

審査センターは、CYP2D6 のプローブ基質であるメトプロロールとの併用を検討した 1839IL/0038 試験において、本薬のメトプロロールの薬物動態に及ぼす影響は臨床上問題とならないと考えられることから、一般的に CYP2D6 によって代謝される薬物とは臨床上問題となる相互作用はないと判断した妥当性について説明を求めた。これに対し、申請者は以下のように回答した。

1839IL/0038 試験において、本薬 500mg 反復投与により、メトプロロール 50mg 投与時の  $AUC_{0-t}$  の幾何最小二乗平均値は約 35%増加したので、CYP2D6 による代謝により消失する薬物については、同様の曝露量の増加が予想される。しかし、臨床上問題となるか否かは、CYP2D6 阻害作用の強さと基質となる薬物の治療域に依存する。本薬はヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験で、CYP2D6 に対する阻害作用は 5  $\mu\text{g/mL}$  においても阻害率は 50 %以下であったが、治療域の狭い薬物について、本薬との併用時に体内動態がどの程度変化し、臨床上問題となるか否かを予測することは困難である。従って、添付文書上では、「臨床上問題となる相互作用はないと考えられる」の記載を削除し、本薬の併用によるメトプロロールの  $AUC_{0-t}$  への影響について情報提供する。

審査センターは本薬の薬物動態に対する血漿中  $\alpha_1$ -AGP の影響を検討した *in vitro* 蛋白結合試験並びに V-15-11 試験及び 1839IL/0016 試験における解析結果から、総合的にどのように結論づけられるのか、また、この蛋白を介する薬物相互作用の可能性について考察を求めた。これに対し、申請者は以下のように回答した。

正常な  $\alpha_1$ -AGP 濃度 (0.8mg/mL) を用いた *in vitro* 蛋白結合試験において、本薬の濃度 (50~8000ng/mL) の増加に伴い、 $\alpha_1$ -AGP との結合率は 82%から 64%に減少したが、生理的濃度のヒト血清アルブミン (40mg/mL) の存在下では影響は認められなかった。血漿中  $\alpha_1$ -AGP 濃度は種々の癌において上昇することから、高い  $\alpha_1$ -AGP 濃度 (3.2mg/mL) で検討したところ、蛋白結合率は 96%まで増加し、ヒト血清アルブミンの存在下であっても増加 (90~92%) した。一方、V-15-11 試験における解析結果 (21 例) では、血漿中  $\alpha_1$ -AGP 濃度が高い患者では本薬投与後の  $C_{\text{max}}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  はより高値を示す傾向がみられたが、 $C_{\text{max}}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の個体間変動における血漿中  $\alpha_1$ -AGP 濃度の影響の寄与は低かった。さらに、1839IL/0016 試験における PPK 解析結果 (176 例) では、血漿中  $\alpha_1$ -AGP 濃度と本薬の薬物濃度との間に統計学的に有意な関連性は認められなかった。以上より、血漿中  $\alpha_1$ -AGP 濃度と本薬の体内動態との間に明確な関連性は認められないと考える。その理由は、より多くの症例・データ数を用いた PPK 解析で得られた成績が信頼性の高いデータであると考えられること、また、本薬は大きな分布容積 (28L/kg) を示し、組織移行性が高く循環血中外の  $\alpha_1$ -AGP の結合能は、血漿中での結合能よりもはるかに大きいと考えられ、*in vivo* での影響は小さいと予想されるからである。また、本薬は分布容積が大きいことから、 $\alpha_1$ -AGP を介する薬物相互作用が臨床上問題となる可能性は低いと考えられる。

審査センターは本薬の投与時に大きな個体内変動がみられる原因について、考察を求めた。これに対し、申請者は以下のように回答した。

一般的に薬物代謝酵素活性は、病態、食事、併用薬の影響を受けるため個体内変動の要因となる可能性がある。また、本薬の吸収は胃内 pH あるいは食事の影響を受けることから、これらも個体内変動を生じさせる可能性が考えられる。しかしながら、これらの要因について、個体内変動との関連性を検討したデータはないので、明確な要因を明らかにすることはできない。

審査センターは、これらの回答を概ね了承したが、添付文書上での薬物相互作用に関する情報提

供の妥当性については、専門協議での議論を踏まえて判断したい。

## ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

### 1. 提出された資料の概略

#### 1-1. 国内における臨床試験

(1) 第 I 相試験 (試験 No.V-15-11 (                      )), 公表論文は、Proc Am Soc Clin Oncol 37 : abstr 1292, 2001)

これまでの報告から EGFR の過剰発現が知られている固形癌 (非小細胞肺癌 (NSCLC)、結腸・直腸癌等) を対象に、本薬を単回及び反復経口投与 (単回投与後 10~14 日間経過観察し、その後同用量で 14 日間反復投与) した場合の安全性、有効性及び薬物動態学的検討を行う目的の第 I 相試験が実施された。1998 年 8 月~2001 年 3 月の期間に 31 例 (50mg 群 5 例、100mg 群 4 例、225mg 群 6 例、400mg 群 4 例、525mg 群 6 例、700mg 群 6 例) が登録され (うち NSCLC 患者は 23 例)、700mg 群で 6 例中 2 例に用量規定毒性 (CTC Grade3 の副作用 (後述)) が認められたため、同用量以上の検討は行わなかったとされている。なお、登録例全てが安全性、有効性の解析対象となったとされている (薬物動態についてはへ項参照)。

安全性 (重症度の評価は米国 National Cancer Institute の Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version beta 2.0 に従っている (以下の試験も同様)) については、700mg までの投与例 31 例全例に何らかの有害事象が認められている。主な有害事象としては、下痢 45.2% (14/31 例)、白血球増加症、白血球減少症、乳酸脱水素酵素 (LDH) 増加、発疹各 41.9% (13/31 例)、食欲不振 35.5% (11/31 例)、嘔気、嘔吐、アルカリホスファターゼ (ALP) 増加、血清 AST (GOT) 増加各 32.3% (10/31 例)、腹痛、頭痛、血清 ALT (GPT) 増加各 25.8% (8/31 例)、発熱、体重減少、咳嗽増加、咽頭炎、脂漏各 22.6% (7/31 例) 等が認められた。Grade3 の有害事象は、50mg 群での AST 増加、ALT 増加、ALP 増加、呼吸困難、倦怠感、心房細動各 1 件 (心房細動以外は全て同一症例)、225mg 群での低酸素血症、AST 増加、ALT 増加各 1 件 (全て同一症例)、400mg 群での便秘、体重増加各 1 件 (全て同一症例)、525mg 群での AST 増加、ALT 増加各 1 件 (全て同一症例)、及び 700mg 群での ALT 増加と骨痛の 1 例、下痢の 1 例、貧血とリンパ球減少の 1 例の計 8 例 19 件に認められたとされており、そのうち AST 増加の 2 例、ALT 増加の 3 例、及び下痢の 1 例で、本薬との関連が疑われたとされている。Grade4 の有害事象や本試験期間中及び投薬終了から 30 日以内の死亡例は認められなかったとされている。なお、非臨床試験から予測された眼に対する影響については、Grade1~2 の結膜炎、角膜病変がそれぞれ 16.1% (5/31 例)、12.9% (4/31 例) に認められたが、いずれも無処置又はステロイド点眼液等により回復したとされている。

有効性 (抗腫瘍効果判定基準は「固形がん化学療法直接効果判定基準」(日本癌治療学会誌 21 : 931-942, 1986) に従っている) については、Partial Response (PR) が 5 例 (225mg 群 1 例、400mg 群 1 例、525mg 群 2 例、700mg 群 1 例) に認められたとされ、いずれも NSCLC の症例であったとされている。

#### 1-2. 国外における臨床試験

(1) 第 I 相試験 (試験 No.0005 (                      )), 公表論文は、Pro Am Soc Clin Oncol 19, abstr 5E, 2000)

EGFR が過剰発現していることが知られている固形癌（NSCLC、結腸・直腸癌等）を対象に、本薬 50～925mg/日を 14 日間投与した際の安全性、有効性及び薬物動態学的検討を行う目的の第 I 相試験が実施された。1998 年 4 月～2001 年 1 月の期間に 64 例（50mg 群 8 例、100mg 群 7 例、150mg 群 8 例、225mg 群 7 例、300mg 群 8 例、400mg 群 7 例、525mg 群 10 例、700mg 群 9 例）が登録され（うち NSCLC 患者は 16 例）、700mg 群の 9 例中 3 例に用量規定毒性（CTC Grade3 以上の副作用）が認められたため、同用量以上の検討は行わなかったとされている。なお、登録例全てが安全性、有効性の解析対象となったとされている（薬物動態についてはへ項参照）。

安全性については、700mg までの投与例 64 例全例に何らかの有害事象が認められている。主な有害事象としては、下痢 51.6%（33/64 例）、悪心 35.9%（23/64 例）、無力症、発疹各 34.4%（22/64 例）、ざ瘡 29.7%（19/64 例）、呼吸困難 28.1%（18/64 例）、嘔吐 26.6%（17/64 例）、腹痛 25.0%（16/64 例）、便秘、食欲不振各 23.4%（15/64 例）、疼痛 21.9%（14/64 例）、咳嗽増加、傾眠各 20.3%（13/64 例）等が認められた。Grade3 以上の有害事象は、50mg 群で Grade3 の ALP 増加 2 例、及び頭痛、高カリウム血症、AST 増加、ALT 増加、高カルシウム血症各 1 例、100mg 群で Grade3 の無力症、背部痛、疼痛、静脈血栓症、胸水、尿路感染症各 1 例、150mg 群で Grade4 の静脈血栓症、肺塞栓症各 1 例、Grade3 の無力症 2 例、及び静脈血栓症、呼吸困難、傾眠、結膜炎各 1 例、225mg 群で Grade4 の胸水 1 例、Grade3 の呼吸困難 2 例、及び腹痛、AST 増加、高ビリルビン血症、脱水、低カリウム血症、胸水、激越、混乱、便秘、食道炎、消化管出血、悪心、貧血、血小板減少、骨痛各 1 例、300mg 群で Grade4 の呼吸窮迫症候群 1 例、Grade3 の無力症 2 例、及び感染、低リン血症、呼吸困難、傾眠、めまい、嚥下困難、黄疸、口内炎、糖尿病各 1 件、400mg 群で Grade4 の AST 増加、呼吸困難、直腸出血、貧血、肺炎各 1 例、Grade3 の貧血 2 例、及び感染、胸痛、ALT 増加、心房細動、呼吸困難、無呼吸、肺炎、めまい、痙攣、知覚異常、嚥下障害、消化管閉塞各 1 例、525mg 群で Grade3 の疼痛、低酸素血症、心房細動、呼吸困難、咳嗽増加、ざ瘡各 1 例、700mg 群で Grade4 の下痢 1 例、Grade3 の下痢 2 例、及び腹痛、全身性浮腫、呼吸困難、失語症、嘔吐各 1 例が認められたとされている。

上記の Grade3 以上の有害事象において、400mg 群の AST 増加及び ALT 増加各 1 例（同一症例）、525mg 群のざ瘡 1 例、及び 700mg 群の下痢の 3 例と腹痛、嘔吐各 1 例（下痢の 1 例と同一症例）で、本薬との関連が疑われたとされている。本治験期間中に 12 例の死亡が認められ、そのうち 10 例は原病の増悪が原因とされている。残り 2 例の死亡のうち、300mg 群の 1 例（40才、男性、頭頸部癌、症例番号 ）は、本薬投与開始後 42 日目に呼吸窮迫症候群のため治療が中止され投与中止 26 日後に死亡、400mg 群の 1 例（50才、女性、乳癌、症例番号 ）は、投与開始後 70 日目に原病の増悪のため治療を中止し、投与中止から 21 日後に肺炎のため死亡したとされ、どちらも本薬との関連性はないと考えられたとされている。

有効性（抗腫瘍効果判定は UICC（Union Internationale Contre le Cancer；Eur J Cancer 13：89-94，1977）/WHO criteria（WHO offset Publication No.48，1979）に従っている）については、PR が 4 例（300mg 群、400mg 群、525mg 群、700mg 群に各 1 例）に認められたとされ、いずれも NSCLC の症例であったとされている。

（2）第 I/II 相試験（試験 No.0011（ ））及び試験 No.0012（ ）、公表論文はそれぞれ、Revue des Respiratoires 18(suppl 1)：1S42，2001、J Clin Oncol 20：110-124，2002)

NSCLC、頭頸部癌、卵巣癌、ホルモン療法抵抗性前立腺癌、又は標準療法で治療不能な結腸・直腸癌患者を対象に、本薬を 28 日間連日経口投与した場合の安全性、有効性及び薬物動態学的検討等を行う目的の第 I/II 相試験 (試験 No.0011) が米国で実施された。1999 年 4 月～2000 年 10 月の間に 71 例が登録され、69 例に本薬が投与された (各用量における症例数と投与期間 (日) の中央値及び範囲は以下のとおり; 150mg 群 13 例 (35 日、26-443)、225mg 群 13 例 (58 日、1-506)、300mg 群 13 例 (56 日、28-361)、400mg 群 13 例 (61 日、7-404)、600mg 群 6 例 (120 日、9-395)、800mg 群 6 例 (67 日、38-221)、1000mg 群 5 例 (21 日、7-226))。そのうち NSCLC 患者は 39 例であった。

また、ほぼ同時期に、試験 No.0011 と同じ治験計画で、欧州でも第 I/II 相試験 (試験 No.0012) が実施され、1999 年 2 月～2000 年 8 月の間に 92 例が登録、88 例に本薬が投与された (各用量における症例数と投与期間 (日) の中央値及び範囲は以下のとおり; 150mg 群 6 例 (36 日、12-458)、225mg 群 14 例 (72 日、10-371)、300mg 群 14 例 (56 日、29-252)、400mg 群 14 例 (57 日、11-173)、600mg 群 14 例 (34 日、7-266)、800mg 群 14 例 (29 日、5-154)、1000mg 群 12 例 (31 日、6-195))。そのうち NSCLC 患者は 22 例であった (両試験における薬物動態はへ項参照)。

試験 No.0011 の安全性については、本薬投与をうけた 69 例中 68 例 (98.6%) に何らかの有害事象が認められている。主な有害事象としては、下痢 65.2% (45/69 例)、無力症 49.3% (34/69 例)、発疹 46.4% (32/69 例)、悪心 39.1% (27/69 例)、食欲不振 33.3% (23/69 例)、皮膚乾燥 27.5% (19/69 例)、嘔吐 24.6% (17/69 例)、咳嗽増加 23.2% (16/69 例) 等が認められた。Grade3 以上の有害事象は、225mg 以下の用量の 26 例、300～400mg の用量の 26 例、及び 600mg 以上の用量の 17 例において、それぞれ 46.2% (12/26 例)、34.6% (9/26 例)、52.9% (9/17 例) に認められ、その中で、300mg 群の Grade3 の下痢 (症例番号 、NSCLC)、600mg 群の Grade3 の下痢 (症例番号 、前立腺癌)、800mg 群の Grade3 の角膜潰瘍及び発疹 (症例番号 、前立腺癌)、1000mg 群の Grade3 の脱水 (症例番号 、前立腺癌) が、本薬と関連性が疑われた重篤な有害事象として挙げられている。なお、69 例中 7 例 (600mg 群の 2 例、800mg 群の 4 例、1000mg の 1 例) の症例において、本薬に関連した有害事象のため 1 レベル下の用量への減量が行われたとされている。本治験における死亡例は 11 例で、その全例が本薬投与終了後 30 日以内の死亡であった。死因は全て原病の増悪によるものであり、本薬との因果関係は認められなかったとされている。

有効性 (抗腫瘍効果判定は RECIST criteria (J Natl Cancer Inst 92: 205-216, 2000) に従っている) については、PR が NSCLC の 1 例 (症例番号 、150mg 群) に認められたとされている。

なお、本薬投与中 (投与開始後 28 日目近く) に正常皮膚を生検し、EGFR の発現状況を本薬の効果の薬力学的マーカーとして分析した結果、150mg から 1000mg までの全ての用量において EGFR の抑制が認められたが、明らかな用量相関性は認められなかったとされている。

試験 No.0012 の安全性については、本薬投与をうけた 88 例中 87 例 (98.9%) に何らかの有害事象が認められている。主な有害事象としては、下痢 58.0% (51/88 例)、発疹 47.7% (42/88 例)、悪心 35.2% (31/88 例)、嘔吐 34.1% (30/88 例)、無力症 30.7% (27/88 例)、ざ瘡 23.9% (21/88 例)、皮膚乾燥 22.7% (20/88 例)、食欲不振、傾眠各 21.6% (19/88 例)、腹痛 20.5% (18/88 例) 等が認められた。Grade3 以上の有害事象は、225mg 以下の用量の 20 例、300～400mg の用量の 28 例、及び 600mg 以上の用量の 40 例において、それぞれ 45.0% (9/20 例)、46.4% (13/28 例)、

50.0% (20/40 例) に認められ、その中で、225mg 群の Grade3 の悪心 (症例番号、前立腺癌)、600mg 群の Grade3 の下痢 (症例番号、卵巣癌)、800mg 群の Grade4 の無力症 (症例番号、結腸直腸癌)、Grade3 の悪心 (症例番号、結腸直腸癌)、1000mg 群の Grade3 の下痢 (症例番号、結腸直腸癌)、Grade3 の脱水 (症例番号、卵巣癌)、Grade3 の無力症 (症例番号、前立腺癌)、Grade3 の低カリウム血症 (症例番号) が、本薬との関連性が疑われた重篤な有害事象として挙げられている。なお、88 例中 9 例 (300mg 群の 1 例、400mg 群の 1 例、600mg 群の 1 例、800mg 群の 2 例、1000mg の 4 例) の症例において、本薬に関連した有害事象のため減量が行われたとされている。本治験における死亡例は 16 例で、うち 2 例は本薬投与期間中、14 例が本薬投与終了後 30 日以内の死亡であった。死因は全て原病の増悪によるものであり、本薬との因果関係は認められなかったとされている。

有効性 (抗腫瘍効果判定は RECIST criteria に従っている) については、PR 以上の抗腫瘍効果を認めた症例はなかったとされている。

なお、本薬投与中 (投与開始後 28 日目近く) に正常皮膚を生検し、EGFR の発現状況を本薬の効果の薬力学的マーカーとして分析した結果、150mg から 1000mg までの全ての用量において EGFR の抑制が認められたが、明らかな用量相関性は認められなかったとされている。

### (3) プラチナ系抗癌剤及びタキサン系抗癌剤治療後の NSCLC に対する第 II 相試験 (試験 No.0039 ( )、公表論文なし)

プラチナ系抗癌剤及びタキサン系抗癌剤による治療歴のある NSCLC 患者を対象に、本薬 250mg 及び 500mg の有効性 (腫瘍縮小率、全生存期間等) 及び安全性を検討する目的で、二重盲検無作為化第 II 相比較試験が実施された (なお、無作為化にあたっては実施国及び Performance Status (PS) を割付因子とする最小化法により割付けが行われた)。2000 年 11 月～2001 年 4 月の期間に 221 例が登録され、216 例に本薬が投与された (250mg 群 102 例、500mg 群 114 例)。なお、試験実施計画書により、本薬は病状の進行が認められるまで継続投与するように規定されている。最終症例登録から 4 ヶ月後のデータカットオフ時点 ( 年 月 日) において、250mg 群の 18 例、500mg 群の 21 例中が本薬投与を継続しており、両群における投与期間の中央値 (範囲) は、それぞれ 56 日 (2-213)、53 日 (2-232) であった。

安全性については、250mg 群の 99.0% (101/102 例)、500mg 群の 98.2% (112/114 例) に何らかの有害事象が認められている。主な有害事象としては、下痢 (250mg 群 56.9% (58/102 例)、500mg 群 74.6% (85/114 例))、発疹 (250mg 群 48.0% (49/102 例)、500mg 群 55.3% (63/114 例))、無力症 (250mg 群 28.4% (29/102 例)、500mg 群 36.0% (41/114 例))、ざ瘡 (250mg 群 25.5% (26/102 例)、500mg 群 33.3% (38/114 例))、悪心 (250mg 群 26.5% (27/102 例)、500mg 群 27.2% (31/114 例))、呼吸困難 (250mg 群 28.4% (29/102 例)、500mg 群 22.8% (26/114 例))、食欲不振 (250mg 群 23.5% (24/102 例)、500mg 群 27.2% (31/114 例))、皮膚乾燥 (250mg 群 16.7% (17/102 例)、500mg 群 26.3% (30/114 例))、咳嗽増加 (250mg 群 21.6% (22/102 例)、500mg 群 20.2% (23/114 例)) 等が認められた。Grade3 以上の有害事象は、250mg の 40.2% (41/102 例)、500mg の 46.5% (53/114 例) に認められ、頻度が高いものは呼吸困難 (250mg 群 12.7% (13/102 例)、500mg 群 13.2% (15/114 例))、無力症 (250mg 群 7.8% (8/102 例)、500mg 群 8.8% (10/114 例))、肺炎 (250mg 群 5.9% (6/102 例)、500mg 群 5.3% (6/114 例))、胸水 (250mg 群 2.9% (3/102 例)、500mg 群 4.4% (5/114 例))、脱水 (250mg 群 2.0% (2/102 例)、500mg 群 5.3% (6/114 例))、

嘔吐 (250mg 群 2.9% (3/102 例)、500mg 群 3.5% (4/114 例))、下痢 (250mg 群 1.0% (1/102 例)、500mg 群 5.3% (6/114 例)) 等であった。その中で、250mg 群の Grade4 の血小板減少、及び Grade3 の直腸障害、鼻出血 (症例番号 )、Grade4 の無力症 (症例番号 )、Grade3 の無力症 (症例番号 )、Grade3 の陰嚢浮腫及び末梢浮腫 (症例番号 )、500mg 群の Grade4 の脱水 (症例番号 )、Grade4 の肺出血 (症例番号 )、Grade4 の ALT 増加及び Grade3 の AST 増加 (症例番号 )、Grade3 の脱水 (症例番号 )、Grade3 の脱水、悪心、嘔吐 (症例番号 ) が、本薬との関連性が疑われる重篤な有害事象として挙げられている。なお、有害事象によって治療の中断を必要とした割合は、250mg 群と 500mg 群において、それぞれ 14.7% (15/102 例)、22.8% (26/114 例) であり、投与量の減量 (250mg 群は 1 回 100mg へ、500mg 群は 1 回 250mg へ) を必要とした割合は、同じく 1.0% (1/102 例)、8.8% (10/114 例) であったとされている。本治験における死亡 (本薬投与期間中もしくは投与終了後 30 日以内の死亡) は 250mg 群で 22 例 (21.6%)、500mg 群で 27 例 (23.7%) に認められた。そのうち 250mg 群の 21 例、500mg の 26 例は、死因は原病の増悪によるものであったとされている。残りの 250mg の 1 例 (50才、男性、症例番号 ) と 500mg 群の 1 例 (50才、男性、症例番号 ) は、いずれも心筋梗塞に起因する死亡であり、本薬との因果関係はなかったとされている。また、500mg の 1 例 (70才、男性、症例番号 ) は、本薬投与開始後 3 日目に肺出血を発症し、11 日目に死亡した。本症例の死亡に関しては、原病の増悪と共に本薬も「関連性がある」とされている。

有効性 (抗腫瘍効果判定は UICC/WHO criteria に従っている) については、250mg 群で PR12 例、500mg 群で PR10 例を認め、奏効率 (Complete response (CR) + PR の割合) はそれぞれ 11.8% (12/102 例) (95%信頼区間 (CI) : 6.2-19.7)、8.8% (10/114 例) (95%CI : 4.3-15.5) に認められたとされている。

### 1-3. 国際共同試験

(1) プラチナ系抗癌剤治療後の NSCLC に対する第 II 相試験 (試験 No.0016 ( )、公表論文は、AACR-NCI-EORTC International Conference 12 : abstr 630A, 2001)

プラチナ系抗癌剤による治療歴のある NSCLC 患者を対象に、本薬 250mg 及び 500mg の有効性 (腫瘍縮小率、無増悪生存期間 (TTP) 等) 及び安全性を検討する目的で、二重盲検無作為化第 II 相比較試験が実施された。なお、本試験は、日本人と日本人以外との有効性及び安全性の比較検討も目的とされており、国内及び国外でそれぞれ 100 例の症例登録と無作為割付けが予定された。2000 年 10 月~2001 年 1 月の期間に国内の 19 施設から 102 例、海外の 24 施設から 108 例が登録され、国内の全例 (250mg 群 51 例、500mg 群 51 例) 及び海外の 107 例 (250mg 群 52 例、500mg 群 55 例) に本薬が投与された。なお、最終症例登録から 4 ヶ月後のデータカットオフ時点 ( 年 月 日) において、国内の 37 例 (250mg 群 21 例、500mg 群 16 例) 及び海外の 16 例 (250mg 群 5 例、500mg 群 11 例) が本薬投与を継続しており、投与期間の中央値 (範囲) は、国内の両群でそれぞれ 102 日 (19-227)、85 日 (13-219)、海外の両群でそれぞれ 56 日 (1-212)、55 日 (1-162)) であった。

安全性については、国内の全例 (250mg 群 51 例、500mg 群 51 例)、海外の 250mg 群 52 例中 50 例、500mg 群 55 例全例に何らかの有害事象が認められている。主な有害事象として、国内では発疹 (250mg 群 64.7% (33/51 例)、500mg 群 80.4% (41/51 例))、下痢 (250mg 群 60.8% (31/51

例)、500mg群 74.5% (38/51例)、そう痒 (250mg群 51.0% (26/51例)、500mg群 56.9% (29/51例))、皮膚乾燥 (250mg群 35.3% (18/51例)、500mg群 41.2% (21/51例))、ALT増加 (250mg群 29.4% (15/51例)、500mg群 37.3% (19/51例))、AST増加 (250mg群 29.4% (15/51例)、500mg群 35.3% (18/51例))、咽頭炎 (250mg群 27.5% (14/51例)、500mg群 41.2% (21/51例))、悪心 (250mg群 23.5% (12/51例)、500mg群 35.3% (18/51例))、食欲不振 (250mg群 21.6% (11/51例)、500mg群 37.3% (19/51例)) 等が認められた。また海外では下痢 (250mg群 36.5% (19/52例)、500mg群 60.0% (33/55例))、無力症 (250mg群 34.6% (18/52例)、500mg群 25.5% (14/55例))、発疹 (250mg群 30.8% (16/52例)、500mg群 60.0% (33/55例))、呼吸困難 (250mg群 26.9% (14/52例)、500mg群 21.8% (12/55例))、悪心 (250mg群 25.0% (13/52例)、500mg群 34.5% (19/55例))、皮膚乾燥 (250mg群 23.1% (12/52例)、500mg群 18.2% (10/55例))、嘔吐 (250mg群 21.2% (11/52例)、500mg群 32.7% (18/55例)) 等が認められた。Grade3以上の有害事象は、国内 250mg群の 17.6% (9/51例)、500mg群の 37.3% (19/51例)、海外 250mg群の 46.2% (24/52例)、500mg群の 63.6% (35/55例) に認められ、頻度が高かったものは、国内ではALT増加 (250mg群 3.9% (2/51例)、500mg群 9.8% (5/51例))、下痢 (250mg群 2.0% (1/51例)、500mg群 11.8% (6/51例))、肺炎 (250mg群 5.9% (3/51例)、500mg群 2.0% (1/51例))、便秘 (250mg群 2.0% (1/51例)、500mg群 5.9% (3/51例))、無力症 (250mg群 2.0% (1/51例)、500mg群 3.9% (2/51例)) 等であり、海外では呼吸困難 (250mg群 15.4% (8/52例)、500mg群 14.5% (8/55例))、貧血 (250mg群 7.7% (4/52例)、500mg群 9.1% (5/55例))、無力症 (250mg群 5.8% (3/52例)、500mg群 7.3% (4/55例))、疼痛 (250mg群 1.9% (1/52例)、500mg群 9.1% (5/55例))、胸痛 (250mg群 3.8% (2/52例)、500mg群 5.5% (3/55例))、発疹 (250mg群 9.6% (5/52例)、500mg群 9.1% (5/55例))、骨痛 (250mg群 1.9% (1/52例)、500mg群 5.5% (3/55例)) 等であった。その中で、250mg群の Grade3の脚ブロック (症例番号 (海外症例))、Grade3の脱水 (症例番号 (海外症例))、500mg群の Grade4の深部静脈血栓症 (症例番号 (国内症例))、Grade4の貧血、ショック、及び Grade3の消化管出血、下血 (症例番号 (海外症例))、Grade4の肺炎 (症例番号 (海外症例))、Grade3の呼吸困難及び間質性肺炎 (症例番号 (国内症例))、Grade3の貧血及び低蛋白血症 (症例番号 (国内症例))、Grade3の肺炎及び低酸素血症 (症例番号 (国内症例))、Grade3の無力症 (症例番号 (海外症例))、Grade3のざ瘡 (症例番号 (海外症例))、Grade3の下痢 (症例番号 (海外症例))、Grade3の下痢 (症例番号 (海外症例)) が、本薬との関連性が疑われる重篤な有害事象として挙げられている。なお、有害事象によって治療の中断を必要とした割合は、250mg群と 500mg群において、国内でそれぞれ 19.6% (10/51例)、33.3% (17/51例)、海外でそれぞれ 11.5% (6/52例)、23.6% (13/55例) であった。投与量の減量 (250mg群は 1回 100mgへ、500mg群は 1回 250mgへ) を必要とした割合は、250mg群では国内でも海外でも該当例はなく、500mgでは国内で 7.8% (4/51例)、海外では 12.7% (7/55例) であったとされている。本試験における死亡 (本薬投与期間中もしくは投与終了後 30日以内の死亡) は、国内 3例、海外 32例で、国内の 2例と海外の 28例の死因は原病の増悪によるものとされている。国内の残りの 1例 (70才、男性、250mg群、症例番号 ) は、投与開始後 19日目に肺炎のため治療を中止、投与中止後 11日目に死亡しており、本薬との「関連性はない」とされている。海外の残り 4例のうち 3例 (いずれも 250mg群) の死亡は、それぞれ全身状態の悪化、致命的な喀血、及び肺炎が原因とされ、本薬との「関連性はない」とされている。残りの 1例 (60才、女性、500mg群、症例番号