	[redacted](206)/ (208)	DRUG WITHDRAWN	Y	FATAL	Y	Y	5
MM-398/ [redacted]/ 5[redacted]/Female	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](2)/ (15)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](2)/ (15)	DOSE REDUCED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FATIGUE	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	[redacted](2)/ (21)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	胃腸障害	腹痛	[redacted](3)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](9)/ (29)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	HAEMORRHOIDAL HAEMORRHAGE	胃腸障害	痔出血	[redacted](22)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FATIGUE	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	[redacted](22)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](29)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](36)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	INVESTIGATIONS	WEIGHT DECREASED	臨床検査	体重減少	[redacted](43)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	CONSTIPATION	胃腸障害	便秘	[redacted](50)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	OEDEMA PERIPHERAL	一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫	[redacted](50)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PYREXIA	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	[redacted](51)/ (64)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	HEPATOBILIARY DISORDERS	JAUNDICE CHOLESTATIC	肝胆道系障害	胆汁うっ滞性黄疸	[redacted](64)/ (108)	DRUG INTERRUPTED, DRUG WITHDRAWN	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	3
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	BILIARY TRACT INFECTION	感染症および寄生虫症	胆道感染	[redacted](73)/ (102)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
MM-398/ [redacted]/ 7[redacted]/Female	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](1)/ [redacted](3)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](8)/ (14)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](8)/ (14)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOPHAGIA	代謝および栄養障害	過小食	[redacted](8)/ (35)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LEUKOPENIA	血液およびリンパ系障害	白血球減少症	[redacted](8)/ (40)	DOSE REDUCED, DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	INVESTIGATIONS	NEUTROPHIL COUNT DECREASED	臨床検査	好中球数減少	[redacted](8)/ (40)	DOSE REDUCED, DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	ASTHENIA	一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	[redacted](14)/ (28)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PYREXIA	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	[redacted](20)/ (20)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	THROMBOCYTOPENIA	血液およびリンパ系障害	血小板減少症	[redacted](21)/ (24)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOGLYCAEMIA	代謝および栄養障害	低血糖症	[redacted](24)/(24)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	COLD SWEAT	皮膚および皮下組織障害	冷汗	[redacted](24)/(24)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	DIZZINESS	神経系障害	浮動性めまい	[redacted](24)/(25)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL DISTENSION	胃腸障害	腹部膨満	[redacted](35)/(42)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](41)/(49)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LEUKOPENIA	血液およびリンパ系障害	白血球減少症	[redacted](49)/(112)	DRUG WITHDRAWN	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	INVESTIGATIONS	NEUTROPHIL COUNT DECREASED	臨床検査	好中球数減少	[redacted](49)/(112)	DRUG WITHDRAWN	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	OEDEMA PERIPHERAL	一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫	[redacted](61)/(71)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	ASTHENIA	一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	[redacted](63)/(71)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](77)/(112)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	ALOPECIA	皮膚および皮下組織障害	脱毛症	[redacted](77)/ (112)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
MM-398+5-FU/LV/[redacted]/ 7[redacted]/Male	MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	PAIN IN EXTREMITY	筋骨格系および結合組織障害	四肢痛	[redacted](2)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	SKIN LESION	皮膚および皮下組織障害	皮膚病変	[redacted](2)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	SKIN ULCER	皮膚および皮下組織障害	皮膚潰瘍	[redacted](2)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](2)/ (4)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	ASTHENIA	一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	[redacted](8)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	DYSPNOEA EXERTIONAL	呼吸器、胸郭および縦隔障害	労作性呼吸困難	[redacted](15)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](15)/ (18)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	INVESTIGATIONS	BLOOD CREATININE INCREASED	臨床検査	血中クレアチニン増加	[redacted](15)/ (25)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	GANGRENE	感染症および寄生虫症	壊疽	[redacted](18)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	GANGRENE	感染症および寄生虫症	壊疽	[redacted](18)/	DRUG WITHDRAWN	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	Y	2
	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	PELVIC FRACTURE	傷害、中毒および処置合併症	骨盤骨折	[redacted](18)/	DRUG WITHDRAWN	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		Y	2
	VASCULAR DISORDERS	ARTERIOSCLEROSIS	血管障害	動脈硬化症	[redacted](18)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	OEDEMA PERIPHERAL	一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫	[redacted](18)/ (30)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	GANGRENE	感染症および寄生虫症	壊疽	[redacted](35)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	GANGRENE	感染症および寄生虫症	壊疽	[redacted](35)/ (39)	DRUG WITHDRAWN	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	3
	INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	INCISION SITE PAIN	傷害、中毒および処置合併症	切開部位痛	[redacted](35)/ (39)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	VASCULAR DISORDERS	EXTREMITY NECROSIS	血管障害	四肢壊死	[redacted](35)/ (39)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOKALAEMIA	代謝および栄養障害	低カリウム血症	[redacted](39)/(39)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	CONVULSION	神経系障害	痙攣	[redacted](62)/(62)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	2
MM-398+5-FU/LV/[redacted]/ 7[redacted]/Female	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](29)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	MUCOSAL INFLAMMATION	一般・全身障害および投与部位の状態	粘膜の炎症	[redacted](36)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DEHYDRATION	代謝および栄養障害	脱水	[redacted](43)/(44)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	RENAL AND URINARY DISORDERS	ACUTE PRERENAL FAILURE	腎および尿路障害	急性腎前性腎不全	[redacted](57)/(64)	DRUG WITHDRAWN	N	RECOVERED /RESOLVED		Y	2
MM-398+5-FU/LV/[redacted]/ 6[redacted]/Male	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FATIGUE	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	[redacted](-12)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	胃腸障害	腹痛	[redacted](-6)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](6)/(16)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	3

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](8)/ [redacted](16)	DRUG WITHDRAWN	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	3
MM-398+5-FU/LV/[redacted]/ 6[redacted]/Female	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	HEADACHE	神経系障害	頭痛	[redacted](4)/ [redacted](7)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPERGLYCAEMIA	代謝および栄養障害	高血糖	[redacted](8)/ [redacted](15)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	INVESTIGATIONS	PLATELET COUNT DECREASED	臨床検査	血小板数減少	[redacted](8)/ [redacted](29)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](15)/ [redacted](29)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](18)/ [redacted](26)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FATIGUE	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	[redacted](18)/ [redacted](71)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](22)/ [redacted](43)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	ALOPECIA	皮膚および皮下組織障害	脱毛症	[redacted](23)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](29)/(43)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](29)/(43)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](57)/(64)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	WEIGHT DECREASED	臨床検査	体重減少	[redacted](59)/(85)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](61)/(66)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](64)/(71)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](64)/(71)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](71)/(87)	DOSE REDUCED, DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FATIGUE	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	[redacted](71)/(87)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	3

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](71)/(99)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](85)/(92)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](85)/(92)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](106)/(113)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](106)/(127)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](127)/(134)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](134)/(141)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](134)/(169)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DIABETES MELLITUS	代謝および栄養障害	糖尿病	[redacted](141)/(148)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](141)/(169)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PYREXIA	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	[redacted](142)/(143)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](148)/(169)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PYREXIA	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	[redacted](151)/(151)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FATIGUE	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	[redacted](151)/(408)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](170)/(172)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](183)/(191)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	PLATELET COUNT DECREASED	臨床検査	血小板数減少	[redacted](198)/(211)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](218)/(225)	DOSE REDUCED, DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](218)/(225)	DOSE REDUCED, DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](218)/(253)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PYREXIA	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	[redacted](221)/(227)	DRUG INTERRUPTED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	COUGH	呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	[redacted](221)/(232)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](225)/(232)	DOSE REDUCED, DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](225)/(232)	DOSE REDUCED, DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](232)/(253)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](263)/(274)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](280)/(295)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](296)/(302)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](296)/(316)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](303)/(305)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](309)/(316)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	PLATELET COUNT DECREASED	臨床検査	血小板数減少	[redacted](309)/(316)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](316)/(330)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](337)/(344)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](337)/(354)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	HEADACHE	神経系障害	頭痛	[redacted](359)/(366)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](365)/(379)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](365)/(379)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](365)/(379)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](393)/(400)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](400)/(407)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](400)/(407)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	INVESTIGATIONS	PLATELET COUNT DECREASED	臨床検査	血小板数減少	[redacted](407)/(414)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FATIGUE	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	[redacted](409)/(423)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](414)/(427)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](414)/(427)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPERGLYCAEMIA	代謝および栄養障害	高血糖	[redacted](414)/(428)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](414)/(435)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](442)/(448)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](449)/(456)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](449)/(456)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED/RESOLVED	Y	N	2
	INVESTIGATIONS	PLATELET COUNT DECREASED	臨床検査	血小板数減少	[redacted](456)/(463)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED/RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](463)/(470)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED/RESOLVED		N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FATIGUE	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	[redacted](472)/(477)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED/RESOLVED		N	2
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](484)/(498)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED/RESOLVED		N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](491)/(498)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED/RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](505)/(512)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED/RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](532)/(540)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED/RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](544)/(546)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED/RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	ASTHENIA	一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	[redacted](544)/(546)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	VASCULAR DISORDERS	HYPERTENSION	血管障害	高血圧	[redacted](544)/(546)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](554)/(568)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](575)/(580)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](575)/(580)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](583)/(583)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	ASTHENIA	一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	[redacted](583)/(585)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](596)/(610)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](622)/(636)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](652)/(653)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED/RESOLVED		N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](666)/(673)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED/RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](666)/(673)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED/RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](701)/(709)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED/RESOLVED	Y	N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	ASTHENIA	一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	[redacted](711)/(714)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED/RESOLVED		N	2
	INVESTIGATIONS	ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	[redacted](715)/(729)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED/RESOLVED		N	2
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](715)/(736)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED/RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](792)/(806)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED/RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PYREXIA	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	[redacted](816)/(827)	DRUG INTERRUPTED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](841)/(842)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](861)/(862)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](876)/(877)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](876)/(877)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](876)/(877)	DRUG INTERRUPTED, DRUG WITHDRAWN	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	3
MM-398+5-FU/LV/[redacted]/4[redacted]/Female	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](17)/(24)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](17)/(24)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](24)/(31)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](24)/(31)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](25)/(29)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](25)/(29)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](31)/(59)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](45)/(55)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](45)/(55)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](45)/(65)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](52)/(53)	DOSE REDUCED, DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](53)/(59)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](59)/(60)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](59)/(73)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](66)/(73)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](66)/(115)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](75)/(78)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](87)/(94)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](87)/(94)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](94)/(101)	DOSE REDUCED, DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](94)/(101)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	胃腸障害	腹痛	[redacted](97)/(99)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](103)/(105)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](108)/(115)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](108)/(115)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](129)/(220)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](136)/(144)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](157)/(160)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](157)/(160)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](171)/(178)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](172)/(175)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](172)/(175)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](178)/ [redacted](186)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](178)/ (186)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](186)/ (199)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](188)/ (190)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](188)/ (190)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](192)/ (199)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](216)/ (220)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](229)/ (232)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](233)/ (241)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](248)/(255)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](248)/(255)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](248)/(269)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](255)/(269)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](255)/(269)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](269)/(272)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](283)/(317)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](285)/(292)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](297)/(310)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](312)/(314)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](318)/(346)	DRUG WITHDRAWN	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	INVESTIGATIONS	WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	臨床検査	白血球数減少	[redacted](318)/(346)	DRUG WITHDRAWN	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](318)/(375)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
MM-398+5-FU/LV/[redacted]/7[redacted]/Male	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](5)/(9)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	BACK PAIN	筋骨格系および結合組織障害	背部痛	[redacted](5)/(9)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	胃腸障害	腹痛	[redacted](16)/	DRUG WITHDRAWN	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](16)/(28)	DRUG WITHDRAWN	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](16)/(34)	DRUG WITHDRAWN	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	3

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DECREASED APPETITE	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](17)/	DRUG WITHDRAWN	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	3
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DEHYDRATION	代謝および栄養障害	脱水	[redacted](17)/ (31)	DRUG WITHDRAWN	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	GRANULOCYTOPENIA	血液およびリンパ系障害	顆粒球減少症	[redacted](17)/ (32)	DRUG WITHDRAWN	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	4
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LEUKOPENIA	血液およびリンパ系障害	白血球減少症	[redacted](17)/ (32)	DRUG WITHDRAWN	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FATIGUE	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	[redacted](19)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	3
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	GASTROENTERITIS	感染症および寄生虫症	胃腸炎	[redacted](19)/ (34)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	INVESTIGATIONS	WEIGHT DECREASED	臨床検査	体重減少	[redacted](21)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	MYALGIA	筋骨格系および結合組織障害	筋肉痛	[redacted](22)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](29)/ (61)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	APHTHOUS STOMATITIS	胃腸障害	アフタ性口内炎	[redacted](31)/ [redacted](37)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
MM-398+5-FU/LV/[redacted]/ 5[redacted]/Female	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](2)/ (4)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](17)/ (18)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](17)/ (18)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	APHTHOUS STOMATITIS	胃腸障害	アフタ性口内炎	[redacted](18)/ (20)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	APHTHOUS STOMATITIS	胃腸障害	アフタ性口内炎	[redacted](21)/ (25)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	ALOPECIA	皮膚および皮下組織障害	脱毛症	[redacted](25)/ (91)	DOSE NOT CHANGED	Y	UNKNOWN		N	1
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	INFECTIOUS PERITONITIS	感染症および寄生虫症	感染性腹膜炎	[redacted](42)/ (56)	DRUG WITHDRAWN	N	RECOVERED /RESOLVED WITH SEQUELAE		Y	2
MM-398+5-FU/LV/[redacted]/ 6[redacted]/Male	HEPATOBILIARY DISORDERS	HEPATOMEGALY	肝胆道系障害	肝腫大	[redacted](-5)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	胃腸障害	口内炎	[redacted](11)/ (23)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	DYSPHONIA	呼吸器、胸郭および縦隔障害	発声障害	[redacted](27)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	PLATELET COUNT DECREASED	臨床検査	血小板数減少	[redacted](45)/ (51)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DUODENAL ULCER	胃腸障害	十二指腸潰瘍	[redacted](54)/ (59)	DRUG INTERRUPTED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	3
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](57)/	DRUG INTERRUPTED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	3
	INVESTIGATIONS	PLATELET COUNT DECREASED	臨床検査	血小板数減少	[redacted](79)/ (86)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	NEUTROPHIL COUNT DECREASED	臨床検査	好中球数減少	[redacted](86)/ (91)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ASCITES	胃腸障害	腹水	[redacted](91)/ (106)	DRUG WITHDRAWN	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	3
MM-398+5-FU/LV/[redacted]/ 5[redacted]/Male	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FATIGUE	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	[redacted](2)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DECREASED APPETITE	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](2)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](4)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	DYSGEUSIA	神経系障害	味覚異常	[redacted](7)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	FEBRILE INFECTION	感染症および寄生虫症	熱性感染症	[redacted](12)/ (16)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	CONSTIPATION	胃腸障害	便秘	[redacted](16)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PYREXIA	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	[redacted](25)/ (32)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	ESCHERICHIA SEPSIS	感染症および寄生虫症	大腸菌性敗血症	[redacted](25)/ (32)	DOSE REDUCED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	3
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PYREXIA	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	[redacted](41)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	3
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	SEPSIS	感染症および寄生虫症	敗血症	[redacted](41)/ (48)	DRUG WITHDRAWN	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	3
MM-398+5-FU/LV/[redacted]/ 6[redacted]/Female	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](1)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LYMPHOPENIA	血液およびリンパ系障害	リンパ球減少症	[redacted](1)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](2)/ (12)	DRUG WITHDRAWN	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](15)/ (22)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	2
MM-398+5-FU/LV/[redacted]/ 7[redacted]/Male	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DECREASED APPETITE	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](14)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	CEREBROVASCULAR ACCIDENT	神経系障害	脳血管発作	[redacted](14)/	DRUG WITHDRAWN	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	Y	3
MM-398+5-FU/LV/[redacted]/ 6[redacted]/Male	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](3)/ (3)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	胃腸障害	口内炎	[redacted](8)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](8)/ (53)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DECREASED APPETITE	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](10)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	INVESTIGATIONS	NEUTROPHIL COUNT DECREASED	臨床検査	好中球数減少	[redacted](21)/ [redacted](29)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](26)/ (62)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](29)/ (40)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	RENAL AND URINARY DISORDERS	ACUTE PRERENAL FAILURE	腎および尿路障害	急性腎前性腎不全	[redacted](29)/ (50)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](35)/ (53)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	SEPSIS	感染症および寄生虫症	敗血症	[redacted](61)/	DRUG WITHDRAWN	N	UNKNOWN	Y	Y	3
	PSYCHIATRIC DISORDERS	CONFUSIONAL STATE	精神障害	錯乱状態	[redacted](62)/ (63)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
MM-398+5-FU/LV/[redacted]/ 5[redacted]/Female	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](3)/ (10)	DOSE REDUCED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](3)/ (12)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DECREASED APPETITE	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](3)/ (19)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	DIZZINESS	神経系障害	浮動性めまい	[redacted](3)/ (19)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	INVESTIGATIONS	ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	[redacted](8)/(15)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	WEIGHT DECREASED	臨床検査	体重減少	[redacted](8)/(15)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](9)/(19)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LEUKOPENIA	血液およびリンパ系障害	白血球減少症	[redacted](15)/(22)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](15)/(22)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	ALOPECIA	皮膚および皮下組織障害	脱毛症	[redacted](18)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	URTICARIA	皮膚および皮下組織障害	蕁麻疹	[redacted](18)/(29)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](26)/(28)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	DYSPNOEA EXERTIONAL	呼吸器、胸郭および縦隔障害	労作性呼吸困難	[redacted](26)/(33)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PYREXIA	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	[redacted](41)/ [redacted](44)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	BILIARY TRACT INFECTION	感染症および寄生虫症	胆道感染	[redacted](50)/	DRUG WITHDRAWN	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	Y	3
MM-398+5-FU/LV/[redacted]/ 8[redacted]/Male	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	MALAISE	一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	[redacted](2)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	HICCUPS	呼吸器、胸郭および縦隔障害	しゃっくり	[redacted](2)/ [redacted](11)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](3)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](3)/	DRUG INTERRUPTED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	FATIGUE	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	[redacted](3)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DECREASED APPETITE	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](3)/	DOSE NOT CHANGED	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	PNEUMONIA	感染症および寄生虫症	肺炎	[redacted](4)/	DRUG WITHDRAWN	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	Y	3
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](8)/	DRUG WITHDRAWN	Y	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	Y	4
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	SEPTIC SHOCK	感染症および寄生虫症	敗血症性ショック	[redacted](11)/ (13)	DRUG WITHDRAWN	Y	FATAL	Y	Y	5
MM-398+5-FU/LV/[redacted]/ 6[redacted]/Female	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL DISTENSION	胃腸障害	腹部膨満	[redacted](2)/ (3)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](2)/ (3)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](2)/ (4)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DECREASED APPETITE	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](2)/ (4)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN UPPER	胃腸障害	上腹部痛	[redacted](9)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](18)/ (24)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL DISTENSION	胃腸障害	腹部膨満	[redacted](18)/ (43)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	INVESTIGATIONS	ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	[redacted](22)/(77)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED/RESOLVED		N	3
	INVESTIGATIONS	ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	[redacted](22)/(77)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED/RESOLVED		N	3
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PYREXIA	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	[redacted](23)/(24)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED/RESOLVED	Y	N	1
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	BILIARY TRACT INFECTION	感染症および寄生虫症	胆道感染	[redacted](23)/(29)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED/RESOLVED	Y	N	3
	HEPATOBILIARY DISORDERS	JAUNDICE CHOLESTATIC	肝胆道系障害	胆汁うっ滞性黄疸	[redacted](24)/(40)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED/RESOLVED	Y	N	3
	HEPATOBILIARY DISORDERS	HYPERBILIRUBINAEMIA	肝胆道系障害	高ビリルビン血症	[redacted](24)/(59)	DRUG INTERRUPTED	N	RECOVERED/RESOLVED	Y	N	3
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](28)/(42)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED/RESOLVED	Y	N	2
	SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	PRURITUS	皮膚および皮下組織障害	そう痒症	[redacted](29)/(39)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED/RESOLVED	Y	N	2
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PYREXIA	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	[redacted](36)/(37)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED/RESOLVED	Y	N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	HEPATOBILIARY DISORDERS	CHOLANGITIS	肝胆道系障害	胆管炎	[redacted](36)/ (40)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	3
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LEUKOPENIA	血液およびリンパ系障害	白血球減少症	[redacted](59)/ (70)	DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](59)/ (126)	DOSE REDUCED, DRUG INTERRUPTED	Y	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	CONSTIPATION	胃腸障害	便秘	[redacted](76)/ (85)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	DIZZINESS	神経系障害	浮動性めまい	[redacted](78)/ (85)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LEUKOPENIA	血液およびリンパ系障害	白血球減少症	[redacted](91)/ (98)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ASCITES	胃腸障害	腹水	[redacted](126)/	DRUG WITHDRAWN	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	1
	HEPATOBILIARY DISORDERS	HYPERBILIRUBINAEMIA	肝胆道系障害	高ビリルビン血症	[redacted](126)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	3
	HEPATOBILIARY DISORDERS	JAUNDICE CHOLESTATIC	肝胆道系障害	胆汁うっ滞性黄疸	[redacted](126)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	3

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date (Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	INVESTIGATIONS	ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	[redacted](126)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	3
	INVESTIGATIONS	ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	[redacted](126)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	3
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](129)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED	Y	N	3
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PYREXIA	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	[redacted](129)/ (130)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	1
	HEPATOBILIARY DISORDERS	CHOLANGITIS	肝胆道系障害	胆管炎	[redacted](129)/ (164)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	Y	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL DISTENSION	胃腸障害	腹部膨満	[redacted](130)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	1
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	SEPSIS	感染症および寄生虫症	敗血症	[redacted](133)/ (152)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED	Y	N	3

Adverse events are coded using MedDRA version 14.1.
Program: r2720-l-ae.sas,　Output: r2720-l2-7-3-7.rtf,　Generated on: 05DEC2017 16:16

表 2.7.4 - 50 PEP0201 試験：治験薬の投与中止に至った有害事象発現症例一覧（安全性解析対象集団）

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
MM-398 120 mg/m2/ [redacted]/ 4[redacted]/Female	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	DIZZINESS	神経系障害	浮動性めまい	[redacted](2)/ (10)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](3)/ (14)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	CONSTIPATION	胃腸障害	便秘	[redacted](4)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	STOMATITIS	胃腸障害	口内炎	[redacted](4)/ (8)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	INVESTIGATIONS	WEIGHT DECREASED	臨床検査	体重減少	[redacted](11)/ (35)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	PSYCHIATRIC DISORDERS	INSOMNIA	精神障害	不眠症	[redacted](12)/	DOSE NOT CHANGED	N	NOT RECOVERED /NOT RESOLVED		N	2
		DIARRHOEA		下痢	[redacted](12)/ (14)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](12)/ (14)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	胃腸障害	胃食道逆流性疾患	[redacted](22)/ (29)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	HERPES SIMPLEX	感染症および寄生虫症	単純ヘルペス	[redacted](23)/ (26)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	OESOPHAGEAL CANDIDIASIS	感染症および寄生虫症	食道カンジダ症	[redacted](23)/ (29)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	2

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](25)/ (25)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	DEVICE RELATED INFECTION	感染症および寄生虫症	医療機器関連感染	[redacted](26)/ (52)	DRUG WITHDRAWN	Y	RECOVERED /RESOLVED		Y	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](29)/ (46)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](30)/ (30)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	HEADACHE	神経系障害	頭痛	[redacted](31)/ (32)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	2
MM-398 180 mg/m2/ [redacted]/ 6[redacted]/Female		DIARRHOEA		下痢	[redacted](3)/	DOSE NOT CHANGED	Y	FATAL		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](3)/	DOSE NOT CHANGED	Y	FATAL		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	OESOPHAGEAL PAIN	胃腸障害	食道痛	[redacted](4)/ (5)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](4)/ (7)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		Y	3
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LEUKOPENIA	血液およびリンパ系障害	白血球減少症	[redacted](7)/	DRUG WITHDRAWN	Y	FATAL		N	4
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](7)/	DRUG WITHDRAWN	Y	FATAL		N	4

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](7)/	DRUG WITHDRAWN	Y	FATAL		N	4
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	FEBRILE NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	発熱性好中球減少症	[redacted](8)/	DRUG WITHDRAWN	Y	FATAL		Y	3
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	FEBRILE NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	発熱性好中球減少症	[redacted](8)/	DRUG WITHDRAWN	Y	FATAL		Y	3
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	FEBRILE NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	発熱性好中球減少症	[redacted](8)/	DRUG WITHDRAWN	Y	FATAL		Y	3
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOCALCAEMIA	代謝および栄養障害	低カルシウム血症	[redacted](12)/ [redacted](15)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ANAL HAEMORRHAGE	胃腸障害	肛門出血	[redacted](14)/	DOSE NOT CHANGED	Y	FATAL		Y	4
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	INFECTION	感染症および寄生虫症	感染	[redacted](15)/	DOSE NOT CHANGED	Y	FATAL		N	4

Adverse events are coded using MedDRA version 14.1.
Program: r2720-l-ae.sas,　Output: r2720-l2-7-3-6.rtf,　Generated on: 05DEC2017 16:16

表 2.7.4 - 51 PEP0203 試験：治験薬の投与中止に至った有害事象発現症例一覧（安全性解析対象集団）

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
MM-398 100 mg/m2/ [redacted] / 4[redacted] /Female	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	UNEVALUABLE EVENT	一般・全身障害および投与部位の状態	評価不能の事象	/					N	
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	DECREASED APPETITE	代謝および栄養障害	食欲減退	[redacted](3)/(23)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	NAUSEA	胃腸障害	悪心	[redacted](3)/(31)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	VOMITING	胃腸障害	嘔吐	[redacted](3)/(31)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
		DIARRHOEA		下痢	[redacted](5)/(12)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](5)/(12)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LEUKOPENIA	血液およびリンパ系障害	白血球減少症	[redacted](7)/(21)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](7)/(21)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	好中球減少症	[redacted](7)/(21)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	INVESTIGATIONS	ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	[redacted](7)/(26)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	GASTRIC HAEMORRHAGE	胃腸障害	胃出血	[redacted](8)/(11)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	HAEMORRHOIDS	胃腸障害	痔核	[redacted](8)/(11)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PYREXIA	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	[redacted](9)/(10)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	胃腸障害	腹痛	[redacted](9)/(18)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	FEBRILE NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	発熱性好中球減少症	[redacted](9)/(21)	DRUG WITHDRAWN	Y	RECOVERED /RESOLVED		Y	3
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	FEBRILE NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	発熱性好中球減少症	[redacted](9)/(21)	DRUG WITHDRAWN	Y	RECOVERED /RESOLVED		Y	3
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	FEBRILE NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	発熱性好中球減少症	[redacted](9)/(21)	DRUG WITHDRAWN	Y	RECOVERED /RESOLVED		Y	3
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	FEBRILE NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	発熱性好中球減少症	[redacted](9)/(21)	DRUG WITHDRAWN	Y	RECOVERED /RESOLVED		Y	3
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	FEBRILE NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	発熱性好中球減少症	[redacted](9)/(21)	DRUG WITHDRAWN	Y	RECOVERED /RESOLVED		Y	3

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	FEBRILE NEUTROPENIA	血液およびリンパ系障害	発熱性好中球減少症	[redacted](9)/(21)	DRUG WITHDRAWN	Y	RECOVERED /RESOLVED		Y	3
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	ILEUS	胃腸障害	イレウス	[redacted](11)/(15)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	ANAEMIA	血液およびリンパ系障害	貧血	[redacted](11)/(74)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	PSYCHIATRIC DISORDERS	DELIRIUM	精神障害	譫妄	[redacted](12)/(14)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	GASTROINTESTINAL DISORDERS	DIARRHOEA	胃腸障害	下痢	[redacted](15)/(22)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	THROMBOCYTOPENIA	血液およびリンパ系障害	血小板減少症	[redacted](17)/(28)	DOSE NOT CHANGED	Y	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOKALAEMIA	代謝および栄養障害	低カリウム血症	[redacted](19)/(26)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	3
	INFECTIONS AND INFESTATIONS	DEVICE RELATED INFECTION	感染症および寄生虫症	医療機器関連感染	[redacted](21)/(28)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	NECK PAIN	筋骨格系および結合組織障害	頚部痛	[redacted](21)/(28)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	PYREXIA	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	[redacted](21)/(30)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	1

Actual Treatment/ Subject/ Age/Sex	System Organ Class	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Onset Date(Day)/ Resolution Date(Day)	Action Taken On Study Regimen	Relation to Study Regimen	Outcome	Treatment Given	Serious	CTCAE Severity Grade
	BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	LEUKOPENIA	血液およびリンパ系障害	白血球減少症	[redacted](24)/(46)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	2
	METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	HYPOALBUMINAEMIA	代謝および栄養障害	低アルブミン血症	[redacted](26)/(46)	DOSE NOT CHANGED	N	RECOVERED /RESOLVED		N	2

Adverse events are coded using MedDRA version 14.1.
Program: r2720-l-ae.sas,　Output: r2720-l2-7-3-4.rtf,　Generated on: 05DEC2017 16:16

7.4　部分集団別の有害事象

表 2.7.4 - 52 331501 試験：有害事象の年齢、グレード、SOC 及び PT 別の要約（安全性解析対象集団）

		BAX2398+5-FU/LV (N=46)				5-FU/LV (N=38)			
		>=65 years (N=26)		<65 years (N=20)		>=65 years (N=26)		<65 years (N=12)	
System Organ Class/ Preferred Term		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Subjects with At Least One TEAE		26 (100.0)	22 (84.6)	20 (100.0)	15 (75.0)	21 (80.8)	11 (42.3)	12 (100.0)	4 (33.3)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	9 (34.6)	6 (23.1)	8 (40.0)	2 (10.0)	2 (7.7)	1 (3.8)	0	0
Anaemia	貧血	5 (19.2)	2 (7.7)	5 (25.0)	1 (5.0)	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0	0	0	0	0
Leukopenia	白血球減少症	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0	0	0	0	0
Monocytopenia	単球減少症	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Neutropenia	好中球減少症	3 (11.5)	3 (11.5)	2 (10.0)	1 (5.0)	0	0	0	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	1 (3.8)	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	3 (11.5)	1 (3.8)	0	0	1 (3.8)	0	0	0
Angina pectoris	狭心症	1 (3.8)	0	0	0	0	0	0	0
Atrioventricular block complete	完全房室ブロック	1 (3.8)	0	0	0	0	0	0	0
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0	0	0	0	0
Palpitations	動悸	1 (3.8)	0	0	0	0	0	0	0
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	0	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	0	2 (10.0)	0	0	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)				5-FU/LV (N=38)			
		>=65 years (N=26)		<65 years (N=20)		>=65 years (N=26)		<65 years (N=12)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Vertigo	回転性めまい	0	0	2 (10.0)	0	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害	3 (11.5)	0	2 (10.0)	0	1 (3.8)	0	0	0
Cataract	白内障	0	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	1 (3.8)	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Eye discharge	眼脂	1 (3.8)	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	1 (3.8)	0	0	0	0	0	0	0
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	24 (92.3)	6 (23.1)	19 (95.0)	4 (20.0)	10 (38.5)	3 (11.5)	8 (66.7)	0
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	1 (3.8)	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Anal erosion	肛門びらん	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Anal fistula	痔瘻	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Cheilitis	口唇炎	1 (3.8)	0	0	0	0	0	0	0
Chronic gastritis	慢性胃炎	0	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0
Constipation	便秘	5 (19.2)	0	7 (35.0)	1 (5.0)	2 (7.7)	1 (3.8)	6 (50.0)	0
Diarrhoea	下痢	12 (46.2)	4 (15.4)	15 (75.0)	4 (20.0)	3 (11.5)	1 (3.8)	0	0
Dry mouth	口内乾燥	1 (3.8)	0	0	0	0	0	0	0
Duodenal obstruction	十二指腸閉塞	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0	0	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	0	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)				5-FU/LV (N=38)			
		>=65 years (N=26)		<65 years (N=20)		>=65 years (N=26)		<65 years (N=12)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	21 (80.8)	1 (3.8)	15 (75.0)	0	7 (26.9)	1 (3.8)	5 (41.7)	0
Pancreatitis	膵炎	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Periodontal disease	歯周病	0	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0
Stomatitis	口内炎	4 (15.4)	0	5 (25.0)	0	0	0	2 (16.7)	0
Tooth loss	歯の脱落	1 (3.8)	0	0	0	0	0	0	0
Vomiting	嘔吐	6 (23.1)	0	6 (30.0)	0	7 (26.9)	0	2 (16.7)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	18 (69.2)	2 (7.7)	16 (80.0)	1 (5.0)	9 (34.6)	1 (3.8)	7 (58.3)	0
Catheter site erythema	カテーテル留置部位紅斑	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Chills	悪寒	1 (3.8)	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Fatigue	疲労	4 (15.4)	1 (3.8)	7 (35.0)	0	7 (26.9)	1 (3.8)	0	0
General physical health deterioration	全身健康状態低下	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (10.0)	1 (5.0)	1 (3.8)	0	1 (8.3)	0
Infusion site extravasation	注入部位血管外漏出	1 (3.8)	0	0	0	0	0	0	0
Injection site haemorrhage	注射部位出血	0	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0
Malaise	倦怠感	8 (30.8)	0	5 (25.0)	0	3 (11.5)	0	5 (41.7)	0
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	1 (3.8)	0	0	0	0	0	0	0
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	1 (3.8)	0	0	0	0	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)				5-FU/LV (N=38)			
		>=65 years (N=26)		<65 years (N=20)		>=65 years (N=26)		<65 years (N=12)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Oedema	浮腫	0	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	3 (11.5)	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Pain	疼痛	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	5 (19.2)	0	7 (35.0)	0	1 (3.8)	0	1 (8.3)	0
Thrombosis in device	医療機器関連の血栓症	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	5 (19.2)	4 (15.4)	5 (25.0)	4 (20.0)	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)
Bile duct obstruction	胆管閉塞	0	0	2 (10.0)	2 (10.0)	0	0	0	0
Cholangitis	胆管炎	4 (15.4)	3 (11.5)	0	0	0	0	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (3.8)	0	3 (15.0)	2 (10.0)	0	0	0	0
Jaundice cholestatic	胆汁うっ滞性黄疸	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)
Portal hypertension	門脈圧亢進症	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0	0	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	8 (30.8)	3 (11.5)	3 (15.0)	1 (5.0)	6 (23.1)	1 (3.8)	3 (25.0)	1 (8.3)
Abdominal infection	腹部感染	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0	0	0	0	0
Biliary tract infection	胆道感染	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)
Bronchitis	気管支炎	1 (3.8)	0	0	0	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0
Device related infection	医療機器関連感染	1 (3.8)	1 (3.8)	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0
Gingivitis	歯肉炎	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (3.8)	0	0	0	0	0	0	0
Infection	感染	2 (7.7)	1 (3.8)	0	0	0	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)				5-FU/LV (N=38)			
		>=65 years (N=26)		<65 years (N=20)		>=65 years (N=26)		<65 years (N=12)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (3.8)	0	0	0	2 (7.7)	0	0	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Otitis media	中耳炎	0	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0
Pneumonia	肺炎	0	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0
Sepsis	敗血症	1 (3.8)	0	0	0	0	0	0	0
Tooth infection	歯感染	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (3.8)	0	1 (5.0)	0	1 (3.8)	0	0	0
Urethritis	尿道炎	0	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (3.8)	0	2 (10.0)	0	3 (11.5)	0	1 (8.3)	0
Contusion	挫傷	0	0	0	0	1 (3.8)	0	1 (8.3)	0
Fall	転倒	1 (3.8)	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Lumbar vertebral fracture	腰椎骨折	0	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0
Tibia fracture	脛骨骨折	0	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0
Wound complication	創合併症	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Investigations	臨床検査	22 (84.6)	14 (53.8)	17 (85.0)	10 (50.0)	8 (30.8)	2 (7.7)	5 (41.7)	2 (16.7)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (11.5)	1 (3.8)	3 (15.0)	1 (5.0)	0	0	0	0
Amylase increased	アミラーゼ増加	0	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)				5-FU/LV (N=38)			
		>=65 years (N=26)		<65 years (N=20)		>=65 years (N=26)		<65 years (N=12)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.8)	1 (3.8)	3 (15.0)	1 (5.0)	0	0	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	2 (7.7)	0	0	0	1 (3.8)	0	1 (8.3)	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	1 (3.8)	0	0	0	0	0	0	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (3.8)	0	0	0	0	0	0	0
Blood urea increased	血中尿素増加	1 (3.8)	0	0	0	0	0	0	0
Blood urine present	尿中血陽性	1 (3.8)	0	0	0	0	0	0	0
C-reactive protein increased	C-反応性蛋白増加	3 (11.5)	0	0	0	0	0	0	0
Electrocardiogram QT prolonged	心電図 QT 延長	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (7.7)	2 (7.7)	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (3.8)	0	1 (8.3)	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0
International normalised ratio increased	国際標準比増加	1 (3.8)	0	0	0	0	0	0	0
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (16.7)	2 (16.7)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	17 (65.4)	9 (34.6)	12 (60.0)	8 (40.0)	3 (11.5)	1 (3.8)	0	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)				5-FU/LV (N=38)			
		>=65 years (N=26)		<65 years (N=20)		>=65 years (N=26)		<65 years (N=12)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Platelet count decreased	血小板数減少	3 (11.5)	0	0	0	2 (7.7)	0	1 (8.3)	0
Protein total decreased	総蛋白減少	1 (3.8)	0	0	0	0	0	0	0
Weight decreased	体重減少	0	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	15 (57.7)	6 (23.1)	13 (65.0)	3 (15.0)	3 (11.5)	0	1 (8.3)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	15 (57.7)	5 (19.2)	15 (75.0)	1 (5.0)	12 (46.2)	2 (7.7)	7 (58.3)	0
Decreased appetite	食欲減退	13 (50.0)	0	15 (75.0)	0	9 (34.6)	1 (3.8)	6 (50.0)	0
Dehydration	脱水	2 (7.7)	0	0	0	2 (7.7)	0	0	0
Diabetes mellitus	糖尿病	0	0	0	0	2 (7.7)	1 (3.8)	0	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	0	0	0	2 (7.7)	0	0	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	3 (11.5)	1 (3.8)	2 (10.0)	0	1 (3.8)	0	0	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	0	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0
Hypochloraemia	低クロール血症	0	0	0	0	2 (7.7)	0	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	4 (15.4)	3 (11.5)	1 (5.0)	0	0	0	1 (8.3)	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	3 (11.5)	3 (11.5)	1 (5.0)	1 (5.0)	2 (7.7)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (11.5)	0	3 (15.0)	0	0	0	1 (8.3)	0
Arthralgia	関節痛	1 (3.8)	0	0	0	0	0	0	0
Back pain	背部痛	1 (3.8)	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (8.3)	0
Flank pain	側腹部痛	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)				5-FU/LV (N=38)			
		>=65 years (N=26)		<65 years (N=20)		>=65 years (N=26)		<65 years (N=12)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Myalgia	筋肉痛	2 (7.7)	0	0	0	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	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 (19.2)	4 (15.4)	4 (20.0)	1 (5.0)	5 (19.2)	3 (11.5)	4 (33.3)	2 (16.7)
Cancer pain	癌疼痛	0	0	3 (15.0)	0	3 (11.5)	1 (3.8)	1 (8.3)	0
Malignant ascites	悪性腹水	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Pancreatic carcinoma	膵癌	4 (15.4)	4 (15.4)	1 (5.0)	1 (5.0)	2 (7.7)	2 (7.7)	1 (8.3)	1 (8.3)
Tumour pain	腫瘍疼痛	1 (3.8)	0	0	0	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (16.7)	1 (8.3)
Nervous system disorders	神経系障害	8 (30.8)	0	5 (25.0)	1 (5.0)	3 (11.5)	0	1 (8.3)	0
Cerebral infarction	脳梗塞	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	1 (3.8)	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Dysgeusia	味覚異常	6 (23.1)	0	4 (20.0)	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	1 (3.8)	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (8.3)	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (3.8)	0	0	0	0	0	0	0
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (5.0)	0	3 (11.5)	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	1 (3.8)	0	3 (15.0)	0	1 (3.8)	0	1 (8.3)	0
Insomnia	不眠症	1 (3.8)	0	3 (15.0)	0	1 (3.8)	0	1 (8.3)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	0	1 (5.0)	0	2 (7.7)	1 (3.8)	0	0
Acute kidney injury	急性腎不全	0	0	0	0	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)				5-FU/LV (N=38)			
		>=65 years (N=26)		<65 years (N=20)		>=65 years (N=26)		<65 years (N=12)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Haematuria	血尿	0	0	0	0	2 (7.7)	0	0	0
Renal impairment	腎機能障害	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (10.0)	0	0	0	0	0
Hiccups	しゃっくり	0	0	2 (10.0)	0	0	0	0	0
Pleural effusion	胸水	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	8 (30.8)	0	7 (35.0)	0	7 (26.9)	0	1 (8.3)	0
Alopecia	脱毛症	2 (7.7)	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Dermatitis	皮膚炎	0	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	0	0	1 (5.0)	0	1 (3.8)	0	0	0
Dermatitis bullous	水疱性皮膚炎	0	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	3 (11.5)	0	0	0	0	0	0	0
Erythema	紅斑	1 (3.8)	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	1 (3.8)	0	0	0	0	0	0	0
Nail discolouration	爪変色	1 (3.8)	0	0	0	0	0	0	0
Nail disorder	爪の障害	0	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0
Onychomadesis	爪甲脱落症	1 (3.8)	0	0	0	0	0	0	0
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (7.7)	0	0	0	2 (7.7)	0	0	0
Pigmentation disorder	色素沈着障害	1 (3.8)	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)				5-FU/LV (N=38)			
		>=65 years (N=26)		<65 years (N=20)		>=65 years (N=26)		<65 years (N=12)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Pruritus	そう痒症	0	0	1 (5.0)	0	1 (3.8)	0	0	0
Rash	発疹	1 (3.8)	0	2 (10.0)	0	2 (7.7)	0	0	0
Skin exfoliation	皮膚剥脱	1 (3.8)	0	0	0	0	0	0	0
Skin hyperpigmentation	皮膚色素過剰	0	0	2 (10.0)	0	1 (3.8)	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0
Vascular disorders	血管障害	4 (15.4)	0	3 (15.0)	0	3 (11.5)	0	0	0
Embolism venous	静脈塞栓症	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0
Hot flush	ほてり	1 (3.8)	0	2 (10.0)	0	0	0	0	0
Hypertension	高血圧	1 (3.8)	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0
Hypotension	低血圧	1 (3.8)	0	0	0	0	0	0	0
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0
Subclavian vein thrombosis	鎖骨下静脈血栓症	1 (3.8)	0	0	0	0	0	0	0
Trousseau's syndrome	トルソー症候群	0	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0

Note: Percentages are based on the number of subjects from the analysis population within each subgroup/treatment arm.
Note: TEAE is defined as AE with an onset date or a pre-existing AE worsening following the first dose of study drug through to 30 days after the last dose of study drug up to the cutoff date May 4th, 2017.
Note: Only the most severe CTCAE grade is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one subject within a given SOC/PT
Note: AEs are coded based on MedDRA version 18.1 .
TEAE = Treatment Emergent Adverse Events
CTCAE=Common terminology criteria for adverse events version 4.03; 5-FU= 5-fluorouracil; LV=leucovorin
Program: r2964_t_ae_soc_pt.sas, Output: r2964_t27b_soc_pt_age_grd.rtf, Generated on: 12APR2018 14:10
Source: m5.3.5.1.5 331501-post-hoc-safety-analyses-2018may17 Table 27b

表 2.7.4 - 53 331501 試験：有害事象の男女、グレード、SOC 及び PT 別の要約（安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)				5-FU/LV (N=38)			
		Female (N=17)		Male (N=29)		Female (N=19)		Male (N=19)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Subjects with At Least One TEAE		17 (100.0)	16 (94.1)	29 (100.0)	21 (72.4)	16 (84.2)	8 (42.1)	17 (89.5)	7 (36.8)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	7 (41.2)	2 (11.8)	10 (34.5)	6 (20.7)	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (5.3)	0
Anaemia	貧血	5 (29.4)	1 (5.9)	5 (17.2)	2 (6.9)	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0	0	0	0
Leukopenia	白血球減少症	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0	0	0	0
Monocytopenia	単球減少症	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Neutropenia	好中球減少症	2 (11.8)	1 (5.9)	3 (10.3)	3 (10.3)	0	0	0	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	0	1 (3.4)	0	0	0	1 (5.3)	0
Cardiac disorders	心臓障害	1 (5.9)	0	2 (6.9)	1 (3.4)	0	0	1 (5.3)	0
Angina pectoris	狭心症	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Atrioventricular block complete	完全房室ブロック	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0	0	0	0
Palpitations	動悸	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	0	0	0	0	0	0	1 (5.3)	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (5.9)	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Vertigo	回転性めまい	1 (5.9)	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害	3 (17.6)	0	2 (6.9)	0	1 (5.3)	0	0	0
Cataract	白内障	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	2 (11.8)	0	0	0	0	0	0	0
Eye discharge	眼脂	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)				5-FU/LV (N=38)			
		Female (N=17)		Male (N=29)		Female (N=19)		Male (N=19)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	16 (94.1)	6 (35.3)	27 (93.1)	4 (13.8)	8 (42.1)	0	10 (52.6)	3 (15.8)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0
Anal erosion	肛門びらん	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0
Anal fistula	痔瘻	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Cheilitis	口唇炎	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0
Chronic gastritis	慢性胃炎	0	0	0	0	0	0	1 (5.3)	0
Constipation	便秘	3 (17.6)	1 (5.9)	9 (31.0)	0	3 (15.8)	0	5 (26.3)	1 (5.3)
Diarrhoea	下痢	11 (64.7)	5 (29.4)	16 (55.2)	3 (10.3)	1 (5.3)	0	2 (10.5)	1 (5.3)
Dry mouth	口内乾燥	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Duodenal obstruction	十二指腸閉塞	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	0	0	0	0	0	0	1 (5.3)	0
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0	0	0	0
Nausea	悪心	14 (82.4)	1 (5.9)	22 (75.9)	0	5 (26.3)	0	7 (36.8)	1 (5.3)
Pancreatitis	膵炎	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Periodontal disease	歯周病	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0
Stomatitis	口内炎	4 (23.5)	0	5 (17.2)	0	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)				5-FU/LV (N=38)			
		Female (N=17)		Male (N=29)		Female (N=19)		Male (N=19)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Tooth loss	歯の脱落	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Vomiting	嘔吐	5 (29.4)	0	7 (24.1)	0	6 (31.6)	0	3 (15.8)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	14 (82.4)	2 (11.8)	20 (69.0)	1 (3.4)	7 (36.8)	1 (5.3)	9 (47.4)	0
Catheter site erythema	カテーテル留置部位紅斑	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Chills	悪寒	2 (11.8)	0	0	0	0	0	0	0
Fatigue	疲労	4 (23.5)	1 (5.9)	7 (24.1)	0	3 (15.8)	1 (5.3)	4 (21.1)	0
General physical health deterioration	全身健康状態低下	2 (11.8)	1 (5.9)	1 (3.4)	1 (3.4)	0	0	2 (10.5)	0
Infusion site extravasation	注入部位血管外漏出	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0
Injection site haemorrhage	注射部位出血	0	0	0	0	0	0	1 (5.3)	0
Malaise	倦怠感	7 (41.2)	0	6 (20.7)	0	4 (21.1)	0	4 (21.1)	0
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Oedema	浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (5.3)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	2 (11.8)	0	2 (6.9)	0	0	0	0	0
Pain	疼痛	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	3 (17.6)	0	9 (31.0)	0	2 (10.5)	0	0	0
Thrombosis in device	医療機器関連の血栓症	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	4 (23.5)	4 (23.5)	6 (20.7)	4 (13.8)	0	0	1 (5.3)	1 (5.3)
Bile duct obstruction	胆管閉塞	1 (5.9)	1 (5.9)	1 (3.4)	1 (3.4)	0	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)				5-FU/LV (N=38)			
		Female (N=17)		Male (N=29)		Female (N=19)		Male (N=19)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Cholangitis	胆管炎	1 (5.9)	1 (5.9)	3 (10.3)	2 (6.9)	0	0	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	2 (11.8)	1 (5.9)	2 (6.9)	1 (3.4)	0	0	0	0
Jaundice cholestatic	胆汁うっ滞性黄疸	0	0	0	0	0	0	1 (5.3)	1 (5.3)
Portal hypertension	門脈圧亢進症	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	5 (29.4)	2 (11.8)	6 (20.7)	2 (6.9)	4 (21.1)	2 (10.5)	5 (26.3)	0
Abdominal infection	腹部感染	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0	0	0	0
Biliary tract infection	胆道感染	0	0	0	0	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0
Bronchitis	気管支炎	0	0	1 (3.4)	0	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0
Device related infection	医療機器関連感染	1 (5.9)	1 (5.9)	1 (3.4)	1 (3.4)	0	0	0	0
Gingivitis	歯肉炎	0	0	0	0	0	0	1 (5.3)	0
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0
Infection	感染	1 (5.9)	1 (5.9)	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (5.9)	0	0	0	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Otitis media	中耳炎	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0
Pneumonia	肺炎	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0
Sepsis	敗血症	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Tooth infection	歯感染	0	0	0	0	0	0	1 (5.3)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (5.9)	0	1 (3.4)	0	0	0	1 (5.3)	0
Urethritis	尿道炎	0	0	0	0	0	0	1 (5.3)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (5.9)	0	2 (6.9)	0	3 (15.8)	0	1 (5.3)	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)				5-FU/LV (N=38)			
		Female (N=17)		Male (N=29)		Female (N=19)		Male (N=19)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Contusion	挫傷	0	0	0	0	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0
Fall	転倒	1 (5.9)	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Lumbar vertebral fracture	腰椎骨折	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0
Tibia fracture	脛骨骨折	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0
Wound complication	創合併症	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Investigations	臨床検査	16 (94.1)	9 (52.9)	23 (79.3)	15 (51.7)	7 (36.8)	2 (10.5)	6 (31.6)	2 (10.5)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5.9)	0	5 (17.2)	2 (6.9)	0	0	0	0
Amylase increased	アミラーゼ増加	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	4 (13.8)	2 (6.9)	0	0	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (5.9)	0	1 (3.4)	0	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Blood urea increased	血中尿素増加	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Blood urine present	尿中血陽性	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
C-reactive protein increased	C-反応性蛋白増加	2 (11.8)	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Electrocardiogram QT prolonged	心電図 QT 延長	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (11.8)	2 (11.8)	1 (3.4)	1 (3.4)	0	0	2 (10.5)	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)				5-FU/LV (N=38)			
		Female (N=17)		Male (N=29)		Female (N=19)		Male (N=19)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
International normalised ratio increased	国際標準比増加	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	2 (10.5)	2 (10.5)	1 (5.3)	1 (5.3)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	10 (58.8)	6 (35.3)	19 (65.5)	11 (37.9)	2 (10.5)	0	1 (5.3)	1 (5.3)
Platelet count decreased	血小板数減少	2 (11.8)	0	1 (3.4)	0	1 (5.3)	0	2 (10.5)	0
Protein total decreased	総蛋白減少	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Weight decreased	体重減少	0	0	0	0	0	0	1 (5.3)	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	12 (70.6)	3 (17.6)	16 (55.2)	6 (20.7)	3 (15.8)	0	1 (5.3)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	13 (76.5)	4 (23.5)	17 (58.6)	2 (6.9)	11 (57.9)	1 (5.3)	8 (42.1)	1 (5.3)
Decreased appetite	食欲減退	12 (70.6)	0	16 (55.2)	0	9 (47.4)	0	6 (31.6)	1 (5.3)
Dehydration	脱水	0	0	2 (6.9)	0	0	0	2 (10.5)	0
Diabetes mellitus	糖尿病	0	0	0	0	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (5.3)	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	0	0	0	2 (10.5)	0	0	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	2 (11.8)	1 (5.9)	3 (10.3)	0	1 (5.3)	0	0	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	0	0	0	0	0	0	1 (5.3)	0
Hypochloraemia	低クロール血症	0	0	0	0	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	2 (11.8)	1 (5.9)	3 (10.3)	2 (6.9)	0	0	1 (5.3)	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	3 (17.6)	3 (17.6)	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	5 (29.4)	0	1 (3.4)	0	0	0	1 (5.3)	0
Arthralgia	関節痛	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0
Back pain	背部痛	1 (5.9)	0	1 (3.4)	0	0	0	1 (5.3)	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)				5-FU/LV (N=38)			
		Female (N=17)		Male (N=29)		Female (N=19)		Male (N=19)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Flank pain	側腹部痛	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	2 (11.8)	0	0	0	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	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）	4 (23.5)	3 (17.6)	5 (17.2)	2 (6.9)	6 (31.6)	3 (15.8)	3 (15.8)	2 (10.5)
Cancer pain	癌疼痛	0	0	3 (10.3)	0	3 (15.8)	1 (5.3)	1 (5.3)	0
Malignant ascites	悪性腹水	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Pancreatic carcinoma	膵癌	3 (17.6)	3 (17.6)	2 (6.9)	2 (6.9)	2 (10.5)	2 (10.5)	1 (5.3)	1 (5.3)
Tumour pain	腫瘍疼痛	1 (5.9)	0	0	0	2 (10.5)	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (5.3)
Nervous system disorders	神経系障害	7 (41.2)	1 (5.9)	6 (20.7)	0	0	0	4 (21.1)	0
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	0	0	2 (6.9)	0	0	0	0	0
Dysgeusia	味覚異常	6 (35.3)	0	4 (13.8)	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	2 (11.8)	0	0	0	0	0	1 (5.3)	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	1 (5.9)	0	0	0	0	0	3 (15.8)	0
Psychiatric disorders	精神障害	2 (11.8)	0	2 (6.9)	0	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0
Insomnia	不眠症	2 (11.8)	0	2 (6.9)	0	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	0	1 (3.4)	0	1 (5.3)	1 (5.3)	1 (5.3)	0
Acute kidney injury	急性腎不全	0	0	0	0	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)				5-FU/LV (N=38)			
		Female (N=17)		Male (N=29)		Female (N=19)		Male (N=19)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Haematuria	血尿	0	0	0	0	1 (5.3)	0	1 (5.3)	0
Renal impairment	腎機能障害	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.9)	1 (5.9)	2 (6.9)	0	0	0	0	0
Hiccups	しゃっくり	0	0	2 (6.9)	0	0	0	0	0
Pleural effusion	胸水	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	7 (41.2)	0	8 (27.6)	0	5 (26.3)	0	3 (15.8)	0
Alopecia	脱毛症	2 (11.8)	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Dermatitis	皮膚炎	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	1 (5.9)	0	0	0	0	0	1 (5.3)	0
Dermatitis bullous	水疱性皮膚炎	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	1 (5.9)	0	2 (6.9)	0	0	0	0	0
Erythema	紅斑	1 (5.9)	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Nail discolouration	爪変色	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0
Nail disorder	爪の障害	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0
Onychomadesis	爪甲脱落症	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (11.8)	0	0	0	2 (10.5)	0	0	0
Pigmentation disorder	色素沈着障害	1 (5.9)	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	0	0	1 (3.4)	0	0	0	1 (5.3)	0
Rash	発疹	1 (5.9)	0	2 (6.9)	0	0	0	2 (10.5)	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)				5-FU/LV (N=38)			
		Female (N=17)		Male (N=29)		Female (N=19)		Male (N=19)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Skin hyperpigmentation	皮膚色素過剰	0	0	2 (6.9)	0	1 (5.3)	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	3 (17.6)	0	4 (13.8)	0	2 (10.5)	0	1 (5.3)	0
Embolism venous	静脈塞栓症	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Hot flush	ほてり	3 (17.6)	0	0	0	0	0	0	0
Hypertension	高血圧	0	0	1 (3.4)	0	0	0	1 (5.3)	0
Hypotension	低血圧	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0
Subclavian vein thrombosis	鎖骨下静脈血栓症	0	0	1 (3.4)	0	0	0	0	0
Trousseau's syndrome	トルソー症候群	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0

Note: Percentages are based on the number of subjects from the analysis population within each subgroup/treatment arm.
Note: TEAE is defined as AE with an onset date or a pre-existing AE worsening following the first dose of study drug through to 30 days after the last dose of study drug up to the cutoff date May 4th, 2017.
Note: Only the most severe CTCAE grade is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one subject within a given SOC/PT
Note: AEs are coded based on MedDRA version 18.1 .
TEAE = Treatment Emergent Adverse Events
CTCAE=Common terminology criteria for adverse events version 4.03; 5-FU= 5-fluorouracil; LV=leucovorin
Program: r2964_t_ae_soc_pt.sas, Output: r2964_t29b_soc_pt_gender_grd.rtf, Generated on: 12APR2018 14:10
Source: m5.3.5.1.5 331501-post-hoc-safety-analyses-2018may17 Table 29b

表 2.7.4 - 54 331501 試験：有害事象の前治療 S-1、グレード、SOC 及び PT 別の要約（安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)				5-FU/LV (N=38)			
		Prior Therapy S-1 = No (N=36)		Prior Therapy S-1 = Yes (N=10)		Prior Therapy S-1 = No (N=24)		Prior Therapy S-1 = Yes (N=14)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Subjects with At Least One TEAE		36 (100.0)	30 (83.3)	10 (100.0)	7 (70.0)	22 (91.7)	9 (37.5)	11 (78.6)	6 (42.9)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	14 (38.9)	7 (19.4)	3 (30.0)	1 (10.0)	1 (4.2)	0	1 (7.1)	1 (7.1)
Anaemia	貧血	8 (22.2)	3 (8.3)	2 (20.0)	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0
Leukopenia	白血球減少症	1 (2.8)	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0
Monocytopenia	単球減少症	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Neutropenia	好中球減少症	5 (13.9)	4 (11.1)	0	0	0	0	0	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	1 (2.8)	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	2 (5.6)	0	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (4.2)	0	0	0
Angina pectoris	狭心症	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
Atrioventricular block complete	完全房室ブロック	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0
Palpitations	動悸	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (2.8)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
Vertigo	回転性めまい	1 (2.8)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害	4 (11.1)	0	1 (10.0)	0	1 (4.2)	0	0	0
Cataract	白内障	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)				5-FU/LV (N=38)			
		Prior Therapy S-1 = No (N=36)		Prior Therapy S-1 = Yes (N=10)		Prior Therapy S-1 = No (N=24)		Prior Therapy S-1 = Yes (N=14)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	2 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0
Eye discharge	眼脂	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	34 (94.4)	8 (22.2)	9 (90.0)	2 (20.0)	11 (45.8)	2 (8.3)	7 (50.0)	1 (7.1)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Anal erosion	肛門びらん	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Anal fistula	痔瘻	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Cheilitis	口唇炎	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Chronic gastritis	慢性胃炎	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0
Constipation	便秘	10 (27.8)	1 (2.8)	2 (20.0)	0	4 (16.7)	1 (4.2)	4 (28.6)	0
Diarrhoea	下痢	21 (58.3)	6 (16.7)	6 (60.0)	2 (20.0)	3 (12.5)	1 (4.2)	0	0
Dry mouth	口内乾燥	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Duodenal obstruction	十二指腸閉塞	1 (2.8)	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	1 (2.8)	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	27 (75.0)	1 (2.8)	9 (90.0)	0	8 (33.3)	0	4 (28.6)	1 (7.1)

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)				5-FU/LV (N=38)			
		Prior Therapy S-1 = No (N=36)		Prior Therapy S-1 = Yes (N=10)		Prior Therapy S-1 = No (N=24)		Prior Therapy S-1 = Yes (N=14)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Pancreatitis	膵炎	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Periodontal disease	歯周病	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0
Stomatitis	口内炎	7 (19.4)	0	2 (20.0)	0	2 (8.3)	0	0	0
Tooth loss	歯の脱落	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Vomiting	嘔吐	8 (22.2)	0	4 (40.0)	0	5 (20.8)	0	4 (28.6)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	26 (72.2)	3 (8.3)	8 (80.0)	0	11 (45.8)	0	5 (35.7)	1 (7.1)
Catheter site erythema	カテーテル留置部位紅斑	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
Chills	悪寒	2 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0
Fatigue	疲労	10 (27.8)	1 (2.8)	1 (10.0)	0	4 (16.7)	0	3 (21.4)	1 (7.1)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	3 (8.3)	2 (5.6)	0	0	2 (8.3)	0	0	0
Infusion site extravasation	注入部位血管外漏出	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
Injection site haemorrhage	注射部位出血	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0
Malaise	倦怠感	9 (25.0)	0	4 (40.0)	0	5 (20.8)	0	3 (21.4)	0
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Oedema	浮腫	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	4 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0
Pain	疼痛	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	9 (25.0)	0	3 (30.0)	0	1 (4.2)	0	1 (7.1)	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)				5-FU/LV (N=38)			
		Prior Therapy S-1 = No (N=36)		Prior Therapy S-1 = Yes (N=10)		Prior Therapy S-1 = No (N=24)		Prior Therapy S-1 = Yes (N=14)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Thrombosis in device	医療機器関連の血栓症	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	10 (27.8)	8 (22.2)	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
Bile duct obstruction	胆管閉塞	2 (5.6)	2 (5.6)	0	0	0	0	0	0
Cholangitis	胆管炎	4 (11.1)	3 (8.3)	0	0	0	0	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	4 (11.1)	2 (5.6)	0	0	0	0	0	0
Jaundice cholestatic	胆汁うっ滞性黄疸	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
Portal hypertension	門脈圧亢進症	1 (2.8)	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	10 (27.8)	4 (11.1)	1 (10.0)	0	6 (25.0)	1 (4.2)	3 (21.4)	1 (7.1)
Abdominal infection	腹部感染	1 (2.8)	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0
Biliary tract infection	胆道感染	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
Bronchitis	気管支炎	0	0	1 (10.0)	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
Device related infection	医療機器関連感染	2 (5.6)	2 (5.6)	0	0	0	0	0	0
Gingivitis	歯肉炎	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Infection	感染	2 (5.6)	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (2.8)	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (7.1)	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Otitis media	中耳炎	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0
Pneumonia	肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0
Sepsis	敗血症	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)				5-FU/LV (N=38)			
		Prior Therapy S-1 = No (N=36)		Prior Therapy S-1 = Yes (N=10)		Prior Therapy S-1 = No (N=24)		Prior Therapy S-1 = Yes (N=14)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Tooth infection	歯感染	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (5.6)	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0
Urethritis	尿道炎	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (5.6)	0	1 (10.0)	0	1 (4.2)	0	3 (21.4)	0
Contusion	挫傷	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (7.1)	0
Fall	転倒	2 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0
Lumbar vertebral fracture	腰椎骨折	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0
Tibia fracture	脛骨骨折	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0
Wound complication	創合併症	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
Investigations	臨床検査	29 (80.6)	17 (47.2)	10 (100.0)	7 (70.0)	7 (29.2)	2 (8.3)	6 (42.9)	2 (14.3)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (11.1)	2 (5.6)	2 (20.0)	0	0	0	0	0
Amylase increased	アミラーゼ増加	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.6)	2 (5.6)	2 (20.0)	0	0	0	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2.8)	0	1 (10.0)	0	1 (4.2)	0	1 (7.1)	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
Blood urea increased	血中尿素増加	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)				5-FU/LV (N=38)			
		Prior Therapy S-1 = No (N=36)		Prior Therapy S-1 = Yes (N=10)		Prior Therapy S-1 = No (N=24)		Prior Therapy S-1 = Yes (N=14)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Blood urine present	尿中血陽性	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
C-reactive protein increased	C-反応性蛋白増加	2 (5.6)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
Electrocardiogram QT prolonged	心電図 QT 延長	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (5.6)	2 (5.6)	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	2 (14.3)	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1 (2.8)	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0
International normalised ratio increased	国際標準比増加	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (14.3)	2 (14.3)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	22 (61.1)	12 (33.3)	7 (70.0)	5 (50.0)	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (7.1)	0
Platelet count decreased	血小板数減少	3 (8.3)	0	0	0	3 (12.5)	0	0	0
Protein total decreased	総蛋白減少	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
Weight decreased	体重減少	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	21 (58.3)	6 (16.7)	7 (70.0)	3 (30.0)	2 (8.3)	0	2 (14.3)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	22 (61.1)	4 (11.1)	8 (80.0)	2 (20.0)	13 (54.2)	1 (4.2)	6 (42.9)	1 (7.1)
Decreased appetite	食欲減退	21 (58.3)	0	7 (70.0)	0	9 (37.5)	0	6 (42.9)	1 (7.1)
Dehydration	脱水	2 (5.6)	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (7.1)	0
Diabetes mellitus	糖尿病	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (7.1)	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)				5-FU/LV (N=38)			
		Prior Therapy S-1 = No (N=36)		Prior Therapy S-1 = Yes (N=10)		Prior Therapy S-1 = No (N=24)		Prior Therapy S-1 = Yes (N=14)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	4 (11.1)	1 (2.8)	1 (10.0)	0	0	0	1 (7.1)	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0
Hypochloraemia	低クロール血症	0	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	3 (8.3)	1 (2.8)	2 (20.0)	2 (20.0)	1 (4.2)	0	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	3 (8.3)	3 (8.3)	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (8.3)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	5 (13.9)	0	1 (10.0)	0	1 (4.2)	0	0	0
Arthralgia	関節痛	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Back pain	背部痛	1 (2.8)	0	1 (10.0)	0	1 (4.2)	0	0	0
Flank pain	側腹部痛	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	2 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	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）	8 (22.2)	5 (13.9)	1 (10.0)	0	6 (25.0)	3 (12.5)	3 (21.4)	2 (14.3)
Cancer pain	癌疼痛	2 (5.6)	0	1 (10.0)	0	3 (12.5)	1 (4.2)	1 (7.1)	0
Malignant ascites	悪性腹水	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Pancreatic carcinoma	膵癌	5 (13.9)	5 (13.9)	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (14.3)	2 (14.3)
Tumour pain	腫瘍疼痛	1 (2.8)	0	0	0	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (7.1)	1 (7.1)
Nervous system disorders	神経系障害	11 (30.6)	1 (2.8)	2 (20.0)	0	4 (16.7)	0	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (2.8)	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)				5-FU/LV (N=38)			
		Prior Therapy S-1 = No (N=36)		Prior Therapy S-1 = Yes (N=10)		Prior Therapy S-1 = No (N=24)		Prior Therapy S-1 = Yes (N=14)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Dizziness	浮動性めまい	1 (2.8)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
Dysgeusia	味覚異常	9 (25.0)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	2 (5.6)	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	1 (2.8)	0	0	0	3 (12.5)	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	4 (11.1)	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (7.1)	0
Insomnia	不眠症	4 (11.1)	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (7.1)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (2.8)	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (7.1)	1 (7.1)
Acute kidney injury	急性腎不全	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)
Haematuria	血尿	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (7.1)	0
Renal impairment	腎機能障害	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (5.6)	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0
Hiccups	しゃっくり	2 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0
Pleural effusion	胸水	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	11 (30.6)	0	4 (40.0)	0	7 (29.2)	0	1 (7.1)	0
Alopecia	脱毛症	1 (2.8)	0	2 (20.0)	0	0	0	0	0
Dermatitis	皮膚炎	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	1 (2.8)	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0
Dermatitis bullous	水疱性皮膚炎	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)				5-FU/LV (N=38)			
		Prior Therapy S-1 = No (N=36)		Prior Therapy S-1 = Yes (N=10)		Prior Therapy S-1 = No (N=24)		Prior Therapy S-1 = Yes (N=14)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Dry skin	皮膚乾燥	2 (5.6)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
Erythema	紅斑	2 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
Nail discolouration	爪変色	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Nail disorder	爪の障害	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0
Onychomadesis	爪甲脱落症	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (5.6)	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (7.1)	0
Pigmentation disorder	色素沈着障害	1 (2.8)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	1 (2.8)	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0
Rash	発疹	2 (5.6)	0	1 (10.0)	0	2 (8.3)	0	0	0
Skin exfoliation	皮膚剥脱	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Skin hyperpigmentation	皮膚色素過剰	1 (2.8)	0	1 (10.0)	0	1 (4.2)	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	7 (19.4)	0	0	0	2 (8.3)	0	1 (7.1)	0
Embolism venous	静脈塞栓症	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Hot flush	ほてり	3 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0
Hypertension	高血圧	1 (2.8)	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0
Hypotension	低血圧	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)				5-FU/LV (N=38)			
		Prior Therapy S-1 = No (N=36)		Prior Therapy S-1 = Yes (N=10)		Prior Therapy S-1 = No (N=24)		Prior Therapy S-1 = Yes (N=14)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Subclavian vein thrombosis	鎖骨下静脈血栓症	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Trousseau's syndrome	トルソー症候群	0	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0

Note: Percentages are based on the number of subjects from the analysis population within each subgroup/treatment arm.
Note: TEAE is defined as AE with an onset date or a pre-existing AE worsening following the first dose of study drug through to 30 days after the last dose of study drug up to the cutoff date May 4th, 2017.
Note: Only the most severe CTCAE grade is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one subject within a given SOC/PT
Note: AEs are coded based on MedDRA version 18.1 .
TEAE = Treatment Emergent Adverse Events
CTCAE=Common terminology criteria for adverse events version 4.03; 5-FU= 5-fluorouracil; LV=leucovorin
Program: r2964_t_ae_soc_pt.sas, Output: r2964_t38b_soc_pt_ps1_grd.rtf, Generated on: 12APR2018 14:10
Source: m5.3.5.1.5 331501-post-hoc-safety-analyses-2018may17 Table 38b

表 2.7.4 - 55 331501 試験：有害事象の BMI、グレード、SOC 及び PT 別の要約（安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)								5-FU/LV (N=38)							
		BMI < 18.5 (N=7)		BMI 18.5 - <25 (N=32)		BMI 25 - <30 (N=6)		BMI >= 30 (N=1)		BMI < 18.5 (N=9)		BMI 18.5 - <25 (N=24)		BMI 25 - <30 (N=4)		BMI >= 30 (N=1)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Subjects with At Least One TEAE		7 (100.0)	7 (100.0)	32 (100.0)	25 (78.1)	6 (100.0)	4 (66.7)	1 (100.0)	1 (100.0)	6 (66.7)	2 (22.2)	22 (91.7)	10 (41.7)	4 (100.0)	3 (75.0)	1 (100.0)	0
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	4 (57.1)	2 (28.6)	11 (34.4)	5 (15.6)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (100.0)	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (25.0)	0	0	0
Anaemia	貧血	3 (42.9)	1 (14.3)	7 (21.9)	2 (6.3)	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Leukopenia	白血球減少症	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Monocytopenia	単球減少症	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Neutropenia	好中球減少症	1 (14.3)	1 (14.3)	3 (9.4)	3 (9.4)	0	0	1 (100.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	1 (3.1)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0
Angina pectoris	狭心症	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Atrioventricular block complete	完全房室ブロック	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Palpitations	動悸	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	0	2 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)								5-FU/LV (N=38)							
		BMI < 18.5 (N=7)		BMI 18.5 - <25 (N=32)		BMI 25 - <30 (N=6)		BMI >= 30 (N=1)		BMI < 18.5 (N=9)		BMI 18.5 - <25 (N=24)		BMI 25 - <30 (N=4)		BMI >= 30 (N=1)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Vertigo	回転性めまい	0	0	2 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害	1 (14.3)	0	1 (3.1)	0	3 (50.0)	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0
Cataract	白内障	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	0	0	0	0	2 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eye discharge	眼脂	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	1 (14.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	6 (85.7)	1 (14.3)	30 (93.8)	7 (21.9)	6 (100.0)	2 (33.3)	1 (100.0)	0	4 (44.4)	0	11 (45.8)	2 (8.3)	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (100.0)	0
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anal erosion	肛門びらん	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anal fistula	痔瘻	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cheilitis	口唇炎	1 (14.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Chronic gastritis	慢性胃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
Constipation	便秘	1 (14.3)	0	8 (25.0)	0	3 (50.0)	1 (16.7)	0	0	2 (22.2)	0	5 (20.8)	1 (4.2)	1 (25.0)	0	0	0
Diarrhoea	下痢	4 (57.1)	0	18 (56.3)	6 (18.8)	5 (83.3)	2 (33.3)	0	0	0	0	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (25.0)	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)								5-FU/LV (N=38)							
		BMI < 18.5 (N=7)		BMI 18.5 - <25 (N=32)		BMI 25 - <30 (N=6)		BMI >= 30 (N=1)		BMI < 18.5 (N=9)		BMI 18.5 - <25 (N=24)		BMI 25 - <30 (N=4)		BMI >= 30 (N=1)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Dry mouth	口内乾燥	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Duodenal obstruction	十二指腸閉塞	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	4 (57.1)	0	27 (84.4)	1 (3.1)	4 (66.7)	0	1 (100.0)	0	3 (33.3)	0	7 (29.2)	0	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (100.0)	0
Pancreatitis	膵炎	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Periodontal disease	歯周病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0
Stomatitis	口内炎	1 (14.3)	0	6 (18.8)	0	2 (33.3)	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0
Tooth loss	歯の脱落	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vomiting	嘔吐	1 (14.3)	0	10 (31.3)	0	1 (16.7)	0	0	0	3 (33.3)	0	5 (20.8)	0	1 (25.0)	0	0	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	6 (85.7)	0	23 (71.9)	2 (6.3)	4 (66.7)	1 (16.7)	1 (100.0)	0	4 (44.4)	1 (11.1)	8 (33.3)	0	3 (75.0)	0	1 (100.0)	0
Catheter site erythema	カテーテル留置部位紅斑	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Chills	悪寒	0	0	1 (3.1)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fatigue	疲労	1 (14.3)	0	8 (25.0)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (8.3)	0	3 (75.0)	0	1 (100.0)	0
General physical health deterioration	全身健康状態低下	0	0	2 (6.3)	2 (6.3)	0	0	1 (100.0)	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)								5-FU/LV (N=38)							
		BMI < 18.5 (N=7)		BMI 18.5 - <25 (N=32)		BMI 25 - <30 (N=6)		BMI >= 30 (N=1)		BMI < 18.5 (N=9)		BMI 18.5 - <25 (N=24)		BMI 25 - <30 (N=4)		BMI >= 30 (N=1)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Infusion site extravasation	注入部位血管外漏出	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Injection site haemorrhage	注射部位出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (100.0)	0
Malaise	倦怠感	3 (42.9)	0	8 (25.0)	0	2 (33.3)	0	0	0	2 (22.2)	0	5 (20.8)	0	1 (25.0)	0	0	0
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Oedema	浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (14.3)	0	3 (9.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pain	疼痛	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	3 (42.9)	0	7 (21.9)	0	2 (33.3)	0	0	0	2 (22.2)	0	0	0	0	0	0	0
Thrombosis in device	医療機器関連の血栓症	1 (14.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	2 (28.6)	2 (28.6)	6 (18.8)	4 (12.5)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0
Bile duct obstruction	胆管閉塞	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)	0	0	1 (100.0)	1 (100.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
Cholangitis	胆管炎	1 (14.3)	1 (14.3)	3 (9.4)	2 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (14.3)	0	2 (6.3)	1 (3.1)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Jaundice cholestatic	胆汁うっ滞性黄疸	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)								5-FU/LV (N=38)							
		BMI < 18.5 (N=7)		BMI 18.5 - <25 (N=32)		BMI 25 - <30 (N=6)		BMI >= 30 (N=1)		BMI < 18.5 (N=9)		BMI 18.5 - <25 (N=24)		BMI 25 - <30 (N=4)		BMI >= 30 (N=1)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Portal hypertension	門脈圧亢進症	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	4 (57.1)	2 (28.6)	4 (12.5)	2 (6.3)	3 (50.0)	0	0	0	1 (11.1)	0	6 (25.0)	2 (8.3)	1 (25.0)	0	1 (100.0)	0
Abdominal infection	腹部感染	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Biliary tract infection	胆道感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
Device related infection	医療機器関連感染	2 (28.6)	2 (28.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gingivitis	歯肉炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (14.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Infection	感染	0	0	2 (6.3)	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (100.0)	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Otitis media	中耳炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0
Sepsis	敗血症	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tooth infection	歯感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (14.3)	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
Urethritis	尿道炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)								5-FU/LV (N=38)							
		BMI < 18.5 (N=7)		BMI 18.5 - <25 (N=32)		BMI 25 - <30 (N=6)		BMI >= 30 (N=1)		BMI < 18.5 (N=9)		BMI 18.5 - <25 (N=24)		BMI 25 - <30 (N=4)		BMI >= 30 (N=1)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	0	2 (6.3)	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (11.1)	0	2 (8.3)	0	1 (25.0)	0	0	0
Contusion	挫傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0
Fall	転倒	0	0	1 (3.1)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lumbar vertebral fracture	腰椎骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
Tibia fracture	脛骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0
Wound complication	創合併症	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Investigations	臨床検査	7 (100.0)	5 (71.4)	27 (84.4)	18 (56.3)	4 (66.7)	1 (16.7)	1 (100.0)	0	3 (33.3)	2 (22.2)	8 (33.3)	1 (4.2)	2 (50.0)	1 (25.0)	0	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (28.6)	1 (14.3)	4 (12.5)	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Amylase increased	アミラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (14.3)	1 (14.3)	3 (9.4)	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (14.3)	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)								5-FU/LV (N=38)							
		BMI < 18.5 (N=7)		BMI 18.5 - <25 (N=32)		BMI 25 - <30 (N=6)		BMI >= 30 (N=1)		BMI < 18.5 (N=9)		BMI 18.5 - <25 (N=24)		BMI 25 - <30 (N=4)		BMI >= 30 (N=1)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Blood urea increased	血中尿素増加	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Blood urine present	尿中血陽性	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
C-reactive protein increased	C-反応性蛋白増加	0	0	3 (9.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Electrocardiogram QT prolonged	心電図 QT 延長	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	3 (9.4)	3 (9.4)	0	0	0	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0	0	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
International normalised ratio increased	国際標準比増加	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)	0	0	0	0	2 (22.2)	2 (22.2)	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	6 (85.7)	4 (57.1)	19 (59.4)	13 (40.6)	4 (66.7)	0	0	0	0	0	2 (8.3)	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (14.3)	0	2 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	2 (8.3)	0	1 (25.0)	0	0	0
Protein total decreased	総蛋白減少	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Weight decreased	体重減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	6 (85.7)	2 (28.6)	18 (56.3)	6 (18.8)	3 (50.0)	1 (16.7)	1 (100.0)	0	0	0	3 (12.5)	0	1 (25.0)	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)								5-FU/LV (N=38)							
		BMI < 18.5 (N=7)		BMI 18.5 - <25 (N=32)		BMI 25 - <30 (N=6)		BMI >= 30 (N=1)		BMI < 18.5 (N=9)		BMI 18.5 - <25 (N=24)		BMI 25 - <30 (N=4)		BMI >= 30 (N=1)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	5 (71.4)	2 (28.6)	21 (65.6)	2 (6.3)	4 (66.7)	2 (33.3)	0	0	4 (44.4)	0	13 (54.2)	1 (4.2)	2 (50.0)	1 (25.0)	0	0
Decreased appetite	食欲減退	5 (71.4)	0	20 (62.5)	0	3 (50.0)	0	0	0	4 (44.4)	0	9 (37.5)	0	2 (50.0)	1 (25.0)	0	0
Dehydration	脱水	0	0	2 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (25.0)	0	0	0
Diabetes mellitus	糖尿病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (25.0)	0	0	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0	0	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	1 (14.3)	0	4 (12.5)	1 (3.1)	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0
Hypochloraemia	低クロール血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	0	0	4 (12.5)	2 (6.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	2 (28.6)	2 (28.6)	1 (3.1)	1 (3.1)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	0	4 (12.5)	0	2 (33.3)	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0
Arthralgia	関節痛	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Back pain	背部痛	0	0	2 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0
Flank pain	側腹部痛	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)								5-FU/LV (N=38)							
		BMI < 18.5 (N=7)		BMI 18.5 - <25 (N=32)		BMI 25 - <30 (N=6)		BMI >= 30 (N=1)		BMI < 18.5 (N=9)		BMI 18.5 - <25 (N=24)		BMI 25 - <30 (N=4)		BMI >= 30 (N=1)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Myalgia	筋肉痛	0	0	1 (3.1)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (28.6)	2 (28.6)	6 (18.8)	2 (6.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	2 (22.2)	0	6 (25.0)	4 (16.7)	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0
Cancer pain	癌疼痛	0	0	3 (9.4)	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	3 (12.5)	1 (4.2)	0	0	0	0
Malignant ascites	悪性腹水	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pancreatic carcinoma	膵癌	2 (28.6)	2 (28.6)	2 (6.3)	2 (6.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	2 (8.3)	2 (8.3)	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0
Tumour pain	腫瘍疼痛	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	1 (14.3)	0	10 (31.3)	1 (3.1)	2 (33.3)	0	0	0	0	0	3 (12.5)	0	1 (25.0)	0	0	0
Cerebral infarction	脳梗塞	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	0	0	2 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dysgeusia	味覚異常	1 (14.3)	0	7 (21.9)	0	2 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	0	0	1 (3.1)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	2 (8.3)	0	1 (25.0)	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	0	0	3 (9.4)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0	0	0
Insomnia	不眠症	0	0	3 (9.4)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)								5-FU/LV (N=38)							
		BMI < 18.5 (N=7)		BMI 18.5 - <25 (N=32)		BMI 25 - <30 (N=6)		BMI >= 30 (N=1)		BMI < 18.5 (N=9)		BMI 18.5 - <25 (N=24)		BMI 25 - <30 (N=4)		BMI >= 30 (N=1)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (25.0)	0	0	0
Acute kidney injury	急性腎不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0
Haematuria	血尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (25.0)	0	0	0
Renal impairment	腎機能障害	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (6.3)	1 (3.1)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hiccups	しゃっくり	0	0	1 (3.1)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pleural effusion	胸水	0	0	1 (3.1)	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	3 (42.9)	0	10 (31.3)	0	2 (33.3)	0	0	0	1 (11.1)	0	6 (25.0)	0	1 (25.0)	0	0	0
Alopecia	脱毛症	1 (14.3)	0	1 (3.1)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dermatitis	皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	1 (14.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0
Dermatitis bullous	水疱性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	0	0	1 (3.1)	0	2 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Erythema	紅斑	0	0	2 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nail discolouration	爪変色	1 (14.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nail disorder	爪の障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0
Onychomadesis	爪甲脱落症	1 (14.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)								5-FU/LV (N=38)							
		BMI < 18.5 (N=7)		BMI 18.5 - <25 (N=32)		BMI 25 - <30 (N=6)		BMI >= 30 (N=1)		BMI < 18.5 (N=9)		BMI 18.5 - <25 (N=24)		BMI 25 - <30 (N=4)		BMI >= 30 (N=1)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (28.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (8.3)	0	0	0	0	0
Pigmentation disorder	色素沈着障害	1 (14.3)	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
Rash	発疹	0	0	3 (9.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (25.0)	0	0	0
Skin exfoliation	皮膚剥脱	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Skin hyperpigmentation	皮膚色素過剰	0	0	2 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	0	0	6 (18.8)	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (11.1)	0	2 (8.3)	0	0	0	0	0
Embolism venous	静脈塞栓症	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hot flush	ほてり	0	0	2 (6.3)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypertension	高血圧	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0
Hypotension	低血圧	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0	0
Subclavian vein thrombosis	鎖骨下静脈血栓症	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Trousseau's syndrome	トルソー症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0

Note: Percentages are based on the number of subjects from the analysis population within each subgroup.
Note: TEAE is defined as AE with an onset date or a pre-existing AE worsening following the first dose of study drug through to 30 days after the last dose of study drug up to the cutoff date May 4th, 2017.
Note: Only the most severe CTCAE grade is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one subject within a given SOC/PT.
Note: AEs are coded based on MedDRA version 18.1 .
TEAE = Treatment Emergent Adverse Events
CTCAE=Common terminology criteria for adverse events version 4.03; 5-FU= 5-fluorouracil; LV=leucovorin
Baseline BMI levels were defined as the last non-missing prior to Chemotherapeutic agent (Bax2398 for BAX2398+5-FU/LV arm)
Program: r2964_t_ae_soc_pt_bmi.sas,　Output: r2964_t34b_soc_pt_bmi_grd.rtf,　Generated on: 12APR2018 14:10
Source: m5.3.5.1.5 331501-post-hoc-safety-analyses-2018may17 Table 34b

表 2.7.4 - 56 331501 試験：有害事象のベースライン時 KPS（90 未満、90 以上）、グレード、SOC 及び PT 別の要約（安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)				5-FU/LV (N=38)			
		KPS < 90 (N=6)		KPS >= 90 (N=40)		KPS < 90 (N=5)		KPS >= 90 (N=33)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Subjects with At Least One TEAE		6 (100.0)	6 (100.0)	40 (100.0)	31 (77.5)	4 (80.0)	2 (40.0)	29 (87.9)	13 (39.4)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	3 (50.0)	3 (50.0)	14 (35.0)	5 (12.5)	0	0	2 (6.1)	1 (3.0)
Anaemia	貧血	1 (16.7)	1 (16.7)	9 (22.5)	2 (5.0)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
Leukopenia	白血球減少症	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
Monocytopenia	単球減少症	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Neutropenia	好中球減少症	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (7.5)	2 (5.0)	0	0	0	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (3.0)	0
Cardiac disorders	心臓障害	0	0	3 (7.5)	1 (2.5)	0	0	1 (3.0)	0
Angina pectoris	狭心症	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Atrioventricular block complete	完全房室ブロック	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
Palpitations	動悸	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	0	0	0	0	0	0	1 (3.0)	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	0	2 (5.0)	0	0	0	0	0
Vertigo	回転性めまい	0	0	2 (5.0)	0	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害	0	0	5 (12.5)	0	1 (20.0)	0	0	0
Cataract	白内障	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	0	0	2 (5.0)	0	0	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)				5-FU/LV (N=38)			
		KPS < 90 (N=6)		KPS >= 90 (N=40)		KPS < 90 (N=5)		KPS >= 90 (N=33)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Eye discharge	眼脂	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	5 (83.3)	2 (33.3)	38 (95.0)	8 (20.0)	3 (60.0)	1 (20.0)	15 (45.5)	2 (6.1)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Anal erosion	肛門びらん	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Anal fistula	痔瘻	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Cheilitis	口唇炎	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Chronic gastritis	慢性胃炎	0	0	0	0	0	0	1 (3.0)	0
Constipation	便秘	1 (16.7)	0	11 (27.5)	1 (2.5)	2 (40.0)	1 (20.0)	6 (18.2)	0
Diarrhoea	下痢	4 (66.7)	2 (33.3)	23 (57.5)	6 (15.0)	0	0	3 (9.1)	1 (3.0)
Dry mouth	口内乾燥	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Duodenal obstruction	十二指腸閉塞	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	0	0	0	0	0	0	1 (3.0)	0
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
Nausea	悪心	5 (83.3)	1 (16.7)	31 (77.5)	0	3 (60.0)	0	9 (27.3)	1 (3.0)
Pancreatitis	膵炎	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Periodontal disease	歯周病	0	0	0	0	0	0	1 (3.0)	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)				5-FU/LV (N=38)			
		KPS < 90 (N=6)		KPS >= 90 (N=40)		KPS < 90 (N=5)		KPS >= 90 (N=33)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Stomatitis	口内炎	1 (16.7)	0	8 (20.0)	0	0	0	2 (6.1)	0
Tooth loss	歯の脱落	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Vomiting	嘔吐	1 (16.7)	0	11 (27.5)	0	3 (60.0)	0	6 (18.2)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	5 (83.3)	1 (16.7)	29 (72.5)	2 (5.0)	3 (60.0)	0	13 (39.4)	1 (3.0)
Catheter site erythema	カテーテル留置部位紅斑	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Chills	悪寒	1 (16.7)	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Fatigue	疲労	2 (33.3)	0	9 (22.5)	1 (2.5)	1 (20.0)	0	6 (18.2)	1 (3.0)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (5.0)	1 (2.5)	1 (20.0)	0	1 (3.0)	0
Infusion site extravasation	注入部位血管外漏出	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Injection site haemorrhage	注射部位出血	0	0	0	0	0	0	1 (3.0)	0
Malaise	倦怠感	0	0	13 (32.5)	0	2 (40.0)	0	6 (18.2)	0
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
Oedema	浮腫	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (16.7)	0	3 (7.5)	0	0	0	0	0
Pain	疼痛	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	1 (16.7)	0	11 (27.5)	0	0	0	2 (6.1)	0
Thrombosis in device	医療機器関連の血栓症	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (16.7)	1 (16.7)	9 (22.5)	7 (17.5)	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)				5-FU/LV (N=38)			
		KPS < 90 (N=6)		KPS >= 90 (N=40)		KPS < 90 (N=5)		KPS >= 90 (N=33)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Bile duct obstruction	胆管閉塞	0	0	2 (5.0)	2 (5.0)	0	0	0	0
Cholangitis	胆管炎	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (7.5)	2 (5.0)	0	0	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	0	4 (10.0)	2 (5.0)	0	0	0	0
Jaundice cholestatic	胆汁うっ滞性黄疸	0	0	0	0	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)
Portal hypertension	門脈圧亢進症	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	5 (83.3)	3 (50.0)	6 (15.0)	1 (2.5)	0	0	9 (27.3)	2 (6.1)
Abdominal infection	腹部感染	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
Biliary tract infection	胆道感染	0	0	0	0	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)
Bronchitis	気管支炎	0	0	1 (2.5)	0	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)
Device related infection	医療機器関連感染	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
Gingivitis	歯肉炎	0	0	0	0	0	0	1 (3.0)	0
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
Infection	感染	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	0	1 (2.5)	0	0	0	2 (6.1)	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Otitis media	中耳炎	0	0	0	0	0	0	1 (3.0)	0
Pneumonia	肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (3.0)	0
Sepsis	敗血症	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Tooth infection	歯感染	0	0	0	0	0	0	1 (3.0)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (16.7)	0	1 (2.5)	0	0	0	1 (3.0)	0
Urethritis	尿道炎	0	0	0	0	0	0	1 (3.0)	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)				5-FU/LV (N=38)			
		KPS < 90 (N=6)		KPS >= 90 (N=40)		KPS < 90 (N=5)		KPS >= 90 (N=33)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (16.7)	0	2 (5.0)	0	0	0	4 (12.1)	0
Contusion	挫傷	0	0	0	0	0	0	2 (6.1)	0
Fall	転倒	1 (16.7)	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Lumbar vertebral fracture	腰椎骨折	0	0	0	0	0	0	1 (3.0)	0
Tibia fracture	脛骨骨折	0	0	0	0	0	0	1 (3.0)	0
Wound complication	創合併症	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Investigations	臨床検査	5 (83.3)	4 (66.7)	34 (85.0)	20 (50.0)	1 (20.0)	0	12 (36.4)	4 (12.1)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	1 (16.7)	5 (12.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
Amylase increased	アミラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (3.0)	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (7.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	2 (5.0)	0	0	0	2 (6.1)	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Blood urea increased	血中尿素増加	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Blood urine present	尿中血陽性	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0
C-reactive protein increased	C-反応性蛋白増加	1 (16.7)	0	2 (5.0)	0	0	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)				5-FU/LV (N=38)			
		KPS < 90 (N=6)		KPS >= 90 (N=40)		KPS < 90 (N=5)		KPS >= 90 (N=33)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図 QT 延長	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	3 (7.5)	3 (7.5)	0	0	2 (6.1)	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
International normalised ratio increased	国際標準比増加	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	3 (9.1)	3 (9.1)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	2 (33.3)	2 (33.3)	27 (67.5)	15 (37.5)	0	0	3 (9.1)	1 (3.0)
Platelet count decreased	血小板数減少	1 (16.7)	0	2 (5.0)	0	1 (20.0)	0	2 (6.1)	0
Protein total decreased	総蛋白減少	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Weight decreased	体重減少	0	0	0	0	0	0	1 (3.0)	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	3 (50.0)	2 (33.3)	25 (62.5)	7 (17.5)	0	0	4 (12.1)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	5 (83.3)	2 (33.3)	25 (62.5)	4 (10.0)	3 (60.0)	0	16 (48.5)	2 (6.1)
Decreased appetite	食欲減退	4 (66.7)	0	24 (60.0)	0	2 (40.0)	0	13 (39.4)	1 (3.0)
Dehydration	脱水	1 (16.7)	0	1 (2.5)	0	1 (20.0)	0	1 (3.0)	0
Diabetes mellitus	糖尿病	0	0	0	0	0	0	2 (6.1)	1 (3.0)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	0	0	0	1 (20.0)	0	1 (3.0)	0
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (10.0)	0	0	0	1 (3.0)	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0
Hypochloraemia	低クロール血症	0	0	0	0	2 (40.0)	0	0	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (7.5)	2 (5.0)	0	0	1 (3.0)	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)				5-FU/LV (N=38)			
		KPS < 90 (N=6)		KPS >= 90 (N=40)		KPS < 90 (N=5)		KPS >= 90 (N=33)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (7.5)	3 (7.5)	2 (40.0)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0	0	6 (15.0)	0	0	0	1 (3.0)	0
Arthralgia	関節痛	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Back pain	背部痛	0	0	2 (5.0)	0	0	0	1 (3.0)	0
Flank pain	側腹部痛	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	0	0	2 (5.0)	0	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	9 (22.5)	5 (12.5)	1 (20.0)	1 (20.0)	8 (24.2)	4 (12.1)
Cancer pain	癌疼痛	0	0	3 (7.5)	0	1 (20.0)	1 (20.0)	3 (9.1)	0
Malignant ascites	悪性腹水	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Pancreatic carcinoma	膵癌	0	0	5 (12.5)	5 (12.5)	0	0	3 (9.1)	3 (9.1)
Tumour pain	腫瘍疼痛	0	0	1 (2.5)	0	0	0	3 (9.1)	2 (6.1)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (16.7)	0	12 (30.0)	1 (2.5)	0	0	4 (12.1)	0
Cerebral infarction	脳梗塞	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	0	0	2 (5.0)	0	0	0	0	0
Dysgeusia	味覚異常	0	0	10 (25.0)	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	1 (16.7)	0	1 (2.5)	0	0	0	1 (3.0)	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)				5-FU/LV (N=38)			
		KPS < 90 (N=6)		KPS >= 90 (N=40)		KPS < 90 (N=5)		KPS >= 90 (N=33)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (2.5)	0	0	0	3 (9.1)	0
Psychiatric disorders	精神障害	0	0	4 (10.0)	0	0	0	2 (6.1)	0
Insomnia	不眠症	0	0	4 (10.0)	0	0	0	2 (6.1)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	0	1 (2.5)	0	0	0	2 (6.1)	1 (3.0)
Acute kidney injury	急性腎不全	0	0	0	0	0	0	1 (3.0)	1 (3.0)
Haematuria	血尿	0	0	0	0	0	0	2 (6.1)	0
Renal impairment	腎機能障害	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	3 (7.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
Hiccups	しゃっくり	0	0	2 (5.0)	0	0	0	0	0
Pleural effusion	胸水	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (33.3)	0	13 (32.5)	0	2 (40.0)	0	6 (18.2)	0
Alopecia	脱毛症	1 (16.7)	0	2 (5.0)	0	0	0	0	0
Dermatitis	皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (3.0)	0
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	0	0	1 (2.5)	0	0	0	1 (3.0)	0
Dermatitis bullous	水疱性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (3.0)	0
Dry skin	皮膚乾燥	0	0	3 (7.5)	0	0	0	0	0
Erythema	紅斑	0	0	2 (5.0)	0	0	0	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Nail discolouration	爪変色	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)				5-FU/LV (N=38)			
		KPS < 90 (N=6)		KPS >= 90 (N=40)		KPS < 90 (N=5)		KPS >= 90 (N=33)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Nail disorder	爪の障害	0	0	0	0	0	0	1 (3.0)	0
Onychomadesis	爪甲脱落症	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (16.7)	0	1 (2.5)	0	1 (20.0)	0	1 (3.0)	0
Pigmentation disorder	色素沈着障害	0	0	2 (5.0)	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	0	0	1 (2.5)	0	0	0	1 (3.0)	0
Rash	発疹	1 (16.7)	0	2 (5.0)	0	1 (20.0)	0	1 (3.0)	0
Skin exfoliation	皮膚剥脱	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Skin hyperpigmentation	皮膚色素過剰	0	0	2 (5.0)	0	1 (20.0)	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	1 (3.0)	0
Vascular disorders	血管障害	0	0	7 (17.5)	0	2 (40.0)	0	1 (3.0)	0
Embolism venous	静脈塞栓症	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Hot flush	ほてり	0	0	3 (7.5)	0	0	0	0	0
Hypertension	高血圧	0	0	1 (2.5)	0	1 (20.0)	0	0	0
Hypotension	低血圧	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0	0	0	0	1 (20.0)	0	0	0
Subclavian vein thrombosis	鎖骨下静脈血栓症	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Trousseau's syndrome	トルソー症候群	0	0	0	0	0	0	1 (3.0)	0

Note: Percentages are based on the number of subjects from the analysis population within each subgroup/treatment arm.
Note:TEAE is defined as AE with an onset date or a pre-existing AE worsening following the first dose of study drug through to 30 days after the last dose of study drug up to the cutoff date May 4th, 2017.
Note: Only the most severe CTCAE grade is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one subject within a given SOC/PT
Note: AEs are coded based on MedDRA version 18.1 .
TEAE = Treatment Emergent Adverse Events
CTCAE=Common terminology criteria for adverse events version 4.03; 5-FU= 5-fluorouracil; LV=leucovorin
KPS = Karnofsky Performance Status
Note: KPS is defined at Screening.
Program: r2964_t_ae_soc_pt.sas,　Output: r2964_t35b_soc_pt_kps_grd.rtf,　Generated on: 12APR2018 14:10
Source: m5.3.5.1.5 331501-post-hoc-safety-analyses-2018may17 Table 35b

表 2.7.4 - 57 331501 試験：有害事象のベースライン時アルブミン値（4.0 g/dL 未満、4.0 g/dL 以上）、グレード、SOC 及び PT 別の要約
（安全性解析対象集団）

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)				5-FU/LV (N=38)			
		Albumin < 4.0 g/dL (N=36)		Albumin >=4.0 g/dL (N=10)		Albumin < 4.0 g/dL (N=30)		Albumin >=4.0 g/dL (N=8)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Subjects with At Least One TEAE		36 (100.0)	30 (83.3)	10 (100.0)	7 (70.0)	25 (83.3)	10 (33.3)	8 (100.0)	5 (62.5)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	12 (33.3)	7 (19.4)	5 (50.0)	1 (10.0)	2 (6.7)	1 (3.3)	0	0
Anaemia	貧血	8 (22.2)	3 (8.3)	2 (20.0)	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	1 (2.8)	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0
Leukopenia	白血球減少症	1 (2.8)	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0
Monocytopenia	単球減少症	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
Neutropenia	好中球減少症	3 (8.3)	3 (8.3)	2 (20.0)	1 (10.0)	0	0	0	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	0	1 (10.0)	0	1 (3.3)	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	2 (5.6)	1 (2.8)	1 (10.0)	0	1 (3.3)	0	0	0
Angina pectoris	狭心症	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Atrioventricular block complete	完全房室ブロック	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	1 (2.8)	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0
Palpitations	動悸	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	1 (2.8)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
Vertigo	回転性めまい	1 (2.8)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害	4 (11.1)	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (12.5)	0
Cataract	白内障	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)				5-FU/LV (N=38)			
		Albumin < 4.0 g/dL (N=36)		Albumin >=4.0 g/dL (N=10)		Albumin < 4.0 g/dL (N=30)		Albumin >=4.0 g/dL (N=8)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	1 (2.8)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
Eye discharge	眼脂	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	34 (94.4)	10 (27.8)	9 (90.0)	0	11 (36.7)	1 (3.3)	7 (87.5)	2 (25.0)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Anal erosion	肛門びらん	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Anal fistula	痔瘻	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Cheilitis	口唇炎	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Chronic gastritis	慢性胃炎	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0
Constipation	便秘	9 (25.0)	1 (2.8)	3 (30.0)	0	5 (16.7)	1 (3.3)	3 (37.5)	0
Diarrhoea	下痢	20 (55.6)	8 (22.2)	7 (70.0)	0	2 (6.7)	0	1 (12.5)	1 (12.5)
Dry mouth	口内乾燥	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Duodenal obstruction	十二指腸閉塞	1 (2.8)	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	1 (2.8)	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0
Nausea	悪心	27 (75.0)	1 (2.8)	9 (90.0)	0	6 (20.0)	0	6 (75.0)	1 (12.5)
Pancreatitis	膵炎	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)				5-FU/LV (N=38)			
		Albumin < 4.0 g/dL (N=36)		Albumin >=4.0 g/dL (N=10)		Albumin < 4.0 g/dL (N=30)		Albumin >=4.0 g/dL (N=8)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Periodontal disease	歯周病	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0
Stomatitis	口内炎	7 (19.4)	0	2 (20.0)	0	1 (3.3)	0	1 (12.5)	0
Tooth loss	歯の脱落	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Vomiting	嘔吐	10 (27.8)	0	2 (20.0)	0	4 (13.3)	0	5 (62.5)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	26 (72.2)	2 (5.6)	8 (80.0)	1 (10.0)	11 (36.7)	1 (3.3)	5 (62.5)	0
Catheter site erythema	カテーテル留置部位紅斑	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Chills	悪寒	2 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0
Fatigue	疲労	9 (25.0)	0	2 (20.0)	1 (10.0)	5 (16.7)	1 (3.3)	2 (25.0)	0
General physical health deterioration	全身健康状態低下	2 (5.6)	2 (5.6)	1 (10.0)	0	2 (6.7)	0	0	0
Infusion site extravasation	注入部位血管外漏出	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Injection site haemorrhage	注射部位出血	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0
Malaise	倦怠感	10 (27.8)	0	3 (30.0)	0	3 (10.0)	0	5 (62.5)	0
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
Oedema	浮腫	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	4 (11.1)	0	0	0	0	0	0	0
Pain	疼痛	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	11 (30.6)	0	1 (10.0)	0	2 (6.7)	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)				5-FU/LV (N=38)			
		Albumin < 4.0 g/dL (N=36)		Albumin >=4.0 g/dL (N=10)		Albumin < 4.0 g/dL (N=30)		Albumin >=4.0 g/dL (N=8)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Thrombosis in device	医療機器関連の血栓症	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	8 (22.2)	6 (16.7)	2 (20.0)	2 (20.0)	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)
Bile duct obstruction	胆管閉塞	0	0	2 (20.0)	2 (20.0)	0	0	0	0
Cholangitis	胆管炎	4 (11.1)	3 (8.3)	0	0	0	0	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	4 (11.1)	2 (5.6)	0	0	0	0	0	0
Jaundice cholestatic	胆汁うっ滞性黄疸	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)
Portal hypertension	門脈圧亢進症	1 (2.8)	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	8 (22.2)	2 (5.6)	3 (30.0)	2 (20.0)	8 (26.7)	2 (6.7)	1 (12.5)	0
Abdominal infection	腹部感染	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0
Biliary tract infection	胆道感染	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0
Bronchitis	気管支炎	1 (2.8)	0	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0
Device related infection	医療機器関連感染	1 (2.8)	1 (2.8)	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0
Gingivitis	歯肉炎	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0
Herpes zoster	帯状疱疹	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Infection	感染	2 (5.6)	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	0	1 (10.0)	0	2 (6.7)	0	0	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Otitis media	中耳炎	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0
Pneumonia	肺炎	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0
Sepsis	敗血症	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)				5-FU/LV (N=38)			
		Albumin < 4.0 g/dL (N=36)		Albumin >=4.0 g/dL (N=10)		Albumin < 4.0 g/dL (N=30)		Albumin >=4.0 g/dL (N=8)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Tooth infection	歯感染	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (2.8)	0	1 (10.0)	0	1 (3.3)	0	0	0
Urethritis	尿道炎	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (5.6)	0	1 (10.0)	0	3 (10.0)	0	1 (12.5)	0
Contusion	挫傷	0	0	0	0	2 (6.7)	0	0	0
Fall	転倒	2 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0
Lumbar vertebral fracture	腰椎骨折	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0
Tibia fracture	脛骨骨折	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0
Wound complication	創合併症	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
Investigations	臨床検査	31 (86.1)	20 (55.6)	8 (80.0)	4 (40.0)	8 (26.7)	3 (10.0)	5 (62.5)	1 (12.5)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (13.9)	2 (5.6)	1 (10.0)	0	0	0	0	0
Amylase increased	アミラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (8.3)	2 (5.6)	1 (10.0)	0	0	0	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	2 (5.6)	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (12.5)	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)				5-FU/LV (N=38)			
		Albumin < 4.0 g/dL (N=36)		Albumin >=4.0 g/dL (N=10)		Albumin < 4.0 g/dL (N=30)		Albumin >=4.0 g/dL (N=8)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Blood urea increased	血中尿素増加	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
Blood urine present	尿中血陽性	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
C-reactive protein increased	C-反応性蛋白増加	3 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0
Electrocardiogram QT prolonged	心電図 QT 延長	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (8.3)	3 (8.3)	0	0	1 (3.3)	0	1 (12.5)	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1 (2.8)	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0
International normalised ratio increased	国際標準比増加	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (6.7)	2 (6.7)	1 (12.5)	1 (12.5)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	24 (66.7)	13 (36.1)	5 (50.0)	4 (40.0)	2 (6.7)	1 (3.3)	1 (12.5)	0
Platelet count decreased	血小板数減少	3 (8.3)	0	0	0	3 (10.0)	0	0	0
Protein total decreased	総蛋白減少	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
Weight decreased	体重減少	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	22 (61.1)	6 (16.7)	6 (60.0)	3 (30.0)	3 (10.0)	0	1 (12.5)	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	22 (61.1)	4 (11.1)	8 (80.0)	2 (20.0)	14 (46.7)	1 (3.3)	5 (62.5)	1 (12.5)
Decreased appetite	食欲減退	20 (55.6)	0	8 (80.0)	0	10 (33.3)	0	5 (62.5)	1 (12.5)
Dehydration	脱水	1 (2.8)	0	1 (10.0)	0	1 (3.3)	0	1 (12.5)	0
Diabetes mellitus	糖尿病	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (12.5)	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (12.5)	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)				5-FU/LV (N=38)			
		Albumin < 4.0 g/dL (N=36)		Albumin >=4.0 g/dL (N=10)		Albumin < 4.0 g/dL (N=30)		Albumin >=4.0 g/dL (N=8)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	4 (11.1)	1 (2.8)	1 (10.0)	0	1 (3.3)	0	0	0
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0
Hypochloraemia	低クロール血症	0	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (12.5)	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	4 (11.1)	2 (5.6)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (3.3)	0	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	2 (5.6)	2 (5.6)	2 (20.0)	2 (20.0)	1 (3.3)	0	1 (12.5)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	4 (11.1)	0	2 (20.0)	0	1 (3.3)	0	0	0
Arthralgia	関節痛	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
Back pain	背部痛	1 (2.8)	0	1 (10.0)	0	1 (3.3)	0	0	0
Flank pain	側腹部痛	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	1 (2.8)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	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）	8 (22.2)	5 (13.9)	1 (10.0)	0	5 (16.7)	3 (10.0)	4 (50.0)	2 (25.0)
Cancer pain	癌疼痛	2 (5.6)	0	1 (10.0)	0	2 (6.7)	0	2 (25.0)	1 (12.5)
Malignant ascites	悪性腹水	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Pancreatic carcinoma	膵癌	5 (13.9)	5 (13.9)	0	0	2 (6.7)	2 (6.7)	1 (12.5)	1 (12.5)
Tumour pain	腫瘍疼痛	1 (2.8)	0	0	0	2 (6.7)	2 (6.7)	1 (12.5)	0
Nervous system disorders	神経系障害	11 (30.6)	1 (2.8)	2 (20.0)	0	3 (10.0)	0	1 (12.5)	0
Cerebral infarction	脳梗塞	1 (2.8)	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)				5-FU/LV (N=38)			
		Albumin < 4.0 g/dL (N=36)		Albumin >=4.0 g/dL (N=10)		Albumin < 4.0 g/dL (N=30)		Albumin >=4.0 g/dL (N=8)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Dizziness	浮動性めまい	2 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0
Dysgeusia	味覚異常	8 (22.2)	0	2 (20.0)	0	0	0	0	0
Headache	頭痛	2 (5.6)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	1 (2.8)	0	0	0	2 (6.7)	0	1 (12.5)	0
Psychiatric disorders	精神障害	4 (11.1)	0	0	0	2 (6.7)	0	0	0
Insomnia	不眠症	4 (11.1)	0	0	0	2 (6.7)	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (2.8)	0	0	0	2 (6.7)	1 (3.3)	0	0
Acute kidney injury	急性腎不全	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	0	0
Haematuria	血尿	0	0	0	0	2 (6.7)	0	0	0
Renal impairment	腎機能障害	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (8.3)	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0
Hiccups	しゃっくり	2 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0
Pleural effusion	胸水	1 (2.8)	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	13 (36.1)	0	2 (20.0)	0	5 (16.7)	0	3 (37.5)	0
Alopecia	脱毛症	2 (5.6)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
Dermatitis	皮膚炎	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	1 (2.8)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)				5-FU/LV (N=38)			
		Albumin < 4.0 g/dL (N=36)		Albumin >=4.0 g/dL (N=10)		Albumin < 4.0 g/dL (N=30)		Albumin >=4.0 g/dL (N=8)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Dermatitis bullous	水疱性皮膚炎	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0
Dry skin	皮膚乾燥	2 (5.6)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0
Erythema	紅斑	2 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Nail discolouration	爪変色	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Nail disorder	爪の障害	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0
Onychomadesis	爪甲脱落症	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (5.6)	0	0	0	0	0	2 (25.0)	0
Pigmentation disorder	色素沈着障害	2 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	1 (2.8)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0
Rash	発疹	3 (8.3)	0	0	0	2 (6.7)	0	0	0
Skin exfoliation	皮膚剥脱	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Skin hyperpigmentation	皮膚色素過剰	2 (5.6)	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0
Urticaria	蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0
Vascular disorders	血管障害	7 (19.4)	0	0	0	2 (6.7)	0	1 (12.5)	0
Embolism venous	静脈塞栓症	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Hot flush	ほてり	3 (8.3)	0	0	0	0	0	0	0
Hypertension	高血圧	1 (2.8)	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0
Hypotension	低血圧	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0

System Organ Class/ Preferred Term		BAX2398+5-FU/LV (N=46)				5-FU/LV (N=38)			
		Albumin < 4.0 g/dL (N=36)		Albumin >=4.0 g/dL (N=10)		Albumin < 4.0 g/dL (N=30)		Albumin >=4.0 g/dL (N=8)	
		Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)	Any Grade n (%)	Grade 3 or higher n (%)
Subclavian vein thrombosis	鎖骨下静脈血栓症	1 (2.8)	0	0	0	0	0	0	0
Trousseau's syndrome	トルソー症候群	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	0

Note: Percentages are based on the number of subjects from the analysis population within each subgroup/treatment arm.
Note:TEAE is defined as AE with an onset date or a pre-existing AE worsening following the first dose of study drug through to 30 days after the last dose of study drug up to the cutoff date May 4th, 2017.
Note: Only the most severe CTCAE grade is counted for multiple occurrences of the same adverse event in one subject within a given SOC/PT
Note: AEs are coded based on MedDRA version 18.1 .
TEAE = Treatment Emergent Adverse Events
CTCAE=Common terminology criteria for adverse events version 4.03; 5-FU= 5-fluorouracil; LV=leucovorin
Note: Albumin level is defined at Screening.
Program: r2964_t_ae_soc_pt.sas, Output: r2964_t36b_soc_pt_alb_grd.rtf, Generated on: 12APR2018 14:10
Source: m5.3.5.1.5 331501-post-hoc-safety-analyses-2018may17 Table 36b

7.5　海外での市販後データ

表 2.7.4-58 市販後の情報源に基づく重篤及び非重篤な副作用の累積及び調査期間のサマリーテーブル

SOC / MedDRA PT Interval Total Counts: 60 cases; 135 events; Interval Total Non-HCP Case Count: 6				Spontaneous, including competent authorities (worldwide) and literature				**Total Spontaneous**	Non-Interventional Trials		Compassionate or Solicited Sources	
				Serious		Non-Serious			Serious		Serious	
SOC	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Interval	Cumulative	Interval	Cumulative	**Cumulative, All**	Interval	Cumulative	Interval	Cumulative
Blood and lymphatic system disorders	Agranulocytosis	血液およびリンパ系障害	無顆粒球症	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Anaemia		貧血	0	12	0	4	**16**	0	0	1	3
	Bicytopenia		二血球減少症	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Bone marrow failure		骨髄機能不全	1	3	0	0	**3**	0	0	0	1
	Bone marrow toxicity		骨髄毒性	0	0	0	0	**0**	0	0	0	1
	Coagulopathy		凝血異常	0	2	0	1	**3**	0	0	0	0
	Disseminated intravascular coagulation		播種性血管内凝固	1	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Febrile neutropenia		発熱性好中球減少症	2	5	0	0	**5**	0	0	1	1
	Haematotoxicity		血液毒性	0	2	0	0	**2**	0	0	0	0
	Leukocytosis		白血球増加症	0	4	0	1	**5**	0	0	0	0
	Leukopenia		白血球減少症	1	12	0	1	**13**	1	1	1	3
	Neutropenia		好中球減少症	0	43	0	2	**45**	0	1	2	27
	Neutrophilia		好中球増加症	0	2	0	1	**3**	0	0	0	0
	Normocytic anaemia		正球性貧血	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Pancytopenia		汎血球減少症	0	2	0	0	**2**	0	0	0	0
	Thrombocytopenia		血小板減少症	2	18	0	1	**19**	0	0	2	5
	Total			**7**	**109**	**0**	**11**	**120**	**1**	**2**	**7**	**41**
Cardiac disorders	Acute coronary syndrome	心臓障害	急性冠動脈症候群	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Atrial fibrillation		心房細動	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Bradycardia		徐脈	0	1	0	1	**2**	0	0	0	1
	Cardiac failure		心不全	0	0	0	0	**0**	0	0	0	1

SOC / MedDRA PT Interval Total Counts: 60 cases; 135 events; Interval Total Non-HCP Case Count: 6				Spontaneous, including competent authorities (worldwide) and literature				**Total Spontaneous**	Non-Interventional Trials		Compassionate or Solicited Sources	
				Serious		Non-Serious			Serious		Serious	
SOC	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Interval	Cumulative	Interval	Cumulative	**Cumulative, All**	Interval	Cumulative	Interval	Cumulative
	Cardiotoxicity		心毒性	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Cyanosis		チアノーゼ	0	1	0	1	**2**	0	0	0	0
	Left ventricular dysfunction		左室機能不全	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Mitral valve incompetence		僧帽弁閉鎖不全症	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Palpitations		動悸	0	0	0	0	**0**	0	0	1	1
	Sinus bradycardia		洞性徐脈	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Tachycardia		頻脈	0	2	0	1	**3**	0	0	0	0
	Ventricular fibrillation		心室細動	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Total			**0**	**10**	**0**	**4**	**14**	**0**	**0**	**1**	**3**
Congenital, familial and genetic disorders	Acral peeling skin syndrome	先天性、家族性および遺伝性障害	先端皮膚剥離症候群	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Total			**0**	**1**	**0**	**0**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**
Eye disorders	Diplopia	眼障害	複視	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Lacrimation increased		流涙増加	0	3	0	0	**3**	0	0	0	0
	Optic nerve disorder		視神経障害	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Total			**0**	**5**	**0**	**0**	**5**	**0**	**0**	**0**	**0**
Gastrointestinal disorders	Abdominal discomfort	胃腸障害	腹部不快感	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Abdominal distension		腹部膨満	0	1	0	2	**3**	0	0	0	1
	Abdominal pain		腹痛	0	8	1	12	**20**	0	0	0	1
	Abdominal pain lower		下腹部痛	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Abdominal pain upper		上腹部痛	0	4	1	5	**9**	0	0	0	0
	Anal fissure		裂肛	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Anal haemorrhage		肛門出血	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Aortoenteric fistula		大動脈腸管瘻	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0

SOC / MedDRA PT Interval Total Counts: 60 cases; 135 events; Interval Total Non-HCP Case Count: 6				Spontaneous, including competent authorities (worldwide) and literature				**Total Spontaneous**	Non-Interventional Trials		Compassionate or Solicited Sources	
				Serious		Non-Serious			Serious		Serious	
SOC	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Interval	Cumulative	Interval	Cumulative	**Cumulative, All**	Interval	Cumulative	Interval	Cumulative
	Ascites		腹水	0	3	0	0	**3**	0	0	0	0
	Cheilitis		口唇炎	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Colitis		大腸炎	0	0	0	0	**0**	0	0	0	2
	Constipation		便秘	0	5	1	5	**10**	0	0	0	0
	Diarrhoea		下痢	6	47	8	55	**102**	0	0	2	14
	Dry mouth		口内乾燥	0	2	0	1	**3**	0	0	0	0
	Dyspepsia		消化不良	0	2	0	1	**3**	0	0	0	0
	Dysphagia		嚥下障害	0	1	0	1	**2**	0	0	0	0
	Enteritis		小腸炎	0	2	0	0	**2**	0	0	0	0
	Enterocutaneous fistula		腸管皮膚瘻	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Flatulence		鼓腸	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Gastric ulcer		胃潰瘍	0	0	0	1	**1**	0	0	0	1
	Gastric ulcer haemorrhage		出血性胃潰瘍	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Gastritis		胃炎	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Gastrointestinal disorder		胃腸障害	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Gastrointestinal haemorrhage		胃腸出血	0	1	0	0	**1**	0	0	0	1
	Gastrointestinal inflammation		胃腸の炎症	0	1	0	0	**1**	0	0	0	1
	Gastrointestinal toxicity		胃腸毒性	0	3	0	0	**3**	0	0	0	0
	Gastrooesophageal reflux disease		胃食道逆流性疾患	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Haematemesis		吐血	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Haematochezia		血便排泄	0	2	0	0	**2**	0	0	0	0
	Ileal perforation		回腸穿孔	1	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Ileus		イレウス	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0

SOC / MedDRA PT Interval Total Counts: 60 cases; 135 events; Interval Total Non-HCP Case Count: 6				Spontaneous, including competent authorities (worldwide) and literature				**Total Spontaneous**	Non-Interventional Trials		Compassionate or Solicited Sources	
				Serious		Non-Serious			Serious		Serious	
SOC	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Interval	Cumulative	Interval	Cumulative	**Cumulative, All**	Interval	Cumulative	Interval	Cumulative
	Ileus paralytic		麻痺性イレウス	1	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Intestinal ischaemia		腸管虚血	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Intestinal obstruction		腸閉塞	0	3	0	0	**3**	0	0	0	0
	Large intestine perforation		大腸穿孔	1	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Lip swelling		口唇腫脹	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Mesenteric artery thrombosis		腸間膜動脈血栓症	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Mouth ulceration		口腔内潰瘍形成	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Nausea		悪心	3	21	4	29	**50**	0	0	1	6
	Oral dysaesthesia		口腔知覚不全	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Oral pain		口腔内痛	0	0	0	1	**1**	0	0	0	1
	Palatal oedema		口蓋浮腫	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Pancreatic failure		膵不全	0	0	0	0	**0**	0	0	1	1
	Pneumatosis intestinalis		腸壁気腫症	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Proctalgia		肛門周囲痛	0	2	0	0	**2**	0	0	0	0
	Rectal haemorrhage		直腸出血	0	2	0	0	**2**	0	0	0	0
	Rectal tenesmus		直腸しぶり	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Salivary hypersecretion		流涎過多	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Small intestinal obstruction		小腸閉塞	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Stomatitis		口内炎	0	6	0	6	**12**	0	0	0	2
	Tongue coated		舌苔	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Vomiting		嘔吐	3	21	1	9	**30**	0	0	1	8
	Total			**15**	**157**	**16**	**136**	**293**	**0**	**0**	**5**	**39**
General disorders and administration site conditions	Adverse event	一般・全身障害および投与部位の状態	有害事象	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0

SOC / MedDRA PT Interval Total Counts: 60 cases; 135 events; Interval Total Non-HCP Case Count: 6				Spontaneous, including competent authorities (worldwide) and literature				**Total Spontaneous**	Non-Interventional Trials		Compassionate or Solicited Sources	
				Serious		Non-Serious			Serious		Serious	
SOC	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Interval	Cumulative	Interval	Cumulative	**Cumulative, All**	Interval	Cumulative	Interval	Cumulative
	Asthenia		無力症	0	10	1	11	**21**	0	1	0	1
	Chest discomfort		胸部不快感	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Chest pain		胸痛	2	5	0	2	**7**	0	0	0	0
	Chills		悪寒	1	6	0	1	**7**	0	0	0	0
	Complication associated with device		医療機器関連合併症	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Condition aggravated		状態悪化	0	2	1	2	**4**	0	0	0	1
	Death		死亡	6	25	0	0	**25**	0	0	3	4
	Disease progression		疾患進行	1	22	0	11	**33**	0	0	2	4
	Drug effect incomplete		薬効不十分	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Drug effective for unapproved indication		未承認適応に対する薬剤の効果	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Drug ineffective		薬効欠如	0	2	0	1	**3**	0	0	0	0
	Drug ineffective for unapproved indication		未承認適応に対する薬効欠如	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Drug intolerance		薬物不耐性	0	0	0	3	**3**	0	0	0	0
	Fatigue		疲労	0	15	2	15	**30**	0	0	0	4
	General physical health deterioration		全身健康状態低下	2	13	0	5	**18**	0	0	1	1
	Hunger		空腹	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Ill-defined disorder		不明確な障害	1	2	0	0	**2**	0	0	0	0
	Induration		硬結	0	2	0	1	**3**	0	0	0	0
	Inflammation		炎症	0	2	0	1	**3**	0	0	0	0
	Local reaction		局所反応	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Malaise		倦怠感	0	3	0	0	**3**	0	0	0	0
	Mucosal inflammation		粘膜の炎症	0	4	0	1	**5**	0	1	0	2
	Mucosal toxicity		粘膜毒性	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0

SOC / MedDRA PT Interval Total Counts: 60 cases; 135 events; Interval Total Non-HCP Case Count: 6				Spontaneous, including competent authorities (worldwide) and literature				**Total Spontaneous**	Non-Interventional Trials		Compassionate or Solicited Sources	
				Serious		Non-Serious			Serious		Serious	
SOC	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Interval	Cumulative	Interval	Cumulative	**Cumulative, All**	Interval	Cumulative	Interval	Cumulative
	Mucous membrane disorder		粘膜障害	0	0	1	1	**1**	0	0	0	0
	Obstruction		閉塞	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Oedema peripheral		末梢性浮腫	0	2	0	3	**5**	0	0	0	0
	Pain		疼痛	0	4	1	2	**6**	0	0	0	0
	Performance status decreased		活動状態低下	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Pyrexia		発熱	1	15	0	5	**20**	0	0	1	4
	Tenderness		圧痛	0	2	0	1	**3**	0	0	0	0
	Therapy non-responder		治療ノンレスポンダー	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Treatment failure		治療不成功	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Ulcer		潰瘍	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Total			**14**	**142**	**6**	**74**	**216**	**0**	**2**	**7**	**21**
Hepatobiliary disorders	Acute hepatic failure	肝胆道系障害	急性肝不全	0	2	0	0	**2**	0	0	0	0
	Cholangitis		胆管炎	0	0	0	0	**0**	0	0	0	1
	Cholecystitis		胆嚢炎	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Cholecystitis acute		急性胆嚢炎	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Cholestasis		胆汁うっ滞	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Hepatic failure		肝不全	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Hepatic ischaemia		肝虚血	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Hepatic steatosis		脂肪肝	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Hepatitis		肝炎	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Hepatocellular injury		肝細胞損傷	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Hepatomegaly		肝腫大	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Hepatotoxicity		肝毒性	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0

SOC / MedDRA PT Interval Total Counts: 60 cases; 135 events; Interval Total Non-HCP Case Count: 6				Spontaneous, including competent authorities (worldwide) and literature				**Total Spontaneous**	Non-Interventional Trials		Compassionate or Solicited Sources	
				Serious		Non-Serious			Serious		Serious	
SOC	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Interval	Cumulative	Interval	Cumulative	**Cumulative, All**	Interval	Cumulative	Interval	Cumulative
	Hyperbilirubinaemia		高ビリルビン血症	0	0	0	0	**0**	0	0	0	1
	Liver disorder		肝障害	0	1	0	1	**2**	0	0	0	0
	Portal vein thrombosis		門脈血栓症	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Total			**0**	**14**	**0**	**1**	**15**	**0**	**0**	**0**	**2**
Immune system disorders	Anaphylactic reaction	免疫系障害	アナフィラキシー反応	0	1	0	0	**1**	0	0	0	1
	Hypersensitivity		過敏症	1	4	0	4	**8**	0	0	0	0
	Total			**1**	**5**	**0**	**4**	**9**	**0**	**0**	**0**	**1**
Infections and infestations	Abdominal abscess	感染症および寄生虫症	腹部膿瘍	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Bronchitis		気管支炎	0	0	0	0	**0**	0	0	0	1
	Campylobacter gastroenteritis		カンピロバクター胃腸炎	0	0	0	0	**0**	0	0	0	1
	Candida infection		カンジダ感染	0	2	0	1	**3**	0	0	0	0
	Clostridial infection		クロストリジウム感染	0	3	0	0	**3**	0	0	0	0
	Clostridium difficile colitis		クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	1	0	0	**1**	0	0	1	1
	Conjunctivitis		結膜炎	1	2	0	1	**3**	0	0	0	0
	Cystitis		膀胱炎	0	0	0	0	**0**	0	0	0	1
	Device related infection		医療機器関連感染	1	3	0	0	**3**	0	0	0	0
	Device related sepsis		医療機器関連敗血症	0	2	0	0	**2**	0	0	0	0
	Diverticulitis		憩室炎	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Endocarditis		心内膜炎	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Escherichia bacteraemia		大腸菌性菌血症	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Gastroenteritis		胃腸炎	1	1	0	1	**2**	0	0	0	0
	Hepatitis C		C型肝炎	1	1	0	0	**1**	0	0	0	0

SOC / MedDRA PT Interval Total Counts: 60 cases; 135 events; Interval Total Non-HCP Case Count: 6				Spontaneous, including competent authorities (worldwide) and literature				**Total Spontaneous**	Non-Interventional Trials		Compassionate or Solicited Sources	
				Serious		Non-Serious			Serious		Serious	
SOC	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Interval	Cumulative	Interval	Cumulative	**Cumulative, All**	Interval	Cumulative	Interval	Cumulative
	Herpes ophthalmic		ヘルペス眼感染	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Herpes zoster		帯状疱疹	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Infection		感染	0	6	0	2	**8**	0	0	0	1
	Klebsiella infection		クレブシエラ感染	0	3	0	0	**3**	0	0	0	0
	Nasopharyngitis		上咽頭炎	0	1	0	1	**2**	0	0	0	0
	Necrotising fasciitis		壊死性筋膜炎	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Orchitis		精巣炎	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Paronychia		爪囲炎	0	0	0	3	**3**	0	0	0	0
	Pneumocystis jirovecii pneumonia		ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1	2	0	0	**2**	0	0	0	0
	Pneumonia		肺炎	0	4	0	0	**4**	0	0	1	4
	Proteus infection		プロテウス感染	0	4	0	0	**4**	0	0	0	0
	Rash pustular		膿疱性皮疹	0	0	1	2	**2**	0	0	0	0
	Sepsis		敗血症	1	7	0	0	**7**	0	0	1	1
	Septic shock		敗血症性ショック	1	3	0	0	**3**	0	0	0	0
	Skin infection		皮膚感染	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Tooth abscess		歯膿瘍	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Urinary tract infection		尿路感染	0	5	0	1	**6**	0	0	0	0
	Urosepsis		尿路性敗血症	0	2	0	0	**2**	0	0	0	0
	Total			**7**	**61**	**1**	**13**	**74**	**0**	**0**	**3**	**10**
Injury, poisoning and procedural complications	Accidental overdose	傷害、中毒および処置合併症	偶発的過量投与	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Anastomotic complication		吻合合併症	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Contusion		挫傷	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Cystitis radiation		放射線性膀胱炎	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0

SOC / MedDRA PT Interval Total Counts: 60 cases; 135 events; Interval Total Non-HCP Case Count: 6				Spontaneous, including competent authorities (worldwide) and literature				**Total Spontaneous**	Non-Interventional Trials		Compassionate or Solicited Sources	
				Serious		Non-Serious			Serious		Serious	
SOC	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Interval	Cumulative	Interval	Cumulative	**Cumulative, All**	Interval	Cumulative	Interval	Cumulative
	Exposure during pregnancy		妊娠時曝露	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Fall		転倒	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Gastrointestinal stoma complication		消化管ストーマ合併症	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Hip fracture		股関節部骨折	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Infusion related reaction		注入に伴う反応	0	1	0	0	**1**	0	0	0	1
	Off label use		適応外使用	0	47	10	48	**95**	0	1	0	1
	Overdose		過量投与	0	10	1	5	**15**	0	0	0	0
	Spinal fracture		脊椎骨折	1	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Stoma site haemorrhage		ストーマ部出血	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Tooth fracture		歯牙破折	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Toxicity to various agents		各種物質毒性	0	1	0	1	**2**	0	0	0	0
	Total			**1**	**67**	**11**	**57**	**124**	**0**	**1**	**0**	**2**
Investigations	Blood alkaline phosphatase abnormal	臨床検査	血中アルカリホスファターゼ異常	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Blood bilirubin increased		血中ビリルビン増加	0	3	0	0	**3**	0	0	0	0
	Blood creatine increased		血中クレアチン増加	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Blood creatine phosphokinase increased		血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	3	0	0	**3**	0	0	0	0
	Blood creatinine decreased		血中クレアチニン減少	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Blood creatinine increased		血中クレアチニン増加	0	2	0	1	**3**	0	0	0	0
	Blood lactic acid increased		血中乳酸増加	0	3	0	0	**3**	0	0	0	0
	Blood magnesium decreased		血中マグネシウム減少	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Blood potassium decreased		血中カリウム減少	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0

SOC / MedDRA PT Interval Total Counts: 60 cases; 135 events; Interval Total Non-HCP Case Count: 6				Spontaneous, including competent authorities (worldwide) and literature				**Total Spontaneous**	Non-Interventional Trials		Compassionate or Solicited Sources	
				Serious		Non-Serious			Serious		Serious	
SOC	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Interval	Cumulative	Interval	Cumulative	**Cumulative, All**	Interval	Cumulative	Interval	Cumulative
	Blood test abnormal		血液検査異常	0	0	0	2	**2**	0	0	0	0
	C-reactive protein increased		Ｃ－反応性蛋白増加	0	3	0	2	**5**	0	0	0	0
	Carbohydrate antigen 19-9 increased		糖鎖抗原１９－９増加	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Drug specific antibody present		薬物特異性抗体陽性	0	0	1	1	**1**	0	0	0	0
	Electromyogram abnormal		筋電図異常	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Full blood count abnormal		全血球数異常	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Haemoglobin decreased		ヘモグロビン減少	0	1	0	1	**2**	0	0	0	0
	Heart rate irregular		心拍数不整	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Hepatic enzyme increased		肝酵素上昇	0	0	1	3	**3**	0	0	0	0
	Inflammatory marker increased		炎症マーカー上昇	0	2	0	0	**2**	0	0	0	0
	Laboratory test abnormal		臨床検査異常	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Neutrophil count abnormal		好中球数異常	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Neutrophil count decreased		好中球数減少	0	1	0	3	**4**	0	0	0	0
	Oxygen saturation decreased		酸素飽和度低下	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Platelet count abnormal		血小板数異常	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Platelet count decreased		血小板数減少	0	1	0	0	**1**	0	0	0	1
	Prothrombin level decreased		プロトロンビン量減少	0	2	0	1	**3**	0	0	0	0
	Transaminases increased		トランスアミナーゼ上昇	0	4	0	0	**4**	0	0	0	0
	Tumour marker increased		腫瘍マーカー上昇	0	0	0	0	**0**	0	0	0	1
	Weight decreased		体重減少	0	1	2	8	**9**	0	0	0	1

SOC / MedDRA PT Interval Total Counts: 60 cases; 135 events; Interval Total Non-HCP Case Count: 6				Spontaneous, including competent authorities (worldwide) and literature				**Total Spontaneous**	Non-Interventional Trials		Compassionate or Solicited Sources	
				Serious		Non-Serious			Serious		Serious	
SOC	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Interval	Cumulative	Interval	Cumulative	**Cumulative, All**	Interval	Cumulative	Interval	Cumulative
	White blood cell count decreased		白血球数減少	0	1	0	0	**1**	0	1	0	0
	White blood cell count increased		白血球数増加	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Total			**0**	**30**	**4**	**33**	**63**	**0**	**1**	**0**	**3**
Metabolism and nutrition disorders	Abnormal loss of weight	代謝および栄養障害	異常体重減少	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Decreased appetite		食欲減退	0	11	0	10	**21**	0	0	1	3
	Dehydration		脱水	0	5	0	2	**7**	0	0	0	0
	Hypoalbuminaemia		低アルブミン血症	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Hypokalaemia		低カリウム血症	0	3	0	0	**3**	0	0	0	3
	Hypomagnesaemia		低マグネシウム血症	1	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Hyponatraemia		低ナトリウム血症	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Hypophagia		過小食	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Starvation		飢餓性衰弱	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Total			**1**	**24**	**0**	**13**	**37**	**0**	**0**	**1**	**6**
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia	筋骨格系および結合組織障害	関節痛	1	2	0	1	**3**	0	0	0	0
	Back pain		背部痛	0	2	0	3	**5**	0	0	0	1
	Fistula		瘻孔	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Flank pain		側腹部痛	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Muscle spasms		筋痙縮	0	1	0	1	**2**	0	0	0	0
	Muscular weakness		筋力低下	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Musculoskeletal pain		筋骨格痛	0	5	0	0	**5**	0	0	0	0
	Myalgia		筋肉痛	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Osteonecrosis		骨壊死	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0

SOC / MedDRA PT Interval Total Counts: 60 cases; 135 events; Interval Total Non-HCP Case Count: 6				Spontaneous, including competent authorities (worldwide) and literature				**Total Spontaneous**	Non-Interventional Trials		Compassionate or Solicited Sources	
				Serious		Non-Serious			Serious		Serious	
SOC	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Interval	Cumulative	Interval	Cumulative	**Cumulative, All**	Interval	Cumulative	Interval	Cumulative
	Osteonecrosis of jaw		顎骨壊死	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Pain in extremity		四肢痛	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Total			**1**	**14**	**0**	**8**	**22**	**0**	**0**	**0**	**1**
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Adenocarcinoma pancreas	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）	膵腺癌	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Brain cancer metastatic		遠隔転移を伴う脳悪性腫瘍	1	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Cholangiocarcinoma		胆管細胞癌	0	0	0	0	**0**	0	0	1	1
	Colorectal cancer metastatic		遠隔転移を伴う結腸直腸癌	0	2	0	0	**2**	0	0	0	0
	Desmoplastic small round cell tumour		線維形成性小円形細胞腫瘍	0	2	0	0	**2**	0	0	0	0
	Malignant neoplasm progression		悪性新生物進行	0	11	0	0	**11**	0	0	1	1
	Medulloblastoma recurrent		再発髄芽腫	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Metastases to bone		骨転移	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Metastases to central nervous system		中枢神経系転移	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Metastases to liver		肝転移	0	3	0	0	**3**	0	0	1	2
	Metastases to lung		肺転移	0	1	0	0	**1**	0	0	0	1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Metastases to lymph nodes	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）	リンパ節転移	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Metastases to meninges		髄膜転移	0	2	0	0	**2**	0	0	0	0
	Metastases to peritoneum		腹膜転移	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0

SOC / MedDRA PT Interval Total Counts: 60 cases; 135 events; Interval Total Non-HCP Case Count: 6				Spontaneous, including competent authorities (worldwide) and literature				**Total Spontaneous**	Non-Interventional Trials		Compassionate or Solicited Sources	
				Serious		Non-Serious			Serious		Serious	
SOC	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Interval	Cumulative	Interval	Cumulative	**Cumulative, All**	Interval	Cumulative	Interval	Cumulative
	Metastases to skin		皮膚転移	1	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Metastasis		転移	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Neoplasm progression		新生物進行	0	1	0	0	**1**	0	0	1	1
	Pancreatic carcinoma		膵癌	0	2	0	0	**2**	0	0	1	1
	Tumour flare		腫瘍フレア	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Total			**2**	**34**	**0**	**0**	**34**	**0**	**0**	**5**	**7**
Nervous system disorders	Ageusia	神経系障害	味覚消失	0	0	0	2	**2**	0	0	0	0
	Central nervous system haemorrhage		中枢神経系出血	0	2	0	0	**2**	0	0	0	0
	Cerebral haemorrhage		脳出血	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Cerebrovascular accident		脳血管発作	1	3	0	0	**3**	0	0	0	0
	Cholinergic syndrome		コリン作動性症候群	0	1	0	0	**1**	0	0	0	3
	Disturbance in attention		注意力障害	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Dizziness		浮動性めまい	0	1	0	1	**2**	0	0	0	1
	Dysarthria		構語障害	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Dysgeusia		味覚異常	0	6	0	1	**7**	0	0	0	1
	Encephalopathy		脳症	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Headache		頭痛	0	1	0	1	**2**	0	0	0	0
	Hypoaesthesia		感覚鈍麻	0	0	0	2	**2**	0	0	0	0
	Loss of consciousness		意識消失	0	0	0	0	**0**	0	0	1	1
	Muscle contractions involuntary		不随意性筋収縮	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Neuralgia		神経痛	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Neurological symptom		神経学的症状	0	0	1	1	**1**	0	0	0	0
	Neuropathy peripheral		末梢性ニューロパチー	1	5	0	2	**7**	0	0	0	3

SOC / MedDRA PT Interval Total Counts: 60 cases; 135 events; Interval Total Non-HCP Case Count: 6				Spontaneous, including competent authorities (worldwide) and literature				**Total Spontaneous**	Non-Interventional Trials		Compassionate or Solicited Sources	
				Serious		Non-Serious			Serious		Serious	
SOC	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Interval	Cumulative	Interval	Cumulative	**Cumulative, All**	Interval	Cumulative	Interval	Cumulative
	Neurotoxicity		神経毒性	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Paraesthesia		錯感覚	0	1	0	2	**3**	0	0	0	0
	Peripheral sensorimotor neuropathy		末梢性感覚運動ニューロパチー	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Peripheral sensory neuropathy		末梢性感覚ニューロパチー	1	4	0	0	**4**	0	0	0	2
	Posterior reversible encephalopathy syndrome		可逆性後白質脳症症候群	1	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Seizure		痙攣発作	0	2	0	0	**2**	0	0	0	0
	Slow speech		言語緩慢	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Speech disorder		会話障害	0	1	0	2	**3**	0	0	0	0
	Spinal cord compression		脊髄圧迫	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Syncope		失神	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Visual field defect		視野欠損	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Total			**4**	**37**	**1**	**17**	**54**	**0**	**0**	**1**	**11**
Product issues	Device breakage	製品の問題	医療機器破損	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Device issue		医療機器の問題	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Device occlusion		医療機器閉塞	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Thrombosis in device		医療機器内血栓	1	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Total			**1**	**2**	**0**	**2**	**4**	**0**	**0**	**0**	**0**
Psychiatric disorders	Anxiety	精神障害	不安	0	1	0	1	**2**	0	0	0	1
	Confusional state		錯乱状態	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Depressed mood		抑うつ気分	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Drug abuse		薬物乱用	0	0	0	0	**0**	0	0	1	1
	Insomnia		不眠症	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Total			**0**	**2**	**0**	**3**	**5**	**0**	**0**	**1**	**2**

SOC / MedDRA PT Interval Total Counts: 60 cases; 135 events; Interval Total Non-HCP Case Count: 6				Spontaneous, including competent authorities (worldwide) and literature				**Total Spontaneous**	Non-Interventional Trials		Compassionate or Solicited Sources	
				Serious		Non-Serious			Serious		Serious	
SOC	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Interval	Cumulative	Interval	Cumulative	**Cumulative, All**	Interval	Cumulative	Interval	Cumulative
Renal and urinary disorders	Acute kidney injury	腎および尿路障害	急性腎障害	0	4	0	0	**4**	0	0	0	3
	Bladder tamponade		膀胱タンポナーデ	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Cystitis haemorrhagic		出血性膀胱炎	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Haematuria		血尿	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Incontinence		失禁	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Nephrolithiasis		腎結石症	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Proteinuria		蛋白尿	0	1	0	1	**2**	0	0	0	0
	Renal failure		腎不全	0	3	0	0	**3**	0	0	0	0
	Renal impairment		腎機能障害	0	0	0	0	**0**	0	0	0	1
	Renal pain		腎臓痛	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Urinary retention		尿閉	0	2	0	0	**2**	0	0	0	0
	Total			**0**	**15**	**0**	**2**	**17**	**0**	**0**	**0**	**4**
Reproductive system and breast disorders	Balanoposthitis	生殖系および乳房障害	亀頭包皮炎	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Oedema genital		性器浮腫	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Scrotal swelling		陰嚢腫脹	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Total			**0**	**3**	**0**	**0**	**3**	**0**	**0**	**0**	**0**
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dysphonia	呼吸器、胸郭および縦隔障害	発声障害	0	3	0	2	**5**	0	0	0	0
	Dyspnoea		呼吸困難	1	10	0	4	**14**	0	0	2	3
	Epistaxis		鼻出血	0	4	1	7	**11**	0	0	0	0
	Haemoptysis		喀血	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Hiccups		しゃっくり	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Hyperventilation		過換気	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0

SOC / MedDRA PT Interval Total Counts: 60 cases; 135 events; Interval Total Non-HCP Case Count: 6				Spontaneous, including competent authorities (worldwide) and literature				**Total Spontaneous**	Non-Interventional Trials		Compassionate or Solicited Sources	
				Serious		Non-Serious			Serious		Serious	
SOC	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Interval	Cumulative	Interval	Cumulative	**Cumulative, All**	Interval	Cumulative	Interval	Cumulative
	Hypocapnia		低炭酸症	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Interstitial lung disease		間質性肺疾患	0	2	0	0	**2**	0	0	0	0
	Laryngeal pain		喉頭痛	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Nasal congestion		鼻閉	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Oropharyngeal pain		口腔咽頭痛	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Pulmonary embolism		肺塞栓症	0	6	0	0	**6**	0	0	0	0
	Pulmonary fibrosis		肺線維症	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Respiratory failure		呼吸不全	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Rhinorrhoea		鼻漏	0	1	0	1	**2**	0	0	0	0
	Total			**1**	**35**	**1**	**14**	**49**	**0**	**0**	**2**	**3**
Skin and subcutaneous tissue disorders	Alopecia	皮膚および皮下組織障害	脱毛症	0	5	1	8	**13**	0	0	0	1
	Angioedema		血管浮腫	0	2	0	0	**2**	0	0	0	0
	Dermatitis		皮膚炎	0	1	0	1	**2**	0	0	0	0
	Dermatitis acneiform		ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Dermatitis allergic		アレルギー性皮膚炎	0	1	0	1	**2**	0	0	0	0
	Drug eruption		薬疹	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Dry skin		皮膚乾燥	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Eczema		湿疹	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Erythema		紅斑	0	3	0	4	**7**	0	0	0	0
	Hyperhidrosis		多汗症	0	1	1	2	**3**	0	0	0	0
	Onychoclasis		爪破損	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Pain of skin		皮膚疼痛	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome		手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	5	0	1	**6**	0	0	0	0

SOC / MedDRA PT Interval Total Counts: 60 cases; 135 events; Interval Total Non-HCP Case Count: 6				Spontaneous, including competent authorities (worldwide) and literature				**Total Spontaneous**	Non-Interventional Trials		Compassionate or Solicited Sources	
				Serious		Non-Serious			Serious		Serious	
SOC	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Interval	Cumulative	Interval	Cumulative	**Cumulative, All**	Interval	Cumulative	Interval	Cumulative
	Papule		丘疹	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Pruritus		そう痒症	0	1	1	3	**4**	0	0	0	0
	Rash		発疹	0	3	0	9	**12**	0	0	0	1
	Rash generalised		全身性皮疹	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Rash maculo-papular		斑状丘疹状皮疹	0	0	0	2	**2**	0	0	0	0
	Rash papular		丘疹性皮疹	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Skin disorder		皮膚障害	0	0	1	1	**1**	0	0	0	0
	Skin fissures		皮膚亀裂	0	0	0	2	**2**	0	0	0	0
	Skin reaction		皮膚反応	0	1	0	2	**3**	0	0	0	0
	Skin toxicity		皮膚毒性	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Toxic skin eruption		中毒性皮疹	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Urticaria		蕁麻疹	0	1	0	0	**1**	0	0	0	1
	Total			0	29	4	42	**71**	0	0	0	3
Surgical and medical procedures	Hospitalisation	外科および内科処置	入院	0	0	0	0	**0**	0	0	1	1
	Infusion		注入	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Therapy cessation		治療中断	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Transfusion		輸血	1	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Total			**1**	**1**	**0**	**2**	**3**	**0**	**0**	**1**	**1**
Vascular disorders	Deep vein thrombosis	血管障害	深部静脈血栓症	0	2	0	0	**2**	0	0	0	0
	Flushing		潮紅	0	0	0	0	**0**	0	0	0	1
	Haemorrhage		出血	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Hypertension		高血圧	0	6	0	5	**11**	0	0	0	0
	Hypotension		低血圧	0	5	0	1	**6**	0	0	0	0

SOC / MedDRA PT Interval Total Counts: 60 cases; 135 events; Interval Total Non-HCP Case Count: 6				Spontaneous, including competent authorities (worldwide) and literature				**Total Spontaneous**	Non-Interventional Trials		Compassionate or Solicited Sources	
				Serious		Non-Serious			Serious		Serious	
SOC	Preferred Term	器官別大分類	基本語	Interval	Cumulative	Interval	Cumulative	**Cumulative, All**	Interval	Cumulative	Interval	Cumulative
	Hypovolaemic shock		血液量減少性ショック	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Jugular vein thrombosis		頚静脈血栓症	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Orthostatic hypotension		起立性低血圧	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Thrombosis		血栓症	0	2	0	0	**2**	0	0	0	0
	Vasodilatation		血管拡張	0	0	0	1	**1**	0	0	0	0
	Vena cava thrombosis		大静脈血栓症	0	2	0	0	**2**	0	0	0	0
	Venous thrombosis limb		四肢静脈血栓症	0	1	0	0	**1**	0	0	0	0
	Total			**0**	**22**	**0**	**7**	**29**	**0**	**0**	**0**	**1**
Total				**56**	**819**	**44**	**443**	**1,262**	**1**	**6**	**34**	**161**

Data are presented in Medical Dictionary for regulatory Activities (MedDRA) version 21.0.
Source: m5.3.6.1 PBRER Appendix 5

参考文献

1. Yakult Honsha Co., Ltd. CAMPTO® Package insert. Available from: URL:http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/800015_4240404A1040_1_10.pdf

2. Pfizer. (2014). Camptosar US Prescribing Information. Available from: URL:https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020571s048lbl.pdf

3. Pfizer. (2018). CAMPTO UK Summary of Product Characteristics. Available from: URL:https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/27592

4. Saltz LB, Kanowitz J, Kemeny NE, Schaaf L, Spriggs D, Staton BA, et al. Phase I Clinical and Pharmacokinetic Study of Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin in Patients With Advanced Solid Tumors. J Clin Oncol. 1996;14(11):2959-67.

オニバイド®点滴静注 43mg

第 2 部（モジュール 2）: CTD の概要（サマリー）

2.7.5　参考文献

日本セルヴィエ株式会社

参考文献	添付資料番号
American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2017. Available from: URL:https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics.html.	5.4.1
Baker JH, Lam J, Kyle AH, Sy J, Oliver T, Co SJ, et al. Irinophore C, a Novel Nanoformulation of Irinotecan, Alters Tumor Vascular Function and Enhances the Distribution of 5-Fluorouracil and Doxorubicin. Clin Cancer Res. 2008;14(22):7260-71.	5.4.2
Burris HA III, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol. 1997;15(6):2403-13.	5.4.4
Cancer Statistics in Japan and Projected Cancer Statistics, 2018. Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center (Last update: 15 September, 2018). Available from: URL:http://ganjoho.jp/en/public/statistics/short_pred.html	5.4.5
Carrato A, Falcone A, Ducreux M, Valle JW, Parnaby A, Djazouli K, et al. A Systematic Review of the Burden of Pancreatic Cancer in Europe: Real-World Impact on Survival, Quality of Life and Costs. J Gastrointest Canc. 2015;46(3):201-11.	5.4.6
Casadó A, Mora M, Sagristá ML, Rello-Varona S, Acedo P, Stockert JC, et al. Improved selectivity and cytotoxic effects of irinotecan via liposomal delivery: A comparative study on Hs68 and HeLa cells. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2017;109:65-77.	5.4.7
Chibaudel B, Maindrault-Gobel F, Bachet JB, Louvet C, Khalil A, Dupuis O et al. PEPCOL: A GERCOR randomized phase II study of nanoliposomal irinotecan PEP02 (MM-398) or irinotecan with leucovorin/5-fluorouracil as second-line therapy in metastatic colorectal cancer. Cancer Medicine 2016; 5(4):676–683.	5.4.8
Drummond DC, Noble CO, Guo Z, Hong K, Park JW, Kirpotin DB. Development of a highly active nanoliposomal irinotecan using a novel intraliposomal stabilization strategy. Cancer Res. 2006;66(6):3271–7.	5.4.10
Drummond DC, Noble CO, Hayes ME, Park JW, Kirpotin DB. Pharmacokinetics and in vivo drug release rates in liposomal nanocarrier development. J Pharm Sci. 2008;97(11):4696-740. doi: 10.1002/jps.21358.	5.4.11
Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45(2):228-47.	5.4.12
EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/205/95/Rev.4). December 2012.	5.4.13
Ford R, Schwartz L, Dancey J, Dodd LE, Eisenhauer EA, Gwyther S, et al. Lessons learned from independent central review. Eur J Cancer. 2009;45(2):268-74.	5.4.16
Gebbia V, Maiello E, Giuliani F, Borsellino N, Arcara C, Colucci G. Irinotecan Plus Bolus/Infusional 5-Fluorouracil and Leucovorin in Patients With Pretreated Advanced Pancreatic Carcinoma. A Multicenter Experience of the Gruppo Oncologico Italia Meridionale. Am J Clin Oncol. 2010;33(5):461-4.	5.4.20
Guichard S, Cussac D, Hennebelle I, Bugat R, Canal P. Sequence-dependent activity of the irinotecan-5-FU combination in human colon-cancer model HT-29 in vitro and in vivo. Int J Cancer. 1997;73(5):729-34.	5.4.22
Huang SK, Martin FJ, Jay G, Vogel J, Papahadjopoulos D, Friend DS. Extravasation and Transcytosis of Liposomes in Transgenic Mice Bearing the HIV Tat Gene. Am J Pathol. 1993;143(1):10-4.	5.4.23
Ko AH, Tempero MA, Shan YS, Su WC, Lin YL, Dito E, et al. A multinational phase 2 study of nanoliposomal irinotecan sucrosofate (PEP02, MM-398) for patients with gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer. Br J Cancer. 2013 Aug 20;109(4):920-5.	5.4.29
Kuhn JG. Pharmacology of Irinotecan. Oncology, 1998;12(8 Suppl 6):39-42.	5.4.30

参考文献	添付資料番号
Lund U, Rippe A, Venturoli D, Tenstad O, Grubb A, Rippe B. Glomerular filtration rate dependence of sieving of albumin and some neutral proteins in rat kidneys. Am J Physiol Renal Physiol. 2003;284(6):F1226–34.	5.4.33
Mathijssen RH, van Alphen RJ, Verweij J, Loos WJ, Nooter K, Stoter G, et al. Clinical pharmacokinetics and metabolism of irinotecan (CPT-11). Clin Cancer Res. 2001 Aug;7(8):2182–94.	5.4.35
Mullany S, Svingen PA, Kaufmann SH, Erlichman C. Effect of adding the topoisomerase I poison 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38) to 5-fluorouracil and folinic acid in HCT-8 cells: elevated dTTP pools and enhanced cytotoxicity. Cancer Chemother Pharmacol. 1998;42(5):391-9.	5.4.36
National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for Treatment of Cancer by Site: Pancreatic Adenocarcinoma. Fort Washington: National Comprehensive Cancer Network, version 2;2014. Accessed: September 2014.	5.4.39
Neuzillet C, Hentic O, Rousseau B, Rebours V, Bengrine-L L, Bonnetain F, et al. FOLFIRI regimen in metastatic pancreatic adenocarcinoma resistant to gemcitabine and platinum-salts. World J Gastroenterol. 2012;18(33):4533-41.	5.4.41
Oettle H, Riess H, Stieler JM, Heil G, Schwaner I, Sepaphin J, et al. Second-line Oxaliplatin, Folinic Acid, and Fluorouracil versus Folinic Acid and Fluorouracil alone for Gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. J Clin Oncol. 2014;32(23):2423-9.	5.4.42
Ohlson M, Sörenson J, Haraldsson B. Glomerular size and charge selectivity in the rate as revealed by FITC-ficoll and albumin. Am J Physiol Renal Physiol. 2000;279(1):F84-91.	5.4.43
Pfizer. (2014). Camptosar US Prescribing Information. Available from: URL:https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020571s048lbl.pdf	5.4.45
Pfizer. (2018). CAMPTO UK Summary of Product Characteristics. Available from: URL:https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/27592	5.4.46
Rivory LP, Riou JF, Haaz MC, Sable S, Vuilhorgne M, Commerçon A, et al. Identification and properties of a major plasma metabolite of irinotecan (CPT-11) isolated from the plasma of patients. Cancer Res. 1996 Aug; 56(16):3689–94.	5.4.49
Roy AC, Park SR, Cunningham D, Kang YK, Chao Y, Chen LT, et al. A randomized phase II study of PEP02 (MM-398), irinotecan or docetaxel as a second-line therapy in patients with locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma. Ann Oncol. 2013 Jun;24(6):1567-73.	5.4.51
Saltz LB, Kanowitz J, Kemeny NE, Schaaf L, Spriggs D, Staton BA, et al. Phase I Clinical and Pharmacokinetic Study of Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin in Patients With Advanced Solid Tumors. J Clin Oncol. 1996;14(11):2959-67.	5.4.54
Santos A, Zanetta S, Cresteil T, Deroussent A, Pein F, Raymond E, et al. Metabolism of irinotecan (CPT-11) by CYP3A4 and CYP3A5 in humans. Clin Cancer Res. 2000 May;6(5):2012–20.	5.4.55
Seufferlein T, Bachet JB, Van Cutsem E, Rougier P. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012; 23 (Suppl 7):vii33-40.	5.4.56
Shingyoji M1, Takiguchi Y, Watanabe-Uruma R, Asaka-Amano Y, Matsubara H, Kurosu K, et al. In vitro conversion of irinotecan to SN-38 in human plasma. Cancer Sci. 2004;95(6):537-40.	5.4.57
Slatter JG, Schaaf LJ, Sams JP, Feenstra KL, Johnson MG, Bombardt PA, et al. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of irinotecan (CPT-11) following I.V. infusion of [^{14}C]CPT-11 in cancer patients. Drug Metab Dispos. 2000 Apr;28(4):423–33.	5.4.58
Stylianopoulosa T, Jain RK. Combining two strategies to improve perfusion and drug delivery in solid tumors. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110(46):18632-7.	5.4.59

参考文献	添付資料番号
Taïeb J, Lecomte T, Aparicio T, Asnacios A, Mansourbakht T, Artru P, et al. FOLFIRI.3, a new regimen combining 5-fluorouracil, folinic acid and irinotecan, for advanced pancreatic cancer: results of an Association des Gastro-Entérologues Oncologues (Gastroenterologist Oncologist Association) multicenter phase II study. Ann Oncol. 2007;18(3):498-503.	5.4.60
Thirion P, Michiels S, Pignon JP, Buyse M, Braud AC, Carlson RW, et al. Modulation of Fluorouracil by Leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: an updated meta-analysis. J Clin Oncol. 2004;22(18):3766-75.	5.4.61
Worni M, Guller U, White RR, Castleberry AW, Pietrobon R, Cerny T, et al. Modest improvement in overall survival for patients with metastatic pancreatic cancer: a trend analysis using the surveillance, epidemiology, and end results registry from 1988 to 2008. Pancreas. 2013;42(7):1157-63.	5.4.65
Xie R, Mathijssen RH, Sparreboom A, Verweij J, Karlsson MO. Clinical pharmacokinetics of irinotecan and its metabolites: a population analysis. J Clin Oncol. 2002 Aug;20(15):3293–301.	5.4.66
Yakult Honsha Co., Ltd. CAMPTO® Package insert. Available from: URL:http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/800015_4240404A1040_1_10.pdf	5.4.67
Yoo C, Hwang JY, Kim J-E, Kim TW, Lee JS, Park DH, et al. A randomised phase II study of modified FOLFIRI.3 vs modified FOLFOX as second-line therapy in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. Br J Cancer. 2009;101(10):1658-63.	5.4.69