

**タブレクタ錠 特定使用成績調査
(CINC280AJP01, MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング
変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌) の
最終集計結果 (再審査結果通知書受領前)**

最新情報に基づき、薬剤を適正かつ安全にご使用いただくために、タブレクタ錠 特定使用成績調査 (CINC280AJP01, MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌) の最終集計結果 (再審査結果通知書受領前) を、ノバルティスファーマ株式会社 医療関係者向け情報サイト (Novartis Pro) に掲載致しました。

<留意点>

- 2020年8月～2025年2月の間で収集された情報です
- 調査は終了しておりますが、薬機法14条の4に定められる再審査は終了していません
- 安全性情報を掲載しています

添付文書 2023年10月改訂 (第4版) ※ 抜粋

【効能又は効果】

MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

【用法及び用量】

通常、成人にはカプマチニブとして1回400mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

※本剤の使用に際しては、最新の添付文書をご参照ください。

目 次

目 次	2
表 一 覧	3
図 一 覧	4
1 調査の要約	5
2 略号一覧	7
3 結果	8
3.1 症例構成	8
3.2 患者背景	8
3.3 本剤の投与状況	18
3.3.1 本調査の中止状況	21
3.4 安全性	23
3.4.1 有害事象発現状況	23
3.4.2 重篤な有害事象発現状況	25
3.4.3 副作用発現状況	27
3.4.4 重篤な副作用発現状況	29
3.4.5 投与中止に至った事象	35
3.4.6 死亡	37
3.4.7 安全性検討事項	39
3.4.8 患者要因別の安全性解析	44
3.4.9 特別な背景を有する患者	48
3.5 有効性	50
3.6 その他の解析	50
4 考察	50
4.1 調査結果の概要及び考察	50
4.1.1 安全性	51
4.1.2 有効性	52
4.2 調査方法等の限界	52
4.3 結果の解釈	52
4.4 一般化可能性	52
5 結論	52
6 付録	52

表 一 覧

Table 3-1	症例構成	8
Table 3-2	人口統計学的特性及び疾患特性（安全性解析対象症例）	9
Table 3-3	人口統計学的特性及び疾患特性（有効性解析対象症例）	13
Table 3-4	服薬状況（安全性解析対象症例）	18
Table 3-5	中止症例数及び中止理由の内訳（安全性解析対象症例）	22
Table 3-6	Grade 別の有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例） ...	23
Table 3-7	重篤な有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	26
Table 3-8	Grade 別の副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	27
Table 3-9	重篤な副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	29
Table 3-10	副作用の重篤度及び転帰（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	31
Table 3-11	投与中止に至った有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	35
Table 3-12	投与中止に至った副作用発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）	36
Table 3-13	死亡に至った有害事象の一覧（安全性解析対象症例）	38
Table 3-14	Grade 別の安全性検討事項（副作用）の発現状況（安全性検討事項, PT 別）（安全性解析対象症例）	40
Table 3-15	安全性検討事項（副作用）の発現時期及び持続時間（初発）（安全性解析対象症例）	41
Table 3-16	患者要因別の副作用発現症例数, 発現症例割合及びカテゴリー内オッズ比（安全性解析対象症例）	44
Table 6-1	安全性検討事項及び定義	53
Table 6-2	安全性解析対象除外, 安全性解析期間外の有害事象一覧表（調査票固定症例）	63

図 一 覧

Figure 3-1

安全性検討事項（副作用）の初回発現までの日数（安全性解析対象症例）	41
---	----

1 調査の要約

調査の標題	タブレクタ錠 特定使用成績調査 (MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌, CINC280AJP01)
NIS の種類	NIS with Primary Data Collection; Novartis Drug NIS
キーワード	日本, カプマチニブ塩酸塩水和物, 非小細胞肺癌, 非介入試験, 製造販売後調査
根拠及び背景	<p>タブレクタ錠 (一般名: カプマチニブ) は MET に対する強力かつ選択的な経口阻害剤である。</p> <p>カプマチニブの MET に対する <i>in vitro</i> 阻害活性及び選択性について検討した結果, MET 活性をアデノシン三リン酸競合的かつ可逆的に阻害し, 野生型 MET 及び MET 変異株に対しても阻害活性を示すとともに, MET に対し非常に高い選択性を有していることが確認された。</p> <p>MET 遺伝子増幅又は MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象に, カプマチニブ (1 回 400 mg を 1 日 2 回連日投与) の単剤投与を検討する第 II 相試験 (A2201 試験) を実施した。A2201 試験の成績から, MET 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対しカプマチニブ 400 mg 1 日 2 回を投与することで, 速やかで高い抗腫瘍効果が得られ, その効果は長期にわたることが確認できた。</p> <p>本邦では, タブレクタ錠 (以下, 本剤) は 2020 年 6 月 29 日に「MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を効能又は効果として承認された。</p> <p>しかしながら, 国内での臨床試験症例が限られていることから, 製造販売後, 一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は, 承認条件に基づき追加の医薬品安全性監視活動として, 本剤が投与された全症例を対象に特定使用成績調査を実施し, 本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し, 本剤の適正使用に必要な措置を講じることとした。</p>
調査の目的	<p>MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に, 使用実態下で本剤を投与したときの安全性及び有効性を検討する。安全性については特に, 安全性検討事項に設定した以下の事象の発現状況を検討する。</p> <p>【安全性検討事項】</p> <p>肝機能障害, 間質性肺疾患, 腎機能障害, 体液貯留, 急性膵炎, 光線過敏症</p>
調査デザイン	<p>本調査は, 対照群を設定しない一次データ収集の観察研究であり, 中央登録方式, 多施設共同で実施する特定使用成績調査である。本調査は全例調査であり, 製造販売後の一定期間, 本剤が投与されたすべての症例を収集した。各症例の観察期間は最長 1 年間 (52 週間) とした。</p>

調査の要件	該当なし
調査対象集団	製造販売後の一定期間、MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対して、本剤を投与したすべての症例を対象とした。なお、本調査の契約締結前に本剤の投与を開始した患者も調査対象症例とし、契約締結後の症例登録を可能とすることで、本剤を投与した患者をすべて本調査へ組み込むこととした。
調査項目	患者背景、投与状況、有害事象、抗腫瘍効果等
結果	<p>2020 年 8 月 26 日より本調査を開始し、2023 年 9 月 30 日までに本剤の投与を開始した患者を対象とし、調査終了日（2025 年 2 月 28 日）までに調査票記録対象症例として 109 例が登録され、すべての調査票データが固定された。</p> <p>【調査の概要】</p> <p>安全性解析対象症例は 102 例、有効性解析対象症例は 82 例であった。</p> <p>安全性解析対象症例のうち、女性が 50.00%（51/102 例）であった。年齢平均値（標準偏差）は 72.6（9.15）歳であり、15 歳以上 65 歳未満が 17.65%（18/102 例）、65 歳以上が 80.39%（82/102 例）であった。肺癌ステージ分類は、多くの症例が IVA 期 [27.45%（28/102 例）] 又は IVB 期 [50.98%（52/102 例）] であった。</p> <p>本剤の投与期間（休薬含む）の中央値（範囲）は、98.0（1～364）日、実総投与期間（休薬除く）は、89.5（1～364）日であった。本剤の 1 日平均投与量は 200 mg/日以上 400 mg/日未満が 8.82%（9/102 例）、400 mg/日以上 600 mg/日未満が 23.53%（24/102 例）、600 mg/日以上 800 mg/日未満が 18.63%（19/102 例）、800 mg/日が 49.02%（50/102 例）であり、すべての症例が承認された用量の範囲内で投与されていた。</p> <p>【安全性】</p> <p>副作用発現割合は 75.49%（77/102 例）であった。主な副作用（5 例以上）は、末梢性浮腫が 15.69%（16/102 例）、腎機能障害が 14.71%（15/102 例）、悪心及び血中クレアチニン増加が各 13.73%（14/102 例）、浮腫が 12.75%（13/102 例）、食欲減退が 6.86%（7/102 例）、体液貯留、間質性肺疾患、及び肝機能異常が各 4.90%（5/102 例）であった。</p> <p>安全性検討事項に該当する副作用は、肝機能障害が 10.78%（11/102 例）、間質性肺疾患が 8.82%（9/102 例）、腎機能障害が 28.43%（29/102 例）、体液貯留が 23.53%（24/102 例）、急性膵炎が 0.98%（1/102 例）であった。光線過敏症に該当する副作用は認められなかった。安全性検討事項に該当する Grade 3 以上の主な</p>

	<p>副作用（3例以上）の発現割合は、肝機能障害（PT：肝機能異常，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，肝障害）が5.88%（6/102例），間質性肺疾患（PT：間質性肺疾患，肺毒性）及び体液貯留（PT：体液貯留，末梢性浮腫，胸水）が各2.94%（3/102例）であった。</p> <p>観察期間中に死亡に至った有害事象を発現した症例は24例であった。このうち23例で有害事象と本剤との因果関係は否定され，誤嚥による死亡1例が本剤との関連ありと評価された。</p> <p>患者要因別の安全性解析では，オッズ比の95%CIが1を含まなかった要因はなく，副作用の発現割合に影響を及ぼすと考えられる要因は認められなかった。安全性検討事項ごとの患者要因別の安全性解析では，間質性肺疾患に関連する副作用において，オッズ比の95%CIが1を含まなかった要因は「合併症：呼吸器系疾患」及び「喫煙歴」であった。さらに，ロジスティック回帰モデルを用いた調整済みオッズ比でも95%CIが1を含まず，間質性肺疾患の発現に影響を及ぼす可能性が示唆された。</p> <p>高齢者，腎機能障害を有する患者，及び肝機能障害を有する患者等の特別な背景を有する患者での安全性に，特記すべき事項は認められなかった。小児及び妊婦への投与は報告されなかった。</p> <p>【有効性】</p> <p>有効性の結果は再審査結果通知書受領後の本報告書に記載する。</p>
結論	<p>本調査での安全性成績に特筆すべき事項は認められなかった。以上より，本調査結果からは，追加の措置を講じる必要はないと考えられた。</p>
製造販売承認取得者	ノバルティスファーマ株式会社

2 略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
CI	Confidence Interval	信頼区間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	-
GPSP	Good Post-marketing Study Practice	医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese edition	ICH 国際医薬用語集 日本語版
MET	Mesenchymal-Epithelial Transition factor	間葉上皮転換因子
NE	Not Evaluable	評価不能
NIS	Non-Interventional Study	非介入試験
NSCLC	Non-Small-Cell Lung Cancer	非小細胞肺癌
PD	Progressive Disease	病勢進行

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
PT	Preferred Term	基本語
SOC	System Organ Class	器官別大分類

3 結果

調査開始時 (2020年8月26日) より調査終了日 (2025年2月28日) までに得られたデータに基づき、調査結果を示した。

3.1 症例構成

本調査では調査票記録対象症例として、79施設から109例が登録され、すべての調査票データが固定された。このうち、本剤の使用歴有りの症例3例及び適応外疾患/本調査対象外疾患の症例4例を除外した102例を安全性解析対象症例とした。安全性解析対象症例102例のうち、有効性主要評価未測・未記載であった症例20例を除外した82例を有効性解析対象症例とした (Table 3-1)。

Table 3-1 症例構成

解析対象	n
登録確定症例	109
調査票未収集症例	0
調査票固定症例	109
安全性解析対象除外症例	7
本剤の使用歴有り	3
適応外疾患/本調査対象外疾患	4
安全性解析対象症例	102
有効性解析対象除外症例	20
有効性主要評価未測・未記載症例	20
有効性解析対象症例	82

Source: AS_T001

3.2 患者背景

安全性解析対象症例102例の人口統計学的特性及び疾患特性の内訳を Table 3-2 に示す。

安全性解析対象症例102例のうち、女性が50.00% (51例) であった。

本剤投与開始時点の年齢平均値 (標準偏差) は72.6 (9.15) 歳であり、15歳以上65歳未満が17.65% (18例)、65歳以上が80.39% (82例) であった。

罹病期間（週）の平均値（標準偏差）は122.93（117.141）週であり、4週未満が2.94%（3例）、4週以上26週未満が13.73%（14例）、26週以上52週未満が11.76%（12例）、52週以上156週未満が41.18%（42例）、156週以上が25.49%（26例）であった。

ECOG Performance Statusは「0」が32.35%（33例）、「1」が49.02%（50例）、「2」が11.76%（12例）、「3」が4.90%（5例）、「4」が1.96%（2例）であった。

肺癌ステージ分類は、多くの症例がIVA期 [27.45%（28例）] 又はIVB期 [50.98%（52例）] であった。

組織型は腺癌が76.47%（78例）、扁平上皮癌が6.86%（7例）、肉腫様癌が5.88%（6例）、大細胞癌が0.98%（1例）、その他が9.80%（10例）であり、脳転移は「なし」が78.43%（80例）、「あり」が21.57%（22例）であった。

合併症は「なし」が27.45%（28例）、「あり」が72.55%（74例）であった。

喫煙歴は「なし」が50.98%（52例）、「過去に喫煙していた（現在は喫煙していない）」が49.02%（50例）であった。

前治療薬は「なし」が9.80%（10例）、「あり」が90.20%（92例）であり、前治療薬の内訳は化学療法が69.61%（71例）、免疫チェックポイント阻害剤が60.78%（62例）、キナーゼ阻害剤が59.80%（61例）であった（Table 3-2）。

有効性解析対象症例82例の人口統計学的特性及び疾患特性の内訳をTable 3-3に示す。有効性解析対象症例の内訳は、安全性解析対象症例の内訳と同様であった。

Table 3-2 人口統計学的特性及び疾患特性（安全性解析対象症例）

背景要因	安全性解析対象症例 N=102
性別 - n (%)	
男	49 (48.04)
女	51 (50.00)
不明・未記載	2 (1.96)
年齢 (歳)	
症例数	100
平均値 (標準偏差)	72.6 (9.15)
中央値	73.0
最小値 - 最大値	47 - 88
年齢カテゴリー - n (%)	
15歳未満	0
15歳以上-65歳未満	18 (17.65)

背景要因	安全性解析対象症例 N=102
65 歳以上	82 (80.39)
不明・未記載	2 (1.96)
年齢（小児/日本） - n (%)	
15 歳未満	0
15 歳以上	100 (98.04)
不明・未記載	2 (1.96)
年齢（小児/EU） - n (%)	
18 歳未満	0
18 歳以上	100 (98.04)
不明・未記載	2 (1.96)
年齢（高齢者） - n (%)	
65 歳未満	18 (17.65)
65 歳以上	82 (80.39)
不明・未記載	2 (1.96)
年齢（後期高齢者） - n (%)	
75 歳未満	52 (50.98)
75 歳以上	48 (47.06)
不明・未記載	2 (1.96)
罹病期間（週）	
症例数	97
平均値（標準偏差）	122.93 (117.141)
中央値	101.57
最小値 - 最大値	2.9 - 688.4
罹病期間カテゴリー - n (%)	
4 週未満	3 (2.94)
4 週以上-26 週未満	14 (13.73)
26 週以上-52 週未満	12 (11.76)
52 週以上-156 週未満	42 (41.18)
156 週以上	26 (25.49)
不明・未記載	5 (4.90)

背景要因	安全性解析対象症例 N=102
ECOG Performance Status - n (%)	
0	33 (32.35)
1	50 (49.02)
2	12 (11.76)
3	5 (4.90)
4	2 (1.96)
肺癌ステージ分類 - n (%)	
IA 期	1 (0.98)
IB 期	2 (1.96)
IIA 期	3 (2.94)
IIB 期	1 (0.98)
IIIA 期	11 (10.78)
IIIB 期	3 (2.94)
IIIC 期	0
IVA 期	28 (27.45)
IVB 期	52 (50.98)
不明・未記載	1 (0.98)
組織型 - n (%)	
大細胞癌	1 (0.98)
扁平上皮癌	7 (6.86)
腺癌	78 (76.47)
肉腫様癌	6 (5.88)
その他	10 (9.80)
脳転移 - n (%)	
なし	80 (78.43)
あり	22 (21.57)
合併症 - n (%)	
なし	28 (27.45)
あり	74 (72.55)
合併症：腎機能障害 - n (%)	

背景要因	安全性解析対象症例 N=102
なし	94 (92.16)
あり	8 (7.84)
合併症：肝機能障害 - n (%)	
なし	98 (96.08)
あり	4 (3.92)
合併症：呼吸器系疾患 - n (%)	
なし	86 (84.31)
あり	16 (15.69)
既往歴 - n (%)	
なし	50 (49.02)
あり	52 (50.98)
喫煙歴 - n (%)	
なし	52 (50.98)
過去に喫煙していた（現在は喫煙していない）	50 (49.02)
現在も喫煙している	0
前治療薬 - n (%)	
なし	10 (9.80)
あり	92 (90.20)
前治療薬：免疫チェックポイント阻害剤 - n (%)	
なし	40 (39.22)
あり	62 (60.78)
前治療薬：化学療法 - n (%)	
なし	31 (30.39)
あり	71 (69.61)
前治療薬：キナーゼ阻害剤 - n (%)	
なし	40 (39.22)
あり	61 (59.80)
不明・未記載	1 (0.98)
前治療ライン数 - n (%)	
0	10 (9.80)

背景要因	安全性解析対象症例 N=102
1	21 (20.59)
2	24 (23.53)
3	17 (16.67)
4以上	29 (28.43)
不明・未記載	1 (0.98)
手術の治療歴 - n (%)	
なし	70 (68.63)
あり	32 (31.37)
放射線療法の治療歴 - n (%)	
なし	80 (78.43)
あり	22 (21.57)
妊娠の有無* - n (%)	
なし	51 (100)
あり	0
併用薬（本剤投与開始時） - n (%)	
なし	84 (82.35)
あり	18 (17.65)
併用療法：手術 - n (%)	
なし	102 (100)
あり	0
併用療法：放射線療法 - n (%)	
なし	97 (95.10)
あり	5 (4.90)

*: 割合の分母は女性とした。

Source: DM_T001

Table 3-3 人口統計学的特性及び疾患特性（有効性解析対象症例）

背景要因	有効性解析対象症例 N=82
性別 - n (%)	
男	40 (48.78)
女	40 (48.78)

背景要因	有効性解析対象症例 N=82
不明・未記載	2 (2.44)
年齢 (歳)	
症例数	80
平均値 (標準偏差)	72.3 (9.58)
中央値	74.5
最小値 - 最大値	47 - 87
年齢カテゴリー - n (%)	
15 歳未満	0
15 歳以上-65 歳未満	17 (20.73)
65 歳以上	63 (76.83)
不明・未記載	2 (2.44)
年齢 (小児/日本) - n (%)	
15 歳未満	0
15 歳以上	80 (97.56)
不明・未記載	2 (2.44)
年齢 (小児/EU) - n (%)	
18 歳未満	0
18 歳以上	80 (97.56)
不明・未記載	2 (2.44)
年齢 (高齢者) - n (%)	
65 歳未満	17 (20.73)
65 歳以上	63 (76.83)
不明・未記載	2 (2.44)
年齢 (後期高齢者) - n (%)	
75 歳未満	40 (48.78)
75 歳以上	40 (48.78)
不明・未記載	2 (2.44)
罹病期間 (週)	
症例数	78
平均値 (標準偏差)	123.43 (119.739)

背景要因	有効性解析対象症例 N=82
中央値	100.21
最小値 - 最大値	3.3 - 688.4
罹病期間カテゴリー - n (%)	
4 週未満	2 (2.44)
4 週以上-26 週未満	11 (13.41)
26 週以上-52 週未満	11 (13.41)
52 週以上-156 週未満	33 (40.24)
156 週以上	21 (25.61)
不明・未記載	4 (4.88)
ECOG Performance Status - n (%)	
0	27 (32.93)
1	43 (52.44)
2	8 (9.76)
3	3 (3.66)
4	1 (1.22)
肺癌ステージ分類 - n (%)	
IA 期	1 (1.22)
IB 期	1 (1.22)
IIA 期	3 (3.66)
IIB 期	1 (1.22)
IIIA 期	10 (12.20)
IIIB 期	1 (1.22)
IIIC 期	0
IVA 期	23 (28.05)
IVB 期	42 (51.22)
組織型 - n (%)	
大細胞癌	0
扁平上皮癌	5 (6.10)
腺癌	62 (75.61)
肉腫様癌	6 (7.32)

背景要因	有効性解析対象症例 N=82
その他	9 (10.98)
脳転移 - n (%)	
なし	63 (76.83)
あり	19 (23.17)
合併症 - n (%)	
なし	24 (29.27)
あり	58 (70.73)
合併症：腎機能障害 - n (%)	
なし	76 (92.68)
あり	6 (7.32)
合併症：肝機能障害 - n (%)	
なし	79 (96.34)
あり	3 (3.66)
合併症：呼吸器系疾患 - n (%)	
なし	72 (87.80)
あり	10 (12.20)
既往歴 - n (%)	
なし	40 (48.78)
あり	42 (51.22)
喫煙歴 - n (%)	
なし	42 (51.22)
過去に喫煙していた（現在は喫煙していない）	40 (48.78)
現在も喫煙している	0
前治療薬 - n (%)	
なし	8 (9.76)
あり	74 (90.24)
前治療薬：免疫チェックポイント阻害剤 - n (%)	
なし	29 (35.37)
あり	53 (64.63)
前治療薬：化学療法 - n (%)	

背景要因	有効性解析対象症例 N=82
なし	26 (31.71)
あり	56 (68.29)
前治療薬：キナーゼ阻害剤 - n (%)	
なし	34 (41.46)
あり	47 (57.32)
不明・未記載	1 (1.22)
前治療ライン数 - n (%)	
0	8 (9.76)
1	18 (21.95)
2	19 (23.17)
3	13 (15.85)
4以上	23 (28.05)
不明・未記載	1 (1.22)
手術の治療歴 - n (%)	
なし	55 (67.07)
あり	27 (32.93)
放射線療法の治療歴 - n (%)	
なし	64 (78.05)
あり	18 (21.95)
妊娠の有無* - n (%)	
なし	40 (100)
あり	0
併用薬（本剤投与開始時） - n (%)	
なし	68 (82.93)
あり	14 (17.07)
併用療法：手術 - n (%)	
なし	82 (100)
あり	0
併用療法：放射線療法 - n (%)	
なし	77 (93.90)

背景要因	有効性解析対象症例 N=82
あり	5 (6.10)

*: 割合の分母は女性とした。

Source: DM_T001-E

3.3 本剤の投与状況

安全性解析対象症例 102 例のうち、本剤の投与期間（休薬含む）は 4 週未満が 19.61%（20 例）、4 週以上 13 週未満が 27.45%（28 例）、13 週以上 26 週未満が 16.67%（17 例）、26 週以上 39 週未満が 14.71%（15 例）、39 週以上 52 週未満が 3.92%（4 例）、52 週が 17.65%（18 例）であった。

本剤の投与期間（休薬含む）の中央値（範囲）は、98.0（1～364）日、実総投与期間（休薬除く）では、89.5（1～364）日であった。

本剤の初回 1 日投与量は 200 mg 以上 400 mg 未満が 1.96%（2 例）、400 mg 以上 600 mg 未満が 8.82%（9 例）、600 mg 以上 800 mg 未満が 5.88%（6 例）、800 mg が 83.33%（85 例）であった。

本剤の 1 日平均投与量は 200 mg/日以上 400 mg/日未満が 8.82%（9 例）、400 mg/日以上 600 mg/日未満が 23.53%（24 例）、600 mg/日以上 800 mg/日未満が 18.63%（19 例）、800 mg/日が 49.02%（50 例）であった。

用量強度は 200 mg/日以上 400 mg/日未満が 18.63%（19 例）、400 mg/日以上 600 mg/日未満が 25.49%（26 例）、600 mg/日以上 800 mg/日未満が 16.67%（17 例）、800 mg/日が 39.22%（40 例）であった（Table 3-4）。

Table 3-4 服薬状況（安全性解析対象症例）

	安全性解析対象症例 N=102
本剤投与期間（休薬含む）*（日）	
症例数	102
平均値（標準偏差）	150.3 (129.84)
中央値	98.0
Q1 - Q3	34.0 - 245.0
最小値 - 最大値	1 - 364
本剤投与期間（休薬含む）カテゴリー - n (%)	
4 週未満	20 (19.61)
4 週以上～13 週未満	28 (27.45)
13 週以上～26 週未満	17 (16.67)
26 週以上～39 週未満	15 (14.71)
39 週以上～52 週未満	4 (3.92)

	安全性解析対象症例 N=102
52 週	18 (17.65)
本剤実総投与期間 (休薬除く) ** (日)	
症例数	102
平均値 (標準偏差)	136.8 (123.30)
中央値	89.5
Q1 - Q3	33.0 - 230.0
最小値 - 最大値	1 - 364
本剤実総投与期間 (休薬除く) カテゴリー - n (%)	
4 週未満	22 (21.57)
4 週以上～13 週未満	29 (28.43)
13 週以上～26 週未満	17 (16.67)
26 週以上～39 週未満	15 (14.71)
39 週以上～52 週未満	14 (13.73)
52 週	5 (4.90)
本剤初回 1 日投与量カテゴリー - n (%)	
200 mg 未満	0
200 mg 以上～400 mg 未満	2 (1.96)
400 mg 以上～600 mg 未満	9 (8.82)
600 mg 以上～800 mg 未満	6 (5.88)
800 mg	85 (83.33)
800 mg 超	0
本剤累積投与量 (mg)	
症例数	102
平均値 (標準偏差)	82757.8 (78928.92)
中央値	51300.0
Q1 - Q3	23200.0 - 137400.0
最小値 - 最大値	800 - 291200
本剤累積投与量カテゴリー - n (%)	
22400 mg 以下	25 (24.51)
22400 mg 超～72800 mg 以下	36 (35.29)

	安全性解析対象症例 N=102
72800 mg 超～145600 mg 以下	18 (17.65)
145600 mg 超～218400 mg 以下	16 (15.69)
218400 mg 超～291200 mg 以下	7 (6.86)
291200 mg 超	0
本剤 1 日平均投与量 (mg/日)	
症例数	102
平均値 (標準偏差)	654.07 (174.741)
中央値	759.06
Q1 - Q3	488.89 - 800.00
最小値 - 最大値	268.8 - 800.0
本剤 1 日平均投与量カテゴリー - n (%)	
200 mg/日未満	0
200 mg/日以上～400 mg/日未満	9 (8.82)
400 mg/日以上～600 mg/日未満	24 (23.53)
600 mg/日以上～800 mg/日未満	19 (18.63)
800 mg/日	50 (49.02)
800 mg/日超	0
用量強度 (mg/日)	
症例数	102
平均値 (標準偏差)	599.51 (206.244)
中央値	643.89
Q1 - Q3	418.82 - 800.00
最小値 - 最大値	208.3 - 800.0
用量強度カテゴリー - n (%)	
200 mg/日未満	0
200 mg/日以上～400 mg/日未満	19 (18.63)
400 mg/日以上～600 mg/日未満	26 (25.49)
600 mg/日以上～800 mg/日未満	17 (16.67)
800 mg/日	40 (39.22)
800 mg/日超	0

	安全性解析対象症例 N=102
本剤最頻投与量カテゴリー*** - n (%)	
200 mg 未満	1 (0.98)
200 mg 以上～400 mg 未満	8 (7.84)
400 mg 以上～600 mg 未満	21 (20.59)
600 mg 以上～800 mg 未満	12 (11.76)
800 mg	62 (60.78)
800 mg 超	0

*: 本剤総投与期間（休薬含む） = 本剤最終投与日 - 本剤投与開始日 + 1

** : 本剤実総投与期間（休薬除く） = 本剤最終投与日 - 本剤投与開始日 + 1 - 休薬期間

***: 最頻投与量は1症例の中で最も本剤投与日数が多かった用量とし、同頻度の場合はそれぞれで数えた。

Source: EX_T001

3.3.1 本調査の中止状況

安全性解析対象症例 102 例のうち、82.35%（84 例）が本調査を中止した。中止理由は有害事象（原疾患の悪化を含む）が 77.45%（79 例）で最も多かった。中止までの本剤投与期間は 4 週未満が 19.61%（20 例）、4 週以上 13 週未満が 27.45%（28 例）、13 週以上 26 週未満が 16.67%（17 例）、26 週以上 39 週未満が 14.71%（15 例）、39 週以上 52 週以下が 3.92%（4 例）であった（Table 3-5）。

Table 3-5 中止症例数及び中止理由の内訳（安全性解析対象症例）

中止/中止理由	安全性解析対象症例						
	N=102						
	本剤投与期間						
Total n (%)	4 週未満 n (%)	4 週以上～ 13 週未満 n (%)	13 週以上～ 26 週未満 n (%)	26 週以上～ 39 週未満 n (%)	39 週以上～ 52 週以下 n (%)	不明・未記載 n (%)	
中止	84 (82.35)	20 (19.61)	28 (27.45)	17 (16.67)	15 (14.71)	4 (3.92)	0
有害事象（原疾患の悪化を含む）	79 (77.45)	20 (19.61)	26 (25.49)	14 (13.73)	15 (14.71)	4 (3.92)	0
他の医療機関への転院	4 (3.92)	0	1 (0.98)	3 (2.94)	0	0	0
患者来院せず	1 (0.98)	0	1 (0.98)	0	0	0	0

中止理由は、症例数の多い順、症例報告書の記載順で表示。

割合の分母は安全性解析対象症例数（N）とした。

Source: DS_T001

3.4 安全性

3.4.1 有害事象発現状況

安全性解析対象症例 102 例のうち、99.02% (101 例) に有害事象が発現した。主な事象 (5 例以上) は、非小細胞肺癌が 58.82% (60 例)、腎機能障害及び末梢性浮腫が各 15.69% (16 例)、悪心及び血中クレアチニン増加が各 14.71% (15 例)、浮腫が 12.75% (13 例)、食欲減退が 7.84% (8 例)、体液貯留、間質性肺疾患、胸水、及び肝機能異常が各 4.90% (5 例) であった (Table 3-6)。非小細胞肺癌のすべて (60 例) は、医師より原疾患の悪化や病勢進行として報告され、その多く (56/60 例) は本剤との因果関係が否定された。

Table 3-6 Grade 別の有害事象発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)

SOC PT	安全性解析対象症例 N=102	
	All Grade n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
合計	101 (99.02)	50 (49.02)
感染症および寄生虫症	10 (9.80)	4 (3.92)
帯状疱疹	2 (1.96)	2 (1.96)
誤嚥性肺炎	1 (0.98)	1 (0.98)
尿路感染	2 (1.96)	1 (0.98)
細菌性肺炎	1 (0.98)	1 (0.98)
蜂巣炎	1 (0.98)	0
膀胱炎	2 (1.96)	0
胃腸炎	1 (0.98)	0
肺炎	1 (0.98)	0
COVID-19	1 (0.98)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	60 (58.82)	25 (24.51)
非小細胞肺癌	60 (58.82)	25 (24.51)
骨転移	1 (0.98)	0
癌性リンパ管症	1 (0.98)	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.98)	1 (0.98)
発熱性好中球減少症	1 (0.98)	1 (0.98)
内分泌障害	1 (0.98)	0
甲状腺機能低下症	1 (0.98)	0
代謝および栄養障害	15 (14.71)	4 (3.92)
食欲減退	8 (7.84)	2 (1.96)
体液貯留	5 (4.90)	1 (0.98)
低ナトリウム血症	1 (0.98)	1 (0.98)
高カリウム血症	2 (1.96)	0
精神障害	2 (1.96)	1 (0.98)
譫妄	2 (1.96)	1 (0.98)

SOC PT	安全性解析対象症例 N=102	
	All Grade n (%)	Grade \geq 3 n (%)
神経系障害	5 (4.90)	0
自律神経失調	1 (0.98)	0
浮動性めまい	3 (2.94)	0
意識消失	1 (0.98)	0
反回神経麻痺	1 (0.98)	0
耳および迷路障害	1 (0.98)	0
難聴	1 (0.98)	0
心臓障害	1 (0.98)	1 (0.98)
悪性心膜炎	1 (0.98)	1 (0.98)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (15.69)	6 (5.88)
間質性肺疾患	5 (4.90)	2 (1.96)
胸水	5 (4.90)	2 (1.96)
誤嚥	1 (0.98)	1 (0.98)
呼吸不全	1 (0.98)	1 (0.98)
肺毒性	1 (0.98)	1 (0.98)
無気肺	1 (0.98)	0
肺障害	1 (0.98)	0
肺臓炎	1 (0.98)	0
びまん性肺胞障害	1 (0.98)	0
肺陰影	1 (0.98)	0
胃腸障害	24 (23.53)	3 (2.94)
悪心	15 (14.71)	2 (1.96)
食道狭窄	1 (0.98)	1 (0.98)
腹部不快感	1 (0.98)	0
口唇炎	1 (0.98)	0
慢性胃炎	1 (0.98)	0
下痢	1 (0.98)	0
出血性胃潰瘍	1 (0.98)	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.98)	0
口内炎	2 (1.96)	0
嘔吐	2 (1.96)	0
肝胆道系障害	9 (8.82)	5 (4.90)
肝機能異常	5 (4.90)	4 (3.92)
肝障害	2 (1.96)	1 (0.98)
肝脾腫大	1 (0.98)	0
薬物性肝障害	1 (0.98)	0
皮膚および皮下組織障害	9 (8.82)	2 (1.96)
発疹	3 (2.94)	1 (0.98)
皮膚障害	1 (0.98)	1 (0.98)

SOC PT	安全性解析対象症例 N=102	
	All Grade n (%)	Grade \geq 3 n (%)
湿疹	1 (0.98)	0
爪の障害	1 (0.98)	0
そう痒症	3 (2.94)	0
蕁麻疹	1 (0.98)	0
腎および尿路障害	18 (17.65)	3 (2.94)
腎機能障害	16 (15.69)	3 (2.94)
緊張性膀胱	1 (0.98)	0
蛋白尿	1 (0.98)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	38 (37.25)	6 (5.88)
浮腫	13 (12.75)	3 (2.94)
状態悪化	1 (0.98)	1 (0.98)
全身性浮腫	3 (2.94)	1 (0.98)
末梢性浮腫	16 (15.69)	1 (0.98)
疲労	2 (1.96)	0
倦怠感	3 (2.94)	0
発熱	2 (1.96)	0
臨床検査	20 (19.61)	4 (3.92)
血小板数減少	3 (2.94)	2 (1.96)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.94)	1 (0.98)
アミラーゼ増加	1 (0.98)	1 (0.98)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.96)	1 (0.98)
血中ビリルビン増加	1 (0.98)	0
血中クレアチニン増加	15 (14.71)	0
体重増加	1 (0.98)	0

同一症例が同一の SOC の中で複数の PT を発現した場合、1 例としてカウント。

同一症例に同一 PT が複数回発現した場合、1 例としてカウント。

SOC は国際合意順、PT は Grade \geq 3 の列での発現割合の降順、PT コードの昇順に表示。

MedDRA/J version 27.0

Source: AE_T003_2

3.4.2 重篤な有害事象発現状況

安全性解析対象症例 102 例のうち、47.06% (48 例) に重篤な有害事象が発現した。主な事象 (3 例以上) は、非小細胞肺癌が 27.45% (28 例)、間質性肺疾患及び腎機能障害が各 2.94% (3 例) であった (Table 3-7)。非小細胞肺癌 28 例 28 件の転帰は、軽快が 1 件、未回復が 6 件、死亡が 21 件であった。なお、非小細胞肺癌以外の重篤な有害事象 28 例 33 件の転帰は、33 件中 23 件が回復又は軽快であったが、その他に未回復が 6 件 (体液貯留、間質性肺疾患、胸水、呼吸不全、腎機能障害、浮腫)、死亡が 4 件 (誤嚥性肺炎、細菌性肺炎、誤嚥、状態悪化) みられた。

Table 3-7 重篤な有害事象発現状況（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）

SOC PT	安全性解析対象症例 N=102 n (%)
合計	48 (47.06)
感染症および寄生虫症	4 (3.92)
帯状疱疹	2 (1.96)
誤嚥性肺炎	1 (0.98)
尿路感染	1 (0.98)
細菌性肺炎	1 (0.98)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	28 (27.45)
非小細胞肺癌	28 (27.45)
血液およびリンパ系障害	1 (0.98)
発熱性好中球減少症	1 (0.98)
代謝および栄養障害	3 (2.94)
体液貯留	1 (0.98)
低ナトリウム血症	1 (0.98)
食欲減退	1 (0.98)
心臓障害	1 (0.98)
悪性心膜炎	1 (0.98)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (8.82)
間質性肺疾患	3 (2.94)
胸水	2 (1.96)
誤嚥	1 (0.98)
無気肺	1 (0.98)
肺障害	1 (0.98)
呼吸不全	1 (0.98)
肺毒性	1 (0.98)
胃腸障害	1 (0.98)
出血性胃潰瘍	1 (0.98)
肝胆道系障害	1 (0.98)
肝機能異常	1 (0.98)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.98)
皮膚障害	1 (0.98)
腎および尿路障害	3 (2.94)
腎機能障害	3 (2.94)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (2.94)
浮腫	2 (1.96)
状態悪化	1 (0.98)
臨床検査	4 (3.92)
血中クレアチニン増加	2 (1.96)
血小板数減少	2 (1.96)

同一症例が同一の SOC の中で複数の PT を発現した場合、1 例としてカウント。

同一症例に同一 PT が複数回発現した場合、1 例としてカウント。
SOC は国際合意順、PT は発現割合の降順、PT コードの昇順に表示。
MedDRA/J version 27.0
Source: AE_T001_3

3.4.3 副作用発現状況

安全性解析対象症例 102 例のうち、75.49% (77 例) に副作用が発現した。主な副作用 (5 例以上) は、末梢性浮腫が 15.69% (16 例)、腎機能障害が 14.71% (15 例)、悪心及び血中クレアチニン増加が各 13.73% (14 例)、浮腫が 12.75% (13 例)、食欲減退が 6.86% (7 例)、体液貯留、間質性肺疾患、及び肝機能異常が各 4.90% (5 例) であった。

Grade 3 以上の副作用は 25.49% (26 例) に認められ、主な副作用 (3 例以上) は肝機能異常が 3.92% (4 例)、浮腫が 2.94% (3 例) であった (Table 3-8)。

Table 3-8 Grade 別の副作用発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)

SOC PT	安全性解析対象症例 N=102	
	All Grade n (%)	Grade \geq 3 n (%)
合計	77 (75.49)	26 (25.49)
感染症および寄生虫症	4 (3.92)	1 (0.98)
帯状疱疹	1 (0.98)	1 (0.98)
蜂巣炎	1 (0.98)	0
胃腸炎	1 (0.98)	0
肺炎	1 (0.98)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	4 (3.92)	0
非小細胞肺癌	4 (3.92)	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.98)	1 (0.98)
発熱性好中球減少症	1 (0.98)	1 (0.98)
内分泌障害	1 (0.98)	0
甲状腺機能低下症	1 (0.98)	0
代謝および栄養障害	13 (12.75)	3 (2.94)
食欲減退	7 (6.86)	2 (1.96)
体液貯留	5 (4.90)	1 (0.98)
高カリウム血症	1 (0.98)	0
精神障害	1 (0.98)	1 (0.98)
譫妄	1 (0.98)	1 (0.98)
神経系障害	3 (2.94)	0
浮動性めまい	3 (2.94)	0
耳および迷路障害	1 (0.98)	0
難聴	1 (0.98)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (12.75)	5 (4.90)
間質性肺疾患	5 (4.90)	2 (1.96)

SOC PT	安全性解析対象症例 N=102	
	All Grade n (%)	Grade \geq 3 n (%)
誤嚥	1 (0.98)	1 (0.98)
胸水	3 (2.94)	1 (0.98)
肺毒性	1 (0.98)	1 (0.98)
肺障害	1 (0.98)	0
肺臓炎	1 (0.98)	0
びまん性肺胞障害	1 (0.98)	0
肺陰影	1 (0.98)	0
胃腸障害	20 (19.61)	1 (0.98)
悪心	14 (13.73)	1 (0.98)
腹部不快感	1 (0.98)	0
慢性胃炎	1 (0.98)	0
下痢	1 (0.98)	0
出血性胃潰瘍	1 (0.98)	0
口内炎	2 (1.96)	0
嘔吐	2 (1.96)	0
肝胆道系障害	8 (7.84)	5 (4.90)
肝機能異常	5 (4.90)	4 (3.92)
肝障害	2 (1.96)	1 (0.98)
薬物性肝障害	1 (0.98)	0
皮膚および皮下組織障害	9 (8.82)	2 (1.96)
発疹	3 (2.94)	1 (0.98)
皮膚障害	1 (0.98)	1 (0.98)
湿疹	1 (0.98)	0
爪の障害	1 (0.98)	0
そう痒症	3 (2.94)	0
蕁麻疹	1 (0.98)	0
腎および尿路障害	16 (15.69)	2 (1.96)
腎機能障害	15 (14.71)	2 (1.96)
蛋白尿	1 (0.98)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	36 (35.29)	5 (4.90)
浮腫	13 (12.75)	3 (2.94)
全身性浮腫	3 (2.94)	1 (0.98)
末梢性浮腫	16 (15.69)	1 (0.98)
疲労	1 (0.98)	0
倦怠感	3 (2.94)	0
発熱	2 (1.96)	0
臨床検査	20 (19.61)	3 (2.94)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.96)	1 (0.98)
アミラーゼ増加	1 (0.98)	1 (0.98)

SOC PT	安全性解析対象症例 N=102	
	All Grade n (%)	Grade \geq 3 n (%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.98)	1 (0.98)
血小板数減少	2 (1.96)	1 (0.98)
血中ビリルビン増加	1 (0.98)	0
血中クレアチニン増加	14 (13.73)	0
体重増加	1 (0.98)	0

同一症例が同一の SOC の中で複数の PT を発現した場合、1 例としてカウント。

同一症例に同一 PT が複数回発現した場合、1 例としてカウント。

SOC は国際合意順、PT は Grade \geq 3 の列での発現割合の降順、PT コードの昇順に表示。

MedDRA/J version 27.0

Source: AE_T003_1

3.4.4 重篤な副作用発現状況

安全性解析対象症例 102 例のうち、19.61% (20 例) に重篤な副作用が発現した。主な事象 (2 例以上) は、間質性肺疾患及び腎機能障害が各 2.94% (3 例)、浮腫及び血中クレアチニン増加が各 1.96% (2 例) であった (Table 3-9)。重篤な副作用 20 例 22 件の転帰は、回復が 11 件、軽快が 6 件、未回復が 4 件 (体液貯留、間質性肺疾患、腎機能障害、浮腫)、死亡が 1 件 (誤嚥) であった (Table 3-10)。

Table 3-9 重篤な副作用発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)

SOC PT	安全性解析対象症例 N=102 n (%)
合計	20 (19.61)
感染症および寄生虫症	1 (0.98)
帯状疱疹	1 (0.98)
血液およびリンパ系障害	1 (0.98)
発熱性好中球減少症	1 (0.98)
代謝および栄養障害	2 (1.96)
体液貯留	1 (0.98)
食欲減退	1 (0.98)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (6.86)
間質性肺疾患	3 (2.94)
誤嚥	1 (0.98)
肺障害	1 (0.98)
胸水	1 (0.98)
肺毒性	1 (0.98)
胃腸障害	1 (0.98)
出血性胃潰瘍	1 (0.98)
肝胆道系障害	1 (0.98)

SOC PT	安全性解析対象症例 N=102 n (%)
肝機能異常	1 (0.98)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.98)
皮膚障害	1 (0.98)
腎および尿路障害	3 (2.94)
腎機能障害	3 (2.94)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.96)
浮腫	2 (1.96)
臨床検査	3 (2.94)
血中クレアチニン増加	2 (1.96)
血小板数減少	1 (0.98)

同一症例が同一の SOC の中で複数の PT を発現した場合、1 例としてカウント。

同一症例に同一 PT が複数回発現した場合、1 例としてカウント。

SOC は国際合意順、PT は発現割合の降順、PT コードの昇順に表示。

MedDRA/J version 27.0

Source: AE_T001_6

Table 3-10 副作用の重篤度及び転帰（SOC, PT 別）（安全性解析対象症例）

SOC PT	安全性解析対象症例 N=102 n (%)	n'	重篤度		重篤事象の転帰					
			非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	不明
合計	77 (75.49)	165	143	22	11	6	4	0	1	0
感染症および寄生虫症	4 (3.92)	4	3	1	1	0	0	0	0	0
蜂巣炎	1 (0.98)	1	1	0	-	-	-	-	-	-
胃腸炎	1 (0.98)	1	1	0	-	-	-	-	-	-
帯状疱疹	1 (0.98)	1	0	1	1	0	0	0	0	0
肺炎	1 (0.98)	1	1	0	-	-	-	-	-	-
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (3.92)	4	4	0	-	-	-	-	-	-
非小細胞肺癌	4 (3.92)	4	4	0	-	-	-	-	-	-
血液およびリンパ系障害	1 (0.98)	1	0	1	1	0	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	1 (0.98)	1	0	1	1	0	0	0	0	0
内分泌障害	1 (0.98)	1	1	0	-	-	-	-	-	-
甲状腺機能低下症	1 (0.98)	1	1	0	-	-	-	-	-	-
代謝および栄養障害	13 (12.75)	14	12	2	0	1	1	0	0	0
食欲減退	7 (6.86)	8	7	1	0	1	0	0	0	0
体液貯留	5 (4.90)	5	4	1	0	0	1	0	0	0
高カリウム血症	1 (0.98)	1	1	0	-	-	-	-	-	-
精神障害	1 (0.98)	1	1	0	-	-	-	-	-	-
譫妄	1 (0.98)	1	1	0	-	-	-	-	-	-
神経系障害	3 (2.94)	3	3	0	-	-	-	-	-	-
浮動性めまい	3 (2.94)	3	3	0	-	-	-	-	-	-
耳および迷路障害	1 (0.98)	1	1	0	-	-	-	-	-	-
難聴	1 (0.98)	1	1	0	-	-	-	-	-	-

SOC PT	安全性解析対象症例 N=102 n (%)	n'	重篤度		重篤事象の転帰					
			非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	不明
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (12.75)	14	7	7	1	4	1	0	1	0
間質性肺疾患	5 (4.90)	5	2	3	0	2	1	0	0	0
胸水	3 (2.94)	3	2	1	1	0	0	0	0	0
誤嚥	1 (0.98)	1	0	1	0	0	0	0	1	0
肺障害	1 (0.98)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
肺臓炎	1 (0.98)	1	1	0	-	-	-	-	-	-
びまん性肺胞障害	1 (0.98)	1	1	0	-	-	-	-	-	-
肺毒性	1 (0.98)	1	0	1	0	1	0	0	0	0
肺陰影	1 (0.98)	1	1	0	-	-	-	-	-	-
胃腸障害	20 (19.61)	23	22	1	1	0	0	0	0	0
悪心	14 (13.73)	14	14	0	-	-	-	-	-	-
口内炎	2 (1.96)	2	2	0	-	-	-	-	-	-
嘔吐	2 (1.96)	3	3	0	-	-	-	-	-	-
腹部不快感	1 (0.98)	1	1	0	-	-	-	-	-	-
慢性胃炎	1 (0.98)	1	1	0	-	-	-	-	-	-
下痢	1 (0.98)	1	1	0	-	-	-	-	-	-
出血性胃潰瘍	1 (0.98)	1	0	1	1	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	8 (7.84)	8	7	1	0	1	0	0	0	0
肝機能異常	5 (4.90)	5	4	1	0	1	0	0	0	0
肝障害	2 (1.96)	2	2	0	-	-	-	-	-	-
薬物性肝障害	1 (0.98)	1	1	0	-	-	-	-	-	-
皮膚および皮下組織障害	9 (8.82)	10	9	1	1	0	0	0	0	0
そう痒症	3 (2.94)	3	3	0	-	-	-	-	-	-
発疹	3 (2.94)	3	3	0	-	-	-	-	-	-
湿疹	1 (0.98)	1	1	0	-	-	-	-	-	-

SOC PT	安全性解析対象症例 N=102 n (%)	n'	重篤度		重篤事象の転帰					
			非重篤	重篤	回復	軽快	未回復	後遺症	死亡	不明
爪の障害	1 (0.98)	1	1	0	-	-	-	-	-	-
皮膚障害	1 (0.98)	1	0	1	1	0	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.98)	1	1	0	-	-	-	-	-	-
腎および尿路障害	16 (15.69)	18	15	3	2	0	1	0	0	0
腎機能障害	15 (14.71)	17	14	3	2	0	1	0	0	0
蛋白尿	1 (0.98)	1	1	0	-	-	-	-	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態	36 (35.29)	40	38	2	1	0	1	0	0	0
末梢性浮腫	16 (15.69)	18	18	0	-	-	-	-	-	-
浮腫	13 (12.75)	13	11	2	1	0	1	0	0	0
全身性浮腫	3 (2.94)	3	3	0	-	-	-	-	-	-
倦怠感	3 (2.94)	3	3	0	-	-	-	-	-	-
発熱	2 (1.96)	2	2	0	-	-	-	-	-	-
疲労	1 (0.98)	1	1	0	-	-	-	-	-	-
臨床検査	20 (19.61)	23	20	3	3	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	14 (13.73)	14	12	2	2	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.96)	2	2	0	-	-	-	-	-	-
血小板数減少	2 (1.96)	2	1	1	1	0	0	0	0	0
アミラーゼ増加	1 (0.98)	1	1	0	-	-	-	-	-	-
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.98)	1	1	0	-	-	-	-	-	-
血中ビリルビン増加	1 (0.98)	2	2	0	-	-	-	-	-	-
体重増加	1 (0.98)	1	1	0	-	-	-	-	-	-

n': 発現件数

同一症例に同一の SOC の中で複数の PT が発現した場合、発現症例数 (n) は 1 例として集計しているが、発現件数 (n') は発現回数を集計した。

同一症例に同一の PT が複数回発現した場合、発現症例数 (n) は 1 例として集計しているが、発現件数 (n') は発現回数を集計した。

重篤度、重篤事象の転帰はすべての発現について集計した。

SOCは国際合意順，PTは発現割合の降順，PTコードの昇順に表示。

割合の分母は安全性解析対象症例数（N）とした。

MedDRA/J version 27.0

Source: AE_T009_1

3.4.5 投与中止に至った事象

安全性解析対象症例 102 例のうち、本剤の投与中止に至った有害事象の発現割合は 77.45% (79 例) であった。主な事象 (3 例以上) は、非小細胞肺癌 (原疾患の悪化及び病勢進行) が 43.14% (44 例) , 腎機能障害が 4.90% (5 例) , 間質性肺疾患, 悪心, 及び血中クレアチニン増加が各 3.92% (4 例) , 食欲減退及び胸水が各 2.94% (3 例) であった (Table 3-11)。

また、本剤の投与中止に至った副作用の発現割合は 32.35% (33 例) であった。主な事象 (3 例以上) は、腎機能障害が 4.90% (5 例) , 間質性肺疾患, 悪心, 及び血中クレアチニン増加が各 3.92% (4 例) , 非小細胞肺癌 (原疾患の悪化及び病勢進行) 及び食欲減退が各 2.94% (3 例) であった (Table 3-12)。

Table 3-11 投与中止に至った有害事象発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)

SOC PT	安全性解析対象症例 N=102 n (%)
合計	79 (77.45)
感染症および寄生虫症	2 (1.96)
誤嚥性肺炎	1 (0.98)
尿路感染	1 (0.98)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	44 (43.14)
非小細胞肺癌	44 (43.14)
代謝および栄養障害	6 (5.88)
食欲減退	3 (2.94)
体液貯留	2 (1.96)
低ナトリウム血症	1 (0.98)
精神障害	1 (0.98)
譫妄	1 (0.98)
心臓障害	1 (0.98)
悪性心膜炎	1 (0.98)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (12.75)
間質性肺疾患	4 (3.92)
胸水	3 (2.94)
誤嚥	1 (0.98)
無気肺	1 (0.98)
肺障害	1 (0.98)
肺臓炎	1 (0.98)
呼吸不全	1 (0.98)
びまん性肺胞障害	1 (0.98)
肺毒性	1 (0.98)
肺陰影	1 (0.98)

SOC PT	安全性解析対象症例
	N=102 n (%)
胃腸障害	5 (4.90)
悪心	4 (3.92)
腹部不快感	1 (0.98)
嘔吐	1 (0.98)
肝胆道系障害	2 (1.96)
肝機能異常	2 (1.96)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.98)
皮膚障害	1 (0.98)
腎および尿路障害	6 (5.88)
腎機能障害	5 (4.90)
緊張性膀胱	1 (0.98)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (6.86)
全身性浮腫	2 (1.96)
浮腫	2 (1.96)
状態悪化	1 (0.98)
倦怠感	1 (0.98)
末梢性浮腫	1 (0.98)
臨床検査	4 (3.92)
血中クレアチニン増加	4 (3.92)

同一症例が同一の SOC の中で複数の PT を発現した場合、1 例としてカウント。

同一症例に同一 PT が複数回発現した場合、1 例としてカウント。

SOC は国際合意順、PT は発現割合の降順、PT コードの昇順に表示。

MedDRA/J version 27.0

Source: AE_T001_4

Table 3-12 投与中止に至った副作用発現状況 (SOC, PT 別) (安全性解析対象症例)

SOC PT	安全性解析対象症例
	N=102 n (%)
合計	33 (32.35)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	3 (2.94)
非小細胞肺癌	3 (2.94)
代謝および栄養障害	5 (4.90)
食欲減退	3 (2.94)
体液貯留	2 (1.96)
精神障害	1 (0.98)
譫妄	1 (0.98)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (9.80)
間質性肺疾患	4 (3.92)
誤嚥	1 (0.98)

SOC PT	安全性解析対象症例
	N=102 n (%)
肺障害	1 (0.98)
胸水	1 (0.98)
肺臓炎	1 (0.98)
びまん性肺胞障害	1 (0.98)
肺毒性	1 (0.98)
肺陰影	1 (0.98)
胃腸障害	5 (4.90)
悪心	4 (3.92)
腹部不快感	1 (0.98)
嘔吐	1 (0.98)
肝胆道系障害	2 (1.96)
肝機能異常	2 (1.96)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.98)
皮膚障害	1 (0.98)
腎および尿路障害	5 (4.90)
腎機能障害	5 (4.90)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (5.88)
全身性浮腫	2 (1.96)
浮腫	2 (1.96)
倦怠感	1 (0.98)
末梢性浮腫	1 (0.98)
臨床検査	4 (3.92)
血中クレアチニン増加	4 (3.92)

同一症例が同一の SOC の中で複数の PT を発現した場合、1 例としてカウント。

同一症例に同一 PT が複数回発現した場合、1 例としてカウント。

SOC は国際合意順、PT は発現割合の降順、PT コードの昇順に表示。

MedDRA/J version 27.0

Source: AE_T001_5

3.4.6 死亡

安全性解析対象症例 102 例のうち、観察期間中に死亡に至った有害事象を発現した症例は 24 例であった。このうち 23 例で有害事象と本剤との因果関係が否定され、誤嚥による死亡 1 例が本剤との関連ありと評価された (Table 3-13)。

誤嚥による死亡例 1 例について以下に叙述する。本症例は、73 歳女性であり、本剤の投与開始日に誤嚥が認められた。同日に本剤の投与を中止したが、本剤投与中止 11 日目に誤嚥により死亡した。因果関係に関して、本剤以外に疑われる要因は「無」と報告された。また、他に有害事象の発現は認められなかった (Table 3-13)。

Table 3-13 死亡に至った有害事象の一覧（安全性解析対象症例）

患者番号	年齢/性別	事象名 (医師記載/PT)	発現 までの日数 (日)	死亡 までの日数	転帰	因果 関係
01	69/女	病勢進行 / 非小細胞肺癌	29	19	死亡	0
02	72/女	全身状態の悪化 / 状態悪化	76	16	死亡	0
03	69/男	病勢進行 (PD) / 非小細胞肺癌	132	41	死亡	0
04	63/男	原疾患の悪化 / 非小細胞肺癌	44	14	死亡	0
05	79/女	病勢の進行 / 非小細胞肺癌	37	38	死亡	0
06	75/女	病勢進行 / 非小細胞肺癌	50	50	死亡	0
07	75/女	原疾患の悪化 / 非小細胞肺癌	115	151	死亡	0
08	86/男	肺癌の進行 / 非小細胞肺癌	100	9	死亡	0
09	72/男	病勢進行 / 非小細胞肺癌	156	100	死亡	0
10	64/男	原疾患の悪化 / 非小細胞肺癌	47	24	死亡	0
11	79/男	病勢の進行 / 非小細胞肺癌	201	25	死亡	0
12	70/女	原疾患の進行 / 非小細胞肺癌	33	1	死亡	0
13	56/男	現疾患の増悪 / 非小細胞肺癌	6	20	死亡	0
14	82/男	誤嚥性肺炎 / 誤嚥性肺炎	4	31	死亡	0
15	50/女	原疾患の悪化 / 非小細胞肺癌	210	121	死亡	0
16	71/女	原病の進行 / 非小細胞肺癌	55	6	死亡	0
17	73/女	誤嚥 / 誤嚥	1	11	死亡	1
18	49/男	原疾患の悪化 / 非小細胞肺癌	12	55	死亡	0
19	87/女	原疾患の病状悪化 / 非小細胞肺癌	3	17	死亡	0
20	84/男	病態進行 /	156	142	死亡	0

患者番号	年齢/性別	事象名 (医師記載/PT)	発現 までの日数 (日)	死亡 までの日数	転帰	因果 関係
21	83/女	非小細胞肺癌 原疾患の悪化 /	9	26	死亡	0
22	47/男	非小細胞肺癌 原疾患の悪化 /	267	109	死亡	0
23	73/男	非小細胞肺癌 原病の進行 /	24	1	死亡	0
24	72/男	非小細胞肺癌 原疾患の悪化 /	39	16	死亡	0
		非小細胞肺癌 細菌性肺炎 /	50	5	死亡	0
		細菌性肺炎				

発現までの日数：発現日－本剤投与開始日＋1

死亡までの日数：死亡に至った転帰日－発現日＋1

因果関係：本剤との因果関係，0＝関係なし，1＝関係あり

MedDRA/J version 27.0

Source: AE_L002

3.4.7 安全性検討事項

各安全性検討事項に関連する有害事象のグループ化に用いた定義は「6章付録 Table 6-1 安全性検討事項及び定義」に示す。

安全性解析対象症例 102 例のうち、本調査の安全性検討事項（肝機能障害、間質性肺疾患、腎機能障害、体液貯留、急性膵炎、光線過敏症）に該当する副作用の発現割合は、肝機能障害が 10.78%（11 例）、間質性肺疾患が 8.82%（9 例）、腎機能障害が 28.43%（29 例）、体液貯留が 23.53%（24 例）、急性膵炎が 0.98%（1 例）であった。光線過敏症に該当する副作用は認められなかった。安全性検討事項に該当する Grade 3 以上の主な副作用（3 例以上）の発現割合は、肝機能障害（PT：肝機能異常，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，肝障害）が 5.88%（6 例）、間質性肺疾患（PT：間質性肺疾患，肺毒性）及び体液貯留（PT：体液貯留，末梢性浮腫，胸水）が各 2.94%（3 例）であった（Table 3-14）。

各安全性検討事項に該当する副作用の初回発現までの日数を Figure 3-1 及び Table 3-15 に示す。

Table 3-14 Grade 別の安全性検討事項（副作用）の発現状況（安全性検討事項, PT 別）（安全性解析対象症例）

安全性検討事項 PT	安全性解析対象症例 N=102	
	All Grade n (%)	Grade \geq 3 n (%)
合計	58 (56.86)	14 (13.73)
肝機能障害	11 (10.78)	6 (5.88)
肝機能異常	5 (4.90)	4 (3.92)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.96)	1 (0.98)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.98)	1 (0.98)
肝障害	2 (1.96)	1 (0.98)
血中ビリルビン増加	1 (0.98)	0
薬物性肝障害	1 (0.98)	0
間質性肺疾患	9 (8.82)	3 (2.94)
間質性肺疾患	5 (4.90)	2 (1.96)
肺毒性	1 (0.98)	1 (0.98)
肺臓炎	1 (0.98)	0
びまん性肺胞障害	1 (0.98)	0
肺陰影	1 (0.98)	0
腎機能障害	29 (28.43)	2 (1.96)
腎機能障害	15 (14.71)	2 (1.96)
血中クレアチニン増加	14 (13.73)	0
蛋白尿	1 (0.98)	0
体液貯留	24 (23.53)	3 (2.94)
体液貯留	5 (4.90)	1 (0.98)
末梢性浮腫	16 (15.69)	1 (0.98)
胸水	3 (2.94)	1 (0.98)
急性膵炎	1 (0.98)	1 (0.98)
アミラーゼ増加	1 (0.98)	1 (0.98)

同一症例が同一の安全性検討事項の中で複数の PT を発現した場合、1 例としてカウント。

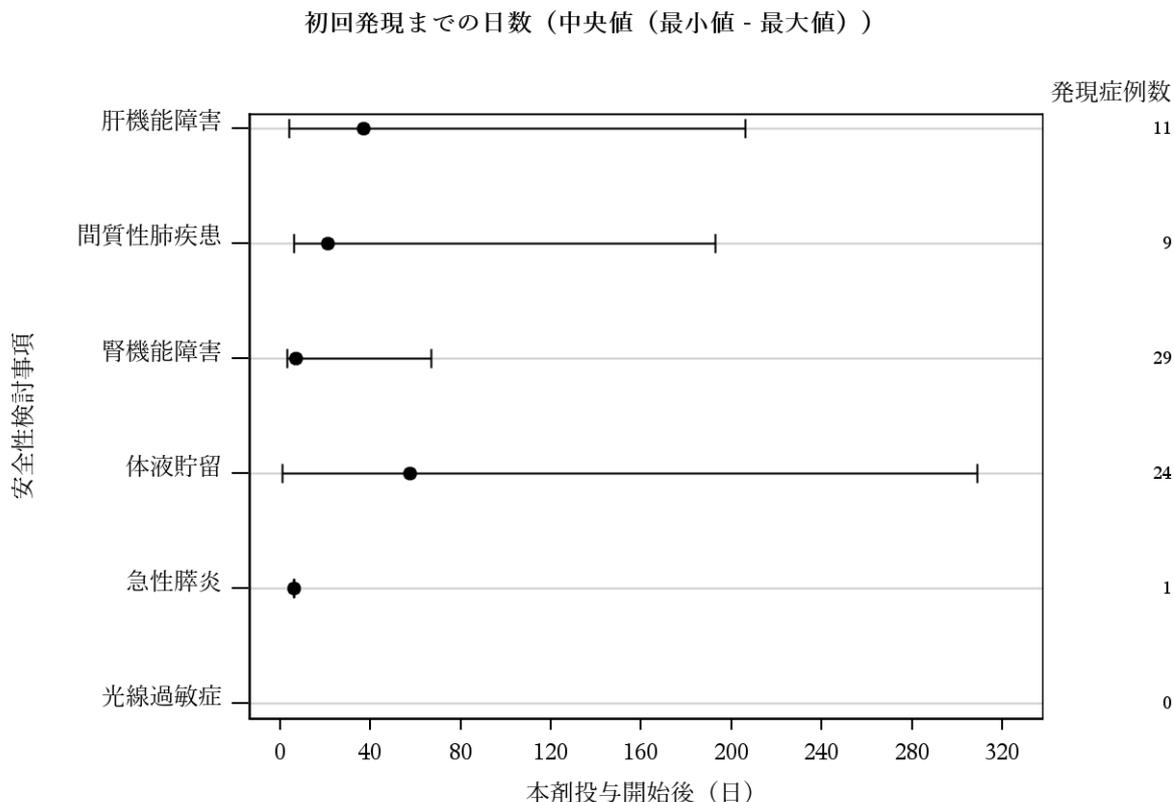
同一症例に同一 PT が複数回発現した場合、1 例としてカウント。

安全性検討事項順（調査票での記載順）、PT は Grade \geq 3 の列での発現割合の降順、PT コードの昇順に表示。

MedDRA/J version 27.0

Source: AE_T003_3

Figure 3-1 安全性検討事項（副作用）の初回発現までの日数（安全性解析対象症例）



初回発現までの日数が算出可能な症例を対象とした。

Source: AEPlot_F001

Table 3-15 安全性検討事項（副作用）の発現時期及び持続時間（初発）（安全性解析対象症例）

安全性検討事項	安全性解析対象症例 N=102		発現時期 (日)		持続期間 (日)	
	n (%)	(95% CI)	n	中央値 (最小値 - 最大値)	n (%)	中央値 (最小値 - 最大値)
肝機能障害	11 (10.78)	(5.51, 18.48)	11	37.0 (4 - 206)	9 (81.82)	29.0 (3 - 59)
間質性肺疾患	9 (8.82)	(4.11, 16.09)	9	21.0 (6 - 193)	6 (66.67)	26.0 (3 - 75)
腎機能障害	29 (28.43)	(19.94, 38.22)	29	7.0 (3 - 67)	21 (72.41)	15.0 (3 - 245)
体液貯留	24 (23.53)	(15.69, 32.96)	24	57.5 (1 - 309)	11 (45.83)	31.0 (6 - 87)
急性膵炎	1 (0.98)	(0.02, 5.34)	1	6.0 (6 - 6)	0	-
光線過敏症	0	-	0	-	0	-

発現時期：本剤投与開始日を Day1 とした。

発現時期が算出可能な症例を対象とした。

持続期間：初回発現の事象が回復又は軽快に至った転帰日 - 初回発現日 + 1

回復又は軽快までの日数が算出可能な症例を対象とした。

持続期間の n (%)：初回発現の事象の転帰が回復又は軽快の症例数及びその割合、割合の分母は各項目の発現症例数とした。

安全性検討事項は調査票での記載順で表示。
95% CI の算出には Clopper-Pearson の方法を用いた。
Source: AE_T012

3.4.7.1 肝機能障害

安全性解析対象症例 102 例のうち、肝機能障害に関連する副作用の発現割合は 10.78% (11 例) であり、発現した主な事象 (3 例以上) は肝機能異常が 4.90% (5 例) であった (Table 3-14)。初回発現日までの中央値 (範囲) は 37.0 (4~206) 日であり、持続期間の中央値 (範囲) は 29.0 (3~59) 日であった (Table 3-15)。

重篤な副作用の発現割合は 0.98% (1 例) であり、発現した事象は肝機能異常、転帰は軽快であった。本剤の投与中止に至った副作用の発現割合は 1.96% (2 例) であり、発現した事象はすべて肝機能異常であった。また、本剤の減量に至った副作用は 2.94% (3 例)、休薬に至った副作用は 2.94% (3 例) であった。

3.4.7.2 間質性肺疾患

安全性解析対象症例 102 例のうち、間質性肺疾患に関連する副作用の発現割合は 8.82% (9 例) であり、発現した主な事象 (3 例以上) は間質性肺疾患が 4.90% (5 例) であった (Table 3-14)。初回発現日までの中央値 (範囲) は 21.0 (6~193) 日であり、持続期間の中央値 (範囲) は 26.0 (3~75) 日であった (Table 3-15)。間質性肺疾患に関連する副作用が認められた患者では一般的なリスク因子として知られる免疫チェックポイント阻害剤、キナーゼ阻害剤、又は放射線治療の前治療歴があった。

重篤な副作用の発現割合は 3.92% (4 例) であり、発現した事象は間質性肺疾患が 2.94% (3 例)、肺毒性が 0.98% (1 例) であった。重篤な副作用 4 例 4 件の転帰は、軽快が 3 件、未回復が 1 件であった。本剤の投与中止に至った副作用の発現割合は 7.84% (8 例) であり、発現した事象は間質性肺疾患 3.92% (4 例)、肺毒性、肺臓炎、びまん性肺胞障害、及び肺陰影が各 0.98% (1 例) であった。また、本剤の減量に至った副作用及び休薬に至った副作用はなかった。

なお、重篤な副作用が発現した 4 例のうち、発現後に死亡に至った 2 例について以下に叙述する。重篤な間質性肺疾患 (転帰: 未回復) の 1 例は、72 歳男性であり、本剤の投与開始後 29 日に間質性肺疾患 (Grade 3) が認められ、投与開始後 34 日に本剤の投与を中止した。本剤投与中止後 6 日に原疾患の悪化 (本剤との関連なし)、中止後 17 日に細菌性肺炎 (本剤との関連なし) が認められ、本剤投与開始後 54 日に原疾患の悪化及び細菌性肺炎により死亡に至った。重篤な肺毒性 (転帰: 軽快) の 1 例は、64 歳男性であり、本剤の投与開始後 26 日に肺毒性 (Grade 3) が認められ、同日に本剤の投与を中止した。肺毒性は本剤投与中止後 18 日に軽快したが、本剤投与中止後 22 日に原疾患の悪化 (本剤との関連なし) が認められ、本剤投与開始後 70 日に原疾患の悪化により死亡に至った (Table 3-13)。

間質性肺疾患の発現に影響を及ぼすと考えられる要因について検討するため、患者要因別に間質性肺疾患に関連する副作用発現割合を解析した (患者要因別の安全性解析の詳細は 3.4.8 項に

記載)。オッズ比の95% CIが1を含まなかった要因は「合併症：呼吸器系疾患」及び「喫煙歴」であった。間質性肺疾患に関連する副作用の発現割合は、合併症：呼吸器系疾患「なし」で5.81% (5/86 例) , 合併症：呼吸器系疾患「あり」で25.00% (4/16 例) であった(オッズ比：5.40, 95% CI：1.27, 22.97)。また、喫煙歴「なし」で15.38% (8/52 例) , 喫煙歴「過去に喫煙していた(現在は喫煙していない)」で2.00% (1/50 例) であった(オッズ比：0.11, 95% CI：0.01, 0.93)。ロジスティック回帰モデルを用いた間質性肺疾患に関連する副作用発現割合の調整済みオッズ比でも95% CIが1を含まなかったことから、「合併症：呼吸器系疾患」及び「喫煙歴」は間質性肺疾患の発現に影響を及ぼす可能性が示唆された。

3.4.7.3 腎機能障害

安全性解析対象症例102例のうち、腎機能障害に関連する副作用の発現割合は28.43% (29例) であり、発現した主な事象(3例以上)は腎機能障害が14.71% (15例) , 血中クレアチニン増加が13.73% (14例) であった(Table 3-14)。初回発現日までの中央値(範囲)は7.0 (3~67) 日であり、持続期間の中央値(範囲)は15.0 (3~245) 日であった(Table 3-15)。

重篤な副作用の発現割合は4.90% (5例) であり、発現した事象は腎機能障害が2.94% (3例) , 血中クレアチニン増加が1.96% (2例) であった。重篤な副作用5例5件の転帰は、回復が4件、未回復が1件であった。本剤の投与中止に至った副作用の発現割合は8.82% (9例) であり、発現した事象は腎機能障害が4.90% (5例) , 血中クレアチニン増加が3.92% (4例) であった。また、本剤の減量に至った副作用は6.86% (7例) , 休薬に至った副作用は3.92% (4例) であった。

3.4.7.4 体液貯留

安全性解析対象症例102例のうち、体液貯留に関連する副作用の発現割合は23.53% (24例) であり、発現した主な事象(3例以上)は末梢性浮腫が15.69% (16例) , 体液貯留が4.90% (5例) , 胸水が2.94% (3例) であった(Table 3-14)。初回発現日までの中央値(範囲)は57.5 (1~309) 日であり、持続期間の中央値(範囲)は31.0 (6~87) 日であった(Table 3-15)。

重篤な副作用の発現割合は1.96% (2例) であり、発現した事象は体液貯留及び胸水が各0.98% (1例) であり、転帰はそれぞれ未回復、回復であった。本剤の投与中止に至った副作用の発現割合は3.92% (4例) であり、発現した事象は体液貯留が1.96% (2例) , 末梢性浮腫及び胸水が各0.98% (1例) であった。また、本剤の減量に至った副作用は2.94% (3例) , 休薬に至った副作用は3.92% (4例) であった。

3.4.7.5 急性膵炎

安全性解析対象症例102例のうち、急性膵炎に関連する副作用の発現割合は0.98% (1例) であり、発現した事象はアミラーゼ増加(非重篤)であった(Table 3-14)。初回発現日までの期間は6.0日、事象発現により本剤の休薬に至り、転帰は未回復であった(Table 3-15)。

重篤な副作用、本剤の投与中止に至った副作用、及び本剤の減量に至った副作用は認められなかった。

3.4.7.6 光線過敏症

光線過敏症に関連する副作用は認められなかった。

3.4.8 患者要因別の安全性解析

安全性に影響を及ぼすと考えられる要因について検討するため、患者要因別に副作用発現割合を解析した (Table 3-16)。

患者要因は性別、年齢、罹病期間、ECOG Performance Status、肺癌ステージ、組織型、脳転移、合併症、既往歴、喫煙歴、原疾患に対する前治療薬、前治療ライン数、手術の治療歴、放射線療法の治療歴、妊娠、併用薬、及び併用療法を用いた。

本調査の患者要因別の解析では、オッズ比の95% CIが1を含まなかった要因はなく、副作用の発現割合に影響を及ぼすと考えられる要因は認められなかった。

安全性検討事項ごとに、患者要因別に副作用発現割合を解析したところ、間質性肺疾患における「合併症：呼吸器系疾患」及び「喫煙歴」でオッズ比の95% CIが1を含まなかった。さらに、ロジスティック回帰モデルを用いた調整済みオッズ比でも95% CIが1を含まなかった (詳細は3.4.7.2項に記載)。その他の安全性検討事項の患者要因別の解析においては、調整済みオッズ比の95% CIが1を含まなかった要因はなく、副作用の発現割合に影響を及ぼすと考えられる要因は認められなかった。

Table 3-16 患者要因別の副作用発現症例数、発現症例割合及びカテゴリー内オッズ比 (安全性解析対象症例)

背景要因	m	n (%)	オッズ比 (95% CI)
安全性解析対象症例	102	77 (75.49)	--
性別			
男	49	36 (73.47)	REF
女	51	40 (78.43)	1.31 (0.52, 3.30)
不明・未記載	2	1 (50.00)	--
年齢カテゴリー			
15歳未満	0	-	-(NE, NE)
15歳以上-65歳未満	18	16 (88.89)	REF
65歳以上	82	60 (73.17)	0.34 (0.07, 1.60)
不明・未記載	2	1 (50.00)	--

年齢 (小児/日本)

背景要因	m	n (%)	オッズ比 (95% CI)
15 歳未満	0	-	-(NE, NE)
15 歳以上	100	76 (76.00)	REF
不明・未記載	2	1 (50.00)	--
年齢 (小児/EU)			
18 歳未満	0	-	-(NE, NE)
18 歳以上	100	76 (76.00)	REF
不明・未記載	2	1 (50.00)	--
年齢 (高齢者)			
65 歳未満	18	16 (88.89)	REF
65 歳以上	82	60 (73.17)	0.34 (0.07, 1.60)
不明・未記載	2	1 (50.00)	--
年齢 (後期高齢者)			
75 歳未満	52	40 (76.92)	REF
75 歳以上	48	36 (75.00)	0.90 (0.36, 2.25)
不明・未記載	2	1 (50.00)	--
罹病期間カテゴリー			
4 週未満	3	2 (66.67)	REF
4 週以上-26 週未満	14	10 (71.43)	1.25 (0.09, 17.98)
26 週以上-52 週未満	12	11 (91.67)	5.50 (0.23, 128.97)
52 週以上-156 週未満	42	30 (71.43)	1.25 (0.10, 15.11)
156 週以上	26	20 (76.92)	1.67 (0.13, 21.73)
不明・未記載	5	4 (80.00)	--
ECOG Performance Status			
0	33	25 (75.76)	REF
1	50	39 (78.00)	1.13 (0.40, 3.21)
2	12	8 (66.67)	0.64 (0.15, 2.70)
3	5	4 (80.00)	1.28 (0.12, 13.17)
4	2	1 (50.00)	0.32 (0.02, 5.72)
肺癌ステージ分類			
IA 期	1	1 (100)	REF

背景要因	m	n (%)	オッズ比 (95% CI)
IB 期	2	1 (50.00)	<0.01 (<0.01, >999.99)
IIA 期	3	3 (100)	1.00 (<0.01, >999.99)
IIB 期	1	1 (100)	1.00 (<0.01, >999.99)
IIIA 期	11	7 (63.64)	<0.01 (<0.01, >999.99)
IIIB 期	3	3 (100)	1.00 (<0.01, >999.99)
IIIC 期	0	-	- (NE, NE)
IVA 期	28	23 (82.14)	<0.01 (<0.01, >999.99)
IVB 期	52	37 (71.15)	<0.01 (<0.01, >999.99)
不明・未記載	1	1 (100)	--
組織型			
大細胞癌	1	1 (100)	REF
扁平上皮癌	7	5 (71.43)	<0.01 (<0.01, >999.99)
腺癌	78	58 (74.36)	<0.01 (<0.01, >999.99)
肉腫様癌	6	5 (83.33)	<0.01 (<0.01, >999.99)
その他	10	8 (80.00)	<0.01 (<0.01, >999.99)
脳転移			
なし	80	59 (73.75)	REF
あり	22	18 (81.82)	1.60 (0.49, 5.28)
合併症			
なし	28	21 (75.00)	REF
あり	74	56 (75.68)	1.04 (0.38, 2.84)
合併症：腎機能障害			
なし	94	71 (75.53)	REF
あり	8	6 (75.00)	0.97 (0.18, 5.15)
合併症：肝機能障害			
なし	98	74 (75.51)	REF
あり	4	3 (75.00)	0.97 (0.10, 9.79)
合併症：呼吸器系疾患			
なし	86	64 (74.42)	REF
あり	16	13 (81.25)	1.49 (0.39, 5.72)

背景要因	m	n (%)	オッズ比 (95% CI)
既往歴			
なし	50	38 (76.00)	REF
あり	52	39 (75.00)	0.95 (0.38, 2.34)
喫煙歴			
なし	52	39 (75.00)	REF
過去に喫煙していた (現在は喫煙していない)	50	38 (76.00)	1.06 (0.43, 2.60)
現在も喫煙している	0	-	-(NE, NE)
前治療薬			
なし	10	9 (90.00)	REF
あり	92	68 (73.91)	0.31 (0.04, 2.62)
前治療薬：免疫チェックポイント阻害剤			
なし	40	29 (72.50)	REF
あり	62	48 (77.42)	1.30 (0.52, 3.25)
前治療薬：化学療法			
なし	31	24 (77.42)	REF
あり	71	53 (74.65)	0.86 (0.32, 2.33)
前治療薬：キナーゼ阻害剤			
なし	40	32 (80.00)	REF
あり	61	45 (73.77)	0.70 (0.27, 1.84)
不明・未記載	1	0	--
前治療ライン数			
0	10	9 (90.00)	REF
1	21	15 (71.43)	0.28 (0.03, 2.70)
2	24	21 (87.50)	0.78 (0.07, 8.52)
3	17	11 (64.71)	0.20 (0.02, 2.02)
4以上	29	20 (68.97)	0.25 (0.03, 2.25)
不明・未記載	1	1 (100)	--
手術の治療歴			
なし	70	52 (74.29)	REF
あり	32	25 (78.13)	1.24 (0.46, 3.34)

背景要因	m	n (%)	オッズ比 (95% CI)
放射線療法の治療歴			
なし	80	63 (78.75)	REF
あり	22	14 (63.64)	0.47 (0.17, 1.31)
妊娠の有無			
なし	51	40 (78.43)	REF
あり	0	-	-(NE, NE)
併用薬 (本剤投与開始時)			
なし	84	62 (73.81)	REF
あり	18	15 (83.33)	1.77 (0.47, 6.72)
併用療法：手術			
なし	102	77 (75.49)	REF
あり	0	-	-(NE, NE)
併用療法：放射線療法			
なし	97	73 (75.26)	REF
あり	5	4 (80.00)	1.31 (0.14, 12.34)

不明・未記載はオッズ比の算出対象外とした。

m: 該当カテゴリーの症例数

n: 副作用発現症例数

REF: オッズ比の基準 (Reference)

--: 算出対象外

NE: not estimable

Source: SubGroup_T001_1

3.4.9 特別な背景を有する患者

3.4.9.1 小児 (15 歳未満)

安全性解析対象症例では、小児 (15 歳未満) への投与は報告されなかった。

3.4.9.2 小児 (18 歳未満)

安全性解析対象症例では、小児 (18 歳未満) への投与は報告されなかった。

3.4.9.3 高齢者

安全性解析対象症例 102 例のうち、高齢者 (65 歳以上) は 80.39% (82/102 例) であった (Table 3-2)。

副作用発現割合は、65 歳未満で 88.89% (16/18 例)、65 歳以上で 73.17% (60/82 例) であった (オッズ比 : 0.34, 95% CI : 0.07, 1.60) (Table 3-16)。

主な副作用（10%以上）は、65歳未満では、悪心及び末梢性浮腫が各22.22%（4/18例）、体液貯留、肝機能異常、発疹、腎機能障害、浮腫、及び血中クレアチニン増加が各11.11%（2/18例）であった。65歳以上では、腎機能障害が15.85%（13/82例）、末梢性浮腫及び血中クレアチニン増加が各14.63%（12/82例）、浮腫が12.20%（10/82例）、悪心が10.98%（9/82例）であった。発現した副作用のうち、重篤な副作用は、65歳未満が3件、65歳以上が19件であった。65歳以上での重篤な副作用の転帰は、大部分が回復又は軽快（14件）であったが、その他には未回復が4件（体液貯留、間質性肺疾患、腎機能障害、浮腫）、死亡が1件（誤嚥）みられた。

副作用の発現割合、種類、重篤度、及び転帰について特記すべき傾向は認められなかった。

3.4.9.4 妊婦

安全性解析対象症例では、妊婦への投与は報告されなかった。

3.4.9.5 腎機能障害を有する患者

安全性解析対象症例102例のうち、合併症：腎機能障害「あり」は7.84%（8/102例）であった（Table 3-2）。

副作用発現割合は、合併症：腎機能障害「なし」で75.53%（71/94例）、「あり」で75.00%（6/8例）であった（オッズ比：0.97, 95% CI：0.18, 5.15）（Table 3-16）。

主な副作用（10%以上）は、合併症：腎機能障害「なし」では、末梢性浮腫が15.96%（15/94例）、悪心、腎機能障害、及び浮腫が各13.83%（13/94例）、血中クレアチニン増加が11.70%（11/94例）であった。合併症：腎機能障害「あり」では、血中クレアチニン増加が37.50%（3/8例）、腎機能障害が25.00%（2/8例）、食欲減退、悪心、肝機能異常、及び末梢性浮腫が各12.50%（1/8例）であった。発現した副作用のうち、重篤な副作用は、合併症：腎機能障害「なし」が19件、合併症：腎機能障害「あり」が3件であった。腎機能障害「あり」での重篤な副作用の転帰は、すべてが回復又は軽快であった。

副作用の発現割合、種類、重篤度、及び転帰について特記すべき傾向は認められなかった。

3.4.9.6 肝機能障害を有する患者

安全性解析対象症例102例のうち、合併症：肝機能障害「あり」は3.92%（4/102例）であった（Table 3-2）。

副作用発現割合は、合併症：肝機能障害「なし」で75.51%（74/98例）、「あり」で75.00%（3/4例）であった（オッズ比：0.97, 95% CI：0.10, 9.79）（Table 3-16）。

主な副作用（10%以上）は、合併症：肝機能障害「なし」では、腎機能障害が15.31%（15/98例）、悪心及び末梢性浮腫が各14.29%（14/98例）、浮腫及び血中クレアチニン増加が各13.27%（13/98例）であった。合併症：肝機能障害「あり」では、末梢性浮腫が50.00%（2/4例）、浮動性めまい、血中クレアチニン増加、及び血小板数減少が各25.00%（1/4例）であった。発現した

副作用のうち、重篤な副作用は、合併症：肝機能障害「なし」が21件、合併症：肝機能障害「あり」が1件であった。肝機能障害「あり」での重篤な副作用の転帰は、回復であった。

副作用の発現割合、種類、重篤度、及び転帰について特記すべき傾向は認められなかった。

3.4.9.7 解析対象外となった有害事象

解析対象外とした有害事象について、一覧表として本報告書の付録とした。

安全性解析対象除外症例で認められた有害事象及び安全性解析期間外とした有害事象の一覧を「6章 付録 Table 6-2 安全性解析対象除外、安全性解析期間外の有害事象一覧表（調査票固定症例）」に示す。なお、安全性解析対象除外条件は、契約期間外観察、医師の署名なし及び記名捺印なし、登録期間外登録、本剤の使用歴有り、適応外疾患／本調査対象外疾患、重複症例、登録外症例、登録未確定症例、本剤未投与、有害事象有無不明・未記載、その他（上述以外の理由で調査依頼者が安全性解析除外として扱うべきと判断した症例）とした。また、安全性解析期間は、観察期間〔観察期間中に本剤の投与を中止した症例は、本剤の最終投与日から+30日（安全性追跡期間）まで〕とした。

3.5 有効性

有効性の結果は再審査結果通知書受領後の本報告書に記載する。

3.6 その他の解析

該当なし

4 考察

4.1 調査結果の概要及び考察

2020年8月26日より本調査を開始し、2023年9月30日までに本剤の投与を開始した患者を対象とし、調査終了日（2025年2月28日）までに調査票記録対象症例として109例が登録され、すべての調査票データが固定された。

- 安全性解析対象症例は102例、有効性解析対象症例は82例であった。
- 安全性解析対象症例のうち、女性が50.00%（51/102例）であった。年齢平均値（標準偏差）は72.6（9.15）歳であり、15歳以上65歳未満が17.65%（18/102例）、65歳以上が80.39%（82/102例）であった。肺癌ステージ分類は、多くの症例がIVA期〔27.45%（28/102例）〕又はIVB期〔50.98%（52/102例）〕であった。
- 本剤の投与期間（休薬含む）の中央値（範囲）は、98.0（1～364）日、実総投与期間（休薬除く）では、89.5（1～364）日であった。本剤の1日平均投与量は200 mg/日以上400 mg/日未満が8.82%（9/102例）、400 mg/日以上600 mg/日未満が23.53%（24/102例）、600 mg/日

以上 800 mg/日未満が 18.63% (19/102 例) , 800 mg/日が 49.02% (50/102 例) であり, すべての症例が承認された用量の範囲内で投与されていた。

4.1.1 安全性

- 副作用発現割合は 75.49% (77/102 例) であった。主な副作用 (5 例以上) は, 末梢性浮腫が 15.69% (16/102 例) , 腎機能障害が 14.71% (15/102 例) , 悪心及び血中クレアチニン増加が各 13.73% (14/102 例) , 浮腫が 12.75% (13/102 例) , 食欲減退が 6.86% (7/102 例) , 体液貯留, 間質性肺疾患, 及び肝機能異常が各 4.90% (5/102 例) であった。承認時までの国際共同第 II 相臨床試験 (A2201 試験, データカットオフ日: 2019 年 4 月 15 日) では, 84.4% (282/334 例) に副作用が認められた。本調査の結果から得られた安全性プロファイルは A2201 試験の結果と明らかな違いは認められなかった。
- 安全性検討事項に該当する副作用は, 肝機能障害が 10.78% (11/102 例) , 間質性肺疾患が 8.82% (9/102 例) , 腎機能障害が 28.43% (29/102 例) , 体液貯留が 23.53% (24/102 例) , 急性膵炎が 0.98% (1/102 例) であった。光線過敏症に該当する副作用は認められなかった。安全性検討事項に該当する Grade 3 以上の主な副作用 (3 例以上) の発現割合は, 肝機能障害 (PT: 肝機能異常, 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, 肝障害) が 5.88% (6/102 例) , 間質性肺疾患 (PT: 間質性肺疾患, 肺毒性) 及び体液貯留 (PT: 体液貯留, 末梢性浮腫, 胸水) が各 2.94% (3/102 例) であった。A2201 試験 (コホート 4 及び 5b) での本剤と因果関係が否定できない有害事象の発現割合は, 肝機能障害が 17.5% (17/97 例) , 間質性肺疾患が 6.2% (6/97 例) , 腎機能障害が 26.8% (26/97 例) , 体液貯留が 54.6% (53/97 例) , 急性膵炎が 13.4% (13/97 例) , 光線過敏症が 0% (0/97 例) であり, 本調査で認められた安全性検討事項に該当する副作用発現割合は A2201 試験の結果と同程度であった。
- 観察期間中に死亡に至った有害事象を発現した症例は 24 例であった。このうち 23 例で有害事象と本剤との因果関係は否定され, 誤嚥による死亡 1 例が本剤との関連ありと評価された。
- 副作用の発現割合に影響を及ぼすと考えられる要因について, 患者要因別の安全性解析の結果, オッズ比の 95% CI が 1 を含まなかった要因はなく, 副作用の発現割合に影響を及ぼすと考えられる要因は認められなかった。安全性検討事項ごとの患者要因別の安全性解析の結果, 間質性肺疾患に関連する副作用において, オッズ比の 95% CI が 1 を含まなかった要因は「合併症: 呼吸器系疾患」及び「喫煙歴」であった。さらに, ロジスティック回帰モデルを用いた調整済みオッズ比でも 95% CI が 1 を含まず, 間質性肺疾患の発現に影響を及ぼす可能性が示唆された。間質性肺疾患に関連する副作用の発現割合は, 合併症: 呼吸器系疾患「なし」で 5.81% (5/86 例) , 合併症: 呼吸器系疾患「あり」で 25.00% (4/16 例) であった (オッズ比: 5.40, 95% CI: 1.27, 22.97) 。また, 喫煙歴「なし」で 15.38% (8/52 例) , 喫煙歴

「過去に喫煙していた（現在は喫煙していない）」で2.00%（1/50例）であった（オッズ比：0.11, 95% CI：0.01, 0.93）。添付文書の「9.1.1 間質性肺疾患のある患者」の項には「間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある」旨を記載して注意喚起を行っている。

- 高齢者、腎機能障害を有する患者、及び肝機能障害を有する患者等の特別な背景を有する患者での安全性に、特記すべき事項は認められなかった。なお、小児及び妊婦への投与は報告されなかった。

以上の結果、使用実態下で本剤を *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に投与した際の安全性に特筆すべき事項は認められなかった。

4.1.2 有効性

有効性の結果は再審査結果通知書受領後の本報告書に記載する。

4.2 調査方法等の限界

- 本調査は、規定された来院スケジュールに基づく体系的なデータ収集を実施していない。
- 本調査では対照群を設定しておらず、得られた結果と本剤の曝露による影響の関連性を明確にすることはできない。
- 本調査は日本の規制（GPSP 省令）に準拠しているため、GPSP に規定されていない Source Data Verification は実施していない。

4.3 結果の解釈

本調査は、承認時の臨床試験（又は比較する疫学調査等）で対象外であった症例も含まれたため、本剤の使用実態に近い安全性を確認可能な結果であると考えた。

4.4 一般化可能性

本調査は本剤を投与したすべての患者を対象としていることから、本邦での本剤の安全性を一般的に反映していると考えられる。

5 結論

本調査での安全性成績に特筆すべき事項は認められなかった。以上より、本調査結果からは、追加の措置を講じる必要はないと考えられた。

6 付録

以下の資料を付録とする。

付録1：安全性検討事項及び定義（Table 6-1）

付録2：安全性解析対象除外、安全性解析期間外の有害事象一覧表（調査票固定症例）
（Table 6-2）

Table 6-1 安全性検討事項及び定義

安全性検討事項	定義
重要な特定されたリスク	
肝機能障害	急性肝不全 (PT) アラニンアミノトランスフェラーゼ異常 (PT) アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (PT) アンモニア異常 (PT) アンモニア増加 (PT) 腹水 (PT) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常 (PT) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (PT) 固定姿勢保持困難 (PT) 自己免疫性肝炎 (PT) 胆汁性肝硬変 (PT) 胆管線維症 (PT) 抱合ビリルビン増加 (PT) 肝生検異常 (PT) 血中ビリルビン増加 (PT) 血中非抱合ビリルビン増加 (PT) 血中フィブリノゲン異常 (PT) 血中フィブリノゲン減少 (PT) 血中トロンビン異常 (PT) 血中トロンビン減少 (PT) 血中トロンボプラスチン異常 (PT) 血中トロンボプラスチン減少 (PT) プロモスルフォフタレイン検査異常 (PT) 胆汁うっ滞 (PT) 慢性肝炎 (PT) 凝固因子減少 (PT) 凝固第 I X 因子量減少 (PT) 凝固第 V 因子量減少 (PT) 凝固第 V I I 因子量減少 (PT) 凝固第 X 因子量減少 (PT) 肝性昏睡 (PT) γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常 (PT) γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (PT) ヘパプラスチン異常 (PT) ヘパプラスチン減少 (PT) 肝萎縮 (PT) 肝硬変 (PT) 肝性脳症 (PT)

安全性検討事項	定義
	肝不全 (PT)
	肝線維症 (PT)
	肝機能異常 (PT)
	肝壊死 (PT)
	肝臓痛 (PT)
	脂肪肝 (PT)
	肝炎 (PT)
	急性肝炎 (PT)
	胆汁うっ滞性肝炎 (PT)
	慢性活動性肝炎 (PT)
	慢性持続性肝炎 (PT)
	劇症肝炎 (PT)
	中毒性肝炎 (PT)
	肝細胞損傷 (PT)
	肝腫大 (PT)
	肝腎不全 (PT)
	肝腎症候群 (PT)
	肝脾腫大 (PT)
	肝毒性 (PT)
	高アンモニア血症 (PT)
	高ビリルビン血症 (PT)
	凝固低下状態 (PT)
	低プロトロンビン血症 (PT)
	黄疸指数上昇 (PT)
	国際標準比異常 (PT)
	国際標準比増加 (PT)
	虚血性肝炎 (PT)
	黄疸 (PT)
	胆汁うっ滞性黄疸 (PT)
	肝細胞性黄疸 (PT)
	カイザー・フライシャー輪 (PT)
	肝障害 (PT)
	肝機能検査異常 (PT)
	肝圧痛 (PT)
	肝移植 (PT)
	ルポイド肝硬変症 (PT)
	非アルコール性脂肪肝 (PT)
	食道静脈瘤出血 (PT)
	門脈圧亢進症 (PT)
	プロテインC減少 (PT)
	プロトロンビン量異常 (PT)

安全性検討事項	定義
	プロトロンビン量減少 (PT)
	プロトロンビン時間異常 (PT)
	プロトロンビン時間延長 (PT)
	プロトロンビン時間比増加 (PT)
	ライ症候群 (PT)
	肝超音波検査異常 (PT)
	胆血症 (PT)
	肝細胞融解 (PT)
	アンチトロンビン I I I 減少 (PT)
	肝疾患による浮腫 (PT)
	尿中ビリルビン増加 (PT)
	門脈圧亢進性胃障害 (PT)
	十二指腸静脈瘤 (PT)
	胃静脈瘤 (PT)
	放射線肝炎 (PT)
	結節性再生性過形成 (PT)
	プロテイン S 減少 (PT)
	低フィブリノゲン血症 (PT)
	トロンビン時間異常 (PT)
	グアナーゼ増加 (PT)
	胆汁量減少 (PT)
	胆汁量異常 (PT)
	トロンビン時間延長 (PT)
	プロテイン S 異常 (PT)
	胆汁過多 (PT)
	肝肺症候群 (PT)
	肝腎移植 (PT)
	肝硬結 (PT)
	肝性口臭 (PT)
	非アルコール性脂肪性肝炎 (PT)
	肝細胞泡沫細胞症候群 (PT)
	肝周囲不快感 (PT)
	トランスアミナーゼ上昇 (PT)
	食道静脈瘤 (PT)
	肝胆道 X 線異常 (PT)
	亜急性肝不全 (PT)
	肝腫瘍 (PT)
	胃静脈瘤出血 (PT)
	慢性肝不全 (PT)
	黄疸眼 (PT)
	血中ビリルビン異常 (PT)

安全性検討事項	定義
	低トロンビン血症 (PT)
	低トロンボプラスチン血症 (PT)
	ガラクトース排泄能検査異常 (PT)
	ガラクトース排泄能検査値減少 (PT)
	肝腎ミクロソーム抗体陽性 (PT)
	肝酵素低下 (PT)
	肝酵素上昇 (PT)
	ビリルビン排泄障害 (PT)
	特発性細菌性腹膜炎 (PT)
	凝固第 I X 因子量異常 (PT)
	凝固第 V 因子量異常 (PT)
	凝固第 V I I 因子量異常 (PT)
	凝固第 X 因子量異常 (PT)
	プロトロンビン時間比異常 (PT)
	肝スキャン異常 (PT)
	肝切除 (PT)
	肝病変 (PT)
	肝胆道系疾患 (PT)
	肝臓手術 (PT)
	肝酵素異常 (PT)
	トランスアミナーゼ異常 (PT)
	特発性肝硬変 (PT)
	胆汁うっ滞性そう痒症 (PT)
	肝移植片対宿主病 (PT)
	m-A S T 増加 (PT)
	肝石灰化 (PT)
	肝胆道スキャン異常 (PT)
	肝分離 (PT)
	急性肝移植片対宿主病 (PT)
	胃食道静脈瘤出血予防 (PT)
	肝性脳症予防 (PT)
	混合型肝損傷 (PT)
	総分岐鎖アミノ酸/チロシンモル比 (PT)
	肝損傷 (PT)
	門脈肺高血圧症 (PT)
	門脈逆流 (PT)
	肝性胸水 (PT)
	抱合ビリルビン異常 (PT)
	ループス肝炎 (PT)
	脾静脈瘤 (PT)
	胆汁うっ滞性肝損傷 (PT)

安全性検討事項	定義
	高トランスアミナーゼ血症 (PT)
	チャイルド・ピュー・ターコットスコア増加 (PT)
	肝血管抵抗増加 (PT)
	後天性プロテインS欠乏症 (PT)
	細菌感染腹水 (PT)
	脾静脈瘤出血 (PT)
	門脈圧亢進性腸症 (PT)
	肝動脈血流減少 (PT)
	急性黄色肝萎縮 (PT)
	レイノルズ症候群 (PT)
	アレルギー性肝炎 (PT)
	糖尿病性肝障害 (PT)
	腸静脈瘤 (PT)
	慢性肝移植片対宿主病 (PT)
	薬物性肝障害 (PT)
	腹壁静脈瘤 (PT)
	胆嚢静脈瘤 (PT)
	門脈拡張 (PT)
	膈周囲静脈瘤 (PT)
	門脈海綿状変化 (PT)
	胆汁性腹水 (PT)
	非経口栄養関連肝障害 (PT)
	後天性アンチトロンビン I I I 欠乏症 (PT)
	門脈線維症 (PT)
	線溶亢進 (PT)
	肝触知 (PT)
	胃静脈瘤注入 (PT)
	胃静脈瘤結紮 (PT)
	肝肥大 (PT)
	脂肪性肝炎 (PT)
	肝透析 (PT)
	チャイルド・ピュー・ターコットスコア異常 (PT)
	脂肪肝－線維症 (PT)
	非硬変性門脈圧亢進症 (PT)
	慢性肝不全の急性増悪 (PT)
	尿中ビリルビン陽性 (PT)
	抗第X因子活性異常 (PT)
	抗第X因子活性上昇 (PT)
	抗第X因子活性低下 (PT)
	肝機能検査値低下 (PT)
	肝機能検査値上昇 (PT)

安全性検討事項	定義
	腸静脈瘤出血 (PT)
	肝コンピュータ断層撮影異常 (PT)
	白色乳頭様所見 (PT)
	免疫性肝炎 (PT)
	門脈圧亢進性結腸疾患 (PT)
	原発性胆汁性胆管炎 (PT)
	同種免疫性肝炎 (PT)
	鉄沈着再生肝結節 (PT)
	後天性肝脳変性症 (PT)
	磁気共鳴プロトン密度脂肪率測定 (PT)
	心肝症候群 (PT)
	後天性第V I I I 因子欠乏症 (PT)
	後天性第X I 因子欠乏症 (PT)
	後天性第I X 因子欠乏症 (PT)
	A S T / A L T 比異常 (PT)
	杉浦法 (PT)
	肝静脈圧較差増加 (PT)
	肝静脈圧較差異常 (PT)
	免疫介在性胆管炎 (PT)
	免疫介在性肝障害 (PT)
	うっ血性肝障害 (PT)
	肝低灌流 (PT)
	フラッド症候群 (PT)
	肝胆道磁気共鳴画像異常 (PT)
	後天性第V 因子欠乏症 (PT)
	抗肝サイトゾル抗体 1 型陽性 (PT)
	大網浮腫 (PT)
	門脈圧亢進性胆道症 (PT)
	胆汁酸増加 (PT)
	薬物性肝障害の疑い (PT)
	胆汁酸異常 (PT)
	好酸球性肝炎 (PT)
	第V I I 因子活性低下 (PT)
間質性肺疾患	急性呼吸窮迫症候群 (PT)
	肺胞蛋白症 (PT)
	胞隔炎 (PT)
	肺生検異常 (PT)
	細気管支炎 (PT)
	移植肺の合併症 (PT)
	好酸球増加・筋痛症候群 (PT)
	好酸球性肺炎 (PT)

安全性検討事項	定義
	グッドパスチャー症候群 (PT)
	特発性肺線維症 (PT)
	間質性肺疾患 (PT)
	肺浸潤 (PT)
	閉塞性細気管支炎 (PT)
	肺臓炎 (PT)
	化学性肺炎 (PT)
	結節性多発動脈炎 (PT)
	進行性塊状線維症 (PT)
	肺胞出血 (PT)
	肺好酸球増多症 (PT)
	肺線維症 (PT)
	肺肉芽腫 (PT)
	肺血鉄症 (PT)
	肺サルコイドーシス (PT)
	肺血管炎 (PT)
	放射線胞隔炎 (PT)
	放射線肺線維症 (PT)
	放射線肺臓炎 (PT)
	リウマチ肺 (PT)
	サルコイドーシス (PT)
	全身性硬化症肺 (PT)
	拘束性肺疾患 (PT)
	リンパ管平滑筋腫症 (PT)
	壊死性胞隔炎 (PT)
	トキシックオイル症候群 (PT)
	肺移植拒絶反応 (PT)
	輸血関連急性肺障害 (PT)
	急性好酸球性肺炎 (PT)
	慢性好酸球性肺炎 (PT)
	肺硬結 (PT)
	ループス肺臓炎 (PT)
	肺壊死 (PT)
	びまん性肺胞障害 (PT)
	放射線による肺損傷 (PT)
	肺毒性 (PT)
	特発性肺炎症候群 (PT)
	急性間質性肺臓炎 (PT)
	器質化肺炎 (PT)
	肺腎症候群 (PT)
	抗合成酵素症候群 (PT)

安全性検討事項	定義
	肉芽腫性肺臓炎 (PT)
	急性肺損傷 (PT)
	ランゲルハンス細胞組織球症 (PT)
	壊死性細気管支炎 (PT)
	多発血管炎性肉芽腫症 (PT)
	肺胞疾患 (PT)
	アレルギー性好酸球増加症 (PT)
	気道リモデリング (PT)
	気腫合併肺線維症 (PT)
	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (PT)
	特発性間質性肺炎 (PT)
	嚢胞性肺疾患 (PT)
	末梢気道病変 (PT)
	自己免疫性肺疾患 (PT)
	肺陰影 (PT)
	過敏性肺臓炎 (PT)
	閉塞性細気管支炎症候群 (PT)
	胸膜肺実質線維弾性症 (PT)
	電子たばこあるいはベイピングによる製品使用関連肺傷害 (可能性) (PT)
	電子たばこあるいはベイピングによる製品使用関連肺傷害 (確定) (PT)
	免疫性肺疾患 (PT)
	関節リウマチ関連間質性肺疾患 (PT)
	放射線性気管支炎 (PT)
	慢性肺移植片対宿主病 (PT)
	肺コンプライアンス低下 (PT)
	肺ブラ破裂 (PT)
	肺中隔肥厚 (PT)
	間質性肺異常 (PT)
	閉塞性と拘束性の混合障害を伴う肺疾患 (PT)
腎機能障害	急性腎不全 (SMQ)
体液貯留	体液貯留 (PT)
	血液量増加症 (PT)
	末梢性浮腫 (PT)
	新生児末梢性浮腫 (PT)
	血中アルブミン減少 (PT)
	低アルブミン血症 (PT)
	胸水 (PT)
	腹水 (PT)
	心嚢液貯留 (PT)
	末梢腫脹 (PT)

重要な潜在的リスク

安全性検討事項	定義
急性膵炎	<p>アミラーゼ増加 (PT)</p> <p>リパーゼ増加 (PT)</p> <p>尿中リパーゼ増加 (PT)</p> <p>膵酵素異常 (PT)</p> <p>膵臓出血 (PT)</p> <p>膵仮性嚢胞 (PT)</p> <p>膵仮性嚢胞ドレナージ (PT)</p> <p>膵炎 (PT)</p> <p>急性膵炎 (PT)</p> <p>出血性膵炎 (PT)</p> <p>壊死性膵炎 (PT)</p> <p>再発性膵炎 (PT)</p> <p>膵膿瘍 (PT)</p> <p>膵周囲液貯留 (PT)</p> <p>浮腫性膵炎 (PT)</p> <p>リパーゼ異常 (PT)</p> <p>膵腎症候群 (PT)</p> <p>膵フレグモーネ (PT)</p> <p>遺伝性膵炎 (PT)</p> <p>カレン徴候 (PT)</p> <p>膵酵素検査異常 (PT)</p> <p>膵酵素増加 (PT)</p> <p>高アミラーゼ血症 (PT)</p> <p>血中トリブシン増加 (PT)</p> <p>虚血性膵炎 (PT)</p> <p>高リパーゼ血症 (PT)</p> <p>アミラーゼ異常 (PT)</p> <p>アミラーゼクレアチニンクリアランス比異常 (PT)</p> <p>グレイ・ターナー徴候 (PT)</p> <p>出血性壊死性膵炎 (PT)</p> <p>膵管破裂 (PT)</p> <p>閉塞性膵炎 (PT)</p> <p>膵仮性動脈瘤 (PT)</p> <p>免疫性膵炎 (PT)</p> <p>膵仮性嚢胞破裂 (PT)</p> <p>膵仮性嚢胞出血 (PT)</p> <p>亜急性膵炎 (PT)</p> <p>特発性膵炎 (PT)</p>
光線過敏症	<p>若年性春期丘疹 (PT)</p> <p>光線性爪甲剥離症 (PT)</p> <p>光線過敏性反応 (PT)</p>

安全性検討事項	定義
	多形日光疹 (PT)
	偽性ポルフィリン症 (PT)
	日光皮膚炎 (PT)
	日光蕁麻疹 (PT)
	サンバーン (PT)
	光線性皮膚症 (PT)
	注射部位光線過敏反応 (PT)
	適用部位光線過敏反応 (PT)
	注入部位光線過敏反応 (PT)
	網膜光毒性 (PT)
	慢性光線性皮膚炎 (PT)
	埋込み部位光線過敏 (PT)
	種痘様水疱症 (PT)

MedDRA/J version 27.0

Source: Listing_FORM12_sup

Table 6-2 安全性解析対象除外，安全性解析期間外の有害事象一覧表（調査票固定症例）

患者番号	年齢/性別	安全性 解析対象	事象名(医師記載/PT)	発現までの 日数 (日)	持続期間 (日)	転帰	重篤度	重篤度 詳細	Grade	本剤の 処置	因果 関係	本剤以外 の原因	安全性 解析 期間外
25	74/女	除外	全身性浮腫 / 全身性浮腫	32	11	回復	非重篤	-	2	2	1	無	-
			病勢進行 / 非小細胞肺癌	206	-	未回復	非重篤	-	不明	5	0	原疾患	-
26	83/男	除外	倦怠感増強 / 倦怠感	57	85	回復	非重篤	-	2	3	1	無	-
			四肢浮腫悪化 / 末梢性浮腫	57	29	回復	非重篤	-	2	3	1	無	-
			食欲低下の悪化 / 食欲減退	192	-	未回復	非重篤	-	2	5	1	無	-
			倦怠感増強 / 倦怠感	192	-	未回復	非重篤	-	2	5	1	無	-
			ALT 増加 / アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	197	15	回復	非重篤	-	1	6	1	無	-
			AST 増加 / アスパラギン酸アミノト ランスフェラーゼ増加	197	-	未回復	非重篤	-	2	6	1	無	-
			LDH 増加 / 血中乳酸脱水素酵素増加	197	15	回復	非重篤	-	1	6	1	無	-
ALP 増加 / 血中アルカリホスファタ ーゼ増加	197	-	未回復	非重篤	-	3	6	1	無	-			

患者番号	年齢/性別	安全性 解析対象	事象名(医師記載/PT)	発現までの 日数 (日)	持続期間 (日)	転帰	重篤度	重篤度 詳細	Grade	本剤の 処置	因果 関係	本剤以外 の原因	安全性 解析 期間外
			右第7肋骨転移/ 骨転移	211	-	未回復	非重篤	-	3	6	0	原疾患	-
			肝転移増大/ 肝転移	211	-	未回復	非重篤	-	2	6	0	原疾患	-
27	不明・未記載/ 不明・未記載	除外	原疾患の悪化/ 軟部組織肉腫	79	-	未回復	重篤	6	不明	5	1	無	-
28	76/女	採用	肺腫瘍の再増大/ 非小細胞肺癌	207	66	軽快	重篤	3	不明	6	1	原疾患	該当
29	71/女	除外	下腿浮腫/ 末梢性浮腫	1	-	未回復	非重篤	-	1	2	1	無	-
			脳転移増大/ 中枢神経系転移	56	106	軽快	重篤	3	2	2	0	原疾患	-
			縦郭リンパ節増大/ リンパ節症	342	-	未回復	重篤	6	3	5	0	原疾患	-
30	65/女	除外	ALT 増加/ アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	4	29	回復	非重篤	-	3	5	1	無	-
			AST 増加/ アスパラギン酸アミノト ランスフェラーゼ増加	4	29	回復	非重篤	-	2	5	1	無	-
			血小板減少/ 血小板数減少	15	18	回復	非重篤	-	2	5	1	無	-
			発熱/ 発熱	19	5	回復	非重篤	-	1	5	1	無	-
			ビリルビン増加/	22	11	回復	非重篤	-	2	5	1	無	-

患者番号	年齢/性別	安全性 解析対象	事象名(医師記載/PT)	発現までの 日数 (日)	持続期間 (日)	転帰	重篤度	重篤度 詳細	Grade	本剤の 処置	因果 関係	本剤以外 の原因	安全性 解析 期間外
			血中ビリルビン増加 白血球減少/ 白血球数減少	22	11	回復	非重篤	-	2	5	1	無	-
31	64/男	除外	嘔気/ 悪心 血痰/ 喀血	5 37	82 -	回復 未回復	非重篤 重篤	- 3	2 3	3 3	1 0	併用薬(オ ーグメン チン配合 錠 250RS、 コデイン リン酸塩 錠 20 mg 2022.7.11- 2022.7.21 2022.7.11- 2022.8.1)	- -
			原疾患の悪化/ 非小細胞肺癌	68	-	未回復	重篤	3	3	5	0	原疾患	-
32	81/男	除外	錠剤が飲み込めない/ 嚥下障害 病勢進行/ 肺腺癌	2 4	1 1	軽快 死亡	非重篤 重篤	- 1	1 5	2 5	1 0	無 原疾患	- -

発現までの日数：発現日 - 本剤投与開始日 + 1（本剤投与開始日前の発現の場合，発現日 - 本剤投与開始日）

持続期間：回復/軽快/死亡に至った転帰日 - 発現日 + 1

重篤度詳細：1 = 死亡，2 = 生命を脅かす，3 = 治療のための入院若しくは入院期間の延長，4 = 永続的若しくは重大な障害・機能不全，5 = 先天性異常，6 = 医学的に重要

処置：1 = 増量，2 = 変更なし，3 = 減量，4 = 休薬，5 = 中止，6 = 該当せず（本剤中止後の有害事象），7 = 不明

因果関係：本剤との因果関係，0 = 関係なし，1 = 関係あり

安全性解析期間外：安全性解析期間（本剤投与開始日から本剤投与開始日 + 363 日）以外で発現した事象

52 週（本剤投与開始日 + 363 日）より以前で投与を終了した場合，本剤最終投与日 + 30 日を安全性解析期間終了日とした。

- : 非該当

MedDRA/J version 27.0

Source: AE_L003