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）

2.7.6　個々の試験のまとめ

日本セルヴィエ株式会社

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
ALP	アルカリフォスファターゼ	alkaline phosphatase
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ	alanine aminotransferase
ANC	絶対好中球数	absolute neutrophil count
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
$AUC_{0\text{-}inf}$	無限時間までの血清中濃度-時間曲線下面積	area under the curve from time 0 to infinity
$AUC_{0\text{-}t}$	投与後 t 時間までの血漿中-時間曲線下面積	area under the plasma concentration time- curve from time 0 to the time of the last measurable concentration
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
BUN	尿素窒素	blood urea nitrogen
CA	がん抗原	cancer antigen
CBR	症状緩和効果	clinical benefit response
CBRE	CBR 評価可能	clinical benefit response evaluable
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
CR	完全奏効	complete response
CSR	治験総括報告書	clinical study report
CTCAE	有害事象共通用語規準	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCR	病勢コントロール率	disease control rate
DLT	用量制限毒性	dose limiting toxicity
DPYD	ジヒドロピリミジン脱水素酵素	dihydropyrimidine dehydrogenase
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
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
ESMO	European Society for Medical Oncology	European Society for Medical Oncology

記号	日本語	英語
FAS	最大の解析対象集団	full analysis set population
G-CSF	コロニー刺激因子	granulocyte-colony stimulating factor
HR	ハザード比	hazard ratio
HRQOL	健康関連 QOL	health related QOL
IDMC	独立データモニタリング委員会	independent data monitoring committee
IQR	四分位比	interquartile ratio
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
MRT	平均滞留時間	Mean residence time
MTD	最大耐量	maximum tolerated dose
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	National Comprehensive Cancer Network
NCI	米国国立がん研究所	National Cancer Institute
ORR	客観的奏効率	objective response rate
OS	全生存期間	overall survival
PD	病勢進行	progressive disease
PFS	無増悪生存期間	progression free survival
PK	薬物動態	pharmacokinetic
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
PROEP	患者報告アウトカム評価可能集団	patient reported outcome evaluable population
PS	performance status	performance status
PT	基本語	preferred term
QOL	生活の質	quality-of-life
QTc	補正 QT	QT segment corrected
QTcF	Fridericia 補正式 QT	Fridericia corrected QT
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
SAE	重篤な有害事象	serious adverse event
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

記号	日本語	英語
SOC	器官別大分類	System Organ Class
$t_{1/2}$	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 of maximum plasma concentration
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	悪性腫瘍	tumor-node-metastasis
TTF	治療成功期間	time to treatment failure
V_d	分布容積	volume of distribution
V_{ss}	定常状態における分布容積	volume of distribution at steady-state
λz	消失速度定数	elimination rate constant

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　臨床試験一覧

Region	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 Subjects	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment	Study Status; Type of Report
Overseas (Taiwan)	Safety and PK	PEP0201	5.3.3.2.1	Safety, MTD, PK and preliminary efficacy	Phase 1, open label, multi-center, dose escalation study; non-comparative	BAX2398: 60, 120, 180 mg/m^2 q3w IV	11	Advanced solid tumors	Maximum of 6 cycles	Complete; Legacy Study Report
Overseas (Taiwan)	Safety and PK	PEP0203	5.3.3.2.2	To determine the recommended phase 2 dose of BAX2398 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	Advanced solid tumors	Maximum of 6 cycles	Complete; Legacy Study Report
Overseas	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	417	Metastatic pancreatic cancer	Until progression	Complete; eCTD Study Report

Region	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 Subjects	Healthy Subjects or Diagnosis of Patients	Duration of Treatment	Study Status; Type of Report
Japan	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	Open label, randomized, comparative, multicenter 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	85	Metastatic pancreatic cancer	Until progression	Complete; eCTD Study Report

DCR: disease control rate, eCTD: electronic common technical document, 5-FU: 5-fluorouracil, IV: intravenous, *l*-LV: levofolinate, LV: leucovorin, MTD: maximum tolerated dose, ORR: objective response rate, OS: overall survival, PFS: progression free survival, PK: pharmacokinetic, q2w: every 2 weeks, q3w: every 3 weeks, QOL: quality of life, TTF: time to treatment failure

2　試験の概要

2.1　PEP0201 試験（評価資料、5.3.3.2.1 項）

試験の概要を表 2.7.6.2.1-1 に示す。

表 2.7.6.2.1-1 PEP0201 試験：試験の概要

試験の標題	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
開発の相	第 I 相
目的	主要目的 • 進行性固形癌患者におけるイリノテカン塩酸塩水和物リポソーム製剤（BAX2398、ONIVYDE、nal-IRI、MM-398、PEP02 又は S95013、以下「本剤」）の用量制限毒性（DLT）及び毒性プロファイルの決定 • 本剤の最大耐量（MTD）の決定 • 本剤の薬物動態（PK）特性の検討 副次目的 • 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の収集
試験デザイン	PEP0201 試験は進行性固形癌患者を対象として本剤を 3 週間ごとに投与する多施設共同、非盲検、用量漸増第 I 相試験であった。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。対象は 20 歳以上の患者であり、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、臨床検査から十分な臓器機能が確認され、腫瘍縮小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。 適格性基準を満たした患者に対して、3 週間ごとに割り付けられた用量を 1 回 90 分間点滴静注した。各患者は PEP0201 試験中に中止する場合を除いて、本剤投与を 2 サイクル以上、最大 6 サイクル受けることとした。PEP0201 試験における開始用量は、最も感受性の高い動物種での 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、すなわちマウスでの LD_{10} は 600 mg/m^2 であった。したがって、初回用量は 60 mg/m^2 と決定した。初回用量後の用量レベルは 120 mg/m^2、その後 180 mg/m^2 まで漸増することとした。
診断及び主な選択基準	1. 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のない進行性疾患に対する化学療法歴を有する患者 2. 20 歳以上の患者 3. コンピューター断層撮影により測定可能病変を有する患者 4. ECOG PS Score が 0 又は 1 の患者 5. 3 ヵ月以上の余命が見込まれる患者
被験者数（計画時及び解析時）	PEP0201 試験には 11 例（男性 1 例、女性 10 例）が組み入れられた。

被験薬、用法・用量	本剤は、抗悪性腫瘍薬であるイリノテカン塩酸塩をリポソームに封入した新規の構造を有する製剤である。本剤はイリノテカン塩酸塩 5.0 mg/mL 及び医薬品添加物（主な組成：リン脂質）を含む無菌溶液として PharmaEngine 社によって交付された。投与前に 5%ブドウ糖注射液 500 mL で適切な量の本剤を希釈し、3 週間ごとに 1 回 90 分間点滴静注した。
対照薬、用法・用量	なし
投与期間	患者は 1 投与サイクルを 3 週間とし、試験中に中止する場合を除いて本剤投与を 2 サイクル以上、最大 6 サイクル受けた。
評価基準	有効性： 客観的奏効率（ORR）：早期病勢進行が認められない限り、腫瘍縮小効果を測定するために患者は本剤投与を 2 サイクル以上受ける必要があった。腫瘍縮小効果の判定には RECIST を用いた。 奏効期間：奏効期間の定義は、完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が認められた日から病勢進行（PD）が認められた日までの期間とした。 病勢進行までの期間：病勢進行までの期間の定義は本剤の投与開始日から最初に病勢進行が認められた日までの期間とした。 薬物動態： PEP0201 試験期間中の 12 又は 13 の測定時点で、各患者から 1 時点あたり 7～10 mL の血液サンプルを採取した。血漿中のイリノテカン（非リポソーム型イリノテカン及びリポソーム型イリノテカンをあわせたもの）、SN-38（イリノテカンの活性代謝物）濃度をバリデーションした液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法で測定した。血漿中の薬物動態パラメータとしてイリノテカンの最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、消失半減期（$t_{1/2}$）、消失速度定数（λ_Z）、血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$）、全身クリアランス（CL）及び分布容積（V_d）並びに SN-38 の C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$、λ_Z、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}inf}$ 及び CL を算出した。 安全性： 理学的検査、バイタルサイン、臨床検査（生化学的検査、血液学的検査及び尿検査）及び米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI CTCAE、以下「CTCAE」）version 3.0 に基づく有害事象のグレードを評価した。
解析方法	記述統計量には、連続変数として観察回数、平均値、標準偏差（S.D.）、中央値、最小値及び最大値並びにカテゴリーデータとしてカテゴリーごとの欠測値を除いた数と割合を含めた。 有害事象の解析には、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用い、有害事象を基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）に基づきコード化した。全投与サイクルを通して、CTCAE version 3.0 に基づく最も高いグレード及び治験薬との因果関係別に有害事象を要約し、さらに投与サイクル別（初回サイクル対 2 サイクル以上）に要約した。 生化学的及び血液学的検査値を記述的に解析した。臨床検査パラメータの変動について、ベースラインから最終観察時点までに認められたデータの変動（低値、高値、基準範囲内）を表に示した。

	奏効期間、奏効までの期間及び進行までの期間の分布は、Kaplan-Meier 法を用いて推定した。奏効率を要約し、客観的な奏効を達成した患者の割合の 95%信頼区間（CI）を算出した。
実施医療機関	5 施設（台湾）
試験実施期間	最初の患者の組入れ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の患者の完了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

2.1.1　患者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性

PEP0201 試験に組み入れられた全 11 例の患者は本剤の投与を受け、Intent-to-treat（ITT）解析集団とした。ITT 解析集団の全患者は初回サイクルのベースライン時及び追跡調査時に来院を実施し、治験実施計画書からの重大な逸脱がなかったことから、安全性評価可能集団とした。

本剤の投与を受けた 11 例のうち、1 例は投与後に腫瘍が評価されていなかったため、腫瘍縮小効果の評価可能集団から除外された。

全患者の人口統計学的特性及びベースライン特性を用量別に表 2.7.6.2.1- 2 に要約した。

表 2.7.6.2.1- 2 PEP0201 試験：人口統計学的特性及びベースライン特性（ITT 解析集団）

	Total N = 11	**60 mg/m² N = 1**	**120 mg/m² N = 6**	**180 mg/m² N = 4**
Gender				
Male	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)
Female	10 (90.9%)	1 (100.0%)	6 (100.0%)	3 (75.0%)
Age				
N　Mean (S.D.)	11　51. 5 (8.61)	1　60.0 (-)	6　48.0 (6.87)	4　54.5 (10.38)
(Min., Med., Max)	(41.0, 47.0, 67.0)	(60.0, 60.0, 60.0)	(41.0, 45.5, 58.0)	(45.0, 53.0, 67.0)
Weight				
N　Mean (S.D.)	11　59.1 (9.67)	1　56.0 (-)	6　61.3 (12.11)	4　56.4 (6.67)
(Min., Med., Max)	(41.3, 58.5, 77. 0)	(56.0, 56.0, 56.0)	(41.3, 60.6, 77.0)	(50.0, 55.1, 65.5)
Grade of ECOG				
Grade 0	6 (54.5%)	1 (100.0%)	3 (50.0%)	2 (50.0%)
Grade 1	5 (45.5%)	0 (0.0%)	3 (50.0%)	2 (50.0%)

Source: m5.3.3.2.1 CSR Table 11-2

2.1.2　DLT 及び MTD

用量漸増及び DLT を表 2.7.6.2.1-3 に要約した。

180 mg/m² の用量の初回サイクルで 4 例中 2 例の患者に DLT（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）が認められた。治験実施計画書に従い、120 mg/m² の用量に追加で 5 例を組み入れた。120 mg/m² の用量

では全 6 例中 1 例に初回サイクルでグレード 3 の感染が認められ、DLT の基準に抵触した。本剤を 3 週間ごとに 1 回単独投与したときの本剤の MTD は 120 mg/m^2 であることが試験終了時に確認された。

表 2.7.6.2.1-3 PEP0201 試験：用量漸増及び DLT の要約（ITT 解析集団）

Order	Dose Level	DLT	DLT Type
1	60 mg/m^2	No	
2	120 mg/m^2	No	
3	180 mg/m^2	No	
4	180 mg/m^2	Yes	Grade 4 leucopenia Grade 4 neutropenia
5	180 mg/m^2	No	
6	180 mg/m^2	Yes	Grade 3 diarrhea Grade 3 febrile neutropenia
7	120 mg/m^2	Yes	Grade 3 infection
8	120 mg/m^2	No	
9	120 mg/m^2	No	
10	120 mg/m^2	No	
11	120 mg/m^2	No	

Source: m5.3.3.2.1 CSR Table 12-1

2.1.3　有効性の結果

ORR の要約を表 2.7.6.2.1-4 に示す。

本剤の投与を受けた患者 11 例のうち、1 例は投与後に ORR が評価されなかったため、腫瘍縮小効果の評価可能集団から除外された。腫瘍縮小効果の評価可能集団 10 例のうち、ORR は 20%であった。また、腫瘍縮小効果は、2 例が PR、3 例が安定（SD）及び 5 例が PD であった。生存期間の中央値は 145.0 日で、病勢進行までの期間の中央値は 90.0 日であった。2 例の PR は第 4 サイクルの Day 121 及び Day 127 にそれぞれみられた。

表 2.7.6.2.1-4 PEP0201 試験：用量別の腫瘍縮小率（腫瘍縮小効果の評価可能集団）

Dose Level	CR	PR	SD	PD	Overall Response Rate
60 mg/m^2 (N=1)	0	0	0	1	0.0%
120 mg/m^2 (N=5)	0	1	2	2	20.0%
180 mg/m^2 (N=4)	0	1	1	2	25.0%
Total (N=10)	0	2	3	5	20.0%

Source: m5.3.3.2.1 CSR Table 14-1

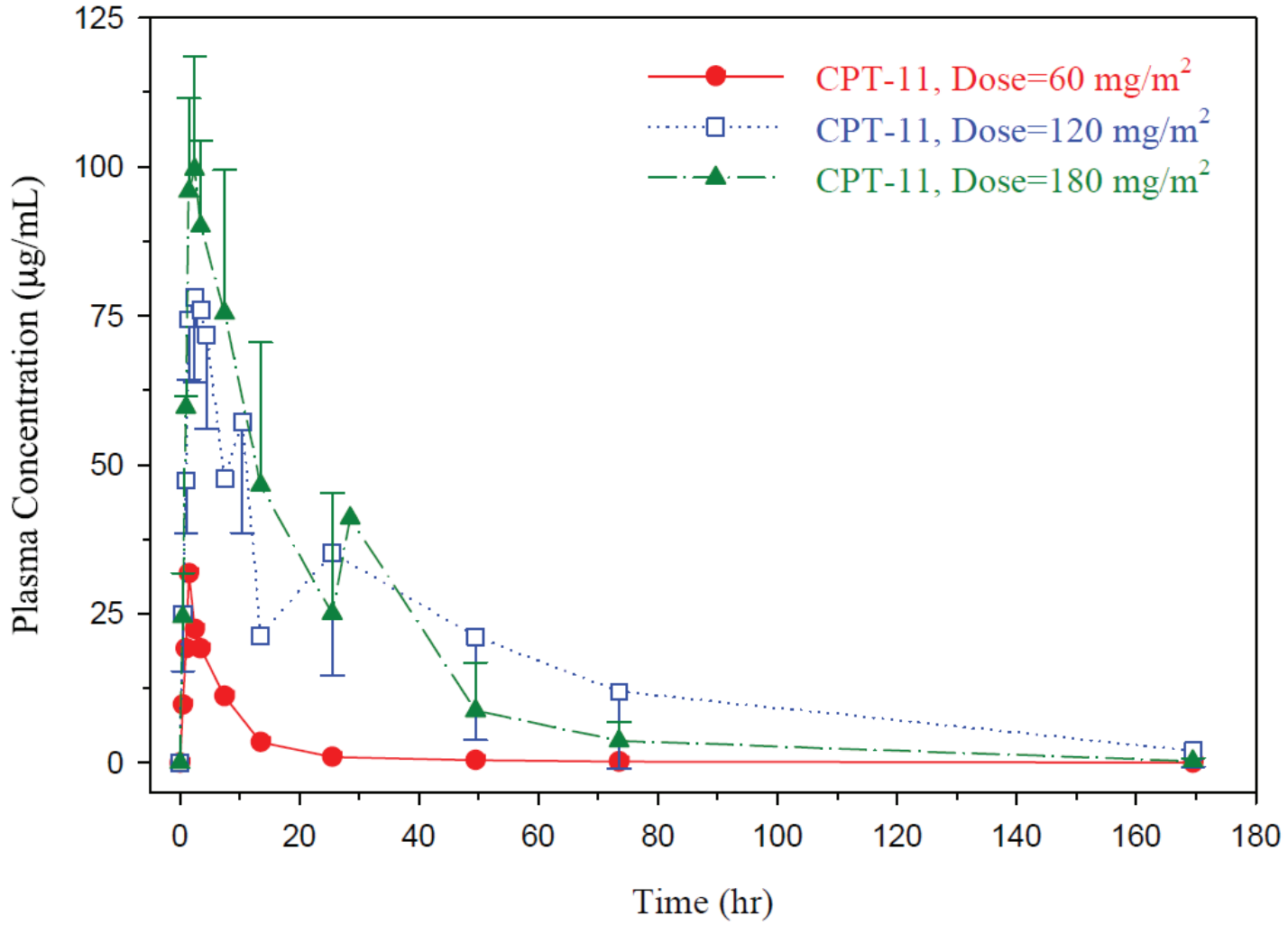
2.1.4　PK の結果

すべての患者の初回サイクルで、イリノテカン（リポソーム型イリノテカン及び非リポソーム型イリノテカンをあわせたもの）、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。それぞれの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.2.1-1、図 2.7.6.2.1-2 及び図 2.7.6.2.1-3 に示した。11 例の PK データから、イリノテカンの血漿中濃度は一次消失速度定数に従って消失することが示された。$t_{1/2}$ の範囲は 22.3～29.5 時間であった。V_d は小さく、概ね全血液量と等しかった。イリノテカン及びリポソーム型イリノテカンの C_{max} は本剤の用量に比例して増加した。また、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は概ね等しかった。

イリノテカンの活性代謝物である SN-38 の生成は少なく、SN-38 の平均 C_{max} はイリノテカンの平均 C_{max} より約 5000～10000 倍低かった。SN-38 のイリノテカンに対する平均 $AUC_{0\text{-}169.5hr}$ の比は本剤 60 mg/m^2、120 mg/m^2 及び 180 mg/m^2 の用量でそれぞれ 0.000173、0.000341 及び 0.000848 であった。

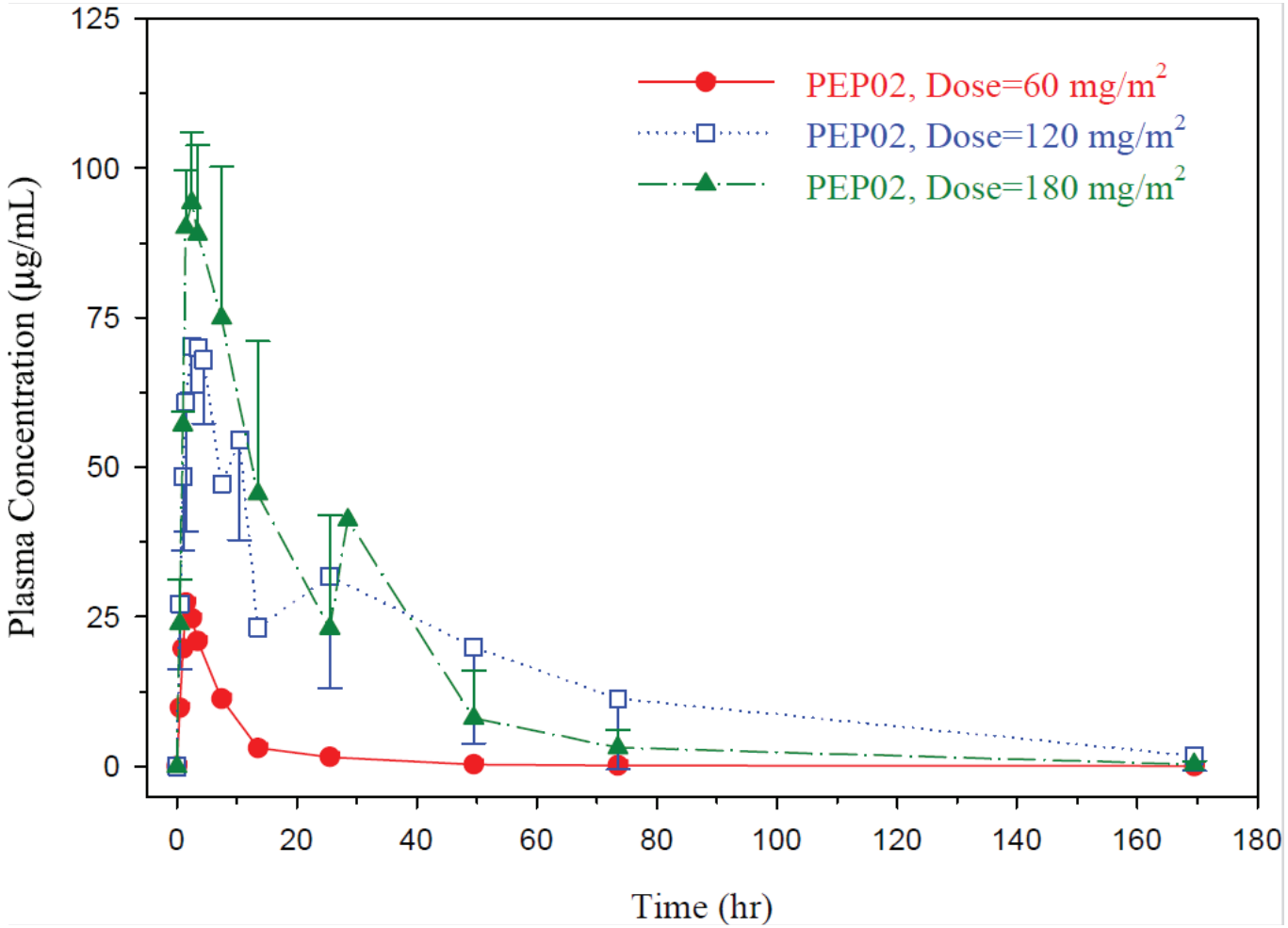
本剤又はイリノテカンに比べ、血漿中 SN-38 濃度の消失は非常に緩かで、また大きな患者間変動を示した。本剤 120 mg/m^2 及び 180 mg/m^2 90 分間点滴静注後の SN-38 の平均 $t_{1/2}$ はそれぞれ 75.4 時間及び 58.0 時間で、SN-38 の平均滞留時間（MRT）の平均値はそれぞれ 109 時間及び 90.9 時間であった。

図 2.7.6.2.1-1 PEP0201 試験：進行性固形癌患者に本剤を 90 分間点滴静注後のイリノテカンの血漿中濃度-時間推移（平均 ± S.D.）



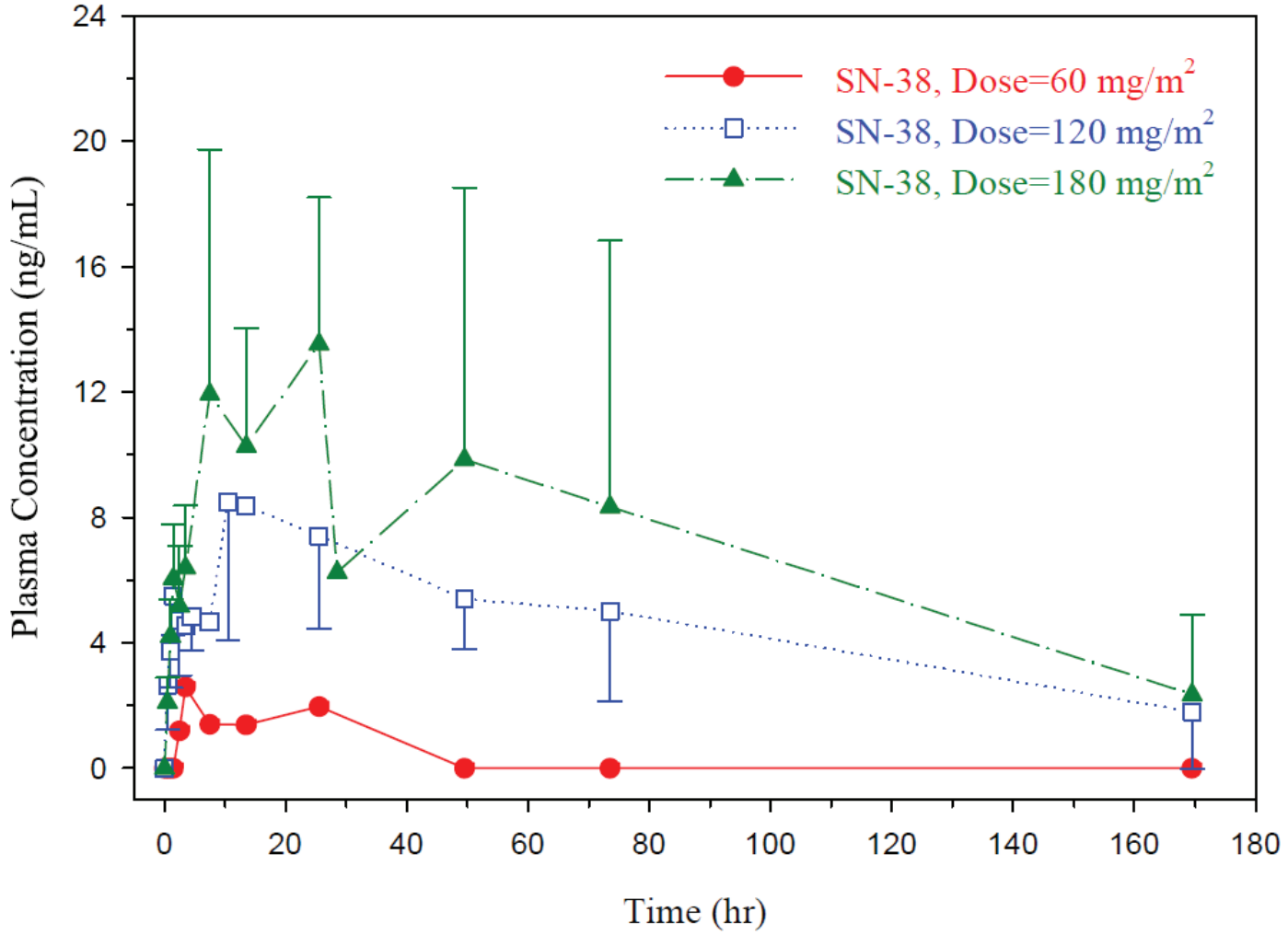
CPT-11 = Irinotecan
Source: m5.3.3.2.1 PEP0201 PK Report Figure 1

図 2.7.6.2.1-2 PEP0201 試験：進行性固形癌患者に本剤を 90 分間点滴静注後のリポソーム型イリノテカンの血漿中濃度-時間推移（平均 ± S.D.）



PEP02 = BAX2398
Source: m5.3.3.2.1 PK Report Figure 2

図 2.7.6.2.1-3 PEP0201 試験：進行性固形癌患者に本剤を 90 分間点滴静注後の SN-38 の血漿中濃度-時間推移（平均 ± S.D.）



Source: m5.3.3.2.1 PK Report Figure 3

2.1.5　安全性の結果

PEP0201 試験において、本剤は合計 40 サイクル投与され、患者あたりの投与サイクルの中央値（範囲）は 4（1～6）サイクルであった。PEP0201 試験に組み入れられた 11 例中 10 例の患者に投与期間を通して血液学的毒性が認められた。血液学的毒性は貧血、発熱性好中球減少症、白血球減少症、好中球減少症、血小板障害であった。最もよくみられた非血液学的毒性は下痢で、次いで嘔吐、悪心、疲労、脱毛症であった。全体で 3 例以上にみられた有害事象は下痢（100.0%）、嘔吐（81.8%）、悪心（81.8%）、疲労（54.5%）、脱毛症（54.5%）、白血球減少症（36.4%）、好中球減少症（36.4%）、体重減少（36.4%）及び食欲不振（27.3%）であった（表 2.7.6.2.1-5）

また、PEP0201 試験では入院に至った重篤な有害事象（SAE）が 7 例に 15 件発現した。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（180mg/m^2）では 4 例中 3 例（75.0%）に SAE 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。発現した SAE の 5 件は血液毒性（発熱性好中球減少症、好中球減少症及び白血球減少症）、7 件は消化器毒性（悪心、嘔吐、下痢、腸閉塞及び消化管出血）であった。1 例（被験者番号：[redacted]）が、出血を合併した持続する発熱性好中球減少症により死亡した。他の SAE は適切な治療及び症状緩和により回復した。未知の SAE は発現しなかった。なお 15 件の SAE のうち 12 件は治験薬との因果関係が否定されなかった（関連なし：腸閉塞、心嚢液貯留及び呼吸困難）。

表 2.7.6.2.1-5 PEP0201 試験：2 例以上にみられた有害事象（ITT 解析集団）

		Total (N (%))	60 mg/m^2 (N (%))	120 mg/m^2 (N (%))	180 mg/m^2 (N (%))
		N= ll	N= l	N= 6	N= 4
Patient with at least one AE		11 (100.0)	1 (100.0)	6 (100.0)	4 (100 .0)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	4 (36.4)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (50.0)
Anaemia	貧血	2 (18.2)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (25.0)
Leukopenia	白血球減少症	4 (36.4)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (50.0)
Neutropenia	好中球減少症	4 (36.4)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (50.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	11 (100.0)	1 (100 .0)	6 (100.0)	4 (100.0)
Constipation	便秘	2 (18.2)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)
Diarrhea	下痢	11 (100.0)	1 (100.0)	6 (100.0)	4 (100.0)
Gastritis	胃炎	2 (18.2)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (25.0)
Nausea	悪心	9 (81.8)	1 (100.0)	6 (100.0)	2 (50.0)
Stomatitis	口内炎	2 (18.2)	0 (0.0)	2 (33 .3)	0 (0.0)

		Total (N (%))	60 mg/m² (N (%))	120 mg/m² (N (%))	180 mg/m² (N (%))
		N= ll	N= l	N= 6	N= 4
Vomiting	嘔吐	9 (81.8)	1 (100.0)	6 (100.0)	2 (50.0)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	6 (54.5)	1 (100.0)	4 (66.7)	1 (25.0)
Fatigue	疲労	6 (54.5)	1(100.0)	4 (66.7)	1 (25.0)
Pyrexia	発熱	2 (18.2)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (25.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	5 (45 .5)	0 (0.0)	3 (50.0)	2 (50.0)
Urinary tract infection	尿路感染	2 (18 .2)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)
Investigations	臨床検査	5 (45.5)	1 (100.0)	3 (50.0)	1 (25.0)
Weight decreased	体重減少	4 (36.4)	1 (100.0)	2 (33.3)	1 (25.0)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	6 (54.5)	0 (0.0)	3 (50.0)	3 (75.0)
Anorexia	食欲不振	3 (27.3)	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (25.0)
Electrolyte imbalance	電解質失調	2 (18.2)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (25.0)
Nervous system disorders	神経系障害	4 (36.4)	1 (100.0)	2 (33.3)	1 (25.0)
Dizziness	浮動性めまい	2 (18.2)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)
Headache	頭痛	2 (18.2)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (25.0)
Psychiatric disorders	精神障害	2 (18.2)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (25.0)
Insomnia	不眠症	2 (18.2)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (25.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (27.3)	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (25.0)
Cough	咳嗽	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)
Dyspnoea	呼吸困難	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
Pharyngolaryngeal pain	咽喉頭疼痛	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
Pleural effusion	胸水	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	7 (63.6)	0 (0.0)	4 (66.7)	3 (75.0)
Alopecia	脱毛症	6 (54.5)	0 (0.0)	3 (50.0)	3 (75.0)
Pruritus	そう痒症	2 (18.2)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)

Source: m5.3.3.2.1 CSR Table 13-7

2.1.6　結論

PEP0201 試験中に認められた DLT は、CTCAE version 3.0 に基づくグレード 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であった。本剤の MTD は 120 mg/m^2 で、本剤を 3 週間ごとに 1 回単独投与したときの推奨用量であると決定した。PK データでは、イリノテカンの新規リポソーム製剤により、持続するリポソー

ムからの放出プロファイル、$t_{1/2}$ の延長、イリノテカン及び SN-38 の高い全身曝露量が示され、一方、公表された非リポソーム型イリノテカン塩酸塩水和物製剤（イリノテカン製剤）のデータと比較して SN-38 の C_{max} は低かった。本データから、イリノテカンを封入する新規リポソーム製剤である本剤の構造は、リポソームからイリノテカンの放出を適切に調節していることが示された。さらに、リポソーム型イリノテカンの血漿中濃度はイリノテカンの血漿中濃度と概ね一致していたことから、本剤のほとんどは血漿中でリポソームの構造を維持していると結論することが可能である。有効性については、腫瘍縮小効果の評価が可能であった 10 例の ORR は 20%で、腫瘍縮小効果は 2 例が PR、3 例が SD 及び 5 例が PD であった。生存期間の中央値は 145.0 日で、病勢進行までの期間の中央値は 90.0 日であった。予備的な有効性データではあるが、一部の進行性固形癌患者は本剤投与に対する反応性を有することが示唆された。結論として、PEP0201 試験以降に実施する臨床試験では、本剤を 3 週ごとに 1 回単独投与する場合の推奨用量は 120 mg/m^2 であった。PK、有効性及び安全性のプロファイルはリポソーム製剤化により改善された。PEP0201 試験以降、本剤の臨床試験を実施する根拠が得られたと考えられる。

2.2　PEP0203 試験（評価資料、5.3.3.2.2 項）

試験の概要を表 2.7.6.2.2-1 に示す。

表 2.7.6.2.2-1 PEP0203 試験：試験の概要

試験の標題	進行性固形癌患者を対象として PEP02 とフルオロウラシル（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
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： • 第 II 相試験で本剤+5-FU/LV を併用投与する際の推奨用量の確認 • 併用投与での毒性の評価 • 併用投与での本剤の PK 特性の評価 副次目的 • 本剤+5-FU/LV 併用投与の予備的な有効性評価 • UDP-グルクロン酸転移酵素 1A（UGT1A）ファミリー（UGT1A1 及び UGT1A9）及びジヒドロピリミジン脱水素酵素遺伝子（DPYD）の遺伝子多型並びにこれらの遺伝子と PK パラメータ及び毒性との関係についての本剤及び 5-FU の探索的な薬理遺伝学的評価
試験デザイン	非盲検、多施設共同、非対照
診断及び主な選択基準	• 局所進行又は転移性固形癌の組織学的又は細胞学的所見を有し、標準的治療が無効であった又は確立された治療法のない患者 • 20 歳以上 70 歳以下の男女 • ECOG PS Score が 0 又は 1 の患者 • 以下の臓器機能及び骨髄機能を有する患者 白血球数 ≥3000/μL 好中球絶対数 ≥1500/μL 血小板数 ≥100000/μL ヘモグロビン値 ≥10 g/dL 総ビリルビンが基準範囲内 アルカリフォスファターゼ（ALP）／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）／アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の 3 倍以下 尿素窒素（BUN） ≤25 mg/dL 血清クレアチニン値 ≤1.5 mg/dL • 同意書を理解する能力があり、署名する意思があること
被験者数（計画時及び解析時）	PEP0203 試験には計 16 例が組み入れられた。全例が割り当てられた治験薬の投与を 1 回以上受け、安全性解析に含まれた。このうち 1 例が初回の腫瘍評価前に同意を撤回したことから、有効性解析から除外された。したがって、15 例が有効性解析に含まれた。
被験薬、用法・用量	本剤 60 mg/m^2、80 mg/m^2、100 mg/m^2 又は 120 mg/m^2 のいずれかを Day 1 に 90 分間点滴静注し、続いて Day 1 及び Day 8 に 5-FU 2000 mg/m^2 及び LV 200 mg/m^2 を投与した。投与は 3 週間ごとに繰り返し、1 サイクルは 3 週間とした。
対照薬、用法・用量	なし

投与期間	PEP0203 試験では、原則として、投与サイクルは最大 6 サイクルとした。投与は以下の状況が認められるまで継続した。 1）PD の確認、2）合併症による投与継続の困難、3）許容できない有害事象の発現、4）同意撤回、5）患者の状態が全体又は一部変化したことで継続して投与を受けられないと治験担当医師が判断した場合 投与からベネフィットが得られると治験担当医師が判断した患者は、コンパッショネートユースプログラムへの申請を介して投与期間の継続を認めた。
評価基準	主要評価項目は以下のとおりとした。 • DLT • MTD • 安全性パラメータ（有害事象、臨床検査値、ECOG PS Score、体重、バイタルサイン、理学的検査） • 投与量（投与強度） 副次評価項目は以下のとおりとした。 • ORR：有効性評価可能集団のうち、RECIST に基づく CR 又は PR が確定した患者の割合と定義した • 奏効期間：最初に奏効が記録された日から PD 又は PD 前に死亡するまでの期間と定義した • 病勢コントロール率（DCR）：評価可能集団のうち、RECIST に基づく最良の効果判定が CR、PR 又は SD であった患者の割合
解析方法	PEP0203 試験は非盲検、用量漸増第 I 相試験であった。統計解析は記述的に行い、統計学的な推測を探索的に実施した。利用可能な全データと結果の集計を初回用量別に示した。有効性、PK、薬理遺伝学、安全性並びにベースライン特性及び人口統計学的特性に関する変数については記述統計量を示した。カテゴリー変数については、度数分布表を割合とともに示した。連続変数については、利用可能な観察回数、平均値、中央値、S.D.、標準誤差、四分位比（IQR）、最小値及び最大値等の記述統計量を示した。 人口統計学的特性及びベースライン特性の解析は、安全性解析対象集団を対象とした。有効性解析は、有効性解析対象集団を対象とした。副次有効性評価項目のうち、奏効期間については Kaplan-Meier 法を用いて推定し、ORR 及び DCR については 95% CI を用いて推定した。 PK 評価は、安全性解析対象集団を対象とした。PK パラメータはイリノテカン、SN-38 及び SN-38-グルクロン酸抱合体（SN-38G）について、C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、定常状態における分布容積（V_{ss}）及び CL を算出した。SN-38 及び SN-38G の V_{ss} 及び CL は算出しなかった。PK パラメータの測定及び解析を Rosetta Pharmamate 社が行った。PK パラメータを初回用量別に要約した。また、PK パラメータを集計表で示し、血漿中濃度を線形及び片対数グラフにプロットした。

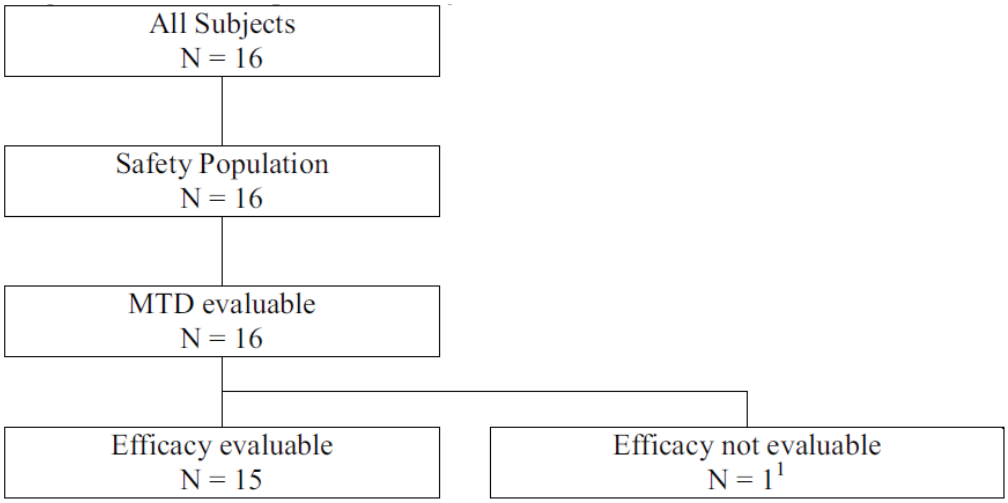
	有害事象については、MedDRA を用いて SOC 及び PT 別に発現割合を算出して要約し、全投与サイクルを通して、CTCAE version 3.0 に基づく最も重度なグレード並びに治験薬及び原疾患との因果関係別に要約し、さらに投与サイクル別に要約した。血液学的データを CTCAE version 3.0 に基づく最も重度なグレード及び血球数の最低値（期間、中央値、最小値及び最大値）から記述的に解析した。該当する場合は、血液生化学的データを CTCAE version 3.0 に基づくグレード別に集計した。各血液生化学的データでは CTCAE version 3.0 に基づく最も高いグレードの検査データを投与サイクル別に要約した。CTCAE version 3.0 に該当しないパラメータについては、基準範囲より低値または高値を示した被験者の割合並びに基準範囲内を示した患者の割合を要約した。 体重、バイタルサイン、心電図及び ECOG PS Score を各評価時点で要約した。ベースライン時及び最終観察来院時に理学的検査で異常が認められた患者数を器官別に集計した。 薬理遺伝学的解析はすべて安全性解析対象集団で実施し、用量別に集計した。遺伝子型、臨床上の有害事象（好中球減少症及び下痢）と PK パラメータとの関係を評価した。遺伝子型と薬剤の毒性との関係は患者数が少ないため記述統計量のみを示した。
実施医療機関	5 施設（台湾）
試験実施期間	最初の患者の組入れ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の患者の完了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

2.2.1　患者の内訳、人口統計学的特性及びベースライン特性

患者の内訳を図 2.7.6.2.2- 1 に示す。

PEP0203 試験に組み入れられた計 16 例の患者を安全性解析対象集団に含めた。うち 1 例は初回の腫瘍評価前に同意を撤回し、有効性解析から除外されたため、15 例が有効性解析に含まれた。

図 2.7.6.2.2- 1 PEP0203 試験：患者の内訳



1: Subject 202 did not have at least one post-treatment tumor size evaluation (early withdrawal without PD)
Source: m5.3.3.2.2 CSR Figure 10-1

安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.6.2.2-2 に示す。

平均年齢は 50.31 歳であった。平均体重は 59.79 kg、平均身長は 162.04 cm であり、平均体格指数（BMI）は 22.78 kg/m^2 であった。16 例の被験者の内訳は、男性 7 例（43.8%）、女性 9 例（56.3%）であった。すべての患者は局所進行又は転移性固形癌の組織学的又は細胞学的所見を有し、ECOG PS Score が 0 又は 1 であった。

表 2.7.6.2.2-2 PEP0203 試験：人口統計学的特性の要約（安全性解析対象集団）

Demographic Characteristics			Summary Statistics
Age (years)	N		16
	Mean (STD)		50.31 (10.87)
	Median (IQR)		49.50 (11.00)
	Min ~ Max		30.00 ~ 67.00
Gender	N		16
	Male	N (%)	7 (43.8%)
	Female	N (%)	9 (56.3%)
Weight (kg)	N		16
	Mean (STD)		59.79 (8.82)
	Median (IQR)		60.00 (8.60)
	Min ~ Max		44.90 ~ 80.00
Height(cm)	N		16
	Mean (STD)		162.04 (7.37)
	Median (IOR)		162.50 (11.50)
	Min ~ Max		148.60 ~ 172.00
BMI (kg/m^2)	N		16
	Mean (STD)		22.78 (3.15)
	Median (IOR)		22.62 (2.62)
	Min ~ Max		18.07　~ 31.64

Source: m5.3.3.2.2 CSR Table 10-3

2.2.2　DLT 及び MTD

PEP0203 試験に組み入れられた患者 16 例のうち、7 例は全 6 サイクルの投与を終了し、3 例は第 4～5 サイクル中、6 例は第 3 サイクル終了前に投与を中止した。本剤は合計 66 サイクル投与され、患者あたりの投与サイクルの平均値は 4.1 サイクルであった。PEP0203 試験の主要目的の 1 つは、Day 1 及び Day 8 に高用量の 5-FU/LV を 24 時間点滴静注により併用投与したときの本剤の MTD を決定することであった。PEP0203 試験では本剤 60、80 及び 100 mg/m^2 の各用量を投与した最初の 3 例に DLT が認められなかったことから、120 mg/m^2 まで漸増した。本剤 120 mg/m^2 の用量の 2 例に初回サイクル中に DLT が認められ、MTD の決定には最低 6 例の患者が必要であったことから、100 mg/m^2 の用量に患者を追加した。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、結果として本用量で DLT は 5 例中 2 例に認められた。この時点で、台湾の規制当局である Bureau of Pharmaceutical Affairs, Department of Health（BPA/DOH）の要請により、MTD の定義を「患者 3～6 例において DLT が 2 例以上発現しない最高用量」と変更した。したがって、本剤の用量を 80 mg/m^2 に減量した。80 mg/m^2 の用量に新たに追加した患者 3 例と最初の 3 例では DLT が認められなかったため、Day 1 及び Day 8 に 24 時間点滴静注する 5-FU/LV と併用して 3 週間ごとに本剤を投与したときの本剤の MTD は 80 mg/m^2 に決定した（表 2.7.6.2.2-3）。なお、本剤を 80 mg/m^2 の用量で投与したときに発現した重度（グレード 3 以上）の有害事象の発現割合は 10.6%であった。

表 2.7.6.2.2-3 PEP0203 試験：MTD 決定のための用量漸増及び DLT の要約
（安全性解析対象集団）

Dose Level	DLT	DLT Type
60 mg/m^2	NO	
60 mg/m^2	NO	
60 mg/m^2	NO	
80 mg/m^2	NO	
80 mg/m^2	NO	
80 mg/m^2	NO	
80 mg/m^2	NO	
80 mg/m^2	NO	
80 mg/m^2	NO	
100 mg/m^2	NO	
100 mg/m^2	NO	
100 mg/m^2	NO	
100 mg/m^2	Yes	Grade IV hyponatremia Grade III fatigue Grade III anemia Grade III hypotension Grade III leucopenia Grade III neutropenia Grade III haemorrhage Grade III infection Grade III abdominal distension Grade III wound complication
100 mg/m^2	Yes	Grade III anorexia Grade IV leucopenia Grade III diarrhea Grade III abdominal pain Grade IV neutropenia Grade III gastric ileus Grade III febrile neutropenia Grade III anemia Grade III infection
120 mg/m^2	Yes	Grade III hypophosphatemia Grade III diarrhea Grade IV neutropenia Grade III infection
120 mg/m^2	Yes	Grade III diarrhea Grade III leucopenia Grade III neutropenia

Source: m5.3.3.2.2 CSR Table 11-3

2.2.3　有効性の結果

PEP0203 試験の副次有効性評価項目は ORR、奏効期間及び DCR であった。有効性評価可能集団 15 例のうち、2 例（13.3%、95% CI：1.7～40.5%）が PR を達成し、9 例（60.0%）が SD、4 例（26.7%）が PD と判定された（表 2.7.6.2.2-4）。DCR は 73.3%（95% CI：44.9～92.2%）であった。PR を達成した患者は胃癌患者の 1 例（80 mg/m^2）と乳癌患者の 1 例（100 mg/m^2）であり、奏効期間はそれぞれ 142 日間と 76 日間であった。本剤の MTD とした 80 mg/m^2 を投与された 6 例のうち、1 例が PR を達成、4 例が SD、1 例が PD と判定された。MTD における ORR 及び DCR はそれぞれ 16.7%及び 83.3%であった。

表 2.7.6.2.2-4 PEP0203 試験：最良総合効果（有効性評価可能集団）

Tumor Evaluation	**Efficacy-evalyable population (N = 15)**
CR	0 (0.0%)
PR	2 (13.3%)
SD	9 (60.0%)
PD	4 (26.7%)

Source: m5.3.3.2.2 CSR Table 12-2

2.2.4　PK の結果

本剤 60、80、100 又は 120 mg/m^2 の用量で 90 分間の点滴静注により単回投与したときのイリノテカン及び SN-38 の PK 特性を評価した。イリノテカンの血漿中濃度は 1 例を除いて本剤投与約 1 時間後に速やかにピークに達した。1 例では投与 9 時間後にピークに達した。イリノテカンの血漿中濃度は 60 ～120 mg/m^2 のすべての用量で緩やかに減少し、単一指数関数的に消失した。

本剤投与後のイリノテカンの C_{max} は、イリノテカン製剤のデータと比べて相対的に高かった。本剤 80 mg/m^2（MTD）を 90 分間点滴静注したときのイリノテカンの C_{max} は 29.16 ± 5.24 μg/mL であり、イリノテカン製剤 125 mg/m^2 及び 340 mg/m^2 を同様に投与したときと比べて高かった（125 mg/m^2：1.66 ± 0.797 μg/mL、340 mg/m^2：3.392 ± 0.874 μg/mL）。同様の傾向は AUC にも認められた。$AUC_{0\text{-}t}$ は本剤 80 mg/m^2 で 1096.16 ± 834.22 μg/mL·hr、イリノテカン製剤 125 mg/m^2 で 10.2 ± 3.27 μg/mL·hr、340 mg/m^2 で 20.604 ± 6.027 μg/mL·hr であった。本剤 80 mg/m^2 を 90 分間点滴静注したときの $t_{1/2}$ は 33.25 ± 15.10 時間であり、イリノテカン製剤と比べて相対的に長かった（125 mg/m^2：5.8 ± 0.7 時間、340 mg/m^2：11.7 ± 1.0 時間）。本剤 80 mg/m^2 で CL 及び V_{ss} はそれぞれ 124.35 ± 105.74 mL/hr/m^2 及び 3389.22 ± 744.03 mL/m^2 であり、イリノテカン製剤と比べてより小さかった（125 mg/m^2：13300 ± 6010 mL/hr/m^2 及び 110000 ± 48500 mL/m^2、340 mg/m^2：13900 ± 4000 mL/hr/m^2 及び 234000 ± 69600 mL/m^2）（5.3.3.2.2 項 CSR Errata Table 11-16）。

進行性固形癌患者に本剤を 90 分間点滴静注したときの SN-38 濃度は、イリノテカンと比べて極めて低かった。SN-38 の平均 C_{max} はイリノテカンと比べて 1/5500、平均 $AUC_{0\text{-}t}$ は 1/3400 であ

った。血漿中イリノテカン濃度はリポソーム型及び非リポソーム型を含むため、リポソームからのイリノテカンの放出が緩やかであった結果、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ の SN-38／イリノテカン比が低くなったと考えられる。

本剤投与後の SN-38 の C_{max} は、イリノテカン製剤のデータと比べて相対的に低かった。本剤 80 mg/m^2（MTD）を 90 分間点滴静注した後の SN-38 の C_{max} は 7.98 ± 4.39 ng/mL であり、イリノテカン製剤 125 mg/m^2 及び 340 mg/m^2 を同様に投与したときと比べて低かった（125 mg/m^2：26.3 ± 11.9 ng/mL、340 mg/m^2：56.0 ± 28.2 ng/mL）。一方、AUC はイリノテカン製剤と比べて高かった。$AUC_{0\text{-}t}$ は、本剤 80 mg/m^2 で 343.36 ± 133.24 ng/mL·hr、イリノテカン製剤 125 mg/m^2 で 229 ± 108 ng/mL·hr であった。本剤 80 mg/m^2 を 90 分間点滴静注したときの SN-38 の $t_{1/2}$ は 57.54 ± 17.81 時間であり、イリノテカン製剤と比べて長かった（125 mg/m^2：10.4 ± 3.1 時間、340 mg/m^2：21.0 ± 4.3 時間）。本剤を 60～120 mg/m^2 まで増量したときにイリノテカンの PK は用量比例的に増加した。本剤の 4 用量間でみられた SN-38 の PK パラメータの平均値に統計学的な有意差はなかったが、その理由として、増量の幅が狭かったこと、患者数が少なかったこと、患者間変動が大きかったことが考えられる（5.3.3.2.2 項 CSR Errata Table 11-17）。

SN-38G の標準物質の純度が十分でなかったため、血漿サンプル中の SN-38G を正確に定量することができなかった。したがって、SN-38G の分析結果から算出した PK パラメータは社内資料とし、治験総括報告書（CSR）に含めなかった。

2.2.5　薬理遺伝学的側面、毒性及び SN-38 の相関関係

UGT1A ファミリーの遺伝子多型［*UGT1A1*28*、*UGT1A9*22 (*1b)*、*UGT1A1G-3156A*、*UGT1A1*6*、*UGT1A1*27*、*UGT1A1T-3279G*］及び DPYD の遺伝子多型（*DPYD*2A*）の遺伝子型の頻度を解析した。全患者は *UGT1A1*27* の *CC* 野生型を有していた。患者の多く（>80%）は *UGT1A1*28* が TA_6TA_6（87.5%）、*UGT1A1G-3156A* が *GG*（93.8%）、*DPYD*2A* が *GG*（93.8%）の野生型対立遺伝子を有していた。患者の 68.8%は *UGT1A1*6* が *GG* 野生型で、残りはヘテロ接合体を有していた。*UGT1A1*28* 又は *UGT1A1*6* のホモ接合体を有する患者はいなかった。*UGT1A1T-3279G* については患者の半数が *TT* 野生型を有し、残りはホモ接合体の遺伝子多型 *GG*（37.5%）及びヘテロ接合体の遺伝子多型 *GT*（12.5%）を有していた。*UGT1A9*22* について最も一般的な遺伝子型はヘテロ接合体（$T_{9/10}$）43.8%（7 例）であり、一方、野生型（$T_{9/9}$）及びホモ接合体（$T_{10/10}$）はそれぞれ 31.3%（5 例）及び 25.0%（4 例）であった。

*UGT1A1*28* 又は *UGT1A1*6* 対立遺伝子のホモ接合体を有する患者はいなかった。*UGT1A1*28* 及び *UGT1A1*6* 対立遺伝子にヘテロ接合体を有する患者はそれぞれ 2 例及び 5 例であった。*UGT1A1*28* 及び *UGT1A1*6* 対立遺伝子の両方にヘテロ接合体を有する患者は 1 例のみで、SN-38 の用量補正後の AUC で最大値を示した。*UGT1A1*6* 対立遺伝子にヘテロ接合体を有した 3 例でも用量補正後の AUC は大きく、*UGT1A1*6* の遺伝子多型は SN-38 の PK に影響を及ぼす可能性が示された。結果として、*UGT1A1*6* 対立遺伝子にヘテロ接合体を有した 5 例中 3 例にグレード 3 の毒性が認められ、*UGT1A1*28* 及び *UGT1A1*6* 対立遺伝子の両方にヘテロ接合体を有する 1

例に DLT［グレード 4 の血液毒性（好中球減少症、白血球減少症）及びグレード 3 の下痢］が認められた。

UGT1A1T-3279 対立遺伝子のホモ接合体を有する 2 例は、ヘテロ接合体又は野生型対立遺伝子を有する患者と比べて用量補正後の AUC 及び AUC 比（SN-38 の $AUC_{0\text{-}t}$／SN-38G の $AUC_{0\text{-}t}$）が低かった。注意すべき点として、本剤 120 mg/m^2 を投与された 2 例を除いて、グレード 3 以上の毒性は *UGT1A1T-3279* 対立遺伝子のヘテロ接合体を有する患者に認められた。

*DPYD*2A* 対立遺伝子のヘテロ接合体を有する 1 例にのみグレード 3 の下痢が発現したが、野生型を有する 4 例でもグレード 3 の下痢が発現した。

2.2.6　安全性の結果

毒性及びバイタルサインの評価、理学的検査、臨床検査のモニタリングによる有害事象の発現割合に基づき、治験薬の用法・用量の安全性が評価された。適格性基準を満たした患者に対して、各来院時に有害事象が評価された。評価された毒性は、治験薬との因果関係が否定できない有害事象として報告された。治験薬を投与された患者 16 例（安全性解析対象集団）から計 401 件の有害事象が報告され、うち 74 件（18.4%）は CTCAE version 3.0 に基づくグレード 3 以上であった。

最もよくみられた有害事象は悪心（81.3%）であり、次いで下痢及び嘔吐（各 75.0%）、疲労、体重減少及び低カリウム血症（各 50.0%）、貧血、腹痛、粘膜の炎症及び発熱（各 43.8%）、白血球減少症、感染、好中球減少症及び便秘（各 37.5%）並びに ALT 増加、低カルシウム血症、咳嗽及び脱毛症（各 31.3%）の順であった（表 2.7.6.2.2-5）。2 例が死亡し、いずれも治験薬によるものではなく、原疾患の病勢進行によるものと判断された。

すべての有害事象のうち、231 件（57.6%）は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のうち、最もよくみられた有害事象は悪心（81.3%）であり、次いで下痢（75.0%）、嘔吐（68.8%）、疲労（43.8%）、粘膜の炎症（43.8%）、白血球減少症（37.5%）、好中球減少症（37.5%）、体重減少（37.5%）、貧血（31.3%）及び脱毛症（31.3%）の順であった。急性コリン作動性症状の発現はまれであった。

報告された 401 件の有害事象のうち、72 件（17.9%）はグレード 3 又は 4（病勢進行と関連ありと判定された 2 件の死亡を除く）で、うち 52 件（13.0%）は休薬又は減量、1 件（0.2%）は投与中止に至った。休薬又は減量に至った 52 件の有害事象は計 66 サイクル中 21 サイクル（31.8%）で発現した。休薬又は減量に至った有害事象のうち、最もよくみられた有害事象は下痢（8 件）、次いで好中球減少症（7 件）、低カリウム血症（5 件）及び白血球減少症（5 件）の順であった。SAE は 10 例（62.5%）に 17 件発現した。報告された SAE の多くは入院（10 件）又は入院期間の延長（5 件）及び死亡（2 件）によるものであった。17 件の SAE のうち、7 件は治験薬との因果関係が「おそらく関連あり（probably）」、「関連があるかもしれない（likely）」又は「確実に関連あり（definitively）」であった。2 件の死亡は、いずれも治験薬によるものではなく、病勢進行によるものであると判断された。

本剤の MTD となる 80 mg/m^2 を投与された患者では、安全性解析対象集団全体と比べて、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現は少なかった［51.1%、57.6%（安全性解析対象集団）］。グレード 3 以上の有害事象の発現も少なかった［10.6%、18.4%（安全性解析対象集団）］。ほとんどの血液学的臨床検査パラメータで、投与サイクルの 3 番目の来院日付近にあたる本剤投与後 Day 13 から Day 16 までの間に最低値が認められた（単球の最低値は 9.26 日目に認められた）。また、多くの患者では赤血球、好塩基球、リンパ球、好酸球数は基準範囲を維持していた。

血清中の蛋白量、BUN、尿酸及びクロールなどの血液生化学的パラメータの多くは本剤の影響を受けなかった。臨床検査値異常については、グレード 3 は 5 件（31.3%）、グレード 4 は 2 件（12.5%）であった。

表 2.7.6.2.2-5 治験薬投与下で発現した有害事象の最大グレード及び因果関係別の発現割合
（発現割合 20%以上）

System organ class Preferred Term		Total (N = 16)	Severity (Grade)[1]				Causality[2]	
			I	II	III	IV	Yes	No
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害							
Anemia	貧血	7 (43.8%)	3	2	2	0	5	2
Leucopenia	白血球減少症	6 (37.5%)	0	3	2	1	6	0
Neutropenia	好中球減少症	6 (37.5%)	0	2	3	1	6	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害							
Abdominal pain	腹痛	7 (43.8%)	3	2	2	0	3	4
Constipation	便秘	6 (37.5%)	3	3	0	0	0	6
Diarrhea	下痢	12 (75.0%)	3	4	5	0	12	0
Nausea	悪心	13 (81.3%)	6	6	1	0	13	0
Vomiting	嘔吐	12 (75.0%)	3	8	1	0	11	1
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態							
Fatigue	疲労	8 (50.0%)	4	3	1	0	7	1
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	7 (43.8%)	4	3	0	0	7	0
Pyrexia	発熱	7 (43.8%)	3	4	0	0	2	5
Infections and infestations	感染症および寄生虫症							
Infection	感染	6 (37.5%)	0	3	3	0	2	4
Investigations	臨床検査							
ALT increased	ALT 増加	5 (31.3%)	3	2	0	0	4	1
AST increased	AST 増加	4 (25.0%)	3	1	0	0	1	3
Weight decreased	体重減少	8 (50.0%)	4	4	0	0	6	2
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害							
Anorexia	食欲不振	4 (25.0%)	1	2	1	0	3	1
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	4 (25.0%)	0	3	1	0	0	4
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	5 (31.3%)	1	4	0	0	0	5
Hypokalaemia	低カリウム血症	8 (50.0%)	2	0	5	1	2	6
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	4 (25.0%)	2	0	0	2	0	4
Nervous system disorders	神経系障害							
Dizziness	浮動性めまい	4 (25.0%)	4	0	0	0	1	3
Psychiatric disorders	精神障害							
Insomnia	不眠症	4 (25.0%)	4	0	0	0	1	3
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害							
Cough	咳嗽	5 (31.3%)	3	1	1	0	0	5
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害							

System organ class Preferred Term		Total (N = 16)	Severity (Grade)[1]				Causality[2]	
			I	II	III	IV	Yes	No
Alopecia	脱毛症	5 (31.3%)	5	0	0	0	5	0

1: Severity grading used the highest grading ever rated for each subject if the subject had such adverse event reported
2: Defined as subject ever experienced AE related to the study drug in causality or not
Source: m5.3.3.2.2 CSR Table 11-6

2.2.7　結論

PEP0203 試験では本剤の MTD を 80 mg/m^2 に決定した。本剤 80 mg/m^2 の用量では治験薬と関連ありと判定された有害事象の発現割合は 51.1%であり、NCI CTCAE version 3.0 に基づくグレード 3 以上の有害事象の発現割合は 10.6%であった。

PK については、本剤ではイリノテカン製剤と比べて、C_{max} は低く、$t_{1/2}$ は延長し、SN-38 の総曝露量（AUC_{0-t}）は増加した。イリノテカン及びその活性代謝物の SN-38 について、本剤の 4 用量間でみられた用量補正後の C_{max}、用量補正後の AUC、$t_{1/2}$ 及び CL を含む PK パラメータの平均値には、いずれも統計学的な有意差はなかった。この理由として、本剤の増量の幅が狭かったこと、患者間変動が大きかったことが考えられる。

UGT1A ファミリー及び DPYD の遺伝子多型と本剤の PK パラメータ及び毒性の関係については、患者数が少ないことから明確な相関関係を示すことはできなかった。しかしながら、*UGT1A1*28* 及び *UGT1A1*6* 対立遺伝子の両方にヘテロ接合体を有する患者では SN-38 の用量補正後の AUC が大きく、認められた DLT に対しては更に検討する必要がある。

標準的治療が無効であった又は確立された治療法のない局所進行又は転移性固形癌を有する有効性評価可能集団の 15 例のうち、2 例が PR、9 例が SD、4 例が PD と確定した。ORR 及び DCR はそれぞれ 13.3%及び 73.3%であった。

以上を踏まえ、以降実施された第 II 相臨床試験では、Day 1 及び Day 8 に 24 時間点滴静注する 5-FU/LV と併用して 3 週間ごとに本剤 80 mg/m^2 を投与するレジメンを推奨した。

2.3　MM-398-07-03-01 試験（NAPOLI-1 試験）［評価資料、5.3.5.1.1 項（治験総括報告書）、5.3.5.1.2 項（治験総括報告書補遺）］

試験の概要を表 2.7.6.2.3-1 に示す。

表 2.7.6.2.3-1 NAPOLI-1 試験：試験の概要

試験の標題	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
開発の相	第 III 相
目的	主要目的：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において、本剤を単独若しくは 5-FU/LV との併用投与時における全生存期間（OS）を 5-FU/LV 併用投与時の OS と比較する。 副次目的：被験薬群及び対照群間で無増悪生存期間（PFS）、治療成功期間（TTF）、ORR、腫瘍マーカー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。
試験デザイン	当初、NAPOLI-1 試験は、患者を本剤単独群（被験薬群）又は 5-FU/LV 群（対照群）のいずれかに 1：1 の比率で無作為に割り付ける 2 投与群間の比較試験であった。その後、NAPOLI-1 試験の治験実施計画書を改訂し、3 つ目の投与群として本剤及び 5-FU/LV（本剤+5-FU/LV）を併用投与する群を追加し、組み入れる患者数を約 405 例まで増加させた。本治験実施計画書の改訂時点で、当初の治験実施計画書に基づき、63 例が既に 2 投与群に無作為割付けされていた。試験期間中、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うこととした。 試験に参加した患者に対して最長 28 日間のスクリーニングによる適格性の評価を行い、*UGT1A1*28* 対立遺伝子の有無を検査した。*UGT1A1*28* 対立遺伝子のホモ接合体を有する患者には、本剤の開始用量を減量し、投与群ごとに規定された最大用量まで増量可能とした。 改訂後の治験実施計画書で適格とされた患者は、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 の比率で無作為に割り付けられた。患者は病勢進行（放射線画像診断結果又は症状の悪化）が認められる、許容できない毒性が発現する又はその他の理由で試験を中止するまで治験薬の投与を継続することとした。投与を中止した場合には、治験薬最終投与 30 日後の追跡調査の来院をすることを規定し、この来院以降は OS を評価するために 1 ヵ月ごとに死亡又は試験終了のいずれか早い方まで追跡することとした。客観的な病勢進行以外の理由（徴候／症状の悪化により治験薬投与を中止した患者を含む）により治験薬投与を中止した患者は、追跡期間中、6 週間ごとに放射線学的な腫瘍の悪化の有無について評価を継続することとした。 OS の主解析は 305 例以上の死亡が確認された時点で実施することとした。CSR のデータカットオフ日は 2014 年 2 月 14 日で、主解析に必要な死亡数に到達したことを治験依頼者が確認した日と同日であった。OS に関する主解析時点で治験薬投与を受けていた患者は、中止基準のいずれかに抵触するまで投与を継続した。NAPOLI-1 試験は、全患者が治験薬投与を終了し、90%以上のイベントが確認された時点で完了と判

	断し、その時点で試験を終了し、最終のデータベースロックを行うこととした。投与継続中の患者は、NAPOLI-1 試験では治験薬投与終了例とし、継続投与期へ移行して安全性データのみを収集することとした。なお、CSR の補遺を最終のデータロック日以降に提示することとした。
診断及び主な選択基準	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. 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 3. 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 前治療は以下を含むがこれらに限定されない • ゲムシタビン単剤療法 • ゲムシタビン維持療法の有無に関わらないゲムシタビンをベースとしたレジメン • ゲムシタビン単剤療法後に、プラチナ製剤、フルオロピリミジン又はエルロチニブを追加した場合 • ゲムシタビンを用いた補助化学療法完了後 6 ヵ月以内に疾患が再発した場合 4. Karnofsky Performance Status（KPS）: ≥ 70 5. 以下のすべての要件を満たし骨髄予備能が十分であることが確認されている患者 • 絶対好中球数（ANC）: > 1500 cell/μL（造血成長因子の使用なし） • 血小板数 : > 100000 cells/μL • ヘモグロビン : > 9 g/dL（ヘモグロビン値が 9 g/dL 以下の患者は輸血可能）
被験者数（計画時及び解析時）	計画時： 治験実施計画書初版：270 例（220 イベントを想定） 治験実施計画書改訂版：405 例（305 イベントを想定） 無作為割付け： 治験実施計画書初版に対応した割付け：63 例 治験実施計画書改訂版に対応した割付け：354 例 解析時：

解析対象集団

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 [a] (%)	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) [a] This group is a subset of 5-FU/LV mono control group that was enrolled in the study after protocol Version 2 was activated 5-FU= 5-fluorouracil LV=leucovorin Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 14.1.1.9
被験薬及び用法・用量	本剤（リポソーム型イリノテカン、点滴静注用）は、10 mL のバイアル（採取用量 9.5 mL）中に 5 mg/mL の MM-398 を含有する無菌単回用バイアルで供給した。各バイアルには採取用量の吸引を容易にするため 0.5 mL 多い分量の注射剤を充填した。 **用量及び投与方法：** **本剤単独群（被験薬群）：**3 週間を 1 サイクルとして、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。 **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発現しなかった場合には、第 2 サイクル以降、80 mg/m^2 まで増量可能とした。
対照薬（又は併用投与）及び用法・用量	5-FU/LV は市販用製品を供給し、患者に対して製品の添付文書に従って点滴静注した。 **用量及び投与方法：** **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 Days 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（±0.5）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 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（±1）時間かけて点滴静注した。
投与期間	最長 28 日間のスクリーニング期間後、病勢進行まで治験薬の投与を継続した。

評価基準	**有効性：** 腫瘍縮小効果は、RECIST ガイドライン 1.1 版を用いて 6 週間ごと又は治験担当医師が徴候及び症状に基づく病勢進行を疑った日のいずれか早い日に評価することとした。症状緩和効果（CBR）は、患者が試験参加期間中に記入した疼痛評価及び鎮痛剤使用量の日誌を用いて評価することとした。QOL は、30 日ごとに患者が治験薬投与前に記入した European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30（EORTC-QLQ-C30）質問票を用いて評価することとした。本剤の PK パラメータを評価するため、イリノテカン（リポソーム型及び非リポソーム型）並びに活性又は非活性代謝物の血漿中濃度を測定した。 **安全性：** 安全性の評価のために、有害事象、併用薬剤の使用状況、標準的な臨床検査（全血球計算及び血液生化学的検査を含む）、*UGT1A1*28* 対立遺伝子の有無、心電図及びバイタルサインのデータを収集した。
解析方法	**被験者数の設定：** NAPOLI-1 試験の例数設定に際して、OS の中央値を本剤単独群で 4.5 ヵ月、5-FU/LV 群で 3 ヵ月、本剤+5-FU/LV 群で 6 ヵ月と仮定した場合、5-FU/LV 群に対するハザード比（HR）は本剤単独群で 0.67、本剤+5-FU/LV 群で 0.5 となる。また、例数設定及び検出力計算では、治験実施計画書初版に基づき無作為割付けされた被験者数を約 65 例、投与群を 3 群とした治験実施計画書改訂版に基づき残りの被験者が無作為割付けされると仮定した。 主解析は 305 件以上の死亡が確認された時点で実施することとした。試験に組み入れられた被験者及び解析対象となった被験者はいずれも治験実施計画書 1.1 版以降に基づき無作為割付けされた。 NAPOLI-1 試験では次に示す 8 つの解析対象集団を規定した。 1）ITT 解析集団、2）安全性解析対象集団、3）PP 解析集団、4）腫瘍縮小効果の評価可能集団、5）腫瘍マーカー反応評価可能（TMRE）解析集団、6）CBR 評価可能（CBRE）解析集団、7）患者報告アウトカム（PRO）集団及び 8）PK 解析集団。 **有効性：** 有効性及び QOL の投与群間比較は次のとおりに行った。 • 本剤単独群は、すべての 5-FU/LV 群に無作為割付けされた患者を対象に比較する。 • 本剤+5-FU/LV 群は、5-FU/LV 群のうち治験実施計画書改訂版（2 版以降）に無作為割付けされた患者のみを対象に比較する。 投与群間の多重比較では、ファミリーワイズした第 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。統計学的な有意性は、主要評価項目の OS 並びに重要な副次評価項目の PFS 及び ORR を対象に検定を行った。副次評価項目に対しては、試験全体の第 1 種過誤率［overall false positive (family-wise error) rate］が 0.05 になるよう階層的ステップダウン法を用いた。 **イベント発生までの期間に関する評価項目（OS、PFS、TTF）：** NAPOLI-1 試験では OS を主要評価項目、PFS 及び TTF を副次評価項目とした。いずれの評価項目も 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病勢進行の評価を用いた。ITT 解析集団でのイベント発生までの期間に関する評価項目における投与群間の統計学的有意差の検討には層別なしのログランク検定を用いた。生存（又は

	病勢進行、TTF）関数及び生存（又は病勢進行、TTF）期間の中央値のノンパラメトリックな推定値を得るため、Kaplan-Meier 法による解析を各投与群で実施した。それぞれの 95% CI は二重対数関数を用いて算出した。層別なしの Cox 比例ハザードモデルを用いて HR とその 95% CI を推定した。ITT 解析集団での結果の頑健性を検証するため感度分析を実施した。 **ORR：**ITT 解析集団、PP 解析集団及び腫瘍縮小効果の評価可能解析集団で、解析時点での客観的奏功（確定 CR + PR）が認められた患者数及びその割合（客観的奏効率）を示した。正規近似に基づき客観的奏効率の 95% CI を算出した。ORR の群間差はフィッシャーの直接確率検定を用いて対比較を行った。また、ORR には、確定した腫瘍縮小効果と同様に RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて治験担当医師の評価による未確定の腫瘍縮小効果も解析した。 **CBR：**CBR が認められた患者の割合（CBR 率）は CBRE 集団を対象にフィッシャー直接確率検定を用いて対比較を行った。また、疼痛分類、KPS 及び全体の CBR について投与群ごとに分割表を示した。CBR が認められるまでの期間及び CBR が継続した期間について、CBR が認められた患者のデータを用いて中央値を算出した。 **腫瘍マーカー反応（TMR）解析：**血清 CA 19-9 値を治験薬投与開始前 7 日以内（ベースライン）及び治験薬投与開始から 6 週間ごとに測定した。血清 CA 19-9 値の変化により TMR を評価し、TMR を投与期間中に 1 回以上のベースライン値からの 50%以上低下した場合を TMR と定義した。ベースライン時に CA 19-9 値が高値（> 30 U/mL）であった患者のみを TMRE 集団として TMR 率を算出した。各群の TMR 率にはフィッシャー直接確率検定を用いて対比較を行った。 **PK 解析：**PK 解析集団を対象に PK データの要約統計量及び血中薬物濃度の一覧表を示した。 **QOL 解析：**QOL は PRO 集団を対象に解析した。EORTC-QLQ-C30 の各尺度ではスコア、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率に対する要約統計量を来院別及び投与群別に示した。また、各尺度の反応は Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて各群間で対比較を行った。各比較の結果では調整済み p 値を示した。 **安全性：** 有害事象のコード化には MedDRA version 14.1 を用い、有害事象を SOC 及び PT 別に分類した。安全性データの解析はすべて、安全性解析対象集団を対象とした。有害事象は、特に記述がない限り、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）を要約した。TEAE には、治験薬初回投与から最終投与 30 日後までに発現又は悪化した事象を含めた。有害事象は、重症度別、治験薬の用量調整別及び治験薬との因果関係別（治験担当医師による判定）に要約した。CTCAE のグレード別の有害事象の表では、同一患者に同一の有害事象が複数回発現した場合は、最も高いグレードを当該事象のグレードとした。 定期的に実施した安全性に関する標準的な臨床検査パラメータは、血液学的検査結果（治験実施医療機関で実施）及び血液生化学的検査結果（中央検査機関で適用）を含めて CTCAE version 4.0 のグレード（可能な場合）に従って要約した。
実施医療機関	76 施設［北米（20 施設）、欧州（30 施設）、アジア（12 施設）、南米（8 施設）、オセアニア（6 施設）］
試験実施期間	最初の患者の組入れ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 データカットオフ日：2014 年 2 月 14 日

2.3.1　患者の内訳

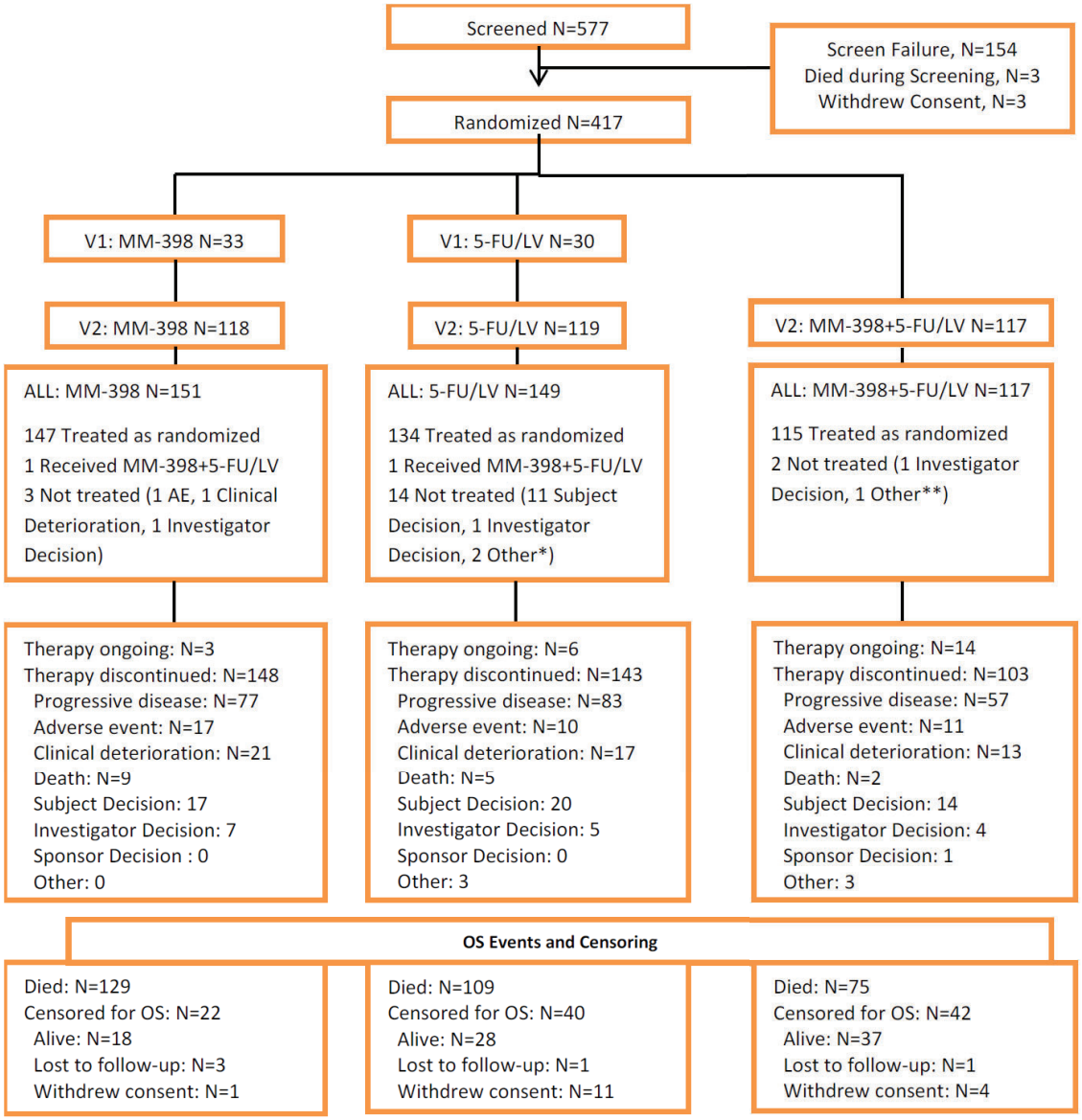
患者の内訳を図 2.7.6.2.3-1 に示す。

NAPOLI-1 試験に患者を組み入れるため、計 577 例をスクリーニングし、このうち無作為割付された 417 例を ITT 解析集団とした。NAPOLI-1 試験では治験実施計画書の第 2 版で本剤+5-FU/LV 群が試験開始後に追加され、その時点までに既に 63 例が試験に組み入れられており、残る 354 例の患者が治験実施計画書改訂版（第 2 版）以降に試験に組み入れられた。

本剤単独群には計 151 例が無作為割付けされ、このうち 147 例に本剤が単独投与された。残り 4 例のうち 3 例には治験薬は投与されず、1 例には本剤+5-FU/LV が誤って投与された。5-FU/LV 群には計 149 例が無作為割付けされ、このうち 134 例が 5-FU/LV を投与された。残り 15 例のうち 14 例には治験薬は投与されず、1 例には本剤+5-FU/LV が誤って投与された。5-FU/LV 群の 149 例のうち 119 例は治験実施計画書改訂版（第 2 版以降）に基づき無作為割付けされた。本剤+5-FU/LV 群には計 117 例が無作為割付けされ、このうち 115 例に本剤+5-FU/LV が投与され、残りの 2 例には治験薬は投与されなかった。

データカットオフ時点（2014 年 2 月 14 日）までに、417 例中 394 例の患者は試験を中止しており、23 例（本剤単独群：3 例、5-FU/LV 群：6 例、本剤+5-FU/LV 群：14 例）は治験薬の投与を継続していた（5.3.5.1.1 項 CSR Table 6-2）。

図 2.7.6.2.3-1 NAPOLI-1 試験：患者の組入れ及び内訳



V1= Version 1 of the protocol; V2= Version 2 of the 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 was erroneously reported as 3 but should be 1 per CSR NAPOLI-1 Table 14.1.1.6.1.
Source: m5.3.5.1.1 CSR Figure 6-1

2.3.2　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

ITT 解析集団 417 例の過半数は男性（237 例、56.8%）で、最も多い人種は白人（253 例、60.7%）、次いでアジア人（136 例、32.6%）であった。年齢の中央値は 63.0 歳（範囲：31～87 歳）であった（表 2.7.6.2.3-2）。

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（57.3%）であった。また、初回診断時に 213 例（51.1%）の患者がステージ IV の膵癌に罹患していた。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期間は平均で 12.99 ヵ月、遠隔転移の診断（初回診断時又は疾患経過中の遠隔転移発現時のいずれか）からの期間は平均 8.18 ヵ月であった。

ベースライン時に KPS が 70 の患者は 33 例（7.9%）、80 の患者は 149 例（35.7%）、90 の患者は 169 例（40.5%）であり、100 の患者は 62 例（14.9%）であった。ベースライン時の平均アルブミン値（S.D.）は 3.96 g/dL（0.468）であり、401 例（96.2%）の患者に測定可能病変が認められ、多くの患者［181 例（44.1%）］は 2 ヵ所の測定可能な転移巣を有していた。すべての患者はゲムシタビンによる治療歴を有しており、本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る患者は少数（12.2%）で、多くの患者（56.1%）では遠隔転移を有する膵癌に対する二次治療として治験薬が投与された。また、約 3 分の 1 の患者（31.7%）では遠隔転移を有する膵癌に対する三次以降の治療として治験薬が投与された（表 2.7.6.2.3-3）。

全体として、人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は投与群間で同様であった。

表 2.7.6.2.3-2 NAPOLI-1 試験：人口統計学的特性（ITT 解析集団）

Characteristic	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*
Gender, n (%)					
Female	64 (42.4)	68 (45.6)	48 (41.0)	52 (43.7)	*180 (43.2)*
Male	87 (57.6)	81 (54.4)	69 (59.0)	67 (56.3)	*237 (56.8)*
Race, n (%)					
American Indian Or Alaska Native	1 (0.7)	0	0	0	*1 (0.2)*
Asian	52 (34.4)	50 (33.6)	34 (29.1)	36 (30.3)	*136 (32.6)*
Black Or African American	3 (2.0)	3 (2.0)	4 (3.4)	3 (2.5)	*10 (2.4)*
White	89 (58.9)	92 (61.7)	72 (61.5)	76 (63.9)	*253 (60.7)*
Other	6 (4.0)	4 (2.7)	7 (6.0)	4 (3.4)	*17 (4.1)*
Age (yrs)					
Mean (SD)	63.6 (10.13)	61.8 (9.65)	63.2 (9.06)	61.0 (9.46)	*62.8 (9.68)*
Median	65.0	63.0	63.0	62.0	*63.0*
Min, Max	31, 87	34, 83	41, 81	34, 80	*31, 87*
Height (cm)					
Mean (SD)	166.6 (10.72)	166.2 (10.15)	167.5 (9.64)	166.7 (10.10)	*166.7 (10.21)*
Min, Max	144, 193	145, 193	142, 189	147, 193	*142, 193*
Weight (kg)					
Mean (SD)	64.7 (14.15)	65.6 (17.67)	65.9 (14.87)	66.1 (18.33)	*65.3 (15.66)*
Min, Max	38, 118	37, 151	40, 123	37, 151	*37, 151*
BMI (kg/m^2)					
Mean (SD)	23.09 (3.406)	23.57 (4.915)	23.33 (4.134)	23.57 (5.054)	*23.33 (4.193)*
Min, Max	15.1, 34.9	16.7, 42.9	16.0, 43.5	16.7, 42.9	*15.1, 43.5*

Baseline defined as last observation prior to study treatment
* This group is a subset of the 5-FU/LV mono control group that was enrolled in the study after protocol Version 2 was activated.
** Rows do not add across because of the presentation of the control groups (mono controls are all patients treated with 5-FU/LV only; combo controls include a subset of these patients who were enrolled after protocol Version 2, which added the third treatment arm). Patients are counted only once in the All column.
5-FU= 5-fluorouracil; LV=leucovorin
Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 7-4

表 2.7.6.2.3-3 NAPOLI-1 試験：ベースライン特性（ITT 解析集団）

Characteristic	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*
Baseline KPS Level, n (%)					
50	0	0	1 (0.9)	0	*1 (0.2)*
60	0	0	2 (1.7)	0	*2 (0.5)*
70	15 (9.9)	11 (7.4)	7 (6.0)	10 (8.4)	*33 (7.9)*
80	50 (33.1)	61 (40.9)	38 (32.5)	51 (42.9)	*149 (35.7)*
90	64 (42.4)	54 (36.2)	51 (43.6)	40 (33.6)	*169 (40.5)*
100	22 (14.6)	22 (14.8)	18 (15.4)	17 (14.3)	*62 (14.9)*
Baseline Albumin (g/dL)					
Mean (SD)	3.97 (0.442)	3.96 (0.502)	3.97 (0.459)	3.98 (0.506)	*3.96 (0.468)*
Min, Max	2.9, 4.8	2.4, 5.1	2.6, 5.1	2.4, 5.0	*2.4, 5.1*
Measurable lesions at baseline	144 (95.4)	144 (96.6)	113 (96.6)	114 (95.8)	*401 (96.2)*
No measurable lesions at baseline	7 (4.6)	5 (3.4)	4 (3.4)	5 (4.2)	*16 (3.8)*
Measurable metastatic lesions at baseline	128 (84.8)	129 (86.6)	97 (82.9)	103 (86.6)	*354 (84.9)*
No measurable metastatic lesions at baseline	23 (15.2)	20 (13.4)	20 (17.1)	16 (13.4)	*63 (15.1)*
Number of subjects at baseline with:, n (%)					
1 measurable metastatic lesion	36 (23.8)	26 (17.4)	19 (16.2)	22 (18.5)	*81 (19.4)*
2 measurable metastatic lesion	63 (41.7)	72 (48.3)	49 (41.9)	58 (48.7)	*184 (44.1)*
3 measurable metastatic lesion	22 (14.6)	21 (14.1)	22 (18.8)	15 (12.6)	*65 (15.6)*
>3 measurable metastatic lesion	7 (4.6)	10 (6.7)	7 (6.0)	8 (6.7)	*24 (5.8)*
Anatomical location of lesions at baseline*, n (%)**					
Distant Lymph node	44 (29.1)	40 (26.8)	32 (27.4)	31 (26.1)	*116 (27.9)*
Liver	101 (66.9)	108 (72.5)	75 (64.1)	83 (69.7)	*284 (68.1)*
Lung	49 (32.5)	44 (29.5)	36 (30.8)	36 (30.3)	*129 (30.9)*
Pancreas	99 (65.6)	97 (65.1)	75 (64.1)	72 (60.5)	*271 (65.0)*
Peritoneal	48 (31.8)	39 (26.2)	28 (23.9)	32 (26.9)	*115 (27.6)*
Regional Lymph node	19 (2.6)	20 (13.4)	13 (11.1)	14 (11.8)	*52 (12.5)*
Other	38 (25.2)	48 (32.2)	27 (23.1)	39 (32.8)	*113 (27.1)*
Prior lines of treatment					
1st line advanced/metastatic	17 (11.3)	19 (12.8)	15 (12.8)	15 (12.8)	*51 (12.2)*
2nd line advanced/metastatic	86 (57.0)	86 (57.7)	62 (53.0)	67 (56.3)	*234 (56.1)*
3rd+ line advanced/metastatic	48 (31.8)	44 (29.5)	40 (34.2)	37 (31.1)	*132 (31.7)*

Baseline defined as last observation prior to study treatment
* This group is a subset of the 5-FU/LV mono control group that was enrolled in the study after protocol Version 2 was activated.
** Rows do not add across because of the presentation of the control groups. Patients are counted only once in the All column.
*** Investigator reported.
5-FU= 5-fluorouracil; LV=leucovorin
Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 7-5

2.3.3　有効性の結果

2.3.3.1　主要評価項目

NAPOLI-1 試験の有効性の主要評価項目は OS であった。OS の HR 及び p 値を含む解析は ITT 解析集団を対象に層別なしのログランク検定により実施した。その結果を表 2.7.6.2.3-4 に示す。また、その Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.2.3-2 及び図 2.7.6.2.3-3 に示す。

OS の中央値は、本剤+5-FU/LV 群では 6.1 ヵ月であり、5-FU/LV 群の 4.2 ヵ月と比べて 45%延長した。

本剤+5-FU/LV 群における OS の延長は、5-FU/LV 群に対するプロスペクティブな比較のために事前に規定した Bonferroni-Holm 補正を行った層別なしのログランク検定により、統計学的な有意差（P= 0.0122）が認められ、HR は 0.67（95% CI：0.49～0.92）であった。

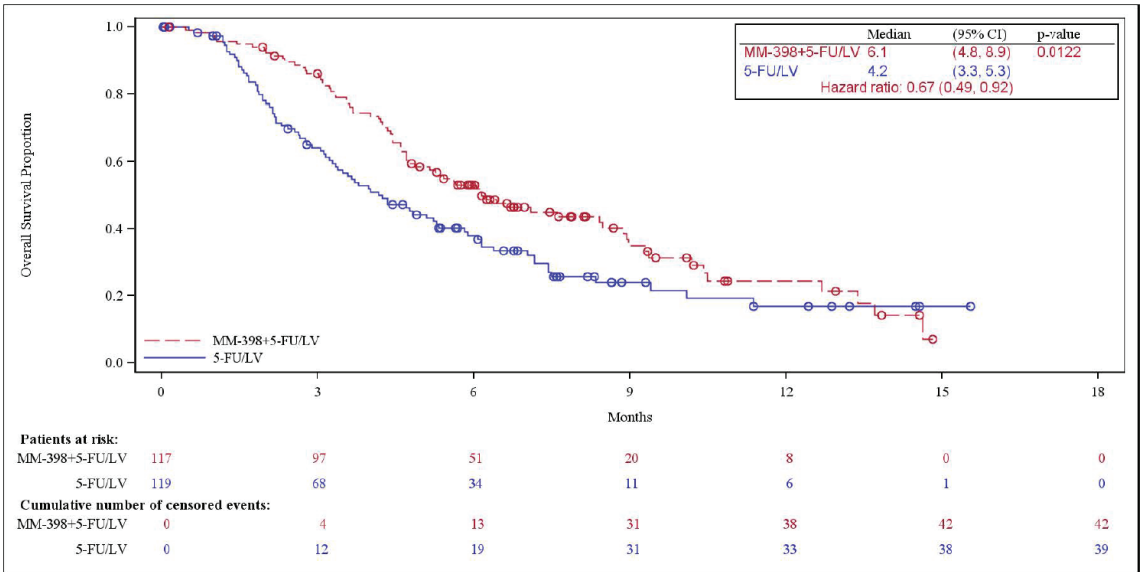
一方、本剤単独群の OS の中央値は 4.9 ヵ月であり、5-FU/LV 群の中央値 4.2 ヵ月との間に統計的有意差（P= 0.9416）は認められず、HR は 0.99（95% CI：0.77～1.28）であった。

表 2.7.6.2.3-4 NAPOLI-1 試験：OS（ITT 解析集団）

Primary Efficacy Analysis: Overall Survival	Monotherapy Comparison				Combination Therapy Comparison			
	MM-398	5-FU/LV	p-value[1]	Hazard Ratio[2]	MM-398 + 5-FU/LV	5-FU/LV	p-value[1]	Hazard Ratio[2]
ITT Population								
N	151	149			117	119		
Median OS, months (95% CI)[3]	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)		

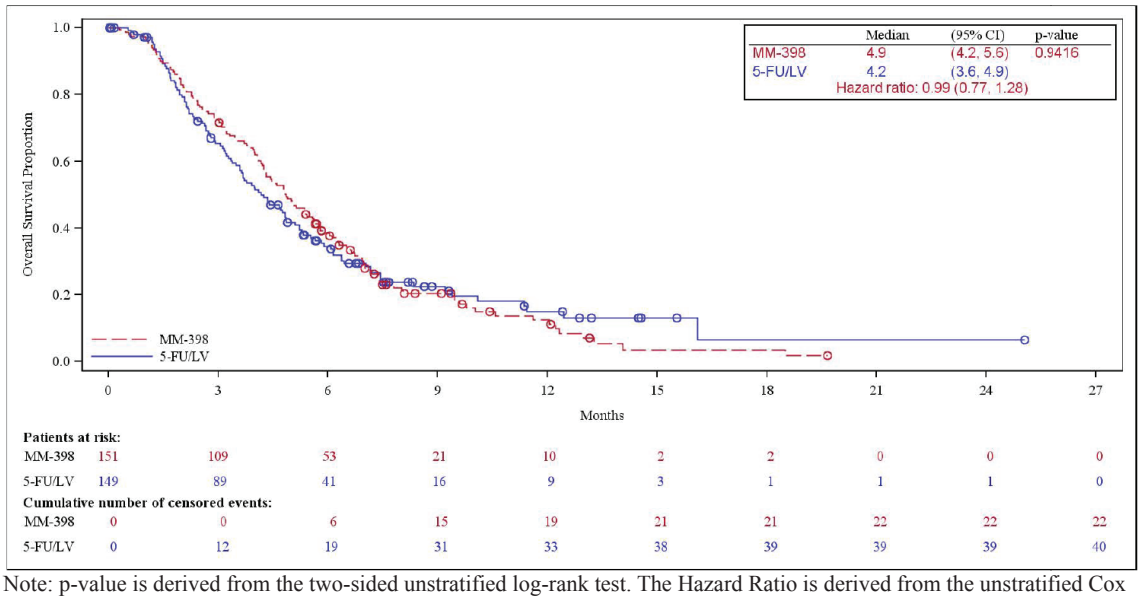
1 p-value is derived from the two-sided unstratified log-rank test.
2 Hazard Ratio is derived from the unstratified Cox's proportional hazards model with treatment as the independent variable.
3 Median OS time is the Kaplan-Meier estimate of the median survival time
Abbreviations: 5-FU/LV=5-fluorouracil/leucovorin;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

図 2.7.6.2.3-2 NAPOLI-1 試験：OS の Kaplan-Meier 曲線
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 unstratified Cox regression analysis.
Abbreviations: 5-FU/LV=5-fluorouracil/leucovorin; CI=confidence interval; ITT=Intent-to-Treat
Source: m5.3.5.1.1 CSR Figure 7-1

図 2.7.6.2.3-3 NAPOLI-1 試験：OS の Kaplan-Meier 曲線
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 unstratified Cox regression analysis.
Abbreviations: 5-FU/LV=5-fluorouracil/leucovorin; CI=confidence interval; ITT=Intent-to-Treat
Source: m5.3.5.1.1 CSR Figure 7-2

2.3.3.2　副次有効性評価項目

2.3.3.2.1　PFS

本剤+5-FU/LV 群

PFS の中央値は本剤+5-FU/LV 群で 3.1 ヵ月、5-FU/LV 群で 1.5 ヵ月であり、本剤+5-FU/LV 群の方が約 2 倍長かった。PFS の比較解析では層別なしのログランク検定により統計学的な有意差（P= 0.0001）が認められ、HR は 0.56 であった（表 2.7.6.2.3-5 及び図 2.7.6.2.3-4）。

本剤単独群

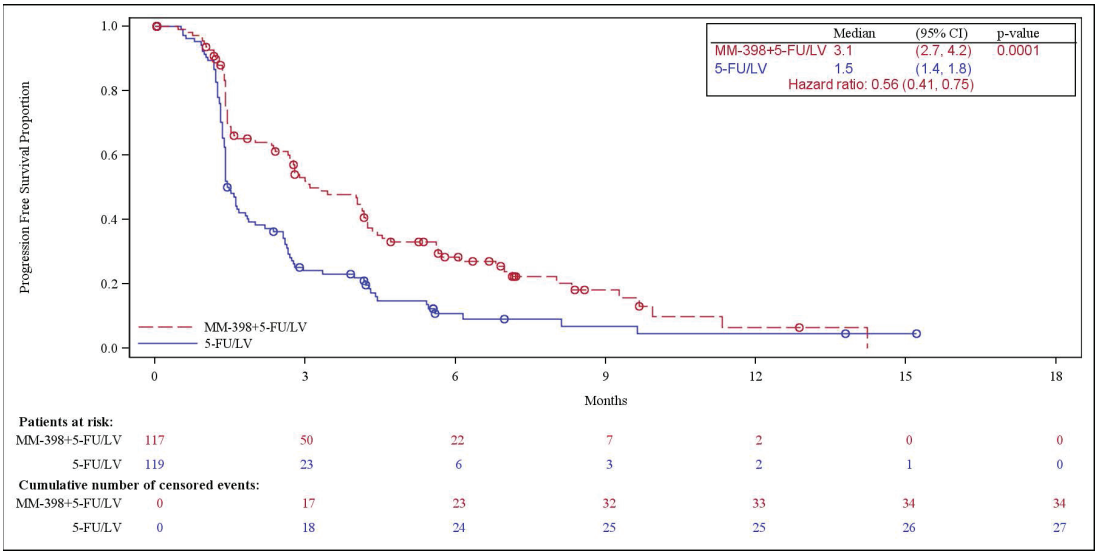
PFS の中央値は、本剤単独群では 2.7 ヵ月、5-FU/LV 群では 1.6 ヵ月であり（P= 0.1001）、HR は 0.81 であった（表 2.7.6.2.3-5 及び図 2.7.6.2.3-5）。

表 2.7.6.2.3-5 NAPOLI-1 試験：PFS（ITT 解析集団）

Secondary Efficacy Analysis: Progression Free Survival	Monotherapy Comparison				Combination Therapy Comparison			
	MM-398	5-FU/LV	p-value[1]	Hazard Ratio[2]	MM-398 + 5-FU/LV	5-FU/LV	p-value[1]	Hazard Ratio[2]
ITT Population								
N	151	149			117	119		
Median PFS Time, months (95% CI)[3]	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, 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)		

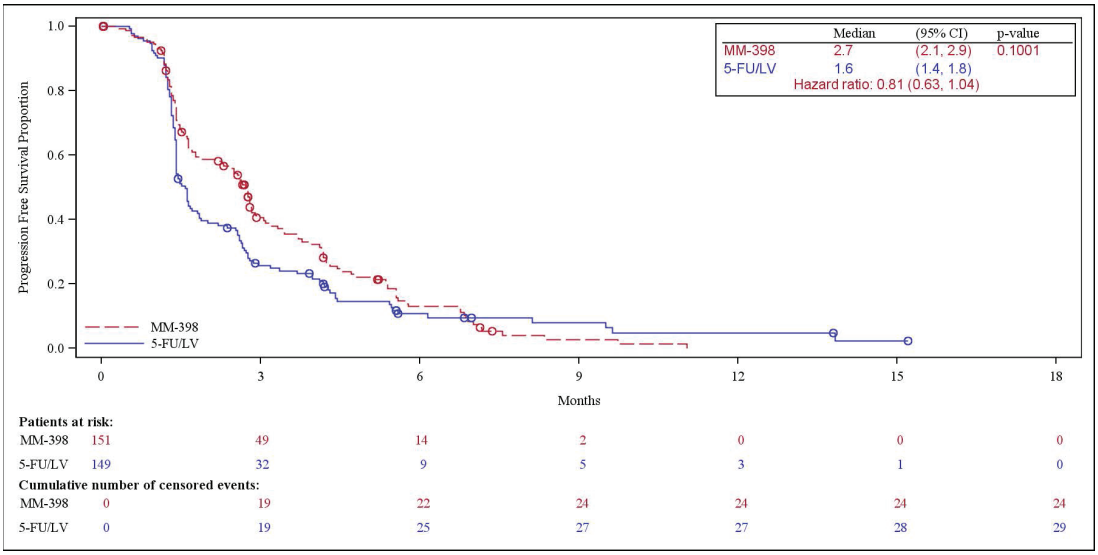
1 p-value is derived from the two-sided unstratified log rank test.
2 Hazard ratios are derived using unstratified Cox's proportional hazards model with treatment as the independent variable.
3 Median PFS time is the Kaplan-Meier estimate of the median survival time
Abbreviations: 5-FU/LV=5-fluorouracil/leucovorin;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

図 2.7.6.2.3-4 NAPOLI-1 試験：PFS の Kaplan-Meier 曲線
本剤+5-FU/LV 群 vs. 5-FU/LV 群（ITT 解析集団）



Source: m5.3.5.1.1 CSR Figure 14.2.2.1.2

図 2.7.6.2.3-5 NAPOLI-1 試験：PFS の Kaplan-Meier 曲線
本剤単独群 vs. 5-FU/LV 群（ITT 解析集団）



Source: m5.3.5.1.1 CSR Figure 14.2.2.1.1

2.3.3.2.2　ORR

本剤+5-FU/LV 群

確定 ORR 及び未確定 ORR はいずれも 5-FU/LV 群に比べて本剤+5-FU/LV 群で高かった。ITT 解析集団では、RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて未確定 ORR であった患者の割合は、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

り本剤+5-FU/LV 群で高かった（p< 0.0001）。未確定 PR は、本剤+5-FU/LV 群及び 5-FU/LV 群で、それぞれ 19 例及び 1 例に認められた。同様の傾向は、確定 ORR においても認められ、確定 ORR は本剤+5-FU/LV 群で 9 例（7.7%）、5-FU/LV 群で 1 例（0.8%）に認められた（表 2.7.6.2.3-6）。

本剤単独群

確定 ORR 及び未確定 ORR はいずれも 5-FU/LV 群に比べて本剤単独群で高かった。本剤単独群の確定 ORR は 3.3%（95% CI：0.46～6.17）、5-FU/LV 群は 0.7%（95% CI：0.00～1.98）であり、確定 PR はそれぞれ 5 例及び 1 例に認められた。また、RECIST ガイドライン 1.1 版に準じて未確定 ORR であった患者の割合は、本剤単独群で 6.0%（95% CI：2.18～9.74）、5-FU/LV 群では 0.7%（95% CI：0.00～1.98）で、未確定 PR はそれぞれ 9 例及び 1 例に認められた（表 2.7.6.2.3-6）。

表 2.7.6.2.3-6 NAPOLI-1 試験：ORR（ITT 解析集団）

Factor	Monotherapy Comparison		Combination Therapy Comparison	
	MM-398 (N=151)	5-FU/LV (N=149)	MM-398 + 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	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[1]	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[2]	0.2141		0.0097	
Unconfirmed (Investigator Assessment per RECIST version 1.1)				
Best Overall Response, n (%)				
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	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[1]	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[2]	0.0195		<0.0001	

1 95% CIs of Overall Response Rate for individual treatment arms and for the rate difference (treatment vs control) were calculated based on the normal approximation.
2 Two-sided p-values from pairwise (MM-398 monotherapy vs. Control; MM-398 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

2.3.3.2.3　　TTF

本剤+5-FU/LV 群

TTF の中央値は、本剤+5-FU/LV 群で 2.3 ヵ月、5-FU/LV 群では 1.4 ヵ月であった。主解析である層別なしのログランク検定では、両投与群間に統計学的な有意差（P= 0.0002）が認められ、HR は 0.60 であった（表 2.7.6.2.3-7）。

本剤単独群

TTF の中央値は、本剤単独群で 1.7 ヵ月、5-FU/LV 群では 1.4 ヵ月であり、HR は 0.82 であった（表 2.7.6.2.3-7）。

表 2.7.6.2.3-7 NAPOLI-1 試験：TTF（ITT 解析集団）

Secondary Efficacy Analysis: Time to Treatment Failure	Monotherapy Comparison				Combination Therapy Comparison			
	MM-398	5-FU/LV	p-value[1]	Hazard Ratio[2]	MM-398 + 5-FU/LV	5-FU/LV	p-value[1]	Hazard Ratio[2]
ITT Population								
N	151	149			117	119		
Median TTF, months (95% CI)[3]	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)		

1 Two-sided p-value from log-rank test.
2 Hazard ratios and the associated p-values are derived using Cox's proportional hazards model with treatment as the independent variable.
3 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

2.3.3.2.4　TMR（CA 19-9）

本剤+5-FU/LV 群

CA 19-9 は膵癌活動の間接的血清マーカーである。CA 19-9 がベースライン時に高値を示した患者において、CA 19-9 値が 50%以上低下した患者の割合は、本剤+5-FU/LV 群（28.9%）、5-FU/LV 群（8.6%）であり本剤+5-FU/LV 群で高かった（表 2.7.6.2.3-8）。

本剤単独群

CA 19-9 がベースライン時に高値を示した患者において、CA 19-9 値が 50%以上低下した患者の割合は本剤単独群（23.6%）、5-FU/LV 群（11.4%）であり本剤単独群で高かった（表 2.7.6.2.3-8）。

表 2.7.6.2.3-8 NAPOLI-1 試験：TMR（CA 19-9）（TMRE 解析集団）

	Monotherapy Comparison		Combination Therapy Comparison	
	MM-398 (N=123)	5-FU/LV (N=105)	MM-398 + 5-FU/LV (N=97)	5-FU/LV (N=81)
Tumor Marker Response Eval, n (%)	29 (23.6)	12 (11.4)	28 (28.9)	7 (8.6)
p-value [1]	0.0238		0.0006	
Median Time to First Tumor Marker Response [2] (months), (95% CI)	4.4 (3.19, -)	3.91, -	4.3 (2.92, -)	3.91, -
Log-rank p-value [3]	0.1859		0.0392	
Wilcoxon p-value [3]	0.1550		0.0180	

1 Two-sided p-values from pairwise comparisons of Tumor Marker Response rates using Fisher's exact test.
2 Median time to First Tumor Response is Kaplan-Meier estimate of the median time to First Tumor Marker Response, in months.
3 Two-sided p-values from pairwise comparisons of Time to First Tumor Marker Response.
Abbreviations: 5-FU/LV=5-fluorouracil/leucovorin; CI=confidence interval; TMRE=tumor marker response-evaluable
Source: m5.3.5.1.1 CSR Table 7-14

2.3.3.2.5　PRO（CBR）

全体的に CBR 率は 20%未満であり、投与群間で顕著な差異を示すエビデンスはなかった。CBR 率は、本剤+5-FU/LV 群で 14%［11/78 例（CBRE 解析集団）、以下同様］、5-FU/LV 群が 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 に寄与した主な評価項目は疼痛分類（疼痛の軽減及び／若しくは鎮痛剤使用量の減少、又はいずれも不変と分類された患者）であった。CBRE 解析集団で KPS に改善がみられた患者はほとんどいなかった。

2.3.3.2.6　PRO（QOL）

健康関連 QOL を 3 つの独立した評価領域（全般的健康関連 QOL 尺度、機能尺度、症状尺度）で評価したところ、両被験薬群と対照群との間に、QOL スコアの改善又は悪化を示した患者の割合について顕著な差は認められなかった。

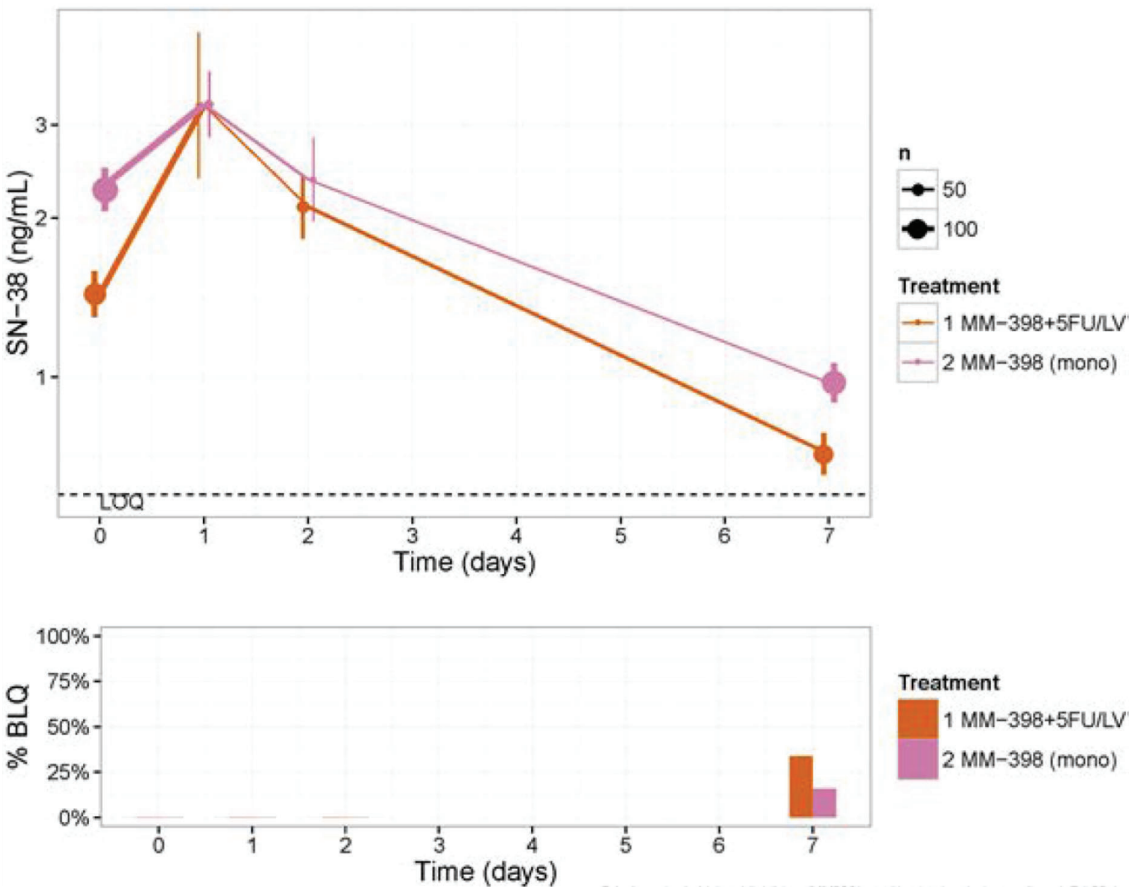
2.3.3.3　PK

イリノテカン、SN-38 及び SN-38G

イリノテカン、SN-38 及び SN-38G の PK の結果はこれまでの試験で確認されていた結果と一貫していた。Week 1 の血漿中 SN-38 濃度は、本剤を 1 回 80 mg/m^2、2 週ごと投与に 5-FU/LV を併用投与したときは 0.72 ng/mL であり、本剤を 1 回 120 mg/m^2、3 週ごとに単独投与したときは 0.98 ng/mL であった。また、本剤+5-FU/LV 群（1 回 80 mg/m^2、2 週ごと投与）及び本剤単独群（1 回 120 mg/m^2、3 週ごとに投与）で本剤の投与レジメンに違いがあるが、両投与レジメンの違いに応じた PK の一貫性が認められた（図 2.7.6.2.3-6）。イリノテカンの C_{max} は、本剤 1 回

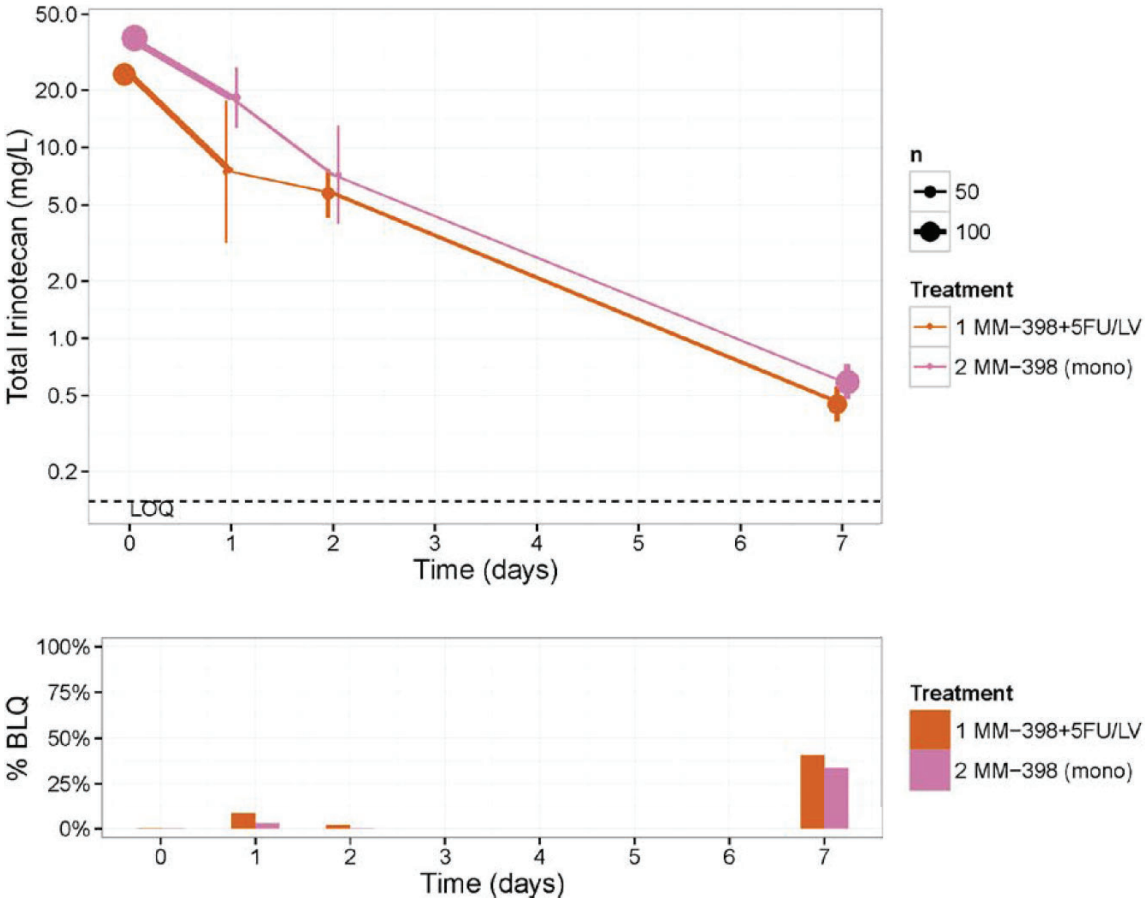
80 mg/m^2、2 週ごと投与に比べて、本剤 1 回 120 mg/m^2、3 週ごとに投与した方が高かった（それぞれ、26.06 mg/L 及び 37.59 mg/L）（図 2.7.6.2.3-7）。

図 2.7.6.2.3-6 NAPOLI-1 試験：投与群ごとの平均血漿中 SN-38 濃度の推移
（PK 解析集団）



Point= geometric means; whiskers= 95% confidence intervals, size= number of samples.
Abbreviations: 5-FU/LV=5-fluorouracil/leucovorin; BLQ= below quantification limit; L=liter; LOQ=limit of quantification; ng=nanogram; mono=monotherapy
Source: m5.3.5.1.1 CSR Figure 7-10

図 2.7.6.2.3-7 NAPOLI-1 試験：投与群ごとの平均血漿中イリノテカン濃度の推移
（PK 解析集団）



Point= geometric means; whiskers= 95% confidence intervals, size= number of samples.
Abbreviations: 5-FU/LV=5-fluorouracil/leucovorin; BLQ= below quantification limit; L=liter; LOQ=limit of quantification; mg=milligram; mono=monotherapy
Source: m5.3.5.1.1 CSR Figure 7-9

5-FU

本剤+5-FU/LV 群の血漿中 5-FU 濃度は、5-FU/LV 群の血漿中 5-FU 濃度に比べて低く、幾何平均値はそれぞれ 0.14 mg/L 及び 0.22 mg/L であった。本剤+5-FU/LV 群と 5-FU/LV 群との間で、血漿中 5-FU 濃度の幾何平均比は 0.63（95% CI：0.28～1.39）であった。この幾何平均比は投与速度の異なる両投与群間で得られた理論比と整合しており、この投与速度の違いにより定常状態の薬物濃度の比は 0.626 となる。

5-FU の用法・用量は本剤+5-FU/LV 群及び 5-FU/LV 群で異なるが、本剤+5-FU/LV 群に比べて、5-FU/LV 群での 5-FU の用量強度が高いことから、本剤+5-FU/LV 群で認められた 5-FU/LV 群に対する有効性の優越性は、5-FU/LV に本剤を上乗せしたことによるものであり、5-FU の用法・用量の違いに起因するものではないと考えられる。

2.3.4　安全性の結果

2.3.4.1　曝露状況

本剤単独群に無作為割付けされた患者は 3 週ごとに本剤投与を受けた。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（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）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 群では患者は 2 週ごとに本剤投与を受けており、試験期間中の本剤の平均投与量は本剤単独群に比べて多く、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 群の平均総投与量は、本剤単独群に比べて多かったが、6 週間で補正した用量強度は 167.5 mg/m^2/6 週間（相対用量強度 83.2%）であり、本剤単独群と同程度であった。

2.3.4.2　有害事象

NAPOLI-1 試験には 417 例の患者が無作為割付けされ、このうち 1 回以上治験薬投与を受けた 398 例を安全性解析対象集団とした。NAPOLI-1 試験でみられた有害事象の概要を表 2.7.6.2.3-9 に示す。

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発現した（本剤単独群 98.6%、本剤+5-FU/LV 群 99.1%、5-FU/LV 群 98.5%）。グレード 3 以上の有害事象が発現した患者の割合は被験薬群間で同様であったが（本剤単独群 76.2%、本剤+5-FU/LV 群 76.9%）、いずれも対照群での発現割合（5-FU/LV 群 56.0%）より高かった。

表 2.7.6.2.3-9 NAPOLI-1 試験：有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	MM-398 (N=147) n (%)	MM-398+5-FU/LV (N=117) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)	All (N=398) N (%)
Subjects with at least one AE	146 (99.3)	116 (99.1)	132 (98.5)	394 (99)
Subjects with at least one TEAE	145 (98.6)	116 (99.1)	132 (98.5)	393 (98.7)
Subjects with CTCAE grade 3 or higher TEAE	112 (76.2)	90 (76.9)	75 (56.0)	277 (69.6)
Subjects with TEAE related to study drug	128 (87.1)	107 (91.5)	93 (69.4)	328 (82.4)
Subjects with drug related AE of CTCAE grade 3 or higher	76 (51.7)	63 (53.8)	24 (17.9)	163 (41.0)
Subjects with Grade 3 as most severe toxicity	54 (36.7)	53 (45.3)	21 (15.7)	128 (32.2)
Subjects with Grade 4 as most severe toxicity	18 (12.2)	9 (7.7)	3 (2.2)	30 (7.5)
Subjects with Grade 5 as most severe toxicity	4 (2.7)	1 (0.9)	0	5 (1.3)
Subjects with serious TEAE	90 (61.2)	56 (47.9)	60 (44.8)	206 (51.8)
Subjects with TEAE leading to any dose modification	81 (55.1)	83 (70.9)	48 (35.8)	212 (53.3)
Subjects with TEAEs resulting in dose delay	49 (33.3)	72 (61.5)	43 (32.1)	164 (41.2)
Subjects with TEAE leading to dose reduction	46 (31.3)	39 (33.3)	5 (3.7)	90 (22.6)
Subjects with TEAE leading to dose discontinuation	17 (11.6)	13 (11.1)	10 (7.5)	40 (10.1)

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 8-5

表 2.7.6.2.3-10 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基本語（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た。

本剤+5-FU/LV 群での発現割合が 5-FU/LV 群に比べて 5%以上高く、かつ発現割合が 20%以上の有害事象は下痢（本剤+5-FU/LV 群 59.0% vs. 5-FU/LV 群 26.1%）、嘔吐（52.1% vs. 26.1%）、悪心（51.3% vs. 34.3%）、食欲減退（44.4% vs. 32.1%）、疲労（40.2% vs. 27.6%）、貧血（37.6% vs. 23.1%）、発熱（23.1% vs. 11.2%）及び好中球減少症（23.1% vs. 3.0%）であった。最もよくみられた有害事象は本剤単独群と本剤+5-FU/LV 群で全体的に同様であったが、一部に差もみられた。消化器系の有害事象（下痢や悪心など）、脱毛症、低アルブミン血症、低マグネシウム血症、低カリウム血症及び無力症は本剤単独群でより多くみられた。一方、本剤+5-FU/LV 群では骨髄機能抑制（好中球減少症、白血球減少症、白血球数減少、貧血や血小板数減少など）及び口内炎がより多くみられた。

本剤単独群での発現割合が 5-FU/LV 群に比べて 5%以上高く、かつ発現割合が 20%以上の有害事象は下痢（70.1%）、悪心（60.5%）、嘔吐（54.4%）、食欲減退（49.0%）、疲労（36.7%）、貧血（32.7%）、無力症（23.8%）並びに低カリウム血症及び脱毛症（それぞれ 21.8%）であった。

表 2.7.6.2.3-10 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		MM-398 (N=147) n (%)	MM-398+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 8-7

全体として、NAPOLI-1 試験でのコロニー刺激因子（G-CSF）製剤の使用は少なかった。本剤単独群で G-CSF による治療を受けた患者は 17 例（11.6%）であり、本剤+5-FU/LV 群では 20 例

（17.1%）であった。5-FU/LV 群で NAPOLI-1 試験中に G-CSF による治療を受けた患者は 1 例（0.7%）のみであった。予防措置としての G-CSF 製剤の使用はなく、各被験薬群で G-CSF 製剤の投与を受けた患者の多くは NAPOLI-1 試験を継続した［本剤単独群：11 例（64.7%）、本剤+5-FU/LV 群：16 例（80.0%）］。

各被験薬群に無作為割付けされ、*UGT1A1*28* 対立遺伝子のホモ接合体を有する患者には、本剤の開始用量を低く設定し、増量可能とするよう治験実施計画書で規定した。低用量で開始することにより、これらの患者は本剤投与を継続することができ、有害事象により治験薬の投与中止に至った患者は両被験薬群 14 例中 1 例のみであった。

注入に伴う反応の発現割合は各投与群で同程度であった。

本剤+5-FU/LV 群でのグレード 3 以上の有害事象の発現割合は、アジア人では白人に比べて高かった（アジア人 87.9%、白人 69.9%）。この差は主にグレード 3 以上の好中球減少症（アジア人 24.2%、白人 12.3%）及び好中球数減少（アジア人 33.3%、白人 1.4%）の発現割合の増加によるものであった。一方、本剤+5-FU/LV 群のアジア人では白人に比べて下痢の発現割合は低く、程度も軽かった（グレードを問わない下痢の発現割合はアジア人 48.5%、白人 61.6%であり、グレード 3 以上の下痢はアジア人 3.0%、白人 19.2%であった）。また、投与群に関わらず、女性では男性に比べて下痢の発現割合が高く、本剤単独群でその差が顕著であった（グレードを問わない下痢の発現割合は女性 81%、男性 61.9%）。本剤単独群の女性では男性に比べて嘔吐の発現割合も高かった（グレードを問わない嘔吐の発現割合は女性 65.1%、男性 46.4%）。

2.3.4.3　死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

2.3.4.3.1　死亡

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。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 群では被験者番号：[redacted] の敗血症性ショック 1 例、本剤単独群では被験者番号：[redacted] の胃腸毒性 1 例、被験者番号：[redacted] の播種性血管内凝固及び肺塞栓症 1 例（同一患者）、被験者番号：[redacted] の敗血症性ショック 1 例並びに被験者番号：[redacted] の感染性小腸結腸炎 1 例］。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。

2.3.4.3.2　その他の重篤な有害事象

本剤単独群では治験薬投与下での SAE の発現割合が最も高く（61.2%）、一方、本剤+5-FU/LV 群及び 5-FU/LV 群で発現割合は低かった（それぞれ 47.9%及び 44.8%）。最もよくみられた SAE は、本剤単独群では下痢（12.9%）、嘔吐（9.1%）及び発熱性好中球減少症（4.1%）であり、本剤+5-FU/LV 群では嘔吐（9.4%）及び下痢（6.0%）、5-FU/LV 群では腹痛（4.5%）であった。

2.3.4.3.3　　その他の重要な有害事象

投与中止に至った有害事象の発現割合は、本剤単独群 11.6%、本剤+5-FU/LV 群 11.1%であり、5-FU/LV 群（7.5%）に比べてわずかに高かった。本剤+5-FU/LV 群では、休薬に至った有害事象の発現割合が最も高く（本剤単独群 33.3%、本剤+5-FU/LV 群 61.5%、5-FU/LV 群 32.1%）、これは主に好中球減少症の発現割合が他の投与群に比べて高かったことに起因していた。減量に至った有害事象の発現割合は被験薬群間で同程度であり（本剤単独群 31.3%、本剤+5-FU/LV 群 33.3%）、5-FU/LV 群（3.7%）に比べて高かった。予測したとおり、両験薬群で最もよくみられた減量に至った有害事象は、骨髄機能抑制（好中球減少症及び好中球数減少）及び胃腸障害（主に悪心、嘔吐及び下痢）であった。

2.3.4.4　　臨床検査値

血液学的検査値の異常については、グレードを問わないヘモグロビン減少は本剤単独群の 95.2%、本剤+5-FU/LV 群の 96.5%及び 5-FU/LV 群の 85.7%に認められた。グレードを問わない好中球減少は、本剤単独群の 35.6%、本剤+5-FU/LV 群の 51.8%及び 5-FU/LV 群の 6.0%に認められた。グレード 3 の好中球数減少は、本剤単独群の 8.9%、本剤+5-FU/LV 群の 15.8%及び 5-FU/LV 群の 2.3%に認められた。グレード 4 の好中球数減少は、本剤単独群で 7.5%と最も高く、次いで本剤+5-FU/LV 群 4.4%であり、5-FU/LV 群では認められなかった。グレードを問わない血小板数減少は、本剤単独群の 26.0%、本剤+5-FU/LV 群の 40.9%及び 5-FU/LV 群の 33.1%に認められた（いずれもグレード 1 又は 2）。

血液生化学的検査値の異常については、いずれの投与群でも肝機能検査値及び電解質の異常の発現割合が最も高かった。グレードを問わない ALP 増加は、本剤単独群の 79.7%、本剤+5-FU/LV 群の 69.6%及び 5-FU/LV 群の 66.4%に認められた（主にグレード 1 又は 2）。グレードを問わない ALT 増加は、本剤単独群の 50.3%、本剤+5-FU/LV 群の 50.5%及び 5-FU/LV 群の 36.9%に認められた（主にグレード 1 又は 2）。グレードを問わない AST 増加は、本剤単独群の 42.7%、本剤+5-FU/LV 群の 38.9%及び 5-FU/LV 群の 37.7%に認められた（主にグレード 1 又は 2）。グレードを問わないアルブミン低下は、本剤単独群の 55.2%、本剤+5-FU/LV 群の 42.9%及び 5-FU/LV 群の 30.4%に認められた（主にグレード 1 又は 2）。最もよくみられた電解質異常はカリウム低下で、本剤単独群の 38.5%、本剤+5-FU/LV 群の 32.1%及び 5-FU/LV 群の 18.5%に認められた。グレード 3 のカリウム低下は、本剤単独群の 7.7%、本剤+5-FU/LV 群の 0.9%及び 5-FU/LV 群の 2.4%に認められた。グレード 4 のカリウム低下は両被験薬群に各 1 例認められ、5-FU/LV 群には認められなかった。グレードを問わないマグネシウム低下は、本剤単独群の 49.0%（グレード 3 が 2.8%、グレード 4 は発現なし）、本剤+5-FU/LV 群の 34.8%及び 5-FU/LV 群の 20.6%に認められた（主にグレード 1 又は 2）。グレードを問わないナトリウム低下は、本剤単独群の 27.3%、本剤+5-FU/LV 群の 26.8%及び 5-FU/LV 群の 12.0%に認められた（主にグレード 1 又は 2）。

2.3.4.5　　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関するその他の所見

NAPOLI-1 試験中には、ベースラインから 5%を超える体重減少の発現割合が 5-FU/LV 群に比べて両被験薬群で高かった。ベースラインから 5%を超える体重減少を除いて、いずれの投与群でもバイタルサインの異常に臨床的に意味のある差はみられなかった。

NAPOLI-1 試験中では、心電図パラメータに臨床的に重要な変化は認められず、補正 QT（QTc）を評価した患者において QTc 間隔にも重要な変化は認められなかった。

2.3.5　　結論

NAPOLI-1 試験の本剤+5-FU/LV 群では、2 週間ごとに本剤 1 回 80 mg/m^2 を 90 分かけて投与し、LV 400 mg/m^2 を投与後に、5-FU 2400 mg/m^2 を 46 時間かけて投与した。NAPOLI-1 試験の結果から、本剤+5-FU/LV の併用投与は、ゲムシタビン治療歴を有する転移性膵癌患者に対して、臨床的に有効かつ管理可能な治療法であることが示された。

一方、本剤単独群（1 回 120 mg/m^2、3 週ごと投与）では、5-FU/LV 群に対して統計学的に有意に優れた有効性は認められず、本剤+5-FU/LV 群に比べて忍容性は低かった。

2.4　331501 試験（評価資料、5.3.5.1.3 項）

試験の概要を表 2.7.6.2.4-1 に示す。

表 2.7.6.2.4-1 331501 試験：試験の概要

試験の標題	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 とレボホリナート・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
開発の相	第 II 相
目的	主要目的： パート 1：日本人患者を対象とし、本剤と 5-FU 及びレボホリナートカルシウム（*l*-LV）（以下、「本剤+5-FU/*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：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 併用投与の有効性を比較する。 副次目的： パート 1：PFS 及び OS を評価する。 パート 2：5-FU/*l*-LV 併用投与時の本剤の PK プロファイルをさらに評価し、以下の有効性及び安全性パラメータについて、本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与と 5-FU/*l*-LV 併用投与を比較する。 • OS • TTF • CA 19-9 を用いる TMR • RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく ORR • RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく DCR • 本剤の安全性及び忍容性 • PRO（EORTC-QLQ-C30、及び患者日誌に基づく CBR 評価）
試験デザイン	331501 試験は、ゲムシタビンベースの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 相試験である。331501 試験はパート 1 及びパート 2 から構成された。パート 2 の症例数は脱落率を 10%と仮定して設定し、約 74 例の患者を 2 投与群に 1:1 の割合で無作為に割り付けた。HR 0.5 で PFS が 1.5 ヵ月改善する場合、計 53 事象（病勢進行又は死亡）が発現した時点で有意水準 $\alpha = 0.2$ 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。 パート 1 では、本剤+5-FU/*l*-LV の併用投与の安全性を評価し、NAPOLI-1 試験と同レジメンを投与したときの忍容性を確認する。また、日本人患者における本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与時の PK を評価する。独立データモニタリング委員会（IDMC）がすべての安全性データを評価した後にパート 2 を開始し、本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与における安全性及び本剤の PK を更に評価し、本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与と 5-FU/*l*-LV 併用投与における有効性を比較する。パート 1 の患者は病勢進行（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 331501 試験を継続する。28 日間のスクリーニング期間中、全患者の適格性を評価し、本剤の開始用量を決定するために *UGT1A1*28* 及び *UGT1A1*6* 対立遺伝子の有無を評価する。 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の治験薬投与を開始する。6 例すべての評価可能例が本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与による最初の第 1 サイクル（2 週間）を完了した時点で、IDMC がすべての安全性データ（有害事象、理学的検査結果、心電図、臨床検査及びバイタルサイン）を評価し、パート 2 への移行の可否について治験依頼者に提言する。 パート 2 では、計 74 例の患者を登録し、KPS（70 及び 80・90 及び 100）及びベースラインにおけるアルブミン値（4.0 g/dL 以上・4.0 g/dL 未満）により層別化し、2 群（本剤+5-FU/*l*-LV 群及び 5-FU/*l*-LV 群）に 1 対 1 で無作為に割り付ける。スクリーニングで *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が確認された患者は本剤の開始用量を減量する。本剤+5-FU/*l*-LV 群に無作為割付けされた患者は本剤と 5-FU/*l*-LV の併用投与を受け、5-FU/*l*-LV 群に登録された患者は 5-FU/*l*-LV 併用投与を受ける。患者は病勢進行（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投与を受ける。 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。死亡又は試験終了のいずれか早い方まですべての患者を追跡する。TMR は、測定する血清 CA 19-9 値の変化を用いて評価する。測定はベースライン時及び組入れ後は投与延期又は中断に関わらず 6 週間ごとに実施する。 QOL の評価及び患者日誌の検討に基づく CBR の有無の判定は、月に 1 回実施する。 安全性データは、同意取得日から最終投与 30 日後又は新たな抗悪性腫瘍治療開始のいずれか早い方まで、継続的に収集する。 PK 評価では、パート 1 のすべての患者及びパート 2 の本剤投与例から規定の間隔で血液検体を採取し、本剤の血漿曝露量を測定する。血漿検体は、パート 1 の第 1 サイクルで 14 回、パート 2 の第 1 サイクルで 8 回採取する。 Fridericia 補正式 QT（QTcF）間隔への本剤の影響を検討するために、12 誘導心電図（3 回連続測定）を、パート 1 及びパート 2 のすべての患者で初回投与前 1 時間以内、投与後は規定した時点で測定する。
診断及び主な選択基準	1. スクリーニング時に 20 歳以上の患者 2. 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 3. American Joint Committee on Cancer（AJCC）の悪性腫瘍（TNM）ステージ分類で遠隔転移が確認された患者 4. RECIST 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 5. 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（イリノテカンを除く）前治療後に病勢進行が確認された患者。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。前治療は以下を含むがこれらに限定されない • ゲムシタビン単剤療法 • ゲムシタビン維持療法の有無に関わらないゲムシタビンをベースとしたレジメン • ゲムシタビン単剤療法後に、プラチナ製剤、フルオロピリミジン又はエルロチニブを追加した場合

	• ゲムシタビンを用いた補助化学療法完了後 6 ヵ月以内に疾患が再発した場合
被験者数（計画時及び解析時）	予定： 目標例数：約 80 例 解析対象例数： 安全性解析対象集団は計 84 例で、内訳は、パート 1 では本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与を受けた 6 例、パート 2 では本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与を受けた 40 例及び 5-FU/*l*-LV 併用投与を受けた 38 例であった。安全性解析対象集団には、パート 1 とパート 2 を合わせ、本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与を受けた 46 例と 5-FU/*l*-LV 併用投与を受けた 38 例を含めた。 最大の解析対象集団（FAS）には、パート 2 で治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた患者 78 例を含めた。 ITT 解析集団には、パート 2 で無作為割付けされた患者 79 例（無作為化されたが治験薬の投与を受けなかった患者 1 例を含む）を含めた。 PP 解析集団には、パート 2 で無作為割付けされ、治験薬の投与を少なくとも 1 回受け、治験実施計画書からの重大な逸脱がない患者 78 例を含めた。 評価可能解析集団には、パート 2 で無作為割付けされ、治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた患者 78 例を含めた。 PK 解析集団には、治験薬投与後の PK 評価用データが 1 回以上得られ、治験実施計画書からの重大な若しくは多数の逸脱がない、又は PK に影響する他のイベント（投与量の減量、不十分な用量の投与など）がない両パートの本剤投与患者 46 例を含めた。 TMRE 解析集団には、ベースライン時に CA 19-9 が高値を示した（>30 μ/mL）パート 2 の患者 56 例を含めた。 CBRE 解析集団は、治験実施計画書で規定した疼痛強度、モルヒネ使用量及び KPS に関するベースラインの基準を満たしたパート 2 の患者 67 例とした。 患者報告アウトカム評価可能集団（PROEP）には、ITT 解析集団のうち、ベースライン時及びその後に少なくとも 1 回 EORTC-QLQ-C30 による評価を実施した患者 73 例を含めた。 全スクリーニング集団には、同意書に署名した 101 例を含めた。
被験薬及び用法・用量	本剤 80 mg/m^2 を 90（±10）分かけて点滴静注した。これを 2 週間ごとに行った。第 1 サイクルの Day 1 を基準に、その後の投与は各サイクルの初日（±3 日）に行った。
対照薬（又は併用投与）及び用法・用量	*l*-LV 200 mg/m^2 を 2 時間かけて点滴静注し、続いて 5-FU 2400 mg/m^2 を 46（±3）時間かけて点滴投与した。これを 2 週間ごとに行った。
投与期間	各患者の投与期間は約 6～12 ヵ月間と予測された。
評価基準	**主要評価項目：** 331501 試験の有効性の主要評価項目は、パート 2 における PFS とし、無作為割付け時から、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く最初に記録された病勢進行又はあらゆる理由による死亡のいずれか早い方までの期間と定義した。また、治験担当医師による判定結果も評価した。独立中央判定委員会と治験担当医師の評価に不一致が生じた場合は独立中央判定委員会の評価を優先した。 **副次評価項目：** 有効性

	• パート 1 における PFS：治験薬の初回投与日から、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く最初に記録された病勢進行又はあらゆる理由による死亡のいずれか早い方までの期間と定義した • OS：治験薬の初回投与日（パート 1）又は無作為割付け（パート 2）からあらゆる死亡又は最後に生存が確認された日までの期間と定義した • TTF（パート 2）：無作為割付けから、RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく病勢進行、あらゆる理由による死亡、毒性若しくは症状悪化による治験薬投与中止、又は他の抗悪性腫瘍治療開始までの期間とした • ORR（パート 2）：最良総合効果として完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）を示した患者の割合とした • DCR（パート 2）：最良総合効果として CR、PR 又は 24 週間以上持続する SD を示した患者の割合とした • TMR（パート 2）：ベースライン時及び組入れ後は投与延期又は中断に関わらず 6 週間ごとの血清 CA 19-9 値の変化により評価した • PRO：EORTC-QLQ-C30 の一般質問票並びに患者日誌に基づく主要 2 項目（疼痛の強さ及び鎮痛剤使用量）及び来院時の主要評価パラメータである KPS 及び副次評価パラメータである体重を用いて評価した 安全性 • 重篤な有害事象 • 非重篤な有害事象の発現割合及び重症度（MedDRA version 18.1 による PT 及び SOC に従ってコード化し、NCI CTCAE version 4.03 に従ったグレード） • 理学的検査 • バイタルサイン • NCI CTCAE version 4.03 を用いてグレード別に分類した臨床検査値 • 心拍数、房室伝導、QR 間隔及び QTcF 間隔及び不整脈の可能性を評価するため 12 誘導心電図を記録した PK パート 1 における、イリノテカン（リポソーム型及び非リポソーム型）、イリノテカンの主要代謝物である SN-38 及び SN-38G の PK パラメータには C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$、AUC、CL、V_d 及び V_{ss} を含めた。 パート 2 における、イリノテカン、SN-38 及び SN-38G の PK パラメータは、母集団 PK 解析（パート 1 及びパート 2 のデータの併合解析）で算出することとした。算出するパラメータには、$t_{1/2}$、AUC、CL、V_d 及び V_{ss} を含めた。
解析方法	PFS には Kaplan-Meier 法を用いて投与群ごとに推定した。主解析は、ログランク検定を用いて、2 投与群に無作為割付けされた患者の PFS を比較することとした。主解析の対象集団は、無作為割付けされた全患者を含む ITT 解析集団とした。本解析は、パート 2 の患者のみを対象とした。PFS の感度分析は、ログランク検定を用いて、ITT 解析集団のうち治験薬の投与を少なくとも 1 回受け、治験実施計画書からの重大な逸脱がない PP 解析集団を対象とした。

	副次有効性評価項目の主解析は、ITT 解析集団を対象とした。OS 及び TTF には Kaplan-Meier 法を用いて推定し、投与群間の比較はログランク検定を用いた。CA 19-9 の TMR、及び PRO（EORTC-QLQ-C30 及び患者日誌）の各評価項目では、治験実施計画書の規定に従い、評価可能な主要有効性解析のサブセットを対象とした。ORR、DCR 及び CA 19-9 の TMR の群間比較には、Fisher の直接確率検定を用いた。 すべての有効性評価項目の感度分析は、パート 2 で少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた全患者で構成される FAS を対象とした。 PK 解析集団は、治験薬投与期間中に PK 評価が少なくとも 1 回実施された全患者とした。PK データの解析には、ノンコンパートメントモデル（パート 1 のみのデータ及びパート 2 でフル PK 評価用検体採取を受けた患者のデータ）及び母集団 PK モデル（パート 1 及びパート 2 を併合した全データ）を用いた。PK における濃度及びパラメータには記述統計量を用いて要約した。 有害事象及びその他の安全性データの安全性解析は、治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた全患者からなる安全性解析対象集団を対象とした。有害事象は、特に記述がない限り、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）を要約した。TEAE には、治験薬初回投与から最終投与 30 日後までに発現又は悪化した事象を含めた。バイタルサインを含む理学的検査及び 12 誘導心電図ではスクリーニング時と治験薬投与前後の結果を示した。心電図の各パラメータに対しては測定時点ごとに記述統計量を用いて要約し、ベースライン値からの変化量を算出した。QTcF データに対してはカテゴリー解析を行った。
実施医療機関	国内 16 施設
試験実施期間	最初の患者の組入れ日：2016 年 3 月 30 日 データカットオフ：2017 年 5 月 4 日

2.4.1　患者の内訳

331501 試験全体の患者の内訳を表 2.7.6.2.4-2、パート 2 の患者の内訳を図 2.7.6.2.4-1 に示す。

331501 試験の同意書に署名した患者は計 101 例であった。このうち 16 例（15.8%）はスクリーニング脱落した。パート 2 の 1 例（1.0%）は 5-FU/*l*-LV 群に無作為割付けされたが、除外基準への抵触したことから、治験薬は投与されなかった（表 2.7.6.2.4-2）。

パート 1 では 6 例が組み入れられ、治験薬が 1 回以上投与されたことから全例を安全性解析対象集団に含めた。

パート 2 では計 79 例が組み入れられ、KPS（70 及び 80、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、4.0 g/dL 未満）により層別した後、2 つの投与群に 1：1 の割合で無作為割付けされた。この KPS 及びアルブミン値による層別割付けされた患者の割合は、本剤+5-FU/*l*-LV 群と 5-FU/*l*-LV 群における結果全体においても維持されていた。

表 2.7.6.2.4-2 331501 試験：患者の組入れ及び内訳

	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/*l*-LV patients with at least one PK assessment on treatment.

	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)**
Number of subjects who discontinued treatment, n (%)	6 (100.0)	35 (87.5)	35 (89.7)	41 (89.1)	35 (89.7)	76 (75.2)
Reason for treatment discontinuation:						
Progressive Disease	4 (66.7)	26 (74.3)	35 (100.0)	30 (73.2)	35 (100.0)	65 (85.5)
Clinical Deterioration	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	2 (4.9)	0 (0.0)	2 (2.6)
Subject had Adverse Events	1 (16.7)	6 (17.1)	0 (0.0)	7 (17.1)	0 (0.0)	7 (9.2)
Protocol Violation/Non-Compliance	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Withdrawal by Subject	1 (16.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (4.9)	0 (0.0)	2 (2.6)
Physician Decision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Study Terminated by Sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other*	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of subjects on study at data cut off date, n (%)	3 (50.0)	16 (40.0)	22 (56.4)	19 (41.3)	22 (56.4)	41 (40.6)
Number of subjects who terminated study, n (%)	3 (50.0)	24 (60.0)	17 (43.6)	27 (58.7)	17 (43.6)	60 (59.4)
Reason for study termination:						
Screen Failure						16 (26.7)
Physician Decision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Withdrawal by Subject	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (1.7)
Study Terminated by Sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death	2 (66.7)	24 (100.0)	16 (94.1)	26 (96.3)	16 (94.1)	42 (70.0)
Lost to Follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other*	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (1.7)

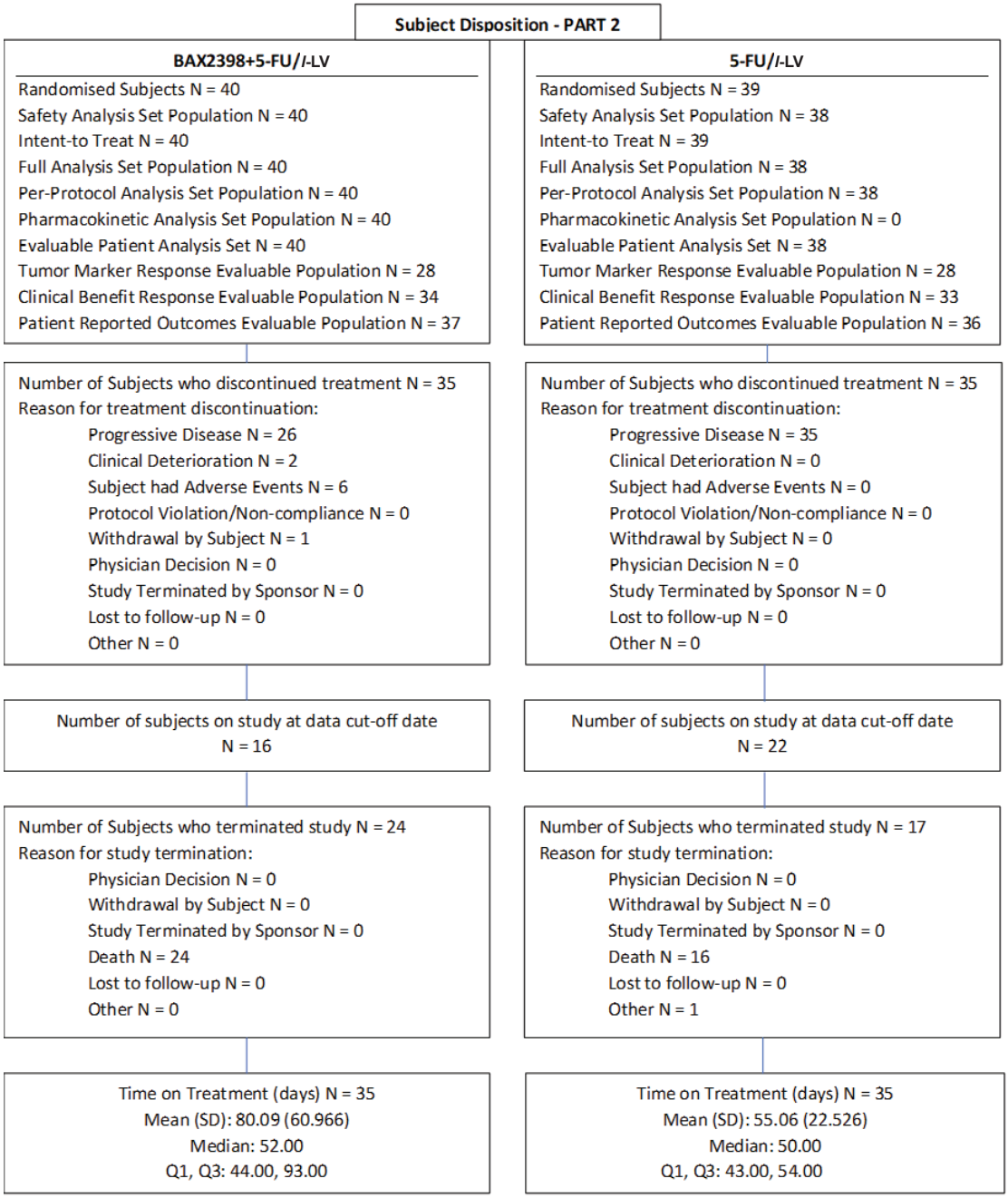
Note: Percentages for reasons of study termination are based on the number of subjects who terminated study.
*Subject 01007 was randomised but not dosed because it was confirmed that the subject was in conflict with exclusion criteria before dosing of study drug.

	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)**
Time on treatment (days)						
n	6	35	35	41	35	76
Mean (SD)	173.00 (108.920)	80.09 (60.966)	55.06 (22.526)	93.68 (75.814)	55.06 (22.526)	75.89 (60.590)
Median	200.00	52.00	50.00	54.00	50.00	51.00
Q1, Q3	55.00, 221.00	44.00, 93.00	43.00, 54.00	46.00, 136.00	43.00, 54.00	43.00, 88.50
Min, Max	37.0, 325.0	13.0, 252.0	29.0, 141.0	13.0, 325.0	29.0, 141.0	13.0, 325.0

Note: Time on treatment is denoted as time from first dose of study drug (for Part 1 subjects) or randomisation (for Part 2 subjects) to treatment termination.

Source: m5.3.5.1.3 CSR Table 14.1.1

図 2.7.6.2.4-1 331501 試験：患者内訳のフローチャート



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

2.4.2　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

ITT 解析集団のベースライン時の人口統計学的特性を表 2.7.6.2.4-3 に示す。

ITT 解析集団及び安全性解析対象集団（5.3.5.1.3 項 CSR Table 14.1.4.1）において、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り、人口統計学的特性（年齢、性別、人種別、民族、身長、体重、BMI 及び体表面積）は 2 群間で類似していた。ITT 解析集団の大半は男性（44 例、55.7%）であり、年齢の中央値（範囲）は 68.0 歳（36～83 歳）で、安全性解析対象集団の大半は男性（48 例、57.1%）で、年齢の中央値（範囲）は 67.5 歳（36～83 歳）であった。

表 2.7.6.2.4-3 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 10

ITT 解析集団の主なベースライン疾患特性を表 2.7.6.2.4-4 に示す。

大部分の患者は、KPS が 90 又は 100（本剤+5-FU/*l*-LV 群 85.0%、5-FU/*l*-LV 群 87.2%、以下同様）であり、アルブミン値が 4.0 g/dL 未満（77.5%及び 76.9%）であった。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。各投与群を比べると、本剤+5-FU/*l*-LV 群の方が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く、肝葉では 62.5%及び 51.3%、肺では 25.0%及び 17.9%であった。また、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本剤+5-FU/*l*-LV 群で高く（77.5%及び 51.3%）、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（7.15 ヵ月間及び 10.84 ヵ月間）及び初回の遠隔転移診断からの期間の中央値（5.60 ヵ月及び 7.10 ヵ月）はいずれも本剤+5-FU/*l*-LV 群で短かった。

放射線療法歴を有する患者の割合は、本剤+5-FU/*l*-LV 群では 0.0%であったのに対し、5-FU/*l*-LV 群では 10.3%であった。膵臓癌の根治切除歴を有する患者の割合は、本剤+5-FU/*l*-LV 群では 25.0%であったのに対し、5-FU/*l*-LV 群では 46.2%であった。したがって、5-FU/*l*-LV 群の被験者は 331501 試験に参加する前に原疾患に対する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、ほとんどは進行期／転移段階に対し施行され、その割合は 2 群間で同程度であった（それぞれ約 95%）。各投与群を比べると、抗悪性腫瘍薬による化学療法を受けていた被験者の割合は、術前化学療法では 2.5%及び 10.3%、術後化学療法では 12.5%及び 35.9%と 5-FU/*l*-LV 群で高かった。前治療中に PR 及び SD に達した患者の割合は 2 群間で同程度であった。

表 2.7.6.2.4-4 331501 試験：ベースライン特性の要約（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)

	BAX2398+5-FU//-LV (N=40)	5-FU//-LV (N=39)
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)
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; S.D. standard deviation; Q1, Q3 1st quartile third quartile.
Source: m5.3.5.1.3 CSR Table 11

2.4.3　有効性の結果

有効性の結果を表 2.7.6.2.4-5 に示す。本表及び本項に示す p 値は両側検定の値である。

表 2.7.6.2.4-5 331501 試験：主要及び副次有効性評価項目（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	
Objective response rate (ORR)[2] – 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)[2] – 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)[3] – 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)[3] – 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)[4]		
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)[5]		
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)[6]		
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	

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

1. PFS: Median is Kaplan-Meier estimate of median progression-free survival time. Hazard ratio is computed from unstratified Cox proportional hazards modeling. Two-sided p-value from log-rank test.
2. ORR based on RECIST v1.1. Objective response is defined as patients with a best overall response of complete response or partial response. 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.
3. DCR: Disease control rate is defined as patients with a best overall response of complete response, partial response or stable disease 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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. Tumor Marker Response Evaluable Population consist 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

2.4.3.1　有効性の主要評価項目

331501 試験のパート 2 では、有効性の主要評価項目は PFS とした。

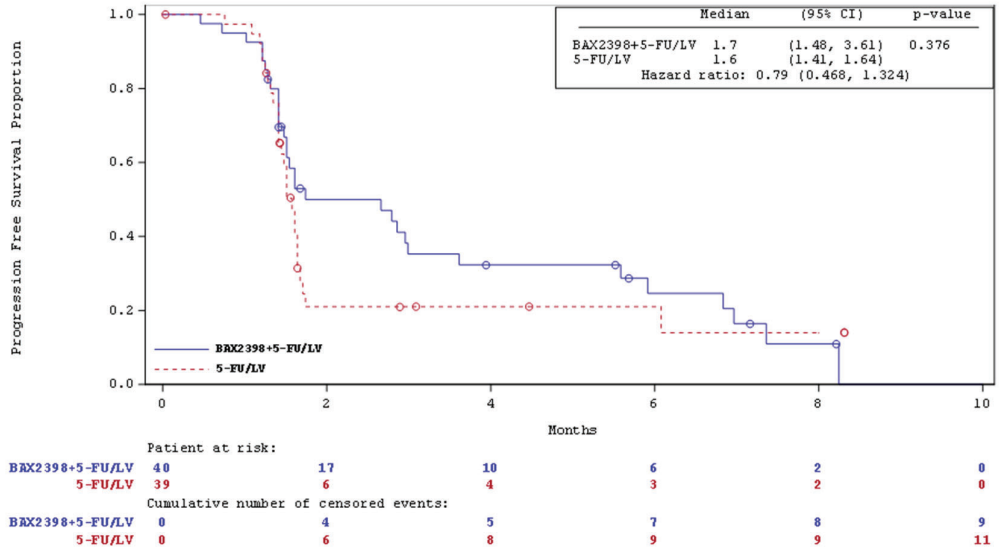
独立中央判定委員会による評価では、PFS の中央値は本剤+5-FU/*l*-LV 群で 1.7 ヵ月（95% CI：1.48～3.61）、5-FU/*l*-LV 群が 1.6 ヵ月（95% CI：1.41～1.64）であった。層別なしのログランク検定による解析の結果、2 群間の PFS に統計学的な有意差はなく（P= 0.376）、対応する HR は 0.79（95% CI：0.468～1.324）であった（表 2.7.6.2.4-5 及び図 2.7.6.2.4-2）。なお、腫瘍評価は一定の間隔をあけて行うようスケジュールが組まれていたため、推定された中央値は 2 群間で同程度となる可能性が高かったことに留意すべきである。

治験担当医師による評価では、PFS の中央値は本剤+5-FU/*l*-LV 群が 2.7 ヵ月（95% CI：1.51～5.03）、5-FU/*l*-LV 群が 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による解析の結果、2 群間の PFS には統計学的に有意差が認められ（P= 0.039）、対応する HR は 0.60（95% CI：0.366～0.975）であった（表 2.7.6.2.4-5 及び図 2.7.6.2.4-3）。

独立中央判定委員会の評価と治験担当医師の評価に差が生じることは通常予測されることである。この理由として、RECIST ガイドライン 1.1 版では複数の要因（ワークフローの違い、独立評価者の臨床情報が少ないこと、腫瘍の型等）を指摘しており、これらの要因が PFS に関する独立中央判定委員会の評価と治験担当医師の評価との間で差を生じさせる可能性がある。効果判定については、米国食品医薬品局による様々な承認において、独立中央判定委員会と治験担当医師の評価との間には約 30%の不一致が生じていると報告されている。不一致を生じる要因のなかでも、独立評価者が利用可能な臨床情報（このような差の要因）が限られていることは 331501 試験にも特に当てはまる。331501 試験は転移性膵臓癌患者を対象として実施されており、疾患特

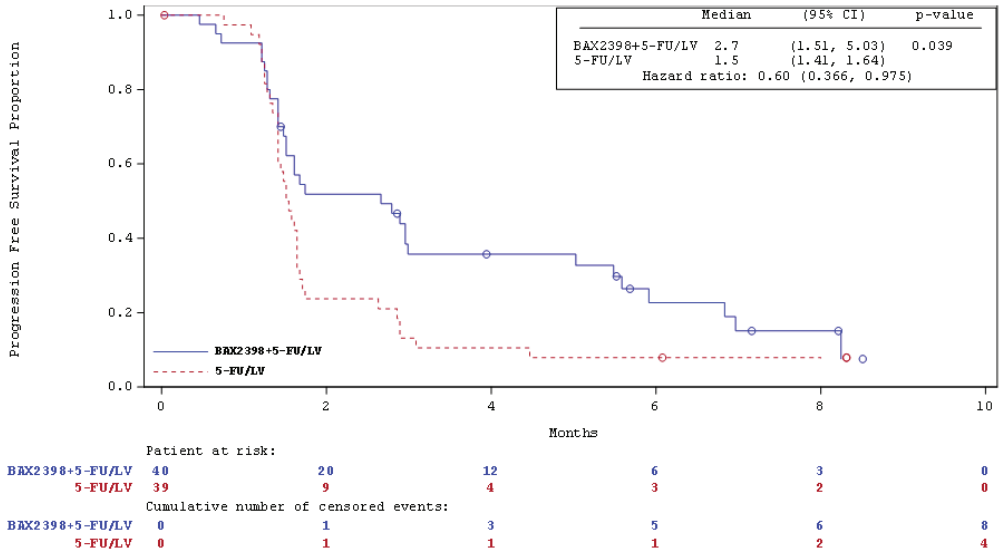
性のため早期進行が多くみられる。この 331501 試験の PFS 評価を、NAPOLI-1 試験での治験担当医師の評価による PFS［本剤+5-FU/LV 群が 3.1 ヵ月間、5-FU/LV 群が 1.5 ヵ月間］に基づき探索的に評価した。しかし、この 2 群間の PFS の差である 1.6 ヵ月は、331501 試験の腫瘍評価間隔 1.5 ヶ月（6 週間）と同程度であり、この差に関する詳細な分析は困難であった。

図 2.7.6.2.4-2 331501 試験：独立中央判定委員会の評価に基づく 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.
LV: *l*-LV
Source: m5.3.5.1.3 CSR Figure 3

図 2.7.6.2.4-3 331501：治験担当医師の評価に基づく 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.
LV: *l*-LV
Source: m5.3.5.1.3 CSR Figure 4

2.4.3.2　副次有効性評価項目

2.4.3.2.1　パート 1

331501 試験のパート 1 では、6 例のうち 4 例（66.6%）の患者に本剤+5-FU/*l*-LV を 180 日間以上投与した。パート 1 の患者で認められた独立中央判定委員会の評価に基づく最良総合効果は、CR が 1 例（16.7%）、PR が 2 例（33.3%）及び SD が 2 例（33.3%）であった。一方、治験担当医師の評価に基づく最良総合効果は、PR が 2 例（33.3%）及び SD が 3 例（50%）であった。大半の患者（6 例中 4 例、66.6%）は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時、6 例中 2 例（33.3%）は死亡、3 例（50.0%）は生存しており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。331501 試験のパート 1 の PFS 及び OS については 5.3.5.1.3 項 CSR Listing 16.2.6.1 参照のこと。

2.4.3.2.2　パート 2

2.4.3.2.2.1　客観的奏効率（ORR）

独立中央判定委員会の評価による ORR は、本剤+5-FU/*l*-LV 群が 17.5%（95% CI：5.72～29.28）、5-FU/*l*-LV 群が 0.0%であった（P= 0.012）（表 2.7.6.2.4-5）。本剤+5-FU/*l*-LV 群では 40 例中 2 例（5.0%）が CR を達成し、40 例中 5 例（12.5%）が PR を達成した。一方、5-FU/*l*-LV 群で

はいずれの被験者も CR 又は PR を達成しなかった。また、本剤+5-FU/*l*-LV 群では 40 例中 14 例（35.0%）が SD を達成し、5-FU/*l*-LV 群では 39 例中 10 例（25.6%）が SD を達成した。

治験担当医師の評価による ORR は、本剤+5-FU/*l*-LV 群が 20.0%（95% CI：7.60～32.40、PR 8 例）、5-FU/*l*-LV 群が 2.6%（95% CI：0.00～7.52、PR 1 例）であった（P= 0.029）（表 2.7.6.2.4-5）。

2.4.3.2.2.2　病勢コントロール率（DCR）

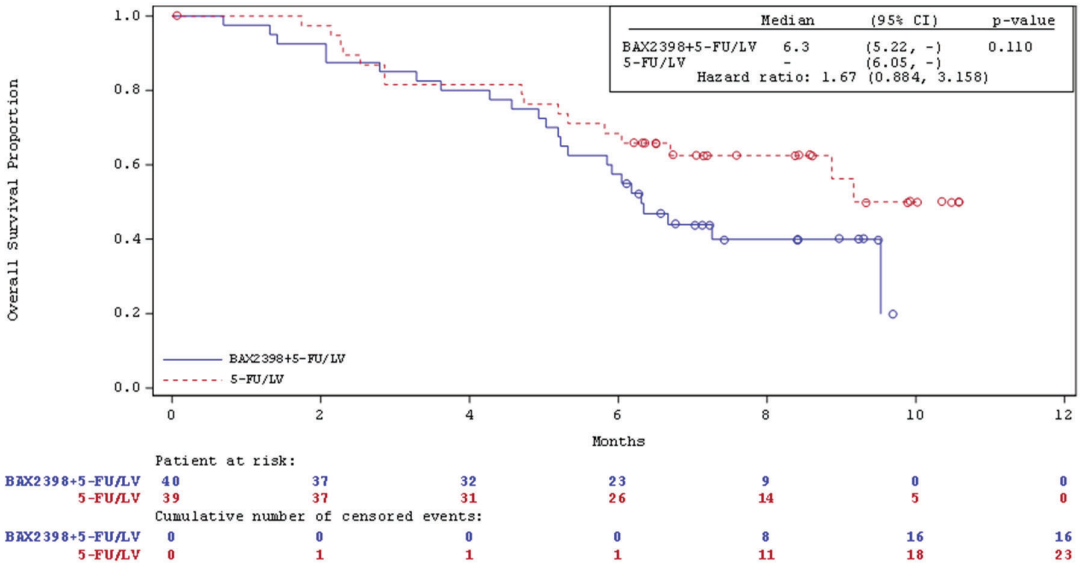
独立中央判定委員会の評価による DCR は、本剤+5-FU/*l*-LV 群が 20.0%（40 例中 8 例、95% CI：7.60～32.40、CR 2 例、PR 5 例及び SD 1 例）、5-FU/*l*-LV 群が 5.1%（39 例中 2 例、95% CI：0.00～12.05、SD 2 例）であった（P= 0.087）（表 2.7.6.2.4-5）。

治験担当医師の評価による DCR は、本剤+5-FU/*l*-LV 群が 20.0%（40 例中 8 例、95% CI：7.60～32.40、PR 8 例）、5-FU/*l*-LV 群が 5.1%（39 例中 2 例、95% CI：0.00～12.05、PR 1 例及び SD 1 例）であった（P= 0.087）（表 2.7.6.2.4-5）。

2.4.3.2.2.3　全生存期間（OS）

主解析時点における死亡例数は、本剤+5-FU/*l*-LV 群が 40 例中 24 例（60.0%）、5-FU/*l*-LV 群が 39 例中 16 例（41.0%）であった。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）であり想定範囲内であった。一方、5-FU/*l*-LV 群では OS は中央値に達していなかった［HR：1.67（95% CI：0.884～3.158）］。OS の結果を図 2.7.6.2.4-4 及び表 2.7.6.2.4-5 に示す。

図 2.7.6.2.4-4 331501 試験：全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（パート 2、ITT 解析集団）



LV: *l*-LV
Source: m5.3.5.1.3 CSR Figure 14.2.4.1

治験薬投与終了後に抗癌剤投与を受けた患者数は、5-FU/*l*-LV 群（28 例、71.8%）が本剤+5-FU/*l*-LV 群（22 例、55.0%）より多かった。事後解析では、本剤+5-FU/*l*-LV 群と 5-FU/*l*-LV 群との間で、治験薬投与終了後に抗癌剤投与を受けた患者数にさらに大きな差がみられており、OS の成績に影響を及ぼす可能性が考えられた。事後解析によると、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 療法が施行された患者の割合は、5-FU/*l*-LV 群（59%、39 例中 23 例）が高く、本剤+5-FU/*l*-LV 群ではわずか 25%（40 例中 10 例）であった（表 2.7.6.2.4-6）。これらのレジメンは、National Comprehensive Cancer Network（NCCN）、European Society for Medical Oncology（ESMO）及び日本膵臓学会の各ガイドラインによると、転移性膵癌の Front-line 治療とされている。治験薬投与終了後にこのような Front-line 治療を受けた患者は、治療を受けなかった患者に比べ生存期間が延長すると考えられている。

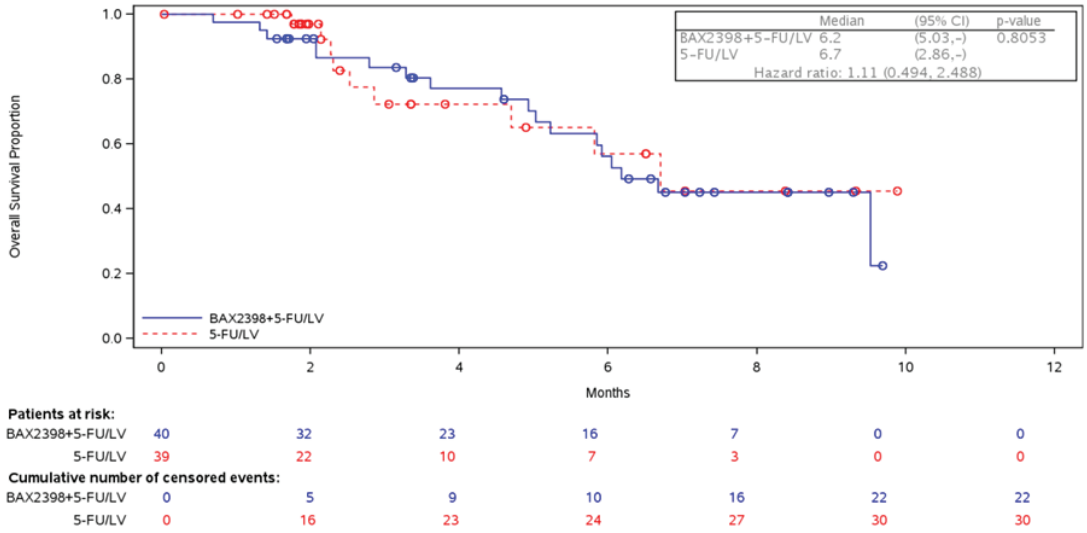
このため事後解析として感度分析を行った。この解析では、患者が後日死亡した場合であっても、治験薬投与終了後に開始した Front-line 治療の開始日をもって患者の生存期間を打切りとした。この新たな打切りアルゴリズムを用いて、Kaplan-Meier 法による生存時間解析を行い、OS の主解析と同様に Cox 比例ハザードモデルを適合させた。解析の結果、OS 中央値は本剤+5-FU/*l*-LV 群が 6.2 ヵ月間、5-FU/*l*-LV 群が 6.7 ヵ月間であった（HR=1.11、95% CI：0.494～2.488）（表 2.7.6.2.4-6 及び図 2.7.6.2.4-5）。

表 2.7.6.2.4-6 331501 試験：感度分析－Front-line 治療開始により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
Source: m5.3.5.1.3 post hoc analysis report, Table 5

図 2.7.6.2.4-5 331501 試験：感度分析－Front-line 治療開始により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）



LV: *l*-LV
Source: m5.3.5.1.3 post hoc analysis report, Figure 2

2.4.3.2.2.4　治療成功期間（TTF）

ITT 及び PP 解析集団では、TTF の中央値はいずれも本剤+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）よりも数値的に延長していた。層別なしのログランク検定により TTF を解析したが、統計学的な有意差は認められなかった（P= 0.134）。しかし、対応する HR は 0.70（95% CI：0.437～1.116）であり、本剤+5-FU/*l*-LV 群では 5-FU/*l*-LV 群と比べて良好な結果を示した（表 2.7.6.2.4-5）。

2.4.3.2.2.5　腫瘍マーカー反応（TMR）

CA 19-9 を TMR の評価に用いることができた患者は各群 28 例であった。CA 19-9 値がベースラインから 50%以上低下した患者は、本剤+5-FU/*l*-LV 群（5/28 例、17.9%）が 5-FU/*l*-LV 群（1/28 例、3.6%）よりも高かった（表 2.7.6.2.4-5）。

2.4.3.2.2.6　症状緩和効果（CBR)

CBR 率は、本剤+5-FU/*l*-LV 群で 17.6%（CBRE 解析集団 6/34 例）、5-FU/*l*-LV 群では 12.1%（CBRE 解析集団 4/33 例）であった（P= 0.492）（5.3.5.1.3 項 CSR Table 14.2.8.1）。

2.4.3.2.2.7　患者報告アウトカム（QOL）

EORTC-QLQ-C30 を用いて健康関連 QOL を測定した結果、本剤+5-FU/*l*-LV 群及び 5-FU/*l*-LV 群ともに健康関連 QOL は維持されていた。EORTC-QLQ-C30 のすべての機能及び症状尺度について、ベースラインからの変化量に 2 群間で顕著な差は認められなかった（5.3.5.1.3 項 CSR Table 13）。

全体的に、KPS に対する本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与の影響はほとんどなく、5-FU/*l*-LV 群との間に顕著な差はみられなかった（5.3.5.1.3 項 CSR Table 14.4.1）。

2.4.4　PK

PK 評価のために収集したすべての血漿検体を用いて薬物濃度を測定した。また、母集団薬物動態解析により、薬物濃度データを別途解析した。

イリノテカンの主要な活性代謝物である SN-38 の主な PK パラメータは、パート 1 及びパート 2 で要約した（詳細は 2.7.2.2.2 項参照）。331501 試験の日本人集団での $AUC_{0\text{-last}}$ の平均値（0 時間から最終濃度測定可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積）は 500.2 ng·hr/mL であり、これまでの海外試験で測定された SN-38 の $AUC_{0\text{-last}}$ の平均値と同程度であった。この結果から、日本人患者と他の人種（民族）との間で本剤の代謝と分布に大きな差はないことが示された。

また、母集団薬物動態解析により薬物濃度データを別途解析した。結果は別途報告する（詳細は 5.3.3.5.2 項参照）。

2.4.5　安全性の結果

2.4.5.1　曝露状況

治験薬は 2 週間ごとサイクルで、本剤、*l*-LV、5-FU の順に投与された。治験薬が 1 回以上投与された患者計 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。本剤+5-FU/*l*-LV 群の患者には、治験薬を 2 週間ごとに 90（±10）分かけて点滴静注した。

本剤の曝露期間（S.D.）の平均は 15.06 週間（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。5-FU 及び *l*-LV 投与の曝露期間の平均（S.D.）は、本剤+5-FU/*l*-LV 群で 14.98 週間（12.706）、5-FU/*l*-LV 群で 10.18 週間（8.476）であった。本剤+5-FU/*l*-LV 群では 5-FU 及び *l*-LV の総投与量の平均（S.D.）はそれぞれ 22070.71 mg（18716.894）及び 2133.00 mg（1879.819）であり、5-FU/*l*-LV 群ではそれぞれ 17476.09 mg（13172.303）及び 1491.89 mg（1152.132）であった。

いずれの群でも、患者の大半が 6 週間以上の治験薬投与を受けた。本剤+5-FU/*l*-LV 群の患者の方が、5-FU/*l*-LV 群の患者に比べて治験薬の投与期間は長く、本剤+5-FU/*l*-LV 群では 18 週間以上にわたり治験薬が投与された患者は 15 例（32.6%）であり、5-FU/*l*-LV 群の 4 例（10.5%）よりも多かった。

本剤+5-FU/*l*-LV 群に比べて、治験薬を減量した患者は 5-FU/*l*-LV 群の方が少なかった。本剤+5-FU/*l*-LV 群では、治験薬を減量した患者は 1 回以上が 24 例（52.2%）、2 回以上が 8 例（17.4%）であった（5.3.5.1.3 項 Table 17）。本剤+5-FU/*l*-LV 群では、減量に至った患者数の合計（24 例）と減量に至った有害事象を発現した患者数（23 例）との間に不一致が認められた。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 331501 試験の CSR（5.3.5.1.3 項 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認められた。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。

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対しては、本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与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。この計 3 例は、治験実施計画書の規定により、いずれも本剤の用量を 60 mg/m^2 として投与を開始した。*UGT1A1*6* 対立遺伝子のホモ接合体を有する 2 例のうち 1 例の患者では、続く 2 サイクルでは本剤を 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。別の 1 例では、更に減量し、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。

2.4.5.2　有害事象

有害事象の概要を表 2.7.6.2.4-7 に示す。

有害事象は、本剤+5-FU/*l*-LV 群では全例（100%）に認められ、5-FU/*l*-LV 群では 86.8%に認められた。グレード 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、本剤+5-FU/*l*-LV 群の方が 5-FU/*l*-LV 群に比べて高かった（それぞれ 78.3%及び 36.8%）。

また、SAE の発現割合は、本剤+5-FU/*l*-LV 群（47.8%）の方が 5-FU/*l*-LV 群（23.7%）に比べて高かった。

表 2.7.6.2.4-7 331501 試験：有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	ALL AEs		Treatment Related AEs	
System Organ Class	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 (%)
Patients with at least one AE	46 (100.0)	33 (86.8)	46 (100.0)	26 (68.4)
Patients with at least one TEAE	46 (100.0)	33 (86.8)	46 (100.0)	26 (68.4)
Patients with serious AE	22 (47.8)	9 (23.7)	6 (13.0)	1 (2.6)
Patients with CTCAE grade 3 or grade 4	36 (78.3)	14 (36.8)	28 (60.9)	8 (21.1)
Patients with Grade 3 as most severe toxicity	26 (56.5)	13 (34.2)	21 (45.7)	8 (21.1)
Patients with Grade 4 as most severe toxicity	7 (15.2)	0 (0.0)	7 (15.2)	0 (0.0)
Patients with TEAE leading to any dose modification	35 (76.1)	12 (31.6)	33 (71.7)	6 (15.8)
Patients with TEAEs leading to dose delay	32 (69.6)	11 (28.9)	28 (60.9)	5 (13.2)
Patients with TEAE leading to dose reduction	23 (50.0)	3 (7.9)	23 (50.0)	3 (7.9)
Patients with TEAE leading to withdrawal of study drug	10 (21.7)	0 (0.0)	5 (10.9)	0 (0.0)
Patients with serious AE leading to a fatal outcome	4 (8.7)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Patients with TEAE leading to a fatal outcome	4 (8.7)	2 (5.3)	0 (0.0)	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: Serious AE included any serious events occurred before first dose of study drug.
Note: Related TEAE is defined as possibly related or probably related to study drug. Study drug related AE is defined when at least one of the 2 or 3 study drugs has a study drug related AE.
Note: AEs are coded based on MedDRA version 18.1.
Note: Grade 4 diarrhea is defined as >10 stools/day per protocol.
Note: Dose modification is defined as dose reduction, dose interruption or dose withdrawn.
Note: Dose delay is any action taken as infusion interrupted.
Note: Dose reduction is any action taken as dose decreased or slowing infusion rate.
TEAE = Treatment Emergent Adverse Events
CTCAE = National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03
Source: m5.3.5.1.3 CSR Table 18

有害事象（本剤+5-FU/*l*-LV 群における発現割合が 10%以上）を PT 別に表 2.7.6.2.4-8 に示す。

最もよくみられた有害事象は、悪心、好中球数減少、食欲減退、白血球数減少及び下痢であり、いずれも発現割合は本剤+5-FU/*l*-LV 群で高かった。最もよ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は、悪心、好中球数減少、食欲減退、白血球数減少及び下痢であり、抗悪

性腫瘍薬における知見を鑑み予想されたとおり、発現割合はいずれも本剤+5-FU/*l*-LV 群において 5-FU/*l*-LV 群に比べて高かった。

表 2.7.6.2.4-8 331501 試験：本剤+5-FU/*l*-LV 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）

		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 Patients with At Least One TEAE		46 (100.0)	33 (86.8)	46 (100.0)	26 (68.4)
Nausea	悪心	36 (78.3)	12 (31.6)	36 (78.3)	11 (28.9)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	29 (63.0)	3 (7.9)	29 (63.0)	3 (7.9)
Decreased appetite	食欲減退	28 (60.9)	15 (39.5)	28 (60.9)	12 (31.6)
White blood cell count decreased	白血球数減少	28 (60.9)	4 (10.5)	28 (60.9)	3 (7.9)
Diarrhoea	下痢	27 (58.7)	3 (7.9)	26 (56.5)	2 (5.3)
Malaise	倦怠感	13 (28.3)	8 (21.1)	12 (26.1)	7 (18.4)
Constipation	便秘	12 (26.1)	8 (21.1)	8 (17.4)	4 (10.5)
Pyrexia	発熱	12 (26.1)	2 (5.3)	9 (19.6)	1 (2.6)
Vomiting	嘔吐	12 (26.1)	9 (23.7)	11 (23.9)	6 (15.8)
Fatigue	疲労	11 (23.9)	7 (18.4)	11 (23.9)	6 (15.8)
Anaemia	貧血	10 (21.7)	1 (2.6)	9 (19.6)	1 (2.6)
Dysgeusia	味覚異常	10 (21.7)	0 (0.0)	10 (21.7)	0 (0.0)
Stomatitis	口内炎	9 (19.6)	2 (5.3)	8 (17.4)	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)	4 (8.7)	0 (0.0)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	5 (10.9)	1 (2.6)	3 (6.5)	1 (2.6)
Hypokalaemia	低カリウム血症	5 (10.9)	1 (2.6)	3 (6.5)	1 (2.6)
Neutropenia	好中球減少症	5 (10.9)	0 (0.0)	5 (10.9)	0 (0.0)
Pancreatic carcinoma	膵癌	5 (10.9)	3 (7.9)	0 (0.0)	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 19

2.4.5.3　死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

2.4.5.3.1　死亡

331501 試験では 42 例の患者が死亡し、多くは治験薬最終投与 30 日以降の死亡であった。主な死因は病勢進行であった。有害事象による死亡は 6 例で、うち 5 例は膵癌が死因であった。治験薬との因果関係が否定できない死亡はなかった。

2.4.5.3.2　その他の重篤な有害事象

本剤+5-FU/*l*-LV 群では、SAE は 22 例（47.8%）に発現し、このうち治験薬との因果関係が否定できない SAE は 6 例（13.0%）であった。5-FU/*l*-LV 群では、SAE は 9 例（23.7%）に発現し、このうち治験薬との因果関係が否定できない SAE は 1 例（2.6%）であった。

全体で最もよくみられた SAE は膵癌［本剤+5-FU/*l*-LV 群 3 例（6.5%）、5-FU/*l*-LV 群 2 例（5.3%）、以下同様］、胆管閉塞［3 例（6.5%）、0 例］、及び発熱［3 例（6.5%）、0 例］であった。その他の SAE は 1 例又は 2 例に認められた。本剤+5-FU/*l*-LV 群でみられた治験薬との因果関係が否定できない SAE は、医療機器関連感染（2 例、4.3%）、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（各 1 例、2.2%）であり、5-FU/*l*-LV 群でみられた治験薬との因果関係が否定できない SAE は食欲減退及び悪心（各 1 例、2.6%）であった。

2.4.5.3.3　その他の重要な有害事象

治験薬の休薬、減量又は投与中止に至った有害事象の発現割合は本剤+5-FU/*l*-LV 群で高かったが、二次治療ではこの結果は予測されたとおりであった。消化器系事象の発現により投与を中止した患者は 46 例中 1 例と少なく、治験実施計画書に規定した用量変更及び支持療法の指示は適切であった。骨髄機能抑制には治験薬の休薬、減量及び G-CSF 製剤の使用で対応した。骨髄機能抑制により、本剤+5-FU/*l*-LV 群の 46 例中 4 例が治験薬の投与を中止した。

本剤+5-FU/*l*-LV 群において *UGT1A1*28* 若しくは *UGT1A1*6* 対立遺伝子のいずれかのホモ接合体、又は *UGT1A1*28* 及び *UGT1A1*6* 対立遺伝子双方のヘテロ接合体を有する患者 3 例では、好中球数減少、白血球数減少、悪心及び下痢がいずれも 3 例中 3 例で発現し、5-FU/*l*-LV 群に比べて発現割合が高かった。

2.4.5.4　臨床検査値

臨床検査値の変化は、本試験集団及び本投与レジメンで予測されたとおりであった。

2.4.5.5　　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関するその他の所見

バイタルサイン及び心電図の結果は、本試験集団及び本投与レジメンで予測されたとおりであった。データカットオフ時点で、臨床的に重要な QT 延長は認められなかった。

2.4.6　　結論

331501 試験で日本人患者を対象に実施した本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与は安全であり、IDMC による判定と同様であった。日本人患者において新たな安全性上のシグナルは特定されず、331501 試験で確認された安全性プロファイルは NAPOLI-1 試験と一致していた。パート 1 で評価した患者の PK パラメータは、NAPOLI-1 試験でみられた結果と同様であった。また、本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与の有効性は良好であった。

結論として、ゲムシタビンベースの前治療後に増悪が認められた転移性膵臓癌患者に対する本剤+5-FU/*l*-LV 併用投与の臨床的有用性は、331501 試験で得られた PK、有効性及び安全性データの総合的な判断により支持されるものであると考えた。

3　付録

3.1　治験薬投与下で発現した有害事象

3.1.1　PEP0201 試験（評価資料、5.3.3.2.1 項）

表 2.7.6.3.1-1 PEP0201 試験：治験薬投与下で発現した因果関係を問わない投与群別の有害事象（安全性解析対象集団）

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	60 mg/m^2 BAX2398 (N= 1) n (%)	120 mg/m^2 BAX2398 (N= 6) n (%)	180 mg/m^2 BAX2398 (N= 4) n (%)
Number of Subjects With Any TEAE(s)		1 (100)	6 (100)	4 (100)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	血液およびリンパ系障害	0	2 (33.3)	2 (50.0)
ANAEMIA	貧血	0	1 (16.7)	1 (25.0)
FEBRILE NEUTROPENIA	発熱性好中球減少症	0	0	1 (25.0)
HAEMORRHAGIC ANAEMIA	出血性貧血	0	0	1 (25.0)
LEUKOPENIA	白血球減少症	0	2 (33.3)	2 (50.0)
NEUTROPENIA	好中球減少症	0	2 (33.3)	2 (50.0)
THROMBOCYTOPENIA	血小板減少症	0	0	1 (25.0)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	耳および迷路障害	0	1 (16.7)	0
EAR PRURITUS	耳そう痒症	0	1 (16.7)	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	1 (100)	6 (100)	4 (100)
ABDOMINAL DISCOMFORT	腹部不快感	0	0	1 (25.0)
ABDOMINAL PAIN	腹痛	0	1 (16.7)	0
ANAL HAEMORRHAGE	肛門出血	0	0	1 (25.0)
CONSTIPATION	便秘	0	2 (33.3)	0
DIARRHOEA	下痢	1 (100)	6 (100)	4 (100)

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	60 mg/m^2 BAX2398 (N= 1) n (%)	120 mg/m^2 BAX2398 (N= 6) n (%)	180 mg/m^2 BAX2398 (N= 4) n (%)
GASTRITIS	胃炎	0	1 (16.7)	1 (25.0)
GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	胃食道逆流性疾患	0	1 (16.7)	0
INTESTINAL OBSTRUCTION	腸閉塞	0	1 (16.7)	0
MOUTH ULCERATION	口腔内潰瘍形成	0	1 (16.7)	0
NAUSEA	悪心	1 (100)	6 (100)	2 (50.0)
OESOPHAGEAL PAIN	食道痛	0	0	1 (25.0)
STOMATITIS	口内炎	0	1 (16.7)	0
VOMITING	嘔吐	1 (100)	6 (100)	2 (50.0)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (100)	4 (66.7)	1 (25.0)
FATIGUE	疲労	1 (100)	4 (66.7)	1 (25.0)
OEDEMA	浮腫	0	1 (16.7)	0
PYREXIA	発熱	0	1 (16.7)	1 (25.0)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症	0	3 (50.0)	2 (50.0)
CELLULITIS	蜂巣炎	0	0	1 (25.0)
DEVICE RELATED INFECTION	医療機器関連感染	0	1 (16.7)	0
HERPES SIMPLEX	単純ヘルペス	0	1 (16.7)	0
HERPES ZOSTER	帯状疱疹	0	0	1 (25.0)
INFECTION	感染	0	0	1 (25.0)
OESOPHAGEAL CANDIDIASIS	食道カンジダ症	0	1 (16.7)	0
URINARY TRACT INFECTION	尿路感染	0	2 (33.3)	0
INVESTIGATIONS	臨床検査	1 (100)	3 (50.0)	1 (25.0)
HEPATIC ENZYME INCREASED	肝酵素上昇	0	1 (16.7)	0

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	60 mg/m^2 BAX2398 (N= 1) n (%)	120 mg/m^2 BAX2398 (N= 6) n (%)	180 mg/m^2 BAX2398 (N= 4) n (%)
URINE COLOUR ABNORMAL	尿色調異常	0	0	1 (25.0)
WEIGHT DECREASED	体重減少	1 (100)	2 (33.3)	1 (25.0)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	代謝および栄養障害	0	3 (50.0)	3 (75.0)
DECREASED APPETITE	食欲減退	0	2 (33.3)	1 (25.0)
ELECTROLYTE IMBALANCE	電解質失調	0	1 (16.7)	1 (25.0)
HYPOALBUMINAEMIA	低アルブミン血症	0	1 (16.7)	0
HYPOCALCAEMIA	低カルシウム血症	0	0	1 (25.0)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害	0	2 (33.3)	0
MUSCULOSKELETAL PAIN	筋骨格痛	0	1 (16.7)	0
MYALGIA	筋肉痛	0	1 (16.7)	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	1 (100)	2 (33.3)	1 (25.0)
DIZZINESS	浮動性めまい	0	2 (33.3)	0
HEADACHE	頭痛	0	1 (16.7)	1 (25.0)
PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY	末梢性感覚ニューロパチー	1 (100)	0	0
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害	0	1 (16.7)	1 (25.0)
INSOMNIA	不眠症	0	1 (16.7)	1 (25.0)
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	生殖系および乳房障害	0	1 (16.7)	0
MENOPAUSAL SYMPTOMS	閉経期症状	0	1 (16.7)	0
VAGINAL HAEMORRHAGE	腟出血	0	1 (16.7)	0

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	60 mg/m^2 BAX2398 (N= 1) n (%)	120 mg/m^2 BAX2398 (N= 6) n (%)	180 mg/m^2 BAX2398 (N= 4) n (%)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (33.3)	1 (25.0)
COUGH	咳嗽	0	0	1 (25.0)
DYSPNOEA	呼吸困難	0	1 (16.7)	0
OROPHARYNGEAL PAIN	口腔咽頭痛	0	1 (16.7)	0
PLEURAL EFFUSION	胸水	0	1 (16.7)	0
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害	0	3 (50.0)	3 (75.0)
ALOPECIA	脱毛症	0	3 (50.0)	3 (75.0)
ERYTHEMA MULTIFORME	多形紅斑	0	0	1 (25.0)
PRURITUS	そう痒症	0	2 (33.3)	0
VASCULAR DISORDERS	血管障害	0	1 (16.7)	0
HYPOTENSION	低血圧	0	1 (16.7)	0

Adverse events are coded using MedDRA version 14.1.
Presentation order is alphabetical. Patients are counted only once for each SOC and PT.
Program: r2720-t-ae-teae-pep0201.sas, Output: r2720-t3-2-22.rtf, Generated on: 05DEC2017 16:29

表 2.7.6.3.1-2 PEP0201 試験：治験薬投与下で発現した因果関係が否定できない投与群別の有害事象（安全性解析対象集団）

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	60 mg/m^2 BAX2398 (N= 1) n (%)	120 mg/m^2 BAX2398 (N= 6) n (%)	180 mg/m^2 BAX2398 (N= 4) n (%)
Number of Subjects With Treatment-Related TEAE(s)		1 (100)	6 (100)	4 (100)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	血液およびリンパ系障害	0	2 (33.3)	2 (50.0)
ANAEMIA	貧血	0	1 (16.7)	1 (25.0)
FEBRILE NEUTROPENIA	発熱性好中球減少症	0	0	1 (25.0)
HAEMORRHAGIC ANAEMIA	出血性貧血	0	0	1 (25.0)
LEUKOPENIA	白血球減少症	0	2 (33.3)	2 (50.0)
NEUTROPENIA	好中球減少症	0	2 (33.3)	2 (50.0)
THROMBOCYTOPENIA	血小板減少症	0	0	1 (25.0)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	1 (100)	6 (100)	4 (100)
ABDOMINAL DISCOMFORT	腹部不快感	0	0	1 (25.0)
ANAL HAEMORRHAGE	肛門出血	0	0	1 (25.0)
DIARRHOEA	下痢	1 (100)	6 (100)	4 (100)
GASTRITIS	胃炎	0	1 (16.7)	0
NAUSEA	悪心	1 (100)	4 (66.7)	2 (50.0)
OESOPHAGEAL PAIN	食道痛	0	0	1 (25.0)
STOMATITIS	口内炎	0	1 (16.7)	0
VOMITING	嘔吐	1 (100)	5 (83.3)	2 (50.0)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (100)	3 (50.0)	1 (25.0)
FATIGUE	疲労	1 (100)	3 (50.0)	1 (25.0)
PYREXIA	発熱	0	1 (16.7)	0

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	60 mg/m^2 BAX2398 (N= 1) n (%)	120 mg/m^2 BAX2398 (N= 6) n (%)	180 mg/m^2 BAX2398 (N= 4) n (%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症	0	1 (16.7)	2 (50.0)
CELLULITIS	蜂巣炎	0	0	1 (25.0)
DEVICE RELATED INFECTION	医療機器関連感染	0	1 (16.7)	0
HERPES ZOSTER	帯状疱疹	0	0	1 (25.0)
INFECTION	感染	0	0	1 (25.0)
INVESTIGATIONS	臨床検査	1 (100)	2 (33.3)	1 (25.0)
WEIGHT DECREASED	体重減少	1 (100)	2 (33.3)	1 (25.0)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	代謝および栄養障害	0	2 (33.3)	3 (75.0)
DECREASED APPETITE	食欲減退	0	1 (16.7)	1 (25.0)
ELECTROLYTE IMBALANCE	電解質失調	0	1 (16.7)	1 (25.0)
HYPOCALCAEMIA	低カルシウム血症	0	0	1 (25.0)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	1 (100)	2 (33.3)	0
DIZZINESS	浮動性めまい	0	2 (33.3)	0
PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY	末梢性感覚ニューロパチー	1 (100)	0	0
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害	0	3 (50.0)	3 (75.0)
ALOPECIA	脱毛症	0	3 (50.0)	3 (75.0)
ERYTHEMA MULTIFORME	多形紅斑	0	0	1 (25.0)
PRURITUS	そう痒症	0	1 (16.7)	0

Adverse events are coded using MedDRA version 14.1.
Presentation order is alphabetical. Patients are counted only once for each SOC and PT, based on the most related to study drug.
Program: r2720-t-ae-teae-pep0201.sas, Output: r2720-t3-4-22.rtf, Generated on: 05DEC2017 16:29

3.1.2　PEP0203 試験（評価資料、5.3.3.2.2 項）

表 2.7.6.3.1 - 3 PEP0203 試験：治験薬投与下で発現した因果関係を問わない投与群別の有害事象（安全性解析対象集団）

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	60 mg/m² BAX2398+5-FU (N= 3) n (%)	80 mg/m² BAX2398+5-FU (N= 6) n (%)	100mg/m² BAX2398+5-FU (N= 5) n (%)	120 mg/m² BAX2398+5-FU (N= 2) n (%)
Number of Subjects With Any TEAE(s)		3 (100)	6 (100)	5 (100)	2 (100)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	血液およびリンパ系障害	0	5 (83.3)	5 (100)	2 (100)
ANAEMIA	貧血	0	3 (50.0)	5 (100)	1 (50.0)
FEBRILE NEUTROPENIA	発熱性好中球減少症	0	0	1 (20.0)	0
LEUKOPENIA	白血球減少症	0	2 (33.3)	3 (60.0)	1 (50.0)
LYMPHOPENIA	リンパ球減少症	0	0	0	1 (50.0)
NEUTROPENIA	好中球減少症	0	3 (50.0)	3 (60.0)	2 (100)
THROMBOCYTOPENIA	血小板減少症	0	2 (33.3)	1 (20.0)	1 (50.0)
CARDIAC DISORDERS	心臓障害	0	0	1 (20.0)	0
PALPITATIONS	動悸	0	0	1 (20.0)	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	3 (100)	6 (100)	5 (100)	2 (100)
ABDOMINAL DISTENSION	腹部膨満	0	1 (16.7)	1 (20.0)	1 (50.0)
ABDOMINAL PAIN	腹痛	1 (33.3)	2 (33.3)	2 (40.0)	2 (100)
ABDOMINAL PAIN UPPER	上腹部痛	0	1 (16.7)	1 (20.0)	0
ASCITES	腹水	1 (33.3)	0	1 (20.0)	0
CONSTIPATION	便秘	3 (100)	0	3 (60.0)	0
DIARRHOEA	下痢	1 (33.3)	5 (83.3)	4 (80.0)	2 (100)

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	60 mg/m² BAX2398+5-FU (N= 3) n (%)	80 mg/m² BAX2398+5-FU (N= 6) n (%)	100mg/m² BAX2398+5-FU (N= 5) n (%)	120 mg/m² BAX2398+5-FU (N= 2) n (%)
EPIGASTRIC DISCOMFORT	心窩部不快感	0	0	0	1 (50.0)
GASTRIC HAEMORRHAGE	胃出血	0	0	1 (20.0)	0
GASTRITIS	胃炎	1 (33.3)	1 (16.7)	0	0
GASTROINTESTINAL HAEMORRHAGE	胃腸出血	0	1 (16.7)	0	0
HAEMORRHOIDS	痔核	0	0	1 (20.0)	0
ILEUS	イレウス	0	0	1 (20.0)	0
MOUTH ULCERATION	口腔内潰瘍形成	0	1 (16.7)	1 (20.0)	0
NAUSEA	悪心	2 (66.7)	5 (83.3)	4 (80.0)	2 (100)
OESOPHAGITIS	食道炎	1 (33.3)	0	0	0
REGURGITATION	吐き戻し	0	1 (16.7)	0	0
STOMATITIS	口内炎	0	0	2 (40.0)	0
VOMITING	嘔吐	2 (66.7)	5 (83.3)	4 (80.0)	1 (50.0)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (100)	5 (83.3)	4 (80.0)	2 (100)
ASTHENIA	無力症	0	0	3 (60.0)	1 (50.0)
CHEST DISCOMFORT	胸部不快感	1 (33.3)	0	0	0
CHEST PAIN	胸痛	0	1 (16.7)	0	0
DISEASE PROGRESSION	疾患進行	0	0	0	1 (50.0)
FATIGUE	疲労	3 (100)	0	2 (40.0)	1 (50.0)
MUCOSAL INFLAMMATION	粘膜の炎症	0	3 (50.0)	2 (40.0)	2 (100)
OEDEMA	浮腫	0	1 (16.7)	0	0
OEDEMA PERIPHERAL	末梢性浮腫	0	0	0	1 (50.0)

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	60 mg/m² BAX2398+5-FU (N= 3) n (%)	80 mg/m² BAX2398+5-FU (N= 6) n (%)	100mg/m² BAX2398+5-FU (N= 5) n (%)	120 mg/m² BAX2398+5-FU (N= 2) n (%)
PAIN	疼痛	0	1 (16.7)	0	0
PYREXIA	発熱	0	2 (33.3)	4 (80.0)	1 (50.0)
UNEVALUABLE EVENT	評価不能の事象	1 (33.3)	3 (50.0)	2 (40.0)	0
HEPATOBILIARY DISORDERS	肝胆道系障害	0	0	1 (20.0)	1 (50.0)
HYPERBILIRUBINAEMIA	高ビリルビン血症	0	0	1 (20.0)	1 (50.0)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症	3 (100)	4 (66.7)	3 (60.0)	1 (50.0)
DEVICE RELATED INFECTION	医療機器関連感染	0	0	1 (20.0)	0
HEPATITIS VIRAL	ウイルス性肝炎	0	1 (16.7)	0	0
HERPES VIRUS INFECTION	ヘルペスウイルス感染	0	1 (16.7)	0	0
INFECTION	感染	0	1 (16.7)	2 (40.0)	1 (50.0)
PNEUMONIA	肺炎	0	1 (16.7)	0	0
PNEUMONIA PRIMARY ATYPICAL	原発性異型肺炎	1 (33.3)	0	0	0
PULMONARY TUBERCULOSIS	肺結核	1 (33.3)	0	0	0
SEPTIC SHOCK	敗血症性ショック	0	1 (16.7)	0	0
TONSILLITIS	扁桃炎	1 (33.3)	0	0	0
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	上気道感染	0	0	1 (20.0)	0
URINARY TRACT INFECTION	尿路感染	0	2 (33.3)	0	0
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (20.0)	0
WOUND COMPLICATION	創合併症	0	0	1 (20.0)	0

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	60 mg/m² BAX2398+5-FU (N= 3) n (%)	80 mg/m² BAX2398+5-FU (N= 6) n (%)	100mg/m² BAX2398+5-FU (N= 5) n (%)	120 mg/m² BAX2398+5-FU (N= 2) n (%)
INVESTIGATIONS	臨床検査	3 (100)	3 (50.0)	5 (100)	2 (100)
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (66.7)	1 (16.7)	1 (20.0)	1 (50.0)
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 (33.3)	2 (33.3)	0	1 (50.0)
BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (50.0)
BLOOD BILIRUBIN INCREASED	血中ビリルビン増加	0	1 (16.7)	0	0
BLOOD CHLORIDE DECREASED	血中クロール減少	0	1 (16.7)	1 (20.0)	0
BLOOD UREA INCREASED	血中尿素増加	0	1 (16.7)	0	0
GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE INCREASED	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (20.0)	0
LIPASE INCREASED	リパーゼ増加	0	0	0	1 (50.0)
NEUTROPHIL COUNT	好中球数	1 (33.3)	0	0	0
WEIGHT DECREASED	体重減少	1 (33.3)	2 (33.3)	3 (60.0)	2 (100)
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	白血球数減少	1 (33.3)	0	1 (20.0)	1 (50.0)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	代謝および栄養障害	1 (33.3)	5 (83.3)	3 (60.0)	2 (100)
DECREASED APPETITE	食欲減退	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (40.0)	0
HYPERGLYCAEMIA	高血糖	0	1 (16.7)	1 (20.0)	1 (50.0)
HYPERKALAEMIA	高カリウム血症	1 (33.3)	0	0	0
HYPOALBUMINAEMIA	低アルブミン血症	0	1 (16.7)	2 (40.0)	1 (50.0)

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	60 mg/m² BAX2398+5-FU (N= 3) n (%)	80 mg/m² BAX2398+5-FU (N= 6) n (%)	100mg/m² BAX2398+5-FU (N= 5) n (%)	120 mg/m² BAX2398+5-FU (N= 2) n (%)
HYPOCALCAEMIA	低カルシウム血症	0	3 (50.0)	1 (20.0)	1 (50.0)
HYPOKALAEMIA	低カリウム血症	1 (33.3)	4 (66.7)	2 (40.0)	1 (50.0)
HYPOMAGNESAEMIA	低マグネシウム血症	0	1 (16.7)	1 (20.0)	0
HYPONATRAEMIA	低ナトリウム血症	0	2 (33.3)	1 (20.0)	1 (50.0)
HYPOPHOSPHATAEMIA	低リン酸血症	0	0	1 (20.0)	1 (50.0)
MALNUTRITION	栄養障害	0	1 (16.7)	0	0
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (20.0)	0
MUSCULOSKELETAL STIFFNESS	筋骨格硬直	0	1 (16.7)	0	0
MYALGIA	筋肉痛	1 (33.3)	0	0	0
NECK PAIN	頚部痛	0	0	1 (20.0)	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）	1 (33.3)	0	0	0
TUMOUR PAIN	腫瘍疼痛	1 (33.3)	0	0	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	0	1 (16.7)	3 (60.0)	1 (50.0)
DIZZINESS	浮動性めまい	0	1 (16.7)	3 (60.0)	0
HEADACHE	頭痛	0	0	2 (40.0)	1 (50.0)
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害	2 (66.7)	1 (16.7)	2 (40.0)	1 (50.0)
CONFUSIONAL STATE	錯乱状態	1 (33.3)	0	0	0
DELIRIUM	譫妄	0	0	1 (20.0)	0

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	60 mg/m² BAX2398+5-FU (N= 3) n (%)	80 mg/m² BAX2398+5-FU (N= 6) n (%)	100mg/m² BAX2398+5-FU (N= 5) n (%)	120 mg/m² BAX2398+5-FU (N= 2) n (%)
DEPRESSION	うつ病	0	0	0	1 (50.0)
DRUG DEPENDENCE	薬物依存	1 (33.3)	0	0	0
INSOMNIA	不眠症	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (20.0)	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (100)	2 (33.3)	3 (60.0)	1 (50.0)
COUGH	咳嗽	3 (100)	1 (16.7)	1 (20.0)	0
DYSPNOEA	呼吸困難	2 (66.7)	0	0	1 (50.0)
HAEMOPTYSIS	喀血	0	0	1 (20.0)	0
HICCUPS	しゃっくり	0	0	0	1 (50.0)
OROPHARYNGEAL PAIN	口腔咽頭痛	1 (33.3)	0	1 (20.0)	0
PLEURAL EFFUSION	胸水	1 (33.3)	1 (16.7)	0	0
RHINORRHOEA	鼻漏	0	1 (16.7)	0	0
WHEEZING	喘鳴	1 (33.3)	0	0	0
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害	0	2 (33.3)	2 (40.0)	1 (50.0)
ALOPECIA	脱毛症	0	2 (33.3)	2 (40.0)	1 (50.0)
PALMAR-PLANTAR ERYTHRODYSAESTHESIA SYNDROME	手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	1 (16.7)	0	0
VASCULAR DISORDERS	血管障害	0	0	1 (20.0)	0
HAEMORRHAGE	出血	0	0	1 (20.0)	0
HYPOTENSION	低血圧	0	0	1 (20.0)	0

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	60 mg/m^2 BAX2398+5-FU (N= 3) n (%)	80 mg/m^2 BAX2398+5-FU (N= 6) n (%)	100mg/m^2 BAX2398+5-FU (N= 5) n (%)	120 mg/m^2 BAX2398+5-FU (N= 2) n (%)

Adverse events are coded using MedDRA version 14.1.
Presentation order is alphabetical. Patients are counted only once for each SOC and PT.
Program: r2720-t-ae-teae-pep0203.sas, Output: r2720-t3-2-20.rtf, Generated on: 05DEC2017 16:29

表 2.7.6.3.1-4 PEP0203 試験：治験薬投与下で発現した因果関係が否定できない投与群別の有害事象（安全性解析対象集団）

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	60 mg/m^2 BAX2398+5-FU (N= 3) n (%)	80 mg/m^2 BAX2398+5-FU (N= 6) n (%)	100mg/m^2 BAX2398+5-FU (N= 5) n (%)	120 mg/m^2 BAX2398+5-FU (N= 2) n (%)
Number of Subjects With Treatment-Related TEAE(s)		2 (66.7)	6 (100)	5 (100)	2 (100)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	血液およびリンパ系障害	0	4 (66.7)	5 (100)	2 (100)
ANAEMIA	貧血	0	3 (50.0)	3 (60.0)	1 (50.0)
FEBRILE NEUTROPENIA	発熱性好中球減少症	0	0	1 (20.0)	0
LEUKOPENIA	白血球減少症	0	2 (33.3)	3 (60.0)	1 (50.0)
NEUTROPENIA	好中球減少症	0	3 (50.0)	3 (60.0)	2 (100)
THROMBOCYTOPENIA	血小板減少症	0	1 (16.7)	1 (20.0)	1 (50.0)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	2 (66.7)	5 (83.3)	4 (80.0)	2 (100)
ABDOMINAL PAIN	腹痛	0	0	2 (40.0)	1 (50.0)
DIARRHOEA	下痢	1 (33.3)	5 (83.3)	4 (80.0)	2 (100)
MOUTH ULCERATION	口腔内潰瘍形成	0	1 (16.7)	1 (20.0)	0
NAUSEA	悪心	2 (66.7)	5 (83.3)	4 (80.0)	2 (100)
STOMATITIS	口内炎	0	0	2 (40.0)	0
VOMITING	嘔吐	2 (66.7)	4 (66.7)	4 (80.0)	1 (50.0)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (66.7)	3 (50.0)	4 (80.0)	2 (100)
ASTHENIA	無力症	0	0	3 (60.0)	1 (50.0)
FATIGUE	疲労	2 (66.7)	0	2 (40.0)	1 (50.0)
MUCOSAL INFLAMMATION	粘膜の炎症	0	3 (50.0)	2 (40.0)	2 (100)
PYREXIA	発熱	0	0	2 (40.0)	0
UNEVALUABLE EVENT	評価不能の事象	1 (33.3)	0	0	0

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	60 mg/m^2 BAX2398+5-FU (N= 3) n (%)	80 mg/m^2 BAX2398+5-FU (N= 6) n (%)	100mg/m^2 BAX2398+5-FU (N= 5) n (%)	120 mg/m^2 BAX2398+5-FU (N= 2) n (%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症	0	0	1 (20.0)	1 (50.0)
INFECTION	感染	0	0	1 (20.0)	1 (50.0)
INVESTIGATIONS	臨床検査	2 (66.7)	2 (33.3)	5 (100)	2 (100)
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (66.7)	1 (16.7)	1 (20.0)	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 (33.3)	0	0	0
BLOOD BILIRUBIN INCREASED	血中ビリルビン増加	0	1 (16.7)	0	0
NEUTROPHIL COUNT	好中球数	1 (33.3)	0	0	0
WEIGHT DECREASED	体重減少	0	1 (16.7)	3 (60.0)	2 (100)
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	白血球数減少	1 (33.3)	0	1 (20.0)	1 (50.0)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	代謝および栄養障害	0	2 (33.3)	2 (40.0)	1 (50.0)
DECREASED APPETITE	食欲減退	0	1 (16.7)	2 (40.0)	0
HYPOKALAEMIA	低カリウム血症	0	1 (16.7)	0	1 (50.0)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害	1 (33.3)	0	0	0
MYALGIA	筋肉痛	1 (33.3)	0	0	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	0	0	1 (20.0)	0
DIZZINESS	浮動性めまい	0	0	1 (20.0)	0
HEADACHE	頭痛	0	0	1 (20.0)	0
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害	0	1 (16.7)	0	1 (50.0)
DEPRESSION	うつ病	0	0	0	1 (50.0)

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	60 mg/m^2 BAX2398+5-FU (N= 3) n (%)	80 mg/m^2 BAX2398+5-FU (N= 6) n (%)	100mg/m^2 BAX2398+5-FU (N= 5) n (%)	120 mg/m^2 BAX2398+5-FU (N= 2) n (%)
INSOMNIA	不眠症	0	1 (16.7)	0	0
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害	0	2 (33.3)	2 (40.0)	1 (50.0)
ALOPECIA	脱毛症	0	2 (33.3)	2 (40.0)	1 (50.0)
PALMAR-PLANTAR ERYTHRODYSAESTHESIA SYNDROME	手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	1 (16.7)	0	0

Adverse events are coded using MedDRA version 14.1.
Presentation order is alphabetical. Patients are counted only once for each SOC and PT, based on the most related to study drug.
Program: r2720-t-ae-teae-pep0203.sas, Output: r2720-t3-4-20.rtf, Generated on: 05DEC2017 16:29

3.1.3　MM-398-07-03-01 試験（NAPOLI-1 試験）（カットオフ日：2014 年 2 月 14 日）（評価資料、5.3.5.1.1 項）

表 2.7.6.3.1-5 NAPOLI-1 試験：治験薬投与下で発現した因果関係を問わない投与群別の有害事象（安全性解析対象集団）

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAX2398 (N=147) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)	BAX2398+5-FU/LV (N=117) n (%)
Number of Subjects With Any TEAE(s)		145 (98.6)	132 (98.5)	116 (99.1)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	血液およびリンパ系障害	69 (46.9)	36 (26.9)	68 (58.1)
AGRANULOCYTOSIS	無顆粒球症	0	0	1 (0.9)
ANAEMIA	貧血	48 (32.7)	31 (23.1)	46 (39.3)
COAGULOPATHY	凝血異常	2 (1.4)	0	0
DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION	播種性血管内凝固	2 (1.4)	0	0
FEBRILE NEUTROPENIA	発熱性好中球減少症	7 (4.8)	1 (0.7)	3 (2.6)
GRANULOCYTOPENIA	顆粒球減少症	0	0	1 (0.9)
HAEMORRHAGIC ANAEMIA	出血性貧血	1 (0.7)	0	0
LEUKOCYTOSIS	白血球増加症	3 (2.0)	0	0
LEUKOPENIA	白血球減少症	6 (4.1)	1 (0.7)	12 (10.3)
LYMPHOPENIA	リンパ球減少症	3 (2.0)	0	2 (1.7)
NEUTROPENIA	好中球減少症	22 (15.0)	4 (3.0)	27 (23.1)
PANCYTOPENIA	汎血球減少症	0	0	2 (1.7)
SPLENIC VEIN THROMBOSIS	脾静脈血栓症	0	0	1 (0.9)
THROMBOCYTOPENIA	血小板減少症	5 (3.4)	6 (4.5)	7 (6.0)
CARDIAC DISORDERS	心臓障害	8 (5.4)	6 (4.5)	4 (3.4)
ACUTE CORONARY SYNDROME	急性冠動脈症候群	1 (0.7)	0	0
ARRHYTHMIA	不整脈	0	1 (0.7)	0

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAX2398 (N=147) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)	BAX2398+5-FU/LV (N=117) n (%)
ATRIAL FIBRILLATION	心房細動	2 (1.4)	1 (0.7)	0
BRADYCARDIA	徐脈	0	1 (0.7)	0
CYANOSIS	チアノーゼ	0	0	1 (0.9)
ENDOCARDITIS NONINFECTIVE	非感染性心内膜炎	0	1 (0.7)	0
MYOCARDIAL INFARCTION	心筋梗塞	0	1 (0.7)	0
PALPITATIONS	動悸	1 (0.7)	2 (1.5)	1 (0.9)
SINUS TACHYCARDIA	洞性頻脈	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.9)
TACHYCARDIA	頻脈	2 (1.4)	0	1 (0.9)
CONGENITAL, FAMILIAL AND GENETIC DISORDERS	先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.7)	0
HYDROCELE	陰嚢水瘤	0	1 (0.7)	0
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	耳および迷路障害	3 (2.0)	2 (1.5)	3 (2.6)
CUPULOLITHIASIS	クプラ結石症	0	0	1 (0.9)
EAR DISCOMFORT	耳不快感	0	0	1 (0.9)
EAR DISORDER	耳の障害	1 (0.7)	0	0
HEARING IMPAIRED	聴覚障害	0	1 (0.7)	0
VERTIGO	回転性めまい	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.9)
EYE DISORDERS	眼障害	3 (2.0)	5 (3.7)	6 (5.1)
BLEPHARITIS	眼瞼炎	0	0	1 (0.9)
CONJUNCTIVITIS	結膜炎	1 (0.7)	0	0
DRY EYE	眼乾燥	1 (0.7)	1 (0.7)	0

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAX2398 (N=147) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)	BAX2398+5-FU/LV (N=117) n (%)
EYE DISCHARGE	眼脂	0	1 (0.7)	0
EYE IRRITATION	眼刺激	0	0	1 (0.9)
EYE PAIN	眼痛	0	1 (0.7)	0
EYE PRURITUS	眼そう痒症	0	1 (0.7)	1 (0.9)
KERATITIS	角膜炎	0	0	1 (0.9)
MYDRIASIS	散瞳	0	1 (0.7)	0
OCULAR HYPERAEMIA	眼充血	1 (0.7)	0	0
PERIORBITAL OEDEMA	眼窩周囲浮腫	0	0	1 (0.9)
PHOTOPHOBIA	羞明	0	0	1 (0.9)
VISION BLURRED	霧視	0	0	1 (0.9)
VISUAL IMPAIRMENT	視力障害	0	0	1 (0.9)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	140 (95.2)	110 (82.1)	108 (92.3)
ABDOMINAL DISCOMFORT	腹部不快感	3 (2.0)	2 (1.5)	2 (1.7)
ABDOMINAL DISTENSION	腹部膨満	12 (8.2)	8 (6.0)	10 (8.5)
ABDOMINAL PAIN	腹痛	50 (34.0)	43 (32.1)	28 (23.9)
ABDOMINAL PAIN LOWER	下腹部痛	0	2 (1.5)	0
ABDOMINAL PAIN UPPER	上腹部痛	17 (11.6)	10 (7.5)	12 (10.3)
ABDOMINAL TENDERNESS	腹部圧痛	0	0	3 (2.6)
APHTHOUS STOMATITIS	アフタ性口内炎	0	0	2 (1.7)
ASCITES	腹水	14 (9.5)	12 (9.0)	6 (5.1)
CAECITIS	盲腸炎	1 (0.7)	0	0
COLITIS	大腸炎	3 (2.0)	0	1 (0.9)
COLITIS ISCHAEMIC	虚血性大腸炎	0	0	1 (0.9)

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAX2398 (N=147) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)	BAX2398+5-FU/LV (N=117) n (%)
CONSTIPATION	便秘	26 (17.7)	32 (23.9)	28 (23.9)
DIARRHOEA	下痢	103 (70.1)	35 (26.1)	70 (59.8)
DRY MOUTH	口内乾燥	2 (1.4)	4 (3.0)	4 (3.4)
DUODENAL FISTULA	十二指腸瘻	1 (0.7)	0	0
DUODENAL ULCER	十二指腸潰瘍	0	1 (0.7)	2 (1.7)
DYSPEPSIA	消化不良	5 (3.4)	4 (3.0)	5 (4.3)
DYSPHAGIA	嚥下障害	4 (2.7)	0	0
ENTERITIS	小腸炎	1 (0.7)	0	0
EPIGASTRIC DISCOMFORT	心窩部不快感	0	1 (0.7)	1 (0.9)
ERUCTATION	おくび	1 (0.7)	0	0
FAECAL INCONTINENCE	便失禁	1 (0.7)	0	0
FAECES PALE	白色便	0	0	1 (0.9)
FLATULENCE	鼓腸	3 (2.0)	1 (0.7)	3 (2.6)
GASTRIC ULCER	胃潰瘍	1 (0.7)	0	0
GASTRIC VARICES HAEMORRHAGE	胃静脈瘤出血	0	1 (0.7)	0
GASTRITIS	胃炎	1 (0.7)	0	0
GASTRITIS EROSIVE	びらん性胃炎	0	1 (0.7)	0
GASTRITIS HAEMORRHAGIC	出血性胃炎	0	1 (0.7)	0
GASTROINTESTINAL HAEMORRHAGE	胃腸出血	2 (1.4)	2 (1.5)	3 (2.6)
GASTROINTESTINAL OBSTRUCTION	胃腸管閉塞	0	1 (0.7)	0
GASTROINTESTINAL TOXICITY	胃腸毒性	1 (0.7)	0	0
GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	胃食道逆流性疾患	2 (1.4)	6 (4.5)	6 (5.1)
GLOSSODYNIA	舌痛	1 (0.7)	0	0
HAEMATEMESIS	吐血	0	1 (0.7)	0

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAX2398 (N=147) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)	BAX2398+5-FU/LV (N=117) n (%)
HAEMATOCHEZIA	血便排泄	1 (0.7)	0	1 (0.9)
HAEMORRHOIDAL HAEMORRHAGE	痔出血	1 (0.7)	0	2 (1.7)
HAEMORRHOIDS	痔核	6 (4.1)	1 (0.7)	4 (3.4)
HIATUS HERNIA	裂孔ヘルニア	0	1 (0.7)	0
HYPOAESTHESIA ORAL	口の感覚鈍麻	0	1 (0.7)	0
ILEUS	イレウス	3 (2.0)	2 (1.5)	1 (0.9)
ILEUS PARALYTIC	麻痺性イレウス	0	0	1 (0.9)
IMPAIRED GASTRIC EMPTYING	胃排出不全	1 (0.7)	0	0
INTESTINAL OBSTRUCTION	腸閉塞	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.9)
INTESTINAL ULCER	腸潰瘍	0	0	1 (0.9)
LIP PAIN	口唇痛	0	0	1 (0.9)
MALABSORPTION	吸収不良	1 (0.7)	0	0
MELAENA	メレナ	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.9)
MOUTH ULCERATION	口腔内潰瘍形成	6 (4.1)	3 (2.2)	8 (6.8)
NAUSEA	悪心	89 (60.5)	46 (34.3)	63 (53.8)
OBSTRUCTION GASTRIC	胃閉塞	1 (0.7)	2 (1.5)	0
ODYNOPHAGIA	嚥下痛	0	0	1 (0.9)
OESOPHAGITIS	食道炎	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.9)
ORAL PAIN	口腔内痛	0	0	2 (1.7)
PANCREATIC DUCT DILATATION	膵管拡張	0	1 (0.7)	0
PANCREATIC HAEMORRHAGE	膵臓出血	0	0	1 (0.9)
PANCREATIC INSUFFICIENCY	膵機能不全	2 (1.4)	0	1 (0.9)
PANCREATITIS	膵炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0
PANCREATITIS ACUTE	急性膵炎	0	1 (0.7)	1 (0.9)

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAX2398 (N=147) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)	BAX2398+5-FU/LV (N=117) n (%)
PEPTIC ULCER	消化性潰瘍	0	0	1 (0.9)
PERIODONTITIS	歯周炎	0	1 (0.7)	0
PROCTALGIA	肛門周囲痛	1 (0.7)	0	0
PROCTITIS	直腸炎	1 (0.7)	0	1 (0.9)
RECTAL DISCHARGE	直腸分泌物	1 (0.7)	0	0
RECTAL HAEMORRHAGE	直腸出血	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.9)
REGURGITATION	吐き戻し	0	1 (0.7)	0
SMALL INTESTINAL OBSTRUCTION	小腸閉塞	3 (2.0)	1 (0.7)	0
STEATORRHOEA	脂肪便	2 (1.4)	2 (1.5)	1 (0.9)
STOMATITIS	口内炎	5 (3.4)	8 (6.0)	16 (13.7)
TONGUE GEOGRAPHIC	地図状舌	0	0	1 (0.9)
TOOTHACHE	歯痛	3 (2.0)	1 (0.7)	0
UPPER GASTROINTESTINAL HAEMORRHAGE	上部消化管出血	1 (0.7)	3 (2.2)	0
VARICES OESOPHAGEAL	食道静脈瘤	0	1 (0.7)	0
VOMITING	嘔吐	80 (54.4)	35 (26.1)	63 (53.8)
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)	80 (59.7)	85 (72.6)
ASTHENIA	無力症	35 (23.8)	22 (16.4)	25 (21.4)
AXILLARY PAIN	腋窩痛	1 (0.7)	0	1 (0.9)
CATHETER SITE PAIN	カテーテル留置部位疼痛	0	0	1 (0.9)
CATHETER SITE RASH	カテーテル留置部位発疹	0	0	1 (0.9)
CHEST DISCOMFORT	胸部不快感	2 (1.4)	2 (1.5)	1 (0.9)

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAX2398 (N=147) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)	BAX2398+5-FU/LV (N=117) n (%)
CHEST PAIN	胸痛	0	1 (0.7)	0
CHILLS	悪寒	4 (2.7)	6 (4.5)	3 (2.6)
CYST	嚢胞	1 (0.7)	0	0
DEVICE DISLOCATION	医療機器位置異常	1 (0.7)	0	0
DEVICE OCCLUSION	医療機器閉塞	1 (0.7)	1 (0.7)	0
DRUG INTERACTION	薬物相互作用	0	0	1 (0.9)
EARLY SATIETY	早期満腹	2 (1.4)	0	0
FAT NECROSIS	脂肪壊死	0	1 (0.7)	0
FATIGUE	疲労	54 (36.7)	37 (27.6)	47 (40.2)
GAIT DISTURBANCE	歩行障害	1 (0.7)	0	3 (2.6)
GENERAL PHYSICAL HEALTH DETERIORATION	全身健康状態低下	7 (4.8)	2 (1.5)	0
INFLAMMATION	炎症	1 (0.7)	1 (0.7)	0
INFLUENZA LIKE ILLNESS	インフルエンザ様疾患	2 (1.4)	2 (1.5)	2 (1.7)
INFUSION SITE DERMATITIS	注入部位皮膚炎	0	0	1 (0.9)
INFUSION SITE EXTRAVASATION	注入部位血管外漏出	0	0	1 (0.9)
INFUSION SITE PHLEBITIS	注入部位静脈炎	0	0	1 (0.9)
INFUSION SITE REACTION	注入部位反応	0	1 (0.7)	0
INJECTION SITE PHLEBITIS	注射部位静脈炎	0	0	1 (0.9)
INJECTION SITE REACTION	注射部位反応	0	0	1 (0.9)
IRRITABILITY	易刺激性	0	0	3 (2.6)
MALAISE	倦怠感	4 (2.7)	4 (3.0)	4 (3.4)
MEDICAL DEVICE COMPLICATION	医療機器合併症	1 (0.7)	0	0
MUCOSAL INFLAMMATION	粘膜の炎症	8 (5.4)	5 (3.7)	12 (10.3)

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAX2398 (N=147) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)	BAX2398+5-FU/LV (N=117) n (%)
NODULE	小結節	0	1 (0.7)	0
NON-CARDIAC CHEST PAIN	非心臓性胸痛	3 (2.0)	4 (3.0)	5 (4.3)
OEDEMA	浮腫	4 (2.7)	4 (3.0)	1 (0.9)
OEDEMA PERIPHERAL	末梢性浮腫	28 (19.0)	21 (15.7)	15 (12.8)
PAIN	疼痛	2 (1.4)	3 (2.2)	2 (1.7)
PYREXIA	発熱	30 (20.4)	15 (11.2)	30 (25.6)
SUPRAPUBIC PAIN	恥骨上痛	0	1 (0.7)	0
VESSEL PUNCTURE SITE HAEMATOMA	血管穿刺部位血腫	0	0	1 (0.9)
XEROSIS	乾燥症	0	1 (0.7)	0
HEPATOBILIARY DISORDERS	肝胆道系障害	18 (12.2)	12 (9.0)	11 (9.4)
BILE DUCT OBSTRUCTION	胆管閉塞	2 (1.4)	2 (1.5)	3 (2.6)
BILE DUCT STENOSIS	胆管狭窄	0	0	1 (0.9)
CHOLANGITIS	胆管炎	4 (2.7)	3 (2.2)	2 (1.7)
CHOLANGITIS ACUTE	急性胆管炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0
CHOLESTASIS	胆汁うっ滞	1 (0.7)	0	0
DILATATION INTRAHEPATIC DUCT ACQUIRED	後天性肝内胆管拡張症	1 (0.7)	1 (0.7)	0
HEPATIC FAILURE	肝不全	0	2 (1.5)	0
HEPATOBILIARY DISEASE	肝胆道系疾患	1 (0.7)	0	0
HEPATOMEGALY	肝腫大	1 (0.7)	2 (1.5)	0
HYPERBILIRUBINAEMIA	高ビリルビン血症	2 (1.4)	3 (2.2)	3 (2.6)
HYPERTRANSAMINASAEMIA	高トランスアミナーゼ血症	0	0	1 (0.9)
JAUNDICE	黄疸	4 (2.7)	2 (1.5)	2 (1.7)

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAX2398 (N=147) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)	BAX2398+5-FU/LV (N=117) n (%)
JAUNDICE CHOLESTATIC	胆汁うっ滞性黄疸	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.7)
PNEUMOBILIA	胆道気腫	0	1 (0.7)	0
PORTAL VEIN THROMBOSIS	門脈血栓症	1 (0.7)	0	0
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	免疫系障害	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.6)
DRUG HYPERSENSITIVITY	薬物過敏症	0	0	1 (0.9)
HYPERSENSITIVITY	過敏症	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.9)
SEASONAL ALLERGY	季節性アレルギー	0	0	1 (0.9)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症	56 (38.1)	35 (26.1)	46 (39.3)
ABDOMINAL INFECTION	腹部感染	1 (0.7)	0	0
AEROMONA INFECTION	エロモナス感染	0	1 (0.7)	0
ANAL ABSCESS	肛門膿瘍	0	0	1 (0.9)
BACTERAEMIA	菌血症	1 (0.7)	2 (1.5)	0
BALANITIS CANDIDA	カンジダ性亀頭炎	0	0	1 (0.9)
BILIARY SEPSIS	胆道性敗血症	1 (0.7)	0	1 (0.9)
BILIARY TRACT INFECTION	胆道感染	2 (1.4)	2 (1.5)	4 (3.4)
BRAIN ABSCESS	脳膿瘍	1 (0.7)	0	0
BRONCHITIS	気管支炎	0	2 (1.5)	1 (0.9)
BRONCHOPNEUMONIA	気管支肺炎	2 (1.4)	0	1 (0.9)
CAMPYLOBACTER SEPSIS	カンピロバクター性敗血症	1 (0.7)	0	0
CANDIDIASIS	カンジダ症	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.9)
CATHETER SITE INFECTION	カテーテル留置部位感染	0	0	1 (0.9)
CELLULITIS	蜂巣炎	1 (0.7)	0	0

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAX2398 (N=147) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)	BAX2398+5-FU/LV (N=117) n (%)
CHOLANGITIS SUPPURATIVE	化膿性胆管炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0
CHOLECYSTITIS INFECTIVE	感染性胆嚢炎	0	0	1 (0.9)
CLOSTRIDIAL INFECTION	クロストリジウム感染	2 (1.4)	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)	1 (0.7)	0
CYSTITIS	膀胱炎	0	1 (0.7)	0
DEVICE RELATED INFECTION	医療機器関連感染	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (2.6)
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	1 (0.7)	0
ESCHERICHIA SEPSIS	大腸菌性敗血症	0	1 (0.7)	1 (0.9)
FEBRILE INFECTION	熱性感染症	0	0	1 (0.9)
FUNGAL INFECTION	真菌感染	0	1 (0.7)	1 (0.9)
FUNGAL SEPSIS	真菌性敗血症	0	1 (0.7)	0
FURUNCLE	せつ	1 (0.7)	0	0
GANGRENE	壊疽	0	0	1 (0.9)
GASTROENTERITIS	胃腸炎	4 (2.7)	0	4 (3.4)
GASTROENTERITIS CLOSTRIDIAL	クロストリジウム菌性胃腸炎	1 (0.7)	0	0
GASTROENTERITIS VIRAL	ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.7)	0
HERPES SIMPLEX	単純ヘルペス	0	0	1 (0.9)
HERPES VIRUS INFECTION	ヘルペスウイルス感染	1 (0.7)	0	0
HERPES ZOSTER	帯状疱疹	4 (2.7)	0	1 (0.9)
INFECTION	感染	1 (0.7)	2 (1.5)	1 (0.9)
INFECTIOUS PERITONITIS	感染性腹膜炎	1 (0.7)	0	1 (0.9)
KLEBSIELLA BACTERAEMIA	クレブシエラ性菌血症	1 (0.7)	0	0

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAX2398 (N=147) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)	BAX2398+5-FU/LV (N=117) n (%)
KLEBSIELLA INFECTION	クレブシエラ感染	0	0	1 (0.9)
KLEBSIELLA SEPSIS	クレブシエラ性敗血症	0	1 (0.7)	1 (0.9)
LIVER ABSCESS	肝膿瘍	3 (2.0)	2 (1.5)	0
LOCALISED INFECTION	限局性感染	0	0	1 (0.9)
LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION	下気道感染	2 (1.4)	2 (1.5)	1 (0.9)
LUNG INFECTION	肺感染	1 (0.7)	0	1 (0.9)
MENINGITIS	髄膜炎	1 (0.7)	0	0
NAIL INFECTION	爪感染	0	0	1 (0.9)
NASOPHARYNGITIS	鼻咽頭炎	1 (0.7)	0	3 (2.6)
NEUTROPENIC SEPSIS	好中球減少性敗血症	0	0	1 (0.9)
OESOPHAGEAL INFECTION	食道感染	1 (0.7)	0	0
ONYCHOMYCOSIS	爪真菌症	0	0	1 (0.9)
ORAL CANDIDIASIS	口腔カンジダ症	4 (2.7)	2 (1.5)	6 (5.1)
ORAL HERPES	口腔ヘルペス	0	0	3 (2.6)
PARONYCHIA	爪囲炎	0	0	1 (0.9)
PERITONITIS BACTERIAL	細菌性腹膜炎	0	1 (0.7)	2 (1.7)
PERITONSILLAR ABSCESS	扁桃周囲膿瘍	0	0	1 (0.9)
PNEUMONIA	肺炎	4 (2.7)	5 (3.7)	5 (4.3)
PNEUMONIA CRYPTOCOCCAL	クリプトコッカス性肺炎	0	0	1 (0.9)
PNEUMONIA PNEUMOCOCCAL	肺炎球菌性肺炎	0	0	1 (0.9)
PROSTATITIS ESCHERICHIA COLI	大腸菌性前立腺炎	1 (0.7)	0	0
PSEUDOMONAL SEPSIS	シュードモナス性敗血症	0	1 (0.7)	0
RESPIRATORY TRACT INFECTION	気道感染	2 (1.4)	0	2 (1.7)
SEPSIS	敗血症	3 (2.0)	2 (1.5)	6 (5.1)

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAX2398 (N=147) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)	BAX2398+5-FU/LV (N=117) n (%)
SEPTIC SHOCK	敗血症性ショック	3 (2.0)	1 (0.7)	3 (2.6)
SKIN INFECTION	皮膚感染	0	1 (0.7)	0
TINEA INFECTION	白癬感染	0	1 (0.7)	0
TINEA PEDIS	足部白癬	1 (0.7)	0	0
TOOTH ABSCESS	歯膿瘍	0	0	1 (0.9)
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	上気道感染	3 (2.0)	5 (3.7)	3 (2.6)
URINARY TRACT INFECTION	尿路感染	4 (2.7)	5 (3.7)	0
UROSEPSIS	尿路性敗血症	1 (0.7)	0	0
VAGINAL INFECTION	腟感染	1 (0.7)	0	0
VIRAL INFECTION	ウイルス感染	2 (1.4)	1 (0.7)	0
VULVOVAGINAL CANDIDIASIS	外陰部腟カンジダ症	0	0	1 (0.9)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	傷害、中毒および処置合併症	6 (4.1)	13 (9.7)	17 (14.5)
ACCIDENTAL OVERDOSE	偶発的過量投与	0	0	1 (0.9)
ALLERGIC TRANSFUSION REACTION	アレルギー性輸血反応	0	0	1 (0.9)
CONTUSION	挫傷	0	1 (0.7)	3 (2.6)
EXCORIATION	擦過傷	1 (0.7)	0	0
FALL	転倒	2 (1.4)	3 (2.2)	3 (2.6)
INCISION SITE PAIN	切開部位痛	0	1 (0.7)	0
INCISIONAL HERNIA	瘢痕ヘルニア	0	0	1 (0.9)
INFUSION RELATED REACTION	注入に伴う反応	2 (1.4)	2 (1.5)	4 (3.4)
JOINT DISLOCATION	関節脱臼	0	0	1 (0.9)
LACERATION	裂傷	0	0	1 (0.9)

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAX2398 (N=147) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)	BAX2398+5-FU/LV (N=117) n (%)
LIGAMENT SPRAIN	靱帯捻挫	0	1 (0.7)	0
OVERDOSE	過量投与	0	2 (1.5)	1 (0.9)
PELVIC FRACTURE	骨盤骨折	0	0	1 (0.9)
PROCEDURAL PAIN	処置による疼痛	1 (0.7)	0	1 (0.9)
RADIATION SKIN INJURY	放射線皮膚損傷	0	0	1 (0.9)
SPINAL FRACTURE	脊椎骨折	0	1 (0.7)	0
TRANSFUSION REACTION	輸血反応	0	1 (0.7)	0
WOUND	創傷	0	1 (0.7)	0
INVESTIGATIONS	臨床検査	69 (46.9)	35 (26.1)	58 (49.6)
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5 (3.4)	2 (1.5)	10 (8.5)
AORTIC BRUIT	大動脈雑音	0	1 (0.7)	0
ARTERIAL BRUIT	動脈雑音	0	0	1 (0.9)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (6.1)	3 (2.2)	2 (1.7)
BLOOD ALBUMIN DECREASED	血中アルブミン減少	1 (0.7)	0	0
BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	血中アルカリホスファターゼ増加	9 (6.1)	5 (3.7)	3 (2.6)
BLOOD AMYLASE INCREASED	血中アミラーゼ増加	0	1 (0.7)	0
BLOOD BILIRUBIN INCREASED	血中ビリルビン増加	7 (4.8)	1 (0.7)	3 (2.6)
BLOOD CREATINE INCREASED	血中クレアチン増加	1 (0.7)	0	0
BLOOD CREATININE INCREASED	血中クレアチニン増加	2 (1.4)	4 (3.0)	3 (2.6)
BLOOD GLUCOSE INCREASED	血中ブドウ糖増加	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.7)

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAX2398 (N=147) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)	BAX2398+5-FU/LV (N=117) n (%)
BLOOD MAGNESIUM DECREASED	血中マグネシウム減少	1 (0.7)	2 (1.5)	0
BLOOD PHOSPHORUS DECREASED	血中リン減少	0	1 (0.7)	0
BLOOD POTASSIUM DECREASED	血中カリウム減少	0	1 (0.7)	0
BLOOD PROLACTIN INCREASED	血中プロラクチン増加	0	0	1 (0.9)
BLOOD SODIUM DECREASED	血中ナトリウム減少	0	1 (0.7)	0
BLOOD SODIUM INCREASED	血中ナトリウム増加	0	0	1 (0.9)
BLOOD TESTOSTERONE DECREASED	血中テストステロン減少	1 (0.7)	0	0
BLOOD URIC ACID INCREASED	血中尿酸増加	0	1 (0.7)	0
EOSINOPHIL COUNT INCREASED	好酸球数増加	0	1 (0.7)	0
FIBRIN D DIMER INCREASED	フィブリンＤダイマー増加	0	0	1 (0.9)
GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE INCREASED	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (2.7)	3 (2.2)	5 (4.3)
HAEMOGLOBIN DECREASED	ヘモグロビン減少	0	1 (0.7)	1 (0.9)
HEPATIC ENZYME INCREASED	肝酵素上昇	0	0	2 (1.7)
INTERNATIONAL NORMALISED RATIO INCREASED	ＩＮＲ増加	4 (2.7)	0	0
LIPASE INCREASED	リパーゼ増加	1 (0.7)	1 (0.7)	0
LYMPHOCYTE COUNT DECREASED	リンパ球数減少	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (2.6)
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	好中球数減少	15 (10.2)	2 (1.5)	17 (14.5)
NUTRITIONAL CONDITION ABNORMAL	栄養状態異常	0	1 (0.7)	0
OXYGEN SATURATION DECREASED	酸素飽和度低下	1 (0.7)	0	0
PANCREATIC ENZYMES DECREASED	膵酵素減少	1 (0.7)	0	0
PLATELET COUNT DECREASED	血小板数減少	3 (2.0)	3 (2.2)	12 (10.3)
PROTEIN TOTAL DECREASED	総蛋白減少	0	1 (0.7)	0

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAX2398 (N=147) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)	BAX2398+5-FU/LV (N=117) n (%)
SKIN TURGOR DECREASED	皮膚ツルゴール低下	1 (0.7)	0	0
TROPONIN I INCREASED	トロポニンＩ増加	0	0	1 (0.9)
WEIGHT DECREASED	体重減少	30 (20.4)	9 (6.7)	20 (17.1)
WEIGHT INCREASED	体重増加	0	2 (1.5)	1 (0.9)
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	白血球数減少	10 (6.8)	2 (1.5)	17 (14.5)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	代謝および栄養障害	106 (72.1)	67 (50.0)	74 (63.2)
CACHEXIA	悪液質	3 (2.0)	2 (1.5)	2 (1.7)
DECREASED APPETITE	食欲減退	72 (49.0)	43 (32.1)	52 (44.4)
DEHYDRATION	脱水	15 (10.2)	9 (6.7)	8 (6.8)
DIABETES MELLITUS	糖尿病	1 (0.7)	0	3 (2.6)
DIABETES MELLITUS INADEQUATE CONTROL	コントロール不良の糖尿病	0	1 (0.7)	0
FAILURE TO THRIVE	成長障害	1 (0.7)	0	0
GOUT	痛風	0	1 (0.7)	0
HYPERCALCAEMIA	高カルシウム血症	0	0	1 (0.9)
HYPERGLYCAEMIA	高血糖	10 (6.8)	9 (6.7)	5 (4.3)
HYPERKALAEMIA	高カリウム血症	3 (2.0)	2 (1.5)	1 (0.9)
HYPERNATRAEMIA	高ナトリウム血症	1 (0.7)	1 (0.7)	0
HYPERURICAEMIA	高尿酸血症	1 (0.7)	2 (1.5)	0
HYPOALBUMINAEMIA	低アルブミン血症	19 (12.9)	8 (6.0)	7 (6.0)
HYPOCALCAEMIA	低カルシウム血症	8 (5.4)	4 (3.0)	3 (2.6)
HYPOCHLORAEMIA	低クロール血症	0	0	1 (0.9)
HYPOGLYCAEMIA	低血糖症	7 (4.8)	2 (1.5)	2 (1.7)

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAX2398 (N=147) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)	BAX2398+5-FU/LV (N=117) n (%)
HYPOKALAEMIA	低カリウム血症	32 (21.8)	12 (9.0)	14 (12.0)
HYPOMAGNESAEMIA	低マグネシウム血症	20 (13.6)	5 (3.7)	7 (6.0)
HYPONATRAEMIA	低ナトリウム血症	11 (7.5)	3 (2.2)	4 (3.4)
HYPOPHAGIA	過小食	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.7)
HYPOPHOSPHATAEMIA	低リン酸血症	6 (4.1)	0	3 (2.6)
HYPOVOLAEMIA	血液量減少症	3 (2.0)	0	0
MALNUTRITION	栄養障害	2 (1.4)	1 (0.7)	0
METABOLIC DISORDER	代謝障害	0	1 (0.7)	0
TYPE 1 DIABETES MELLITUS	１型糖尿病	0	0	1 (0.9)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害	24 (16.3)	37 (27.6)	29 (24.8)
ARTHRALGIA	関節痛	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.7)
BACK PAIN	背部痛	12 (8.2)	17 (12.7)	17 (14.5)
BONE PAIN	骨痛	0	2 (1.5)	0
FLANK PAIN	側腹部痛	2 (1.4)	2 (1.5)	1 (0.9)
GROIN PAIN	鼠径部痛	0	2 (1.5)	0
JOINT RANGE OF MOTION DECREASED	関節可動域低下	1 (0.7)	0	0
MUSCLE ATROPHY	筋萎縮	1 (0.7)	0	1 (0.9)
MUSCLE CONTRACTURE	筋拘縮	0	0	1 (0.9)
MUSCLE FATIGUE	筋肉疲労	0	1 (0.7)	0
MUSCLE SPASMS	筋痙縮	3 (2.0)	2 (1.5)	2 (1.7)
MUSCULAR WEAKNESS	筋力低下	1 (0.7)	2 (1.5)	1 (0.9)
MUSCULOSKELETAL CHEST PAIN	筋骨格系胸痛	2 (1.4)	0	2 (1.7)

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAX2398 (N=147) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)	BAX2398+5-FU/LV (N=117) n (%)
MUSCULOSKELETAL PAIN	筋骨格痛	0	4 (3.0)	1 (0.9)
MUSCULOSKELETAL STIFFNESS	筋骨格硬直	0	0	1 (0.9)
MYALGIA	筋肉痛	1 (0.7)	2 (1.5)	4 (3.4)
NECK PAIN	頚部痛	4 (2.7)	0	1 (0.9)
OSTEOARTHRITIS	変形性関節症	0	1 (0.7)	0
PAIN IN EXTREMITY	四肢痛	4 (2.7)	6 (4.5)	3 (2.6)
PATHOLOGICAL FRACTURE	病的骨折	0	1 (0.7)	0
SENSATION OF HEAVINESS	重感	0	1 (0.7)	0
SPONDYLOLISTHESIS	脊椎すべり症	0	0	1 (0.9)
TENDONITIS	腱炎	0	0	1 (0.9)
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)	7 (5.2)	5 (4.3)
CANCER PAIN	癌疼痛	0	3 (2.2)	2 (1.7)
MALIGNANT PLEURAL EFFUSION	悪性胸水	0	1 (0.7)	0
METASTASES TO LUNG	肺転移	1 (0.7)	0	0
METASTATIC PAIN	転移部痛	2 (1.4)	0	1 (0.9)
THYROID NEOPLASM	甲状腺新生物	0	0	1 (0.9)
TUMOUR ASSOCIATED FEVER	腫瘍熱	0	2 (1.5)	0
TUMOUR HAEMORRHAGE	腫瘍出血	0	2 (1.5)	0
TUMOUR PAIN	腫瘍疼痛	3 (2.0)	0	1 (0.9)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	41 (27.9)	28 (20.9)	36 (30.8)
ALTERED STATE OF CONSCIOUSNESS	意識変容状態	0	0	1 (0.9)

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAX2398 (N=147) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)	BAX2398+5-FU/LV (N=117) n (%)
APHASIA	失語症	0	0	1 (0.9)
BURNING SENSATION	灼熱感	0	0	1 (0.9)
CEREBRAL ARTERY OCCLUSION	大脳動脈閉塞	1 (0.7)	0	0
CEREBROVASCULAR ACCIDENT	脳血管発作	1 (0.7)	2 (1.5)	1 (0.9)
CHOLINERGIC SYNDROME	コリン作動性症候群	1 (0.7)	0	0
COMA	昏睡	1 (0.7)	0	0
CONVULSION	痙攣	1 (0.7)	0	0
DEPRESSED LEVEL OF CONSCIOUSNESS	意識レベルの低下	0	1 (0.7)	0
DIZZINESS	浮動性めまい	17 (11.6)	14 (10.4)	15 (12.8)
DYSAESTHESIA	異常感覚	0	0	1 (0.9)
DYSARTHRIA	構語障害	0	1 (0.7)	1 (0.9)
DYSGEUSIA	味覚異常	6 (4.1)	1 (0.7)	4 (3.4)
EMBOLIC CEREBRAL INFARCTION	塞栓性脳梗塞	1 (0.7)	0	0
EMBOLIC STROKE	塞栓性脳卒中	0	0	1 (0.9)
EPILEPSY	てんかん	1 (0.7)	0	0
HEADACHE	頭痛	8 (5.4)	6 (4.5)	6 (5.1)
HEPATIC ENCEPHALOPATHY	肝性脳症	0	1 (0.7)	0
HYPOAESTHESIA	感覚鈍麻	0	2 (1.5)	2 (1.7)
HYPOGLYCAEMIC COMA	低血糖昏睡	1 (0.7)	0	0
LETHARGY	嗜眠	1 (0.7)	4 (3.0)	0
LOSS OF CONSCIOUSNESS	意識消失	1 (0.7)	0	0
MIGRAINE	片頭痛	0	0	1 (0.9)
NEUROPATHY PERIPHERAL	末梢性ニューロパチー	1 (0.7)	3 (2.2)	2 (1.7)
PARAESTHESIA	錯感覚	1 (0.7)	1 (0.7)	0

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAX2398 (N=147) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)	BAX2398+5-FU/LV (N=117) n (%)
PARALYSIS	麻痺	1 (0.7)	0	0
PARAPLEGIA	対麻痺	0	1 (0.7)	0
PERIPHERAL NERVE PARESIS	末梢神経不全麻痺	0	0	1 (0.9)
PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY	末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.6)
POOR QUALITY SLEEP	睡眠の質低下	0	0	1 (0.9)
POSTERIOR REVERSIBLE ENCEPHALOPATHY SYNDROME	可逆性後白質脳症症候群	0	1 (0.7)	0
PSYCHOMOTOR SKILLS IMPAIRED	精神運動機能障害	0	1 (0.7)	0
RETINAL MIGRAINE	網膜性片頭痛	0	0	1 (0.9)
SOMNOLENCE	傾眠	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (1.7)
SYNCOPE	失神	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.9)
TREMOR	振戦	2 (1.4)	0	0
VIITH NERVE PARALYSIS	第７脳神経麻痺	0	0	1 (0.9)
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害	21 (14.3)	21 (15.7)	17 (14.5)
AGITATION	激越	0	1 (0.7)	0
ANGER	怒り	0	0	1 (0.9)
ANXIETY	不安	5 (3.4)	6 (4.5)	4 (3.4)
CONFUSIONAL STATE	錯乱状態	3 (2.0)	2 (1.5)	2 (1.7)
DELIRIUM	譫妄	0	3 (2.2)	0
DEPRESSION	うつ病	1 (0.7)	5 (3.7)	4 (3.4)
HALLUCINATION	幻覚	1 (0.7)	0	0
INSOMNIA	不眠症	12 (8.2)	5 (3.7)	9 (7.7)
MENTAL DISORDER	精神障害	1 (0.7)	0	0

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAX2398 (N=147) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)	BAX2398+5-FU/LV (N=117) n (%)
MOOD ALTERED	気分変化	0	0	1 (0.9)
NIGHTMARE	悪夢	1 (0.7)	0	0
SLEEP DISORDER	睡眠障害	0	1 (0.7)	0
RENAL AND URINARY DISORDERS	腎および尿路障害	19 (12.9)	10 (7.5)	8 (6.8)
ACUTE PRERENAL FAILURE	急性腎前性腎不全	1 (0.7)	0	2 (1.7)
ANURIA	無尿	1 (0.7)	0	0
CYSTITIS HAEMORRHAGIC	出血性膀胱炎	0	1 (0.7)	0
DYSURIA	排尿困難	4 (2.7)	0	1 (0.9)
HAEMATURIA	血尿	0	1 (0.7)	0
HYDRONEPHROSIS	水腎症	0	3 (2.2)	0
LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS	下部尿路症状	0	1 (0.7)	0
NOCTURIA	夜間頻尿	1 (0.7)	0	0
POLLAKIURIA	頻尿	3 (2.0)	1 (0.7)	2 (1.7)
POLYURIA	多尿	0	1 (0.7)	0
RENAL FAILURE ACUTE	急性腎不全	6 (4.1)	0	0
RENAL IMPAIRMENT	腎機能障害	1 (0.7)	2 (1.5)	1 (0.9)
RENAL PAIN	腎臓痛	0	0	1 (0.9)
URINARY INCONTINENCE	尿失禁	0	1 (0.7)	0
URINARY RETENTION	尿閉	3 (2.0)	2 (1.5)	1 (0.9)
URINE ODOUR ABNORMAL	尿臭異常	1 (0.7)	0	0
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	生殖系および乳房障害	3 (2.0)	0	2 (1.7)

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAX2398 (N=147) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)	BAX2398+5-FU/LV (N=117) n (%)
BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA	良性前立腺肥大症	1 (0.7)	0	0
GALACTORRHOEA	乳汁漏出症	0	0	1 (0.9)
PENILE OEDEMA	陰茎浮腫	1 (0.7)	0	0
SCROTAL OEDEMA	陰嚢浮腫	1 (0.7)	0	0
UTERINE HAEMORRHAGE	子宮出血	0	0	1 (0.9)
VAGINAL HAEMORRHAGE	腟出血	1 (0.7)	0	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害	42 (28.6)	30 (22.4)	28 (23.9)
COUGH	咳嗽	9 (6.1)	6 (4.5)	6 (5.1)
DYSPHONIA	発声障害	3 (2.0)	0	4 (3.4)
DYSPNOEA	呼吸困難	11 (7.5)	6 (4.5)	10 (8.5)
DYSPNOEA EXERTIONAL	労作性呼吸困難	1 (0.7)	0	3 (2.6)
EPISTAXIS	鼻出血	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.7)
HAEMOPTYSIS	喀血	1 (0.7)	0	0
HICCUPS	しゃっくり	5 (3.4)	4 (3.0)	5 (4.3)
HYDROTHORAX	胸水症	0	0	1 (0.9)
HYPOXIA	低酸素症	1 (0.7)	0	1 (0.9)
LUNG DISORDER	肺障害	1 (0.7)	0	0
NASAL CONGESTION	鼻閉	1 (0.7)	0	0
NASAL DRYNESS	鼻乾燥	0	0	1 (0.9)
OROPHARYNGEAL PAIN	口腔咽頭痛	2 (1.4)	0	1 (0.9)
ORTHOPNOEA	起坐呼吸	0	1 (0.7)	0
PLEURAL EFFUSION	胸水	7 (4.8)	4 (3.0)	3 (2.6)

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAX2398 (N=147) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)	BAX2398+5-FU/LV (N=117) n (%)
PNEUMONIA ASPIRATION	誤嚥性肺炎	0	2 (1.5)	0
PNEUMONITIS	肺臓炎	2 (1.4)	0	0
PRODUCTIVE COUGH	湿性咳嗽	0	0	2 (1.7)
PULMONARY EMBOLISM	肺塞栓症	7 (4.8)	3 (2.2)	2 (1.7)
PULMONARY OEDEMA	肺水腫	1 (0.7)	2 (1.5)	0
PULMONARY THROMBOSIS	肺血栓症	0	0	1 (0.9)
RALES	ラ音	0	1 (0.7)	0
RESPIRATORY FAILURE	呼吸不全	2 (1.4)	2 (1.5)	1 (0.9)
RHINITIS ALLERGIC	アレルギー性鼻炎	0	2 (1.5)	0
RHINORRHOEA	鼻漏	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.7)
TACHYPNOEA	頻呼吸	0	1 (0.7)	0
UPPER-AIRWAY COUGH SYNDROME	上気道咳症候群	1 (0.7)	0	0
WHEEZING	喘鳴	0	1 (0.7)	0
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害	49 (33.3)	39 (29.1)	35 (29.9)
ALOPECIA	脱毛症	32 (21.8)	6 (4.5)	16 (13.7)
ANGIOEDEMA	血管浮腫	0	0	1 (0.9)
COLD SWEAT	冷汗	2 (1.4)	1 (0.7)	0
DECUBITUS ULCER	褥瘡性潰瘍	3 (2.0)	4 (3.0)	0
DERMATITIS	皮膚炎	0	1 (0.7)	0
DRY SKIN	皮膚乾燥	2 (1.4)	3 (2.2)	2 (1.7)
ECCHYMOSIS	斑状出血	0	1 (0.7)	0
HYPERHIDROSIS	多汗症	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.9)

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAX2398 (N=147) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)	BAX2398+5-FU/LV (N=117) n (%)
INTERTRIGO	間擦疹	0	1 (0.7)	0
NAIL DISCOLOURATION	爪変色	1 (0.7)	0	1 (0.9)
NAIL DISORDER	爪の障害	0	2 (1.5)	0
NAIL PIGMENTATION	爪色素沈着	0	1 (0.7)	0
NAIL RIDGING	爪線状隆起	0	0	1 (0.9)
NIGHT SWEATS	寝汗	2 (1.4)	3 (2.2)	0
PALMAR ERYTHEMA	手掌紅斑	0	1 (0.7)	0
PALMAR-PLANTAR ERYTHRODYSAESTHESIA SYNDROME	手掌・足底発赤知覚不全症候群	3 (2.0)	4 (3.0)	3 (2.6)
PHOTOSENSITIVITY REACTION	光線過敏性反応	0	1 (0.7)	1 (0.9)
PRURITUS	そう痒症	8 (5.4)	6 (4.5)	2 (1.7)
PSORIASIS	乾癬	0	0	1 (0.9)
RASH	発疹	3 (2.0)	5 (3.7)	3 (2.6)
RASH MACULAR	斑状皮疹	0	1 (0.7)	0
RASH MACULO-PAPULAR	斑状丘疹状皮疹	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.9)
SKIN BURNING SENSATION	皮膚灼熱感	1 (0.7)	0	0
SKIN EXFOLIATION	皮膚剥脱	0	0	1 (0.9)
SKIN FISSURES	皮膚亀裂	0	1 (0.7)	0
SKIN HYPERPIGMENTATION	皮膚色素過剰	4 (2.7)	3 (2.2)	2 (1.7)
SKIN IRRITATION	皮膚刺激	0	1 (0.7)	0
SKIN LESION	皮膚病変	0	1 (0.7)	1 (0.9)
SKIN MASS	皮膚腫瘤	0	1 (0.7)	0
SKIN TIGHTNESS	皮膚のつっぱり感	1 (0.7)	0	0
SKIN ULCER	皮膚潰瘍	0	1 (0.7)	1 (0.9)

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAX2398 (N=147) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)	BAX2398+5-FU/LV (N=117) n (%)
URTICARIA	蕁麻疹	1 (0.7)	0	3 (2.6)
XERODERMA	乾皮症	0	1 (0.7)	0
SURGICAL AND MEDICAL PROCEDURES	外科および内科処置	0	1 (0.7)	0
ASTRINGENT THERAPY	収れん薬療法	0	1 (0.7)	0
VASCULAR DISORDERS	血管障害	15 (10.2)	18 (13.4)	15 (12.8)
ARTERIOSCLEROSIS	動脈硬化症	0	0	1 (0.9)
DEEP VEIN THROMBOSIS	深部静脈血栓症	5 (3.4)	4 (3.0)	0
EMBOLISM	塞栓症	2 (1.4)	0	0
FLUSHING	潮紅	1 (0.7)	0	0
HOT FLUSH	ほてり	0	2 (1.5)	0
HYPERTENSION	高血圧	1 (0.7)	2 (1.5)	4 (3.4)
HYPOTENSION	低血圧	6 (4.1)	2 (1.5)	7 (6.0)
ORTHOSTATIC HYPOTENSION	起立性低血圧	1 (0.7)	2 (1.5)	0
PALLOR	蒼白	0	1 (0.7)	0
PHLEBITIS	静脈炎	0	2 (1.5)	3 (2.6)
PHLEBITIS SUPERFICIAL	表在性静脈炎	0	2 (1.5)	0
THROMBOPHLEBITIS	血栓性静脈炎	1 (0.7)	1 (0.7)	0
THROMBOSIS	血栓症	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.9)
VENA CAVA THROMBOSIS	大静脈血栓症	1 (0.7)	0	0
VENOUS THROMBOSIS	静脈血栓症	1 (0.7)	1 (0.7)	0
VENOUS THROMBOSIS LIMB	四肢静脈血栓症	1 (0.7)	1 (0.7)	0

Adverse events are coded using MedDRA version 14.1.
Presentation order is alphabetical. Patients are counted only once for each SOC and PT.
Program: r2720-t-ae-teae-napoli.sas,　Output: r2720-t3-2-23.rtf,　Generated on: 05DEC2017 16:29

表 2.7.6.3.1-6 NAPOLI-1 試験：治験薬投与下で発現した因果関係が否定できない投与群別の有害事象（安全性解析対象集団）

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAX2398 (N=147) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)	BAX2398+5-FU/LV (N=117) n (%)
Number of Subjects With Treatment-Related TEAE(s)		128 (87.1)	93 (69.4)	107 (91.5)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	血液およびリンパ系障害	47 (32.0)	15 (11.2)	46 (39.3)
AGRANULOCYTOSIS	無顆粒球症	0	0	1 (0.9)
ANAEMIA	貧血	27 (18.4)	12 (9.0)	22 (18.8)
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	7 (4.8)	0	3 (2.6)
GRANULOCYTOPENIA	顆粒球減少症	0	0	1 (0.9)
LEUKOPENIA	白血球減少症	6 (4.1)	1 (0.7)	11 (9.4)
LYMPHOPENIA	リンパ球減少症	2 (1.4)	0	0
NEUTROPENIA	好中球減少症	22 (15.0)	3 (2.2)	25 (21.4)
PANCYTOPENIA	汎血球減少症	0	0	1 (0.9)
THROMBOCYTOPENIA	血小板減少症	4 (2.7)	3 (2.2)	4 (3.4)
CARDIAC DISORDERS	心臓障害	0	0	2 (1.7)
SINUS TACHYCARDIA	洞性頻脈	0	0	1 (0.9)
TACHYCARDIA	頻脈	0	0	1 (0.9)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	耳および迷路障害	1 (0.7)	0	0
VERTIGO	回転性めまい	1 (0.7)	0	0
EYE DISORDERS	眼障害	0	1 (0.7)	3 (2.6)
BLEPHARITIS	眼瞼炎	0	0	1 (0.9)
EYE DISCHARGE	眼脂	0	1 (0.7)	0

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAX2398 (N=147) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)	BAX2398+5-FU/LV (N=117) n (%)
EYE IRRITATION	眼刺激	0	0	1 (0.9)
PERIORBITAL OEDEMA	眼窩周囲浮腫	0	0	1 (0.9)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	胃腸障害	114 (77.6)	55 (41.0)	91 (77.8)
ABDOMINAL DISCOMFORT	腹部不快感	1 (0.7)	0	1 (0.9)
ABDOMINAL DISTENSION	腹部膨満	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (1.7)
ABDOMINAL PAIN	腹痛	17 (11.6)	5 (3.7)	7 (6.0)
ABDOMINAL PAIN UPPER	上腹部痛	3 (2.0)	2 (1.5)	1 (0.9)
APHTHOUS STOMATITIS	アフタ性口内炎	0	0	2 (1.7)
CAECITIS	盲腸炎	1 (0.7)	0	0
COLITIS	大腸炎	2 (1.4)	0	0
CONSTIPATION	便秘	3 (2.0)	6 (4.5)	7 (6.0)
DIARRHOEA	下痢	91 (61.9)	21 (15.7)	55 (47.0)
DRY MOUTH	口内乾燥	2 (1.4)	3 (2.2)	3 (2.6)
DYSPEPSIA	消化不良	1 (0.7)	4 (3.0)	1 (0.9)
ENTERITIS	小腸炎	1 (0.7)	0	0
FAECES PALE	白色便	0	0	1 (0.9)
FLATULENCE	鼓腸	1 (0.7)	0	2 (1.7)
GASTROINTESTINAL TOXICITY	胃腸毒性	1 (0.7)	0	0
GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	胃食道逆流性疾患	1 (0.7)	0	2 (1.7)
GLOSSODYNIA	舌痛	1 (0.7)	0	0
HAEMORRHOIDS	痔核	0	0	2 (1.7)
ILEUS PARALYTIC	麻痺性イレウス	0	0	1 (0.9)
LIP PAIN	口唇痛	0	0	1 (0.9)
MOUTH ULCERATION	口腔内潰瘍形成	3 (2.0)	1 (0.7)	6 (5.1)
NAUSEA	悪心	69 (46.9)	35 (26.1)	55 (47.0)

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAX2398 (N=147) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)	BAX2398+5-FU/LV (N=117) n (%)
OESOPHAGITIS	食道炎	0	0	1 (0.9)
ORAL PAIN	口腔内痛	0	0	2 (1.7)
PANCREATITIS ACUTE	急性膵炎	0	1 (0.7)	1 (0.9)
PROCTITIS	直腸炎	0	0	1 (0.9)
RECTAL HAEMORRHAGE	直腸出血	1 (0.7)	0	0
STEATORRHOEA	脂肪便	0	0	1 (0.9)
STOMATITIS	口内炎	4 (2.7)	6 (4.5)	14 (12.0)
TONGUE GEOGRAPHIC	地図状舌	0	0	1 (0.9)
VOMITING	嘔吐	63 (42.9)	22 (16.4)	52 (44.4)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	一般・全身障害および投与部位の状態	63 (42.9)	36 (26.9)	57 (48.7)
ASTHENIA	無力症	20 (13.6)	5 (3.7)	20 (17.1)
CHILLS	悪寒	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.7)
EARLY SATIETY	早期満腹	1 (0.7)	0	0
FATIGUE	疲労	40 (27.2)	22 (16.4)	36 (30.8)
GENERAL PHYSICAL HEALTH DETERIORATION	全身健康状態低下	3 (2.0)	0	0
INFLUENZA LIKE ILLNESS	インフルエンザ様疾患	0	1 (0.7)	0
INFUSION SITE DERMATITIS	注入部位皮膚炎	0	0	1 (0.9)
INFUSION SITE EXTRAVASATION	注入部位血管外漏出	0	0	1 (0.9)
INFUSION SITE PHLEBITIS	注入部位静脈炎	0	0	1 (0.9)
INJECTION SITE PHLEBITIS	注射部位静脈炎	0	0	1 (0.9)
IRRITABILITY	易刺激性	0	0	1 (0.9)
MALAISE	倦怠感	1 (0.7)	4 (3.0)	3 (2.6)
MUCOSAL INFLAMMATION	粘膜の炎症	6 (4.1)	5 (3.7)	9 (7.7)
NON-CARDIAC CHEST PAIN	非心臓性胸痛	0	1 (0.7)	0

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAX2398 (N=147) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)	BAX2398+5-FU/LV (N=117) n (%)
OEDEMA PERIPHERAL	末梢性浮腫	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.7)
PYREXIA	発熱	3 (2.0)	0	9 (7.7)
VESSEL PUNCTURE SITE HAEMATOMA	血管穿刺部位血腫	0	0	1 (0.9)
HEPATOBILIARY DISORDERS	肝胆道系障害	2 (1.4)	0	3 (2.6)
HEPATOBILIARY DISEASE	肝胆道系疾患	1 (0.7)	0	0
HYPERBILIRUBINAEMIA	高ビリルビン血症	1 (0.7)	0	2 (1.7)
HYPERTRANSAMINASAEMIA	高トランスアミナーゼ血症	0	0	1 (0.9)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	感染症および寄生虫症	12 (8.2)	6 (4.5)	13 (11.1)
ABDOMINAL INFECTION	腹部感染	1 (0.7)	0	0
BACTERAEMIA	菌血症	0	1 (0.7)	0
BALANITIS CANDIDA	カンジダ性亀頭炎	0	0	1 (0.9)
BILIARY TRACT INFECTION	胆道感染	1 (0.7)	0	1 (0.9)
BRONCHOPNEUMONIA	気管支肺炎	0	0	1 (0.9)
CAMPYLOBACTER SEPSIS	カンピロバクター性敗血症	1 (0.7)	0	0
CLOSTRIDIAL INFECTION	クロストリジウム感染	1 (0.7)	0	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	1 (0.7)	0
FUNGAL INFECTION	真菌感染	0	1 (0.7)	0
GASTROENTERITIS	胃腸炎	1 (0.7)	0	2 (1.7)
HERPES ZOSTER	帯状疱疹	1 (0.7)	0	0
KLEBSIELLA SEPSIS	クレブシエラ性敗血症	0	1 (0.7)	0
LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION	下気道感染	1 (0.7)	1 (0.7)	0
NEUTROPENIC SEPSIS	好中球減少性敗血症	0	0	1 (0.9)
ORAL CANDIDIASIS	口腔カンジダ症	0	1 (0.7)	5 (4.3)

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAX2398 (N=147) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)	BAX2398+5-FU/LV (N=117) n (%)
ORAL HERPES	口腔ヘルペス	0	0	1 (0.9)
PARONYCHIA	爪囲炎	0	0	1 (0.9)
PNEUMONIA	肺炎	1 (0.7)	0	0
PSEUDOMONAL SEPSIS	シュードモナス性敗血症	0	1 (0.7)	0
SEPSIS	敗血症	2 (1.4)	0	0
SEPTIC SHOCK	敗血症性ショック	2 (1.4)	0	1 (0.9)
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	上気道感染	0	0	1 (0.9)
URINARY TRACT INFECTION	尿路感染	0	1 (0.7)	0
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	傷害、中毒および処置合併症	2 (1.4)	3 (2.2)	4 (3.4)
INFUSION RELATED REACTION	注入に伴う反応	2 (1.4)	2 (1.5)	4 (3.4)
OVERDOSE	過量投与	0	1 (0.7)	0
INVESTIGATIONS	臨床検査	38 (25.9)	14 (10.4)	42 (35.9)
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.0)	1 (0.7)	8 (6.8)
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 (1.4)	2 (1.5)	1 (0.9)
BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	血中アルカリホスファターゼ増加	2 (1.4)	0	1 (0.9)
BLOOD BILIRUBIN INCREASED	血中ビリルビン増加	3 (2.0)	0	2 (1.7)
BLOOD GLUCOSE INCREASED	血中ブドウ糖増加	0	0	2 (1.7)
BLOOD POTASSIUM DECREASED	血中カリウム減少	0	1 (0.7)	0
BLOOD SODIUM INCREASED	血中ナトリウム増加	0	0	1 (0.9)
GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE INCREASED	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (1.7)
HAEMOGLOBIN DECREASED	ヘモグロビン減少	0	1 (0.7)	1 (0.9)
HEPATIC ENZYME INCREASED	肝酵素上昇	0	0	1 (0.9)
LYMPHOCYTE COUNT DECREASED	リンパ球数減少	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.7)

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAX2398 (N=147) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)	BAX2398+5-FU/LV (N=117) n (%)
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	好中球数減少	15 (10.2)	1 (0.7)	16 (13.7)
PLATELET COUNT DECREASED	血小板数減少	3 (2.0)	3 (2.2)	9 (7.7)
PROTEIN TOTAL DECREASED	総蛋白減少	0	1 (0.7)	0
WEIGHT DECREASED	体重減少	12 (8.2)	3 (2.2)	14 (12.0)
WEIGHT INCREASED	体重増加	0	1 (0.7)	0
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	白血球数減少	10 (6.8)	2 (1.5)	17 (14.5)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	代謝および栄養障害	62 (42.2)	23 (17.2)	44 (37.6)
DECREASED APPETITE	食欲減退	44 (29.9)	16 (11.9)	32 (27.4)
DEHYDRATION	脱水	6 (4.1)	4 (3.0)	3 (2.6)
HYPERGLYCAEMIA	高血糖	0	0	1 (0.9)
HYPERURICAEMIA	高尿酸血症	1 (0.7)	0	0
HYPOALBUMINAEMIA	低アルブミン血症	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.9)
HYPOCALCAEMIA	低カルシウム血症	0	1 (0.7)	0
HYPOCHLORAEMIA	低クロール血症	0	0	1 (0.9)
HYPOGLYCAEMIA	低血糖症	1 (0.7)	0	0
HYPOKALAEMIA	低カリウム血症	13 (8.8)	3 (2.2)	8 (6.8)
HYPOMAGNESAEMIA	低マグネシウム血症	10 (6.8)	1 (0.7)	6 (5.1)
HYPONATRAEMIA	低ナトリウム血症	3 (2.0)	2 (1.5)	1 (0.9)
HYPOPHAGIA	過小食	1 (0.7)	0	1 (0.9)
HYPOPHOSPHATAEMIA	低リン酸血症	1 (0.7)	0	1 (0.9)
MALNUTRITION	栄養障害	1 (0.7)	0	0
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	筋骨格系および結合組織障害	2 (1.4)	4 (3.0)	5 (4.3)
ARTHRALGIA	関節痛	0	0	1 (0.9)

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAX2398 (N=147) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)	BAX2398+5-FU/LV (N=117) n (%)
BACK PAIN	背部痛	1 (0.7)	0	0
GROIN PAIN	鼠径部痛	0	1 (0.7)	0
MUSCLE FATIGUE	筋肉疲労	0	1 (0.7)	0
MUSCULAR WEAKNESS	筋力低下	0	0	1 (0.9)
MUSCULOSKELETAL STIFFNESS	筋骨格硬直	0	0	1 (0.9)
MYALGIA	筋肉痛	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.7)
SENSATION OF HEAVINESS	重感	0	1 (0.7)	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	神経系障害	14 (9.5)	9 (6.7)	14 (12.0)
BURNING SENSATION	灼熱感	0	0	1 (0.9)
CEREBROVASCULAR ACCIDENT	脳血管発作	0	1 (0.7)	0
CHOLINERGIC SYNDROME	コリン作動性症候群	1 (0.7)	0	0
DIZZINESS	浮動性めまい	4 (2.7)	2 (1.5)	6 (5.1)
DYSAESTHESIA	異常感覚	0	0	1 (0.9)
DYSARTHRIA	構語障害	0	1 (0.7)	0
DYSGEUSIA	味覚異常	5 (3.4)	0	4 (3.4)
HEADACHE	頭痛	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.7)
HYPOAESTHESIA	感覚鈍麻	0	2 (1.5)	0
LETHARGY	嗜眠	1 (0.7)	2 (1.5)	0
NEUROPATHY PERIPHERAL	末梢性ニューロパチー	0	2 (1.5)	0
PARAESTHESIA	錯感覚	1 (0.7)	0	0
PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY	末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.7)	0	2 (1.7)
SOMNOLENCE	傾眠	0	1 (0.7)	1 (0.9)
PSYCHIATRIC DISORDERS	精神障害	1 (0.7)	3 (2.2)	2 (1.7)
ANXIETY	不安	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.9)

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAX2398 (N=147) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)	BAX2398+5-FU/LV (N=117) n (%)
DEPRESSION	うつ病	0	0	1 (0.9)
INSOMNIA	不眠症	0	1 (0.7)	0
SLEEP DISORDER	睡眠障害	0	1 (0.7)	0
RENAL AND URINARY DISORDERS	腎および尿路障害	4 (2.7)	0	3 (2.6)
ACUTE PRERENAL FAILURE	急性腎前性腎不全	0	0	1 (0.9)
ANURIA	無尿	1 (0.7)	0	0
DYSURIA	排尿困難	1 (0.7)	0	0
POLLAKIURIA	頻尿	0	0	1 (0.9)
RENAL FAILURE ACUTE	急性腎不全	1 (0.7)	0	0
RENAL PAIN	腎臓痛	0	0	1 (0.9)
URINE ODOUR ABNORMAL	尿臭異常	1 (0.7)	0	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (4.1)	3 (2.2)	6 (5.1)
DYSPHONIA	発声障害	1 (0.7)	0	1 (0.9)
DYSPNOEA	呼吸困難	0	0	2 (1.7)
EPISTAXIS	鼻出血	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.9)
HICCUPS	しゃっくり	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.7)
PULMONARY EMBOLISM	肺塞栓症	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.9)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	皮膚および皮下組織障害	37 (25.2)	21 (15.7)	23 (19.7)
ALOPECIA	脱毛症	30 (20.4)	6 (4.5)	14 (12.0)
ANGIOEDEMA	血管浮腫	0	0	1 (0.9)
COLD SWEAT	冷汗	0	1 (0.7)	0
DERMATITIS	皮膚炎	0	1 (0.7)	0
DRY SKIN	皮膚乾燥	1 (0.7)	3 (2.2)	0

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAX2398 (N=147) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)	BAX2398+5-FU/LV (N=117) n (%)
HYPERHIDROSIS	多汗症	0	1 (0.7)	1 (0.9)
INTERTRIGO	間擦疹	0	1 (0.7)	0
NAIL DISCOLOURATION	爪変色	1 (0.7)	0	1 (0.9)
NAIL DISORDER	爪の障害	0	2 (1.5)	0
NAIL PIGMENTATION	爪色素沈着	0	1 (0.7)	0
NAIL RIDGING	爪線状隆起	0	0	1 (0.9)
NIGHT SWEATS	寝汗	1 (0.7)	0	0
PALMAR ERYTHEMA	手掌紅斑	0	1 (0.7)	0
PALMAR-PLANTAR ERYTHRODYSAESTHESIA SYNDROME	手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.7)	4 (3.0)	2 (1.7)
PHOTOSENSITIVITY REACTION	光線過敏性反応	0	1 (0.7)	1 (0.9)
PRURITUS	そう痒症	4 (2.7)	1 (0.7)	0
RASH	発疹	1 (0.7)	0	0
RASH MACULAR	斑状皮疹	0	1 (0.7)	0
RASH MACULO-PAPULAR	斑状丘疹状皮疹	1 (0.7)	0	0
SKIN EXFOLIATION	皮膚剥脱	0	0	1 (0.9)
SKIN FISSURES	皮膚亀裂	0	1 (0.7)	0
SKIN HYPERPIGMENTATION	皮膚色素過剰	4 (2.7)	3 (2.2)	2 (1.7)
SKIN LESION	皮膚病変	0	1 (0.7)	0
URTICARIA	蕁麻疹	0	0	1 (0.9)
VASCULAR DISORDERS	血管障害	3 (2.0)	6 (4.5)	6 (5.1)
DEEP VEIN THROMBOSIS	深部静脈血栓症	1 (0.7)	1 (0.7)	0
HOT FLUSH	ほてり	0	1 (0.7)	0
HYPERTENSION	高血圧	0	0	1 (0.9)
HYPOTENSION	低血圧	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.9)

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	BAX2398 (N=147) n (%)	5-FU/LV (N=134) n (%)	BAX2398+5-FU/LV (N=117) n (%)
PHLEBITIS	静脈炎	0	1 (0.7)	3 (2.6)
PHLEBITIS SUPERFICIAL	表在性静脈炎	0	2 (1.5)	0
THROMBOSIS	血栓症	0	0	1 (0.9)
VENA CAVA THROMBOSIS	大静脈血栓症	1 (0.7)	0	0

Adverse events are coded using MedDRA version 14.1.
Presentation order is alphabetical. Patients are counted only once for each SOC and PT, based on the most related to study drug.
Program: r2720-t-ae-teae-napoli.sas, Output: r2720-t3-4-23.rtf, Generated on: 05DEC2017 16:29

3.1.4　331501 試験（評価資料、5.3.5.1.3 項）

表 2.7.6.3.1 - 7 31501 試験：治験薬投与下で発現した因果関係を問わない投与群別の有害事象（安全性解析対象集団）

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Part 1 - BAX2398 + 5-FU (N= 6) n (%)	BAX2398 + 5-FU/LV (N= 40) n (%)	5-FU/LV (N= 38) n (%)
Number of Subjects With Any TEAE(s)		6 (100)	40 (100)	33 (86.8)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (16.7)	16 (40.0)	2 (5.3)
Anaemia	貧血	1 (16.7)	9 (22.5)	1 (2.6)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	0	1 (2.5)	0
Leukopenia	白血球減少症	0	1 (2.5)	0
Monocytopenia	単球減少症	0	1 (2.5)	0
Neutropenia	好中球減少症	0	5 (12.5)	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	1 (2.5)	1 (2.6)
Cardiac disorders	心臓障害	0	3 (7.5)	1 (2.6)
Angina pectoris	狭心症	0	1 (2.5)	0
Atrioventricular block complete	完全房室ブロック	0	1 (2.5)	0
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	0	1 (2.5)	0
Palpitations	動悸	0	1 (2.5)	0
Ventricular tachycardia	心室性頻脈	0	0	1 (2.6)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	2 (5.0)	0
Vertigo	回転性めまい	0	2 (5.0)	0
Eye disorders	眼障害	1 (16.7)	4 (10.0)	1 (2.6)
Cataract	白内障	0	0	1 (2.6)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	1 (16.7)	1 (2.5)	0
Eye discharge	眼脂	0	1 (2.5)	0
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	0	1 (2.5)	0
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	0	1 (2.5)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	6 (100)	37 (92.5)	18 (47.4)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (16.7)	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	0	1 (2.5)	0

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Part 1 - BAX2398 + 5-FU (N= 6) n (%)	BAX2398 + 5-FU/LV (N= 40) n (%)	5-FU/LV (N= 38) n (%)
Abdominal pain	腹痛	0	1 (2.5)	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (16.7)	0	0
Anal erosion	肛門びらん	1 (16.7)	0	0
Anal fistula	痔瘻	0	1 (2.5)	0
Cheilitis	口唇炎	0	1 (2.5)	0
Chronic gastritis	慢性胃炎	0	0	1 (2.6)
Constipation	便秘	3 (50.0)	9 (22.5)	8 (21.1)
Diarrhoea	下痢	6 (100)	21 (52.5)	3 (7.9)
Dry mouth	口内乾燥	0	1 (2.5)	0
Duodenal obstruction	十二指腸閉塞	0	1 (2.5)	0
Dyspepsia	消化不良	0	0	1 (2.6)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	0	1 (2.5)	0
Nausea	悪心	5 (83.3)	31 (77.5)	12 (31.6)
Pancreatitis	膵炎	0	1 (2.5)	0
Periodontal disease	歯周病	0	0	1 (2.6)
Stomatitis	口内炎	3 (50.0)	6 (15.0)	2 (5.3)
Tooth loss	歯の脱落	0	1 (2.5)	0
Vomiting	嘔吐	3 (50.0)	9 (22.5)	9 (23.7)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	4 (66.7)	30 (75.0)	16 (42.1)
Catheter site erythema	カテーテル留置部位紅斑	1 (16.7)	0	0
Chills	悪寒	1 (16.7)	1 (2.5)	0
Fatigue	疲労	2 (33.3)	9 (22.5)	7 (18.4)
General physical health deterioration	全身健康状態低下	0	3 (7.5)	2 (5.3)
Infusion site extravasation	注入部位血管外漏出	0	1 (2.5)	0
Injection site haemorrhage	注射部位出血	0	0	1 (2.6)
Malaise	倦怠感	2 (33.3)	11 (27.5)	8 (21.1)
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	0	1 (2.5)	0
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	0	1 (2.5)	0
Oedema	浮腫	0	0	1 (2.6)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (16.7)	3 (7.5)	0
Pain	疼痛	0	1 (2.5)	0
Pyrexia	発熱	2 (33.3)	10 (25.0)	2 (5.3)

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Part 1 - BAX2398 + 5-FU (N= 6) n (%)	BAX2398 + 5-FU/LV (N= 40) n (%)	5-FU/LV (N= 38) n (%)
Thrombosis in device	医療機器関連の血栓症	0	1 (2.5)	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (16.7)	9 (22.5)	1 (2.6)
Bile duct obstruction	胆管閉塞	0	2 (5.0)	0
Cholangitis	胆管炎	0	4 (10.0)	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (16.7)	3 (7.5)	0
Jaundice cholestatic	胆汁うっ滞性黄疸	0	0	1 (2.6)
Portal hypertension	門脈圧亢進症	0	1 (2.5)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (16.7)	10 (25.0)	9 (23.7)
Abdominal infection	腹部感染	0	1 (2.5)	0
Biliary tract infection	胆道感染	0	0	1 (2.6)
Bronchitis	気管支炎	0	1 (2.5)	1 (2.6)
Device related infection	医療機器関連感染	0	2 (5.0)	0
Gingivitis	歯肉炎	0	0	1 (2.6)
Herpes zoster	帯状疱疹	0	1 (2.5)	0
Infection	感染	0	2 (5.0)	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	1 (2.5)	2 (5.3)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	1 (2.5)	0
Otitis media	中耳炎	0	0	1 (2.6)
Pneumonia	肺炎	0	0	1 (2.6)
Sepsis	敗血症	1 (16.7)	0	0
Tooth infection	歯感染	0	0	1 (2.6)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	2 (5.0)	1 (2.6)
Urethritis	尿道炎	0	0	1 (2.6)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0	3 (7.5)	4 (10.5)
Contusion	挫傷	0	0	2 (5.3)
Fall	転倒	0	2 (5.0)	0
Lumbar vertebral fracture	腰椎骨折	0	0	1 (2.6)
Tibia fracture	脛骨骨折	0	0	1 (2.6)
Wound complication	創合併症	0	1 (2.5)	0
Investigations	臨床検査	6 (100)	33 (82.5)	13 (34.2)

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Part 1 - BAX2398 + 5-FU (N= 6) n (%)	BAX2398 + 5-FU/LV (N= 40) n (%)	5-FU/LV (N= 38) n (%)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (16.7)	5 (12.5)	0
Amylase increased	アミラーゼ増加	0	0	1 (2.6)
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 (33.3)	2 (5.0)	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	2 (5.0)	2 (5.3)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	1 (16.7)	0	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	1 (2.5)	0
Blood urea increased	血中尿素増加	1 (16.7)	0	0
Blood urine present	尿中血陽性	0	1 (2.5)	0
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	0	3 (7.5)	0
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	1 (16.7)	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	3 (7.5)	2 (5.3)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	1 (16.7)	0	0
International normalised ratio increased	国際標準比増加	0	1 (2.5)	0
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	1 (16.7)	0	3 (7.9)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	6 (100)	23 (57.5)	3 (7.9)
Platelet count decreased	血小板数減少	0	3 (7.5)	3 (7.9)
Protein total decreased	総蛋白減少	1 (16.7)	0	0
Weight decreased	体重減少	0	0	1 (2.6)
White blood cell count decreased	白血球数減少	5 (83.3)	23 (57.5)	4 (10.5)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	5 (83.3)	25 (62.5)	19 (50.0)
Decreased appetite	食欲減退	5 (83.3)	23 (57.5)	15 (39.5)
Dehydration	脱水	0	2 (5.0)	2 (5.3)
Diabetes mellitus	糖尿病	0	0	2 (5.3)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	0	2 (5.3)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	1 (16.7)	4 (10.0)	1 (2.6)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	0	0	1 (2.6)
Hypochloraemia	低クロール血症	0	0	2 (5.3)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (16.7)	4 (10.0)	1 (2.6)

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Part 1 - BAX2398 + 5-FU (N= 6) n (%)	BAX2398 + 5-FU/LV (N= 40) n (%)	5-FU/LV (N= 38) n (%)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (16.7)	3 (7.5)	2 (5.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7)	5 (12.5)	1 (2.6)
Arthralgia	関節痛	0	1 (2.5)	0
Back pain	背部痛	0	2 (5.0)	1 (2.6)
Flank pain	側腹部痛	0	1 (2.5)	0
Muscle spasms	筋痙縮	1 (16.7)	0	0
Myalgia	筋肉痛	0	2 (5.0)	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	9 (22.5)	9 (23.7)
Cancer pain	癌疼痛	0	3 (7.5)	4 (10.5)
Malignant ascites	悪性腹水	0	1 (2.5)	0
Pancreatic carcinoma	膵癌	0	5 (12.5)	3 (7.9)
Tumour pain	腫瘍疼痛	0	1 (2.5)	3 (7.9)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (16.7)	12 (30.0)	4 (10.5)
Cerebral infarction	脳梗塞	0	1 (2.5)	0
Dizziness	浮動性めまい	0	2 (5.0)	0
Dysgeusia	味覚異常	1 (16.7)	9 (22.5)	0
Headache	頭痛	1 (16.7)	1 (2.5)	1 (2.6)
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	0	1 (2.5)	0
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	1 (16.7)	0	3 (7.9)
Psychiatric disorders	精神障害	2 (33.3)	2 (5.0)	2 (5.3)
Insomnia	不眠症	2 (33.3)	2 (5.0)	2 (5.3)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	1 (2.5)	2 (5.3)
Acute kidney injury	急性腎不全	0	0	1 (2.6)
Haematuria	血尿	0	0	2 (5.3)
Renal impairment	腎機能障害	0	1 (2.5)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	3 (7.5)	0

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Part 1 - BAX2398 + 5-FU (N= 6) n (%)	BAX2398 + 5-FU/LV (N= 40) n (%)	5-FU/LV (N= 38) n (%)
Hiccups	しゃっくり	0	2 (5.0)	0
Pleural effusion	胸水	0	1 (2.5)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (16.7)	14 (35.0)	8 (21.1)
Alopecia	脱毛症	0	3 (7.5)	0
Dermatitis	皮膚炎	0	0	1 (2.6)
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	0	1 (2.5)	1 (2.6)
Dermatitis bullous	水疱性皮膚炎	0	0	1 (2.6)
Dry skin	皮膚乾燥	0	3 (7.5)	0
Erythema	紅斑	0	2 (5.0)	0
Hyperhidrosis	多汗症	0	1 (2.5)	0
Nail discolouration	爪変色	0	1 (2.5)	0
Nail disorder	爪の障害	0	0	1 (2.6)
Onychomadesis	爪甲脱落症	0	1 (2.5)	0
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	2 (5.0)	2 (5.3)
Pigmentation disorder	色素沈着障害	1 (16.7)	1 (2.5)	0
Pruritus	そう痒症	0	1 (2.5)	1 (2.6)
Rash	発疹	1 (16.7)	2 (5.0)	2 (5.3)
Skin exfoliation	皮膚剥脱	0	1 (2.5)	0
Skin hyperpigmentation	皮膚色素過剰	0	2 (5.0)	1 (2.6)
Urticaria	蕁麻疹	0	0	1 (2.6)
Vascular disorders	血管障害	1 (16.7)	6 (15.0)	3 (7.9)
Embolism venous	静脈塞栓症	0	1 (2.5)	0
Hot flush	ほてり	1 (16.7)	2 (5.0)	0
Hypertension	高血圧	0	1 (2.5)	1 (2.6)
Hypotension	低血圧	0	1 (2.5)	0
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0	0	1 (2.6)
Subclavian vein thrombosis	鎖骨下静脈血栓症	0	1 (2.5)	0
Trousseau's syndrome	トルソー症候群	0	0	1 (2.6)

Adverse events are coded using MedDRA version 18.1.
Presentation order is alphabetical. Patients are counted only once for each SOC and PT.
Program: r2720-t-ae-teae-331501.sas, Output: r2720-t3-2-24.rtf, Generated on: 05DEC2017 16:29

表 2.7.6.3.1-8 331501 試験：治験薬投与下で発現した因果関係が否定できない投与群別の有害事象（安全性解析対象集団）

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Part 1 - BAX2398 + 5-FU (N= 6) n (%)	BAX2398 + 5-FU/LV (N= 40) n (%)	5-FU/LV (N= 38) n (%)
Number of Subjects With Treatment-Related TEAE(s)		6 (100)	40 (100)	26 (68.4)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (16.7)	15 (37.5)	2 (5.3)
Anaemia	貧血	1 (16.7)	8 (20.0)	1 (2.6)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	0	1 (2.5)	0
Leukopenia	白血球減少症	0	1 (2.5)	0
Monocytopenia	単球減少症	0	1 (2.5)	0
Neutropenia	好中球減少症	0	5 (12.5)	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	1 (2.5)	1 (2.6)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	0	1 (2.5)	0
Vertigo	回転性めまい	0	1 (2.5)	0
Eye disorders	眼障害	0	2 (5.0)	0
Eye discharge	眼脂	0	1 (2.5)	0
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	0	1 (2.5)	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	6 (100)	36 (90.0)	15 (39.5)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (16.7)	0	0
Cheilitis	口唇炎	0	1 (2.5)	0
Constipation	便秘	2 (33.3)	6 (15.0)	4 (10.5)
Diarrhoea	下痢	6 (100)	20 (50.0)	2 (5.3)
Dry mouth	口内乾燥	0	1 (2.5)	0
Nausea	悪心	5 (83.3)	31 (77.5)	11 (28.9)
Pancreatitis	膵炎	0	1 (2.5)	0
Stomatitis	口内炎	3 (50.0)	5 (12.5)	2 (5.3)
Vomiting	嘔吐	3 (50.0)	8 (20.0)	6 (15.8)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	4 (66.7)	24 (60.0)	13 (34.2)
Catheter site erythema	カテーテル留置部位紅斑	1 (16.7)	0	0
Chills	悪寒	1 (16.7)	1 (2.5)	0
Fatigue	疲労	2 (33.3)	9 (22.5)	6 (15.8)
Malaise	倦怠感	2 (33.3)	10 (25.0)	7 (18.4)
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	0	1 (2.5)	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (16.7)	1 (2.5)	0

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Part 1 - BAX2398 + 5-FU (N= 6) n (%)	BAX2398 + 5-FU/LV (N= 40) n (%)	5-FU/LV (N= 38) n (%)
Pyrexia	発熱	2 (33.3)	7 (17.5)	1 (2.6)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	1 (16.7)	1 (2.5)	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (16.7)	0	0
Portal hypertension	門脈圧亢進症	0	1 (2.5)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (16.7)	4 (10.0)	1 (2.6)
Device related infection	医療機器関連感染	0	2 (5.0)	0
Herpes zoster	帯状疱疹	0	1 (2.5)	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	1 (2.5)	0
Sepsis	敗血症	1 (16.7)	0	0
Urethritis	尿道炎	0	0	1 (2.6)
Investigations	臨床検査	6 (100)	31 (77.5)	10 (26.3)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	4 (10.0)	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	1 (2.5)	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (2.5)	1 (2.6)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	1 (2.5)	0
Blood urea increased	血中尿素増加	1 (16.7)	0	0
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (2.5)	0
Electrocardiogram QT prolonged	心電図ＱＴ延長	1 (16.7)	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (2.6)
International normalised ratio increased	国際標準比増加	0	1 (2.5)	0
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	1 (16.7)	0	3 (7.9)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	6 (100)	23 (57.5)	3 (7.9)
Platelet count decreased	血小板数減少	0	3 (7.5)	3 (7.9)
Protein total decreased	総蛋白減少	1 (16.7)	0	0
Weight decreased	体重減少	0	0	1 (2.6)
White blood cell count decreased	白血球数減少	5 (83.3)	23 (57.5)	3 (7.9)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	5 (83.3)	25 (62.5)	15 (39.5)
Decreased appetite	食欲減退	5 (83.3)	23 (57.5)	12 (31.6)
Dehydration	脱水	0	2 (5.0)	1 (2.6)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	0	1 (2.6)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	1 (16.7)	2 (5.0)	1 (2.6)

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Part 1 - BAX2398 + 5-FU (N= 6) n (%)	BAX2398 + 5-FU/LV (N= 40) n (%)	5-FU/LV (N= 38) n (%)
Hypocalcaemia	低カルシウム血症	0	0	1 (2.6)
Hypochloraemia	低クロール血症	0	0	2 (5.3)
Hypokalaemia	低カリウム血症	1 (16.7)	2 (5.0)	1 (2.6)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (16.7)	1 (2.5)	2 (5.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7)	1 (2.5)	0
Muscle spasms	筋痙縮	1 (16.7)	0	0
Myalgia	筋肉痛	0	1 (2.5)	0
Nervous system disorders	神経系障害	1 (16.7)	11 (27.5)	2 (5.3)
Dysgeusia	味覚異常	1 (16.7)	9 (22.5)	0
Headache	頭痛	0	1 (2.5)	0
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	0	1 (2.5)	0
Peripheral sensory neuropathy	末梢性感覚ニューロパチー	1 (16.7)	0	2 (5.3)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (16.7)	0	0
Insomnia	不眠症	1 (16.7)	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0	0	1 (2.6)
Haematuria	血尿	0	0	1 (2.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (5.0)	0
Hiccups	しゃっくり	0	2 (5.0)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (16.7)	9 (22.5)	5 (13.2)
Alopecia	脱毛症	0	3 (7.5)	0
Dermatitis acneiform	ざ瘡様皮膚炎	0	0	1 (2.6)
Dry skin	皮膚乾燥	0	2 (5.0)	0
Erythema	紅斑	0	1 (2.5)	0
Hyperhidrosis	多汗症	0	1 (2.5)	0
Nail discolouration	爪変色	0	1 (2.5)	0
Nail disorder	爪の障害	0	0	1 (2.6)
Onychomadesis	爪甲脱落症	0	1 (2.5)	0
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	2 (5.0)	2 (5.3)
Pigmentation disorder	色素沈着障害	1 (16.7)	1 (2.5)	0

Primary system organ class Preferred term	器官別大分類 基本語	Part 1 - BAX2398 + 5-FU (N= 6) n (%)	BAX2398 + 5-FU/LV (N= 40) n (%)	5-FU/LV (N= 38) n (%)
Pruritus	そう痒症	0	0	1 (2.6)
Rash	発疹	1 (16.7)	1 (2.5)	0
Skin hyperpigmentation	皮膚色素過剰	0	2 (5.0)	1 (2.6)
Vascular disorders	血管障害	1 (16.7)	2 (5.0)	1 (2.6)
Hot flush	ほてり	1 (16.7)	2 (5.0)	0
Hypertension	高血圧	0	0	1 (2.6)

Adverse events are coded using MedDRA version 18.1.
Presentation order is alphabetical. Patients are counted only once for each SOC and PT, based on the most related to study drug.
Program: r2720-t-ae-teae-331501.sas, Output: r2720-t3-4-24.rtf, Generated on: 05DEC2017 16:29

3.2　死亡及び重篤な有害事象発現例の叙述

3.2.1　PEP0201 試験

5.3.3.2.1.13.3.3.3 項参照

3.2.2　PEP0203 試験

5.3.3.2.2.11.4.2 項参照

3.2.3　MM-398-07-03-01 試験（NAPOLI-1 試験）

5.3.5.1.1 項 mm398070301-narratives、mm398070301-sae-narratives 及び 5.3.5.1.2 項 Appendix 1 参照

3.2.4　331501 試験

5.3.5.1.3 項 331501-fatal-case-narratives-2017oct31 及び 331501-non-fatal-case-narratives-2017oct31 参照