3.2 叙述

以下の基準に合致した被験者の叙述を本項に示す。

- 最終試験治療後 30 ± 3 日以内の死亡のうち、主たる死因が疾患進行以外であった死亡
- テポチニブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象

3.2.1 EMR200095-001 試験

被験者 ID： [redacted]
国： 米国
治療群： テポチニブレジメン 2、115 mg（1 日 1 回週 3 回）
事象カテゴリー： ☒主たる死因が疾患進行以外の最終試験治療後 33 日以内の死亡
☐テポチニブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象
☐中止に至った試験治療下で発現した有害事象（TEAE）
主たる死因： 疾患進行を伴わない疾患合併症

本被験者は 6[redacted] 歳男性の転移性メルケル細胞癌患者で、テポチニブレジメン 2 による試験治療を受けていたが、疾患進行を伴わない疾患合併症により死亡した。

現病歴は以下のとおりであった。発症時期不明の関節炎、心房細動、高コレステロール血症、高血圧、甲状腺機能低下症、及び[redacted]、[redacted]年[redacted]月[redacted]日からの[redacted]、[redacted]年からの[redacted]、[redacted]年[redacted]月[redacted]日からの冠動脈アテローム、[redacted]年[redacted]月からの[redacted]、[redacted]年[redacted]月[redacted]日からの[redacted]、[redacted]年[redacted]月[redacted]日からの便秘、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、上腹部痛、及び[redacted]、[redacted]年[redacted]月[redacted]日からの血中ビリルビン増加及び[redacted]、並びに[redacted]年[redacted]月からの早期満腹、疲労、及び末梢性浮腫。

被験者は以下の併用療法を受けていた。[redacted]年から高コレステロール血症に対するアトルバスタチンカルシウム（20 mg 1 日 1 回）、[redacted]年から高血圧に対するアテノロール（50 mg 1 日 1 回）、[redacted]年から栄養補助食品としてアスコルビン酸カルシウム／ミネラル一酸化窒素サプリメント／レチノール（1 錠 1 日 1 回）、[redacted]年から冠動脈アテロームに対するアセチルサリチル酸剤（81 mg 1 日 1 回）及び心房細動に対するワルファリンナトリウム（25 mg 1 日 1 回）、[redacted]年から関節炎に対するセレコキシブ（200 mg 1 日 1 回）、甲状腺機能低下症に対するレボチロキシンナトリウム（75 mg 1 日 1 回）、及び心房細動に対するクロピドグレル硫酸塩（75 mg 1 日 1 回）、[redacted]年から貧血に対するビタミン B12 一酸化窒素サプリメント（1000 mg 1 日 1 回）、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から便秘に対するビサコジル（1 錠 1 日 1 回）及び右上腹部痛に対するオキシコドン塩酸塩（5/325 mg 1 日 1 回）、並びに[redacted]年[redacted]月[redacted]日から悪心に対する塩酸メトクロプラミド（10 mg 頓用）。

被験者は[redacted]年[redacted]月[redacted]日にメルケル細胞癌（左前胸部）と診断され、[redacted]年[redacted]月[redacted]日のスクリーニング来院時に肝左葉に転移が認められた。テポチニブの投与開始前、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に腋窩の手術を、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に再度残存病変に対する手術を受けた。また、[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]

年[redacted]月[redacted]日にシスプラチン／エトポシドによる化学療法、[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日にカルボプラチン／エトポシド＋腋窩への 54 Gy の放射線照射による化学放射線療法（いずれも術前療法）に続き、[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日にさらにシクロホスファミド／ドキソルビシン／ビンクリスチンによる化学療法を受けた。免疫療法歴はなかった。

テポチニブ（115 mg 1 日 1 回週 3 回）の初回投与は[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。死亡前直近のテポチニブ投与日は[redacted]年[redacted]月[redacted]日だった。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日のベースライン来院時、総ビリルビン値の上昇（30.79 µmol/L、基準範囲：0～17.1 µmol/L、Grade 2）が認められ、2010 年 12 月 16 日に実施したサイクル 1 Day 3 の来院時にはさらに上昇（42.76 µmol/L、Grade 2）がみられた。この上昇は、ベースライン時の総ビリルビン値が正常値上限の 1.5 倍を超えているため選択基準 10 の違反に該当するものであった。

さらに、テポチニブの初回投与前、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から早期満腹（Grade 1）及び末梢性浮腫（Grade 1）、初回投与の4日後*から貧血（Grade 2）、疲労（Grade 1）及び血中ビリルビン増加（Grade 2）の有害事象が発現した。これらの事象はいずれも継続中であり、担当医によりテポチニブとの因果関係は否定できると判断された。

初回投与の11日後*、高ビリルビン血症（Grade 3）が発現し、テポチニブ投与は中止された。本事象は継続中で、担当医によりテポチニブとの因果関係は否定できると判断された。

初回投与の12日後*、被験者は試験を中止したが、この時点でかなりの肝腫大がみられ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（Grade 3）、アルカリホスファターゼ（Grade 3）、及び乳酸脱水素酵素の上昇が認められた。その後　初回投与の26日後*に、被験者は疾患進行を伴わない疾患合併症により死亡した。

被験者 ID： [redacted]
国： 米国
治療群： テポチニブレジメン 2、130 mg（1 日 1 回週 3 回）
事象カテゴリー： ☐主たる死因が疾患進行以外の最終試験治療後 33 日以内の死亡
☒テポチニブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象
☐中止に至った試験治療下で発現した有害事象（TEAE）
症例番号： [redacted]、[redacted]
事象（MedDRA PT）： 悪心及び嘔吐

本被験者は 6[redacted] 歳男性の遠隔転移を伴う右眼黒色腫患者で、テポチニブレジメン 2 による試験治療を受けていたが、悪心（Grade 3）及び嘔吐（Grade 3）の重篤な有害事象を 2 回併発した。

現病歴は以下のとおりであった。発症時期不明の背部痛、[redacted]、[redacted]、頭痛、及び[redacted]、[redacted] 年[redacted] 月からの[redacted]、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの[redacted]及び[redacted]、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの[redacted]、[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日からの[redacted]、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までの[redacted]増加、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの悪心、[redacted]、及び嘔吐、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの不眠症、並びに[redacted] 年[redacted] 月からの[redacted]。

被験者は以下の併用療法を受けていた。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から軽度の[redacted]に対するデキサメタゾン／トブラマイシン（1/2 インチリボン 1 日 4 回塗布）、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から栄養補助食品としてマルチビタミンプレーン（1 錠 1 日 1 回）、魚油（1000 mg 1 日 1 回）、アスコルビン酸（500 mg 1 日 1 回）、及びトコフェロール（44 IU 1 日 1 回）、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から背部痛及び頭痛に対するパラセタモール（1 錠頓用）、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から抗凝固剤としてアスパロン（81 mg 1 日 1 回）、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から頭痛に対するヒドロコドン（1 錠頓用）、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から不眠症に対するエスゾピクロン（2 mg 毎晩）並びに悪心及び嘔吐に対するオンダンセトロン（8 mg 8 時間ごとに頓用）[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から背部痛及び頭痛に対するイブプロフェン（600 mg 6 時間ごとに頓用）、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から頭痛に対するオキシコドン（5 mg 4 時間ごとに頓用）及びオキシコドン塩酸塩（10 mg 1 日 2 回）、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から変性関節疾患に対するメロキシカム（15 mg 1 日 1 回）、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から悪心に対するメトクロプラミド（10 mg 4 時間ごと）、並びに[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から口唇腫脹に対するジフェンヒドラミン塩酸塩。

被験者は[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に右眼黒色腫（T2 NX M0）と診断され、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のスクリーニング来院時にはさらに肺右上葉及び肝左右葉への転移が認められた。被験者は[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に[redacted]術歴があり、[redacted]していた。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に、右眼への放射線療法（200 cGy）を受けた。転移に対して、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月にカルボプラチン／パクリタキセルによる化学療法、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に「試験的治療」が行われた。さらに、被験者は[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月に bcl-2 アンチセンスオリゴヌクレオチドオブリメルセン（カルボプラチン／パクリタキセルレジメンとの併用）による治療を受けた。

テポチニブ（130 mg 1 日1 回週3 回）の初回投与は[redacted] 年[redacted]月[redacted]日であった。事象の初回発現前直近のテポチニブ投与は初回投与の14日後*に行われた。被験者はテポチニブの初回投与の 16 日後、直近の投与の 1 日後である初回投与の15日後*に、悪心（Grade 3）及び嘔吐（Grade 3）を発現した。さ

らに、同日重篤な事象である頭痛（Grade 2）並びに非重篤な事象である腹痛（Grade 2）及び便秘（Grade 2）を発現した。

初回投与の4日後*に非重篤な事象の悪心（Grade 2）及び嘔吐（Grade 2）によりテポチニブの投与が中断され、初回投与の9日後*に再開された。

初回投与の19日後*、被験者はいずれも初回投与の15日後*に発現した悪心（Grade 3）、嘔吐（Grade 3）、及び頭痛（Grade 2）のため救急室を受診後、入院した。被験者は、直近数日間飲食ができないと訴え、悪心を伴う重度の慢性拍動性頭痛の既往があることを伝えた。癌診断後約1 年後から、何度か嘔吐が発現していた。被験者の報告によると、悪心及び嘔吐は治験薬の投与開始後間もなく発現しており、これらの症状に対し、初回投与の7日後*からオンダンセトロン及びメトクロプラミドを投与されていた。発熱、悪寒、視覚の急性変化、皮疹（病変又は口内炎）、排尿困難、下肢腫脹、胸痛、呼吸困難、及び咳嗽のいずれの訴えもなかった。初回投与の19日後*に行った頭部コンピュータ断層撮影（CT）スキャンで、右海綿静脈洞に急性頭蓋内出血のエビデンスを伴わない 2 cm の腫瘤再発を認めた。同日に行われた腹部CT では、肺実質に転移癌と一致する肺結節を認めたが、腸閉塞の徴候はなく、大腸から結腸にかけて中等量の残存糞便を認めたが、腹部に遊離ガスの徴候はみられなかった。臨床検査も実施され、その結果を下記の表に示す。

被験者は、悪心に対して静脈内補液、オンダンセトロン（8 mg）、及びプロメタジン（25 mg）6 時間ごと頓用、並びに疼痛に対してヒドロモルフォン（0.5 mg）90 分ごと頓用を投与された。ヒドロモルフォンにより改善が得られた後、治療を自己調節鎮痛法（0.3 mg 基礎及び 0.5 mg 急速静注）に切り替えた。悪心及び嘔吐は複数の原因によると考えられ、便秘に加え、治験薬投与に伴うものである可能性が考えられた。便秘は鎮痛剤の増量によるものと報告され、被験者は積極的な腸レジメンを受けた。

頭痛は当初悪心及び嘔吐によるものと考えられていたが、その後、便秘に加えて右海綿静脈洞の腫瘤に続発するものと判断された。

初回投与の21日後*、悪心（Grade 3）、嘔吐（Grade 3）、及び頭痛（Grade 3）によりテポチニブの投与が再び中断された。初回投与の22日後*、悪心及び嘔吐は後遺症なく消失し、被験者は退院した。

初回投与の37日後*、毒性のため100 mg に減量してテポチニブの投与が再開された。

その後、テポチニブ初回投与の 41 日後、直近のテポチニブ投与の 2 日後である [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に、2 回目の悪心（Grade 3）及び嘔吐（Grade 3）の重篤な有害事象が併発した。さらに同日、頭痛（Grade 3）の重篤な有害事象も発現した。

初回投与の40日後*、腹痛に伴う悪心（Grade 3）、嘔吐（Grade 3）、及び頭痛（Grade 3）のため病院を受診した。同日、静注輸液及びオンダンセトロン投与により改善がみられ、帰宅した。初回投与の43日後*、被験者は悪心、嘔吐、及び頭痛の事象のため再来院後にそのまま入院となった。同日実施された脳CT スキャンで、右海綿静脈洞の腫瘤の安定又はわずかな増大が確認された。悪心及び嘔吐に対してオンダンセトロンが投与され、頭痛に対して鎮痛剤の投与が再開された。

初回投与の47日後*、悪心（Grade 3）及び嘔吐（Grade 3）は後遺症なく消失し、被験者は退院した。

初回投与の56日後*、疾患進行のため被験者は試験を中止した。中止前直近のテポチニブ投与は初回投与の39日後*であった。

担当医は、悪心（Grade 3）及び嘔吐（Grade 3）をテポチニブとの因果関係が否定できない事象と判断した。治験依頼者は、悪心（Grade 3）及び嘔吐（Grade 3）はテポチニブとの因果関係が否定で

きる事象と判断した。本事象のその他の原因として、悪心及び嘔吐を伴う慢性頭痛の既往及び疼痛に対する麻薬を含む複数の併用薬の使用が考えられた。

臨床検査結果

臨床検査	日付	結果（Grade）	基準範囲
ナトリウム	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	133 mmol/L（Grade 1）	135～147 mmol/L
	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	133 mmol/L（Grade 1）	135～147 mmol/L
アルブミン	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	33 g/L（Grade 1）	35～47 g/L
	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	30 g/L（Grade 1）	35～47 g/L
クレアチニン	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	53.04 µmol/L（Grade 0）	[redacted]～[redacted] µmol/L
	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	61.88 µmol/L（Grade 0）	[redacted]～[redacted] µmol/L
乳酸脱水素酵素	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	2836 IU/L	313～618 IU/L
	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	2714 IU/L	313～618 IU/L
	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	3070 IU/L	313～618 IU/L
	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	5220 IU/L	313～618 IU/L
血圧	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	123/65 mmHg	120～140/80～90
	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	161/91 mmHg	120～140/80～90

被験者 ID： [redacted]
国： 米国
治療群： テポチニブレジメン 3、500 mg（1 日 1 回 14 日間）
事象カテゴリー： ☒主たる死因が疾患進行以外の最終試験治療後 33 日以内の死亡
☐テポチニブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象
☒中止に至った試験治療下で発現した有害事象（TEAE）
症例番号： [redacted]
事象（MedDRA PT）： 中枢神経系転移

本被験者は 6[redacted] 歳男性の肝、肺、及び尿道転移を伴う膀胱の乳頭状尿路上皮癌患者で、テポチニブレジメン 3 による試験治療を受けていたが、中枢神経系転移（Grade 不明）の重篤な有害事象を発現した。さらに、被験者は原因不明で死亡した。

現病歴は以下のとおりであった。[redacted] 年からの[redacted]、[redacted] 年[redacted] 月からの高血圧及び２型糖尿病、[redacted] 年[redacted] 月からの[redacted]、低マグネシウム血症、及び腎不全（間欠性腎機能不全）、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの[redacted]、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの[redacted]、[redacted] 年からの高脂血症、[redacted] 年からの[redacted]、[redacted]、及び[redacted]、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの大静脈血栓症、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの[redacted]、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの肺塞栓症、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの[redacted]、[redacted]年[redacted] 月からの[redacted]、[redacted]、及び[redacted]、並びに[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの[redacted]。

被験者は以下の併用療法を受けていた。[redacted] 年[redacted] 月から右橈側皮静脈血栓症及び肺塞栓症に対するワルファリンナトリウム（5 mg 1 日 1 回）、[redacted] 年から高血圧に対するエナラプリル（5 mg 1 日 1 回）、２型糖尿病に対するインスリングラルギン（12 単位就寝前）、低マグネシウム血症に対する酸化マグネシウム（400 mg 1 日 1 回）、間欠性高脂血症に対するフェノフィブラート（145 mg 1 日 1 回）、及び栄養補助食品としてマルチビタミンプレーン（1 錠 1 日 1 回）、並びに[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から間欠性腎機能不全に対する塩化ナトリウム（500 mL 頓用）。

被験者は[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に肝、肺、及び尿道転移を伴う膀胱の乳頭状尿路上皮癌（T4 NX M1）と診断され、さらに[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のスクリーニング来院時には骨転移も認められた。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の診断を受けて膀胱手術が実施された。以下の化学療法が行われた。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までシスプラチン／ゲムシタビン、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までゲムシタビン／ドキソルビシン、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までメトトレキサート／ドキソルビシン／ビンブラスチン／シスプラチン、及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日まで、並びに[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までパクリタキセル／ゲムシタビン。さらに、被験者は以下の治療も受けた。セツキシマブ［[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（ゲムシタビン／シスプラチンと併用）及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日］、ボルテゾミブ（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にゲムシタビン／ドキソルビシンと併用）、ベバシズマブ（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に 800 mg をパクリタキセル／ゲムシタビンと併用）、並びにラパチニブ／パゾパニブ（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。被験者に放射線療法歴はなかった。

テポチニブ（500 mg 1 日 1 回 14 日間）の初回投与は[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。有害事象の発現前直近のテポチニブ投与は[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に行われた。テポチニブ初回投与の 23 日後、直近のテ

ポチニブ投与の 2 日後である [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者は中枢神経系転移（Grade 不明）を発現した。さらに同日、尿路感染の有害事象（Grade 3）が発現した。

中枢神経系転移（Grade 不明）のためテポチニブ投与は中止された。中止前直近のテポチニブ投与は初回投与の21日後*であった。

初回投与の22日後*、被験者は左顔面麻痺及び精神状態変化のため救急センターを受診した。神経学的検査により、傾眠状態及び左顔面脱力がみられ、右脚に比べて左脚の脱力が認められた。初回投与の23日後*、被験者は精査のため入院した。胸部、腹部、及び骨盤CT　スキャンで肝臓及び肺で進行、心膜で進行の可能性を認めた。頭部及び脳 CT スキャンでは、脳転移の新病変（Grade の報告なし）が複数確認され、その周囲に軽度の頭蓋内浮腫及び腫瘍内出血を示唆する低吸収域が認められた。同日、ワルファリンの投与が中止された。さらに、被験者は放射線腫瘍医による評価を受け、デキサメタゾン投与との併用で全脳照射の実施を勧められた。初回投与の27日後*、被験者は脳の磁気共鳴画像（MRI）スキャンを受け、複数の脳転移が確認された。デキサメタゾン（10 mg 静注）を開始、デキサメタゾン 6 mg 6 時間ごと静注が継続され、6 MV 光子線による脳照射（最終用量は 10 分画で30　Gy）が行われた。同日に行われた身体的検査では、被験者は饒舌で、完全に時間及び場所の見当識があった。また、疼痛、頭痛、悪心、及び嘔吐のいずれもなく、神経症状は皆無であった。被験者は初回投与の32日後*に退院した。

報告書作成時点で、中枢神経系転移の事象（Grade 不明）の転帰は、「継続中」であった。

初回投与の42日後*、被験者は中枢神経系転移（Grade 不明）の事象のため試験を中止した。初回投与の52日後*、被験者はホスピスで死亡した。死因は不明であった。

担当医は、中枢神経系転移の事象（Grade 不明）をテポチニブとの因果関係が否定できる事象と判断した。治験依頼者も、中枢神経系転移の事象（Grade 不明）をテポチニブとの因果関係が否定できる事象と判断した。本事象は、疾患進行を示すものであると考えられた。

被験者 ID： [redacted]
国： 米国
治療群： テポチニブレジメン 2、315 mg（1 日 1 回週 3 回）
事象カテゴリー： ☒主たる死因が疾患進行以外の最終試験治療後 33 日以内の死亡
☐テポチニブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象
☐中止に至った試験治療下で発現した有害事象（TEAE）
症例番号： [redacted]
主たる死因： 原因不明の死亡

本被験者は 8[redacted] 歳男性の中分化型肝細胞癌患者で、テポチニブレジメン 2 による試験治療を受けていたが、原因不明で死亡した。

現病歴は以下のとおりであった。発症時期不明の[redacted]、不眠症、及び肺塞栓症、[redacted] 年からの[redacted]、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの[redacted]及び[redacted]、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの[redacted]、[redacted] 年からの痛風、[redacted]、及び[redacted]、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの[redacted]、及び[redacted]、[redacted] 年[redacted] 月からの[redacted]及び[redacted]、[redacted] 年[redacted] 月から[redacted] 年までの[redacted]及び[redacted]、[redacted]年[redacted]月[redacted] 日からの[redacted]及び[redacted]、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から消失時期不明までの[redacted]、[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日からの[redacted]、[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日からの[redacted]、[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日からの[redacted]、[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日からの[redacted]、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの低カリウム血症、[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日からの[redacted]、[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日から[redacted] 年までの[redacted]、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの[redacted]及び[redacted]、[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年までの[redacted]、[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日からの[redacted]、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの[redacted]、[redacted] 年からの低ナトリウム血症、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの[redacted]、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年不明日までの[redacted]、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの[redacted]、[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日からの[redacted] [redacted]年[redacted] 月[redacted] 日からの[redacted]、及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの[redacted]。

被験者は以下の併用療法を受けていた。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から痛風に対するイブプロフェン（1 錠頓用）、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から低カリウム血症に対する塩化カリウム（1 錠 1 日 1 回）、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から悪心に対するメトクロプラミド（10 mg 4 時間ごと頓用）、[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日から肺塞栓症に対するリバーロキサバン（15 mg 1 日 2 回）、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から肺塞栓症に対するエノキサパリンナトリウム（120 mg 1 日 1 回）及び心房細動に対するメトプロロール、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで両側性下肢浮腫に対するスピロノラクトン（50 mg 1 日 1 回）及びフロセミド（20 mg 1 日 1 回）並びに[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からスピロノラクトン（1 錠 1 日 1 回）、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からデコンディショニングに対するデキサメタゾン（2 mg 1 日 2 回）及び不眠症に対するメラトニン（1 錠毎晩）、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から低ナトリウム血症に対する塩化ナトリウム（1 g）、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日ブドウ球菌感染に対するレボフロキサシン（1 錠 1 日 1 回）、並びに[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで低ナトリウム血症に対する塩化ナトリウム（1 日 1 回）。

被験者は[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に中分化型肝細胞癌（T3 N0 M0）と診断された。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にドキソルビシンによる化学療法歴があった。さらに、[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日にソラフェニブ（400 mg）、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にベバシズマブ／エルロチニブ配合剤による治療を受けていた。手術歴及び放射線療法歴はなかった。

テポチニブ（315 mg 1 日1 回週3 回）の初回投与は20[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日であった。死亡前の直近のテポチニブ投与は初回投与の104日後*に行われた。

初回投与の118日後*、被験者は脱水（Grade 3）の重篤な有害事象を発現したため、入院した。さらに、二次的な症状として低ナトリウム血症、疲労、及び脱力が認められた。静注輸液による治療後、脱水の事象は初回投与の122日後*に後遺症なく消失したと判断され、同日被験者は退院した。脱水（Grade 3）はテポチニブとの因果関係が否定できる事象と判断された。その後在宅ホスピスケアに切り替えられ、[redacted]の意向により、被験者は試験には戻らなかった。

被験者は 初回投与の119日後*に疾患進行より試験を中止し、初回投与の137日後*に原因不明で死亡した。

被験者 ID： [redacted]
国： 米国
治療群： テポチニブレジメン 3、500 mg（1 日 1 回 14 日間）
事象カテゴリー： ☒主たる死因が疾患進行以外の最終試験治療後 33 日以内の死亡
☐テポチニブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象
☐中止に至った試験治療下で発現した有害事象（TEAE）
症例番号： [redacted]
主たる死因 原因不明の死亡

本被験者は 6[redacted] 歳男性の高分化型肝細胞癌患者で、テポチニブレジメン 3 による試験治療を受けていたが、原因不明で死亡した。

現病歴は以下のとおりであった。発症時期不明の[redacted]（[redacted]及び[redacted]）、[redacted]年からの高血圧 [redacted]年からの胃食道逆流性疾患及び甲状腺機能低下症 [redacted]年からの腎結石症 [redacted]年[redacted]月[redacted]日からの[redacted]、[redacted]年[redacted]月[redacted]日からの[redacted]、[redacted]年[redacted]月[redacted]日からの下痢、及び[redacted]年[redacted]月[redacted]日からの皮疹。

被験者は以下の併用療法を受けていた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日から腎結石症に対するジサイクロミン（20 mg 1 日 1 回）、高血圧に対するフロセミド（20 mg 1 日 1 回）及びリシノプリル（20/25 mg 1 日 1 回）、並びに甲状腺機能低下症に対するレボチロキシン（0.025 mg 1 日 1 回）、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から胃食道逆流性疾患に対するオメプラゾール（40 mg 1 日 1 回）、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から高血圧に対するネビボロール塩酸塩（10 mg 1 日 1 回）、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から下痢に対するロペラミド塩酸塩（1 錠 1 日 1 回）及びジフェノキシラート／アトロピン（1 錠食後）、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から個人的用途での尿素（少量頓用）及び皮疹に対するモメタゾンフランカルボン酸エステル（0.1%頓用）、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から栄養補助食品としてビタミン B 複合体プレーン（1 錠 1 日 1 回）及びトコフェロール（1 錠 1 日 1 回）、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から栄養補助食品としてアスコルビン酸（1 錠 1 日 1 回）及びビタミン D 一酸化窒素サプリメント（1 錠 1 日 1 回）、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで高尿酸血症に対するアロプリノール（100 mg 1 日 1 回）、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで発熱に対するレボフロキサシン（500 mg 1 日 2 回）、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から腹痛に対するトラマドール（50 mg 6 時間ごと）、並びに[redacted]年[redacted]月[redacted]日に血液量減少症及び脱水に対する塩化ナトリウム（500 mL を 2 時間かけて投与）。

被験者は[redacted]年[redacted]月[redacted]日に高分化型肝細胞癌（T3 N0 M0）と診断された。テポチニブの投与開始前、[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日にソラフェニブによる治療を受けた。さらに、イットリウム-90 による放射線療法（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～不明）が行われた。手術歴及び化学療法歴はなかった。

テポチニブ（500 mg 1 日 1 回 14 日間）の初回投与は[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。死亡前直近のテポチニブ投与は初回投与の 42 日後*に行われた。

初回投与の 42 日後*、骨盤 MRI で多巣性肝細胞病変の顕著なサイズの増大及び数の増加を伴う疾患進行、左右門脈腫瘍栓の伸展、及び新たに体液量過剰（胸水、腹腔内腹水、及び重症全身浮腫）が認められた。初回投与の 43 日後*、被験者は腹痛（Grade 3）の重篤な有害事象を発現したため、入院した。本事象は初回投与の 48 日後*に後遺症なく消失したと判断され、同日、被験者は退院して在宅ホスピスケアに切り替えられた。腹痛（Grade 3）はテポチニブとの因果関係が否定できる事象と判断された。

被験者は 初回投与の43日後*に疾患進行により試験を中止し、初回投与の55日後*に原因不明で死亡した。

被験者 ID： [redacted]
国： 米国
治療群： テポチニブレジメン 3、500 mg（1 日 1 回 14 日間）
事象カテゴリー： ☒主たる死因が疾患進行以外の最終試験治療後 33 日以内の死亡
☐テポチニブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象
☐中止に至った試験治療下で発現した有害事象（TEAE）
主たる死因： 原因不明の死亡

本被験者は 5[redacted] 歳男性の肝転移を伴う食道腺癌患者であり、テポチニブレジメン 3 による試験治療を受けていたが、原因不明で死亡した。

現病歴は以下のとおりであった。発症時期不明の[redacted]及び[redacted]、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの[redacted]、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの[redacted]、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの便秘及び下痢、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの[redacted]、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの[redacted]、[redacted]、及び悪心、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの[redacted]、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの四肢痛、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの[redacted]、及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの[redacted]。

被験者は以下の併用療法を受けていた。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から栄養補助剤としてビオチン／炭水化物／脂肪／ミネラル（1～2 パック 1 日 1 回）及び疼痛に対するリドカイン／プロピトカイン（2.5 mg 頓用）、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から胃食道逆流性疾患に対するプロトンポンプ阻害薬（40～168 mg 1 日 4 回）、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から悪心及び嘔吐に対するオンダンセトロン（8 mg 8 時間ごと）及びプロクロルペラジン（8 mg 6 時間ごと）、並びに全身疼痛に対するトラマドール（50 mg 4 時間ごと）、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から下痢と便秘の繰り返しに対する機能性胃腸障害薬（2 ティースプーン 1 日 4 回）、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からスクラルファート（10 mL 1 日 4 回）及びトラマドール塩酸塩（50 mg 頓用）の用途不明の使用、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からしゃっくりに対するバクロフェン（5 mg 1 日 3 回）、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から全身疼痛に対するオキシコドン（1～2 錠 6 時間ごと）、[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで疼痛に対するフェンタニル（75 µg 1 日 1 回）、並びに[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から疼痛に対するヒドロモルフォン塩酸塩（4 mg 1 日 4 回）。

被験者は[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に食道腺癌（TX N2 M0）と診断され、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に肝転移が認められた。[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にシスプラチン／フルオロウラシル+食道への 50 Gy の放射線照射による化学放射線療法、並びに[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にパクリタキセル及び開始時期不明～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に FOLFIRI による化学療法を受けた。さらに、[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にラムシルマブ（パクリタキセルとの併用）による治療を受けた。手術歴はなかった。

3.2.2 MS200095-0022 試験

被験者 ID： [redacted]
国： 米国
事象カテゴリー： ☒ テポチニブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象
☒ 中止に至った試験治療下で発現した有害事象
症例番号： [redacted]、[redacted]
事象（MedDRA PT）： 下肢浮腫（末梢性浮腫）、胸水悪化（胸水）

本被験者は6[redacted]歳女性の非小細胞肺癌患者で、コホート A でテポチニブ投与に割り付けられた。被験者は重篤な末梢性浮腫（Grade 3）及び重篤な胸水（Grade 3）を発現した。

関連のある病歴は以下のとおりであった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日からの片頭痛、[redacted]年[redacted]月[redacted]日からの過敏性腸症候群、[redacted]年[redacted]月[redacted]日からのうつ病、[redacted]年[redacted]月[redacted]日からの甲状腺機能低下症及び末梢性感覚ニューロパチー、[redacted]年[redacted]月[redacted]日からの下肢静止不能症候群、[redacted]年[redacted]月[redacted]日からの不眠症、[redacted]年[redacted]月[redacted]日からの背部痛、[redacted]年[redacted]月[redacted]日からの血中コレステロール増加、[redacted]年からの[redacted]、[redacted]年[redacted]月[redacted]日からの不安、[redacted]年[redacted]月[redacted]日からの胸水（Grade 2）、[redacted]年[redacted]月[redacted]日からの悪心、[redacted]年[redacted]月[redacted]日からの[redacted]及び[redacted]、及び[redacted]年[redacted]月[redacted]日からの喘鳴。

被験者は非喫煙者であった。

関連のある併用薬は以下のとおりであった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日から甲状腺機能低下症に対するレボチロキシン 112 µg 1 日 1 回経口投与、同じく[redacted]年[redacted]月[redacted]日から片頭痛に対するスマトリプタン 100 mg 頓用経口投与、[redacted]年[redacted]月[redacted]日からうつ病に対するエスシタロプラム 20 mg 1 日 1 回経口投与、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から過敏性腸症候群に対する dicycloverine 10 mg 頓用経口投与、同じく[redacted]年[redacted]月[redacted]日から末梢性感覚ニューロパチーに対するガバペンチン 300 mg 1 日 1 回経口投与、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで下肢静止不能症候群に対するプラミペキソール 0.5 mg 1 日 1 回経口投与、[redacted]年[redacted]月[redacted]日からうつ病に対する bupropion 300 mg 1 日 1 回経口投与、同じく[redacted]年[redacted]月[redacted]日から過敏性腸症候群に対する colesevelam 1875 mg 1 日 2 回経口投与、同じく[redacted]年[redacted]月[redacted]日から背部痛に対するチザニジン 4 mg 頓用経口投与、同じく[redacted]年[redacted]月[redacted]日から背部痛に対する hydrocodone／パラセタモール 1 錠頓用経口投与、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで背部痛に対するイブプロフェン 600 mg 頓用経口投与、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで片頭痛に対するトピラマート 25 mg 1 日 1 回経口投与、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から血中コレステロール増加に対するロスバスタチン 5 mg 1 日 1 回経口投与、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から不眠症に対する doxepin 10 mg 頓用経口投与、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から不安に対するアルプラゾラム 1 mg 頓用経口投与、[redacted]年[redacted]月[redacted]日からうつ病に対する buspirone 7.5 mg 1 日 2 回経口投与、同じく[redacted]年[redacted]月[redacted]日から過敏性腸症候群に対するオメプラゾール 20 mg 1 日 1 回経口投与、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで悪心に対するオンダンセトロン 4 mg 頓用経口投与、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から喘鳴に対するサルブタモール 2 噴霧頓用吸入投与、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までサプリメントとして葉酸 1 mg 1 日 1 回経口投与、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から悪心に対するプロメタジン 25 mg 頓用経口投与、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から咳嗽に対する benzonatate 100 mg 1 日 3 回経口投与、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に胸腔穿刺に対する麻酔薬としてリドカイン 10 mL 1 回皮下投与、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで斑状丘疹

状皮疹に対するヒドロキシジン 25 mg 頓用経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から血栓予防のためアセチルサリチル酸 325 mg 1 日 1 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで斑状丘疹状皮疹に対するヒドロコルチゾン 1 日 1 回局所塗布、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に胸腔穿刺に対する麻酔薬としてリドカイン 5 mL 1 回皮下投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に留置トンネル胸腔カテーテル挿入中の予防として以下を投与：電解質溶液 10 mL/hour 1 回静脈内投与、フェンタニル 50 µg 2 回静脈内投与、ミダゾラム 2 mg 1 回静脈内投与、プロメタジン 6.25 mg 1 回静脈内投与、及びフェニレフリン 100 µg 2 回静脈内投与。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に感染予防としてクリンダマイシン 600 mg 1 回静脈内投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで留置トンネル胸腔カテーテルの術後痛予防としてトラマドール 50 mg 頓用経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで感染予防としてクリンダマイシン 300 mg 1 日 3 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から過敏性腸症候群に対するアトロピン／diphenoxylate 1 錠頓用経口投与、[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで背部痛に対するオキシコドン 10 mg 頓用経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に片頭痛に対するアセチルサリチル酸／カフェイン／パラセタモール 1 錠 1 回経口投与、同じく[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に背部痛に対するヒドロモルフォン 0.5 mg 1 回静脈内投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで以下を投与：血栓予防のためエノキサパリン 40 mg 1 日 1 回皮下投与、背部痛に対するオキシコドン 10 mg 頓用経口投与、全体的な健康に対する予防としてビタミン NOS 1 錠 1 日 1 回経口投与。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に電解質バランスに対する予防として塩化カリウム 40 mEq 1 回経口投与、[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に背部痛に対するオキシコドン 5 mg 1 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に不眠症に対するメラトニン 3 mg 頓用経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に予防としての水分補給のため塩化カルシウム／塩化カリウム／乳酸ナトリウム 500 mL 1 回静脈内投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から下肢静止不能症候群に対するプラミペキソール 0.75 mg 1 日 1 回経口投与、及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に予防としての水分補給のため塩化ナトリウム 1000 mL 1 回静脈内投与。

被験者は[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に Stage IV の非小細胞肺癌（腺癌、原発腫瘍:肺、亜部位：肺リンパ節及び心膜）と最初に診断された。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、心膜穿刺の悪性腫瘍に対する手術を受けた。化学療法歴及び放射線療法歴はなかった。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は説明同意文書に署名し、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にテポチニブ 500 mg 1 日 1 回を初回経口投与された。試験登録時の ECOG スコアは 1 であった。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、スパイラルコンピュータ断層撮影（CT）スキャンで、肺及び縦隔リンパ節に標的病変が認められた。直径の和は 97 mm であった。

ベースライン時（初回投与日*）、以下の臨床検査結果が認められた。ナトリウム値 142 mmol/L（正常範囲：136～144）、カリウム値 3.6 mmol/L（正常範囲：3.3～4.8）、カルシウム値 2.300 mmol/L（正常範囲：2.100～2.625）、マグネシウム値 0.91 mmol/L（正常範囲：0.66～1.07）、ブドウ糖値6.0 mmol/L（正常範囲：3.9～5.5）、総蛋白値 73 g/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、クレアチニン値 83.11 µmol/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、アルブミン値 40 g/L（正常範囲：32～46）、及びクレアチニンクリアランス 87 mL/min（正常範囲は報告されていない）。同日、被験者の投与前及び投与後の心電図の結果は異常であった（臨床的に重要なものではなかった）。投与前の心電図の結果は、PR 間隔 164 ms、QRS 間隔96 ms、RR 間隔726 ms、心拍数83 拍/分であった。

初回投与の19日後*、非重篤な末梢性浮腫（両側下肢の限局性浮腫、Grade 1）が発現した（臨床検査値は報告されていない）。初回投与の21日後*、以下の臨床検査結果が認められた。ナトリウム値 142 mmol/L、カリウム値4.3 mmol/L、カルシウム値 2.150 mmol/L、マグネシウム値0.91 mmol/L、ブ

ドウ糖値 5.0 mmol/L、総蛋白値 68 g/L、クレアチニン値 91.07 µmol/L、クレアチニンクリアランス 81 mL/min、アルブミン値 38 g/L。同日、被験者の投与前及び投与後の心電図は異常であった。しかし、その結果は臨床的に重要なものではなかった。初回投与の53日後*、末梢性浮腫は Grade 3 に悪化した。テポチニブの投与は末梢性浮腫のため 初回投与の57日後*に中断された。被験者は以下の治療を受けた。初回投与の58日後*から 初回投与の63日後*までフロセミド 20 mg 1 日 1 回経口投与、その後、初回投与の63日後*から40 mg 1 日1 回経口投与。初回投与の77日後*、末梢性浮腫はGrade 2 に改善し、同日、テポチニブの投与が300 mg に減量して再開された。

初回投与の203日後*、末梢性浮腫（左腕／手の限局性浮腫）（Grade 2）が発現した。同日、胸部及び腹部CT で、PleurX カテーテルと部分奏効（直径の和が 44 mm）が認められ、左胸水陰影の縮小、中等度の大きさ、新たな少量の右胸水、亀裂にわたって上部及び下部病変を伴う左肺門部病変のわずかな増大、さらに肥大した後腹膜リンパ節腫脹（最大のリンパ節は1.3 cm）、及び中等度の体壁浮腫が認められ、肝硬変や門脈圧亢進の所見は認められなかった。以下の臨床検査結果が認められた。ナトリウム値 141 mmol/L、カリウム値 3.8 mmol/L、カルシウム値 2.025 mmol/L、マグネシウム値 0.91 mmol/L、ブドウ糖値 4.9 mmol/L、総蛋白値 50 g/L、クレアチニン値 81.34 µmol/L、アルブミン値 26 g/L。

初回投与の204日後*、末梢性浮腫のため実施した経胸壁的心エコー像で、（前回初回投与の327日後*に実施したエコー検査と比較して）駆出率は 60%と保たれており、左室及び右室収縮機能正常、心膜液貯留なし、重大な弁異常なし、左室及び右室収縮機能正常、B 型ナトリウム利尿ペプチド正常、正常な右心房圧が認められた。テポチニブの投与は末梢性浮腫（左腕／手）のため初回投与の204日後*に中断された。

初回投与の205日後*、非重篤な水疱性皮膚炎（Grade 2）が発現した。

直近のテポチニブ投与（初回投与の203日後*）の3 日後、初回投与の206 日後である[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、末梢性浮腫（両側下肢）がGrade 3 に悪化し、被験者は入院した。同日、被験者のバイタルサインは、体温 36.6°C、心拍数 110 回/分、呼吸数 20 回/分、血圧 142/62 mmHg、酸素飽和度 99%であった。非重篤な関節可動域低下（Grade 2）も認められ、触診又は運動、特に腕を水平位置よりも高く上げることで悪化した鋭い痛みを伴い、悪心（Grade 1）が認められた。下肢のドップラー超音波検査で深部静脈血栓症の所見は認められなかった。被験者は理学療法を受けるよう勧められた。同日、以下の臨床検査結果が認められた。カリウム値 3.7 mmol/L、推定糸球体濾過量56 mL/min/1.73 m^2、総蛋白 5.4 g/dL（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、総ビリルビン 0.1 mg/dL（正常範囲：0.2～1.2）、C-反応性蛋白（CRP）29 mg/L（正常範囲：0～5）、バーセル（エキノサイト）1+、赤血球大小不同1+、ヘルメット細胞（破砕赤血球）1+、及び変形赤血球症1+。

被験者は以下の治療を受けた。初回投与の206日後*に関節可動域低下に対するモルヒネ 4 mg を 1 回静脈内投与、及び悪心に対するオンダンセトロン 4 mg を 1 回静脈内投与、初回投与の207日後*から水疱性皮膚炎に対するトリアムシノロンを1 日2 回局所塗布、初回投与の207日後*に末梢性浮腫に対するヒトアルブミン50 g を1回静脈内投与、同じく初回投与の207日後*に悪心に対するプロメタジン6.25 mg を頓用静脈内投与、初回投与の207日後*から初回投与の208日後*まで末梢性浮腫に対するフロセミド40 mg 1 日3 回静脈内投与。

初回投与の209日後*、以下の臨床検査結果が認められた。ブドウ糖値108mg/dL（正常範囲：70～99）、総カルシウム 8 mg/dL（正常範囲：8.4～10.5）、推定糸球体濾過量60 mL/min/1.73 m^2超。被験者は、フロセミドで良好な尿量が得られ、四肢の浮腫が改善された。初回投与の209日後*、末梢性浮腫は消失

し、被験者は退院した。初回投与の210日後*、追跡調査で、医師は末梢性浮腫がGrade 2 に改善したと報告した。しかし、消失していなかった。

初回投与の217日後*、末梢性浮腫のためテポチニブの投与は永続的に中止され、最終投与は 初回投与の203日後*であった。

初回投与の217日後*、PleurX カテーテルが脱落し、被験者は肺クリニックで診察を受けた。非重篤なカテーテル留置部位感染（Grade 2）が認められた。被験者は、初回投与の217日後*から 初回投与の224日後*まで、カテーテル留置部位感染に対してスルファメトキサゾール／トリメトプリム 1 錠 1 日 2 回経口投与による治療を受けた。

直近のテポチニブ投与（初回投与の203日後*）の 22 日後、初回投与の225 日後である[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は発熱、悪寒、呼吸困難悪化、痰（緑黄色）の増加を伴う湿性咳嗽、及び疲労を呈した。酸素飽和度は室内気で83%と低酸素状態であった。被験者は、胸水（胸水の悪化、グレード3）及び肺炎（Grade 3）と診断され、同日入院した。体温103.7°F で発熱が認められ、心拍数は 110 拍/分、酸素飽和度は鼻腔カニューレ経由の酸素 6 L 投与及びイプラトロピウム／アルブテロールで 90%と改善が認められた。悪性滲出液のため、毎日1 L の液体を排出したことが報告された。被験者は、非血性及び非胆汁性の嘔吐を2 回発現し、胸痛及び腹痛を否定した。排便の変化なし、排尿困難なし。同日、胸部のX 線検査（前後像）で左胸水を伴う左下葉肺炎が認められた。同日、全血球数は赤血球数 3.92 × 10^6/μL（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、ヘモグロビン10.5 g/dL（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、ヘマトクリット 33%（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、二酸化炭素22 mmol/L（正常範囲：23～31）、カルシウム8.3 mg/dL、平均赤血球ヘモグロビン 26.8 pg（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、リンパ球絶対数 1.06 × 10^3/μL（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、推定糸球体濾過量60 mL/min/1.73 m^2 超。呼吸器感染ウイルス検出キットによる検査では、メタニューモウイルス陽性であった。

同日（初回投与の225日後*）、リドカイン麻酔下（200 mg を 1 回皮下投与）で胸腔穿刺を実施し、1000 mL の量を合併症なく排出した。胸水及び末梢血の培養では5 日後に増殖はみられず、呼吸器病原体パネルの鼻スワブではインフルエンザ A 抗原及び B 抗原に対して陰性であった。喀痰培養は行わなかった。被験者は以下の治療を受けた。初回投与の225日後*に悪心に対してオンダンセトロン4 mgを 1 回静脈内投与。以下、全て肺炎に対して、初回投与の225日後*にパラセタモール 650 mg を 1 回経口投与、アジスロマイシン500 mg を1 回静脈内投与及びバンコマイシン2000 mg を1 回静脈内投与、初回投与の225日後*から初回投与の228日後*までセフェピム2000 mg 1 日3 回静脈内投与、及び初回投与の226日後*にバンコマイシン1500 mg を2 回静脈内投与。

初回投与の227日後*、胸部X 線検査で左下葉肺炎と、変化していない左胸水が認められた。

初回投与の228日後*、胸水再貯留のため胸腔穿刺を再度実施し、胸水 800 cc を合併症なく排出した。同日、胸部X 線（前後像）では、左肺の外観の改善、胸腔穿刺後の胸水の減少が示され、気胸の所見は認められなかった。CT スキャン又は気管支肺胞洗浄は行われていないことが報告された。左上肢のドップラー超音波検査では、左上腕のびまん性軟部組織浮腫を認め、深部静脈血栓症は認められなかった。被験者が臨床的に軽快し、培養が陰性のままであったため、肺炎に対する治療を縮小し、初回投与の228日後*から初回投与の232日後*までレボフロキサシン 750 mg を 1 日 1 回経口投与した。同日（初回投与の228日後*）、胸水及び肺炎は消失し、被験者は自宅での酸素吸入へのサポートを受けて退院した。

胸水のためにテポチニブに対して取られた措置は、末梢性浮腫による胸水（悪化）の発現前に治験薬が中止されたため該当なしと報告された。

初回投与の252日後*、以下の臨床検査結果が認められた。ナトリウム値 136 mmol/L、カリウム値4.5 mmol/L、カルシウム値2.275 mmol/L、マグネシウム値 0.91 mmol/L、ブドウ糖値5.2 mmol/L、総蛋白値68 g/L、クレアチニン値74.27 µmol/L、クレアチニンクリアランス 113 mL/min、及びアルブミンレベル37 g/L。同日、末梢性浮腫（両側下肢）及び水疱性水疱はいずれもGrade 1 に改善した。同日、カテーテル部位の感染症、悪心及び末梢性浮腫（左腕／手）は消失した。末梢性浮腫（両側下肢）及び水疱性皮膚炎の事象は、最後に得られた報告書の作成時点で未回復であった。

担当医及び治験依頼者は、末梢性浮腫をテポチニブとの因果関係が否定できないと判断した。事象の危険因子として肥満が考えられた。

担当医は、胸水をテポチニブとの因果関係が否定できない事象と判断した。担当医は、治験対象疾患及び胸水の病歴が、胸水悪化の考えられる原因であると判断した。治験依頼者は、胸水をテポチニブとの因果関係が否定できる事象と判断した。両側肺転移を伴う治験対象疾患、悪性胸水の診断、及び胸水の病歴が、事象のその他の原因として考えられた。

被験者 ID： [redacted]
国： 米国
事象カテゴリー： ☒ テポチニブの最終投与後 30 日以内の、試験治療下で発現した疾患進行以外の死亡
症例番号： [redacted]
事象（MedDRA PT）： 死亡

本被験者は 7[redacted] 歳男性の非小細胞肺癌患者で、コホート A でテポチニブ投与に割り付けられた。被験者は詳細不明の理由により死亡した。

関連のある病歴は以下のとおりであった。[redacted] 年からの不眠症、[redacted] 年からの高コレステロール血症、[redacted] 年からのうつ病、[redacted] 年からの高血圧、[redacted] 年の[redacted]、[redacted] 年からの[redacted] [redacted]年からの[redacted]及び[redacted]、[redacted]年からの[redacted] [redacted] 年からの[redacted]、[redacted] 年からの[redacted]、[redacted] 年[redacted] 月からの[redacted]、[redacted] 年[redacted] 月からの便秘及び末梢性感覚ニューロパチー（両足）、及び[redacted] 年[redacted] 月からの[redacted]

被験者は現喫煙者（週[redacted] 本）で、[redacted] 年から喫煙歴があった。

関連のある併用薬は以下のとおりであった。[redacted] 年から心筋梗塞の予防としてアセチルサリチル酸 81 mg 1 日 1 回経口投与、[redacted] 年から高血圧に対するアムロジピン 10 mg 1 日 1 回経口投与、[redacted] 年からうつ病に対するノルトリプチリン 75 mg 1 日 1 回経口投与、同じく[redacted] 年からうつ病及び不眠症に対する trazadone 100 mg 1 日 1 回経口投与、同じく[redacted] 年から不眠症に対するメラトニン 3 mg 1 日 1 回経口投与、[redacted] 年から関節用サプリメントとしてグルコサミン／methylsulfonylmethane 1500/500 mg 1 日 1 回経口投与、[redacted] 年から[redacted]に対する[redacted] 5 mg 1 日 1 回経口投与、[redacted] 年から[redacted]に対する[redacted] 0.4 mg 1 日 1 回経口投与、[redacted] 年からうつ病に対する L-tryptophan 500 mg 1 日 1 回経口投与、同じく[redacted] 年から高血圧に対するロサルタン 50 mg 1 日 1 回経口投与、同じく[redacted] 年から高脂血症／コレステロール血症に対するシンバスタチン 20 mg 1 日 1 回経口投与、[redacted] 年から[redacted]に対する Cucurbita pepo oil/Serenoa repens/zinc gluconate 7.5/40/160 mg 1 日 1 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から便秘に対するマクロゴール 3350 17 mg 頓用経口投与、[redacted] 年[redacted] 月から末梢性感覚ニューロパチー（両足）に対するガバペンチン 300 mg 1 日 3 回経口投与、及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から結膜充血に対する塩化ナトリウム頓用 1 回点眼。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は左肺上葉の生検を受け、Stage IIA の非小細胞肺癌（低分化型腺癌、原発腫瘍：肺上葉、亜部位：リンパ節）と診断された。被験者には化学療法歴があり、[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで、ペメトレキセド及びシスプラチンを投与された。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に脳への放射線療法を実施し、総線量は 2000 Gy であった。被験者は、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に拡大リンパ節郭清を伴う左上葉切除の悪性腫瘍に対する手術を受けていた。

スクリーニング時（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、造影剤を用いた CT スキャンにより、縦隔リンパ節に標的腫瘍病変が認められた。直径の和は 45 mm であった。

[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は説明同意文書に署名し、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にテポチニブ 500 mg 1 日 1 回を初回経口投与された。試験登録時の ECOG スコアは 1 であった。治験登録時の被験者の病期は Stage IV であった

初回投与の41日後*（評価来院 1）では、直径の和は10 mm であり、総合効果は完全奏効であった。

初回投与の56日後*、非重篤な結膜充血（Grade 1）が発現した。初回投与の125日後*（評価来院 3）では、直径の和は12 mm であり、総合効果は部分奏効であった。

初回投与の147日後*、被験者は予定されていたサイクル 8 の Day1 の治験薬投与を受けるため来院した。しかし、前回の来院時から疲労が増大し、酸素必要量が増加したことが報告された。同日、胸部X線検査で浮腫が認められ、フロセミド（投与量、経路、頻度は不明）が処方された。初回投与の150日後*、被験者は治験実施施設から連絡を受け、体調は良くなったと報告した。

テポチニブの直近の投与（初回投与の152日後*）の 1 日後、初回投与の153 日後である[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は死亡した。死亡時、被験者に疾患増悪、新たな症状、又は異常な状態は認められなかったと報告された。被験者は死亡時に入院しなかった。しかし、被験者は自宅で無反応の状態で発見された。夜間に被験者が死亡したことは明らかであった。それ以上の調査は行われず、死因に関する追加情報は得られなかった。主要死因は不明であった。剖検は実施されなかった。担当医は、考えられる死因として急性の心臓、脳血管又は血栓塞栓イベントの可能性があると報告した。結膜充血の事象は死亡時に未回復であった。

担当医及び治験依頼者は、死亡をテポチニブとの因果関係が否定できる事象と判断した。治験対象疾患の進行、及び可能性がある急性の心臓又は脳血管塞栓イベントが事象のその他の原因として考えられた。

被験者 ID： [redacted]
国： 米国
事象カテゴリー： ☒ テポチニブ最終投与後 30 日以内の、試験治療下で発現した疾患進行以外の死亡
☒ 中止に至った試験治療下で発現した有害事象
症例番号： [redacted]
事象（MedDRA PT）： 敗血症、肺炎（肺感染：肺炎）

本被験者は 6[redacted] 歳男性の非小細胞肺癌患者で、コホート B のテポチニブ投与に割り付けられたが、重篤な敗血症（Grade 5）及び重篤な肺炎（Grade 5）のため治験薬投与は中止された。

関連する病歴には、開始時期不明の[redacted]、不安、[redacted]、慢性閉塞性肺疾患、胃食道逆流性疾患、[redacted]、うつ病、[redacted]、高脂血症、及び高血圧、[redacted] 年からの[redacted]、[redacted] 年からの貧血、便秘、[redacted]、[redacted]、[redacted]、悪心、[redacted] 腫瘍疼痛、及び[redacted]、並びに [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日からの[redacted]、[redacted]、及び[redacted]があった。被験者には[redacted]及び[redacted]に対するアレルギーがあった。

[redacted] 年 [redacted] 月から喫煙（週 [redacted] 本）していた。また、飲酒歴（週 [redacted] oz、週 [redacted] 缶、週 [redacted] 回以上、1 日 [redacted] 又は [redacted]）があった。

関連する以下の併用薬を使用していた。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に抗炎症剤としてメロキシカム 7.5 mg 1 日 1 回経口投与及び筋痙縮に対するメトカルバモール 750 mg 1 日 4 回経口投与、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から疼痛に対するヒドロコドン／パラセタモール 10 mg 6 時間ごと経口投与、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に高血圧に対するリシノプリル 10～12.5 mg 1 日 1 回経口投与、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日からステロイド薬としてデキサメタゾン 4 mg 1 日 2 回経口投与、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に栄養補給としてその他の栄養素の配合剤（マグネシウム／蛋白質）500 mg 1 日 1 回経口投与、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日及び開始日不明の悪心に対するプロメタジン 25 mg 頓用経口投与、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に腫瘍疼痛に対するモルヒネ 30 mg 1 日 2 回経口投与、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に疼痛に対するモルヒネ IR 15 mg 頓用経口投与、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に血栓症予防薬としてエノキサパリン 40 mg 1 日 1 回皮下投与、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に禁煙のためにニコチン 1 パッチ 1 日 1 回局所投与、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に予防のためにパントプラゾール、20 mg 1 日 1 回経口投与、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に便秘予防薬として docusate／アレクサンドリアセンナ 1 錠 1 日 2 回経口投与、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から疼痛に対するモルヒネ（投与量不明）静脈内持続投与、開始日不明の慢性閉塞性肺疾患に対するサルブタモール 3 mL 頓用経口投与、イプラトロピウム 3 mL 6 時間ごと経口投与、arformoterol 2 mL 経口投与（投与頻度不明）、及びフルチカゾン（投与量・経路・頻度不明）、開始時期不明の不安に対するロラゼパム 0.5 mg 1 日 1 回経口投与、開始時期不明のうつ病に対するシタロプラム 40 mg 1 日 1 回経口投与、開始時期不明の貧血に対する葉酸 400 µg 1 日 1 回経口投与、開始時期不明の高血圧に対するジルチアゼム 180 mg 1 日 1 回経口投与、開始時期不明の便秘に対するマクロゴール 3350 17 g 1 日 1 回経口投与、開始時期不明の高脂血症に対するプラバスタチン 40 mg 1 日 1 回経口投与、開始時期不明の胃食道逆流性疾患に対するオメプラ

ゾール 20 mg 1 日 2 回経口投与、開始時期不明の便秘に対するアレクサンドリアセンナ 8.6 mg 1 日 2 回経口投与、並びに開始時期不明の悪心に対するオンダンセトロン 8 mg 頓用経口投与。

被験者は、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に最初に IV 期の非小細胞肺癌（腺癌、原発腫瘍：肺上葉、亜部位：肝臓）と診断された。[redacted]年 [redacted] 月 [redacted]日から [redacted] 年 [redacted] 月にカルボプラチン、ペンブロリズマブ、及びペメトレキセド、並びに [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から終了時期不明のドセタキセル及びラムシルマブによる化学療法を受けた。放射線療法歴及び悪性腫瘍に対する手術歴はなかった。

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日、スパイラル CT で右肝病変に径 34 mm、左肝ドームに径 46 mm の転移性病変が認められた。腫瘍径の和は 80 mm であった。

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者は説明同意文書に署名し、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にテポチニブ 500 mg 1 日 1 回の初回経口投与を受けた。試験登録時の被験者の ECOG スコアは 1 であった。

初回投与の8日後*、被験者は全身性脱力及び息切れを訴え、初回投与の8日後*から 初回投与の17日後*にフルチカゾン／ウメクリジニウム／ビランテロール（100/62.5/25 µg）の 1 日 1 回吸入投与を受けた。

直近のテポチニブ投与（初回投与の8日後*）翌日、初回投与の9 日後である[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、呼吸困難、食欲不振、及び欠尿の悪化により被験者の状態はさらに悪化し、救急部に搬送された。食欲不振であったが、発熱や悪寒はみられなかった。バイタルサインは、体温37.2° C、脈拍数113 拍/分、呼吸数18 回/分、及び血圧 111/62 mmHg であった。身体診察で被験者の状態は不良のようであり、粘膜の乾燥、頻脈、喘鳴、及び腸雑音の減弱が認められた。同日、胸部X 線検査で、左肺における多量の胸水とコンソリデーション又は無気肺に加え、右肺の肺門周囲部及び下葉に肺胞浸潤の発生が認められた。同日、被験者は重篤な敗血症及び肺炎と診断され、入院した。敗血症及び肺炎の事象は入院を必要としたため重篤と判断された。さらに、肺炎は生命を脅かす事象であった。

同日（初回投与の9日後*）、臨床検査結果で以下が認められた。白血球数20.5K/µL（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、絶対好中球数 18.1K/µL（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、絶対リンパ球数0.8K/µL（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、絶対好酸球数 0.01K/µL（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、赤血球数 3.39M/µL（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、ヘモグロビン9.9 g/dL（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、ヘマトクリット31%（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、ナトリウム131 mmol/L（正常範囲：135～145）、クロール88 mmol/L（正常範囲：98～107）、総蛋白5.9 g/dL（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、血糖値56（単位及び正常範囲不明）、血中尿素窒素（BUN）28 mg/dL（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、アルブミン1.8 g/dL（正常範囲：3.4～5）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）208 U/L（正常範囲：7～34）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）55 U/L（正常範囲：16～62）、トロポニンI 0.060 mg/mL（正常範囲：0～0.045）、アルカリホスファターゼ（ALP）607 U/L（正常範囲：50～136）、総ビリルビン1.3 mg/dL（正常範囲：0～1.0）、乳酸3.7 mmol/L（正常範囲：0.4～2）輸液のボーラス投与後の再測定：3.7 mmol/L）、及びマグネシウム1.5 mg/dL（正常範囲：1.8～2.4）。血液ガス分析で以下が認められた。二酸化炭素分圧（pCO_2）48 mmHg（正常範囲：35～45）、動脈血重炭酸塩29.7 mmol/L（正常範囲：22～26）、一酸化炭素ヘモグロビン4.8%（正常値：3 未満）、動脈血乳酸値4.4 mmol/L（正常値：2 未満）、及び動脈血塩基過剰4.1 mmol/L（正常範囲：−2～2）。同日、アヘン剤の尿スクリーニング検査の結果が陽性であった。尿検査で尿中モルヒネ濃度が 1000 mg/mL 超（正常値：50 未満）であることが確認され、尿中ヒドロモルフォン濃度は920 ng/mL（正常値：50 未満）であり、硝子円柱、ケトン体、及び微量血液のさらなる増加、多量の非晶質硫酸塩、並びに中等度の粘液糸が認められた。培養検査のために血液及び尿検体を採取した。心電図検査では異常が認め

られたが、急性の虚血性変化と洞性頻脈は除外された。頭部 CT 検査で軽度の萎縮がみられたが、転移病変は認められなかった。

被験者は以下の治療を受けた。初回投与の9日後*から初回投与の14日後*に肺炎に対するarformoterol 15 µg 1 日2 回吸入投与、初回投与の9日後*から初回投与の14日後*に肺炎に対するブデソニド 0.5 mg 1 日1 回吸入投与、初回投与の9日後*から初回投与の14日後*に敗血症及び肺炎に対する治療並びに利尿のためのフロセミド40 mg 1 日 2 回静脈内投与、初回投与の9日後*から初回投与の14日後*に肺炎に対するイプラトロピウム／サルブタモール3 mL 4 時間ごと吸入投与、初回投与の9日後*から 初回投与の14日後*に敗血症及び肺炎に対するレボフロキサシン750 mg 1 日1 回静脈内投与、初回投与の9日後*から初回投与の14日後*に敗血症及び肺炎に対するメロペネム500 mg 6 時間ごと静脈内投与、初回投与の9日後*から初回投与の14日後*に肺炎に対するメチルプレドニゾロン 80 mg 1 日 3 回静脈内投与、並びに初回投与の9日後*から初回投与の14日後*に肺炎及び敗血症に対するバンコマイシン 1000 mg 18 時間ごと静脈内投与。

また、初回投与の9日後*から肺炎又は息切れに対するアルブテロール 2.5 mg/3 mL（0.083%）ネブライザー溶液 3 mL 6 時間ごとの頓用及び初回投与の9日後*から初回投与の14日後*に肺炎に対するアルブテロール／イプラトロピウム3 mL 4 時間ごと吸入投与を受けた。

担当医師により、治験薬投与開始後、被験者に詳細不明の中枢神経系の副作用が多数発現したことが報告された。腫瘍に *MET* 遺伝子の異常がみられたことから、基礎疾患が副作用の主要な要因であると判断した。

肺炎及び敗血症のためテポチニブの投与は永続的に中止され、最終投与は初回投与の8日後*であった。

初回投与の11日後*、被験者は胸腔穿刺の画像下治療を受けた後、赤外線・超音波ガイド下で左胸腔穿刺を受けて 1.4 L の漿液血液状の排液が行われた。術前及び術後に、急性脳症、敗血症（肝細胞癌）、原因菌不明の敗血症、及び原因菌不明の肺炎などの診断を受けた。胸腔穿刺後に多量の左胸水貯留が認められ、高流量酸素療法、抗生剤、及びステロイド投与を受けた。

初回投与の12日後*、抗生剤を投与しても進行した慢性呼吸不全の急性発症のため被験者は呼吸器科医を受診した。同日、胸部X 検査（携帯型装置）で、胸腔穿刺後の左胸水貯留の減少と、気胸や右肺浸潤の悪化がないことが示された。初回投与の12日後*、被験者は自宅で肺炎の治療を受け、敗血症及び肺炎のために入院する予定であることを、被験者の[redacted]が報告した。同日の心エコーでは、心腔サイズは正常であり、左室機能は正常で駆出率は 65%を超え壁運動は正常で、著しい心臓弁膜症はみられず、僧帽弁血流波形によりGrade I の拡張機能障害が確認された。

初回投与の13日後*、臨床検査結果で以下が認められた。白血球数20.4K/µL、ヘモグロビン 9.4 g/dL、ヘマトクリット29.2%（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、血小板数118K/µL（正常範囲：150～500）、ナトリウム133 mmol/L、カリウム 4.4 mmol/L（正常範囲：3.5～4.5）、クロール94 mmol/L（正常範囲：98～107）、pCO_2 25 mmol/L（正常範囲：21～32）、BUN 37 mg/dL、及びBUN／クレアチニン比31.6（正常範囲：11.7～13.9）。その他の検査項目は正常範囲内であった。同日（初回投与の13日後*）、バンコマイシンのトラフ濃度の検査では24 µg/mL（正常範囲：10～20）であった。

初回投与の14日後*、被験者は退院し、危篤状態で一般ホスピスに入院した。退院時の診断には、高流量鼻カニューレ酸素療法を必要とする低酸素症を伴う急性低酸素性呼吸不全、重度の敗血症、市中肺炎、誤嚥の疑い、胸腔穿刺後の多量の左胸水、慢性閉塞性肺疾患の急性悪化、急性代謝性脳症、離脱症状を伴うタバコ乱用、高トランスアミナーゼ血症、及び拡張期心不全（駆出率は 65%に保たれ、

アルコール多飲を伴う）などがあった。5 日間の培養検査の結果（初回投与の9日後*）、血液培養ではグラム陽性球菌の増殖は示されなかったが尿培養では示された。

初回投与の14日後*のバイタルサインは、体温 36°C、脈拍数 106 拍/分、呼吸数 15 回/分、及び血圧 103/63 mmHg であった。身体診察で、慢性閉塞性肺疾患に併発した進行肺癌、肺炎及びコントロール不良の呼吸困難による慢性呼吸不全の急性発症、激越、及び窮迫が認められた。

同日（初回投与の14日後*）、臨床検査結果で以下が認められた。白血球数 20.6K/µL、ヘモグロビン 10.1 g/dL、ヘマトクリット 30.2%、血小板数119 K/µL、ナトリウム135 mmol/L、カリウム4.2 mmol/L、クロール93 mmol/L、BUN 48 mg/dL、クレアチニン1.34 mg/dL（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、BUN／クレアチニン比35.8、総蛋白5.7 g/dL、アルブミン 1.6 g/dL、総ビリルビン1.4 mg/dL、AST 83 U/L、及び ALP 388 U/L。血液ガス分析では、pCO_2 は31 mmol/L であった。初回投与の14日後*から初回投与の17日後*に過剰分泌予防のためにヒヨスチン1.5 mg 3 日ごと局所投与、生理食塩水 30 mL/kg の投与（投与経路及び頻度不明）、及びアスピリン（投与量・経路・頻度不明）の投与を受けた。被験者は、精査と肺炎に続発する敗血症の治療のため入院した。

初回投与の17日後*、敗血症及び肺炎の事象は致死的となった。剖検は実施されなかった。担当医は、対象疾患が敗血症の事象の原因であり対象疾患及びその他の感染が肺感染の事象（肺炎）の原因である可能性があると判断した。

担当医及び治験依頼者は、敗血症及び肺炎をテポチニブとの因果関係が否定できる事象と判断した。対象疾患による免疫抑制状態が、本事象のその他の原因として考えられた。

被験者 ID： [redacted]
国： イタリア
事象カテゴリー： ☒ テポチニブの最終投与後 30 日以内の、試験治療下で発現した疾患進行以外の死亡
☒ 中止に至った試験治療下で発現した有害事象
症例番号： [redacted]
事象（MedDRA PT）： 脊椎椎体骨折（脊椎骨折）

本被験者は 7[redacted] 歳女性の非小細胞肺癌患者で、コホート A でテポチニブ投与に割り付けられた。しかし、重篤な脊椎骨折（Grade 5）のため、治験薬の投与を中止した。

関連のある病歴は、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの [redacted]、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの胃炎及び [redacted] があった。

被験者は非喫煙者であった。

関連のある併用薬は以下のとおりであった。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から [redacted] に対するセチリジン 10 mg 頓用経口投与、ラニチジン 300 mg 頓用経口投与、及びメチルプレドニゾロン 32 mg 頓用経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から胃保護のための前投薬としてオメプラゾール 20 mg 1 日 1 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から血清カルシウム低下の予防として炭酸カルシウム／コレカルシフェロール 1 錠 1 日 1 回経口投与、悪心の予防として[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までデキサメタゾン 2 mg 1 日1 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からは 1 mg 1 日1 回経口投与、及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から血清カルシウム低下の予防としてコレカルシフェロール 25000 IU 1 日 1 回経口投与。

被験者は[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に Stage IVB の非小細胞肺癌（腺扁平上皮、原発腫瘍：肺上葉）と診断された。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで、脳への放射線療法を総線量 30 Gy にて実施した。化学療法歴及び悪性腫瘍に対する手術歴はなかった。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は説明同意文書に署名した。試験登録時の ECOG スコアは 0 であった。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、非重篤な聴力低下（Grade 1）が発現した。聴力低下に対する治療は報告されなかった。

被験者は、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にテポチニブ 500 mg 1 日 1 回を初回経口投与された。

ベースライン時（初回投与の14日前*）、造影剤を用いたスパイラル CT スキャンで、左肺上葉に直径 48 mm の原発／再発標的病変、縦隔リンパ節に直径 27 mm のリンパ節病変、及び右副腎に直径 30 mm の転移性病変が認められた。同日、ベースライン時点で、造影剤を用いたスパイラル CT にて、椎骨の骨病変への転移及び脳転移が認められた。

初回投与の75日後*、非重篤な認知障害（Grade 1）が認められた。初回投与の169日後*、非重篤な無力症（Grade 1）が認められた。初回投与の197日後*、非重篤な失神（Grade 1）が発現したが、治療を行わずに同日消失した。初回投与の200日後*、非重篤な歩行障害（Grade 1）が認められたが、治療を行わずに同日消失した。

初回投与の234日後*、造影剤を用いたスパイラル CT で、全体的な部分奏効が認められ、左肺上葉に直径 35 mm の原発／再発標的病変、縦隔リンパ節に直径 13 mm のリンパ節病変、及び右副腎に直径0 mm の転移がみられた。同日、非標的病変の腫瘍評価で、椎骨及び脳に転移性骨病変を伴う非完全かつ非進行性の疾患反応が明らかになった。

直近のテポチニブ投与（初回投与の245日後*）の7 日後、初回投与の252 日後である20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に、被験者は[redacted]転倒した後、病院に搬送された。X 線検査で脊髄圧迫を伴う頚椎脱臼を認め、重篤な脊椎骨折（脊椎椎体骨折）と診断し、入院となった。

初回投与の253日後*、被験者は四肢不全麻痺状態となり、[redacted] 脊椎除圧と、ネイル及びスクリューによる不安定化を実施した。被験者は当初、整形外科病棟で臨床的に安定していた。初回投与の253日後*から初回投与の257日後*まで、血圧維持のためノルアドレナリン（ミリグラム、投与量不明）の 1日1回静脈内投与と、リザーバーマスクで酸素（L/min、投与量不明）の投与により、バイタルの継続的サポートも実施した。しかし、運動及び感度にはわずかな回復しか認められなかった。治療に関する更なる医学的情報は得られなかった。

初回投与の255日後*、被験者の状態が悪化し、多臓器不全を伴うショックが発現した。被験者は蘇生器サポート、アドレナリン、及び酸素投与を受けた。集中的なサポートにもかかわらず、バイタルパラメータの回復はみられず、被験者は昏睡に陥ったと報告された。臨床状態の急激な悪化による多臓器不全の原因を検討するための検査は行われなかった。多臓器不全は、重度に障害され固定された被験者における敗血症性ショックと解釈された。手術及び薬物療法について、これ以上の情報は得られていないことも報告された。脊椎骨折のためテポチニブの投与は永続的に中止され、最終投与は初回投与の245日後*であった。

脊椎骨折の事象は致死的であり、被験者は初回投与の257日後*に死亡した。剖検は実施されなかった。担当医は、脊椎骨折が主要死因であると記録した。聴力低下、認知障害及び無力症の事象は被験者の死亡時に未回復であった。

担当医は、脊椎骨折をテポチニブとの因果関係が否定できる事象と判断した。担当医は、治験対象疾患が事象の考えられる原因であると判断した。担当医は、ショック及び多臓器不全は脊椎骨折に対して行われた手術の結果であると報告した。治験依頼者は、脊椎骨折をテポチニブとの因果関係が否定できる事象と判断した。偶発的な転倒及び高齢であることが事象のその他の原因として考えられた。

被験者 ID： [redacted]
国： イタリア
事象カテゴリー： ☒ テポチニブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象
☒ 中止に至った試験治療下で発現した有害事象
症例番号： [redacted]
事象（MedDRA PT）： 粘膜炎（粘膜の炎症）

本被験者は 7[redacted] 歳女性の非小細胞肺癌患者で、コホート A でテポチニブ投与に割り付けられた。しかし、重篤な粘膜の炎症（Grade 3）のため、治験薬の投与を中止した。

関連のある病歴は報告されなかった。

被験者は元喫煙者で、[redacted] 年から [redacted] 年まで喫煙歴（週 [redacted] 本）があった。

関連のある併用薬は報告されなかった。

被験者は [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に Stage IV の非小細胞肺癌（腺癌、原発腫瘍：肺下葉、亜部位：右肺下葉）と最初に診断された。被験者には化学療法歴があり、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までカルボプラチン及びペメトレキセドを投与され、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までニボルマブを投与された。骨病変への放射線療法を実施し、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで総線量 20 Gy を、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に総線量 8 Gy を照射した。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に、脳に対する緩和的放射線療法（線量不明）も実施した。悪性腫瘍に対する手術歴はなかった。

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者は説明同意文書に署名し、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にテポチニブ 500 mg 1 日1 回を初回経口投与された。試験登録時の ECOG スコアは 1 であった。

初回投与の18日後*、非重篤な粘膜の炎症（Grade 3）が報告された。治療は報告されなかった。初回投与の20日後*、粘膜の炎症は後遺症を伴い消失した。

直近のテポチニブ投与（初回投与の20日後*）の翌日、初回投与の 21 日後である [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者は粘膜の炎症（Grade 3）を再度報告した。被験者は以下の治療を受けた。初回投与の21日後*から 初回投与の22日後*まで総合ビタミン 1 バイアル1 日 1 回静脈内投与、及び 初回投与の27日後*に 1 回投与、初回投与の21日後*からアミノ酸NOS／ヒアルロン酸（投与量不明）を頓用で局所投与、同じく 初回投与の21日後*からナイスタチン 600 IU/mL 1 日 4 回経口投与、初回投与の21日後*から 初回投与の22日後*まで塩化ナトリウム 500 mL 1 日 1 回静脈内投与、及び 初回投与の27日後*に500 mL 1 回静脈内投与、初回投与の21日後*にフルコナゾール 200 mg 1 回静脈内投与、初回投与の22日後*に100 mg 1 回静脈内投与、及び 初回投与の21日後*から 初回投与の32日後*まで200 mg 1 日 1 回経口投与。フルコナゾールと静脈内補液による治療にもかかわらず、粘膜炎は改善しなかったと報告された。

初回投与の28日後*、被験者は粘膜の炎症、状態悪化、無力症（Grade 3）及び体重減少により入院した。粘膜の炎症の事象は入院を必要としたため重篤と判断された。便秘が認められ、末梢浮腫は報告されなかった。被験者に粘膜の炎症又は歯周病の既往は認められなかった。また、事象発現前に重度の嘔吐又は下痢の既往はなかった。同日（初回投与の28日後*）、ECOG PS が 2 に悪化した。バイタルサインは正常範囲内であった。被験者の身体診察では、偏在する肺胞呼吸音（右肺底で減弱）、広範な喘鳴、及び両側の中・上部に低音性連続性ラ音が認められた。こもった、不整脈の心音が認められ、心拍数は正常で、硬い右鎖骨上リンパ節腫脹がみられた。腹部は軟で、表在性及び深部触診で圧痛はなかった。臨床検査の結果は、白血球数 7790/mm^3（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、及びヘモグロビン 11.4 g/dL（正常範囲：[redacted]～[redacted]）であった。口腔裂傷及びアフタ性病変を伴う重度の粘膜の炎症が発

現した。粘膜の炎症は嚥下障害の原因となり、その結果、2 週間で[redacted] kg の体重減少が認められた。経口抗凝固療法を受けていたため、国際標準比（INR）が11 に延長し（正常範囲：0.8～1.2）、そのためワルファリン（Coumadin）による治療を中止し、ビタミンK 5 mg を投与した。ビタミンK 投与後、INR は正常値に復し、経口抗凝固療法を再開した。

初回投与の28日後*から 初回投与の32日後*まで塩化ナトリウム1000 mL を 1 日1 回静脈内投与し、半固形食を継続したところ、粘膜の炎症、嚥下及び無力症の改善がみられた。初回投与の29日後*、粘膜の炎症のためテポチニブの投与は永続的に中止され、最終投与は 初回投与の20日後*であった。初回投与の33日後*、粘膜の炎症の事象は消失し、被験者は退院した。

被験者は 初回投与の179日後*に死亡した。剖検は実施されなかった。主要死因は疾患進行であった。

担当医及び治験依頼者は、粘膜の炎症をテポチニブとの因果関係が否定できない事象と判断した。基礎疾患の癌による免疫抑制状態及び喫煙歴が事象のその他の原因と考えられた。

被験者 ID： [redacted]
国： イタリア
事象カテゴリー： ☒ テポチニブ最終投与後 30 日以内の、試験治療下で発現した疾患進行以外の死亡
☒ テポチニブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象
☒ 中止に至った試験治療下で発現した有害事象
症例番号： [redacted]
事象（MedDRA PT）： 呼吸困難、急性肺不全（急性呼吸不全）

本被験者は 7[redacted] 歳男性の非小細胞肺癌患者で、コホート A のテポチニブ投与に割り付けられたが、重篤な呼吸困難（Grade 5）が発現し、重篤な急性呼吸不全（Grade 5）と診断された。

関連する病歴には、[redacted] 年からの[redacted]、[redacted] 年からの[redacted]、[redacted] 年からの高コレステロール血症、[redacted]、及び心筋虚血、[redacted] 年[redacted] 月 [redacted] にからの頚部痛などがあった。

被験者は非喫煙者であった。

関連する以下の併用薬を使用していた。[redacted]年から[redacted]に対する[redacted]0.4 mg 1 日 1 回経口投与、[redacted] 年から高コレステロール血症に対するアトルバスタチン 20 mg 1 日1 回経口投与、[redacted] 年から心筋虚血に対するアセチルサリチル酸 100 mg 1 日 1 回経口投与、ビソプロロール 1.25 mg 1 日 1 回経口投与、及びチカグレロル 90 mg 1 日2 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月 [redacted] 日から胃の保護剤としてランソプラゾール 30 mg 1 日 1 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から予防のための扁桃油1（単位不明）1 日 3 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月 [redacted] 日から頚部痛に対するデキサメタゾン 4 mg 1 日 1 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月 [redacted] 日から頚部痛に対するプレガバリン 50 mg 1 日 2 回経口投与及びオキシコドン 30 mg 1 日 2 回経口投与、便秘予防薬としてマクロゴール 3350／塩化カリウム／重炭酸ナトリウム／塩化ナトリウム 13.8 g 頓用経口投与、予防のためのオリーブ油 1（単位不明）1 日 3 回経口投与、悪心予防薬としてメトクロプラミド 10 mg 頓用経口投与、並びに予防のための軟化・保護剤（ワセリンオイル）1 日 3 回経口投与、並びに[redacted] 年[redacted] 月 [redacted] 日から粘膜炎に対する重炭酸ナトリウム及び水 1 日 3 回含嗽。

被験者は、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に最初に IIIA 期の非小細胞肺癌（腺癌、原発腫瘍：肺 NOS、亜部位：骨）と診断された。[redacted] 年[redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 年[redacted] 月 [redacted] 日にカルボプラチン／パクリタキセルによる化学療法を受けた。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に縦隔に計66 Gy、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から [redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に頚部病変（C1-C2）に計 20 Gy の放射線療法を受けた。癌に対する手術歴はなかった。

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、CT スキャンで、縦隔への放射線療法後のわずかな間質性肺疾患様所見が認められ、放射線誘発性の炎症性間質肥厚と診断された。被験者に症状はみられず、プレドニゾロン 25 mg（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 1 週間に 1.5 カプセル、1 週間に 1 カプセル、さらに1 週間に 1 カプセルと1 カプセルを交互に、その後は 0.5 カプセルを継続）の投与を受けた。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は説明同意文書に署名した。試験登録時の病期は IV 期であった。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に造影剤ありとなし両方で脳、頚部、胸部、及び腹部 CT スキャンを行い、結果を [redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び [redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（これ以降の情報はない）の検査と比較したところ、心膜液ではなく胸水によるフラップ及び右上顎洞底粘膜の偽嚢胞肥厚が認められた。右肺上葉には、奇静脈と肺門周辺気管支枝の間に 18 mm の縦隔周囲の拡張的構造と、17 mm の不規則な結節が認められ

た。放射線療法による胸膜肺実質の後遺症は安定していた。肺門縦隔リンパ節及び腋窩リンパ節の腫大は認められなかった。第 1 及び第 2 右肋骨の中部 3 分の 1 の溶骨性病変に変化はなかった。これに対応する胸膜肥厚の併発がみられた。腫瘍評価では、右肺に径 18 mm の標的病変と、左頸部傍脊椎部、右肋骨、及び右肺上部に非標的病変が認められた。

被験者は、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にテポチニブ 500 mg 1 日 1 回の初回投与を受けた。試験登録時の被験者のECOG スコアは1 であった。

初回投与の17日後*、非重篤な呼吸困難（Grade 1）が発現した。

初回投与の18日後*、異常高熱及び呼吸困難のため胸部 X 線検査を行ったところ、初回投与の15日前*（これ以降の情報はない）のX 線画像と比較して、左下肺野に胸膜の陰影が認められた。

テポチニブの直近の投与当日、初回投与の20 日後である20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に、呼吸困難がGrade 2 に悪化し、胸部 X 線検査で肺野病変の拡大が認められた。血液ガス分析で以下が認められた。酸素分圧（pO_2）52 mmHg（正常範囲：80～100）、重炭酸塩27.6 mmol/L（正常範囲：22～26）、総二酸化炭素 28.7 mmol/L（正常範囲：23～27）、塩基過剰 4.7 mmol/L（正常範囲：−2～2）、及び酸素飽和度87.4%（正常範囲：95～100）。白血球数は正常範囲内（10.86×10^9/L）であった。同日、被験者は重篤な急性呼吸不全（Grade 2）と診断された。初回投与の21日後*、ECOG スコアが 2 に悪化し、呼吸困難及び急性呼吸不全のため被験者は入院した。同日のバイタルサインは、血圧（肺動脈）70/150 mmHg、体温36°C、心拍数93 拍/分、呼吸数20 回/分、及び酸素飽和度 97%であった。臨床検査結果で以下が認められた。ヘモグロビン 95 g/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、ヘマトクリット0.286 L/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、絶対好中球数 7.92 × 10^9/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、及び絶対リンパ球数0.51 × 10^9/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）。尿検査では、pH は正常、比重は1.008（正常範囲：1.015～1.025）で、ヘモグロビン、ケトン体、及びビリルビンは検出されなかった。心エコー検査及び心電図検査（日付不明）により心不全が除外された。被験者の健康状態が不良であるため気管支検体の培養検査及び胸膜の細胞診は行わなかったことが報告された。

初回投与の21日後*から、被験者は急性呼吸不全に対する酸素療法（6 L/分 1 日1 回吸入）を受けた。

初回投与の22日後*、CRP は230 mg/L（正常範囲：0～6）であった。血液培養でグラム陽性ブドウ球菌が陽性であり、CRP 値上昇の原因であることが疑われた。

急性呼吸不全に対し、初回投与の21日後*から初回投与の27日後*にレボフロキサシン500 mg 1 日1 回静脈内投与及び初回投与の22日後*から初回投与の34日後*にリネゾリド600 mg 1 日2 回静脈内投与を受けた。

初回投与の23日後*、サイトメガロウイルス及び DNA 検査は陰性であり、エプスタイン・バーウイルスDNA 検査は陽性（臨床的意義はない）で1000 コピー/mL 未満であった。初回投与の24日後*、血液培養の結果、感染は陰性であった。同日の免疫グロブリン G 値は 5.34 g/L（正常範囲：7～16）であった。

初回投与の25日後*、疾患マーカーは癌胎児性抗原 8.4 µg/L（正常範囲：0～5）、糖鎖抗原 19.9～47.9 kU/L（正常範囲：0～37）、神経特異エノラーゼ28.9 µg/L（正常範囲：0～17）、CYFRA 21-1（サイトケラチン 19 フラグメント）15.1 µg/L（正常範囲：0～3.3）で、α-フェトプロテインは正常範囲内であった。

さらに、初回投与の27日後*から 初回投与の32日後*に急性呼吸不全に対しスルファメトキサゾール／トリメトプリム160/800 mg 1 日2 回経口投与を受けた。

初回投与の27日後*、胸部CT スキャンの結果（初回投与の28日前*のCT スキャンと比較）、肺実質にびまん性のCT値上昇、左下葉の一部を除く全葉にすりガラス状所見、及び肺実質に複数のコンソリデーション（主に気管支血管周囲領域で、右葉の区域枝及び亜区域枝に辺縁不整）が認められた。気管支の病変部には、特に下葉肺底区で不規則な拡張がみられ、軽度の間質肥厚が認められた。第1及び第2 右肋骨領域に、胸膜下肺実質のコンソリデーションの増加が認められた。左肺に約6 cm の厚みの胸水貯留がみられ、隣接する肺実質には特に左肺下葉と舌区で無気肺と、対側に軽度の縦隔偏位が認められた。右肺尖区に新規病変の疑い部位が認められた。右肺の葉間裂に多房化した胸水の層とわずかな縦隔リンパ節肥大がみられた。胸腹部大動脈に持続性のびまん性石灰化が認められた。上腹部に不均質な低密度領域が検出された（これ以降情報は報告されていない）。

初回投与の29日後*、臨床検査結果で以下が認められた。クレアチニン109 μmol/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、白血球数 12.22 × 10^9/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、ヘモグロビン 103 g/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、絶対好中球数11.62 × 10^9/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、絶対リンパ球数 0.28 × 10^9/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、及びCRP 91 mg/L（正常範囲：0～6）。

初回投与の30日後*、造影剤を用いた胸部及び全腹部 CT スキャンの結果を以前の胸部 CT スキャン（初回投与の27日後*）と比較したところ、左肺下葉の一部を除く全葉の広範なすりガラス状所見に変化はなく、左下葉の後肺及び外側肺底区に部分的無気肺が持続し、左肺尖区から底区の胸水に変化はなく、右側の一部葉間裂の多房化した胸水貯留は減少していた。肺塞栓症は認められなかった。右肺の肺実質及び縦隔側に病変、気管支血管周囲に多数の肥厚、胸膜肥厚、並びに同側の第 2 肋骨に近い隣接する肺実質にコンソリデーション及び放射線療法による後遺症が認められた。右上葉の尖区及び後区に安定した牽引性気管支拡張症がみられた。傍気管部、特に右肺の Barety 区画に多数の小さいリンパ節と、気管分岐部に大きいリンパ節（約 18 × 12 mm）が認められた。同日のスキャンを 初回投与の28日前*に実施した以前のものと比較したところ、肺門周囲部のS4 に約32 × 21 mm の不均質な低密度領域が認められ、限局性脂肪肝が最初に示唆された。第1 及び第2 右肋骨の中部 3 分の 1 の溶骨性病変に変化はなかった。同日（初回投与の30日後*）、総合効果は安定とされた。

呼吸困難及び急性呼吸不全によりテポチニブの投与は永続的に中止され、最終投与は 初回投与の20日後*であった。

初回投与の32日後*、呼吸困難及び急性呼吸不全はさらに悪化した。

テポチニブの直近の投与（初回投与の20日後*）の14 日後、初回投与の34 日後である[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、呼吸困難及び急性呼吸不全のため被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。担当医は、呼吸困難及び急性呼吸不全が主要死因であると記録した。被験者は高用量ステロイド薬の投与を受けなかった。

担当医及び治験依頼者は、呼吸困難及び急性呼吸不全をテポチニブとの因果関係が否定できない事象と判断した。担当医による因果関係の評価の根拠は、初回投与の27日後*のCT スキャンで認められた間質肥厚であると報告された。担当医は、対象疾患が本事象の原因である可能性があると判断した。大規模な肺胞疾患、間質性肺疾患、抗悪性腫瘍化学療法歴（カルボプラチン／パクリタキセルレジメン）、及びびまん性肺胞障害が、本事象のその他の原因として考えられた。

治験依頼者は、本症例は非小細胞肺癌患者における大規模な肺胞疾患による急性呼吸窮迫の臨床像を示していると言及した。本被験者の CT スキャンは外部の呼吸器系の放射線専門医が評価し、ベースラインとの比較を行った。リコール現象は CT スキャンにより支持されず、ウイルス性肺炎又は薬剤性間質性疾患が示唆された。時間的関係に関する新たな情報を考慮に入れ、治験依頼者は急性呼吸

不全（間質性肺疾患）とテポチニブとの間に因果関係の可能性があると判断した。被験者の抗悪性腫瘍療法歴（カルボプラチン／パクリタキセルレジメン）も本事象の発現に寄与した可能性がある。放射線画像から、致死的事象となることが多いびまん性肺胞障害が示唆された。

被験者 ID： [redacted]
国： フランス
事象カテゴリー： ☒ テポチニブとの因果関係が否定できないと考えられる重篤な有害事象
症例番号： [redacted]、[redacted]
事象（MedDRA PT）： 重症全身浮腫（全身性浮腫）

本被験者は 8[redacted] 歳男性の非小細胞肺癌患者で、コホート A のテポチニブ投与に割り付けられた。被験者は重篤な全身性浮腫（Grade 3）を発現した。

関連のある病歴は以下のとおりであった。開始時期不明の心房細動、[redacted] 年の[redacted]、[redacted] 年の[redacted]、[redacted] 年[redacted] 月の[redacted]、[redacted] 年[redacted] 月の[redacted]、及び[redacted] 年の白内障手術（右眼）。

被験者は元喫煙者で、[redacted] 年まで開始時期不明の喫煙歴があった（週当たりの喫煙本数不明）。

関連のある併用薬は以下のとおりであった。開始時期不明の心血管障害予防に対するビソプロロール 1.25 mg 1 日 1 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月（日付不明）からの心房細動に対するリバーロキサバン 20 mg 1 日 1 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの低カリウム血症に対する予防治療として塩化カリウム 1 錠 1 日 3 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで、及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの末梢性浮腫（下肢浮腫）に対するフロセミド 125 mg 1 日 1 回経口投与、並びに[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの胃食道逆流の予防的治療としてオメプラゾール 20 mg 1 日 1 回経口投与。

被験者は[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に Stage IV 期の非小細胞肺癌（低分化型腺癌、原発腫瘍：主気管支）と最初に診断された。被験者には化学療法歴があり、[redacted] 年[redacted] 月（日付不明）から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで、ペメトレキセド及びカルボプラチンを投与された。放射線治療歴及び悪性腫瘍に対する手術歴はなかった。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は説明同意文書に署名し、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にテポチニブ 500 mg 1 日 1 回を初回経口投与された。試験登録時の ECOG スコアは 1 であった。

スクリーニング時（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、以下の臨床検査結果が認められた。クレアチニン値95 µmol/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、ナトリウム値 140 mmol/L（正常範囲：136～145）、カリウム値 4 mmol/L（正常範囲：3.5～5.2）、総蛋白 67 g/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、及びアルブミン値 30 g/L（正常範囲：35～52）。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、非重篤な低アルブミン血症（Grade 2）が発現した。

ベースライン時（初回投与日*）、被験者のバイタルサインは、血圧 120/80 mmHg、脈拍数 89拍/分、呼吸数 22 回/分であった。同日（初回投与日*）、投与前の心電図で異常が認められ、QRS間隔 130.3 ms、QT 間隔409.7 ms、RR 間隔 702.3 ms、心拍数 85.7 拍/分であった。投与後の心電図の結果でも異常が認められ、QRS 間隔131 ms、QT 間隔 408 ms、RR 間隔865 ms、心拍数 69.3 拍/分であった。

初回投与の7日後*、非重篤な末梢性浮腫（下肢浮腫、Grade 2）、及び非重篤な急性腎障害の初回エピソード（Grade 2）が発現した。初回投与の31日後*、非重篤な末梢性浮腫（手の浮腫、Grade 1）が発現した。初回投与の17日後*、以下の臨床検査結果が認められた。ナトリウム値 138 mmol/L、カリウム値 4.3 mmol/L、クレアチニン値 145.86 µmol/L、及びクレアチニンクリアランス 33 mL/min。

被験者は末梢性浮腫に対してフロセミドを以下のとおり投与された。初回投与の15日後*から初回投与の21日後*まで40 mg 1 日1 回経口投与、初回投与の22日後*から初回投与の35日後*まで20 mg 1 日1 回経口投与、初回投与の36日後*から初回投与の59日後*まで1 日総投与量120 mg 経口投与、初回投与の60日後*から初回投与の68日後*まで40 mg 1 日2 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月不明日から初回投与の85日後*まで125 mg 1 日1 回経口投与、初回投与の86日後*から初回投与の106日後*まで80 mg 1 日1 回経口投与、及び初回投与の107日後*から初回投与の119日後*まで125 mg 1 日1 回経口投与。テポチニブの投与は急性腎障害のため初回投与の19日後*に中断された。初回投与の37日後*、急性腎障害（初回エピソード）の事象は消失し、テポチニブの投与は初回投与の38日後*に300 mg に減量して再開された。

初回投与の57日後*、非重篤な急性腎障害（2 回目のエピソード、Grade 2）が発現した。同日の臨床検査結果は、ナトリウム値139 mmol/L、カリウム値 3.9 mmol/L、クレアチニン値154.70 µmol/L、及びクレアチニンクリアランス 31 mL/min であった。

初回投与の116日後*、下肢だけでなく前腕及び手にも拡散した浮腫が認められた。

直近のテポチニブ投与当日、初回投与の119 日後である[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、重篤な全身性浮腫（初回エピソード、Grade 3）が発現した。本事象は入院を必要としたため、重篤と判断された。患者は、浮腫性症候群のケア及び右側胸水（胸膜穿刺を予定）のため同日（初回投与の119日後*）入院した。肢浮腫は両側性であり、多因子に起因すると考えられ、部分的に拡張期心不全と関連があることが確認された。同日の身体診察では、被験者に発熱はなく、不規則な心拍数、2/6 で収縮期雑音、右肺底で呼吸音消失、上下肢の顕著な浮腫、血圧90/60 mmHg が認められた。事象に関連した症状には呼吸困難が含まれた。

初回投与の120日後*、事象に対して胸膜穿刺を実施し、漿液1200 cc（蛋白濃度21 g/L、細菌学的解析陰性）を排出した。浮腫性症候群は著しく軽減し、退院時には下肢に中等度の浮腫が持続していた（皮膚にわずかに硬化した外観が認められた）。穿刺後のコントロール胸部画像では、右側胸水の非常に明確な減少が示され、肺剥離（lung detachment）は認められなかった。

初回投与の122日後*、心エコー像にて、左室駆出率70%、左室充満圧上昇、肺動脈圧正常（40 mmHg）、構造変化を伴う大動脈弁石灰化が認められ、わずかに減少した表面積 1.55 cm^2 と、平均圧較差 22 mmHg がみられた。

心電図にて、非定型粗動、心拍数 80 拍/分、軸で QRS 幅 120 ms と延長、右脚ブロック+左脚前枝ブロック、再分極正常、及び頻回の孤立性心室性期外収縮が認められた（日付不明）。

心エコー像は多量の右側胸水を示した（日付不明）。

初回投与の119日後*から初回投与の126日後*まで、被験者は全身性浮腫（初回エピソード）に対してフロセミド 500 mg 1 日 1 回を静脈内投与された。初回投与の125日後*、以下の臨床検査結果が認められた。クレアチニン値 186 µmol/L、ナトリウム値138 mmol/L、カリウム値3.7 mmol/L、総蛋白64 g/L、及びアルブミン値 25 g/L。以下の臨床検査結果が認められた（日付不明）。クレアチニン値 17 mg/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、糸球体濾過量 35（単位及び正常範囲は報告されていない）、蛋白値 56 g/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、アルブミン値 28 g/L（正常範囲：35～52）、CRP 値 20 mg/L（正常範囲は報告されていない）、及び脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント値 2.384 ng/L（正常範囲は報告されていない）。

テポチニブの投与は全身性浮腫（初回エピソード）のため 初回投与の121日後*に中断され、初回投与の36日後*に同一用量の300 mg で再開された。

初回投与の126日後*、全身性浮腫（初回エピソード）の事象は消失し、被験者は退院した。同日（初回投与の126日後*）、末梢性浮腫（下肢浮腫）の事象はGrade 1 に改善した。フロセミド（利尿治療）の増量が、浮腫のGrade 1 への改善及び [redacted] kg の体重減少につながったと報告された。

初回投与の127日後*以降、被験者は末梢性浮腫に対するフロセミド 125 mg 1 日 1 回の経口投与を継続した。

初回投与の128日後*に急性腎障害の事象がGrade 3 に悪化し、初回投与の147日後*にGrade 2 に改善した。

初回投与の148日後*、臨床検査結果はクレアチニン値 176.8 µmol/L、ナトリウム値 143 mmol/L、及びカリウム値4.8 mmol/L であった。

直近のテポチニブ投与の翌日、初回投与の150 日後である[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者はサイクル8の来院のため治験実施施設に来院した。呼吸困難悪化を伴う浮腫症候群の再発が認められ、右肺で肺胞音が減弱していたためおそらく胸水と考えられた。同日、重篤な全身性浮腫（2 回目のエピソード、Grade 3）が発現し、総蛋白値は 61 g/L であった。本事象に関連した症状には肢浮腫及び肺胞音減弱が含まれた。その後、被験者はフロセミド投与を受けるため入院した。本事象は入院を必要としたため重篤と判断された。被験者のバイタルサインは、心拍数 67 拍/分、血圧 104/66 mmHg、体温 36.4°C、及び呼吸数 28 回/分であった。同日、ECOG スコアは 2 に悪化した。

テポチニブの投与は初回投与の150日後*に中断された。

データカットオフ後の初回投与の161日後*、全身性浮腫（2回目のエピソード）の事象は消失した（退院の詳細は報告されていない）。テポチニブの投与は初回投与の169日後*に 200 mg に減量して再開されたと報告された。

低アルブミン血症及び急性腎障害（2 回目のエピソード）の事象は未回復であった。

担当医及び治験依頼者は、全身性浮腫（両方のエピソード）をテポチニブとの因果関係が否定できない事象と判断した。担当医は、全身性浮腫（2 回目のエピソード）の事象の考えられる原因として心房細動の病歴を挙げた。心房細動を伴う低アルブミン血症と、高齢であることが、全身性浮腫（初回エピソード）の事象のその他の原因として考えられた。全身性浮腫の前回のエピソード、アルブミン低値の既往、及び心房細動が、全身性浮腫（2 回目のエピソード）の事象のその他の原因として考えられた。

被験者 ID： [redacted]
国： フランス
事象カテゴリー： ☒ テポチニブ最終投与後 30 日以内の、試験治療下で発現した疾患進行以外の死亡
☒ 中止に至った試験治療下で発現した有害事象
症例番号： [redacted]、[redacted]
事象（MedDRAPT）： 全身健康状態悪化、突然死

本被験者は 9[redacted] 歳女性の非小細胞肺癌患者で、コホート A のテポチニブ投与に割り付けられた。被験者は重篤な全身健康状態悪化（Grade 4）を発現し、突然死した（Grade 5）。

関連のある病歴は以下のとおりであった。開始時期不明の[redacted]及び[redacted]（[redacted]／[redacted]に対するアレルギー）、[redacted] 年からの[redacted]、[redacted] 年からの甲状腺腫瘤、[redacted]年からの２型糖尿病、[redacted] 年[redacted] 月からの[redacted]、及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの呼吸困難。

被験者は[redacted]年まで喫煙者であった（開始時期不明日）（週当たりの喫煙本数は得られていない）。

関連のある併用薬は以下のとおりであった。[redacted] 年[redacted] 月から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで２型糖尿病に対するグリベンクラミド5 mg 1 日1 回経口投与及び[redacted] 年から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までメトホルミン 700 mg 1 日 3 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から筋骨格痛に対するパラセタモール 1 g 頓用経口投与、[redacted] 年から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで甲状腺腫瘤に対する carbimazole 2.5 mg 1 日 1 回経口投与及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 5 mg 1 日 1 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月から呼吸困難に対するウメクリジニウム／ビランテロール 1 噴霧 1 日 1 回吸入投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted][redacted]に対するアレルギー予防としてデスロラタジン 5 mg を 6 週間ごとに経口投与及びヒドロキシジン 25 mg を間欠的に経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで高コレステロール血症の予防としてシンバスタチン 20 mg 1 日 1 回経口投与（開始時期不明）、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで高血圧に対するヒドロクロロチアジド 12.5 mg 1 日 1 回経口投与及びカンデサルタン 16 mg 1 日 1 回経口投与（開始時期不明）、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで高血圧に対するアテノロール 100 mg 1 日 1 回経口投与（開始時期不明）及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 50 mg 1 日 1 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで呼吸困難に対するプレドニゾロン 20 mg 1 日1 回経口投与、その後漸減して[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで 10 mg 1 日 1 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで 5 mg 1 日 1 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から同じく呼吸困難に対するサルブタモール投与（投与量及び頻度は不明）。

被験者は[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に Stage IV の非小細胞肺癌（高分化型腺癌、原発腫瘍：肺上葉）と最初に診断された。化学療法歴、放射線療法歴及び悪性腫瘍に対する手術歴はなかった。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は説明同意文書に署名した。同日、腫瘍評価で肺に標的病変が、骨に非標的病変が認められた。直径の和は 79 mm であった。同日、被験者は非重篤な肺塞栓症（Grade 2）と診断された。被験者に気管支喘息又は慢性閉塞性肺疾患の既往はなかった。被験者は[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで tinzaparin 0.5 mL 1 日 1 回皮下投与、続いて[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 0.4 mL 1 日 1 回皮下投与による治療を受けた。

被験者は、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にテポチニブ 500 mg 1 日 1 回を初回経口投与された。試験登録時の ECOG スコアは 1 であった。

初回投与の160日後*、被験者は咳嗽（乾性咳嗽）（Grade2）を発現し、helicidine（投与経路及び頻度は不明）及びプレドニゾロン20 mg 1 日 1 回をいずれも 初回投与の160日後*から 初回投与の167日後*まで投与された。初回投与の167日後*、咳嗽は消失した。

初回投与の397日後*、被験者は心不全（Grade 3）により入院した。被験者に発熱はなく、喀出をほとんど伴わない咳嗽が少しあり、呼吸困難が認められた。被験者の状態は悪化した。入院時、被験者は血行動態的に安定しており、酸素2 L 投与下で酸素飽和度は92%であった。左上葉の隣で肺胞音が減弱しており、また、皮膚及び粘膜蒼白が認められた。初回投与の400日後*から 初回投与の404日後*まで、呼吸困難に対してプレドニゾロン0.5 mg/kg を1 日1 回経口投与、呼吸困難及び心不全に対して35 mgを1 日 1 回経口投与した。初回投与の401日後*、造影剤を用いない CT スキャンで疾患進行の所見は認められなかった。初回投与の402日後*、以下の臨床検査結果が認められた。カリウム値2.9 mmol/L（正常範囲：3.4～4.5）、総蛋白60 g/L（正常範囲：[redacted]）、尿素13.90 mmol/L（正常範囲：[redacted]）、クレアチニン 102 µmol/L（正常範囲：[redacted]）、脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N 端フラグメント2645 pg/mL（正常範囲：526～738）、CRP 値17.90 mg/L（正常範囲：0.00～5.00）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GTP）値51 IU/L（正常範囲：0～40）、及び乳酸脱水素酵素（LDH）値261 IU/L （正常範囲：135～214）。初回投与の404日後*、投与前及び投与後の心電図の結果は正常であった。胸部X 線検査にて、縦隔上部の拡大した外観を伴い、右cupola の上昇が認められた（日付不明）。被験者は、末梢性浮腫（下肢浮腫）（心代償不全）の管理のため、初回投与の295日後*から 初回投与の379日後*までフロセミド40 mg を1 日1 回経口投与、初回投与の380日後*から初回投与の408日後*まで20 mg を1 日1 回経口投与されていた。

初回投与の408日後*、造影剤を用いない胸部CT スキャンを実施し、担当医により疾患進行が疑われた。同日、被験者は脱水とフロセミドによる腎不全（Grade 2）と診断された。進行は脱水を伴って強調され、腎不全を合併したと報告された。初回投与の409日後*、以下の臨床検査結果が認められた。総蛋白値61 g/L、尿素 27.00 mmol/L、クレアチニン195 µmol/L、リン 1.70 mmol/L（正常範囲：0.81～1.45）、及びCRP 値21.80 mg/L。初回投与の409日後*、遊離サイロキシン（T4）は37.8 ng/L（正常範囲：9.30～17.00）で甲状腺機能亢進を示し、試験開始時以降、反復スキャンに対する造影剤注入により増悪した。初回投与の413日後*、血液検査で以下が認められた。遊離T4 値32.30 ng/L、遊離トリヨードチロニン値3.10（正常範囲：2.00～4.40）、及び甲状腺刺激ホルモン値0.01 µU/mL 未満（正常範囲：0.27～4.20）。甲状腺腫瘤に対し、初回投与の408日後*からcarbimazole の投与量を5 mg 1 日1 回経口投与へと増量し、入院で甲状腺刺激ホルモンをモニタリングし、パフォーマンスステータス悪化のため口腔真菌症をマウスウォッシュで治療した。初回投与の419日後*、補水療法を実施し、腎不全及び心不全の事象は消失した。同日、被験者は退院した。

被験者は、悪心のため初回投与の463日後*にテポチニブを投与されず、理由は不明であるが初回投与の464日後*及び初回投与の465日後*にテポチニブを投与されなかった。

直近のテポチニブ投与（初回投与の462日後*）の 3 日後、初回投与の 465 日後である [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted]日、被験者は急性呼吸困難を発現し、病院に搬送された。診療科で、全身状態の変動、広範囲の低音性連続性ラ音、下肢の浮腫にもかかわらず脱水の臨床徴候が認められたと報告された。同日、全身健康状態悪化（Grade 4）及び呼吸困難の悪化により、被験者は入院した。被験者の治療は緩和ケアの移動部隊で管理されており、被験者は長期酸素投与を受けていることが報告された。被験者の腹部は柔らかく、押圧可能で圧痛がなく、通過が保たれていた。臨床検査結果で、炎症性症候群の上昇、肝細胞融解、リパーゼ値増加、及び関連する止血障害の存在が示された（日付不明）。同日（初回投与の465日後*

）、X　線検査は右上葉の無気肺の可能性を示し、心電図は正常な所見を示した。検査（詳細不明）後、医師は肺塞栓症を疑った。初回投与の465日後*から初回投与の466日後*まで、被験者は肺塞栓に対してセフォタキシム（投与量及び頻度は不明）を静脈内投与された。全身健康状態悪化に対しては治療行わず、肺塞栓症の疑いに対する処置は行わなかった。ビタミンK（抗生物質投与との関連で予防として投与）、セフォタキシム、及びメトホルミン（２型糖尿病の病歴に対して投与）の投与を中止したと報告された。

初回投与の466日後*、全身健康状態悪化のためテポチニブの投与は永続的に中止され、最終投与は初回投与の462日後*であった。肺塞栓症の事象は中止時点で消失していなかった。

直近のテポチニブ投与（初回投与の462日後*）の 4 日後、初回投与の 466 日後である [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者は午後、睡眠中に死亡し、塞栓性エピソードとの関連が考えられた。医学的報告及び担当医によると、死因は肺塞栓症であった。剖検は実施されなかった。

担当医及び治験依頼者は、全般的健康状態悪化及び突然死をテポチニブとの因果関係が否定できる事象と判断した。肺塞栓症の疑いは、突然死及び全身健康状態悪化の原因因子と考えられた。治験対象疾患、高血圧、心不全、２型糖尿病の病歴、及び高齢であることが、事象のさらなるその他の原因として考えられた。

被験者 ID： [redacted]
国： フランス
事象カテゴリー： ☒ テポチニブとの因果関係が否定できないと考えられる重篤な有害事象
☒ 中止に至った試験治療下で発現した有害事象
症例番号： [redacted]
事象（MedDRA PT）： 重症全身浮腫（全身性浮腫）、肢浮腫の悪化（末梢性浮腫）、性器浮腫（性器浮腫）

本被験者は 8[redacted] 歳男性の非小細胞肺癌患者で、コホート A のテポチニブ投与に割り付けられた。被験者は重篤な全身性浮腫（Grade 3）を発現した。非重篤な末梢性浮腫（Grade 3）及び性器浮腫（Grade 3）のため、治験薬の投与を中止した。

関連のある病歴は以下のとおりであった。[redacted] 年からの高血圧、[redacted] 年からの[redacted]、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの２型糖尿病、及び[redacted] 年からの腎不全（腎機能不全）（Grade 1）。腎機能不全と関連する危険因子として[redacted]及び[redacted]が報告された。

被験者は元喫煙者で、[redacted] 年から[redacted] 年まで喫煙歴（週[redacted] 本）があった。

関連のある併用薬は、開始時期不明の高血圧に対する nebivolol 5 mg 1 日 1 回経口投与であった。

被験者は[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に Stage IV の非小細胞肺癌（高分化型腺癌、原発腫瘍：左肺上葉）と最初に診断された。化学療法歴、放射線療法歴及び悪性腫瘍に対する手術歴はなかった。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は説明同意文書に署名し、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にテポチニブ 500 mg 1 日1回を初回経口投与された。試験登録時の ECOG スコアは 1 であった。

ベースライン時（初回投与日*）、以下の臨床検査結果が認められた。ヘモグロビン 121 g/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、白血球数 8.21×10^9/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、赤血球数 4.65×10^{12}/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、ヘマトクリット 0.384 L/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、アルブミン値 40 g/L（正常範囲：32～50）、ブドウ糖値7.2 mmol/L（正常範囲：3.6～5.6）、尿素値 6.67 mmol/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、クレアチニン値 97.24 µmol/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、ナトリウム値137 mmol/L（正常範囲：135～145）、カリウム値 4.5 mmol/L（正常範囲：3.5～5）、総蛋白 76 g/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、リパーゼ値 42 U/L（正常範囲：13～60）、AST 24 U/L（正常範囲：15～40）、及び γ-GTP 255 U/L（正常範囲：10～50）。

初回投与日*、テポチニブの初回投与当日、非重篤な末梢性浮腫（下肢浮腫、Grade 1）が発現した。初回投与の45日後*、末梢性浮腫はGrade 2 に悪化した。被験者は 初回投与の45日後*から 初回投与の62日後*まで圧迫ストッキングを使用するよう勧められた。初回投与の63日後*、被験者は非重篤な低アルブミン血症（Grade 2、28 g/L）と診断された。初回投与の65日後*、末梢性浮腫はさらにGrade 3 に悪化した。初回投与の69日後*、末梢性浮腫（下肢浮腫の悪化）のため、テポチニブの投与量が 300 mg に減量された。

初回投与の79日後*、非重篤な末梢性浮腫（上肢浮腫、Grade 1）が発現した。[redacted] 年[redacted] 月（日付不明）、被験者は末梢性浮腫に対してリンパマッサージを受けた。初回投与の83日後*から末梢性浮腫（下肢浮腫）に対してフロセミド 20 mg が 1 日 1 回経口投与された。

末梢性浮腫（上肢浮腫）のため初回投与の84日後*から初回投与の90日後*までテポチニブの投与は中断され、初回投与の91日後*に 200 mg に減量して再開された。初回投与の91日後*、末梢性浮腫（下肢浮腫）はGrade 1 に改善した。

直近のテポチニブ投与当日、初回投与の 126 日後である[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、末梢性浮腫（四肢浮腫の悪化、Grade 3）及び非重篤な性器浮腫（Grade 3）が発現した。末梢性浮腫及び性器浮腫に対する治療は報告されなかった。末梢性浮腫及び性器浮腫のためテポチニブの投与は永続的に中止され、最終投与は初回投与の126日後*であった。初回投与の140日後*、以下の臨床検査結果が認められた。ナトリウム値137 mmol/L、カリウム値 4.7 mmol/L、総蛋白値 59 g/L、クレアチニン値97.24 μmol/L、及びアルブミン値23 g/L。同日、末梢性浮腫（四肢浮腫）及び性器浮腫はGrade 1 に改善した。

被験者は初回投与の140日後*から 初回投与の154日後*まで、クリゾチニブ（250 mg）による化学療法を受けた。

初回投与の152日後*、非重篤な呼吸困難（Grade 2）が発現し、発話にわずかな努力を要し、関連する起坐呼吸がみられた（横になると呼吸困難となり、立位を必要とした）。初回投与の154日後*、末梢性浮腫（四肢浮腫）は消失した。

テポチニブ最終投与（初回投与の126日後*）の 28 日後、初回投与の 154 日後である[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に、呼吸困難が増大し、急性腎障害（急性腎機能不全、Grade 2）及び重篤な全身性浮腫（重症全身浮腫、Grade 3）が報告された。同日、被験者は入院した。被験者のバイタルサインは、血圧120/60 mmHg、心拍数 62 拍/分、及び体温 37.2°C であった。肺の評価では、室内気で飽和度 98%、安静時呼吸困難が認められたが、急性呼吸窮迫の徴候なし、高炭酸ガス血症の徴候なし、咳嗽又は喀痰なし、胸痛なし、左肺野の呼吸音の減弱を認めたが副雑音は聴取しなかった。心臓の評価では、大動脈収縮期雑音、上下肢の浮腫が認められたが、頚静脈拡張や肝頚静脈逆流は認められず、左心不全の徴候はなく、口内乾燥を伴う細胞内脱水の徴候が認められた。同日、心電図は洞調律を示し、伝導又は再分極異常は 認められず、臨床的に重要な所見ではなかった。

初回投与の154日後*、胸部X 線検査にて、左下葉の浸潤影を伴う左半胸郭の陥凹が認められ、右側で局所所見は認められなかった。以下の臨床検査結果が認められた。赤血球数3.63 × 10^{12}/L、ヘモグロビン値10.3 g/dL（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、ヘマトクリット32%（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、ブドウ糖値1.87 g/L（正常範囲：0.65～1.00）、尿素値0.56 g/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、クレアチニン値15 mg/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、血漿蛋白値57 g/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、リパーゼ値 96 IU/L、γ-GTP 値 156 U/L、CRP 30 mg/L（正常範囲：6 未満）、高感受性心筋トロポニンT 22 ng/L、プレアルブミン値0.14 g/L（正常範囲：0.20～0.40）、プロトロンビン比68%（正常範囲：70 未満）。尿検査では、尿中ブドウ糖値0.08 g/L、尿中尿素値14 g/L、尿中クレアチニン676 mg/L、尿中ナトリウム62 mmol/L、尿中カリウム28.8 mmol/L、尿中クロール 37 mmol/L、及び尿中蛋白0.04 g/L 未満（正常範囲は報告されていない）であった。

初回投与の154日後*、尿検体の顕微鏡検査で、まれな細菌、白血球数 3 × 10^{3}/mL（正常範囲：10 未満）、赤血球数11×10^{3}/mL（正常範囲：10未満）が認められ、扁平上皮細胞は存在せず、培養で*Klebsiella pneumoniae*（肺炎桿菌）10^{5}/mL 及び*Enterococcus*（エンテロコッカス）10.4/mL が認められた。同日、耐性記録にて、有意な白血球尿を伴わない細菌尿と、汚染又は早期感染の可能性が示された。心原性の原因は除外されたと報告された。急性腎障害に対して、生理食塩液を用いた細胞外液分画の補水を行った。

初回投与の154日後*から 初回投与の162日後*まで、腎機能改善のためクリゾチニブが一時的に中断された。全身性浮腫に対して、初回投与の154日後*から初回投与の161日後*までパラセタモールを 1 日総投与

量 2000 mg で経口投与し、初回投与の155日後*から 初回投与の162日後*までフロセミドを 1 日総投与量 120 mg で経口投与した。

初回投与の156日後*、経胸壁心エコー像の結果は、肺高血圧、拡張していない左房、左房よりも大きい右房、左室駆出率及び壁運動正常、拡張していない左室、ローグレードの大動脈弁逆流症及び中等度の大動脈弁狭窄症を伴う大動脈弁の構造変化、軽度に拡張した上行大動脈が認められ、下大静脈うっ血はなく、心臓病因は認められなかった。

初回投与の160日後*、以下の臨床検査結果が認められた。赤血球数4.09 × 10^{12}/L、ヘモグロビン11.9 g/dL、ヘマトクリット36.9%、好酸球数0.5 × 10^{9}/L（正常範囲：[redacted]）、ブドウ糖値1.20 g/L、クレアチニン値14 mg/L、アルブミン値 27 g/L、及びプレアルブミン値0.14 g/L。その他の臨床検査結果は全て正常範囲内であった。

初回投与の162日後*から初回投与の174日後*まで、クリゾチニブの投与が（200 mg に）減量して再開された。初回投与の175日後*から 初回投与の182日後*まで、及び 初回投与の196日後*から初回投与の226日後*まで、被験者はクリゾチニブ250 mg を投与された。

初回投与の164日後*、胸部、腹部及び骨盤部のCT スキャンで安定した病変が認められ、疾患進行は疑われなかった。同日、脳CT スキャンで二次性脳悪性腫瘍は認められなかった。

初回投与の166日後*に末梢血の好気性及び嫌気性血液培養は陰性と報告され、初回投与の167日後*に尿の顕微鏡検査で菌の増殖は認められず、細菌及び扁平上皮細胞は認められなかった。

初回投与の168日後*、以下の臨床検査結果が認められた。ブドウ糖値 1.11 g/L、尿素値0.62 g/L、クレアチニン値16 mg/L、ナトリウム値133 mmol/L、尿酸値 78 mg/L（正常範囲：30～70）、AST 値48 IU/L、 γ-GTP 値174 U/L、赤血球数3.78 × 10^{12}/L、ヘモグロビン値 11 g/dL、及びヘマトクリット33.7%。

初回投与の170日後*、全身性浮腫はGrade 2 に改善し、性器浮腫は消失した。

全身性浮腫は、MET 変異左肺上葉腺癌を有する被験者におけるクリゾチニブ毒性に続発したものであり、標的療法を中止してフロセミドで慎重に枯渇を行った後に良好な転帰が得られたことが報告された。低用量でのクリゾチニブ再開による全身性浮腫の再発は認められなかった。相対的血液量減少症に続発した急性腎障害は、補液及びそれに続いて慎重な枯渇を行った後に改善した。

初回投与の170日後*、急性腎障害及び呼吸困難は消失し、同日被験者は退院した。

全身性浮腫については、初回投与の197日後*に明確な退行が認められたと報告された。

初回投与の299日後*、被験者は死亡した。剖検報告書は提供されなかった。担当医は、疾患進行が主要死因であると判断した。

全身性浮腫及び低アルブミン血症の事象は被験者の死亡時に未回復であった。

担当医は、全身性浮腫、末梢性浮腫及び性器浮腫をテポチニブとの因果関係が否定できない事象と判断した。担当医によると、浮腫性症候群の因果関係は、テポチニブ及びクリゾチニブと関連しており、テポチニブとクリゾチニブの併用の残留毒性によるものと考えられた。さらに、テポチニブの中止後にクリゾチニブの投与を継続したことが急性腎障害の原因である可能性が考えられた。治験依頼者は、全身性浮腫をテポチニブとの因果関係が否定できる事象と判断した。クリゾチニブ、腎機能不全の病歴、２型糖尿病、動脈性高血圧、及び高齢であることが、全身性浮腫のその他の原因として考えられた。

被験者 ID： [redacted]
国： ドイツ
事象カテゴリー： ☒ テポチニブとの因果関係が否定できないと考えられる重篤な有害事象
☒ 因果関係が否定できない、中止に至った試験治療下で発現した有害事象
症例番号： [redacted]、[redacted]
事象（MedDRAPT）： 四肢浮腫の悪化（末梢性浮腫）

本被験者は 8[redacted] 歳男性の非小細胞肺癌患者で、コホート A のテポチニブ投与に割り付けられた。治験薬投与は重篤な末梢性浮腫（Grade 3）のため中止された。

関連する病歴には、[redacted] 年の[redacted]、[redacted] 年[redacted] 月の[redacted]、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの[redacted]、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの[redacted]、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの末梢性浮腫（Grade 1）及び[redacted]、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの心房細動及び低アルブミン血症、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの[redacted]及び[redacted]、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの心血管不全、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの[redacted]、開始時期不明の[redacted]及び[redacted]などがあった。被験者の体格指数（BMI）は[redacted] であった。

被験者は非喫煙者であった。

関連する以下の併用薬を使用していた。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から心房細動に対するビソプロロール 2.5 mg 1 日 1 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで心房細動に対するアピキサバン 5 mg 1 日 2 回経口投与及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 2.5 mg 1 日2 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の血栓症に対するフォンダパリヌクス 2.5 mg 単回皮下投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に食欲減退に対するプロテインNOS を 1 瓶単回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで 1 瓶 1 日 2 回、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで 1 瓶 1 日 3 回、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで 1 瓶 1 日 3 回、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで 3 瓶 1 日 3 回、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に CT スキャンのための併用薬として塩化カルシウム／塩化マグネシウム／塩化カリウム／塩化ナトリウム／乳酸ナトリウム1000 mL 単回静脈内投与、低アルブミン血症に対するヒトアルブミン50 mL を、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に1 日2 回静脈内投与、及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に 1 日 1 回単回静脈内投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで予防のために塩化カリウム 1 日 1 回 1 錠をフロセミドと共に経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にカテーテル留置部位疼痛に対するイブプロフェン 600 mg 1 日 1 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までの心房細動に対するエノキサパリン 40 mg 1 日2 回皮下投与、予防のために[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで利尿薬と共にクエン酸カリウムを 1 日 1 回 1 錠、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで 1 日 2 回、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からは 1 日 1 回経口投与。

被験者は[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に Stage IV の非小細胞肺癌（高分化型腺癌、原発巣：肺、NOS、亜部位：左中心）と最初に診断された。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に左肺の悪性腫瘍に対する胸腔鏡による手術を受けた。化学療法歴及び放射線療法歴はなかった。

被験者は、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に説明同意文書に署名し、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にテポチニブ 500 mg 1 日 1 回を初回経口投与された。試験登録時のECOG スコアは 1 であった。

ベースライン（初回投与の1日前*）の臨床検査結果で以下が認められた。クレアチニン値 88.42 µmol/L （正常範囲：[redacted] ～[redacted]）、クレアチニンクリアランス 53.99 mL/min（正常範囲は報告されなかっ

*新薬承認情報提供時に置き換え

た）、尿素8.34 mmol/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、カリウム4.7 mmol/L（正常範囲：3.6～4.8）、血糖値8.9 mmol/L（正常範囲：3.3～5.6）、総蛋白70 g/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、アルブミン27 g/L（正常範囲：34～50）、ALT 19 U/L（正常範囲：0～50）、AST 22 U/L（正常範囲：0～50）、及び総ビリルビン5.47 µmol/L（正常範囲：3.42～17.95）。ベースラインの心エコー検査は正常で、左室駆出率は60 であった。

初回投与日*（08：11）、投与前の心電図結果は正常で、PR 間隔149.7 ms、QRS 間隔123.3 ms、 QT 間隔 336.7 ms、RR 間隔577 ms、QT 間隔（Bazett の補正式）443.7 ms、及びQT 間隔（Fridericia 補正式）404.7 ms であった。

被験者には、試験登録時に持続していた末梢性浮腫（Grade 1）の既存疾患があった。

初回投与の33日後*、被験者は息切れを訴え救急部を受診した。息切れは数日間持続しており、特に横になった時に認められた。脚は腫脹していたが、被験者は疼痛、咳嗽、及び発熱を否定した。同日、重篤な呼吸困難（Grade 2）が報告され、被験者は入院した。同日、非重篤な末梢性浮腫（下肢浮腫、 Grade 2）が報告された。初回投与の33日後*から初回投与の48日後*まで、末梢性浮腫（下肢浮腫）に対してトラセミド5 mg 1 日1 回が経口投与された。初回投与の36日後*、呼吸困難は消失し、被験者は安定した状態で緩和ケア病棟に退院した。

初回投与の37日後*、非重篤の末梢性浮腫（右手浮腫、Grade 2）が発現した。初回投与の69日後*、被験者は非重篤の末梢性浮腫（四肢浮腫、Grade 2）と診断された。末梢性浮腫（下肢浮腫）に対して、初回投与の49日後*から初回投与の50日後*までトラセミド10 mg 1 日1 回、初回投与の51日後*から 初回投与の68日後*まで5 mg 1 日1 回が経口投与された。

初回投与の69日後*、非重篤な大動脈硬化症（Grade 3、診断の詳細は報告されなかった）が報告された。初回投与の131日後*、末梢性浮腫（四肢浮腫）のためテポチニブ投与は中断された。末梢性浮腫（四肢）に対し被験者は以下の治療を受けた。トラセミドを、初回投与の69日後*から 初回投与の73日後*まで 10 mg 1 日 2 回経口投与、初回投与の74日後*から初回投与の76日後*まで 5 mg 1 日 1 回経口投与、初回投与の77日後*に5 mg 1 日2 回経口投与、初回投与の78日後*から初回投与の82日後*まで7.5 mg 1 日2 回経口投与、初回投与の83日後*から初回投与の90日後*まで10 mg 1 日2 回経口投与、初回投与の98日後*に10 mg 1 日1 回経口投与、初回投与の99日後*から初回投与の111日後*まで 15 mg 1 日2 回経口投与、初回投与の111日後*から 初回投与の113日後*まで 10 mg 1 日 2 回経口投与、フロセミドを、初回投与の90日後*に20 mg 1 日1 回静脈内投与、初回投与の91日後*から初回投与の98日後*まで30 mg 1日2 回静脈内投与。

直近のテポチニブの投与（初回投与の130日後*）の4 日後、初回投与の134 日後である[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、末梢性浮腫はGrade 3 に悪化した（四肢浮腫の悪化と報告された）。

初回投与の134日後*、被験者は病院を受診し身体的検査で全体状態及び栄養状態は低下しているが安定しており、皮膚及び粘膜に刺激はなく、肺両側に肺胞呼吸音を認め、右肺基底部に呼気音を認め、心音は不規則であり、心房細動による頻脈を認め、腹部は軟らかく圧痛を認めなかったが、両側の腕及び脚に巨大な浮腫を認め、限局性の神経脱落症状は認められなかった。胸部及び腹部CT スキャンでは、遠隔転移は認められなかった。同日、被験者は重篤な末梢性浮腫（四肢浮腫の悪化）のため入院した。本事象は入院を要したため重篤と判断された。スパイラルCT スキャンで、転移性の腫瘍は極小で測定不可能であった。同日の非標的病変で、胸膜内転移、左胸水あり、右縦隔節転移あり、及び胸膜内転移、右胸水ありであった。

同日（初回投与の134日後*）の心電図は、洞調律、上室期外収縮、及び右脚ブロックを示した。臨床検査結果で以下が認められた。クレアチニン値 114.94 µmol/L、クレアチニンクリアランス

47.93 mL/min、総蛋白48 g/L、アルブミン値 14 g/L、カリウム値4.4 mmol/L、尿素8.50 mmol/L、尿素窒素8.45 mmol/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、血糖値9.3 mmol/L、ALT 値43 U/L、AST 値35 U/L、及び総ビリルビン値 5.13 µmol/L。腹部及び骨盤の超音波スキャンは実施されなかった。事象の時点で、上腹部痛のためテポチニブは減量されていたため、被験者は300 mg の投与を受けていた。

末梢性浮腫（四肢浮腫の悪化）のため、テポチニブ投与は再開されず永続的に中止され、最終投与は初回投与の130日後*であった。

初回投与の134日後*から初回投与の135日後*まで、末梢性浮腫（下肢）に対してフロセミド 40 mg を1 日1 回静脈内投与された。

初回投与の136日後*から初回投与の157日後*まで、被験者は末梢性浮腫に対して理学療法を受けた。初回投与の139日後*から初回投与の157日後*まで、腕及び脚の屈曲を行った。

末梢性浮腫（下肢）に対して被験者は以下の治療を受けた。初回投与の136日後*から初回投与の139日後*までフロセミド80 mg 1 日1 回静脈内投与、初回投与の140日後*から初回投与の152日後*まで100 mg 1 日1 回静脈内投与、初回投与の139日後*から初回投与の157日後*までヒドロクロロチアジド 12.5 mg 1日1 回経口投与、初回投与の142日後*から初回投与の148日後*までプレドニゾロン40 mg 1 日1 回経口投与、初回投与の149日後*から初回投与の151日後*まで20 mg 1 日1 回経口投与、初回投与の152日後*から初回投与の157日後*まで 10 mg 1 日1 回経口投与、初回投与の153日後*からトラセミド10 mg 1 日1 回経口投与。

初回投与の156日後*、以下の臨床試験結果が認められた。クレアチニン値97.26 µmol/L、クレアチニンクリアランス50.02 mL/min、尿素値 12 mmol/L、血糖値 9.2 mmol/L、アルブミン値 18 g/L、総蛋白 53 g/L、カリウム値 3.3 mmol/L、ALT 値29 U/L、AST 値20 U/L、総ビリルビン値6.16 µmol/L。

初回投与の157日後*、末梢性浮腫（四肢浮腫の悪化）はGrade 2 に改善し、被験者は退院した。

末梢性浮腫（四肢浮腫の悪化）及び大動脈硬化症の事象は、最新の報告時点で消失していなかった。

担当医は、末梢性浮腫をテポチニブとの因果関係が否定できない事象と判断した。治験依頼者は、末梢性浮腫をテポチニブとの因果関係が否定できる事象と判断した。心血管不全及び末梢性浮腫の病歴、並びに高齢であることが、事象のその他の原因として考えられた。

被験者 ID： [redacted]
国： ドイツ
事象カテゴリー： ☒ テポチニブとの因果関係が否定できないと考えられる重篤な有害事象
症例番号： [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]
事象（MedDRA PT）： 胸水悪化（胸水）、下肢浮腫の悪化（末梢性浮腫）、全身性浮腫の悪化（全身性浮腫）、腕の浮腫の悪化（末梢性浮腫）

本被験者は 7[redacted] 歳女性の非小細胞肺癌患者で、コホート A のテポチニブ投与に割り付けられた。被験者は重篤な胸水（Grade 3）、末梢性浮腫（下肢）（Grade 3）、末梢性浮腫（腕）（Grade 3）、及び重篤な全身性浮腫（Grade 3）と診断された。

関連する病歴には、開始時期不明の[redacted]（[redacted]及び[redacted]）、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、心房細動、甲状腺機能低下症、[redacted]、[redacted]、[redacted]（[redacted]及び[redacted]）、[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び[redacted]、[redacted] 年（日付不明）から [redacted] 年 [redacted] 月までの[redacted]、[redacted] 年 [redacted] 月からの[redacted]、[redacted] 年 [redacted] 月から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの[redacted]、[redacted] 年 [redacted] 月から[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの[redacted]、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの[redacted]、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで開始時期不明の[redacted]、[redacted] 年 [redacted] 月から [redacted] 年（日付不明）までの[redacted]、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日からの[redacted]胸痛、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの[redacted]、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの[redacted]、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの[redacted]及び[redacted]、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの[redacted]、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日からの[redacted]、[redacted]、及び[redacted]、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日からの末梢性浮腫（下肢、Grade 1）、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの[redacted]、[redacted]、及び[redacted]、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの[redacted]、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日からの[redacted]、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日からの呼吸困難（Grade 3）、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日からの[redacted] [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日からの[redacted]、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日からの[redacted]、[redacted]、及び胸水（Grade 1）、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの[redacted]、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの[redacted]、[redacted]、及び[redacted]、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの[redacted] [redacted]、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日からの[redacted]、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日からの心不全（機能不全）、及び [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日からの[redacted]などがあった。

[redacted] 年から [redacted] 年まで喫煙歴（週 [redacted] 本）があった。

関連する併用薬には、開始時期不明の心房細動に対するビソプロロール 5 mg 1 日 2 回経口投与、開始時期不明の甲状腺機能低下症に対するレボチロキシン 25 µg 1 日 1 回経口投与、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで心不全に対するトラセミド 5 mg 1 日1 回経口投与、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から呼吸困難に対する酸素 2 L 経鼻投与、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで心房細動に対するフレカイニド 100 mg 1 日 2 回経口投与、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで心房細動に対する nadroparin 0.3 mg 1 日 2 回皮下投与、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで疼痛に対する metamizole 30 滴 1 日 3 回経口投与、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで及び [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から心房細動に対するアスパラギン酸マグネシウム／アスパラギン酸カリウム 2 カプセ

ル1 日1 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで心房細動に対するリバーロキサバン20 mg 1 日1 回経口投与及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] まで15 mg 1 日1 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで下肢浮腫に対するヒドロクロロチアジド 12.5 mg 1 日 1 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで酸素投与による鼻粘膜の予防のため dexpanthenol（用量及び頻度不明）、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで心房細動に対するリバーロキサバン 15 mg 1 日 1 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで疼痛に対する metamizole 30 滴 1 日 1 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで低カリウム血症に対するカリウム1 錠1 日1 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで嚥下障害に対する metamizole 25 滴 1 日 1 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の播種性血管内凝固に対するフィトメナジオン10 滴1 日1 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からカリウム1 錠1 日2 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで心房細動に対するフレカイニド100 mg 頓用経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで心房細動に対するリバーロキサバン 15 mg 1 日1 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の背部痛に対するmetamizole 20 滴1 日1 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで心房細動に対するリバーロキサバン 15 mg 1 日 1 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から心房細動に対するフレカイニド50 mg 1 日2 回経口投与があった。

被験者は[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に Stage IIIC の非小細胞肺癌（腺癌、原発巣：肺上葉、亜部位：右上葉）と最初に診断された。化学療法歴には、[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日から [redacted]年[redacted] 月[redacted] 日までシスプラチン及び ω メトレキセド、並びに [redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から [redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までペメトレキセド及びカルボプラチンがあった。放射線療法歴には、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日まで、総線量50.4 Gy の右下葉、陽電子放出断層撮影陽性リンパ節、及び縦隔への照射があった。悪性腫瘍に対する手術歴はなかった。

テポチニブの投与の 97 日前である [redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は非重篤の胸水（Grade 1）と診断され、胸水はテポチニブ初回投与の[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に持続していた。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は説明同意文書に署名した。試験登録時の病期はStage IV であった。試験登録時のECOG スコアは 1 であった。

テポチニブ投与の前日である [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、重篤な呼吸困難（Grade 3）、非重篤な非心臓性胸痛（Grade 2）、及び非重篤な咳嗽（Grade 3）が発現した。被験者は入院した（日付不明）。肺塞栓症、事象が心臓に起因すること、及び感染に起因することが否定されたと報告された。臨床検査結果で以下が認められた。CRP 82.2 mg/L（正常範囲：3 未満）、血糖値127 mg/dL（正常範囲：60～100）、総蛋白6.5 g/dL（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、アルブミン2.5 g/dL（正常範囲：3.4～5.0）、コレステロール216 mg/dL（正常範囲：115～200）、ALP 146 U/L（正常範囲：35～105）、γ-GTP 65 U/L（正常範囲：40 未満）、LDH 521 U/L（正常範囲：81～234）、及び神経特異性エノラーゼ22.5 ng/mL（正常範囲：16.3 未満）。被験者は以下の治療を受けた。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から [redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで疼痛に対するモルヒネ4 滴 1 日 4 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで咳嗽による筋痙攣の予防のためマグネシウム 1 錠1 日1 回経口投与、及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで種々の疼痛に対するmetamizole 30 滴1 日4 回経口投与。

ベースライン（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の臨床検査結果で以下が認められた。総蛋白 64 g/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、アルブミン23 g/L（正常範囲：34～50）、クレアチニンクリアランス73.45 mL/min、及びクレアチニン61.89 µmol/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）。同日、非重篤な悪心（Grade 1）が報告された。被験者は、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にテポチニブ500 mg 1 日1 回を初回経口投与された。

初回投与の2日後*には非重篤な四肢痛（Grade 2）、及び 初回投与の3日後*には非重篤な顔面痛（Grade 1）も発現した。

同日（初回投与の3日後*）の室内環境での安静時の血液ガス分析で以下が認められた。pH 7.45、pO_2 48.7 mmHg、pCO_2 37.2 mmHg、過剰塩基2.1 mmol/L、及び標準重炭酸26.2 mmol/L。440 メートルを目標に、2 L の酸素吸入下での6 分間歩行テストを実施したところ、被験者は235 メートルまで到達した。血液ガス分析で以下が認められた。安静時にpH 7.44、pO_2 57.6 mmHg、pCO_2 38.1 mmHg、過剰塩基1.7 mmol/L、及び標準重炭酸25.9 mmol/L、並びに労作後にpH 7.43、pO_2 48.1 mmHg、pCO_2 38.7 mmHg、過剰塩基1.5 mmol/L、及び標準重炭酸25.6 mmol/L。被験者は下肢浮腫に対するデキサメタゾンの以下の治療を受けた。初回投与の3日後*に3 mg 1 日 2 回経口投与、初回投与の4日後*から初回投与の13日後*まで4 mg 1 日1 回経口投与。

初回投与の6日後*の胸部X 線で、右中肺野に既知の占拠性のmass が認められた。胸水は主に外側基底部に分布していた。周囲に固形の胸膜プラークが認められた。残気量は、前回の X 線と比較し有意に減少していた。肺門から左に癌性リンパ管症と一致する間質性の肺紋理増加が認められた。胸膜洞の左側に中等度の胸水が認められた。初回投与の6日後*から 初回投与の61日後*まで、酸素療法による鼻粘膜の予防のためdexpanthenol が投与された。初回投与の13日後*から初回投与の14日後*まで、被験者は末梢性浮腫（下肢）及び呼吸困難に対して理学療法を受けた。被験者は末梢性浮腫（下肢）に対するデキサメタゾンの以下の治療を受けた。初回投与の14日後*に2 mg 1 日 1 回経口投与、初回投与の15日後*から初回投与の19日後*まで1 mg 1 日1 回に漸減。

初回投与の15日後*、呼吸困難、四肢痛、顔面痛、及び咳嗽は消失したが後遺症が残った（酸素療法が永続的に必要であった）。初回投与の20日後*、非心臓性胸痛及び悪心は消失した。

直近のテポチニブ投与の同日、初回投与の41 日後である[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、全身状態低下、呼吸困難の悪化及び巨大浮腫のため、被験者は救急部を受診し、重篤な末梢性浮腫（Grade 3）及び重篤な胸水（Grade 2）と診断された。右底部にかけて呼吸音は弱く、左肺の呼吸音に増悪は認められなかった。四肢は自由に動かすことができたが、両側に著しい浮腫が認められた。皮膚及び粘膜に刺激はなく、頸静脈のうっ血は認められなかった。病的心音を認めず、腹部は軟らかく圧痛を認めなかった。脊柱及び腎床にかけて打診による疼痛は認められなかった。体重増加が認められた。事象は入院を要し、医学的に重要であるため重篤と判断された。

初回投与の41日後*の臨床検査結果で以下が認められた。ヘモグロビン 112 g/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、アルブミン21 g/L、総蛋白61 g/L、クレアチニン61.89 µmol/L、総ビリルビン3.59 µmol/L（正常範囲：3.42～17.95）、γ-GTP 70 U/L、ALP 266 U/L、LDH 236 U/L、CRP 70 mg/L、及びクレアチニンクリアランス 82.49 mL/min。尿検査で以下が認められた。pH 6.5（正常範囲：4.8～7.4）、比重1.015（正常範囲：1.016～1.022）。頭蓋骨、胸部、及び上腹部のCT スキャンで、退行性腫瘍浸潤による右無気肺に起因する胸水増加が両肺に認められた。不透明で斑状の高密度化は、初回投与の4日前*のCT スキャン検査と比較し退行が認められた。新たに識別されたリンパ節はなかったが、左の傍大動脈リンパ節退縮のため頭蓋内及び腹部への転移は認められなかった。CTスキャンで播種性骨転移が認められた。

初回投与の42日後*の胸部X 線で、CT スキャンにより既知であった疾患進行による広範な右胸水、左基底部の明らかな胸水が認められた。酸素療法下（2 L/分）での毛細血管の血液ガス分析で以下が認められた。pH 7.45、pO_2 58.6 mmHg、pCO_2 36.7 mmHg、及び重炭酸塩 26.3 mmol/L。心電図では心拍数 76 拍/分、著しい左軸偏位、1 度房室ブロックが認められ、脚前枝ブロックが疑われた。被験者

は以下の治療を受けた。初回投与の42日後*から初回投与の49日後*まで末梢性浮腫に対するプレドニゾロン20 mg 1 日 1 回経口投与、初回投与の42日後*に心不全、末梢性浮腫（下肢）、及び胸水に対するトラセミド5 mg 1 日2 回経口投与。

末梢性浮腫（下肢）及び胸水のため、初回投与の42日後*からテポチニブの投与が中止された。

初回投与の43日後*、右胸水のため胸腔穿刺が行われた。組織学的検査結果で、孤立散在性に出現した肺原発腺癌細胞を含む悪性胸水が認められた。超音波画像で大量の左胸水を認め、胸腔穿刺を行い700 mL の黄色漿液性の胸水が除去された。阻止試験では分離された白血球及び病原体ともに陰性であった。好気性培養、嫌気性培養、菌類培養では 7 日後に増殖は認められなかった。胸水は感染に起因せず、呼吸困難と関連することが確認された。胸腔穿刺後の 2 レベル X 線で、極小の肋骨横隔膜角から胸水を認めた。左気胸は認められなかった。被験者は末梢性浮腫（下肢）に対する以下の治療を受けた。初回投与の43日後*から初回投与の49日後*までトラセミド 10 mg 1 日 2 回経口投与、初回投与の44日後*から初回投与の49日後*までヒドロクロロチアジド12.5 mg 1 日1 回経口投与。

初回投与の48日後*、体重がわずかに減少し一般状態が改善し、被験者は退院した。被験者は以下のプレドニゾロンの治療を受けた。初回投与の50日後*から初回投与の53日後*まで末梢性浮腫（下肢）に対して10 mg 1 日 1 回経口投与、初回投与の53日後*から初回投与の56日後*まで胸水に対し、初回投与の54日後*から初回投与の57日後*まで末梢性浮腫に対し、7.5 mg 1 日 1 回経口投与に漸減、初回投与の57日後*から初回投与の60日後*まで胸水に対し、初回投与の58日後*から初回投与の61日後*まで末梢性浮腫に対し5 mg 1 日1 回経口投与に漸減、さらに初回投与の61日後*に胸水に対し2.5 mg 1 日 1 回経口投与に漸減。

初回投与の62日後*、胸水はGrade 3 に悪化し、非重篤な呼吸困難（2 回目）（Grade 3）及び非重篤な咳嗽（2 回目）（Grade 3）が発現した。同日、末梢性浮腫（下肢）の事象は Grade 2 に改善した。同日の臨床検査結果で以下が認められた。ヘモグロビン 119 g/L、アルブミン 22 g/L、総蛋白 63 g/L、ALP 217 U/L、γ-GTP 110 U/L、クレアチニンクリアランス77.97 mL/min、及びクレアチニン61.89 μmol/L。被験者は以下の治療を受けた。初回投与の62日後*サルブタモール1 カプセル 1 日3 回吸入、初回投与の62日後*から初回投与の65日後*まで疼痛に対するモルヒネ 4 滴 1 日 4 回経口投与、初回投与の62日後*から初回投与の65日後*まで末梢性浮腫に対するプレドニゾロン2.5 mg 1 日1 回経口投与。

初回投与の63日後*、末梢性浮腫（下肢）のためテポチニブは300 mg に減量して再開され、被験者は入院した（日付不明）。初回投与の63日後*から初回投与の65日後*まで、呼吸困難及び咳嗽に対して塩化ナトリウム0.9% 1 アンプル1 日4 回が吸入投与された。

初回投与の64日後*、胸水及び呼吸困難のため胸腔穿刺が行われ、1000 mL の胸水が吸引された。被験者は以下の治療を受けた。初回投与の65日後*から初回投与の86日後*まで末梢性浮腫（下肢）に対してトラセミド10 mg 1 日1 回経口投与、初回投与の65日後*から末梢性浮腫（下肢）に対してヒドロクロロチアジド12.5 mg 1 日1 回経口投与。初回投与の66日後*、呼吸困難及び咳嗽の事象は消失し、胸水はGrade 2 に改善し被験者は退院した。

末梢性浮腫に対し被験者は以下の治療を受けた。トラセミドを、初回投与の87日後*から初回投与の105日後*まで10 mg 1 日2 回経口投与、初回投与の106日後*から初回投与の188日後*まで 10 mg 1 日1 回経口投与に漸減。

直近のテポチニブ投与当日、初回投与の 147 日後である [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に、非重篤な末梢性浮腫（腕）（Grade 1）及び非重篤な全身性浮腫（全身性浮腫の悪化）（Grade 1）が発現した。初回投与の168日後*、胸水のため胸腔穿刺が再度行われ、400 mL の血液が混じった胸水が除去された。初回投与の189

日後*、非重篤な顔面腫脹（Grade 1）が認められた。初回投与の189日後*から初回投与の264日後*まで末梢性浮腫に対してトラセミド 10 mg 1 日2 回が経口投与された。

疼痛に対するモルヒネ 2%が、初回投与の238日後*から初回投与の240日後*まで 4 滴 1 日 2 回経口投与され、初回投与の241日後*から1 日1 回投与された。

初回投与の252日後*、末梢性浮腫（腕）及び全身性浮腫の事象はGrade 2 に悪化し、末梢性浮腫（下肢）は Grade 3 に悪化した。末梢性浮腫（腕）及び全身性浮腫のため、テポチニブは 200 mg に減量して継続された。

初回投与の265日後*、末梢性浮腫（腕）及び全身性浮腫の事象はさらにGrade 3 に悪化し、腕、下肢、及び顔面は腫脹し被験者は入院した。同日のバイタルサインは正常範囲内であり、臨床検査結果で以下が認められた。ヘモグロビン109 g/L、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）36.5 秒（正常範囲：23～26)、INR 1.41（正常範囲：0.80～1.20)、プロトロンビン時間／標準0.61（正常範囲：0.70～0.13)、BUN 6.34 mmol/L（正常範囲：[redacted]～[redacted])、総蛋白6 g/dL、アルブミン 21 g/L、ALP 152 U/L、CRP 36.2 mg/L、クレアチニン88.42 µmol/L、クレアチニンクリアランス 53.83 mL/min、糸球体濾過量 52 mL/min（正常範囲：60 超）、及びLDH 266 U/L。尿検査で琥珀色の尿、pH 8、比重1.015 を認めた。ECOG スコアは 2 に悪化した。

初回投与の266日後*、心電図所見は正常、動脈血液ガス分析でpO2 54.6 mmHg が認められた。初回投与の267日後*の胸部 X 線で、利尿療法にもかかわらず胸水に変化がないことが認められた。初回投与の269日後*、胸水のため胸腔穿刺が行われた。

初回投与の272日後*、末梢性浮腫の事象はGrade 2 に改善した。同日の ECG 所見は正常で、同日、被験者は退院した。

末梢性浮腫（下肢及び腕)、全身性浮腫、顔面腫脹、及び胸水の事象は、データカットオフの時点で消失していなかった。

担当医は、末梢性浮腫（下肢及び腕)、全身性浮腫、及び胸水をテポチニブとの因果関係が否定できないと判断した。担当医は、下肢浮腫及び胸水の病歴が、末梢性浮腫（下肢浮腫）の事象の考えられる原因であると判断し、対象疾患、下肢浮腫、及び胸水の病歴が、胸水（胸水の悪化）の事象の考えられる原因であると判断した。

治験依頼者は、末梢性浮腫（下肢）及び胸水をテポチニブとの因果関係が否定できると判断した。基礎疾患である腺癌及びベースラインの転移性の胸水が、胸水（胸水の悪化）の事象のその他の原因として考えられた。末梢性浮腫（下肢)、胸水、及び心機能不全の病歴が、末梢性浮腫の事象のその他の原因として考えられた。治験依頼者は、末梢性浮腫（腕）及び全身性浮腫をテポチニブとの因果関係が否定できないと判断した。末梢性浮腫（下肢）及び心機能不全の病歴が、末梢性浮腫（腕）及び全身性浮腫のその他の原因として考えられた。

被験者 ID： [redacted]
国： ドイツ
事象カテゴリー： ☒ テポチニブ最終投与後 30 日以内の、試験治療下で発現した疾患進行以外の死亡
☒ 中止に至った試験治療下で発現した有害事象
症例番号： [redacted]、[redacted]
事象（MedDRAPT）： 敗血症、イレウス

本被験者は 8[redacted] 歳男性の非小細胞肺癌患者で、コホート A のテポチニブ投与に割り付けられた。被験者は重篤な敗血症（Grade 5）及び重篤なイレウス（Grade 5）により死亡した。

関連のある病歴は以下のとおりであった。開始時期不明の喘息、心房細動、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び高血圧、[redacted] 年（日付不明）までの開始時期不明の[redacted]及び[redacted] 年の[redacted]、[redacted] 年 [redacted] 月から [redacted] 年（日付不明）までの[redacted]、[redacted] 年 [redacted] 月の [redacted]、[redacted] 年 [redacted] 月からの[redacted]、[redacted] 年[redacted] 月 [redacted] 日からの[redacted]、[redacted] 年（日付不明）までの開始時期不明の[redacted]、[redacted] 年[redacted] 月からの[redacted]及び[redacted]、[redacted] 年 [redacted] 月からの[redacted]、[redacted] 年 [redacted] 月からの[redacted]、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から[redacted] 年（日付不明）までの[redacted]、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日からの[redacted]、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 年（日付不明）までの[redacted]、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日からの[redacted]及び[redacted]、[redacted] 年 [redacted] 月の[redacted]、[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日からの[redacted]、[redacted]及び[redacted]、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日からの[redacted]、[redacted] 年 [redacted] 月の[redacted]、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日からの[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日からの[redacted]、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの[redacted]及び[redacted]、並びに [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日からの[redacted]。

被験者は非喫煙者であった。

関連のある併用薬は以下のとおりであった。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から高コレステロール血症の予防としてシンバスタチン 10 mg 1 日 1 回経口投与、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から喘息に対するブデソニド 400 mg 1 日 2 回吸入投与及びホルモテロール 12 µg 1 日 2 回吸入投与、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から心房細動に対するエプレレノン 50 mg 1 日 1 回経口投与、同じく [redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から高血圧に対するトラセミド 2.5 mg 1 日 1 回経口投与、同じく [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から予防としてオメプラゾール 10 mg 1 日 1 回経口投与、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から高血圧に対するカンデサルタン 4 mg 1 日 1 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月 [redacted] 日から予防としてマグネシウム 1 錠 1 日 1 回経口投与、シアノコバラミン 1 錠 1 日 1 回経口投与及びコレカルシフェロール1000 IU 1 日 1 回経口投与。

被験者は[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に Stage IIIA の非小細胞肺癌（低分化型肉腫様、原発腫瘍：肺、亜部位：右下葉）と最初に診断された。被験者は、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に系統的リンパ節郭清、右開胸及び二肺上葉切除の悪性腫瘍に対する手術を、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に副腎摘出術の悪性腫瘍に対する手術を受けていた。化学療法歴及び放射線療法歴はなかった。

スクリーニング時（ [redacted]年 [redacted]月 [redacted]日）の腫瘍評価で、肺（原発巣再発）及び副腎（転移性）に標的病変が認められ、非リンパ節病変の最大径は 18 mm であった。直径の和は48 mm であった。

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者は説明同意文書に署名し、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にテポチニブ 500 mg 1 日 1 回を初回経口投与された。試験登録時の ECOG スコアは 1 であった。試験登録時の被験者の病期は Stage IV であった。

初回投与の27日後*、被験者は重篤な嘔吐（Grade 3）を発現し、入院した。直近のテポチニブ投与当日、初回投与の28 日後である[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、重篤なイレウスが報告された。初回投与の29 日後である 初回投与の29日後*、重篤な肺炎（Grade 4）及び重篤な敗血症が発現した。肺炎、イレウス及び敗血症の事象は入院期間を延長させたため重篤と判断された。

嘔吐、肺炎、イレウス及び敗血症について、治療は報告されなかった。他院に入院したため、臨床検査及び診断検査、全血球検査、バイタルサイン、肝機能検査、超音波検査及び関連手順に関する情報は得られなかった。

敗血症及びイレウスのためテポチニブ投与は永続的に中止され、最終投与は 初回投与の30日後*であった。その後、被験者はイレウス及び敗血症の致死的転帰のため治験を中止した。剖検を実施した。剖検報告書で以下の結果が得られた。腺癌がある右肺の部分切除後の状態を伴う、右側の赤みがかった化膿性肺炎、胸部大動脈の敗血症性管壁血栓、小腸管腔を塞いでいる肺癌転移のエビデンスを伴う小腸イレウスのある開腹後の状態、転移を伴う左副腎の切除後の状態と右副腎の結節性過形成、肝臓の顕著なうっ血と回腸末端の内層の壊死。担当医は、イレウス及び敗血症が主要死因であると記録した。肺炎及び嘔吐の事象は被験者の死亡時に未回復であったと報告された。

担当医及び治験依頼者は、イレウス及び敗血症をテポチニブとの因果関係が否定できる事象と判断した。担当医は、未知の要因が、全ての事象の考えられる原因であると判断した。基礎疾患の癌による免疫不全状態が敗血症のその他の原因として考えられ、治験対象疾患による小腸転移がイレウスのその他の原因と考えられた。

被験者 ID： [redacted]
国： ドイツ
事象カテゴリー： ☒ テポチニブとの因果関係が否定できないと考えられる重篤な有害事象
症例番号： [redacted]
事象（MedDRA PT）： 過敏症

本被験者は6[redacted]歳女性の非小細胞肺癌患者で、コホートAのテポチニブ投与に割り付けられた。被験者は、重篤な過敏症（Grade 1）と診断された。

関連する病歴には、[redacted]年からの[redacted]及び[redacted]、並びに[redacted]年[redacted]月からの[redacted]などがあった。

[redacted]年から[redacted]年まで喫煙歴（週[redacted]本）があり、時折飲酒していた。

関連する併用薬には、[redacted]年から[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで胃炎予防のためのパントプラゾール20 mg隔日経口投与、[redacted]年から高血圧に対するバルサルタン40 mg 1日1回経口投与、[redacted]年[redacted]月から[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで乳癌に対する[redacted]（用量不明）1日1回経口投与、[redacted]年[redacted]月[redacted]日からノスカピン20 mg頓用経口投与、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで咳嗽に対するブデソニド／ホルモテロール200 µg 1日2回呼吸吸入、及び[redacted]年[redacted]月[redacted]日から胃炎予防のためのラニチジン150 mg 1日1回経口投与があった。

被験者は[redacted]年[redacted]月にStage IVBの非小細胞肺癌（低分化型腺癌、原発巣：肺上葉）と最初に診断された。化学療法歴には、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までカルボプラチン及び[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までペメトレキセドがあった。放射線療法歴には、[redacted]に対する[redacted]年[redacted]月（日付不明）から[redacted]年[redacted]月（日付不明）まで総線量20 Gy及び[redacted]年[redacted]月から[redacted]年[redacted]月まで総線量92 Gyの照射があった。悪性腫瘍に対する手術歴はなかった。

被験者は、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に説明同意文書に署名し、[redacted]年[redacted]月[redacted]日にテポチニブ500 mg 1日1回を初回経口投与された。試験登録時のECOGスコアは1であった。

直近のテポチニブ投与当日、初回投与（9:35）である[redacted]年[redacted]月[redacted]日、軽度の悪心を伴う温冷交代感が発現した（13:30）。バイタルサイン評価で、高血圧性の値が認められ、血圧 160/90 mmHg及び脈拍数 100拍/分であった。テポチニブに対するアレルギー反応が疑われ、被験者はモニタリングのため入院した。重篤な過敏症（Grade 1）が報告された。過敏症の事象は、入院を引き起こしたため重篤と判断された。アレルギー歴はなかった。事象発症時に、新たな薬剤は投与されていなかったことが確認された。同日のバイタルサインは以下のとおりであった。血圧 140/80 mmHg、脈拍数 108拍/分、体温 36.9°C、及び呼吸数 18拍/分。以下の臨床検査結果が認められた。好塩基球絶対数 0.04 × 10^9/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、好酸球絶対数 0.05 × 10^9/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、リンパ球絶対数 0.6 × 10^9/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、単級絶対数 0.48 × 10^9/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、好中球絶対数 6.36 × 10^9/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、及び白血球数 7.64 × 10^9/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）。過敏症に対する治療は報告されなかった。入院中、症状は改善し、その後のテポチニブ投与に対するその他の反応は認められなかった。初回投与の1日後*、事象の過敏症は消失し、被験者は退院した。

テポチニブの投与は変更なく継続された。

担当医及び治験依頼者は、過敏症をテポチニブとの因果関係が否定できないと判断した。

被験者 ID： [redacted]
国： ドイツ
事象カテゴリー： ☒ テポチニブとの因果関係が否定できないと考えられる重篤な有害事象
症例番号： [redacted]
事象（MedDRA PT）： 悪心

本被験者は 8[redacted] 歳男性の非小細胞肺癌患者で、コホート A のテポチニブ投与に割り付けられた。被験者は重篤な悪心（Grade 2）を発現した。

関連する病歴には、[redacted] 年からの[redacted]、[redacted] 年からの高コレステロール血症及び高血圧、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの冠動脈疾患、並びに[redacted] 年[redacted] 月からの骨痛などがあった。

[redacted] 年から[redacted] 年まで喫煙歴（週[redacted] 本）があった。

関連する併用薬には、[redacted] 年[redacted] 月から冠動脈疾患に対するアセチルサリチル酸 100 mg 1 日 1 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月から高血圧に対するメトプロロール 47.5 mg 1 日 1 回経口投与及び ramipril 5 mg 1 日 1 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月から高コレステロール血症に対するシンバスタチン 40 mg 1 日 1 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで腫瘍疼痛に対するトラマドール 100 mg 1 日 4 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで 100 mg 1 日 3 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで腫瘍疼痛に対するフェンタニル 50 µg 3 日ごとに局所的に貼付、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで腫瘍疼痛に対して及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで疼痛に対して metamizole（[redacted]）500 mg 1 日4 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで浮腫に対するフロセミド60 mg 朝 1 錠経口投与、次回半錠投与があった。

被験者は[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に Stage IIIA の非小細胞肺癌（未分化型腺癌、原発巣：肺上葉）と最初に診断された。背部肋骨、仙骨、及び胸椎に骨転移が報告された。化学療法歴には、[redacted] 年[redacted] 月から[redacted] 年[redacted] 月までのカルボプラチン及びパクリタキセルがあった。放射線療法歴には、[redacted] 年[redacted] 月から[redacted] 年[redacted] 月まで、総線量 50 Gy の縦隔リンパ節への照射及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで、総線量 30 Gy の骨病変への照射があった。悪性腫瘍に対する手術歴はなかった。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、非重篤な悪心（Grade 1）が発現した。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、非重篤な回転性めまい（Grade 1）、幻覚（Grade 1）、食欲減退（Grade 1）、及び嘔吐（Grade 1）が発現した。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、回転性めまい、幻覚、及び嘔吐の事象は消失した。

被験者は、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に説明同意文書に署名し、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にテポチニブ 500 mg 1 日 1 回を初回経口投与された。試験登録時の ECOG スコアは 1 であった。試験登録時の病期は Stage IV であった。

初回投与の74日後*、非重篤な浮腫（Grade 1）が発現した。初回投与の126日後*、浮腫によりテポチニブは 300 mg に減量された。

直近のテポチニブ投与当日、初回投与の 96 日後である[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、悪心はGrade 2 に悪化した。本事象は入院を要したため重篤と判断された。

同日、嘔吐を伴う持続性の悪心の評価及び仙骨骨折による疼痛のため、被験者は入院した。悪心は、治験薬及び鎮痛剤投与後に毎朝発現し、1 日中持続すると報告された。食欲及び口渇は正常であった。前屈後の直近の 2 週間の嘔吐回数は、2 回のみであった。1 日あたりの排便回数は 3～4 回であり、排

*新薬承認情報提供時に置き換え

尿に関する訴えはなかったが、時折、疼痛を伴わない暗色尿が朝に認められた。下部脊椎に疼痛が認められた。

初回投与の97日後*の身体的検査で、下肢に浮腫が認められ、弾性ストッキングを着用し、右腕の腫脹を認めた。同日のECOG スコアは 0 であり、併用投与のトラマドールは中止された。

初回投与の98日後*の上部消化管内視鏡検査で、前庭部の胃底にヘマチンが付着した扁平びらんが認められ、腹部超音波検査では、3.4 cm に肥大した左副腎が認められた。既知の左腎嚢胞が認められた。同日、非重篤の胃食道逆流性疾患（Grade 1）が報告された。

初回投与の99日後*の病理学的評価で、中等度の慢性活動性胃炎及び前庭部胃炎（Grade 1）が認められた。悪性疾患は示されず、ヘリコバクター・ピロリ検査は陰性であったため、除菌療法の必要はなかった。

被験者は以下の治療を受けた。初回投与の97日後*から悪心に対するメトクロプラミド10 mg 1 日4回経口投与、初回投与の97日後*から悪心の予防のためランソプラゾール 30 mg 1 日 1 回経口投与。 初回投与の97日後*から疼痛に対するオキシコドン／ナロキソン（Targin、10 mg／5 mg）10 mg 1 日 2 回経口投与の治療も受けた。治療後、症状は軽減した。

テポチニブの投与は変更なく継続された。

食欲減退の事象は、[redacted] 年 [redacted] 月に消失した。初回投与の100日後*、悪心は消失し、被験者は退院した。初回投与の169日後*、胃食道逆流性疾患は消失した。浮腫の事象は、最新の報告時点で継続していた。

担当医は、悪心をテポチニブとの因果関係が否定できないと判断した。担当医は、逆流性食道炎及び併用薬（metamizole fentanyl 及びトラマドール）が、事象の考えられる原因であると判断した。原因を明確にすることはできないが、テポチニブ、鎮痛剤、及び逆流性食道炎が、悪心の累積的原因であると考えられると報告された。治験依頼者は、悪心をテポチニブとの因果関係が否定できると判断した。治験薬投与前の悪心の病歴、逆流性食道炎、及び併用薬（metamizole fentanyl 及びトラマドール）が悪心のその他の原因として考えられた。

被験者 ID： [redacted]
国： ベルギー
事象カテゴリー： ☒ テポチニブ最終投与後 30 日以内の、試験治療下で発現した疾患進行以外の死亡
☒ 中止に至った試験治療下で発現した有害事象
症例番号： [redacted]
事象（MedDRAPT）： 肺炎

本被験者は 8[redacted] 歳女性の非小細胞肺癌患者で、コホート A のテポチニブ投与に割り付けられた。しかし、治験薬投与は中止され、重篤な肺炎（Grade 5）のため被験者は死亡した。

関連する病歴には、[redacted] 年の[redacted]、[redacted] 年の[redacted]、[redacted] 年からの心房細動、及び[redacted] 年の[redacted]癌（[redacted]癌）などがあった。

被験者は非喫煙者であった。

関連する併用薬には、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの心房細動予防のためのアミオダロン 200 mg 1 日 1 回経口投与があった。

被験者は[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に Stage IV の非小細胞肺癌（高分化型腺癌、原発巣：主気管支、亜部位：右上葉）と最初に診断された。放射線療法歴には、乳房への[redacted] 年の総線量 50.4 Gy があった。[redacted] 年に乳腺切除術の悪性腫瘍に対する手術を受けた。化学療法歴はなかった。

スクリーニング時（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の造影スパイラル CT スキャンで、右下葉に径 27 mm の原発／再発標的病変が認められた。

被験者は、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に説明同意文書に署名し、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にテポチニブ 500 mg 1 日 1 回を初回経口投与された。試験登録時のECOG スコアは 0 であった。

初回投与の21日後*、非重篤な呼吸困難（間欠的呼吸困難、Grade 1）が発現した。

初回投与の165日後*（評価来院 4）の造影スパイラル CT スキャンで、右下葉に径 18 mm の原発／再発標的病変が認められた。総合効果は部分奏効であった。

初回投与の189日後*の胸部X 線で、右肺硬化が認められ、非重篤な肺炎（Grade 2）と診断された。以下の臨床検査結果が認められた。白血球数 8.99 × 10^9/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）好中球絶対数 7.36 × 10^9/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、リンパ球絶対数 0.85 × 10^9/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、血小板数 229 × 10^9/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、及びクレアチニン値 0.78 mg/dL（正常範囲：[redacted]～[redacted]）。初回投与の189日後*から初回投与の194日後*まで、肺炎に対してアモキシシリン／クラブラン酸 500 mg 1 日 3 回が経口投与された。同日の ECOG スコアは 1 であった。

初回投与の194日後*、呼吸困難の事象は消失した。

直近のテポチニブ投与当日、初回投与の 194 日後である[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、非重篤な発熱（Grade 1）のため、被験者は救急部を受診した。臨床検査で、頻呼吸（頻呼吸、Grade 1）、疲労困憊の様子で蒼白であり、酸素飽和度91%、心拍数 101 拍/分、及び血圧 130/71 mmHg が認められた。同日、被験者は重度の広範な両側肺炎による急性呼吸不全のため、呼吸器科に入院した。肺炎の事象は入院を要したため重篤と判断された。入院時、悪心が認められたが、発熱を伴う嘔吐、下痢悪化、食欲減退は認められなかった。全身検査で、両側に断続性ラ音の肺胞呼吸音が（左より右に）認められた。同日の胸部 X 線で、右肺野全体及び左中肺野、下肺野に、広範な confluating な高密度化が認められ、以下のことが示された。肺炎悪化、右基底部にいくらかの胸水、明らかな気管支血管像を肺門に顕著に

認め、及び代償不全の要因の可能性、アテローム性大動脈隆起、境界幅が正常の隔膜上部、右胸膜肥厚、極度の胸椎後湾、及び椎間板関節症。これらの所見に基づいた鑑別診断は、急性呼吸窮迫症候群であった。被験者及び[redacted]との話し合いで、被験者は、最大限の支持療法を受けたが蘇生法及び換気を用いた集中治療を受けなかった。被験者は以下の治療を受けた。初回投与の194日後*から予防のため糖質を含んだ電解質（Glucion 5%）1000 mL／24 時間静脈内投与、発熱に対するパラセタモール1 g 1 日3 回経口投与、肺炎に対するピペラシリン／タゾバクタム4 g 1 日 3 回静脈内投与、及び酸素療法（日付不明）。同日（初回投与の194日後*）、発熱は消失し、治療による生化学的状態の改善が認められたが、呼吸不全の進行性の悪化が認められた。

初回投与の196日後*の CRP は 288 mg/L（正常範囲：5 未満）であり、初回投与の194日後*から 初回投与の205日後*の間の最高値は290 mg/L であった。初回投与の197日後*の胸部X 線で、実質硬化が認められたが、気胸は認められなかった。同日の胸部CT スキャンで、左胸水、すりガラス状の高密度化したびまん性に広がる領域、及び肺実質硬化が認められたが、右下葉の腫瘍病変の容積増加及び再発は認められなかった。疾患進行を判定することができなくなるため、（初回投与の197日後*の）CT スキャンで造影剤は使用されなかった。

初回投与の199日後*の胸部X線で、深部静脈カテーテルを大動脈先端と共に右鎖骨下に認めた。仰臥位のため心縦隔陰影は幅広で、左中肺野及び左下肺野、並びに右上肺野及び右下肺野に、広範な高密度化領域が認められ、初回投与の197日後*の検査と比較し、軽度の悪化が示された。

初回投与の204日後*の胸部 X 線再検査で、両側にびまん性に広がる confluating な肺胞高密度化及び左肺の高密度化を認め、これは前回の検査（初回投与の199日後*）と比較し、悪化していた。肺炎のためテポチニブの投与は永続的に中止され、最終投与は初回投与の198日後*であった。TNM 病期分類が行われていないため、疾患進行のエビデンスはないと報告された。

初回投与の205日後*、肺炎の事象は死亡に至り、被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。担当医は、肺炎が主要死因であると記録した。担当医は、その他の感染症が肺炎の考えられる原因であると述べた（感染症に関するさらなる明確化は行われなかった）。頻呼吸の事象は、被験者死亡の時点で消失していなかった。

担当医及び治験依頼者は、肺炎をテポチニブとの因果関係が否定できると判断した。基礎疾患である肺腺癌の合併症及び易感染性の病態が、事象のその他の原因として考えられた。

被験者 ID： [redacted]
国： スペイン
事象カテゴリー： ☒ テポチニブ最終投与後 30 日以内の、試験治療下で発現した疾患進行以外の死亡
☒ テポチニブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象
☒ 中止に至った試験治療下で発現した有害事象
症例番号： [redacted]、[redacted]、[redacted]
事象（MedDRAPT）： 全身浮腫（全身性浮腫）、心機能不全（心不全）

本被験者は 7[redacted] 歳男性の非小細胞肺癌患者で、コホート A のテポチニブ投与に割り付けられた。被験者は重篤な全身性浮腫（Grade 3）及び重篤な心不全（Grade 5）と診断された。被験者は心不全により死亡した。

関連する病歴には、[redacted] 年からの[redacted]、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの[redacted]、及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までの肺塞栓症があった。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の胸腔内視鏡検査で、転移性右胸水を示唆する肺の再拡張欠如による胸腔ドレーンが認められた。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は続けてPleurX カテーテル留置を受けた。

喫煙歴［年[redacted] 箱（期間は報告されなかった）］があった。

関連する併用薬には、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの肺塞栓症に対するリバーロキサバン 20 mg 1 日 1 回経口投与があった。

被験者は[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に、Stage IA（TX N3 M1b）の非小細胞肺癌（中分化型腺癌、原発巣：肺上葉、亜部位：右上葉）と最初に診断された。化学療法歴には、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月までのシスプラチン及びゲムシタビン、並びに[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までのペムブロリズマブ ± アザシチジン／プラセボ／治験薬があった。放射線療法歴には、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで総線量 60 Gy の胸膜への照射があった。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に、右上葉切除及び右下葉 S6 部分切除の悪性腫瘍に対する手術を受けた。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の胸腔内視鏡検査で、転移性右胸水を示唆する肺の再拡張欠如による胸腔ドレーンが認められた。被験者は手術を受け、胸部チューブ（PleurX　カテーテル）が挿入された。ドレナージ、発熱、疼痛、及び手術創の蜂巣炎のため、被験者は救急部に搬送された。約 1000 mL の胸水が排液された。胸水培養で、多感受性の黄色ブドウ球菌（ペニシリンにのみ耐性）が認められた。被験者は 24 時間未満で退院した。

被験者は、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に説明同意文書に署名した。試験登録時の ECOG スコアは 1 であった。試験登録時の病期は Stage IV であった。

スクリーニング時（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の腫瘍評価で、右肺胸膜の縦隔周辺領域に、最長径の総和が 21 mm の標的病変が認められ、鎖骨上リンパ節、縦隔リンパ節、右肺胸膜の肥厚、癌腫症、及び肝被膜下に非標的病変が認められた。同日、呼吸困難（Grade 1）が発現した。

スクリーニング時（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）のクレアチニンクリアランスは、78 mL/min（正常範囲：[redacted]～[redacted]）であった。

ベースラインの（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の臨床検査結果で以下が認められた。アルブミン 35 g/L（正常範囲：35～52）、総蛋白63 g/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、クレアチニン69.85 µmol/L（正常範囲：[redacted]

～[redacted]）、尿素5.17 mmol/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、及びナトリウム139 mmol/L（正常範囲：136～146）。

被験者は、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にテポチニブ 500 mg 1 日 1 回を初回経口投与された。同日の投与から 4 時間後の心電図は正常で、結果は以下のとおりであった。PR 間隔 237 ms、QRS 間隔 79.7 ms、QT 間隔 362.3 ms、RR 間隔 980.7 ms、QT 間隔（Bazett の補正式）366 ms、QT 間隔（Fridericia 補正式）364.7 ms、及び心拍数 61 拍/分。

初回投与の21日後*、非重篤の末梢性浮腫（手首の浮腫、Grade 1）が発現し、呼吸困難の事象（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から）は消失した。被験者は以下の治療を受けた。初回投与の22日後*から初回投与の52日後*まで末梢性浮腫に対するヒドロクロロチアジド 25 mg 1 日1 回経口投与。初回投与の36日後*、胸水が認められ、同日、PleurX カテーテル抜去のため被験者は救急部を受診した。PleurX カテーテルが再度留置され、ドレナージ排液及び血液の培養が行われた。初回投与の36日後*から初回投与の38日後*まで、蓄膿に対する予防的抗生物質療法としてアモキシシリン／クラブラン酸875/125 mg 1 日 3 回が経口投与にて開始された。初回投与の38日後*、被験者は来院し、治験薬が投与された。随伴症状は認められなかったが、ドレナージ排液の培養で黄色ブドウ球菌感染症が認められ、重篤な蓄膿（Grade 3）が報告された。初回投与の39日後*、胸腔ドレーンが留置され、胸水に対する胸腔カテーテルが置換された。同日及び初回投与の40日後*に胸部に対する治療が行われ、胸水、胸腔ドレナージ、肺の再拡張欠如の結果が得られた。初回投与の39日後*から初回投与の43日後*まで、アモキシシリン／クラブラン酸2/0.2 g が1 日3 回静脈内投与された。初回投与の42日後*、蓄膿の事象はGrade 2 に改善し、初回投与の43日後*、被験者は胸腔ドレーンを留置したまま退院した。退院時の薬剤には、初回投与の44日後*から初回投与の51日後*までの蓄膿に対するアモキシシリン／クラブラン酸 875/125 mg 1 日 3 回経口投与、初回投与の52日後*から 初回投与の73日後*までの蓄膿に対するシプロフロキサシン 750 mg 1 日2 回経口投与、及び初回投与の52日後*からの末梢性浮腫に対するヨーロッパブドウの抽出物150 mg 1 日1 回経口投与があった。

初回投与の65日後*、末梢性浮腫はGrade 2 に悪化し、被験者は初回投与の73日後*から初回投与の244日後*までフロセミド40 mg 1 日1 回経口投与の治療を受けた。初回投与の87日後*、末梢性浮腫は Grade 1 に改善した。高血圧及び腎機能悪化は報告されなかった。初回投与の73日後*、蓄膿は消失した。初回投与の170日後*、非重篤の末梢性浮腫（前腕浮腫、Grade1）が発現した。初回投与の190日後*のアルブミンは27 g/L であり、初回投与の191日後*、非重篤な低アルブミン血症（Grade 2）と診断された。同日（初回投与の191日後*）、末梢性浮腫（手首及び前腕の浮腫）はGrade 2 に悪化した。初回投与の212日後*から初回投与の225日後*まで、末梢性浮腫（前腕浮腫）のためテポチニブ投与は中断された。初回投与の226日後*、末梢性浮腫（前腕浮腫）はGrade 1 に改善し、初回投与の226日後*、テポチニブは 300 mg に減量して再開されたが、初回投与の238日後*、本事象は再度Grade 2 に悪化した。初回投与の239日後*から初回投与の251日後*まで、末梢性浮腫（前腕浮腫）のためテポチニブ投与は再度中断され、初回投与の252日後*、テポチニブは200 mg に減量して再開された。被験者は、初回投与の245日後*からスピロノラクトン25 mg 1 日1 回経口投与による治療を受け、初回投与の245日後*から 初回投与の272日後*までフロセミドは40 mg 1 日2 回経口投与に増量された。初回投与の252日後*、末梢性浮腫（手首及び前腕の浮腫）はGrade 1 に改善し、初回投与の272日後*から初回投与の506日後*までフロセミドは 40 mg 1 日1 回経口投与に減量された。

初回投与の294日後*、被験者は非重篤な血中ナトリウム減少と診断された［Grade 1、ナトリウム134 mmol/L、カリウム4.8 mmol/L（正常範囲：3.5～5.1）、及びクレアチニン106.98 µmol/L］。初回投与

の305日後*の胸部及び腹部 CT スキャンで、右縦隔側胸膜肥厚の継続及び左胸水のわずかな増加が認められた。過去の結果と比較して、その他に有意な変化は認められなかった。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のナトリウム値は 137 mmol/L であり、血中ナトリウム減少は消失したと判断された。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の胸部、腹部、及び骨盤 CT スキャンで、10 mm に肥大したリンパ節を残した肺葉切除に伴う右縦隔偏位が認められた。横隔膜上に新たな肥大リンパ節は認められなかった。内部にドレーンを留置した水気胸の持続を認め、肺実質は下部が部分虚脱しているが、リンパ節への浸潤は認められなかった。縮合及び脂肪肝を認めた。両側の腎皮質嚢胞を認めたが、結石症及び排出系の拡張は認められなかった。アテローム性の大動脈腸骨動脈疾患を認めたが、腸係蹄の拡張及び遊離体液は認められなかった。脾臓及び膵臓は正常であった。

被験者は胸腔ドレナージを 1 年間受けているものの、黄透明の胸水に変化はみられなかった。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は非重篤な血中クレアチニン増加（Grade 1、153.85 µmol/L）と診断された。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、非重篤な心房細動（Grade 2）が報告され、血中クレアチニン増加はGrade 2（163.57 µmol/L）に悪化した。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から心房細動に対するビソプロロール2.5 mg 1 日 1 回経口投与による治療を受けた。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の予定来院時に、さらなる観察及び臨床評価のため被験者は入院した。直近のテポチニブ投与（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）翌日、初回投与の504 日後である同日、重篤な全身性浮腫（Grade 3）が報告された。事象は、入院に至ったため重篤と判断された。身体的検査で、ECOG が 2 に悪化したことが認められたが、発熱は認められず血行動態は安定していた。担当医は、全身性浮腫は血中クレアチニン増加及び急性腎不全に関連すると報告し、低アルブミン血症及び被験者の年齢を危険因子と判断した。ネフローゼ症候群及び蛋白尿の可能性は否定された。薬物アレルギーの既往はないと報告された。同日、末梢性浮腫（足首及び前腕の浮腫）は消失した。被験者は末梢性浮腫に対して以下の治療を受けた。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までフロセミド 20 mg 1 日 3 回静脈内投与、続けて[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで 40 mg 1 日 3 回静脈内投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで40 mg 1 日1 回静脈内投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで40 mg 1 日1 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで40 mg 1 日2 回経口投与。スピロノラクトンによる治療は継続された。その後、クレアチニン値が改善した（値は報告されなかった）。腎の経過観察中、間質コンパートメントの体腔液貯留に伴う血管内脱水による進行性の急性尿細管壊死が報告された（日付不明）。腎機能障害により、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで、凝固予防のためのリバーロキサバンがエノキサパリン20 mg 1 日1 回皮下投与に変更された。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、全身性浮腫は Grade 1 に改善した。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の右下肢静脈超音波検査で、深部静脈血栓症及び血栓性静脈炎は認められなかった。入院中、尿閉が認められ、尿道カテーテルが留置された。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の臨床検査結果で以下が認められた。尿素122 mg/dL（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、クレアチニン 2.03 mg/dL（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、糸球体濾過量 30 mL/min/1.732 m^2（正常範囲は報告されなかった）、総蛋白5.6 g/dL（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、アルブミン 3.2 g/dL（正常範囲：3.5～5.2）、ナトリウム135.9 mmol/L。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までのセンノシドA＋B、2 g/L 1 日1 回経口投与、及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までのポリエチレングリコール（マクロゴール）13.8 g 1 日 3 回経口投与にもかかわらず、便秘が認められた。発熱は認められず、血行動態は安定していた。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から、被験者は尿閉に対するタムスロシン 0.4 mg 1 日 1 回経口投与の治療を受けた。同日、被験者の状態は改善し、退院した。クレアチニン値も改善した（値は報告されなかった）。

直近のテポチニブ投与（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の 15 日後、初回投与の 518 日後である[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（2:46 pm）、呼吸困難のため被験者は救急部を受診した。同日、被験者は重篤な心不全（心機能不全、Grade 4）及び非重篤な尿路感染（Grade 3）と診断された。心不全の事象は、生命を脅かすもの及び死に至るものであったため重篤と判断された。心不全は腎不全によるものであると報告された。腎不全は、クレアチニン増加及び尿路感染の事象の後に報告された。その他に報告された症状はなかった。ビソプロロールは 5 mg に増量された。事象発症中の疾患進行のエビデンスは報告されなかった。バイタルサインは以下の通りであった。血圧 114/55 mmHg、平均血圧 75 mmHg、心拍数 89 拍/分（3:25 pm）及び 92 拍/分（5:08 pm）、呼吸数 24 拍/分、腋窩温 36.3°C、及び基礎酸素飽和度 92%（3:25 pm）及び 94%（5:08 pm）であった。身体的検査で、被験者の全身状態は良好で、グラスゴー昏睡尺度（GCS）のスコアは 15 であった。呼吸機能検査で、両側に捻髪音のラ音及び両側底部に打聴診音減弱が認められた。心電図及び心エコーの結果は報告されなかった。胸部 X 線（後前方向）で、両側の胸水増加及び血管再分配が認められた。同日の血液検査で以下が認められた。白血球数 16.16×10^9/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、プロトロンビン時間 1.2（正常範囲：0.8～1.2）、INR 1.20（正常範囲：0.79～1.20）、aPTT 25 秒未満（正常範囲：25～37）、血清クレアチニン 2.43 mg/dL（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、推定糸球体濾過量 27.56 mL/min/1.73m^2、及び血清ナトリウム 138 mmol/L（正常範囲：135～145）であった。静脈血液ガス分析で以下が認められた。pH 7.45（正常範囲：7.32～7.42）、pCO_2 48.70 mmHg（正常範囲：41～51）、pO_2 23.80 mmHg（正常範囲：20～40）、重 炭酸塩 34 mmol/L（正常範囲：24～28）、酸素飽和度 36.60%（正常範囲：40～70）、過剰塩基 8.70 mmol/L。尿中カリウムは 51.60 mEq/L（正常範囲：20.00～80.00）であった。尿検査で、カリウム 51.6 mEq/L（正常範囲：20～80）、ナトリウム値 20 mEq/L 未満（正常範囲は報告されなかった）が認められた。尿沈渣検査で、白血球 2595/0～5 視野、赤血球 66/0～5 視野、及び上皮細胞 1/0～5 視野が認められた。トロポニン、クレアチニンキナーゼ、アイソザイム、及び LDH を含む心臓パネル、並びに炎症パネルは得られなかった。被験者は以下の治療を受けた。初回投与の518日後*から初回投与の519日後*まで、心不全に対するフロセミド（用量不明）及び尿路感染に対する詳細不明の抗生物質（用量不明）。同日、被験者は退院した。ビプロロール 2.5 mg は前回の処方に従い継続された。

初回投与の519日後*動脈血液ガス分析で以下が認められた。pH 7.49（正常範囲：7.35～7.47）、PCO_2 32.50 mmHg（正常範囲：35.00～45.00）、PO_2 68.10 mmHg（正常範囲：80.00～90.00）、重炭酸塩24.8 mmol/L（正常範囲：22.00～26.00）、及び酸素飽和度94.4%（96 超）。被験者の状態は悪化した。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。担当医は、心不全が主要死因であると記録した。

テポチニブ投与は、全身性浮腫のため初回投与の504日後*に中断され、その後死亡のため永続的に中止された。最終投与は初回投与の503日後*であった。

全身性浮腫、低アルブミン血症、血中クレアチニン増加、心房細動、及び尿路感染の事象は、被験者死亡の時点で消失していなかった。

担当医は、全身性浮腫及び心不全をテポチニブとの因果関係が否定できないと判断した。治験依頼者は、全身性浮腫及び心不全をテポチニブとの因果関係が否定できると判断した。基礎疾患の肺腺癌による合併症、縦隔リンパ節肥大、腹膜播種、腹水を伴う肝病変、低タンパク血症が、事象のその他の原因として考えられた。

被験者 ID： [redacted]
国： スペイン
事象カテゴリー： ☒ テポチニブ最終投与後 30 日以内の、試験治療下で発現した疾患進行以外の死亡
症例番号： [redacted]
事象（MedDRA PT）： 呼吸器感染（気道感染）

本被験者は 7[redacted] 歳女性の非小細胞肺癌患者で、コホート A でテポチニブ投与に割り付けられた。被験者は気道感染（Grade 5）のため死亡した。

関連する病歴には、開始時期不明の[redacted]、[redacted]、高血圧、[redacted] 年[redacted] 月からの[redacted]、[redacted]、[redacted]などがあった。

被験者は非喫煙者であった。

関連する併用薬には、以下が含まれた。開始時期不明の高血圧に対してジルチアゼム 300 mg 1 日 1 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで高血糖の予防薬としてインスリン 4 IU 1 日 3 回皮下投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までアモキシシリン 1 g を 1 日 3 回静脈内投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで高血糖の予防としてインスリンアスパルト6 IU 1 日 3 回皮下投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に炎症予防としてデキサメタゾン 2 mg 1 日1 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで 4 mg 1 日4 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に 4 mg を1 日2 回静脈内投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで炎症予防としてデキサメタゾン 4 mg 1 日 3 回静脈内投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで高血糖の予防としてインスリングラルギン12 IU 1 日 1 回皮下投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に抗凝固予防としてプロタミン 140 mg 1 日 1 回静脈内投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に 50 mg 1 日1 回静脈内投与。

被験者は[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に Stage IVB の非小細胞肺癌（腺癌、原発腫瘍：上葉肺）と最初に診断された。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで脳に対する放射線療法が合計 27 Gy 実施された。化学療法歴、悪性腫瘍に対する手術歴はなかった。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は説明同意文書に署名した。試験登録時の ECOG スコアは 1 であった。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のスクリーニング時点で転移病変には鎖骨上右リンパ節（肺）、腹壁、脳、骨が含まれていた。

ベースライン時（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の臨床検査結果で以下が認められた。絶対リンパ球数 1×10^9/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、ALT 44 U/L（正常範囲：7～35）、γ-GTP 48 U/L（正常範囲：6～38）、リパーゼ 6 U/L（正常範囲：21～67）、総タンパク質52 g/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、アルブミン 26 g/L（正常範囲：35～52）。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、呼吸困難（呼吸困難の悪化、Grade 3）の重篤な有害事象が発現したが、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にGrade 1 に改善した。本事象は消失しなかったことが報告された。

被験者は、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にテポチニブ 500 mg 1 日 1 回を初回経口投与された。

初回投与の221日後*に脳病変のため手術を受け、初回投与の231日後*に退院した。

テポチニブの直近の投与当日、初回投与の 235 日後である[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は重篤な気感[redacted]と診断された。朝から傾眠状態にあり、痰のほとんどない咳嗽が認められたが、他の症状は報告されなかった。傾眠、倦怠感、臨床的悪化のため、被験者は救急部を受診した。診察では手術創の重複感染が疑われ、入院した。

初回投与の234日後*、身体検査は正常、脈拍数88 拍/分、血圧119/64 mmHg、酸素飽和度 93%であった。被験者は無黄疸、強い刺激に反応し、水分補給されていた。GCS は12～13/15 であった。見当識障害、全身脱力感が認められたが、明らかな神経学的症状はなかった。瞳孔反射は正常、正円であり、顔面非対称は認められず、両側バビンスキー徴候あり、クローヌスは認められなかった。被験者は正常な腸音を認め、時折低音性連続性ラ音、特に右側からの離散的な分泌音、雑音や摩擦音のない律動的心臓音、右うっ血性心不全の徴候なし、遠位脈あり、良好な遠位潅流、腹部膨満なし、疼痛及び腹膜炎なしであった。同日、頭蓋CT スキャンにより、転移切除のための左前側頭開頭術の術後変化がみられ、手術部位における気脳体縮小及び術後浮腫が認められ、脳軟化の領域を離れ左側脳室前角収縮性拡張は最小限であった。切除部位に最小限の血液がみられたが、新鮮血は認められなかった。外科的欠損部に隣接する頭蓋外集積は最大厚16 mm であった。その他の変化は、テント上下の脳実質、正中線上の組織には認められなかった。遊離基底、脳梁周囲槽、中脳周囲槽が観察された。脳扁桃体は正常に配置されていた。

初回投与の234日後*、臨床検査結果で以下が認められた。白血球数 39.36 × 10^9/L（正常範囲：[redacted]）、赤血球数3.99 × 10^{12}/L（正常範囲：[redacted]）、絶対好中球数 36.6 × 10^9/L（正常範囲：[redacted]）、絶対リンパ球数0.4 × 10^9/L（正常範囲：[redacted]）、血糖値285 mg/dL（正常範囲：74～110）。

初回投与の236日後*、胸部X 線写真にて、若干ではあるが右基礎レベルにおける混濁増加とともに心胸比の増加が示された。同日、造影剤を用いた頭蓋 CT では、評価可能な急性異常や占拠性病変は認められなかった。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、胸部X 線検査の結果に前回検査からの変化は認められなかった。同日、脳波検査では、左半球の顕著な神経状態の病理学的及び非対称の徴候を示したが、これは反動とともに主に前頭部で認められた。対側半球では、重大なてんかん様発作は検出されず、脳炎徴候及び周期的活動は、認められなかった。同日、呼吸器ウイルス検出のためのリアルタイムポリメラーゼ連鎖反応検査で[redacted]が陽性であり、その他の関連ウイルスは陰性であった。

初回投与の238日後*、被験者の尿検査により、以下が認められた。白血球 2.2/μL（正常範囲：[redacted]）、赤血球0.9/μL（正常範囲：[redacted]）、上皮細胞 0/μL、硝子円柱0/μL、尿中細菌 400/μL（正常範囲：0～100）、又細菌学的検査における尿培養の結果は陰性であった。

初回投与の240日後*、血液分析により以下が認められた。ヘモグロビン11.2 g/dL（正常範囲：[redacted]）、ヘマトクリット34%（正常範囲：[redacted]）、絶対好中球数 10.2 × 10^9/L、絶対リンパ球数[redacted]/L、aPTT 比1.05（正常範囲：70～120）、血糖値148 mg/dL（正常範囲：74～110）、尿素50 mg/dL、EGFR 87 mL/min/1.73 m^2、ナトリウム 134.5 mmol/L、リン酸 2.2 mg/dL（正常範囲：2.5～4.5）、カルシウム8 mg/dL、ALT 52 IU/L（正常範囲：7～35）、ALP 277 IU/L（正常範囲：30～120）、γ-GTP 205 IU/L（正常範囲：6～38）。

初回投与の240日後*、外部センターで再病期決定 CT を実施したが結果は報告されていない。同日（12:00 pm）、被験者は意識レベル低下を呈し、GCS は10 であった。緊急頭蓋 CT スキャンが実施され、手術部位に出血を認めた。その結果、左前頭前野の術後変化、腫瘍病変なし、後頭蓋窩及び頭蓋底に変化なし、左前頭蓋開頭術は、隣接する帽状腱膜下集積がみられ、硬膜下ヒグローマは最大厚10 mm であった。隣接する前頭蓋実質の輪郭のはっきりしない実質切除の領域は直径30 × 25 mm と測定された。腫瘍病変はなく、脳実質には変化はみられず、病理学的脳実質外の取り込みは認められなかった。48 時間にわたって意識レベルは同程度であった。同日、頸部のCT スキャンでは、持続的

な放射線学的寛解が得られたが、過去のCT スキャン（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）と比較して、変化は認められなかった。

日付は不明であるが、肺炎球菌の尿中抗原が陽性であり、腰椎穿刺及び脳脊髄液生化学的検査により血糖値が 92 mg/dL、タンパク質が 108 mg/dL、キサントクロミー陽性、白血球数 880/μL、赤血球数 6400/μL であった。

頭蓋 CT、腰椎穿刺及び脳波検査では、重複感染の明確な徴候は認められず、術後の炎症性変化と一致すると報告された。持続性湿潤咳嗽と呼吸困難の臨床像を考慮すると、尿中の肺炎球菌抗原陽性は、右基礎肺炎に一致する臨床症候及び画像診断結果とともに得られたものであった。したがって、被験者の入院期間中は抗菌薬療法を減量しセフトリアキソンで治療し、経過コントロールは良好であり呼吸補助を必要としなかった。

初回投与の241日後*、M1 切除に関連する左頭側頭開頭術で構成された術後変化のために、造影剤なしの緊急頭部CT スキャンが実施され、これにより下脳実質に圧迫作用をもたらす左硬膜下血腫の出現が示され、手術時に同側正面基底血腫の出現に伴う実質レベルにおける拡張も示された。以前のスキャンで既に確認されていた前頭側頭部皮下集積の増加とともに、皮下に残留する血液の広がりが確認された。初回投与の241日後*、被験者は入院中に術後の頭蓋内出血（Grade 2）を発現した。頭蓋内出血のためテポチニブの投与は中止され、同日のテポチニブ投与が最終投与となった（初回投与の241日後*）。

被験者は気道感染に対し以下の治療を受けた。初回投与の234日後*から初回投与の235日後*までクラブラン酸 200 mg 1 日 3 回静脈内投与、初回投与の235日後*から 初回投与の241日後*までイプラトロピウム 500 μg 1 日3 回吸入及びサルブタモール2.5 mg 1 日3 回吸入、初回投与の236日後*から初回投与の238日後*までリネゾリド600 mg 1 日2 回経口投与、初回投与の236日後*から初回投与の239日後*までメロペネム1 g 1 日 3 回静脈内投与、初回投与の239日後*から初回投与の241日後*までセフトリアキソン 1 g 1 日 1 回静脈内投与、スルファメトキサゾール 800 mg 単回静脈内投与、初回投与の240日後*トリメトプリム 160 mg 単回静脈内投与。頭蓋内出血の治療は実施されなかった。

初回投与の243日後*、臨床検査結果で以下が認められた。赤血球数3.35 × 10^{12}/L、ヘモグロビン10.9 g/dL、ヘマトクリット 30.8%、白血球数 11.69 × 10^{9}/L、絶対好中球数 10.6 × 10^{9}/L、絶対リンパ球数 0.8 × 10^{9}/L、INR 1.23（正常範囲：0.7～1.3）、プロトロンビン時間14.9 秒（正常範囲：8.5～15.7）、血糖値197 mg/dL（正常範囲：74～110）。

初回投与の243日後*、被験者は急速な呼吸悪化及び低酸素性呼吸不全を認め、集中治療室に連絡し、高流量鼻カニューレによる酸素療法を受けた。しかし、呼吸の悪化と意識レベルの低下により、緩和的鎮痛薬を開始することを決定した。患者の診断には肺炎連鎖球菌による肺炎が含められた。気道感染の事象の転帰は致死的であった。

初回投与の243日後*午後 10 時 51 分、被験者は死亡した。主要死因は呼吸不全であり、中間原因は脳出血、基礎的原因は肺腫瘍であることが報告されたが、死亡報告書は得られていない。剖検は実施されなかった。死亡時、呼吸困難及び頭蓋内出血の事象は消失していなかった。

担当医は、気道感染をテポチニブとの因果関係が否定できる事象と判断した。担当医は、気道感染の正確な原因は不明であると報告した。治験依頼者は、気道感染をテポチニブとの因果関係が否定できる事象と判断した。対象疾患及び脳病変に対する最近の手術が、本事象のその他の原因として考えられた。

被験者 ID： [redacted]
国： スペイン
事象カテゴリー： ☒ テポチニブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象
☒ 中止に至った試験治療下で発現した有害事象
☒ 特に注目すべき有害事象
症例番号： [redacted]、[redacted]、[redacted]
事象（MedDRA PT）： 総アミラーゼ増加（アミラーゼ増加）、無力症、肺臓炎

本被験者は 8[redacted] 歳女性の非小細胞肺癌患者で、コホート A でテポチニブ投与に割り付けられた。被験者は非重篤なアミラーゼ増加と診断された。当該事象は注目すべき有害事象と判断された。被験者は重篤な無力症（Grade 2）及び非重篤な肺臓炎（Grade 1）とも診断された。

関連のある病歴には、開始時期不明の心室性期外収縮、[redacted]年の[redacted]、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの骨痛、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの便秘、[redacted] 年[redacted]月[redacted]日からの無力症、[redacted]年[redacted]月[redacted] 日から[redacted]及び[redacted]、[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日からの[redacted]、[redacted]などがあった。

被験者は非喫煙者であった。

以下の併用薬を使用していた。開始時期不明の骨痛に対するモルヒネ 20 g/L 頓用経口投与、[redacted]年[redacted]月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までモルヒネ 10 mg 1 日 2 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日からモルヒネ 20 mg 1 日 2 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までモルヒネ 3 mg 頓用皮下投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から不安予防薬としてミルタザピン 15 mg 1 日 1 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで便秘に対するマクロゴール 13.8 g 1 日 3 回経口投与、不安予防薬としてジアゼパム 5 mg 頓用経口投与、消化不良の予防薬としてパントプラゾール 20 mg 1 日 1 回経口投与、骨痛に対するパラセタモール 1 g 頓用経口投与、凝固予防に対するヘパリン 2500 IU 1 日 1 回皮下投与、及び咳予防薬としてデキストロメトルファン 15 mg 頓用経口投与、[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日から心室性期外収縮に対するビソプロロール 2.5 mg 1 日 2 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から消化不良の予防薬としてオメプラゾール 20 mg 1 日 1 回経口投与、[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日から凝固予防薬としてチンザパリン 800 IU 1 日 1 回皮下投与。

被験者は[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に IV 期の非小細胞肺癌（未分化腺癌、原発腫瘍、肺、亜部位：左肺及び骨）と最初に診断された。化学療法歴、放射線療法歴、悪性腫瘍に対する手術歴はなかった。

[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は説明同意文書に署名し、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にテポチニブ 500 mg 1 日 1 回の初回経口投与を受けた。試験登録時の ECOG スコアは 1 であった。

テポチニブ初回投与 6 日前のスクリーニング時点（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で、被験者は非重篤なアミラーゼ増加（29 U/L、正常範囲：8～53）と診断され、総 α-アミラーゼは 224 U/L（正常範囲：22～80）であった。被験者は無症状で、膵炎の徴候は認められなかった。同日、バイタルサインは、心拍数 81 拍/分、血圧 123/68 mmHg、体温 35.6°C、呼吸数 16 回/分であり、血液検査でリパーゼ 23 U/L（正常範囲：21～67）及び γ-GTP 52 U/L（正常範囲：6～38）であった。

初回投与の20日後*、被験者のアミラーゼ値は 19 U/L であり、総α-アミラーゼは 155 IU/L であった。同日、他の臨床検査結果では、リパーゼ 13 U/L 及び γ-GTP 19 U/L であった。

直近のテポチニブ投与当日、初回投与の 37 日後である[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、無力症の事象は Grade 2 に悪化し、重篤となった。同日、被験者は非重篤な食欲減退（Grade 2）及び悪心（Grade 3）を発現

し、全身性脱力のため入院した。初回投与の37日後*から初回投与の53日後*まで、悪心に対しメトクロプラミド 10 mg を頓用静脈内投与、食欲減退に対しプロテインサプリメント 1 用量を 1 日 1 回経口投与された。初回投与の47日後*、無力症及びアミラーゼ増加のためテポチニブの投与は中断された。

初回投与の54日後*、悪心の事象は消失し、無力症は非重篤なGrade 1 に改善し、その後被験者は退院した。

初回投与の55日後*、アミラーゼ値は43 U/L であった。同日、血液検査ではリパーゼ 37 U/L 及びγ-GTP 28 U/L が認められた。同日（初回投与の55日後*）、食欲減退の事象はGrade 1 に改善した。

初回投与の65日後*、アミラーゼ値は28 U/L であった

初回投与の69日後*、アミラーゼ値は30 U/L であり、テポチニブの投与を300 mg に減量して再開した。初回投与の90日後*から食欲減退のため、デキサメタゾン 4 mg の 1 日 1 回経口投与を受けた。初回投与の65日後*、バイタルサインは血圧 133/61 mmHg、脈拍数 78 拍/分、体温 36.7°C、呼吸数 16 回/分であった。

直近のテポチニブ投与（初回投与の131日後*）の3 日後、初回投与の134 日後である[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は非重篤な肺臓炎（Grade 1）を報告した。同日、患者の好中球数は 8.60 × 10^9/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]、リンパ球数は 0.90 × 10^9/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）であった。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から、肺臓炎に対してプレドニゾン5 mg を1 日 1 回経口投与した。肺臓炎のためテポチニブの投与は中断され、その後永続的に中止された。最終投与は初回投与の131日後*であった。

初回投与の155日後*、無力症の事象はGrade 2 に悪化した。

初回投与の181日後*、被験者は疾患進行のため死亡した。

死亡時、アミラーゼ増加、食欲減退、肺臓炎の事象は消失しておらず、無力症の事象は軽快していた。

担当医は、アミラーゼ増加をテポチニブとの因果関係が否定できる事象と判断し、無力症及び肺臓炎をテポチニブとの因果関係が否定できない事象と判断した。担当医は、対象疾患をアミラーゼ増加及び無力症の事象のその他の原因であると判断した。治験依頼者は、無力症をテポチニブとの因果関係が否定できる事象と判断した。対象疾患、無力症の既往、高齢が、無力症の事象のその他の原因として考えられた。アミラーゼ増加の時点で治験薬の投与を受けなかったため、治験依頼者は、アミラーゼ増加とテポチニブの因果関係及び予測性を、該当なしと判断した。

被験者 ID： [redacted]
国： スペイン
事象カテゴリー： ☒ テポチニブ最終投与後 30 日以内の、試験治療下で発現した疾患進行以外の死亡
☒ テポチニブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象
☒ 中止に至った試験治療下で発現した有害事象
症例番号： [redacted]、[redacted]
事象（MedDRA PT）： 無力症、浮動性めまい、グラム陰性菌感染症（細菌感染）、呼吸不全（呼吸不全）

本被験者は 6[redacted] 歳男性の非小細胞肺癌患者で、コホート A でテポチニブ投与に割り付けられた。被験者は重篤な無力症、重篤な浮動性めまい（いずれも Grade 3）、重篤な細菌感染、重篤な呼吸不全を発現した。

関連する病歴には、[redacted] 年までの開始時期不明の[redacted]及び[redacted]、並びに開始時期不明の[redacted]、２型糖尿病、[redacted]、[redacted]などがあった。

[redacted]年[redacted] 月まで開始時期不明の喫煙歴（週[redacted] 本）があった。

以下の併用薬を使用していた。[redacted] 年[redacted] 月から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで２型糖尿病に対するメトホルミン 850 mg 1 日 3 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで胃保護剤としてオメプラゾール 20 mg 1 日 2 回経口投与及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで 40 mg 1 日 1 回静脈内投与、[redacted] 年[redacted] 月から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで疼痛に対するデクスケトプロフェン 25 mg 1 日 3 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで疼痛に対するデキサメタゾン 2 mg 1 日 2 回経口投与、及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで予防として 4 mg 1 日 2 回静脈内投与、並びに[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで 2 mg 1 日 1 回静脈内投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで高血圧に対するエナラプリル 10 mg 1 日 1 回経口投与､及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで 10 mg 投与（経路及び頻度不明）、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで疼痛に対するテトラカイン 7.5 mg 1 日 3 回局所投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで高血圧に対するカプトプリル 25 mg 頓用で経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで２型糖尿病に対するブタインスリン（用量は毛細血管基底膜厚による）頓用静脈内投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで低タンパク血症に対するプロテイン投与（用量、頻度、経路不明）、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで疼痛に対するモルヒネ 0.5 アンプル頓用静脈内投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで血小板増加症予防としてヘパリン 3500 IU 1 日 1 回皮下投与、及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで疼痛に対して 1 パッチ 1 日 1 回局所投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで疼痛及び呼吸困難に対するミダゾラム 250 mg 1 日 1 回静脈内投与、[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで不安予防薬としてアルプラゾラム 1 mg 1 日 4 回経鼻胃投与、及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで 0.5 mg 1 日 2 回経鼻胃投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで疼痛及び呼吸困難に対するモルヒネ 5 mg 頓用静脈内投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで予防薬としてブデソニド 1 バイアル 1 日 2 回、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで予防薬としてアセタゾラミド 250 mg 1 日 1 回経鼻胃投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日まで予防薬としてロラゼパム 1 mg 1 日 1 回局所投与。

被験者は[redacted]年[redacted]月[redacted]日にStage IVの非小細胞肺癌［未分化腺癌、原発腫瘍、肺上葉、亜部位：骨（[redacted]脊椎)］と最初に診断された。[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで[redacted]及び[redacted]骨病変に対する放射線療法が合計30 Gy実施された。[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、頸椎（[redacted]椎体一部切除及び[redacted]椎体完全切除）の悪性腫瘍に対する手術を受けていた。放射線療法歴はなかった。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は同意説明文書に署名し、[redacted]年[redacted]月[redacted]日にテポチニブ500 mg 1日1回を初回経口投与された。試験登録時のECOGスコアは1であった。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日、標的病変の腫瘍評価で右肺上葉の原発巣／再発巣の直径は56 mmであることが明らかになり、非標的病変では[redacted]及び頸部に転移骨病変が認められた。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日から疼痛（Grade 1）が発現し、以下の治療を受けた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までパラセタモール（用量不明）1日3回経口投与、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までフェンタニル25 mgを3日ごとに局所投与、及び[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで100 µg頓用経口投与、[redacted]年[redacted]月から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までプレガバリン75 mg 1日2回経口投与、[redacted]年[redacted]月（日付不明）から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までデキサメタゾン2 mg 1日2回経口投与、及びオキシコドン／ナロキソン40/20 mg 1日2回経口投与、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 初回投与の84日後*までジアゼパム 1 mg 1日1回経口投与、初回投与の84日後*までオキシコドン 109 mg 頓用で経口投与（開始日不明）、初回投与の85日後*から 初回投与の94日後*までモルヒネ 10 mg 頓用皮下投与、初回投与の88日後*から初回投与の96日後*までプロポフォール2%1日1回静脈内投与。

ベースライン時（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の臨床検査結果で以下が認められた。ヘモグロビン132 g/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、赤血球数4.27 × 10^9/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、ヘマトクリット0.406（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、白血球数16.37 × 10^9/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、好中球数12.91 × 10^9/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、血糖値8.4 mmol/L（正常範囲：3.9～5.8）、ナトリウム141 mmol/L（正常範囲：135～145）、カリウム5.1 mmol/L（正常範囲：3.5～5.1）、総タンパク質62 g/L（正常範囲：[redacted]～[redacted] g/L）、アルブミン39 g/L（正常範囲：35～52）、クレアチニン56.59 µmol/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）。バイタルサインは血圧144/73 mmHg、心拍数84拍/分、呼吸数17回/分、体温36°Cであった。ベースライン時の心電図検査では、PR間隔137.7 ms、QRS間隔75.7 ms、QT間隔365.7 ms、RR間隔815.3 ms、心拍数74拍/分であった。

[redacted]年[redacted]月（日付不明）、被験者は非重篤な直腸出血を発現した（Grade不明）。初回投与の11日後*、被験者は意識消失（Grade 1）を発現したが、同日消失した。

初回投与の12日後*、被験者は浮動性めまいを発現し治験実施医療機関を受診した。直近の投与日同日及びテポチニブの初回投与から12日後、試験治療が開始から認められた重篤な無力症（Grade 3）を発現した。同日、対照用の頸部磁気共鳴画像検査の実施直前で空腹状態にあるとき、意識消失とともに重篤な浮動性めまい（Grade 3）を発現した。発熱又は疼痛の増加は認められなかった。

無力症及び浮動性めまいは入院を必要としたため、重篤と判断された。同日のバイタルサインは、血圧102/59 mmHg、体温36.5°C、心拍数95拍/分であった。被験者の血糖値は242.8 mg/dL（正常範囲：70～105）であった。被験者は意識あり、見当識あり、水分補給及び灌流は良好、皮膚は蒼白であった。心聴診では保存音を伴う律動的な肺胞呼吸音が認められた。腹部は柔らかく緊張なし圧痛なしであった。下葉には浮腫又は深部静脈血栓症の徴候は認められなかった。[redacted]に対する放射線療法の頸部磁気共鳴画像検査の結果は正常であった。心電図検査では洞調律を示し、顕著な変化を認めなかった。

初回投与の12日後*に、非重篤な低ナトリウム血症（Grade 1、臨床検査値は得られていない）も報告された。

初回投与の13日後*、臨床検査結果で以下が認められた。ヘモグロビン 12.2 g/dL（正常範囲：[redacted]）、ヘマトクリット36.6%（正常範囲：[redacted]）、白血球数15.97 × 10^3/μL（正常範囲：[redacted]）、好中球数14.65 × 10^3/μL（正常範囲：[redacted]）、リンパ球数 0.72 × 10^3/μL（正常範囲：[redacted]）、血糖値242.8 mg/dL（正常範囲：70～105）、ナトリウム 129.6 mmol/L（正常範囲：135～145）、CRP 357.21 mg/L （正常範囲：5 未満）。

初回投与の15日後*、臨床検査結果ではヘモグロビン 10.9 g/dL、血糖値119.3 mg/dL、LDH 549.6 U/L（正常範囲：210～480）、アルブミン3 g/dL（正常範囲：3.5～5.2）であった。担当医は、炎症マーカーの検査は実施されておらず、糖化ヘモグロビンの検査結果は得られなかったと報告した。テポチニブの投与は変更なく継続された。

入院期間中、無力症及び低ナトリウム血症に対して生理食塩水を投与された（治療の詳細は報告されなかった）。

初回投与の17日後*、浮動性めまいは消失し、無力症はGrade 2 に改善した。

疼痛を伴う肛門部出血の報告もあり、その後外科医による評価が行われた。初回投与の21日後*、被験者は非重篤な裂肛（Grade 1）と診断された。被験者の疼痛は薬剤により十分に管理された。同日（初回投与の21日後*）、低ナトリウム血症及び裂肛は消失した。その後、被験者は外傷科で評価され、頸部の不安定性の治療のため手術が検討された。初回投与の28日後* 疼痛はGrade2 に悪化した。初回投与の63日後*、末梢性浮腫がGrade 2 に悪化した。初回投与の63日後*から 初回投与の80日後*まで末梢性浮腫に対しフロセミド 40 mg 1 日おきに投与、その後初回投与の81日後*から初回投与の115日後*まで40 mg 1 日 1 回投与された。

被験者は退院した（日付不明）。

[redacted] 年[redacted] 月、直腸出血は消失した。初回投与の81日後*、疼痛はGrade 1 に改善した。

初回投与の84日後*、被験者は予定の手術のため外傷科に入院し、病的骨折に対しハロー装着、ハロー頸椎牽引を実施した。同日、末梢性浮腫は消失した。初回投与の85日後*、被験者は非重篤な嚥下障害及び呼吸困難を発現した（Grade 不明）。初回投与の85日後*、嚥下障害のためテポチニブの投与は中断された。初回投与の88日後*、非重篤な肺炎が報告され気管支吸引が実施された。被験者は以下の治療を受けた。肺炎に対し、初回投与の88日後*から初回投与の96日後*までイミペネム1 g 1 日 3 回静脈内投与、初回投与の97日後*から初回投与の98日後*までセファゾリン2 g 1 日3 回静脈内投与、初回投与の88日後*から初回投与の96日後*までリネゾリド600 mg 1 日2 回静脈内投与。初回投与の88日後*から初回投与の96日後*まで疼痛及び呼吸困難に対しフェンタニル 4 アンプル 1 日 1 回静脈内投与、初回投与の91日後*から初回投与の105日後*まで疼痛に対しフェンタニル75 μg 3 日ごとに静脈内投与、初回投与の95日後*から初回投与の113日後*まで予防としてイプラトロピウム 400 μg 1 日4 回吸入投与。

頸部磁気共鳴画像が実施され（日付不明）、[redacted] 頸椎で術後閉塞、[redacted] 頸椎で硬膜外前方軟部組織成分の減少が認められた。初回投与の88日後*、頸部関節固定術が実施された。

初回投与の90日後*、貧血（Grade 3）が認められた。初回投与の90日後*、赤血球濃厚液2 単位の静脈内投与を受け、貧血は同日に消失した。

初回投与の93日後*、開胸術が実施された。

被験者は入院中の初回投与の92日後*から初回投与の94日後*まで発熱（低Grade 発熱）が数回にわたり発現し、初回投与の104日後*にも発熱が発現した（Grade 不明）。被験者は発熱に対し以下の治療を受けた。初回投与の92日後*から初回投与の113日後*までアセトアミノフェン1 g 1 日 4 回静脈内投与、初回投与の104日後*から初回投与の107日後*までイミペネム1 バイアル1 日3 回静脈内投与。初回投与の105日後*、肺炎は消失した。

直近のテポチニブ投与（初回投与の84日後*）の 22 日後、初回投与の106 日後である[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、細菌培養検査が実施され、Moganella morganii 陽性が認められたため、被験者は重篤な細菌感染と診断された。感染部位は不明であった。細菌感染の事象は入院期間が延長したため、重篤と判断された。初回投与の108日後*、非重篤な発熱を再度発現し（Grade 不明）、初回投与の109日後*から初回投与の113日後*までイミペネム500 mg 1 日4 回を投与された。初回投与の109日後*、非重篤な敗血症及び発熱を発現した（Grade 不明）。初回投与の109日後*から初回投与の113日後*まで発熱に対しイミペネム 500 mg 1 日 4 回を静脈内投与された。細菌感染によりテポチニブの投与に対して取られた措置はなかった。

初回投与の111日後*、末梢性浮腫（両上肢の浮腫）を再度発現した（2 回目の発現、Grade 1）。初回投与の112日後*、呼吸困難は消失した。

直近のテポチニブ投与（初回投与の84日後*）の31 日後、初回投与の 115 日後である[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、手術（頸部ハロー装着）に伴う合併症により呼吸不全が発現し、集中治療室に搬送された。開胸術が必要であった。頸部ハロー装着手術後、被験者に発熱が繰り返し発現しており、臨床症状の悪化が続いていたことが報告された。同日、呼吸不全及び細菌感染の転帰は致死的であり、被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。担当医は、細菌感染及び呼吸不全が主要死因であると記録した。死亡時、疼痛、発熱、細菌感染、敗血症、嚥下障害、末梢性浮腫（2 回目の発現）の事象は消失していなかった。

担当医は、無力症及び浮動性めまいはテポチニブとの因果関係が否定できない事象と判断し、細菌感染及び呼吸不全の事象はテポチニブとの因果関係が否定できる事象と判断した。治験依頼者は、無力症、浮動性めまい、細菌感染及び呼吸不全の事象はテポチニブとの因果関係が否定できる事象と判断した。基礎疾患の肺腺癌、コントロール不良の糖尿病（血糖値上昇）、低ナトリウム血症、[redacted] の骨転移（頸髄圧迫）、オピオイド／ジアゼパムの使用は、無力症のその他の原因として考えられた。基礎疾患の肺腺癌、コントロール不良の糖尿病（血糖値上昇）、エナラプリル、オピオイド／ジアゼパム、デクスケトプロフェン、プレガバリン使用は、浮動性めまいのその他の原因として考えられた。手術後合併症、基礎疾患の肺腺癌、２型糖尿病（免疫抑制）は、細菌感染の重要な危険因子であると考えられた。基礎疾患の肺腺癌、敗血症を伴う細菌感染、手術に関連した合併症（頸部ハロー装着）、単純ヘルペスウイルス感染（術後低 Grade 発熱）の再発、喫煙歴は、呼吸不全のその他の原因として考えられた。

被験者 ID： [redacted]
国： スペイン
事象カテゴリー： ☒ テポチニブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象
症例番号： [redacted]
事象（MedDRA PT）： アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の悪化（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）

本被験者は8[redacted]歳女性の非小細胞肺癌患者で、コホートAでテポチニブ投与に割り付けられた。重篤なアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3）及び重篤なアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3）が報告された。

関連する病歴には、[redacted]年からの脂質異常症、[redacted]、骨粗鬆症、及び高血圧、[redacted]年[redacted]月から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの便秘、[redacted]年[redacted]月からの[redacted]、[redacted]年[redacted]月から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの[redacted]及び咳嗽、[redacted]年[redacted]月[redacted]日からの[redacted]、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの[redacted]、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの下痢、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までのアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの[redacted]、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までのアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの[redacted]、[redacted]年[redacted]月[redacted]日からの[redacted]などがあった。

被験者は非喫煙者であった。飲酒歴、糖尿病、肝障害又は肝炎の病歴はなかった。

関連する併用薬には、以下が含まれた。[redacted]年から骨粗鬆症に対して炭酸カルシウム／コレカルシフェロール600 mg 1日1回経口投与、胃保護薬としてオメプラゾール、20 mg 1日1回経口投与、[redacted]年から[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで脂質異常症に対するシンバスタチン10 mg 1日1回経口投与、[redacted]年から[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで非特異的疼痛に対するパラセタモール650 mg 頓用経口投与、[redacted]年から[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで高血圧ヒドロクロロチアジド／ロサルタン100/25 mg 1日1回経口投与、[redacted]年から骨粗鬆症に対して60 mg 6ヵ月ごとに皮下投与、[redacted]年[redacted]月から便秘に対するプランタゴオバタ1.5袋週1～2回経口投与、[redacted]年[redacted]月から下痢に対するSaccharomyces boulardii 250 mg 1日1回経口投与、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から咳嗽に対するにリン酸コデイン1錠1日1回投与。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者はCTにより、IVA期の気管支原性腺癌と診断された。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は肺右下葉のコア針生検を受け、非小細胞肺癌（腺癌）が確認された。化学療法歴、放射線療法歴、悪性腫瘍に対する手術歴はなかった。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は説明同意文書に署名した。

スクリーニング時（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の臨床検査結果で以下が認められた。ALT 65 U/L（正常範囲5～41）、AST 82 U/L（正常範囲：10～31）、γ-GTP 301 U/L（正常範囲：6～40）、ALP 114 U/L（正常範囲：40～130）、クレアチニン49.51 µmol/L（正常範囲44.21～79.58）、アミラーゼ118 U/L（正常範囲：28～100）。トランスアミナーゼ上昇及びγ-GTP上昇の原因は不明であることが報告された。

被験者は、[redacted]年[redacted]月[redacted]日にテポチニブ500 mg 1日1回を初回経口投与された。試験登録時のECOGスコアは1であった。

初回投与の3日後*、被験者は非重篤な下痢（Grade 2）を発現した。初回投与の6日後*以降、下痢に対してロペラミド2 mg 頓用を経口投与された。

直近のテポチニブ投与（初回投与の20日後*）の翌日、初回投与の21 日後である[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は予定された C2D1 評価のため来院し、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3、191 U/L）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3、166 U/L）が報告された。当該事象は医学的に重要と判断された。同日、その他の関連する臨床検査値では、γ-GTP 520 U/L、ALP 155 U/L、クレアチニン117.60 μmol/L であった。当該事象に関連した徴候及び症状は認められなかった。同日、非重篤な腎機能障害（腎機能の悪化、Grade 2）及び非重篤なアミラーゼ増加が報告された（Grade 2、176 U/L）。被験者は、水分補給を十分に行い、血液検査のために初回投与の28日後*に来院するように助言されたと報告された。

初回投与の21日後*、下痢、腎機能障害、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの増加のためテポチニブ投与は中断された。

初回投与の26日後*、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、下痢は消失した。（AST 値及びALT 値は報告されなかった）。

初回投与の27日後*、ALT 値は56 U/L で、別の非重篤なアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2 回目の発現、Grade 2）の発現が認められた。同日、その他の臨床検査結果は、AST 29 U/L、γ-GTP 272 U/L、クレアチニン 84 μmol/L であった。初回投与の27日後*、テポチニブを300 mg 1 日1 回に減量して投与が再開された。

初回投与の68日後*、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2 回目の発現）（30 U/L）は消失した。同日、アミラーゼ増加（アミラーゼ値121 U/L）及び腎機能障害（クレアチニン値 87.53 μmol/L）はいずれもGrade 1 に改善した。

疾患進行のためテポチニブの投与は永続的に中止され、最終投与は初回投与の87日後*であった。中止時、アミラーゼ増加及び腎機能障害は消失していなかった。

担当医及び治験依頼者は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2 件）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加をテポチニブとの因果関係が否定できない事象と判断した。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の既往、パラセタモール及びシンバスタチンの併用が、これらの事象のその他の原因として考えられた。

被験者 ID： [redacted]
国： 日本
事象カテゴリー： ☒ テポチニブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象
☒ 中止に至った試験治療下で発現した有害事象
症例番号： [redacted]、[redacted]
事象（MedDRA PT）: 間質性肺炎（間質性肺疾患）、血栓塞栓イベント（塞栓症）、急性心筋梗塞

本被験者は7[redacted]歳男性の非小細胞肺癌患者で、コホートAでテポチニブ投与に割り付けられた。被験者は重篤な間質性肺疾患及び重篤な塞栓症（いずれもGrade 2）、及び重篤な急性心筋梗塞（Grade 4）と診断された。これらの事象により治験薬の投与は中止された。

関連する病歴には、[redacted]年からの緑内障、[redacted]年からの高尿酸血症、[redacted]年の狭心症、[redacted]年からの慢性腎臓病、[redacted]年[redacted]月からの[redacted]、[redacted]年[redacted]月からの[redacted]と[redacted]などがあった。

[redacted]年から[redacted]年まで喫煙歴（週[redacted]本）があった。

関連する併用薬には、[redacted]年からの高尿酸血症に対するフェブキソスタット10 mg 1日1回経口投与、[redacted]年から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの狭心症に対するニコランジル5 mg 1日2回、[redacted]年[redacted]月から緑内障に対するラタノプロスト1回1滴1日1回点眼、ブリモニジン、ドルゾラミド／チモロール、及びリパスジル1回1滴1日2回点眼があった。

被験者は[redacted]年[redacted]月[redacted]日にIVA期の非小細胞肺癌（腺癌、原発腫瘍、肺上葉、亜部位：22）と最初に診断された。化学療法歴、放射線療法歴、悪性腫瘍に対する手術歴はなかった。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日、臨床検査結果では、Dダイマー3.7 µg/mL（正常範囲：1.0未満）、フィブリノゲン分解産物（FDP）10.7 µg/mL（正常範囲：5.0未満）、フィブリノゲン559 mg/dL（正常範囲：150～400）といずれも増加が認められた。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は説明同意文書に署名した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、CTスキャンにより両側下葉で索状影（陳旧性変化）が確認された。しかし血栓の存在は確認されなかった。試験登録時のECOGスコアは0であった。

スクリーニング時（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の臨床検査結果で以下が認められた。クレアチニン99.91 µmol/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、プロトロンビン時間13.20秒（正常範囲：11～13）、aPTT 34秒（正常範囲：23～40）、INR 1.12（正常範囲：0.80～1.20）、カリウム値5.1 mmol/L（正常範囲：3.5～5）。被験者は、[redacted]年[redacted]月[redacted]日にテポチニブ500 mg 1日1回を初回経口投与された。

ベースライン時（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では、投与前（08:30）の心電図の結果は正常であり、PR間隔169.3 ms、QRS間隔94 ms、QT間隔388.7 ms、RR間隔809.7 ms、QTcB間隔432 ms、QTcF 417.3 msであった。同日、投与後（12:52）の心電図の結果も正常であり、PR間隔162.7 ms、QRS間隔93.7 ms、QT間隔366.3 ms、RR間隔706.3 ms、QTcB 436.0 ms、QTcF 411.7 msであった。

初回投与の5日後*、非重篤な血中クレアチニン増加（初回発現）が報告された（Grade 2、数値は報告されていない）。

初回投与の11日後*、CTスキャンにより肺塞栓症が確認された（結果は報告されていない）。テポチニブの直近の投与当日、初回投与の20日後である[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、咳嗽及び労作時呼吸困難を発現し、重篤な間質性肺疾患（Grade 2）と診断された。同日、当該事象は入院を必要としたため重篤と判断された。バイタルサインは、血圧100/51 mmHg、脈拍数83拍/分、体温36°C、酸素飽和度は96%であった。好酸球数は、0.35×10^9/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）であった。胸部X線及び胸部、腹

部、骨盤部の CT スキャン（造影剤あり）で、両側背側及び下肺野に顕著な浸潤影が認められた。肺に血栓は認められなかった。原発巣及びリンパ節の顕著な縮小が認められたため、転移が確認されたと報告された。事象発現時に、複数のリンパ節（腹部を含む）及び肝臓への疾患進行が認められ、病期は T2 N3 M1 であった。肺臓炎は否定された。同日、血中クレアチニン増加は消失した（122.02 µmol/L）。

被験者は、以下の治療を受けた。初回投与の19日後*から 初回投与の26日後*まで間質性肺疾患に対するプレドニゾロン15 mg 1 日2 回経口投与、その後初回投与の27日後*から初回投与の33日後*まで12.5 mg、初回投与の34日後*から初回投与の62日後*まで10 mg に減量して投与、初回投与の19日後*から初回投与の62日後*まで感染予防としてスルファメトキサゾール 400 mg 及びトリメトプリム 80 mg 1 日 1 回経口投与、胃炎予防としてラベプラゾール10 mg 1 日1 回経口投与。

初回投与の21日後*、間質性肺疾患のためテポチニブの投与は中断された。

初回投与の24日後*、胸部 X 線で下肺野浸潤影の軽度改善が認められた。同日、血中クレアチニン増加（2 回目の発現）が報告された（Grade 2、136.16 µmol/L）。

テポチニブの直近の投与（初回投与の19日後*）の6 日後、初回投与の26 日後である[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、間質性肺疾患に改善が認められたにもかかわらず酸素飽和度が 95%を上回らなかったため、前回のCT スキャン（初回投与の19日後*に実施）を再評価した。所見は右下肺動脈の血栓を示唆していた。被験者は重篤な塞栓症（Grade 2）と診断された。臨床検査結果でフィブリノゲン308 mg/dL、FDP 15.2 µg/mL、D ダイマー6.3 µg/mL が認められた。脚の静脈超音波検査では、右ヒラメ静脈、左ヒラメ静脈及び右膝窩静脈から右脛骨静脈に血栓が存在していることが確認された。被験者は、塞栓症に対し、初回投与の26日後*から初回投与の28日後*までワルファリン 3 mg 1 日1 回経口投与、初回投与の26日後*から初回投与の32日後*までヘパリン10000 U 静脈内持続投与を受けた。その他の臨床検査は実施しなかった。同日（初回投与の26日後*）、血中クレアチニン増加（2 回目の発現）は消失した（124.67 µmol/L）。

初回投与の29日後*、FDP 9.1 µg/mL、D ダイマー3.8 µg/mL、INR 1.48 であった。ECOG スコアは 1に悪化した。2017 年10 月31 日、臨床検査結果で以下が認められた。フィブリノゲン249 µg/mL（正常範囲：150～400 µg/mL）、FDP 5.1 µg/mL、D ダイマー1.8 µg/mL、INR 3.55、プロトロンビン時間42.20 秒、aPTT 111 秒、BUN 21.0 mg/dL、尿素 7.50 mmol/L（正常範囲: [redacted]～[redacted]）、クレアチニン 127.32 µmol/L、ALT 50.0 IU/L、AST 33.0 IU/L、白血球数19.61 × 10^3/µL、絶対好中球数16.04 × 10^3/µL（正常範囲は報告されていない）。初回投与の29日後*から初回投与の32日後*まで、INR の延長のためワルファリンの用量は 4 mg 1 日1 回経口投与に増量された。超音波検査の結果及び治験薬投与前の凝固検査の値を考慮すると、下肢の血栓は治験薬投与前より存在していたと推測されると報告された。しかし、本事象は治験薬投与によるものではなく、原疾患によって引き起こされる血栓傾向によるものであることが強く疑われた。

初回投与の33日後*、凝固検査の結果の改善が認められ、血栓塞栓事象は安定したものであった。そのため、初回投与の33日後*から 初回投与の83日後*まで、塞栓症に対する治療はリバーロキサバン15 mg 1 日2 回経口投与に変更された。初回投与の34日後*、テポチニブの投与が再開された。初回投与の36日後*、胸部X 線及びCT スキャンにより浸潤影の軽度改善と安定化が確認された。初回投与の39日後*、FDP 2.5 µg/mL 未満、D ダイマー0.9 µg/mL、INR 1.39、プロトロンビン時間 16.3 秒、aPTT 39.3秒であった。同日、非重篤な気縦隔症及び皮下気腫（いずれもGrade 1）が報告された。同日、CT スキャンでは肺に血栓の所見は認められなかった。初回投与の40日後*、間質性肺疾患及び塞栓症の症状

が安定していたため、被験者は退院した。初回投与の44日後*に非重篤な末梢性浮腫（Grade 1）が報告され、初回投与の48日後*に非重篤な血中クレアチニン増加（3回目の発現）（Grade 2、149.43 μmol/L）が報告された。初回投与の63日後**から初回投与の83日後*まで、プレドニゾロン 15 mg 1 日 1 回経口投与が継続され、初回投与の84日後*から初回投与の104日後*まで10 mg に、初回投与の105日後*から 初回投与の165日後*まで 7.5 mg に減量された。初回投与の81日後*、気縦隔症と皮下気腫は消失した。初回投与の84日後*から初回投与の123日後*まで、塞栓症に対するアピキサバン 5 mg 1 日2 回経口投与が継続された。

初回投与の123日後*、非重篤な高カリウム血症（初回発現）（Grade3、6.3 mmol/L）及び非重篤な慢性腎臓病（初回発現、Grade 2）が報告され、初回投与の125日後*（カリウム5.2 mmol/L）及び初回投与の139日後*にそれぞれ消失した。初回投与の124日後*から初回投与の138日後*まで、高カリウム血症と慢性腎臓病のためテポチニブの投与は中断され、初回投与の139日後*に慢性腎臓病のため 300 mg に減量して再開された。初回投与の139日後*、血中クレアチニン増加（3 回目の発現、133.51 μmol/L）は消失した。しかし、初回投与の146日後*に再度報告された（4 回目の発現）（Grade 2、145 μmol/L）。

初回投与の165日後*、造影剤を使用しないCT スキャンで両側肺野の浸潤影の拡大が認められた。しかし、94%の酸素飽和度及び臨床検査所見に基づいて、間質性肺疾患の毒性グレードの変更は報告されなかった。胸水増加及び軽度の四肢浮腫の悪化により、感染及びうっ血性心不全が疑われた。さらなる精査のため、被験者は入院した。臨床検査の結果、脳性ナトリウム利尿ペプチド値24.1pg/mL（正常範囲：18.4 以下）、シアル化糖鎖抗原（KL-6）値5560 U/mL（正常範囲：500 未満）であった。心エコー図では異常所見は認められなかった。同日（初回投与の165日後*）、血中クレアチニン増加（4 回目の発現）は消失した（131.74 μmol/L）。被験者は以下の治療を受けた。初回投与の166日後*から感染予防としてスルファメトキサゾール 400 mg 及びトリメトプリム80 mg 1 日1 回経口、初回投与の166日後*から初回投与の168日後*まで末梢生浮腫に対するフロセミド20 mg 1 日1 回経口投与、初回投与の166日後*から 初回投与の172日後*までプレドニゾロンを 15 mg に増量し 1 日 2 回経口投与して継続、その後初回投与の173日後*から 初回投与の179日後*まで 12.5 mg、初回投与の180日後*から初回投与の209日後*まで10 mg、初回投与の210日後*から 初回投与の237日後*まで 7.5 mg、初回投与の238日後*から 初回投与の258日後*まで5 mg、初回投与の260日後*から 3.75 mg に減量して投与。初回投与の166日後*、間質性肺疾患のためテポチニブの投与は中断された。

初回投与の168日後*、非重篤な血中クレアチニン増加（5 回目の発現）（Grade 2、157.38 μmol/L）、非重篤な慢性腎臓病（2 回目の発現、Grade 3）、非重篤な高カリウム血症（2 回目の発現、Grade 2）（カリウム値5.7 mmol/L）が報告された。初回投与の172日後*、高カリウム血症（2 回目の発現、5.4 mmol/L）は消失した。しかし、初回投与の175日後*に高カリウム血症（3 回目の発現）（Grade 2、5.8 mmol/L）が再度報告され、初回投与の179日後*に消失した（4.8 mmol/L）。同日（初回投与の179日後*）、慢性腎臓病（2 回目の発現）は消失した。

テポチニブの投与は、X 線で網状影の改善が認められたため、同じ用量の 300 mg で 初回投与の182日後*に再開した。治験薬投与の再開後も悪化することなく安定しており、初回投与の187日後*に退院した。

初回投与の206日後*に非重篤な高カリウム血症（4 回目の発現）（Grade 3、6.2 mmol/L）、初回投与の207日後*に非重篤な慢性腎臓病（3 回目の発現、Grade 3）が報告された。初回投与の207日後*、クレアチンホスホキナーゼ値は34 IU/L（正常範囲：45～210）であった。初回投与の207日後*から初回投与の217日後*

まで、高カリウム血症に対しポリスチレンスルホン酸カルシウム 5 g が 1 日 3 回経口投与された。初回投与の207日後*、高カリウム血症及び慢性腎臓病のためテポチニブの投与は中断された。

初回投与の209日後*、高カリウム血症はGrade 1 に改善した（5.4 mmol/L）。

直近のテポチニブ投与（初回投与の206日後*）の 11 日後、初回投与の217 日後である[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者は呼吸困難のため病院に来院した。同日、被験者は入院した。冠動脈造影では、動脈1に50%閉塞、動脈 6 及び 12 に 90%閉塞、動脈 7 に 99%閉塞、動脈 9 に 100%閉塞が報告された。動脈6、7、9 が標的病変であった。クレアチンホスホキナーゼ値は1489 IU/L であった。同日（初回投与の217日後*）、被験者は重篤な急性心筋梗塞（Grade4）と診断された。初回投与の218日後*、被験者は他院に転院し、経皮的介入が実施された。処置後、状態は安定し、血栓は除去された。初回投与の218日後*から、被験者は以下の治療を受けた。急性心筋梗塞に対するエナラプリル1.25 mg 1 日 2 回経口投与、イコサペント酸エチル900 mg 1 日2 回経口投与、エゼチミブ10 mg 1 日 1 回経口投与、ロスバスタチン5 mg 1 日1 回経口投与、血栓症に対するアスピリン100 mg 1 日 1 回経口投与、狭心症に対するプラスグレル 3.75 mg 1 日1 回経口投与、胃炎予防としてボノプラザン10 mg 1 日1 回経口投与、末梢性浮腫に対するフロセミド 10 mg 1 日1 回経口投与、高カリウム血症に対するポリスチレンスルホン酸ナトリウム5 mg 1 日3 回経口投与。

日付不明であるが、心電図検査が実施された（結果は得られていない）。心筋トロポニン検査は実施されなかったことが報告された。初回投与の225日後*、急性心筋梗塞は消失し、被験者は退院した。治療による呼吸窮迫の改善が認められた。被験者の体調も良好であった。初回投与の227日後*、慢性腎臓病（3 回目の発現）及び血中クレアチニン増加（5 回目の発現）は消失した。初回投与の237日後*、高カリウム血症（4 回目の発現、4 mmol/L）は消失した。

テポチニブの投与は再開せず、間質性肺疾患、塞栓症、急性心筋梗塞のため、初回投与の206日後*の投与を最終投与とし、永続的に中止した。

初回投与の437日後*、FDP 2.5 µg/mL 未満、D ダイマー0.8 µg/mL、INR 0.89 であった。

初回投与の445日後*、被験者の症状は長期にわたり安定していることが報告された。間質性肺疾患の悪化の一因となるため抗悪性腫瘍剤治療を中止することを決定し、緩和ケアに移行した。担当医は、発熱などの症状がなく、ステロイド療法で改善が認められたことから、また画像検査の結果に基づき、本事象は感染症原因ではなく薬剤性間質性肺炎であると推測した。

初回投与の581日後*、被験者は疾患進行のため死亡した。死亡時、間質性肺疾患、塞栓性、末梢性浮腫の事象は消失していなかった。

担当医は、塞栓症及び急性心筋梗塞はテポチニブとの因果関係が否定できると評価した。担当医及び治験依頼者は、間質性肺疾患はテポチニブとの因果関係が否定できないと評価した。治験依頼者は、塞栓症及び急性心筋梗塞はテポチニブとの因果関係が否定できると評価した。間質性肺疾患は治験薬投与 21 日後に確認され、治験薬との因果関係は否定できないと報告された。

基礎疾患の肺腺癌の合併症及び右下肺動脈の血栓が、間質性肺疾患のその他の原因として考えられた。狭心症の既往、冠動脈の高度狭窄、慢性腎臓病、及び血栓塞栓症の既往が、急性心筋梗塞のその他の原因として考えられ、喫煙歴と飲酒が急性心筋梗塞の危険因子とみなされた。対象疾患、基礎疾患である悪性腫瘍による凝固亢進状態、及び治験治療前から存在していたと推測された下肢の血栓は、塞栓症の事象のその他の原因として考えられた。

被験者 ID： [redacted]
国： 日本
事象カテゴリー： ☒ テポチニブ最終投与後 30 日以内の、試験治療下で発現した疾患進行以外の死亡
☒ 中止に至った試験治療下で発現した有害事象
症例番号： [redacted]
事象（MedDRA PT）： 気管支肺出血（肺出血）

本被験者は 7[redacted] 歳男性の非小細胞肺癌患者で、コホート A でテポチニブ投与に割り付けられた。被験者は重篤な肺出血（Grade 5）により死亡した。

関連する病歴には、[redacted] 年からの高コレステロール血症、[redacted]、高血圧、[redacted] 年の[redacted]、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの[redacted]、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの慢性閉塞性肺疾患、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの[redacted]、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの癌疼痛、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの気管支肺アスペルギルス症などがあった。

[redacted] 年から[redacted] 年まで喫煙歴（週[redacted] 本）があった。

以下の併用薬を使用していた。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から高コレステロール血症に対するアトルバスタチン 10 mg 1 日 1 回経口投与、高血圧に対するカンデサルタン 4 mg 1 日 1 回経口投与、及び胃潰瘍予防としてファモチジン 20 mg 1 日 1 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] から慢性閉塞性肺疾患に対するチオトロピウム 18 µg 1 日 1 回吸入、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から慢性閉塞性肺疾患に対する L-カルボシステイン 500 mg 1 日 3 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から栄養補助剤として栄養剤 NOS 250 mL 1 日 1 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から気管支肺アスペルギルス症に対しボリコナゾール 200 mg 1 日 2 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から癌疼痛に対するパラセタモール 400 mg 1 日 4 回経口投与、及びセレコキシブ 100 mg 1 日 2 回経口投与。

被験者は[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日に Stage IIIA の非小細胞肺癌（低分化型腺癌、原発腫瘍、肺上葉）と最初に診断された。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までカルボプラチン及びパクリタキセルの化学療法を受けた。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで肺に対する放射線療法が合計 66 Gy 実施された。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は腎摘除（右側）の悪性腫瘍に対する手術を受けた。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は説明同意文書に署名し、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にテポチニブ 500 mg 1 日 1 回の初回経口投与を受けた。試験登録時の ECOG スコアは 1 であった。試験登録時の被験者の病期は IV 期であった。

初回投与日*、臨床検査結果ではプロトロンビン時間 12.80 秒（正常範囲：10.60～14.90）、aPTT 31.4 秒（正常範囲：23.3～38.2）、プロトロンビン国際標準比（PINR）1.10（正常範囲：0.87～1.20）、ヘモグロビン 97 g/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、赤血球数 3.37×10^{12}/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）であった。バイタルサインは、心拍数 108 拍/分、呼吸数19 回/分及び血圧145/83 mmHg であった。

直近のテポチニブ投与の 13 時間 40 分後、初回投与の 7 日後である[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日、重篤な肺出血（Grade 3）が発現し、約 400 mL の出血が認められた。本事象は医学的に重要であり、最終的に死亡であったため、当該事象は重篤と判断された。被験者は、最初は安定していて意識があった。しかし、肺出血により意識レベルが低下した。血圧は 90/60 mmHg、心拍数は 130 拍/分、酸素飽和度は 82%であった。CT では、基礎疾患による左肺空洞が示され、気管支動脈先端の上葉空洞の周辺に異常血管が認められた。出血は自然に止まったため、正確な出血地点の特定は困難であった。同日の臨床検

査結果では、ヘモグロビン 81 g/L、赤血球数 2.76 × 10^{12}/L、プロトロンビン時間 12.50 秒、aPTT 27.7 秒、PINR 1.08 であった。食事及び飲酒を控え、経過観察とした。

初回投与の7日後*、被験者は肺出血に対する以下の治療を受けた。カルバゾクロム50 mg 1 日2 回静脈内投与、塩化カルシウム／ブドウ糖／塩化カリウム／酢酸ナトリウム水和物／塩化ナトリウム 500 mL 1 日1 回静脈内投与、トラネキサム酸250 mg 1 日1 回静脈内投与。

初回投与の7日後*、肺出血のためリドカインを用いた局所麻酔下による経カテーテル動脈塞栓術が施行された。同日、ヘモグロビンは 71 g/L であり、赤血球数は2.42 × 10^{12}/L であったが、被験者は安定していた。肺出血に対し初回投与の8日後*から初回投与の9日後*までカルバゾクロム50 mg 1 日 1回静脈内投与、初回投与の8日後*から塩化カルシウム水和物／塩化カリウム／酢酸ナトリウム水和物／塩化ナトリウム500 mL が1 日2 回静脈内投与され、2017 年8 月 25 日に肺炎の予防薬としてアンピシリン／スルバクタム3 g が1 日3 回静脈内投与された。

初回投与の8日後*、肺出血のためテポチニブの投与は中断された。

初回投与の9日後*（01:35）、2 回目が肺出血を認められ、出血量は 200 mL であった。意識はあったが全身状態は悪化し、酸素飽和度は 80%に低下、酸素療法 2 L を必要とした。胸部 X 線では、高地左肺浸出液の増加が認められた。臨床検査結果では、ヘモグロビン66 g/L、赤血球数2.18 × 10^{12}/L、プロトロンビン時間14.10 秒、活性化血小板トロンボプラスチン時間29.1 秒、PINR 1.22 であった。 02:06 に、酸素 70% 40 L による経鼻高流量酸素療法が実施された。動脈血ガス分析では、酸素飽和度 82%、二酸化炭素33.5 mmHg（正常範囲：32～45）、pO_2 46.8 mmHg（正常範囲：69～116）、二酸化硫黄 76.3%であった。初回投与の9日後*の鎮静に対し、03:55 にモルヒネ 0.5 mg を1 日1 回静脈内投与された。酸素飽和度はさらに59%に低下し、心拍数は97 拍/分、ジャパン・コーマ・スケール評価で3～300 であった。肺出血のために15 L の酸素吸入を 3 時間実施した。

肺出血の事象は致死的であった。初回投与の9日後*（04:58）被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。担当医は、肺出血が主要死因であると記録した。

担当医及び治験依頼者は、肺出血はテポチニブとの因果関係が否定できる事象と判断した。基礎疾患の肺腺癌による合併症は、当該事象のその他の原因として考えられた。

被験者 ID： [redacted]
国： 韓国
事象カテゴリー： ☒ テポチニブ最終投与後 30 日以内の、試験治療下で発現した疾患進行以外の死亡
☒ テポチニブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象
症例番号： [redacted]
事象（MedDRA PT）： 手足の斑状丘疹状皮疹（斑状丘疹状皮疹）、体幹の斑状丘疹状皮疹（斑状丘疹状皮疹）、誤嚥性肺炎（誤嚥性肺炎）

本被験者は 8[redacted] 歳男性の非小細胞肺癌患者で、コホート A でテポチニブ投与に割り付けられた。被験者は重篤な手足の斑状丘疹性皮疹（Grade 3）、重篤な体幹の斑状丘疹状皮疹（Grade 1）及び重篤な誤嚥性肺炎（Grade 5）を発現した。被験者は誤嚥性肺炎により死亡した。

関連のある病歴には、便秘及び[redacted]（日付不明）、[redacted] 年の[redacted]、[redacted] 年からの[redacted]、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からのパーキンソン病、[redacted] 年[redacted] 月からの咳嗽、[redacted] 年からの洞性頻脈、[redacted] 年[redacted] 月からの胸痛（右）、発疹（腹部皮疹）、及び労作性[redacted]などがあった。

[redacted] 年から[redacted] 年[redacted] 月まで喫煙歴（週[redacted] 本）があった。

以下の併用薬を使用していた。[redacted] 年[redacted] 月から、咳嗽及び誤嚥性肺炎に対する塩化アンモニウム／クロルフェニラミン／ジヒドロコデイン／メチルエフェドリン（Codaewon forte syrup）20 mL 1 日 3 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から便秘に対する水酸化マグネシウム 500 mg 頓用経口投与、胸痛に対するオキシコドン 5 mg 頓用経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで無食欲に対するメゲストロール 625 mg 1 日 1 回経口投与、及び胸痛に対するナロキソン／オキシコドン 1 錠 1 日 2 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで洞性頻脈に対しフレカイニド 1 錠 1 日 2 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで低アルブミン血症に対するヒトアルブミン 1 瓶 1 日 1 回静脈内投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に高血糖対するヒトインスリン 6 IU 単回皮下投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで胃炎予防薬としてファモチジン 20 mg を 1 日 2 回静脈内投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から浮腫及び水分過剰の予防薬としてフロセミド 10 mg 頓用静脈内投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より便秘に対するラクツロース 1 パック頓用経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に悪寒予防薬としてペチジン 25 mg 1 日 1 回静脈内投与及びハロペリドール 2.5 µmg 1 日 1 回筋肉内投与、開始時期不明の[redacted]に対するデュタステリド 0.5 mg 1 日 1 回経口投与、及び[redacted] 4 mg 1 日 1 回経口投与。

日付は特定されていないが、被験者は Stage IIA の非小細胞肺癌（未分化腺癌、原発腫瘍、肺、亜部位：右上葉）と最初に診断された。被験者は[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日までカルボプラチン及びゲムシタビン、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までペメトレキセドによる化学療法を受けた。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで肺に対する放射線療法が合計 60 Gy 実施された。悪性腫瘍に対する手術歴はなかった。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は説明同意文書に署名した。

スクリーニング時（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、造影剤を用いたスパイラル CT により、肺及び縦隔リンパ節の標的病変に直径 85 mm の原発巣／再発巣が認められた。肺、胸膜、縦隔リンパ節及び右鎖骨上リンパ節にも非標的病変が認められた。同日（[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日）、好酸球数／白血球数は 7.7%（正常範囲[redacted]%～[redacted]%）。

被験者は、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にテポチニブ 500 mg 1 日 1 回を初回経口投与された。試験登録時の ECOG スコアは 1 であった。試験登録時の被験者の病期は IVA 期であった。

テポチニブの直近の投与当日、初回投与の 26 日後である [redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、そう痒及び小発疹を発現した。手足の斑状丘疹状皮疹（Grade 3）及び体幹の斑状丘疹状皮疹（Grade 1）が報告された。事象発現前に新たな食事又は併用薬を服用していないことが確認された。[redacted]（[redacted]）アレルギー以外のアレルギーの既往はなかった。事象発現前にハーブ系薬剤又は市販薬を使用しなかった。発疹を評価するための皮膚生検は実施しなかった。数日後、発疹及び剥離が拡大した。初回投与の36日後*、被験者は両側性発疹により入院した。手足の斑状丘疹状皮疹及び体幹の斑状丘疹状皮疹 ため入院を必要としたため、重篤と判断された。腎の問題や粘膜炎は認められなかったことが報告された。同日の好酸球数／白血球数は 13%であり、その他の臨床検査は実施されなかった。同日（初回投与の36日後*）、手足の斑状丘疹状皮疹及び体幹の斑状丘疹状皮疹のためテポチニブ投与は中断された。被験者は手足及び体幹の斑状丘疹性皮疹に対する以下の治療を受けた。いずれもメチルプレドニゾロンを初回投与の36日後*に30 mg 1 日1 回静脈内投与、初回投与の37日後*から初回投与の38日後*まで30 mg 1 日2回静脈内投与、初回投与の39日後*に30 mg 1 日1 回静脈内投与、及び 初回投与の39日後*から 初回投与の40日後*まで 50 mg を1 日 1 回静脈内投与、初回投与の36日後*からフェキソフェナジン 180 mg 1 日 1 回経口投与、初回投与の36日後*から 初回投与の37日後*までデスオキシメタゾン（Dexone lotion）を頓用で 1 回局所塗布、初回投与の37日後*からクロルフェニラミン 4 mg 頓用静脈内投与、初回投与の37日後*から初回投与の38日後*までムピロシン2%（10 g）1 日2 回局所塗布、初回投与の38日後*までデスオキシメタゾンを継続し頓用で1 回局所塗布、初回投与の39日後*からデスオキシメタゾン（Dexone lotion） 1 日 1 回局所塗布、初回投与の39日後*にプレドニゾロン 50 mg 1 日 1 回経口投与、初回投与の39日後*から 初回投与の40日後*までセフラジン 500 mg を頓用経口投与、初回投与の39日後*から尿素／ポリドカノール 1 日 1 回局所塗布。

直近のテポチニブ投与（初回投与の35日後*）の 5 日後、初回投与の 40 日後である [redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は呼吸困難を訴え頻脈が認められた。胸部CT で右肺に誤嚥性肺炎及び肺臓炎が認められた。すりガラス陰影は炎症性物質又は投薬によるものと考えられた。最終診断は誤嚥性肺炎で、間質性肺疾患ではなかった。治験依頼者の評価によれば、誤嚥性肺炎及び肺臓炎で同様の放射線徴候を認めることがある。皮膚科医の診察では、発疹が薬物誘発剥離性皮膚炎であると判断された。洞頻脈に対して実施された心電図では結果に異常が認められた。被験者は以下の治療を受けた。初回投与の40日後*にレボフロキサシン750 mg 1 日1 回静脈内投与、初回投与の40日後*に誤嚥性肺炎に対するピペラシリン／タゾバクタム4.5 g 1 日1 回静脈内投与、及びアセチルシステイン（20%、4 mL）1 mL を頓用で吸入。被験者に対し酸素補充療法も行われた。さらに、洞頻脈に対し 初回投与の40日後*にアデノシン 12 mg 及び 6 mg が 1 日 1 回静脈内投与され、初回投与の40日後*にフレカイニド 2 錠が 1 日2回経口投与された。

被験者の意向により心肺蘇生は実施されなかったことが報告された。蘇生処置拒否指示書に署名が行われた。テポチニブの投与は再開しなかった。

初回投与の41日後*、誤嚥性肺炎の事象は致死的であり、被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。担当医は、誤嚥性肺炎が主要死因であると記録した。死亡時、手足の斑状丘疹性皮疹及び体幹の斑状丘疹状皮疹の事象は消失していなかった。

担当医は、手足の斑状丘疹性皮疹及び体幹の斑状丘疹状皮疹をテポチニブとの因果関係が否定できない事象と判断した。担当医は、肺炎はテポチニブとの因果関係が否定できる事象と判断し、当該事

象は併存疾患に関連していると考えた。治験依頼者の評価によると、基礎疾患であるパーキンソン病は誤嚥性肺炎の素因となる場合がある。治験依頼者は、誤嚥性肺炎、手足の斑状丘疹性皮疹及び体幹の斑状丘疹状皮疹をテポチニブとの因果関係が否定できる事象と判断した。皮膚発疹の既往及びスクリーニング時に認められた好酸球数高値は試験開始前からの炎症を示唆しており、手足の斑状丘疹性皮疹及び体幹の斑状丘疹状皮疹の事象のその他の原因として考えられた。対象疾患、高齢は誤嚥性肺炎の危険因子と考えられた。

3.2.3 EMR200095-004 試験

被験者 ID： [redacted]
国： 中国
事象カテゴリー： ☒ テポチニブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象
☒ 因果関係が否定できない、中止に至った試験治療下で発現した有害事象
症例番号： [redacted]
事象（MedDRA PT）： 両下肢浮腫（末梢性浮腫）、腹水（腹水）

本被験者は 5[redacted] 歳男性の肝細胞癌患者で、第 II 相試験でテポチニブ 500 mg 1 日 1 回投与に無作為に割り付けられた。試験登録時の転移部位は報告されていない。被験者は末梢性浮腫（Grade 2）及び腹水（Grade 3）の重篤な有害事象を発現した。

[redacted] 年[redacted] 月から[redacted] 年[redacted] 月まで飲酒歴（蒸留酒、週[redacted] mL）があった。関連する病歴には、[redacted] 年からの心房中隔欠損症、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの慢性Ｂ型肝炎、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの貧血及び右脚ブロックなどがあった。

末梢性浮腫及び腹水の事象に関連する併用薬の使用は報告されていない。

被験者は、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に Barcelona Clinic Liver Cancer（BCLC）Stage C の肝細胞癌と最初に診断された。腫瘍の組織型は不明であった。

試験登録時の ECOG スコアは 1 であった。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に経カテーテル肝動脈化学塞栓療法の局所領域抗悪性腫瘍療法を受けていた。放射線療法歴及び悪性腫瘍に対する手術歴はなかった。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のスクリーニング時点の臨床検査結果で以下が認められた。アルブミン値 35 g/L（正常範囲：35～52 g/L）、ビリルビン値 14 µmol/L（正常範囲上限：21 µmol/L）。

被験者は、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にテポチニブを初回経口投与された。初回投与の7日後*、非重篤な事象の低アルブミン血症（Grade 1、34 g/L）と診断された。テポチニブの直近の投与当日、初回投与の57日後の 初回投与の57日後*に、末梢性浮腫（Grade 2）、腹水（Grade 2）、及び腹部膨満（Grade 1）の非重篤な事象が発現した。

初回投与の70日後*、低アルブミン血症の事象は Grade 2（アルブミン値29 g/L）に悪化した。初回投与の73日後*、末梢性浮腫の事象のため被験者は入院した。同日の臨床検査結果で以下が認められた。アルブミン値低下（25.5 g/L、正常範囲：40～55 g/L）。初回投与の74日後*、超音波検査で腹水が認められた。初回投与の75日後*の臨床検査結果で以下が認められた。α-1-フェトプロテイン（AFP）14490.53 ng/mL（正常範囲：0～8.78 ng/mL）。

被験者は以下の治療を受けた。初回投与の74日後*から初回投与の76日後*まで末梢性浮腫及び腹水に対するフロセミド 20 mg 1 日 1 回経口投与並びにスピロノラクトン 20 mg 1 日 2 回経口投与、初回投与の74日後*から 初回投与の79日後*まで末梢性浮腫、腹水及び低アルブミン血症に対するヒトアルブミン 50 mL 1 日 1 回静脈内投与。

初回投与の77日後*、AFP は 3209.79 ng/mL であり、腹水の事象は Grade 3 に悪化した。同日、被験者は腹腔穿刺を受けた。初回投与の77日後*にシスプラチン 30 mg 腹腔内投与、初回投与の77日後*から

末梢性浮腫及び腹水に対するフロセミド 20 mg 1 日 3 回経口投与並びにスピロノラクトン 40 mg 1 日 2 回経口投与を受けた。

初回投与の82日後*、末梢性浮腫の事象は Grade 1 に改善した。同日、腹水の事象は入院期間を延長させたため重篤と判断された。初回投与の84日後*、臨床検査結果でアルブミン値は31 g/L であり、低アルブミン血症の事象は Grade 1 に改善した。初回投与の85日後*、腹水の事象は Grade 2 に改善し、被験者は初回投与の87日後*に退院した。退院時、バイタルサインは安定し、腹部膨満はなく、下肢にわずかな浮腫があり、身体状態は改善していた。

初回投与の88日後*、腹部膨満の事象が悪化した（重症度は報告されていない）。初回投与の125日後*、アルブミン値は 28 g/L であり、低アルブミン血症は Grade 2 に悪化した。同日、被験者は再入院し、コンピュータ断層撮影（CT）で腹水（Grade 2）が認められた。初回投与の125日後*、被験者は非重篤な高ビリルビン血症と診断された（ビリルビン値 32 μmol/L）(Grade 1)。初回投与の126日後*、腹水の事象は Grade 3 に悪化し、高ビリルビン血症の事象は Grade 1 に改善した（ビリルビン値の報告なし）。同日、腹腔穿刺を受け、腹水排液のための腹腔ドレーンが留置された。

初回投与の126日後*から 初回投与の133日後*まで高アルブミン血症に対して、ademetionine 1000 mg が1日1 回静脈内投与された。腹水に対して、初回投与の127日後*から初回投与の132日後*までヒトアルブミン（20%）100 mg が1 日1 回静脈内投与され、初回投与の129日後*から初回投与の130日後*までフロセミド20 mg 1 日1 回静脈内投与が継続された。初回投与の132日後*、高アルブミン血症の事象は消失した（ビリルビン値の報告なし）。

初回投与の133日後*、被験者は退院した。

初回投与の134日後*、腹水の事象は Grade 3 に悪化した。初回投与の153日後*、腹部不快感が発現し、被験者は同日入院した。超音波検査（日付不明）で腹水が認められた。利尿薬としてフロセミド及びスピロノラクトン投与が継続された。初回投与の153日後*からアルブミンが静脈内投与され、初回投与の161日後*にシスプラチン30 mg が腹腔内投与された。初回投与の164日後*、被験者は退院した。

初回投与の168日後*から利尿薬として、フロセミド 20 mg 1 日 3 回経口投与及びスピロノラクトン 40 mg 1 日 2 回経口投与を受けた。さらに、アルブミンも静脈内投与された（用量及び頻度不明）。初回投与の170日後*、被験者は再入院し、フロセミド及びスピロノラクトン投与が継続された。同日、食欲減退（Grade 2）の非重篤な事象が発現した。

腹水及び末梢性浮腫の事象のためテポチニブの投与は永続的に中止され、最終投与は初回投与の171日後*であった。

さらに、初回投与の172日後*から初回投与の180日後*に、食欲減退に対して酢酸メゲストロール 1 錠も1 日1 回経口投与された。

最終投与の 9 日後、初回投与の 180 日後である[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に、被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。死因はおそらく疾患進行であることが、担当医により確認された。死亡時、低アルブミン血症、腹部膨満、末梢性浮腫、腹水、及び食欲減退の事象は持続していた。

担当医は、末梢性浮腫及び腹水をテポチニブとの因果関係が否定できない事象と判断した。治験依頼者は、末梢性浮腫及び腹水をテポチニブとの因果関係が否定できる事象と判断した。末梢性浮腫は既存疾患の悪化であり、低蛋白血症、貧血、心房中隔欠損症、及び完全右脚ブロックが末梢性浮腫の事象のその他の原因として考えられ、基礎疾患の進行性肝細胞癌の合併症、Ｂ型肝炎、及び低蛋白血症が腹水の事象のその他の原因として考えられた。

被験者 ID： [redacted]
国： 中国
事象カテゴリー： ☒ 疾患進行及びテポチニブとの因果関係が否定できる治験治療下で発現した有害事象以外の死亡
☒ テポチニブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象
☒ 因果関係が否定できない、中止に至った試験治療下で発現した有害事象
症例番号： [redacted]
事象（MedDRA PT）： 上部消化管出血（上部消化管出血）

本被験者は4[redacted]歳男性の肝細胞癌患者で、第 II 相試験でテポチニブ 500 mg 1 日 1 回投与に無作為に割り付けられた。被験者は重篤な有害事象の上部消化管出血（Grade 5）と診断された。

[redacted]年から[redacted]年まで飲酒歴（蒸留酒、週[redacted] mL）があった。関連する病歴には、[redacted]年からのB型肝炎及び[redacted]年[redacted]月からの[redacted]、[redacted]年[redacted]月からの[redacted]などがあった。

上部消化管出血の事象に関連する以下の併用薬を使用していた。[redacted]年[redacted]月からB型肝炎に対するエンテカビル 0.5 mg 1 日 1 回経口投与、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで発熱に対するクリンダマイシン 0.6 g 1 日 1 回静脈内投与及びアスコルビン酸 3 g 1 日 1 回静脈内投与。

被験者は[redacted]年[redacted]月（日付不明）に血管浸潤を伴う肝細胞癌と最初に診断された。

試験登録時、BCLC は Stage C で、ECOG スコアは 1 であった。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで経カテーテル肝動脈化学塞栓療法、[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び[redacted]年[redacted]月[redacted]日に肝腫瘍の高周波アブレーションによる局所領域抗悪性腫瘍療法を受けていた。放射線療法歴及び悪性腫瘍に対する手術歴はなかった。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日のスクリーニング時点での臨床検査結果で以下が認められた。血小板数 78.0 × 10^9/L（正常範囲：140.0～450.0 × 10^9/L）、プロトロンビン国際標準比（PINR）1.14（正常範囲：0.8～1.2）、及びプロトロンビン時間 13.0 秒（正常範囲：9.4～12.5 秒）。

被験者は、[redacted]年[redacted]月[redacted]日にテポチニブを初回経口投与された。

初回投与の42日後*、臨床検査結果では血小板数 60.0 × 10^9/L、プロトロンビン時間 13.6 秒であり、非重篤な事象の血小板減少症（Grade 2）と診断された。

初回投与の63日後*、PINR は 1.35、プロトロンビン時間は 15.5 秒であり、非重篤な事象の凝血異常（Grade 1）と診断された。

2初回投与の84日後*、臨床検査結果で以下が認められた。血小板数 97 × 10^9/L、PINR 1.26、及びプロトロンビン時間 14.4 秒。同日、血小板減少症と凝血異常の事象は消失した。

初回投与の87日後*、吐血及びメレナが発現した。テポチニブの直近の投与当日、初回投与の 88 日後の [redacted]年[redacted]月[redacted]日に、上部消化管出血（Grade 5）の重篤な有害事象が報告された。本事象は死亡に至ったため重篤と判断された。

上部消化管出血の有害事象のためテポチニブの投与は永続的に中止され、最終投与は 初回投与の88日後*であった。

初回投与の89日後*、過去 2 日間に吐血及びメレナが発現していたことを被験者の家族が施設に伝えた。同日、被験者は地域の病院に入院し、静脈内薬剤投与（詳細不明）を受けた。初回投与の89日後*

の全血球検査では、赤血球（RBC）数 2.13 × 10^9/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]× 10^9/L）、ヘモグロビン値 62.2 g/L（正常範囲：[redacted]～[redacted] g/L）、及び白血球数 38.2 × 10^9/L（正常範囲：[redacted]～[redacted] × 10^9/L）であった。

テポチニブ最終投与の翌日、初回投与の 89 日後である[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。担当医は、上部消化管出血が主要死因であると記録した。

担当医は、上部消化管出血をテポチニブとの因果関係が否定できない事象と判断した。治験依頼者は、上部消化管出血をテポチニブとの因果関係が否定できる事象と判断した。基礎疾患の肝細胞癌、肝硬変、及びＢ型肝炎の合併症が、本事象のその他の原因として考えられた。

被験者 ID： [redacted]
国： 台湾
事象カテゴリー： ☒ テポチニブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象
症例番号： [redacted]
事象（MedDRA PT）： 高血圧（高血圧）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）

本被験者は 5[redacted] 歳男性の肝細胞癌患者で、第 Ib 相試験でテポチニブ 300 mg 1 日 1 回投与に割り付けられた。試験登録時の転移部位には、右副腎、肺などがあった。被験者は、重篤な有害事象の高血圧（Grade 3）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Grade 4）、及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Grade 4）と診断された。

関連する病歴には、[redacted] 年[redacted] 月からの慢性Ｂ型肝炎、[redacted] 年[redacted] 月からの肝硬変などがあった。

高血圧、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の事象に関連する以下の併用薬を使用していた。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで慢性Ｂ型肝炎に対するエンテカビル 0.5 mg 1 日 1 回経口投与。

被験者は[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に BCLC Stage 0 の肝細胞癌（索状型、低分化型）と最初に診断された。

試験登録時の ECOG スコアは 0 であった。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に肝切除術（S8 部分切除）、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に副腎摘出術、及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に肝切除術（S6-7 部分切除）の悪性腫瘍に対する手術を受けていた。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、肝臓の局所領域抗悪性腫瘍療法を受けていた。化学療法歴には、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までのソラフェニブがあった。放射線療法歴はなかった。

ベースラインの[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に以下が認められた。アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値 41 U/L（正常値上限 : 41 U/L）、アルカリホスファターゼ（ALP）68 U/L（正常範囲 : 40～129 U/L）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）40 U/L（正常値上限 : 37 U/L）、総ビリルビン 7 µmol/L（正常範囲 : 3～21 µmol/L）。

被験者は、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にテポチニブを初回経口投与された。初回投与の12日後*、息切れと全身性脱力を呈して外来を受診した。同日、腹部膨満（Grade 2）及び腹痛（Grade 2）の非重篤な事象が発現した。胸部 X 線で、関連のない重篤な有害事象である右胸水が認められ、同日（初回投与の12日後*AST 77 U/L（正常範囲 : 0～45 U/L）。体温は 36.8°C、心拍数は 92 拍/分、呼吸数は 23/分、血圧は126/93 mmHg であった。被験者は以下の治療を受けた。初回投与の12日後*から 初回投与の14日後*及び初回投与の16日後*から 初回投与の19日後*まで呼吸困難に対するスピロノラクトン 50 mg 1 日 1 回経口投与、初回投与の12日後*から初回投与の13日後*まで腹痛に対するトラマドール塩酸塩 50 mg の「その他」の頻度での静脈内投与及び初回投与の17日後*に 100 mg 1 日 2 回経口投与、初回投与の12日後*から腹部膨満に対するモサプリドクエン酸塩 5 mg 1 日 3 回経口投与、初回投与の12日後*から腹痛に対するトラマドール／アセトアミノフェン（ウルトラセト）1 錠経口投与（頻度不明）、初回投与の13日後*から便秘に対するセンナ 15 mg 経口投与（頻度不明）、初回投与の13日後*から呼吸困難に対するフロセミド 40 mg 1 日 1 回経口投与。

テポチニブの直近の投与当日、初回投与の 14 日後である [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、収縮期血圧は 120～158 mmHg、拡張期血圧は72～122 mmHg の範囲で変動がみられ、重篤な有害事象の高血圧（Grade 3）と診断された。テポチニブの投与は変更なく継続された。初回投与の14日後*から腹部膨満に対してジメチコン40 mg が経口投与された（頻度不明）。初回投与の16日後*から初回投与の19日後*まで薬剤希釈のための5%ブドウ糖液500 mL 1 日1 回静脈内投与された。初回投与の16日後*から初回投与の19日後*まで呼吸困難に対してスピロノラクトン 50 mg が 1 日 1 回経口投与された。2014 年 3 月 30 日から初回投与の19日後*まで腹痛に対してモルヒネ塩酸塩5 mg が経口投与された（頻度不明）。

テポチニブの直近の投与当日、初回投与の 19 日後である [redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、重篤な有害事象のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Grade 4、1252 U/L）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Grade 4、1038 U/L）と診断された。同日、疲労、悪心、及び嘔吐も発現した。初回投与の20日後*まで、血圧は 120/72～158/122 mmHg の範囲であった。

被験者は以下の治療を受けた。初回投与の19日後*から栄養補給のための5%ブドウ糖液及び0.45%生理食塩水1000 mL 1 日1 回静脈内投与、初回投与の19日後*から肝酵素上昇に対するシリマリン 150 mg 1 日2 回経口投与、並びにいずれも高血圧に対して初回投与の19日後*から初回投与の24日後*までアムロジピン 5 mg 1 日 1 回経口投与、初回投与の20日後*から 初回投与の21日後*までヒドララジン 25 mg 経口投与、及び初回投与の21日後*から初回投与の23日後*までビソプロロール1.25 mg 1 日2 回経口投与。

初回投与の19日後*から初回投与の20日後*まで、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の事象のためテポチニブ投与は中断された。

初回投与の21日後*、ECOG スコアは2 であった。同日、CT で疾患進行が認められた。疾患進行のためテポチニブの投与は永続的に中止され、最終投与は 初回投与の17日後*であった。

初回投与の23日後*、B 型肝炎ウイルス量検査を受け、陽性（2180 IU/mL）であった（ベースラインのウイルス量は得られていない）。

初回投与の25日後*、臨床検査結果で以下が認められた。ALT 値 396 U/L、総ビリルビン値80 µmol/L、 ALP 値380 U/L、及びAST 値351 U/L。同日、ECOG スコアは 1 であった。

初回投与の25日後*、収縮期血圧は 110～130 mmHg、拡張期血圧は79～91 mmHg の範囲であり、高血圧の事象は消失した。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の事象はGrade 3 に改善した。

初回投与の42日後*、腹部膨満及び腹痛の事象は消失したと判断された。

テポチニブ最終投与の 25 日後、初回投与の 42 日後である[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に、被験者は死亡した。剖検が実施されたかどうかは不明である。担当医は、疾患進行が主要死因であると記録した。

死亡時、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の事象は持続していた。

担当医は、高血圧、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加をテポチニブとの因果関係が否定できない事象と判断した。治験依頼者は、高血圧をテポチニブとの因果関係が否定できない事象、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加をテポチニブとの因果関係が否定できる事象と判断した。

既存疾患（拡張期高血圧）、基礎疾患の肺転移を伴う著明な進行性肝細胞癌の合併症としての二次性高血圧、及び肝腎機能障害を伴う胸水が、高血圧の事象（Grade 3）のその他の原因として考えられた。アムロジピン投与の導入、最近のパラセタモール投与の導入、エソメプラゾール、オーグメンチン、トラマドール、エンテカビル投与を伴う慢性Ｂ型肝炎、慢性実質性肝疾患、肝細胞癌の著しい進

行が、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Grade 4）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Grade 4）の事象のその他の原因として考えられた。

被験者 ID： [redacted]
国： 台湾
事象カテゴリー： ☒ テポチニブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象
症例番号： [redacted]、[redacted]
事象（MedDRA PT）： 右下肢浮腫（末梢性浮腫）

本被験者は 7[redacted] 歳女性の肝細胞癌患者で、第 II 相試験でテポチニブ 500 mg 1 日 1 回投与に無作為に割り付けられた。試験登録時の転移部位には、所属リンパ節などがあった。被験者は末梢性浮腫（Grade 2）の重篤な有害事象を発現した。

関連する病歴には、[redacted] 年からのＣ型肝炎、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの肝硬変、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの[redacted]などがあった。

末梢性浮腫の事象に関連する併用薬の使用は報告されていない。

被験者は[redacted] 年[redacted] 月（日付不明）に BCLC Stage A の肝細胞癌（リンパ上皮様癌、炎症性、中分化型）と最初に診断された。

試験登録時の ECOG スコアは 0 であった。

[redacted]年及び[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に高周波アブレーション、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に経カテーテル動脈化学塞栓術、及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に経皮的エタノール注入による、肝臓の局所領域抗悪性腫瘍療法を受けていた。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、リンパ節郭清の悪性腫瘍に対する手術を受けた。放射線療法歴はなかった。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、スパイラル CT で、肝 S8 に径 26.3 mm、リンパ節に径 54.66 mm、及び別のリンパ節に径 37.66 mm の標的病変が認められた。非標的病変には、転移性の門脈血栓、リンパ節、転移性の下大静脈血栓などがあった。

被験者は、[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日にテポチニブを初回経口投与された。テポチニブの直近の投与当日、初回投与の 29 日後である[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日に、末梢性浮腫（右下肢浮腫）（Grade 2）の重篤な有害事象が発現した。

2～3 日前からの右下肢腫脹、右足底の紅斑、及びふくらはぎのこわばりのため、被験者は救急部を受診した。身体的検査で末梢性浮腫の診断が確認され、右下肢の付け根に線維性斑が認められた。同日、さらなる管理のため被験者は入院した。慢性疾患であると思われた。入院時に、肝細胞癌再発（T1N1M0、Stage IV）、慢性Ｃ型肝炎関連肝硬変、及び蜂巣炎も診断された。初回投与の29日後*、臨床検査結果で以下が認められた。ナトリウム 133 mmol/L（正常範囲：136～145 mmol/L）、アルブミン低値 2.3 g/dL（正常範囲：3.8～5.3 g/dL）、高感度 C-反応性蛋白 15.7（正常範囲：0～3）、及び推定糸球体濾過量 66.8（単位及び正常範囲は提供されていない）。同日（初回投与の29日後*）に実施された右下肢深部静脈の超音波検査では、右下肢の皮下浮腫が認められたが、深部静脈血栓症のエビデンスは得られなかった。同日（初回投与の29日後*）の血液培養では好気性菌、嫌気性菌ともに陰性であった。

テポチニブの投与は変更なく継続された。

末梢性浮腫に対して以下の治療を受けた。初回投与の29日後*から までフロセミド20 mg 1 日2 回静脈内投与及びヒトアルブミン 200 g 1 日 2 回静脈内投与。初回投与の30日後*、尿及び血液培養で増殖は認められなかった。末梢性浮腫に対して以下の治療を受けた。初回投与の30日後*から 初回投与の32日後*でヒトアルブミン（20%）50 mL 1 日 2 回静脈内投与、初回投与の30日後*から

初回投与の41日後*までスピロノラクトン25 mg 1 日3 回経口投与、及び初回投与の33日後*から初回投与の36日後*までフロセミド40 mg 1 日2 回経口投与。

初回投与の36日後*、被験者は非重篤な有害事象の低カリウム血症（2.7 mmol/L、Grade 3）と診断された。同日のナトリウム値は134 mmol/L、アルブミン値は 2.9 g/dL であった。初回投与の37日後*から初回投与の40日後*まで低カリウム血症に対してグルコン酸カリウム 1 錠が 1 日 3 回経口投与され、初回投与の37日後*から初回投与の42日後*まで末梢性浮腫に対してフロセミド40 mg が1 日1 回経口投与された。

初回投与の38日後*、末梢性浮腫の事象は消失し、被験者は同日退院した。

初回投与の42日後*、CT スキャンで疾患進行が認められた。疾患進行のためテポチニブ投与は永続的に中止され、最終投与は初回投与の41日後*であった。

初回投与の42日後*、末梢性浮腫（右下肢浮腫）（Grade 1）の非重篤な有害事象が再度発現した。同日、直接ビリルビン値は 24 µmol/L（正常範囲：0～5 µmol/L）、総ビリルビン値は 67 µmol/L（正常範囲 : 21 µmol/L 以下）であり、被験者は非重篤な事象の血中ビリルビン増加（Grade 3）と診 断された。同日の臨床試験結果で以下が認められた。アルブミン 34 g/L（正常範囲 : 35～52 g/L）、クレアチニン 88 µmol/L（正常範囲 : [redacted]～[redacted] µmol/L）、クレアチニンクリアランス 46 mL/min（正常範囲 : 60 mL/min 超）、ナトリウム 134 mmol/L（正常範囲 : 135～147 mmol/L）、ALP 48 IU/L（正常範囲 : 35～104 IU/L）、ALT 307 IU/L（正常値上限 : 33 IU/L）、AST 296 IU/L（正常値上限 : 31 IU/L）、及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ437 IU/L（正常範囲 : 5～36 IU/L）。血中尿素窒素、カリウム、及び蛋白の値は正常範囲内であった。同日（初回投与の42日後*）、低カリウム血症の事象は消失したと判断された。

被験者は末梢性浮腫に対して以下の治療を受けた。フロセミドを初回投与の42日後*から初回投与の46日後*まで20 mg を直ちに静脈内投与、初回投与の49日後*から初回投与の53日後*まで20 mg 1 日1 回静脈内投与、及び 初回投与の56日後*から 40 mg 1 日 1 回経口投与、並びにスピロノラクトンを初回投与の42日後*から 初回投与の48日後*まで 50 mg 1 日2 回経口投与、初回投与の49日後*から 初回投与の50日後*まで25 mg 1 日3 回経口投与、及び初回投与の51日後*から25 mg 1 日 2 回経口投与。

初回投与の51日後*、末梢性浮腫の事象は消失した。初回投与の55日後*、血中ビリルビン増加の事象は消失したと判断された（ビリルビン値は得られていない）。

最終投与の 90 日後、初回投与の 131 日後である[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に、被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。担当医は、疾患進行が主要死因であると判断した。

担当医は、末梢性浮腫をテポチニブとの因果関係が否定できない事象と判断した。治験依頼者は、末梢性浮腫をテポチニブとの因果関係が否定できる事象と判断した。転移性の門脈血栓、リンパ節、転移性の下大静脈血栓を伴う基礎疾患の進行性肝細胞癌の合併症並びに慢性C型肝炎によるアルブミン低値及び肝硬変が、末梢性浮腫の事象のその他の原因として考えられた。

被験者 ID： [redacted]
国： 韓国
事象カテゴリー： ☒ テポチニブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象
症例番号： [redacted]
事象（MedDRA PT）： 斑状丘疹状皮疹（斑状丘疹状皮疹）

本被験者は5[redacted] 歳女性の肝細胞癌患者で、第 Ib 相試験でテポチニブ 500 mg 1 日 1 回投与に割り付けられた。試験登録時の転移部位には、肺、気管分岐下リンパ節などがあった。被験者は斑状丘疹状皮疹（Grade 2）の重篤な有害事象を発現した。

関連する病歴には、[redacted] 年[redacted] 月からの咳嗽などがあった。

斑状丘疹状皮疹の事象に関連する以下の併用薬を使用していた。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からB型肝炎に対するエンテカビル 0.5 mg 1 日 1 回経口投与、及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から咳嗽に対する酒石酸水素ジヒドロコデイン／メチルエフェドリン塩酸／グアイフェネシン／クロルフェニラミンマレイン酸塩（Codaewon-forte syrup）20 mL 1 日 3 回経口投与。

被験者は[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に BCLC Stage B の肝細胞癌（結節型、索状型、中分化型）と最初に診断された。

試験登録時の ECOG スコアは 1 であった。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、肝切除術の悪性腫瘍に対する手術を受けた。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に経カテーテル肝動脈化学塞栓療法の局所領域抗悪性腫瘍療法を受けていた。化学療法歴には、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までのソラフェニブがあった。放射線療法歴はなかった。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、テポチニブ投与（サイクル 1、Day 1）のために入院した。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、テポチニブの初回投与後に、被験者は首と腕の周りの皮膚発疹を訴えた。本事象中の好酸球値は正常範囲内と報告された。初回投与日*から初回投与の2日後*まで、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム 100 mg 及びクロルフェニラミンマレイン酸塩 4 mg がいずれも 1 日 1 回静脈内投与された。下肢にも皮膚発疹が認められた。初回投与の1日後*、重篤な有害事象の斑状丘疹状皮疹（Grade2）の診断が確認された。斑状丘疹状皮疹の事象によるそう痒も報告されたが、疼痛はなかった。被験者は観察のために入院を続けた。本事象は入院期間を延長させたため重篤と判断された。初回投与の2日後*、テポチニブを投与されても発疹の悪化は報告されず、同日（初回投与の2日後*）被験者は退院した。

初回投与の2日後*から初回投与の7日後*まで、斑状丘疹状皮疹に対するレボセチリジン塩酸塩5 mg 1 日 1 回経口投与が継続された。初回投与の6日後*、斑状丘疹状皮疹の事象はGrade 1 に改善した。初回投与の7日後*から初回投与の9日後*まで、ジフルコルトロン吉草酸エステル 15 g が局所的に頓用として使用された。

斑状丘疹状皮疹の事象は初回投与の9日後*に消失した。

テポチニブの投与は変更なく継続された。

初回投与の81日後*、CT で疾患進行が認められた。疾患進行のためテポチニブの投与は永続的に中止され、最終投与は初回投与の85日後*であった。初回投与の128日後*、疾患進行のため被験者は治験を中止した。

担当医は、斑状丘疹状皮疹をテポチニブとの因果関係が否定できない事象と判断した。治験依頼者も、斑状丘疹状皮疹をテポチニブとの因果関係が否定できない事象と判断した。エンテカビル及び酒

石酸水素ジヒドロコデイン／メチルエフェドリン塩酸／グアイフェネシン／クロルフェニラミンマレイン酸塩（Codaewon-forte syrup）が、本事象のその他の原因として考えられた。

被験者 ID： [redacted]
国： 韓国
事象カテゴリー： ☒ テポチニブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象
症例番号： [redacted]
事象（MedDRA PT）： 食欲不振（食欲減退）

本被験者は6[redacted]歳男性の肝細胞癌患者で、第 Ib 相試験でテポチニブ 1000 mg 1 日 1 回投与に割り付けられた。試験登録時の転移部位には、肺、左副腎などがあった。被験者は食欲減退（Grade 3）の重篤な有害事象を発現した。

[redacted]年から[redacted]年[redacted]月まで飲酒歴（蒸留酒、週[redacted] mL）があった。関連する病歴には、[redacted]年からの糖尿病、[redacted]年[redacted]月[redacted]日からの[redacted]及び胃食道逆流性疾患、[redacted]年[redacted]月[redacted]日からの[redacted]などがあった。

食欲減退の事象に関連する以下の併用薬を使用していた。[redacted]年から[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで高血糖及び糖尿病に対するメトホルミン 500 mg 1 日 2 回経口投与、及び[redacted]年[redacted]月[redacted]日から高脂血症に対するエゼチミブ／シンバスタチン（Inegy）10 mg 1 日 1 回経口投与。

被験者は[redacted]年[redacted]月[redacted]日に BCLC Stage B の肝細胞癌（結節型、索状型、低分化型）と最初に診断された。

試験登録時の ECOG スコアは 1 であった。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日に肝切除術、及び[redacted]年[redacted]月[redacted]日に副腎摘出術の悪性腫瘍に対する手術を受けていた。化学療法歴には、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までのソラフェニブ及び治験薬（[redacted]又は[redacted]）があった。放射線療法歴及び局所領域療法歴はなかった。

被験者は、[redacted]年[redacted]月[redacted]日にテポチニブを初回経口投与された。初回投与の1日後*、消化不良（Grade1）が発現した。被験者は以下の治療を受けた。初回投与の1日後*から初回投与の7日後*までファモチジン 20 mg 1 日 2 回経口投与、並びに 初回投与の8日後*から 初回投与の197日後*まで Paspertase 1 錠 1 日 3 回経口投与及びオメプラゾール 10 mg 1 日 1 回経口投与。テポチニブの直近の投与当日、初回投与の 77 日後である[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、食欲減退（Grade 2）の非重篤な事象が発現した。被験者は以下の治療を受けた。初回投与の84日後*から初回投与の104日後*及び初回投与の128日後*から初回投与の188日後*まで食欲減退に対する酢酸メゲストロール 10 mL 頓用で経口投与、並びに 初回投与の149日後*から 初回投与の168日後*まで含嗽用の重炭酸ナトリウム 1000 mL 頓用。初回投与の189日後*まで限局性浮腫及び食欲減退以外に臨床症状はなかった。初回投与の189日後*から 初回投与の197日後*まで食欲減退に対してシプロヘプタジンオロチン酸 1.5 mg／DL-カルニチン塩酸塩 150 mg／L-リジン塩酸塩（Trestan）150 mg 1（単位不明）を頓用で経口投与された。

初回投与の198日後*、臨床検査結果で以下の異常値が認められた。血中尿素窒素（BUN）39.4 mg/dL（正常範囲：[redacted]～[redacted] mg/dL）、クレアチニン 2.9 mg/dL（正常範囲：[redacted]～[redacted]mg/dL）、ナトリウム130 mmol/L（正常範囲：136～145 mmol/L）、クロール 96 mmol/L（正常範囲：98～107 mmol/L）、ヘモグロビン 10.7 g/dL（正常範囲：[redacted]～[redacted] g/dL）、ヘマトクリット 31%（正常範囲：[redacted]%～[redacted]%）、RBC 数 3.02 × 10^6/μL（正常範囲：[redacted]～[redacted]/μL）、赤血球沈降速度 56 mm/h（正常範囲：1～10 mm/h）、及び C-反応性蛋白（CRP）10.94 mg/dL（正常範囲：0～0.5 mg/dL）。同日、食欲減退の事象は Grade 3 に悪化し、BUN、クレアチニン、CRP、及び赤血球沈降速度値増加のため同日入院した。臨床検査結果の異常は全身状態悪化を伴う食欲減退の事象によるものであると、担当医は推測した。

初回投与の202日後*から初回投与の208日後*まで、食欲減退のためテポチニブの投与が一時的に中断された。

被験者は食欲減退に対する以下の治療を受けた。初回投与の202日後*にアミノ酸（Freamine）500 mL 単回静脈内投与、外部寄生虫駆除剤100 mL 単回静脈内投与、塩酸メトクロプラミド5 mg 頓用静脈内投与及び10 mg 単回静脈内投与、初回投与の202日後*から初回投与の215日後*まで塩酸メトクロプラミド5 mg 頓用静脈内投与、初回投与の202日後*に塩化ナトリウム 100 mL 単回静脈内投与及び初回投与の202日後*に1000 mL 単回静脈内投与、初回投与の203日後*にアスコルビン酸 100 mg 1 日2 回静脈内投与、ブドウ糖／塩化ナトリウム1000 mL 単回静脈内投与、及びビタミンB 複合体（Becombion）1 を1 日2 回静脈内投与、初回投与の203日後*から初回投与の215日後*まで酢酸メゲストロール20 mL 1 日1 回経口投与、初回投与の203日後*からラベプラゾールナトリウム10 mg 1 日1 回経口投与、及びL-ロイシン／L-イソロイシン／L-リジン／L-メチオニン／L-バリン／L-トリプトファン／L-トレオニン／L-フェニルアラニン／L-ヒスチジン塩酸塩（Liversol）500 mL 1 日1 回静脈内投与。

食欲減退の事象は初回投与の208日後*に消失し、被験者は同日退院した。

初回投与の209日後*、テポチニブの投与が再開された。初回投与の211日後*、食欲減退（Grade 1）の非重篤な事象が再度発現した。初回投与の212日後*、被験者は再度病院を受診し、同日は経口テポチニブを服用しなかったと報告した。テポチニブ投与は、用量調節のため 初回投与の214日後*から 初回投与の216日後*までは中断され、初回投与の217日後*に食欲減退の事象ため 800 mg に減量して再開された。しかし、初回投与の217日後*は被験者の数え間違いにより900 mg が投与された。その後、初回投与の218日後*以降はテポチニブ800 mg が投与された。

初回投与の257日後*、CT スキャンで疾患進行が認められた。疾患進行のためテポチニブの投与は永続的に中止され、最終投与は初回投与の260日後*であった。消化不良の事象は初回投与の263日後*に消失した。

初回投与の289日後*、疾患進行のため被験者は治験を中止した。

担当医は、食欲減退をテポチニブとの因果関係が否定できない事象と判断した。治験依頼者は、食欲減退をテポチニブとの因果関係が否定できる事象と判断した。基礎疾患の癌、胃食道逆流性疾患の既往、萎縮性胃炎、消化不良、及びメトホルミンの併用が、食欲減退の事象のその他の原因として考えられた。

被験者 ID： [redacted]
国： 韓国
事象カテゴリー： ☒ テポチニブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象
症例番号： [redacted]
事象（MedDRA PT）： 肝機能悪化（肝機能異常）

本被験者は6[redacted]歳男性の肝細胞癌患者で、第 II 相試験でテポチニブ 500 mg 1 日 1 回投与に無作為に割り付けられた。試験登録時の転移部位には、腹膜、網、胆管などがあった。被験者は重篤な有害事象の肝機能悪化（Grade 3）と診断された。

[redacted]年から[redacted]年まで喫煙歴（週[redacted]本）があった。[redacted]年から[redacted]年まで飲酒歴（蒸留酒、週[redacted] mL）があった。関連する病歴には、[redacted]年[redacted]月[redacted]日からのB型肝炎、[redacted]年[redacted]月[redacted]日の消化不良、[redacted]年[redacted]月（日付不明）からの腹痛などがあった。

肝機能悪化の事象に関連する以下の併用薬を使用していた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までB型肝炎に対するテノホビルジソプロキシルフマル酸塩 300 mg 1 日 1 回経口投与、並びに[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで腹痛に対するトラマドール塩酸塩 100 mg 1 日 2 回及びその後[redacted]年[redacted]月[redacted]日からは 1 日 3 回経口投与。

被験者は[redacted]年[redacted]月[redacted]日に BCLC Stage C の肝細胞癌（低分化型）と最初に診断された。

試験登録時の ECOG スコアは 0 であった。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日に経カテーテル肝動脈化学塞栓療法、及び[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで動脈内化学療法の局所領域抗悪性腫瘍療法を受けていた。放射線療法歴及び悪性腫瘍に対する手術歴はなかった。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日のスクリーニング時点での臨床検査結果で以下が認められた。ALP 128 IU/L（正常範囲：40～129 IU/L）、AST 41 IU/L（正常値上限：37 IU/L）、ビリルビン 10 µmol/L（正常値上限：21 µmol/L）、アルブミン 34 g/L（正常範囲：35～52 g/L）、及び ALT 23 IU/L（正常値上限：41 IU）。

被験者は、[redacted]年[redacted]月[redacted]日にテポチニブを初回経口投与された。初回投与の1日後*に食欲不振（Grade 1）、及び 初回投与の5日後*から疲労（Grade 2）の非重篤な事象が発現した。初回投与の6日後*、嘔吐（Grade 1）及び吐き気（Grade 1）が認められた。被験者は以下の治療を受けた。初回投与の7日後*から初回投与の20日後*まで食欲不振に対する酢酸メゲストロール 5 mL 1 日 1 回経口投与、初回投与の7日後*から 初回投与の20日後*まで食欲不振に対するアスコルビン酸／ビオチン／糖質200 mL 1 日 2 回経口投与、及び 初回投与の13日後*から嘔吐に対するハロペリドール 1.5 mg 1 日 1 回経口投与。初回投与の15日後*、嘔吐の事象はGrade 2 に悪化し、悪心は消失したと判断された。

テポチニブの直近の投与（初回投与の20日後*）翌日、初回投与の 21 日後である[redacted]年[redacted]月[redacted]日、嘔吐（Grade 2）のため被験者は診療所を受診した。6 日間にわたり悪心があったと報告し、悪心、嘔吐、及び腹痛（[redacted]年[redacted]月から）をさらに評価するため入院した。同日の臨床試験の結果、ALP は高値で 236 IU/L（正常範囲：47～143 IU/L）、AST は高値で 74 IU/L（正常範囲：13～34 IU/L）、ビリルビンは高値で2.5 mg/dL（正常範囲：0.5～1.8 mg/dL）、及びALT は46 IU/L（正常範囲：5.0～46.0 IU/L）であり、重篤な有害事象の肝機能悪化（Grade 3）と診断された。

肝機能異常の事象のため、テポチニブの投与が中止された。

被験者は以下の治療を受けた。初回投与の21日後*に食欲不振に対するゲムフィブロジル及び Freamine いずれも 250 mL 1 日 1 回静脈内投与、初回投与の21日後*から 初回投与の26日後*まで悪心

に対するメトクロプラミド10 mg 1 日1 回静脈内投与、初回投与の16日後*から 初回投与の32日後*までアミノ酸／電解質／グルコース 1100 mL 1 日 1 回静脈内投与、初回投与の21日後*から初回投与の34日後*まで肝機能異常に対するアスパラギン酸オルニチン 40 を 1 日 1 回静脈内投与、並びに 初回投与の21日後*から 初回投与の39日後*まで食欲不振に対する亜鉛／マンガン／銅／クロム（Multitrace- 4）0.2 mL及びビタミンNOS 5 mL をいずれも1 日1 回静脈内投与。

初回投与の24日後*、CT スキャンで、右上葉前部に肝不全による新規の明瞭な小結節を伴う疾患進行が確認された。また、両側の多巣性亜区域性無気肺も認められた。同日、腰椎穿刺及びCT スキャンで、肝 S5 に viable な肝細胞癌、左肝内胆管拡張の進行（おそらく近位胆管及び左肝内胆管の併発による）、大網及び右結腸傍溝の播種性結節のサイズ及び程度の拡大を伴う播種性転移の悪化、並びに食道静脈瘤及び腹水を伴う基礎疾患の肝硬変の存在が示された。肝十二指腸及び胆嚢周囲部位の境界サイズのリンパ節及び心臓横隔膜の反応性小リンパ節に変化はみられなかった。疾患進行時、癌はStage 4 に進行したと判断され、ECOG スコアは3 であった。BCLC 病期分類はStage D、TNM 病期分類は T4 N0 M1 であった。疾患進行のためテポチニブ投与は永続的に中止され、最終投与は 初回投与の15日後*であった。初回投与の24日後*、嘔吐の事象は消失した。

初回投与の26日後*、譫妄（Grade 2）の非重篤な事象が発現し、メトクロプラミドによる事象と考えられたためメトクロプラミドの投与は中止された。

初回投与の27日後*、腹水（Grade 2）の非重篤な事象が発現した。被験者は以下の治療を受けた。初回投与の27日後*から 初回投与の34日後*まで譫妄に対するリスペリドン 0.5 mg 1 日 1 回経口投与、初回投与の27日後*から初回投与の39日後*まで腹水に対するスピロノラクトン 50 mg 1 日 1 回経口投与、及び 初回投与の27日後*から 初回投与の41日後*まで腹水に対するフロセミド 20 mg 1 日 1 回経口投与。

初回投与の28日後*、以下の臨床検査結果により肝機能異常が認められた。総ビリルビン19.9 mg/dL（正常範囲：0.5～1.8 mg/dL）、ALT 94 IU/L（正常範囲：5～46 IU/L）、AST 159 IU/L（正常範囲：13～34 IU/L）、及びALP 392 U/L（正常範囲：47～143 U/L）。出血予防のためにフィトメナジオン10 mg が1日1 回静脈内投与された。

初回投与の31日後*の治療終了時来院で、以下の臨床検査結果が認められた。ALP 361 IU/L、ALT 102 IU/L、AST 153 IU/L、アルブミン 25 g/L、及びビリルビン111 µmol/L。初回投与の32日後* 、黄疸（Grade1）が認められた。初回投与の33日後*から初回投与の37日後*まで食欲不振に対してSmofKabiven Perifer 1448 mL が1 日1 回投与された。

初回投与の34日後*、精神昏迷、ビリルビン増加、及び発熱が発現した（体温及び上昇したビリルビン値は報告されていない）。同日、被験者は穿刺を受けた。ピッグテールカテーテルが挿入された（日付不明）。被験者は以下の治療を受けた。初回投与の34日後*から初回投与の39日後*までリバラビン4 mL 1 日1 回静脈内投与、初回投与の34日後*から初回投与の44日後*まで胆道性敗血症予防薬としてテイコプラニン 400 mg 1 日 2 回筋肉内投与、初回投与の35日後*から初回投与の36日後*まで発熱に対するプロパセタモール塩酸塩1000 mg 1 日 1 回静脈内投与、初回投与の35日後*から初回投与の39日後*まで胆道性敗血症予防薬としてタゾバクタム・ピペラシリン4.5 を 1 日 3 回静脈内投与。

初回投与の39日後*、悪心（Grade 1）が再度発現した。同日、被験者はホスピスケアを受けることを希望して退院した。初回投与の41日後*、被験者は支持療法のために入院し、「蘇生処置拒否」が選択された。同日、以下の臨床検査結果により肝機能異常が認められた。ALP 541 IU/L、AST 407 IU/L、ALT 178 IU/L、及びビリルビン 25.5 mg/dL。初回投与の43日後*、胆道性敗血症予防薬としてタゾバク

タム・ピペラシリンナトリウム 2.25 が 1 日 4 回静脈内投与され、黄疸に対してクロルフェニラミンマレイン酸塩 4 mg が 1 日 1 回静脈内投与された。

テポチニブ最終投与の 24 日後、初回投与の 44 日後である[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日に、被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。担当医は、疾患進行が主要死因であると記録した。死亡時、肝機能悪化、食欲不振、疲労、腹水、譫妄及び黄疸、並びに悪心の事象は消失していなかった。

担当医は、肝機能異常をテポチニブとの因果関係が否定できない事象と判断した。治験依頼者は、肝機能異常をテポチニブとの因果関係が否定できる事象と判断した。肝内転移、門脈転移、及び腹膜播種を伴う、基礎疾患である両葉の肝細胞癌及び胆嚢癌の急速な進行、並びにテノホビルジソプロキシルフマル酸塩（Viread）の投与が、本事象のその他の原因として考えられた。

被験者 ID： [redacted]
国： 韓国
事象カテゴリー： ☒ テポチニブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象
症例番号： [redacted]
事象（MedDRA PT）： [redacted]

本被験者は 6[redacted] 歳男性の肝細胞癌患者で、第 Ib 相試験でテポチニブ 500 mg 1 日 1 回投与に割り付けられた。試験登録時の転移部位には肺などがあった。被験者は重篤な有害事象の下痢（Grade 3）と診断された。

関連する病歴には、[redacted] 年の[redacted]、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの慢性Ｂ型肝炎及び[redacted]などがあった。

下痢の事象に関連する併用薬には、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からのエンテカビル 0.5 mg 1 日 1 回経口投与があった。

被験者は[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に BCLC Stage C の肝細胞癌（索状型）と最初に診断された。

試験登録時の ECOG スコアは 0 であった。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に腫瘍切除の悪性腫瘍に対する手術を受けた。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に経カテーテル肝動脈化学塞栓療法の局所領域抗悪性腫瘍療法を受けていた。化学療法歴には、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までのソラフェニブがあった。放射線療法歴はなかった。

被験者は、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にテポチニブを初回経口投与された。

テポチニブの直近の投与当日、初回投与の 74 日後である[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に、湿性咳嗽、発熱、悪寒、呼吸困難、及び腹痛悪化の症状を伴う下痢（Grade 3）の重篤な有害事象が発現した。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、症状が悪化し、被験者は入院した。入院時、血圧は 107/69 mmHg、心拍数は 102 拍/分、呼吸数は 24/分、体温は 38.9°C であった。下痢の事象中、ナトリウム及びカリウムの臨床検査パラメータは正常範囲内であった。入院中、関連のない重篤な有害事象である肺炎とも診断された。

テポチニブの投与は変更なく継続された。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、CT スキャンで疾患進行が認められ、同日を最終投与日としてテポチニブの投与は永続的に中止された。

肺炎に対して以下の治療を受けた。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までピペラシリン／タゾバクタム 4.5 g 1 日 4 回静脈内投与、及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までアンブロキソール塩酸塩 30 mg 1 日 3 回経口投与。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、肺炎及び下痢に対してレボフロキサシン 750 mg が 1 日 1 回静脈内投与された。下痢、腹痛、及び肺炎の事象は抗生物質療法で改善し、被験者は[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に退院した。さらに、入院中に肺炎に対する以下の治療を受けた。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までピペラシリン／タゾバクタム 4.5 g 1 日 3 回静脈内投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にアセチルシステイン 600 mg 1 日 2 回静脈内投与。

下痢の事象は[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に消失した。

肺炎の事象は[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に消失し、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、疾患進行のため被験者は治験を中止した。

テポチニブ最終投与の 111 日後、初回投与の 188 日後である[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日に、被験者は死亡した。担当医は、疾患進行が主要死因であると記録した。死亡時、腹痛の事象は持続していたと報告された。

担当医は、下痢をテポチニブとの因果関係が否定できない事象と判断した。治験依頼者も、下痢の事象をテポチニブとの因果関係が否定できない事象と判断した。エンテカビルの使用が、下痢の事象のその他の原因として考えられた。

被験者 ID： [redacted]
国： 韓国
事象カテゴリー： ☒ テポチニブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象
☒ 因果関係が否定できない、中止に至った試験治療下で発現した有害事象
症例番号： [redacted]
事象（MedDRA PT）： 高血糖（高血糖）及び心電図 QT 延長（QT 間隔延長）

本被験者は 7[redacted] 歳男性の肝細胞癌患者で、第 II 相試験でテポチニブ 500 mg 1 日 1 回投与に無作為に割り付けられた。試験登録時の転移部位には、所属リンパ節などがあった。被験者は、重篤な有害事象の高血糖（Grade 3）及び非重篤な有害事象の QT 間隔延長と診断された。

関連する病歴には、[redacted] 年からの[redacted]、[redacted] 年からの糖尿病、[redacted] 年からのアルコール性肝硬変などがあった。

関連する併用薬には、[redacted] 年（日付不明）から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までの糖尿病に対するメトホルミン 100 mg 1 日 2 回経口投与があった。

被験者は[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に BCLC Stage C の肝細胞癌（びまん型、索状型、低分化型）と最初に診断された。

試験登録時の ECOG スコアは 0 であった。

局所領域化学療法歴及び放射線療法歴はなかった。悪性腫瘍に対する手術歴はなかった。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のスクリーニング時、グルコース値は 13.9 mmol/L（正常範囲 : 4.6～6.4 mmol/L）と増加がみられ、カリウムは 4.3 mmol/L（正常範囲 : 3.3～5.1 mmol/L）で正常値であった。心拍数は 89 拍/分であった。心電図検査（ECG）では、PR 間隔 228 ms、QRS 間隔 88 ms、QT 間隔 410 ms、RR 間隔 810 ms、QTcF 443.7 ms 及び QTcB 455.6 ms であった。

ベースラインの[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、ECG では PR 間隔 224 ms、QRS 間隔 96 ms、QT 間隔 408 ms、RR 間隔 769 ms、QTcB 間隔 465.3 ms、及び QTcF 間隔 445.3 ms であり、心拍数は 89 拍/分であった。

初回及び直近のテポチニブ経口投与は、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であった。同日、高血糖（Grade 2、13.0 mmol/L）の非重篤な事象が報告された。初回投与の4日後*まで、高血糖に対してメトホルミン塩酸塩 100 mg 1 日2 回経口投与が継続された。

テポチニブの直近の投与当日、初回投与の 5 日後である[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、高血糖の事象は悪化した（Grade 3、20.8 mmol/L）。同日、高血糖の事象は入院を必要としたため重篤と判断された。

初回投与の5日後*から初回投与の8日後*まで、高血糖に対してグリメピリド 1 錠（4 mg）が 1 日 2回及びロベグリタゾン 1 錠（0.5 mg）が 1 日 1 回経口投与された。

初回投与の8日後*の尿検査の結果、尿中ブドウ糖が3+であった。

同日（初回投与の8日後*）に被験者は入院し、高血糖に対して以下の治療を受けた。初回投与の8日後*から初回投与の19日後*まで塩化ナトリウム 1000 mL 1 日 1 回静脈内投与、初回投与の9日後*にヒトインスリン 12 IU、14 IU、及び 18 IU 単回皮下投与、初回投与の10日後*にヒトインスリン 18 IU 皮下投与及び初回投与の11日後*に 6 IU 1 日 1 回皮下投与、並びに 初回投与の11日後*にインスリンリスプロ36 IU 及び 初回投与の12日後*から初回投与の121日後*まで 38 IU 1 日 1 回皮下投与。

初回投与の14日後*、血糖値は 13.5 mmol/L であった。初回投与の19日後*、血糖値は 120 mg/dL であり、高血糖の事象は同日に消失したと判断された。

テポチニブの投与は変更なく継続された。

テポチニブの直近の投与当日、初回投与の 124 日後である[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日、ECG では PR 間隔 206 ms、QRS 間隔 92 ms、QT 間隔 434 ms、RR 間隔 714 ms、QTcB 間隔 516.9 ms、及び QTcF 間隔 475.8 ms であり、洞調律で 1 度房室ブロックを伴う下壁梗塞が認められた。被験者は非重篤な事象の QTc 延長（Grade 3）と診断された。同日のカリウム値は 4.9 mmol/L であった。QTc 延長の事象のためテポチニブの投与が一時的に中断された。

初回投与の128日後*、ECG ではPR 間隔212 ms、QRS 間隔94 ms、QT 間隔438 ms、RR 間隔759 ms、QTcB 間隔 518 ms、及び QTcF 間隔 480.2 ms で、洞調律で 1 度房室ブロックを伴う下壁梗塞が認められ、QTc 延長の事象は Grade 2 に改善された。

初回投与の145日後*、ECG ではPR 間隔210 ms、QRS 間隔92 ms、QT 間隔434 ms、RR 間隔769 ms、QTcB 間隔 498.2 ms、及び QTcF 間隔 487.6 ms で、洞調律で 1 度房室ブロックを伴う下壁梗塞が認められ、カリウム値は 5.4 mmol/L であった。同日、QTc 延長の事象は消失したと判断された。初回投与の145日後*、テポチニブの投与が再開された。

初回投与の149日後*、ECG ではPR 間隔212 ms、QRS 間隔96 ms、QT 間隔436 ms、RR 間隔731 ms、QTcB 間隔 513.2 ms、及び QTcF 間隔 487.8 ms で、洞調律で 1 度房室ブロックを伴う下壁梗塞が認められ、非重篤な有害事象のQTc 延長（Grade 3）と再度診断された。

初回投与の152日後*、ECG ではPR 間隔216 ms、QRS 間隔90 ms、QT 間隔436 ms、RR 間隔750 ms、QTcB 間隔 503.4 ms、及び QTcF 間隔 479.9 ms であり、洞調律で1 度房室ブロックを伴う下壁梗塞が認められ、カリウム値は4.9 mmol/L であった。同日、QTc 延長の事象は消失したと判断された。

QTc 延長の事象のためテポチニブの投与は永続的に中止され、最終投与は初回投与の148日後*であった。被験者は追跡調査に同意し、生存追跡調査期間を継続した。

担当医は、高血糖及び QTc 延長をテポチニブとの因果関係が否定できない事象と判断した。治験依頼者は、高血糖をテポチニブとの因果関係が否定できる事象と判断した。糖尿病及びアルコール性肝硬変の既往、並びにベースライン時の血糖値上昇が、高血糖の事象のその他の原因として考えられた。

被験者 ID： [redacted]
国： 韓国
事象カテゴリー： ☒ テポチニブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象
☒ 注目すべき有害事象
症例番号： [redacted]
事象（MedDRA PT）： 腹水（腹水）、リパーゼ増加（リパーゼ増加）

本被験者は7[redacted]歳男性の肝細胞癌患者で、第 II 相試験でテポチニブ 500 mg 1 日 1 回投与に無作為に割り付けられた。試験登録時の転移部位には、肝内、肺などがあった。腹水（Grade 3）及びリパーゼ増加（Grade 3）の重篤な有害事象が報告された。

[redacted]年[redacted]月（日付不明）まで開始時期不明の飲酒歴（蒸留酒、週[redacted]mL）があった。関連する病歴には、[redacted]年[redacted]月[redacted]日からのアルコール性肝硬変、[redacted]年[redacted]月[redacted]日からの[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び[redacted]、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの腹水、[redacted]年[redacted]月[redacted]日からの低アルブミン血症などがあった。

腹水及びリパーゼ増加の事象に関連する併用薬の使用は報告されていない。

被験者は[redacted]年[redacted]月[redacted]日に BCLC Stage C の肝細胞癌（索状型、中分化型、血管浸潤）と最初に診断された。

試験登録時の ECOG スコアは 0 であった。

局所領域療法歴及び放射線療法歴はなかった。悪性腫瘍に対する手術歴はなかった。

ベースラインの[redacted]年[redacted]月[redacted]日、以下の臨床検査結果が認められた。リパーゼ 51 U/L（正常範囲：13～60 U/L）、総蛋白 69 g/L（正常範囲：[redacted]～[redacted] g/L）、アルブミン 32 g/L（正常範囲：35～52 g/L）、及びアミラーゼ 87 IU/L（正常範囲：28～100 IU/L）。

被験者は、[redacted]年[redacted]月[redacted]日にテポチニブを初回経口投与された。初回投与の15日後*、消化不良（Grade 1）の非重篤な有害事象が発現した。初回投与の21日後*から消化不良に対しドンペリドンマレイン酸塩10 mg が1 日3 回経口投与された。初回投与の22日後*、疲労（Grade 1）及び食欲減退（Grade 1）の非重篤な有害事象が発現した。

テポチニブの直近の投与当日、初回投与の 25 日後である[redacted]年[redacted]月[redacted]日、腹水（Grade 2）の非重篤な有害事象が発現した。同日、以下の臨床試験結果が認められた。総タンパク質 63 g/L、アルブミン 26 g/L、AST 78 U/L（正常値上限 37 U/L）、ALT 49 U/L（正常値上限 41 U/L）、カリウム 4.5 mmol/L （正常範囲：3.3～5.1 mmol/L）であった。被験者は以下の治療を受けた。初回投与の25日後*から初回投与の31日後*まで腹水に対するフロセミド20 mg 1 日 1 回経口投与及びスピロノラクトン 50 mg 1 日1 回経口投与、並びに初回投与の25日後*に食欲減退に対するアスコルビン酸 200 mg 1 日 1 回経口投与、ビタミンB 複合体・ビタミンC（Beecom hexa）4 mL 1 日 1 回静脈内投与、及び精製オリーブオイル／精製大豆油（Clinoleic 20%）250 mL 1 日 1 回静脈内投与。

その後、以下の治療を受けた。初回投与の35日後*、初回投与の40日後*、及び 初回投与の45日後*に食欲減退に対するアスコルビン酸 100 mg 1 日1 回静脈内投与、ビタミン B 複合体・ビタミン C（Beecom hexa）4 mL 1 日 1 回静脈内投与、及びタダラフィル（Proamin 10%）200 mL 1 日 1 回静脈内投与、並びに腹水に対して初回投与の45日後*から初回投与の51日後*までフロセミド20 mg 1 日1 回経口投与及び 初回投与の45日後*から初回投与の82日後*までスピロノラクトン 50 mg 1 日 1 回経口投与。

初回投与の45日後*、腹部膨満（Grade 2）の非重篤な有害事象が発現した。同日のアルブミン値は25 g/L であった。初回投与の48日後*、消化不良に対するmotilitone 1 錠 1 日 3 回経口投与及びマレイン酸トリメブチン1 錠1 日3 回経口投与を受けた。

初回投与の51日後*、1 週間前からの腹部膨満及び経口摂取不良のため被験者は救急部を受診した。同日、腹水の事象は Grade 3 に悪化した。さらなる検査と支持療法のため、被験者は同日入院した。同日、腹痛は消失した。消化器内科医の診察を受け、利尿薬の用量が増量された（初回投与の52日後*から 初回投与の66日後*までフロセミド 40 mg 1 日 1 回経口投与及びスピロノラクトン 100 mg 1 日 1 回経口投与に増量）。

テポチニブの投与は腹水のため一時的に中断され、再開されなかった。

翌日（初回投与の52日後*）、腹水穿刺が行われ、穿刺部位疼痛（Grade 1）が発現した。初回投与の52日後*、穿刺部位疼痛に対しトラマドール塩酸塩50 mg が 1 日1 回静脈内投与された。

テポチニブの直近の投与当日、初回投与の 55 日後である [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、非重篤な有害事象のリパーゼ増加（Grade 3、145 U/L）と診断された。同日のアミラーゼ値は 134 U/L であった。

初回投与の57日後*、腹水はGrade 2 の非重篤な事象に改善し、状態も改善した。同日、被験者は退院した。

初回投与の63日後*のリパーゼ値は148 U/L、アミラーゼ値は 140 U/L であった。被験者は食欲減退に対する以下の治療を受けた。初回投与の63日後*にアスコルビン酸100 mg 1 日1 回静脈内投与、ビタミンB 複合体・ビタミンC（Beecom hexa）4 mL 1 日 1 回静脈内投与、及び精製オリーブオイル／精製大豆油（Clinoleic 20%）250 mL 1 日1 回静脈内投与。

初回投与の66日後*のリパーゼ値は138 U/L であった。同日、関連のない肝性脳症（Grade 3）の重篤な有害事象が発現し（アンモニア値は得られていない）、疲労の事象はGrade 2 に悪化した。肝性脳症の事象のためテポチニブの投与は永続的に中止され、最終投与は 初回投与の51日後*であった。

被験者は以下の治療を受けた。初回投与の66日後*から初回投与の67日後*まで肝性脳症に対するラクツロース100 mL 1 日 1 回直腸内投与、及び初回投与の66日後*から初回投与の82日後*までアラニン／アルギニン／アスパラギン酸 1500 mL 1 日1 回静脈内投与。初回投与の66日後*、疲労の事象は消失した。

その後、肝性脳症に対する以下の治療を受けた。初回投与の67日後*からリファキシミン 400 mg 1 日 3 回経口投与、及び初回投与の67日後*にラクツロース 30 mL 1 日4 回経口投与。初回投与の69日後*、肝臓のCT スキャンでは、肝右葉の拡張を示す大型結節型肝細胞癌にも、右門脈から門脈本幹の悪性門脈血栓症、肝下大静脈の局所浸潤、多発性衛生結節、及び肝臓の転移性病変にも変化は見られず、有意な進行は認められなかった。肺の両側下葉及び右中葉に、多発する血行性の転移性小病変から極小病変が認められた。食道・傍食道 ・胃静脈瘤を伴う肝硬変及び大量の腹水が認められ、脾腫はなく、両側腎に数個の石灰化結石、上行結腸に数個の憩室、及び腹部大動脈のアテローム性硬化が認められた。膵炎のエビデンスはなかった。初回投与の70日後*から初回投与の72日後*まで腹水に対して、フロセミド 20 mg 1 日 1 回経口投与及びスピロノラクトン 50 mg 1 日 1 回経口投与が行われた。

初回投与の73日後*、リパーゼ値は113 U/L、アミラーゼ値は133 IU/L で、リパーゼ増加の事象は消失した。同日、その他の臨床検査結果で以下が認められた。アルブミン20 g/L、ALP 203 IU/L（正常範囲：40～129 IU/L）、ALT 87 IU/L、及びAST 108 IU/L。

被験者は以下の治療を受けた。初回投与の73日後*から初回投与の76日後*まで肝性脳症に対するラクツロース 15 mL 1 日 2 回経口投与、初回投与の73日後*に低アルブミン血症に対するヒトアルブミン

（20%）100 mL 1 日 1 回静脈内投与、並びに初回投与の73日後*から初回投与の82日後*まで腹水に対するフロセミド 40 mg 1 日1 回経口投与及びスピロノラクトン100 mg 1 日 1 回経口投与への用量増量。

初回投与の73日後*、腹水の事象は Grade 3 に悪化した。初回投与の73日後*に再度穿刺を受けた結果、穿刺部位疼痛（Grade 1）が発現し 初回投与の76日後*まで持続した。初回投与の74日後*及び 初回投与の76日後*に再度穿刺を受けた。初回投与の76日後*、腹水の事象はGrade 2 に改善した。

被験者は以下の治療を受けた。初回投与の78日後*から初回投与の83日後*まで肝性脳症に対するラクツロース15 mL 1 日3 回経口投与、2017 年6 月28 日から上腹部痛予防薬としてエソメプラゾールストロンチウム 20 mg 1 日3 回経口投与、並びに 初回投与の83日後*から初回投与の104日後*まで腹水に対するフロセミド20 mg 1 日1 回経口投与及びスピロノラクトン50 mg 1 日1 回経口投与。

初回投与の83日後*、食欲減退及び肝性脳症の事象は消失した。しかし、初回投与の84日後*から初回投与の89日後*まで肝性脳症予防薬としてラクツロース 15 mg 1 日3 回経口投与及び初回投与の90日後*から15 mL 1 日1 回経口投与が継続された。初回投与の90日後*、アルブミン値は19 g/L であった。

初回投与の104日後*、腹水の事象は消失した。初回投与の104日後*から腹水予防薬としてスピロノラクトン25 mg が1 日1 回経口投与された。

テポチニブ投与は肝性脳症の事象のため中止されていたので、リパーゼ増加の事象のためにテポチニブに対して取られた措置は該当なしであった。

テポチニブ最終投与の 229 日後、初回投与の 280 日後である[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、被験者は死亡した。剖検は行われなかった。担当医は、疾患進行が主要死因であると記録した。死亡時、消化不良の事象は持続していた。

治験責任医師は、腹水の事象をテポチニブとの因果関係が否定できない事象、リパーゼ増加の事象をテポチニブとの因果関係が否定できる事象と判断した。治験依頼者は、腹水及びリパーゼ増加をテポチニブとの因果関係が否定できる事象と判断した。対象疾患（肝細胞癌）、アルコール性肝硬変の既往、腹水、及び低アルブミン血症が腹水の事象のその他の原因として考えられ、アルコール依存症の既往及び隣接臓器（膵臓、胆嚢、又は胃）への転移がリパーゼ増加のその他の原因として考えられた。

被験者 ID： [redacted]

副作用疑い報告書

I. 副作用情報

1. 患者イニシャル（名、姓）	1a. 国	2. 生年月日	2a. 年齢：	3.性別	4-6. 副作用発現日	8-12. 該当する副作用すべてにチェックを入れる
[redacted]、6[redacted] kg、17[redacted] cm	中国	[redacted]日 [redacted]月 [redacted]年	4[redacted] 歳	男	[redacted]日 [redacted]月 [redacted]年	☒死亡 ☒入院又は入院期間の延長 ☐永続的又は顕著な障害･機能不全に陥るもの ☐生命を脅かす ☐先天異常 ☐その他の医学的に重大な状態

7+13. 副作用に関する記述（関連する検査／臨床検査データを含む）

全身性感染［全身性感染（10077116）］

EMR 200095-004：間葉上皮転換因子診断陽性進行肝細胞癌及び肝機能 Child Pugh Class A を有するアジア人被験者を対象として、ソラフェニブと比較した MSC2156119J 単剤療法の有効性、安全性、及び薬物動態を評価することを目的とした多施設共同、無作為化、第 Ib/II 相試験

第 Ib 相：MSC2156119J（テポチニブ）を用いた用量漸増（標準的な 3 + 3 デザイン）を 2 つの用量レベルで連続的に実施する。1 つ目の用量は 300 mg とし、用量制限毒性（DLT）が認められなかった場合、500 mg へと増量する。被験者 1 名が DLT を発現したら、3 名を追加登録する。300 mg 用量レベルで追加被験者 1 名以上が DLT を発現する場合は本治験を中止する。一方、500 mg 用量レベルでは、次のステップは安全性モニタリング委員会（SMC）の判断による。

次ページ以降に続く

II.被疑薬に関する情報

14. 被疑薬（一般名を含む）
非盲検治療薬：間葉上皮転換因子キナーゼ阻害薬（テポチニブ）（フィルムコート錠）（テポチニブ）、[redacted]、[redacted]

次ページ以降に続く

20.投与中止後に副作用は軽減したか？
☐はい ☐いいえ ☒非該当

15. 1 日用量	16. 投与経路	21.再投与で副作用は再発したか？
500 mg、1 日 1 回、21 日間	経口	☐はい ☐いいえ ☒非該当
17.使用理由 肝細胞癌		
18. 投与日（開始日／終了日） [redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日	19. 投与期間 9 日	

III.併用薬及び病歴

22.併用薬及び投与日（副作用の治療薬を除く）
減量したグルタチオン（グルタチオン）（グルタチオン）：継続中　　2.4 g（2.4 g、1 日 1 回）

次ページ以降に続く

23.関連するその他の病歴（例：診断法、アレルギー性、最終月経月を付した妊娠など）
随伴状態：
肝硬変（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（継続：はい）：軽度
脾腫大（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（継続：はい）：軽度
門脈圧亢進症（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（継続：はい）：軽度

次ページ以降に続く

IV.企業情報

24a. 企業の名称及び住所
Merck Healthcare KGaA
Merck Global Patient Safety
Frankfurter Str. 250
DARMSTADT 64293 GERMANY

EudraCT no: 試験番号：EMR 200095-004 施設番号：[redacted]	24b. 企業管理番号：[redacted]
24c. 企業が受領した日： 2016 年 9 月 1 日	24d. 情報源： ☒試験 ☐文献 ☐規制当局 ☒医療従事者 ☐その他
本報告書の日付： 2019 年 7 月 17 日	25a. 報告の種類： ☐初報 ☒追加報告

CIOMS 報告書の続き **企業管理番号：[redacted]**

副作用情報続き

連番：1

副作用：全身性感染［全身性感染（10077116）］

開始日：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

終了日：[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日

期間：4 日

副作用に関する記述（関連する検査／臨床検査データを含む）（続き）

被験者は、25 及び／又は 100 mg のフィルムコート錠剤として、割り付けられた用量のテポチニブを 1 日 1 回経口投与された。1 治療サイクルは 21 日間であった。

各被験者は、試験登録時に割り付けられた用量レベルで継続投与された。次の用量レベルに増量する決定は、SMC によるサイクル 1 の DLT 及び安全性の評価に基づくこととした。

第 II 相：テポチニブの用量を決定後、被験者を追加登録した。被験者をテポチニブ又はソラフェニブ投与群に 1：1 で無作為に割り付けた。ソラフェニブは、21 日間のサイクル中、200 mg 錠 2 錠を 1 日 2 回、経口投与した（1 日総投与量：800 mg）。

独立データモニタリング委員会は、第 II 相に参加している被験者に関する安全性及び有効性を評価する定期的レビューを実施した。

疾患進行、忍容できない毒性の発現、又は同意撤回まで、テポチニブ又はソラフェニブによる治療を継続した。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、Quintiles Verano Project は、[redacted]の担当医によって報告された EMR 200095-004 試験の本症例報告書を受領した。

4[redacted] 歳の男性被験者は、上記試験への登録中に全身性感染を発症した。

報告された重篤性基準は入院及び死亡であった。

病歴は、[redacted] 年からの肝硬変、脾臓容積増加、門脈圧亢進症、[redacted]、胆嚢炎、及び[redacted]であった。

治験実施施設から、事象に関連するリスク因子の報告はなかった。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は原疾患と最初に診断され、原発腫瘍部位は肝臓であった。最初の診断時及び試験登録時の BCLC は Stage C であった。肉眼的な腫瘍の組織像は非常に大きく、顕微鏡的な腫瘍の組織像では壊死が認められた。血管浸潤はなく、グレード分類は入手不可能であった。被験者は、以前に抗悪性腫瘍剤療法、放射線療法又は局所療法を受けていなかった。被験者は、悪性腫瘍に対する手術歴もなかった。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、スクリーニング時点で、ECOG Performance Status は 1 であった。

併用薬は、肝硬変に対する減量したグルタチオン注射、脾腫に対する magnesium isoglycyrrhizinate 注射、胆嚢炎に対するトラマドール塩酸塩徐放（SR）錠、及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで肝硬変に対する bicyclol（50 mg 1 日 3 回、経口）、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで Huaier Keli（TCM）、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までトラマドール塩酸塩 SR 錠（100 mg 1 日 1 回）があった。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は説明同意文書に署名し、[redacted]年[redacted]月[redacted]日、08:46、テポチニブを初回投与された。事象発現前の直近の投与は、初回投与の7日後*であった。

初回投与の7日後*以降、被験者はサイクル 1 の Day 8（C1D8）の来院を終えた後、重度の腹痛を伴う全身性感染（Grade5）を発症し、同日、検査のため地元の病院に入院した。治験実施施設には入院時に通知された。医師は、腹痛は腫瘍破裂の可能性を伴う腫瘍転移が原因と判断した。被験者の家族及び地元の病院が報告を提供することができなかったため、臨床検査及び診断検査の結果は入手不可能であることが明確にされた。

被験者は、感染及び炎症予防のためセフォチアム、胃酸抑制のためランソプラゾール、肝臓保護のため magnesium isoglycyrrhizinate 注射、鎮痛のためモルヒネ、喘息緩和のためメチルプレドニゾロン、さらに脂肪乳剤及びエネルギー薬輸液、並びにエネルギー補給のため中心静脈栄養を処方された（投与量及び治療の詳細は地元の病院によって提供されなかった）。治験実施施設は、炎症予防に対するセフォチアム、酸抑制に対するランソプラゾール、肝臓保護に対する magnesium isoglycyrrhizinate 注射、鎮痛に対するモルヒネ注射、呼吸困難緩和のためソル・メドロール（メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム）、さらに補液療法として脂肪乳剤及びエネルギー薬を再確認した。地元の病院は、被験者に投与された具体的な補液療法の使用法、投与量及び投与時間を提供できなかった。疾患進行は CT スキャンにより臨床的に確定されなかったことが確認された。

事象を受けて治験薬に対して取られた処置はなかった。

初回投与の9日後*、被験者に最後の治験薬が投与された。初回投与の10日後*、被験者は許可なく自分で治験薬投与を中止した。

初回投与の11日後*、被験者の全身状態は悪化し、心拍数は減少し、血圧は不安定で、昏蒙が認められた。被験者には息切れ及び意識障害もあり、名前を呼びかけても反応できなかった。医師は、被験者が危篤状態であることを[redacted]に説明し、[redacted]は治療を諦めた。

その後、同日に被験者は退院し、Day 12 に突然の疾患進行により自宅で死亡した。剖検は行われなかった。

被験者は死亡前に治験実施施設に来院しなかったため、疾患進行時のグレード分類、病期分類、転移の解剖学的部位及び ECOG に関する情報は入手不可能であった。

被験者の本治験中の Child Pugh Class は A であったと報告されたが、疾患進行時のクラスは不明であった。

初回投与の14日後*、被験者の次回のフォローアップ　C1D15　来院について[redacted]に連絡した際、死亡に関する情報を入手した。治験分担医師は、死因は全身多臓器不全であると考えたが、その後多臓器不全の診断を検証するのは難しいことに同意し、そのため癌疾患による肝機能障害、並びに食欲不振及び感染の疑いに起因する脱水による二次性腎不全と併発した、腫瘍進行と関連していると報告された肺感染、消化管感染及び腹部感染の疑いが死因であると考えた。[redacted]は、多臓器不全の疑いに関する完全な情報を提供できなかった。治験薬投与は 初回投与の10日後*に中止されたため、事象と治験薬との因果関係は否定された。上述の診断には疑わしい点があること、並びに臨床検査値の評価及び胸部 X 線検査による裏付けが不足していると報告された。

被験者の家族はカルテの提供を拒んだため、全身性感染につながった特定の微生物種に関する、また、全身性感染が敗血症の最終診断に相当するかどうかに関するさらなる情報は入手不可能であった。担当医によると、全身性感染は疾患進行との関連性はないことが確認された。

事象／転帰：全身性感染は 初回投与の11日後*に死亡に至った。事象は被験者が死亡するまで未回復であったと報告された。

担当医は、全身性感染とテポチニブとの因果関係を「疑いなし」と評価した。

担当医は、事象の考えられる原因として、肺感染の疑い、消化管感染の疑い、及び腹部感染の疑いに言及した。

**初回投与の17日後*、担当医より追加情報を受領。追加情報には以下の新たな情報が含まれていた：重篤性基準を（以前の死亡のみから）更新、最終投与及び報告された併用薬に関する詳細を追加。

**初回投与の20日後*、担当医より追加情報を受領。追加情報には以下の新たな情報が含まれていた：事象のGrade を（以前のGrade 5 から）更新。

**初回投与の50日後*、担当医より追加情報を受領。追加情報には以下の新たな情報が含まれていた：事象の治療及び臨床経過、死因、及びGrade を（以前のGrade 4 から）更新。疾患進行はCT スキャンにより臨床的に確定されなかったことが確認された。

**初回投与の54日後*、担当医より追加情報を受領。追加情報には以下の新たな情報が含まれていた：事象の詳細を更新。

**初回投与の62日後*、担当医より追加情報を受領。追加情報には以下の新たな情報が含まれていた：進行時のグレード分類、病期分類、転移の部位及び ECOG、臨床検査及び診断検査の結果は入手不能であったこと、及びChild Pugh Class が報告されたとの情報。病歴及び併用薬の詳細を更新。

**初回投与の98日後*、担当医より追加情報を受領。追加情報には以下の新たな情報が含まれていた：担当医の電話及びファックス番号、死因に関する情報、矯正療法に対して処方された薬剤についての確認、及び（以前の疾患進行から）因果関係の要因を更新。事象は被験者が死亡するまで未回復であったと報告された。リスク因子が報告された。

**初回投与の105日後*、担当医より追加情報を受領。追加情報には以下の新たな情報が含まれていた：事象の経過に関する情報を更新。

**初回投与の210日後*、担当医より追加情報を受領。追加情報には以下の新たな情報が含まれていた：事象名を（以前の腹痛から）更新、治験薬に対して取られた処置、及び事象発現前の治験薬の直近の投与日を（以前の初回投与の375日後*から）更新。

**初回投与の212日後*、担当医より追加情報を受領。追加情報には以下の新たな情報が含まれていた：翻訳されたドキュメントを受領。被験者は重度の腹痛のため入院した。入院中、呼吸困難のためソル・メドロールを、補液療法として脂肪乳剤、エネルギー薬を投与した。

**初回投与の253日後*、担当医より追加情報を受領。追加情報には以下の新たな情報が含まれていた：担当医によると、全身性感染は腫瘍進行が原因ではなく、また、被験者の家族がカルテの提供を拒否したため、これ以上の情報は入手不可能であった。

**初回投与の295日後*、担当医より追加情報を受領。追加情報には以下の新たな情報が含まれていた：全身性感染は疾患進行との関連性はなかったことが明確にされた。

被疑薬（続き）

製品－副作用レベル

連番：1

医薬品:間葉上皮転換因子キナーゼ阻害薬(テポチニブ)(フィルムコート錠)(テポチニブ) [redacted]、[redacted]

1 日用量：1）500 mg、1 日 1 回、21 日間サイクル

投与経路：1）経口

因果関係

1）全身性感染（全身性感染 10077116）［10077116］

医薬品に対して取られた処置：投与量を維持

用量変更後の転帰：非該当

報告者による因果関係（医薬品／ワクチン）：疑いなし

企業による因果関係（医薬品／ワクチン）：疑いなし

投与中止：非該当

再投与：非該当

併用薬（続き）

連番：1

医薬品：減量したグルタチオン（グルタチオン）（グルタチオン）

投与経路：1）静脈内（他に特定されない）

使用理由：1）肝硬変

連番：2

医薬品：MAGNESIUM ISOGLYCYRRHIZINATE（MAGNESIUM ISOGLYCYRRHIZINATE）（MAGNESIUM ISOGLYCYRRHIZINATE）

1 日用量：200 mg（200 mg、1 日 1 回）

投与経路：1）静脈内（他に特定されない）

使用理由：1）肝硬変
2）肝機能障害
3）肝炎予防

投与日／期間：1）[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（14 日）
2）[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

連番：3

医薬品：トラマドール塩酸塩（トラマドール塩酸塩）（錠剤）（トラマドール塩酸塩）

1 日用量：1）100 mg（100 mg、1 日 1 回）

投与経路：1）経口

使用理由：1）胆嚢炎

投与日／期間：XXXX 年 XX 月 XX 日～継続中

関連するその他の病歴（続き）

[redacted]（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（継続：はい）：軽度
胆嚢炎（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（継続：はい）：軽度
[redacted]（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（継続：はい）：軽度
肺感染（XXXX 年 XX 月 XX 日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
消化管感染（XXXX 年 XX 月 XX 日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
腹部感染（XXXX 年 XX 月 XX 日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

臨床試験の識別（続き）

患者番号：[redacted]

追加情報（続き）

臨床検査結果：

検査名	**検査日**	**検査結果**	**基準値**	**分類**
ECOG Performance Status	[redacted]年[redacted]月[redacted]日			

企業による評価：

4[redacted]歳男性被験者における、肝細胞癌の治療のため間葉上皮転換因子キナーゼ阻害薬（テポチニブ）投与後の全身性感染（全身性感染、死亡）。

治験薬の初回投与から 7 日後、最終投与当日の全身性感染。

企業は、重篤な有害事象である全身性感染と間葉上皮転換因子キナーゼ阻害薬（テポチニブ）との因果関係は否定できると評価する。

本事象のその他の原因：原疾患である癌疾患による免疫不全状態、肝硬変、腎不全、及び摂取不足。

全身性感染は、安全性参照情報に従い、間葉上皮転換因子キナーゼ阻害薬（テポチニブ）に対して予期されないものである。

被験者 ID： [redacted]

副作用疑い報告書

I. 副作用情報

1. 患者イニシャル（名、姓）	1a. 国	2. 生年月日	2a. 年齢：	3.性別	4-6. 副作用発現日	8-12. 該当する副作用すべてにチェックを入れる
[redacted]、5[redacted] kg、16[redacted] cm	中国	[redacted] 日 [redacted]月 [redacted] 年	6[redacted] 歳	男	[redacted]日 [redacted]月 [redacted] 年	☒死亡 ☐入院又は入院期間の延長 ☐永続的又は顕著な障害･機能不全に陥るもの ☒生命を脅かす ☐先天異常 ☐その他の医学的に重大な状態

7+13. 副作用に関する記述（関連する検査／臨床検査データを含む）

肝不全［肝不全（10019663）］
血小板減少症［血小板減少症（10043554）］

EMR 200095-004：間葉上皮転換因子診断陽性進行肝細胞癌及び肝機能 Child Pugh Class A を有するアジア人被験者を対象として、ソラフェニブと比較した MSC2156119J 単剤療法の有効性、安全性、及び薬物動態を評価することを目的とした多施設共同、無作為化、第 Ib/II 相試験

第 Ib 相：MSC2156119J（テポチニブ）を用いた用量漸増（標準的な 3＋3 デザイン）を 2 つの用量レベルで連続的に実施する。1 つ目の用量は 300 mg とし、DLT が認められなかった場合、500 mg へと増量する。被験者 1 名が DLT を発現したら、3 名を追加登録する。300 mg 用量レベルで追加被験者 1 名以上が DLT を発現する場合は本治験を中止する。一方、500 mg 用量レベルでは、次のステップは SMC の判断による。

次ページ以降に続く

II.被疑薬に関する情報

14. 被疑薬（一般名を含む）
非盲検治療薬：間葉上皮転換因子キナーゼ阻害薬（テポチニブ）（フィルムコート錠）（テポチニブ）、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

次ページ以降に続く

20.投与中止後に副作用は軽減したか？
☐はい ☐いいえ ☒非該当

15. 1 日用量	16. 投与経路	21.再投与で副作用は再発したか？
500 mg、1 日 1 回、21 日間	経口	☐はい ☐いいえ ☒非該当
17.使用理由 肝細胞癌		
18. 投与日（開始日／終了日） [redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日～[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日	19. 投与期間 28 日	

III.併用薬及び病歴

22.併用薬及び投与日（副作用の治療薬を除く）
ソホスブビル（ソホスブビル）（ソホスブビル） [redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 400 mg（400 mg、1 日 1 回）
インスリン（インスリン）（インスリン） [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 40 IU（20 IU、0.5 日に 1 回）

次ページ以降に続く

23.関連するその他の病歴（例：診断法、アレルギー性、最終月経月を付した妊娠など）
既往症：
Ｃ型肝炎（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日）（継続：いいえ）：重度

随伴状態：

次ページ以降に続く

IV.企業情報

24a. 企業の名称及び住所
Merck Healthcare KGaA
Merck Global Patient Safety
Frankfurter Str. 250
DARMSTADT 64293 GERMANY

EudraCT no: 試験番号：EMR 200095-004 施設番号：[redacted] 次ページ以降に続く	24b. 企業管理番号： [redacted]
24c. 企業が受領した日： 2017 年 9 月 28 日	24d. 情報源： ☒試験 ☐文献 ☐規制当局 ☒医療従事者 ☐その他
本報告書の日付： 2019 年 7 月 17 日	25a. 報告の種類： ☐初報 ☒追加報告

CIOMS 報告書の続き 企業管理番号：[redacted]

副作用情報続き

連番：1
副作用：肝不全［肝不全（10019663）］
開始日：[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日
終了日：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

連番：2
副作用：血小板減少症［血小板減少症（10043554）］
開始日：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
終了日：[redacted]

副作用に関する記述（関連する検査／臨床検査データを含む）（続き）

被験者は、割り付けられた用量のテポチニブを 25 及び／又は 100 mg のフィルムコート錠剤として、割り付けられた用量のテポチニブを 1 日 1 回経口投与された。1 治療サイクルは 21 日間であった。

各被験者は、試験登録時に割り付けられた用量レベルで継続投与された。次の用量レベルに増量する決定は、SMC によるサイクル 1 の DLT 及び安全性の評価に基づくこととした。

第 II 相：テポチニブの用量を決定後、被験者を追加登録した。被験者をテポチニブ又はソラフェニブ投与群に 1：1 で無作為に割り付けた。ソラフェニブは、21 日間のサイクル中、200 mg 錠 2 錠を 1 日 2 回、経口投与した（1 日総投与量：800 mg）。

独立データモニタリング委員会は、第 II 相に参加している被験者に関する安全性及び有効性を評価する定期的レビューを実施した。

疾患進行、忍容できない毒性の発現、又は同意撤回まで、テポチニブ又はソラフェニブによる治療を継続した。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、Quintiles は、[redacted]の担当医から本症例報告書を受領した。

6[redacted] 歳の男性被験者は、上記記載の試験への登録中に血小板減少症及び肝不全を発症した。血小板減少症は生命を脅かす事象、肝不全は死亡に至る事象であった。

原疾患の肝細胞癌を別にして、病歴は、[redacted] 年からの軽度の２型糖尿病、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの肝硬変及び[redacted]であった。関連する既往歴は、[redacted] 年から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までの重度のＣ型肝炎であった。喫煙及び飲酒は両事象のリスク因子とみなされた。

腫瘍歴：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は血管浸潤を伴う肝癌（C 22）と最初に診断された。最初の診断時及び試験登録時の BCLC は Stage C であった。腫瘍の間葉上皮転換因子診断は陽性であった。肉眼的な腫瘍の組織像は非該当、顕微鏡的な腫瘍の組織像は不明であった。グレード分類は行われなかった。被験者は、抗悪性腫瘍剤療法又は抗悪性腫瘍放射線療法を受けていなかった。悪性腫瘍に対する手術歴はなかった。

関連する併用薬は、２型糖尿病に対するインスリン、Ｃ型肝炎に対するソホスブビル、肝臓保護及び肝不全に対する減量したグルタチオン、腹痛に対するオキシコドン塩酸塩及びモルヒネ塩酸塩、肝

臓保護に対する ademetionine 及び magnesium isoglycyrrhizinate、腹水に対するヒト血清アルブミン、並びに出血予防に対する haemocoagulase atrox があった。投与の詳細は併用薬の項を参照。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、スクリーニング時点で、ECOG Performance Status は 1 であった。同日、血小板数 63 × 10E9/L（140-450）、ALT 62 U/L（41 以下）、AST 53 U/L（37 以下）、γ-GTP 530 U/L（8-61）と高値、総ビリルビン 31 μmol/L（16-21）、直接ビリルビン 15 μmol/L（0-5）と高値、及び ALP 206 IU/L（40-129）と高値であった。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は説明同意文書に署名し、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、11:27、テポチニブ500 mg を初回経口投与された。事象発現前の直近のテポチニブ（500 mg）の投与は、初回投与の28日後*、09:00 であった。

初回投与の22日後*、被験者のECOG Performance Status は1、血小板（PLT）は100 × 10E9/L（140-450）であった。

初回投与の22日後*、被験者は腹部膨満（Grade 2）及び両下肢の浮腫（Grade 2）を発症した。同日、超音波検査にて腹水（Grade 2）が判明し、非重篤な有害事象として報告された。同日、C 型肝炎ウイルスRNA（HCV RNA）検査を実施したところ、2.02 × 10E7 IU/mL（0-500）であった。

初回投与の25日後*、腹部膨満及び両下肢の浮腫はGrade 3 へと悪化した。同日、カラードップラー超音波検査にて腹水（Grade 3）が認められた。腹部膨満は腹水が原因で起こり、腹水は原疾患である癌疾患と関連し、治験薬との因果関係は否定された。

同日、被験者は非重篤な有害事象である発熱（Grade 1）を発症し、アミノピリン及びバルビタールで治療された。初回投与の26日後*、発熱の事象は回復したとみなされた。

初回投与の28日後*、現地の検査室で再検査を実施し、PLT 22 × 10E9/L（125-350）、プロトロンビン時間（PT）は 21.2 秒（9-12.8）と高値、国際標準比（INR）は 1.94（0.80-1.20）と高値、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）は42.4 秒（24.9-36.8）と高値、トロンビン時間（TT）18.4 秒（12.0-18.0）であった。同日、被験者は血小板減少症（Grade 4）を発症した。同日、超音波検査を再度実施したところ、腹水が認められた。本事象は被験者の病歴と関連性があり、治験薬との因果関係は否定できるが、疾患進行と関連していたと報告された。被験者に出血傾向や活動性出血はなかった。併用薬のソホスブビルの投与を 初回投与の21日後*に開始し、初回投与の24日後*に採取した検体からHCV陰性の結果を得たため、初回投与の28日後*に中止した。

血小板減少症の事象は、初回投与の29日後*に血小板注入、初回投与の28日後*に血漿注入により治療した。

日付は不明だが、被験者は AST、ALT 及びビリルビン増加を伴う黄疸を発症した。黄疸は、有害事象又は重篤な有害事象（SAE）として報告する基準を満たさなかった。

初回投与の28日後*、事象のため治験薬の投与は一時的に中止された。

初回投与の28日後*、現地の検査室での血液生化学的検査の結果は、ALT は196 U/L（9-50）と高値、 AST は149.6 U/L（15-40）と高値、総ビリルビンは 176.2 μmol/L（5.7-27）と高値、間接ビリルビンは61.6 μmol/L（2.1-8.8）と高値、直接ビリルビンは114.6 μmol/L（2.1-8.8）と高値、顆粒球は8.65 × 10E9/L（[redacted]-[redacted]）と高値、リンパ球は0.45 × 10E9/L（[redacted]-[redacted]）と低値、好酸球絶対数は0.1 × 10E9/L（[redacted]-[redacted]）と低値、及び癌胎児性抗原は0.82 ng/mL（0-5）と高値であった。病理細胞学的検査で腹水及び異質細胞が認められた。

初回投与の28日後*、被験者の家族は、被験者は朝、眠そうに見え、時々落ち着きがなく、排尿がなかったと話した。被験者の突然の意識障害は、治験薬との因果関係は否定できると考えられたが、肝癌と関連していた。

初回投与の29日後*、細胞の腹膜剥離が認められ、腹水中の癌胎児性抗原は0.82 ng/mL、腹水中の乳酸脱水素酵素（LDH）は95.5 U/L、腹水中の総蛋白は7.8 g/L、細胞数合計は 1600 × 10E9/L であった。腹水の外観は微小混合淡黄色であり、両下肢の浮腫は蛋白低値のためと考えられた。

初回投与の30日後*、7:50 am、被験者は目を覚ますことができず、失禁がみられ、身体的検査に協力的でなかった。被験者は昏睡状態であり、痛刺激に反応していた。複数の心電図モニタリングで、血圧145/94 mmHg、心拍数101 拍/分、酸素飽和度98%、及び呼吸数 12 回/分であった。

同日、現地の検査室での血液学的検査の結果は、PLT 29 × 10E9/L（125-350）（Grade 3）で、血小板減少症の重症度は Grade 3 へと改善した。血小板凝集は認められなかった。同日、8:48、被験者の血液生化学的検査の結果は、ALT は 149 U/L（9-50）と高値、AST は 118.6 U/L（15-40）と高値、ALP は 551 U/L（45-125）と高値、LDH は 294.2 U/L（109-245）と高値、直接ビリルビンは 152.9 μmol/L（2.1-8.8）と高値、総ビリルビンは 265.4 μmol/L（5.7-27.0）と高値、間接ビリルビンは 112.5 μmol/L（2.0-19.8）と高値、顆粒球は 10.49 × 10E9/L（[redacted]）と高値、リンパ球は 0.32 × 10E9/L（[redacted]）と低値、及び好酸球絶対数は 0 × 10E9/L（[redacted]）と低値であった。被験者は肝不全（Grade 5）及び脳症と診断された。

被験者は、肝臓保護のための治療を受け、トランスアミナーゼ値を下げるための支持療法が行われた。肝不全及び肝トランスアミナーゼ異常の事象は被験者の病歴と関連すると報告された。肝機能異常は、治験薬との因果関係は否定できたが、疾患進行と関連していた。

同日、被験者は肝不全及び疾患進行のため死亡した。生理学的反射は消失していた。担当医は臨床死と診断した。被験者は、死亡前に定期的な血液検査を検討しなかった。そのため、血小板数は不明であった。剖検は行われなかった。死亡のため被験者の治験を終了し、肝不全の事象のため治験薬に対して取られた処置は、非該当であった。

死亡時点で、血小板減少症の事象は継続していた。

担当医は、血小板減少症及び肝不全の事象とテポチニブとの因果関係を、「疑いなし」と評価した。担当医は、治験対象の疾患が両事象の要因であると考えた。

**初回投与の39日後*、Quintiles は[redacted]の担当医より追加情報を受領。追加情報には以下の新たな情報が含まれていた：初回投与の21日後*の血小板数の基準範囲、血小板数、肝酵素、総ビリルビン及びECOG のベースライン値、剖検に関する詳細、腫瘍の間葉上皮転換因子診断、初回投与の30日後*の血小板数の基準範囲、併用薬、及び肝不全の終了日を更新。

**初回投与の49日後*、Quintiles は[redacted]の担当医より追加情報を受領。追加情報には以下の新たな情報が含まれていた：追加の併用薬。臨床検査値及び併用薬の詳細を更新。

**初回投与の53日後*、Quintiles は[redacted]の担当医より追加情報を受領。追加情報には以下の新たな情報が含まれていた：被験者の病歴の詳細、腹部膨満及び両下肢の浮腫の詳細が報告され、臨床検査値を結果とともに更新、追加の事象詳細、及び両事象に対する因果関係（以前は「疑いあり」）を更新。

**初回投与の64日後*、Quintiles は[redacted]の担当医より追加情報を受領。追加情報には以下の新たな情報が含まれていた：被験者に出血傾向や活動性出血はなかったこと、また、肝機能異常は、治験薬との因果関係は否定できたが、疾患進行によるものであったという情報。

**初回投与の63日後*、Quintiles は[redacted]の担当医より追加情報を受領。追加情報には以下の新たな情報が含まれていた：追加の臨床検査と基準範囲、診断検査、非重篤な有害事象（発熱）、及びソホスブビル投与中止に関する情報を更新。

**初回投与の98日後*、Quintiles は[redacted]の担当医より追加情報を受領。追加情報には以下の新たな情報が含まれていた：黄疸は有害事象又は SAE として報告するための基準を満たしていなかったことが明確にされた。

**初回投与の759日後*、担当医より追加情報を受領。追加情報には以下の新たな情報が含まれていた：報告者が使用した事象用語［以前は血小板減少症（thrombopenia）］を更新。

被疑薬（続き）

製品－副作用レベル

連番：1

医薬品:間葉上皮転換因子キナーゼ阻害薬(テポチニブ)(フィルムコート錠)(テポチニブ) [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

1 日用量：1）500 mg、1 日 1 回、21 日間サイクル

投与経路：1）経口

因果関係

1）肝不全（肝不全 10019663）［10019663］

医薬品に対して取られた処置：非該当

用量変更後の転帰：非該当

報告者による因果関係（医薬品／ワクチン）：疑いなし

企業による因果関係（医薬品／ワクチン）：疑いなし

投与中止：非該当

再投与：非該当

2）血小板減少症（血小板減少症 10043554）［10043554］

医薬品に対して取られた処置：投与中止

用量変更後の転帰：非該当

報告者による因果関係（医薬品／ワクチン）：疑いなし

企業による因果関係（医薬品／ワクチン）：疑いなし

投与中止：非該当

再投与：非該当

併用薬（続き）

連番：1
医薬品：ソホスブビル（ソホスブビル）（ソホスブビル）
投与経路：1）経口
使用理由：1）Ｃ型肝炎
投与日／期間：38 日

連番：2
医薬品：インスリン（インスリン）（インスリン）
1 日用量：2）4 IU（4 IU、1 日 1 回）
投与経路：1）皮下
　　2）静脈内（他に特定されない）
使用理由：1）２型糖尿病
　　2）低血糖
投与日／期間：1）55 日
　　2）[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（11 日）

連番：3
医薬品：グルタチオン（グルタチオン）（グルタチオン）
1 日用量：1）1.2 g（1.2 g、1 日 1 回）
　　2）1.2 g（1.2 g、1 日 1 回）
投与経路：1）静脈内（他に特定されない）
　　2）静脈内（他に特定されない）
使用理由：1）予防
　　2）肝不全
投与日／期間：1）[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（2 日）
　　2）[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（19 日）

連番：4
医薬品：MAGNESIUM ISOGLYCYRRHIZINATE（MAGNESIUM ISOGLYCYRRHIZINATE）（MAGNESIUM ISOGLYCYRRHIZINATE）
1 日用量：1）150 mg（150 mg、1 日 1 回）
　　2）100 mg（100 mg、1 日 1 回）
投与経路：1）静脈内（他に特定されない）
　　2）静脈内（他に特定されない）
使用理由：1）予防
投与日／期間：1）[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（15 日）
　　2）[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（7 日）

連番：5
医薬品：Haemocoagulase atrox（HAEMOCOAGULASE）（HAEMOCOAGULASE）
1 日用量：1 IU（1 IU、1 日 1 回）
投与経路：1）静脈内（他に特定されない）
使用理由：1）出血予防
投与日／期間：1）[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

連番：6
医薬品：ADEMETIONINE（ADEMETIONINE）（ADEMETIONINE）
1 日用量：1）500 mg（500 mg、1 日 1 回）
2）1000 mg（1000 mg、1 日 1 回）
投与経路：1）筋肉内
2）静脈内（他に特定されない）
使用理由：1）予防
投与日／期間：1）[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
2）[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（11 日）

連番：7
医薬品：オキシコドン塩酸塩（オキシコドン塩酸塩）（錠剤）（オキシコドン塩酸塩）
1 日用量：1）20 mg（10 mg、0.5 日に 1 回）
投与経路：1）経口
使用理由：1）腹痛
投与日／期間：1）[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（19 日）

連番：8
医薬品：モルヒネ塩酸塩（モルヒネ塩酸塩）（モルヒネ塩酸塩）
1 日用量：1）120 mg（20 mg、4 時間ごとに 1 回）
投与経路：1）経口
使用理由：1）腹痛
投与日／期間：1）[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（19 日）

連番：9
医薬品：ヒト血清アルブミン（ヒトアルブミン）（ヒトアルブミン）
1 日用量：1）10 g（10 g、1 日 1 回）
投与経路：1）静脈内（他に特定されない）
使用理由：1）腹水
投与日／期間：1）[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（4 日）

関連するその他の病歴（続き）
２型糖尿病（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～）（継続：はい）：軽度
肝硬変（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～）
過度驚愕（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～）
飲酒：リスク因子
喫煙：リスク因子
疾患進行（～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

臨床試験の識別（続き）
患者番号：[redacted]

追加情報（続き）
臨床検査データ：
[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：ECOG（続き）；又は座りがちな性質。
[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：ECOG（続き）；又は座りがちな性質。
[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：心電図（続き）；及び呼吸数 12 回/分。

臨床検査結果：

検査名	検査日	検査結果	基準値　分類
アラニンアミノ	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	62 U/L	
トランスフェラーゼ	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日；0-8:48	149 U/L	9.0 - 50.0
アルカリ	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	206 IU/L	40 - 129
ホスファターゼ	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日；0-8:48	551 U/L	45 - 125
ALT	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	196 U/L	9 - 50
APTT	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	42.4 秒	24.9 - 36.8
	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	36.2 秒	24.9 - 36.8
アスパラギン酸	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	53 U/L	
アミノトランス	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	149.6 U/L	15 - 40
フェラーゼ	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日；0-8:48	118.6 U/L	15 - 40
好塩基球	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	0.02 10E4	[redacted] -[redacted]
絶対値	[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	0.01 10E4	[redacted] -[redacted]

直接ビリルビン	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	15 mmol/L	0 - 5
	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	114.6 µmol/L	2.1 - 8.8
	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ; 0-8:48	152.9 µmol/L	2.1 - 8.8
ECOG	[redacted]年[redacted]月[redacted]日		
	[redacted]年[redacted]月[redacted]日		
心電図	[redacted]年[redacted]月[redacted]日		
好酸球	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	0.01 10E4	[redacted]- [redacted]
絶対値	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	0.0 10E4	[redacted] - [redacted]
γ-グルタミル トランスフェラーゼ	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	530 U/L	8 - 61
顆粒球	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	8.65 10E4	[redacted] - [redacted]
	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	10.49 10E4	[redacted]
HCV RNA	[redacted]年[redacted]月[redacted]日		0 - 500
間接ビリルビン	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	61.6 µmol/L	2.1 - 8.8
	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ; 0-8:48	112.5 µmol/L	2.0 - 19.8
INR	[redacted]年[redacted]月[redacted]日		0.80 - 1.20
	[redacted]年[redacted]月[redacted]日		0.8 - 1.2
LDH	[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ; 0-8:48	294.2 U/L	109 - 245
リンパ球	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	0.45 10E4	[redacted] - [redacted]
	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	0.32 10E4	[redacted] - [redacted]
単球	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	0.48 10E4	[redacted] - [redacted]
	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	0.46 10E4	[redacted] - [redacted]
病理細胞学的検査	[redacted]年[redacted]月[redacted]日		

血小板	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	100 10E4	140 - 450
	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	22 10E4	125 - 350
	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	29 10E4	125 - 350
血小板数	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	63 10E4	
PT	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	21.2 秒	9.0 - 12.8
	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	17.9 秒	9 - 12.8
総ビリルビン	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	31 mmol/L	
	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	176.2 µmol/L	5.7 - 27
	[redacted]年[redacted]月[redacted]日； 0-8:48	265.4 µmol/L	5.7 - 27.0
TT	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	18.4 秒	12.0 - 18.0
	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	17.6 秒	12 - 18
超音波検査	[redacted]年[redacted]月[redacted]日		
	[redacted]年[redacted]月[redacted]日		

企業による評価：

6[redacted]歳男性被験者における、肝細胞癌の治療のため間葉上皮転換因子キナーゼ阻害薬（テポチニブ）投与後の肝不全（肝不全、死亡）、血小板減少症（血小板減少症）。

治験薬の直近の投与当日、初回投与 28 日後の血小板減少症。

治験薬の直近の投与 2 日後、初回投与 30 日後の肝不全。

企業は、重篤な有害事象である肝不全及び血小板減少症と間葉上皮転換因子キナーゼ阻害薬（テポチニブ）との因果関係は否定できると評価する。

事象のその他の原因：

- 肝不全に対して：ベースライン時点でのトランスアミナーゼ上昇、原疾患である HCC の進行、C型肝炎感染に対するソホスブビルによる治療、並びにオキシコドン及びモルヒネ。
- 血小板減少症に対して：原疾患である HCC の進行、ソホスブビルによる治療。

肝不全、血小板減少症は、安全性参照情報にしたがい、間葉上皮転換因子キナーゼ阻害薬（テポチニブ）に対して予期されないものである。

追加情報（死亡報告書／病院レター）を要請した。

3.2.4 EMR200095-005 試験

被験者 ID： [redacted]
国： フランス
事象カテゴリー： ☐疾患進行及びテポチニブとの因果関係が否定できる試験治療下で発現した有害事象以外の死亡
☒テポチニブとの因果関係が否定できないと考えられる重篤な有害事象
☐因果関係が否定できない、中止に至った試験治療下で発現した有害事象
☐特に注目すべき有害事象
症例番号： [redacted]
事象（MedDRA PT）： 下肢浮腫（末梢性浮腫）、腹部浮腫（限局性浮腫）

本被験者は 6[redacted] 歳男性の肝細胞癌（HCC）（亜部位：肝右葉）患者で、第 Ib 相でテポチニブ 500 mg 1 日 1 回投与に割り付けられたが、重篤な有害事象の末梢性浮腫（Grade 3）及び限局性浮腫（Grade 2）を発現した。

有害事象と関連のある病歴は以下のとおりであった。[redacted] 年からの[redacted]、[redacted] 年[redacted]月からの[redacted]、[redacted] 年[redacted]月からの動脈性高血圧、[redacted] 年[redacted]月から[redacted] 年[redacted]月までの[redacted]、及び[redacted] 年[redacted]月からの[redacted]。

以下の併用薬を使用していた。[redacted] 年[redacted]月から動脈性高血圧に対するアムロジピンベシル酸塩（10 mg 1 日 1 回、経口）。

被験者は[redacted] 年[redacted]月[redacted]日に HCC（結節型、索状型、中分化型）と最初に診断され、病期は T2N0M0 であった（試験登録時は T3N0M0）。[redacted] 年[redacted]月[redacted]日、転移又は局所進行癌の初発が確認された。試験登録時の被験者の ECOG スコアは 0 であった。

被験者は以下の悪性腫瘍に対する手術を受けた。[redacted] 年[redacted]月[redacted]日に肝切除（肝区域 VI）、[redacted] 年に肝生検、[redacted] 年[redacted]月[redacted]日に腫瘤切除。被験者は以前、[redacted] 年[redacted]月[redacted]日と[redacted] 年[redacted]月[redacted]日に、局所領域抗悪性腫瘍療法である化学塞栓術を受けた。化学療法歴として、[redacted] 年[redacted]月[redacted]日から[redacted] 年[redacted]月[redacted]日までソラフェニブが投与された。放射線療法歴はなかった。

ベースラインの[redacted] 年[redacted]月[redacted]日、臨床検査結果で以下が認められた。アルブミン低値 29.00 g/L（正常範囲：30.00～47.00 g/L）、クレアチニン低値 56.00 μmol/L（正常範囲：[redacted]～[redacted] μmol/L）、クレアチニンクリアランス（CrCL）増加 199.50 mL/min（正常範囲：[redacted]～[redacted] mL/min、ナトリウム 141.00 mmol/L（正常範囲：136.00～145.00 mmol/L）、カリウム 4.30 mmol/L（正常範囲：3.5.00～5.1.00 mmol/L）、総蛋白 68.00 g/L（正常範囲：[redacted]～[redacted] g/L）、尿素 4.20 mmol/L（正常範囲：[redacted]～[redacted] mmol/L）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）50.00 IU/L（正常範囲：12.00～78.00 IU/L）、アルカリホスファターゼ（ALP）109.00 IU/L（正常範囲：50.00～136.00 IU/L）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加 72.00 IU/L（正常範囲：15.00～37.00 IU/L）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GTP）増加 168.00 IU/L（正常範囲：15.00～85.00 IU/L）、総ビリルビン増加 30.00 μmol/L（正常範囲：3.00～17.00 μmol/L）、白血球（WBC）数 4.60 × 10^9/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]L）、好中球数 2.20 × 10^9/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]L）、血小板数低値 80.00 × 10^9/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]L）、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）増加 33.20 秒（正常範囲：0.00～19.99

秒)、プロトロンビン国際標準比（PINR）1.44（正常範囲 : 1.00～2.00)、プロトロンビン時間延長 17.60 秒（正常範囲：10.00～15.30 秒)。

被験者は[redacted]年[redacted]月[redacted]日にテポチニブを初回経口投与された。直近のテポチニブ投与当日、初回投与5 日後の[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、被験者は下肢浮腫（Grade 2）のため受診した（2 日間存在した）。本事象は入院を必要とし、被験者は同日入院した。心肺聴診に特記すべきことはなかった。腹水又は肝性脳症は認められなかった。腹部は軟らかかったが、下肢から大腿中央部に圧痛のない圧痕浮腫が認められた。初回投与の7日後*、CrCL は189.70 mL/min、総蛋白は61.00 g/L であった。クレアチニン、カリウム、ナトリウム、及び尿素濃度は正常範囲内であった（アルブミン値は得られていなかった）。

被験者は、循環血液量の回復及び維持のためヒトアルブミン100 mL（静脈内）1 日1 回を初回投与の5日後*～初回投与の8日後*まで、末梢性浮腫及び動脈性高血圧に対してフロセミド 60 mg（経口）1日1回並びにスピロノラクトン100 mg（経口）1日1回を、両剤とも初回投与の8日後*～初回投与の56日後*まで投与された。さらに、朝夕にアルブミンも輸注された。初回投与の8日後*、臨床検査結果で以下が認められた。アルブミン値 26 g/L、血小板数72.00 × 10^9/L（正常範囲 : [redacted]～[redacted][redacted]L)、及びプロトロンビン 55.00%（正常範囲：70.00%超)。その他の腎機能パラメータであるナトリウム、カリウム、クレアチニン及び尿素は正常範囲内であった。同日、被験者は退院した。

初回投与の9日後*、末梢性浮腫の事象は非重篤、Grade 1 に改善した。初回投与の26日後*、アルブミンは 28.00 g/L、CrCL は 164.70 mL/min であった。その他の腎機能パラメータであるクレアチニン、カリウム、ナトリウム及び総蛋白は正常範囲内であった（尿素値は得られていなかった）。初回投与の35日後*、非重篤な有害事象の腹水（肝腹水）（Grade 2) が発現した。同日、コンピュータ断層撮影（CT）スキャンにて、腫瘍病変の進行を伴わない、門脈血栓症の完全な広がりが判明した。初回投与の36日後*、末梢性浮腫の事象は Grade 2 に悪化した。初回投与の39日後*、アルブミンは 27.00 g/L であった。その他の腎機能パラメータであるクレアチニン、CrCL、カリウム、ナトリウム、総蛋白及び尿素は正常範囲内であった。初回投与の43日後*、臨床検査結果で以下が認められた。ナトリウム135.00 mmol/L、アルブミン20.00 g/L、血小板数121.00 × 10^9/L、及びプロトロンビン 53.00%。カリウム及びクレアチニンの値は正常範囲内であった。

テポチニブの直近の投与当日、初回投与 48 日後の[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、非重篤な有害事象の限局性浮腫（腹部浮腫）（Grade 1）が発現した。初回投与の49日後*に限局性浮腫の事象のためテポチニブの投与が一時的に中断された。

初回投与の56日後*、末梢性浮腫及び限局性浮腫の事象はGrade 2 に悪化し、重篤になった。被験者は再入院した。同日、ナトリウムは135.00 mmol/L、アルブミンは20.00 g/L、血小板数は121.00 × 10^9/L、APTT は 35.60 秒、及びプロトロンビン時間は 18.70 秒であった。その他の関連する臨床検査値であるクレアチニン、CrCL、カリウム、総蛋白及びPINR は正常範囲内であった（尿素値は得られていなかった）。身体的検査では、上下肢に両側性圧痕浮腫、腹部膨満、及び労作性呼吸困難が認められた。肺胞呼吸音も両肺底で減弱しており、断続性ラ音は聴取されなかった。被験者は、末梢性浮腫に対してフロセミド 250 mg（経口）1 日 2 回、塩化カリウム 600 mg（経口）1 日3 回、及びスピロノラクトン50 mg（経口）1 日 2 回を、全剤とも 初回投与の56日後*から投与された。さらに被験者は、疼痛に対してパラセタモール1000 mg（経口、頓用）を初回投与の56日後*から、循環血液量の回復及び維持のためヒトアルブミン100 mL（静脈内）1 日1 回を初回投与の56日後*～初回投与の63日後*まで投与された。末梢性浮腫及び限局性浮腫の事象のためテポチニブの投与は引き続き中断された。

初回投与の60日後*、非重篤な有害事象の静脈血栓症（Grade 2）が発現した。同日、血小板数は106.00 × 10^9/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]L）、APTT は39.80 秒、プロトロンビン時間は20.00 秒、アルブミンは 25.00 g/L、総蛋白は 61.00 g/L、及び体温は 38.50～39.00°C であった。その他の関連する臨床検査値であるクレアチニン、CrCL、カリウム、ナトリウム、尿素及びPINRは正常範囲内であった。被験者は、静脈血栓症に対してバンコマイシン塩酸塩1000 mg（経口）1 日 1 回を初回投与の60日後*～初回投与の63日後*まで、オフロキサシン 200 mg（経口）1 日 2 回を 初回投与の60日後*～初回投与の78日後*まで、及びクリンダマイシン300 mg（経口）1 日 3 回を初回投与の63日後*～初回投与の78日後*まで投与され、予防のための抗凝固剤としてエノキサパリンナトリウム 4000 IU（皮下）1 日 1 回を初回投与の60日後*～初回投与の77日後*まで投与された。

初回投与の63日後*、限局性浮腫の事象は消失し、末梢性浮腫の事象は非重篤なGrade 1 に改善した。同日、被験者は退院した。

初回投与の68日後*日、テポチニブの投与を同用量の500 mg で再開した。

初回投与の77日後*、静脈血栓症の事象は消失した。初回投与の82日後*、肝スキャンにて、HCC における 23 mm の結節性病変が認められ、非代償性腹水を確認した。被験者は、黄疸及び浮腫を伴う非代償性肝硬変と関連する全身状態悪化の管理のため再入院し、腹水感染も疑われた。初回投与の84日後*、臨床検査結果で以下が認められた。ナトリウム133.00 mmol/L、アルブミン25.00 g/L、クレアチニン106.00 µmol/L、APTT 36.40 秒、プロトロンビン時間19.80 秒、及び血小板数121.00 × 10^9/L。その他の関連する臨床検査値である CrCL、カリウム、総蛋白、尿素及び PINR は正常範囲内であった。

テポチニブの投与は被験者の判断で永続的に中止され、最終投与は初回投与の99日後*であった。 初回投与の102日後*、末梢性浮腫の事象は重篤、Grade 3 に悪化し、重篤な事象の腹膜炎（腹水感染、Grade 2）も認められた。被験者は末梢性浮腫及び腹膜炎の悪化、浮腫代償不全、全身状態悪化、及び腹水のため入院した。被験者は、腹水の基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ（ESBL）大腸菌（*E. coli*）感染と診断され、難治性肝腎症候群を合併した。初回投与の102日後*、臨床検査結果で以下が認められた。ナトリウム130.00 mmol/L、尿素16.20 mmol/L、アルブミン17.00 g/L、クレアチニン219.00 µmol/L、CrCL 48.63 mL/min、WBC 数18.70 × 10^9/L、及び好中球数15.90 × 10^9/L。カリウム及び総蛋白の値は正常範囲内であった。同日、尿検査で微量の蛋白が認められた。被験者は、腹膜炎に対してセフトリアキソンナトリウム1000 mg（経口）1 日 1 回を初回投与の102日後*～初回投与の105日後*まで投与された。

初回投与の103日後*、胸部 X 線検査を実施したところ、胸膜疾患の病巣は認められなかった。初回投与の103日後*、初回投与の105日後*、初回投与の107日後*、及び初回投与の109日後*に、緩和穿刺により腹水を排出した。排出した腹水の培養でESBL *E. coli* が認められた。被験者はアルブミンを注入された。

初回投与の105日後*、非重篤な有害事象の腹痛（Grade 2）が発現した。同日、血液培養で ESBL *E. coli* に類似した好気性及び嫌気性桿菌の増殖が認められた。

初回投与の107日後*、臨床検査結果で以下が認められた。WBC 数20.30 × 10^9/L、血小板数141.00 × 10^9/L、クレアチニン 245.00 µmol/L、CrCL 43.47 mL/min、ナトリウム 126.00 mmol/L、総ビリルビン 48.00 µmol/L、総蛋白55.00 g/L、及び尿素18.50 mmol/L。カリウムの値は正常範囲内であった。（好中球、アルブミン、APTT、PINR の値及びプロトロンビン時間は得られていなかった）。同日、被験者は重篤な有害事象の肝腎症候群（Grade3）と診断された。被験者は、肝腎症候群に対してterlipressin

acetate（Glypressin）1 mg（経口）1 日1 回を初回投与の107日後*～初回投与の109日後*まで投与された。入院中、ESBL *E. coli* 耐性菌に伴う腹膜炎のため、被験者の状態は悪化した。Terlipressin による治療にもかかわらず、腹膜炎は難治性肝腎症候群を伴う腎機能悪化を合併した。

被験者の神経学的状態は悪化し、terlipressin による虚血性神経学的合併症を伴う又は伴わない代謝性昏睡によるものである可能性が考えられた。腹痛が持続したため、緩やかな用量調節とともにモルヒネシリンジを手配した。

初回投与の109日後*、血小板数は99.00 × 10^9/L、APTT は40.20 秒、PINR は2.13、プロトロンビン時間は23.90 秒、WBC 数は18.90 × 10^9/L、クレアチニンは 275.00 µmol/L、CrCL は38.72 mL/min、カリウムは3.30 mmol/L、ナトリウムは 131.00 mmol/L、総ビリルビンは 46.00 µmol/L、総蛋白は 62.00 g/L、及び尿素は 30.40 mmol/L であった（アルブミン及び好中球の値は得られていなかった）。初回投与の110日後*、被験者は昏睡状態に陥った。初回投与の111日後*、被験者はミダゾラム5 mg（静脈内）1日1 回を投与された

被験者は 初回投与の111日後*に疾患進行のため死亡した。剖検は実施されなかった。腹水、末梢性浮腫、腹膜炎、腹痛、及び肝腎症候群の事象は死亡時に持続していた。

担当医は、末梢性浮腫及び限局性浮腫をテポチニブとの因果関係が否定できない事象と判断した。治験依頼者は、末梢性浮腫及び限局性浮腫をテポチニブとの因果関係が否定できる事象と判断した。肝硬変、腫瘍門脈血栓症、及び併用薬のアムロジピンが、末梢性浮腫及び限局性浮腫の事象のその他の原因として考えられた。

被験者 ID： [redacted]
国： イタリア
事象カテゴリー： ☐疾患進行及びテポチニブとの因果関係が否定できる試験治療下で発現した有害事象以外の死亡
☒テポチニブとの因果関係が否定できないと考えられる重篤な有害事象
☐因果関係が否定できない、中止に至った試験治療下で発現した有害事象
☐特に注目すべき有害事象
症例番号： [redacted]
事象（MedDRA PT）： 急性腎障害（急性腎障害）

本被験者は7[redacted]歳男性のHCC（亜部位：肝右葉）患者で、第Ib相でテポチニブ500 mg 1日1回投与に割り付けられたが、重篤な有害事象の急性腎障害（Grade 3）を発現した。

有害事象と関連のある病歴は以下のとおりであった。[redacted]年からのB型肝炎及びC型肝炎、[redacted]年からの高血圧、[redacted]年からの[redacted]、及び[redacted]年[redacted]月からの末梢性浮腫。

以下の併用薬を使用していた。[redacted]年（開始日不明）から[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで高血圧に対するramipril（2.5 mg 1日1回、経口）、[redacted]年（開始日不明）から[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで高血圧に対するソタロール塩酸塩（80 mg 1日2回、経口）、[redacted]年から予防的投与としてタムスロシン（0.4 mg 1日1回、経口）、[redacted]年[redacted]月（開始日不明）から[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで胃の予防に対するエソメプラゾールマグネシウム（40 mg、1日2回、経口）、[redacted]年[redacted]月（開始日不明）から[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで利尿薬としてcanrenone（100 mg 1日2回、経口）及びフロセミド（25 mg 1日1回、経口）、[redacted]年[redacted]月（開始日不明）から予防的投与として炭酸カルシウム（1カプセル1日1回、経口）及びクロドロン酸ナトリウム（200 mg、経口、5日に1回）並びに疼痛に対するパラセタモール／コデイン（300/30）（Linoltec with codeine）（1カプセル、経口、頓用）、[redacted]年[redacted]月[redacted]日からヘモグロビン低値に対する鉄剤（1カプセル1日1回、経口）及び胸焼け予防的投与として炭酸カルシウム／アルギン酸ナトリウム／炭酸水素ナトリウム（1カプセル 1日2回、経口）、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで末梢性浮腫に対するcanrenone（400 mg1日1回、経口）及び利尿薬としてフロセミド（50 mg 1日2回、経口）、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで利尿薬としてcanrenone（100 mg1日2回、経口）及びフロセミド（25 mg1日1回、経口）、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで利尿薬としてcanrenone（400 mg1日1回、経口）及び利尿薬としてフロセミド（25 mg 1日3回、経口）。

被験者は[redacted]年[redacted]月にHCC（塊状型及び索状型）と最初に診断され、病期はT2 N1 MXであった（試験登録時はT2cN1M0）。[redacted]年[redacted]月、転移又は局所進行癌の初発が確認された。試験登録時の被験者のECOGスコアは0であった。

被験者は以下の悪性腫瘍に対する手術を受けた。[redacted]年[redacted]月に肝切除（肝区域VIII、）及び肝切除（肝区域III、[redacted]年[redacted]月）。化学療法歴として、[redacted]年[redacted]月から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までソラフェニブが投与された。放射線療法歴及び局所領域療法歴はなかった。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日のスクリーニング時点で、アルブミン値は35.00 g/L（正常範囲：35.00～50.00 g/L）であった。ベースラインの[redacted]年[redacted]月[redacted]日、臨床検査結果で以下が認められた。血中尿素窒素（BUN）増加10.80 mmol/L（正常範囲：[redacted]～[redacted] mmol/L）、クレアチニン113.00 µmol/L（正常範囲：[redacted]～[redacted] µmol/L）、CrCL低値47.96 mL/min（正常範囲：[redacted]～[redacted] mL/min）、カリウム4.10 mmol/L

（正常範囲：3.50～5.30 mmol/L）、ナトリウム 138.00 mmol/L（正常範囲：136.00～146.00 mmol/L）、総蛋白 69.00 g/L（正常範囲：[redacted]～[redacted] g/L）、ALT 増加 46.00 IU/L（正常範囲：1.00～40.00 IU/L）、ALP 93.00 IU/L（正常範囲：35.00～300.00 IU/L）、AST 増加 89.00 IU/L（正常範囲：1.00～37.00 IU/L）、γ-GTP 増加 109.00 IU/L（正常範囲：1.00～55.00 IU/L）、及び総ビリルビン 13.00 µmol/L（正常範囲：2.73～18.80 µmol/L）。

被験者は[redacted]年[redacted]月[redacted]日にテポチニブを初回経口投与された。

初回投与の14日後*、被験者は非重篤な有害事象の血中クレアチニン増加（Grade 2、217.00 µmol/L）と診断された。その他の関連する検査値は、BUN 21.00 mmol/L 及び CrCL 21.37 mL/min であった。アルブミン、カリウム、ナトリウム及び総蛋白の値は正常範囲内であった。初回投与の21日後*、臨床検査結果で以下が認められた。BUN 16.70 mmol/L、クレアチニン156.00 µmol/L、CrCL 29.58 mL/min、及びカリウム 5.70 mmol/L。その他の関連する臨床検査値であるアルブミン及びナトリウムは正常範囲内であった（総蛋白値は得られていなかった）。同日、血中クレアチニン増加の事象は Grade 1 に改善した。被験者は以下の治療を開始した。初回投与の21日後*から初回投与の42日後*まで利尿薬としてフロセミド（25 mg 1 日3 回、経口）、初回投与の28日後*から 初回投与の39日後*まで利尿薬としてcanrenone（100 mg 1 日4 回、経口）、初回投与の21日後*から初回投与の35日後*まで腎機能補助薬としてヒトアルブミン（2 バイアル、静脈内、頻度不明）。

直近のテポチニブ投与当日、初回投与 35 日後の[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、被験者は重篤な有害事象の急性腎障害（Grade 3）と診断された。本事象は入院を必要とした。同日、非重篤な有害事象のB型肝炎増悪（Grade 1）及び末梢性浮腫（Grade 2）が報告された。初回投与の35日後*に実施された臨床検査で、BUN 24.70 mmol/L、クレアチニン311.00 µmol/L、及び CrCL 15.39 mL/min と判明した。その他の腎機能パラメータであるアルブミン、カリウム、ナトリウム、総蛋白、並びに肝機能パラメータであるALT、AST、γ-GTP 及び総ビリルビンは正常範囲内であった。同日、被験者は入院した。被験者は以下の治療を継続した。初回投与の35日後*から初回投与の40日後*まで急性腎障害に対するフロセミド（20 mg 1 日 1 回、静脈内）、初回投与の35日後*に 1 回のみ腎機能補助薬としてヒトアルブミン（2 バイアル、静脈内）、初回投与の35日後*からB型肝炎に対するラミブジン（100 mg 1 日1 回、経口）、及び 初回投与の35日後*から 初回投与の44日後*まで胃保護薬としてランソプラゾール（30 mg 1日1 回、経口）。初回投与の36日後*に急性腎障害の事象のためテポチニブの投与が一時的に中断された。

被験者は、初回投与の39日後*から初回投与の45日後*まで末梢性浮腫に対してアモキシシリン／クラブラン酸（1 mg 1 日2 回、経口）を投与され、急性腎障害の事象に対してフロセミドによる治療を継続した：20 mg、静脈内（頻度不明）を 初回投与の40日後*～初回投与の41日後*；100 mg（ポンプで24 時間）、静脈内（頻度不明）を 初回投与の41日後*日～初回投与の43日後*；125 mg 1 日1 回、経口を初回投与の43日後*～初回投与の63日後*。初回投与の43日後*に被験者は、腎機能補助薬としてヒトアルブミン 2 バイアル 1 日 1 回（静脈内）も投与された。末梢性浮腫の事象は、初回投与の43日後*に消失した。

初回投与の44日後*、臨床検査結果で以下が認められた。クレアチニン 1.69 mg/dL（正常範囲：[redacted]～[redacted] mg/dL）、CrCL 39.00 mL/min、アルブミン3.20 g/dL（正常範囲：3.50～5.00 g/dL）、尿素80 mg/dL（正常範囲：[redacted]～[redacted] mg/dL）、推定糸球体濾過量 39.00 mL/min（正常範囲：報告なし）、ALT 58.00 U/L、AST 43.00 IU/L。同日、事象の急性腎障害の事象は非重篤、Grade 2 に改善し、被験者は退院した。被験者は、胃保護薬としてエソメプラゾールマグネシウム40 mg 1 日 2 回（経口）を

初回投与の44日後*から投与され、急性腎障害の事象に対してcanrenone 50 mg 1 日1 回（経口）を初回投与の45日後*から投与された。

初回投与の49日後*、臨床検査結果で以下が認められた。BUN 15.30 mmol/L、クレアチニン142.00 µmol/L、CrCL 33.64 mL/min、ALT 102.00 IU/L、及びAST 93.00 IU/L。その他の関連する臨床検査値であるアルブミン、カリウム、ナトリウム、ALP、γ-GTP 及び総ビリルビンは正常範囲内であった（総蛋白値は得られていなかった）。同日、急性腎障害の事象は Grade 1 に改善し、300 mg に減量してテポチニブの投与が再開された。被験者は以下の治療を継続した。急性腎障害の事象に対してフロセミド125 mg 1 日2 回経口を 初回投与の63日後*～初回投与の160日後*、300 mg 1 日1 回経口を初回投与の64日後*～初回投与の82日後*、25 mg 1 日 2 回経口を 初回投与の82日後*～初回投与の103日後*、及び 50 mg 1 日 2 回経口を 初回投与の104日後*～初回投与の124日後*。腎機能補助薬としてヒトアルブミン 10 mg 週 3 回静脈内を初回投与の82日後*～。初回投与の103日後*、被験者は非重篤な有害事象のリンパ浮腫（Grade 1）と診断された。

初回投与の124日後*、臨床検査結果で以下が認められた。BUN 17.70 mmol/L、クレアチニン221.00 µmol/L、CrCL 23.47 mL/min、ALT 54.00 IU/L、AST 70.00 IU/L、及びγ-GTP 59.00 IU/L。そして、急性腎障害の事象はGrade 2 に悪化した。その他の関連する臨床検査値であるカリウム、ナトリウム、ALP 及び総ビリルビンは正常範囲内であった（総蛋白及びアルブミンの値は得られていなかった）。初回投与の124日後*、急性腎障害のためテポチニブの投与が一時的に中断され、その後、疾患進行により永続的に中止した。

初回投与の148日後*、疾患進行のため被験者の治験手順を中止した。被験者は急性腎障害に対し、初回投与の161日後*よりフロセミド75 mg 1 日2 回が経口投与された。

初回投与の307日後*、被験者は生存追跡調査期間中に疾患進行のため死亡した。剖検に関する情報は得られなかった。急性腎障害、血中クレアチニン増加、B型肝炎、及びリンパ浮腫の事象は死亡時に持続していた。

担当医は、急性腎障害をテポチニブとの因果関係が否定できない事象と判断した。治験依頼者も、急性腎障害をテポチニブとの因果関係が否定できない事象と判断した。ベースライン時の尿素増加及び CrCL 低下、並びに、長年にわたる高血圧の病歴及び B 型・C 型肝炎ウイルス感染が、急性腎障害の事象のその他の原因として考えられた。

被験者 ID： [redacted]
国： イタリア
事象カテゴリー： ☐疾患進行及びテポチニブとの因果関係が否定できる試験治療下で発現した有害事象以外の死亡
☒テポチニブとの因果関係が否定できないと考えられる重篤な有害事象
☒因果関係が否定できない、中止に至った試験治療下で発現した有害事象
☐特に注目すべき有害事象
症例番号： [redacted]
事象（MedDRA PT）： 手と脚の浮腫（末梢性浮腫）

本被験者は7[redacted]歳男性のHCC（亜部位：区域IV及びIII）患者で、第Ib相でテポチニブ500 mg 1日1回投与に割り付けられたが、重篤な有害事象の末梢性浮腫（Grade 3）を発現した。

有害事象と関連のある病歴は以下のとおりであった。[redacted]年から高血圧、[redacted]年に[redacted]、及び[redacted]年[redacted]月に診断された肝硬変。

被験者には[redacted]年～[redacted]年まで飲酒歴があった（ワインを1日[redacted] mL、及び蒸留酒を週[redacted]mL）。

以下の併用薬を使用していた。[redacted]年から高血圧に対するバルサルタン／ヒドロクロロチアジド（172.5 mg 1日1回、経口）、[redacted]年から高血圧に対するチクロピジン（250 mg 1日1回、経口）、及び[redacted]年[redacted]月[redacted]日から疼痛に対するコデイン／パラセタモール（Panadeine）（500/30 mg、頓用、経口）。

被験者は[redacted]年[redacted]月にHCC（結節型、充実型、高分化型）と最初に診断され、病期はT1N0M0であった（試験登録時はT1N0M0）。試験登録時の被験者のECOGスコアは0であった。

化学療法歴として、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までソラフェニブが投与された。放射線療法歴はなかった。

ベースラインの[redacted]年[redacted]月[redacted]日、腎機能パラメータは以下のとおりであった。アルブミン42.00 g/L（正常範囲：35.00～50.00 g/L）、クレアチニン97.00 µmol/L（正常範囲：[redacted]～[redacted] µmol/L）、CrCL 70.08 mL/min（正常範囲[redacted]～[redacted] mL/min）、カリウム3.70 mmol/L（正常範囲：3.50～5.30 mmol/L）、ナトリウム139.00 mmol/L（正常範囲：135.00～153.00 mmol/L）、総蛋白73.00 g/L（正常範囲：[redacted]～[redacted] g/L）、及び尿素6.50 mmol/L（正常範囲：[redacted]～[redacted] mmol/L）。

被験者は[redacted]年[redacted]月[redacted]日にテポチニブを初回経口投与された。直近のテポチニブ投与当日、初回投与81日後の[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、非重篤な有害事象の末梢性浮腫（手と脚の浮腫）（Grade 1）が発現した。

被験者は、末梢性浮腫の事象に対してamiloride／ヒドロクロロチアジド（Moduretic）55 mg 1日1回、経口を初回投与の81日後*～初回投与の85日後*まで投与された。

初回投与の85日後*、末梢性浮腫の事象は重篤、Grade 3に悪化した。本事象は医学的に重要と判断された。同日、クレアチニンは117.00 µmol/L、CrCLは60.33 mL/min、及び尿素は7.50 mmol/Lであった。アルブミン、カリウム、ナトリウム及び総蛋白の値は正常範囲内であった。

末梢性浮腫の事象のためテポチニブの投与は永続的に中止され、最終投与は初回投与の84日後*であった。

被験者は、フロセミド 25 mg 1 日 1 回経口及びカンレノ酸カリウム 100 mg 1 日 1 回経口を、両剤とも初回投与の86日後*～初回投与の96日後*まで投与された。しかし、被験者はこの治療に反応しなかった。

初回投与の115日後*、末梢性浮腫の事象は非重篤、Grade 2 に改善した。

初回投与の120日後*、被験者は臨床的疾患進行のため入院した。初回投与の121日後*、CrCLは69.46 mL/min、尿素は 8.20 mmol/L であった。その他の関連する臨床検査値であるアルブミン、クレアチニン、カリウム、ナトリウム及び総蛋白は正常範囲内であった。末梢性浮腫の予防として、患者はフロセミド 25 mg 1 日 2 回（経口）、ヘパリンカルシウム 5700 IU 1 日 1 回（皮下）、及びカンレノ酸カリウム 100 mg 1 日1 回（経口）を、全て初回投与の121日後*から投与された。

初回投与の121日後*、有害事象の末梢性浮腫のため被験者の治験手順を中止した。

初回投与の126日後*、CT スキャンで、基礎疾患の進行が判明した。

初回投与の127日後*、末梢性浮腫の事象は消失し、被験者は退院した。

担当医は、末梢性浮腫をテポチニブとの因果関係が否定できない事象と判断した。治験依頼者は、末梢性浮腫をテポチニブとの因果関係が否定できる事象と判断した。肝硬変の病歴、及び基礎疾患の HCC の疾患進行が、本事象のその他の原因として考えられた。

被験者 ID： [redacted]
国： フランス
事象カテゴリー： ☐疾患進行及びテポチニブとの因果関係が否定できる試験治療下で発現した有害事象以外の死亡
☒テポチニブとの因果関係が否定できないと考えられる重篤な有害事象
☐因果関係が否定できない、中止に至った試験治療下で発現した有害事象
☐特に注目すべき有害事象
症例番号： [redacted]
事象（MedDRA PT）： 急性腎障害（急性腎障害）

本被験者は7[redacted]歳男性のHCC（原発部位及び亜部位は肝：ICD C22.00）患者で、第II相でテポチニブ500 mg 1日1回投与に割り付けられたが、重篤な有害事象の急性腎障害（Grade 2）を発現した。

有害事象と関連のある病歴は以下のとおりであった。[redacted]年からの動脈性高血圧、[redacted]年[redacted]月[redacted]日からの[redacted]、発現日不明の[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び[redacted]。

以下の併用薬を使用していた。高血圧に対するカンデサルタンシレキセチル8 mg 1日1回経口、開始日不明～[redacted]年[redacted]月[redacted]日。

被験者は[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、アルコール性肝硬変に起因する、血管浸潤を伴うHCC（びまん型、索状型、低分化型）と最初に診断され、病期はT2N0M1であった（試験登録時はT3bN0M1）。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、転移又は局所進行癌の初発が確認された（部位不明）。試験登録時の被験者のECOGスコアは0であった。

化学療法歴として、[redacted]年[redacted]月（日付不明）から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までソラフェニブが投与された。放射線療法歴、手術歴、又は局所領域療法歴はなかった。

ベースラインの[redacted]年[redacted]月[redacted]日、臨床検査結果で以下が認められた。ナトリウム136.00 mmol/L（正常範囲：136.00～145.00 mmol/L）、カリウム4.30 mmol/L（正常範囲：3.50～5.10 mmol/L）、総蛋白82.00 g/L（正常範囲：[redacted]～[redacted] g/L）、アルブミン39.00 g/L（正常範囲：[redacted]～[redacted] g/L）、クレアチニン102.00 µmol/L（正常範囲：[redacted]～[redacted] µmol/L）、CrCL 67.80 mL/min（正常範囲：[redacted]～[redacted] mL/min）、尿素8.20 mmol/L（正常範囲：[redacted]～[redacted] mmol/L）、総ビリルビン13.00 µmol/L（正常範囲：3.00～17.00 µmol/L）、AST 増加 136.00 IU/L（正常範囲：15.00～37.00 IU/L）、ALT 増加194.00 IU/L（正常範囲：16.00～61.00 IU/L）、γ-GTP増加447.00 IU/L（正常範囲：15.00～85.00 IU/L）、及びALP増加294.00 IU/L（正常範囲：50.00～136.00 IU/L）。

被験者は[redacted]年[redacted]月[redacted]日にテポチニブを初回経口投与された。直近のテポチニブ投与当日、初回投与7日後の[redacted]年[redacted]月[redacted]日、臨床検査結果で以下が認められた。ナトリウム135.00 mmol/L、カリウム 4.80 mmol/L、総蛋白 84.00 g/L、アルブミン 33.10 g/L、クレアチニン 129.00 µmol/L、CrCL 52.69 mL/min、尿素10.30 mmol/L、総ビリルビン20.00 µmol/L、AST 136.00 IU/L、ALT 194.00 IU/L、γ-GTP 435.00 IU/L、及びALP 321.00 IU/L。同日、被験者は非重篤な有害事象の急性腎障害（Grade 1）、低アルブミン血症（Grade 1）、血中ビリルビン増加（Grade 1）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3）、及び下痢（Grade 1）と診断された。テポチニブの投与は変更なく継続された。

初回投与の14日後*、臨床検査結果で以下が認められた。総蛋白90.00 g/L、アルブミン35.90 g/L、クレアチニン143.00 µmol/L、CrCL 46.81 mL/min、尿素11.00 mmol/L、AST 604.00 IU/L、ALT 432.00 IU/L、

γ-GTP 606.00 IU/L、及び ALP 681.00 IU/L。同日、被験者は非重篤な有害事象の血中アルカリホスファターゼ増加（Grade 3）、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3）と診断された。その他の関連する臨床検査値であるナトリウム、カリウム及び総ビリルビンは正常範囲内であった。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の事象のためテポチニブの投与は永続的に中止され、最終投与は 初回投与の13日後*であった。同日、血中ビリルビン増加の事象は消失したと判断された。

初回投与の21日後*、臨床検査結果で以下が認められた。ナトリウム 134.00 mmol/L、アルブミン 32.10 g/L、尿素11.10 mmol/L、クレアチニン140.00 μmol/L、CrCL 47.20 mL/min、AST 474.00 IU/L、ALT 288.00 IU/L、γ-GTP 553.00 IU/L、及びALP 616.00 IU/L。その他の関連する臨床検査値であるカリウム、総蛋白及び総ビリルビンは正常範囲内であった。

初回投与の21日後*、被験者は下大静脈の血栓増大を伴う細胞溶解（Grade 3）と診断された。同日、細胞溶解に対して CT スキャンを実施したところ、下大静脈血栓の体積のわずかな増加が認められ、肝合流部にある血栓が静脈径の半分以上に影響を及ぼしていた。しかし、肝静脈は拡張しておらず、血栓の影響を受けていなかった。同日、プロトロンビン時間は 12.60 秒（正常範囲 : 9.10～12.50 秒）、PINR は 1.09（正常範囲は得られていない）であった。しかし、血小板数（310.00 × 10^9/L）及び APTT（30.20 秒）は正常範囲内であった。同日実施した CT スキャンで、右副腎が腫瘍の影響を受けていることが示された。

初回投与の21日後*、脊椎造影CT でも疾患進行が認められ、[redacted]（Grade 3）と診断された。解剖病理報告書によると、細胞溶解の病因は[redacted]を伴うHCC進行であった。血中アルカリホスファターゼ増加の事象はGrade 2 に改善し、同日、被験者は非重篤な有害事象の血中甲状腺刺激ホルモン増加（Grade 1）と診断された。固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）に従った腫瘍評価では「安定」と示され、新規病変は認められなかった。被験者はcruoric（血餅）血栓症疑いに対して 初回投与の21日後*よりダルテパリンナトリウム15 IU 1 日1 回を皮下投与され、肝静脈合流部の血栓予防のため初回投与の21日後*日～初回投与の28日後*までprednisone 40 mg 1 日1 回を経口投与された。

初回投与の28日後*、臨床検査結果で以下が認められた。ナトリウム 128.00 mmol/L、アルブミン 29.30 g/L、クレアチニン 171.00 μmol/L、CrCL 38.20 mL/min、及び尿素 20.60 mmol/L。カリウム及び総蛋白の値は正常範囲内であった。同日実施した尿検査は正常範囲内であった。急性腎障害の事象はGrade 2 に悪化した。本事象は、入院を必要としたことから重篤な有害事象と判断され、医学的に重要と判断された。同日実施された全ての肝生検（HCC のない肝の部分）で[redacted]が確認された。被験者は、初回投与の28日後*よりprednisone を20 mg 1 日1 回（経口）に減量して治療を継続した。

初回投与の30日後*、被験者は急性腎障害及び肝腎症候群疑いのため入院した。同日、肝の針生検にて、線維症から肝硬変への進行を伴って慢性バッドキアリ症候群の病変が認められ、再生性結節性過形成はみられなかった。小さい癌病巣の断片が、生検の端で見られた。被験者は、生物学的異常以外には臨床症状を示さず、入院中に補液を投与された。急性腎障害の事象について、その他の治療は報告されなかった。同日、急性腎障害の事象のため、併用薬のカンデサルタンシレキセチルが中止された。

初回投与の34日後*、臨床検査結果で以下が認められた。CrCL 67.80 mL/min、尿素7.20 mmol/L、AST 102.00 IU/L、ALT 181.00 IU/L、γ-GTP 461.00 IU/L、及びALP 381.00 IU/L。その他の関連する臨床検査値であるナトリウム、カリウム、総蛋白、クレアチニン、及び総ビリルビンは正常範囲内であった（ア

ルブミン値は報告されていなかった)。同日、急性腎障害の事象は消失した。ALT 及び AST の値はベースライン値に下がり、したがって、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の事象は軽快と判断された。

初回投与の36日後*、アルブミン値は 23.3 g/L であり、低アルブミン血症の事象はGrade 2 に悪化した。同日、補液を中止し、被験者は退院した。テポチニブの投与はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の事象のため以前に中止されていたので、急性腎障害の事象のため治験薬に対して取られた措置は該当なしであった。

初回投与の38日後*、被験者は下大静脈血栓症に対し放射線療法を受けた。初回投与の43日後*、下大静脈血栓症に対する放射線療法のため、被験者の治験手順を中止した。事象の疾患進行は 初回投与の101日後*に消失した。

初回投与の163日後*、被験者は生存追跡調査期間中に疾患進行のため死亡した。剖検に関する情報は得られなかった。下痢、血中アルカリホスファターゼ増加、血中甲状腺刺激ホルモン増加、及び低アルブミン血症の事象は死亡時に持続していた。

担当医は、急性腎障害をテポチニブとの因果関係が否定できない事象と判断した。治験依頼者も、急性腎障害をテポチニブとの因果関係が否定できない事象と判断した。しかし、細胞溶解及び下大静脈の血栓の増大 ([redacted]) を伴う基礎疾患の多巣性 HCC の進行、ソラフェニブの使用、長年にわたる高血圧の病歴、カンデサルタンの使用、及び脱水が、本事象のその他の原因として考えられた。

被験者 ID： [redacted]
国： フランス
事象カテゴリー： ☒疾患進行及びテポチニブとの因果関係が否定できる試験治療下で発現した有害事象以外の死亡
☒テポチニブとの因果関係が否定できないと考えられる重篤な有害事象
☒因果関係が否定できない、中止に至った試験治療下で発現した有害事象
☐特に注目すべき有害事象
症例番号： [redacted]
事象（MedDRA PT）： 低血糖昏睡（低血糖昏睡）

本被験者は 6[redacted] 歳女性の HCC（亜部位：肝左葉）患者で、第 II 相でテポチニブ 500 mg 1 日 1 回投与に割り付けられ、重篤な有害事象の低血糖昏睡（Grade 5）を発現した。

有害事象と関連のある病歴は以下のとおりであった [redacted]年からのC型肝炎（[redacted]を伴う）[redacted]年からの 1 型糖尿病 [redacted]年からの本態性高血圧症、[redacted]年[redacted]月[redacted]日からの[redacted]及び膜性増殖性糸球体腎炎、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]までの[redacted]、[redacted]年からの過敏性ニューロパチー（多発ニューロパチー）、[redacted]年[redacted]月からの[redacted]、及び発現日不明の高コレステロール血症。

以下の併用薬を使用していた [redacted]年から 1 型糖尿病に対するヒトインスリン（11 IU）及び insulin aspartate（38 IU 及び 20 IU）（両剤とも 1 日 1 回皮下）、[redacted] 年から高血圧に対する ramipril（5 mg 1 日 1 回経口）、[redacted] 年（開始日不明）から [redacted] 年[redacted]月[redacted]日まで高血圧に対するヒドロクロロチアジド（25 mg 1 日 1 回経口）、[redacted] 年から多発ニューロパチーに対するガバペンチン 800 mg 1 日 1 回経口）、[redacted] 年[redacted]月から高血圧に対するニカルジピン塩酸塩（50 mg 1 日 2 回経口）、[redacted] 年[redacted]月から骨痛に対するモルヒネ硫酸塩（30 mg 1 日 2 回経口）、[redacted] 年[redacted]月[redacted]日から[redacted] 年[redacted]月[redacted]日までウイルス性胃腸炎に対する diosmectite（3000 mg 1 日 3 回経口）、[redacted] 年[redacted]月[redacted]日から[redacted] 年[redacted]月[redacted]日まで気管支炎に対するアモキシシリン／クラブラン酸（Spektramox）（1000/125 mg 1 日 3 回経口）、helicidine（10% 1 日 3 回経口）、ブタ膵臓 α-アミラーゼ（3000 IU 1 日 3 回経口）及び ethanolamine tenoate/framycetin（3% 1 日 4 回吸入）、[redacted] 年[redacted]月[redacted]日から[redacted] 年[redacted]月[redacted]日まで気管支炎に対するロキシスロマイシン（150 mg 1 日 2 回経口）、及び[redacted] 年[redacted]月[redacted]日から膜性増殖性糸球体腎炎に対するスピロノラクトン（50 mg 1 日 1 回経口）。

被験者は[redacted] 年[redacted]月[redacted]日に HCC（びまん型、偽腺管型、中分化型）と最初に診断され、病期は T2N0M0 であった（試験登録時は T3N0M1）。HCC の原因は、C 型肝炎感染であると推定された [redacted]年[redacted]月[redacted]日、転移又は局所進行癌の初発が確認された（部位不明）。試験登録時の被験者の ECOG スコアは 1 であった。

被験者は以前、局所領域抗悪性腫瘍療法であるラジオ波焼灼療法を[redacted] 年[redacted]月[redacted]日に受け、化学塞栓術を[redacted] 年[redacted]月[redacted]日、[redacted] 年[redacted]月[redacted]日、[redacted] 年[redacted]月[redacted]日、[redacted] 年[redacted]月[redacted]日、[redacted] 年[redacted]月[redacted]日、及び[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受けた。化学療法歴として、[redacted] 年[redacted]月[redacted]日から[redacted] 年[redacted]月[redacted]日までソラフェニブが投与された。被験者は[redacted] 年[redacted]月[redacted]日～[redacted] 年[redacted]月[redacted]日まで、合計照射量 20 Gy の骨への放射線療法を受け、[redacted] 年[redacted]月[redacted]日に放射線治療を受けた（部位不明）。手術歴はなかった。

ベースラインの[redacted]年[redacted]月[redacted]日、臨床検査結果で以下が認められた。ブドウ糖値 5.90 mmol/L（正常範囲：4.00～6.10 mmol/L）。

被験者は[redacted]年[redacted]月[redacted]日にテポチニブを初回経口投与された。

初回投与の4日後*、担当医は被験者が非重篤な有害事象の膜性増殖性糸球体腎炎（Grade 2）を発現したと報告した。初回投与の18日後*、ブドウ糖値は 8.10 mmol/L（正常範囲：3.33～6.10 mmol/L）であった。初回投与の20日後*、非重篤な有害事象のテポチニブの過量投与が発現した（過量投与は患者の死後、治験薬の返却管理中に特定された。被験者が服用したのは 135 錠ではなく 140 錠であったため、ある日、2 倍量を服用したと報告された。被験者の死後、徴候や症状は見つからなかった。これ以上の詳細は得られていない）。

被験者の夫は、被験者は 初回投与の21日後*に低血糖を発症したと治験実施施設に知らせたが、低血糖徴候及び症状は報告されなかった。

テポチニブの直近の投与当日の初回投与の26日後*、被験者は救急科を受診した。グラスゴー昏睡尺度（GCS）は 15 点中 8 点で、重度の低血糖及び低酸素血症性誤嚥性肺炎の可能性が高かった。診察では、被験者に発熱はなく、意識があり、激越が認められ、血行動態的に安定しており、末梢低潅流や呼吸困難の徴候はなかった。同日、ブドウ糖値が0.10 mmol/L（正常値：0.60 mmol/L）に低下したため、被験者は昏睡状態に陥った。被験者のGCS は6、酸素飽和度は酸素15 L 投与下で 99%であった。被験者は、低酸素肺吸入、気管挿管、及び血糖正常化治療によるサポートを受けた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、過量投与の事象は消失したと判断された。

テポチニブの直近の投与翌日、初回投与27 日後の[redacted]年[redacted]月[redacted]日、低血糖昏睡（Grade 5）の診断が確定された。低血糖昏睡の事象のためテポチニブの投与は永続的に中止され、最終投与は 初回投与の26日後*であった。

初回投与の27日後*、臨床検査結果で以下が認められた。AST 484.00 IU/L（正常範囲：10.00～35.00 IU/L）、ALP 1861.00 IU/L（正常範囲：40.00～130.00 IU/L）、総蛋白 62.00 g/L（正常範囲：[redacted]～[redacted] g/L）、クレアチニン 134.00 µmol/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]L）、尿素 15.00 mmol/L（正常範囲：[redacted]～[redacted] mmol/L）、WBC 数10.30 × 10^9/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]L）、好中球数8.30 × 10^9/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]L）、C-反応性蛋白（CRP）28.40 mg/L（正常範囲：0.00～5.00 mg/L）、クレアチンホスホキナーゼ 1021.00 U/L（正常範囲：[redacted]～[redacted] U/L）、APTT 27.20 秒（正常範囲：30.00～39.00 秒）、及びプロトロンビン時間 12.40 秒（正常範囲：10.00～12.00 秒）。同日、ブドウ糖値は、10:38 に 6.70 mmol/L、02:56 に 3.70 mmol/L、3:02 に 14.10 mmol/L、03:08 に 13.50 mmol/L、04:24 に 7.10 mmol/L、09:16 に 3.90 mmol/L、02:21 に 6.40 mmol/L、及び 07:04 に 6.40 mmol/L であった。血液ガス解析で、以下が認められた。重炭酸塩 21.60 mmol/L（正常範囲：23.00～26.00 mmol/L）、酸素分圧（pO_2）15.90 kPa（正常範囲：12.00～13.30 kPa）、及び糖化ヘモグロビン（HbA1c）5.40%（正常範囲：4.00%～6.00%）。

同日（初回投与の27日後*）、脳波検査で、刺激に反応する脳の（領域に）びまん性の損傷が認められ、脳のCT スキャンでは多発性ラクナが認められたが、脳転移、脳出血、又は脳卒中の徴候は認められなかった。また、CT スキャンでは、condensation（凝集）領域は右肺上葉において右肺葉よりも大きく、肺葉の肺炎を示唆していた。初回投与の27日後*、被験者は重篤な有害事象の不快感（Grade 3）、肝不全（Grade 4）、及び誤嚥性肺炎（Grade 3）とも診断された。同日、被験者のECOG スコアは4 であった。

被験者は、初回投与の27日後*から低血糖昏睡に対してデキストロース／塩化ナトリウム注入（500/500 mL、静脈内、頓用）、初回投与の27日後*にフルマゼニル（投与量・経路・頻度不明）及びグルコース（30%）4 回、静脈内、頓用）、初回投与の27日後*から 初回投与の29日後*まで不快感に対してsufentanil（投与量・経路・頻度不明）及び 初回投与の27日後*から 初回投与の38日後*までミダゾラム（5 mg/mL、静脈内、頓用）、初回投与の27日後*から 初回投与の29日後*まで誤嚥性肺炎に対してアモキシシリン／クラブラン酸（Spektramox）400 mg 1 日2 回、静脈内）を投与された。

初回投与の28日後*、血糖の最適化後、ブドウ糖値は 04:49 に 7.20 mmol/L、07:54 に 7.00 mmol/L、11:30 に7.90 mmol/L、03:23 に8.90 mmol/L、07:01 に 7.60 mmol/L、08:02 に8.10 mmol/L、及び 09:09に 7.50 mmol/L であった。被験者は傾眠状態であったが、表出性失語症を伴い、簡単な命令に反応した。被験者は、不快感に対してパラセタモール 1000 mg 1 日 4 回（静脈内）を 初回投与の28日後*～初回投与の29日後*まで投与された。

初回投与の29日後*、ブドウ糖値は、03:51 に6.20 mmol/L、12:41 に6.70 mmol/L、02:45 に7.30 mmol/L であった。同日 19:00、救急科到着時、被験者は激越し、錯乱していた。簡単な命令は理解することができ、表出性失語症が認められた。被験者の GCS は 15 点中 11 点であった。臨床評価にて、両側性縮瞳を伴って瞳孔には反応があり、知覚運動障害はなく、腹部は膨満、拡張し、押圧可能であった。被験者は、同日重篤な有害事象の急性腎障害（Grade 2）及び横紋筋融解症（Grade 3）と診断された。被験者は、初回投与の29日後*に不快感に対してジアゼパム（10 mg 1 日 2 回、静脈内）及び 初回投与の29日後*から初回投与の39日後*までモルヒネ（20 mg、頓用、静脈内）を、初回投与の29日後*から初回投与の31日後*まで誤嚥性肺炎に対してシプロフロキサシン（400 mg 1 日2 回、静脈内）及びピペラシリン／タゾバクタム（Tazocilline）4000 mg 1 日3 回、静脈内）を投与された。

初回投与の30日後*、臨床検査結果で以下が認められた。総ビリルビン 70.00 µmol/L（正常範囲：3.00～18.00 µmol/L）、AST 412.00 IU/L、ALT 172.00 IU/L、ALP 1645.00 IU/L、アルブミン 28.70 g/L（正常範囲：35.20～48.00 g/L）、総蛋白 58.00 g/L、尿素 14.20 mmol/L、クレアチニン 149.00 µmol/L、クレアチンホスホキナーゼ592.00 U/L、クレアチンキナーゼ－筋肉／脳（CK MB）55.00 U/L（正常範囲：0.00～30.00 U/L）、及びCRP 74.20 mg/L。初回投与の30日後*、被験者は不快感に対してクロルプロマジン12.5 mg 1 日1 回（静脈内）を投与された。初回投与の30日後*、被験者は治験手順を完了した。

初回投与の32日後*、ブドウ糖値は7.10 mmol/L、初回投与の33日後*は6.20 mmol/L であった。被験者は不快感に対して、初回投与の32日後*から初回投与の37日後*までクロラゼプ酸二カリウム（60 mg 1 日 1 回、静脈内）及び初回投与の32日後*から初回投与の38日後*までヒヨスチン（1 mg、1 時間ごと、局所）を投与された。

静脈からの水分補給にもかかわらず、低血糖昏睡（Grade 4）は錯乱（Grade 3）、全体的不快感、推定される無症候性誤嚥性肺炎、敗血症性若しくは腫瘍性又は肝不全に起因する黄疸（Grade 1）、及び安定した急性腎障害（Grade 2）に進行したと報告された。推定される横紋筋融解症及び顕著な錯乱の持続は、被験者の昏睡が自宅で遷延したことを示唆した。

低血糖昏睡の事象は死亡に至った。初回投与の39日後*、被験者は生存追跡調査期間中に死亡した。剖検は実施されなかった。不快感、肝不全、誤嚥性肺炎、急性腎障害、及び横紋筋融解症の事象は死亡時に持続していた。

担当医は、低血糖昏睡をテポチニブとの因果関係が否定できない事象と判断した。治験依頼者は、低血糖昏睡をテポチニブとの因果関係が否定できる事象と判断した。インスリン依存性 1 型糖尿病の

合併症及び併用薬（3 種類のインスリン、ガバペンチン）が、低血糖昏睡の事象のその他の原因として考えられた。

被験者 ID： [redacted]
国： フランス
事象カテゴリー： ☐疾患進行及びテポチニブとの因果関係が否定できる試験治療下で発現した有害事象以外の死亡
☒テポチニブとの因果関係が否定できないと考えられる重篤な有害事象
☐因果関係が否定できない、中止に至った試験治療下で発現した有害事象
☐特に注目すべき有害事象
症例番号： [redacted]
事象（MedDRA PT）： 脳血栓症（脳血栓症）

本被験者は5[redacted]歳男性のHCC患者で（原発部位及び亜部位は肝：ICD-C22.00）、第II相でテポチニブ500 mgの1日1回投与に割り付けられたが、重篤な有害事象の脳血栓症（Grade 2）と診断された。

有害事象と関連のある病歴は以下のとおりであった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日からの慢性C型肝炎、[redacted]年[redacted]月[redacted]日からの低アルブミン血症、[redacted]年[redacted]月からの側腹部痛及び[redacted]年[redacted]月からの坐骨神経痛。

以下の併用薬を使用していた。[redacted]年[redacted]月から骨転移に対するデノスマブ月1回静注、[redacted]年[redacted]月から骨転移に対するカルシウム／ビタミンD（Lekovit CA）1000 mg 1日1回経口投与、[redacted]年[redacted]月から[redacted]年[redacted]月まで側腹部痛及び坐骨神経痛に対する塩酸ネボパム1バルブ1日2回経口投与、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで側腹部痛及び坐骨神経痛に対するオキシコドン塩酸塩20 mg 1日2回経口投与及び[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで10 mg 1日2回経口投与、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで癌疼痛に対するプレドニゾロン40 mg 1日1回経口投与、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月不明日まで側腹部痛及び癌疼痛に対するフロログルシン1錠頓用経口投与、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで坐骨神経痛及び癌疼痛に対するオキシコドン塩酸塩30 mg 1日2回経口投与、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで癌疼痛に対するプレドニゾロン40 mg 1日1回経口投与、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで癌疼痛及び坐骨神経痛に対するオキシコドン塩酸塩30 mg 1日3回経口投与及び[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで50 mg 1日2回経口投与、並びに[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで側腹部痛及び癌疼痛に対するオキシコドン塩酸塩20 mg 1日2回経口投与。

被験者は、[redacted]年[redacted]月[redacted]日にHCC（中分化型）と最初に診断され、病期はT3aN0M1であった（試験登録時はT3aN0M1）。HCCの原因はC型肝炎感染であると推測された。同日（2016年2月16日）、転移又は局所進行癌の初発が確認された（部位不明）。試験登録時の被験者のECOGスコアは1であった。

化学療法歴として、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までソラフェニブが投与された。放射線療法歴、手術歴、及び局所領域療法歴はなかった。

被験者は、[redacted]年[redacted]月[redacted]日にテポチニブ（500 mg）を初回経口投与された。初回投与の38日後*、低ナトリウム血症の事象発現により、テポチニブの用量が300 mgに減量された。

初回投与の165日後*、非重篤な有害事象の頭痛（Grade 2）が発現したが、翌日（初回投与の166日後*）には消失した。

直近のテポチニブ（300 mg）投与日、テポチニブ初回投与の168日後である[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、被験者は治験実施施設に来院し、予定されていたCTスキャンを受けた結果、左頸部脳血栓症（Grade

2）が認められた。左頸部脳血栓症の事象は、医学的に重要であると考えられた。同日の臨床検査の結果、APTT 30 秒、プロトロンビン時間 14.8 秒（正常範囲の報告なし）で、血小板数は正常であった。被験者は、脳血栓症の事象に対し、初回投与の169日後*からチンザパリンナトリウム12000 IU を1日1 回経口投与された。

初回投与の171日後*、脳血栓症の事象によりテポチニブの投与を一時的に中断したが、初回投与の178日後*、同用量の 300 mg で再開された。初回投与の178日後*、臨床検査結果で以下が認められた。APTT 31 秒、PINR 1.10、プロトロンビン時間15 秒（正常範囲の報告なし）、プロトロンビン時間比0.8（正常範囲：0.7～1）、アルブミン20 g/L（正常範囲：34～50 g/L）、及び赤血球（RBC）数3.55 × 10^{12}/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]L）。本事象の発現中、血小板数は正常であった。

初回投与の199日後*、臨床検査結果で以下が認められた。APTT 30 秒、PINR 1、プロトロンビン時間13.7 秒、プロトロンビン比97%、APTT 比1.03%、アルブミン 18 g/L、及びRBC 数3.36 × 10^{12}/L。

初回投与の217日後*、臨床検査結果で以下が認められた。APTT 33 秒、プロトロンビン時間14.8 秒、APTT 比1.14%、プロトロンビン時間比82%、アルブミン 21 g/L、及びRBC 数3.59 × 10^{12}/L。血小板数は正常であった。同日実施されたスパイラル CT スキャンで、疾患進行を認めた。初回投与の217日後*、腫瘍評価（RECIST）でPD が認められた。

疾患進行によりテポチニブの投与は永続的に中止され、最終投与は初回投与の220日後*であった。同日（初回投与の220日後*）、疾患進行のため被験者の治験手順を中止した。

初回投与の258日後*、被験者は生存追跡調査期間中に疾患進行により死亡した。剖検は実施されなかった。死亡時、脳血栓症の事象は持続していたと報告された。

担当医は、脳血栓症をテポチニブとの因果関係が否定できない事象と判断した。治験依頼者は、脳血栓症をテポチニブとの因果関係が否定できる事象と判断した。基礎疾患の骨転移を伴う進行性HCC（癌による凝固亢進状態）、転移疼痛の増悪によるオピオイドの増量、及び低アルブミン血症の既往が、本事象のその他の原因として考えられた。

被験者 ID： [redacted]
国： スペイン
事象カテゴリー： ☐疾患進行及びテポチニブとの因果関係が否定できる試験治療下で発現した有害事象以外の死亡
☒テポチニブとの因果関係が否定できないと考えられる重篤な有害事象
☐因果関係が否定できない、中止に至った試験治療下で発現した有害事象
☐特に注目すべき有害事象
症例番号： [redacted]
事象（MedDRA PT）： 熱性症候群（発熱）

本被験者は7[redacted]歳男性の HCC 患者で、第 II 相でテポチニブ 500 mg 1 日 1 回投与に割り付けられたが、重篤な有害事象の発熱（Grade 2）を発現した。

有害事象と関連のある病歴は以下のとおりであった。[redacted]年の[redacted]、[redacted]年からの静脈不全及び末梢動脈閉塞性疾患、並びに[redacted]年のこれらに対する[redacted]及び[redacted]下肢（[redacted]）切断術、[redacted]年からの筋痙縮、[redacted]年からの２型糖尿病、[redacted]年からの脂質異常症、[redacted]年[redacted]月からの高血圧、[redacted]年[redacted]月からの[redacted]及び四肢痛（[redacted]）。

[redacted]～[redacted]年に喫煙歴（1 日[redacted]本）があった。

以下の併用薬を使用していた。[redacted]年から筋痙縮に対するガバペンチン 600 mg 1 日 2 回経口投与、[redacted]年から 2 型糖尿病に対するメトホルミン 850 mg 1 日 3 回経口投与、[redacted]年から末梢動脈閉塞性疾患に対するアスパロン 100 mg 1 日 1 回経口投与及び脂質異常症に対するアトルバスタチン 20 mg 1 日 1 回経口投与、[redacted]年[redacted]月開始日不明から[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで高血圧に対するラミプリル 5 mg 1 日 1 回経口投与、[redacted]年[redacted]月開始日不明から[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで四肢痛に対するメタミゾール 575 mg 1 日 2 回経口投与、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで糖尿病に対するシタグリプチンリン酸塩 1 錠 1 日 3 回経口投与、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から糖尿病に対するインスリン 10 IU 1 日 1 回皮下投与、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで背部痛に対するトラマドール 50 mg 1 日 3 回経口投与、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から背部痛に対するメタミゾール 575 mg 1 日 4 回経口投与、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から発疹に対するクロトリマゾール 1 日 3 回局所塗布、並びに[redacted]年[redacted]月[redacted]日から末梢性浮腫に対するフロセミド 1 mg 1 日 1 回経口投与。

被験者は、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に HCC（結節型、偽腺型、及び中分化型）と最初に診断され、病期は T2N0M0（試験登録時は T2N1M0）で、原因不明の血管浸潤を伴っていた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、転移又は局所進行癌の初発が確認された（部位不明）。試験登録時の被験者の ECOG スコアは 1 であった。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、高周波アブレーションによる局所領域抗悪性腫瘍療法を受けていた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、癌に対する手術として肝切除（[redacted]肝切除）を受けた。化学療法歴として、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までソラフェニブが投与された。放射線療法歴はなかった。

被験者は、[redacted]年[redacted]月[redacted]日にテポチニブを初回経口投与された。直近のテポチニブ投与日、テポチニブ初回投与の 73 日後である[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、被験者は 38.1°C の発熱のため救急室を受診した。戦慄、両側腰痛［右側（非照射側）優位］、及び暗色尿を伴っていた。排尿症候群、腹痛、下痢、嚥下障害、咳嗽又は喀出、呼吸困難又は胸痛は認められず、カテーテルの留置もなかった。被験者は、重篤な有害事象の発熱（Grade 2）を発現し、入院した。初回投与の73日後*、アモキシシリン／クラブラン酸 875/125 mg を 1 日 3 回経口投与された。入院中、被験者の血行動態は安定していたが、体温

*新薬承認情報提供時に置き換え

の上昇がみられた。同日遅くのバイタルサインは、血圧 138/88 mmHg、心拍数 102 拍/分、及び体温 36.30℃ であった。同日、フィブリノゲン 814.00 mg/dL（正常範囲：200.00～400.00 mg/dL）、CRP 28.90 mg/dL（正常範囲:0.00～0.50 mg/dL）、及びプロカルシトニン 0.84 µg/L（正常範囲:0.00～0.50 µg/L）であった。血液及び尿培養検査の実施結果は陰性（尿培養：10.000 未満）であった。白血球増加症及び好中球増加症は認められなかった。胸郭X線では、明らかな浸潤巣は認められなかった。

初回投与の74日後*、発熱の事象によりテポチニブの投与が一時的に中断された。

発熱の事象は 初回投与の74日後*に消失し、同日被験者は退院した。血行動態は安定し、発熱はなかった。

被験者は、発熱に対しレボフロキサシン 500 mg を 1 日 1 回経口投与され（初回投与の75日後*～）、アモキシシリン／クラブラン酸 875/125 mg 8 時間ごと及びパラセタモール 1 g 1 錠 8 時間ごとを 7 日間処方された。

初回投与の91日後*、テポチニブの投与が同用量の500 mg で再開された。

疾患進行によりテポチニブの投与は永続的に中止され、最終投与は 初回投与の129日後*であった。被験者は 初回投与の130日後*に治験手順を完了した。初回投与の154日後*、被験者は生存追跡調査期間中に疾患進行により死亡した。剖検に関する情報は得られなかった。

担当医は、発熱をテポチニブとの因果関係が否定できない事象と判断した。治験依頼者は、発熱をテポチニブとの因果関係が否定できる事象と判断した。基礎疾患の進行性肝癌（不活性感染）による免疫抑制状態及び２型糖尿病とそれに対する[redacted]切断が、発熱の事象のその他の原因として考えられた。

被験者 ID： [redacted]
国： 米国
事象カテゴリー： ☐疾患進行及びテポチニブとの因果関係が否定できる試験治療下で発現した有害事象以外の死亡
☐テポチニブとの因果関係が否定できないと考えられる重篤な有害事象
☐因果関係が否定できない、中止に至った試験治療下で発現した有害事象
☒特に注目すべき有害事象
症例番号： [redacted]
事象（MedDRA PT）：リパーゼ上昇（リパーゼ増加）

本被験者は6[redacted] 歳男性のHCC 患者で、第II 相でテポチニブ 500 mg 1 日1 回投与に割り付けられたが、非重篤な有害事象のリパーゼ増加（Grade 3）と診断された。

有害事象と関連のある病歴は以下のとおりであった。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの[redacted]、[redacted] 年からの２型糖尿病、[redacted]年からの慢性C型肝炎、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの[redacted]、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの[redacted]、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からのリパーゼ増加、[redacted] 年[redacted] 月からの[redacted]及び[redacted]、並びに発症時期不明の高血圧。

[redacted]～[redacted]年に飲酒歴（ビール、週[redacted] mL）があった。

以下の併用薬を使用していた。[redacted] 年から高血圧に対するリシノプリル塩酸塩20～12.5 mg 1 日1 回経口投与、高血圧に対するメトプロロール酒石酸塩25 mg 1 日2 回経口投与、及び２型糖尿病に対するインスリン（Human Mixtard）10 単位1 日 1 回皮下投与、並びに[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から２型糖尿病に対するグリピジド10 mg 1 日2 回経口投与及びメトホルミン500 mg 1 日2 回経口投与。

被験者は[redacted] 年にHCC（索状型及び中分化型）と最初に診断され、病期はT1N0M1（試験登録時はT2N0M0）で、血管浸潤を伴っていた。HCC の原因は C 型肝炎感染であると推測された。[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日、転移又は局所進行癌の初発が確認された（部位不明）。試験登録時の被験者の ECOG スコアは1 であった。

[redacted] 年及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に、癌に対する手術として肝生検を受けた。被験者は、[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日、[redacted] 年[redacted] 月[redacted]日、及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にマイクロ波アブレーション、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に経カテーテル肝動脈化学塞栓療法、及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に経カテーテル肝動脈化学塞栓療法（ドキソルビシン及びリピオドールを使用）による局所領域抗悪性腫瘍療法を受けていた。化学療法歴として、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までソラフェニブが投与された。放射線療法歴はなかった。

テポチニブ初回投与の 7 日前である [redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のスクリーニング時に、被験者は非重篤な有害事象のリパーゼ増加（Grade 2、91 U/L）（正常範囲：0～59 U/L）及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加（Grade 2、235 IU/L）（正常範囲：0～65 IU/L）と診断された。同日のアミラーゼ値は81 IU/L（正常範囲：31～124 IU/L）で、正常であった。

被験者は、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にテポチニブを初回経口投与された。同日、ベースラインで、リパーゼ値の増加（112 U/L）及び γ-GTP 値の増加（259 IU/L）が認められた。本事象の発現中、被験者のアミラーゼ値は正常であった。テポチニブの投与は変更なく継続された。

初回投与の1日後*、リパーゼ値はさらに154 IU/L まで増加し、リパーゼ増加の事象は Grade 3 に悪化した。

初回投与の21日後*の臨床検査の結果、リパーゼ値の 89 U/L への減少が認められ、リパーゼ増加の事象はGrade 2 まで改善した。初回投与の28日後*、リパーゼ値はさらに 68 U/L まで減少したが、γ-GTPは 242 IU/L に増加した。リパーゼ増加の事象は、同日消失したと考えられた。初回投与の39日後*、腫瘍評価（RECIST）でPD が認められた。

初回投与の55日後*、被験者は重篤な有害事象の胃腸出血を発現した。

疾患進行によりテポチニブの投与は永続的に中止され、最終投与は初回投与の36日後*であった。

初回投与の46日後*、疾患進行のため被験者の治験手順を中止した。初回投与の60日後*、被験者は胃腸出血の事象により死亡した。剖検に関する情報は得られなかった。担当医は、胃腸出血の事象が主要死因であると記録した。死亡時、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加の事象は持続していた。

担当医は、リパーゼ増加をテポチニブとの因果関係が否定できない事象と判断した。治験依頼者も、リパーゼ増加はテポチニブとの因果関係が否定できない事象と判断した。ベースラインの血清リパーゼ値上昇（Grade 2）及び併用薬リシノプリルの使用が、リパーゼ増加の事象のその他の原因として考えられた。

被験者ID： [redacted]

副作用疑い報告書

I. 副作用情報

1. 患者イニシャル（名、姓）	1a. 国	2. 生年月日	2a. 年齢：	3.性別	4-6. 副作用発現日	8-12. 該当する副作用全てにチェックを入れる
[redacted]、9[redacted] kg、18[redacted] cm	フランス	[redacted] 日 [redacted] 月 [redacted] 年	7[redacted] 歳	男	[redacted] 日 [redacted] 月 [redacted] 年	☒死亡 ☒入院又は入院期間の延長 ☐永続的又は顕著な障害･機能不全に陥るもの ☐生命を脅かす ☐先天異常 ☐その他の医学的に重大な状態

7ml3. 副作用に関する記述（関連する検査／臨床検査データを含む）

敗血症［敗血症（10040047）］
前立腺炎［前立腺炎（10036978）］

EMR200095-005、EudraCT 2013-002053-30：
これは、非盲検、用量漸増、第 Ib/II 相試験（第 Ib 相は単群 3＋3 デザイン）及び用量確認試験（第 II 相）であり、ソラフェニブ治療が不奏効だった間葉上皮転換因子診断陽性進行 HCC で肝機能 Child Pugh Class A を有する被験者を対象として、テポチニブ単剤療法の有効性、安全性、及び薬物動態を評価することを目的とした。
第 Ib 相：最初に、被験者を各コホート 3 名で連続的に 300 mg の用量に割り付ける。1 つ上のレベルの用量は 500 mg である。用量レベル 300 mg 又は 500 mg の 3 名のうちの 1 名がサイクル 1 で DLT を発現する場合、合計で 6 名となるよう同用量レベルに 3 名を追加登録する。

II. 被疑薬に関する情報

14. 被疑薬（一般名を含む）	20.投与中止後に副作用は軽減したか？
非盲検治療薬：間葉上皮転換因子キナーゼ阻害薬（テポチニブ）（フィルムコート錠）（テポチニブ）	☐はい ☐いいえ ☒非該当

15. 1 日用量	16. 投与経路	21.再投与で副作用は再発したか？
500 mg、1 日 1 回、21 日間	経口	☐はい ☐いいえ ☒非該当
17.使用理由 肝細胞癌		
18. 投与日（開始日／終了日） [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	19. 投与期間 84 日	

III. 併用薬及び病歴

22.併用薬及び投与日（副作用の治療薬を除く）
バラクルード（エンテカビル）（エンテカビル）：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（0.5 mg/j、1 日 1 回）
[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～継続中 1 mg（1 mg、1 日 1 回）

23.関連するその他の病歴（例：診断法、アレルギー性、最終月経月を付した妊娠など）
随伴状態：
[redacted]（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）（継続：はい）：軽度
[redacted]（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）（継続：はい）：中等度
[redacted]（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）（継続：はい）：中等度

IV. 企業情報

24a. 企業の名称及び住所		
Merck Healthcare KGaA Merck Global Patient Safety Frankfurter Str. 250 DARMSTADT 64293 GERMANY		
EudraCT no: 2013-002053-30 試験番号：EMR200095-005 施設番号：[redacted]	24b. 企業管理番号： [redacted]	
24c. 企業が受領した日： 2016 年 1 月 14 日	24d. 情報源： ☒試験 ☐文献 ☐規制当局 ☒医療従事者 ☐その他	
本報告書の日付： 2019 年 5 月 23 日	25a. 報告の種類： ☐初報 ☒追加報告	

CIOMS 報告書の続き 企業管理番号：[redacted]

副作用情報続き

連番：1
副作用：敗血症［敗血症（10040047）］
開始日：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
終了日：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
期間：1 日間

連番：2
副作用：前立腺炎［前立腺炎（10036978）］
開始日：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
終了日：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
期間：24 日間

副作用に関する記述（関連する検査／臨床検査データを含む）（続き）

被験者は、割り付けられた用量のテポチニブを 25 及び／又は 100 mg のフィルムコート錠剤として、1 日 1 回、外来ベースで経口投与された。

第 II 相：第 I 相でテポチニブの用量を決定後、被験者は疾患進行までこの用量の投与を 1 日 1 回継続した。予定される用量は 500 mg 1 日 1 回であった。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、Quintiles Verano Project は、[redacted]の担当医によって報告されたEMR200095-005 試験の本症例報告書を受領した。

7[redacted] 歳の男性被験者は、上記試験への登録中に敗血症及び前立腺炎を発症した。敗血症の重篤性は入院及び死亡であり、前立腺炎の重篤性は入院であった。

上記試験への登録中に、被験者は腹水の別の重篤な有害事象も発症した（事象[redacted] を参照）。

病歴は、慢性Ｂ型肝炎、心房細動、右上腹部痛、慢性胆嚢炎、断続的貧血、動脈性高血圧、断続的便秘、不眠症、脱毛症、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、及び[redacted]であった。

慢性胆嚢炎は前立腺炎のリスク因子とみなされ、敗血症に関連するリスク因子はなかった。

併用薬は、慢性Ｂ型肝炎に対するバラクルード（エンテカビル）、心房細動に対する Previscan (fluindione)、右上腹部痛に対する Actiskenan（モルヒネ硫酸塩）、Durogesic（フェンタニル）及び Efferalgan（パラセタモール）、動脈性高血圧に対するロサルタン、心房細動に対するメトプロロール、脱毛症に対するフィナステリド、断続的便秘に対するモビコール（炭酸水素ナトリウム、塩化カリウム、塩化ナトリウム、マクロゴール 3350）、脳症予防に対するラクツロース、肝性脳症予防に対するリファキシミン、不眠症に対するゾルピデム及びアタラックス（ヒドロキシジン）、並びに[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から手足症候群に対するCereat de galien (cold cream) 10 g 1 日2 回局所投与があった。投与の詳細は併用薬の項を参照。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は説明同意文書に署名し、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、08:15、間葉上皮転換因子キナーゼ阻害薬（テポチニブ）500 mg を初回経口投与された。事象発現前の直近のテポチニブ（300 mg）の投与は、初回投与の84日後*07:30 であった。

同日、非重篤の事象の Grade 2 の腎機能障害発現のため、治験薬の投与は一時的に中断された。治験薬は再開されないと報告された。

被験者は以下の事象を発症した：前立腺炎（有害事象の Grade は重度）、初回投与の88日後*発現。

初回投与の89日後*、被験者は40°C の発熱を伴い、前立腺炎による重度の敗血症のため他院に入院した。

[redacted] 年[redacted] 月（日付不明）、前立腺炎に対し尿検査及び血液培養が実施され、大腸菌感染が判明した。尿検査及び血液培養の検査日は入手不可能であることが確認された。

初回投与の91日後*、事象の前立腺炎の重症度は中等度にダウングレードされた。

前立腺炎に対し、クラフォラン（セフォタキシム）（初回投与の88日後*～初回投与の91日後*）、Amiklin（アミカシン）（初回投与の88日後*～初回投与の90日後*）、Clamoxyl（アモキシシリン）（1000 mg 1 日3 回、初回投与の91日後*～）をいずれも静脈内投与された。クラフォラン及びAmiklin の用量の詳細は入手不可能であることが確認された。

初回投与の112日後*、被験者は退院し、退院要約は入手不可能であることが報告された。

被験者は突然、右季肋部痛を発症したと報告された。初回投与の115日後*、被験者は著しい疼痛を伴う胆嚢炎によると思われる敗血症（致死的グレード）のため入院した。入院時、被験者は疼痛を有し、特に呼吸困難及び錯乱が認められた。熱はなく被験者の腹部は軟らかいが、疼痛を有した。[redacted]を入れたシリンジポンプを設置し、不安のため抗不安用量として Hypnovel（ミダゾラム）が投与された。

初回投与の116日後*、被験者の腎機能不全が悪化し、クレアチニン200、ヘモグロビン72 g/L、CRP 40、及びプロトロンビン時間は25%であった。基準値範囲は入手できなかった。

敗血症は、施設外で発生したため本事象の入院中の医療記録及び治療情報は提供されないと報告された。また、被験者は敗血症による肝腎症候群も発症したと報告された。

初回投与の116日後*、被験者は敗血症により静かに死亡した。剖検は行われなかった。

2 つの事象を受けて治験薬に対して取られた処置は、非該当であった。前立腺炎の結果、治験薬は再開されず、初回投与の105日後*に永続的に中止された。

事象／転帰：前立腺炎は 初回投与の112日後*に回復し、敗血症は 初回投与の116日後*に死亡に至った。

担当医は、敗血症及び前立腺炎と間葉上皮転換因子キナーゼ阻害薬（テポチニブ）との因果関係を、「疑いなし」と評価した。

担当医は、前立腺炎の要因はないと言及した。担当医は、慢性胆嚢炎の病歴が敗血症の要因である可能性があると言及した。

**初回投与の99日後*、担当医より追加情報を受領。追加情報には以下の新たな情報が含まれていた：事象の発現日を（以前の 初回投与の89日後*から）更新。治験薬が再開されないとの情報が報告された。

**初回投与の104日後*、担当医より追加情報を受領。追加情報には以下の新たな情報が含まれていた：事象の用語を（以前のグラム陰性菌性敗血症から）更新、事象の重症度を変更、臨床検査の実施と結果、治療薬の詳細、永続的に中止された日、要因なしが確認された。

**初回投与の106日後*、担当医より追加情報を受領。追加情報には以下の新たな情報が含まれていた：治験薬投与中止に関する情報を更新。

**初回投与の113日後*、担当医より追加情報を受領。追加情報には以下の新たな情報が含まれていた：新たな事象の敗血症が追加された。事象の前立腺炎の終了日及び事象の前立腺炎の転帰、退院日更新。尿、血液培養の臨床検査日並びにクラフォラン及び Amiklin の用量の詳細は入手不可能であるとの情報が更新された。

**初回投与の122日後*、担当医より追加情報を受領。追加情報には以下の新たな情報が含まれていた：敗血症の重篤性について（以前の死亡のみから）入院が追加されたと報告された。事象の敗血症は、施設外で発生したため医療記録及び治療情報は提供されないと報告された。死因は敗血症のみであり、肝腎症候群は敗血症によることが確認された。敗血症のリスク因子を更新。

**初回投与の127日後*、担当医より追加情報を受領。追加情報には以下の新たな情報が含まれていた：退院日が 初回投与の112日後*であると報告された。

**初回投与の134日後*、担当医より追加情報を受領。追加情報には以下の新たな情報が含まれていた：Clamoxyl の用量が（以前の 3000 mg から）更新され、退院要約は入手不可能であることが明確化された。

**初回投与の139日後*、担当医より追加情報を受領。追加情報には以下の新たな情報が含まれていた：臨床検査結果の報告及び事象の詳細が追加報告された。

**初回投与の149日後*、担当医より追加情報を受領。追加情報には以下の新たな情報が含まれていた：初回投与の115日後*の入院後に実施された検査の日付、基準値範囲は入手不可能であるとの情報、並びに初回投与の116日後*のヘモグロビン検査の単位及びクレアチニンの結果を更新。

被疑薬（続き）

製品－副作用レベル

連番：1

医薬品： 間葉上皮転換因子キナーゼ阻害薬（テポチニブ）（フィルムコート錠）（テポチニブ）

1 日用量：1）500 mg、1 日 1 回、21 日間サイクル

投与経路：1）経口

因果関係

1）敗血症（敗血症 10040047）［10040047］

医薬品に対して取られた処置：非該当

用量変更後の転帰：非該当

報告者による因果関係（医薬品／ワクチン）：疑いなし

企業による因果関係（医薬品／ワクチン）：疑いなし

投与中止：非該当

再投与：非該当

2）前立腺炎（前立腺炎 10036978）［10036978］
医薬品に対して取られた処置：非該当
用量変更後の転帰：非該当
報告者による因果関係（医薬品／ワクチン）：疑いなし
企業による因果関係（医薬品／ワクチン）：疑いなし
投与中止：非該当
再投与：非該当

併用薬（続き）
連番：1
医薬品：バラクルード（エンテカビル）（エンテカビル）
投与経路：1）経口、2）経口
使用理由：1）慢性 B 型肝炎
投与日／期間：1）2 年

連番：2
医薬品：PREVISCAN /00789001/（FLUINDIONE）（FLUINDIONE）
1 日用量：1）INR 値に従う（1 日 1 回）
投与経路：1）経口
使用理由：1）心房細動
投与日／期間：1）[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～継続中

連番：3
医薬品：ACTISKENAN（モルヒネ硫酸塩）（モルヒネ硫酸塩）
1 日用量：1）（5 mg、頓服）
投与経路：1）経口
使用理由：1）右上腹部痛
投与日／期間：1）[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～継続中

連番：4
医薬品：DUROGESIC（フェンタニル）（フェンタニル）
1 日用量：1）（25 µg、1 回／3 日）
投与経路：1）局所
使用理由：1）右上腹部痛
投与日／期間：1）[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～継続中

連番：5
医薬品：EFFERALGAN /00020001/（パラセタモール）（パラセタモール）
1 日用量：1）（1000 mg、頓服）
投与経路：1）経口

使用理由：1）右上腹部痛
投与日／期間：1）[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～継続中

連番：6
医薬品：ロサルタン（ロサルタン）（ロサルタン）
1 日用量：1）50 mg（50 mg、1 日 1 回）
投与経路：1）経口
使用理由：1）動脈性高血圧
投与日／期間：1）[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～継続中

連番：7
医薬品：メトプロロール（メトプロロール）（メトプロロール）
1 日用量：1）50 mg（50 mg、1 日 1 回）
投与経路：1）経口
使用理由：1）心房細動
投与日／期間：1）[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～継続中

連番：8
医薬品：フィナステリド（フィナステリド）（フィナステリド）
1 日用量：1）5 mg（5 mg、1 日 1 回）
投与経路：1）経口
使用理由：1）脱毛症
投与日／期間：1）[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～継続中

連番：9
医薬品：モビコール/01749801/（モビコール/01749801/）炭 酸水素ナトリウム、塩化カリウム、塩化ナトリウム、マクロゴール 3350）
1 日用量：1）1 包（頓服）
投与経路：1）経口
使用理由：1）便秘
投与日／期間：1）[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～継続中

連番：10
医薬品：ラクツロース（ラクツロース）（ラクツロース）
1 日用量：1）（100 mg、3～6 包／1 日）
投与経路：1）経口
使用理由：1）脳症
投与日／期間：1）[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～継続中

連番：11
医薬品：リファキシミン（リファキシミン）（リファキシミン）
1 日用量：1）1100 mg（550 mg、半日に 1 回）
投与経路：1）経口
使用理由：1）肝性脳症予防
投与日／期間：1）[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～継続中

連番：12
医薬品：ゾルピデム（ゾルピデム）（ゾルピデム）
1 日用量：1）10 mg （10 mg、1 日 1 回）
投与経路：1）経口
使用理由：1）不眠症
投与日／期間：1）[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（8 年）

連番：13
医薬品：アタラックス/00058401/（ヒドロキシジン）（ヒドロキシジン）
1 日用量：1）25 mg（25 mg、1 日 1 回）
投与経路：1）経口
使用理由：1）不眠症
投与日／期間：1） [redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～継続中

関連するその他の病歴（続き）
脱毛症（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）継続：はい）：軽度
慢性Ｂ型肝炎（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）継続：はい）：中等度
右上腹部痛（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）（継続：はい）：中等度
便秘（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）継続：はい）：軽度、断続的
ビリルビン増加（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）継続：はい）：中等度、断続的
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）継続：はい）：軽度、断続的
アルカリホスファターゼ増加（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）継続：はい）：軽度、断続的
無黄疸性胆汁うっ滞（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）継続：はい）：軽度
肝硬変（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日） 継続：はい）：軽度
慢性胆嚢炎（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日） 継続：はい）：軽度、リスク因子
貧血（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）（継続：はい）：軽度、断続的

臨床試験の識別（続き）
患者番号：[redacted]

追加情報（続き）

臨床検査結果：

検査名	検査日	検査結果	基準値	分類
血液培養	[redacted]年[redacted]月[redacted]日			
体温	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	40°C		
クレアチニン	[redacted]年[redacted]月[redacted]日			
CRP	[redacted]月[redacted]月[redacted]日			
ヘモグロビン	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	72 g/L		
プロトロンビン時間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	25%		
尿検査	[redacted]年[redacted]月[redacted]日			

企業による評価：

企業は、重篤な有害事象である敗血症及び前立腺炎と間葉上皮転換因子キナーゼ阻害薬（テポチニブ）との因果関係が否定できる事象と評価する。本事象のその他の原因：胆嚢炎、原疾患である癌疾患による免疫抑制状態、及び大腸菌感染。敗血症及び前立腺炎は、間葉上皮転換因子キナーゼ阻害薬の治験薬概要書に従い未記載である。

3.2.5 EMR200095-006 試験

被験者 ID： [redacted]
国： 中国
事象カテゴリー： ☒ テポチニブ及びゲフィチニブとの因果関係が否定できないと考えられる重篤な有害事象
症例番号： [redacted]
事象（MedDRA PT）： ざ瘡様皮疹（ざ瘡様皮膚炎）

本被験者は 4[redacted] 歳女性の非小細胞肺癌（原発腫瘍：肺上葉、亜部位：両肺）患者で、第II 相試験で実験的治療群（テポチニブ + ゲフィチニブ）に無作為に割り付けられたが、重篤な有害事象のざ瘡様皮膚炎（Grade 3）を発現した。

関連のある病歴には、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日からの発疹（顔面皮疹）があった。ざ瘡様皮膚炎の事象に関連する併用薬は報告されなかった。

被験者は[redacted] 年[redacted] 月（日付不明）に非小細胞肺癌（腺癌）と最初に診断され、病期はT4 N3 M1 であった。

被験者は以前、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から [redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで、ゲフィチニブによる化学療法を受けた。放射線療法歴及び癌に対する手術歴はなかった。試験登録時の被験者の ECOG スコアは 1 であった。

被験者は[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意文書に署名し、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にゲフィチニブ 250 mg との併用でテポチニブ 500 mg 1 日 1 回を初回経口投与された。スクリーニング期間の医療記録によると、被験者は以前、ゲフィチニブによる化学療法中に発疹を発現した。スクリーニング時に発疹は認められなかった。

テポチニブ + ゲフィチニブの初回及び直近投与（初回投与日*）7 日後の初回投与の7日後*、疼痛が発現し、非重篤な有害事象のざ瘡様皮膚炎（ざ瘡様皮疹）（Grade 2）が認められた。初回投与の22日後*、本事象のためテポチニブの用量が 300 mg に減量され、一方、ゲフィチニブの投与は変更なく継続された。被験者は、初回投与の7日後*から初回投与の42日後*までざ瘡様皮膚炎の事象に対して尿素適量を 1 日 2 回局所投与及び 初回投与の21日後*から 初回投与の63日後*までヨードフォア適量を 1 日1 回局所投与された。初回投与の42日後*、ざ瘡様皮膚炎の事象はGrade 3 に悪化し、被験者は初回投与の42日後*から 初回投与の73日後*までムピロシン適量を 1 日 1 回局所投与された。初回投与の45日後*、ゲフィチニブの投与頻度を隔日へと減らした。初回投与の46日後*、ざ瘡様皮膚炎により非重篤な有害事象の疼痛（Grade 1）が発現した。同日、テポチニブの用量は 300 mg で継続された。ざ瘡様皮膚炎の事象のため、初回投与の46日後*にゲフィチニブの投与が一時的に中断され、初回投与の47日後*にテポチニブの投与が一時的に中断された。初回投与の63日後*、ざ瘡様皮膚炎の事象のため被験者の疼痛は Grade 2 に悪化した。同日、被験者は入院し、ざ瘡様皮膚炎の事象は重篤と判断された。被験者は頭部皮膚デブリードマン及び膿除去を受けた。処置後、ムピロシン及び石油ベンジン・ゲル（Vaseline gauze）を外用塗布した。初回投与の66日後*に被験者はリドカイン10 mL を 1 回局所投与された。同日、頭皮のざ瘡様発疹は化膿性滲出液を伴うことなく著明に改善し、創傷は清潔で乾燥していた。ざ瘡様皮膚炎の事象は、疼痛の完全寛解を伴い Grade 1 に改善した。同日、被験者は退院した。

初回投与の67日後*、テポチニブ及びゲフィチニブの投与がそれぞれ 200 mg 及び250 mg 1 日1 回に減量して再開された。初回投与の69日後*及び初回投与の73日後*に被験者は経過観察を受け、皮膚炎は創傷治癒を伴い改善したと報告された。初回投与の73日後*、ざ瘡様皮膚炎の事象は消失したと判断された。皮膚炎及び疼痛の改善を考慮し、被験者は治験を継続した。

担当医及び治験依頼者は、ざ瘡様皮膚炎をテポチニブ及びゲフィチニブとの因果関係が否定できない事象と判断した。

被験者 ID： [redacted]
国： 中国
事象カテゴリー： ☒ テポチニブ及びゲフィチニブとの因果関係が否定できないと考えられる重篤な有害事象
☒ 特に注目すべき有害事象
症例番号： [redacted]、[redacted]、[redacted]
事象（MedDRA PT）： 血清アミラーゼ増加（アミラーゼ増加）、低アルブミン血症（低アルブミン血症）

本被験者は 7[redacted] 歳男性の非小細胞肺癌（原発腫瘍：肺上葉、亜部位：右肺）患者で、第 II 相試験で単群治療（テポチニブ + ゲフィチニブ）に割り付けられた。被験者は非重篤な有害事象のアミラーゼ増加（Grade 3）（CTCAE 第 4.0 版による）と診断された。アミラーゼ増加の事象は、特に注目すべき有害事象と判断された。治験依頼者によると、アミラーゼ増加は症状を伴っていなかったので、アミラーゼ増加に対する正しいグレーディングは Grade 2（CTCAE 第 5.0 版による）であった。被験者は重篤な有害事象の低アルブミン血症（Grade 2）とも診断された。

関連のある病歴及び併用薬は報告されなかった。被験者は[redacted] 年（日付不明）から[redacted]年[redacted] 月（日付不明）まで喫煙歴（1 日[redacted] 本）があった。

被験者は[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に非小細胞肺癌と最初に診断され、病期は T2 N3 M0 であった。

被験者は以前、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までゲフィチニブによる化学療法を受けた。放射線療法歴及び癌に対する手術歴はなかった。

被験者は[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同意文書に署名した。スクリーニング時（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、アミラーゼ値は 174 U/L（正常範囲：28～100）（Grade 2）と増加しており、アルブミン値は 46 g/L（正常範囲：35～52）であった。同日、体重は 5[redacted] kg、体格指数（BMI）は[redacted] kg/m^2 であった。スクリーニング時（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、コンピュータ断層撮影（CT）スキャンにて、原発／再発腫瘍の標的病変が肺にあることが認められ、直径 21 mm であった。

被験者は、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にゲフィチニブ 250 mg との併用でテポチニブ 500 mg 1 日 1 回を初回経口投与された。試験登録時の被験者の ECOG スコアは 0 であった。

初回投与の63日後*、アルブミン値は 33 g/L と低値であった。

初回投与の85日後*、非重篤な有害事象の低アルブミン血症（Grade 1、30 g/L）が報告され、初回投与の106日後*にGrade 2（29 g/L）に悪化し、その後、初回投与の127日後*にGrade 1（30 g/L）に改善した。

テポチニブ + ゲフィチニブの直近の投与当日、初回投与の 165 日後の[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（サイクル 9 の Day 1 来院）、非重篤なアミラーゼ増加（Grade 3、229 U/L）が認められた。異常は臨床的に重要ではなく、膵炎は除外された。膵炎が認められず、臨床症状との関連性は特定されなかったため、担当医は、さらなる評価及び治療は不要であることを確認した。同日（初回投与の165日後*）、CTスキャンを実施し、膵炎は認められなかった。テポチニブ + ゲフィチニブの投与は変更なく継続された。初回投与の189日後*、アミラーゼ値は 210 U/L（Grade 3）であった。

初回投与の210日後*、低アルブミン血症の事象は Grade 2（アルブミン値 29 g/L）に悪化した。初回投与の231日後*、アミラーゼ値は 205 U/L（Grade 3）であった。

初回投与の252日後*、低アルブミン血症の事象は Grade 1（アルブミン値 30 g/L）に改善した。同日、アミラーゼ増加の事象は消失したと判断された（Grade 2、175 U/L）担当医の判断による）。

被験者は弱っているように見えたが、浮腫の関連徴候は認められなかった（日付不明）。被験者は時折の意識消失も報告した。

テポチニブ + ゲフィチニブの直近の投与当日、初回投与の 266 日後の [redacted] 年 [redacted] 月[redacted] 日、重篤な有害事象の低アルブミン血症（Grade 2）［アルブミン値 24.7 g/L（正常範囲：35～55）］が報告された。同日（初回投与の266日後*）、被験者は地元の病院に入院した。

入院中、初回投与の268日後*及び 初回投与の269日後*に、被験者はテポチニブ + ゲフィチニブを投与されなかった。初回投与の270日後*、被験者はテポチニブ2 錠を投与されなかった。

被験者は、初回投与の274日後*から初回投与の278日後*まで低アルブミン血症に対してヒトアルブミン10gを1 日1 回静脈内投与された。初回投与の274日後*、アミラーゼ値は142 U/L（Grade 1）へとさらに改善した。

低アルブミン血症及びアミラーゼ増加の事象発現中、以下の期間で非重篤な事象の体重減少も報告された。初回投与の15日後*から初回投与の21日後*まで（Grade 1、5[redacted] kg）［BMI [redacted] kg/m^2）、初回投与の43日後*から初回投与の127日後*まで（Grade1、5[redacted]kg）［BMI [redacted]kg/m^2）、初回投与の127日後*から初回投与の210日後*まで（Grade 2、4[redacted].5 kg）［BMI [redacted] kg/m^2）、初回投与の210日後*から初回投与の231日後*まで（Grade 1、5[redacted] kg）［BMI 1[redacted] kg/m^2）、初回投与の231日後*から初回投与の274日後*まで（Grade 2、4[redacted] kg）［BMI [redacted] kg/m^2）、及び初回投与の274日後*以降継続中（Grade 3、4[redacted] kg）［BMI [redacted] kg/m^2）。

初回投与の275日後*、アルブミン値は32 g/L であった。初回投与の277日後*、磁気共鳴画像にて、頭蓋内脳炎について疑わしい病変と、疾患進行が認められた。テポチニブ及びゲフィチニブの投与は変更なく継続された。

初回投与の278日後*、低アルブミン血症の事象は消失し（アルブミン値の報告なし）、被験者は退院した。

初回投与の280日後*、被験者は中枢神経系転移（Grade 2）のため治験実施施設に来院した。被験者は腰椎穿刺も受け、剥離サイトメーター検出法を実施したところ異質細胞が認められた。

中枢神経系転移（疾患進行）のためテポチニブ + ゲフィチニブの投与は永続的に中止され、最終投与は初回投与の279日後*であった。被験者は高齢及び全身状態不良のため放射線療法に耐えることができず、放射線療法はキャンセルされた。

初回投与の286日後*、被験者は中枢神経系転移に対しガンマナイフ治療を受けた。初回投与の293日後*、被験者は退院した。

初回投与の397日後*、被験者は不明な理由で死亡した。剖検は実施されなかった。死亡時、被験者には中枢神経系転移が認められた。

担当医及び治験依頼者は、アミラーゼ増加及び中枢神経系転移はテポチニブ及びゲフィチニブとの因果関係が否定できる事象と判断した。担当医は、アミラーゼ増加の事象のその他の原因として、基礎疾患の肺癌及びベースラインの血清アミラーゼ増加を挙げた。基礎疾患の進行が、中枢神経系転移の事象のその他の原因としてとして考えられた。

担当医は、低アルブミン血症をテポチニブ及びゲフィチニブとの因果関係が否定できない事象と判断した。治験依頼者は、低アルブミン血症を、テポチニブとの因果関係が否定できるがゲフィチニブとの因果関係が否定できない事象と判断した。基礎疾患の肺癌の合併症（代謝亢進、長期にわたる栄養障害、BMI [redacted] kg/m^2）、ゲフィチニブの使用が、事象のその他の原因として考えられた。

被験者 ID： [redacted]
国： 中国
事象カテゴリー： ☒ テポチニブとの因果関係が否定できないと考えられる重篤な有害事象
症例番号： [redacted]
事象（MedDRA PT）： 四肢浮腫（末梢性浮腫）

本被験者は5[redacted]歳男性の非小細胞肺癌（原発腫瘍：右肺中葉、亜部位：縦隔リンパ節、両側鎖骨上リンパ節、腹腔リンパ節及び多発性肺転移）患者で、実験的治療群（テポチニブ + ゲフィチニブ）に無作為に割り付けられた。被験者は重篤な有害事象の末梢性浮腫（Grade 2）を発現した。

関連のある病歴は以下のとおりであった。[redacted]年[redacted]月からの[redacted]、[redacted]年[redacted]月（[redacted]）から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの[redacted]、[redacted]年[redacted]月[redacted]日からの[redacted]（[redacted]）及び[redacted]並びに[redacted]年[redacted]月[redacted]日からの[redacted]。

末梢性浮腫の事象について、関連のある併用薬は報告されなかった。

被験者は[redacted]年[redacted]月[redacted]日に非小細胞肺癌（腺癌）と最初に診断され、病期は T4 N3 M1b で、初期診断時に肺、縦隔リンパ節、鎖骨上リンパ節及び腹腔リンパ節への転移が認められた。

被験者は以前、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までゲフィチニブによる化学療法を受けた。放射線療法歴及び癌に対する手術歴はなかった。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は同意文書に署名した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者の標的腫瘍病変は肺にあり、非標的病変は肺、縦隔リンパ節、腹膜腔、及び後腹膜リンパ節にあった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、クレアチニン値は 76 µmol/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）であった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、磁気共鳴画像スキャンにて、右頭頂葉に転移が認められた。

被験者は[redacted]年[redacted]月[redacted]日にゲフィチニブ 250 mg との併用でテポチニブ 500 mg 1 日 1 回を初回経口投与された。試験登録時の被験者の ECOG スコアは 1 であった。

初回投与の84日後*、非重篤な有害事象の Grade 2 の低アルブミン血症（29 g/L、正常範囲：35～52）が報告され、初回投与の126日後*にGrade 1（31 g/L）に改善した。初回投与の132日後*、非重篤な事象の末梢性浮腫（Grade 1）が発現した。

テポチニブ + ゲフィチニブの直近の投与当日、初回投与の 136 日後の[redacted]年[redacted]月[redacted]日、低アルブミン血症及び末梢性浮腫の両事象は Grade 2 に悪化した。末梢性浮腫の事象により入院に至った。同日、超音波検査にて血栓症の所見は認められなかった。担当医は、浮腫は上下肢両方に発現したと報告した。しかし、腫脹は右下肢においてより顕著であった。

関連のある臨床検査結果は以下のとおりであった。白血球数 6.5×10^9/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、好中球数 4.11×10^9/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]、アルブミン減少 26.5 g/L（正常範囲：40～55）（Grade 2）、蛋白 55.3 g/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）、アラニンアミノトランスフェラーゼ 17.3 U/L（正常範囲：7.0～40.0）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 17 U/L（正常範囲：13.0～35.0）、及び血中尿素窒素 3.0 mmol/L（正常範囲：[redacted]～[redacted]）。事象発現時又はベースライン時の D ダイマー、炎症マーカー、腎機能検査又は電解質濃度に関する臨床検査の詳細は得られていなかった。事象について、その他の診断検査は実施されなかった。被験者は、初回投与の136日後*から初回投与の144日後*まで末梢性浮腫に対して Salviae miltiorrhizae/ligustrazine 10 mL を 1 日1 回静脈内投与された。担当医は、治療後に被験者の血液循環は改善したと述べた（これ以上の詳細は報告されていない）。

初回投与の142日後*、末梢性浮腫の事象はGrade 1 に改善した。テポチニブ及びゲフィチニブの投与は変更なく継続された。

初回投与の145日後*、四肢の浮腫は、右下肢以外は著明に軽減した。Salviae miltiorrhizae/ligustrazine による治療は中止され、被験者は詳細不明の経口薬物療法を継続した。その後、被験者の状態は安定したが、末梢性浮腫の症状は持続した。

初回投与の147日後*、被験者は退院した。退院サマリーは得られていないと報告された。初回投与の168日後*、低アルブミン血症の事象はGrade1（30g/L）に改善したが、初回投与の252日後*に再びGrade2（29 g/L）に悪化した。

初回投与の272日後*、末梢性浮腫の事象は再びGrade 2 に悪化し、Salviae miltiorrhiza/ligustrazine 10 mL 1日1 回静脈内投与による治療を 初回投与の273日後*に再開して 初回投与の283日後*まで継続した。初回投与の283日後*、末梢性浮腫の事象は Grade 1 に改善し、初回投与の302日後*にまたGrade 2 に悪化した。

初回投与の307日後*、非重篤な Grade 1 の浮腫（ウエストの浮腫）が発現した。同日、CT スキャンにて、肺、腹膜腔、後腹膜リンパ節に新規病変と、脳転移が認められた。

疾患進行のため、テポチニブ + ゲフィチニブの投与は永続的に中止され、最終投与は初回投与の309日後*であった。

初回投与の325日後*、被験者は背部痛（Grade 2）のため病院を受診し、鎮痛療法としてオキシコドン及びパラセタモールを投与された。同日、肢の浮腫は左下肢に広がり、左脚の限局性感染（Grade 3）及び発熱（Grade 1）体温の報告なし）を伴い、被験者は入院した。

初回投与の326日後*、末梢性浮腫の事象はGrade 3 に悪化した。同日、被験者は水腎症（Grade 1）とも診断され、血中クレアチニン増加（Grade 2）クレアチニン値の報告なし）が認められた。

被験者は以下の治療を開始した。初回投与の326日後*に発熱に対してピペラシリン／スルバクタム 3.75 g 1 日 2 回静脈内投与、初回投与の326日後*から初回投与の329日後*まで末梢性浮腫に対して Salvia miltiorrhiza/ligustrazine 10 mL 1 日1 回静脈内投与、初回投与の326日後*から 初回投与の346日後*まで末梢性浮腫に対してヘパリンカルシウム0.4 mL 1 日2 回皮下投与、初回投与の326日後*から初回投与の357日後*まで末梢性浮腫に対してsodium aescinate（Escin）1 個（おそらく1 錠）1 日1 回経口投与、初回投与の328日後*から 初回投与の335日後*までクレアチニン増加に対してJin shui Bao カプセル 3 カプセル 1 日3 回経口投与及び haikun shenxi カプセル2 カプセル1 日2 回経口投与、初回投与の329日後*から初回投与の330日後*まで末梢性浮腫に対してデキサメタゾン20 mg 1 日 1 回静脈内投与、以後、初回投与の331日後*から初回投与の332日後*まで10 mg 1 日1 回、初回投与の333日後*から初回投与の334日後*まで5 mg 1 日1 回へと漸減。

さらに、被験者は滲出液を減らすため初回投与の326日後*から初回投与の334日後*までヒトアルブミン 10 g、及び初回投与の334日後*から初回投与の343日後*まで12.5 g を1 日1 回静脈内投与、初回投与の326日後*から初回投与の334日後*まで左下肢感染に対してモキシフロキサシン 0.4 g を 1 日 1 回静脈内投与及びチニダゾール0.4 g を 1 日 2 回静脈内投与、初回投与の326日後*から初回投与の336日後*まで血液循環改善のためGinkgo biloba extract 20 mL を1 日1 回静脈内投与、初回投与の326日後*から 初回投与の357日後*まで四肢浮腫に対して、及び血栓症の予防としてアセチルサリチル酸 1 個を 1 日 1 回経口投与された。

初回投与の328日後*、発熱の事象は消失した（体温の報告なし）。

被験者はその後、初回投与の328日後*に四肢浮腫及びウエストの浮腫に対してムコ多糖体多硫酸エステル28 g を患部に1 日 3 回局所塗布、初回投与の329日後*から 初回投与の357日後*まで 1 日 3 回局所塗布、

初回投与の328日後*に末梢性浮腫及びウエストの浮腫に対してトラセミド 20 mg を 1 日 3 回静脈内投与された。被験者は 初回投与の328日後*から初回投与の329日後*まで、及び 初回投与の334日後*に再び四肢浮腫に対してトラセミド20 mg を 1 日1 回静脈内投与された。

初回投与の330日後*、血中クレアチニン増加の事象は消失した（クレアチニン値の報告なし）。初回投与の331日後*、限局性感染は Grade 2 に改善し、初回投与の333日後*にはさらにGrade 1 に改善し、初回投与の334日後*に消失した。初回投与の335日後*、低アルブミン血症の事象はGrade1に改善した（アルブミン値の報告なし）。

治療後の初回投与の339日後*、末梢性浮腫の事象はGrade 2 に改善した。同日、血中クレアチニン増加（Grade 1）（47 µmol/L）が再び認められ、入院が継続された。初回投与の343日後*、ウエストの浮腫及び低アルブミン血症（アルブミン値の報告なし）は消失した。初回投与の352日後*、末梢性浮腫の事象は（Grade 1）に改善し、被験者は初回投与の358日後*に退院した。

初回投与の434日後*、被験者は疾患進行のため死亡した。剖検は実施されなかった。末梢性浮腫の転帰は不明、水腎症及び血中クレアチニン増加の事象は被験者の死亡時に持続していたと報告された。

担当医は、末梢性浮腫をテポチニブとの因果関係が否定できないがゲフィチニブとの因果関係が否定できる事象と判断した。治験依頼者は、末梢性浮腫をテポチニブ及びゲフィチニブとの因果関係が否定できる事象と判断した。縦隔、鎖骨上、腹膜腔及び後腹膜リンパ節転移を伴う進行性非小細胞肺癌（基礎疾患）、試験登録時の低アルブミン血症が、事象のその他の原因として考えられた。

被験者 ID： [redacted]
国： 韓国
事象カテゴリー： ☒ テポチニブ及びゲフィチニブとの因果関係が否定できないと考えられる重篤な有害事象
☒ 中止に至った試験治療下で発現した有害事象
症例番号： [redacted]
事象（MedDRA PT）： 四肢浮腫（末梢性浮腫）、歯周病（歯周病）

本被験者は7[redacted]歳女性の非小細胞肺癌（原発腫瘍：肺下葉）患者で、第 II 相試験で実験的治療群（テポチニブ + ゲフィチニブ）に無作為に割り付けられた。被験者は重篤な有害事象の末梢性浮腫（Grade 3）及び非重篤な有害事象の歯周病（Grade 2）を発現した。

関連のある病歴は[redacted]年[redacted]月からの高血圧であった。

末梢性浮腫及び歯周病の事象について、関連のある併用薬は報告されなかった。

被験者は[redacted]年[redacted]月[redacted]日に非小細胞肺癌と最初に診断され、病期は T3 N0 M1a であった。試験登録時の病期は T4 N2 M1a であった。被験者にはリンパ節転移が認められた。

被験者は以前、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までゲフィチニブによる化学療法を受けた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで、合計照射量 300 Gy の脳及び頚椎への放射線療法を実施した。癌に対する手術歴はなかった。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日、C-反応性蛋白は 0.47 mg/L（正常範囲：0～5）であった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、ヘモグロビン A1c は総ヘモグロビンの 5.2%（正常範囲：[redacted]%～[redacted]%）であった。甲状腺刺激ホルモンについてこれ以上の情報は得られなかった。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は同意文書に署名し、[redacted]年[redacted]月[redacted]日にテポチニブ 500mg 及びゲフィチニブ 250 mg 1 日 1 回を初回経口投与された。試験登録時の被験者のECOG スコアは 0 であった。初回投与の16日前*、CT スキャンによると、腫瘍標的病変は肺にあり、直径 37 mm（病変 1 の直径）であった。同日、アルブミン値は 44 g/L（正常範囲：35～52）であった。

初回投与の40日後*、非重篤な末梢性浮腫（Grade 2）が発現し、そう痒症（Grade 2）を伴った。同日、心電図検査は正常で、バイタルサイン測定で血圧上昇（141/87 mmHg）を認め、心拍数 88 拍/分、呼吸数 20 回/分、及び体温 36.6°C であった。被験者は 初回投与の40日後*から 初回投与の123日後*までそう痒症に対して prednicarbate 20 g を 1 日 2 回局所投与された。

テポチニブ + ゲフィチニブの直近の投与当日、初回投与の 69 日後の[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、非重篤な有害事象の歯周病（Grade2）が発現した。被験者は、初回投与の69日後*から初回投与の71日後*まで歯周病に対して almagate 500 mg、アモキシシリン1 カプセル及びイブプロフェン 200 mg を1 日3 回経口投与された。

初回投与の82日後*からまで末梢性浮腫及び歯周病の事象のためテポチニブの用量が 300 mg に減量され、初回投与の82日後*から 初回投与の96日後*までゲフィチニブの投与が中断された。

被験者は初回投与の113日後*から 初回投与の115日後*まで、再び歯周病に対して almagate 1 錠、アモキシシリン 1 カプセル及びイブプロフェン 400 mg を 1 日 3 回経口投与された。被験者は、初回投与の97日後*から 初回投与の122日後*までゲフィチニブ 250 mg を投与された。初回投与の122日後*、そう痒症の事象は消失した。

末梢性浮腫、そう痒症及び歯周病の事象のため、初回投与の123日後*から初回投与の150日後*までゲフィチニブの投与は再び中断され, 初回投与の133日後*から初回投与の150日後*までテポチニブの投与は中断された。初回投与の137日後*、歯周病の事象はGrade 3 に悪化した。

初回投与の151日後*、歯周病の事象はGrade 2 に改善し、同日、テポチニブ（200 mg）及びゲフィチニブの投与が再開された。

テポチニブ + ゲフィチニブの直近の投与翌日、初回投与の 166 日後の [redacted] 年 [redacted] 月[redacted] 日、末梢性浮腫の事象はGrade 3 に悪化した。同日、胸部CT スキャンにて、右下葉の原発性肺癌及び両肺の多発性血行性転移の変化は認められず、右肺の標的病変の直径は43.0 mmであった。同日、腹部及び骨盤のCTスキャンを実施したところ、前回のスキャンと比較して、嚢胞性病変の緩徐な増大が示され、膵尾部に疑わしい不明確な軟部組織病変が認められた。初回投与の166日後*、心電図の異常が認められ、左軸偏位がみられた。

初回投与の167日後*、被験者は左下肢で顕著な四肢腫脹のため入院した。その後、同日、血圧は125/85mHgであった。同日、初回投与の166日後*の心電図と比較して、心電図異常が認められた（左軸偏位がみられた）。

臨床検査結果で以下が認められた。好中球絶対数 4725/μL（正常範囲は得られていない）、甲状腺刺激ホルモン値は 6.45 μIU/mL（正常範囲：0.35～5.50）と増加、C-反応性蛋白値は 10.96 mg/L と増加、血清蛋白は5.8 g/dL（正常範囲：[redacted]～[redacted]）と減少、及び血清アルブミンは2.8 g/dL（正常範囲：3.5～5.2）と減少。初回投与の168日後*、血圧は 100/70 mmHg であった。同日、繰り返される有害事象のため、被験者は試験治療の中止を決定した。

初回投与の169日後*、血圧は110/70 mmHg であった。同日、下肢超音波検査にて、左下肢に浮腫を伴うびまん性皮下浸潤が認められ、これにより蜂巣炎の鑑別診断が除外された。総大腿静脈、大腿静脈、膝窩静脈、前脛骨静脈及び腓骨静脈に静脈血栓症の明らかな所見は認められなかった。初回投与の170日後*から初回投与の174日後*まで、血圧は136/90～120/69 mmHg の間で変動した。被験者は、初回投与の168日後*から初回投与の175日後*までセファゾリン1 g を 1 日 3 回静脈内投与された。

初回投与の172日後*、関連する臨床検査値は、アルブミン（3.0 g/dL）及び蛋白（5.6 g/dL）を除いて正常範囲内であった。血圧は 120/80 mmHg であった。同日、末梢性浮腫及び歯周病の事象のため、テポチニブ + ゲフィチニブの投与は永続的に中止され、最終投与は初回投与の165日後*であった。

被験者は、初回投与の173日後*に歯周病に対して benzydamine 100 mL 頓用を経口投与された。初回投与の174日後*、被験者は非重篤な有害事象の発熱（Grade 1)(37.3°C）を発現し、初回投与の174日後*にパラセタモール1300 mg 頓用を経口投与された。治療後の同日、発熱の事象は消失した。

被験者は、初回投与の176日後*に末梢性浮腫の事象に対してセファゾリン1 g を1 回静脈内投与、及び初回投与の176日後*から 初回投与の181日後*までアモキシシリン／クラブラン酸カリウム 750 mg／375 mg を1 日3 回経口投与された。さらに、四肢に熱を加えたところ、四肢の発赤が軽減した。

初回投与の176日後*、末梢性浮腫の事象は消失し、被験者は退院した。初回投与の200日後*、歯周病の事象は消失した。初回投与の207日後*、被験者は追跡不能と報告されたため、被験者の治験を中止した。

初回投与の256日後*、被験者は疾患進行のため死亡した。剖検は実施されなかった。

担当医は、末梢性浮腫及び歯周病をテポチニブ及びゲフィチニブとの因果関係が否定できない事象と判断した。治験依頼者は、末梢性浮腫をテポチニブとの因果関係が否定できるが、ゲフィチニブとの因果関係が否定できない事象と判断した。非小細胞肺癌の合併症（徐々に増大する腹部嚢胞性病変の圧効果)、長期にわたる高血圧の病歴、無症候性甲状腺機能低下症、prednicarbate の使用、血清蛋白

／アルブミン低値、感染の可能性（抗生物質療法後に改善）が、事象のその他の原因として考えられた。

被験者 ID： [redacted]
国： 韓国
事象カテゴリー： ☒ テポチニブ及びゲフィチニブとの因果関係が否定できないと考えられる重篤な有害事象
☒ 中止に至った試験治療下で発現した有害事象
症例番号： [redacted]
事象（MedDRA PT）： 異型肺炎（異型肺炎）

本被験者は 6[redacted] 歳男性の非小細胞肺癌（原発腫瘍：肺の重複病変）患者で、第 II 相試験で実験的治療群（テポチニブ + ゲフィチニブ）に無作為に割り付けられた。被験者は重篤な有害事象の異型肺炎（Grade 3）と診断された。

関連のある病歴は以下のとおりであった。[redacted] 年からの[redacted]、[redacted] 年からの慢性閉塞性肺疾患、湿性咳嗽、胃食道逆流性疾患及び不眠症、並びに[redacted]年の[redacted]。被験者は元喫煙者で、[redacted] 年から[redacted] 年に喫煙歴（1 日[redacted] 本）があった。

以下の併用薬を使用していた。[redacted] 年（開始月日不明）から[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日までうつ病に対する bupropion 150 mg 1 日 1 回経口投与、ミルタザピン 30 mg 就寝時経口投与、及びロピニロール 1 mg 就寝時経口投与、不眠症に対するゾルピデム 10 mg 就寝時経口投与、[redacted] 年（開始月日不明）から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで腸不快感に対する Bacillus subtilis/Enterococcus faecium（Medilac DS）1 カプセル 1 日 2 回経口投与、及びトリメブチン 300 mg 1 日 2 回経口投与、[redacted]年から胃不快感に対するシメチジン 200 mg 1 日2 回経口投与、うつ病に対するクロナゼパム 0.25 mg 就寝時経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで心窩部不快感に対するアルテメテル 90 mg 1 日 2 回経口投与、[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日から[redacted] [redacted] 月[redacted]日まで心窩部不快感に対するラベプラゾール／スクラルファート／tripotassium dicitratobismuthate（Rabitra）1 錠 1 日 1 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで湿性咳嗽に対する erdosteine 300 mg 1 日 2 回経口投与、胃不快感に対するニザチジン 75 mg 1 日 2 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで咳嗽に対する感冒薬 20 mL 1 日 3 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までそう痒症に対するヒドロコルチゾン 50 mL 頓用局所投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日までそう痒症に対するレボセチリジン 5 mg 1 日 1 回経口投与、及びメフェナム酸 250 mg 1 日 3 回経口投与、並びに食欲不振に対する megestrol 625 mg 1 日 1 回経口投与。

被験者は[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日に非小細胞肺癌（腺癌、中分化型）と最初に診断され、病期は T4 N2 M1a であった。試験登録時の病期は T4 N2 M1b であった。試験登録時に骨病変で転移が認められた。

被験者は以前、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで、ゲフィチニブによる化学療法を受けた。放射線療法歴及び癌に対する手術歴はなかった。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日、重篤な有害事象の皮下気腫（Grade 2）が報告され、被験者は入院した。被験者は[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に propacetamol 1000 mg を 1 回静脈内投与された。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は同意文書に署名した。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は麻酔下（フェンタニル 0.05 mg を 1 回静脈内投与、レミフェンタニル 0.6 mg を 1 回静脈内投与、ロピバカイン 220 mL を 1 回皮下投与、sufentanil 150 µg を 1 回静脈内投与）で胸膜癒着術を受けた。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に胸膜癒着術に対する抗コリン薬として、グリコピロニウム 0.4 mg を 1 回静脈内投与、ネオスチグミン 1 mg を 1 回静脈内投与、ロクロニウム 25 mg 及び 50 mg を 1 回静脈内投与された。被験者は[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで

皮下気腫に対して cefotetan 1000 mg を 1 日 3 回静脈内投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に ketorolac 30 mg を 1 回静脈内投与、[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで propacetamol 1000 mg を 1 日 1 回静脈内投与された。

[redacted] 年[redacted]月[redacted]日、腫瘍標的病変は左上葉にあり直径は114 mm、左下葉の転移性病変の直径は67 mm であった。[redacted] 年[redacted]月[redacted]日、左頭頂骨に直径13 mm の転移性骨病変が認められた。

被験者は[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にテポチニブ 500 mg 及びゲフィチニブ 250 mg 1 日 1 回を初回経口投与された。試験登録時の被験者の ECOG スコアは 1 であった。

初回投与の4日後*皮下気腫の事象は消失したと判断された。被験者は退院した（日付不明）。

テポチニブの直近の投与（初回投与の31日後*）翌日、初回投与の 32 日後の [redacted]年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者は呼吸困難及び咳嗽のため救急室を受診した。同日、胸部CT スキャン、心電図、及び胸部X 線検査の重複画像診断において、すりガラス様陰影が認められた。被験者は重篤な有害事象の異型肺炎（Grade 3）と診断され、入院した。初回投与の32日後*及び初回投与の33日後*に実施した心電図にて、洞性頻脈が認められた。

被験者は酸素療法を受け、初回投与の32日後*に異型肺炎に対してセフトリアキソン2000 mg を1 回静脈内投与、イプラトロピウム臭化物 1 mL を 1 回吸入及びタゾバクタム 4500 mg を 1 回静脈内投与、初回投与の32日後*から初回投与の33日後*までアセチルシステイン300 mg を1 日1 回静脈内投与、初回投与の33日後*にフロセミド 20 mg を1 日1 回静脈内投与、初回投与の33日後*から 初回投与の44日後*までタゾバクタム 4500 mg を 1 日 3 回静脈内投与及びトラネキサム酸 1000 mg を 1 日 2 回静脈内投与された。

初回投与の33日後*、異型肺炎のためテポチニブ + ゲフィチニブの投与は永続的に中止され、最終投与は初回投与の31日後*であった。

被験者は異型肺炎に対して以下の薬剤も投与された。初回投与の34日後*にフルコナゾール400 mg 1 回静脈内投与、続いて初回投与の35日後*から初回投与の44日後*まで200 mg 1 日 1 回静脈内投与、初回投与の34日後*から 初回投与の35日後*までプレドニゾロン 40 mg 1 日 1 回経口投与、初回投与の34日後*か初回投与の38日後*までアミカシン500 mg 1 日1 回静脈内投与、初回投与の34日後*から初回投与の40日後*までトコフェリル 1 バイアル 1 日 1 回静脈内投与、初回投与の34日後*から 初回投与の45日後*までトリメトプリム2400 mg 1 日 3 回経口投与、初回投与の36日後*にフロセミド20 mg 1 日 1 回静脈内投与、初回投与の36日後*及び初回投与の38日後*にメチルプレドニゾロン62.5 mg 1 日2 回静脈内投与。

初回投与の38日後*及び 初回投与の41日後*、胸部 X 線検査にて両肺の気管支周囲の陰影の量の増加が示され、初回投与の32日後*の胸部X 線と比較して著しい変化は認められなかった。被験者は異型肺炎に対して以下の治療を継続した。初回投与の38日後*から初回投与の41日後*までフロセミド 10 mg 1 日1 回静脈内投与、続いて 初回投与の42日後*から初回投与の43日後*まで20 mg 1 日1 回静脈内投与、初回投与の39日後*から初回投与の44日後*までメチルプレドニゾロン 40 mg 1 日1 回静脈内投与、初回投与の40日後*にテイコプラニン 400 mg 1 日1 回静脈内投与、及び初回投与の41日後*から初回投与の44日後*まで 200 mg 1 日 1 回静脈内投与、初回投与の43日後*から 初回投与の45日後*までトコフェリル 1 バイアル1 日 1 回静脈内投与、及び初回投与の45日後*からレボフロキサシン500 mg 1 日 1 回経口投与。

初回投与の45日後*、胸部X 線検査で改善は認められず、酸素飽和度は経鼻酸素吸入下で90%であった。被験者は、さらなる治療を拒否し、同日退院した。

同日（初回投与の45日後*）、異型肺炎の事象のため被験者は試験を中止し、同意を撤回した。

初回投与の146日後*、胸部 CT スキャンにて、両肺にびまん性に散在するすりガラス様陰影が認められ、パターンは特定の種類の肺炎のいずれとも類似していなかったため、担当医及び放射線科医は異型肺炎と確定診断した。

得られている最新の報告時点で、異型肺炎の事象は持続していた。

担当医は、異型肺炎をテポチニブ及びゲフィチニブとの因果関係が否定できない事象と判断した。担当医は、慢性閉塞性肺疾患の病歴が異型肺炎の事象の原因であると判断した。治験依頼者は、異型肺炎をテポチニブ及びゲフィチニブとの因果関係が否定できる事象と判断した。左下葉に転移性病変を伴う進行性非小細胞肺癌（基礎疾患）の合併症、咳嗽及び肺気腫を伴う慢性閉塞性肺疾患の病歴、及び結核の末期段階の病歴が、事象のその他の原因として考えられた。

被験者 ID： [redacted]
国： 日本
事象カテゴリー： ☒ テポチニブ及びゲフィチニブとの因果関係が否定できないと考えられる重篤な有害事象
症例番号： [redacted]、[redacted]
事象（MedDRA PT）： 腹痛（腹痛）、食欲不振（食欲減退）

本被験者は6[redacted] 歳男性の非小細胞肺癌（原発腫瘍：肺上葉、亜部位：骨）患者で、第 II 相試験で実験的治療群（テポチニブ + ゲフィチニブ）に無作為に割り付けられたが、重篤な有害事象の腹痛（Grade 3）及び食欲減退（Grade 3）を発現した。

関連のある病歴は以下のとおりであった。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの腫瘍疼痛、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの下痢、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの便秘、及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの疲労。

以下の併用薬を使用していた。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から腫瘍疼痛に対するオキシコドン 5 mg 頓用経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで 10 mg 1 日 2 回経口投与、及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に 10 mg 1 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで下痢に対するロペラミド 1 mg 頓用経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで胃炎予防に対するレバミピド 100 mg 1 日 3 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで胃炎予防に対するエソメプラゾール 10 mg 1 日 1 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで胃炎予防に対するラニチジン 50 mg 1 日 1 回静脈内投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで胃炎予防に対するランソプラゾール 15 mg 1 日 1 回経口投与、及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで 15 mg 1 日 1 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に便秘に対するセンノシド a + b 24 mg 1 回経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から便秘に対する酸化マグネシウム 330 mg 頓用経口投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に便秘に対する炭酸水素ナトリウム／リン酸ナトリウム 1 個 1 日 1 回局所投与及びピコスルファートナトリウム 10 滴 1 回経口投与、[redacted] 年[redacted]月[redacted]日に骨転移に対するデノスマブ 120 mg 1 回皮下投与、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に腫瘍疼痛に対するモルヒネ 10 mg 頓用局所投与、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から低カルシウム血症に対する炭酸カルシウム／コレカルシフェロール／炭酸マグネシウム 2 錠 1 日 1 回経口投与。

被験者は[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に非小細胞肺癌（腺癌）と最初に診断され、病期は T1a N2 M1b であった。試験登録時の病期は T4 N2 M1b であった。試験登録時に副腎、骨病変、肝臓及び肺で転移が認められた。

被験者は以前、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までアファチニブによる化学療法を受けていた。骨病変への放射線療法を、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで合計照射量 36 Gy にて、[redacted] 年[redacted]月[redacted]日から[redacted] 年[redacted]月[redacted]日まで 30 Gy にて実施した。癌に対する手術歴はなかった。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は同意文書に署名した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日、標的腫瘍病変は肺（直径19 mm）、副腎（直径 17 mm 及び 19 mm）、肝臓（直径 17 mm）及び傍大動脈リンパ節（直径 23 mm）にあった。肺、骨、縦隔リンパ節及び肝臓に非標的病変も認められた。

被験者は[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にテポチニブ 500 mg 及びゲフィチニブ 250 mg 1 日 1 回を初回経口投与された。試験登録時の被験者の ECOG スコアは 1 であった。

初回投与の18日後*、非重篤な有害事象の腹部不快感（Grade2）及び悪心（Grade1）が発現した。被験者は、初回投与の20日後*から 初回投与の30日後*まで腹部不快感に対してレバミピド 100 mg を1 日 3 回経口投与された。

初回投与の22日後*、下痢（Grade 2）が発現し、ロペラミドの投与を2017 年7 月13 日まで継続した。初回投与の29日後*腹部不快感の事象はGrade 1 に改善した。

初回投与の29日後*、非重篤な有害事象の体重減少（Grade 1、4[redacted] kg）が発現した。

テポチニブ + ゲフィチニブの直近の投与当日、初回投与の 30 日後の初回投与の30日後*、被験者は夕食後に重篤な腹痛を発現し、オキシコドン5 mg を経口服用した。しかし、症状は悪化し、被験者は救急室を受診した。同日、大腸感染（Grade 2）も報告された。

初回投与の31日後*、被験者は重篤な腹痛（Grade 3）のため入院した。同日、CT スキャンにて、結腸に中程度の量のガス貯留が認められ、これが腹痛の原因であった。直腸検査で異常は認められなかった。鼓腸を伴う下痢（昼に3 ）が認められ、腹痛は持続した。被験者は、初回投与の31日後*に腹痛に対してフルルビプロフェン50 mg 頓用を静脈内投与及び初回投与の31日後*から初回投与の39日後*までパンテノール 500 mg を 1 日2 回静脈内投与された。さらに被験者は、初回投与の29日後*から初回投与の30日後*まで悪心に対してメトクロプラミド5 mg を 1 日 1 回経口投与、及び初回投与の31日後*に10 mg 頓用を静脈内投与された。

初回投与の32日後*、腹痛は改善したが、腸雑音、悪心、下痢及び鼓腸の症状は初回投与の33日後*まで持続した。初回投与の34日後*、被験者の状態は嘔吐、下痢（1 日に4 回）、悪心及び鼓腸を伴い悪化した。被験者は、初回投与の34日後*に悪心に対してドンペリドン60 mg 頓用を局所投与された。初回投与の35日後*、下痢の事象は、臍帯周囲の鈍痛、鼓腸を伴う胃炎を伴いGrade 3（1 日に8 回）に悪化した。

初回投与の31日後*、腹痛の事象のためテポチニブ + ゲフィチニブの投与が中断された。

初回投与の37日後*、下痢の事象は Grade 1 に改善した。被験者は、初回投与の40日後*に腹痛に対してパンテノール500 mg を1 回静脈内投与された。

初回投与の38日後*、被験者は下痢を起こし（1 日に4 回）、初回投与の39日後*に軟便を訴えた。被験者は 初回投与の37日後*から 初回投与の39日後*まで電解質／ブドウ糖／アミノ酸／ビタミン B1（ビーフリード）500 mL を1 日2 回静脈内投与され、初回投与の40日後*に下痢は改善した（1 日に3 回）。

初回投与の41日後*、腹痛の事象は Grade 2 に改善した。初回投与の43日後*、大腸感染の事象は消失し、被験者は退院した。初回投与の44日後*、造影剤を用いたCT スキャンにて、肝臓に新規病変が認められた。腹痛及び下痢の事象は初回投与の48日後*に消失した。

初回投与の49日後*、300 mg に減量してテポチニブの投与が再開され、ゲフィチニブの投与量は変更されなかった。

初回投与の63日後*、体重減少の事象はGrade 2（4[redacted].2 kg）に悪化した。初回投与の68日後*、非重篤な有害事象の腹痛（心窩部痛）（Grade 2）が発現した。被験者は、初回投与の70日後*から心窩部痛に対してレバミピド100 mg を1 日3 回経口投与及び初回投与の71日後*からランソプラゾール15 mg を1 日 1 回経口投与、初回投与の71日後*から心窩部痛に対してパラセタモール 600 mg 頓用を経口投与、及び初回投与の70日後*から悪心に対してメトクロプラミド5 mg を1 日1 回経口投与された。有害事象発現同日、テポチニブ + ゲフィチニブの投与が再び中断され、再開されなかった。

テポチニブ + ゲフィチニブの直近の投与（初回投与の67日後*）の 12 日後、初回投与の 79 日後の初回投与の79日後*、重篤な有害事象の食欲減退（Grade 3）が発現し、体重減少の事象はさらにGrade 3へと悪化した（体重の報告なし）。同日、被験者は入院した。食欲減退の事象に伴う症状は認められなかったと報告された。被験者は、初回投与の79日後*からアミノ酸／電解質／ブドウ糖／チアミン 500 mL を1 日1 回静脈内投与された。被験者は、初回投与の79日後*に1 回、及び 初回投与の83日後*か

ら食欲減退に対して塩化カルシウム／ブドウ糖／塩化カリウム／塩化ナトリウム／乳酸ナトリウム500 mL を静脈内投与された。

発熱（Grade 1）が初回投与の71日後*から初回投与の72日後*まで、Grade 2 が 初回投与の81日後*から初回投与の82日後*まで認められた。

初回投与の83日後*、嘔吐（Grade 1）が発現した。

初回投与の83日後*、予定外の脊椎 CTスキャンにて、標的病変が肺の左上葉（直径18 mm）、肝臓（直径34 mm）、左副腎（直径 27 mm）及び大動脈下リンパ節の傍大動脈リンパ節（直径23 mm）に認められた。直径の合計は 102mmであった。総合効果は進行であった。初回投与の83日後*、体重は4[redacted].8 kg であった。同日、嘔吐の事象は消失した。

被験者は、初回投与の86日後*に悪心に対してドンペリドン10 mg 頓用を経口投与、及び初回投与の86日後*からオランザピン5 mg を1 日1 回経口投与された。

初回投与の94日後*、下痢の事象はGrade 2 に改善した。同日、体重は4[redacted].65 kg であった。

初回投与の137日後*、被験者は疾患進行のため死亡した。剖検実施の有無は不明であった。腹部不快感、腹痛（心窩部痛）、体重減少、食欲減退、及び悪心の事象は死亡時に持続していたと報告された。

担当医は、腹痛及び食欲減退をテポチニブ及びゲフィチニブとの因果関係が否定できない事象と判断した。担当医は、肝転移の増大が食欲減退の事象の考えられる原因であると判断した。

治験依頼者は、腹痛及び食欲減退を、テポチニブの因果関係が否定できるが、ゲフィチニブとの因果関係が否定できない事象と判断した。治験依頼者は、結腸のガス貯留、最近の下痢及び便秘の病歴、ゲフィチニブの使用、肝臓及びリンパ節への転移が、腹痛の事象のその他の原因であると判断した。治験依頼者は、多発性肝転移の増大を伴う進行性非小細胞肺癌（基礎疾患）の合併症、下痢及び便秘の病歴、フェンタニルとアセトアミノフェン（パラセタモール）の併用が、食欲減退の事象のその他の原因であると判断した。

被験者 ID： [redacted]
国： マレーシア
事象カテゴリー： ☒ テポチニブとの因果関係が否定できないと考えられる重篤な有害事象
☒ 特に注目すべき有害事象
症例番号： [redacted]、[redacted]
事象（MedDRA PT）： 血清アミラーゼ増加及び血清アミラーゼ増加の悪化（アミラーゼ増加）、血清リパーゼ増加（リパーゼ増加）

本被験者は6[redacted]歳女性の非小細胞肺癌（原発腫瘍：肺下葉）患者で、第 II 相試験で実験的治療群（テポチニブ + ゲフィチニブ）に無作為に割り付けられたが、重篤な有害事象のアミラーゼ増加（Grade 4）（CTCAE 第 4.0 版による）及びリパーゼ増加（Grade 3）（CTCAE 第 4.0 版による）と診断された。両事象は、特に注目すべき有害事象とも判断された。治験依頼者によると、アミラーゼ増加及びリパーゼ増加は症状を伴っていなかったので、これらの増加に対する正しいグレーディングは Grade 2（CTCAE 第 5.0 版による）であった。

関連のある病歴は、[redacted]年から[redacted]年までの[redacted]及び[redacted]年[redacted]月[redacted]日からの[redacted]であった。

以下の併用薬を使用していた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までサプリメントとして Prunus americana 2 カプセル 1 日 1 回経口投与、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までサプリメントとして詳細不明のハーブ及び伝統薬 27 seeds 1 日 1 回経口投与、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に前投薬としてシアノコバラミン 1000 µg 1 日 1 回筋肉内投与、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで前投薬としてアスコルビン酸／パントテン酸カルシウム／硫酸鉄／葉酸／ニコチン酸アミド／ピリドキシン／リボフラビン／チアミン／ビタミン B12 NOS 1 錠 1 日 1 回経口投与。

被験者は[redacted]年[redacted]月[redacted]日に非小細胞肺癌（腺癌、高分化型）と最初に診断され、病期は T2a N2 Mx であった。試験登録時の病期は Tx N2 M1b であった。試験登録時の転移に関する情報は報告されなかった。

被験者は、[redacted]年[redacted]月に癌に対する手術として左下葉切除を受けた。[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までカルボプラチン及びゲムシタビンによる化学療法を受け、[redacted]年[redacted]月[redacted]日から[redacted]年[redacted]月[redacted]日までエルロチニブによる化学療法を受けた。放射線療法歴はなかった。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は同意文書に署名した。スクリーニング時（初回投与の3日前*）、アミラーゼ値は 210 U/L（正常範囲：28～100）（Grade 3）と高値であった。同日、リパーゼ値は 57 U/L（正常範囲：13～60）であった。被験者に膵炎の症状はなく、血清アミラーゼを増加させる薬剤を服用していなかったと報告された。CT スキャンの実施結果は、膵臓の病変に対して陰性であった。その他の診断検査は実施されなかった。被験者は無症状のままであった。同日、スパイラルCT スキャンを実施したところ、標的病変が右腋窩リンパ節（直径 24 mm）、肝区域 III（直径 18 mm）及び肝区域 VI（直径 23 mm）で認められた。また、両側腋窩小リンパ節で非標的病変、小さい肝転移、脊椎骨転移、及び多発性の小さい脳転移が認められた。直径の合計は 6.5 cm であった。総合効果は部分的であった。

被験者は[redacted]年[redacted]月[redacted]日にテポチニブ 500 mg 及びゲフィチニブ 250 mg 1 日 1 回を初回経口投与された。試験登録時の被験者の ECOG スコアは 0 であった。

初回投与の7日後*のアミラーゼ値は218 U/L、初回投与の14日後*は216 U/L であった。初回投与の14日後*、リパーゼ値は 69 U/L であった。アミラーゼ値は 初回投与の21日後*から初回投与の35日後*まで166～267 U/L と高値のままであった。リパーゼ値は 初回投与の63日後*から 初回投与の35日後*まで 67～90 U/L と高値のままであった。

初回投与の147日後*、非重篤なリパーゼ増加（Grade 2、108 U/L）が報告された。

テポチニブ + ゲフィチニブの直近の投与当日、初回投与の168 日後の[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、アミラーゼ増加（556 U/L）の事象は Grade 4 に悪化した。本事象は医学的に重要であるため重篤と判断された。被験者は無症状であったと報告された。胸部・腹部・骨盤 CT スキャンで膵臓に異常は認められなかった。同日、腫瘍評価にて、標的病変の直径の減少が認められ、右腋窩リンパ節の病変が直径 14 mm、肝区域 III の病変が直径 5 mm、肝区域 VI の病変が直径 10 mm に減少した。直径の合計は 2.9 cm であった。総合効果に変化はなかったと報告された。

初回投与の189日後*アミラーゼ増加の事象はGrade 3（209 U/L）に改善した。初回投与の210日後*、リパーゼ増加の事象がGrade 1（88 U/L）に改善した。同日、アミラーゼ値は221 U/L であった。初回投与の231日後*、アミラーゼ増加の事象は Grade 2（171 U/L）に改善した。

初回投与の251日後*、アミラーゼ増加の事象は再びGrade 3（231 U/L）に悪化し、リパーゼ増加の事象は Grade 2（99 U/L）に悪化した。初回投与の273日後*、アミラーゼ値は 254 U/L、リパーゼ値は 110 U/L であった。初回投与の293日後*、リパーゼ増加の事象はGrade 1（66 U/L）に改善した。

初回投与の315日後*、アミラーゼ増加の事象はGrade 4（617 U/L）へとさらに悪化した。本事象は医学的に重要であるため重篤と判断された。同日、リパーゼ増加（Grade 2、106 U/L）も認められた。

初回投与の335日後*、リパーゼ増加の事象はGrade 3（144 U/L）に悪化し、アミラーゼ増加の事象はGrade3（338U/L）に改善した。同日、腫瘍評価にて、右腋窩リンパ節にある標的病変の直径が13 mm へとさらに減少しているのが認められた。一方、その他の全ての所見に変化はなかった。

初回投与の377日後*、アミラーゼ増加の事象はGrade 4（671 U/L）に悪化した。本事象は医学的に重要であるため重篤と判断された。同日、リパーゼ値は 136 U/L であった。被験者は無症状であり、膵炎の徴候は認められなかった。、アミラーゼ増加の事象はGrade 3（277 U/L）に改善し、リパーゼ値は211 U/L であった。初回投与の420日後*、リパーゼ増加の事象はGrade 2（117 U/L）に改善し、アミラーゼ値は318 U/L であった。

初回投与の441日後*、リパーゼ増加の事象はGrade 3（124 U/L）に悪化し、アミラーゼ増加はGrade 4（647 U/L）に悪化した。

初回投与の462日後*、アミラーゼ増加の事象はGrade 3（308 U/L）に改善した。同日、リパーゼ値は 140 U/Lであった。初回投与の483日後*、リパーゼ増加の事象は Grade 168 U/L）に改善した。アミラーゼ値は233 U/L であった。

初回投与の504日後*、リパーゼ増加の事象はGrade 3（128 U/L）に悪化した。同日、アミラーゼ値は 248 U/L（Grade 3）であった。初回投与の524日後*、アミラーゼ値は 244 U/L（Grade 3）、リパーゼ値は 92 U/L（Grade 2）であり、リパーゼ増加の事象はGrade 2 に改善した。初回投与の546日後*、アミラーゼ値は 259 U/L であり、初回投与の567日後*には 382 U/L に増加した。同日、リパーゼ増加の事象はGrade 1（66 U/L）に改善した。

リパーゼ増加の事象は初回投与の630日後*に消失したと判断され、アミラーゼ増加の事象は初回投与の693日後*に消失したと判断された（事象の消失時点のアミラーゼ及びリパーゼの値は報告されなかった）。

初回投与の588日後*、リパーゼ増加（Grade 1、67 U/L）が再び認められた。初回投与の609日後*、アミラーゼ値は220 U/L に改善した。テポチニブ + ゲフィチニブの投与は変更なく継続された。

担当医は、アミラーゼ増加及びリパーゼ増加をテポチニブ及びゲフィチニブとの因果関係が否定できない事象と判断した。

治験依頼者は、アミラーゼ増加及びリパーゼ増加をテポチニブ及びゲフィチニブとの因果関係が否定できる事象と判断した。既存の状態（血清アミラーゼ増加）、及び多発性転移を伴う肺腺癌（基礎疾患）の合併症が、その他の原因として考えられた。

被験者ID： [redacted]

副作用疑い報告書

I. 副作用情報

1. 患者イニシャル（名、姓）	1a. 国	2. 生年月日	2a. 年齢：	3.性別	4-6. 副作用発現日	8-12. 該当する副作用全てにチェックを入れる
[redacted]、6[redacted] kg、15[redacted] cm	中国	[redacted] 日 [redacted] 月 [redacted] 年	6[redacted] 歳	女	[redacted] 日 [redacted] 月 [redacted] 年	☒死亡 ☒入院又は入院期間の延長 ☐永続的又は顕著な障害･機能不全に陥るもの ☐生命を脅かす ☐先天異常 ☐その他の医学的に重大な状態

7+13. 副作用に関する記述（関連する検査／臨床検査データを含む）

息切れ（継続）［呼吸困難（10013968）］

EMR 200095-006：
本試験は、無作為化、非盲検、用量漸増、第 Ib/II 相試験（第 Ib 相は単群 3 + 3 デザイン）及び無作為化試験（第 II 相）であり、EGFR 変異を有し、一次療法のゲフィチニブに耐性を示した *MET* 変異陽性局所進行又は転移非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象に、二次療法としてのテポチニブとゲフィチニブの併用療法を化学療法と比較し、有効性、安全性、及び薬物動態を検討することを目的とした。
第 Ib 相：最初に、被験者を各コホート 3 名で連続的にテポチニブ 300 mg の用量に割り付ける。テポチニブの 1 つ上のレベルの用量は 500 mg である。いずれの用量レベル群の 3 名のうちの 1 名がサイクル 1 で用量制限毒性を発現する場合、合計で 6 名となるよう同用量レベル群に 3 名を追加登録する。ゲフィチニブは 250 mg 1 日 1 回の標準用量で併用投与する。

次ページ以降に続く

II. 被疑薬に関する情報

14. 被疑薬（一般名を含む）	20.投与中止後に副作用は軽減したか？
非盲検治療薬： 1）間葉上皮転換因子キナーゼ阻害薬（テポチニブ）(フィルムコート錠）（テポチニブ）[redacted]、[redacted] 2）ゲフィチニブ（ゲフィチニブ）（錠剤）（ゲフィチニブ）[redacted]、[redacted] 次ページ以降に続く	☐はい ☐いいえ ☒非該当

15. 1 日用量	16. 投与経路	21.再投与で副作用は再発したか？
1）300 mg（300 mg、- 2）250 mg（250 mg、-	1）経口 2）経口	☐はい ☐いいえ ☒非該当
17. 使用理由 1）非小細胞肺癌 2）非小細胞肺癌		
18. 投与日（開始日／終了日） 1）[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 2）[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	19. 投与期間 1）48 日 2）48 日	

III. 併用薬及び病歴

22. 併用薬及び投与日（副作用の治療薬を除く）
SILIBININ（SILIBININ）(カプセル）（SILIBININ）[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 6 DF（2 DF、0.33333 日 1 回）
アカルボース（アカルボース）（錠剤）（アカルボース）：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 1 DF（1 DF、1 日 1 回）
次ページ以降に続く

23. 関連するその他の病歴（例：診断法、アレルギー性、最終月経月を付した妊娠など）
随伴状態：
不眠症（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）（継続：はい）：軽度
高血圧（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）（継続：はい）：軽度
糖尿病（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）（継続：はい）：軽度
次ページ以降に続く

IV.企業情報

24a. 企業の名称及び住所	
Merck Healthcare KGaA Merck Global Patient Safety Frankfurter Str. 250 DARMSTADT 64293 GERMANY	
EudraCT no: 試験番号：EMR 200095-006 施設番号：[redacted] 次ページ以降に続く	24b. 企業管理番号： [redacted]
24c. 企業が受領した日： 2016 年 5 月 13 日	24d. 情報源： ☒試験 ☐文献 ☐規制当局 ☒医療従事者 ☐その他
本報告書の日付： 2019 年 9 月 10 日	25a. 報告の種類： ☐初報 ☒追加報告

CIOMS 報告書の続き **企業管理番号：[redacted]**

副作用情報続き

連番：1

副作用：息切れ（継続）［呼吸困難10013968)］

開始日：初回投与の46日後*

終了日：初回投与の77日後*

期間：31 日

副作用に関する記述（関連する検査／臨床検査データを含む）（続き）

被験者は、割り付けられた用量のテポチニブを 25 mg 及び 100 mg のフィルムコート錠剤として、1 日 1 回外来ベースで経口投与された。ゲフィチニブ（イレッサ）は市販薬であり、服用できる状態で 250 mg 錠剤で提供された。

第 II 相：第 I 相でテポチニブ + ゲフィチニブの用量を決定後、被験者を 1 対 1 の割合でテポチニブ + ゲフィチニブ群又はペメトレキセド + シスプラチン群のいずれかに無作為化することとした。

ペメトレキセドは 500 mg/m^2 の用量を 10 分間かけて点滴静注することとした。シスプラチンは、ペメトレキセド投与の 30 分後に 75 mg/m^2 の用量を 2 時間かけて点滴静注することとした。

[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日、Quintiles は、[redacted]の担当医から本症例報告書を受領した。

6[redacted] 歳の女性被験者は、上記記載の試験への登録中に息切れ（継続）を発症した。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は本事象のため入院した。本事象は致死的であった。

病歴は以下のとおりであった。[redacted] 年からの[redacted]、[redacted]年からの[redacted]、[redacted] 年からの軽度の糖尿病、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの軽度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び軽度のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、[redacted] 年[redacted] 月からの軽度の咳嗽、並びに[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からの軽度の胸水であった。

疾患進行が事象のリスク因子とみなされた。

[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は左肺上葉を原発巣とする腺癌と最初に診断された。腫瘍、リンパ節、及び遠隔転移分類は、最初の診断時には TXN3M1 であり、試験登録時には T2aN3M1b であった。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、左胸膜に 3+の間葉上皮転換因子過剰発現が認められた。同日、左胸膜に EGFR 遺伝子変異が認められ、被験者は胸腔鏡下胸膜生検を受けた。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、進行癌の初発が確認された。

過去の抗悪性腫瘍薬物療法には、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のゲフィチニブの緩和的治療があった。

被験者に抗悪性腫瘍放射線療法歴はなかった。

被験者は以下の関連する併用療法を受けていた。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼに対する silibinin カプセル及びグリチルリチン酸二アンモニウム腸溶性コートカプセル、糖尿病に対するアカルボース、咳嗽に対するアンブロキソール塩酸塩錠、及び支持療法として Centrum（ミネラル含有マルチビタミン剤)。投与の詳細は併用薬の項を参照。

間葉上皮転換因子診断の説明同意文書の日付は[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日であり、[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は本試験の説明同意文書に署名した。[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、9:10、被験者はテポチニブ 300 mg 及びゲ

*新薬承認情報提供時に置き換え

フィチニブ 250 mg の初回経口投与を受けた。事象発現前の直近のテポチニブ 300 mg 及びゲフィチニブ 250 mg の投与は、初回投与の48日後*、8:00 であった。これは被験者への治験薬の最終投与でもあった。

初回投与の8日前*、被験者のスクリーニング時のECOG PS は1 であった。

初回投与の40日後*、CT スキャンにより両側胸水の病変が以前より大きくなっていることが認められた。担当医は、腫瘍をPD と評価した。

初回投与の46日後*、非重篤の息切れ（労作性）（Grade 1）が発現した。

初回投与の49日後*、担当医は被験者の PD を確認し、治験薬投与を永続的に中止した。その後、被験者は本試験を中止した。

初回投与の63日後*、被験者は息切れ（継続）悪化（Grade 4）のため入院した。同日に行われた胸部X線では、肺水、右上肺野結節の疑い、及び第4 肋骨の右側に転移性腫瘍が原因であるとみなされる病変を合併した左無気肺が示唆された。被験者は救急クリニックにて治療を受けた。気管カニューレが留置され、呼吸管理のために人工呼吸器が使用された。同日に行われた関連する血液検査では、単球数1.17 × 10E9/L（[redacted]）、好中球数10.50 × 10E9/L（[redacted]）、及び白血球数（WBC）13 × 10E9/L（[redacted]）であった。その他の臨床検査結果は全て基準値範囲内であった。

初回投与の66日後*、胸部X 線再検査によって両肺の大量の滲出液及び肺水腫を認めた。左肺の滲出液及び左側の胸水は、初回投与の63日後*に撮影されたフィルムと比較し減少していた。右肺の滲出液は著明に増加していた。第4 肋骨の右側に転移性腫瘍が原因であるとみなされる病変。

初回投与の71日後*の血液検査の結果は、WBC 数15.67 × 10E9/L（[redacted]）、血小板数 80 × 10E9/L（[redacted]）、好中球数14.77 × 10E9/L（[redacted]）、リンパ球数0.23 × 10E9/L（[redacted]）であった。その他の臨床検査結果は全て基準値範囲内であった。

診断は、肺癌及び左気胸と報告されたが、気胸の診断は確定的ではなかった。

疾患進行時の腫瘍の状態は記録されていなかったと報告された。

被験者が事象である息切れ（継続）に対し受けた治療は、以下のとおりであった。初回投与の63日後*にメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 80 mg 1 日 1 回静脈内投与、 初回投与の72日後*に40 mg 1 日1 回静脈内投与、初回投与の63日後*から初回投与の65日後*までXuebi Jing（中国の伝統薬）100 mL 1 日2 回、初回投与の66日後*から 初回投与の67日後*まで 10 mL 1 日 2 回、初回投与の63日後*から 初回投与の65日後*までセフォタキシムナトリウム及びスルバクタムナトリウム4.5 g 1 日 2 回、初回投与の66日後*から 初回投与の77日後*まで 1 日 3 回、初回投与の63日後*に Salvianolate 注射 200 mg 1 日2 回静脈内投与及び 初回投与の64日後*から初回投与の65日後*まで 1 日 1 回静脈内投与、初回投与の63日後*にアミノフィリン500 mg 1 日1 回、アルプロスタジル 10 µg 1 日1 回、イセパマイシン硫酸塩400 mg 1 日 1 回、初回投与の66日後*から初回投与の76日後*までモキシフロキサシン塩酸塩及び塩化ナトリウム注射を 250 mL 1 日1 回、初回投与の66日後*から初回投与の77日後*までアンブロキソール塩酸塩注射 30 mg 1 日 2 回、初回 投与の76日後*にイブプロフェン懸濁液剤 10 mL 1 日 4 回。

事象を受けて治験薬に対して取られた処置は、非該当であった。

初回投与の77日後*、被験者は息切れ（継続）の事象により死亡した。担当医は、事象が疾患進行に関連することを確認した。剖検は行われなかった。退院要約及び外来記録は、被験者が外来治療を受けていなかったため入手不可能であった。

担当医は、息切れの事象（継続）はテポチニブ及びゲフィチニブとの因果関係が疑われない事象であると判断した。担当医は、疾患進行が事象の要因であるとみなした。

**[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、Quintiles は、[redacted]の担当医より追加情報を受領。追加情報には以下の新たな情報が含まれていた：入院の重篤性基準及びロット番号が追加された。説明同意文書の署名日を明確化し、被験者が疾患進行に関連する事象により死亡したことを確認。

**[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、Quintiles は、[redacted]の担当医より追加情報を受領。追加情報には以下の新たな情報が含まれていた：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に行われた胸部 X 線の結果が報告され、併用薬の詳細が更新された。

**[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、Quintiles は、[redacted]の担当医より追加情報を受領。追加情報には以下の新たな情報が含まれていた：治療薬が更新された。

**[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、Quintiles は、[redacted]の担当医より追加情報を受領。追加情報には以下の新たな情報が含まれていた：[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の関連する臨床検査結果が報告された。[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日及び[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の胸部 X 線の結果が更新された。

**[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、Quintiles は、[redacted]の担当医より追加情報を受領。追加情報には以下の新たな情報が含まれていた：診断は、肺癌及び左気胸であったが、気胸の診断は確定的ではなかったこと、及び外来記録が入手可能であるとの情報。

**[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、Quintiles は、[redacted]の担当医より追加情報を受領。追加情報には以下の新たな情報が含まれていた：疾患進行時の腫瘍の状態は記録されていなかったとの情報。

**[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、Quintiles は、[redacted]の担当医より追加情報を受領。追加情報には以下の新たな情報が含まれていた：外来記録は、被験者が外来治療を受けていなかったため入手不可能であったとの情報。

**[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、Quintiles は、[redacted]の担当医より追加情報を受領。追加情報には以下の新たな情報が含まれていた：事象の追加エピソードが報告され事象の重篤性及び重症度の Grade が変更され、重篤性基準が（以前の入院及び死亡のみから）追加された。

**[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日、Quintiles は、[redacted]の担当医より追加情報を受領。追加情報には以下の新たな情報が含まれていた：事象の用語を（以前の息切れから）更新。

**[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、Quintiles は、[redacted]の担当医より追加情報を受領。追加情報には以下の新たな情報が含まれていた：報告者の用語及び非重篤の事象の息切れの重症度を［以前の息切れ（継続）Grade 3 から］更新。

**[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、担当医より追加情報を受領。追加情報には以下の新たな情報が含まれていた：事象は、生命を脅かす重篤性基準を満たすものともはやみなされなかった。治療薬を［以前の Danshen duofensuan yan（中国の伝統薬）から］salvianolate 注射に更新。

被疑薬（続き）

製品－副作用レベル

連番：1

医薬品：間葉上皮転換因子キナーゼ阻害薬（テポチニブ）（フィルムコート錠）（テポチニブ）[redacted]、[redacted]

1 日用量：1）300 mg（300 mg、1 日 1 回）

投与経路：1）経口

投与日／期間：1）[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

因果関係

1）息切れ（継続）［呼吸困難（10013968）］［10013968］

医薬品に対して取られた処置：非該当

用量変更後の転帰：非該当

報告者による因果関係（医薬品／ワクチン）：疑いなし

企業による因果関係（医薬品／ワクチン）：疑いなし

投与中止：非該当

再投与：非該当

連番：2

医薬品：ゲフィチニブ（ゲフィチニブ）（錠剤）（ゲフィチニブ）[redacted]、[redacted]

1 日用量：1）250 mg（250 mg、1 日 1 回）

投与経路：1）経口

投与日／期間：1）[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

因果関係

1）息切れ（継続）［呼吸困難（10013968）］［10013968］

医薬品に対して取られた処置：非該当

用量変更後の転帰：非該当

報告者による因果関係（医薬品／ワクチン）：疑いなし

企業による因果関係（医薬品／ワクチン）：疑いなし

投与中止：非該当

再投与：非該当

併用薬（続き）

連番：1

医薬品：SILIBININ（SILIBININ）（カプセル）（SILIBININ）

投与経路：1）経口

使用理由：1）アラニンアミノトランスフェラーゼ増加　2）アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

投与日／期間：1）11 ヵ月

連番：2
医薬品：アカルボース（アカルボース）（錠剤）（アカルボース）
投与経路：1）経口
使用理由：1）糖尿病
投与日／期間：1）70 日

連番：3
医薬品：グリチルリチン酸二アンモニウム（グリチルリチン酸二アンモニウム）（錠剤）（グリチルリチン酸二アンモニウム）
1 日用量：1）腸溶性（3 DF、0.5 日 1 回）
投与経路：1）経口
使用理由：1）アラニンアミノトランスフェラーゼ増加　2）アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
投与日／期間：1）[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（391 日）

連番：4
医薬品：CENTRUM／02217401／（CENTRUM／02217401／）（錠剤）（エルゴカルシフェロール、アスコルビン酸、ピリドキシン塩酸塩、ビオチン、葉酸、コレカルシフェロール、シアノコバラミン、パントテン酸、リボフラビン、ニコチン酸アミド、レチノール酢酸エステル、パントテン酸カルシウム、フマル酸第一鉄、チアミン硝化物、酸化マグネシウム、酸化銅、鉄、マグネシウム、マンガン、カリウム、銅、亜鉛、カルシウム、ヨウ素、ヨウ化カリウム、DL-α トコフェロール酢酸エステル、リン、硫酸亜鉛、硫酸カリウム、硫酸マンガン）
1 日用量：1）1 DF（1 DF、1 日 1 回）
投与経路 1）：経口
使用理由：1）支持療法
投与日／期間：1）[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（41 日）

連番：5
医薬品：アンブロキソール塩酸塩（アンブロキソール塩酸塩）（錠剤）（アンブロキソール塩酸塩）
1 日用量：1）1 DF（1 DF、1 日 1 回）
投与経路：1）経口
使用理由：1）咳嗽
投与日／期間：1）[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（4 日）

関連するその他の病歴（続き）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～）（継続：はい）：軽度
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～）（継続：はい）：軽度
咳嗽（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～）（継続：はい）：軽度
胸水（[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～）（継続：はい）：軽度

臨床試験の識別（続き）
患者番号：[redacted]

追加情報（続き）
臨床検査データ：
胸部 X 線 [redacted]年[redacted]月[redacted]日）（継続）：第 4 肋骨の右側に転移性腫瘍が原因であるとみなされる病変。
胸部 X 線（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（継続）：左側の胸水は、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に撮影されたフィルムと比較し、減少。右肺の滲出液は著明に増加していた。第 4 肋骨の右側に転移性腫瘍が原因であるとみなされる病変。

臨床検査結果：

検査名	検査日	検査結果	基準値	分類
好塩基球数	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	0.01 10E4	[redacted]～[redacted]	
	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	0.02 10E4	[redacted]～[redacted]	
CT スキャン	[redacted]年[redacted]月[redacted]日			
ECOG PS	[redacted]月[redacted]月[redacted]日			
好酸球数	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	0.08 10E4	[redacted]～[redacted]	
	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	0.05 10E4	[redacted]～[redacted]	
ヘマトクリット	[redacted]年[redacted]月[redacted]日		[redacted]-[redacted]	
	[redacted]年[redacted]月[redacted]日		[redacted]-[redacted]	
ヘモグロビン	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	129 G/L	[redacted]～[redacted]	
	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	130 G/L	[redacted]～[redacted]	
リンパ球数	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	1.23 10E4	[redacted]～[redacted]	
	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	0.23 10E4	[redacted]～[redacted]	
単球数	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	1.17 10E4	[redacted]～[redacted]	
	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	0.60 10e9/L	[redacted]～[redacted]	
好中球数	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	10.50 10E4	[redacted]～[redacted]	
	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	14.77 10E4	[redacted]～[redacted]	
血小板数	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	213 10E4	125～350	
	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	80 10E4	125～350	
赤血球数	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	3.99 10E12/L	[redacted]～[redacted]	
	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	3.79 10E12/L	[redacted]～[redacted]	
白血球数	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	13.00 10E4	[redacted]～[redacted]	
	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	15.67 10E4	[redacted]～[redacted]	
胸部 X 線	[redacted]年[redacted]月[redacted]日			
	[redacted]年[redacted]月[redacted]日			

企業による評価：

6[redacted] 歳女性被験者が NSCLC の治療に対する間葉上皮転換因子キナーゼ阻害薬（テポチニブ）の直近の投与から 30 日後及び初回投与から 46 日後に発現した息切れ（継続）（呼吸困難）について、企業は、重篤な事象である呼吸困難と間葉上皮転換因子キナーゼ阻害薬（テポチニブ）との因果関係が否定できる事象であると評価する。

本事象のその他の原因：試験下の疾患及び基礎疾患の進行。呼吸困難は、間葉上皮転換因子キナーゼ阻害薬（テポチニブ）の安全性参照情報に従って予測できない。

6[redacted] 歳女性被験者が NSCLC の治療に対するゲフィチニブの直近の投与から 30 日後及び初回投与から 46 日後に発現した息切れ（継続）（呼吸困難）について、企業は、重篤な事象である呼吸困難とゲフィチニブとの因果関係が否定できる事象であると評価する。

本事象のその他の原因：試験下の疾患及び基礎疾患の進行。呼吸困難は、ゲフィチニブの欧州製品概要に従って予測できない。