ソマチュリン皮下注 120 mg

医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請

2.7　臨床概要

2.7.4　臨床的安全性

帝人ファーマ株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性の概要 5
2.7.4.1 ランレオチドへの曝露 5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 15
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 19
2.7.4.2 有害事象 31
2.7.4.2.1 有害事象の解析 31
2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象 34
2.7.4.2.1.2 死亡 76
2.7.4.2.1.3 重篤な有害事象 77
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 88
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別の重要な有害事象の解析 93
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 118
2.7.4.3 臨床検査値の評価 119
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 124
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 127
2.7.4.5.1 内因性要因 127
2.7.4.5.1.1 国内の臨床試験における内因性要因 127
2.7.4.5.1.2 海外の臨床試験における内因性要因 148
2.7.4.5.1.3 人種別の有害事象の解析 159
2.7.4.5.1.4 ランレオチドの PK と安全性 161
2.7.4.5.2 外因性要因 161
2.7.4.5.3 薬物相互作用 161
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 161
2.7.4.5.5 過量投与 162
2.7.4.5.5.1 治験における過量投与 162
2.7.4.5.5.2 過量投与に関する製造販売後安全性データ 162
2.7.4.5.6 薬物乱用 162
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 162
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 162
2.7.4.6 製造販売後データ 163
2.7.4.6.1 国内外における製造販売後の累積使用患者数 163
2.7.4.6.1.1 国内における製造販売後の累積使用患者数 163
2.7.4.6.1.2 海外における製造販売後の累積使用患者数 163
2.7.4.6.2 比較的よくみられた有害事象 163
2.7.4.6.3 死亡 165

2.7.4.7　付録 166
2.7.4.7.1　死亡例の症例一覧 166
2.7.4.7.2　その他の重篤な有害事象の症例一覧 177

略号一覧表

略号	略さない表現	定義又は説明
AESI	Adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
ATG 剤	Lanreotide autogel-formulation	ランレオチドオートゲル剤
BMI	Body mass index	体格指数
CRF	Case Report Form	症例報告書
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HbA1c	Haemoglobin A1c (glycated haemoglobin)	ヘモグロビン A1c（グリコヘモグロビン）
HLT	High Level Term	上位語
ISS	Integrated summary of safety	統合概括安全性情報
LVA	Last value available	最終測定値
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
NDA	New drug application	新薬承認申請
NET	Neuroendocrine tumour	神経内分泌腫瘍
PMS	Postmarketing surveillance	製造販売後自発報告
PR 剤	Lanreotide prolonged release-formulation	ランレオチド徐放性製剤
PT	Preferred Term	基本語
RAP	Reporting and Analysis Plan	報告・解析計画
SD	Standard deviation	標準偏差
SMQ	Standardised MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SST	Somatostatin	ソマトスタチン
SSTa	Somatostatin analogue	ソマトスタチンアナログ
sstr	Somatostatin receptor	ソマトスタチン受容体
WHO	World Health Organization	世界保健機関

2.7.4　臨床的安全性の概要

2.7.4.1 ランレオチドへの曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

（1）背景

ランレオチドオートゲル剤（ATG 剤）は、ランレオチドの徐放期間の延長を目的として開発された。本申請では、本製剤を「ATG 剤」とする（一部の試験名又は文献タイトルを除く）。ATG 剤はランレオチド酢酸塩の過飽和水溶液で、4 週ごとに臀部の上部外側の深部に皮下投与する。ATG 剤は、1 mg あたり 0.246 mg のランレオチドを含有する 60、90 及び 120 mg の含量で、プレフィルドシリンジ製剤として供給される。ATG 剤は 2001 年にフランスで初めて承認され、現在では先端巨大症及び神経内分泌腫瘍（NET）の諸症状の改善を適応として 60 ヵ国以上で承認されている［5.3.5.3-1 ISS］。また、膵・消化管 NET の治療薬として 2014 年 12 月に米国、2015 年 2 月に英国で承認され、2016 年 6 月現在、世界 46 ヵ国で承認されている。本邦では、ソマチュリン®皮下注の商品名で「先端巨大症・下垂体性巨人症における成長ホルモン、インスリン様成長因子-I（ソマトメジン-C）の分泌過剰状態及び諸症状の改善」の効能効果で 2012 年 6 月に承認され、2013 年 1 月から販売を開始している。

既承認の先端巨大症の申請時において、国内では、健康成人を対象とした 1 試験及び先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者を対象とした 2 試験（合計 82 名）で 30、60、90 又は 120 mg を投与し、ATG 剤の有害事象プロファイルを評価した。国内で先端巨大症患者及び下垂体性巨人症患者を対象に実施した ITM-014-002 試験及び ITM-014-003 試験の併合安全性解析［1.13.1-3 既承認申請資料 CTD2.7.4 項参照］で被験者に発現した治験薬に関連する有害事象（以下、副作用）は、器官別大分類（SOC）「胃腸障害」が発現率（発現例数）、発現件数共に最も多く、71.9%（46/64 名）で 183 件認めた。続いて、「一般・全身障害および投与部位の状態」が 54.7%（35/64 名）で 163 件、「臨床検査」が 34.4%（22/64 名）で 33 件認めた。基本語（PT）で発現率が 10%以上の副作用の発現例率（発現例数）及び発現件数は、「注射部位硬結」が 43.8%（28/64 名）で 113 件、「下痢」が 42.2%（27/64 名）で 62 件、「白色便」が 35.9%（23/64 名）で 48 件、「胆石症」が 25.0%（16/64 名）で 18 件、「注射部位疼痛」が 14.1%（9/64 名）で 18 件、「注射部位そう痒感」が 10.9%（7/64 名）で 14 件、「腹痛」が 10.9%（7/64 名）で 11 件、「脱毛症」が 10.9%（7/64 名）で 7 件認めた。

米国では 2007 年から ATG 剤が先端巨大症患者の治療に用いられている。7 試験（合計 416 名）で 60、90 又は 120 mg を投与し、先端巨大症患者における ATG 剤の有害事象プロファイルを評価した。385 日間での 1 ヵ月ごとの平均投与量の中央値は 91.2 mg（4 週ごとに 90 mg を深部皮下投与）、累積投与量の中央値は 1290 mg であった。海外併合安全性解析で高頻度（5%超）に発現した副作用は、胃腸障害（下痢、腹痛、悪心、便秘、放屁、嘔吐、軟便）、胆石症、注射部位反応、関節痛、頭痛であった。さらに、高血圧（5%）及び貧血（3%）を認めた。

ランレオチドは、その薬理作用により胆嚢の運動機能を低下させるため、胆石が形成される可能性がある。また、インスリンやグルカゴンの分泌が抑制され、血糖異常（低血糖症、高血糖、糖尿病等）に伴う有害事象が発現する可能性がある。先端巨大症患者又は下垂体性巨人症患者を対象とした国内及び海外の臨床試験において「徐脈」の有害事象を認めており、特に心疾患を有する患者においては、本剤の投与開始時に患者の状態を十分に観察する必要がある。また、ソマトスタチン（SST）は視床下部に作用し、甲状腺刺激ホルモン分泌を抑制する作用もあるため、ATG 剤投与により甲状腺機能の低下を伴う可能性がある。

本申請資料では、申請適応症である切除不能の局所進行性又は転移性 NET 患者に対する ATG 剤の安全性データを示す。

（2）安全性評価に用いた臨床試験の記述

安全性評価には、8 試験（国内 2 試験、海外 6 試験）のデータを用いた。安全性評価に用いた臨床試験の要約を表 2.7.4-1 に示す。

本邦では 2013 年から、NET 患者を対象とした非盲検、国内第 II 相試験［ITM-014N-001 試験（以下、国内 001 試験）］を実施した。国内 001 試験の投与を完了した被験者を対象に、長期投与時の安全性及び有効性情報を収集することを目的とした継続投与試験［ITM-014N-002 試験（以下、国内 002 試験）］を計画し、国内での追加承認取得又は開発中止まで継続する予定で現在も実施中である。

海外で実施したピボタル試験である 2-55-52030-726 試験（以下、海外 726 試験）は、無症候性の NET 患者（204 名）を対象に ATG 剤 120 mg 又はプラセボを 4 週ごとに深部皮下投与したときの無増悪生存期間に対する ATG 剤の有効性及び安全性を評価する、96 週間、並行群間、多施設共同試験である。海外 726 試験は、2006 年～2013 年に実施された。

その他、海外 5 試験は、NET 患者を対象とした非盲検試験 2 試験［A-92-52030-166（以下、海外 166 試験）、2-55-52030-729（以下、海外 729 試験）］、カルチノイド症候群患者を対象とした非盲検試験 2 試験［A-99-52030-216（以下、海外 216 試験）、E-47-52030-718（以下、海外 718 試験）］、及びカルチノイド症候群患者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 III 相試験［2-55-52030-730（以下、海外 730 試験）］である。

本申請資料には、国内試験で ATG 剤を投与した 32 名、及び海外 6 試験で ATG 剤を投与した合計 378 名のデータを記載した。なお、国内試験のうち国内 002 試験の 17 名については、データカットオフ時点（2015 年 12 月 [redacted] 日）までのデータを記載する。国内 001 試験及び国内 002 試験については、これら 2 試験のデータを統合して解析を実施した。また、海外試験のうち海外 729 試験の 88 名、及び海外 730 試験の 103 名についてはそれぞれの試験完了時点（2015 年 12 月 [redacted] 日及び 2015 年 12 月 [redacted] 日）までのデータを記載した。

海外試験では 6 試験のデータを併合し、併合解析（海外併合安全性解析）を実施した。併合解析に用いた海外臨床試験の安全性データを、20[redacted] 年 [redacted] 月[redacted]、2 つのカテゴリーに分類した。カテゴリー1 にはピボタル試験の海外 726 試験、カテゴリー2 には ATG 剤の有

効性及び安全性の補足的試験として、その他の海外 5 試験を含めた。

表 2.7.4-1　安全性評価に用いた臨床試験の要約

試験番号（省略番号） 申請文書中の CSR 添付箇所	試験デザイン	ATG 剤 用量（投与期間）	対照薬	ATG 剤 投与被験者数
国内試験				
ITM-014N-001 （国内 001 試験） ［5.3.5.2-1］	非盲検、第 II 相試験	120 mg/4 週（48 週） 完了	なし	32 名 無症候性 NET 患者
ITM-014N-002 （国内 002 試験） ［5.3.5.2-2］	非盲検、第 II 相試験 （国内 001 試験の継続投与試験）	120 mg/4 週（承認まで） 進行中	なし	17 名 無症候性 NET 患者
海外試験				
カテゴリー1				
2-55-52030-726 （海外 726 試験） ［5.3.5.1-1］	無作為化、二重盲検、比較、 プラセボ対照、並行群間、 多施設共同、第 III 相試験	120 mg/4 週 （96 週） 完了	プラセボ	101 名 無症候性 NET 患者
カテゴリー2				
A-92-52030-166 （海外 166 試験） ［5.3.5.2-3］	非盲検、単群、多施設共同、 第 II 相試験	120 mg/4 週 （92 週） 完了	なし	30 名 無症候性 NET 患者：11 名 症候性 NET 患者：19 名
2-55-52030-729 （海外 729 試験） ［5.3.5.2-4］	非盲検第 III 相試験 （海外 726 試験の非盲検延長試験）	120 mg/4 週 （最長 8 年） 進行中 a)	なし	89 名 b) 無症候性 NET 患者
2-55-52030-730 （海外 730 試験） ［5.3.5.1-3］	二重盲検、無作為化、 プラセボ対照、第 III/IV 相試験	120 mg/4 週 [二重盲検期（DB 期）=16 週] [初期非盲検期（IOL 期）=32 週] [長期非盲検延長期（LTOLE 期）＝最長 2 年 c)] 進行中	プラセボ（DB 期のみ）	103 名 d) 症候性 NET 患者
E-47-52030-718 （海外 718 試験） ［5.3.5.2-5］	非盲検、多施設共同、用量調節、 第 II/III 相試験	60、90、120 mg/4 週 （6 ヵ月） 完了	なし	71 名 症候性 NET 患者
A-99-52050-216 （海外 216 試験） ［5.3.5.2-9］	国際共同、非盲検、無作為化、 クロスオーバー、第 IV 相試験	90 又は 120 mg/4 週 （7 又は 8 ヵ月） 完了	なし	26 名 症候性 NET 患者

出典：［5.3.5.2-1 項　国内 001 試験］、［5.3.5.2-2 項　国内 002 試験］、［5.3.5.3-1　ISS RAP Table 2、3、 4、及び 5］

a）予定試験期間は最長 5 年であったが、治験実施計画書改訂（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付）に伴い 8 年まで延長した。

b）海外 726 試験に続き海外 729 試験で ATG 剤を投与した被験者 42 名、海外 726 試験でプラセボを投与した後、海外 729 試験で ATG 剤を投与した被験者 47 名。

c）最後の被験者が IOL 期を完了した時点から 2 年間とした。

d）DB 期で ATG 剤の投与を受け、IOL 期に移行しなかった被験者 2 名、DB 期で ATG 剤の投与を受け、IOL 期へ移行した被験者 56 名、DB 期にプラセボ投与を受け、IOL 期へ移行した被験者 45 名。

国内 001 試験及び国内 002 試験の安全性解析、並びに海外併合安全性解析では、ランレオチドの特性、作用機序、既知の安全性プロファイルに基づき、国際医薬用語集（MedDRA）の SOC 及び PT から選択した有害事象を用いて、器官別又は症候別の有害事象を解析し、特に注目すべき有害事象（AESI）の特性を検討した。これらのコーディングの仕様は、国

内 001 試験及び国内 002 試験については有害事象コーディング一覧表［5.3.5.2-1　国内 001 試験 付録 16.2.7］、及び［5.3.5.2-2　国内 002 試験 付録 16.2.7］で、海外併合安全性解析については統合概括安全性情報（ISS）及び報告・解析計画（RAP）［5.3.5.3-1　ISS RAP 付録 1］で定義した。

国内 001 試験及び国内 002 試験の安全性解析、並びに海外併合安全性解析での AESI のカテゴリーは以下のように定義した。

1）消化管への影響

下痢（消化管への影響）の収集法が海外 730 試験とその他の試験で異なるため、消化管への影響は以下の順に示した。

i）下痢を含む消化管への影響

ii）下痢を除く消化管への影響

2）胆石症

3）糖代謝調節への影響

4）甲状腺機能への影響

5）徐脈性不整脈及び徐脈

6）注射部位反応

7）頭痛又は浮動性めまい

8）アレルギー反応

9）肝機能障害

10）膵炎

国内 001 試験の解析方法は、国内 001 試験の治験総括報告書（CSR）［5.3.5.2-1　9.7.1 項］に、国内 002 試験の解析方法は国内 002 試験 CSR［5.3.5.2-2　9.7.1 項］に示す。また、海外併合安全性解析の全般的な安全性評価計画の詳細については、［5.3.5.3-1　ISS 1.2 項］、［1.3 項］及び［1.4 項］に、海外併合安全性解析の解析方法は、［5.3.5.3-1　ISS 1.5 項］に記載した。

本安全性評価に含めたすべての臨床試験の CSR を、［5.3.5.1］及び［5.3.5.2］に添付した。

（3）海外併合安全性解析方法

海外併合安全性解析では、関連する 2 つの被験者集団の安全性データを示す。

- 無症候性 NET 患者
- 症候性 NET 患者

これらの被験者集団は病理組織学的細胞レベル、生物学的レベル及び形態学的レベルで識別不能であると考えられることから [1)]、すべての無症候性及び症候性 NET 被験者を併合した安全性解析集団のデータを示すのが妥当であると考えた。ただし、これらの被験者集団の安全性プロファイルを比較し、また、海外併合安全性解析の適切性を裏付けるため、無症候性及び症候性 NET 被験者別の安全性データも提示した。

各試験のデータは、［5.3.5.3-1　ISS 1.3 項］に示すとおり、解析用の標準的フォーマットに変換した。各試験カテゴリーに含まれる被験者数を表 2.7.4-1 に示した。

製造販売後自発報告（PMS）データセットについては、グローバルの安全性データベースである安全性情報管理システムから PMS データの有害事象及び重篤な有害事象を抽出して集計し、ATG 剤 120 mg のデータを併合した。安全性情報管理システムのデータベースから 2016 年 5 月 31 日までに記録された有害事象を解析に含めた。

海外併合安全性解析方法の詳細については、［5.3.5.3-1　ISS 1.3 項］に示す。

（4）市販後情報の概要

国内では、ランレオチドは「先端巨大症・下垂体性巨人症における成長ホルモン、IGF-I（ソマトメジン-C）の分泌過剰状態及び諸症状の改善」の効能効果で 2012 年 6 月に承認され、2013 年 1 月に販売されている。NET の治療として ATG 剤を投与した患者における製造販売後調査のデータは得られていないが、先端巨大症・下垂体性巨人症患者の治療として ATG 剤を投与した患者において、2013 年 1 月 17 日から 2016 年 5 月 20 日までに入手し、日本の安全性データベースに登録された情報を市販後情報として記載した。

海外では、NET に対する PMS のデータを用いた。海外 PMS データは、Ipsen 社のグローバル安全性データベースである安全性情報管理システムからのデータである。

（5）安全性評価項目の概要

本申請資料に示す臨床安全性データとして、有害事象、病歴及び併用薬のデータを含めた。

国内 001 試験及び国内 002 試験の全被験者については、有害事象はすべて症例報告書（CRF）に安全性情報として記録して収集した。ただし、NET に伴う自然経過（症候性 NET の被験者における下痢、潮紅を含む）又は疾患進行（疾患進行による新たな腫瘍の転移を含む）は、有効性評価の一部として記録し、重篤な有害事象の場合、あるいは治験実施計画書の規定に基づき治験責任医師が必要と判断した場合を除き有害事象としては記録しなかった。

海外併合安全性解析で評価した安全性評価項目の詳細については、［5.3.5.3-1　ISS 1.4 項］に示す。海外併合安全性解析では、海外 6 試験のすべての無症候性 NET 被験者について、有害事象はすべて CRF に安全性情報として記録して収集した。ただし、3 試験（海外 730 試験、海外 718 試験、海外 216 試験）の症候性 NET 被験者については、下痢、潮紅及び投与部位の忍容性に関する特定の安全性情報を以下のいずれかの方法で収集した。

- 海外 730 試験の DB 期及び IOL 期：
  日誌を用い、下痢及び潮紅を有効性評価項目として収集
- 海外 718 試験
  下痢、潮紅については、有害事象として記録する前に、日誌で被験者に対し特定の質問をすることにより収集
- 海外 216 試験：
  下痢、潮紅、及び投与部位の忍容性については、有害事象として記録する前に、日誌で被験者に対し特定の質問をすることにより収集

i）下痢

下痢は、以下の PT に基づき、SOC「胃腸障害」で特定した。

- 下痢
- 消化管運動障害
- 処置後下痢

海外 730 試験では、音声自動応答システム又はウェブ自動応答システムの日誌を用い、スクリーニング期、DB 期及び IOL 期間中に、有効性解析のため下痢又は潮紅について毎日記録した。収集した情報は、重症度（軽度、中等度又は重度）及び発現回数であった。DB 期及び IOL 期間中の下痢又は潮紅は、有害事象として記録していない。LTOLE 期間中に下痢又は潮紅の症状が増悪した場合は、下痢又は潮紅を有害事象として記録した。

海外 216 試験では、各投与後に下痢又は潮紅に関する情報を日誌カードで収集し、有害事象として収集した。

海外 718 試験では、1 日の排便回数（及びそれに対する下痢の回数）の情報並びに潮紅に関する情報を日誌カードで収集し、有効性評価に用いた。同時に、下痢を有害事象として収集した。

ii）潮紅

潮紅は以下の PT で特定した。

- SOC「代謝および栄養障害」：アルコール不耐性
- SOC すべて：潮紅、ほてり

海外 730 試験、海外 718 試験及び海外 216 試験では、潮紅は下痢の場合と同様に収集した。

iii）投与部位の忍容性

海外 216 試験では、各投与後に投与部位の忍容性に関する情報を日誌カードで収集した。

（6）被験者の内訳

1）国内試験（国内 001 試験及び国内 002 試験）データ：全被験者

被験者の内訳を表 2.7.4-2 及び表 2.7.4-3 に示す。

国内 001 試験では、無症候性 NET 被験者 32 名が ATG 剤 120 mg の投与を受けた。そのうち 15 名が原疾患の悪化のため、治験責任医師又は治験分担医師が治験薬の投与継続は困難と判断したため、治験を中止した。その他の中止例はなかった。

国内 002 試験では、無症候性 NET 被験者 17 名が ATG 剤 120 mg の投与を受けた。そのうち 3 名が原疾患の悪化のため、1 名が被験者による治験中止の申し出のため、治験を中止した。その他の中止例はなかった。

表 2.7.4-2　被験者の内訳：国内 001 試験

項目	ATG 剤 120 mg 例数（%）
投与例	32 (100.0)
完了例	17 (53.1)
治験中止例	15 (46.9)
治験中止理由：	
被験者から治験中止の申し出や同意の撤回があった場合	0
原疾患の悪化又は治験薬の効果が認められず、治験責任医師又は治験分担医師が治験継続は困難と判断した場合	15 (46.9)
有害事象の発現、合併症の悪化等により、治験責任医師又は治験分担医師が治験薬の投与継続が好ましくないと判断した場合	0
被験者が本登録時に選択基準に合致していなかった又は除外基準に抵触していたことが治験薬投与後に判明した場合	0
被験者が来院しなくなり、治験責任医師又は治験分担医師が治験継続は困難と判断した場合	0
その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験薬の投与中止を必要と判断した場合	0

出典：[5.3.5.2-1　国内 001 試験 Table 14.1.1 及び Table 14.1.2.1]

表 2.7.4-3　被験者の内訳：国内 002 試験

項目	ATG 剤 120 mg 例数（%）
投与例	17 (100.0)
継続例	13 (76.5)
治験中止例	4 (23.5)
治験中止理由：	
被験者から治験中止の申し出や同意の撤回があった場合	1 (5.9)
原疾患の悪化又は治験薬の効果が認められず、治験責任医師又は治験分担医師が治験継続は困難と判断した場合	3 (17.6)
有害事象の発現、合併症の悪化等により、治験責任医師又は治験分担医師が治験薬の投与継続が好ましくないと判断した場合	0
被験者が本登録時に選択基準に合致していなかった又は除外基準に抵触していたことが治験薬投与後に判明した場合	0
被験者が来院しなくなり、治験責任医師又は治験分担医師が治験継続は困難と判断した場合	0
その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験薬の投与中止を必要と判断した場合	0

出典：[5.3.5.2-2　国内 002 試験 Table 14.1.1 及び Table 14.1.2.1]

2）海外併合安全性解析データ：全被験者

ATG 剤の海外臨床試験を併合した全被験者の内訳を図 2.7.4-1 に示す。

ATG 剤を 4 週ごとに投与した NET 患者の海外併合安全性解析には、海外試験（海外 726 試験、海外 166 試験、海外 729 試験、海外 730 試験、海外 718 試験及び海外 216 試験）の 378 名を含めた。海外併合安全性解析では、被験者が参加した試験の投与群別に被験者数を集計し、全被験者集団としては 1 名につき 1 回のみ集計した。したがって、全被験者集団の被験者数は各投与群の被験者数の合計と一致しない。

これら 378 名のうち 159 名が、プラセボ対照試験の海外 726 試験及び海外 730 試験の二重盲検期に ATG 剤 120 mg の投与を受けた。残り 219 名は、非盲検試験の海外 729 試験、海外 718 試験、海外 216 試験及び海外 166 試験、又は海外 730 試験の非盲検期に ATG 剤の投与を受けた。

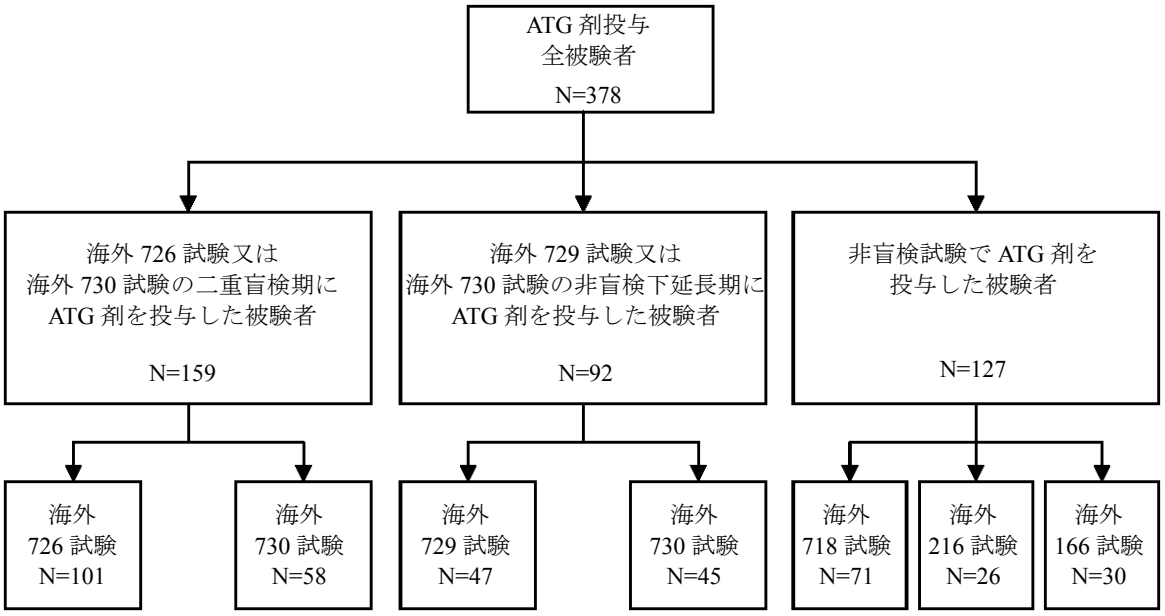


図 2.7.4-1　海外併合安全性解析の被験者の内訳

N=被験者数

出典：[5.3.5.3-1　ISS RAP Table 3 及び Table 5]

3）海外併合安全性解析の無症候性 NET 被験者の併合データ

海外併合安全性解析の無症候性 NET 被験者の内訳を表 2.7.4-4 に示す。

二重盲検期に組み入れられた無症候性 NET 被験者はすべて海外 726 試験の被験者であった。海外 726 試験では、無作為割付けされた合計 204 名のうち、101 名が ATG 剤 120 mg の投与を受け、103 名がプラセボの投与を受けた[5.3.5.1-1　海外 726 試験 10.1 項]。

表 2.7.4-4　被験者の内訳：海外併合安全性解析の無症候性NET被験者

項目	全期間 [a] ATG 剤 全用量 N=159 例数（%）	二重盲検期 [b]（海外 726 試験）		非盲検試験 [c] ATG 剤 120 mg N=11 例数（%）
		ATG 剤 120 mg N=101 例数（%）	プラセボ N=103 例数（%）	
投与例	159	101	103	11
治験中止例	117 (73.6) [d]	45 (44.6)	69 (67.0)	11 (100.0)
治験中止理由：				
原疾患の悪化	77 (48.4)	27 (26.7)	49 (47.6)	8 (72.7)
治験責任医師の判断	10 (6.3)	8 (7.9)	10 (9.7)	1 (9.1)
同意撤回	11 (6.9)	4 (4.0)	5 (4.9)	1 (9.1)
治験実施計画書からの逸脱	6 (3.8)	2 (2.0)	2 (1.9)	1 (9.1)
有害事象	8 (5.0)	3 (3.0)	3 (2.9)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験依頼者の判断	2 (1.3)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有効性の欠如	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	3 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
二重盲検期又は非盲検試験完了例（海外 729 試験を除く） [e]	56 (35.2)	56 (55.4)	34 (33.0)	0 (0.0)
非盲検期完了例（海外 729 試験及び海外 730 試験）	89 (56.0)	42 (41.6)	47 (45.6)	NA
非盲検試験海外 729 試験完了例 [f]	28 (17.6)	NA	NA	NA

N=被験者数；NA=該当なし

出典：［5.3.5.3-1　ISS Table DP-A2.1］

a）海外 726 試験、海外 166 試験、及び海外 729 試験（無症候性 NET 被験者のみ）。

b）二重盲検試験の海外 726 試験。

c）非盲検試験の海外 166 試験（無症候性 NET 被験者のみ）。

d）海外 729 試験は、海外 726 試験の非盲検延長試験である。併合データベースでは被験者 1 名に対し 2 つの治験中止理由があってはならないため、海外 729 試験の中止理由はこの表には含めず、海外 726 試験の中止理由を優先した。

e）二重盲検期：海外 726 試験（死亡例又は疾患進行例を含む）及び海外 730 試験。非盲検試験：海外 166 試験、海外 216 試験、及び海外 718 試験。

4）海外併合安全性解析の症候性 NET 被験者の併合データ

海外併合安全性解析の症候性 NET 被験者の内訳を表 2.7.4-5 に示す。

合計 219 名の症候性 NET 被験者に ATG 剤 120 mg が投与された。

表 2.7.4-5　被験者の内訳：海外併合安全性解析の症候性NET被験者

項目	全期間 [a)] ATG 剤 120 mg N=219 例数（%）	二重盲検期 [b)]（海外 730 試験）		非盲検試験 [c)] ATG 剤 全用量 N=116 例数（%）
		ATG 剤 120 mg N=58 例数（%）	プラセボ N=57 例数（%）	
投与例	219	58	57	116
治験中止例	90 (41.1)	2 (3.4)	12 (21.1)	35 (30.2)
治験中止理由：				
原疾患の悪化	26 (11.9)	0 (0.0)	2 (3.5)	15 (12.9)
同意撤回	17 (7.8)	1 (1.7)	5 (8.8)	4 (3.4)
有害事象	19 (8.7)	1 (1.7)	2 (3.5)	6 (5.2)
治験責任医師の判断	11 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (0.9)
有効性の欠如	5 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.3)
死亡	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.6)
その他	3 (1.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
治験実施計画書からの逸脱	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
治験依頼者の判断	4 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
二重盲検期又は非盲検試験完了例 [d)]	126 (57.5)	45 (77.6)	33 (57.9)	81 (69.8)
非盲検期移行例（海外 730 試験）	101 (46.1)	56 (96.6)	45 (78.9)	NA
LTOLE 期移行例（海外 730 試験）	57 (26.0)	32 (55.2)	25 (43.9)	NA
LTOLE 期完了例（海外 730 試験）	48 (21.9)	NA	NA	NA

N=被験者数；NA=該当なし
出典：［5.3.5.3-1　ISS Table DP-A1.1］

a）海外 166 試験（症候性 NET 被験者のみ）、海外 216 試験、海外 718 試験、及び海外 730 試験（全期間）。
b）二重盲検試験の海外 730 試験。
c）海外 166 試験（症候性 NET 被験者のみ）、海外 216 試験、及び海外 718 試験。
d）二重盲検期又は非盲検試験完了例：二重盲検期又は非盲検期間の予定された来院をすべて完了した被験者（海外 730 試験の非盲検期を除く）。

5）製造販売後データ

国内では、ランレオチドは「先端巨大症・下垂体性巨人症における成長ホルモン、IGF-I（ソマトメジン-C）の分泌過剰状態及び諸症状の改善」の効能効果で 2012 年 6 月に承認され、販売されている。海外では、ランレオチドは 1994 年から販売されている。ATG 剤 120 mg の推定累積投与量及び製造販売後データの詳細を［2.7.4.6 項］に示す。

直近の定期的安全性最新報告（PSUR）（2016 年 5 月 31 日）のデータ固定点までの売上高は、世界規模では、累計 4,552,743 ユニット（4,104,538 投与月間に相当）が販売され、そのうち 80%が ATG 剤であった。［5.3.5.3-1　ISS　2.2.2 項］

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

本項では、臨床試験での ATG 剤の曝露状況についてまとめた。国内 001 試験及び国内 002 試験の全般的な曝露状況を［5.3.5.2-1　国内 001 試験　Table 14.3.3］及び［5.3.5.2-2　国内 002 試験 Table 14.3.1］に、海外併合安全性解析の全般的な曝露状況の詳細な解析を［5.3.5.3-1　ISS 2.2.1 項］に示す。

（1）国内 001 試験及び国内 002 試験

1）全般的な曝露状況

国内 001 試験及び国内 002 試験では、32 名の無症候性 NET 被験者が ATG 剤の投与を受けた。治験薬投与期間の平均値［標準偏差（SD）］は 56.3 週（31.5 週）であった。

2）治験中止症例

国内 001 試験及び国内 002 試験では、ATG 剤を投与した被験者のうち 59.4%（19/32 名）が治験を中止した。治験中止理由は、原疾患の悪化又は治験薬の効果が認められず、治験責任医師又は治験分担医師が治験継続は困難と判断したためが 94.7%（18/19 名）、被験者から治験中止の申し出や同意の撤回があった場合が 5.3%（1/19 名）であった。

（2）海外 726 試験

1）全般的な曝露状況

海外 726 試験では、101 名の無症候性 NET 被験者が ATG 剤の投与を受けた。治験薬投与期間の平均値（SD）は、プラセボ群［62.4 週（29.88 週）］と比較して、ATG 剤群の方が長かった［71.0 週（32.98 週）］。投与回数の平均値（SD）は、プラセボ群 15.4 回（7.5 回）に対し、ATG 剤群で 17.6 回（8.2 回）であった。

2）治験中止症例

海外 726 試験では、ATG 剤を投与した被験者のうち 44.6%（45/101 名）が治験を中止した。治験中止理由の内訳は、原疾患の悪化が 26.7%（27/101 名）、治験責任医師の判断による疾患進行が 5.9%（6/101 名）、その他が 4.0%（4/101 名）、有害事象が 3.0%（3/101 名）、同意撤回が 3.0%（3/101 名）、治験実施計画書からの逸脱が 2.0%（2/101 名）であった。

（3）海外 166 試験

1）全般的な曝露状況

海外 166 試験では、30 名が ATG 剤の投与を受けた。治験薬投与期間の平均値（SD）は 325.4 日（227.7 日）であった。

2）治験中止症例

海外 166 試験では、ATG 剤を投与した被験者 30 名中 27 名が治験を中止した。治験中止理由の内訳は、疾患進行が 77.8%（21/27 名）、安全性上の理由として有害事象が

7.4%（2/27 名）及び死亡（疾患進行を原因と考える腸閉塞）が 3.7%（1/27 名）、治験実施計画書からの逸脱が 7.4%（2/27 名）、同意撤回が 3.7%（1/27 名）であった。

（4）海外併合安全性解析における全般的な曝露状況

海外併合安全性解析の全被験者集団の 378 名の治験期間中の曝露状況を表 2.7.4-6 に示す［5.3.5.3-1　ISS 2.2.1.2 項］。

表 2.7.4-6　曝露状況：海外併合安全性解析

項目	全期間 a) ATG 剤 全用量 N=378	二重盲検期 b)		非盲検試験 c) ATG 剤 全用量 N=127
		ATG 剤 120 mg N=159	プラセボ N=160	
合計投与期間（週）				
平均値（SD）	84.34 (84.460)	50.43 (37.922)	44.65 (33.978)	30.65 (19.527)
中央値（範囲）	45.86 (4.1-404.1)	36.14 (4.1-101.1)	31.50 (4.1-100.9)	24.29 (4.1-100.3)
投与期間				
6 ヵ月未満	118 (31.2%)	75 (47.2%)	70 (43.8%)	82 (64.6%)
6 ヵ月～1 年	95 (25.1%)	16 (10.1%)	35 (21.9%)	32 (25.2%)
>1 年	165 (43.7%)	68 (42.8%)	55 (34.4%)	13 (10.2%)
ATG 剤 120 mg 投与（週）				
	n=339	n=159	NA	n=88
平均値（SD）	89.64 (87.837)	50.43 (37.922)	NA	27.29 (25.298)
中央値（範囲）	52.14 (4.1-404.1)	36.14 (4.1-101.1)	NA	16.21 (4.1-100.3)
ATG 剤 120 mg 投与期間				
	n=339	n=159	NA	n=88
6 ヵ月未満	98 (28.9%)	75 (47.2%)	NA	62 (70.5%)
6 ヵ月～1 年	76 (22.4%)	16 (10.1%)	NA	13 (14.8%)
>1 年	165 (48.7%)	68 (42.8%)	NA	13 (14.8%)
投与回数				
平均値（SD）	20.8 (20.96)	12.5 (9.40)	11.0 (8.44)	7.5 (4.68)
中央値（範囲）	11.5 (1-101)	8.0 (1-24)	7.5 (1-24)	6.0 (1-23)
1～4	50 (13.2%)	72 (45.3%)	65 (40.6%)	22 (17.3%)
5～8	114 (30.2%)	8 (5.0%)	16 (10.0%)	78 (61.4%)
9～12	43 (11.4%)	7 (4.4%)	17 (10.6%)	14 (11.0%)
13～16	16 (4.2%)	8 (5.0%)	14 (8.8%)	2 (1.6%)
>16	155 (41.0%)	64 (40.3%)	48 (30.0%)	11 (8.7%)
累積投与量（mg）				
平均値（SD）	2465.5 (2539.83)	1494.3 (1128.34)	0.0 (0.00)	793.0 (592.34)
中央値（範囲）	1380.0 (90-12120)	960.0 (120-2880)	0.0 (0-0)	660.0 (90-2760)
治験薬投与中断（n［%］） d)				
	n=352	n=159	n=160	n=101
あり	10 (2.8%)	2 (1.3%)	4 (2.5%)	0 (0.0%)

N=各集団で治験薬を投与した被験者数；n=データを有する被験者数；NA=該当なし
出典：［5.3.5.3-1　ISS Table EX-A.1、Table EX-A.2 及び Table EX-A.3］
a）海外 726 試験、海外 166 試験、海外 729 試験、海外 730 試験、海外 216 試験、及び海外 718 試験
b）二重盲検試験の海外 726 試験及び海外 730 試験
c）非盲検試験の海外 166 試験、海外 216 試験及び海外 718 試験
d）海外 216 試験では治験薬投与中断については算出していない。

1）無症候性 NET 被験者集団

全被験者集団と比較して、無症候性 NET 被験者（海外 726 試験、海外 166 試験及び海外 729 試験）の ATG 剤投与回数の平均値は高く（29.0 回）、このため累積投与量の

平均値も高かった（3482.3 mg）。この主な理由は、これらの試験期間が延長されたためであった。

81.1%（129/159 名）は 6 ヵ月を超える期間、治験薬の投与を受け、62.9%（100/159 名）は 1 年を超える期間、治験薬の投与を受けた。

無症候性 NET 被験者の詳細な曝露データを、［5.3.5.3-1　ISS Table EX-A2.1-1, Table EX-A2.2-1, Table-A2.3-1］に示す。

2）症候性 NET 被験者集団

全被験者集団と比較して、症候性 NET 被験者（海外 730 試験、海外 718 試験及び海外 216 試験）の ATG 剤の投与回数の平均値は小さく（14.9 回）、このため累積投与量の平均値も小さかった（1727.3 mg）。この主な理由は、海外 718 試験及び海外 216 試験の試験期間（海外 718 試験：6 ヵ月、海外 216 試験：7 又は 8 ヵ月）が無症候性 NET 患者を対象とした他の試験よりも短く、症候性 NET 被験者集団に影響したためであった。40.2%（88/219 名）の被験者の投与期間は 6 ヵ月未満であり、1 年を超えて投与を受けた被験者は 29.7%（65/219 名）であった。非盲検試験では、64.7%（75/116 名）の被験者の投与期間が 6 ヵ月未満であった。症候性 NET 被験者の詳細な曝露データを、［5.3.5.3-1　ISS Table 9］に示す。

各試験の試験期間が異なるため、全般的に、症候性 NET 被験者と比較して、無症候性 NET 被験者の累積投与量がより高かった。

（5）海外併合安全性解析における全般的な治験中止症例

海外試験併合データの治験中止例の内訳を表 2.7.4-7 に示す。全投与群で最も多く報告された治験中止理由は、中央判定及び実施医療機関での判定による原疾患の増悪（PD）であった。これらの試験の二重盲検期では、ATG 剤 120 mg 投与群での PD による中止例はプラセボ投与群よりも少なかった［ATG 剤投与群：27/159 名（17.0%）、プラセボ投与群：51/160 名（31.9%）］。

特定の状況下での治験中止理由については、治験依頼者が再度分類した。臨床データベースで「その他」に分類されていた、実施医療機関での判定に基づく治験責任医師の判断による治験中止例を「治験責任医師の判断」として再分類した。「有害事象」に分類されていた治験中止例は、該当する場合「死亡」又は「疾患進行」に再分類した。これにより、ATG 剤に有利となるような安全性プロファイルの偏りをなくした。

表 2.7.4-7　治験中止例の内訳：海外併合安全性解析

項目	全期間 [a)] ATG 剤 全用量 N=378	二重盲検期 [b)]		非盲検試験 [c)] ATG 剤 全用量 N=127
		ATG 剤 120 mg N=159	プラセボ N=160	
投与例	378	159	160	127
治験中止例	207 (54.8%) [d)]	47 (29.6%)	81 (50.6%)	46 (36.2%)
治験中止理由：				
疾患進行	103 (27.2%)	27 (17.0%)	51 (31.9%)	23 (18.1%)
治験責任医師の判断	21 (5.6%)	8 (5.0%)	11 (6.9%)	2 (1.6%)
同意撤回	28 (7.4%)	5 (3.1%)	10 (6.3%)	5 (3.9%)
有害事象	27 (7.1%)	4 (2.5%)	5 (3.1%)	6 (4.7%)
治験実施計画書からの逸脱	8 (2.1%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	2 (1.6%)
死亡	3 (0.8%)	0 (0%)	0 (0.0%)	3 (2.4%)
有効性の欠如	5 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (3.9%)
その他	6 (1.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
治験依頼者の判断	6 (1.6%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
追跡不能	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
二重盲検期又は非盲検試験完了例（海外 729 試験を除く） [e)]	182 (48.1%)	101 (63.5%)	67 (41.9%)	81 (63.8%)
非盲検期移行例（海外 729 試験及び海外 730 試験）	190 (50.3%)	98 (61.6%)	92 (57.5%)	NA
非盲検期完了例（海外 729 試験及び海外 730 試験）	76 (20.1%)	NA	NA	NA
LTOLE 期移行例（海外 730 試験）	57 (15.1%)	32 (20.1%)	25 (15.6%)	NA

N 被験者数；NA=該当なし
出典：[5.3.5.3-1　ISS Table DP-A.1]

a）海外 726 試験、海外 166 試験、海外 729 試験、海外 730 試験、海外 216 試験、及び海外 718 試験
b）二重盲検試験の海外 726 試験及び海外 730 試験。
c）非盲検試験の海外 166 試験、海外 216 試験及び海外 718 試験。
d）海外 729 試験は、海外 726 試験の長期非盲検延長試験である。併合データベースでは被験者 1 名に対し 2 つの治験中止理由があってはならないため、海外 729 試験の中止理由はこの表には含めず、海外 726 試験の中止理由を優先した。
e）二重盲検期：海外 726 試験（死亡例又は疾患進行例を含む）及び海外 730 試験。非盲検試験：海外 166 試験、海外 216 試験及び海外 718 試験。

注：無作為化試験では、無作為化されたすべての被験者が治験薬の投与を 1 回以上受けた。

すべての投与期を通じ、症候性 NET 被験者［41.1%（90/219 名）］と比較して、無症候性 NET 被験者でより多くの中止例［73.6%（117/159 名）］を認めた［5.3.5.3-1　ISS Table DP-A1.1 及び Table DP-A2.1］。治験中止の傾向は両群で類似しており、いずれの群でも疾患進行による治験中止が最も多かった［無症候性 NET 被験者：48.4%（77/159 名）、症候性 NET 被験者：11.9%（26/219 名）］。

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

（1）国内 001 試験及び国内 002 試験における人口統計学的特性

国内 001 試験及び国内 002 試験の人口統計学的特性及びその他の特性は、国内 001 試験参加時のデータを使用した。

1）人口統計学的特性

国内 001 試験の人口統計学的特性（安全性解析対象集団）を表 2.7.4-8 に示す。被験者（32 名）は全て日本人であった。年齢の平均値（SD）は 60.8 歳（11.5 歳）で、65 歳超は 40.6%（13/32 名）であった。男性は 65.6%（21/32 名）、女性は 34.4%（11/32 名）であった。また、WHO パフォーマンスステータスは 0（全く問題なく活動できる）が 68.8%（22/32 名）、1（制限されるものの、活動できる）が 28.1%（9/32 名）、2（日中の 50%以上はベッド外で過ごす）が 3.1%（1/32 名）であった。

表 2.7.4-8　人口統計学的特性：国内 001 試験

項目	ATG 剤 120 mg N=32
年齢（歳）	
n	32
平均値（SD）	60.8（11.5）
中央値	62.5
範囲	35, 78
年齢（歳）、n (%)	
18 - 40	3 (9.4)
41 - 65	16 (50.0)
>65	13 (40.6)
性別、n (%)	
男性	21 (65.6)
女性	11 (34.4)
人種、n (%)	
アジア人	32 (100.0)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	0
白人	0
その他	0
体重（kg）[a)]	
n	32
平均値（SD）	57.55（9.12）
中央値	57.75
範囲	40.3, 76.9
WHO パフォーマンスステータス、n（%）	
0（全く問題なく活動できる）	22 (68.8)
1（制限されるものの、活動できる）	9 (28.1)
2（日中の 50%以上はベッド外で過ごす）	1 (3.1)
3（日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす）	0
4（完全にベッドか椅子で過ごす）	0

N=投与群の被験者数；n=評価結果を有する被験者数
出典：［5.3.5.2-1　国内 001 試験 Table 14.2.1.3］
a）ベースラインの体重（Week 1）。ベースライン時の体重が欠測の場合は、スクリーニング時の体重を用いた。

2）ベースラインの疾患特性

国内 001 試験のベースラインの疾患特性を表 2.7.4-9 に示す。診断からの期間の平均値（範囲）は 6.09 年（0.1～23.3 年）であり、Ki67 指数の平均値（SD）は 5.40%（4.01%）で、2%以下は被験者の 25.0%（8/32 名）、2%超 5%以下は 31.3%（10/32 名）、5%超 10%未満は 31.3%（10/32 名）、10%以上 20%以下は 6.3%（2/32 名）であった。また、被験者の 2/32 名（6.3%）は Ki67 指数が不明であったが、そのうち 1/32 名（3.1%）は 10%未満であった。2010 年の WHO 分類によるグレード分類では、グレード 1 が 31.3%（10/32 名）、グレード 2 が 68.8%（22/32 名）であった。

表 2.7.4-9　ベースラインの疾患特性：国内 001 試験

項目		ATG 剤 120 mg N=32
NET と診断されてからの期間（年）		
n		32
平均値（SD）		6.09（5.95）
中央値		4.39
範囲		0.1 - 23.3
Ki67 指数（%）		
n		30
平均値（SD）		5.40（4.01）
中央値		5.00
範囲		1.0 - 20.0
Ki67 指数（%）		
≤2	n (%)	8 (25.0)
>2 - ≤5	n (%)	10 (31.3)
>5 - <10	n (%)	10 (31.3)
≥10 - ≤20	n (%)	2 (6.3)
>20	n (%)	0
不明	n (%)	2 (6.3)
WHO グレード分類 a)		
グレード 1	n (%)	10 (31.3)
グレード 2	n (%)	22 (68.8)
グレード 3	n (%)	0

N=投与群の被験者数；n=評価結果を有する被験者数
出典：［5.3.5.2-1　国内 001 試験 Table 14.2.1.3］
a）原発部位が肺、気管支、胸腺：WHO 2004 に基づく分類、その他：WHO 2010 に基づく分類

3）前治療

国内 001 試験の NET に対する前治療について、薬剤による前治療の集計を［5.3.5.2-1 国内 001 試験 Table 14.2.3.1.1］に、療法による前治療の集計を［5.3.5.2-1　国内 001 試験 Table 14.2.3.2.1］に示す。薬剤による前治療歴のある被験者は 53.1%（17/32 名）、療法による前治療歴のある被験者は 75.0%（24/32 名）であった。薬剤による前治療歴のある被験者のうち 25.0%（8/32 名）がソマトスタチンアナログ（SSTa）による治療経験を有していた。

4）併用療法

国内 001 試験及び国内 002 試験では、レスキュー薬としてオクトレオチド酢酸塩注射

液の 1 週間以内の頓用使用を認めていたが、使用した被験者はいなかった。

（2）海外 726 試験における人口統計学的特性

海外 726 試験の人口統計学的特性を表 2.7.4-10 に示す。年齢の平均値（SD）は 62.7 歳（10.5 歳）で、98.0%（200/204 名）の被験者が 40 歳を超える年齢であった。被験者数の男女の割合は同様で［男性：52.5%（107/204 名）、女性：47.5%（97/204 名）］、94.6%（193/204 名）は白人であった。

表 2.7.4-10　人口統計学的特性：海外 726 試験

項目	ATG 剤 120 mg N=101	プラセボ N=103	合計 N=204
年齢（歳）			
n	101	103	204
平均値（SD）	63.3 (9.8)	62.2 (11.1)	62.7 (10.5)
範囲	30 - 83	31 - 92	30 - 92
性別、n (%)			
男性	53 (52.5)	54 (52.4)	107 (52.5)
女性	48 (47.5)	49 (47.6)	97 (47.5)
人種、n (%)			
アジア人	2 (2.0)	5 (4.9)	7 (3.4)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	2 (2.0)	2 (1.9)	4 (2.0)
白人	97 (96.0)	96 (93.2)	193 (94.6)
その他	0	0	0
身長（cm）			
n	96	99	195
欠測	5	4	9
平均値（SD）	168.4 (9.2)	168.4 (10.4)	168.4 (9.8)
範囲	148 - 193	144 - 194	144 - 194
体重（kg） [a)]			
n	101	102	203
欠測	0	1	1
平均値（SD）	77.6 (16.4)	75.8 (19.1)	76.7 (17.8)
範囲	46 - 128	40 - 133	40 - 133
BMI（kg/m^2） [b)]			
n	96	99	195
欠測	5	4	9
平均値（SD）	27.32 (4.89)	26.67 (5.88)	26.99 (5.41)
範囲	19.1 - 41.0	16.0 - 46.0	16.0 - 46.0
WHO パフォーマンスステータス、n（%）			
0（全く問題なく活動できる）	84 (83.2)	84 (81.6)	168 (82.4)
1（制限されるものの、活動できる）	17 (16.8)	17 (16.5)	34 (16.7)
2（日中の 50%以上はベッド外で過ごす）	0	2 (1.9)	2 (1.0)
3（日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす）	0	0	0
4（完全にベッドか椅子で過ごす）	0	0	0
Krenning スケール、n（%）			
グレード 0	0	0	0
グレード 1	0	0	0
グレード 2	15 (14.9)	15 (14.6)	30 (14.7)
グレード 3	53 (52.5)	51 (49.5)	104 (51.0)
グレード 4	33 (32.7)	37 (35.9)	70 (34.3)

N=投与群の被験者数；n=評価結果を有する被験者数
出典：［5.3.5.1-1　海外 726 試験 Table 14.1.5.1 及び Table 14.1.6.1］
a）ベースラインの体重（Week 1）。ベースライン時の体重が欠測の場合は、スクリーニング時の体重を用いた。
b）BMI (kg/m^2) = 体重(kg) / [身長(m)]^2

（3）海外 166 試験における人口統計学的特性

海外 166 試験の人口統計学的特性を表 2.7.4-11 に示す。被験者の年齢の平均値（SD）は 62.4 歳（10.3 歳）であった。すべての被験者は白人で、男女の割合は同様であった［男性：50.0%（15/30 名）、女性：50.0%（15/30 名）］。

表 2.7.4-11　人口統計学的特性：海外 166 試験

項目	ATG 剤 120 mg N=30
年齢（歳）	
n	30
平均値（SD）	62.4 (10.3)
中央値	63.0
範囲	40 - 78
性別、n (%)	
男性	15 (50.0)
女性	15 (50.0)
人種、n (%)	
白人	30 (100.0)
身長（cm）	
n	20
欠測	10
平均値（SD）	165.0 (7.2)
中央値	167.0
範囲	150 - 178
体重（kg） a)	
n	24
欠測	6
平均値（SD）	68.83 (14.21)
中央値	69.00
範囲	39.5 - 93.0
BMI（kg/m^2） b)	
n	20
欠測	10
平均値（SD）	25.51 (5.64)
中央値	24.42
範囲	14.0 - 38.2

N=投与群の被験者数；n=評価結果を有する被験者数
出典：［5.3.5.2-3　海外 166 試験 Table 14.1.7］
a）ベースラインの体重 (Week 1)。ベースライン時の体重が欠測の場合は、スクリーニング時の体重を用いた。
b）BMI (kg/m^2) = 体重(kg) / [身長(m)]^2

（4）海外併合安全性解析における人口統計学的特性

1）人口統計学的特性

海外併合安全性解析を実施した全被験者、無症候性及び症候性 NET 被験者の人口統計学的特性及びその他の特性の詳細な解析について、［5.3.5.3-1　ISS 2.3.1 項］に示す。

i）全被験者

全被験者の人口統計学的特性を表 2.7.4-12 に示す。ATG 剤を投与した被験者の平均年齢（SD）は［60.7 歳（10.83 歳）］で、156 名は 65 歳以上［65～74 歳：32.0%（121/378 名）、75 歳以上：9.3%（35/378 名）］であった。92.6%（326/352 名）は白

人で、男女の割合は同様であった。36.9%（96/260 名）の被験者が標準体重［体格指数（BMI）18.5～25 kg/m^2 未満］で、多くは過体重［38.8%（101/378 名）: BMI 25～30 kg/m^2 未満］又は肥満［22.7%（59/378 名）: BMI 30 kg/m^2 以上］であった。二重盲検試験での ATG 剤投与群とプラセボ投与群間で人口統計学的特性に大きな違いは認めなかった。

表 2.7.4-12　人口統計学的特性：海外併合安全性解析

項目	全期間 [a)] ATG 剤 全用量 N=378	二重盲検 [b)]		非盲検試験 [c)] ATG 剤 全用量 N=127
		ATG 剤 120 mg N=159	プラセボ N=160	
組入れ時の年齢（歳）				
平均値（SD）	60.7 (10.83)	61.3 (10.41)	61.2 (11.30)	60.7 (11.19)
中央値（範囲）	62.0 (27.0-85.0)	62.0 (30.0-83.0)	62.5 (27.0-92.0)	62.0 (28.0-80.0)
18～29 歳　n (%)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.8)
30～49 歳　n (%)	56 (14.8)	21 (13.2)	24 (15.0)	19 (15.0)
50～64 歳　n (%)	164 (43.4)	73 (45.9)	68 (42.5)	51 (40.2)
65～74 歳　n (%)	121 (32.0)	48 (30.2)	51 (31.9)	43 (33.9)
≥75 歳　n (%)	35 (9.3)	17 (10.7)	16 (10.0)	13 (10.2)
性別				
男性　n (%)	188 (49.7)	79 (49.7)	76 (47.5)	66 (52.0)
女性　n (%)	190 (50.3)	80 (50.3)	84 (52.5)	61 (48.0)
人種				
n	352	159	160	101
黒人又はアフリカ系アメリカ人 [d)]　n (%)	10 (2.8)	5 (3.1)	8 (5.0)	1 (1.0)
アメリカ先住民又はアラスカ先住民　n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アジア人　n (%)	14 (4.0)	8 (5.0)	8 (5.0)	0 (0.0)
ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島民　n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白人　n (%)	327 (92.9)	145 (91.2)	144 (90.0)	100 (99.0)
その他　n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
混血　n (%)	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
地域				
米国　n (%)	57 (15.1)	37 (23.3)	33 (20.6)	0 (0.0)
米国外　n (%)	321 (84.9)	122 (76.7)	127 (79.4)	127 (100.0)
身長（cm）				
平均値（SD）	167.4 (9.48)	167.6 (9.15)	167.5 (10.43)	165.0 (7.16)
中央値（範囲）	167.0 (143.0-193.0)	167.0 (148.0-193.0)	167.0 (143.0-194.0)	167.0 (150.0-178.0)
欠測	117	6	5	107
体重（kg）				
平均値（SD）	74.92 (17.102)	76.37 (16.060)	75.33 (18.516)	71.44 (16.251)
中央値（範囲）	73.00 (37.00-142.80)	75.00 (39.70-128.00)	72.00 (38.00-142.80)	70.00 (37.00-113.00)
欠測	36	2	1	34
BMI（kg/m^2） [e)]				
平均値（SD）	26.95 (5.224)	27.09 (4.992)	26.78 (5.467)	25.51 (5.637)
中央値（範囲）	26.35 (14.00-46.02)	26.68 (16.31-45.20)	25.99 (16.02-46.02)	24.42 (14.00-38.21)
<18.5　n (%)	4 (1.5)	1 (0.7)	5 (3.2)	2 (10.0)
18.5～<25　n (%)	96 (36.9)	54 (35.5)	58 (37.4)	9 (45.0)
25～<30　n (%)	101 (38.8)	62 (40.8)	55 (35.5)	6 (30.0)
≥30　n (%)	59 (22.7)	35 (23.0)	37 (23.9)	3 (15.0)
欠測（n）	118	7	5	107

N=被験者数；n=各集団の被験者数

出典：［5.3.5.3-1　ISS Table BL-A.1］

a）海外 726 試験、海外 166 試験、海外 729 試験、海外 730 試験、海外 216 試験、及び海外 718 試験

b）二重盲検試験の海外 726 試験及び海外 730 試験

c）非盲検試験の海外 166 試験、海外 216 試験及び海外 718 試験

d）海外 166 試験のアフロカリブ系被験者を含む

e）BMI (kg/m^2) = 体重(kg) / [身長(m)]^2

ii）無症候性 NET 被験者集団

無症候性 NET 被験者の人口統計学的プロファイルは、海外併合安全性解析の全被験者集団と類似していた。

無症候性 NET 被験者の人口統計学的特性及び身体的特性を［5.3.5.3-1　ISS Table BL-A1.1-1］に示す。

iii）症候性 NET 被験者集団

症候性 NET 被験者の人口統計学的プロファイルは、海外併合安全性解析の全被験者集団と類似していた。非盲検試験で投与を受けた被験者はすべて米国外で組み入れられたことを除き、二重盲検期と非盲検期間で投与を受けた被験者間で違いは認めなかった。

症候性 NET 被験者の人口統計学的特性及び身体的特性を［5.3.5.3-1　ISS Table BL-A2.1-1］に示す。

iv）無症候性及び症候性 NET 被験者集団の比較

無症候性及び症候性 NET 被験者集団間で人口統計学的プロファイルに大きな違いは認めなかった。

2）ベースラインの疾患特性

i）全被験者

二重盲検期に治験薬を投与した被験者のベースラインの疾患特性は、全被験者集団の特性と一致するものであった（表 2.7.4-13）。

表 2.7.4-13　ベースラインの疾患特性：海外併合安全性解析

項目	全期間 a) ATG 剤 全用量 N=378	二重盲検期 b) ATG 剤 120 mg N=159	二重盲検期 b) プラセボ N=160	非盲検試験 c) ATG 剤 全用量 N=127
NET と診断されてからの期間（年）				
	n=352	n=159	n=160	n=101
平均値（SD）	3.7 (4.21)	3.3 (4.27)	3.2 (3.90)	4.2 (4.11)
中央値（範囲）	2.0 (0.1-22.7)	1.4 (0.1～22.7)	1.4 (0.1-18.0)	3.2 (0.1-22.2)
ソマトスタチンアナログ療法歴				
未投与　　n（%）	208 (55.0)	105 (66.0)	109 (68.1)	50 (39.4)
ランレオチド使用歴				
あり　　n（%）	37 (9.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	37 (29.1)
ランレオチドの最終投与からの期間（週） d)				
平均 ± SD	13.0 (22.07)	NA	NA	13.0 (22.07)
中央値（範囲）	6.1 (2.6-77.9)	NA	NA	6.1 (2.6-77.9)

N=被験者数；n=データを有する被験者数；NA=該当なし
出典：［5.3.5.3-1　ISS Table BL-A.2 及び Table BL-A.3］
a）海外 726 試験、海外 166 試験、海外 729 試験、海外 730 試験、海外 216 試験、及び海外 718 試験
b）二重盲検試験の海外 726 試験及び海外 730 試験
c）非盲検試験の海外 166 試験、海外 216 試験、及び海外 718 試験
d）過去にランレオチド使用歴のある被験者についてのみ算出した。

ATG 剤を投与した被験者について、ベースライン時点での NET と診断されてからの期間の平均値は 3.7 年で、プラセボを投与した被験者と類似していた。海外 726 試験又は海外 730 試験で二重盲検期に治験薬を投与された被験者の 66.0%（105/159 名）は、SSTa による治療経験がなかった。一方、非盲検試験では、SSTa による治療経験がない被験者の割合が低かった［39.4%（50/127 名）］。治験実施計画書で規定したため、海外 726 試験又は海外 730 試験の DB 期に ATG 剤 120 mg を投与した被験者はいずれもランレオチド使用歴がなかった。二重盲検期に治験薬を投与した被験者のベースラインの疾患特性は、SSTa 使用歴を除き、全被験者集団の特性と一致していた。

ii）無症候性 NET 被験者集団

無症候性 NET 被験者のベースライン時点での診断からの期間の平均値は 3.1 年であった［5.3.5.3-1　ISS Table BL-A2.2-1］。SSTa 使用歴のある被験者はほとんどなく、1 名（非盲検海外 166 試験）を除く全被験者でランレオチド使用歴がなかった［5.3.5.3-1　ISS Table BL-A2.3-1］。

海外 726 試験では、NET と診断されてからの期間の平均値は、ATG 剤群は約 3 年で、プラセボ群と類似していた［5.3.5.1-1　海外 726 試験 11.2.2.2 項］。

海外 726 試験での被験者のベースラインの疾患特性は、無症候性 NET 被験者集団全体の特性と一致していた。また、SSTa 使用歴を除き、無症候性 NET 被験者のベースラインの疾患特性は全被験者集団の特性と一致していた。

iii）症候性 NET 被験者集団

ATG 剤を投与した症候性 NET 被験者の NET と診断されてからの期間の平均値は 4.1 年で、プラセボを投与した被験者と類似していた［5.3.5.3-1　ISS Table 1.2-1］。被験者のほとんどが SSTa 使用歴を有していなかった無症候性 NET 被験者集団及び全被験者集団とは異なり、症候性 NET 被験者の 76.3%で SSTa の使用歴があった［5.3.5.3-1　ISS Table 1.3-1］。症候性のホルモン分泌症候群を認めると通常薬物治療が開始され、この疾患に対する治療薬として SSTa が最も一般的に使用される治療薬の 1 つであることがその理由として考えられた。非盲検試験の海外 166 試験、海外 216 試験及び海外 718 試験の被験者でランレオチドの使用歴があったのは 16.4%であった。ただし、海外 730 試験の二重盲検期に ATG 剤 120 mg を投与した被験者はいずれもランレオチド使用歴はなかった。

iv）無症候性及び症候性 NET 被験者集団の比較

NET と診断されてからの期間は、無症候性 NET 被験者［平均値（SD）：3.1 年（3.94 年）］と比較して、症候性 NET 被験者の方が長かった［平均値（SD）：4.1 年（4.38 年）］。無症候性 NET 被験者 98.1%は SSTa 使用歴なしであったが、症候性 NET 被験者の 76.3%は SSTa 使用歴を有していた。このうち、16.4%の被験者がランレオチ

ドの投与を受け［最終投与からの期間の中央値（範囲）：6.0 週（2.6-20.3 週）］、59.4%の被験者がオクトレオチドの投与を受けた［最終投与からの期間の中央値（範囲）：3.1 週（<348.6 週）］（このうち 53.9%の被験者が直近 3 ヵ月以内に投与を受けた）。

3）対象疾患を問わない前治療

i）全被験者

海外併合安全性解析で ATG 剤を投与した被験者の 10%以上が使用したすべての前治療についての詳細を、表 2.7.4-14 に示す。全期間で、89.4%（338/378 名）の被験者に 1 回以上の前治療歴があると報告された。二重盲検期に ATG 剤 120 mg を投与した被験者とプラセボを投与した被験者間、又は ATG 剤を投与した全被験者とプラセボを投与した被験者間で大きな違いはなかった。

表 2.7.4-14　被験者の 10%以上が使用した前治療：海外併合安全性解析

高頻度で報告された前治療 [a] ATC 分類　レベル 2 ATC 分類　レベル 3 ATC 分類　レベル 4 [b]	全期間 [c] ATG 剤　全用量 N=378 例数（%）	二重盲検期 [d] ATG 剤 120 mg N=159 例数（%）	 プラセボ N=160 例数（%）	非盲検試験 [e] ATG 剤　全用量 N=127 例数（%）
Any previous therapy	339(89.7)	142 (89.3)	147 (91.9)	112 (88.2)
Pituitary and hypothalamic hormones and analogues	143 (37.8)	53 (33.3)	51 (31.9)	51 (40.2)
Hypothalamic hormones	143 (37.8)	53 (33.3)	51 (31.9)	51 (40.2)
Somatostatin and analogues	143 (37.8)	53 (33.3)	51 (31.9)	51 (40.2)
Agents acting on the renin- angiotensin system	89 (23.5)	37 (23.3)	45 (28.1)	25 (19.7)
ACE inhibitors, plain	56 (14.8)	25 (15.7)	30 (18.8)	14 (11.0)
ACE inhibitors, plain	56 (14.8)	25 (15.7)	30 (18.8)	14 (11.0)
Drugs for acid related disorders	79 (20.9)	37 (23.3)	48 (30.0)	21 (16.5)
Drugs for peptic ulcer and gastroesophageal reflux disease (GORD)	77 (20.4)	36 (22.6)	47 (29.4)	21 (16.5)
Proton pump inhibitors	68 (18.0)	32 (20.1)	41 (25.6)	19 (15.0)
Beta blocking agents	79 (20.9)	41 (25.8)	37 (23.1)	19 (15.0)
Beta blocking agents	75 (19.8)	40 (25.2)	35 (21.9)	17 (13.4)
Beta blocking agents, selective	64 (16.9)	34 (21.4)	26 (16.3)	15 (11.8)
Analgesics	81 (21.4)	29 (18.2)	39 (24.4)	24 (18.9)
Other analgesics and antipyretics	45 (11.9)	13 (8.2)	27 (16.9)	11 (8.7)
Opioids	43 (11.4)	18 (11.3)	21 (13.1)	13 (10.2)
Antithrombotic agents	66 (17.5)	28 (17.6)	38 (23.8)	16 (12.6)
Antithrombotic agents	66 (17.5)	28 (17.6)	38 (23.8)	16 (12.6)
Platelet aggregation inhibitors excl heparin	54 (14.3)	25 (15.7)	30 (18.8)	12 (9.4)
Diuretics	63 (16.7)	25 (15.7)	29 (18.1)	20 (15.7)
Lipid modifying agents	59 (15.6)	26 (16.4)	29(18.1)	15 (11.8)
Lipid modifying agents, plain	56(14.8)	23 (14.5)	29(18.1)	15 (11.8)
HMG CoA reductase inhibitors	38 (10.1)	16 (10.1)	22 (13.8)	9 (7.1)
Antidiarrheals, intestinal anti-inflammatory/anti-infective agents	57 (15.1)	23 (14.5%)	21 (13.1)	21 (16.5)
Antipropulsives	56 (14.8)	23 (14.5%)	20 (12.5)	21 (16.5)
Antipropulsives	56 (14.8)	23 (14.5%)	20 (12.5)	21 (16.5)

ACE=アンジオテンシン変換酵素；ATC=解剖治療化学；　GORD=胃食道逆流症；HMG CoA レダクターゼ=3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル コエンザイム A レダクターゼ；N=被験者数

出典：［5.3.5.3-1　ISS Table　BL-A.4 及び BL-A.5］

a）全被験者の 10%以上が使用した前治療

b）WHO Drug Dictionary 2012 年 12 月版を用いてコーディングした。

c）海外 726 試験、海外 166 試験、海外 729 試験、海外 730 試験、海外 216 試験、及び海外 718 試験

d）二重盲検試験の海外 726 試験及び海外 730 試験
e）非盲検試験の海外 166 試験、海外 216 試験、及び海外 718 試験

ii）無症候性 NET 被験者集団

無症候性 NET 被験者の 10%以上が使用したすべての前治療についての詳細を、［5.3.5.3-1　ISS Table BL-A2.4 及び Table BL-A2.5］に示す。すべての試験期間で、89.3%（142/159 名）の無症候性 NET 被験者に 1 回以上の前治療歴があり、全被験者集団と類似していた。ホルモン分泌症状がないため、SSTa 使用歴のある被験者は 10%未満であった。二重盲検期の ATG 剤 120 mg 投与群とプラセボ投与群間で大きな違いは認めなかった。

海外 726 試験では、82.8%（169/204 名）の被験者に薬物療法歴があり、ATG 剤投与群とプラセボ投与群間での全体の割合は同様であった［5.3.5.1-1　海外 726 試験 11.2.2.4 項］。

iii）症候性 NET 被験者集団

症候性 NET 被験者の 10%以上が使用したすべての前治療についての詳細を、［5.3.5.3-1　ISS Table BL-A1.4 および Table BL-A1.5］に示す。すべての試験期間で、90%（197/219 名）の症候性 NET 被験者が 1 回以上の前治療歴があり、全被験者集団と類似していた。ホルモンの過剰分泌による症状があるため、症候性 NET 被験者で最も多く報告された前治療は SSTa 療法であった。二重盲検期に ATG 剤 120 mg を投与した被験者とプラセボを投与した被験者間、又は二重盲検期及び非盲検期に ATG 剤 120 mg を投与した被験者間で大きな違いは認めなかった。

iv）無症候性及び症候性 NET 被験者集団の比較

無症候性及び症候性 NET 被験者の前治療歴の内容は類似していた。ただし、予測されたとおり、無症候性 NET 被験者［1.9%（3/159 名）］と比較して症候性 NET 被験者の多く［63.9%（140/219 名）］で SSTa 使用歴があった。

4）併用療法

海外 730 試験では、レスキュー薬としてオクトレオチドの使用が認められており、86.4%（89/103 名）が使用した。その他の併用療法では、視床下部ホルモン薬 71.8%（74/103 名）、止瀉薬 16.5%（17/103 名）が使用された［5.3.5.3-1　ISS 2.3.5 項］。

5）合併症及び手術歴

i）全被験者

ATG 剤を投与した被験者の 10%以上で報告された合併症及び手術歴の詳細を、表 2.7.4-15 に示す。98%を超える被験者で合併症及び手術歴が報告された。これらの頻度は、すべての期間及び全投与群を通じて同様であった。

最も多く報告された合併症は高血圧で、全投与群で 33%を超える被験者で報告さ

れた（表 2.7.4-16）。

表 2.7.4-15　被験者の 10%以上で報告された合併症及び手術歴：海外併合安全性解析

SOC [a)] PT	全期間 [b)] ATG 剤 全用量 N=378 例数（%）	二重盲検期 [c)] ATG 剤 120 mg N=159 例数（%）	二重盲検期 [c)] プラセボ N=160 例数（%）	非盲検試験 [d)] ATG 剤 全用量 N=127 例数（%）
合併症及び手術歴	371 (98.1)	158 (99.4)	156 (97.5)	121 (95.3)
外科および内科処置	268 (70.9)	124 (78.0)	129 (80.6)	67 (52.8)
胆嚢切除	121 (32.0)	61 (38.4)	55 (34.4)	27 (21.3)
虫垂切除	65 (17.2)	32 (20.1)	29 (18.1)	15 (11.8)
血管障害	219 (57.9)	104 (65.4)	111 (69.4)	45 (35.4)
高血圧	160 (42.3)	75 (47.2)	79 (49.4)	41 (32.3)
潮紅	70 (18.5)	36 (22.6)	43 (26.9)	0 (0.0)
胃腸障害	216 (57.1)	106 (66.7)	112 (70.0)	37 (29.1)
下痢	102 (27.0)	58 (36.5)	56 (35.0)	1 (0.8)
内分泌障害	140 (37.0)	76 (47.8)	69 (43.1)	15 (11.8)
カルチノイド症候群	103 (27.2)	58 (36.5)	57 (35.6)	0 (0.0)
肝胆道系障害	106 (28.0)	53 (33.3)	50 (31.3)	23 (18.1)
胆石症	61 (16.1)	30 (18.9)	31 (19.4)	15 (11.8)
社会環境	68 (18.0)	39 (24.5)	40 (25.0)	6 (4.7)
閉経	55 (14.6)	32 (20.1)	31 (19.4)	5 (3.9)

N=被験者数
出典：［5.3.5.3-1　ISS Table BL-A.6］
a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。
b）海外 726 試験、海外 166 試験、海外 729 試験、海外 730 試験、海外 216 試験、及び海外 718 試験
c）二重盲検試験の海外 726 試験及び海外 730 試験
d）非盲検試験の海外 166 試験、海外 216 試験及び海外 718 試験

表 2.7.4-16　重要な合併症：海外併合安全性解析

合併症	全期間 [b)] ATG 剤 全用量 N=378 例数（%）	二重盲検期 [c)] ATG 剤 120 mg N=159 例数（%）	二重盲検期 [c)] プラセボ N=160 例数（%）	非盲検試験 [d)] ATG 剤 全用量 N=127 例数（%）
高血圧 [a)]	162 (42.9)	75 (47.2)	81 (50.6)	41 (32.3)
心血管疾患（高血圧を除く）	83 (22.0)	34 (21.4)	46 (28.8)	19 (15.0)
糖尿病	67 (17.7)	29 (18.2)	34 (21.3)	16 (12.6)
肝機能障害	65 (17.2)	32 (20.1)	30 (18.8)	12 (9.4)
甲状腺機能低下症	43 (11.4)	21 (13.2)	22 (13.8)	10 (7.9)
甲状腺機能亢進症	27 (7.1)	14 (8.8)	8 (5.0)	8 (6.3)
腎機能障害	42 (11.1)	21 (13.2)	16 (10.0)	10 (7.9)

N=被験者数
出典：［5.3.5.3-1　ISS Table BL-A.7］
a）高血圧は MedDRA バージョン 16.0 の SMQ（Narrow）に含まれる PT から抽出した。
b）海外 726 試験、海外 166 試験、海外 730 試験、海外 718 試験、海外 216 試験及び海外 729 試験
c）二重盲検試験の海外 726 試験及び海外 730 試験
d）非盲検試験の海外 166 試験、海外 216 試験及び海外 718 試験

ii）無症候性 NET 被験者集団

すべての試験期間を通して 10%以上の被験者で報告された合併症及び手術歴の詳細を、［5.3.5.3-1　ISS Table BL-A2.6］に示す。全期間を通じて、ベースライン時に 99%を超える被験者で合併症又は手術歴が報告された。これらの頻度は、すべての期間及び全投与群を通じて同様であった。

無症候性 NET 被験者の重要な合併症の詳細を、［5.3.5.3-1　ISS Table BL-A2.7-1］に示す。全被験者集団と同様に、最も多く報告された合併症は高血圧で、全投与群で 47%を超える被験者で報告された。

iii）症候性 NET 被験者集団

すべての期間を通して 10%以上の被験者で報告された合併症及び手術歴の詳細を、［5.3.5.3-1　ISS Table BL-A1.6］に示す。ベースライン時に 97%を超える被験者で合併症又は手術歴が報告された。これらの頻度は、すべての期間及び全投与群を通じて同様であった。

症候性 NET 被験者の重要な合併症の詳細を、［5.3.5.3-1　ISS Table BL-A1.7-1］に示す。全被験者集団及び無症候性 NET 被験者集団と同様に、最も多く報告された合併症は高血圧で、全投与群で 39%を超える被験者で報告された。

iv）無症候性及び症候性 NET 被験者集団の比較

無症候性及び症候性 NET 被験者集団間で合併症及び手術歴は類似しており、大きな違いは認めなかった。

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

本項では、有害事象に関するデータを示す。以下の項で、全被験者のデータ（国内 001 試験及び国内 002 試験、海外併合安全性解析 6 試験のデータ）、並びに無症候性 NET 被験者（海外 726 試験、海外 166 試験、及び海外 729 試験の併合安全性解析）及び症候性 NET 被験者（海外 726 試験及び海外 729 試験を除く海外 4 試験の併合安全性解析）間の比較データを示す。

本申請資料では、国内治験、海外 726 試験、海外 166 試験の有害事象名及び病歴は MedDRA/J バージョン 16.0 で、海外併合安全性解析、海外市販後の有害事象名及び病歴は MedDRA/J バージョン 18.1 で、国内市販後の有害事象名は MedDRA/J バージョン 19.0 で読み替えた。

有害事象の治験薬との因果関係の分類は、国内 001 試験及び国内 002 試験は「因果関係が否定できる」又は「因果関係が否定できない」で判定した。「因果関係が否定できない」事象は、当該治験薬と有害事象との間の因果関係について、少なくとも合理的な可能性があり、因果関係を否定できない反応と定義した。海外 726 試験、海外 729 試験、及び海外 216 試験は「関連あり」又は「関連なし」で判定した。海外 730 試験は「おそらく関連あり」、「可能性あり」又は「関連なし」で判定した。また、海外 166 試験及び海外 718 試験は「おそらく関連あり」、「可能性あり」、「関連なし」及び「評価不能」の 4 段階で判定した。本申請資料では、「おそらく関連あり」及び「可能性あり」を「関連あり」として、「評価不能」は「不明」として評価した。

国内 001 試験及び国内 002 試験の重症度は National Cancer Institute 有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）ver. 4.0 を基準とした。

海外臨床試験の有害事象の重症度の分類は「軽度」、「中等度」又は「重度」で評価した。各重症度の定義は試験によって異なるが、海外 726 試験では以下の基準を用いた。

- 軽度：日常生活に支障をきたさない症状。
- 中等度：日常生活にある程度の支障があるものの、被験者の健康に危険を及ぼしたり、被験者に不快感や障害を与えるものではない症状。
- 重度：明らかに被験者の健康に危険を及ぼす、若しくは重大な機能障害又は機能喪失をもたらす症状。

以下の項の要約表では、SOC、及び PT（各 SOC 内）を発現率の高い順に示す。なお、同一の SOC で 1 つ以上の PT の事象を認めた場合、SOC は 1 件として集計した。有害事象、重篤な有害事象、有害事象及び治験中止に至った有害事象の定義を以下に示す。

（1）国内試験（国内 001 試験及び国内 002 試験）

1）有害事象の定義

国内 001 試験及び国内 002 試験では、被験者に認められたあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候、症状、疾病、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、内分泌学検査、及び尿検査）及びバイタルサインの測定値の異常変動を有害事象とした。また、国内 001 試験では、治験薬が投与される前に認められた事象（徴候、症状、

疾病）については、投与前と比べて治験薬投与開始後に悪化したと判断される場合を有害事象とした。国内 002 試験では、国内 001 試験で治験薬が投与される前に認められた事象（徴候、症状、疾病）については、国内 001 試験で治験薬が投与される前と比べて国内 002 試験の治験薬投与開始後に悪化したと判断される場合を有害事象とした。

2）重篤な有害事象の定義

重篤な有害事象の定義は、治験実施計画書で用いた定義とした。

3）安全性評価の対象とした有害事象の定義

国内 001 試験では、治験薬投与開始時から投与開始 48 週後の観察時（又は中止時）までに認めた有害事象のデータを収集した。副作用は、投与開始 48 週後の観察時（又は中止時）以降も、NET に対する新たな治療を開始するまでに発現したものを収集した。

国内 002 試験では、治験薬投与開始時から最終観察時（又は中止時）までに認めた有害事象のデータを収集した。また、国内 001 試験の最終観察時で回復していない有害事象は、国内 002 試験の有害事象として収集した。副作用は、NET に対する新たな治療を開始するまでに発現したものを収集した。

4）治験中止に至った有害事象の定義

治験薬の投与中止を必要としたすべての事象とした。

（2）海外試験（海外 726 試験、海外 166 試験、海外 729 試験、海外 730 試験、海外 216 試験、及び海外 718 試験）

1）有害事象の定義

有害事象の定義は各治験実施計画書で用いた定義とした。一般的に、有害事象とは、治験薬を投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとで、必ずしも当該治験薬の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではないと定義されている。したがって、治験薬との因果関係の有無にかかわらず、治験薬を投与された患者に生じたあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候、症状、又は疾病を有害事象という。

2）重篤な有害事象の定義

重篤な有害事象の定義は、治験実施計画書又は CSR で用いた定義とした。重篤な有害事象の定義が治験実施計画書又は CSR で定められていない場合は、最新の医薬品規制調和国際会議（ICH）E2A の定義を用いた。

3）安全性評価の対象とした有害事象の定義

安全性評価の対象とした有害事象は､以下の基準の 1 つ以上に該当する有害事象と定義する。

- 治験薬の初回投与以前に発現した事象が、治験薬の初回投与以降追跡調査の最終時点までの期間に悪化した（重症度、重篤度、因果関係、併用薬又は治験薬に対する措置の有無に関して）場合。

- 治験薬の初回投与時点又は初回投与日（発現時刻が不明な場合）、又は治験薬の初回投与以降追跡調査の最終時点までの期間に発現した事象。海外 726 試験及び海外 718 試験については、CSR で最終投与後 30 日までに発現した事象としているが、本申請資料では追跡調査の最終時点までと定義する。したがって、本申請資料にはこれらの CSR で報告した有害事象の件数より多くの事象が含まれる。

海外 730 試験については、上記の定義は該当しない。海外 730 試験では、有害事象の重症度（軽度、中等度又は重度）が経時的に変動した場合、最も高い重症度のものを報告するというルールに従って有害事象を CRF に記録した。例えば、スクリーニング期に発現し、二重盲検期まで継続した中等度又は重度の有害事象は、重症度がスクリーニング期から二重盲検期までの間に悪化したのかどうかが不明なため、この有害事象は二重盲検期の有害事象として集計し、解析では、治験薬の初回投与後の有害事象とみなした（本剤の安全性評価にとって一番厳しい条件を選択した）。一方、スクリーニング期に発現し、二重盲検期まで継続した軽度の有害事象については、スクリーニング期から二重盲検期までの間に重症度が悪化した訳ではないため、有害事象とはみなさなかった。

海外 730 試験では、以下を有害事象とした。

- 治験薬初回投与前には発現していなかったが、治験薬投与期間に発現した事象。
- 治験薬初回投与前に発現し、治験薬投与期間に継続した中等度又は重度の事象。

4）治験中止に至った有害事象の定義

治験薬の投与中止に至った有害事象、治験薬の投与中止、又は治験の中止理由として記載されている有害事象を、治験中止に至った有害事象とした。

カテゴリー2 の海外 730 試験、海外 216 試験及び海外 718 試験の症候性 NET 被験者の一部では、日誌及び具体的な質問により下痢及び潮紅に関する安全性情報を収集した。この詳細については、［2.7.4.1.1 項（5）］に示す。偏りを最小限に抑えるため、これらの事象は個別に評価した［5.3.5.3-1　ISS 2.4.2.1 項］。

これに伴い、全被験者及び症候性 NET 被験者の有害事象の海外併合安全性解析では、下痢及び潮紅を除く有害事象を別の一覧で示した。無症候性 NET 被験者については、下痢及び潮紅をその他の有害事象と共に示した。

2.7.4.2.1.1　　比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.1.1.1　　有害事象の概要

（1）国内 001 試験及び国内 002 試験における有害事象の概要

国内 001 試験及び国内 002 試験における有害事象の概要を表 2.7.4-17 に示す。

単群試験のため、すべての被験者が ATG 剤の投与を受けた。

被験者の 96.9%（31/32 名）で 286 件の有害事象を認めた。このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、副作用）が 84.4%（27/32 名）で 145 件認めた。

表 2.7.4-17　有害事象の概要：国内 001 試験及び国内 002 試験

項目	対象例数	発現例数	発現率（%）	発現件数
有害事象	32	31	96.9	286
副作用	32	27	84.4	145

出典：追加解析により算出

（2）海外 726 試験における有害事象の概要

海外 726 試験における有害事象の概要を表 2.7.4-18 に示す。

ATG 剤投与群の 88.1%（89/101 名）で 858 件、プラセボ投与群の 90.3%（93/103 名）で 815 件の有害事象を認めた。このうち副作用は、ATG 剤投与群の 49.5%（50/101 名）で 235 件、プラセボ投与群の 28.2%（29/101 名）で 97 件認めた。

表 2.7.4-18　有害事象の概要：海外 726 試験

項目	投与群	対象例数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
有害事象	ATG 剤 120 mg 投与群	101	89	88.1	858
	プラセボ投与群	103	93	90.3	815
副作用	ATG 剤 120 mg 投与群	101	50	49.5	235
	プラセボ投与群	103	29	28.2	97

出典：[5.3.5.1-1　海外 726 試験 Table 14.3.1.2 及び Table 14.3.1.4.1]

（3）海外 166 試験における有害事象の概要

海外 166 試験における有害事象の概要を表 2.7.4-19 に示す。

海外 166 試験は単群試験のため、すべての被験者が ATG 剤の投与を受けた。ATG 剤投与群の全被験者の 83.3%（25/30 名）で 173 件の有害事象を認めた。このうち副作用は、63.3%（19/30 名）で 69 件認めた。

表 2.7.4-19　有害事象の概要：海外 166 試験

項目	投与群	対象例数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
有害事象	ATG 剤 120 mg 投与群	30	25	83.3	173
副作用	ATG 剤 120 mg 投与群	30	19	63.3	69

出典：[5.3.5.2-3　海外 166 試験 Table 14.3.1.1]

（4）海外併合安全性解析における有害事象の概要

1）全般的な要約（下痢及び潮紅を除く）

安全性に対する海外併合安全性解析は、海外 726 試験、海外 166 試験、海外 729 試験、海外 730 試験、海外 718 試験、及び海外 216 試験で治験薬を投与した被験者 378 名に対して実施された。海外 730 試験の二重盲検期及び IOL 期では下痢及び潮紅の事象は有効性評価項目であり、有害事象として収集しなかったことから、これらの事象は個別に評価した。

海外併合安全性解析における有害事象の概要を表 2.7.4-20 に示す。

ATG 剤投与群の被験者の 87.3%（330/378 名）で有害事象を認めた。このうちほぼ半数の被験者［48.1%（182/378 名）］で副作用が発現した。被験者の 4.8%（18/378 名）が重篤な副作用を発現した。被験者の 4.0%（15/378 名）が重篤な有害事象のため治験を中止し、4.8%（18/378 名）が重篤な有害事象のため死亡した。

表 2.7.4-20　有害事象の概要（下痢及び潮紅を除く）：海外併合安全性解析

項目	全期間 a) ATG 剤 全用量 N=378	二重盲検期 b)	
		ATG 剤 120 mg N=159	プラセボ N=160
	発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）
有害事象	330 (87.3)	119 (74.8)	126 (78.8)
副作用	182 (48.1)	59 (37.1)	33 (20.6)
重度の有害事象	117 (31.0)	31 (19.5)	34 (21.3)
重篤な有害事象	111 (29.4)	26 (16.4)	36 (22.5)
重篤な副作用	18 (4.8)	4 (2.5)	3 (1.9)
治験中止に至った有害事象	23 (6.1)	2 (1.3)	4 (2.5)
治験中止に至った重篤な有害事象	15 (4.0)	2 (1.3)	4 (2.5)
死亡に至った重篤な有害事象	18 (4.8)	2 (1.3)	4 (2.5)

N=被験者数
出典：［5.3.5.3-1　ISS Table AE-A.1-1］
a）海外 726 試験、海外 166 試験、海外 729 試験、海外 730 試験、海外 216 試験、及び海外 718 試験
b）海外 726 試験及び海外 730 試験の二重盲検期

2）下痢及び潮紅

海外 730 試験の DB 期及び IOL 期ではこれらの事象は有効性評価項目であり、有害事象として収集しなかったことから、海外 730 試験の DB 期及び IOL 期の 46 名を除く、すべての試験の全被験者を単独の解析対象集団 Ax として、下痢及び潮紅を評価した。これらの事象の収集方法の詳細については［2.7.4.1.1 項（5）］に示す。

解析対象集団 Ax で認めた下痢の概要を、表 2.7.4-21 に示す。27.7%（92/332 名）に下痢を認め、19.0%（63/332 名）の事象が副作用と判断された。二重盲検期では ATG 剤群で 2/101 名が、プラセボ群で 8/103 名が重度と判断された。前期間で 1 例の重篤な下痢を発現したが、治験薬との因果関係は否定できると判断された。下痢のため治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

表 2.7.4-21　解析対象集団Axで認めた下痢の概要：海外併合安全性解析

項目	全期間 [a)] ATG 剤 全用量 N=332	二重盲検期 [b)]	
		ATG 剤 120 mg N=101	プラセボ N=103
	発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）
下痢 [c)]	92 (27.7)	36 (35.6)	35 (34.0)
下痢の副作用	63 (19.0)	26 (25.7)	9 (8.7)
重度の下痢	3 (0.9)	2 (2.0)	8 (7.8)
重篤な下痢	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (1.9)
重篤な下痢の副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験中止に至った下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験中止に至った重篤な下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡に至った重篤な下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N=被験者数
出典：［5.3.5.3-1　ISS Table AE-Ax.10-1］
a）海外 726 試験、海外 166 試験、海外 729 試験、海外 730 試験（LTOLE 期に参加した被験者のみ）、海外 216 試験、及び海外 718 試験
b）海外 726 試験の二重盲検期

下痢の副作用を認めた被験者の割合は、プラセボ投与群（8.7%、9/103 名）と比較して ATG 剤投与群（25.7%、26/101 名）で高かった。ATG 剤投与群及びプラセボ投与群で、投与開始後 4 週以内及び 4 ヵ月以内に認めた下痢の発現割合には差を認めた［4 週以内：ATG 剤投与群 21.8%（22/101 名）、プラセボ投与群 6.8%（7/103 名）；4 ヵ月以内：ATG 剤投与群 29.7%（30/101 名）、プラセボ投与群 14.6%（15/103 名）］（表 2.7.4-22 及び表 2.7.4-23）。SSTa は投与開始直後に下痢を引き起こすことが知られており、この結果は予測されることであった。

表 2.7.4-22　投与開始後 4 週以内に認めた下痢の概要：海外併合安全性解析

項目	全期間 ATG 剤 全用量 N=275 発現例数（%）	二重盲検期 [a)]		非盲検試験 [b)] ATG 剤 全用量 N=127 発現例数（%）
		ATG 剤 120 mg N=101 発現例数（%）	プラセボ N=103 発現例数（%）	
下痢	33 (12.0)	22 (21.8)	7 (6.8)	11 (8.7)
下痢の副作用	28 (10.2)	19 (18.8)	5 (4.9)	9 (7.1)
重度の下痢	1 (0.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な下痢の副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験中止に至った下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験中止に至った重篤な下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡に至った重篤な下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N=被験者数
出典：［5.3.5.3-1　ISS Table AE-Ax.10-2］
a）海外 726 試験の二重盲検期
b）海外 216 試験、海外 718 試験、及び海外 166 試験

表 2.7.4-23　投与開始後 4 ヵ月以内に認めた下痢の概要：海外併合安全性解析

項目	全期間 ATG 剤 全用量 N=275 発現例数（%）	二重盲検期 a) ATG 剤 120 mg N=101 発現例数（%）	二重盲検期 a) プラセボ N=103 発現例数（%）	非盲検試験 b) ATG 剤 全用量 N=127 発現例数（%）
下痢	51 (18.5)	30 (29.7)	15 (14.6)	21 (16.5)
下痢の副作用	41 (14.9)	25 (24.8)	7 (6.8)	16 (12.6)
重度の下痢	2 (0.7)	2 (2.0)	2 (1.9)	0 (0.0)
重篤な下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
重篤な下痢の副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験中止に至った下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験中止に至った重篤な下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡に至った重篤な下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N=被験者数
出典：［5.3.5.3-1　ISS Table AE-Ax.10-3］
a）海外 726 試験の二重盲検期
b）海外 216 試験、海外 718 試験、及び海外 166 試験

解析対象集団 Ax の全被験者に発現した潮紅の概要を表 2.7.4-24 に示す。1.0%（5/332 名）が副作用を発現し、0.3%（1/332 名）が重篤な副作用であった。

潮紅については、発現件数が少ないため、治験薬投与に関連した事象の発現について意味のある結論を導くことはできなかった。

表 2.7.4-24　解析対象集団Axで認めた潮紅の概要：海外併合安全性解析

項目	全期間 a) ATG 剤 全用量 N=332	二重盲検期 b) ATG 剤 120 mg N=101	二重盲検期 b) プラセボ N=103
	発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）
潮紅 c)	22 (6.6)	5 (5.0)	7 (6.8)
潮紅の副作用	5 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
重度の潮紅	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な潮紅	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な潮紅の副作用	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験中止に至った潮紅	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験中止に至った重篤な潮紅	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡に至った重篤な潮紅	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N=被験者数
出典：［5.3.5.3-1　ISS Table AE-Ax.12-1］
a）海外 726 試験、海外 166 試験、海外 729 試験、海外 730 試験（LTOLE 期に参加した被験者のみ）、海外 216 試験、及び海外 718 試験
b）海外 726 試験の二重盲検期

3）無症候性及び症候性 NET 被験者集団

無症候性及び症候性 NET 被験者集団間で、有害事象の概要は類似していた［5.3.5.3-1 ISS Table AE-A1.1、Table AE-A1.1-1、Table AE-A2.1-1］。有害事象により治験薬の投与を中止した無症候性 NET 被験者は 3.8%（6/159 名）症候性 NET 被験者では 7.8%（17/219 名）］であった。

下痢及び潮紅は海外 726 試験、海外 166 試験及び海外 729 試験では有害事象として報告されているため、これらは無症候性の有害事象の概要の表に含める。下痢は、症候

性 NET 被験者では 19.7%（34/173 名）で認めたのに対し、無症候性 NET 被験者では 35.8%（57/159 名）と、無症候性 NET 被験者でより多く認めた［5.3.5.3-1　ISS Table AE-A2.2-1 及び Table AE-A1x.10-1］。潮紅は、無症候性 NET 被験者 5.0%（8/159 名）、症候性 NET 被験者の 6.9%（12/147 名）に発現し、両群で違いは認めなかった［5.3.5.3-1 ISS Table AE-A2.2-1 及び Table AE-A1x.12-1］。

4）海外 726 試験（ピボタル試験）と海外併合安全性解析データとの比較

有害事象を発現した割合は、海外 726 試験では 88.1%（89/101 名）、海外併合安全性解析では 83.1%（314/378 名）で同程度であった（表 2.7.4-25）。副作用は海外 726 試験では 49.5%（50/101 名）、海外併合安全性解析では 43.9%（166/378 名）を認め、重篤な副作用は海外 726 試験では 3.0%（3/101 名）、海外併合安全性解析では 2.9%（11/378 名）で認めた。

表 2.7.4-25　有害事象の比較の概要：海外 726 試験及び海外併合安全性解析

項目	海外 726 試験 ATG 剤 120 mg N=101	海外併合安全性解析 [a)] 全被験者 N=378
	発現例数（%）	発現例数（%）
有害事象	89 (88.1)	330 (87.3)
副作用	50 (49.5)	182 (48.1)
重度の有害事象	26 (25.7)	117 (31.0)
重篤な有害事象	24 (23.8)	111 (29.4)
重篤な副作用	3 (3.0)	18 (4.8)
治験中止に至った有害事象	1 (1.0) [b)]	23 (6.1)
治験中止に至った重篤な有害事象	1 (1.0)	15 (4.0)
死亡に至った重篤な有害事象	2 (2.0)	18 (4.8)

N=被験者数

出典：［5.3.5.3-1　ISS Table AE-A1.1-1 及び Table AE-A.1-1］

a）海外 726 試験、海外 166 試験、海外 729 試験、海外 730 試験、海外 216 試験、及び海外 718 試験、下痢及び潮紅を除く。

b）海外 726 試験の治験総括報告書ではこのカテゴリーの被験者数が多いが、これは［2.7.4.1.2 項（5）］に示すとおり、治験依頼者がある特定の状況下での治験参加中止理由を再分類したためである。

2.7.4.2.1.1.2　　器官別大分類別の有害事象

（1）国内 001 試験及び国内 002 試験の安全性解析における器官別大分類別の有害事象

国内 001 試験及び国内 002 試験の安全性解析における有害事象発現率を SOC 別に表 2.7.4-26 に示す。有害事象の SOC で、発現例数で最も多かったのは「胃腸障害」62.5%（20/32 名）65 件であった。続いて発現率が高かったのは、「一般・全身障害および投与部位の状態」50.0%（16/32 名）83 件、「感染症および寄生虫症」50.0%（16/32 名）30 件、「臨床検査」34.4%（11/32 名）38 件、「代謝および栄養障害」34.4%（11/32 名）17 件、及び「筋骨格系および結合組織障害」21.9%（7/32 名）7 件であった。

国内 001 試験及び国内 002 試験の有害事象の概要を、[2.7.6.5.5.1 項]及び[2.7.6.6.5.1 項]に示す。

表 2.7.4-26　器官別大分類別の有害事象：国内 001 試験及び国内 002 試験

SOC [a)]	ATG 剤 120 mg N=32 発現例数（%）［発現件数］
有害事象	31 (96.9) [286]
胃腸障害	20 (62.5) [65]
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (50.0) [83]
感染症および寄生虫症	16 (50.0) [30]
臨床検査	11 (34.4) [38]
代謝および栄養障害	11 (34.4) [17]
筋骨格系および結合組織障害	7 (21.9) [7]
肝胆道系障害	5 (15.6) [5]
皮膚および皮下組織障害	5 (15.6) [7]
傷害、中毒および処置合併症	4 (12.5) [7]
神経系障害	4 (12.5) [5]
血管障害	4 (12.5) [4]
心臓障害	3 (9.4) [3]
眼障害	2 (6.3) [2]
精神障害	2 (6.3) [3]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (6.3) [4]
耳および迷路障害	1 (3.1) [1]
免疫系障害	1 (3.1) [1]
腎および尿路障害	1 (3.1) [1]
生殖系および乳房障害	1 (3.1) [1]
外科および内科処置	1 (3.1) [2]

N=被験者数
出典：追加解析により算出
a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。

（2）海外 726 試験における器官別大分類別の有害事象

海外 726 試験における投与群別の有害事象発現率を SOC 別に表 2.7.4-27 に示す。

ATG 剤群では SOC「胃腸障害」の有害事象が発現率（発現例数）、発現件数共に最も多く、ATG 剤では 67.3%（68/101 名）で 239 件の有害事象を認めた。続いて発現率が高かったのは、「感染症および寄生虫症」［40.6%（41/101 名）］「一般・全身障害および投与部位の状態」［35.6%（36/101 名）］、「筋骨格系および結合組織障害」［33.7%（34/101 名）］であった。

表 2.7.4-27　器官別大分類別の有害事象：海外 726 試験

SOC [a)]	ATG 剤 120 mg N=101			プラセボ N=103		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
有害事象	89	88.1	858	93	90.3	815
胃腸障害	68	67.3	239	65	63.1	281
感染症および寄生虫症	41	40.6	76	46	44.7	83
一般・全身障害および投与部位の状態	36	35.6	94	43	41.7	88
筋骨格系および結合組織障害	34	33.7	79	24	23.3	52
代謝および栄養障害	32	31.7	54	19	18.4	29
神経系障害	32	31.7	69	19	18.4	37
血管障害	24	23.8	29	18	17.5	22
皮膚および皮下組織障害	22	21.8	36	21	20.4	47
肝胆道系障害	20	19.8	25	10	9.7	12
臨床検査	18	17.8	32	14	13.6	24
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17	16.8	28	15	14.6	29
精神障害	14	13.9	20	8	7.8	11
血液およびリンパ系障害	8	7.9	14	7	6.8	7
眼障害	8	7.9	8	11	10.7	12
傷害、中毒および処置合併症	8	7.9	12	16	15.5	30
腎および尿路障害	8	7.9	9	5	4.9	7
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6	5.9	10	8	7.8	8
心臓障害	6	5.9	9	7	6.8	24
内分泌障害	4	4.0	5	1	1.0	1
生殖系および乳房障害	4	4.0	4	4	3.9	5
耳および迷路障害	3	3.0	3	3	2.9	3
免疫系障害	2	2.0	2	3	2.9	3
妊娠、産褥および周産期の状態	1	1.0	1	0	0	0

N=被験者数
出典：［5.3.5.1-1　海外 726 試験 Table 14.3.1.2］
a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。

（3）海外 166 試験における器官別大分類別の有害事象

海外 166 試験における有害事象発現率を SOC 別に表 2.7.4-28 に示す。

SOC「胃腸障害」の有害事象が発現例率（発現例数）で最も多く、全体で 63.3%（19/30 名）に有害事象を認めた。続いて発現率が高かったのは、「一般・全身障害および投与部位の状態」［40.0%（12/30 名）］、「感染症および寄生虫症」［26.7%（8/30 名）］、「筋骨格系および結合組織障害」［23.3%（7/30 名）］及び「代謝および栄養障害」［20.0%（6/30 名）］であった。

表 2.7.4-28　器官別大分類別の有害事象：海外 166 試験

SOC [a)]	ATG 剤 120 mg N=30	
	発現例数	発現率（%）
胃腸障害	19	63.3
一般・全身障害および投与部位の状態	12	40.0
感染症および寄生虫症	8	26.7
筋骨格系および結合組織障害	7	23.3
代謝および栄養障害	6	20.0
傷害、中毒および処置合併症	4	13.3
神経系障害	4	13.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	13.3
精神障害	3	10.0
皮膚および皮下組織障害	3	10.0
血液およびリンパ系障害	2	6.7
眼障害	2	6.7
肝胆道系障害	2	6.7
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	6.7
耳および迷路障害	1	3.3
免疫系障害	1	3.3
臨床検査	1	3.3
腎および尿路障害	1	3.3
生殖系および乳房障害	1	3.3
血管障害	1	3.3

N=被験者数
出典：［5.3.5.2-3　海外 166 試験 Table 14.3.1.2］
a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。

（4）海外併合安全性解析における器官別大分類別の有害事象

海外併合安全性解析における有害事象発現率を SOC 別に表 2.7.4-29 に示す。

SOC「胃腸障害」の有害事象が発現率（発現例数）、発現件数共に最も多く、被験者の 55.8%（211/378 名）で 703 件の有害事象を認めた。続いて発現率が高かったのは、「一般・全身障害および投与部位の状態」［42.1%（159/378 名）］、「感染症および寄生虫症」［36.2%（127/378 名）］、「筋骨格系および結合組織障害」［32.5%（123/378 名）］、「代謝および栄養障害」［28.8%（109/378 名）］及び「神経系障害」［27.5%（104/378 名）］であった。

表 2.7.4-29　器官別大分類別の有害事象：海外併合安全性解析

SOC [a)]	全期間 [b)] ATG 剤 全用量 N=378			二重盲検期 [c)]						非盲検試験 [d)] ATG 剤 全用量 N=127		
				ATG 剤 120 mg N=159			プラセボ N=160					
	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
胃腸障害	211	55.8	703	78	49.1	232	73	45.6	264	68	53.5	133
一般・全身障害および投与部位の状態	159	42.1	386	44	27.7	113	55	34.4	108	59	46.5	118
感染症および寄生虫症	137	36.2	272	52	32.7	96	57	35.6	100	27	21.3	34
筋骨格系および結合組織障害	123	32.5	322	43	27.0	108	32	20.0	85	31	24.4	47
代謝および栄養障害	109	28.8	224	36	22.6	65	24	15.0	40	19	15.0	23
神経系障害	104	27.5	227	46	28.9	87	24	15.0	47	24	18.9	42
臨床検査	78	20.6	178	22	13.8	39	18	11.3	34	8	6.3	8
呼吸器、胸郭および縦隔障害	72	19.0	115	19	11.9	31	20	12.5	36	15	11.8	19
皮膚および皮下組織障害	66	17.5	137	27	17.0	42	24	15.0	60	12	9.4	15
肝胆道系障害	60	15.9	84	20	12.6	26	12	7.5	14	12	9.4	13
血管障害	50	13.2	70	19	11.9	29	12	7.5	15	4	3.1	5
精神障害	42	11.1	84	17	10.7	31	12	7.5	18	7	5.5	13
腎および尿路障害	38	10.1	64	14	8.8	21	10	6.3	16	6	4.7	8
傷害、中毒および処置合併症	36	9.5	74	10	6.3	14	18	11.3	32	8	6.3	9
血液およびリンパ系障害	34	9.0	54	9	5.7	16	8	5.0	8	3	2.4	5
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）	33	8.7	58	8	5.0	14	11	6.9	13	6	4.7	6
心臓障害	29	7.7	49	7	4.4	11	9	5.6	26	6	4.7	10
眼障害	29	7.7	41	10	6.3	12	11	6.9	13	4	3.1	4
生殖系および乳房障害	21	5.6	25	8	5.0	8	4	2.5	5	4	3.1	4

表 2.7.4-29　器官別大分類別の有害事象：海外併合安全性解析（続き）

SOC [a)]	全期間 [b)] ATG 剤 全用量 N=378			二重盲検期 [c)] ATG 剤 120 mg N=159			二重盲検期 [c)] プラセボ N=160			非盲検試験 [d)] ATG 剤 全用量 N=127		
	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数	発現例数	発現率（%）	発現件数
耳および迷路障害	13	3.4	17	4	2.5	4	5	3.1	7	4	3.1	6
免疫系障害	11	2.9	12	3	1.9	3	3	1.9	3	1	0.8	1
内分泌障害	9	2.4	13	4	2.5	6	1	0.6	1	1	0.8	1
外科および内科処置	3	0.8	3	0	0	0	0	0	0	2	1.6	2
先天性、家族性および遺伝性障害	1	0.3	1	0	0	0	0	0	0	1	0.8	1
妊娠、産褥および周産期の状態	1	0.3	1	1	0.6	1	0	0	0	0	0	0

N=被験者数

出典：［5.3.5.3-1　ISS Table AE-A.2-1］

a）MedDRA バージョン 18.1 を用いてコーディングした。

b）海外 726 試験、海外 166 試験、海外 729 試験、海外 730 試験、及び海外 718 試験

c）二重盲検試験の海外 726 試験及び海外 730 試験

d）非盲検試験の海外 216 試験及び海外 718 試験

2.7.4.2.1.1.3　　主な有害事象

（1）国内 001 試験及び国内 002 試験で比較的よくみられた有害事象

国内 001 試験及び国内 002 試験で比較的よくみられた有害事象（発現率 10%以上）を表 2.7.4-30 に示す。10%以上の被験者で認めた有害事象（PT）は、「鼻咽頭炎」34.4%（11/32 名）、「注射部位硬結」28.1%（9/32 名）、「白色便」18.8%（6/32 名）、「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」、及び「γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加」各 15.6%（5/32 名）、「悪心」、「腹痛」、「鼓腸」、「発熱」、「便秘」、「下痢」、及び「糖尿病」各 12.5%（4/32 名）であった。

国内 001 試験及び国内 002 試験の有害事象の要約を、[2.7.6.5.5.1 項]及び[2.7.6.6.5.1 項]に示す。

表 2.7.4-30　比較的よくみられた有害事象（発現率 10%以上）：国内 001 試験及び国内 002 試験

SOC [a)] PT	ATG 剤 120 mg N=32 発現例数（%）［発現件数］
有害事象	31 (96.9) [286]
胃腸障害	20 (62.5) [65]
白色便	6 (18.8) [15]
腹痛	4 (12.5) [5]
便秘	4 (12.5) [4]
下痢	4 (12.5) [4]
鼓腸	4 (12.5) [5]
悪心	4 (12.5) [8]
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (50.0) [83]
注射部位硬結	9 (28.1) [61]
発熱	4 (12.5) [5]
感染症および寄生虫症	16 (50.0) [30]
鼻咽頭炎	11 (34.4) [13]
臨床検査	11 (34.4) [38]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (15.6) [6]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (15.6) [6]
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (15.6) [5]
代謝および栄養障害	11 (34.4) [17]
糖尿病	4 (12.5) [4]

N=被験者数
出典：追加解析により算出
a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。

（2）海外 726 試験で比較的よくみられた有害事象

海外 726 試験で比較的よくみられた有害事象（発現率 5%以上）を表 2.7.4-31 に示す。

両群で最も高頻度で発現した有害事象は「下痢」［ATG 剤投与群：34.7%（35/101 名）、プラセボ投与群：35.0%（36/103 名）］及び「腹痛」［ATG 剤投与群：23.8%（24/101 名）、プラセボ投与群：16.5%（17/103 名）］であった。

「頭痛」［ATG 剤投与群：15.8%（16/101 名）、プラセボ投与群：10.7%（11/103 名）］、「嘔吐」［ATG 剤投与群：18.8%（19/101 名）、プラセボ投与群：8.7%（9/103 名）］等、多くの有害事象で投与群間に差を認めたが、「嘔吐」を除いて ATG 剤投与群とプラセボ投与群で 10%を超える差は認めなかった。

表 2.7.4-31　比較的よくみられた有害事象（発現率 5%以上）：海外 726 試験

SOC [a)] PT	ATG 剤 120 mg N=101		プラセボ N=103	
	発現例数（%）	発現件数	発現例数（%）	発現件数
有害事象	89 (88.1)	858	93 (90.3)	815
胃腸障害	68 (67.3)	239	65 (63.1)	281
下痢	35 (34.7)	57	36 (35.0)	76
腹痛	24 (23.8)	32	17 (16.5)	32
嘔吐	19 (18.8)	24	9 (8.7)	27
悪心	14 (13.9)	28	14 (13.6)	23
便秘	12 (11.9)	14	13 (12.6)	15
鼓腸	12 (11.9)	13	9 (8.7)	12
上腹部痛	8 (7.9)	8	8 (7.8)	14
腹部不快感	5 (5.0)	8	3 (2.9)	4
消化不良	3 (3.0)	3	6 (5.8)	9
感染症および寄生虫症	41 (40.6)	76	46 (44.7)	83
鼻咽頭炎	9 (8.9)	9	16 (15.5)	22
尿路感染	9 (8.9)	15	9 (8.7)	15
上気道感染	2 (2.0)	4	6 (5.8)	6
一般・全身障害および投与部位の状態	36 (35.6)	94	43 (41.7)	88
疲労	10 (9.9)	14	15 (14.6)	17
無力症	8 (7.9)	8	5 (4.9)	5
注射部位疼痛	8 (7.9)	30	4 (3.9)	10
末梢性浮腫	5 (5.0)	5	7 (6.8)	12
発熱	4 (4.0)	6	6 (5.8)	7
筋骨格系および結合組織障害	34 (33.7)	79	24 (23.3)	52
背部痛	12 (11.9)	13	11 (10.7)	11
関節痛	10 (9.9)	15	9 (8.7)	10
筋骨格痛	7 (6.9)	8	3 (2.9)	6
筋痙縮	5 (5.0)	5	4 (3.9)	4
代謝および栄養障害	32 (31.7)	54	19 (18.4)	29
食欲減退	10 (9.9)	11	9 (8.7)	11
糖尿病	7 (6.9)	8	4 (3.9)	4
高血糖	6 (5.9)	6	0	0
脱水	5 (5.0)	7	1 (1.0)	1
神経系障害	32 (31.7)	69	19 (18.4)	37
頭痛	16 (15.8)	19	11 (10.7)	18
浮動性めまい	9 (8.9)	12	2 (1.9)	2
嗜眠	5 (5.0)	13	4 (3.9)	4
血管障害	24 (23.8)	29	18 (17.5)	22
高血圧	13 (12.9)	16	5 (4.9)	5
潮紅	4 (4.0)	4	6 (5.8)	6
皮膚および皮下組織障害	22 (21.8)	36	21 (20.4)	47
そう痒症	5 (5.0)	5	5 (4.9)	17
脱毛	5 (5.0)	5	4 (3.9)	4
発疹	5 (5.0)	6	3 (2.9)	3
肝胆道系障害	20 (19.8)	25	10 (9.7)	12
胆石症	14 (13.9)	15	7 (6.8)	7
臨床検査	18 (17.8)	32	14 (13.6)	24
体重減少	8 (7.9)	8	9 (8.7)	10
膵酵素減少	6 (5.9)	7	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (16.8)	28	15 (14.6)	29
呼吸困難	6 (5.9)	7	1 (1.0)	2
咳嗽	5 (5.0)	5	3 (2.9)	8
口腔咽頭痛	5 (5.0)	5	3 (2.9)	4
血液およびリンパ系障害	8 (7.9)	14	7 (6.8)	7
貧血	6 (5.9)	6	1 (1.0)	1

N=被験者数
出典：［5.3.5.1-1　海外 726 試験 Table 14.3.1.2］
a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。

（3）海外 166 試験で比較的よくみられた有害事象

海外 166 試験で比較的よくみられた有害事象（発現率 10%以上）を表 2.7.4-32 に示す。

最も高頻度で発現した有害事象は「下痢」[43.3%（13/30 名）] であった。続いて発現率が高かったのは、「無力症」[26.7%（8/30 名）]、「腹痛」、「鼻咽頭炎」[各 13.3%（4/30 名）] であった。

表 2.7.4-32　比較的よくみられた有害事象（発現率 10%以上）：海外 166 試験

SOC [a)] PT	ATG 剤 120 mg N=30
	発現例数（%）
有害事象	25 (83.3)
胃腸障害	19 (63.3)
下痢	13 (43.3)
腹痛	4 (13.3)
鼓腸	3 (10.0)
腸閉塞	3 (10.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (40.0)
無力症	8 (26.7)
注射部位疼痛	3 (10.0)
感染症および寄生虫症	8 (26.7)
鼻咽頭炎	4 (13.3)
筋骨格系および結合組織障害	7 (23.3)
背部痛	3 (10.0)
代謝および栄養障害	6 (20.0)
高血糖	3 (10.0)
神経系障害	4 (13.3)
浮動性めまい	3 (10.0)
精神障害	3 (10.0)
不安	3 (10.0)

N=被験者数
出典：[5.3.5.2-3　海外 166 試験 Table 14.3.1.2 及び Table 14.3.1.4]
a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。

（4）海外併合安全性解析で比較的よくみられた有害事象

1）全被験者

海外併合安全性解析で比較的よくみられた有害事象（全期間の PT で発現率 5%超）を表 2.7.4-33 に示す。SOC「胃腸障害」で 5%を超える被験者で認めた有害事象（PT）は、「腹痛」[23.0%（87/378 名）]、「嘔吐」[14.6%（55/378 名）]、「悪心」[13.0%（49/378 名）]、「上腹部痛」[11.9%（45/378 名）]、「便秘」[10.1%（38/378 名）] 及び「放屁」[6.9%（26/378 名）] であった。下痢は被験者の 27.7%（92/332 名）で認めた [5.3.5.3-1　ISS Table AE-Ax.10-1]。

その他の SOC で高頻度（発現率 5%超）に認めた有害事象（PT）は、「頭痛」[13.5%（51/378 名）]、「疲労」[12.2%（46/378 名）]、「無力症」及び「胆石症」[10.8%（41/378 名）]、「背部痛」[10.6%（40/378 名）]、「食欲減退」[9.8%（37/378 名）]、「高血圧」及び「関節痛」[9.3%（35/378 名）]、及び「浮動性めまい」[8.7%（33/378 名）]、「鼻咽頭炎」[7.1%（27/378 名）]、「体重減少」及び「貧血」[6.6%（25/378 名）]、「尿路感染」[6.3%（24/378 名）]、「注射部位疼痛」、「筋骨格痛」、「呼吸困難」及び「高血糖」[6.1%

（23/378 名）]、「咳嗽」［5.6%（21/378 名）］であった。

SOC「神経系障害」（ATG 剤投与群 : 28.9%（46/159 名）、プラセボ投与群 : 15.0%（24/160 名）を除き、ATG 剤投与被験者とプラセボ投与被験者間で 10%を超える差は認めなかった。SOC「神経系障害」では ATG 剤投与群の発現例数はプラセボ投与群よりも多かったが、これは主に PT「頭痛」（ATG 剤投与群 : 15.1%（24/159 名）、プラセボ投与群 : 8.8%（14/160 名）及び「浮動性めまい」（ATG 剤投与群 : 8.8%（14/159 名）、プラセボ投与群 : 1.3%（2/160 名）によるものであった。

表 2.7.4-33　比較的よくみられた有害事象（発現率 5%超）: 海外併合安全性解析

SOC [a)] PT	全期間 [b)] ATG 剤 全用量 N=378	二重盲検期 [c)] ATG 剤 120 mg N=159	 プラセボ N=160
	発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）
有害事象	330 (87.3)	119 (74.8)	126 (78.8)
胃腸障害	211 (55.8)	78 (49.1)	73 (45.6)
腹痛	87 (23.0)	29 (18.2)	25 (15.6)
上腹部痛	45 (11.9)	9 (5.7)	10 (6.3)
嘔吐	55 (14.6)	23 (14.5)	12 (7.5)
悪心	49 (13.0)	20 (12.6)	19 (11.9)
放屁	26 (6.9)	15 (9.4)	10 (6.3)
便秘	38 (10.1)	14 (8.8)	16 (10.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	159 (42.1)	44 (27.7)	55 (34.4)
疲労	46 (12.2)	12 (7.5)	19 (11.9)
無力症	41 (10.8)	10 (6.3)	6 (3.8)
注射部位疼痛	23 (6.1)	9 (5.7)	5 (3.1)
感染症および寄生虫症	137 (36.2)	52 (32.7)	57 (35.6)
鼻咽頭炎	27 (7.1)	12 (7.5)	18 (11.3)
尿路感染	24 (6.3)	11 (6.9)	11 (6.9)
筋骨格系および結合組織障害	123 (32.5)	43 (27.0)	32 (20.0)
背部痛	40 (10.6)	13 (8.2)	15 (9.4)
筋骨格痛	23 (6.1)	7 (4.4)	4 (2.5)
関節痛	35 (9.3)	10 (6.3)	10 (6.3)
神経系障害	104 (27.5)	46 (28.9)	24 (15.0)
頭痛	51 (13.5)	24 (15.1)	14 (8.8)
浮動性めまい	33 (8.7)	14 (8.8)	2 (1.3)
代謝および栄養障害	109 (28.8)	36 (22.6)	24 (15.0)
食欲減退	37 (9.8)	12 (7.5)	10 (6.3)
高血糖	23 (6.1)	6 (3.8)	1 (0.6)
臨床検査	78 (20.6)	22 (13.8)	18 (11.3)
体重減少	25 (6.6)	9 (5.7)	8 (5.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	72 (19.0)	19 (11.9)	20 (12.5)
呼吸困難	23 (6.1)	6 (3.8)	5 (3.1)
咳嗽	21 (5.6)	7 (4.4)	4 (2.5)
肝胆道系障害	60 (15.9)	20 (12.6)	12 (7.5)
胆石症	41 (10.8)	14 (8.8)	8 (5.0)
血管障害	50 (13.2)	19 (11.9)	12 (7.5)
高血圧	35 (9.3)	13 (8.2)	6 (3.8)
血液およびリンパ系障害	34 (9.0)	9 (5.7)	8 (5.0)
貧血	25 (6.6)	6 (3.8)	2 (1.3)

N=被験者数

出典：［5.3.5.3-1　ISS Table AE-A.2-1］

a）MedDRA バージョン 18.1 を用いてコーディングした。

b）海外 726 試験、海外 166 試験、海外 729 試験、海外 730 試験、海外 216 試験、及び海外 718 試験

c）海外 726 試験及び海外 730 試験の二重盲検期

2）無症候性及び症候性 NET 被験者集団との比較

発現率に 10%以上の差を認めた PT は、胆石症であった（無症候性：17.6%、症候性：5.9%）［5.3.5.3-1　ISS Table AE-A1.2-1、Table AE-A2.2-1］。

3）海外 726 試験（ピボタル試験）と海外併合安全性解析データ間の比較

海外併合安全性解析データと比較して、海外 726 試験での有害事象（PT）の発現率の差が 10%を超えるものはなかった（表 2.7.4-34）。海外 726 試験と海外併合安全性解析対象集団間で 10%を超える差を認めたのは、SOC「胃腸障害」（それぞれ 67.3%、55.8%）、「血管障害」（それぞれ 23.8%、13.2%）であった。海外併合安全性解析では下痢を除外したため、SOC「胃腸障害」の差が生じたと考える。全体として海外 726 試験の安全性プロファイルは、海外併合安全性解析対象集団全体のプロファイルと類似していた。

表 2.7.4-34　比較的よくみられた有害事象の比較（発現率 5%超）：海外 726 試験及び海外併合安全性解析

SOC [a)] PT	海外 726 試験 [b)] ATG 剤 120 mg N=101	海外併合安全性解析 [c)] 全被験者 N=378
	発現例数（%）	発現例数（%）
有害事象	89 (88.1)	330 (87.3)
胃腸障害	68 (67.3)	211 (55.8)
下痢	35 (34.7)	—[d)]
腹痛	24 (23.8)	87 (23.0)
上腹部痛	8 (7.9)	45 (11.9)
嘔吐	19 (18.8)	55 (14.6)
悪心	15 (14.9)*	49 (13.0)
放屁	12 (11.9)	26 (6.9)
便秘	12 (11.9)	38 (10.1)
感染症および寄生虫症	42 (41.6)	137 (36.2)
鼻咽頭炎	10 (9.9)*	27 (7.1)
尿路感染	9 (8.9)	24 (6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	36 (35.6)	159 (42.1)
疲労	10 (9.9)	46 (12.2)
無力症	8 (7.9)	41 (10.8)
注射部位疼痛	8 (7.9)	23 (6.1)
筋骨格系および結合組織障害	34 (33.7)	123 (32.5)
背部痛	12 (11.9)	40 (10.6)
筋骨格痛	7 (6.9)	23 (6.1)
関節痛	10 (9.9)	35 (9.3)
神経系障害	33 (32.7)	104 (27.5)
頭痛	17 (16.8)*	51 (13.5)
浮動性めまい	10 (9.9)*	33 (8.7)

N=被験者数
出典：［5.3.5.3-1　ISS Table AE-A2.2-1 及び Table AE-A.2-1］
a）MedDRA バージョン 18.1 を用いてコーディングした。
b）海外 726 試験の上記データと CSR のデータで、事象を発現した被験者数が異なる。これは、ISS のデータセットと CSR で有害事象の定義が異なっていたことによる。その結果、上記の*で示した事象を発現した被験者数は、CSR の被験者数よりそれぞれ 1 名多い。
c）海外 726 試験、海外 166 試験、海外 729 試験、海外 730 試験、海外 216 試験、及び海外 718 試験
d）海外 730 試験、海外 718 試験及び海外 216 試験のデータ収集法が異なるため、全被験者を併合した有害事象には下痢は含まれていない。

表 2.7.4-34　比較的よくみられた有害事象の比較（発現率 5%超）: 海外 726 試験及び海外併合安全性解析（続き）

SOC [a)] PT	海外 726 試験 [b)] ATG 剤 120 mg N=101	海外併合安全性解析 [c)] 全被験者 N=378
	発現例数（%）	発現例数（%）
代謝および栄養障害	33 (32.7)	109 (28.8)
食欲減退	11 (10.9)*	37 (9.8)
糖尿病	7 (6.9)	16 (4.2)
高血糖	6 (5.9)	23 (6.1)
血管障害	24 (23.8)	50 (13.2)
高血圧	13 (12.9)	35 (9.3)
肝胆道系障害	20 (19.8)	60 (15.9)
胆石症	14 (13.9)	41 (10.8)
臨床検査	18 (17.8)	78 (20.6)
体重減少	8 (7.9)	25 (6.6)
膵酵素減少	6 (5.9)	7 (1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (16.8)	72 (19.0)
呼吸困難	6 (5.9)	23 (6.1)
咳嗽	5 (5.0)	21 (5.6)
血液およびリンパ系障害	8 (7.9)	34 (9.0)
貧血	6 (5.9)	25 (6.6)

N=被験者数
出典：[5.3.5.3-1　ISS Table AE-A2.2-1 及び Table AE-A.2-1]
a）MedDRA バージョン 18.1 を用いてコーディングした。
b）海外 726 試験の上記データと CSR のデータで、事象を発現した被験者数が異なる。これは、ISS のデータセットと CSR で有害事象の定義が異なっていたことによる。その結果、上記の*で示した事象を発現した被験者数は、CSR の被験者数よりそれぞれ 1 名多い。
c）海外 726 試験、海外 166 試験、海外 729 試験、海外 730 試験、海外 216 試験、及び海外 718 試験

（5）国内と海外の臨床試験における有害事象の比較

国内 001 試験及び国内 002 試験の安全性解析対象集団と海外 726 試験間で 10%を超える差を認めたのは、SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」（それぞれ 50.0%、35.6%）、「臨床検査」（それぞれ 34.4%、17.8%）及び「筋骨格系および結合組織障害」（それぞれ 21.9%、33.7%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（それぞれ 6.3%、16.8%）であった。

また、国内 001 試験及び国内 002 試験の安全性解析対象集団と海外併合安全性解析対象集団間で 10%を超える差を認めたのは、SOC「感染症および寄生虫症」（それぞれ 50.0%、36.2%）、「臨床検査」（それぞれ 34.4%、20.6%）、「筋骨格系および結合組織障害」（それぞれ 21.9%、32.5%）、「神経系障害」（それぞれ 12.5%、27.5%）であった。

全体として、国内 001 試験及び国内 002 試験の安全性プロファイルは、一部海外 726 試験及び海外併合安全性解析対象集団全体と比較して発現率に差を認める事象はあったが、国内外とも「胃腸障害」の発現率が最も高く、安全性プロファイルに大きな違いはなかった。

2.7.4.2.1.1.4　　重症度別有害事象

（1）国内001試験及び国内002試験の安全性解析における有害事象の重症度（CTCAEグレード）

国内001試験及び国内002試験の安全性解析における重症度別（CTCAEグレード別）に分類した有害事象の概要を表 2.7.4-35に示す。グレード3以上に該当した有害事象は40.6%（13/32名）の被験者に認めた。

国内001試験及び国内002試験の重症度別（CTCAEグレード別）に分類した有害事象の概要を、［2.7.6.5.5.1項］及び［2.7.6.6.5.1項］に示す。

表 2.7.4-35　重症度別（CTCAE評価）の比較的よくみられた有害事象（全てのグレード：発現率5%超、又はグレード3～グレード5：発現率1%超）：国内001試験及び国内002試験

SOC[a) b)] PT	ATG剤 120 mg　N=32			
	全ての グレード	グレード3	グレード4	グレード5
	発現例数(%)	発現例数(%)	発現例数(%)	発現例数(%)
有害事象	31 (96.9)	11 (34.4)	2 (6.3)	0
胃腸障害	20 (62.5)	3 (9.4)	0	0
白色便	6 (18.8)	0	0	0
腹痛	4 (12.5)	1 (3.1)	0	0
便秘	4 (12.5)	0	0	0
下痢	4 (12.5)	1 (3.1)	0	0
鼓腸	4 (12.5)	0	0	0
悪心	4 (12.5)	0	0	0
腹部膨満	3 (9.4)	0	0	0
齲歯	3 (9.4)	0	0	0
上腹部痛	2 (6.3)	1 (3.1)	0	0
口内炎	2 (6.3)	0	0	0
腹水	1 (3.1)	1 (3.1)	0	0
膵炎	1 (3.1)	1 (3.1)	0	0
十二指腸狭窄	1 (3.1)	1 (3.1)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (50.0)	0	0	0
注射部位硬結	9 (28.1)	0	0	0
発熱	4 (12.5)	0	0	0
注射部位そう痒感	3 (9.4)	0	0	0
倦怠感	3 (9.4)	0	0	0
注射部位疼痛	2 (6.3)	0	0	0
感染症および寄生虫症	16 (50.0)	1 (3.1)	0	0
鼻咽頭炎	11 (34.4)	0	0	0
麦粒腫	2 (6.3)	0	0	0
口腔ヘルペス	2 (6.3)	0	0	0
肝膿瘍	1 (3.1)	1 (3.1)	0	0

N=被験者数
出典：追加解析により算出
a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。
b）ある症例で複数有害事象が発現した場合、最も程度の重い重症度を集計した。

表 2.7.4-35　重症度別（CTCAE評価）の比較的よくみられた有害事象（全てのグレード：発現率5%超、又はグレード 3～グレード 5：発現率 1%超）：国内 001 試験及び国内 002 試験（続き）

SOC[a) b)] PT	ATG 剤 120 mg　N=32			
	全ての グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
	発現例数(%)	発現例数(%)	発現例数(%)	発現例数(%)
代謝および栄養障害	11 (34.4)	4 (12.5)	1 (3.1)	0
糖尿病	4 (12.5)	1 (3.1)	0	0
食欲減退	3 (9.4)	1 (3.1)	1 (3.1)	0
コントロール不良の糖尿病	2 (6.3)	1 (3.1)	0	0
高血糖	2 (6.3)	1 (3.1)	0	0
低アルブミン血症	1 (3.1)	1 (3.1)	0	0
臨床検査	11 (34.4)	4 (12.5)	1 (3.1)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (15.6)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (15.6)	1 (3.1)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (15.6)	3 (9.4)	0	0
体重減少	3 (9.4)	0	0	0
血中ブドウ糖減少	2 (6.3)	0	0	0
血中ブドウ糖増加	2 (6.3)	2 (6.3)	0	0
血中トリグリセリド増加	2 (6.3)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (6.3)	0	0	0
アミラーゼ増加	1 (3.1)	1 (3.1)	0	0
血中ビリルビン増加	1 (3.1)	0	1 (3.1)	0
血中ナトリウム減少	1 (3.1)	1 (3.1)	0	0
ヘモグロビン減少	1 (3.1)	1 (3.1)	0	0
リンパ球数減少	1 (3.1)	1 (3.1)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	7 (21.9)	0	0	0
背部痛	3 (9.4)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	5 (15.6)	0	0	0
発疹	2 (6.3)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (12.5)	1 (3.1)	0	0
肋骨骨折	2 (6.3)	0	0	0
交通事故	1 (3.1)	1 (3.1)	0	0
神経系障害	4 (12.5)	1 (3.1)	0	0
肝性脳症	1 (3.1)	1 (3.1)	0	0
血管障害	4 (12.5)	3 (9.4)	0	0
高血圧	3 (9.4)	3 (9.4)	0	0
外科および内科処置	1 (3.1)	1 (3.1)	0	0
副甲状腺摘出	1 (3.1)	1 (3.1)	0	0

N=被験者数
出典：追加解析により算出
a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。
b）ある症例で複数有害事象が発現した場合、最も程度の重い重症度を集計した。

（2）海外 726 試験の有害事象の重症度

海外 726 試験における重症度別に分類した有害事象の概要を投与群別に表 2.7.4-36 に示す。有害事象の重症度は、ほとんどが軽度［16.8%（17/101 名）］から中等度［43.6%（44/101 名）］であった。重度の有害事象を認めた被験者数は、プラセボ投与群と比較して、ATG 剤投与群の方が少なかった［ATG 剤投与群：25.7%（26/101 名）、プラセボ投与群：31.1%（32/103 名）］。

表 2.7.4-36　有害事象の投与群別の重症度：海外 726 試験

項目	ATG 剤 120 mg N=101	プラセボ N=103
	発現例数（%）	
有害事象 a)	89 (88.1)	93 (90.3)
有害事象の重症度		
重度	26 (25.7)	32 (31.1)
不明	2 (2.0)	0
中等度	44 (43.6)	44 (42.7)
軽度	17 (16.8)	17 (16.5)
有害事象の治験薬との因果関係 b)		
関連あり	50 (49.5)	29 (28.2)
関連なし	39 (38.6)	64 (62.1)
有害事象の治験薬との因果関係及び重症度 b) c)		
関連あり、重度	4 (4.0)	2 (1.9)
関連あり、不明	1 (1.0)	0
関連あり、中等度	27 (26.7)	14 (13.6)
関連あり、軽度	18 (17.8)	13 (12.6)
関連なし、重度	8 (7.9)	14 (13.6)
関連なし、中等度	21 (20.8)	35 (34.0)
関連なし、軽度	10 (9.9)	15 (14.6)
重篤な有害事象	25 (24.8)	32 (31.1)
重篤な副作用	3 (3.0)	1 (1.0)
治験中止に至った有害事象	3 (3.0)	3 (2.9)
死亡に至った有害事象	2 (2.0)	2 (1.9)
死亡 d)	2 (2.0)	2 (1.9)

N=被験者数
出典：［5.3.5.1-1　海外 726 試験 Table 14.3.1.1 及び Listing 16.2.7.2］
a）同一の被験者で複数の有害事象を認めた場合は、治験薬との関連あり>関連なし、及び重度>不明>中等度>軽度の順で、最も高位の事象を集計した。
b）治験薬との因果関係が不明の事象は関連ありとして集計した。
c）「治験薬との因果関係及び重症度」の分類については、因果関係、重症度の順に、最も高位のものを集計した。
d）有害事象でない事象による死亡、有害事象による死亡、疾患進行及びその他の理由による死亡を含む、治験期間中のすべての死亡例

また、国内 001 試験と比較するため、001 試験と同じ CTCAE 解析を用いて基準を統一した。海外 726 試験の安全性の結果を CTCAE に基づき評価するためには、海外 726 試験の個々の有害事象を CTCAE の有害事象別のグレードの定義に当てはめる必要があり、そのためには当時の医学的判断や医療機関で測定された検査データ等が必要となることから、実行性の面で困難であった。しかし、CTCAE の定義に基づき、海外 726 試験の個々の有害事象を評価することは可能であると考え、当時の医学的判断や医療機関で測定されたデータを用いずに、CRF データに基づきロジカルな方法で重症度の再評価を行えるよう

「CTCAE の原則に基づいた海外 726 試験の再評価基準」（表 2.7.4-37）を設定した。

表 2.7.4-37　有害事象の重症度CTCAE の原則に基づいた海外 726 試験の再評価基準

グレード	再評価基準
グレード 5	有害事象による死亡
グレード 4	重篤かつ、重篤と判断した理由が「生命を脅かす」である有害事象
グレード 3	グレード 5、グレード 4 に該当せず、重篤、又は 726 試験の重症度分類が「重度」である有害事象
グレード 2	グレード 5、グレード 4、グレード 3 に該当せず、追加の治療を必要とした有害事象
グレード 1	グレード 5、グレード 4、グレード 3、グレード 2 に該当しない有害事象

海外 726 試験で発現した個々の有害事象を表 2.7.4-37 の基準で再評価の上集計し、そのうち ATG 剤群又はプラセボ群のいずれかで高頻度（発現率：全てのグレードでは 5%超、グレード 3～グレード 5 では 1%超）で発現した有害事象を表 2.7.4-38 に示す。ATG 剤群の全てのグレードでの有害事象発現率は 88.1%（89/101 名）、グレード 3 が 26.7%（27/101 名）、グレード 4 が 2.0%（2/101 名）、グレード 5 が 2.0%（2/101 名）であった。全てのグレードの有害事象は、ATG 剤群（88.1%、89/101 名）、プラセボ群（90.3%、93/103 名）で同程度、グレード 3 では ATG 剤群（26.7%、27/101 名）よりプラセボ群（36.9%、38/103 名）の方が高頻度であり、グレード 4 で同程度（ATG 剤群：2.0%、2/101 名、プラセボ群：1.9%、2/103 名）、グレード 5 で同程度（ATG 剤群：2.0%、2/101 名、プラセボ群：1.9%、2/103 名）であった。グレード 3 以上の有害事象の発現率は ATG 剤群とプラセボ群で大きな違いは認めなかった。

SOC 別で全てのグレード及びグレード 3 に多く認めた有害事象は、いずれも「胃腸障害」（ATG 剤群：全てのグレード 67.3%、68/101 名、グレード 3　10.9%、11/101 名）であり、プラセボ群との比較では全てのグレードでは同程度（63.1%、65/103　名）であったが、グレード 3 ではプラセボ群（16.5%、17/103 名）の方が高頻度であった。

表 2.7.4-38　重症度別（CTCAE評価）の比較的よくみられた有害事象（全てのグレード：発現率 5%超、又はグレード 3～グレード 5：発現率 1%超）：海外 726 試験

SOC [a) b)] PT	ATG 剤 120 mg N=101 発現例数（%）				プラセボ N=103 発現例数（%）			
	全ての グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全ての グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
有害事象	89 (88.1)	27 (26.7)	2 (2.0)	2 (2.0)	93(90.3)	38(36.9)	2 (1.9)	2 (1.9)
胃腸障害	68 (67.3)	11 (10.9)	0	1 (1.0)	65(63.1)	17(16.5)	0	1 (1.0)
下痢	35 (34.7)	2 (2.0)	0	0	36(35.0)	9(8.7)	0	0
腹痛	24 (23.8)	2 (2.0)	0	0	17(16.5)	5(4.9)	0	0
悪心	14 (13.9)	1 (1.0)	0	0	14(13.6)	3(2.9)	0	0
嘔吐	19 (18.8)	4 (4.0)	0	0	9 (8.7)	3(2.9)	0	0
便秘	12 (11.9)	1 (1.0)	0	0	13(12.6)	1(1.0)	0	0
鼓腸	12 (11.9)	1 (1.0)	0	0	9 (8.7)	1(1.0)	0	0
上腹部痛	8 (7.9)	3 (3.0)	0	0	8 (7.8)	1 (1.0)	0	0
消化不良	3 (3.0)	0	0	0	6 (5.8)	0	0	0
痔核	0	0	0	0	6 (5.8)	0	0	0
感染症および寄生虫症	41 (40.6)	7 (6.9)	1 (1.0)	1 (1.0)	46 (44.7)	6(5.8)	0	0
鼻咽頭炎	9 (8.9)	1 (1.0)	0	0	16(15.5)	0	0	0
尿路感染	9 (8.9)	3 (3.0)	0	0	9 (8.7)	2(1.9)	0	0
上気道感染	2 (2.0)	0	0	0	6 (5.8)	0	0	0
胃腸炎	1 (1.0)	0	0	0	4 (3.9)	2 (1.9)	0	0
肝膿瘍	2 (2.0)	2 (2.0)	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	36 (35.6)	1 (1.0)	0	0	43(41.7)	3(2.9)	0	0
疲労	10 (9.9)	0	0	0	15(14.6)	0	0	0
無力症	8 (7.9)	0	0	0	5 (4.9)	0	0	0
注射部位疼痛	8 (7.9)	0	0	0	4 (3.9)	0	0	0
末梢性浮腫	5 (5.0)	0	0	0	7 (6.8)	0	0	0
発熱	4 (4.0)	0	0	0	6 (5.8)	1(1.0)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	34 (33.7)	4 (4.0)	0	0	24(23.3)	6 (5.8)	0	0
背部痛	12 (11.9)	1 (1.0)	0	0	11(10.7)	1 (1.0)	0	0
関節痛	10 (9.9)	1 (1.0)	0	0	9 (8.7)	2(1.9)	0	0
筋骨格痛	7 (6.9)	1 (1.0)	0	0	3 (2.9)	0	0	0
代謝および栄養障害	32 (31.7)	4 (4.0)	1 (1.0)	0	19(18.4)	4(3.9)	0	0
食欲減退	10 (9.9)	0	0	0	9 (8.7)	0	0	0
糖尿病	7 (6.9)	1 (1.0)	0	0	4 (3.9)	0	0	0
高血糖	6 (5.9)	2 (2.0)	0	0	0	0	0	0
低血糖症	2 (2.0)	0	0	0	2 (1.9)	2(1.9)	0	0
神経系障害	32 (31.7)	2 (2.0)	0	0	19(18.4)	3(2.9)	0	0
頭痛	16 (15.8)	0	0	0	11(10.7)	1(1.0)	0	0
浮動性めまい	9 (8.9)	0	0	0	2 (1.9)	1 (1.0)	0	0
血管障害	24 (23.8)	2 (2.0)	1 (1.0)	0	18 (17.5)	1 (1.0)	0	1 (1.0)
高血圧	13 (12.9)	0	0	0	5 (4.9)	0	0	0
潮紅	4 (4.0)	0	0	0	6 (5.8)	0	0	0
臨床検査	18 (17.8)	1 (1.0)	0	0	14 (13.6)	1 (1.0)	0	0
体重減少	8 (7.9)	1 (1.0)	0	0	9 (8.7)	0	0	0
膵酵素減少	6 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (16.8)	2 (2.0)	0	0	15 (14.6)	2 (1.9)	1 (1.0)	0
呼吸困難	6 (5.9)	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0
肝胆道系障害	20 (19.8)	5 (5.0)	0	1 (1.0)	10 (9.7)	3 (2.9)	0	0
胆石症	14(13.9)	1 (1.0)	0	0	7 (6.8)	0	0	0
肝不全	3 (3.0)	2 (2.0)	0	0	0	0	0	0

N=被験者数
出典：追加解析により算出
a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。
b）同一症例で複数認める場合は、最も重い重症度を基準とした。

表 2.7.4-38　重症度別（CTCAE評価）の比較的よくみられた有害事象（全てのグレード：発現率 5%超、又はグレード 3～グレード 5：発現率 1%超）：海外 726 試験（続き）

SOC [a) b)] PT	ATG 剤 120 mg N=101 発現例数（%）				プラセボ N=103 発現例数（%）			
	全ての グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5	全ての グレード	グレード 3	グレード 4	グレード 5
精神障害	14 (13.9)	2 (2.0)	0	0	8 (7.8)	3 (2.9)	0	0
錯乱状態	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	3 (2.9)	3 (2.9)	0	0
血液およびリンパ系障害	8 (7.9)	3 (3.0)	0	0	7 (6.8)	1 (1.0)	0	0
貧血	6 (5.9)	3 (3.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0

N=被験者数
出典：追加解析により算出
a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。
b）同一症例で複数認める場合は、最も重い重症度を基準とした。

（3）海外 166 試験の有害事象の重症度

海外 166 試験における重症度及び治験薬との関連の有無別に分類した有害事象の概要を表 2.7.4-39 に示す。

重症度の発現割合では、軽度の有害事象が最も多く、73.3%（22/30 名）であった。重度の有害事象を 16.7%（5/30 名）で認めた。

また、重症度別の比較的よくみられた有害事象（発現率 10%以上）を表 2.7.4-40 に示す。

表 2.7.4-39　有害事象の重症度：海外 166 試験

項目	ATG 剤 120 mg N=30 発現例数（%）
有害事象	25 (83.3)
有害事象の重症度	
重度	5 (16.7)
中等度	17 (56.7)
軽度	22 (73.3)
該当なし	1 (3.3)
有害事象の治験薬との因果関係	
関連あり	19 (63.3)
関連なし	23 (76.7)
有害事象の治験薬との因果関係及び重症度	
関連あり、重度	1 (3.3)
関連あり、中等度	8 (26.7)
関連あり、軽度	17 (56.7)
関連なし、重度	5 (16.7)
関連なし、中等度	16 (53.3)
関連なし、軽度	18 (60.0)
該当なし	1 (3.3)
重篤な有害事象	6 (20.0)
治験中止に至った有害事象	3(10.0)
死亡に至った有害事象	2 (6.7)

N=被験者数
出典：[5.3.5.2-3　海外 166 試験 Table 14.3.1.1]

表 2.7.4-40　重症度別の比較的よくみられた有害事象（因果関係別）（発現率 10%以上）：海外 166 試験

SOC [a)] PT	ATG 剤 120 mg　N=30									
	重度 発現例数（%）		中等度 発現例数（%）		軽度 発現例数（%）		該当なし 発現例数（%）		合計 発現例数（%）	
	関連なし	関連あり	関連なし	関連あり	関連なし	関連あり	関連なし	関連あり	関連なし	関連あり
有害事象	5 (16.7)	1 (3.3)	16 (53.3)	8 (26.7)	18 (60.0)	17 (56.7)	1 (3.3)	-	23 (76.7)	19 (63.3)
胃腸障害	3 (10.0)	1 (3.3)	6 (20.0)	4 (13.3)	8 (26.7)	12 (40.0)	-	-	12 (40.0)	13 (43.3)
下痢	-	-	1 (3.3)	3 (10.0)	3 (10.0)	9 (30.0)	-	-	4 (13.3)	12 (40.0)
腹痛	1 (3.3)	-	1 (3.3)	-	3 (10.0)	2 (6.7)	-	-	3 (10.0)	2 (6.7%)
鼓腸	-	-	-	1 (3.3)	-	2 (6.7)	-	-	-	3 (10.0)
腸閉塞	2 (6.7)	-	1 (3.3)	-	-	-	-	-	3 (10.0)	-
一般・全身障害および投与部位の状態	-	-	4 (13.3)	5 (16.7)	3 (10.0)	9 (30.0)	-	-	5 (16.7)	10 (33.3)
無力症	-	-	3 (10.0)	4 (13.3)	2 (6.7)	5 (16.7)	-	-	4 (13.3)	6 (20.0)
注射部位疼痛	-	-	-	2 (6.7)	1 (3.3)	3 (10.0)	-	-	1 (3.3)	3 (10.0)
感染症および寄生虫症	-	-	3 (10.0)	1 (3.3)	4 (13.3)	-	-	-	7 (23.3)	1 (3.3)
鼻咽頭炎	-	-	1 (3.3)	-	3 (10.0)	-	-	-	4 (13.3)	-
筋骨格系および結合組織障害	-	-	4 (13.3)	-	5 (16.7)	-	-	-	7 (23.3)	-
背部痛	-	-	1 (3.3)	-	2 (6.7)	-	-	-	3 (10.0)	-
代謝および栄養障害	-	-	1 (3.3)	1 (3.3)	4 (13.3)	1 (3.3)	-	-	5 (16.7)	2 (6.7)
高血糖	-	-	-	-	3 (10.0)	1 (3.3)	-	-	3 (10.0)	1 (3.3)
精神障害	-	-	-	-	3 (10.0)	-	-	-	3 (10.0)	-
不安	-	-	-	-	3 (10.0)	-	-	-	3 (10.0)	-

N=被験者数
出典：［5.3.5.2-3　海外 166 試験 Table 14.3.1.5］
a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。

（4）海外併合安全性解析の有害事象の重症度

1）全被験者

重度と判定された有害事象が 31.0%（117/378 名）で認めたが、全体として多くの事象は軽度から中等度であった。重度の有害事象のうち、27.5%（104/378 名）は治験薬との関連なしと判断された（表 2.7.4-41 及び表 2.7.4-42）。治験中止に至った重度の副作用は 1.1%（4/378 名）に発現し、そのうち 1 名（0.3%）（腫瘍壊死）は重篤であった。

最も高頻度（1%以上 5%未満の被験者で報告）に発現した重度の有害事象は、SOC「胃腸障害」11.1%（42/378 名）であった（表 2.7.4-42）。

ATG 剤投与被験者とプラセボ投与被験者間で大きな違いは認めなかった。

表 2.7.4-41　重度の有害事象の概要（下痢及び潮紅を除く）：海外併合安全性解析

項目	全期間 [a)] ATG 剤 全用量 N=378			
	重度でない		重度	
	治験薬との関連あり	治験薬との関連なし	治験薬との関連あり	治験薬との関連なし
	発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）
有害事象	180 (47.6)	301 (79.6)	22 (5.8)	104 (27.5)
副作用	180 (47.6)	0 (0.0)	22 (5.8)	0 (0.0)
重度の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	22 (5.8)	104 (27.5)
重篤な有害事象	9 (2.4)	44 (11.6)	11 (2.9)	75 (19.8)
重篤な副作用	9 (2.4)	0 (0.0)	11 (2.9)	0 (0.0)
治験中止に至った有害事象	2 (0.5)	8 (2.1)	4 (1.1)	11 (2.9)
治験中止に至った重篤な有害事象	1 (0.3)	2 (0.5)	1 (0.3)	11 (2.9)
死亡に至った重篤な有害事象	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	17 (4.5)

N=被験者数
出典：[5.3.5.3-1　ISS Table AE-A.1-7]
a）海外 726 試験、海外 166 試験、海外 729 試験、海外 730 試験、海外 216 試験、及び海外 718 試験

表 2.7.4-42　重度の有害事象（下痢及び潮紅を除く）（発現率 1%超）：海外併合安全性解析

SOC [a)] PT	全期間 [b)] ATG 剤 全用量 N=378 発現例数（%）	二重盲検期 [c)] ATG 剤 120 mg N=159 発現例数（%）	二重盲検期 [c)] プラセボ N=160 発現例数（%）
重度の有害事象	117 (31.0)	31 (19.5)	34 (21.3)
胃腸障害	42 (11.1)	11 (6.9)	11 (6.9)
腹痛	13 (3.4)	2 (1.3)	5 (3.1)
上腹部痛	7 (1.9)	4 (2.5)	1 (0.6)
腸閉塞	6 (1.6)	2 (1.3)	2 (1.3)
イレウス	4 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
小腸閉塞	4 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	19 (5.0)	11 (6.9)	6 (3.8)
尿路感染	4 (1.1)	3 (1.9)	2 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (5.3)	1 (0.6)	1 (0.6)
疲労	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
疾患進行	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

N=被験者数
出典：[5.3.5.3-1　ISS Table AE-A.4-1]
a）MedDRA バージョン 18.1 を用いてコーディングした。
b）海外 726 試験、海外 166 試験、海外 729 試験、海外 730 試験、海外 216 試験、及び海外 718 試験
c）海外 726 試験及び海外 730 試験の二重盲検期

重度の下痢は 4 件で認めた［0.6%（2/332 名）で認めた 3 件が治験薬との関連あり、0.3%（1/332 名）で認めた 1 件が関連なし］。（表 2.7.4-43）重度の潮紅は 3 件で認めた［0.9%（3/332 名）で報告された 3 件全てが治験薬との関連あり］。（表 2.7.4-44）

表 2.7.4-43　下痢の概要（重症度及び治験薬との因果関係別）：海外併合安全性解析

項目	全期間 a) ATG 剤 全用量 N=332			
	重度でない 重度			
	治験薬との関連あり	治験薬との関連なし	治験薬との関連あり	治験薬との関連なし
	発現例数（%）［発現件数］	発現例数（%）［発現件数］	発現例数（%）［発現件数］	発現例数（%）［発現件数］
下痢	62 (18.7) [127]	43 (13.0) [77]	2 (0.6) [3]	1 (0.3) [1]
下痢の副作用	62 (18.7) [127]	0 (0.0) [0]	2 (0.6) [3]	0 (0.0) [0]
重度の下痢	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	2 (0.6) [3]	1 (0.3) [1]
重篤な下痢	0 (0.0) [0]	1 (0.3) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
重篤な下痢の副作用	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
治験中止に至った下痢	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
治験中止に至った重篤な下痢	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
死亡に至った重篤な下痢	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]

N=被験者数
出典：［5.3.5.3-1　ISS Table AE-Ax.10-5］
a）海外 726 試験、海外 166 試験、海外 729 試験、海外 730 試験（LTOLE 期に参加した被験者のみ）、海外 216 試験、及び海外 718 試験

表 2.7.4-44　潮紅の概要（重症度及び治験薬との因果関係別）：海外併合安全性解析

項目	全期間 a) ATG 剤 全用量 N=332			
	重度でない		重度	
	治験薬との関連あり	治験薬との関連なし	治験薬との関連あり	治験薬との関連なし
	発現例数（%）［発現件数］	発現例数（%）［発現件数］	発現例数（%）［発現件数］	発現例数（%）［発現件数］
潮紅	2 (0.6) [2]	17 (5.1) [21]	3 (0.9) [3]	0 (0.0) [0]
潮紅の副作用	2 (0.6) [2]	0 (0.0) [0]	3 (0.9) [3]	0 (0.0) [0]
重度の潮紅	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	3 (0.9) [3]	0 (0.0) [0]
重篤な潮紅	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (0.3) [1]	0 (0.0) [0]
重篤な潮紅の副作用	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	1 (0.3) [1]	0 (0.0) [0]
治験中止に至った潮紅	1 (0.3) [1]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
治験中止に至った重篤な潮紅	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]
死亡に至った重篤な潮紅	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]	0 (0.0) [0]

N=被験者数
出典：［5.3.5.3-1　ISS Table AE-Ax.12-5］
a）海外 726 試験、海外 166 試験、海外 729 試験、海外 730 試験（LTOLE 期に参加した被験者のみ）、海外 216 試験、及び海外 718 試験

2）無症候性及び症候性 NET 被験者集団との比較

無症候性及び症候性 NET 被験者集団間で、比較的よくみられた重度の有害事象の発生率に大きな違いは認めなかった（表 2.7.4-45）。

表 2.7.4-45 重度の有害事象　無症候性及び症候性NET被験者集団の比較（発現率 1%超）：海外併合安全性解析

SOC [a)] PT	全期間 ATG 剤 全用量		
	全被験者 [b)] N=378 発現例数（%）	無症候性 [c)] N=159 発現例数（%）	症候性 [d)] N=219 発現例数（%）
重度の有害事象	117 (31.0)	49 (30.8)	68 (31.1)
胃腸障害	42 (11.1)	20 (12.6)	22 (10.0)
腹痛	13 (3.4)	8 (5.0)	5 (2.3)
上腹部痛	7 (1.9)	4 (2.5)	3 (1.4)
下腹部痛	2 (0.5)	2 (1.3)	0 (0.0)
下痢 [e)]	NA	2 (1.3)	NA
腸閉塞	6 (1.6)	4 (2.5)	2 (0.9)
イレウス	4 (1.1)	2 (1.3)	2 (0.9)
嘔吐	3 (0.8)	3 (1.9)	0 (0.0)
放屁	2 (0.5)	2 (1.3)	0 (0.0)
小腸閉塞	4 (1.1)	1 (0.6)	3 (1.4)
感染症および寄生虫症	19 (5.0)	10 (6.3)	9 (4.1)
尿路感染	4 (1.1)	4 (2.5)	0 (0.0)
肝膿瘍	2 (0.5)	2 (1.3)	0 (0.0)
肺炎	2 (0.5)	2 (1.3)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	12 (3.2)	7 (4.4)	5 (2.3)
背部痛	3 (0.8)	2 (1.3)	1 (0.5)
肝胆道系障害	8 (2.1)	7 (4.4)	1 (0.5)
肝不全	3 (0.8)	3 (1.9)	0 (0.0)
胆石症	2 (0.5)	2 (1.3)	0 (0.0)
神経系障害	10 (2.6)	5 (3.1)	5 (2.3)
頭痛	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (1.4)
栄養及び代謝障害	12 (3.2)	4 (2.5)	8 (3.7)
高血糖	3 (0.8)	1 (0.6)	3 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (5.3)	4 (2.5)	16 (7.3)
疲労	4 (1.1)	1 (0.6)	3 (1.4)
疾患進行	4 (1.1)	0 (0.0)	4 (1.8)
死亡	3 (0.8)	0 (0.0)	3 (1.4)

N=被験者数；NA=該当なし

出典：［5.3.5.3-1　ISS Table AE-A.4-1、AE-A1.4-1 及び AE-A2.4-1］

a）MedDRA バージョン 18.1 を用いてコーディングした。

b）海外 726 試験、海外 166 試験、海外 729 試験、海外 730 試験、海外 216 試験、及び海外 718 試験、下痢及び潮紅を除く。

c）海外 726 試験、海外 166 試験、及び海外 729 試験（無症候性 NET 被験者のみ）、下痢及び潮紅を含む。

d）海外 730 試験、海外 216 試験、海外 718 試験及び海外 166 試験（症候性 NET 被験者のみ）、下痢及び潮紅を除く。

e）下痢及び潮紅は［5.3.5.3-1　ISS Table AE-A.4-1 及び AE-A1.4-1］には含まれていない。

2.7.4.2.1.1.5　　発現時期別の有害事象

（1）国内 001 試験及び国内 002 試験の安全性解析における発現時期別の有害事象

国内 001 試験及び国内 002 試験の安全性解析における発現時期（治験薬投与開始日～84 日後、投与開始 85 日～168 日後、投与開始 169 日～252 日後、投与開始 253 日～336 日後、投与開始 337 日～420 日後、投与開始 421 日～504 日後、投与開始 505 日～588 日後、投与開始 589 日～672 日後、投与開始 673 日後～）別の有害事象の概要を表 2.7.4-46 に、発現時期別の副作用の概要を表 2.7.4-47 に示す。

発現時期別の有害事象について、「白色便」は治験薬投与開始日～84 日後に 15.6%（5/32 名）の被験者で認め、その後はいずれも 10%未満であり、治験薬投与開始初期に比較的多く発現する傾向を認めた。その他、治験薬投与開始初期に比較的多く発現する傾向、又は治験薬投与継続に従って発現率が上昇する傾向の事象は認めなかった。

発現時期別の副作用について、「白色便」は治験薬投与開始日～84 日後に 15.6%（5/32 名）の被験者で認め、治験薬投与 85 日目以降は 0%～6.3%であり、治験薬投与開始初期に比較的多く発現する傾向を認めた。その他、治験薬投与開始初期に比較的多く発現する傾向、又は治験薬投与継続に伴い発現率が上昇する傾向の事象は認めなかった。

表 2.7.4-46 発現時期別の有害事象（発現率 5%以上）：国内 001 試験及び国内 002 試験

SOC[a)] PT	ATG 剤 120 mg (N=32)								
	≤ 84 日 N=32 発現例数（%） ［発現件数］	85 日≤ - ≤168 日 N=32 発現例数（%） ［発現件数］	169 日≤ - ≤252 日 N=25 発現例数（%） ［発現件数］	253 日≤ - ≤336 日 N=20 発現例数（%） ［発現件数］	337 日≤ - ≤420 日 N=18 発現例数（%） ［発現件数］	421 日≤ - ≤504 日 N=15 発現例数（%） ［発現件数］	505 日≤ - ≤588 日 N=14 発現例数（%） ［発現件数］	589 日≤ - ≤672 日 N=8 発現例数（%） ［発現件数］	673 日≤ N=1 発現例数（%） ［発現件数］
有害事象	24 (75.0) [81]	20 (62.5) [65]	19 (76.0) [50]	11 (55.0) [26]	9 (50.0) [25]	11 (73.3) [23]	5 (35.7) [12]	2 (25.0) [4]	0
胃腸障害	15 (46.9) [32]	8 (25.0) [12]	6 (24.0) [8]	4 (20.0) [6]	1 (5.6) [1]	2 (13.3) [2]	2 (14.3) [4]	0	0
白色便	5 (15.6) [10]	2 (6.3) [2]	1 (4.0) [1]	1 (5.0) [1]	1 (5.6) [1]	0	0	0	0
悪心	2 (6.3) [2]	1 (3.1) [2]	2 (8.0) [2]	1 (5.0) [2]	0	0	0	0	0
鼓腸	3 (9.4) [3]	2 (6.3) [2]	0	0	0	0	0	0	0
腹痛	2 (6.3) [3]	0	1 (4.0) [1]	1 (5.0) [1]	0	0	0	0	0
便秘	2 (6.3) [2]	1 (3.1) [1]	0	0	0	1 (6.7) [1]	0	0	0
下痢	2 (6.3) [2]	1 (3.1) [1]	0	1 (5.0) [1]	0	0	0	0	0
腹部膨満	2 (6.3) [2]	1 (3.1) [1]	0	0	0	0	0	0	0
齲歯	0	2 (6.3) [2]	1 (4.0) [1]	0	0	0	0	0	0
口内炎	1 (3.1) [1]	0	0	0	0	1 (6.7) [1]	1 (7.1) [2]	0	0
上腹部痛	2 (6.3) [2]	0	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (3.1) [1]	0	0	0	0	0	1 (7.1) [1]	0	0
十二指腸潰瘍	0	0	0	1 (5.0) [1]	0	0	0	0	0
歯痛	0	0	0	0	0	0	1 (7.1) [1]	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (25.0) [18]	8 (25.0) [23]	5 (20.0) [11]	6 (30.0) [10]	4 (22.2) [9]	4 (26.7) [8]	1 (7.1) [2]	1 (12.5) [2]	0
注射部位硬結	5 (15.6) [10]	5 (15.6) [13]	4 (16.0) [10]	5 (25.0) [9]	3 (16.7) [7]	4 (26.7) [8]	1 (7.1) [2]	1 (12.5) [2]	0
注射部位そう痒感	3 (9.4) [4]	2 (6.3) [3]	0	0	0	0	0	0	0
発熱	1 (3.1) [1]	3 (9.4) [3]	1 (4.0) [1]	0	0	0	0	0	0
倦怠感	2 (6.3) [2]	1 (3.1) [2]	0	0	0	0	0	0	0
注射部位疼痛	0	0	0	1 (5.0) [1]	1 (5.6) [1]	0	0	0	0
疼痛	0	0	0	0	1 (5.6) [1]	0	0	0	0

N=被験者数

出典：追加解析により算出

a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。

表 2.7.4-46 発現時期別の有害事象（発現率 5%以上）：国内 001 試験及び国内 002 試験（続き）

SOC[a)] PT	ATG 剤 120 mg (N=32)								
	≤ 84 日 N=32 発現例数（%） ［発現件数］	85 日≤ - ≤168 日 N=32 発現例数（%） ［発現件数］	169 日≤ - ≤252 日 N=25 発現例数（%） ［発現件数］	253 日≤ - ≤336 日 N=20 発現例数（%） ［発現件数］	337 日≤- ≤420 日 N=18 発現例数（%） ［発現件数］	421 日≤ - ≤504 日 N=15 発現例数（%） ［発現件数］	505 日≤ - ≤588 日 N=14 発現例数（%） ［発現件数］	589 日≤ - ≤672 日 N=8 発現例数（%） ［発現件数］	673 日≤ N=1 発現例数（%） ［発現件数］
感染症および寄生虫症	4 (12.5) [4]	6 (18.8) [7]	4 (16.0) [4]	4 (20.0) [4]	4 (22.2) [4]	3 (20.0) [3]	2 (14.3) [2]	2 (25.0) [2]	0
鼻咽頭炎	3 (9.4) [3]	2 (6.3) [2]	2 (8.0) [2]	0	3 (16.7) [3]	1 (6.7) [1]	0	2 (25.0) [2]	0
麦粒腫	0	0	1 (4.0) [1]	0	0	0	1 (7.1) [2]	0	0
口腔カンジダ症	0	0	0	0	1 (5.6) [1]	1 (6.7) [1]	0	0	0
歯周炎	0	0	1 (4.0) [1]	1 (5.0) [1]	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	1 (3.1) [1]	0	0	0	1 (6.7) [1]	0	0	0
感染性結膜炎	0	0	0	1 (5.0) [1]	0	0	0	0	0
インフルエンザ	0	0	0	1 (5.0) [1]	0	0	0	0	0
肝膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (7.1) [1]	0	0
上気道感染	0	0	0	1 (5.0) [1]	0	0	0	0	0
臨床検査	6 (18.8) [11]	4 (12.5) [8]	7 (28.0) [16]	0	2 (11.1) [3]	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (9.4) [3]	1 (3.1) [1]	1 (4.0) [1]	0	1 (5.6) [1]	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.3) [2]	1 (3.1) [1]	2 (8.0) [2]	0	1 (5.6) [1]	0	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (6.3) [2]	0	2 (8.0) [2]	0	1 (5.6) [1]	0	0	0	0
体重減少	0	2 (6.3) [2]	1 (4.0) [1]	0	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	2 (8.0) [2]	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	3 (9.4) [3]	6 (18.8) [7]	3 (12.0) [4]	1 (5.0) [1]	1 (5.6) [1]	0	1 (7.1) [1]	0	0
糖尿病	0	2 (6.3) [2]	1 (4.0) [1]	0	0	0	1 (7.1) [1]	0	0
食欲減退	2 (6.3) [2]	1 (3.1) [1]	1 (4.0) [1]	0	0	0	0	0	0
コントロール不良の糖尿病	0	2 (6.3) [2]	0	0	0	0	0	0	0
低カルシウム血症	0	0	0	0	1 (5.6) [1]	0	0	0	0
高アミラーゼ血症	0	0	0	1 (5.0) [1]	0	0	0	0	0

N=被験者数
出典：追加解析により算出
a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。

表 2.7.4-46 発現時期別の有害事象（発現率 5%以上）：国内 001 試験及び国内 002 試験（続き）

SOC[a)] PT	ATG 剤 120 mg (N=32)								
	≤ 84 日 N=32 発現例数（%） ［発現件数］	85 日≤ - ≤168 日 N=32 発現例数（%） ［発現件数］	169 日≤ - ≤252 日 N=25 発現例数（%） ［発現件数］	253 日≤ - ≤336 日 N=20 発現例数（%） ［発現件数］	337 日≤ - ≤420 日 N=18 発現例数（%） ［発現件数］	421 日≤ - ≤504 日 N=15 発現例数（%） ［発現件数］	505 日≤ - ≤588 日 N=14 発現例数（%） ［発現件数］	589 日≤ - ≤672 日 N=8 発現例数（%） ［発現件数］	673 日≤ N=1 発現例数（%） ［発現件数］
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.1) [1]	0	1 (4.0) [1]	1 (5.0) [1]	1 (5.6) [1]	3 (20.0) [3]	0	0	0
肋骨骨折	0	0	0	0	0	2 (13.3) [2]	0	0	0
交通事故	0	0	0	0	0	1 (6.7) [1]	0	0	0
脊椎圧迫骨折	0	0	0	1 (5.0) [1]	0	0	0	0	0
挫傷	0	0	0	0	1 (5.6) [1]	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.1) [1]	1 (3.1) [1]	2 (8.0) [2]	1 (5.0) [1]	0	1 (6.7) [1]	1 (7.1) [1]	0	0
背部痛	0	1 (3.1) [1]	0	1 (5.0) [1]	0	0	1 (7.1) [1]	0	0
関節炎	0	0	0	0	0	1 (6.7) [1]	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (6.3) [2]	1 (3.1) [1]	1 (4.0) [1]	1 (5.0) [1]	0	2 (13.3) [2]	0	0	0
発疹	1 (3.1) [1]	0	0	1 (5.0) [1]	0	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	0	0	1 (6.7) [1]	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	1 (6.7) [1]	0	0	0
肝胆道系障害	1 (3.1) [1]	2 (6.3) [2]	1 (4.0) [1]	0	0	0	1 (7.1) [1]	0	0
胆管炎	0	0	0	0	0	0	1 (7.1) [1]	0	0
神経系障害	2 (6.3) [2]	1 (3.1) [1]	0	0	1 (5.6) [1]	1 (6.7) [1]	0	0	0
痙攣	0	0	0	0	0	1 (6.7) [1]	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (5.6) [1]	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.1) [1]	1 (3.1) [1]	0	1 (5.0) [1]	1 (5.6) [1]	0	0	0	0
上気道の炎症	1 (3.1) [1]	0	0	1 (5.0) [1]	1 (5.6) [1]	0	0	0	0
血管障害	1 (3.1) [1]	1 (3.1) [1]	0	0	1 (5.6) [1]	1 (6.7) [1]	0	0	0
高血圧	1 (3.1) [1]	1 (3.1) [1]	0	0	0	1 (6.7) [1]	0	0	0
ほてり	0	0	0	0	1 (5.6) [1]	0	0	0	0
心臓障害	1 (3.1) [1]	0	1 (4.0) [1]	0	0	0	1 (7.1) [1]	0	0
心房細動	0	0	0	0	0	0	1 (7.1) [1]	0	0
精神障害	1 (3.1) [1]	1 (3.1) [1]	0	0	1 (5.6) [1]	0	0	0	0
不眠症	1 (3.1) [1]	0	0	0	1 (5.6) [1]	0	0	0	0
眼障害	0	0	1 (4.0) [1]	1 (5.0) [1]	0	0	0	0	0
眼の異常感	0	0	0	1 (5.0) [1]	0	0	0	0	0

N=被験者数

出典：追加解析により算出

a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。

表 2.7.4-46　発現時期別の有害事象（発現率 5%以上）：国内 001 試験及び国内 002 試験（続き）

SOC[a)] PT	ATG 剤 120 mg (N=32)								
	≤ 84 日 N=32 発現例数（%） ［発現件数］	85 日≤ - ≤168 日 N=32 発現例数（%） ［発現件数］	169 日≤ - ≤252 日 N=25 発現例数（%） ［発現件数］	253 日≤ - ≤336 日 N=20 発現例数（%） ［発現件数］	337 日≤ - ≤420 日 N=18 発現例数（%） ［発現件数］	421 日≤ - ≤504 日 N=15 発現例数（%） ［発現件数］	505 日≤ - ≤588 日 N=14 発現例数（%） ［発現件数］	589 日≤ - ≤672 日 N=8 発現例数（%） ［発現件数］	673 日≤ N=1 発現例数（%） ［発現件数］
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	1 (6.7) [1]	0	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	0	1 (6.7) [1]	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	0	0	1 (6.7) [1]	0	0	0
節足動物刺傷アレルギー	0	0	0	0	0	1 (6.7) [1]	0	0	0
外科および内科処置	0	0	0	0	1 (5.6) [2]	0	0	0	0
膀胱カテーテル留置	0	0	0	0	1 (5.6) [1]	0	0	0	0
副甲状腺摘出	0	0	0	0	1 (5.6) [1]	0	0	0	0

N=被験者数
出典：追加解析により算出
a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。

表 2.7.4-47 発現時期別の副作用（発現率 5%以上）：国内 001 試験及び国内 002 試験

SOC[a)] PT	ATG 剤 120 mg (N=32)								
	≤ 84 日 N=32 発現例数（%） ［発現件数］	85 日≤ - ≤168 日 N=32 発現例数（%） ［発現件数］	169 日≤ - ≤252 日 N=25 発現例数（%） ［発現件数］	253 日≤ - ≤336 日 N=20 発現例数（%） ［発現件数］	337 日≤ - ≤420 日 N=18 発現例数（%） ［発現件数］	421 日≤ - ≤504 日 N=15 発現例数（%） ［発現件数］	505 日≤ - ≤588 日 N=14 発現例数（%） ［発現件数］	589 日≤ - ≤672 日 N=8 発現例数（%） ［発現件数］	673 日≤ N=1 発現例数（%） ［発現件数］
副作用	16 (50.0) [50]	17 (53.1) [38]	9 (36.0) [18]	8 (40.0) [13]	5 (27.8) [11]	4 (26.7) [9]	3 (21.4) [4]	1 (12.5) [2]	0
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (21.9) [17]	7 (21.9) [19]	4 (16.0) [10]	6 (30.0) [10]	3 (16.7) [8]	4 (26.7) [8]	1 (7.1) [2]	1 (12.5) [2]	0
注射部位硬結	5 (15.6) [10]	5 (15.6) [13]	4 (16.0) [10]	5 (25.0) [9]	3 (16.7) [7]	4 (26.7) [8]	1 (7.1) [2]	1 (12.5) [2]	0
注射部位そう痒感	3 (9.4) [4]	2 (6.3) [3]	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	2 (6.3) [2]	1 (3.1) [2]	0	0	0	0	0	0	0
注射部位疼痛	0	0	0	1 (5.0) [1]	1 (5.6) [1]	0	0	0	0
胃腸障害	12 (37.5) [25]	6 (18.8) [8]	2 (8.0) [2]	3 (15.0) [3]	1 (5.6) [1]	0	0	0	0
白色便	5 (15.6) [10]	2 (6.3) [2]	1 (4.0) [1]	1 (5.0) [1]	1 (5.6) [1]	0	0	0	0
鼓腸	3 (9.4) [3]	2 (6.3) [2]	0	0	0	0	0	0	0
腹部膨満	2 (6.3) [2]	1 (3.1) [1]	0	0	0	0	0	0	0
悪心	2 (6.3) [2]	1 (3.1) [2]	0	0	0	0	0	0	0
腹痛	1 (3.1) [1]	0	0	1 (5.0) [1]	0	0	0	0	0
便秘	2 (6.3) [2]	0	0	0	0	0	0	0	0
下痢	1 (3.1) [1]	0	0	1 (5.0) [1]	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (3.1) [1]	4 (12.5) [4]	2 (8.0) [2]	0	0	0	1 (7.1) [1]	0	0
糖尿病	0	2 (6.3) [2]	1 (4.0) [1]	0	0	0	1 (7.1) [1]	0	0
臨床検査	2 (6.3) [4]	1 (3.1) [2]	1 (4.0) [2]	0	1 (5.6) [2]	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.1) [1]	1 (3.1) [1]	1 (4.0) [1]	0	1 (5.6) [1]	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.1) [1]	1 (3.1) [1]	1 (4.0) [1]	0	1 (5.6) [1]	0	0	0	0
心臓障害	0	0	1 (4.0) [1]	0	0	0	1 (7.1) [1]	0	0
心房細動	0	0	0	0	0	0	1 (7.1) [1]	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (3.1) [1]	0	0	0	0	1 (6.7) [1]	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	1 (6.7) [1]	0	0	0

N=被験者数

出典：追加解析により算出

a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。

（2）海外併合安全性解析の事象発現前の ATG 剤の累積投与量別解析

1）全被験者

有害事象を発現した被験者の割合が最も高かったのは、累積投与量が最低（480 mg 以下）の集団であった（表 2.7.4-48）。最も高い累積投与量群（上限なし）では投与期間が長期にわたる被験者集団であるため、比較することは困難であった。

下痢及び潮紅は表 2.7.4-48 には含まれていない。下痢を認めた被験者の割合が最も高かったのは、480 mg 以下の累積投与群であった［19.0%（63/332 名）］（表 2.7.4-49）。

有害事象のため治験中止した被験者の 23 名中 10 名が、累積投与量 480 mg 以下の集団であり、ATG 剤投与後に治験中止している［5.3.5.3-1　ISS Table AE-A.7-5］。この結果から、治験中止に至る有害事象は早期に発現する傾向を認めた。

表 2.7.4-48　事象発現前の累積投与量別の有害事象の概要（下痢及び潮紅を除く）：海外安全性併合解析

項目	≤480 mg N=378	>480～960 mg N=310	>960～1440 mg N=208	>1440～1920 mg N=171	>1920 mg N=155
	発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）
有害事象	271 (71.7)	173 (55.8)	101 (48.6)	88 (51.5)	125 (80.6)
副作用	137 (36.2)	50 (16.1)	31 (14.9)	20 (11.7)	38 (24.5)
重度の有害事象	52 (13.8)	29 (9.4)	12 (5.8)	13 (7.6)	39 (25.2)
重篤な有害事象	44 (11.6)	25 (8.1)	8 (3.8)	15 (8.8)	35 (22.6)
重篤な副作用	8 (2.1)	3 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	6 (3.9)
治験中止に至った有害事象	10 (2.6)	3 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.6)	8 (5.2)
治験中止に至った重篤な有害事象	6 (1.6)	2 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.6)	5 (3.2)
死亡に至った重篤な有害事象	4 (1.1)	4 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	9 (5.8)

N=被験者数
出典：［5.3.5.3-1　ISS Table AE-A.1-5］

表 2.7.4-49　事象発現前の累積投与量別の有害事象の概要（下痢）：海外併合安全性解析

項目	≤480 mg N=332 発現例数 (%)	>480～ 960 mg N=273 発現例数 (%)	>960～ 1440 mg N=190 発現例数 (%)	>1440～ 1920 mg N=171 発現例数 (%)	>1920 mg N=155 発現例数 (%)
下痢	63 (19.0)	21 (7.7)	9 (4.7)	9 (5.3)	24 (15.5)
下痢の副作用	50 (15.1)	15 (5.5)	4 (2.1)	4 (2.3)	8 (5.2)
重度の下痢	2 (0.6)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
重篤な下痢の副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験中止に至った下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験中止に至った重篤な下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡に至った重篤な下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N=被験者数
出典：［5.3.5.3-1　ISS Table AE-Ax.10-4］

ATG 剤を投与した被験者に比較的よくみられた有害事象（発現率 10%以上）を、SOC、PT 別、及び累積投与量別に表 2.7.4-50 に示す。胆石症は累積投与量と共に増加したが、これは既知の SSTa の薬理作用と一致するものである。

表 2.7.4-50　事象発現前の累積投与量別の比較的よくみられた有害事象の概要（下痢及び潮紅を除く）（発現率 10%以上）：海外安全性併合解析

SOC [a)] PT	≤480 mg N=378 発現例数 (%)	>480～ 960 mg N=310 発現例数 (%)	>960～ 1440 mg N=208 発現例数 (%)	>1440～ 1920 mg N=171 発現例数 (%)	>1920 mg N=155 発現例数 (%)
有害事象	271 (71.7)	173 (55.8)	101 (48.6)	88 (51.5)	125 (80.6)
胃腸障害	148 (39.2)	57 (18.4)	34 (16.3)	36 (21.1)	61 (39.4)
腹痛	50 (13.2)	20 (6.5)	9 (4.3)	8 (4.7)	24 (15.5)
嘔吐	26 (6.9)	11 (3.5)	5 (2.4)	8 (4.7)	16 (10.3)
吐き気	28 (7.4)	11 (3.5)	3 (1.4)	4 (2.3)	16 (10.3)
肝胆道系障害	16 (4.2)	13 (4.2)	10 (4.8)	9 (5.3)	21 (13.5)
胆石症	4 (1.1)	8 (2.6)	8 (3.8)	9 (5.3)	18 (11.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	100 (26.5)	50 (16.1)	19 (9.1)	16 (9.4)	50 (32.3)
疲労	27 (7.1)	6 (1.9)	3 (1.4)	4 (2.3)	17 (11.0)

N=被験者数
出典：［5.3.5.3-1　ISS Table AE-A.2-5］
a）MedDRA バージョン 18.1 を用いてコーディングした。

2）無症候性及び症候性 NET 被験者集団の比較

累積投与量別の有害事象の概要では、無症候性及び症候性 NET 被験者集団間での有害事象の発現率の差が 10%を越えるものはなかった［5.3.5.3-1　ISS Table AE-A1.1-5 及び Table AE-A2.1.5］。海外併合安全性解析の被験者集団全体で認めた有害事象は、無症候性及び症候性 NET 被験者で認めた有害事象と同様であった。SOC 又は PT 別の解析では、臨床的に重要な傾向は認めなかった［5.3.5.3-1　ISS Table AE-A1.2-5 及び Table AE-A2.2.5］。

2.7.4.2.1.1.6　副作用

（1）国内 001 試験及び国内 002 試験の安全性解析における副作用

国内 001 試験及び国内 002 試験の安全性解析における副作用を表 2.7.4-51 に示す。最も高頻度で認めたのは SOC「胃腸障害」（46.9%、15/32 名、39 件）であった。10%以上の被験者で認めた SOC は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（40.6%、13/32 名、76 件）、「代謝および栄養障害」（21.9%、7/32 名、8 件）及び「臨床検査」（12.5%、4/32 名、10 件）であった。PT で 10%以上の被験者で認めた副作用は、例数の多い順に「注射部位硬結」（28.1%、9/32 名、61 件）、「白色便」（18.8%、6/32 名、15 件）、「鼓腸」（12.5%、4/32 名、5 件）、及び「糖尿病」（12.5%、4/32 名、4 件）であった。10%以上の被験者で認めた副作用はいずれも本剤の既知の安全性プロファイルから予測可能な事象であった。

表 2.7.4-51　副作用：国内 001 試験及び国内 002 試験

SOC[a) b)] PT	ATG 剤 120 mg N=32 発現例数（%）［発現件数］
副作用	27 (84.4) [145]
胃腸障害	15 (46.9) [39]
白色便	6 (18.8) [15]
鼓腸	4 (12.5) [5]
腹部膨満	3 (9.4) [3]
腹痛	2 (6.3) [2]
便秘	2 (6.3) [2]
下痢	2 (6.3) [2]
悪心	2 (6.3) [4]
上腹部痛	1 (3.1) [1]
齲歯	1 (3.1) [1]
消化不良	1 (3.1) [1]
歯肉出血	1 (3.1) [1]
膵炎	1 (3.1) [1]
口内炎	1 (3.1) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (40.6) [76]
注射部位硬結	9 (28.1) [61]
注射部位そう痒感	3 (9.4) [7]
倦怠感	3 (9.4) [4]
注射部位疼痛	2 (6.3) [2]
発熱	2 (6.3) [2]
代謝および栄養障害	7 (21.9) [8]
糖尿病	4 (12.5) [4]
高血糖	2 (6.3) [2]
コントロール不良の糖尿病	1 (3.1) [1]
耐糖能障害	1 (3.1) [1]
臨床検査	4 (12.5) [10]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (9.4) [4]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (9.4) [4]
血中ブドウ糖増加	1 (3.1) [1]
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (3.1) [1]
肝胆道系障害	3 (9.4) [3]
胆管結石	1 (3.1) [1]
胆石症	1 (3.1) [1]
脂肪肝	1 (3.1) [1]
心臓障害	2 (6.3) [2]
心房細動	1 (3.1) [1]
上室性期外収	1 (3.1) [1]
感染症および寄生虫症	2 (6.3) [3]
気管支肺炎	1 (3.1) [1]
帯状疱疹	1 (3.1) [1]
咽頭炎	1 (3.1) [1]
皮膚および皮下組織障害	2 (6.3) [2]
発疹	1 (3.1) [1]
蕁麻疹	1 (3.1) [1]
神経系障害	1 (3.1) [1]
浮動性めまい	1 (3.1) [1]
血管障害	1 (3.1) [1]
高血圧	1 (3.1) [1]

N=被験者数
出典：追加解析により算出
a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。

国内 001 試験及び国内 002 試験の副作用の概要を、［2.7.6.5.5.1 項］及び［2.7.6.6.5.1 項］に示す。

（2）海外 726 試験の副作用

726 試験の 5%以上の被験者で認めた副作用を表 2.7.4-52 に示す。副作用の発現率は、プラセボ投与群［28.2%（29/103 名）］と比較して ATG 剤投与群［49.5%（50/101 名）］で高かった。最も多く発現した副作用は、胃腸障害（SOC）で、発現率は ATG 剤投与群［36.6%（37/101 名）］でプラセボ投与群［19.4%（20/103 名）］より高く、最も高頻度で認めたのは「下痢」であった［ATG 剤投与群：25.7%（26/101 名）、プラセボ投与群 8.7%（9/103 名）］。

さらに、副作用を認めたすべての SOC の発現率は、プラセボ群と比較して ATG 剤投与群で高かった。発現した事象は、ATG 剤の既知の安全性プロファイルと一致していた。

表 2.7.4-52　全投与群で認めた副作用（器官別大分類及び基本語別）（発現率 5%以上）：海外 726 試験

SOC [a)] PT	ATG 剤 120 mg N=101		プラセボ N=103	
	発現例数（%）	発現件数	発現例数（%）	発現件数
副作用	50 (49.5)	235	29 (28.2)	97
胃腸障害	37 (36.6)	103	20 (19.4)	45
下痢	26 (25.7)	40	9 (8.7)	26
腹痛	14 (13.9)	16	2 (1.9)	2
鼓腸	8 (7.9)	9	5 (4.9)	6
嘔吐	7 (6.9)	8	0	0
悪心	7 (6.9)	9	2 (1.9)	2
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (17.8)	58	7 (6.8)	32
注射部位疼痛	7 (6.9)	29	3 (2.9)	9
肝胆道系障害	11 (10.9)	13	4 (3.9)	4
胆石症	10 (9.9)	11	3 (2.9)	3
神経系障害	11 (10.9)	18	3 (2.9)	3
頭痛	5 (5.0)	5	2 (1.9)	2
嗜眠	5 (5.0)	11	1 (1.0)	1
代謝および栄養障害	10 (9.9)	11	0	0
高血糖	5 (5.0)	5	0	0
臨床検査	7 (6.9)	9	0	0
膵酵素減少	5 (5.0)	6	0	0

N=被験者数
出典：［5.3.5.1-1　海外 726 試験 Table 14.3.1.4.1 ］
a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。

（3）海外 166 試験の副作用

海外 166 試験では、69 件［63.3%（19/30 名）］の副作用を認めた。最も高頻度で認めた副作用は SOC「胃腸障害」［43.3%（13/30 名）］で、主な事象は「下痢」［40.0%（12/30 名）］、次いで SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」［33.3%（10/30 名）］で、主な事象は「無力症」［20.0%（6/30 名）］であった［5.3.5.2-3　海外 166 試験 Table 14.3.1.5］。

（4）海外併合安全性解析の副作用

1）全被験者

比較的よくみられた副作用（全期間で PT の発現率 5%超）を表 2.7.4-53 に示す。海外併合安全性解析では、48.1%（182/378 名）の被験者で副作用を認めた。

最も高頻度で認めた事象は SOC「胃腸障害」（24.9%、94/378 名）で、主に「腹痛」（9.5%、36/378 名）であった。

表 2.7.4-53　比較的よくみられた副作用（下痢及び潮紅を除く）（発現率 5%超）：海外併合安全性解析

SOC [a)] PT	全期間 [b)] ATG 剤 全用量 N=378	二重盲検期 [c)] ATG 剤 120 mg N=159	 プラセボ N=160
	発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）
副作用 [d)]	182 (48.1)	59 (37.1)	33 (20.6)
胃腸障害	94 (24.9)	38 (23.9)	17 (10.6)
腹痛	36 (9.5)	15 (9.4)	2 (1.3)
悪心	21 (5.6)	10 (6.3)	3 (1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	82 (21.7)	23 (14.5)	10 (6.3)
注射部位疼痛	23 (6.1)	9 (5.7)	4 (2.5)
肝胆道系障害	33 (8.7)	11 (6.9)	4 (2.5)
胆石症	32 (8.5)	10 (6.3)	3 (1.9)

N=被験者数
出典：［5.3.5.3-1　ISS Table AE-A.3-1］
a）MedDRA バージョン 18.1 を用いてコーディングした。
b）海外 726 試験、海外 166 試験、海外 729 試験、海外 730 試験、海外 216 試験、及び海外 718 試験
c）海外 726 試験及び海外 730 試験の二重盲検期
d）以下を副作用と判断した：
海外 726 試験、海外 729 試験及び海外 216 試験：「関連あり」
海外 166 試験及び海外 718 試験：「おそらく関連あり」、「可能性あり」、「評価不能」
海外 730 試験：「おそらく関連あり」、「可能性あり」

胆石症を除き、投与期間 6 ヵ月以下、6～12 ヵ月間、12 ヵ月超の被験者間で副作用を発現した被験者の割合に重要な違いは認めなかった（表 2.7.4-54）。副作用の胆石症は、12 ヵ月超の投与期間で高頻度に認めたが、これは既知の SSTa の薬理作用と一致している。

表 2.7.4-54　比較的よくみられた副作用（投与期間別）（下痢及び潮紅を除く）（発現率 5%超）：海外併合安全性解析

SOC[a)] PT	全有害事象 投与期間 6 ヵ月以下 N=118 発現例数（%）	6-12 ヵ月 N=95 発現例数（%）	12 ヵ月超 N=165 発現例数（%）
副作用	65 (55.1)	34 (35.8)	83 (50.3)
胃腸障害	32 (27.1)	19 (20.0)	43 (26.1)
腹痛	17 (14.4)	5 (5.3)	14 (8.5)
悪心	8 (6.8)	5 (5.3)	8 (4.8)
放屁	4 (3.4)	2 (2.1)	11 (6.7)
便秘	7 (5.9)	2 (2.1)	2 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	30 (25.4)	21 (22.1)	31 (18.8)
注射部位疼痛	2 (1.7)	8 (8.4)	13 (7.9)
疲労	10 (8.5)	2 (2.1)	7 (4.2)
無力症	6 (5.1)	3 (3.2)	4 (2.4)
神経系障害	9 (7.6)	10 (10.5)	12 (7.3)
頭痛	5 (4.2)	6 (6.3)	4 (2.4)
代謝および栄養障害	6 (5.1)	2 (2.1)	22 (13.3)
高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (6.1)
肝胆道系障害	5 (4.2)	2 (2.1)	26 (15.8)
胆石症	4 (3.4)	2 (2.1)	26 (15.8)

N=被験者数
出典：［5.3.5.3-1　ISS Table XAE-A.3-1］
a）MedDRA バージョン 18.1 を用いてコーディングした。

2）無症候性及び症候性 NET 被験者集団の比較

無症候性及び症候性 NET 被験者集団で比較的よくみられた副作用（両群で PT の発現率 5%超）を表 2.7.4-55 に示す。症候性 NET の集計表に下痢は含まれていないため、下痢について比較することはできなかった。下痢以外の事象に、大きな違いは認めなかった［5.3.5.3-1　ISS Table AE-A1x.10-1］。

表 2.7.4-55　比較的よくみられた副作用の比較（発現率 5%超）：海外併合安全性解析の無症候NET被験者及び症候性NET被験者

SOC [a)] PT	全期間 ATG 剤 全用量		
	全被験者 [b)] N=378 発現例数（%）	無症候性 [c)] N=159 発現例数（%）	症候性 [d)] N=219 発現例数（%）
副作用	182 (48.1)	83 (52.2)	108 (49.3)
胃腸障害	94 (24.9)	58 (36.5)	53 (24.2)
下痢	NA [e)]	42 (26.4)	NA [e)]
腹痛	36 (9.5)	15 (9.4)	21 (9.6)
悪心	21 (5.6)	7 (4.4)	14 (6.4)
嘔吐	14 (3.7)	9 (5.7)	5 (2.3)
放屁	17 (4.5)	9 (5.7)	8 (3.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	82 (21.7)	32 (20.1)	50 (22.8)
注射部位疼痛	23 (6.1)	13 (8.2)	10 (4.6)
疲労	19 (5.0)	5 (3.1)	14 (6.4)
肝胆道系障害	33 (8.7)	22 (13.8)	11 (5.0)
胆石症	32 (8.5)	21 (13.2)	11 (5.0)

N=被験者数；NA=該当なし
出典：［5.3.5.3-1　ISS Table AE-A1.3-1、AE-A2.3-1 及び AE-A.3-1］
a）MedDRA バージョン 18.1 を用いてコーディングした。
b）海外 726 試験、海外 166 試験、海外 729 試験、海外 730 試験、海外 216 試験、及び海外 718 試験
c）海外 726 試験、海外 166 試験及び海外 729 試験（無症候性 NET 被験者のみ）、下痢及び潮紅を含む。
d）海外 730 試験、海外 166 試験、海外 718 試験及び海外 216 試験（症候性 NET 被験者のみ）、下痢及び潮紅を除く。
e）下痢及び潮紅は全被験者と症候性 NET 被験者集団について個別に解析した：［5.3.5.3-1　ISS Table AE-Ax.11、Table AE-Ax.13、Table AE-A1x.11 及び Table AE-A1x.13］

（5）臨床試験間における副作用の比較

1）国内と海外の臨床試験における副作用の比較

国内 001 試験及び国内 002 試験では 84.4%（27/32 名）の被験者で副作用を認めた。最も高頻度で認めたのは SOC「胃腸障害」（46.9%、15/32 名）であった。

海外 726 試験では、ATG 剤群で 49.5%（50/101 名）の被験者に副作用を認めた。ATG 剤群で最も高頻度で認めたのは、SOC「胃腸障害」（36.6%、37/101 名）であった。

海外併合安全性解析では、48.1% （182/378 名）の被験者で副作用を認めた。最も高頻度で認めたのは、SOC「胃腸障害」24.9% （94/378 名）であった。

国内 001 試験及び国内 002 試験の副作用の安全性プロファイルは、海外 726 試験及び海外併合安全性解析対象集団全体のプロファイルと比べて発現率に差を認める事象はあったが、国内外とも「胃腸障害」の発現率が最も高く、大きな差は認めなかった。

2）海外 726 試験と海外併合安全性解析試験間の比較

海外 726 試験の被験者と海外併合安全性解析被験者間の副作用の比較を表 2.7.4-56 に示す。海外 726 試験の副作用の種類及び傾向は、海外併合安全性解析全体と同様であった。

表 2.7.4-56　比較的よくみられた副作用の比較（発現率 5%超）: 海外 726 試験及び海外併合安全性解析

SOC [a)] PT	海外 726 試験 [b)] ATG 剤 120 mg N=101	海外併合安全性解析 [c)] 全被験者 N=378
	発現例数（%）	発現例数（%）
副作用	50 (49.5)	182 (48.1)
胃腸障害	37 (36.6)	94 (24.9)
下痢	26 (25.7)	NA[d)]
腹痛	14 (13.9)	36 (9.5)
悪心	7 (6.9)	21 (5.6)
嘔吐	7 (6.9)	14 (3.7)
放屁	8 (7.9)	17 (4.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (17.8)	82 (21.7)
注射部位疼痛	8 (7.9)*	23 (6.1)
肝胆道系障害	11 (10.9)	33 (8.7)
胆石症	10 (9.9)	32 (8.5)

N=被験者数；NA=該当なし
出典：［5.3.5.3-1　ISS Table AE-A2.3-1 及び Table AE-A.3-1］
a）MedDRA バージョン 18.1 を用いてコーディングした。
b）海外 726 試験の上記データと CSR のデータで、事象を発現した被験者数が異なる。これは、ISS のデータセットと CSR で有害事象の定義が異なっていたことによる。その結果、上記の*で示した事象を発現した被験者数は、CSR の被験者数よりそれぞれ 1 名多い。
c）海外 726 試験、海外 166 試験、海外 729 試験、海外 730 試験、海外 216 試験、及び海外 718 試験
d）海外 730 試験のデータ収集法が異なるため、全被験者を併合した有害事象には下痢及び潮紅は含まれていない。

海外併合安全性解析対象集団の 48.1%（182/378 名）の被験者で副作用を認め、5%を超える割合で認めた副作用はいずれも、他の適応症でのランレオチドの既知の安全性プロファイルと一致していた。

無症候性及び症候性 NET 被験者集団との間で、又は投与期間別の評価で、副作用のプロファイルに関して大きな違いは認めなかった。また、海外 726 試験の副作用の安全性プロファイルは、海外併合安全性解析対象集団全体のプロファイルと類似していた。

2.7.4.2.1.2　　死亡

（1）国内 001 試験及び国内 002 試験の死亡

国内 001 試験では、投与開始 48 週後の最終観察日又は中止日までの期間に死亡例はなかった。全生存期間評価のための生存調査（全被験者の中で最も遅い治験薬投与開始 48 週後の最終日又は中止日から 4 週間以内に実施）で認めた死亡例は 5 名であった。

国内 002 試験では、データカットオフ日（2015 年 12 月 [redacted] 日）時点で死亡例は報告されていない。

（2）海外 726 試験の死亡

有害事象を発現した 4 名が死亡に至った［ATG 剤投与群：2 名（肺炎及び肝不全、腸閉塞）、プラセボ投与群：2 名（循環虚脱、胃腸出血）］。これら 4 件とも、治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。治験期間中の死亡例の叙述は、［2.7.6.14 項］及び［5.3.5.1-1］の CSR に示す。

（3）海外 166 試験の死亡

海外 166 試験を治験中止した 1 名が、安全性の追跡調査期間中に疾患進行により死亡した。また、1 名が、疾患進行によるものと考えられる腸閉塞のため治験薬投与期間中に死亡した。治験期間中の死亡例の叙述は、［2.7.6.14 項］及び［5.3.5.2-3］の CSR に示す。

（4）海外併合安全性解析の死亡

ATG 剤を投与した 18 名（海外 726 試験、海外 166 試験、海外 718 試験で各 2 名、海外 730 試験で 8 名、海外 729 試験で 3 名、及び海外 216 試験で 1 名）、プラセボを投与した 4 名（海外 726 試験及び海外 730 試験で各 2 名）が治験期間中に死亡した。ATG 剤の投与と関連ありと考えられる死亡例はなかった。治験期間中に死亡した被験者の叙述は、［2.7.6.14 項］、［5.3.5.1］及び［5.3.5.2］の各 CSR に示す。

死亡例の症例一覧表を［2.7.4.7.1 項］の付録に示す。

2.7.4.2.1.3　　重篤な有害事象

（1）国内 001 試験及び国内 002 試験の安全性解析における重篤な有害事象

国内 001 試験及び国内 002 試験の安全性解析における重篤な有害事象を表 2.7.4-57 に示す。被験者の 18.8%（6/32 名）が重篤な有害事象を発現した。このうち、「発熱」及び「胆管結石」［各 3.1%（1/32 名）］が重篤な副作用と判断された。これらの重篤な副作用の詳細を表 2.7.4-58 に示す。

国内 001 試験及び国内 002 試験の重篤な有害事象の概要を、［2.7.6.5.5.2.2 項］及び［2.7.6.6.5.2.2 項］に示す。また、重篤な有害事象を発現したすべての被験者の叙述を［2.7.6.14 項］、［5.3.5.2-1］及び［5.3.5.2-2］の CSR に示す。

表 2.7.4-57　重篤な有害事象：国内 001 試験及び国内 002 試験

SOC [a)] PT	ATG 剤 120 mg N=32 発現例数（%）［発現件数］
重篤な有害事象	6 (18.8) [11]
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (6.3) [2]
発熱	2 (6.3) [2]
肝胆道系障害	2 (6.3) [2]
胆管結石	1 (3.1) [1]
胆管炎	1 (3.1) [1]
胃腸障害	1 (3.1) [1]
十二指腸狭窄	1 (3.1) [1]
感染症および寄生虫症	1 (3.1) [1]
肝膿瘍	1 (3.1) [1]
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.1) [1]
交通事故	1 (3.1) [1]
臨床検査	1 (3.1) [1]
血中ビリルビン増加	1 (3.1) [1]
代謝および栄養障害	1 (3.1) [1]
食欲減退	1 (3.1) [1]
神経系障害	1 (3.1) [1]
肝性脳症	1 (3.1) [1]
外科および内科処置	1 (3.1) [1]
副甲状腺摘出	1 (3.1) [1]

N=被験者数
出典：追加解析により算出
a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。

表 2.7.4-58　重篤な副作用：国内 001 試験及び国内 002 試験

SOC [a)] PT	ATG 剤 120 mg N=32 発現例数（%）［発現件数］
重篤な副作用	2 (6.3) [2]
一般・全身障害および投与部位の状態 発熱	1 (3.1) [1] 1 (3.1) [1]
肝胆道系障害 胆管結石	1 (3.1) [1] 1 (3.1) [1]

N=被験者数
出典：追加解析により算出
a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。

（2）海外 726 試験の重篤な有害事象

重篤な有害事象を認めた被験者の割合は、プラセボ投与群（31.1%）と比較して ATG 剤投与群（24.8%）で少なかった。PT 別での各重篤な有害事象の発現率は、両投与群共に 5%未満であった。ATG 剤群で最も多く認めた重篤な有害事象は、嘔吐［4.0%（4/101 名）］、尿路感染及び貧血［各 3.0%（3/101 名）］であった。

ATG 剤投与群では、SOC「胃腸障害」（10.9%）、「感染症及び寄生虫症」（7.9%）、「肝胆道系障害」（5.0%）、「代謝及び栄養障害」（5.0%）及び「血液及びリンパ系障害」（3.0%）の重篤な有害事象を認めた被験者が、プラセボ投与群（各 8.7%、3.9%、2.9%、3.9%、0%）より多かった。

プラセボ投与群では、SOC「心臓障害」（4.9%）、「精神障害」（2.9%）を認めた被験者が ATG 剤投与群（該当事象の報告なし）より多かった。PT 別の各重篤な有害事象の発現率が低いため、特定の事象について投与群間で大きな違いは認めなかった。重篤な有害事象を発現したすべての被験者の叙述は、［2.7.6.14 項］及び［5.3.5.1-1］の CSR に示す。

すべての PT について、いずれかの投与群で 1%を超える被験者で認めた重篤な有害事象の概要を表 2.7.4-59 に示す。

表 2.7.4-59　重篤な有害事象の概要（発現率 1%超）：海外 726 試験

SOC [a)] PT	ATG 剤 120 mg N=101		プラセボ N=103	
	発現例数（%）	発現件数	発現例数（%）	発現件数
重篤な有害事象	25 (24.8)	54	32 (31.1)	68
胃腸障害	11 (10.9)	16	9 (8.7)	20
嘔吐	4 (4.0)	4	2 (1.9)	3
上腹部痛	2 (2.0)	2	0	0
腸閉塞	2 (2.0)	2	1 (1.0)	1
悪心	1 (1.0)	1	2 (1.9)	3
胃腸出血	1 (1.0)	2	2 (1.9)	2
下痢	0	0	2 (1.9)	3
感染症および寄生虫症	8 (7.9)	11	4 (3.9)	8
尿路感染	3 (3.0)	3	1 (1.0)	4
肝膿瘍	2 (2.0)	2	0	0
肺炎	2 (2.0)	2	0	0
敗血症	2 (2.0)	2	0	0
胃腸炎	0	0	2 (1.9)	2
肝胆道系障害	5 (5.0)	7	3 (2.9)	4
肝不全	2 (2.0)	2	0	0
代謝および栄養障害	5 (5.0)	6	4 (3.9)	5
高血糖	2 (2.0)	2	0	0
低血糖	0	0	2 (1.9)	2
血液およびリンパ系障害	3 (3.0)	3	0	0
貧血	3 (3.0)	3	0	0
心臓障害	0	0	5 (4.9)	6
冠動脈疾患	0	0	2 (1.9)	2
精神障害	0	0	3 (2.9)	3
錯乱状態	0	0	3 (2.9)	3

N=被験者数
出典：［5.3.5.1-1　海外 726 試験 Table 14.3.1.3.1 及び Listing 16.2.7.3］
a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。

安全性解析集団の重篤な副作用について、SOC 又は PT 別に［5.3.5.1-1　海外 726 試験 Table 14.3.1.4.2］に示す。

副作用と判断された重篤な有害事象が 4 名で 9 件認めた。その内訳は、ATG 剤投与群の 3 名で 8 件、プラセボ投与群の 1 名で 1 件であった。これらのいずれも、死亡に至ったものはなかった。これら 4 名で認めた重篤な副作用の詳細を表 2.7.4-60 に示す。これらの被験者の叙述は、［5.3.5.1-1　海外 726 試験 14.3.3 項］に示す。

表 2.7.4-60　重篤な副作用の一覧（ATG剤投与群及びプラセボ投与群）：海外 726 試験

被験者番号	SOC／PT [a)]	重症度	措置	転帰
ATG 剤 120 mg 投与群				
25000700003	肝胆道系障害／胆石症	重度	該当なし	後遺症を残して回復
	代謝および栄養障害／糖尿病	軽度	該当なし	未回復
	肝胆道系障害／胆管癆	重度	該当なし	回復
82600100004	代謝および栄養障害／高血糖	中等度	該当なし	回復
82601100001	胃腸障害／腹痛	重度	該当なし	回復
	胃腸障害／悪心	中等度	該当なし	未報告
	胃腸障害／悪心	軽度	該当なし	回復
	胃腸障害／嘔吐	中等度	該当なし	回復
プラセボ投与群				
27600100004	肝胆道系障害／胆管狭窄	中等度	該当なし	回復

出典：［5.3.5.1-1　海外 726 試験　Listing 16.2.7.3］
該当なし=有害事象への対応として治験薬に対する措置は行われなかった。
a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。

（3）海外 166 試験の重篤な有害事象

重篤な有害事象を 20.0%（6/30 名）の被験者で認めた。重篤な有害事象の概要を表 2.7.4-61 に示す。副作用と判断された重篤な有害事象が 1 名で 1 件（急性腎不全）認めた。重症度は中等度で、本事象は後遺症を残すことなく回復した。本事象の叙述は、［2.7.6.14 項］及び［5.3.5.2-3　海外 166 試験 12.3.2.2 項］に示す。

表 2.7.4-61　重篤な有害事象の概要：海外 166 試験

SOC [a)] PT	ATG 剤 120 mg N=30 発現例数（%）
重篤な有害事象	6 (20.0)
胃腸障害	3 (10.0)
腸閉塞	3 (10.0)
肝胆道系障害	1 (3.3)
胆嚢癆	1 (3.3)
感染症および寄生虫症	1 (3.3)
虫垂炎	1 (3.3)
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.3)
足関節部骨折	1 (3.3)
腎および尿路障害	1 (3.3)
急性腎不全	1 (3.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (3.3)
皮膚潰瘍	1 (3.3)

N=被験者数
出典：［5.3.5.2-3　166 試験 Table 14.3.1.3］
a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。

（4）海外併合安全性解析の重篤な有害事象

1）全被験者

海外併合安全性解析では、29.4%（111/378 名）で重篤な有害事象を認めた（表 2.7.4-62）。ATG 剤投与に関連ありと判断された重篤な有害事象は 4.8%（18/378 名）の被験者で 27 件認め、4.0%（15/378 名）が重篤な有害事象により治験中止した。また、ATG 剤を投

与した 4.8%（18/378 名）において重篤な有害事象を認め、死亡に至った（表 2.7.4-20）。重篤な有害事象が治験薬投与開始後 4 週以内に 2.9%（11/378 名）、開始後 4 ヵ月以内に 10.8%（41/378 名）で認めた［5.3.5.3-1　ISS Table AE-A.5-2 及び Table AE-A.5-3］。PT 別で 5%を超える被験者で認めた重篤な有害事象はなかった。海外併合安全性解析の全期間で 1%を超える被験者で認めた重篤な有害事象について、SOC 及び PT 別に表 2.7.4-62 に示す。高頻度で認めた重篤な有害事象は、発現率順に腹痛［2.4%（9/378 名）］、腸閉塞［1.9%（7/378 名）］であった。重篤な有害事象を認めた被験者の叙述は、［5.3.5.1］及び［5.3.5.2］の各 CSR に示す。

表 2.7.4-62　重篤な有害事象（下痢及び潮紅を除く）（発現率 1%超）：海外併合安全性解析

SOC [a)] PT	全期間 [b)] ATG 剤 全用量 N=378 発現例数（%）	二重盲検期 [c)] ATG 剤 120 mg N=159 発現例数（%）	二重盲検期 [c)] プラセボ N=160 発現例数（%）
重篤な有害事象	111 (29.4)	26 (16.4)	36 (22.5)
胃腸障害	39 (10.3)	10 (6.3)	12 (7.5)
腸閉塞	7 (1.9)	2 (1.3)	2 (1.3)
イレウス	4 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
腹痛	9 (2.4)	1 (0.6)	2 (1.3)
上腹部痛	4 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
嘔吐	5 (1.3)	3 (1.9)	3 (1.9)
小腸閉塞	4 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	22 (5.8)	8 (5.0)	5 (3.1)
尿路感染症	4 (1.1)	3 (1.9)	2 (1.3)
敗血症	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

N=被験者数
出典：［5.3.5.3-1　ISS Table AE-A.5-1］
a）MedDRA バージョン 18.1 を用いてコーディングした。
b）海外 726 試験、海外 166 試験、海外 729 試験、海外 730 試験、海外 216 試験、及び海外 718 試験
c）海外 726 試験及び海外 730 試験の二重盲検期

海外併合安全性解析対象集団全体で、1%を超える被験者で認めた投与期間別の重篤な有害事象を表 2.7.4-63 に示す。重篤な胆石症を発現した 3 名は、12 ヵ月を超える治験薬の投与を受けていた。その他、重篤な有害事象に関して臨床的に重要な傾向は認めなかった。

表 2.7.4-63　投与期間別の重篤な有害事象（下痢及び潮紅を除く）（発現率 1%超）：海外併合安全性解析

SOC[a)] PT	すべての重篤な有害事象 投与期間 6 ヵ月以下 N=118 発現例数（%）	 6-12 ヵ月 N=95 発現例数（%）	 12 ヵ月超 N=165 発現例数（%）
重篤な有害事象	38 (32.2)	20 (21.1)	53 (32.1)
胃腸障害	15 (12.7)	8 (8.4)	16 (9.7)
腸閉塞	4 (3.4)	1 (1.1)	2 (1.2)
イレウス	0 (0.0)	2 (2.1)	2 (1.2)
亜イレウス	1 (0.8)	1 (1.1)	1 (0.6)
腹痛	3 (2.5)	1 (1.1)	5 (3.0)
上腹部痛	3 (2.5)	0 (0.0)	1 (0.6)
小腸閉塞	1 (0.8)	2 (2.1)	1 (0.6)
嘔吐	1 (0.8)	1 (1.1)	3 (1.8)
腹水	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹膜嚢胞	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
小腸瘻	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	4 (3.4)	4 (4.2)	14 (8.5)
尿路感染	0 (0.0)	1 (1.1)	3 (1.8)
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.4)
肺炎	1 (0.8)	1 (1.1)	1 (0.6)
下気道感染	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
感染	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
胆道感染	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (5.9)	3 (3.2)	6 (3.6)
疾患進行	0 (0.0)	2 (2.1)	1 (0.6)
死亡	2 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.6)
胸痛	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
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）	5 (4.2)	1 (1.1)	8 (4.8)
肝転移	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
胸膜転移	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
脊髄転移	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
悪性新生物進行	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)
代謝および栄養障害	6 (5.1)	1 (1.1)	7 (4.2)
電解質失調	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.2)
高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.8)
耐糖能障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
高カルシウム血症	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
食欲減退	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	3 (2.5)	2 (2.1)	4 (2.4)
胆石症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.8)
黄疸	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
胆管炎	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (2.5)	3 (3.2)	3 (1.8)
胸水	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
気管支痙攣	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
肺水腫	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
神経系障害	2(1.7)	1 (1.1)	5 (3.0)
失神	1 (0.8)	1 (1.1)	1 (0.6)
急性腎障害	1 (0.8)	1 (1.1)	1 (0.6)
心房細動	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (0.6)
心嚢液貯留	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	3 (2.5)	1 (1.1)	2 (1.2)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)
四肢痛	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (1.2)
高血圧クリーゼ	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	1 (0.8)	1 (1.1)	1 (0.6)
貧血	1 (0.8)	1 (1.1)	1 (0.6)
臨床検査	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
ラジオアイソトープスキャン	2(1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

N=被験者数
出典：［5.3.5.3-1　ISS Table XAE-A.5-1］
a）MedDRA バージョン 18.1 を用いてコーディングした。
b）海外 726 試験、海外 166 試験、海外 729 試験、海外 730 試験、海外 216 試験、及び海外 718 試験

重篤な副作用を表 2.7.4-64 に示す。重篤な副作用が被験者の 4.8%（18/378 名）で 33 件認めた。0.5%（2/378 名）で治験責任医師が治験薬との因果関係を「評価不能」と判定した重篤な有害事象を各 1 件認めた。これらの事象（徐脈及び偶発的過量投与）の因果関係は、ISS RAP に従い、「欠測」として取り扱い、ISS の解析には含めない［5.3.5.3-1 ISS Table AE-A.6-1］。ただし、本申請資料ではこれら 2 件の事象を副作用とし、表 2.7.4-64 に含めた。治験薬投与開始後 4 週以内に被験者の 0.5%（2/378 名）で 4 件、開始後 4 ヵ月以内に 2.1%（8/378 名）で 15 件の重篤な副作用を認めた［5.3.5.3-1　ISS Table AE-A.6-2 及び Table AE-A.6-3］。重篤な副作用のほとんどは中等度～重度で、被験者の 0.5%（2/378 名）が重篤な副作用のため治験中止に至った。重篤な副作用の叙述は、［5.3.5.3-1　ISS 2.5.2.2 項］に示す。

表 2.7.4-64 ATG剤投与により重篤な副作用を発現した被験者一覧：海外併合安全性解析

試験番号	被験者番号	性別	年齢（歳）	MedDRA PT[a)]	有害事象発現日／初回投与日	有害事象発現期間（日）	発現前の最終投与量	事象発現前のATG 剤投与回数	重症度／因果関係	治験中止／死亡	有害事象に対する治療	転帰
無症候性												
726	726-250007-00003	F	5[redacted]	胆管癆	20[redacted]年 11 月 5 日／20[redacted]年 3 月 31 日	125	120 mg	8	重度／関連あり	N/N	N	回復
				胆石症	20[redacted]年 8 月 25 日／20[redacted]年 3 月 31 日	37	120 mg	6	重度／関連あり	N/N	N	後遺症を残して回復
				糖尿病	20[redacted]年[*1] 5 月 25 日／20[redacted]年 3 月 31 日	165	120 mg	15	軽度／関連あり	N/N	Y	未回復
726	726-826011-00001	M	5[redacted]	腹痛	20[redacted]年 10 月 23 日／20[redacted]年 10 月 23 日	3	120 mg	1	重度／関連あり	N/N	Y	回復
				悪心	20[redacted]年 10 月 23 日／20[redacted]年 10 月 23 日	43	120 mg	1	中等度／関連あり	N/N	Y	欠測[b)]
				嘔吐	20[redacted]年 10 月 23 日／20[redacted]年 10 月 23 日	3	120 mg	1	中等度／関連あり	N/N	Y	回復
729[c)]	726-250007-00002	M	5[redacted]	胆石症	20[redacted]年[*5] 1 月 31 日／20[redacted]年 9 月 10 日	2	120 mg	55	重度／関連あり	N/N	Y	回復
729	726-380002-00001	F	6[redacted]	腫瘍壊死	20[redacted]年[*1] 9 月 10 日／20[redacted]年 12 月 19 日	27	120 mg	2	重度／関連あり	N/Y	N	後遺症を残して回復
729	726-826001-00004	F	6[redacted]	高血糖	20[redacted]年[*2] 8 月 31 日／20[redacted]年 12 月 12 日	4	120 mg	23	中等度／関連あり	N/N	N	回復
729	726-250001-00004	F	6[redacted]	膵炎	20[redacted]年[*4] 2 月 19 日／20[redacted]年 7 月 2 日	6	120 mg	22	中等度／関連あり	N/N	N	回復
729	726-616005-00040	F	6[redacted]	胆石症	20[redacted]年[*5] 3 月 12 日／20[redacted]年 9 月 2 日	4	120 mg	58	軽度／関連あり	N/N	N	回復

F=女性；M=男性；N=なし；Y=あり

出典：［5.3.5.3-1　ISS Listing AE-A.2 及び Listing BL-A.1］

a）MedDRA バージョン 18.1 を用いてコーディングした。

b）中等度の悪心の 1 回目の発現は、重篤とみなされた。2 回目の発現は軽度で重篤ではなかったため記録した。この被験者は、2 回目の発現から 12 日後に回復した。重篤な事象の転帰については記録なし。

c）海外 729 試験は、海外 726 試験の非盲検延長試験である。したがって、海外 729 試験の被験者識別番号は、同一被験者であったため海外 726 試験でも同一の番号である。

有害事象発現日のマスキングは以下を意味する：
*なし：同年
*1：翌年
*2：翌々年
*3：3 年後
*4：4 年後
*5：5 年後

表 2.7.4-64 ATG 剤投与により重篤な副作用を発現した被験者一覧：海外併合安全性解析（続き）

試験番号	被験者番号	性別	年齢（歳）	MedDRA PT[a)]	有害事象発現日／初回投与日	有害事象発現期間（日）	発現前の最終投与量	事象発現前の ATG 剤投与回数	重症度／因果関係	治験中止／死亡	有害事象に対する治療	転帰
症候性												
166	166-034006-00024	F	6[redacted]	急性腎不全	20[redacted]年[*1]1 月 10 日／20[redacted]年 3 月 19 日	1	120 mg	10	中等度／おそらく関連あり	N/Y	Y	未回復
718	718-000004-00001	M	6[redacted]	低血糖症	20[redacted]年 9 月 12 日／20[redacted]年 4 月 26 日	29	120 mg	6	中等度／おそらく関連あり	N/N	Y	回復
718	718-000005-00004	M	7[redacted]	徐脈	20[redacted]年 11 月 5 日／20[redacted]年 10 月 31 日	8	90 mg	1	重度／欠測[d)]	N/N	N	後遺症を残して回復
718	718-000005-00006	F	5[redacted]	疲労	20[redacted]年[*1]2 月 25 日／20[redacted]年 12 月 12 日	12	60 mg	3	重度／可能性あり	N/N	Y	回復
				発熱	20[redacted]年[*1]2 月 25 日／20[redacted]年 12 月 12 日	12	60 mg	3	重度／可能性あり	N/N	Y	回復
				筋肉痛	20[redacted]年[*1]2 月 25 日／20[redacted]年 12 月 12 日	12	60 mg	3	重度／可能性あり	N/N	Y	回復
				気道感染	20[redacted]年[*1]2 月 25 日／20[redacted]年 12 月 12 日	12	60 mg	3	重度／可能性あり	N/N	Y	回復
718	718-000008-00003	M	5[redacted]	腹痛	20[redacted]年 11 月／20[redacted]年 7 月 3 日	19	120 mg	5	中等度／可能性あり	N/N	N	未回復
				浮動性めまい	20[redacted]年 11 月／20[redacted]年 7 月 3 日	19	120 mg	5	中等度／可能性あり	N/N	N	未回復
				食欲減退	20[redacted]年 11 月／20[redacted]年 7 月 3 日	19	120 mg	5	中等度／可能性あり	N/N	N	未回復
				失神	20[redacted]年 11 月／20[redacted]年 7 月 3 日	19	120 mg	5	中等度／可能性あり	N/N	N	未回復
				無力症	20[redacted]年 11 月／20[redacted]年 7 月 3 日	19	120 mg	5	中等度／可能性あり	N/N	N	未回復
718	718-000010-00002	F	5[redacted]	糖尿病	20[redacted]年 10 月 3 日／20[redacted]年 6 月 29 日	17	120 mg	4	重度／おそらく関連あり	N/N	Y	回復

F=女性；M=男性；N=なし；Y=あり

出典：［5.3.5.3-1　ISS Listing AE-A.2 及び Listing BL-A.1］

a）MedDRA バージョン 18.1 を用いてコーディングした。

d）評価不能

有害事象発現日のマスキングは以下を意味する：
*なし：同年
*1：翌年

表 2.7.4-64 ATG 剤投与により重篤な副作用を発現した被験者一覧：海外併合安全性解析（続き）

試験番号	被験者番号	性別	年齢（歳）	MedDRA PTa）	有害事象発現日／初回投与日	有害事象発現期間（日）	発現前の最終投与量	事象発現前の ATG 剤投与回数	重症度／因果関係	治験中止／死亡	有害事象に対する治療	転帰
症候性												
718	718-000012-00004	M	5[redacted]	腹痛	20[redacted]年 11 月 2 日／20[redacted]年 8 月 3 日	15	120 mg	4	重度／可能性あり	N/N	Y	回復
				不安	20[redacted]年 11 月 2 日／20[redacted]年 8 月 3 日	15	120 mg	4	重度／可能性あり	N/N	Y	回復
				潮紅	20[redacted]年 11 月 2 日／20[redacted]年 8 月 3 日	15	120 mg	4	重度／可能性あり	N/N	Y	回復
				多汗症	20[redacted]年 11 月 2 日／20[redacted]年 8 月 3 日	15	120 mg	4	重度／可能性あり	N/N	Y	回復
718	718-000025-00001	M	5[redacted]	偶発的過量投与	20[redacted]年 11 月 7 日／20[redacted]年 9 月 12 日	85	120 mg	3	欠測／欠測 d)	N/N	N	回復
730	730-000120-40003	M	5[redacted]	耐糖能障害	20[redacted]年*2 8 月 19 日／20[redacted]年 5 月 3 日	9	120 mg	26	重度／おそらく関連あり	N/N	Y	回復
				耐糖能障害	20[redacted]年*2 7 月 31 日／20[redacted]年 5 月 3 日	1	120 mg	26	重度／おそらく関連あり	N/N	NA	回復
730	730-000130-30002	F	6[redacted]	永久難聴	20[redacted]年 12 月 10 日／20[redacted]年 10 月 2 日	37	120 mg	3	重度／おそらく関連あり	N/N	Y	未回復
730	730-000130-90004	M	7[redacted]	高血糖	20[redacted]年*3 5 月 4 日／20[redacted]年 8 月 31 日	225	120 mg	34	重度／おそらく関連あり	N/N	Y	未回復

F=女性；M=男性；N=なし；Y=あり

出典：［5.3.5.3-1　ISS Listing AE-A.2 及び Listing BL-A.1］

a）MedDRA バージョン 18.1 を用いてコーディングした。

d）評価不能

有害事象発現日のマスキングは以下を意味する：
*なし：同年
*1：翌年
*2：翌々年
*3：3 年後

2）無症候性及び症候性 NET 被験者集団の比較

重篤な副作用を発現した被験者数は少なく［無症候性：4.4%（7/159 名）、症候性：5.0%（11/219 名）］、無症候性及び症候性 NET 被験者集団間で同様であった。

3）海外併合安全性解析の重篤な副作用の要約

重篤な副作用は、胃腸障害、糖調節に関連する事象及び肝胆道系障害が多かった。これらの事象はいずれも、ランレオチドを含む SSTa の作用機序と一致し、また他の適応症に対するランレオチドの既知の安全性プロファイルとも一致するものである。その他の重篤な副作用は、ATG 剤のリスクベネフィットに影響を与えるものではないと考える。

重篤な有害事象を発現した症例の一覧表を［2.7.4.7.2 項］の付録に示す。

2.7.4.2.1.4　　その他の重要な有害事象

国内 001 試験及び国内 002 試験における「その他の重要な有害事象」の定義を、何らかの措置（治験薬の投与中止、減量、休薬又は重要な併用療法の追加）を必要としたすべての事象とした。

海外の臨床試験における「その他の重要な有害事象」の定義を、治験薬の投与中止を必要とした有害事象とした。

（1）国内 001 試験及び国内 002 試験のその他の重要な有害事象

国内 001 試験及び国内 002 試験の安全性解析対象集団で、治験薬の投与中止を必要とした有害事象を 1 件（「血中ビリルビン増加」）認めた（表 2.7.4-65）。当該事象発現時に肝転移巣を含む腫瘍の増悪を認めており、治験責任医師により、原疾患の悪化によるものであるため治験薬との因果関係を否定できると判断された。原疾患の悪化による事象は有害事象としないが、重篤な事象は有害事象として収集するとの治験実施計画書の規定に従い有害事象として取り扱った。

表 2.7.4-65　治験薬の投与中止を必要とした有害事象：国内 001 試験及び国内 002 試験

SOC [a)] PT	ATG 剤 120 mg N=32 発現例数（%）［発現件数］
治験薬の投与中止を必要とした有害事象	1 (3.1) [1]
臨床検査 血中ビリルビン増加	1 (3.1) [1] 1 (3.1) [1]

N=被験者数
出典：追加解析により算出
a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。

また、国内 001 試験の安全性解析対象集団で、治験薬投与を 1 度休薬することを必要とした有害事象は認めなかった。国内 002 試験の安全性解析対象集団では、治験薬投与を 1 度休薬することを必要とした有害事象を 3 名 3 件（「ほてり」、「γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加」、及び重篤な有害事象として報告された「胆管炎」）認めた。

治験薬を一時的に休薬し投与を許容範囲内で延期する措置を必要とした有害事象は、国内 001 試験では 2 名 2 件（「膵炎」、「糖尿病」）、国内 002 試験では 1 名 1 件（重篤な有害事象として報告された「肝膿瘍」）認めたが、いずれも合併症の悪化によるものであり、本剤の既知の安全性プロファイルから予測可能な事象であった。

その他、減量又は重要な併用療法の追加を必要とした有害事象及び副作用は認めなかった。

（2）海外 726 試験のその他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象を認めたすべての被験者の叙述は、［5.3.5.1-1　海外 726 試験 14.3.3 項］に示す。治験中止に至った有害事象の全 SOC 及び／又は PT の要約を表 2.7.4-66 に示す。治験中止に至った有害事象を認めた被験者の全体的な割合は、ATG 剤投与群（3.0%）とプラセボ投与群（2.9%）とで類似していた。治験中止に至った事象は、ATG 剤投与群の

非重篤の肝不全を除き、すべて治験薬との関連はなく、重篤であった［5.3.5.1-1　海外 726 試験 Table 14.3.1.5.2 及び Table 14.3.1.5.3］。

表 2.7.4-66　治験中止に至った有害事象：海外 726 試験

SOC [a)] PT	ATG 剤 120 mg N=101	プラセボ N=103
	発現例数（%）	
治験中止に至った有害事象	3 (3.0)	3 (2.9)
胃腸障害 腸閉塞	1 (1.0) 1 (1.0)	0 0
肝胆道系障害 肝不全（肝代償不全）[b)]	1 (1.0) 1 (1.0)	0 0
感染症および寄生虫症 敗血症	1 (1.0) 1 (1.0)	0 0
代謝および栄養障害 低血糖	0 0	1 (1.0) 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） 食道癌	0 0	1 (1.0) 1 (1.0)
血管障害 循環虚脱	0 0	1 (1.0) 1 (1.0)

N=被験者数
出典：［5.3.5.1-1　海外 726 試験 Table 14.3.1.5.1］
a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。
b）治験薬（ATG 剤）の初回投与翌日、当該被験者は非重篤の食中毒による下痢、疲労、悪心及び嘔吐に加え、肝酵素異常を発現した。食中毒による下痢は中等度で、副作用ではないと判断されたが、その他の非重篤な有害事象は軽度で、治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された。同日、被験者は非重篤の肝不全を発現し、治験責任医師により治験薬との関連ありと判断され、治験中止となった。本事象の報告用語は「肝代償不全」であった。詳細は［5.3.5.1-1　海外 726 試験 14.3.3 項］の叙述に示す。

（3）海外 166 試験のその他の重要な有害事象

10.0%（3/30 名）の被験者で治験中止に至った有害事象が発現した。3.3%（1/30 名）の被験者が死亡［2.7.4.2.1.2 項（3）］、3.3%（1/30 名）の被験者が重篤な有害事象（急性腎不全）のため治験中止、3.3%（1/30 名）が非重篤の有害事象（カルチノイド症候群）のため治験中止に至った。

（4）海外併合安全性解析のその他の重要な有害事象

海外併合安全性解析での有害事象による治験中止に至った被験者の詳細を、無症候性及び症候性 NET 被験者別に表 2.7.4-67 に示す。ATG 剤投与群では治験中止に至った事象が 6.1%（23/378 名）の被験者に認めた。このうち、1.6%（6/378 名）に認めた事象が副作用と判断された。また、有害事象のため治験中止に至った 15/378 名（4.0%）のうち、12 名が ATG 剤の投与期間 6 ヵ月以下であった［5.3.5.3-1　ISS Table XAE-A.7-1］。

治験中止に至った有害事象を発現した被験者は少なかった。無症候性及び症候性 NET 被験者集団間で明らかな違いは認めなかった。

治験中止又は治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の叙述は、各 CSR に示す。

表 2.7.4-67 治験中止に至った有害事象：海外併合安全性解析

試験番号	被験者番号	性別	年齢（歳）	MedDRA PT [a]	有害事象発現日／初回投与日	有害事象発現期間（日）	発現前の最終投与量	事象発現前のATG 剤投与回数	重症度／因果関係	重篤な有害事象	有害事象に対する治療	転帰
無症候性												
726	726-040001-00008	M	7[redacted]	循環虚脱	20[redacted]年 8 月 29 日／20[redacted]年 3 月 3 日	12	プラセボ	NA	重度／関連なし	Y	N	死亡
729	726-203001-00008	F	5[redacted]	突然死	20[redacted]年[*5] 8 月 31 日／20[redacted]年 6 月 17 日	88	120 mg	61	重度／関連なし	Y	N	死亡
729	726-203002-00001	F	8[redacted]	進行性脳卒中	20[redacted]年[*4] 8 月 15 日／20[redacted]年 1 月 29 日	3	120 mg	56	重度／関連なし	Y	Y	死亡
729	726-250005-00004	F	6[redacted]	転倒	20[redacted]年[*5] 9 月 30 日／20[redacted]年 5 月 5 日	1	120 mg	60	重度／関連なし	Y	N	死亡
726	726-250007-00010	F	6[redacted]	食道癌	20[redacted]年[*1] 12 月 15 日／20[redacted]年 11 月 8 日	5	プラセボ	NA	重度／関連なし	Y	N	未回復
726	726-724001-00009	M	8[redacted]	腸閉塞	20[redacted]年 11 月 19 日／20[redacted]年 10 月 25 日	7	120 mg	1	重度／関連なし	Y	Y	死亡
726	726-826001-00008	M	7[redacted]	低血糖症	20[redacted]年 7 月 5 日／20[redacted]年 4 月 21 日	18	プラセボ	NA	重度／関連なし	Y	N	未回復
729 [b]	726-380002-00001	F	6[redacted]	腫瘍壊死	20[redacted]年[*1] 9 月 10 日／20[redacted]年 12 月 19 日	27	120 mg	2	重度／関連あり	Y	N	後遺症を残して回復
				腫瘍出血	20[redacted]年[*1] 9 月 10 日／20[redacted]年 12 月 19 日	1	120 mg	2	重度／関連あり	N	Y	後遺症を残して回復
729	726-616005-00004	F	7[redacted]	イレウス	20[redacted]年[*4] 7 月 4 日／20[redacted]年 11 月 6 日	6	120 mg	48	重度／関連なし	Y	N	回復

F=女性；M=男性；N=なし；Y=あり；NA=該当なし

出典：［5.3.5.3-1 ISS Listing AE-A.3 及び Listing BL-A.1］

a）MedDRA バージョン 18.1 を用いてコーディングした。

b）海外 729 試験は、海外 726 試験の非盲検延長試験である。したがって、海外 729 試験の被験者識別番号は、同一被験者であったため海外 726 試験でも同一の番号である。

有害事象発現日のマスキングは以下を意味する：
*なし：同年
*1：翌年
*2：翌々年
*3：3 年後
*4：4 年後
*5：5 年後

表 2.7.4-67 治験中止に至った有害事象：海外併合安全性解析（続き）

試験番号	被験者番号	性別	年齢（歳）	MedDRA PT [a)]	有害事象発現日／初回投与日	有害事象発現期間（日）	発現前の最終投与量	事象発現前のATG 剤投与回数	重症度／因果関係	重篤な有害事象	有害事象に対する治療	転帰
症候性												
730	730-000130-30002	F	6[redacted]	浸潤性乳管癌	20[redacted]年 12 月 14 日／20[redacted]年 10 月 2 日	33	120 mg	3	重度／関連なし	Y	NA	未回復
730	730-000130-30004	F	5[redacted]	脳虚血	20[redacted]*1年 2 月 13 日／20[redacted]年 12 月 27 日	29	プラセボ	NA	重度／可能性あり	Y	Y	死亡
730	730-000022-90004	F	7[redacted]	肝病変	20[redacted]*3年 8 月 29 日／20[redacted]年 8 月 16 日	12	120 mg	38	軽度／関連なし	N	N	未回復
730	730-000110-30002	M	8[redacted]	腫瘍壊死	20[redacted]*1年 11 月 27 日／20[redacted]年 11 月 19 日	20	120 mg	14	重度／関連なし	Y	Y	回復
730	730-000111-20001	M	4[redacted]	疾患進行	20[redacted]*2年 4 月 29 日／20[redacted]年 4 月 5 日	32	120 mg	28	中等度／関連なし	N	N	未回復
730	730-000120-40004	M	4[redacted]	疾患進行	20[redacted]*1年 9 月 25 日／20[redacted]年 11 月 26 日	13	120 mg	7	重度／関連なし	Y	NA	未回復
730	730-000130-90002	F	5[redacted]	疾患進行	20[redacted]*1年 10 月 18 日／20[redacted]年 1 月 11 日	378	120 mg	20	軽度／関連なし	N	N	未回復
730	730-000130-90003	F	6[redacted]	疾患進行	20[redacted]*1年 12 月 4 日／20[redacted]年 5 月 25 日	384	120 mg	17	軽度／関連なし	N	Y	未回復
				全身健康状態低下	20[redacted]*2年 11 月 13 日／20[redacted]年 5 月 25 日	15	120 mg	28	重度／関連なし	Y	Y	後遺症を残して回復
166	166-034006-00024	F	6[redacted]	急性腎不全	20[redacted]*1年 1 月 10 日／20[redacted]年 3 月 19 日	1	120 mg	10	中等度／おそらく関連あり	Y	Y	未回復
166	166-034025-00030	M	5[redacted]	腸閉塞	20[redacted]年 3 月 22 日／20[redacted]年 2 月 24 日	14	120 mg	1	重度／関連なし	Y	Y	死亡
166	166-034027-00006	F	5[redacted]	カルチノイド症候群	20[redacted]年 10 月 6 日／20[redacted]年 7 月 5 日	34	120 mg	4	中等度／関連なし	N	N	未回復
216	216-000752-00101	M	7[redacted]	疾患進行	20[redacted]年 5 月 19 日／20[redacted]年 1 月 7 日	1	120 mg	6	中等度／関連あり	N	N	欠測

F=女性；M=男性；N=なし；Y=あり；NA=該当なし
出典：［5.3.5.3-1　ISS Listing AE-A.3 及び Listing BL-A.1］
a）MedDRA バージョン 18.1 を用いてコーディングした。

有害事象発現日のマスキングは以下を意味する：
*なし：同年
*1：翌年
*2：翌々年
*3：3 年後

表 2.7.4-67 治験中止に至った有害事象：海外併合安全性解析（続き）

試験番号	被験者番号	性別	年齢（歳）	MedDRA PT [a)]	有害事象発現日／初回投与日	有害事象発現期間（日）	発現前の最終投与量	事象発現前のATG剤投与回数	重症度／因果関係	重篤な有害事象	有害事象に対する治療	転帰
718	718-000004-00004	F	6[redacted]	亜イレウス	20[redacted]年[*1]1月3日／20[redacted]年11月8日	2	90 mg	2	重度／可能性あり	N	N	回復
718	718-000004-00006	F	7[redacted]	回転性めまい	20[redacted]年11月21日／20[redacted]年11月15日	1	90 mg	1	重度／おそらく関連あり	N	N	回復
				回転性めまい	20[redacted]年11月29日／20[redacted]年11月15日	1	90 mg	1	重度／おそらく関連あり	N	N	回復
				潮紅	20[redacted]年11月15日／20[redacted]年11月15日	28	90 mg	1	中等度／おそらく関連あり	N	N	未回復
718	718-000007-00001	F	4[redacted]	評価不能の事象 [c)]	20[redacted]年8月11日／20[redacted]年6月11日	3	90 mg	2	評価せず／関連なし	Y	Y	未回復
				無力症	20[redacted]年8月6日／20[redacted]年6月11日	8	90 mg	2	重度／可能性あり	N	N	未回復
718	718-000021-00001	F	5[redacted]	脳血管発作	20[redacted]年10月22日／20[redacted]年6月11日	7	120 mg	5	中等度／関連なし	Y	N	死亡
718	718-000021-00002	F	7[redacted]	肺感染	20[redacted]年9月30日／20[redacted]年6月11日	80	120 mg	4	重度／関連なし	Y	N	回復
718	718-000027-00001	F	7[redacted]	皮膚腫瘤	20[redacted]年[*1]1月2日／20[redacted]年9月5日	1	120 mg	4	評価せず／関連なし	N	N	未回復

F=女性；M=男性；N=なし；Y=あり；NA=該当なし
出典：［5.3.5.3-1　ISS Listing AE-A.3 及び Listing BL-A.1］
a）MedDRA バージョン 18.1 を用いてコーディングした。

有害事象発現日のマスキングは以下を意味する：
*なし：同年
*1：翌年

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別の重要な有害事象の解析

「消化管への影響」、「胆石症への影響」、「糖代謝調節への影響」、「甲状腺機能への影響」、「徐脈性不整脈及び徐脈への影響」、「注射部位反応への影響」、「頭痛又は浮動性めまいへの影響」、「アレルギー反応への影響」、「肝機能障害への影響」、「膵炎への影響」、及び「心電図への影響」について検討した結果を以下に示す。また、各事象の定義を表 2.7.4-68 に示す。

表 2.7.4-68　器官別又は症候群別の重要な有害事象の定義（国内海外共通）

特に注目すべき有害事象（AESI）	定義 a)
消化管への影響	下記の SOC かつ PT の事象 SOC が「胃腸障害」 かつ PT が「脂肪便」 SOC が「胃腸障害」 かつ PT が「口内乾燥」 下記の SOC かつ HLGT の事象 SOC が「胃腸障害」 かつ HLGT が「消化管徴候および症状」 SOC が「胃腸障害」 かつ HLGT が「消化管運動および排泄障害」
胆石症への影響	下記の SMQ に含まれる事象 「胆道系障害」(Narrow)」 「胆石が関連する障害 (Narrow)」 「胆嚢関連障害 (Narrow)」 「感染性胆道系障害 (Narrow)」
糖代謝調節への影響	下記の SMQ に含まれる事象 「高血糖」/「糖尿病の発症 (Broad)」
甲状腺機能への影響	下記の SMQ に含まれる事象 「甲状腺機能低下症 (Broad)」 「甲状腺機能亢進症 (Broad)」
徐脈性不整脈及び徐脈への影響	下記の SMQ に含まれる事象 「徐脈性不整脈（伝導障害及び洞結節機能障害を含む）(Broad)」 下記の PT の事象 「徐脈」
注射部位反応への影響	下記の SOC かつ HLGT の事象 SOC が「一般・全身障害および投与部位の状態」 かつ HLGT が「投与部位反応」 下記の SOC かつ HLT の事象 SOC が「一般・全身障害および投与部位の状態」 かつ HLT が「投与部位反応 NEC」 SOC が「一般・全身障害および投与部位の状態」 かつ HLT が「適用および滴下投与部位反応」 SOC が「一般・全身障害および投与部位の状態」 かつ HLT が「注射部位反応」
頭痛又は浮動性めまいへの影響	浮動性めまい：下記の PT の事象 「浮動性めまい」 頭痛：下記の SOC かつ HLGT の事象 SOC が「神経系障害」 かつ HLGT が「頭痛」
アレルギー反応への影響	下記の SMQ に含まれる事象 「アナフィラキシー反応 (Narrow)」 「血管浮腫 (Narrow)」 「重症皮膚副作用 (Narrow)」 下記の HLGT の事象 「アレルギー性疾患」
肝機能障害への影響	下記の SMQ に含まれる事象 「薬剤に関連する可能性のある肝障害－包括的検索 (Broad)」
膵炎への影響	下記の SMQ に含まれる事象 「急性膵炎 (Narrow)」 下記の PT の事象 「慢性膵炎」

a）国内臨床試験及び国内市販後の事象は MedDRA バージョン 16.0 を、海外併合解析及び海外市販後の事象は MedDRA バージョン 18.1 を用いてコーディングした。

2.7.4.2.1.5.1　消化管への影響の可能性の評価

ランレオチドは消化管内分泌、消化管外分泌及び消化管運動を抑制し、一過性に胃液酸性度を低下させることが臨床薬理試験において確認されている。胃腸障害は ATG 剤投与後に最も高頻度に認める有害事象であることから、AESI として胃腸障害を評価した。

（1）国内 001 試験及び国内 002 試験の解析における消化管への影響の可能性の評価

国内 001 試験及び国内 002 試験の解析では、56.3%（18/32 名）で胃腸障害を認めた（表 2.7.4-69）。最も高頻度で報告された PT は、「白色便」［18.8%（6/32 名）］であり、次に頻度が高かったのは「鼓腸」、「腹痛」、「下痢」、「便秘」、及び「悪心」［それぞれ 12.5%（4/32 名）］であった。これらはいずれも本剤の既知の安全性プロファイルから予測可能な事象であった。胃腸障害の重篤な副作用、及び消化管への影響による死亡例又は治験中止例は認めなかった。

表 2.7.4-69　消化管への影響を認めた被験者数：国内 001 試験及び国内 002 試験

SOC [a)] PT	ATG 剤 120 mg N=32 発現例数（%）
消化管への影響（AESI）	18 (56.3)
胃腸障害	18 (56.3)
白色便	6 (18.8)
鼓腸	4 (12.5)
腹部膨満	3 (9.4)
腹痛	4 (12.5)
上腹部痛	2 (6.3)
下痢	4 (12.5)
便秘	4 (12.5)
悪心	4 (12.5)
嘔吐	1 (3.1)
消化不良	1 (3.1)

N=被験者数
出典：追加解析により算出
a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。

（2）海外併合解析における消化管への影響の可能性の評価

1）全被験者

海外併合安全性解析対象集団の 49.7%（188/378 名）で SOC「胃腸障害」（下痢を除く）を認めた（表 2.7.4-70）。初回事象発現前の平均値（SD）投与期間は［20.7 週（37.86 週）］であった。初回事象発現前の平均値（SD）累積投与量は、［682.5 mg（1111.99 mg）］であった［5.3.5.3-1　ISS Table ESI-A.1-5］。

これらの事象の平均値（SD）継続期間は［207.4 日（384.77 日）］であった。半数以上の被験者（65.4%）が、治験終了時に回復又は軽快した［5.3.5.3-1　ISS Table ESI-A.1-5］。

最も高頻度で認めた PT は、「腹痛」（23.0%、87/378 名）、「上腹部痛」（11.9%、45/378 名）、「嘔吐」（14.6%、55/378 名）、「悪心」（13.0%、49/378 名）、「放屁」（6.9%、26/378 名）及び「便秘」（10.1%、38/378 名）であった（表 2.7.4-70）。

また、「下痢」が 27.4%（91/378 名）で報告されている（海外 730 試験の DB 期では、下痢を有効性評価項目として収集したため、DB 期の被験者で LTOLE 期へ移行しなかった被験者は含まれていない）（表 2.7.4-71）。

21 件の事象が重篤とみなされ、そのうち 5 件（0.8%、3/378 名）が副作用と判定された［5.3.5.3-1　ISS Table ESI-A.1-4］。以下に 3 名の詳細を示す。

- 海外 726 試験では、5[redacted] 歳の男性被験者（726-826011-00001）が、ATG 剤 120 mg を 1 回投与後、重篤で重度の腹痛、並びに中等度の悪心及び嘔吐の副作用を発現した。腹痛及び嘔吐は 3 日間継続し、その後軽快した。悪心は 43 日後に軽快した。
- 海外 718 試験では、5[redacted] 歳の男性被験者（718-000008-00003）が、ATG 剤を 5 回投与後、重篤で中等度の腹痛の副作用を発現した。本事象は 19 日間継続して軽快しなかったため、他の SSTa に切り替えた。
- 海外 718 試験では、5[redacted] 歳の男性被験者（718-000012-00004）が、ATG 剤を 4 回投与後、重篤で重度の腹痛の副作用を発現した。この被験者は 15 日後に回復した。

海外併合安全性解析では、消化管への影響による死亡例又は治験中止例は認めなかった。

消化管関連有害事象は、ATG 剤の投与開始 6 ヵ月後以降に初めて発現した被験者よりも投与開始 6 ヵ月後以内に発現した被験者が多かった。［5.3.5.3-1　ISS Table XESI-A.1-1］。

表 2.7.4-70　5%以上の被験者に発現した消化管への影響（下痢を除く）を認めた被験者数：海外併合安全性解析

SOC [a)] PT	全期間 [b)] ATG 剤 全用量 N=378	二重盲検期 [c)]	
		ATG 剤 120 mg N=159	プラセボ N=160
	発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）
消化管への影響（下痢を除く）（AESI）	188 (49.7)	71 (44.7)	62 (38.8)
胃腸障害 [d)]	188 (49.7)	71 (44.7)	62 (38.8)
腹痛	87 (23.0)	29 (18.2)	25 (15.6)
上腹部痛	45 (11.9)	9 (5.7)	10 (6.3)
嘔吐	55 (14.6)	23 (14.5)	12 (7.5)
悪心	49 (13.0)	20 (12.6)	19 (11.9)
放屁	26 (6.9)	15 (9.4)	10 (6.3)
便秘	38 (10.1)	14 (8.8)	16 (10.0)

N=被験者数
出典：［5.3.5.3-1　ISS Table ESI-A.1-1］
a）MedDRA バージョン 18.1 を用いてコーディングした。
b）海外 726 試験、海外 166 試験、海外 729 試験、海外 730 試験、海外 216 試験、及び海外 718 試験
c）海外 726 試験及び海外 730 試験の二重盲検期
d）下痢はこの表から除外した。全被験者の下痢については［5.3.5.3-1　ISS Table ESI-Ax.1-6］に示す。ただし、海外 730 試験の被験者については、DB 期及び IOL 期のみに参加した被験者を除く。

表 2.7.4-71　5%以上の被験者に発現した消化管への影響（下痢を含む）を認めた被験者数：海外併合安全性解析

SOC [a)] PT	全期間 ATG 剤 全用量 N=332 発現例数（%）	二重盲検期 [b)]		非盲検試験 [c)] ATG 剤 全用量 N=127 発現例数（%）
		ATG 剤 120 mg N=101 発現例数（%）	プラセボ N=103 発現例数（%）	
消化管への影響（下痢を含む）（AESI）	190 (57.2)	64 (63.4)	58 (56.3)	67 (52.8)
胃腸障害	190 (57.2)	64 (63.4)	58 (56.3)	67 (52.8)
下痢	91 (27.4)	35 (34.7)	35 (34.0)	28 (22.0)
腹痛	76 (22.9)	24 (23.8)	17 (16.5)	28 (22.0)
上腹部痛	41 (12.3)	8 (7.9)	9 (8.7)	12 (9.4)
嘔吐	47 (14.2)	19 (18.8)	9 (8.7)	12 (9.4)
悪心	37 (11.1)	15 (14.9)	14 (13.6)	10 (7.9)
放屁	21 (6.9)	12 (11.9)	9 (8.7)	7 (5.5)
便秘	32 (9.6)	12 (11.9)	14 (13.6)	7 (5.5)

N=被験者数
出典：［5.3.5.3-1　ISS Table ESI-Ax.1-6］
a）MedDRA バージョン 18.1 を用いてコーディングした。
b）海外 726 試験の二重盲検期
c）海外 216 試験、海外 718 試験、及び海外 166 試験

2）無症候性及び症候性 NET 被験者集団の比較

両群間で 10%を超える差を認めた PT はなかった。

表 2.7.4-72　無症候性又は症候性NET被験者　消化管への影響を認めた被験者数の比較（発現率5%以上）：海外併合安全性解析

SOC [a)] PT	全期間 ATG 剤 全用量		
	全被験者 [b)] N=378	無症候性 [c)] N=159	症候性 [d)] N=219
	発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）
消化管への影響（AESI）	188 (49.7)	103 (64.8)	100 (45.7)
胃腸障害	188 (49.7)	103 (64.8)	100 (45.7)
下痢	NA [e)]	57 (35.8)	NA [e)]
腹痛	87 (23.0)	38 (23.9)	49 (22.4)
上腹部痛	45 (11.9)	23 (14.5)	22 (10.0)
嘔吐	55 (14.6)	32 (20.1)	23 (10.5)
悪心	49 (13.0)	23 (14.5)	26 (11.9)
放屁	26 (6.9)	15 (9.4)	11 (5.0)
腹部膨満	18 (4.8)	11 (6.9)	7 (3.2)
消化不良	14 (3.7)	9 (5.7)	5 (2.3)
脂肪便	9 (2.4)	8 (5.0)	1 (0.5)
便秘	38 (10.1)	21 (13.2)	17 (7.8)
腹部不快感	13 (3.4)	9 (5.7)	4 (1.8)

N=被験者数；NA=該当なし
出典：［5.3.5.3-1　ISS Table ESI-A.1-1、Table ESI-A1.1-1 及び Table ESI-A2.1-6］
a）MedDRA バージョン 18.1 を用いてコーディングした。
b）海外 726 試験、海外 166 試験、海外 729 試験、海外 730 試験、海外 216 試験、及び海外 718 試験
c）海外 726 試験、海外 166 試験、及び海外 729 試験（無症候性 NET 被験者のみ）、下痢及び潮紅を含む。
d）海外 730 試験、海外 166 試験、海外 718 試験、及び海外 216 試験（症候性 NET 被験者のみ）、下痢及び潮紅を除く。
e）下痢及び潮紅は全被験者と症候性 NET 被験者集団について個別に解析した［5.3.5.3-1　ISS Table AE-Ax.11、Table AE-Ax.13、Table AE-A2x.11 及び Table AE-A2x.13］

（3）市販後に報告された副作用における消化管への影響の可能性の評価

国内で市販後に報告された重篤な副作用は、SOC「胃腸障害」が 7 件 5 名で報告された。その内訳（PT）は、「下痢」（2 件 2 名）、「胃拡張」「腹部膨満」「腹部不快感」「麻痺性イレウス」、及び「腸壁気腫症」（各 1 件 1 名）であった［5.3.6-2］。

海外で市販後に報告された副作用は、SOC「胃腸障害」の副作用が 20.2%（292/1449 名）の患者で報告され、このうち 2.5%（36/1449 名）が重篤な事象であった。SOC「胃腸障害」の副作用のうち、PT で最も多く報告された副作用は「下痢」であった［6.0%（87/1449 名）］。また、HLT「悪心及び嘔吐症状」、「消化器痛及び腹痛」がそれぞれ 4.7%（68/1449 名）で報告されている［5.3.5.3-1　ISS Table AE-C.4-1 及び Table AE-C.5-1］。

市販後に報告された SOC「胃腸障害」の発生頻度は比較的高かったが、臨床試験でのデータと一致していた。

（4）消化管への影響の可能性の要約

国内試験では胃腸障害の重篤な副作用、及び消化管への影響による死亡例又は治験中止例は認めなかった。

海外では、21 件の事象が重篤とみなされ、そのうち 5 件が副作用と判定された。消化管への影響による死亡例又は治験中止例は認めなかった。

2.7.4.2.1.5.2　　胆石症への影響の可能性の評価

SSTa が胆嚢活動を低下させ、胆石形成につながることが知られている。胆石症の発現はランレオチドの既知の薬理作用と一致するものであることから、NET 被験者集団における AESI として評価した。

（1）国内 001 試験及び国内 002 試験の解析における胆石症への影響の可能性の評価

国内 001 試験及び国内 002 試験の解析では、9.4%（3/32 名）で胆石症の発現を認めた（表 2.7.4-73）。

国内 001 試験で 3.1%（1/32 名）の被験者で報告された「胆管結石」は、重篤な副作用と判断された［5.3.5.2-1 項　国内 001 試験 Table 14.6.1.3.3.1.1］。本事象は治験薬投与後に発現しており、胆石症は当該治験薬の薬理作用メカニズムとして考えられる副作用であること、及び治験薬と事象発生との時間的関連性も考慮し、本治験薬との因果関係は否定できないと判断された。治験薬に対する措置は行われず、本事象は回復した。本症例の叙述を［2.7.6 項］に示す。

表 2.7.4-73　胆石症への影響を認めた被験者数：国内 001 試験及び国内 002 試験

SOC [a)] PT	ATG 剤 120 mg N=32 発現例数（%）
胆石症への影響（AESI）	3 (9.4)
肝胆道系障害 胆管炎 胆石症 胆管結石	3 (9.4) 1 (3.1) 1 (3.1) 1 (3.1)

N=被験者数
出典：追加解析により算出
a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。

（2）海外併合解析における胆石症への影響の可能性の評価

1）全被験者

海外併合安全性解析対象集団の 13.0%（49/378 名）で胆石症への影響を認めた（表 2.7.4-74）。初回事象発現前の平均値（SD）投与期間は［65.1 週（75.55 週）］であった。初回事象発現前の平均値（SD）累積投与量は、［1964.1 mg（2259.30 mg）］であった［5.3.5.3-1　ISS Table ESI-A.2-5］。「胆石症」は最も高頻度で認めた（10.8%、41/378 名）。

これらの事象の平均値（SD）継続期間は［435.5 日（498.47 日）］であった。被験者の 69.4%（34/49 名）で本事象は未回復であった［5.3.5.3-1　ISS Table ESI-A.2-5］。

表 2.7.4-74　胆石症への影響を認めた被験者数（発現率 5%以上）：海外併合安全性解析

SOC [a)] PT	全期間 [b)] ATG 剤　全用量 N=378	二重盲検期 [c)]	
		ATG 剤 120 mg N=159	プラセボ N=160
	発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）
胆石症への影響（AESI）	49 (13.0)	17 (10.7)	12 (7.5)
肝胆道系障害 胆石症	48 (12.7) 41 (10.8)	17 (10.7) 14 (8.8)	12 (7.5) 8 (5.0)

N=被験者数
出典：［5.3.5.3-1　ISS Table ESI-A.2-1］
a）MedDRA バージョン 18.1 を用いてコーディングした。
b）海外 726 試験、海外 166 試験、海外 729 試験、海外 730 試験、海外 216 試験、及び海外 718 試験
c）海外 726 試験及び海外 730 試験の二重盲検期

10 件の事象が重篤とみなされ、そのうち 4 件（0.8%、3 名）が副作用と判定された。副作用及び重篤な事象の発現に伴う治験薬に対する措置は行われなかった。以下に 3 名の詳細を示す。

海外 729 試験では、5[redacted] 歳の男性被験者（726-250007-00002）が、ATG 剤投与後に重篤で重度の胆石症の副作用を発現して入院した。本事象は 2 日後に回復した。この被験者は、事象発現前に 55 回の ATG 剤の投与を受けていた。

海外 726 試験では、5[redacted] 歳の女性被験者（726-250007-00003）が、ATG 剤投与後に重篤で重度の胆石症及び胆管癆の副作用を発現した。胆石症は 37 日後に後遺症を伴い回復し、胆管癆は 125 日後に回復した。この被験者は、胆石症発現前に 6 回、胆管癆の発現前に 8 回、ATG 剤の投与を受けていた。また、6[redacted] 歳の女性被験（726-616005-00040）

が、ATG 剤投与後に重篤で軽度の胆石症の副作用を発現した。本事象は 4 日後に回復した。この被験者は、事象発現前に 58 回の ATG 剤の投与を受けていた。1 名が胆嚢瘻により死亡したが、本事象と治験薬との因果関係は否定された。海外併合安全性解析では、胆石症のため治験中止に至った被験者はいなかった。

胆石症を発現した被験者の割合は ATG 剤の投与が長期になるにつれて増加したが（6 ヵ月以下：4.2%、5 名；6～12 ヵ月：2.1%、2 名；12 ヵ月超：20.6%、34 名）、これは既知の SSTa の薬理作用と一致するものである［5.3.5.3-1　ISS Table XESI-A.2-1］。

2）無症候性及び症候性 NET 被験者集団の比較

最も高頻度で報告された胆石症について、無症候性及び症候性 NET 被験者集団との比較を表 2.7.4-75 に示す（全期間で PT の発現率 5%以上）。胆石症では群間差を認めた（無症候性：17.6%、症候性：5.9%）。この差は、無症候性及び症候性 NET 被験者集団の投与期間の差によるもの［平均値（SD）：無症候性 NET 被験者 117.3 週　（102.1 週）、症候性 NET 被験者 65.2 週　（63.9 週）］と考えた［5.3.5.3-1　ISS Table 9、ISS Table EX-A2.1-1 ］。

表 2.7.4-75　無症候性又は症候性NET被験者　胆石症への影響を認めた被験者数の比較（発現率 5%以上）：海外併合安全性解析

SOC [a)] PT	全期間 ATG 剤 全用量		
	全被験者 [b)] N=378	無症候性 [c)] N=159	症候性 [d)] N=219
	発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）
胆石症への影響（AESI）	49 (13.0)	32 (20.1)	17 (7.8)
肝胆道系障害 　胆石症	48 (12.7) 41 (10.8)	32 (20.1) 28 (17.6)	16 (7.3) 13 (5.9)

N=被験者数
出典：［5.3.5.3-1　ISS Table ESI-A.2-1、Table ESI-A1.2-1 及び Table ESI-A2.2-1］
a）MedDRA バージョン 18.1 を用いてコーディングした。
b）海外 726 試験、海外 166 試験、海外 729 試験、海外 730 試験、海外 216 試験、及び海外 718 試験
c）海外 726 試験、海外 166 試験及び海外 729 試験（無症候性 NET 被験者のみ）、下痢及び潮紅を含む。
d）海外 730 試験、海外 166 試験、海外 718 試験及び海外 216 試験（症候性 NET 被験者のみ）、下痢及び潮紅を除く。

（3）市販後に報告された副作用における胆石症への影響の可能性の評価

国内で市販後に報告された重篤な副作用は、2 件 2 名で報告され、「急性胆嚢炎」「胆管結石」（各 1 件、1 名）であった［5.3.6-2］。

海外で市販後に報告された副作用は、胆石症の発現率は 5%未満であった。

（4）胆石症への影響の可能性の要約

ATG 剤の長期投与により胆石が形成されることがあるため、本剤の投与前及び投与中は、定期的に超音波、X 線による胆嚢及び胆管検査を受けることが望ましい。

2.7.4.2.1.5.3　　糖代謝調節への影響の可能性の評価

ランレオチドは SST や他の SSTa と同様に、インスリン及びグルカゴンの分泌を抑制することが既知の薬理作用として知られている。したがって、NET 被験者における糖代謝調節への影響を AESI として評価した。

（1）国内 001 試験及び国内 002 試験の解析における糖代謝調節への影響の可能性の評価

国内 001 試験及び国内 002 試験の解析では、37.5%（12/32 名）で糖代謝調節に関連する事象を認めた（表 2.7.4-76）。いずれも非重篤であった。3.1%（1/32 名）が治験薬を一時的に休薬し、投与を許容範囲内で延期する措置を必要とした［5.3.5.2-1 項　国内 001 試験 12.3.1.3 項］。糖代謝調節に関連する事象による死亡例又は治験中止例は認めなかった。

表 2.7.4-76 糖代謝調節への影響を認めた被験者数：国内 001 試験及び国内 002 試験

SOC [a)] PT	ATG 剤 120 mg N=32 発現例数（%）
糖代謝調節への影響（AESI）	12 (37.5)
代謝および栄養障害	8 (25.0)
糖尿病	4 (12.5)
コントロール不良の糖尿病	2 (6.3)
高血糖	2 (6.3)
耐糖能障害	1 (3.1)
臨床検査	5 (15.6)
体重減少	3 (9.4)
血中ブドウ糖増加	2 (6.3)
血中トリグリセリド増加	2 (6.3)

N=被験者数
出典：追加解析により算出
a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。

（2）海外併合解析における糖代謝調節への影響の可能性の評価

1）海外併合解析全体

海外併合安全性解析対象集団の 22.5%（85/378 名）で糖代謝調節に関連する事象を認めた（表 2.7.4-77）。初回事象発現前の平均値（SD）投与期間は［39.2 週（44.69 週）］であった。初回事象発現前の平均値（SD）累積投与量は、［1226.1 mg（1292.01 mg）］であった。最も高頻度で報告された事象は、「体重減少」（6.6%、25/378 名）、「高血糖」（6.1%、23/378 名）、「糖尿病」（4.2%、16/378 名）であった［5.3.5.3-1　ISS Table ESI-A.3-1、Table ESI-A.3-4 及び Table ESI-A.3-5］。

これらの事象の平均値（SD）継続期間は［440.6 日（527.80 日）］であった。61.2%（52/85 名）が未回復、34.1%（29/85 名）が回復又は軽快、3.5%（3/85 名）の転帰が不明であった［5.3.5.3-1　ISS Table ESI-A.3-5］。

表 2.7.4-77　糖代謝調節への影響を認めた被験者数（発現率 5%以上）：海外併合安全性解析

SOC [a)] PT	全期間 [b)] ATG 剤 全用量 N=378	二重盲検期 [c)] ATG 剤 120 mg N=159	 プラセボ N=160
	発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）
糖代謝調節への影響（AESI）	85 (22.5)	32 (20.1)	22 (13.8)
代謝および栄養障害	66 (17.5)	24 (15.1)	13 (8.1)
高血糖	23 (6.1)	6 (3.8)	1 (0.6)
臨床検査	38 (10.1)	12 (7.5)	11 (6.9)
体重減少	25 (6.6)	9 (5.7)	8 (5.0)

N=被験者数
出典：［5.3.5.3-1　ISS Table ESI-A.3-1］
a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。
b）海外 726 試験、海外 166 試験、海外 729 試験、海外 730 試験、海外 216 試験、及び海外 718 試験
c）海外 726 試験及び海外 730 試験の二重盲検期

9 件の事象が重篤とみなされ、そのうち 7 件（1.6%、6/378 名）が副作用と判定された（［5.3.5.3-1　ISS Table ESI-A.3-4］）。以下に 6 名の詳細を示す。

- 海外 726 試験では、6[redacted] 歳の女性被験者（726-826001-00004）が、ATG 剤を 23 回投与後、重篤で中等度の高血糖の副作用を発現した。本事象は 4 日後に軽快した。
- 海外 726 試験では、5[redacted] 歳の女性被験者（726-250007-00003）が、ATG 剤を 15 回投与後、治験薬との関連ありの重篤で軽度の糖尿病を発現した。本事象は 165 日後も継続していた。
- 海外 718 試験では、6[redacted] 歳の男性被験者（718-000004-00001）が、ATG 剤を 6 回投与後、重篤で中等度の低血糖症の副作用を発現した。本事象は 29 日後に回復した。
- 海外 718 試験では、5[redacted] 歳の女性被験者（718-000010-00002）が、ATG 剤を 4 回投与後、重篤で重度の糖尿病の副作用を発現した。本事象は 17 日後に回復した。
- 海外 730 試験では、7[redacted] 歳の女性被験者（730-000130-90004）が、ATG 剤を 34 回投与後、治験薬とおそらく関連ありの重篤で重度の高血糖の副作用を発現した。本事象は 225 日後も継続していた。
- 海外 730 試験では、5[redacted] 歳の女性被験者（730-000120-40003）が、ATG 剤を 26 回投与後、治験薬とおそらく関連ありの重篤で重度の耐糖能異常の副作用を 2 件発現した。本事象はそれぞれ 1 日後、9 日後に回復した。

ATG 剤投与群で糖代謝調節異常により治験中止に至った被験者はいなかった。一方、プラセボ投与群では、1 名が高血糖により治験中止した（表 2.7.4-67）。

海外 726 試験及び海外 730 試験の二重盲検期の ATG 剤投与被験者とプラセボ投与被験者間では、糖代謝調節に関連する事象（SOC 又は PT）の発現率の差は最大 7%であった。治験期間中に測定した血糖値及びグリコヘモグロビン（HbA1c）値に、ATG 剤投与被験者とプラセボ投与被験者間で差を認めた［5.3.5.3-1　ISS Table LAB-A.5］。シフトテーブルでは、ATG 剤投与被験者の 45%（81/182 名）及びプラセボ投与被験者 8%（8/104 名）で、血糖値が正常値（ベースライン）から高値［最終測定値（LVA）］へ変化している。一方、ATG 剤投与被験者 17%（16/92 名）及びプラセボ投与被験者 12%（6/49 名）では、血糖値が高値（ベースライン）から正常値（LVA）へ推移している。

ATG 剤投与又はプラセボ投与共に、ベースライン又は LVA の血糖値が低かった被験者は少数であった。HbA1c（ヘモグロビン A1c）値は、ATG 剤投与被験者 37%（36/97 名）で正常値（ベースライン）から高値（LVA）へ変化したが、プラセボ投与被験者では 6%（4/67 名）であった。ATG 剤投与被験者 1 名で HbA1c の低値を認めた。

さらに、尿検査結果のシフトテーブルでは［5.3.5.3-1　ISS Table LAB-A.6］、ATG 剤投与群の被験者 5%（8/158 名）で尿糖が陰性から陽性へ変化したが、プラセボ投与群ではこのような変化はなかった。

糖代謝調節異常を認めた被験者の割合は、ATG 剤の投与期間が長くなるにつれて増加した（6 ヵ月以下：10.2%、12 名；6～12 ヵ月：10.5%、10 名；12 ヵ月超：38.2%、63 名）［5.3.5.3-1　ISS Table XESI-A.3-1］。無症候性 NET 被験者では 5 年を超える投与を受けた被験者もいたことから、これは予測されるものであった［5.3.5.3-1　ISS Table EX-A1.1-1］。

2）無症候性及び症候性 NET 被験者集団の比較

最も高頻度で報告された糖代謝調節への影響に関する事象について、無症候性及び症候性 NET 被験者集団との比較を表 2.7.4-78 に示す（全期間で PT の発現率 5%以上）。群間で 10%を超える差を認めたのは、SOC「代謝および栄養障害」［無症候性：24.5%（39/159 名）、症候性：12.3%（27/219 名）］であった。その他、群間での大きな違いは認めなかった。SOC「代謝および栄養障害」の群間差は、主に糖尿病を認めた無症候性 NET 被験者数（8.8%、14/159 名）と症候性 NET 被験者数（0.9%、2/219 名）の差によるものである。

表 2.7.4-78　無症候性又は症候性NET被験者　糖代謝調節への影響を認めた被験者数の比較（発現率 5%以上）：海外併合安全性解析

SOC [a)] PT	全期間 ATG 剤 全用量		
	全被験者 [b)] N=378	無症候性 [c)] N=159	症候性 [d)] N=219
	発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）
糖代謝調節への影響（AESI）	85 (22.5)	49 (30.8)	36 (16.4)
代謝および栄養障害	66 (17.5)	39 (24.5)	27 (12.3)
高血糖	23 (6.1)	11 (6.9)	12 (5.5)
糖尿病	16 (4.2)	14 (8.8)	2 (0.9)
臨床検査	38 (10.1)	19 (11.9)	19 (8.7)
体重減少	25 (6.6)	13 (8.2)	12 (5.5)

N=被験者数
出典：［5.3.5.3-1　ISS Table ESI-A.3-1、Table ESI-A1.3-1 及び Table ESI-A2.3-1］
a）MedDRA バージョン 18.1 を用いてコーディングした。
b）海外 726 試験、海外 166 試験、海外 729 試験、海外 730 試験、海外 216 試験、及び海外 718 試験
c）海外 726 試験、海外 166 試験及び海外 729 試験（無症候性 NET 被験者のみ）、下痢及び潮紅を含む。
d）海外 730 試験、海外 166 試験、海外 718 試験及び海外 216 試験（症候性 NET 被験者のみ）、下痢及び潮紅を除く。

（3）市販後に報告された副作用における糖代謝調節への影響の可能性の評価

国内で市販後に報告された重篤な副作用で糖代謝調節に関連する事象は報告されていない。

海外で市販後に報告された副作用では、糖代謝調節に関連する事象の発現率は 5%未満であった。

（4）糖代謝調節への影響の可能性の要約

本剤が血糖調節ホルモンの分泌に影響を及ぼすことにより、一過性の低血糖又は高血糖を伴うことがあるため、投与開始時は患者を十分に観察する必要がある。

2.7.4.2.1.5.4　甲状腺機能への影響の可能性の評価

SST は、脳下垂体のソマトスタチン受容体（sstr）1、2、3、及び 5 と結合することで甲状腺刺激ホルモンの分泌を抑制することが知られていることから[2)]、甲状腺機能への影響について検討した。

（1）国内 001 試験及び国内 002 試験の解析における甲状腺機能への影響の可能性の評価

国内 001 試験及び国内 002 試験では、有害事象として甲状腺機能に関連する事象は報告されていない。

（2）海外併合解析における甲状腺機能への影響の可能性の評価

甲状腺機能への影響に関連する有害事象を発現した被験者は少数であった。甲状腺機能への影響に関連する事象は、1.6%（6/378 名）の被験者に 8 件認めた。この内訳は、甲状腺腫（0.8%、3/378 名）、中毒性結節性甲状腺腫（0.3%、1/378 名）、甲状腺機能亢進症（0.3%、1/378 名）、甲状腺機能低下症（0.5%、2/378 名）であった（表 2.7.4-79）。いずれも重度の事象ではなく、治験薬との関連なしと考えた。甲状腺機能への影響により治験中止した被験者はいなかった。

表 2.7.4-79　甲状腺機能への影響を認めた被験者数：海外併合安全性解析

SOC [a)] PT	全期間 ATG 剤 全用量 N=378 発現例数（%）	二重盲検期 [b)] ATG 剤 120 mg N=159 発現例数（%）	二重盲検期 [b)] プラセボ N=160 発現例数（%）	非盲検試験 [c)] ATG 剤 全用量 N=127 発現例数（%）
甲状腺機能への影響（AESI）	6 (1.6)	3 (1.9)	2 (1.3)	0 (0.0)
内分泌障害	6 (1.6)	3 (1.9)	1 (0.6)	0 (0.0)
甲状腺腫	3 (0.8)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
中毒性結節性甲状腺腫	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺機能亢進症	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺機能低下症	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
サイロキシン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)

N=被験者数
出典：［5.3.5.3-1　ISS Table ESI-A.4-1］
a）MedDRA バージョン 18.1 を用いてコーディングした。
b）海外 726 試験及び海外 730 試験の二重盲検期
c）海外 216 試験、海外 718 試験及び海外 166 試験

（3）市販後に報告された副作用における甲状腺機能への影響の可能性の評価

国内で市販後に報告された重篤な副作用で甲状腺機能に関連する事象は報告されていない。

海外で市販後に報告された副作用では、甲状腺機能に関連する事象の発現率は 5%未満であった。

（4）甲状腺機能への影響の可能性の要約

発現件数が少ないため、ATG 剤の甲状腺機能への影響に関する安全上の問題は特定されていない。しかしながら、他の適応症（先端巨大症）で ATG 剤の投与により、少数例ではあるものの甲状腺機能の低下を認めていることから、甲状腺関連の所見を認めた場合には甲状腺機能検査を行う必要がある。

2.7.4.2.1.5.5　徐脈性不整脈及び徐脈への影響の可能性の評価

他の適応症での既知のランレオチドの安全性プロファイルから、基礎疾患として心疾患を有する患者において、ATG 剤の投与により、徐脈の閾値には必ずしも至らないものの、心拍数の低下を引き起こす可能性がある。

（1）国内 001 試験及び国内 002 試験における徐脈性不整脈及び徐脈への影響の可能性の評価

国内 001 試験及び国内 002 試験では、有害事象として徐脈性不整脈及び徐脈は認めなかった。

（2）海外併合解析における徐脈性不整脈及び徐脈への影響の可能性の評価

海外併合安全性解析では、徐脈性不整脈及び徐脈を 5/378 名（1.3%）の被験者に認めた（表 2.7.4-80）。

治験薬との関連ありと判断された「徐脈」2 件のうち、1 件は重篤かつ重度であり、もう 1 件は非重篤で重度ではなかった。

その他、治験薬との関連なしと判断された「徐脈」、「洞性不整脈」、「伝達障害」、「心電図 QT 延長」各 1 件はいずれも非重篤で重度ではなかった。

表 2.7.4-80　徐脈性不整脈及び徐脈への影響を認めた被験者数：海外併合安全性解析

SOC [a)] PT	全期間 ATG 剤 全用量 N=378 発現例数（%）	二重盲検期 [b)] ATG 剤 120 mg N=159 発現例数（%）	二重盲検期 [b)] プラセボ N=160 発現例数（%）	非盲検試験 [c)] ATG 剤 全用量 N=127 発現例数（%）
徐脈性不整脈及び徐脈への影響（AESI）	5 (1.3)	1 (0.6)	2 (01.3)	1 (0.8)
心臓障害	5 (1.3)	1 (0.6)	2 (01.3)	1 (0.8)
徐脈	3 (0.8)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.8)
洞性不整脈	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
伝導障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図ＱＴ延長	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N=被験者数
出典：［5.3.5.3-1　ISS Table ESI-A.5-1］
a）MedDRA バージョン 18.1 を用いてコーディングした。

b）海外 726 試験及び海外 730 試験の二重盲検期
c）海外 216 試験、海外 718 試験及び海外 166 試験

（3）市販後に報告された副作用における徐脈性不整脈及び徐脈への影響の可能性の評価

国内で市販後に報告された重篤な副作用で徐脈性不整脈及び徐脈は報告されていない。

海外で市販後に報告された副作用では、徐脈性不整脈及び徐脈の発現率は 5%未満であった。

（4）徐脈性不整脈及び徐脈への影響の可能性の要約

以上の結果を包括的に検討した結果、ATG 剤投与による弁膜逆流の増加は認めず、心電図に関するその他の評価においても、ATG 剤投与による明確なリスクを認めなかった。しかしながら、国内及び海外の先端巨大症患者又は下垂体性巨人症患者を対象とした臨床試験において、「徐脈」の有害事象を認めており、特に心疾患を有する患者においては、本剤の投与開始時に患者の状態を十分に観察する必要がある。また、徐脈を認めた場合、β-遮断薬、カルシウム拮抗剤等の徐脈作用を有する薬剤又は水分や電解質を補正する薬剤を投与している患者では、必要に応じてこれらの用量を調節する必要がある。

2.7.4.2.1.5.6　注射部位反応への影響の可能性の評価

注射部位反応は注射剤で多発する事象であり、他の適応症の安全性プロファイルでも高頻度で報告される事象とされている。

（1）国内 001 試験及び国内 002 試験の解析における注射部位反応への影響の可能性の評価

国内 001 試験及び国内 002 試験の解析では、34.4%（11/32 名）の被験者で注射部位反応を認めた（表 2.7.4-81）。最も高頻度で認めた有害事象は「注射部位硬結」（28.1%、9/32 名）であった。

表 2.7.4-81　注射部位反応への影響を認めた被験者数：国内 001 試験及び国内 002 試験

SOC [a)] PT	ATG 剤 120 mg N=32 発現例数（%）
注射部位反応への影響（AESI）	11 (34.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (34.4)
注射部位硬結	9 (28.1)
注射部位そう痒感	3 (9.4)
注射部位疼痛	2 (6.3)
注射部位反応	1 (3.1)

N=被験者数
出典：追加解析により算出
a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。

治験薬投与開始初期に比較的多く発現する傾向、又は治験薬投与継続に伴い発現率が上昇する傾向の事象は認めなかった［5.3.5.2-1　国内 001 試験 Table 14.6.1.3.7.1.1］及び［5.3.5.2-2　国内 002 試験 Table 14.4.1.3.7.1］。注射部位反応を認めた 11 名はいずれも非重篤であり、注射部位反応による死亡例又は治験中止例は認めなかった。

（2）海外併合解析における注射部位反応への影響の可能性の評価

1）海外併合解析対象集団全体

海外併合安全性解析対象集団の 12.7%（48/378 名）で注射部位反応を認めた。最も高頻度で報告された事象は「注射部位疼痛」であった（6.1%、23/378 名）。また、注射部位硬結、小結節、そう痒症、腫瘤、反応、腫脹も報告されたが、発現率は低かった（発現率 5%未満）（表 2.7.4-82、［5.3.5.3-1　ISS Table ESI-A.6-1 及び Table ESI-A.6-5］）。これらの事象の平均値（SD）継続期間は［292.6 日（619.83 日）］であった。被験者の 83.3%が、治験終了時に回復又は軽快した［5.3.5.3-1　ISS Table ESI-A.6-5］。

これら注射部位反応を発現した 48 名のうち、46 名が副作用と判定された。重度又は重篤な事象はなく、注射部位反応による死亡例や治験中止例もなかった［5.3.5.3-1　ISS Table ESI-A.6-3 及び Table ESI-A.6-4］。

海外 726 試験及び海外 730 試験の二重盲検期では、ATG 剤を投与した被験者でプラセボ投与被験者と比較して注射部位反応の報告例数が多かったが、PT ではほとんど差がなかった（表 2.7.4-82、及び［5.3.5.3-1　ISS Table ESI-A.6-1］）。

予測されたとおり、注射部位反応の報告例数は、投与期間が長くなるにつれ増加した（6 ヵ月以下：6.8%、8 名；6～12 ヵ月:16.8%、16 名；12 ヵ月超：14.5%、24 名）［5.3.5.3-1 ISS Table XESI-A.6-1 及び Table XESI-A.6-2］。

表 2.7.4-82　注射部位反応への影響を認めた被験者数（発現率 5%以上）：海外併合安全性解析

SOC [a)] PT	全期間 [b)] ATG 剤　全用量 N=378	二重盲検期 [c)]	
		ATG 剤 120 mg N=159	プラセボ N=160
	発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）
注射部位反応への影響（AESI）	48 (12.7)	17 (10.7)	9 (5.6)
一般・全身障害および投与部位の状態 注射部位疼痛	48 (12.7) 23 (6.1)	17 (10.7) 9 (5.7)	9 (5.6) 5 (3.1)

N=被験者数
出典：［5.3.5.3-1　ISS Table ESI-A.6-1］
a）MedDRA バージョン 18.1 を用いてコーディングした。
b）海外 726 試験、海外 166 試験、海外 729 試験、海外 730 試験、海外 216 試験、及び海外 718 試験
c）海外 726 試験及び海外 730 試験の二重盲検期

2）無症候性及び症候性 NET 被験者集団の比較

無症候性及び症候性 NET 被験者集団間で大きな違いは認めなかった。SOC 又は PT について両群間で認めた差はいずれも 10%以下であった（表 2.7.4-83）。

表 2.7.4-83　無症候性又は症候性NET被験者　注射部位反応への影響を認めた被験者数の比較（発現率 5%以上）：海外併合安全性解析

SOC a) PT	全期間 ATG 剤　全用量		
	全被験者 b) N=378	無症候性 c) N=159	症候性 d) N=219
	発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）
注射部位反応への影響（AESI）	48 (12.7)	26 (16.4)	22 (10.0)
一般・全身障害および投与部位の状態 注射部位疼痛	48 (12.7) 23 (6.1)	26 (16.4) 13 (8.2)	22 (10.0) 10 (4.6)

N=被験者数
出典：［5.3.5.3-1　ISS Table ESI-A.6-1、Table ESI-A1.6-1 及び Table ESI-A2.6-1］
a）MedDRA バージョン 18.1 を用いてコーディングした。
b）海外 726 試験、海外 166 試験、海外 729 試験、海外 730 試験、海外 216 試験、及び海外 718 試験
c）海外 726 試験、海外 166 試験及び海外 729 試験（無症候性 NET 被験者のみ）、下痢及び潮紅を含む。
d）海外 730 試験、海外 166 試験、海外 718 試験及び海外 216 試験（症候性 NET 被験者のみ）、下痢及び潮紅を除く。

（3）市販後に報告された副作用における注射部位反応への影響の可能性の評価

国内で市販後に報告された重篤な副作用は、PT「注射部位疼痛」が 1 件 1 名で報告された［5.3.6-2］。

海外で市販後に報告された副作用は、HLT「注射部位反応」の副作用が 8.0%（116/1449 名）の患者で報告され、0.1%（2/1449 名）が重篤な事象であった。HLT「注射部位反応」の副作用のうち、PT で最も多く報告された副作用は「注射部位疼痛」［2.3%（33/1449 名）］、次いで「注射部位結節」［1.8%（26/1449 名）］、「注射部位腫瘤」［1.6%（23/1449 名）］であった［5.3.5.3-1　ISS Table AE-C.4-1 及び Table AE-C.5-1］。

（4）注射部位反応への影響の可能性の要約

海外で製造販売後に報告された HLT「注射部位反応」の発生頻度は比較的高かったが、臨床試験でのデータと一致していた。また、国内及び海外の臨床試験では、注射部位反応を認めた被験者はいずれも非重篤であり、注射部位反応による死亡例又は治験中止例は認めなかった。

2.7.4.2.1.5.7　　頭痛又は浮動性めまいへの影響の可能性の評価

頭痛及び浮動性めまいは、高頻度で報告された事象であったため、AESI として評価した。

（1）国内 001 試験及び国内 002 試験の解析における頭痛又は浮動性めまいへの影響の可能性の評価

国内 001 試験及び国内 002 試験の解析では、「頭痛」及び「浮動性めまい」がそれぞれ 3.1%（1/32 名）の被験者で報告された（表 2.7.4-84）。「頭痛」又は「浮動性めまい」による死亡例又は治験中止例はなかった。

表 2.7.4-84　頭痛又は浮動性めまいへの影響を認めた被験者数：国内 001 試験及び国内 002 試験

SOC [a)] PT	ATG 剤 120 mg N=32 発現例数（%）
頭痛又は浮動性めまいへの影響（AESI）	2 (6.3)
神経系障害 頭痛 浮動性めまい	2 (6.3) 1 (3.1) 1 (3.1)

N=被験者数
出典：追加解析により算出
a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。

（2）海外併合解析における頭痛又は浮動性めまいへの影響の可能性の評価

1）海外併合解析全体

海外併合安全性解析対象集団の 19.6%（74/378 名）の被験者で頭痛又は浮動性めまいを認めた（表 2.7.4-85）。初回事象発現前の平均投与期間（SD）は［29.6 週（52.55 週）］であった。この内訳は、頭痛 82 件及び浮動性めまい 46 件であった。初回事象発現前の平均累積投与量（SD）は、［944.6 mg（1545.62 mg）］であった［5.3.5.3-1　ISS Table ESI-A.7-5］。これらの事象の平均継続期間（SD）は［170.4 日（350.87 日）］であった。被験者の 78.4%が、治験終了時に回復又は軽快した［5.3.5.3-1　ISS Table ESI-A.7-5］。

0.8%（3/378 名）の被験者で重度の頭痛を認めたが、いずれも治験薬との関連はなかった。

重篤と判断された「浮動性めまい」は 2 件であり、このうち 1 件で治験薬との因果関係ありと判断された［5.3.5.3-1　ISS Table ESI-A.7-4］。海外 718 試験では、5[redacted]歳の男性被験者（718-000008-00003）が、ATG 剤 120 mg を 5 回投与後、重篤な副作用の中等度の浮動性めまいを発現した。この事象と同時期に発現した他の重篤な副作用は、腹痛、食欲減退、失神、無力症であった。浮動性めまいは 19 日間継続し、治験終了時にも継続していたため、治験薬の投与を中止した。

頭痛又は浮動性めまいによる死亡例や治験中止例はなかった。

海外 726 試験及び海外 730 試験の二重盲検期では、ATG 剤を投与した被験者でプラセボ投与被験者と比較して頭痛及び浮動性めまいの報告例数が多かった（表 2.7.4-85）

及び［5.3.5.3-1　ISS Table ESI-A.7-1］）。

頭痛及び浮動性めまいの発現件数は ATG 剤の投与期間が長くなるにつれて増加した（6 ヵ月以下：13.6%、16 名；6～12 ヵ月：18.9%、18 名；12 ヵ月超：24.2%、40 名）［5.3.5.3-1　ISS Table XESI-A.7-1］。

表 2.7.4-85　頭痛又は浮動性めまいへの影響を認めた被験者数（発現率 5%以上）：海外併合安全性解析

SOC [a)] PT	全期間 [b)] ATG 剤　全用量 N=378	二重盲検期 [c)] ATG 剤 120 mg N=159	 プラセボ N=160
	発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）
頭痛又は浮動性めまいへの影響（AESI）	74 (19.6)	35 (22.0)	17 (10.6)
神経系障害	74 (19.6)	35 (22.0)	17 (10.6)
頭痛	51 (13.5)	24 (15.1)	14 (8.8)
浮動性めまい	33 (8.7)	14 (8.8)	2 (1.3)

N=被験者数
出典：［5.3.5.3-1　ISS Table ESI-A.7-1］
a）MedDRA バージョン 18.1 を用いてコーディングした。
b）海外 726 試験、海外 166 試験、海外 729 試験、海外 730 試験、海外 216 試験、及び海外 718 試験
c）海外 726 試験及び海外 730 試験の二重盲検期

2）無症候性及び症候性 NET 被験者集団の比較

無症候性及び症候性 NET 被験者集団間で大きな違いは認めなかった。SOC 又は PT について両群間で認めた発生率の差は認めなかった（表 2.7.4-86）。

表 2.7.4-86　無症候性又は症候性NET被験者　頭痛又は浮動性めまいへの影響を認めた被験者数の比較（発現率 5%以上）：海外併合安全性解析

SOC [a)] PT	全期間 ATG 剤　全用量		
	全被験者 [b)] N=378	無症候性 [c)] N=159	症候性 [d)] N=219
	発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）
頭痛又は浮動性めまいへの影響（AESI）	74 (19.6)	33 (20.8)	41 (18.7)
神経系障害	74 (19.6)	33 (20.8)	41 (18.7)
頭痛	51 (13.5)	23 (14.5)	28 (12.8)
浮動性めまい	33 (8.7)	15 (9.4)	18 (8.2)

N=被験者数
出典：［5.3.5.3-1　ISS Table ESI-A.7-1、Table ESI-A1.7-1 及び Table ESI-A2.7-1］
a）MedDRA バージョン 18.1 を用いてコーディングした。
b）海外 726 試験、海外 166 試験、海外 729 試験、海外 730 試験、海外 216 試験、及び海外 718 試験
c）海外 726 試験、海外 166 試験及び海外 729 試験（無症候性 NET 被験者のみ）、下痢及び潮紅を含む。
d）海外 730 試験、海外 166 試験、海外 718 試験及び海外 216 試験（症候性 NET 被験者のみ）、下痢及び潮紅を除く。

（3）市販後に報告された副作用における頭痛又は浮動性めまいへの影響の可能性の評価

国内で市販後に報告された重篤な副作用は、PT「頭痛」が 1 件 1 名で報告された［5.3.6-2］。浮動性めまいで重篤な副作用は報告されていない。

海外で市販後に報告された副作用では、頭痛及び浮動性めまいの発現率は 5%未満であった。

（4）頭痛又は浮動性めまいへの影響の可能性の要約

海外併合安全性解析では頭痛及び浮動性めまいは高頻度（発現率 5%超）で報告されているが、これは他の適応症での ATG 剤の既知の安全性プロファイルに一致するものであり、新たな安全性のシグナルは特定されなかった。

2.7.4.2.1.5.8　アレルギー反応への影響の可能性の評価

文献及び非臨床試験の情報と共に、グローバル安全性データベースのアレルギー反応全例について、詳細な評価を行った［5.3.5.3-1　ISS “Review of allergic reaction” ］。ヒト又は動物試験においてランレオチドの免疫毒性の存在や脱顆粒反応の促進作用は認めていないが、安全性データベースから抽出した症例（臨床試験及び製造販売後調査データ）の評価では、アレルギー反応とランレオチド投与との関連が否定できなかった。このため、AESI としてアレルギー反応への影響を検討した。

（1）国内 001 試験及び国内 002 試験の解析におけるアレルギー反応への影響の可能性の評価

国内 001 試験及び国内 002 試験の解析では、6.3%（2/32 名）の被験者でアレルギー反応を認めた（表 2.7.4-87）。国内 001 試験で抗ランレオチド抗体陽性を認めた 6.3%（2/32 名）の被験者では、抗体陽性の検査時点以降の治験期間中に、過敏症を含む抗体に起因する副作用の発現は認めなかった。

表 2.7.4-87　アレルギー反応への影響を認めた被験者数：国内 001 試験及び国内 002 試験

SOC [a)] PT	ATG 剤 120 mg N=32 発現例数（%）
アレルギー反応への影響（AESI）	2 (6.3)
免疫系障害 節足動物刺傷アレルギー 蕁麻疹	1 (3.1) 1 (3.1) 1 (3.1)

N=被験者数
出典：追加解析により算出
a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。

（2）海外併合解析におけるアレルギー反応への影響の可能性の評価

4.2%（16/378 名）でアレルギー反応を認めた。その内訳は、「季節性アレルギー」が 1.3%（5/378 名）、「造影剤アレルギー」及び「蕁麻疹」がそれぞれ 0.5%（2/378 名）、「循環虚脱」、「眼瞼浮腫」、「顔面浮腫」、「過敏症」、「金属アレルギー」、「複合アレルギー」、「ワクチンアレルギー」、「顔面浮腫」がそれぞれ 0.3%（1/378 名）であった（表 2.7.4-88）。重篤なアレルギー反応とされた「循環虚脱」1 件及び「顔面浮腫」1 件を含め、すべてのアレルギー反応は重度ではなく、治験薬との因果関係はなしと判断された（表 2.7.4-89）。アレルギー反応のため治験中止した被験者はいなかった。

表 2.7.4-88　アレルギー反応への影響を認めた被験者数：海外併合安全性解析

SOC [a)] PT	全期間 ATG 剤 全用量 N=378 発現例数（%）	二重盲検期 [b)]		非盲検試験 [c)] ATG 剤 全用量 N=127 発現例数（%）
		ATG 剤 120 mg N=159 発現例数（%）	プラセボ N=160 発現例数（%）	
アレルギー反応への影響（AESI）	16 (4.2)	5 (3.1)	6 (3.8)	1 (0.8)
血管障害	1 (0.3)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)
循環虚脱	1 (0.3)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)
眼障害	1 (0.3)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)
眼瞼浮腫	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面浮腫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	11 (2.9)	3 (1.9)	3 (1.9)	1 (0.8)
季節性アレルギー	5 (1.3)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)
過敏症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
金属アレルギー	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
複合アレルギー	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
造影剤アレルギー	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
ワクチンアレルギー	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アナフィラキシー反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	3 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
血管浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
顔面腫脹	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N=被験者数

出典：［5.3.5.3-1　ISS Table ESI-A.8-1］

a）MedDRA バージョン 18.1 を用いてコーディングした。

b）海外 726 試験及び海外 730 試験の二重盲検期

c）海外 216 試験、海外 718 試験及び海外 166 試験

表 2.7.4-89　アレルギー反応への影響を認めた被験者数（重篤度別及び因果関係別）：海外併合安全性解析

SOC [a)] PT	全期間 ATG 剤 全用量 N=378			
	重篤		非重篤	
	治験薬との関連あり	治験薬との関連なし	治験薬との関連あり	治験薬との関連なし
	発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）
アレルギー反応への影響（AESI）	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)	16 (4.2)
血管障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
循環虚脱	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (2.9)
季節性アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.3)
過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
金属アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
複合アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
造影剤アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
ワクチンアレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
顔面腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
顔面浮腫	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
眼瞼浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

N=被験者数
出典：［5.3.5.3-1　ISS Table ESI-A.8-4］
a）MedDRA バージョン 18.1 を用いてコーディングした。
b）海外 726 試験、海外 166 試験、海外 729 試験、海外 730 試験、海外 216 試験、及び海外 718 試験

（3）市販後に報告された副作用におけるアレルギー反応への影響の可能性の評価

国内で市販後に報告された重篤な副作用でアレルギー反応は報告されていない。

海外で市販後に報告された副作用では、アレルギー反応の発現率は 5%未満であった。

（4）アレルギー反応への影響の可能性の要約

事象件数が少ないため、事象発現の傾向について結論づけることはできなかった。臨床試験及び非臨床試験ではランレオチドの免疫毒性は認めず、免疫の脱顆粒反応増強も認めなかったが、臨床試験及び市販後に報告された副作用の安全性データを総合的に評価すると、アレルギー反応とランレオチドとの関連性は否定できなかった。

2.7.4.2.1.5.9　肝機能障害への影響の可能性の評価

肝機能障害への影響のメカニズムは明確ではなく、臨床データからの裏付けが不十分であることから、AESI として評価した。

（1）国内 001 試験及び国内 002 試験の解析における肝機能障害への影響の可能性の評価

国内 001 試験及び国内 002 試験の解析では、31.3%（10/32 名）の被験者で肝機能障害を認めた（表 2.7.4-90）。高頻度で報告された PT は、「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」、及び「γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加」（それぞれ 15.6%、5/32 名）であった。

「肝性脳症」（3.1%、1/32 名）の重篤な有害事象を認めた［5.3.5.2-1　国内 001 試験 Table 14.6.1.3.1.2.1］。この「肝性脳症」の 1 名は、既往歴として約 16 ヵ月前に同一事象を発現しており、肝性脳症発現の背景となり得る肝機能異常に関連する合併症（「血中アルカリホスファターゼ増加」及び「γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加」）を有していた。治験責任医師は、原疾患の進行及びこれまでの治療に起因した肝機能障害による肝性脳症であるため治験薬との因果関係を否定できると判断した。この重篤な有害事象の叙述は、［5.3.5.2-1］に示す。肝機能障害に関連する事象による死亡例又は治験中止例は認めなかった。

表 2.7.4-90　肝機能障害への影響を認めた被験者数：国内 001 試験及び国内 002 試験

SOC [a)] PT	ATG 剤 120 mg N=32 発現例数（%）
肝機能障害への影響（AESI）	10 (31.3)
臨床検査	8 (25.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (15.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (15.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (15.6)
血中ビリルビン増加	1 (3.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (6.3)
肝胆道系障害	2 (6.3)
肝機能異常	1 (3.1)
脂肪肝	1 (3.1)
胃腸障害	1 (3.1)
腹水	1 (3.1)
代謝および栄養障害	1 (3.1)
低アルブミン血症	1 (3.1)
神経系障害	1 (3.1)
肝性脳症	1 (3.1)

N=被験者数
出典：追加解析により算出
a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。

（2）海外併合解析における肝機能障害への影響の可能性の評価

1）海外併合解析全体

海外併合安全性解析対象集団の 10.1%（38/378 名）で肝機能障害に関連する事象を認めた。初回事象発現前の平均値（SD）投与期間は、［39.3 週（46.86 週）］であった。初回事象発現前の平均値（SD）累積投与量は、［1227.6 mg（1347.31 mg）］であった。海外併合安全性解析対象集団で 5%を超える被験者で認めた事象はなかった。最も高頻度で報告された事象は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［2.6%（10/378 名）］、高ビリルビン血症［1.3%（5/378 名）］、肝腫大、肝臓痛、血中ビリルビン増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、及び血中アルカリホスファターゼ増加［それぞれ 1.1%（4/378 名）］、腹水、肝不全、及び黄疸［それぞれ 0.8%（3/378 名）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び低アルブミン血症［それぞれ 0.5%（2/378 名）］であった（表 2.7.4-91）。

表 2.7.4-91　肝機能障害への影響を認めた被験者数：海外併合安全性解析

SOC [a)] PT	全期間 ATG 剤 全用量 N=378 発現例数（%）	二重盲検期 [b)] ATG 剤 120 mg N=159 発現例数（%）	二重盲検期 [b)] プラセボ N=160 発現例数（%）	非盲検試験 [c)] ATG 剤 全用量 N=127 発現例数（%）
肝機能障害への影響（AESI）	38 (10.1)	9 (5.7)	6 (3.8)	6 (4.7)
肝胆道系障害	21 (5.6)	7 (4.4)	2 (1.3)	5 (3.9)
高ビリルビン血症	5 (1.3)	3 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.8)
黄疸	3 (0.8)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆汁うっ滞性黄疸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
胆汁うっ滞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
肝臓痛	4 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
肝腫大	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
肝不全	3 (0.8)	3 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
肝病変	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝壊死	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
幹細胞損傷	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
臨床検査	16 (4.2)	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	10 (2.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	4 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査異常	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
肝触知	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	3 (0.8)	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.8)
腹水	3 (0.8)	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.8)
代謝および栄養障害	2 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
低アルブミン血症	2 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
黄疸眼	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N=被験者数　出典：［5.3.5.3-1　ISS Table ESI-A.9-1］

a）MedDRA バージョン 18.1 を用いてコーディングした。

b）海外 726 試験、及び海外 730 試験の二重盲検期

c）海外 216 試験、海外 718 試験、及び海外 166 試験

これらの事象の平均継続期間（SD）は［191.0 日（207.18 日）］であった。34.2%（13/38 名）が回復又は軽快し、2.6%（1/38 名）が後遺症を残して回復、57.9%（22/38 名）が未回復、2.6%（1/38 名）が転帰不明、2.6%（1/38 名）が死亡した（治験薬との因果関係なし）（表 2.7.4-92）。

表 2.7.4-92　肝機能障害への影響を認めた被験者の概要：海外併合安全性解析

項目		全期間 ATG 剤　全用量 N=38	二重盲検期 a) ATG 剤 120 mg N=9	非盲検試験 b) ATG 剤　全用量 N=6
ATG 剤の初回投与時の年齢（歳）	n 平均値（SD） 中央値 範囲 欠測	38 62.4 (11.60) 61.6 35 ; 83 0	9 66.9 (12.40) 73.0 51 ; 83 0	6 62.4 (10.81) 60.8 46 ; 76 0
性別	n 男性 女性	38 23 (60.5%) 15 (39.5%)	9 7 (77.8%) 2 (22.2%)	6 3 (50.0%) 3 (50.0%)
事象発現前の ATG 剤投与期間（週）	n 平均値（SD） 中央値 範囲 欠測	38 39.3 (46.86) 16.7 0 ; 197 0	9 25.6 (23.39) 14.9 0 ; 71 0	6 12.6 (16.61) 8.1 0 ; 45 0
事象発現前の ATG 剤最終投与量	n 60 mg 90 mg 120 mg	38 0 (0.0%) 4 (10.5%) 34 (89.5%)	9 0 (0.0%) 0 (0.0%) 9 (100.0%)	6 0 (0.0%) 4 (66.7%) 2 (33.3%)
事象発現前の ATG 剤累積投与量（mg）	n 平均値（SD） 中央値 範囲 欠測	38 1227.6 (1347.31) 600.0 90 ; 5880 0	9 813.3 (693.97) 480.0 120 ; 2160 0	6 435.0 (512.90) 285.0 90 ; 1440 0
ATG 剤最終投与から事象発現までの日数	n 平均値（SD） 中央値 範囲 欠測	38 7.6 (10.62) 1.0 1 ; 35 0	9 16.0 (12.18) 19.0 1 ; 35 0	6 3.2 (5.31) 1.0 1 ; 14 0
事象継続期間（日）	n 平均値（SD） 中央値 範囲 欠測	38 191.0 (207.18) 98.0 1 ; 757 0	9 92.7 (122.20) 57.0 1 ; 392 0	6 90.3 (25.08) 88.5 56 ; 121 0
転帰	n 死亡 未回復 後遺症を残して回復 回復 不明	38 1 (2.6%) 22 (57.9%) 1 (2.6%) 13 (34.2%) 1 (2.6%)	9 1 (11.1%) 5 (55.6%) 1 (11.1%) 2 (22.2%) 0 (0.0%)	6 0 (0.0%) 5 (83.3%) 0 (0.0%) 1 (16.7%) 0 (0.0%)

N=被験者数；n=データを有する被験者数
出典：［5.3.5.3-1　ISS Table ESI-A.9-5］
a）海外 726 試験、及び海外 730 試験の二重盲検期
b）海外 216 試験、海外 718 試験、及び海外 166 試験

重篤な肝機能障害は 5/38 名（10.1%）に認めたが、いずれも治験薬との因果関係はないと判定された。

海外 726 試験及び海外 730 試験の二重盲検期では、肝機能障害に関連する事象を発現した被験者数が少なかったため、意義のある結論を導くことはできなかった。SOC 又は PT について差は認めなかった。

ATG 剤の投与期間による傾向は特定されなかった［5.3.5.3-1　ISS Table XESI-A.9-1、Table XESI-A.9-2 及び Table XESI-A.9-3］。

2）無症候性及び症候性 NET 被験者集団の比較

無症候性［5.3.5.3-1　ISS Table ESI-A2.9-1］及び症候性 NET 被験者［5.3.5.3-1　ISS Table ESI-A1.9-1］では、肝機能障害に関する事象の発現件数が少なかったため、意義のある結論を導くことはできなかった。無症候性及び症候性 NET 被験者集団間の肝機能障害に関する事象の発現率を比較したところ、SOC 又は PT において両群間で差は認めなかった。

（3）市販後に報告された副作用における肝機能障害への影響の可能性の評価

国内で市販後に報告された重篤な副作用は、PT「肝障害」が 1 件 1 名で報告された［5.3.6-2］。

海外で市販後に報告された副作用では、肝機能障害の発現率は 5%未満であった。

（4）肝機能障害への影響の可能性の要約

事象件数が少ないため、事象発現の傾向について結論づけることはできなかった。

2.7.4.2.1.5.10　膵炎への影響の可能性の評価

膵炎への影響のメカニズムは明確ではなく、臨床データからの裏付けが不十分であることから、AESI として評価した。

（1）国内 001 試験及び国内 002 試験の解析における膵炎への影響の可能性の評価

国内 001 試験及び国内 002 試験の解析では、3.1%（1/32 名）の被験者で膵炎を認めた（表 2.7.4-93）。本事象は非重篤の副作用と判定され［5.3.5.2-1　国内 001 試験 Table 14.6.1.3.1.2.1 及び Table 14.6.1.3.3.1.1］、治験薬を一時的に休薬し投与を許容範囲内で延期する措置を必要とした［5.3.5.2-1　国内 001 試験 12.3.1.3 項］。膵炎による死亡例又は治験中止例は認めなかった。

表 2.7.4-93　膵炎への影響を認めた被験者数：国内 001 試験及び国内 002 試験

SOC[a)] PT	ATG 剤 120 mg N=32 発現例数（%）
膵炎への影響（AESI）	1 (3.1)
胃腸障害 膵炎	1 (3.1) 1 (3.1)

N=被験者数
出典：追加解析により算出
a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。

（2）海外併合解析における膵炎への影響の可能性の評価

海外併合安全性解析では、ATG 剤投与被験者のうち症候性 NET 被験者で 1/378 名（0.3%）に膵炎を認め、重篤かつ ATG 剤との因果関係はありと判断された。

1.9%（7/378 名）の被験者で 8 件の膵酵素減少を認め、そのうち 1.3%（5/378 名）が ATG 剤との関連ありの事象 6 件を発現した。また、1.1%（4/378 名）で膵機能不全 4 件を認め、そのうち 0.8%（3/378 名）が ATG 剤との関連ありの事象 3 件を発現した。これらの有害事象は、膵内分泌及び膵外分泌を阻害する SSTa の特性に起因するものである可能性が高い[3) 4) 5)]。

（3）市販後に報告された副作用における膵炎への影響の可能性の評価

国内で市販後に報告された重篤な副作用で膵炎は報告されていない。

海外で市販後に報告された副作用では、膵炎の発現率は 5%未満であった。

（4）膵炎への影響の可能性の要約

事象件数が少ないため、事象発現の傾向について結論づけることはできなかった。

2.7.4.2.1.5.11　心電図QT/QTc間隔への影響の可能性の評価

心電図 QT/QTc 間隔への影響の評価は、ICH ガイドライン ICH-E14（非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価）に対応し、本剤が QT/QTc 間隔に及ぼす影響について検討するために実施した。

国内 001 試験における心電図 QT/QTc 間隔への影響の可能性を評価した。初回投与日に QTcB「450 msec 以下」であった被験者のうち 1/32 名（3.1%）が、投与開始 48 週後に「450 msec 超 480 msec 以下」となった。QTcF では各カテゴリーの範囲を超えた延長は認めなかった。初回投与日をベースラインとし、最終観察時での変化量が「30 msec 超 60 msec 以下」であった被験者は、QTcF 及び QTcB で 6.3%（2/32 名）であった。一方、各被験者の最終観察時での QTcF 及び QTcB の変化量の平均はそれぞれ-3.65 msec 及び-7.32 msec であった。初回投与日と比較して、全体として臨床上問題となる QT/QTc の延長傾向は認めなかった。

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

国内及び海外の臨床試験で認めたすべての重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の記述は、［5.3.5.1］及び［5.3.5.2］の各 CSR に示す。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

臨床検査値の解析結果は、［5.3.5.3-1　ISS 2.6 項］に示す。

（1）国内 001 試験の臨床検査値の評価

国内 001 試験では、臨床検査値の評価として血液学的検査、血液生化学的検査、及び尿検査を集計した。

治験担当医師は臨床検査値を確認し、NCI-CTCAE ver. 4.0 を参考として治験薬投与前と比較して臨床上問題となる異常変動であるかどうかを判定した。各臨床試験の検査時期については「個々の試験のまとめ」［2.7.6 項］に示す。治験担当医師が異常変動「あり」と判定した場合には、有害事象として取り扱った。投与群ごとの各時点の臨床検査値及び変化量の記述統計量は、国内 001 試験の治験総括報告書（CSR）［5.3.5.2-1］に示す。

1）血液学的検査

赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン値、白血球数、リンパ球数、単球数及び好中球数における変化を評価した。いずれの項目でも、平均変化量は小さかった。

2）血液生化学的検査

空腹時血糖の平均値（SD）は、初回投与日に［111.9 mg/dL（28.8 mg/dL）］、最終観察時に［131.7 mg/dL（43.9 mg/dL）］と上昇を示したが、HbA1c では初回投与日に［6.54%（1.15%）］、最終観察時に［6.74%（0.93%）］と上昇の程度は小さかった。この結果には中止時の採血が空腹時ではなく食後に行われた被験者が 1 名含まれており、当該ポイントのデータを除いて追加解析した場合の最終観察時の空腹時血糖は［128.1 mg/dL（37.3 mg/dL）］であった。国内 002 試験では、空腹時血糖は国内 001 試験の初回投与日［107.1 mg/dL（28.2 mg/dL）］、国内 002 試験の最終観察時点に［133.9 mg/dL（32.6 mg/dL）］と上昇を示したが、HbA1c では初回投与日に［6.62%（1.29%）］、最終観察時点に［7.11%（1.70%）］と上昇の程度は小さかった。その他、投与開始後に認めた各パラメータの平均値の変動はいずれも軽微であり、臨床上問題となるものはなかった。

3）尿検査

国内 001 試験及び国内 002 試験の各項目の平均変化量は小さかった。

重症度がグレード 3 以上の臨床検査に関連する有害事象として、「血中ブドウ糖増加」「γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加」「リンパ球数減少」が 3.1%（1/32 名）で 3 件、「血中ビリルビン増加」「血中ナトリウム減少」「低アルブミン血症」が 3.1%（1/32 名）で 2 件、「アミラーゼ増加」「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」「ヘモグロビン減少」「高血糖」がそれぞれ 3.1%（1/32 名）で 1 件認めた。治験責任医師が重篤と判断し、かつ治験薬の投与中止を必要とした臨床検査に関連する有害事象として、「血中ビリルビン上昇」が 3.1%（1/32 名）で 1 件認めた。

（2）海外 726 試験の臨床検査値の評価

海外 726 試験では、臨床検査値の評価として血液学的検査及び血液生化学的検査の検査

項目を集計した。解析結果は、［5.3.5.1-1　海外 726 試験 Table 14.3.2.1.1、Table 14.3.2.1.2 及び Table 14.3.2.2.1］に示す。

すべての血液学的検査及び血液生化学的検査項目で、ベースラインから Week 96 又は最終測定値までの変化量の平均値はわずかであった。この変化は、ATG 剤投与群とプラセボ投与群で類似していた。

治験期間を通じて、いずれの血液学的検査項目にも臨床的に重要な変化は認めなかった。HbA1c の最終測定値がベースラインの正常値から上昇した被験者が ATG 剤投与群で 22.8%（23/101 名）、プラセボ投与群で 3.9%（4/103 名）認めた。その他の血液学的検査項目ではいずれも、治験期間を通じて臨床的に重要な変化は認めなかった。

ATG 剤投与群で認めた臨床検査項目に関連する有害事象は、膵酵素減少、貧血、高血糖（各 6 名）、高脂血症（3 名）、低血糖症（2 名）、血中ビリルビン増加、血中コレステロール増加、血中 CgA 増加、高コレステロール血症、低カリウム血症、低アルブミン血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症、低蛋白血症、高カルシウム血症、血中クレアチニン増加、血中ブドウ糖減少、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、HbA1c 増加、ヘモグロビン減少、平均赤血球容積増加、膵酵素増加（各 1 名）であった。これらの事象のうち、貧血 3 件、高血糖 2 件、高カルシウム血症 1 件が重篤と判断された。また、高血糖及び膵酵素減少 6 件のうち 5 件、血中ブドウ糖減少及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加の各 1 件が、治験責任医師によって副作用と判断された。その他の臨床検査項目関連の有害事象は非重篤であった。1 名（84000300013）が非重篤の肝不全（肝酵素異常に伴う肝代償不全）を発現し、治験中止となった。本事象は治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された。本事象の叙述は、［5.3.5.1-1　海外 726 試験 14.3.3 項］に示す。

プラセボ群では、臨床検査項目関連の有害事象として、低カリウム血症（4 名）、血中クレアチニン増加、低血糖症及び鉄欠乏性貧血（各 2 名）、血中 CgA 増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、HbA1c 増加、ヘモグロビン減少、膵酵素増加、5-HIAA 増加、血中アルカリホスファターゼ増加、高脂血症、高コレステロール血症、血中ガストリン増加、血中ブドウ糖増加、貧血、低マグネシウム血症、鉄欠乏、白血球増加症、VIP 増加（各 1 名）を認めた。これらの事象のうち、低血糖症 2 件及び高カリウム血症 1 件が重篤と判断された。その他の臨床検査項目関連の有害事象は、すべて非重篤であった。

（3）海外 166 試験の臨床検査値の評価

海外 166 試験では、臨床検査値の評価として血液学的検査及び血液生化学検査の検査項目を集計した。解析結果は、［5.3.5.2-3　海外 166 試験 Table 14.3.5.1.1、Table 14.3.5.1.2、Table 14.3.5.1.3、Table 14.3.5.2.1、Table 14.3.5.2.2 及び Table 14.3.5.2.3］に示す。

ベースラインの血液学的検査値は、ほとんどの被験者で正常範囲内であった。臨床検査値異常を認めたのは、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、赤血球数減少、リンパ球数減少であり、主に対象疾患の病態に伴うものであった。ヘモグロビンの経時的変化量の平均値は小さく、臨床的に重要な傾向は認めなかった。ベースラインの血液生化学検査値は、ほとんどの被験者で正常範囲内であった。臨床検査値異常を認めたのは、カルシウム

濃度減少、総たん白量減少、アルブミン減少、血糖値上昇、クレアチニン上昇、アラニンアミノトランスフェラーゼ上昇、γ-グルタミルトランスフェラーゼ上昇、アルカリホスファターゼ上昇であった。これらは主に対象疾患の病態に伴うもの、及び腫瘍の増大による可能性のあるものであった。本治験の終了時点でベースラインからの高値を認めた被験者数が増加したのは、血糖値上昇［ベースライン：43.3%（平均値、以下同）、終了時：74.1%］及びビリルビン値上昇（ベースライン：6.7%、終了時：18.5%）、減少したのはアラニンアミノトランスフェラーゼ高値（ベースライン：13.3%、終了時：3.7%）及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ高値（ベースライン：36.7%、終了時：25.9%）であった。その他の生化学的検査値では、異常値を認めた被験者数はベースライン時と同様であった。

個々の被験者で臨床検査値が正常から異常に変化した項目も認めたが、これらの変化は主に対象疾患の病態に伴うものであった。

5 名の被験者で、血液学的検査値異常又は血液生化学検査値異常の有害事象を認めた。このうち 2 名の 2 件が治験薬との関連ありと判断された。内訳は、1 件が軽度の高血糖、1 件が中等度の低血糖症で、いずれも回復した。

（4）海外併合安全性解析の臨床検査値の評価

海外併合安全性解析では、臨床検査値の評価として血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、及び胆嚢超音波検査結果を集計した。血液学的検査項目の解析結果は、［5.3.5.3-1 ISS 2.6.1.1 項］に示す。

血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査結果に、臨床的に重要なベースラインから最終測定までの変化は認めなかった。プラセボ投与被験者と比較して、ATG 剤投与被験者で血糖及び HbA1c 値の上昇を認め、尿糖及び尿たん白が検出された。本剤の薬理作用からすると、糖代謝調節における変化は予測されるものである。

1）血液学的検査値

ベースラインから最終測定値までの血液学的検査値の変化の記述統計量を、［5.3.5.3-1　ISS Table LAB-A.1］に示す。ほとんどの項目で、平均値にわずかな変化を認めたが、ATG 剤投与被験者とプラセボ投与被験者間で顕著な違いは認めなかった。

ATG 剤を投与した NET 被験者すべてのベースラインから最終測定値までの血液学的検査値の推移を、［5.3.5.3-1　ISS Table 86］に示す。これらのシフトテーブルでは、初回の解析を実施した検査機関の基準値を基準として、低値及び高値を定義している。ほとんどの被験者でベースライン値及び最終測定値は正常値であり、いずれの評価項目でもベースラインから最終測定値までの変化に重要な傾向は認めなかった。

2）血液生化学検査項目

血液生化学検査項目の解析結果は、［5.3.5.3-1　ISS 2.6.1.2 項］に示す。

ベースラインから最終測定値までの血液生化学検査値の変化の記述統計量を、［5.3.5.3-1　ISS Table LAB-A.2］に示す。ほとんどの項目で平均値にわずかな変化を認めたが、ATG 剤投与被験者とプラセボ投与被験者間で顕著な違いは認めなかった。

血糖値のベースラインから最終測定値までの変化量の平均値の最大値（SD）は、24

週目で ATG 剤投与被験者［0.6 mmol/L（2.16 mmol/L）］と比較してプラセボ投与被験者でやや高かった［0.7 mmol/L（4.09 mmol/L）］。一方、48 週目では、プラセボ投与被験者［0.6 mmol/L（2.59 mmol/L）］と比較して ATG 剤投与被験者でやや高い平均変化量を認めた［1.0 mmol/L（2.53 mmol/L）］。

HbA1c のベースラインから最終測定値までの変化量の平均値の最大値（SD）は、24 週目と 48 週目でプラセボ投与被験者と比較して ATG 剤投与被験者の方がやや高かった［ATG 剤：0.3%（0.84%）、プラセボ：0.0%（0.74%）］、［ATG 剤：0.4%（1.09%）、プラセボ：0.1%（0.62%）］。

ATG 剤を投与した NET 被験者すべてのベースラインから最終測定値までの血液生化学検査値の推移を、［5.3.5.3-1-1　ISS Table 88］に示す。ほとんどの被験者で、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルブミン、アルカリホスファターゼ、アミラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ビリルビン、カルシウム、コレステロール、クレアチニン、直接ビリルビン、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、血糖、HbA1c、LDH、リン酸、カリウム、たん白質、ナトリウム、トリアシルグリセロール・リパーゼ、トリグリセリド及び尿素のベースライン値及び最終測定値は正常値であり、治験期間を通して安定していた。

シフトテーブルが示すとおり、ATG 剤を投与した 44.5%（81/182 名）及びプラセボを投与した 7.7%（8/104 名）の被験者で、血糖値の正常値（ベースライン値）から高値（最終測定値）への変化を認めた。一方、ATG 剤を投与した 17.4%（16/92 名）及びプラセボを投与した 12.2%（6/49 名）では、血糖値が高値（ベースライン値）から正常値（最終測定値）へと変化している。ATG 剤投与群又はプラセボ投与群共に、ベースライン又は最終測定値の血糖値が低値であった被験者はごく少数であった。HbA1c 値は、ATG 剤を投与した 37.1%（36/97 名）及びプラセボを投与した 6.0%（4/67 名）で正常値（ベースライン値）から高値（最終測定値）への変化を認めた。ATG 剤を投与した 1 名で HbA1c の低値を認めた。

3）尿検査項目

尿検査項目の解析結果は、［5.3.5.3-1　ISS 2.6.1.3 項］に示す。

ベースラインから最終測定値までの尿検査結果の変化の記述統計量を、［5.3.5.3-1 ISS Table LAB-A.3］に示す。ほとんどの項目で平均値にわずかな変化を認めたが、ATG 剤投与被験者とプラセボ投与被験者間で顕著な違いは認めなかった。

ATG 剤を投与した NET 被験者すべてのベースラインから最終測定までの尿検査結果の推移を、［5.3.5.3-1　ISS Table 90］に示す。ほとんどの被験者で、ベースライン及び最終測定結果は、尿糖陰性［93.7%（148/158 名）］、尿たん白陰性［85.4%（105/123 名）］であった。ベースライン時に陰性であった尿糖及び尿たん白が、ATG 剤投与群の 4.4%（7/158 名）及び 5.7%（7/123 名）でそれぞれ陽性となった。このような変化はプラセボ投与群では認めなかった。

4）胆嚢超音波検査

ほとんどの被験者で、ベースライン時に胆石又は胆泥を認めず［88.0%（190/216 名）

及び 96.3%（207/215 名）］、最終測定でも認めなかった［72.5%（1116/160 名）及び 86.9%（139/160 名）］［5.3.5.3-1　ISS Table GB-A.1］。これは、全期間、二重盲検期及び非盲検期とも同様であった。プラセボ投与群で、ベースライン及び最終測定時に胆石又は胆泥を認めた被験者の割合がやや低かった。

これは、［5.3.5.3-1 ISS Table GB-A.2］のシフトテーブルでも示されている。ベースライン時に胆石を認めなかった 190 名のうち、28 名で最終測定時に胆石を認めた。同様にベースライン時に胆泥を認めなかった 207 名のうち、19 名で最終測定時に胆泥を認めた。

胆石又は胆泥を認めた無症候性及び症候性 NET 被験者数並びに割合（全期間）を、［5.3.5.3-1　ISS Table GB-A2.1 及び Table GB-A1.1］に示す。データは、全被験者の海外併合安全性解析データと同様の結果であった［5.3.5.3-1　ISS Table GB-A.1］。

無症候性及び症候性 NET 被験者のシフトテーブルを［5.3.5.3-1　ISS Table GB-A2.2 及び Table GB-A1.2］に示す。

欠測値が多いため、投与期間による胆石及び胆泥の発現率に関して結論を導くことはできなかった。ただし、胆石症の発現率は投与期間に伴い増加した（表 2.7.4-54）。無症候性及び症候性被験者共に、ベースライン時と比較して最終測定時に胆石又は胆泥を認めた被験者数が多く、海外併合安全性解析対象集団と同様の結果であった。

2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

（1）国内 001 試験及び国内 002 試験のバイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

1）バイタルサイン

安全性解析対象集団の血圧・脈拍数・体重では、初回投与日と比較して認めた変動はいずれも軽微であり、臨床上問題となる変化は認めなかった。

2）心電図

標準 12 誘導心電図についても、初回投与日と比較して臨床上問題となる変化は認めなかった。

3）胆嚢超音波検査

国内 001 試験では「胆石症」及び「胆管結石」が各 1/32 名（3.1%）で認められ、いずれも治験薬と因果関係ありと判定された。国内 002 試験では「胆管結石」が 1/17 名（5.9%）で認められ、副作用と判定された。

（2）海外 726 試験のバイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

1）バイタルサイン

バイタルサイン（体温、心拍数、収縮期及び拡張期血圧）、体重及び BMI の平均値及びベースラインからの変化を、各来院について、［5.3.5.1-1　海外 726 試験 Listing 16.2.9.1.1、Listing 16.2.9.1.2 及び Table 14.3.3.1］に示す。

ベースラインとの比較では、すべての時点でバイタルサイン、体重及び BMI の平均値に臨床的に重要な変化は認めなかった。すべての評価項目の平均値はベースライン前後でわずかな変動を示したが、治験期間を通じて概ね一定であり、ATG 剤投与群とプラセボ投与群で類似していた。重要な個々の値又は変化は認めなかった。

体重減少及び体重増加の有害事象は、両投与群で報告された。体重減少は ATG 剤投与群の 7.9%（8/101 名）、プラセボ投与群の 8.7%（9/103 名）で認め、体重増加は ATG 剤投与群の 2.0%（2/101 名）、プラセボ投与群の 1.0%（1/103 名）で認めた。

2）心電図

心電図測定項目の平均値及びベースラインからの変化を［5.3.5.1-1　海外 726 試験 Table 14.3.3.2.1］に示す。

ベースラインとの比較では、両投与群共に、すべての時点で心電図測定項目の平均値に臨床的に重要な変化は認めなかった。すべての評価項目の平均値はベースライン前後でわずかな変動を示したが、治験期間を通じて概ね一定であり、両投与群で類似していた。

臨床的に重要な異常が 2 名で報告された。ATG 剤投与群の被験者（25000700003）で早期中止時に心電図の測定値異常（左室肥大）を認めたため、有害事象として心電図異常を認めた。また、プラセボ投与群の被験者（20300100010）で、ベースライン（慢

性心房細動）、Week 48（心房細動）、Week 96［ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群（WPW 症候群）］で心電図の異常所見を認めた。重篤、又は治験責任医師によって副作用と判断された事象はなかった。

3）胆嚢超音波検査

胆石及び胆泥の存在のベースラインからの変化を［5.3.5.1-1　海外 726 試験 Table 14.3.3.3］に示す。

最終測定時には、ATG 剤投与群の 7.9%（8/101 名）及びプラセボ投与群の 1.0%（1/103 名）で胆石を認め、ATG 剤投与群の 5.0%（5/101 名）及びプラセボ投与群の 2.9%（3/103 名）では胆泥を認めた。これは、ATG 剤の既知の作用である。

77 名は、治験登録前に胆嚢摘出術を受けていた。

ATG 剤投与群の 14 名、プラセボ投与群の 7 名で、有害事象として胆石症を認めた。このうち、ATG 剤投与群の 10 件及びプラセボ投与群の 3 件は、治験責任医師により副作用と判断された。ATG 剤投与群で副作用の胆石症 10 件のうち、1 件が重篤とみなされた。

（3）海外 166 試験のバイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

1）バイタルサイン

バイタルサインの要約を［5.3.5.2-3　海外 166 試験 Table 14.3.6］に示す。バイタルサインについて臨床的に重要な変化は認めなかった。

2）身体検査

被験者別の身体検査所見を［5.3.5.2-3　海外 166 試験 Listing 16.2.9.2］に示す。臨床的に重要な変化はすべて有害事象として報告された。

3）胸部 X 線検査及び胆嚢超音波検査

胸部 X 線検査を 12 名で実施したが、重要な変化は認めなかった。また、腹部超音波検査を 1 名の被験者に実施したが、胆石や胆泥は認めなかった。被験者別の胸部 X 線検査及び腹部超音波検査の結果を［5.3.5.2-3　海外 166 試験 Listing 16.2.9.3］に示す。

（4）海外併合安全性解析のバイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

海外併合安全性解析対象集団の全被験者の心拍数及び血圧（拡張期及び収縮期）の要約統計量を、［5.3.5.3-1　ISS Table VS-A.1、Table VS-A.2 及び Table VS-A.3］に示す。いずれの期間（二重盲検期又は非盲検期）でも、ベースラインから最終測定時までに臨床的に重要な変化は認めなかった。また、治験薬投与後の最小値及び最大値についても要約統計量を算出した［5.3.5.3-1　ISS Table VS-A.1、Table VS-A.2 及び Table VS-A.3］。心拍数又は血圧の重要な変化は報告されていない。

ベースラインから最終測定時までのバイタルサインの推移を、［5.3.5.3-1　ISS、Table VS-A.3］に示す。378 名中 356 名がベースライン時に正常な心拍数（50～100 bpm）を示し、302 名が血圧正常であった。臨床的に重要な変化は認めなかった。

ベースライン時と最終測定時のバイタルサインの比較、及び無症候性及び症候性 NET 被験者集団間のベースライン時から最終測定時までの変化の比較を、［5.3.5.3-1　ISS、Table VS-A2.1、Table VS-A2.2、Table VS-A1.1 及び Table VS-A1.2］に示す。いずれの被験者群でも、ベースライン時から最終測定時までに臨床的に重要な変化は認めなかった。

無症候性及び症候性 NET 被験者におけるベースライン時から最終測定時までのバイタルサインの推移を、それぞれモジュール［5.3.5.3-1　ISS Table VS-A2.3 及び Table VS-A1.3］に示す。これらのデータは、両群間で類似していた。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

2.7.4.5.1.1　国内の臨床試験における内因性要因

2.7.4.5.1.1.1　年齢

国内 001 試験では、65 歳超では 13/13 名（100%）の被験者に 136 件の有害事象が、41～65 歳では 15/16 名（93.8%）の被験者に 58 件の有害事象が発現した。40 歳以下の被験者は 3 名であり、3/3 名（100%）に 28 件の有害事象が発現したが、ほかの年齢層に比べ例数が少ないため 40 歳超の被験者との比較は困難であった［5.3.5.2-1　国内 001 試験、Table 14.6.1.2.1.1］。

2.7.4.5.1.1.2　糖尿病

糖尿病患者は、治験開始前に SMQ の「Hyperglycaemia/New onset diabetes mellitus（高血糖/糖尿病の発症）」に該当する合併症を有する被験者とした。国内 001 試験及び国内 002 試験の安全性解析では、糖尿病を合併した被験者は 11 名であった。各集団の有害事象の集計を表 2.7.4-94 に、副作用の集計を表 2.7.4-95 に、有害事象の概要を表 2.7.4-96 に、副作用の概要を表 2.7.4-97 に示す。糖尿病を合併した被験者と合併していない被験者共に、最も高頻度に報告された有害事象の SOC は「胃腸障害」［それぞれ 72.7%（8/11 名）及び 57.1%（12/21 名）］であった。糖尿病を合併した被験者集団で特定の有害事象の発現率が高くなる傾向は認めず、ベースライン時の糖尿病の有無により、有害事象の発現率に意味のある差は認めなかった。

表 2.7.4-94　ベースラインにおける糖尿病の有無別の有害事象：国内 001 試験及び国内 002 試験

項目	ATG 剤 120 mg N=32	
	あり N=11 例数（%）［発現件数］	なし N=21 例数（%）［発現件数］
有害事象	11 (100.0) [102]	20 (95.2) [184]
CTCAE グレード a)		
CTCAE グレード 1	0	5 (23.8) [152]
CTCAE グレード 2	5 (45.5) [39]	8 (38.1) [25]
CTCAE グレード 3	5 (45.5) [27]	6 (28.6) [6]
CTCAE グレード 4	1 (9.1) [1]	1 (4.8) [1]
CTCAE グレード 5	0	0
重篤な有害事象	5 (45.5) [10]	1 (4.8) [1]
治験薬の投与中止を必要とした有害事象	1 (9.1) [1]	0
死亡に至った有害事象	0	0
死亡 b)	2 (18.2)	3 (14.3)

N=被験者数
出典：追加解析により算出
a）同一の被験者で複数の有害事象を認めた場合は、グレード 5>グレード 4>グレード 3>グレード 2>グレード 1 の順で、最も高位の事象を集計した。
b）有害事象でない事象による死亡、有害事象による死亡、疾患進行及びその他の理由による死亡を含む、治験期間中のすべての死亡例。

表 2.7.4-95　ベースラインにおける糖尿病の有無別の副作用：国内 001 試験及び国内 002 試験

項目	ATG 剤 120 mg N=32	
	あり N=11 例数（%）［発現件数］	なし N=21 例数（%）［発現件数］
副作用	10 (90.9) [28]	17 (81.0) [117]
CTCAE グレード a)		
CTCAE グレード 1	2 (18.2) [13]	8 (38.1) [105]
CTCAE グレード 2	5 (45.5) [11]	6 (28.6) [9]
CTCAE グレード 3	3 (27.3) [4]	3 (14.3) [3]
CTCAE グレード 4	0	0
CTCAE グレード 5	0	0
重篤な副作用	2 (18.2) [2]	0
治験薬の投与中止を必要とした副作用	0	0
死亡に至った副作用	0	0
死亡 a)	2 (18.2)	3 (14.3)

N=被験者数
出典：追加解析により算出
a）同一の被験者で複数の有害事象を認めた場合は、グレード 5>グレード 4>グレード 3>グレード 2>グレード 1 の順で、最も高位の事象を集計した。
b）有害事象でない事象による死亡、有害事象による死亡、疾患進行及びその他の理由による死亡を含む、治験期間中のすべての死亡例。

表 2.7.4-96　ベースラインにおける糖尿病の有無別の有害事象の概要（発現率 5%以上）：国内 001 試験及び国内 002 試験

SOC [a)] PT	ATG 剤 120 mg N=32	
	あり　N=11 例数（%） ［発現件数］	なし　N=21 例数（%） ［発現件数］
有害事象	11 (100.0) [102]	20 (95.2) [184]
胃腸障害	8 (72.7) [15]	12 (57.1) [50]
白色便	1 (9.1) [1]	5 (23.8) [14]
腹痛	1 (9.1) [1]	3 (14.3) [4]
便秘	3 (27.3) [3]	1 (4.8) [1]
下痢	2 (18.2) [2]	2 (9.5) [2]
鼓腸	0	4 (19.0) [5]
悪心	0	4 (19.0) [8]
腹部膨満	1 (9.1) [1]	2 (9.5) [2]
齲歯	2 (18.2) [2]	1 (4.8) [1]
上腹部痛	1 (9.1) [1]	1 (4.8) [1]
口内炎	0	2 (9.5) [4]
腹水	1 (9.1) [1]	0
十二指腸潰瘍	1 (9.1) [1]	0
膵炎	1 (9.1) [1]	0
十二指腸狭窄	1 (9.1) [1]	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (72.7) [15]	8 (38.1) [68]
注射部位硬結	3 (27.3) [7]	6 (28.6) [54]
発熱	3 (27.3) [4]	1 (4.8) [1]
注射部位そう痒感	0	3 (14.3) [7]
倦怠感	0	3 (14.3) [4]
注射部位疼痛	0	2 (9.5) [2]
注射部位反応	1 (9.1) [1]	0
浮腫	1 (9.1) [1]	0
疼痛	1 (9.1) [1]	0
限局性浮腫	1 (9.1) [1]	0
感染症および寄生虫症	4 (36.4) [9]	12 (57.1) [21]
鼻咽頭炎	3 (27.3) [5]	8 (38.1) [8]
麦粒腫	0	2 (9.5) [2]
口腔ヘルペス	0	2 (9.5) [2]
インフルエンザ	1 (9.1) [1]	0
肝膿瘍	1 (9.1) [1]	0
副鼻腔炎	1 (9.1) [1]	0
上気道感染	1 (9.1) [1]	0
臨床検査	6 (54.5) [25]	5 (23.8) [13]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (27.3) [4]	2 (9.5) [2]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (27.3) [4]	2 (9.5) [2]
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (9.1) [1]	4 (19.0) [4]
体重減少	1 (9.1) [1]	2 (9.5) [2]
血中ブドウ糖減少	2 (18.2) [2]	0
血中ブドウ糖増加	2 (18.2) [2]	0
血中トリグリセリド増加	1 (9.1) [1]	1 (4.8) [1]
血中アルカリホスファターゼ増加	0	2 (9.5) [2]
アミラーゼ増加	1 (9.1) [1]	0
血中ビリルビン増加	1 (9.1) [2]	0
血中ナトリウム減少	1 (9.1) [2]	0
ヘモグロビン減少	1 (9.1) [1]	0
リンパ球数減少	1 (9.1) [3]	0
血小板数減少	1 (9.1) [1]	0

N=被験者数
出典：追加解析により算出
a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。

表 2.7.4-96　ベースラインにおける糖尿病の有無別の有害事象の概要（発現率 5%以上）：国内 001 試験及び国内 002 試験（続き）

SOC[a)] PT	ATG 剤 120 mg N=32	
	あり　N=11 例数（%） ［発現件数］	なし　N=21 例数（%） ［発現件数］
代謝および栄養障害	8 (72.7) [13]	3 (14.3) [4]
糖尿病	3 (27.3) [3]	1 (4.8) [1]
食欲減退	2 (18.2) [3]	1 (4.8) [1]
コントロール不良の糖尿病	2 (18.2) [2]	0
高血糖	1 (9.1) [1]	1 (4.8) [1]
低アルブミン血症	1 (9.1) [2]	0
低カルシウム血症	1 (9.1) [1]	0
高アミラーゼ血症	1 (9.1) [1]	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (27.3) [3]	4 (19.0) [4]
背部痛	0	3 (14.3) [3]
関節炎	1 (9.1) [1]	0
四肢痛	1 (9.1) [1]	0
関節周囲炎	1 (9.1) [1]	0
肝胆道系障害	3 (27.3) [3]	2 (9.5) [2]
胆管結石	1 (9.1) [1]	0
胆管炎	1 (9.1) [1]	0
脂肪肝	1 (9.1) [1]	0
皮膚および皮下組織障害	2 (18.2) [4]	3 (14.3) [3]
発疹	1 (9.1) [1]	1 (4.8) [1]
褥瘡性潰瘍	1 (9.1) [1]	0
皮膚乾燥	1 (9.1) [1]	0
紅斑	1 (9.1) [1]	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (18.2) [2]	2 (9.5) [5]
肋骨骨折	0	2 (9.5) [2]
足骨折	1 (9.1) [1]	0
交通事故	1 (9.1) [1]	0
神経系障害	3 (27.3) [4]	1 (4.8) [1]
痙攣	1 (9.1) [1]	0
頭痛	1 (9.1) [1]	0
肝性脳症	1 (9.1) [1]	0
感覚鈍麻	1 (9.1) [1]	0
血管障害	1 (9.1) [1]	3 (14.3) [3]
高血圧	1 (9.1) [1]	2 (9.5) [2]
心臓障害	2 (18.2) [2]	1 (4.8) [1]
心房細動	1 (9.1) [1]	0
期外収縮	1 (9.1) [1]	0
眼障害	1 (9.1) [1]	1 (4.8) [1]
白内障	1 (9.1) [1]	0
精神障害	2 (18.2) [3]	0
不快気分	1 (9.1) [1]	0
不眠症	1 (9.1) [2]	0
外科および内科処置	1 (9.1) [2]	0
膀胱カテーテル留置	1 (9.1) [1]	0
副甲状腺摘出	1 (9.1) [1]	0

N=被験者数
出典：追加解析により算出
a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。

表 2.7.4-97　ベースラインにおける糖尿病の有無別の副作用の概要（発現率 5%以上）：国内 001 試験及び国内 002 試験

SOC[a)] PT	ATG 剤 120 mg N=32	
	あり　N=11 例数（%） ［発現件数］	なし　N=21 例数（%） ［発現件数］
副作用	10 (90.9) [28]	17 (81.0) [117]
胃腸障害	4 (36.4) [4]	11 (52.4) [35]
白色便	1 (9.1) [1]	5 (23.8) [14]
鼓腸	0	4 (19.0) [5]
腹部膨満	1 (9.1) [1]	2 (9.5) [2]
腹痛	0	2 (9.5) [2]
便秘	1 (9.1) [1]	1 (4.8) [1]
下痢	0	2 (9.5) [2]
悪心	0	2 (9.5) [4]
膵炎	1 (9.1) [1]	0
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (45.5) [9]	8 (38.1) [67]
注射部位硬結	3 (27.3) [7]	6 (28.6) [54]
注射部位そう痒感	0	3 (14.3) [7]
倦怠感	0	3 (14.3) [4]
注射部位疼痛	0	2 (9.5) [2]
発熱	2 (18.2) [2]	0
代謝および栄養障害	5 (45.5) [5]	2 (9.5) [3]
糖尿病	3 (27.3) [3]	1 (4.8) [1]
高血糖	1 (9.1) [1]	1 (4.8) [1]
コントロール不良の糖尿病	1 (9.1) [1]	0
臨床検査	3 (27.3) [7]	1 (4.8) [3]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (18.2) [3]	1 (4.8) [1]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (18.2) [3]	1 (4.8) [1]
血中ブドウ糖増加	1 (9.1) [1]	0
肝胆道系障害	2 (18.2) [2]	1 (4.8) [1]
胆管結石	1 (9.1) [1]	0
脂肪肝	1 (9.1) [1]	0
心臓障害	1 (9.1) [1]	1 (4.8) [1]
心房細動	1 (9.1) [1]	0

N=被験者数
出典：追加解析により算出
a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。

2.7.4.5.1.1.3　　肝機能障害

肝機能障害患者は、治験開始前に SMQ の「Hepatic disorder（肝障害）」に該当する合併症を有する被験者とした。

国内 001 試験及び国内 002 試験の安全性解析では、肝機能障害を合併した被験者は 3 名であった。各集団の有害事象の集計を表 2.7.4-98 に、副作用の集計を表 2.7.4-99 に、有害事象の概要を表 2.7.4-100 に、副作用の概要を表 2.7.4-101 に示す。肝機能障害の合併例が 3 名と少なく、比較は困難であるが、合併例で重篤な有害事象を発現したのは 1 名であった。ベースライン時の肝機能障害の有無により、有害事象の発現率に意味のある差は認めなかった。肝機能障害を合併した被験者と合併していない被験者共に、最も高頻度に報告された有害事象の SOC は「胃腸障害」［それぞれ 33.3%（1/3 名）及び 65.5%（19/29 名）］であった。また、肝機能障害を合併した被験者で報告された副作用の SOC は「一般・全身障害および投与部位の状態」、「心臓障害」、及び「血管障害」［それぞれ 33.3%（1/3 名）］であった。よって肝機能障害の合併は、NET における本剤の有害事象プロファイルに影響を及ぼさないと考えた。

以上より、NET の肝機能障害患者でも ATG 剤 120 mg の投与に安全性上大きな懸念事項を認めなかったことから、疾患の重篤性を鑑み、開始用量の減量は必要ないと考えた。

表 2.7.4-98　ベースラインにおける肝機能障害の有無別の有害事象：国内 001 試験及び国内 002 試験

項目	ATG 剤 120 mg N=32	
	あり N=3 例数（%）［発現件数］	なし N=29 例数（%）［発現件数］
有害事象	2 (66.7) [27]	29 (100.0) [259]
CTCAE グレード [a)]		
CTCAE グレード 1	0	5 (17.2) [183]
CTCAE グレード 2	0	13 (44.8) [58]
CTCAE グレード 3	1 (33.3) [16]	10 (34.5) [17]
CTCAE グレード 4	1 (33.3) [1]	1 (3.4) [1]
CTCAE グレード 5	0	0
重篤な有害事象	1 (33.3) [4]	5 (17.2) [7]
治験薬の投与中止を必要とした有害事象	1 (33.3) [1]	0
死亡に至った有害事象	0	0
死亡 [b)]	2 (66.7)	3 (10.3)

N=被験者数
出典：追加解析により算出
a）同一の被験者で複数の有害事象を認めた場合は、グレード 5>グレード 4>グレード 3>グレード 2>グレード 1 の順で、最も高位の事象を集計した。
b）有害事象でない事象による死亡、有害事象による死亡、疾患進行及びその他の理由による死亡を含む、治験期間中のすべての死亡例。

表 2.7.4-99　ベースラインにおける肝機能障害の有無別の副作用：国内 001 試験及び国内 002 試験

項目	ATG 剤 120 mg N=32	
	あり N=3 例数（%）［発現件数］	なし N=29 例数（%）［発現件数］
副作用	2 (66.7) [3]	25 (86.2) [142]
CTCAE グレード [a)]		
CTCAE グレード 1	1 (33.3) [2]	9 (31.0) [116]
CTCAE グレード 2	0	11 (37.9) [20]
CTCAE グレード 3	1 (33.3) [1]	5 (17.2) [6]
CTCAE グレード 4	0	0
CTCAE グレード 5	0	0
重篤な副作用	1 (33.3) [1]	1 (3.4) [1]
治験薬の投与中止を必要とした副作用	0	0
死亡に至った副作用	0	0
死亡 [b)]	2 (66.7)	3 (10.3)

N=被験者数
出典：追加解析により算出
a）同一の被験者で複数の有害事象を認めた場合は、グレード 5>グレード 4>グレード 3>グレード 2>グレード 1 の順で、最も高位の事象を集計した。
b）有害事象でない事象による死亡、有害事象による死亡、疾患進行及びその他の理由による死亡を含む、治験期間中のすべての死亡例。

表 2.7.4-100　ベースラインにおける肝機能障害の有無別の有害事象の概要（発現率 5%以上）：国内 001 試験及び国内 002 試験

SOC [a)] PT	ATG 剤 120 mg　N=32	
	あり N=3 発現例数（%）［発現件数］	なし N=29 発現例数（%）［発現件数］
有害事象	2 (66.7) [27]	29 (100.0) [259]
胃腸障害	1 (33.3) [6]	19 (65.5) [59]
白色便	0	6 (20.7) [15]
腹痛	1 (33.3) [1]	3 (10.3) [4]
便秘	1 (33.3) [1]	3 (10.3) [3]
下痢	1 (33.3) [1]	3 (10.3) [3]
鼓腸	0	4 (13.8) [5]
悪心	0	4 (13.8) [8]
腹部膨満	0	3 (10.3) [3]
齲歯	0	3 (10.3) [3]
上腹部痛	1 (33.3) [1]	1 (3.4) [1]
口内炎	0	2 (6.9) [4]
腹水	1 (33.3) [1]	0
十二指腸狭窄	1 (33.3) [1]	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (33.3) [3]	15 (51.7) [80]
注射部位硬結	0	9 (31.0) [61]
発熱	1 (33.3) [2]	3 (10.3) [3]
注射部位そう痒感	0	3 (10.3) [7]
倦怠感	0	3 (10.3) [4]
注射部位疼痛	0	2 (6.9) [2]
限局性浮腫	1 (33.3) [1]	0

N=被験者数
出典：追加解析により算出
a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。

表 2.7.4-100　ベースラインにおける肝機能障害の有無別の有害事象の概要（発現率 5%以上）：
国内 001 試験及び国内 002 試験（続き）

SOC [a)] PT	ATG 剤 120 mg　N=32	
	あり N=3 発現例数（%） ［発現件数］	なし N=29 発現例数（%） ［発現件数］
感染症および寄生虫症	0	16 (55.2) [30]
鼻咽頭炎	0	11 (37.9) [13]
麦粒腫	0	2 (6.9) [2]
口腔ヘルペス	0	2 (6.9) [2]
臨床検査	1 (33.3) [10]	10 (34.5) [28]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	5 (17.2) [6]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	5 (17.2) [6]
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	5 (17.2) [5]
体重減少	1 (33.3) [1]	2 (6.9) [2]
血中ブドウ糖減少	0	2 (6.9) [2]
血中ブドウ糖増加	0	2 (6.9) [2]
血中トリグリセリド増加	0	2 (6.9) [2]
血中アルカリホスファターゼ増加	0	2 (6.9) [2]
血中ビリルビン増加	1 (33.3) [2]	0
血中ナトリウム減少	1 (33.3) [2]	0
ヘモグロビン減少	1 (33.3) [1]	0
リンパ球数減少	1 (33.3) [3]	0
血小板数減少	1 (33.3) [1]	0
代謝および栄養障害	1 (33.3) [3]	10 (34.5) [14]
糖尿病	0	4 (13.8) [4]
食欲減退	1 (33.3) [1]	2 (6.9) [3]
コントロール不良の糖尿病	0	2 (6.9) [2]
高血糖	0	2 (6.9) [2]
低アルブミン血症	1 (33.3) [2]	0
筋骨格系および結合組織障害	0	7 (24.1) [7]
背部痛	0	3 (10.3) [3]
皮膚および皮下組織障害	1 (33.3) [2]	4 (13.8) [5]
発疹	0	2 (6.9) [2]
褥瘡性潰瘍	1 (33.3) [1]	0
紅斑	1 (33.3) [1]	0
傷害、中毒および処置合併症	0	4 (13.8) [7]
肋骨骨折	0	2 (6.9) [2]
神経系障害	1 (33.3) [1]	3 (10.3) [4]
肝性脳症	1 (33.3) [1]	0
血管障害	1 (33.3) [1]	3 (10.3) [3]
高血圧	1 (33.3) [1]	2 (6.9) [2]
心臓障害	1 (33.3) [1]	2 (6.9) [2]
上室性期外収縮	1 (33.3) [1]	0

N=被験者数
出典：追加解析により算出
a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。

表 2.7.4-101　ベースラインにおける肝機能障害の有無別の副作用の概要（発現率 5%以上）：国内 001 試験及び国内 002 試験

SOC [a)] PT	ATG 剤 120 mg　N=32	
	あり N=3 発現例数（%） ［発現件数］	なし N=29 発現例数（%） ［発現件数］
副作用	2 (66.7) [3]	25 (86.2) [142]
胃腸障害	0	15 (51.7) [39]
白色便	0	6 (20.7) [15]
鼓腸	0	4 (13.8) [5]
腹部膨満	0	3 (10.3) [3]
腹痛	0	2 (6.9) [2]
便秘	0	2 (6.9) [2]
下痢	0	2 (6.9) [2]
悪心	0	2 (6.9) [4]
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (33.3) [1]	12 (41.4) [75]
注射部位硬結	0	9 (31.0) [61]
注射部位そう痒感	0	3 (10.3) [7]
倦怠感	0	3 (10.3) [4]
注射部位疼痛	0	2 (6.9) [2]
発熱	1 (33.3) [1]	1 (3.4) [1]
代謝および栄養障害	0	7 (24.1) [8]
糖尿病	0	4 (13.8) [4]
高血糖	0	2 (6.9) [2]
臨床検査	0	4 (13.8) [10]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (10.3) [4]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (10.3) [4]
心臓障害	1 (33.3) [1]	1 (3.4) [1]
上室性期外収縮	1 (33.3) [1]	0
血管障害	1 (33.3) [1]	0
高血圧	1 (33.3) [1]	0

N=被験者数
出典：追加解析により算出
a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。

2.7.4.5.1.1.4　腎機能障害

（1）eGFR による層別解析

国内 001 試験及び国内 002 試験の安全性解析の被験者を治験開始前の eGFR を用いた腎機能障害で分類した結果、軽度が 15 名、中等度が 7 名であった。各カテゴリー別の有害事象を表 2.7.4-102 に示す。eGFR を指標とした腎機能障害による有害事象発現傾向の違いは認めず、発現した事象の多くは本剤の既知の安全性プロファイルから予測可能な事象であり、問題となる傾向は認めなかった。また、カテゴリー別の副作用においても eGFR を指標とした腎機能障害の程度による副作用発現傾向の違いは認めなかった。

表 2.7.4-102　eGFR（mL/min/1.73m^2）のカテゴリー別の有害事象：国内 001 試験及び国内 002 試験

SOC[a)] PT	eGFR（mL/min/1.73m^2）別のカテゴリー 発現例数（%）［発現件数］				
	90 以上 （正常） N=10	60 以上 90 未満 （軽度低下） N=15	30 以上 60 未満 （中等度低下） N=7	15 以上 30 未満 （重度低下） N=0	15 未満 （腎不全） N=0
有害事象	9 (90.0) [58]	15 (100.0) [100]	7 (100.0) [128]	0	0
胃腸障害	6 (60.0) [16]	9 (60.0) [26]	5 (71.4) [23]	0	0
白色便	1 (10.0) [2]	2 (13.3) [4]	3 (42.9) [9]	0	0
腹痛	1 (10.0) [1]	2 (13.3) [3]	1 (14.3) [1]	0	0
便秘	0	2 (13.3) [2]	2 (28.6) [2]	0	0
下痢	1 (10.0) [1]	3 (20.0) [3]	0	0	0
鼓腸	2 (20.0) [3]	1 (6.7) [1]	1 (14.3) [1]	0	0
悪心	1 (10.0) [3]	1 (6.7) [3]	2 (28.6) [2]	0	0
腹部膨満	1 (10.0) [1]	1 (6.7) [1]	1 (14.3) [1]	0	0
齲歯	1 (10.0) [1]	2 (13.3) [2]	0	0	0
上腹部痛	1 (10.0) [1]	1 (6.7) [1]	0	0	0
口内炎	0	0	2 (28.6) [4]	0	0
腹水	0	1 (6.7) [1]	0	0	0
十二指腸潰瘍	0	1 (6.7) [1]	0	0	0
消化不良	0	1 (6.7) [1]	0	0	0
歯肉出血	0	0	1 (14.3) [1]	0	0
膵炎	0	0	1 (14.3) [1]	0	0
歯周病	0	0	1 (14.3) [1]	0	0
肛門周囲痛	0	1 (6.7) [1]	0	0	0
歯痛	1 (10.0) [1]	0	0	0	0
嘔吐	1 (10.0) [2]	0	0	0	0
肛門出血	0	1 (6.7) [1]	0	0	0
十二指腸狭窄	0	1 (6.7) [1]	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (30.0) [10]	9 (60.0) [25]	4 (57.1) [48]	0	0
注射部位硬結	2 (20.0) [7]	4 (26.7) [15]	3 (42.9) [39]	0	0
発熱	0	2 (13.3) [3]	2 (28.6) [2]	0	0
注射部位そう痒感	1 (10.0) [2]	1 (6.7) [1]	1 (14.3) [4]	0	0
倦怠感	0	1 (6.7) [2]	2 (28.6) [2]	0	0
注射部位疼痛	0	1 (6.7) [1]	1 (14.3) [1]	0	0
注射部位反応	0	1 (6.7) [1]	0	0	0
浮腫	0	1 (6.7) [1]	0	0	0
疼痛	1 (10.0) [1]	0	0	0	0
限局性浮腫	0	1 (6.7) [1]	0	0	0
感染症および寄生虫症	3 (30.0) [5]	6 (40.0) [8]	7 (100.0) [17]	0	0
鼻咽頭炎	2 (20.0) [2]	4 (26.7) [4]	5 (71.4) [7]	0	0
麦粒腫	1 (10.0) [1]	1 (6.7) [1]	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	2 (28.6) [2]	0	0
気管支肺炎	0	0	1 (14.3) [1]	0	0
感染性結膜炎	0	1 (6.7) [1]	0	0	0
帯状疱疹	0	1 (6.7) [1]	0	0	0
インフルエンザ	0	1 (6.7) [1]	0	0	0
肝膿瘍	0	0	1 (14.3) [1]	0	0
爪真菌症	0	0	1 (14.3) [1]	0	0
口腔カンジダ症	0	0	1 (14.3) [2]	0	0
歯周炎	1 (10.0) [2]	0	0	0	0
咽頭炎	0	0	1 (14.3) [1]	0	0
副鼻腔炎	0	0	1 (14.3) [1]	0	0
上気道感染	0	0	1 (14.3) [1]	0	0

N=被験者数
出典：追加解析により算出
a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。

表 2.7.4-102　eGFR（mL/min/1.73m2）のカテゴリー別の有害事象：国内 001 試験及び国内 002 試験（続き）

SOC[a)] PT	eGFR（mL/min/1.73m^2）別のカテゴリー 発現例数（%）［発現件数］				
	90 以上 （正常） N=10	60 以上 90 未満 （軽度低下） N=15	30 以上 60 未満 （中等度低下） N=7	15 以上 30 未満 （重度低下） N=0	15 未満 （腎不全） N=0
臨床検査	3 (30.0) [7]	4 (26.7) [17]	4 (57.1) [14]	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (20.0) [2]	1 (6.7) [2]	2 (28.6) [2]	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0) [1]	1 (6.7) [2]	3 (42.9) [3]	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (20.0) [2]	0	3 (42.9) [3]	0	0
体重減少	0	2 (13.3) [2]	1 (14.3) [1]	0	0
血中ブドウ糖減少	1 (10.0) [1]	1 (6.7) [1]	0	0	0
血中ブドウ糖増加	0	0	2 (28.6) [2]	0	0
血中トリグリセリド増加	0	1 (6.7) [1]	1 (14.3) [1]	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (10.0) [1]	0	1 (14.3) [1]	0	0
アミラーゼ増加	0	0	1 (14.3) [1]	0	0
血中ビリルビン増加	0	1 (6.7) [2]	0	0	0
血中ナトリウム減少	0	1 (6.7) [2]	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	1 (6.7) [1]	0	0	0
リンパ球数減少	0	1 (6.7) [3]	0	0	0
血小板数減少	0	1 (6.7) [1]	0	0	0
代謝および栄養障害	3 (30.0) [4]	5 (33.3) [8]	3 (42.9) [5]	0	0
糖尿病	1 (10.0) [1]	2 (13.3) [2]	1 (14.3) [1]	0	0
食欲減退	1 (10.0) [1]	1 (6.7) [1]	1 (14.3) [2]	0	0
コントロール不良の糖尿病	0	1 (6.7) [1]	1 (14.3) [1]	0	0
高血糖	1 (10.0) [1]	1 (6.7) [1]	0	0	0
耐糖能障害	0	1 (6.7) [1]	0	0	0
低アルブミン血症	0	1 (6.7) [2]	0	0	0
低カルシウム血症	1 (10.0) [1]	0	0	0	0
高アミラーゼ血症	0	0	1 (14.3) [1]	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (30.0) [3]	3 (20.0) [3]	1 (14.3) [1]	0	0
背部痛	1 (10.0) [1]	2 (13.3) [2]	0	0	0
関節炎	0	1 (6.7) [1]	0	0	0
筋肉痛	1 (10.0) [1]	0	0	0	0
四肢痛	0	0	1 (14.3) [1]	0	0
関節周囲炎	1 (10.0) [1]	0	0	0	0
肝胆道系障害	1 (10.0) [1]	2 (13.3) [2]	2 (28.6) [2]	0	0
胆管結石	0	0	1 (14.3) [1]	0	0
胆管炎	0	0	1 (14.3) [1]	0	0
胆石症	0	1 (6.7) [1]	0	0	0
肝機能異常	0	1 (6.7) [1]	0	0	0
脂肪肝	1 (10.0) [1]	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	2 (13.3) [3]	3 (42.9) [4]	0	0
発疹	0	0	2 (28.6) [2]	0	0
褥瘡性潰瘍	0	1 (6.7) [1]	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	1 (14.3) [1]	0	0
紅斑	0	1 (6.7) [1]	0	0	0
そう痒症	0	0	1 (14.3) [1]	0	0
蕁麻疹	0	1 (6.7) [1]	0	0	0

N=被験者数
出典：追加解析により算出
a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。

表 2.7.4-102　eGFR（mL/min/1.73m2）のカテゴリー別の有害事象：国内 001 試験及び国内 002 試験（続き）

SOC[a)] PT	eGFR（mL/min/1.73m^2）別のカテゴリー 発現例数（%）［発現件数］				
	90 以上 （正常） N=10	60 以上 90 未満 （軽度低下） N=15	30 以上 60 未満 （中等度低下） N=7	15 以上 30 未満 （重度低下） N=0	15 未満 （腎不全） N=0
傷害、中毒および処置合併症	2 (20.0) [2]	1 (6.7) [2]	1 (14.3) [3]	0	0
肋骨骨折	0	1 (6.7) [1]	1 (14.3) [1]	0	0
節足動物刺傷	0	1 (6.7) [1]	0	0	0
足骨折	1 (10.0) [1]	0	0	0	0
交通事故	1 (10.0) [1]	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (14.3) [1]	0	0
挫傷	0	0	1 (14.3) [1]	0	0
神経系障害	1 (10.0) [2]	2 (13.3) [2]	1 (14.3) [1]	0	0
痙攣	1 (10.0) [1]	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	1 (14.3) [1]	0	0
頭痛	0	1 (6.7) [1]	0	0	0
肝性脳症	0	1 (6.7) [1]	0	0	0
感覚鈍麻	1 (10.0) [1]	0	0	0	0
血管障害	1 (10.0) [1]	2 (13.3) [2]	1 (14.3) [1]	0	0
高血圧	1 (10.0) [1]	1 (6.7) [1]	1 (14.3) [1]	0	0
ほてり	0	1 (6.7) [1]	0	0	0
心臓障害	0	1 (6.7) [1]	2 (28.6) [2]	0	0
心房細動	0	0	1 (14.3) [1]	0	0
期外収縮	0	0	1 (14.3) [1]	0	0
上室性期外収縮	0	1 (6.7) [1]	0	0	0
眼障害	1 (10.0) [1]	1 (6.7) [1]	0	0	0
眼の異常感	0	1 (6.7) [1]	0	0	0
白内障	1 (10.0) [1]	0	0	0	0
精神障害	1 (10.0) [2]	0	1 (14.3) [1]	0	0
不快気分	0	0	1 (14.3) [1]	0	0
不眠症	1 (10.0) [2]	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (28.6) [4]	0	0
上気道の炎症	0	0	1 (14.3) [3]	0	0
口腔咽頭痛	0	0	1 (14.3) [1]	0	0
耳および迷路障害	0	0	1 (14.3) [1]	0	0
回転性めまい	0	0	1 (14.3) [1]	0	0
免疫系障害	1 (10.0) [1]	0	0	0	0
節足動物刺傷アレルギー	1 (10.0) [1]	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (10.0) [1]	0	0	0	0
頻尿	1 (10.0) [1]	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	1 (14.3) [1]	0	0
女性化乳房	0	0	1 (14.3) [1]	0	0
外科および内科処置	1 (10.0) [2]	0	0	0	0
膀胱カテーテル留置	1 (10.0) [1]	0	0	0	0
副甲状腺摘出	1 (10.0) [1]	0	0	0	0

N=被験者数
出典：追加解析により算出
a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。

（2）腎機能障害合併の有無による層別解析

腎機能障害患者を SMQ の「Acute Renal Failure（急性腎不全）」、又は「Chronic kidney disease（慢性腎臓病）」、若しくは MedDRA HLT で「Diabetic complications renal（糖尿病性腎合併症）」、「Renal disorders congenital（先天性腎障害）」、又は「Renal neoplasms malignant（悪性腎新生物）」に該当する合併症を有する被験者としたときの有害事象の発現率を確認した。

国内 001 試験及び国内 002 試験の安全性解析では、腎機能障害を合併した被験者は 4 名であった。各集団の有害事象の集計を表 2.7.4-103 に、副作用の集計を表 2.7.4-104 に、有

害事象の概要を表 2.7.4-105 に、副作用の概要を表 2.7.4-106 に示す。腎機能障害の合併例が 4 名と少なく、比較は困難であるが、合併例でグレードの高い有害事象や重篤な有害事象の発現が多くなる傾向はなかった。ベースライン時の腎機能障害の有無により、有害事象の発現率に意味のある差は認めなかった。

表 2.7.4-103　ベースラインにおける腎機能障害の有無別の有害事象：国内 001 試験及び国内 002 試験

腎機能障害の有無	ATG 剤 120 mg N=32	
	あり N=4 発現例数（%）［発現件数］	なし N=28 発現例数（%）［発現件数］
有害事象	4 (100.0) [82]	27 (96.4) [204]
CTCAE グレード [a)]		
CTCAE グレード 1	0	5 (17.9) [144]
CTCAE グレード 2	1 (25.0) [20]	12 (42.9) [44]
CTCAE グレード 3	2 (50.0) [18]	9 (32.1) [15]
CTCAE グレード 4	1 (25.0) [1]	1 (3.6) [1]
CTCAE グレード 5	0	0
重篤な有害事象	2 (50.0) [6]	4 (14.3) [5]
治験薬の投与中止を必要とした有害事象	1 (25.0) [1]	0
死亡に至った有害事象	0	0
死亡 [b)]	1 (25.0)	4 (14.3)

N=被験者数
出典：追加解析により算出
a）同一の被験者で複数の有害事象を認めた場合は、グレード 5>グレード 4>グレード 3>グレード 2>グレード 1 の順で、最も高位の事象を集計した。
b）有害事象でない事象による死亡、有害事象による死亡、疾患進行及びその他の理由による死亡を含む、治験期間中のすべての死亡例。

表 2.7.4-104　ベースラインにおける腎機能障害の有無別の副作用：国内 001 試験及び国内 002 試験

腎機能障害の有無	ATG 剤 120 mg N=32	
	あり N=4 発現例数（%）［発現件数］	なし N=28 発現例数（%）［発現件数］
副作用	3 (75.0) [29]	24 (85.7) [116]
CTCAE グレード a)		
CTCAE グレード 1	1 (25.0) [27]	9 (32.1) [91]
CTCAE グレード 2	2 (50.0) [2]	9 (32.1) [18]
CTCAE グレード 3	0	6 (21.4) [7]
CTCAE グレード 4	0	0
CTCAE グレード 5	0	0
重篤な副作用	1 (25.0) [1]	1 (3.6) [1]
治験薬の投与中止を必要とした副作用	0	0
死亡に至った副作用	0	0
死亡 b)	1 (25.0)	4 (14.3)

N=被験者数
出典：追加解析により算出
a）同一の被験者で複数の有害事象を認めた場合は、グレード 5>グレード 4>グレード 3>グレード 2>グレード 1 の順で、最も高位の事象を集計した。
b）有害事象でない事象による死亡、有害事象による死亡、疾患進行及びその他の理由による死亡を含む、治験期間中のすべての死亡例。

表 2.7.4-105　ベースラインにおける腎機能障害の有無別の有害事象の概要（発現率 5%以上）：
国内 001 試験及び国内 002 試験

SOC [a)] PT	あり N=4 発現例数（%）［発現件数］	なし N=28 発現例数（%）［発現件数］
有害事象	4 (100.0) [82]	27 (96.4) [204]
胃腸障害	3 (75.0) [15]	17 (60.7) [50]
白色便	1 (25.0) [4]	5 (17.9) [11]
腹痛	1 (25.0) [1]	3 (10.7) [4]
便秘	1 (25.0) [1]	3 (10.7) [3]
下痢	1 (25.0) [1]	3 (10.7) [3]
鼓腸	0	4 (14.3) [5]
悪心	1 (25.0) [1]	3 (10.7) [7]
腹部膨満	0	3 (10.7) [3]
齲歯	1 (25.0) [1]	2 (7.1) [2]
上腹部痛	1 (25.0) [1]	1 (3.6) [1]
口内炎	1 (25.0) [3]	1 (3.6) [1]
腹水	1 (25.0) [1]	0
十二指腸狭窄	1 (25.0) [1]	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (75.0) [27]	13 (46.4) [56]
注射部位硬結	1 (25.0) [21]	8 (28.6) [40]
発熱	2 (50.0) [3]	2 (7.1) [2]
注射部位そう痒感	0	3 (10.7) [7]
倦怠感	1 (25.0) [1]	2 (7.1) [3]
注射部位疼痛	0	2 (7.1) [2]
疼痛	1 (25.0) [1]	0
限局性浮腫	1 (25.0) [1]	0
感染症および寄生虫症	2 (50.0) [4]	14 (50.0) [26]
鼻咽頭炎	2 (50.0) [2]	9 (32.1) [11]
麦粒腫	0	2 (7.1) [2]
口腔ヘルペス	1 (25.0) [1]	1 (3.6) [1]
爪真菌症	1 (25.0) [1]	0
臨床検査	2 (50.0) [11]	9 (32.1) [27]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	5 (17.9) [6]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	5 (17.9) [6]
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (25.0) [1]	4 (14.3) [4]
体重減少	1 (25.0) [1]	2 (7.1) [2]
血中ブドウ糖減少	0	2 (7.1) [2]
血中ブドウ糖増加	0	2 (7.1) [2]
血中トリグリセリド増加	0	2 (7.1) [2]
血中アルカリホスファターゼ増加	0	2 (7.1) [2]
血中ビリルビン増加	1 (25.0) [2]	0
血中ナトリウム減少	1 (25.0) [2]	0
ヘモグロビン減少	1 (25.0) [1]	0
リンパ球数減少	1 (25.0) [3]	0
血小板数減少	1 (25.0) [1]	0

N=被験者数
出典：追加解析により算出
a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。

表 2.7.4-105　ベースラインにおける腎機能障害の有無別の有害事象の概要（発現率 5%以上）：
国内 001 試験及び国内 002 試験（続き）

SOC [a)] PT	あり N=4 発現例数（%）［発現件数］	なし N=28 発現例数（%）［発現件数］
代謝および栄養障害	2 (50.0) [5]	9 (32.1) [12]
糖尿病	1 (25.0) [1]	3 (10.7) [3]
食欲減退	1 (25.0) [1]	2 (7.1) [3]
コントロール不良の糖尿病	0	2 (7.1) [2]
高血糖	0	2 (7.1) [2]
低アルブミン血症	1 (25.0) [2]	0
低カルシウム血症	1 (25.0) [1]	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (25.0) [1]	6 (21.4) [6]
背部痛	0	3 (10.7) [3]
関節周囲炎	1 (25.0) [1]	0
皮膚および皮下組織障害	2 (50.0) [3]	3 (10.7) [4]
発疹	0	2 (7.1) [2]
褥瘡性潰瘍	1 (25.0) [1]	0
紅斑	1 (25.0) [1]	0
そう痒症	1 (25.0) [1]	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (50.0) [4]	2 (7.1) [3]
肋骨骨折	1 (25.0) [1]	1 (3.6) [1]
交通事故	1 (25.0) [1]	0
脊椎圧迫骨折	1 (25.0) [1]	0
挫傷	1 (25.0) [1]	0
神経系障害	2 (50.0) [3]	2 (7.1) [2]
痙攣	1 (25.0) [1]	0
肝性脳症	1 (25.0) [1]	0
感覚鈍麻	1 (25.0) [1]	0
血管障害	0	4 (14.3) [4]
高血圧	0	3 (10.7) [3]
心臓障害	0	3 (10.7) [3]
精神障害	1 (25.0) [2]	1 (3.6) [1]
不眠症	1 (25.0) [2]	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (25.0) [3]	1 (3.6) [1]
上気道の炎症	1 (25.0) [3]	0
耳および迷路障害	1 (25.0) [1]	0
回転性めまい	1 (25.0) [1]	0
生殖系および乳房障害	1 (25.0) [1]	0
女性化乳房	1 (25.0) [1]	0
外科および内科処置	1 (25.0) [2]	0
膀胱カテーテル留置	1 (25.0) [1]	0
副甲状腺摘出	1 (25.0) [1]	0

N=被験者数
出典：追加解析により算出
a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。

表 2.7.4-106　ベースラインにおける腎機能障害の有無別の副作用の概要（発現率 5%以上）：国内 001 試験及び国内 002 試験

SOC [a)] PT	あり N=4 発現例数（%）［発現件数］	なし N=28 発現例数（%）［発現件数］
副作用	3 (75.0) [29]	24 (85.7) [116]
胃腸障害	1 (25.0) [5]	14 (50.0) [34]
白色便	1 (25.0) [4]	5 (17.9) [11]
鼓腸	0	4 (14.3) [5]
腹部膨満	0	3 (10.7) [3]
腹痛	0	2 (7.1) [2]
便秘	0	2 (7.1) [2]
下痢	0	2 (7.1) [2]
悪心	0	2 (7.1) [4]
口内炎	1 (25.0) [1]	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (50.0) [23]	11 (39.3) [53]
注射部位硬結	1 (25.0) [21]	8 (28.6) [40]
注射部位そう痒感	0	3 (10.7) [7]
倦怠感	1 (25.0) [1]	2 (7.1) [3]
注射部位疼痛	0	2 (7.1) [2]
発熱	1 (25.0) [1]	1 (3.6) [1]
代謝および栄養障害	1 (25.0) [1]	6 (21.4) [7]
糖尿病	1 (25.0) [1]	3 (10.7) [3]
高血糖	0	2 (7.1) [2]
臨床検査	0	4 (14.3) [10]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (10.7) [4]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (10.7) [4]

N=被験者数
出典：追加解析により算出
a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。

以上より、NET の腎機能障害患者でも ATG 剤 120 mg の投与に安全性上大きな懸念事項は認めなかった。

2.7.4.5.1.1.5　　血中薬物濃度が高い被験者の安全性

国内 001 試験及び国内 002 試験の安全性解析の安全性解析対象集団 32 名を、定常状態に達していると考えられる投与開始 12 週以降（12 週、16 週、20 週、24 週、36 週、及び 48 週）のトラフ値（C_{min}）の被験者別の平均値について、全体の上位 25%と下位 75%の集団で層別した。被験者別の平均 C_{min} の記述統計量（平均値±SD）は、上位 25%の集団が 8.84 ± 1.89 ng/mL（8 名）、下位 75%の集団が 4.46 ± 1.24 ng/mL（24 名）であった。

各集団の有害事象の集計を表 2.7.4-107 に、副作用の集計を表 2.7.4-108 に、有害事象の概要を表 2.7.4-109 に、副作用の概要を表 2.7.4-110 に示す。血中濃度が高い集団で重症度のグレードの高い有害事象や重篤な有害事象の発現が多くなる傾向はなかった。また、SOC や PT においても、血中濃度が高い集団で特定の有害事象の発現率が高くなることはなく、血中濃度（C_{min}）の差による安全性への影響は認めなかった。

表 2.7.4-107　血中薬物濃度で層別した際の有害事象の概要：国内 001 試験及び国内 002 試験

項目	高い（上位 25%） N=8 発現例数（%）［発現件数］	その他（下位 75%） N=24 発現例数（%）［発現件数］
有害事象	8 (100.0) [45]	23 (95.8) [241]
CTCAE グレード [a)]		
CTCAE グレード 1	0	5 (20.8) [163]
CTCAE グレード 2	4 (50.0) [14]	9 (37.5) [50]
CTCAE グレード 3	4 (50.0) [7]	7 (29.2) [26]
CTCAE グレード 4	0	2 (8.3) [2]
CTCAE グレード 5	0	0
重篤な有害事象	1 (12.5) [1]	5 (20.8) [10]
治験薬の投与中止を必要とした有害事象	0	1 (4.2) [1]
死亡に至った有害事象	0	0
死亡 [b)]	1 (12.5)	4 (16.7)

N=被験者数
出典：追加解析により算出
a）同一の被験者で複数の有害事象を認めた場合は、グレード 5>グレード 4>グレード 3>グレード 2>グレード 1 の順で、最も高位の事象を集計した。
b）有害事象でない事象による死亡、有害事象による死亡、疾患進行及びその他の理由による死亡を含む、治験期間中のすべての死亡例。

表 2.7.4-108　血中薬物濃度で層別した際の副作用の概要：国内 001 試験及び国内 002 試験

項目	高い（上位 25%） N=8 発現例数（%）［発現件数］	その他（下位 75%） N=24 発現例数（%）［発現件数］
副作用	5 (62.5) [13]	22 (91.7) [132]
CTCAE グレード [a)]		
CTCAE グレード 1	1 (12.5) [7]	9 (37.5) [111]
CTCAE グレード 2	2 (25.0) [3]	9 (37.5) [17]
CTCAE グレード 3	2 (25.0) [3]	4 (16.7) [4]
CTCAE グレード 4	0	0
CTCAE グレード 5	0	0
重篤な副作用	0	2 (8.3) [2]
治験薬の投与中止を必要とした副作用	0	0
死亡に至った副作用	0	0
死亡 [b)]	1 (12.5)	4 (16.7)

N=被験者数
出典：追加解析により算出
a）同一の被験者で複数の有害事象を認めた場合は、グレード 5>グレード 4>グレード 3>グレード 2>グレード 1 の順で、最も高位の事象を集計した。
b）有害事象でない事象による死亡、有害事象による死亡、疾患進行及びその他の理由による死亡を含む、治験期間中のすべての死亡例。

表 2.7.4-109　血中薬物濃度で層別した際の有害事象の集計（発現率 5%以上）：国内 001 試験及び国内 002 試験

SOC [a)] PT	高い（上位 25%） N=8 発現例数（%）［発現件数］	その他（下位 75%） N=24 発現例数（%）［発現件数］
有害事象	8 (100.0) [45]	23 (95.8) [241]
胃腸障害	1 (12.5) [1]	19 (79.2) [64]
白色便	0	6 (25.0) [15]
腹痛	0	4 (16.7) [5]
便秘	1 (12.5) [1]	3 (12.5) [3]
下痢	0	4 (16.7) [4]
鼓腸	0	4 (16.7) [5]
悪心	0	4 (16.7) [8]
腹部膨満	0	3 (12.5) [3]
齲歯	0	3 (12.5) [3]
上腹部痛	0	2 (8.3) [2]
口内炎	0	2 (8.3) [4]
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (37.5) [8]	13 (54.2) [75]
注射部位硬結	2 (25.0) [6]	7 (29.2) [55]
発熱	1 (12.5) [1]	3 (12.5) [4]
注射部位そう痒感	0	3 (12.5) [7]
倦怠感	0	3 (12.5) [4]
注射部位疼痛	0	2 (8.3) [2]
浮腫	1 (12.5) [1]	0
感染症および寄生虫症	4 (50.0) [7]	12 (50.0) [23]
鼻咽頭炎	1 (12.5) [1]	10 (41.7) [12]
麦粒腫	1 (12.5) [1]	1 (4.2) [1]
口腔ヘルペス	2 (25.0) [2]	0
歯周炎	1 (12.5) [2]	0
副鼻腔炎	1 (12.5) [1]	0

N=被験者数
出典：追加解析により算出
a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。

表 2.7.4-109　血中薬物濃度で層別した際の有害事象の集計（発現率 5%以上）：国内 001 試験及び国内 002 試験（続き）

SOC[a)] PT	高い（上位 25%） N=8 発現例数（%）［発現件数］	その他（下位 75%） N=24 発現例数（%）［発現件数］
臨床検査	5 (62.5) [11]	6 (25.0) [27]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (12.5) [1]	4 (16.7) [5]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (25.0) [2]	3 (12.5) [4]
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (37.5) [3]	2 (8.3) [2]
体重減少	1 (12.5) [1]	2 (8.3) [2]
血中ブドウ糖減少	2 (25.0) [2]	0
血中ブドウ糖増加	1 (12.5) [1]	1 (4.2) [1]
血中トリグリセリド増加	0	2 (8.3) [2]
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (12.5) [1]	1 (4.2) [1]
代謝および栄養障害	2 (25.0) [4]	9 (37.5) [13]
糖尿病	0	4 (16.7) [4]
食欲減退	1 (12.5) [2]	2 (8.3) [2]
コントロール不良の糖尿病	2 (25.0) [2]	0
高血糖	0	2 (8.3) [2]
筋骨格系および結合組織障害	1 (12.5) [1]	6 (25.0) [6]
背部痛	1 (12.5) [1]	2 (8.3) [2]
肝胆道系障害	1 (12.5) [1]	4 (16.7) [4]
脂肪肝	1 (12.5) [1]	0
皮膚および皮下組織障害	2 (25.0) [2]	3 (12.5) [5]
発疹	1 (12.5) [1]	1 (4.2) [1]
そう痒症	1 (12.5) [1]	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (25.0) [4]	2 (8.3) [3]
肋骨骨折	1 (12.5) [1]	1 (4.2) [1]
足骨折	1 (12.5) [1]	0
脊椎圧迫骨折	1 (12.5) [1]	0
挫傷	1 (12.5) [1]	0
血管障害	1 (12.5) [1]	3 (12.5) [3]
高血圧	1 (12.5) [1]	2 (8.3) [2]
心臓障害	1 (12.5) [1]	2 (8.3) [2]
上室性期外収縮	1 (12.5) [1]	0
眼障害	1 (12.5) [1]	1 (4.2) [1]
白内障	1 (12.5) [1]	0
精神障害	1 (12.5) [1]	1 (4.2) [2]
不快気分	1 (12.5) [1]	0
耳および迷路障害	1 (12.5) [1]	0
回転性めまい	1 (12.5) [1]	0
免疫系障害	1 (12.5) [1]	0
節足動物刺傷アレルギー	1 (12.5) [1]	0

N=被験者数
出典：追加解析により算出
a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。

表 2.7.4-110　血中薬物濃度で層別した際の副作用の集計（発現率 5%以上）：国内 001 試験及び国内 002 試験

SOC [a)] PT	高い（上位 25%） N=8 発現例数（%）［発現件数］	その他（下位 75%） N=24 発現例数（%）［発現件数］
副作用	5 (62.5) [13]	22 (91.7) [132]
胃腸障害	1 (12.5) [1]	14 (58.3) [38]
白色便	0	6 (25.0) [15]
鼓腸	0	4 (16.7) [5]
腹部膨満	0	3 (12.5) [3]
腹痛	0	2 (8.3) [2]
便秘	1 (12.5) [1]	1 (4.2) [1]
下痢	0	2 (8.3) [2]
悪心	0	2 (8.3) [4]
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (25.0) [6]	11 (45.8) [70]
注射部位硬結	2 (25.0) [6]	7 (29.2) [55]
注射部位そう痒感	0	3 (12.5) [7]
倦怠感	0	3 (12.5) [4]
注射部位疼痛	0	2 (8.3) [2]
発熱	0	2 (8.3) [2]
代謝および栄養障害	1 (12.5) [1]	6 (25.0) [7]
糖尿病	0	4 (16.7) [4]
高血糖	0	2 (8.3) [2]
コントロール不良の糖尿病	1 (12.5) [1]	0
臨床検査	1 (12.5) [1]	3 (12.5) [9]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (12.5) [4]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (12.5) [4]
血中ブドウ糖増加	1 (12.5) [1]	0
肝胆道系障害	1 (12.5) [1]	2 (8.3) [2]
脂肪肝	1 (12.5) [1]	0
心臓障害	1 (12.5) [1]	1 (4.2) [1]
上室性期外収縮	1 (12.5) [1]	0
皮膚および皮下組織障害	1 (12.5) [1]	1 (4.2) [1]
発疹	1 (12.5) [1]	0
血管障害	1 (12.5) [1]	0
高血圧	1 (12.5) [1]	0

N=被験者数
出典：追加解析により算出
a）MedDRA バージョン 16.0 を用いてコーディングした。

2.7.4.5.1.2　海外の臨床試験における内因性要因

2.7.4.5.1.2.1　年齢

（1）海外併合解析全体

有害事象の年齢別の概要を表 2.7.4-111 に示す。有害事象を発現した被験者の割合は各年齢群で類似していた。重度又は重篤な有害事象を発現した被験者は 50 歳以上でより多かったが、年齢群ごとに被験者数が異なるため、年齢別のデータの解釈は困難である。下痢又は潮紅の発現についても年齢による重要な傾向は認めなかった［5.3.5.3-1　ISS Table SUB-AE-Ax.5-2 及び Table SUB-AE-Ax.6-2］。

表 2.7.4-111　年齢別の有害事象の概要（下痢及び潮紅を除く）：海外併合安全性解析

項目	全期間 ATG 剤 全用量				
	年齢（歳）				
	18～29 N=2	30～49 N=56	50～64 N=164	65～74 N=121	≥75 N=35
	発現例数 （%）	発現例数 （%）	発現例数 （%）	発現例数 （%）	発現例数 （%）
有害事象	1 (50.0)	48 (85.7)	145 (88.4)	105 (86.8)	31 (88.6)
副作用	0 (0.0)	26 (46.4)	84 (51.2)	53 (43.8)	19 (54.3)
重度の有害事象	0 (0.0)	13 (23.2)	47 (28.7)	42 (34.7)	15 (42.9)
重篤な有害事象	0 (0.0)	12 (21.4)	48 (29.3)	38 (31.4)	13 (37.1)
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (7.9)	5 (4.1)	0 (0.0)
治験中止に至った有害事象	0 (0.0)	3 (5.4)	7 (4.3)	8 (6.6)	5 (14.3)
治験中止に至った重篤な有害事象	0 (0.0)	2 (3.6)	5 (3.0	5 (4.1)	3 (8.6)
死亡に至った重篤な有害事象	0 (0.0)	2 (3.6)	11 (6.7)	2 (1.7)	3 (8.6)

N=被験者数
出典：［5.3.5.3-1　ISS Table SUB-AE-A.1-2］
a）海外 726 試験、海外 166 試験、海外 729 試験、海外 730 試験、海外 216 試験、及び海外 718 試験

（2）無症候性及び症候性 NET 被験者集団の比較

無症候性及び症候性 NET 被験者集団における年齢別の有害事象の概要を［5.3.5.3-1　ISS Table SUB-AE-A2.1-2］及び［5.3.5.3-1　ISS、2.4.7.1 項］に示す。

2.7.4.5.1.2.2　　性別

（1）海外併合解析全体

性別ごとの有害事象の概要を表 2.7.4-112 に示す。重度又は重篤な有害事象、死亡例について、男女で大きな違いは認めなかった。治験中止に至った有害事象及び副作用を発現した被験者は女性でより多かった。男女で、有害事象の下痢又は潮紅について大きな違いは認めなかった［5.3.5.3-1　ISS Table SUB-AE-Ax.5-3 及び Table SUB-AE-Ax.6-3］。

表 2.7.4-112　性別ごとの有害事象の概要（下痢及び潮紅を除く）：海外併合安全性解析

項目	全期間 a) ATG 剤 全用量		二重盲検期 b)				非盲検試験 c) ATG 剤 全用量	
			ATG 剤 120 mg		プラセボ			
	男性 N=188	女性 N=190	男性 N=79	女性 N=80	男性 N=76	女性 N=84	男性 N=66	女性 N=61
	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)
有害事象	163 (86.7)	167 (87.9)	58 (73.4)	61 (76.3)	59 (77.6)	67 (79.8)	57 (86.4)	55 (90.2)
副作用	82 (43.6)	100 (52.6)	26 (32.9)	33 (41.3)	13 (17.1)	20 (23.8)	36 (54.5)	39 (63.9)
重度の有害事象	54 (28.7)	63 (33.2)	16 (20.3)	15 (18.8)	15 (19.7)	19 (22.6)	15 (22.7)	23 (37.7)
重篤な有害事象	57 (30.3)	54 (28.4)	14 (17.7)	12 (15.0)	22 (28.9)	14 (16.7)	20 (30.3)	19 (31.1)
重篤な副作用	9 (4.8)	9 (4.7)	1 (1.3)	3 (3.8)	2 (2.6)	1 (1.2)	5 (7.6)	3 (4.9)
治験中止に至った有害事象	6 (3.2)	17 (8.9)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (2.6)	2 (2.4)	2 (3.0)	8 (13.1)
治験中止に至った重篤な有害事象	4 (2.1)	11 (5.8)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (2.6)	2 (2.4)	1 (1.5)	4 (6.6)
死亡に至った重篤な有害事象	9 (4.8)	9 (4.7)	2 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.3)	3 (3.6)	3 (4.5)	2 (3.3)

N=被験者数
出典：［5.3.5.3-1　ISS Table SUB-AE-A.1-3］
a）海外 726 試験、海外 729 試験、海外 730 試験、海外 216 試験、海外 718 試験及び海外 166 試験
b）海外 726 試験及び海外 730 試験の二重盲検期
c）海外 216 試験、海外 718 試験、及び海外 166 試験

（2）無症候性及び症候性 NET 被験者集団の比較

無症候性及び症候性 NET 被験者集団における性別ごとの有害事象の概要を［5.3.5.3-1 ISS　Table SUB-AE-A2.1-3］及び［5.3.5.3-1　ISS、2.4.7.2 項］に示す。

2.7.4.5.1.2.3　　糖尿病

（1）海外併合解析全体

SMQ の「Hyperglycaemia/New onset diabetes mellitus（高血糖/糖尿病の発症）」を基に定義したベースライン時の糖尿病の有無別の有害事象を表 2.7.4-113 に示す。67 名（二重盲検期に ATG 剤を投与された被験者：29 名、二重盲検期にプラセボを投与された被験者：34 名を含む）がベースライン時に定義に該当する糖尿病に罹患していた。このうち、重篤な有害事象が 26.9%（18/67 名）、重篤な副作用が 4.5%（3/67 名）の被験者で認めた。

表 2.7.4-113　ベースライン時の糖尿病の有無別の有害事象の概要（下痢及び潮紅を除く）：海外併合安全性解析

項目	全期間 ATG 剤 全用量 発現例数（%）	二重盲検期 a)		非盲検試験 b)
		ATG 剤 120 mg 発現例数（%）	プラセボ 発現例数（%）	ATG 剤 全用量 発現例数（%）
糖尿病あり				
被験者数	67	29	34	16
有害事象	61 (91.0)	28 (96.6)	30 (88.2)	13 (81.3)
副作用	35 (52.2)	17 (58.6)	9 (26.5)	9 (56.3)
重度の有害事象	22 (32.8)	8 (27.6)	8 (23.5)	3 (18.8)
重篤な有害事象	18 (26.9)	4 (13.8)	9 (26.5)	5 (31.3)
重篤な副作用	3 (4.5)	1 (3.4)	0 (0.0)	2 (12.5)
治験中止に至った有害事象	2 (3.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	1 (6.3)
治験中止に至った重篤な有害事象	2 (3.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	1 (6.3)
死亡に至った重篤な有害事象	3 (4.5)	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)
糖尿病なし				
被験者数	311	130	126	111
有害事象	269 (86.5)	91 (70.0)	96 (76.2)	99 (89.2)
副作用	147 (47.3)	42 (32.3)	25 (19.8)	66 (59.5)
重度の有害事象	95 (30.5)	23 (17.7)	26 (20.6)	35 (31.5)
重篤な有害事象	93 (29.9)	22 (16.9)	27 (21.4)	34 (30.6)
重篤な副作用	15 (4.8)	3 (2.3)	3 (2.4)	6 (5.4)
治験中止に至った有害事象	21 (6.8)	2 (1.5)	2 (1.6)	9 (8.1)
治験中止に至った重篤な有害事象	13 (4.2)	2 (1.5)	2 (1.6)	4 (3.6)
死亡に至った重篤な有害事象	15 (4.8)	2 (1.5)	2 (1.6)	5 (4.5)

出典：［5.3.5.3-1　ISS Table SUB-AE-A.1-8］

a）海外 726 試験及び海外 730 試験の二重盲検期

b）海外 216 試験、海外 718 試験及び海外 166 試験

SOC 及び PT 別の有害事象を、［5.3.5.3-1　ISS Table SUB-AE-A.2-8］に示す。ベースライン時に糖尿病に罹患していた被験者と罹患していなかった被験者で最も高頻度で報告された有害事象は、海外併合安全性解析の全被験者で報告されたものと同様であった。さらに、無力症、代謝および栄養障害、感染症および寄生虫症又は HbA1c 値を含む臨床検査に関する有害事象の発現率に重要な違いはなかった。また、これらの被験者集団では、腎および尿路障害又は糖尿病網膜症の事象に重要な違いは認めなかった。

糖尿病の有無により有害事象に重要な差を認めなかったことから、糖尿病患者への投与に関して安全性の問題はないものと考えるが、糖尿病患者に本剤を投与する際は血糖コントロールを要する可能性がある［2.7.4.2.1.5.3 項］。

（2）無症候性及び症候性 NET 被験者集団の比較

無症候性及び症候性 NET 被験者集団間で、ベースライン時の糖尿病の有無により比較した有害事象の発現率に重要な違いは認めなかった（［Table SUB-AE-A2.2-8 及び 5.3.5.3-1 ISS Table SUB-AE-A1.2-8］）。

2.7.4.5.1.2.4　　肝機能障害

（1）海外併合解析全体

肝機能障害の有無別の有害事象の解析について、［5.3.5.3-1　ISS、2.4.8.7 項］に示す。肝機能障害は、SMQ「Hepatic disorders（肝障害）」に含まれる PT により定義する病歴を有する被験者とした［5.3.5.3-1　ISS SAP 付録 1］。

65 名がベースライン時の病歴を基に定義した肝機能障害を有していた。ベースライン時の肝機能障害の既往が有害事象の割合に著しい影響を及ぼすことはなく、海外併合安全性解析対象集団全体と比較しても同様であった（表 2.7.4-114）。

表 2.7.4-114　ベースライン時の肝機能障害の有無別の有害事象の概要（下痢及び潮紅を除く）：海外併合安全性解析

項目	全期間 a) ATG 剤 全用量		二重盲検期 b)				非盲検試験 c) ATG 剤 全用量	
			ATG 剤 120 mg		プラセボ			
	あり N=65	なし N=313	あり N=32	なし N=127	あり N=30	なし N=130	あり N=12	なし N=115
	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)
有害事象	57 (87.7)	273 (87.2)	24 (75.0)	95 (74.8)	23 (76.7)	103 (79.2)	11 (91.7)	101 (87.8)
副作用	32 (49.2)	150 (47.9)	11 (34.4)	48 (37.8)	6 (20.0)	27 (20.8)	9 (75.0)	66 (57.4)
重度の有害事象	22 (33.8)	95 (30.4)	7 (21.9)	24 (18.9)	5 (16.7)	29 (22.3)	6 (50.0)	32 (27.8)
重篤な有害事象	19 (29.2)	92 (29.4)	6 (18.8)	20 (15.7)	3 (10.0)	33 (25.4)	7 (58.3)	32 (27.8)
重篤な副作用	3 (4.6)	15 (4.8)	0 (0.0)	4 (3.1)	0 (0.0)	3 (2.3)	2 (16.7)	6 (5.2)
治験中止に至った有害事象	4 (6.2)	19 (6.1)	0 (0.0)	2 (1.6)	1 (3.3)	3 (2.3)	2 (16.7)	8 (7.0)
治験中止に至った重篤な有害事象	2 (3.1)	13 (4.2)	0 (0.0)	2 (1.6)	1 (3.3)	3 (2.3)	1 (8.3)	4 (3.5)
死亡に至った重篤な有害事象	4 (6.2)	14 (4.5)	0 (0.0)	2 (1.6)	1 (3.3)	3 (2.3)	2 (16.7)	3 (2.6)

N=被験者数
出典：［5.3.5.3-1　ISS Table SUB-AE-A.1-14］
a）海外 726 試験、海外 166 試験、海外 729 試験、海外 730 試験、海外 216 試験、及び海外 718 試験
b）海外 726 試験及び海外 730 試験の二重盲検期
c）海外 166 試験、216 試験、及び海外 718 試験

高頻度で報告された有害事象（発現率 10%以上）を表 2.7.4-115 に示す。ベースライン時に肝機能障害ありの被験者、なしのいずれの被験者も最もよくみられた SOC は「胃腸障害」であり、肝機能障害なしの被験者と比較し 10%より多く発現した有害事象の SOC は「臨床検査」、「代謝および栄養障害」、及び「神経系障害」であった。

表 2.7.4-115　ベースライン時の肝機能障害の有無別の比較的よくみられた有害事象（発現率 10%以上）（下痢及び潮紅を除く）：海外併合安全性解析

SOC [a)] PT	全期間 [b)] ATG 剤 全用量		二重盲検期 [c)]				非盲検試験 [d)] ATG 剤 全用量	
			ATG 剤 120 mg		プラセボ			
	あり N=65	なし N=313	あり N=32	なし N=127	あり N=30	なし N=130	あり N=12	なし N=115
	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)
有害事象	57 (87.7)	273 (87.2)	24 (75.0)	95 (74.8)	23 (76.7)	103 (79.2)	11 (91.7)	101 (87.8)
胃腸障害	39 (60.0)	172 (55.0)	16 (50.0)	62 (48.8)	14 (46.7)	59 (45.4)	7 (58.3)	61 (53.0)
腹痛	19 (29.2)	68 (21.7)	7 (21.9)	22 (17.3)	5 (16.7)	20 (15.4)	5 (41.7)	23 (20.0)
上腹部痛	10 (15.4)	35 (11.2)	3 (9.4)	6 (4.7)	3 (10.0)	7 (5.4)	2 (16.7)	10 (8.7)
嘔吐	10 (15.4)	45 (14.4)	6 (18.8)	17 (13.4)	0 (0.0)	12 (9.2)	0 (0.0)	12 (10.4)
悪心	11 (16.9)	38 (12.1)	4 (12.5)	16 (12.6)	2 (6.7)	17 (13.1)	0 (0.0)	10 (8.7)
放屁	7 (10.8)	19 (6.1)	4 (12.5)	11 (8.7)	3 (10.0)	7 (5.4)	1 (8.3)	6 (5.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	29 (44.6)	130 (41.5)	10 (31.3)	34 (26.8)	12 (40.0)	43 (33.1)	5 (41.7)	54 (47.0)
疲労	9 (13.8)	37 (11.8)	2 (6.3)	10 (7.9)	3 (10.0)	16 (12.3)	1 (8.3)	11 (9.6)
感染症および寄生虫症	25 (38.5)	112 (35.8)	12 (37.5)	40 (31.5)	8 (26.7)	49 (37.7)	2 (16.7)	25 (21.7)
鼻咽頭炎	7 (10.8)	20 (6.4)	3 (9.4)	9 (7.1)	4 (13.3)	14 (10.8)	0 (0.0)	3 (2.6)
尿路感染	7 (10.8)	23 (7.3)	3 (9.4)	10 (7.9)	2 (6.7)	10 (7.7)	0 (0.0)	2 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	23 (35.4)	100 (31.9)	11 (34.4)	32 (25.2)	7 (23.3)	25 (19.2)	3 (25.0)	28 (24.3)
背部痛	11 (16.9)	29 (9.3)	4 (12.5)	9 (7.1)	4 (13.3)	11 (8.5)	2 (16.7)	5 (4.3)
関節痛	10 (15.4)	25 (8.0)	2 (6.3)	8 (6.3)	3 (10.0)	7 (5.4)	0 (0.0)	4 (3.5)
筋痙縮	8 (12.3)	10 (3.2)	5 (15.6)	3 (2.4)	0 (0.0)	4 (3.1)	0 (0.0)	1 (0.9)
神経系障害	24 (36.9)	80 (25.6)	11 (34.4)	35 (27.6)	7 (23.3)	17 (13.1)	3 (25.0)	21 (18.3)
頭痛	11 (16.9)	40 (12.8)	4 (12.5)	20 (15.7)	5 (16.7)	9 (6.9)	1 (8.3)	9 (7.8)
浮動性めまい	11 (16.9)	22 (7.0)	6 (18.8)	8 (6.3)	0 (0.0)	2 (1.5)	1 (8.3)	7 (6.1)
代謝および栄養障害	26 (40.0)	83 (26.5)	8 (25.0)	28 (22.0)	0 (0.0)	24 (18.5)	2 (16.7)	17 (14.8)
食欲減退	7 (10.8)	30 (9.6)	1 (3.1)	11 (8.7)	0 (0.0)	10 (7.7)	1 (8.3)	6 (5.2)
高血糖	8 (12.3)	15 (4.8)	1 (3.1)	5 (3.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	3 (2.6)
臨床検査	25 (38.5)	53 (16.9)	6 (18.8)	16 (12.6)	5 (16.7)	13 (10.0)	1 (8.3)	7 (6.1)
体重減少	10 (15.4)	15 (4.8)	5 (15.6)	4 (3.1)	0 (0.0)	8 (6.2)	0 (0.0)	3 (2.6)
血管障害	12 (18.5)	38 (12.1)	7 (21.9)	12 (9.4)	1 (3.3)	11 (8.5)	1 (8.3)	3 (2.6)
高血圧	9 (13.8)	26 (8.3)	5 (15.6)	8 (6.3)	1 (3.3)	5 (3.8)	0 (0.0)	2 (1.7)
血液およびリンパ系障害	10 (15.4)	24 (7.7)	3 (9.4)	6 (4.7)	2 (6.7)	6 (4.6)	0 (0.0)	3 (2.6)
貧血	9 (13.8)	16 (5.1)	3 (9.4)	3 (2.4)	1 (3.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	3 (2.6)

N=被験者数
出典：［5.3.5.3-1　ISS Table SUB-AE-A.2-14］
a）MedDRA バージョン 18.1 を用いてコーディングした。
b）海外 726 試験、海外 166 試験、海外 729 試験、海外 730 試験、海外 216 試験、及び海外 718 試験
c）海外 726 試験及び海外 730 試験の二重盲検期
d）海外 166 試験、216 試験、及び海外 718 試験

（2）無症候性及び症候性 NET 被験者集団の比較

無症候性及び症候性 NET 被験者集団間で、ベースライン時の肝機能障害の有無により比較した有害事象、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象の発現率に重要な違いは認めなかった（［5.3.5.3-1　ISS Table SUB-AE-A2.1-14］及び［5.3.5.3-1　ISS Table 57］）。

2.7.4.5.1.2.5　　腎機能障害

（1）海外併合解析全体

腎機能障害の有無別の有害事象の解析について、［5.3.5.3-1　ISS 2.4.8.6 項］に示す。腎機能障害は、SMQ「Acute renal failure（急性腎不全）」及び「Chronic kidney disease（慢性腎臓病）」に含まれる PT、並びに HLT「Diabetic complications renal（糖尿病性腎合併症）」、「Renal disorders (excl nephropathies)［腎障害（腎症を除く）］」、「Nephropathies（腎症）」、「Renal disorders congenital（先天性腎障害）」、「Renal neoplasms malignant（悪性腎新生物）」に含まれる PT により定義する病歴を有する被験者とした。［5.3.5.3-1　ISS RAP 付録 1］。

42 名がベースライン時の病歴で定義した腎機能障害を有していた。このうち重篤な有害事象を発現した割合（35.7%、15/42 名）は、ベースライン時に腎機能が正常であった被験者（28.6%、96/336 名）よりも高かった。ベースライン時に腎機能障害を有していた被験者のうち、治験中止に至った有害事象を発現した被験者は 2/42 名（4.8%）、死亡に至った有害事象を発現した被験者は 2/42 名（4.8%）であった（表 2.7.4-116）。

表 2.7.4-116　ベースライン時の腎機能障害の有無別の有害事象の概要（下痢及び潮紅を除く）：海外併合安全性解析

項目	全期間 a) ATG 剤 全用量		二重盲検期 b) ATG 剤 120 mg		二重盲検期 b) プラセボ		非盲検試験 c) ATG 剤 全用量	
	あり N=42	なし N=336	あり N=21	なし N=138	あり N=16	なし N=144	あり N=10	なし N=117
	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)	発現例数 (%)
有害事象	37 (88.1)	293 (87.2)	15 (71.4)	104 (75.4)	13 (81.3)	113 (78.5)	9 (90.0)	103 (88.0)
副作用	24 (57.1)	158 (47.0)	11 (52.4)	48 (34.8)	6 (37.5)	27 (18.8)	7 (70.0)	68 (58.1)
重度の有害事象	17 (40.5)	100 (29.8)	8 (38.1)	23 (16.7)	4 (25.0)	30 (20.8)	4 (40.0)	34 (29.1)
重篤な有害事象	15 (35.7)	96 (28.6)	5 (23.8)	21 (15.2)	1 (6.3)	35 (24.3)	5 (50.0)	34 (29.1)
重篤な副作用	1 (2.4)	17 (5.1)	0 (0.0)	4 (2.9)	0 (0.0)	3 (2.1)	1 (10.0)	7 (6.0)
治験中止に至った有害事象	2 (4.8)	21 (6.3)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	4 (2.8)	2 (20.0)	8 (6.8)
治験中止に至った重篤な有害事象	0 (0.0)	15 (4.5)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	4 (2.8)	0 (0.0)	5 (4.3)
死亡に至った重篤な有害事象	2 (4.8)	16 (4.8)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	4 (2.8)	1 (10.0)	4 (3.4)

N=被験者数
出典：［5.3.5.3　ISS Table SUB-AE-A.1-13］
a）海外 726 試験、海外 166 試験、海外 729 試験、海外 730 試験、海外 216 試験、及び海外 718 試験
b）海外 726 試験及び海外 730 試験の二重盲検期
c）海外 166 試験、216 試験、及び海外 718 試験

高頻度で報告された有害事象（発現率 10%以上）を表 2.7.4-117 に示す。腎機能障害の被験者で認めたのは、単発の腎臓に関する有害事象のみであり、一定の傾向は認めなかった。これらの腎事象の発現件数は低く、プラセボと比較しても大きな違いはなかった［5.3.5.3-1 ISS Table SUB-AE-A.2-13］。腎機能障害の有無による重要な違いは認めず、腎機能障害の患者への本剤の投与による安全上の問題はないと考える。

表 2.7.4-117　ベースライン時の腎機能障害の有無別の比較的よくみられた有害事象（発現率 10%以上）（下痢及び潮紅を除く）：海外併合安全性解析

SOC [a)] PT	全期間 [b)] ATG 剤 全用量 発現例数（%）		二重盲検期 [c)] ATG 剤 120 mg 発現例数（%）		二重盲検期 [c)] プラセボ 発現例数（%）		非盲検試験 [d)] ATG 剤 全用量 発現例数（%）	
	あり N=42	なし N=336	あり N=21	なし N=138	あり N=16	なし N=144	あり N=10	なし N=117
有害事象	37 (88.1)	293 (87.2)	15 (71.4)	104 (75.4)	13 (81.3)	113 (78.5)	9 (90.0)	103 (88.0)
胃腸障害	24 (57.1)	187 (55.7)	12 (57.1)	66 (47.8)	10 (62.5)	63 (43.8)	4 (40.0)	64 (54.7)
腹痛	12 (28.6)	75 (22.3)	7 (33.3)	22 (15.9)	5 (31.3)	20 (13.9)	1 (10.0)	27 (23.1)
悪心	7 (16.7)	42 (12.5)	5 (23.8)	15 (10.9)	2 (12.5)	17 (11.8)	0 (0.0)	10 (8.5)
嘔吐	10 (23.8)	45 (13.4)	7 (33.3)	16 (11.6)	1 (6.3)	11 (7.6)	0 (0.0)	12 (10.3)
便秘	6 (14.3)	32 (9.5)	3 (14.3)	11 (8.0)	2 (12.5)	14 (9.7)	1 (10.0)	6 (5.1)
放屁	7 (16.7)	19 (5.7)	5 (23.8)	10 (7.2)	2 (12.5)	8 (5.6)	0 (0.0)	7 (6.0)
腹部不快感	5 (11.9)	13 (3.9)	2 (9.5)	2 (1.4)	1 (6.3)	4 (2.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	23 (54.8)	136 (40.5)	9 (42.9)	35 (25.4)	9 (56.3)	46 (31.9)	6 (60.0)	53 (45.3)
疲労	9 (21.4)	37 (11.0)	3 (14.3)	9 (6.5)	4 (25.0)	15 (10.4)	1 (10.0)	11 (9.4)
無力症	6 (14.3)	35 (10.4)	1 (4.8)	9 (6.5)	0 (0.0)	6 (4.2)	3 (30.0)	15 (12.8)
注射部位疼痛	6 (114.3)	17 (5.1)	2 (9.5)	7 (5.1)	2 (12.5)	3 (2.1)	2 (20.0)	5 (4.3)
感染症および寄生虫症	19 (45.2)	118 (35.1)	9 (42.9)	43 (31.2)	7 (43.8)	50 (34.7)	2 (20.0)	25 (21.4)
鼻咽頭炎	7 (16.7)	20 (6.0)	2 (9.5)	10 (7.2)	4 (25.0)	14 (9.7)	0 (0.0)	3 (2.6)
筋骨格系および結合組織障害	16 (38.1)	107 (31.8)	7 (33.3)	36 (26.1)	5 (31.3)	27 (18.8)	1 (10.0)	30 (25.6)
関節痛	7 (16.7)	28 (8.3)	3 (14.3)	7 (5.1)	1 (6.3)	9 (6.3)	0 (0.0)	4 (3.4)
神経系障害	14 (33.3)	90 (26.8)	8 (38.1)	38 (27.5)	3 (18.8)	21 (14.6)	2 (20.0)	22 (18.8)
頭痛	9 (21.4)	42 (12.5)	3 (14.3)	21 (15.2)	3 (18.8)	11 (7.6)	1 (10.0)	9 (7.7)
浮動性めまい	5 (11.9)	28 (8.3)	3 (14.3)	11 (8.0)	0 (0.0)	2 (1.4)	1 (10.0)	7 (6.0)
代謝および栄養障害	19 (45.2)	90 (26.8)	7 (33.3)	29 (21.0)	2 (12.5)	22 (15.3)	5 (50.0)	14 (12.0)
食欲減退	8 (19.0)	29 (8.6)	2 (9.5)	10 (7.2)	2 (12.5)	8 (5.6)	3 (30.0)	4 (3.4)
臨床検査	15 (35.7)	63 (18.8)	5 (23.8)	17 (12.3)	4 (25.0)	14 (9.7)	1 (10.0)	7 (6.0)
体重減少	9 (21.4)	16 (4.8)	3 (14.3)	6 (4.3)	2 (12.5)	6 (4.2)	0 (0.0)	3 (2.6)
肝胆道系障害	10 (23.8)	50 (14.9)	5 (23.8)	15 (10.9)	1 (6.3)	11 (7.6)	2 (20.0)	10 (8.5)
胆石症	6 (14.3)	35 (10.4)	4 (19.0)	10 (7.2)	1 (6.3)	7 (4.9)	0 (0.0)	5 (4.3)
血管障害	10 (23.8)	40 (11.9)	6 (28.6)	13 (9.4)	2 (12.5)	10 (6.9)	1 (10.0)	3 (2.6)
高血圧	9 (21.4)	26 (7.7)	6 (28.6)	7 (5.1)	1 (6.3)	5 (3.5)	0 (0.0)	2 (1.7)
血液およびリンパ系障害	7 (16.7)	27 (8.0)	1 (4.8)	8 (5.8)	2 (12.5)	6 (4.2)	1 (10.0)	2 (1.7)
貧血	5 (11.9)	20 (6.0)	1 (4.8)	5 (3.6)	0 (0.0)	2 (1.4)	1 (10.0)	2 (1.7)

N=被験者数
出典：［5.3.5.3-1　ISS Table SUB-AE-A.2-13］
a）MedDRA バージョン 18.1 を用いてコーディングした。
b）海外 726 試験、海外 166 試験、海外 729 試験、海外 730 試験、海外 216 試験、及び海外 718 試験
c）海外 726 試験及び海外 730 試験の二重盲検期

（2）無症候性及び症候性 NET 被験者集団の比較

無症候性及び症候性 NET 被験者集団間で、ベースライン時の腎機能障害の有無により比較した有害事象、重篤な有害事象、治験中止に至った有害事象の発現率に重要な違いは認めなかった（［5.3.5.3-1 項 ISS Table SUB-AE-A2.2-13］及び［5.3.5.3-1 項 ISS Table SUB-AE-A1.2-13］に示す）。

（3）製造販売後データ

グローバル安全性データベースのランレオチド投与後に発現した腎機能障害及び急性腎

不全に関する全事象について、ランレオチドと腎機能障害との因果関係の可能性を評価するため、包括的レビューを実施した。ランレオチドは臨床試験及び製造販売後調査で数多く使用されているが、ATG 剤で 3 名の複雑な副作用を認めた。ATG 剤との関連ありの 3 名では複数の交絡変数を認め、因果関係に関する明らかなエビデンスは示さなかった。ランレオチド投与と腎不全との関連については、作用機序を説明できず、公表文献でもそのエビデンスは示されていない。詳細は［5.3.5.3-1　ISS Review of impaired renal function］に示す。

2.7.4.5.1.2.6　　高血圧を除く心血管疾患

（1）海外併合解析全体

ベースライン時の病歴を基に定義した、高血圧を除く心血管疾患の有無別の有害事象の概要を表 2.7.4-118 に示す。ベースライン時に比較的よくみられた心疾患（高血圧を除く）は、心筋虚血、心筋梗塞、心伝導異常であった［5.3.5.3-1　ISS Table BL-A.6］。83 名がベースライン時に心血管疾患を有していた（高血圧を除く）。このうち、重篤な有害事象が 28.9%（24/83 名）の被験者で、副作用が 45.8%（38/83 名）の被験者で、治験参加の中止に至った有害事象が 6.0%（5/83 名）の被験者で、死亡に至った有害事象が 3.6%（3/83 名）の被験者で認めた。

表 2.7.4-118　ベースライン時の高血圧を除く心血管疾患の有無別の有害事象の概要（下痢及び潮紅を除く）：海外併合安全性解析

項目	全期間	二重盲検期 [a]		非盲検試験 [b]
	ATG 剤 全用量 発現例数（%）	ATG 剤 120 mg 発現例数（%）	プラセボ 発現例数（%）	ATG 剤 全用量 発現例数（%）
心血管疾患あり（高血圧を除く）				
被験者数	83	34	46	19
有害事象	74 (89.2)	27 (79.4)	33 (71.7)	18 (94.7)
副作用	38 (45.8)	16 (47.1)	14 (30.4)	10 (52.6)
重度の有害事象	23 (27.7)	7 (20.6)	7 (15.2)	4 (21.1)
重篤な有害事象	24 (28.9)	6 (17.6)	7 (15.2)	8 (42.1)
重篤な副作用	5 (6.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (10.5)
治験中止に至った有害事象	5 (6.0)	1 (2.9)	1 (2.2)	1 (5.3)
治験中止に至った重篤な有害事象	3 (3.6)	1 (2.9)	1 (2.2)	0 (0.0)
死亡に至った重篤な有害事象	3 (3.6)	0 (0.0)	1 (2.2)	0 (0.0)
心血管疾患なし（高血圧を除く）				
被験者数	295	125	114	108
有害事象	256 (86.8)	92 (73.6)	93 (81.6)	94 (87.0)
副作用	144 (48.8)	43 (34.4)	19 (16.7)	65 (60.2)
重度の有害事象	94 (31.9)	24 (19.2)	27 (23.7)	34 (31.5)
重篤な有害事象	87 (29.5)	20 (16.9)	29 (25.4)	31 (28.7)
重篤な副作用	13 (4.4)	3 (2.4)	3 (2.6)	6 (5.6)
治験中止に至った有害事象	18 (6.1)	1 (0.8)	3 (2.6)	9 (8.3)
治験中止に至った重篤な有害事象	12 (4.1)	1 (0.8)	3 (2.6)	5 (4.6)
死亡に至った重篤な有害事象	15 (5.1)	2 (1.6)	3 (2.6)	5 (4.6)

出典：［5.3.5.3-1　ISS Table SUB-AE-A.1-9］

a）海外 726 試験及び海外 730 試験の二重盲検期

b）海外 216 試験、海外 718 試験及び海外 166 試験

SOC、PT 別の有害事象を、［5.3.5.3-1　ISS Table SUB-AE-A.2-9］に示す。心血管疾患（高血圧を除く）の有無については被験者数にばらつきがあったため、意味のある比較は行えなかった。

（2）無症候性及び症候性 NET 被験者集団の比較

無症候性及び症候性 NET 被験者集団間で、ベースライン時の心血管疾患（高血圧を除く）の有無により比較した有害事象の発現率に重要な違いは認めなかった（［5.3.5.3-1　ISS Table SUB-AE-A2.2-9］及び［5.3.5.3-1　ISS Table SUB-AE-A1.2-9］）。

2.7.4.5.1.2.7　　高血圧

（1）海外併合解析全体

ベースライン時の病歴を基に定義した高血圧の有無別の有害事象の概要を表 2.7.4-119 に示す。378 名中 162 名がベースライン時に高血圧を有していた。これらの被験者においては、ベースライン時の高血圧の病歴は有害事象の報告頻度に臨床的に重要な影響を及ぼさず、海外併合安全性解析対象集団全体と比較して同様の結果であった。ベースライン時に高血圧を有していた 5/162 名（3.1%）が、重篤な有害事象により死亡した［5.3.5.3-1　ISS Table SUB-AE-A.1-10］。

表 2.7.4-119　ベースライン時の高血圧の有無別の有害事象の概要（下痢及び潮紅を除く）：海外併合安全性解析

項目	全期間 ATG 剤　全用量 発現例数（%）	二重盲検期 a) ATG 剤 120 mg 発現例数（%）	 プラセボ 発現例数（%）	非盲検試験 b) ATG 剤　全用量 発現例数（%）
高血圧あり				
被験者数	162	75	81	41
有害事象	142 (87.7)	58 (77.3)	63 (77.8)	37 (90.2)
副作用	74 (45.7)	26 (34.7)	23 (28.4)	25 (61.0)
重度の有害事象	54 (33.3)	16 (21.3)	18 (22.2)	12 (29.3)
重篤な有害事象	50 (30.9)	14 (18.7)	21 (25.9)	13 (31.7)
重篤な副作用	5 (3.1)	1 (1.3)	2 (2.5)	0 (0.0)
治験中止に至った有害事象	10 (6.2)	1 (1.3)	3 (3.7)	3 (7.3)
治験中止に至った重篤な有害事象	6 (3.7)	1 (1.3)	3 (3.7)	0 (0.0)
死亡に至った重篤な有害事象	5 (3.1)	1 (1.3)	4 (4.9)	0 (0.0)
高血圧なし				
被験者数	216	84	79	86
有害事象	188 (87.0)	61 (72.6)	63 (79.7)	75 (87.2)
副作用	108 (50.0)	33 (39.3)	10 (12.7)	50 (58.1)
重度の有害事象	63 (29.2)	15 (17.9)	16 (20.3)	26 (30.2)
重篤な有害事象	61 (28.2)	12 (14.3)	15 (19.0)	26 (30.2)
重篤な副作用	13 (6.0)	3 (3.6)	1 (1.3)	8 (9.3)
治験中止に至った有害事象	13 (6.0)	1 (1.2)	1 (1.3)	7 (8.1)
治験中止に至った重篤な有害事象	9 (4.2)	1 (1.2)	1 (1.3)	5 (5.8)
死亡に至った重篤な有害事象	13 (6.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	5 (5.8)

出典：［5.3.5.3-1　ISS Table SUB-AE-A.1-10］

a）海外 726 試験及び海外 730 試験の二重盲検期

b）海外 216 試験、海外 718 試験及び海外 166 試験

SOC 及び PT 別の有害事象を、［5.3.5.3-1　ISS Table SUB-AE-A.2-10］に示す。海外併合

安全性解析対象集団全体で重要な違いは認めなかった。

（2）無症候性及び症候性 NET 被験者集団の比較

無症候性及び症候性 NET 被験者集団間で、ベースライン時の高血圧の有無により比較した有害事象の発現率に重要な違いは認めなかった（［5.3.5.3-1　ISS Table SUB-AE-A2.2-10］及び［5.3.5.3-1　ISS Table SUB-AE-A1.2-10］）。

2.7.4.5.1.2.8　甲状腺機能低下症

（1）海外併合解析全体

ベースライン時の病歴を基に定義した甲状腺機能低下症の有無別の有害事象の概要を表 2.7.4-120 に示す。43 名がベースライン時に甲状腺機能低下症を有していた。このうち、重篤な有害事象が 30.2%（13/43 名）の被験者で、副作用が 67.4%（29/43 名）の被験者で認めた。治験中止に至った有害事象を発現した被験者は 2.3%（1/43 名）の被験者で認めた。2.3%（1/43 名）の被験者で 2 件の治験薬との関連なしの有害事象が発現し、死亡に至った。

表 2.7.4-120　ベースライン時の甲状腺機能低下症の有無別の有害事象の概要（下痢及び潮紅を除く）：海外併合安全性解析

項目	全期間 ATG 剤 全用量 発現例数（%）	二重盲検期 a)		非盲検試験 b) ATG 剤 全用量 発現例数（%）
		ATG 剤 120 mg 発現例数（%）	プラセボ 発現例数（%）	
甲状腺機能低下症あり				
被験者数	43	21	22	10
有害事象	39 (90.7)	19 (90.5)	21 (95.5)	9 (90.0)
副作用	29 (67.4)	14 (66.7)	7 (31.8)	6 (60.0)
重度の有害事象	19 (44.2)	10 (47.6)	6 (27.3)	5 (50.0)
重篤な有害事象	13 (30.2)	6 (28.6)	3 (13.6)	5 (50.0)
重篤な副作用	3 (7.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	2 (20.0)
治験中止に至った有害事象	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
治験中止に至った重篤な有害事象	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
死亡に至った重篤な有害事象	1 (2.3)	1 (4.8)	1 (4.5)	0 (0.0)
甲状腺機能低下症なし				
被験者数	335	138	138	117
有害事象	291 (86.9)	100 (72.5)	105 (76.1)	103 (88.0)
副作用	153 (45.7)	45 (32.6)	26 (18.8)	69 (59.0)
重度の有害事象	98 (29.3)	21 (15.2)	28 (20.3)	33 (28.2)
重篤な有害事象	98 (29.3)	20 (14.5)	33 (23.9)	34 (29.1)
重篤な副作用	15 (4.5)	3 (2.2)	3 (2.2)	6 (5.1)
治験中止に至った有害事象	22 (6.6)	2 (1.4)	3 (2.2)	10 (8.5)
治験中止に至った重篤な有害事象	14 (4.2)	2 (1.4)	3 (2.2)	5 (4.3)
死亡に至った重篤な有害事象	17 (5.1)	1 (0.7)	3 (2.2)	5 (4.3)

出典：［5.3.5.3-1　ISS Table SUB-AE-A.1-11］

a）海外 726 試験及び海外 730 試験の二重盲検期

b）海外 216 試験、海外 718 試験及び海外 166 試験

SOC、PT 別の有害事象を［5.3.5.3-1　ISS Table SUB-AE-A.2-11］に示す。ベースライン時の病歴で定義した甲状腺機能低下症を有する被験者数と甲状腺機能低下症を有さない被験者数にばらつきがあったため、意味のある比較は行えなかった。

（2）無症候性及び症候性 NET 被験者集団の比較

無症候性及び症候性 NET 被験者集団間で、ベースライン時の甲状腺機能低下症の有無により比較した有害事象の発現率に重要な違いは認めなかった（［5.3.5.3-1　ISS Table SUB-AE-A2.2-11］及び［5.3.5.3-1　ISS Table SUB-AE-A1.2-11］）。

2.7.4.5.1.2.9　甲状腺機能亢進症

（1）海外併合解析全体

ベースライン時の病歴を基に定義した甲状腺機能亢進症の有無別の有害事象の概要を表 2.7.4-121 に示す。27 名がベースライン時に甲状腺機能亢進症を有していた。このうち、重篤な有害事象が 33.3%（9/27 名）、副作用が 59.3%（16/27 名）、治験中止に至った有害事象が 14.8%（4/27 名）の被験者でそれぞれ認めた。死亡に至った有害事象は認めなかった。

表 2.7.4-121　ベースライン時の甲状腺機能亢進症の有無別の有害事象の概要（下痢及び潮紅を除く）：海外併合安全性解析

項目	全期間	二重盲検期 a)		非盲検試験 b)
	ATG 剤 全用量 発現例数（%）	ATG 剤 120 mg 発現例数（%）	プラセボ 発現例数（%）	ATG 剤 全用量 発現例数（%）
甲状腺機能亢進症あり				
被験者数	27	14	8	8
有害事象	26 (96.3)	12 (85.7)	8 (100.0)	8 (100.0)
副作用	16 (59.3)	8 (57.1)	4 (50.0)	4 (50.0)
重度の有害事象	14 (51.9)	7 (50.0)	4 (50.0)	3 (37.5)
重篤な有害事象	9 (33.3)	4 (28.6)	3 (37.5)	3 (37.5)
重篤な副作用	2 (7.4)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (12.5)
治験中止に至った有害事象	4 (14.8)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)
治験中止に至った重篤な有害事象	2 (7.4)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)
死亡に至った重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)
甲状腺機能亢進症なし				
被験者数	351	145	152	119
有害事象	304 (86.6)	107 (73.8)	118 (77.6)	104 (87.4)
副作用	166 (47.3)	51 (35.2)	29 (19.1)	71 (59.7)
重度の有害事象	103 (29.3)	24 (16.6)	30 (19.7)	35 (29.4)
重篤な有害事象	102 (29.1)	22 (15.2)	33 (21.7)	36 (30.3)
重篤な副作用	16 (4.6)	3 (2.1)	3 (2.0)	7 (5.9)
治験中止に至った有害事象	19 (5.4)	2 (1.4)	3 (2.0)	9 (7.6)
治験中止に至った重篤な有害事象	13 (3.7)	2 (1.4)	3 (2.0)	5 (4.2)
死亡に至った重篤な有害事象	18 (5.1)	2 (1.4)	3 (2.0)	5 (4.2)

出典：［5.3.5.3-1　ISS Table SUB-AE-A.1-12］

a）海外 726 試験及び海外 730 試験の二重盲検期

b）海外 216 試験、海外 718 試験及び海外 166 試験

SOC、PT 別の有害事象を［5.3.5.3-1　ISS Table SUB-AE-A.2-12］に示す。ベースライン時の病歴で定義した甲状腺機能亢進症を有する被験者数と甲状腺機能亢進症を有さない被験者数にばらつきがあったため、意味のある比較は行えなかった。

（2）無症候性及び症候性 NET 被験者集団の比較

無症候性及び症候性 NET 被験者集団間で、ベースライン時の甲状腺機能亢進症の有無により比較した有害事象の発現率に重要な違いは認めなかった（［5.3.5.3-1　ISS Table SUB-AE-A2.2-12］及び［5.3.5.3-1　ISS Table SUB-AE-A1.2-12］）。

2.7.4.5.1.3　人種別の有害事象の解析

海外併合解析対象集団のほとんどは白人であった（92.9%、327/352 名）。有害事象を認めた被験者の割合はサブグループを通じて同様であったが、人種群ごとの被験者数の差が大きすぎるため、発現率を比較することはできなかった（表 2.7.4-122）。

表 2.7.4-122　人種別の有害事象の概要（下痢及び潮紅を除く）：海外併合安全性解析

項目	全期間	二重盲検期 [a)]		非盲検試験 [b)]
	ATG 剤 全用量 発現例数（%）	ATG 剤 120 mg 発現例数（%）	プラセボ 発現例数（%）	ATG 剤 全用量 発現例数（%）
白人				
被験者数	327	145	144	100
有害事象	284 (86.9)	113 (77.9)	114 (79.2)	89 (89.0)
副作用	157 (48.0)	56 (38.6)	28 (19.4)	60 (60.0)
重度の有害事象	96 (29.4)	27 (18.6)	31 (21.7)	30 (30.0)
重篤な有害事象	89 (27.2)	25 (17.2)	34 (23.8)	29 (29.0)
重篤な副作用	17 (5.2)	4 (2.8)	3 (2.1)	8 (8.0)
治験中止に至った有害事象	19 (5.8)	2 (1.4)	4 (2.8)	9 (9.0)
治験中止に至った重篤な有害事象	13 (4.0)	2 (1.4)	4 (2.8)	5 (5.0)
死亡に至った重篤な有害事象	13 (4.0)	2 (1.4)	4 (2.8)	4 (4.0)
黒人				
被験者数	10	5	8	1
有害事象	10 (100.0)	2 (40.0)	5 (62.5)	1 (100.0)
副作用	4 (40.0)	1 (20.0)	3 (37.5)	1 (100.0)
重度の有害事象	4 (40.0)	1 (20.0)	2 (25.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	4 (40.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験中止に至った有害事象	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験中止に至った重篤な有害事象	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡に至った重篤な有害事象	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アジア人				
被験者数	14	8	8	0
有害事象	13 (92.9)	4 (50.0)	7 (87.5)	-
副作用	6 (42.9)	2 (25.0)	2 (25.0)	-
重度の有害事象	9 (64.3)	3 (37.5)	1 (12.5)	-
重篤な有害事象	8 (57.1)	1 (12.5)	1 (12.5)	-
重篤な副作用	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
治験中止に至った有害事象	2 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
治験中止に至った重篤な有害事象	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
死亡に至った重篤な有害事象	3 (21.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
その他				
被験者数	1	1	0	0
有害事象	1 (100.0)	0 (0.0)	-	-
副作用	1 (100.0)	0 (0.0)	-	-
重度の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
重篤な副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
治験中止に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
治験中止に至った重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
死亡に至った重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-

出典：［5.3.5.3-1　ISS Table SUB-AE-A.1-5.1］

a）海外 726 試験及び海外 730 試験の二重盲検期

b）海外 216 試験、海外 718 試験及び海外 166 試験

2.7.4.5.1.4　　ランレオチドのPKと安全性

薬剤に関連した特に注目すべき有害事象（重篤又は非重篤）とランレオチドの PK パラメータとの関連性を検討した。総合概括安全性情報（ISS）で分析を行うため、海外 726、海外 730、海外 166 及び海外 718 試験を併合解析し、特に注目すべき有害事象 10 項目で評価した。［5.3.5.3-1 ISS 1.4.5 項］。

（1）消化管への影響
（2）胆石症への影響
（3）糖代謝調節への影響
（4）甲状腺機能への影響
（5）徐脈性不整脈及び徐脈への影響
（6）注射部位反応への影響
（7）頭痛又は浮動性めまいへの影響
（8）アレルギー反応への影響
（9）肝機能障害への影響
（10）膵炎への影響

海外併合母集団 PK 解析では、3 つの有害事象カテゴリー（消化管への影響、注射部位反応及び膵炎）において、解析を行うために十分なデータが得られた。これらの事象については、ランレオチドの PK パラメータ（$AUC_{0\text{-}28}$、C_{min}、C_{max}、C_{avg}）をパーセンタイルごと（20、40、60 及び 80 パーセンタイル）に分け、有害事象の発現確率に対してプロットした。その結果、検討した 3 つの有害事象カテゴリーのいずれにおいても発現率に特別な傾向が認めなかったことから、この解析では､ランレオチドの PK パラメータと上記有害事象の発現との間に関連性は認めなかった。残りの 7 カテゴリーの有害事象の発現率とランレオチド曝露量の関係については、データが不十分であったため探索できなかった。

2.7.4.5.2　　外因性要因

国内及び海外の臨床試験において、外因性要因について解析を実施していない。

2.7.4.5.3　　薬物相互作用

国内では、薬物相互作用試験は実施していない。

海外では、新たな薬物相互作用試験は実施していない。過去の結果については前回申請時の CTD2.7.4 項参照［1.13.1-3］。

2.7.4.5.4　　妊娠及び授乳時の使用

妊娠に関して国内での報告はないが、海外 726 試験で 1 件の妊娠が報告され、選択的妊娠中絶となった。この妊娠例は、グローバル安全性データベースである安全性情報管理システムで有害事象として記録されているが、これは当該被験者が選択的妊娠中絶のため入院したことによる。

その後の中絶は選択的外科手術とみなされたため、データベースでは有害事象として記録されていない。その他の臨床試験では妊娠の報告はなかった。

2.7.4.5.5　過量投与

2.7.4.5.5.1　治験における過量投与

国内 001 試験及び国内 002 試験では、ATG 剤の投与はすべて、医療機関で、訓練を受けた治験スタッフが実施した。過量投与は報告されなかった。

海外の臨床試験では、ATG 剤の投与は通常、医療機関で、訓練を受けた治験スタッフが実施した。予定されていた投与量（60 mg）よりも高い用量（120 mg）が投与された事象が 1 件あったが、120 mg を超える過量投与は報告されなかった。

また、健康成人を対象とし ATG 剤投与間隔延長を目的とした海外 2-55-52030-724 試験（以下、海外 724 試験）では、通常用量の倍にあたる 240 mg までの用量を 4 週間隔で投与した。海外 724 試験では ATG 剤 240 mg の単回投与後に、重篤な有害事象として「胆石症」1 名及び「肝疝痛」1 名を認めた。両事象は回復と報告された。

2.7.4.5.5.2　過量投与に関する製造販売後安全性データ

NET 患者で 5 件の過量投与が報告されている［5.3.5.3-1　ISS Table AE-C.3-1］。各症例とも製品ラベルに記載された推奨用法よりも頻回に投与されていた。過量投与に関連する有害事象は報告されていない。

2.7.4.5.6　薬物乱用

ランレオチドの乱用の可能性に関する新規のデータは得られていない。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

ランレオチドの投与中止後に報告された事象件数は少なく、活動性の疾患が再発することが予測されるため、離脱作用に関する臨床上の懸念はないと考える。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車の運転又は機械操作に対するランレオチドの影響又は精神機能の障害を評価するための特定の試験は実施していない。

2.7.4.6　製造販売後データ

2.7.4.6.1　国内外における製造販売後の累積使用患者数

2.7.4.6.1.1　国内における製造販売後の累積使用患者数

本邦で先端巨大症の適応で市販を開始した 2013 年 1 月 17 日から 2016 年 5 月 20 日までのソマチュリン皮下注の規格別出荷数量は、60 mg 1,546 本、90 mg 8,208 本、120 mg 5,731 本、計 15,485 本であった。すなわち、本剤を 1 か月に 1 回投与されたと推定した場合の製造販売後の患者の推定累積曝露量は、計 15,485 ユニット（15,485 ヵ月の投与期間分）相当であった。

2.7.4.6.1.2　海外における製造販売後の累積使用患者数

ランレオチドの国際誕生日（1994 年 5 月 16 日）以降の製造販売後の患者の推定累積曝露量を、ランレオチド徐放性製剤（PR 剤）は 1 ヵ月間に 2 回、ATG 剤は 1 ヵ月間に 1 回投与されたと推定し、Ipsen 社の販売記録から算出した。直近の定期的安全性最新報告（PSUR）（2015 年 5 月 31 日）のデータ固定点までの売上高は、世界規模では、累計 3,461,518 ユニット（3,022,989 投与月間に相当）が販売され、そのうち 2,584,460 ユニット（2,584,460 投与月間に相当）が ATG 剤であった。ISS 作成時の PSUR（2016 年 5 月 31 日）のデータ固定点までの売上高は、世界規模では、合計 4,552,743 ユニット（4,104,538 投与月間に相当）が販売され、そのうち約 80%が ATG 剤であった。［5.3.5.3-1　ISS　2.2.2 項］

得られているデータからは、適応症ごとのランレオチドへの曝露量を推定することはできない。

NET 患者への ATG 剤 120 mg 投与後 Ipsen 社が入手した製造販売後調査の報告は、すべて PMS データ解析に含めた。

2.7.4.6.2　比較的よくみられた有害事象

（1）国内で比較的よくみられた副作用

日本の安全性データベースである安全性情報管理システムから、2013 年 1 月 17 日から 2016 年 5 月 20 日までに入手した、先端巨大症に対して ATG 剤を投与した患者で認めた市販後の副作用を抽出して集計した。市販後に 14 名 21 件の重篤な副作用を、医薬品医療機器総合機構に報告した［5.3.6-2］。重篤な副作用の報告頻度が最も高かった SOC は「胃腸障害」5 名 7 件で、うち 7 件全てが回復した。SOC「胃腸障害」で比較的よくみられた副作用（PT）は、「下痢」2 名 2 件、「腹部膨満」、「腹部不快感」、「胃拡張」、「麻痺性イレウス」、「腸壁気腫症」がそれぞれ 1 名 1 件であった。安全性データベースに登録された症例は、自発報告、特定使用成績調査、文献・学会による報告等が含まれる。

（2）海外で比較的よくみられた有害事象

1）有害事象

グローバル安全性データベースから、適応症である NET を対象とした ATG 剤 120 mg を投与した患者で認めた市販後の有害事象 1449 名を抽出した（表 2.7.4-123）。

有害事象の報告頻度が最も高い SOC は「一般・全身障害および投与部位の状態」（384 名）であった。次に報告頻度が最も高い SOC は「胃腸障害」（324 名）であり、このうち、最も高頻度で報告された事象（PT）は、「下痢」（91 名）であった。

NET の治療として ATG 剤 120 mg を投与した患者における製造販売後調査報告の概要は、［5.3.5.3-1　ISS Table AE-C.1-1］に示す。重症度別、重篤度別、因果関係別のデータは、それぞれ［5.3.5.3-1　ISS Table AE-C.2-1、Table AE-C.3-1 及び Table AE-C.4-1］に示す。

表 2.7.4-123　ATG剤 120 mgの有害事象（因果関係別）（有害事象が報告されたNET患者 1449 名のうち、5%超の患者に発現した事象）：海外製造販売後自発報告

SOC a） PT	NET N=1449			
	因果関係			
	全体 発現例数（%）	関連あり b) 発現例数（%）	未分類 c) 発現例数（%）	関連なし d) 発現例数（%）
有害事象	1449 (100.0)	1057 (72.9)	11 (0.8)	381 (26.3)
胃腸障害	324 (22.4)	292 (20.2)	1 (0.1)	31 (2.1)
下痢	91 (6.3)	87 (6.0)	0 (0.0)	4 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	384 (26.5)	255 (17.6)	5 (0.3)	124 (8.6)
傷害、中毒および処置合併症	132 (9.1)	119 (8.2)	0 (0.0)	13 (0.9)
不適切な薬剤投与計画	79 (5.5)	78 (5.4)	0 (0.0)	1 (0.1)
臨床検査	92 (6.3)	67 (4.6)	0 (0.0)	25 (1.7)
神経系障害	93 (6.4)	73 (5.0)	1 (0.1)	19 (1.3)

N=有害事象が報告された NET 患者
出典：［5.3.5.3-1　ISS Table AE-C.4-1］
a）MedDRA バージョン 18.1 を用いてコーディングした。
b）因果関係が「可能性あり」、「おそらく関連あり」及び「関連あり」のものを関連ありとした。
c）「報告なし」、「評価不能」及び「未分類」のものを未分類とした。
d）「関連なし」又は「おそらく関連なし」のものを関連なしとした。

2）重篤な有害事象

製造販売後に 391 名の重篤な有害事象を認めた（表 2.7.4-124）。このうち、136 名は副作用と判定された。重篤な有害事象の発現率が高かった SOC は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（109 名）及び「胃腸障害」（53 名）であった。

表 2.7.4-124　ATG剤 120 mgの重篤な有害事象（因果関係別）（有害事象が報告されたNET患者1449 名のうち、1%超の患者に発現した事象）：海外製造販売後自発報告

SOC [a)] PT	NET N=1449			
	因果関係			
	全体 発現例数 (%)	関連あり [b)] 発現例数 (%)	未分類 [c)] 発現例数 (%)	関連なし [d)] 発現例数 (%)
重篤な有害事象	391 (27.0)	136 (9.4)	0 (0.0)	255 (17.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	109 (7.5)	21 (1.4)	0 (0.0)	88 (6.1)
死亡	31 (2.1)	7 (0.5)	0 (0.0)	24 (1.7)
疾患進行	29 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	29 (2.0)
胃腸障害	53 (3.7)	36 (2.5)	0 (0.0)	17 (1.2)
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）	32 (2.2)	4 (0.3)	0 (0.0)	28 (1.9)
感染症および寄生虫症	29 (2.0)	12 (0.8)	0 (0.0)	17 (1.2)
代謝および栄養障害	20 (1.4)	13 (0.9)	0 (0.0)	7 (0.5)
神経系障害	19 (1.3)	6 (0.4)	0 (0.0)	13 (0.9)
臨床検査	18 (1.2)	11 (0.8)	0 (0.0)	7 (0.5)
心臓障害	16 (1.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	14 (0.1)

N=有害事象が報告された NET 患者
出典：[5.3.5.3-1　ISS Table AE-C.5-1]
a）MedDRA バージョン 18.1 を用いてコーディングした。
b）因果関係が「可能性あり」、「おそらく関連あり」及び「関連あり」のものを関連ありとした。
c）「報告なし」、「評価不能」及び「未分類」のものを未分類とした。
d）「関連なし」又は「おそらく関連なし」のものを関連なしとした。

2.7.4.6.3　死亡

（1）国内の死亡

国内の製造販売後調査では、死亡例は報告されていない。

（2）海外の死亡

海外の製造販売後調査での 95 件の死亡に至った重篤な有害事象について、[5.3.5.3-1 ISS　2.7.1.1 項] にまとめる。最も多かった死因は「疾患進行」であった（24 名）。

2.7.4.7　付録

2.7.4.7.1　死亡例の症例一覧

表 2.7.4.A-1　国内 001 試験における死亡例一覧

該当なし

表 2.7.4.A-2　国内 002 試験における死亡例一覧

該当なし

表 2.7.4.A-3　海外 726 試験における死亡例一覧

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象（PT）	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	04000100011	白人	120 mg	男/[redacted]	鼓腸	28	156	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					そう痒症	57	29	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					高血糖	192	15	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快
					糖尿病	197	335	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					肝不全	495	37	関連なし	重度	重篤	該当なし	死亡
					敗血症	495	37	関連なし	重度	重篤	該当なし	死亡
LAN	72400100009	白人	120 mg	男/[redacted]	腸閉塞	26	7	関連なし	重度	重篤	中止	死亡
PLA	04000100008	白人	120 mg	男/[redacted]	疲労	113	79	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					大動脈弁狭窄	167	25	関連なし	中等度	重篤	該当なし	未回復
					循環虚脱	180	12	関連なし	重度	重篤	中止	死亡
PLA	25000700010	白人	120 mg	女/[redacted]	甲状腺機能亢進症	-77	485	関連なし	中等度	重篤	該当なし	未回復
					尿路感染	187	8	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					微石症	191	217	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					胃腸出血	391	17	関連なし	重度	重篤	該当なし	死亡
					食道癌	403	5	関連なし	重度	重篤	中止	未回復
					大腸穿孔	417		関連なし	重度	重篤	該当なし	未回復

［5.3.5.1-1　海外 726 試験、Listing 16.2.7.5］
LAN=ランレオチド；PLA=プラセボ
有害事象名: MedDRA 16.0

表 2.7.4.A-4　海外 166 試験における死亡例一覧

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象（PT）	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	03400900003	白人	120 mg	男/5[redacted]	上腹部痛	1	30	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					不安	29	134	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					無力症	29	29	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					腹部不快感	113	29	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					胆嚢癆	131	113	関連なし	重度	重篤	変更なし	死亡
LAN	03402500030	白人	120 mg	男/5[redacted]	腸閉塞	27	14	関連なし	重度	重篤	中止	死亡

［5.3.5.2-3　海外 166 試験、Listing 16.2.7.2］
LAN=ランレオチド
有害事象名: MedDRA 16.0

表 2.7.4.A-5　海外 729 試験における死亡例一覧

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	20300200001	白人	120 mg	女/8[redacted]	白内障		1492	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					体温上昇	-8	10	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					浮動性めまい	139	1624	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					悪心	139	36	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					高血圧	168	1595	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					浮動性めまい	174	91	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					高血圧	265	1498	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					下痢	579	1184	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					高血圧	579	79	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	601	57	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					糖尿病	797	866	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					消化不良	826	27	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					高血圧	854	85	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	1220	56	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					悪心	1389	28	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					進行性脳卒中	1660	3	関連なし	高度	重篤	中止	死亡

表 2.7.4.A-5　海外 729 試験における死亡例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
PLA	20300100008	白人	120 mg	女/5[redacted]	ウイルス性消化管感染	120	7	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					瘢痕痛	120	1870	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					ヘルニア痛	120	1654	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					膀胱炎	701	8	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					関節痛	855	1048	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					下痢	855	36	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	967	8	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					膀胱癌	1121	43	関連なし	高度	重篤	該当なし	軽快
					肺感染	1548	8	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					ウイルス性気道感染	1595	11	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					中耳炎	1599	7	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					上腹部痛	1605	2	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					術後創感染	1783	9	関連なし	高度	重篤	該当なし	軽快
					突然死	1902	88	関連なし	高度	重篤	中止	死亡

表 2.7.4.A-5 海外 729 試験における死亡例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
PLA	25000500004	白人	120 mg	女/6[redacted]	下痢	36	53	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					肋骨骨折	57	28	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	>=89	7	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					気管支炎	103	11	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					上腹部痛	>=120	21	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					無力症	169	74	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					上腹部痛	197	65	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					帯状疱疹	>=242	29	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					上腹部痛	>=273	86	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	288	8	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	307	31	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					気管支炎	309	6	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					注射部位結節	645	82	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					心房細動	662	9	関連なし	高度	重篤	該当なし	軽快
					体重減少	785	365	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	>=819	39	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					関節痛	827	1163	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					糖尿病	1289	701	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					気管気管支炎	>=1368	10	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					食欲減退	>=1397	85	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					皮膚潰瘍	1499	85	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					乳房腫瘤	1522	28	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					骨粗鬆症	1527	463	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					焼痂	>=1550	435	関連なし	高度	非重篤	該当なし	未回復
					骨粗鬆症	1555	435	関連なし	高度	非重篤	該当なし	未回復

表 2.7.4.A-5 海外 729 試験における死亡例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
PLA	25000500004	白人	120 mg	女/6[redacted]	無力症	1639	351	関連なし	中等度	非重篤	休薬	未回復
					呼吸困難	1639	351	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					血腫	1639	96	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					体重減少	1639	351	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					悪心	1793	197	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					食欲減退	1797	193	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					転倒	1975	1	関連なし	高度	重篤	中止	死亡

［5.3.5.2-4 海外 729 試験、Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.7.2］
LAN=ランレオチド；PLA=プラセボ
有害事象名: MedDRA 18.1

表 2.7.4.A-6　海外 730 試験における死亡例一覧

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	00006040005	白人	120 mg	男/[redacted]	皮膚色素過剰	184	47	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	不明
					肺水腫	232	1	関連なし	高度	重篤	変更なし	死亡
LAN	00007030001	白人	120 mg	女/[redacted]	血中クロモグラニンＡ増加	508	169	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					回転性めまい	572	10	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					回転性めまい	606	7	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					回転性めまい	621	8	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					高血糖	844	167	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					血中トリグリセリド増加	1347	30	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	不明
					悪性新生物進行	1397	1	関連なし	高度	重篤	変更なし	死亡
LAN	00011020002	アジア	120 mg	男/[redacted]	死亡	148	1	関連なし	高度	重篤	変更なし	死亡
LAN	00011030001	アジア	120 mg	男/[redacted]	下腹部痛	54	3	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					死亡	753	1	関連なし	高度	重篤	変更なし	死亡
LAN	00013020006	白人	120 mg	女/[redacted]	悪心	60	32	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					不安	134	39	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					吐血	242	2	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					膵癌	>=476	146	関連なし	高度	重篤	変更なし	死亡
LAN	00013090005	黒人	120 mg	女/[redacted]	下痢	>=720	77	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					誤嚥性肺炎	>=751	54	関連なし	中等度	重篤	変更なし	未回復
					疾患進行	757	56	関連なし	高度	非重篤	変更なし	未回復
					転倒	776	1	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					転倒	>=782	23	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					尿路感染	>=782	26	関連なし	中等度	重篤	変更なし	未回復
					敗血症	>=810	3	関連なし	高度	重篤	変更なし	死亡

表 2.7.4.A-6 海外 730 試験における死亡例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
PLA	00007030003	白人	120 mg	男/5[redacted]	高血糖	-28	366	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					血中乳酸脱水素酵素増加	113	1037	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	不明
					アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	337	169	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	337	169	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					血中クレアチンホスホキナーゼ増加	337	169	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					血中トリグリセリド増加	337	337	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	337	169	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					鼻咽頭炎	343	4	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					無力症	488	662	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	不明
					血中アルカリホスファターゼ増加	505	29	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					血中コレステロール増加	505	29	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	505	29	関連なし	高度	非重篤	変更なし	軽快
					高血糖	505	169	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					貧血	533	141	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	533	141	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					低カルシウム血症	533	141	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					白血球減少症	533	141	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					頭痛	543	9	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	673	169	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	673	477	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	不明
					血中アルカリホスファターゼ増加	673	16	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					血中アルカリホスファターゼ増加	673	16	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					血中コレステロール増加	673	9	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	673	169	関連なし	高度	非重篤	変更なし	軽快
					高血糖	681	8	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快

表 2.7.4.A-6 海外 730 試験における死亡例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
PLA	00007030003	白人	120 mg	男/5[redacted]	血中トリグリセリド増加	708	442	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	不明
					血中コレステロール増加	841	309	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	不明
					血中尿素増加	841	170	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					高血糖	1010	140	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	不明
					悪性新生物進行	1162	1	関連なし	高度	重篤	変更なし	死亡
PLA	00011100002	アジア	120 mg	女/4[redacted]	背部痛	1	363	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					尿路感染	>=103	1	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					黄疸	197	40	関連なし	中等度	非重篤	投与遅延	軽快
					上腹部痛	450	80	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					背部痛	450	57	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					ヘモグロビン減少	478	23	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					末梢性浮腫	478	23	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					発熱	500	3	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					嘔吐	500	3	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					浮動性めまい	502	2	関連なし	軽度	重篤	変更なし	軽快
					発熱	502	2	関連なし	軽度	重篤	変更なし	軽快
					嘔吐	502	2	関連なし	軽度	重篤	変更なし	軽快
					疾患進行	516	5	関連なし	高度	重篤	変更なし	軽快
					血中クロモグラニンA増加	524	6	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	未回復
					吐血	528	2	関連なし	高度	重篤	変更なし	死亡
PLA	00013030004	白人	120 mg	女/5[redacted]	脳虚血	49	29	関連あり	高度	重篤	中止	死亡
					尿路感染	54	24	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	未回復
					嘔吐	62	1	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
PLA	00013070001	白人	120 mg	女/6[redacted]	腸閉塞	15	4	関連なし	高度	重篤	変更なし	死亡
					低血糖	17	2	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	未回復

［5.3.5.1-3 海外 730 試験、Listing 16.2.4.1, Listing 16.2.7.1, Listing 16.2.7.4.］
LAN=ランレオチド；PLA=プラセボ
有害事象名: MedDRA 18.1

表 2.7.4.A-7　海外 718 試験における死亡例一覧

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象（PT）	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	00000600001	白人	120 mg	女/6[redacted]	食欲減退	22	93	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	未回復
					無力症	22	93	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	未回復
					新生物進行	>=64	25	関連なし	重度	重篤	該当なし	死亡
					皮膚真菌感染	78	11	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					電解質失調	78	5	関連なし	重度	重篤	変更なし	回復したが後遺症あり
LAN	00002100001	白人	120 mg	女/5[redacted]	無力症	>=21	104	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	未回復
					脳血管発作	134	7	関連なし	中等度	重篤	中止	死亡

［5.3.5.2-5　海外 718 試験 14.3.2 項、Listing 6.2］
LAN=ランレオチド
有害事象名: MedDRA 16.0

表 2.7.4.A-8　海外 216 試験における死亡例一覧

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象（PT）	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	S752003-01		120 mg	男/5[redacted]	死亡	115	1	関連なし	重度	重篤	該当なし	死亡

［5.3.5.2-9　海外 216 試験、Listing 16.2.7.4］
LAN=ランレオチド
有害事象名: MedDRA 16.0

2.7.4.7.2　その他の重篤な有害事象の症例一覧

表 2.7.4.A-9 国内 001 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象（PT）	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	03-001	アジア	120 mg	男/7[redacted]	血中ビリルビン増加	2	3	関連なし	グレード 3	非重篤	変更なし	回復
					上腹部痛	16	234	関連なし	グレード 2	非重篤	変更なし	未回復
					肝性脳症	121	19	関連なし	グレード 3	重篤	変更なし	回復
					血中ナトリウム減少	122	8	関連なし	グレード 3	非重篤	変更なし	回復
					便秘	124	8	関連なし	グレード 1	非重篤	変更なし	回復
					ヘモグロビン減少	127	123	関連なし	グレード 3	非重篤	変更なし	未回復
					リンパ球数減少	127	2	関連なし	グレード 3	非重篤	変更なし	回復
					低アルブミン血症	127	5	関連なし	グレード 3	非重篤	変更なし	回復
					発熱	127	13	関連あり	グレード 1	重篤	変更なし	回復
					下痢	130	2	関連なし	グレード 3	非重篤	変更なし	回復
					限局性浮腫	133	2	関連なし	グレード 1	非重篤	変更なし	回復
					紅斑	139	6	関連なし	グレード 2	非重篤	変更なし	回復
					十二指腸狭窄	225	25	関連なし	グレード 3	重篤	変更なし	軽快
					食欲減退	225	24	関連なし	グレード 3	非重篤	変更なし	軽快
					体重減少	225	14	関連なし	グレード 2	非重篤	変更なし	回復
					血中ナトリウム減少	229	4	関連なし	グレード 3	非重篤	変更なし	回復
					リンパ球数減少	234	3	関連なし	グレード 3	非重篤	変更なし	回復
					低アルブミン血症	236	14	関連なし	グレード 3	非重篤	変更なし	未回復
					血小板数減少	239	11	関連なし	グレード 2	非重篤	変更なし	未回復
					血中ビリルビン増加	241	10	関連なし	グレード 4	重篤	中止	未回復
					リンパ球数減少	242	8	関連なし	グレード 3	非重篤	変更なし	未回復
					腹痛	242	8	関連なし	グレード 3	非重篤	変更なし	未回復
					褥瘡性潰瘍	242	8	関連なし	グレード 2	非重篤	変更なし	未回復
					発熱	243	2	関連なし	グレード 2	非重篤	変更なし	回復
					腹水	248	2	関連なし	グレード 3	非重篤	変更なし	未回復

表 2.7.4.A-9 国内 001 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象（PT）	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	05-002	アジア	120 mg	男/7[redacted]	皮膚乾燥	32	66	関連なし	グレード 2	非重篤	変更なし	回復
					期外収縮	53	33	関連なし	グレード 2	非重篤	変更なし	回復
					発熱	62	1	関連あり	グレード 1	非重篤	変更なし	回復
					鼻咽頭炎	85	1	関連なし	グレード 1	非重篤	変更なし	回復
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	88	29	関連あり	グレード 1	非重篤	変更なし	回復
					アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	88	29	関連あり	グレード 1	非重篤	変更なし	回復
					血中トリグリセリド増加	88	248	関連なし	グレード 2	非重篤	変更なし	回復
					血中ブドウ糖増加	172	164	関連なし	グレード 3	非重篤	変更なし	未回復
					胆管結石	172	15	関連あり	グレード 2	重篤	変更なし	回復
					アミラーゼ増加	181	24	関連なし	グレード 3	非重篤	変更なし	回復
					四肢痛	232	52	関連なし	グレード 1	非重篤	変更なし	回復
					上気道感染	291	23	関連なし	グレード 2	非重篤	変更なし	回復
					発疹	295	41	関連なし	グレード 1	非重篤	変更なし	未回復
					高アミラーゼ血症	314	22	関連なし	グレード 1	非重篤	変更なし	回復
					白色便	323	1	関連あり	グレード 1	非重篤	該当なし	回復
LAN	07-003	アジア	120 mg	男/6[redacted]	コントロール不良の糖尿病	86	68	関連なし	グレード 2	非重篤	変更なし	未回復
					発熱	148	11	関連なし	グレード 1	重篤	該当なし	回復
					浮腫	148	6	関連なし	グレード 1	非重篤	該当なし	未回復
LAN	07-005	アジア	120 mg	男/6[redacted]	頻尿	23	36	関連なし	グレード 1	非重篤	変更なし	回復
					食欲減退	69	20	関連なし	グレード 4	重篤	変更なし	回復

［5.3.5.2-1 国内 001 試験、Table 14.6.1.3.3.1.1_J］
LAN=ランレオチド
有害事象名: MedDRA 16.0

表 2.7.4.A-10 国内 002 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象（PT）	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	03-001	アジア	120 mg	男/7[redacted]	血中ビリルビン増加	2	3	関連なし	グレード 3	非重篤	変更なし	回復
					上腹部痛	16	234	関連なし	グレード 2	非重篤	変更なし	未回復
					肝性脳症	121	19	関連なし	グレード 3	重篤	変更なし	回復
					血中ナトリウム減少	122	8	関連なし	グレード 3	非重篤	変更なし	回復
					便秘	124	8	関連なし	グレード 1	非重篤	変更なし	回復
					ヘモグロビン減少	127	123	関連なし	グレード 3	非重篤	変更なし	未回復
					リンパ球数減少	127	2	関連なし	グレード 3	非重篤	変更なし	回復
					低アルブミン血症	127	5	関連なし	グレード 3	非重篤	変更なし	回復
					発熱	127	13	関連あり	グレード 1	重篤	変更なし	回復
					下痢	130	2	関連なし	グレード 3	非重篤	変更なし	回復
					限局性浮腫	133	2	関連なし	グレード 1	非重篤	変更なし	回復
					紅斑	139	6	関連なし	グレード 2	非重篤	変更なし	回復
					十二指腸狭窄	225	25	関連なし	グレード 3	重篤	変更なし	軽快
					食欲減退	225	24	関連なし	グレード 3	非重篤	変更なし	軽快
					体重減少	225	14	関連なし	グレード 2	非重篤	変更なし	回復
					血中ナトリウム減少	229	4	関連なし	グレード 3	非重篤	変更なし	回復
					リンパ球数減少	234	3	関連なし	グレード 3	非重篤	変更なし	回復
					低アルブミン血症	236	14	関連なし	グレード 3	非重篤	変更なし	未回復
					血小板数減少	239	11	関連なし	グレード 2	非重篤	変更なし	未回復
					血中ビリルビン増加	241	10	関連なし	グレード 4	重篤	中止	未回復
					リンパ球数減少	242	8	関連なし	グレード 3	非重篤	変更なし	未回復
					腹痛	242	8	関連なし	グレード 3	非重篤	変更なし	未回復
					褥瘡性潰瘍	242	8	関連なし	グレード 2	非重篤	変更なし	未回復
					発熱	243	2	関連なし	グレード 2	非重篤	変更なし	回復
					腹水	248	2	関連なし	グレード 3	非重篤	変更なし	未回復

表 2.7.4.A-10 国内 002 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象（PT）	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	05-002	アジア	120 mg	男/7[redacted]	皮膚乾燥	32	66	関連なし	グレード2	非重篤	変更なし	回復
					期外収縮	53	33	関連なし	グレード2	非重篤	変更なし	回復
					発熱	62	1	関連あり	グレード1	非重篤	変更なし	回復
					鼻咽頭炎	85	1	関連なし	グレード1	非重篤	変更なし	回復
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	88	29	関連あり	グレード1	非重篤	変更なし	回復
					アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	88	29	関連あり	グレード1	非重篤	変更なし	回復
					血中トリグリセリド増加	88	248	関連なし	グレード2	非重篤	変更なし	回復
					血中ブドウ糖増加	172		関連なし	グレード3	非重篤	変更なし	
					胆管結石	172	15	関連あり	グレード2	重篤	変更なし	回復
					アミラーゼ増加	181	24	関連なし	グレード3	非重篤	変更なし	回復
					四肢痛	232	52	関連なし	グレード1	非重篤	変更なし	回復
					上気道感染	291	23	関連なし	グレード2	非重篤	変更なし	回復
					発疹	295		関連なし	グレード1	非重篤	変更なし	
					高アミラーゼ血症	314	22	関連なし	グレード1	非重篤	変更なし	回復
					白色便	323	1	関連あり	グレード1	非重篤	該当なし	回復
					鼻咽頭炎	498	2	関連なし	グレード1	非重篤	変更なし	回復
					鼻咽頭炎	613	4	関連なし	グレード1	非重篤	変更なし	回復

表 2.7.4.A-10　国内 002 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象（PT）	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	07-001	アジア	120 mg	男/4[redacted]	不眠症	1	1	関連なし	グレード 2	非重篤	変更なし	回復
					関節周囲炎	24		関連なし	グレード 2	非重篤	変更なし	
					齲歯	127	81	関連なし	グレード 2	非重篤	変更なし	回復
					糖尿病	156		関連あり	グレード 2	非重篤	変更なし	
					副甲状腺摘出	416	7	関連なし	グレード 3	重篤	変更なし	回復
					疼痛	417	5	関連なし	グレード 2	非重篤	変更なし	回復
					膀胱カテーテル留置	417	2	関連なし	グレード 1	非重篤	変更なし	回復
					低カルシウム血症	418	146	関連なし	グレード 1	非重篤	変更なし	回復
					不眠症	418		関連なし	グレード 2	非重篤	変更なし	
					感覚鈍麻	420	2	関連なし	グレード 2	非重篤	変更なし	回復
					交通事故	423	1	関連なし	グレード 3	重篤	変更なし	回復
					痙攣	423	1	関連なし	グレード 2	非重篤	変更なし	回復
LAN	07-003	アジア	120 mg	男/6[redacted]	コントロール不良の糖尿病	86	68	関連なし	グレード 2	非重篤	変更なし	未回復
					発熱	148	11	関連なし	グレード 1	重篤	該当なし	回復
					浮腫	148	6	関連なし	グレード 1	非重篤	該当なし	未回復
LAN	07-005	アジア	120 mg	男/6[redacted]	頻尿	23	36	関連なし	グレード 1	非重篤	変更なし	回復
					食欲減退	69	20	関連なし	グレード 4	重篤	変更なし	回復
LAN	10-004	アジア	120 mg	男/5[redacted]	糖尿病	198		関連あり	グレード 2	非重篤	変更なし	
					鼻咽頭炎	242	35	関連なし	グレード 1	非重篤	変更なし	回復
					膵炎	252	9	関連あり	グレード 3	非重篤	休薬	回復
					高血圧	422		関連なし	グレード 3	非重篤	変更なし	
					便秘	471		関連なし	グレード 2	非重篤	変更なし	
					胆管炎	506	29	関連なし	グレード 2	重篤	休薬	回復
					肝膿瘍	542		関連なし	グレード 3	重篤	休薬	
					心房細動	545	1	関連あり	グレード 2	非重篤	変更なし	回復

［5.3.5.2-2　国内 002 試験、Table 14.4.1.1.2］
LAN=ランレオチド
有害事象名: MedDRA 16.0

表 2.7.4.A-11 海外 726 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象（PT）	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	04000100011	白人	120 mg	男/5[redacted]	鼓腸	28	156	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					そう痒症	57	29	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					高血糖	192	15	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快
					糖尿病	197	335	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					肝不全	495	37	関連なし	重度	重篤	該当なし	死亡
					敗血症	495	37	関連なし	重度	重篤	該当なし	死亡
LAN	20300100011	白人	120 mg	女/7[redacted]	尿路感染	-13	8	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快
					乳房腫瘤	92	7	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					嘔吐	130	12	関連なし	重度	重篤	該当なし	軽快
					上腹部痛	174	17	関連なし	重度	非重篤	該当なし	軽快
					嘔吐	177	13	関連なし	重度	非重篤	該当なし	軽快
					口腔カンジダ症	186	5	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					貧血	190	1	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					低アルブミン血症	190	1	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					低蛋白血症	190	1	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
LAN	20300100014	白人	120 mg	女/4[redacted]	肺塞栓症	359	9	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快
					子宮平滑筋腫	435	11	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
LAN	20300200003	白人	120 mg	男/7[redacted]	悪心	-8	122	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					疲労	29	85	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					食欲減退	85	29	関連なし	中等度	非重篤	投与遅延	未回復
					脱水	85	16	関連なし	軽度	非重篤	投与遅延	軽快
					疲労	85	29	関連なし	中等度	非重篤	投与遅延	未回復
					高ビリルビン血症	91	23	関連なし	重度	重篤	投与遅延	未回復
LAN	25000100001	アジア	120 mg	女/7[redacted]	大腸菌性尿路感染	124	11	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					尿路感染	189	2	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					貧血	232	9	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快
					高カルシウム血症	232	9	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快
					十二指腸潰瘍	249	43	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					末梢性浮腫	249	43	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					高カルシウム血症	290	2	関連なし	重度	重篤	該当なし	未回復
					黄疸	290	2	関連なし	中等度	重篤	該当なし	回復したが後遺症あり

表 2.7.4.A-11 海外 726 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象（PT）	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	25000500008	白人	120 mg	男/6[redacted]	皮膚真菌感染	83	85	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					背部痛	167	85	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					気管支癌	251	225	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					高血糖	252	9	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					気管支癌	334	142	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					気管支癌	426	10	関連なし	重度	重篤	該当なし	軽快
LAN	25000700003	白人	120 mg	女/5[redacted]	下痢	1	9	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					嘔吐	1	3	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					糖尿病	57	529	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					糖尿病	58	28	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					咽頭炎	59	27	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					坐骨神経痛	59	27	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					便秘	116	33	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					胆石症	148	37	関連あり	重度	重篤	該当なし	回復したが後遺症あり
					胆管癆	220	125	関連あり	重度	重篤	該当なし	軽快
					尿路感染	236	10	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					便秘	250	35	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					上腹部痛	253	92	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					潮紅	340	3	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					糖尿病	421	165	関連あり	軽度	重篤	該当なし	未回復
					低血糖症	>=428	25	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					坐骨神経痛	>=428	64	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					尿路感染	518	9	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					心電図異常	585	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
LAN	25000700006	白人	120 mg	男/6[redacted]	蛋白尿	1	143	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					発熱	>=45	19	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					上腹部痛	71	9	関連なし	重度	重篤	該当なし	軽快
					嘔吐	71	4	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					体重減少	92	184	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
LAN	27600600001	白人	120 mg	女/6[redacted]	悪心	15	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					頻脈	15	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					高血圧クリーゼ	252	3	関連なし	重度	重篤	該当なし	軽快
					肺炎	254	82	関連なし	重度	重篤	該当なし	軽快

表 2.7.4.A-11 海外 726 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象（PT）	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	38000300001	白人	120 mg	女/6[redacted]	腹痛	-109	195	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					嚥下障害	29	57	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					腹痛	162	3	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					嘔吐	162	3	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					嘔吐	252	1	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					吐血	>=319	104	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					子宮内膜腺癌	393	2	関連なし	重度	重篤	該当なし	軽快
LAN	72400100009	白人	120 mg	男/8[redacted]	腸閉塞	26	7	関連なし	重度	重篤	中止	死亡
LAN	82601100001	白人	120 mg	男/5[redacted]	腹痛	1	3	関連あり	重度	重篤	該当なし	軽快
					悪心	1	43	関連あり	中等度	重篤	該当なし	不明
					嘔吐	1	3	関連あり	中等度	重篤	該当なし	軽快
					下痢	2	42	関連あり	重度	非重篤	該当なし	不明
					嗜眠	2	42	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	不明
					悪心	7	13	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					嗜眠	10	34	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					下気道感染	17	27	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	19	18	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					頭痛	35	9	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					悪心	35	5	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					白血球減少症	43	1	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					リンパ球増加症	43	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					単球減少症	43	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					好中球減少症	43	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					血小板減少症	43	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復

表 2.7.4.A-11 海外 726 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象（PT）	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	82601300001	白人	120 mg	男/6[redacted]	上腹部痛	-97	3	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快
					嘔吐	-97	3	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快
					皮膚刺激	-65	255	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	2	22	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					血中コレステロール増加	7	366	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					そう痒症	43	147	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					頭痛	86	2	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					抑うつ気分	143	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					眼刺激	145	228	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					背部痛	183	26	関連なし	重度	重篤	該当なし	軽快
					肺炎	183	20	関連なし	重度	重篤	該当なし	軽快
					眼刺激	316	57	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					眼刺激	>=341	29	関連なし	重度	非重篤	該当なし	未回復
					胆石症	344	29	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快

表 2.7.4.A-11 海外 726 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象（PT）	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	84000300008	白人	120 mg	女/6[redacted]	関節痛	>=1	703	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					筋肉痛	8	756	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	13	129	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					関節痛	15	689	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					筋痙縮	19	685	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					浮動性めまい	36	308	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					呼吸困難	36	308	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					注射部位硬結	37	105	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					注射部位そう痒感	37	105	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					脱毛症	38	104	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					そう痒症	38	265	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					顎痛	41	303	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					腹痛	101	41	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					鼓腸	101	41	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					嘔吐	108	2	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					膵酵素減少	141	563	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					体重減少	141	563	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					血中クレアチニン増加	167	537	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					背部痛	197	507	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					失神	197	1	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					背部痛	212	492	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					咳嗽	243	7	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					脊椎圧迫骨折	252	17	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					疲労	253	91	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					神経過敏	253	91	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快

表 2.7.4.A-11 海外 726 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象（PT）	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	84000300008	白人	120 mg	女/6[redacted]	季節性アレルギー	258	446	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					体重減少	309	395	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					胸部不快感	317	27	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					狭心症	318	26	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					心臓負荷試験	318	26	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					冠動脈疾患	343	361	関連なし	重度	非重篤	該当なし	不明
					冠動脈疾患	344	360	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					鼻咽頭炎	361	14	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					食欲減退	404	300	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					疲労	404	300	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					嘔吐	404	7	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					食欲減退	411	39	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					疲労	411	39	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					肝膿瘍	411	43	関連なし	重度	重篤	投与遅延	軽快
					発熱	411	14	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					失神	419	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					脱水	420	5	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					ヘモグロビン減少	420	29	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					カテーテル留置部位膿瘍	421	29	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					便秘	423	281	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					多汗症	493	85	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					嘔吐	493	85	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					体重減少	505	199	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					背部痛	577	127	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					脱水	577	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快

表 2.7.4.A-11 海外 726 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象（PT）	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	84000300008	白人	120 mg	女/6[redacted]	意識レベルの低下	577	2	関連なし	重度	非重篤	該当なし	軽快
					低カリウム血症	577	2	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					失神寸前の状態	577	2	関連なし	重度	非重篤	該当なし	軽快
					敗血症	577	10	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快
					失神	577	2	関連なし	重度	非重篤	該当なし	軽快
					貧血	578	126	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					頚動脈狭窄	598	8	関連なし	重度	非重篤	該当なし	軽快
					感覚鈍麻	598	9	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					視力障害	598	9	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					発熱	603	94	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					貧血	605	99	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					脱水	616	2	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					疲労	617	87	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					高カリウム血症	645	59	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					低ナトリウム血症	645	59	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					呼吸困難	671	2	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					筋力低下	671	2	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					上腹部痛	690	14	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快

表 2.7.4.A-11 海外 726 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象（PT）	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	84000500007	白人	120 mg	男/5[redacted]	脾腫	-26	198	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					腹痛	1	171	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					悪心	1	1	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					便秘	2	3	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					失神	5	1	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					鼓腸	30	142	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					吸収不良	30	142	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					膵機能不全	30	142	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					悪寒	37	1	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					寝汗	37	1	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	回復したが後遺症あり
					貧血	104	21	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快
					腹水	104	68	関連なし	中等度	重篤	該当なし	不明
					胃腸出血	104	21	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快
					肝不全	104	21	関連なし	重度	重篤	該当なし	軽快
					肝膿瘍	104	21	関連なし	重度	重篤	該当なし	軽快
					腎不全	104	21	関連なし	重度	重篤	該当なし	軽快
					凝血異常	105	67	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					脱水	105	67	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					高ビリルビン血症	105	67	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					低血圧	105	67	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					黄疸	105	67	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					精神状態変化	105	67	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					悪心	105	67	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					末梢性浮腫	105	67	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					血小板減少症	105	67	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					嘔吐	105	67	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					肺水腫	107	65	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					腹水	128	20	関連なし	軽度	重篤	該当なし	軽快
					胃腸出血	128	21	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快
					肝壊死	128	44	関連なし	重度	重篤	該当なし	未回復
					胸水	128	31	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快
					腎不全	128	4	関連なし	軽度	重篤	該当なし	軽快

表 2.7.4.A-11 海外 726 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象（PT）	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
PLA	04000100001	白人	120 mg	男/6[redacted]	腹痛	137	30	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					悪心	137	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					膀胱癌	248	108	関連なし	軽度	重篤	投与遅延	軽快
PLA	04000100005	白人	120 mg	男/7[redacted]	低カリウム血症	29	526	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					尿路感染	162	10	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					憩室	425	7	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快
					憩室	523	7	関連なし	軽度	重篤	該当なし	軽快
					下痢	547	8	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
PLA	04000100008	白人	120 mg	男/7[redacted]	疲労	113	79	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					大動脈弁狭窄	167	25	関連なし	中等度	重篤	該当なし	未回復
					循環虚脱	180	12	関連なし	重度	重篤	中止	死亡
PLA	05600200003	白人	120 mg	男/6[redacted]	裂孔ヘルニア	-30	225	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					胃腸炎	67	19	関連なし	重度	重篤	該当なし	軽快
					裂孔ヘルニア	70	125	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					裂孔ヘルニア	75	120	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					下痢	152	43	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
PLA	20800100001	白人	120 mg	女/8[redacted]	胃腸炎	117	6	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快
					尿路感染	119	6	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					筋痙縮	121	99	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					尿路感染	181	6	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
PLA	25000100011	白人	120 mg	男/6[redacted]	労作性呼吸困難	1	152	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					狭心症	51	205	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					心筋梗塞	138	15	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快
					腹痛	507	29	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					下痢	532	4	関連なし	重度	非重篤	該当なし	軽快
PLA	25000200002	白人	120 mg	女/8[redacted]	脱水	-25	5	関連なし	重度	重篤	該当なし	軽快
					下痢	-25	4	関連なし	重度	重篤	該当なし	軽快
					嘔吐	-25	4	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快
					無力症	-21	26	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	81	2	関連なし	重度	非重篤	該当なし	軽快
					嘔吐	81	2	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	106	4	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快
					急性腎不全	106	4	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快
					嘔吐	106	4	関連なし	重度	重篤	該当なし	軽快

表 2.7.4.A-11 海外 726 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象（PT）	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
PLA	25000700008	白人	120 mg	女/6[redacted]	非心臓性胸痛	32	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					尿路感染	57	58	関連なし	重度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	>=85	25	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					錯乱状態	>=115	47	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快
					低血糖症	>=146	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					低血糖症	158	1	関連なし	軽度	重篤	該当なし	軽快
					浮動性めまい	>=177	30	関連なし	中等度	重篤	該当なし	回復したが後遺症あり
					ジスキネジー	>=177	14	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					尿路感染	178	13	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					錯乱状態	186	5	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					起立性低血圧	186		関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
PLA	25000700010	白人	120 mg	女/6[redacted]	甲状腺機能亢進症	-77	485	関連なし	中等度	重篤	該当なし	未回復
					尿路感染	187	8	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					微石症	191	217	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					胃腸出血	391	17	関連なし	重度	重篤	該当なし	死亡
					食道癌	403	5	関連なし	重度	重篤	中止	未回復
					大腸穿孔	417		関連なし	重度	重篤	該当なし	未回復
PLA	27600100004	白人	120 mg	男/7[redacted]	胆管狭窄	155	9	関連あり	中等度	重篤	該当なし	軽快
					鼻咽頭炎	295	42	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					高血圧	>=306	365	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					顎膿瘍	329	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					アナフィラキシー反応	484	2	関連なし	重度	重篤	該当なし	軽快
					リンパ節炎	487	3	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快

表 2.7.4.A-11 海外 726 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象（PT）	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
PLA	35600100003	アジア	120 mg	男/4[redacted]	下痢	-6	7	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					低カリウム血症	-6	8	関連なし	重度	重篤	該当なし	軽快
					消化不良	-5	7	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					血中クロモグラニン A 増加	97	303	関連なし		非重篤	該当なし	未回復
					血中ガストリン増加	97	303	関連なし		非重篤	該当なし	未回復
					血管作動性腸ポリペプチド増加	97	303	関連なし		非重篤	該当なし	未回復
					発熱	163	2	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					体重減少	166	30	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					5-ヒドロキシインドール酢酸増加	173	78	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					膵酵素増加	173	227	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					低カリウム血症	299	4	関連なし	中等度	重篤	休薬	軽快
					肺結核	299	101	関連なし	重度	重篤	休薬	不明
PLA	75200300001	白人	120 mg	女/6[redacted]	腹痛	135	35	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					肛門周囲紅斑	197	453	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					悪心	214	5	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快
					肝転移	239	25	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快
					皮膚乾燥	253	10	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					酸素飽和度低下	256	2	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	259	4	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					浮腫	260	4	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	587	7	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快
					悪心	587	7	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快
					発熱	587	7	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快
					腹痛	593	14	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快
					そう痒症	602	48	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					片頭痛	604	2	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快

表 2.7.4.A-11 海外 726 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象（PT）	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
PLA	82600100001	白人	120 mg	男/6[redacted]	処置による疼痛	-63	7	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					上腹部痛	50	76	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					肺塞栓症	85	8	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快
					うつ病	>=126	429	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下気道感染	140	352	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					疲労	169	401	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					2 型糖尿病	170	400	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					健忘	>=217	345	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					損傷	533	37	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					食欲減退	569	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					頻尿	569	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
PLA	82600100008	白人	120 mg	男/7[redacted]	低血糖症	8	86	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					低血糖症	55	39	関連なし	重度	重篤	該当なし	不明
					低血糖症	76	18	関連なし	重度	重篤	中止	未回復

表 2.7.4.A-11 海外 726 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象（PT）	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
PLA	82600300002	白人	120 mg	男/6[redacted]	吐血	127	1	関連なし	軽度	重篤	該当なし	軽快
					悪心	127	1	関連なし	軽度	重篤	該当なし	軽快
					嘔吐	127	1	関連なし	軽度	重篤	該当なし	軽快
					十二指腸潰瘍	169	29	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	197	323	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					潮紅	197	323	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					十二指腸潰瘍	>=203	85	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					直腸出血	220	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	225	295	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					消化器痛	234	21	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	253	267	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					嗜眠	253	267	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					寝汗	253	267	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					潮紅	337	183	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					寝汗	337	29	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					上腹部痛	365	155	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					下痢	365	155	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					消化不良	365	155	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					潮紅	365	155	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					下痢	393	127	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					消化不良	421	99	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					直腸出血	440	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下腹部痛	441	79	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					体重減少	441	79	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					下痢	449	71	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					悪心	449	43	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					腹水	464	56	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					痔核	464	56	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					下痢	477	43	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					十二指腸潰瘍	477	43	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復

表 2.7.4.A-11 海外 726 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象（PT）	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
PLA	82600600001	白人	120 mg	男/7[redacted]	血中アルカリホスファターゼ増加	2	87	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					尿路性敗血症	11	14	関連なし	重度	重篤	投与遅延	軽快
					尿路感染	83	8	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					慢性疾患の貧血	85	457	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	261	280	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					尿路感染	262	6	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快
					尿路感染	278	6	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快
					悪寒	289	10	関連なし	中等度	重篤	休薬	軽快
					尿路感染	289	10	関連なし	中等度	重篤	休薬	軽快
					尿路感染	302	8	関連なし	中等度	重篤	休薬	軽快
					上気道感染	493	10	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
PLA	82600800002	白人	120 mg	女/6[redacted]	関節痛	-28	367	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					味覚異常	2	337	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					便秘	32	307	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					四肢痛	32	307	関連なし	重度	重篤	該当なし	不明
					食欲減退	66	273	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					多汗症	66	273	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					嗜眠	66	273	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					挫傷	113	226	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					皮下出血	113	226	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					上腹部痛	120	79	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					口内乾燥	141	198	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					記憶障害	149	190	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					神経痛	232	107	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					末梢性浮腫	239	6	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					末梢性浮腫	240	3	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					悪心	245	94	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					尿路感染	245	10	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					口腔カンジダ症	268	8	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					四肢痛	272	5	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					皮膚異常臭	288	51	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					口腔カンジダ症	303	36	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	309	2	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					腸閉塞	309	30	関連なし	重度	重篤	該当なし	未回復
					悪心	309	2	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					頭痛	310	1	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快

表 2.7.4.A-11 海外 726 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象（PT）	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
PLA	82600800002	白人	120 mg	女/6[redacted]	脱水	332	6	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
PLA	82601100003	白人	120 mg	男/7[redacted]	創傷感染	-23	8	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					脊髄圧迫	13	204	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					腹痛	30	26	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	30	4	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					悪心	30	4	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					嘔吐	30	4	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	39	2	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	52	2	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					脊髄圧迫	111	57	関連なし	中等度	重篤	休薬	軽快
					骨転移	112	105	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					嘔吐	114	2	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	116	17	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					体重減少	139	78	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					腹痛	156	61	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					下痢	156	11	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					嘔吐	156	11	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					食欲減退	164	53	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					腹痛	165	52	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					腹痛	174	43	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					腹痛	192	25	関連なし	重度	非重篤	該当なし	未回復
					便秘	>=192	25	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復

表 2.7.4.A-11 海外 726 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象（PT）	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
PLA	84000300001	白人	120 mg	男/5[redacted]	不眠症	>=-37	723	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					非心臓性胸痛	>=1	54	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					疲労	7	557	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	15	207	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					注射部位疼痛	29	3	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					注射部位反応	57	2	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					注射部位反応	85	2	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					注射部位反応	113	2	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					注射部位疼痛	141	6	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					注射部位疼痛	169	3	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					注射部位出血	197	2	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					注射部位疼痛	197	3	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	222	2	関連なし	重度	非重篤	該当なし	軽快
					大腸ポリープ	223	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					注射部位疼痛	225	2	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	228	458	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					注射部位不快感	281	4	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					注射部位不快感	309	2	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					注射部位不快感	337	2	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					注射部位不快感	365	2	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					脱毛症	>=389	293	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					注射部位不快感	393	2	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					注射部位不快感	421	2	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					注射部位不快感	449	2	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					注射部位不快感	477	2	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快

表 2.7.4.A-11 海外 726 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象（PT）	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
PLA	84000300001	白人	120 mg	男/5[redacted]	注射部位不快感	505	2	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					狭心症	523	41	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					消化不良	523	41	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					労作性呼吸困難	523	41	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					注射部位不快感	533	2	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					糖尿病	560	126	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					高脂血症	560	126	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					冠動脈疾患	562	124	関連なし	重度	重篤	投与遅延	未回復
					注射部位不快感	573	2	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					注射部位不快感	601	3	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					注射部位不快感	629	2	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					眼瞼感染	636	50	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					眼瞼感染	657	29	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					注射部位不快感	657	2	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					眼瞼感染	666	20	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快

表 2.7.4.A-11 海外 726 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象（PT）	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
PLA	84000300002	白人	120 mg	女/7[redacted]	洞性徐脈	0	294	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					筋肉痛	3	38	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					悪心	3	167	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					関節痛	6	35	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					骨痛	6	35	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	14	280	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	不明
					顔面骨骨折	26	10	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					顔面痛	26	268	関連なし	重度	非重篤	該当なし	不明
					転倒	26	1	関連なし	重度	非重篤	投与遅延	軽快
					骨折痛	26	268	関連なし	重度	非重篤	該当なし	不明
					上腕骨骨折	26	4	関連なし	重度	重篤	投与遅延	軽快
					上腕骨骨折	26	152	関連なし	重度	重篤	投与遅延	軽快
					口唇損傷	26	15	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					橈骨骨折	26	4	関連なし	重度	重篤	投与遅延	軽快
					歯牙破折	26	10	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					ヘモグロビン減少	27	14	関連なし	重度	非重篤	該当なし	軽快
					不安	28	266	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					骨折痛	30	264	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					発疹	30	15	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					不安	31	263	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					顔面痛	35	34	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					低カリウム血症	37	3	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					不眠症	44	250	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					下痢	46	248	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	不明
					下痢	49	245	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	不明

表 2.7.4.A-11 海外 726 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象（PT）	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
PLA	84000300002	白人	120 mg	女/7[redacted]	ほてり	>=49	375	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					潮紅	71	372	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					口腔咽頭痛	140	2	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					骨折痛	148	146	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					下痢	165	3	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					食中毒	165	7	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					脱毛症	191	103	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	不明
					脱毛症	208	585	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	251	43	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	不明
					骨折痛	260	34	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					骨折痛	261	182	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	264	30	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					下痢	270	173	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					上気道感染	273	6	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					背部痛	283	160	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快

表 2.7.4.A-11 海外 726 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象（PT）	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
PLA	84000500005	白人	120 mg	男/7[redacted]	腹痛	85	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					上気道感染	138	10	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					腹水	169	504	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					鼓腸	308	365	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					膵機能不全	308	365	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					大動脈血栓症	336	337	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					食欲減退	336	337	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					憩室	336	337	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					脂肪便	336	176	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					体重減少	336	57	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					湿性咳嗽	439	10	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					緊張性膀胱	441	8	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					全身性そう痒症	449	60	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					急性腎前性腎不全	490	3	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					狭心症	490	2	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					低マグネシウム血症	490	2	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					低血圧	490	2	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					白血球増加症	490	2	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					心膜炎	490	4	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快
					発熱	490	3	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					大動脈弁硬化症	491	182	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					心臓瘤	491	182	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					うっ血性心筋症	491	182	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					心室拡張	491	182	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					左房拡張	491	182	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復

表 2.7.4.A-11 海外 726 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象（PT）	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
PLA	84000500005	白人	120 mg	男/7[redacted]	僧帽弁石灰化	491	182	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					僧帽弁閉鎖不全症	491	182	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					肺動脈拡張	491	182	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					三尖弁閉鎖不全症	491	182	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					心室壁運動低下	491	182	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					心室壁運動低下	491	182	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					胸水	504	169	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					心房粗動	509	2	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					処置による疼痛	509	164	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					便秘	511	162	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					うっ血性心不全	520	153	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					大動脈硬化症	586	87	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					大動脈硬化症	586	87	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					皮膚真菌感染	586	33	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					心嚢液貯留	586	87	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					末梢性浮腫	616	57	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					心不全	656	3	関連なし	重度	重篤	該当なし	軽快
					低カリウム血症	658	15	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					腹痛	672	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					血中クレアチニン増加	672	1	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					嚥下障害	672	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					疲労	672	1	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					疲労	672	1	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					悪心	672	1	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					末梢性浮腫	672	1	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					嘔吐	672	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					体重減少	672	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復

［5.3.5.1-1 海外 726 試験、Listing 16.2.7.3］
LAN=ランレオチド；PLA=プラセボ
有害事象名: MedDRA 16.0

表 2.7.4.A-12　海外 166 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象（PT）	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	03400600024	白人	120 mg	女/6[redacted]	低血糖症	2	91	関連あり	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					鼓腸	32	61	関連あり	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					亜イレウス	93	4	関連なし	中等度	重篤	変更なし	軽快
					急性腎不全	298	1	関連あり	中等度	重篤	中止	未回復
LAN	03400600026	白人	120 mg	女/7[redacted]	腹痛	>=139	55	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					空気嚥下	>=139	55	関連あり	重度	非重篤	変更なし	軽快
					下痢	>=170	59	関連あり	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					腹痛	196	141	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					鼻咽頭炎	>=231	32	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					足関節部骨折	324	5	関連なし	重度	重篤	変更なし	軽快
					無力症	>=382	57	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					皮膚潰瘍	385	37	関連なし	重度	重篤	変更なし	軽快
					無力症	>=443	42	関連あり	中等度	非重篤	変更なし	未回復
LAN	03400900003	白人	120 mg	男/5[redacted]	上腹部痛	1	30	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					不安	29	134	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					無力症	29	29	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					腹部不快感	113	29	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					胆嚢癆	131	113	関連なし	重度	重篤	変更なし	死亡
LAN	03401200025	白人	120 mg	男/6[redacted]	痛風	>=41	365	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	未回復
					虫垂炎	327	13	関連なし	中等度	重篤	変更なし	回復したが後遺症あり
LAN	03402000019	白人	120 mg	男/6[redacted]	下痢	49	46	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					腹腔内血腫	53	21	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					腸閉塞	73	13	関連なし	重度	重篤	変更なし	軽快
					口腔真菌感染	123	11	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					嚥下障害	211	59	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	未回復
LAN	03402500030	白人	120 mg	男/5[redacted]	腸閉塞	27	14	関連なし	重度	重篤	中止	死亡

［5.3.5.2-3　海外 166 試験、Listing 16.2.7.2］
LAN=ランレオチド
有害事象名: MedDRA 16.0

表 2.7.4.A-13 海外 729 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	20300200001	白人	120 mg	女/8[redacted]	白内障		1492	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					体温上昇	-8	10	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					浮動性めまい	139	1624	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					悪心	139	36	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					高血圧	168	1595	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					浮動性めまい	174	91	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					高血圧	265	1498	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					下痢	579	1184	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					高血圧	579	79	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	601	57	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					糖尿病	797	866	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					消化不良	826	27	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					高血圧	854	85	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	1220	56	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					悪心	1389	28	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					進行性脳卒中	1660	3	関連なし	高度	重篤	中止	死亡

表 2.7.4.A-13 海外 729 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	25000100003	白人	120 mg	女/7[redacted]	頭痛	1	3	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					便秘	96	3	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快
					上腹部痛	253	67	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					背部痛	291	34	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					転倒	347	1	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	回復したが後遺症あり
					筋骨格系胸痛	347	28	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					鼻咽頭炎	347	11	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					不眠症	374	30	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					脊椎痛	401	115	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					労作性呼吸困難	618	1283	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					転倒	618	1	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	回復したが後遺症あり
					肋骨骨折	618	194	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					副鼻腔炎	966	72	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					高血圧	974	18	関連なし	高度	重篤	該当なし	軽快
					高コレステロール血症	1037	864	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					高血圧	1114	9	関連なし	高度	重篤	該当なし	軽快
					便失禁	>=1695	197	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					消化不良	1728	2	関連なし	高度	非重篤	該当なし	軽快
LAN	25000100007	白人	120 mg	男/7[redacted]	直腸出血	21	1	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					骨盤痛	166	103	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					貧血	169	3	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快
					高血圧	>=258	960	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					金属アレルギー	588	58	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快

表 2.7.4.A-13 海外 729 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	25000700002	白人	120 mg	男/5[redacted]	蛋白尿	185	1870	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					筋骨格系胸痛	196	33	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					前兆を伴う片頭痛	>=205	1	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					胆石症	344	1751	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	不明
					耐糖能障害	437	55	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					低血圧	>=570	32	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					低血圧	764	8	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					上腹部痛	1071	12	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					嘔吐	1071	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					胆石症	1605	2	関連あり	高度	重篤	該当なし	軽快
					鼻咽頭炎	1841	76	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
LAN	61600500004	白人	120 mg	女/7[redacted]	うつ病	197	141	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					胆石症	337	1002	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					腹部癒着	1337	6	関連なし	高度	重篤	該当なし	軽快
					電解質失調	1337	6	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					イレウス	1337	6	関連なし	高度	重篤	中止	軽快
					嘔吐	1337	6	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快

表 2.7.4.A-13 海外 729 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	61600500014	白人	120 mg	女/[redacted]	無力症	141	562	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					リンパ節症	141	765	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					筋骨格痛	189	717	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					頚部痛	189	717	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					筋骨格痛	225	681	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					頚部痛	225	681	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					うつ病	253	57	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					筋骨格痛	253	85	関連なし	高度	非重篤	該当なし	軽快
					頚部痛	253	85	関連なし	高度	非重篤	該当なし	軽快
					胃炎	365	541	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					心房細動	369	537	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					循環虚脱	369	537	関連なし	軽度	重篤	該当なし	軽快
					循環虚脱	369	537	関連なし	中等度	重篤	該当なし	不明
					中毒性結節性甲状腺腫	369	537	関連なし	中等度	重篤	該当なし	不明
					細菌性扁桃炎	373	21	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					中毒性結節性甲状腺腫	438	468	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					循環虚脱	633	273	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					僧帽弁閉鎖不全症	633	273	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					三尖弁閉鎖不全症	633	273	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					血中乳酸脱水素酵素増加	871	35	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快

表 2.7.4.A-13 海外 729 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	61600500018	白人	120 mg	男/5[redacted]	下痢	2	4	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	30	2	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					放屁	87	456	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					腹部硬直	106	623	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	不明
					便秘	106	437	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					腹痛	134	595	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	不明
					腹部硬直	134	595	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	134	409	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					体重減少	169	504	関連なし	高度	非重篤	該当なし	軽快
					腹痛	225	318	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					血中ビリルビン増加	337	392	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					血中ビリルビン増加	339	390	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					腹部硬直	499	230	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					イレウス	540	3	関連なし	高度	重篤	該当なし	軽快

表 2.7.4.A-13 海外 729 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	61600500024	白人	120 mg	女/6[redacted]	下痢	731	385	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					回転性めまい	923	29	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					低カルシウム血症	1037	615	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					巨赤芽球性貧血	1093	559	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					神経痛	1094	15	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					高尿酸血症	1106	546	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					低マグネシウム血症	1106	546	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					腎前性腎不全	1106	10	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快
					細菌性尿路感染	1106	4	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					大腸腺腫	>=1333	7	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					大腸ポリープ	>=1333	7	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					腸憩室	1349	303	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					逆流性胃炎	1351	301	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					低カルシウム血症	1567	85	関連なし	高度	非重篤	該当なし	未回復
LAN	61600500036	白人	120 mg	男/4[redacted]	腹痛	421	25	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					腹痛	725	332	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					貧血	812	245	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					低カルシウム血症	812	59	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					大腸炎	918	139	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					下部消化管出血	918	92	関連なし	高度	重篤	該当なし	軽快
					下部消化管出血	1035	22	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					胆石症	1038	19	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	未回復

表 2.7.4.A-13 海外 729 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	61600500040	白人	120 mg	女/6[redacted]	腹痛	85	26	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					無力症	169	30	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					胃炎	1489	163	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					胆石症	1653	4	関連あり	軽度	重篤	該当なし	軽快
LAN	61600500044	白人	120 mg	男/7[redacted]	高ビリルビン血症	-29	1653	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					上気道感染	-25	5	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					急性腎不全	44	8	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快
					電解質失調	44	8	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快
					ビタミンD減少	44	1580	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					高ビリルビン血症	46	150	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					胆石症	337	337	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					高ビリルビン血症	867	757	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					ウイルス感染	985	2	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
LAN	72400100002	白人	120 mg	男/5[redacted]	不眠症	>=-115	1185	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					浮動性めまい	314	189	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					嘔吐	441	16	関連なし	中等度	重篤	投与遅延	軽快
					裂孔ヘルニア	442	628	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					無力症	484	19	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快

表 2.7.4.A-13 海外 729 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	82600100004	白人	120 mg	女/6[redacted]	腹痛	4	845	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	不明
					貧血	>=21	828	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					全身性浮腫	>=21	51	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					低血糖	>=21	357	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					胸水	>=21	51	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					腸閉塞	34	6	関連なし	高度	重篤	該当なし	軽快
					脱毛症	>=233	133	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					腹痛	>=294	540	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					尿路感染	>=355	52	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					腹痛	>=445	400	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					呼吸困難	472	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					便秘	533	316	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					便秘	>=537	191	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					腹痛	554	151	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					便習慣変化	>=598	43	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					疲労	>=598	135	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					高血糖	628	4	関連あり	中等度	重篤	該当なし	軽快
					転倒	720	1	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					疼痛	722	29	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					貧血	>=810	15	関連なし	高度	非重篤	該当なし	未回復
					胃腸出血	>=810	5	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					血便排泄	>=810	15	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					血便排泄	830	9	関連なし	高度	重篤	該当なし	軽快

表 2.7.4.A-13 海外 729 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	82600200001	白人	120 mg	女/7[redacted]	嘔吐	1	2	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	2	2	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	30	2	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					注射部位腫瘤	57	6	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	58	2	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	86	2	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					関節痛	94	93	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					体重増加	141	141	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					耳感染	238	10	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					脱毛症	277	100	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	293	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					筋力低下	388	10	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					鼻咽頭炎	388	10	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	463	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					悪心	523	2	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					体重増加	617	57	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					背部痛	647	25	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					注射部位腫瘤	793	56	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					注射部位そう痒感	793	6	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					皮膚腫瘤	906	1007	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					皮膚腫瘤	953	54	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					四肢痛	956	1910	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					湿疹	961	1905	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					注射部位疼痛	1100	8	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					腹痛	1209	12	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快

表 2.7.4.A-13 海外 729 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	82600200001	白人	120 mg	女/7[redacted]	関節炎	1270	1596	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					肉離れ	1399	34	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	1402	31	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					体重増加	1410	55	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					体重増加	1492	478	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	1597	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					関節炎	>=1616	1234	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					注射部位血腫	1632	3	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	1657	2	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	1667	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					背部痛	1676	69	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					胆石症	1710	336	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					白内障	1856	1010	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					下痢	1881	2	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					腹部膨満	1885	981	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					末梢腫脹	1885	981	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					緑内障	1892	974	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					網膜静脈閉塞	1895	971	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					網膜静脈閉塞	1935	931	関連なし	高度	重篤	該当なし	未回復
					湿疹	1969	897	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					腫瘍疼痛	2043	38	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					鼻出血	2074	1	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					疲労	2074	35	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					嘔吐	2074	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	2158	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快

表 2.7.4.A-13 海外 729 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	82600200001	白人	120 mg	女/7[redacted]	浮動性めまい	>=2194	312	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					グリコヘモグロビン増加	2221	645	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					下痢	2525	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					拡張期血圧低下	2528	57	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					収縮期血圧低下	2528	57	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	2537	2	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					悪心	2537	2	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					消化不良	2703	50	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					胆石症	2719	147	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					胆石症	2719	140	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					平均赤血球容積減少	2725	141	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					鉄欠乏	2752	114	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復

表 2.7.4.A-13 海外 729 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	82600200006	白人	120 mg	男/7[redacted]	心臓位置異常	-112	206	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					心雑音	-112	1025	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					期外収縮	-112	206	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					毛細血管拡張症	1	912	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					そう痒症	>=1	912	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					頭痛	2	16	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					腹痛	3	15	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	3	3	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	8	10	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					疲労	8	78	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					直腸出血	85	57	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					便意切迫	102	64	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					歯の知覚過敏	134	122	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					ウエスト周囲径増加	134	344	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					膵機能不全	171	742	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					不眠症	177	79	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					便秘	178	9	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					食欲減退	178	14	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					疲労	178	735	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					消化不良	224	519	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					非感染性歯肉炎	224	30	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					筋力低下	255	658	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					ラ音	263	75	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					呼吸困難	442	35	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					転倒	442	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	回復したが後遺症あり

表 2.7.4.A-13 海外 729 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	82600200006	白人	120 mg	男/7[redacted]	筋力低下	442	471	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					筋骨格系胸痛	442	471	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					口内乾燥	447	296	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					口腔咽頭痛	447	296	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					食欲減退	449	464	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					不眠症	450	293	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					筋力低下	470	273	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					筋骨格系胸痛	476	54	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					錯乱状態	505	5	関連なし	高度	非重篤	該当なし	軽快
					疲労	505	408	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					悪心	505	5	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					尿路感染	505	5	関連なし	高度	重篤	投与遅延	軽快
					嘔吐	505	5	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					疲労	509	404	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					下腹部痛	641	5	関連なし	高度	非重篤	該当なし	軽快
					食欲減退	641	272	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					食欲減退	646	97	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					喘息	652	261	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					湿疹	652	91	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					骨折痛	656	53	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					喘息	680	63	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					嚥下障害	680	63	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					体重減少	708	148	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					筋萎縮	725	188	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					筋力低下	742	171	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明

表 2.7.4.A-13 海外 729 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	82600200006	白人	120 mg	男/7[redacted]	腹痛	757	156	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					食欲減退	757	47	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					消化不良	757	156	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					嚥下障害	757	156	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					発疹	864	49	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					便秘	907	6	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					疲労	907	13	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快
					腫瘍疼痛	907	6	関連なし	中等度	重篤	該当なし	不明
					血中アルカリホスファターゼ増加	912	1	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					血中尿素増加	912	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	912	1	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					便秘	916		関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					疲労	>=926		関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					筋力低下	946		関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					心雑音	962		関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					腫瘍疼痛	962		関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快

表 2.7.4.A-13 海外 729 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	82600300001	白人	120 mg	男/6[redacted]	腹痛	1	29	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					高コレステロール血症	1	2696	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					皮膚乾燥	24	147	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					ノロウイルス性胃腸炎	52	34	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	85	18	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					悪心	113	85	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	141	2556	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	不明
					下痢	170	2527	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	不明
					嗜眠	170	84	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					腹痛	191	622	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					全身性そう痒症	194	144	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	197	2500	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	不明
					注射部位肉芽腫	197	141	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					抑うつ気分	225	113	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	225	2472	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	不明
					下痢	253	2444	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	不明
					尿路感染	263	6	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					関節痛	309	2388	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					嗜眠	309	29	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	337	113	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					悪心	337	5	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					抑うつ気分	393	29	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					皮膚乾燥	393	29	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					口腔咽頭痛	393	29	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					感染性皮膚嚢腫	395	26	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快

表 2.7.4.A-13 海外 729 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	82600300001	白人	120 mg	男/[redacted]	悪心	396	8	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					潮紅	420	30	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					嗜眠	421	113	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					精巣炎	430	6	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	回復したが後遺症あり
					尿路感染	430	6	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	回復したが後遺症あり
					精巣炎	439	123	関連なし	高度	重篤	該当なし	軽快
					精巣炎	439	53	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					尿路感染	439	123	関連なし	高度	重篤	該当なし	軽快
					下痢	477	29	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					関節痛	527	5	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					関節痛	546	44	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					関節痛	561	29	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	561	2136	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					関節硬直	561	29	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					関節硬直	561	29	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					嗜眠	561	114	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	589	2108	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					関節痛	617	58	関連なし	高度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	617	2080	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	不明
					浮動性めまい	617	58	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					情動障害	617	58	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					悪心	617	58	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					筋肉痛	617	141	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	701	1996	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	不明
					インフルエンザ様疾患	701	29	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快

表 2.7.4.A-13 海外 729 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	82600300001	白人	120 mg	男/6[redacted]	気分動揺	729	85	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					悪心	729	57	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					疲労	>=756	29	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					便秘	>=787	26	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	>=787	1884	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	不明
					口唇乾燥	>=787	25	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					光線過敏性反応	>=787	26	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	813	86	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					脂漏性角化症	841	29	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					悪心	896	3	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					毛髪成長異常	898	1799	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					腎結石症	>=909	15	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					腹部不快感	911	14	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	1009	141	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					便秘	1040	26	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					皮膚乾燥	1040	26	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					不眠症	1040	26	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					便秘	1093	57	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					上腹部痛	1122	27	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					関節硬直	1122	27	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					関節痛	1135	239	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	1150	6	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					関節硬直	1162	3	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	1178	5	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	1206	5	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快

表 2.7.4.A-13 海外 729 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	82600300001	白人	120 mg	男/6[redacted]	浮動性めまい	>=1213	10	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	1232	5	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	1261	5	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	1289	5	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					骨痛	>=1305	110	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					気分動揺	>=1305	115	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					嗜眠	1345	87	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	1373	59	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					嘔吐	1377	2	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					尿路感染	1379	48	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					上腹部痛	1401	31	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					便秘	1401	31	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					浮動性めまい	1401	31	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					悪心	1401	31	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					ウイルス感染	1401	31	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					不眠症	1457	197	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	1485	1212	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	不明
					下痢	1569	1128	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	不明
					抑うつ気分	1595	3	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					発疹	1597	1100	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					関節痛	1653	252	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	1653	68	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					嗜眠	1653	1044	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					気分動揺	1653	1044	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					浮動性めまい	1704	17	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快

表 2.7.4.A-13 海外 729 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	82600300001	白人	120 mg	男/[redacted]	感覚鈍麻	1877	57	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	1879	26	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					情動障害	1879	26	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					嗜眠	1879	26	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					悪心	1879	26	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					血尿	>=2097	56	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					皮膚乳頭腫	2217	480	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					抑うつ気分	2248	29	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					末梢冷感	2248	29	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					胆石症	2472	225	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					睡眠の質低下	2472	85	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					高血圧	2528	169	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復

表 2.7.4.A-13 海外 729 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	84000500002	白人	120 mg	男/7[redacted]	高脂血症	1	1250	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					腹部膨満	4	1247	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					下腹部痛	4	109	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					膵機能不全	4	1247	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					単麻痺	118	1133	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					単麻痺	118	1133	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					耳垢栓塞	174	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					発声障害	182	1069	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					筋力低下	182	1069	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					斑状出血	223	7	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					倦怠感	223	1028	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					膀胱炎	280	140	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					膀胱炎	280	112	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					腹痛	340	911	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	384	867	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					放屁	384	867	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					憩室炎	523	10	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					高血圧	627	624	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					口腔咽頭痛	1004	5	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					上気道感染	1004	5	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					脂肪腫	1180	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					脳梗塞	1201	2	関連なし	高度	重篤	投与遅延	回復したが後遺症あり
					錯乱状態	1201	2	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					頭痛	1201	2	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					不全片麻痺	1201	50	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明

表 2.7.4.A-13 海外 729 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	84000500002	白人	120 mg	男/7[redacted]	水頭症	1201	50	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					会話障害	1201	2	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					不全片麻痺	1202	49	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
PLA	05600200005	白人	120 mg	女/7[redacted]	血腫	-105	50	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					毛包炎	>=-86	493	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					毛包炎	76	51	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					体重減少	84	323	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					吻合部潰瘍	169	43	関連なし	高度	重篤	該当なし	軽快
					真菌性食道炎	174	8	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					注射部位硬結	301	106	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					脂肪便	306	101	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					食欲減退	331	76	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					肝細胞損傷	333	74	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					食欲減退	335	4	関連なし	高度	重篤	該当なし	軽快
					吻合部狭窄	378	5	関連なし	高度	重篤	該当なし	軽快

表 2.7.4.A-13 海外 729 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
PLA	20300100008	白人	120 mg	女/[redacted]	ウイルス性消化管感染	120	7	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					瘢痕痛	120	1870	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					ヘルニア痛	120	1654	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					膀胱炎	701	8	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					関節痛	855	1048	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					下痢	855	36	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	967	8	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					膀胱癌	1121	43	関連なし	高度	重篤	該当なし	軽快
					肺感染	1548	8	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					ウイルス性気道感染	1595	11	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					中耳炎	1599	7	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					上腹部痛	1605	2	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					術後創感染	1783	9	関連なし	高度	重篤	該当なし	軽快
					突然死	1902	88	関連なし	高度	重篤	中止	死亡

表 2.7.4.A-13 海外 729 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
PLA	25000100002	白人	120 mg	男/7[redacted]	血性下痢	106	1	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					変形性脊椎症	252	1690	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					変形性脊椎症	266	67	関連なし	高度	重篤	該当なし	軽快
					下痢	287	1	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	315	1	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	343	2	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					末梢性浮腫	371	167	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					低酸素症	372	2	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快
					下痢	374	3	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	402	2	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	426	1	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	427	7	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	485	5	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	539	5	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	567	5	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	595	2	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	651	4	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					低カリウム血症	751	89	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					尿路感染	1050	10	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					無力症	1224	253	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					直腸出血	>=1486	5	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					腸憩室	1597	345	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復

表 2.7.4.A-13 海外 729 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
PLA	25000100004	白人	120 mg	女/[redacted]	鼠径ヘルニア	85	2943	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					鼠径ヘルニア	148	1	関連なし	高度	重篤	該当なし	軽快
					注射部位血腫	225	4	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					鼻咽頭炎	260	22	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					関節痛	304	59	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					背部痛	304	2724	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					高コレステロール血症	449	2579	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					胃食道逆流性疾患	>=458	12	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					背部痛	478	2550	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					便秘	478	120	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					錯乱状態	588	2440	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					下痢	590	5	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					錯乱状態	594	4	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快
					背部痛	612	2416	関連なし	高度	非重篤	該当なし	未回復
					骨粗鬆症	773	2255	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					呼吸困難	870	2158	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					血栓症	898	2130	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					拘束性心筋症	1200	1828	関連なし	中等度	重篤	該当なし	未回復
					静脈炎	>=1219	1794	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					膵炎	1329	6	関連あり	中等度	重篤	該当なし	軽快
					胆石症	1332	84	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					皮膚腫瘤	1402	1626	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					低カリウム血症	1823	96	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					卵巣嚢胞	>=1980	164	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					腹部硬直	>=2162	848	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復

表 2.7.4.A-13 海外 729 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
PLA	25000100004	白人	120 mg	女/6[redacted]	注射部位疼痛	>=2192	143	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					気管支炎	>=2741	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					胃腸炎	>=2741	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					上室性不整脈	>=2772	4	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					腋窩痛	>=2861	202	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					胸痛	>=2861	202	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
PLA	25000100012	白人	120 mg	女/6[redacted]	背部痛		1388	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					無力症	>=41	289	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					上気道感染	116	16	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					痛風	>=225	172	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					胆石症	345	1044	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					胃食道逆流性疾患	>=406	57	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					尿路感染	574	23	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					回転性めまい	622	767	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					回転性めまい	632	57	関連なし	高度	重篤	該当なし	軽快
					脈絡叢乳頭腫	638	751	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復

表 2.7.4.A-13 海外 729 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
PLA	25000400003	白人	120 mg	男/[redacted]	胆汁うっ滞	191	16	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快
					上腹部痛	298	1	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	298	4	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					胆管炎	486	13	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					低カリウム血症	498	9	関連なし	高度	非重篤	該当なし	軽快
					胆石症	501	1093	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					グリコヘモグロビン増加	638	956	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					２型糖尿病	>=726	844	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					気管支炎	946	23	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					胆石症	974	620	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					低リン酸血症	974	30	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					低リン酸血症	1058	78	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					背部痛	1273	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	1292	26	関連なし	軽度	重篤	該当なし	軽快
					視力障害	1292	22	関連なし	軽度	重篤	該当なし	軽快
					腹痛	1294	24	関連なし	軽度	重篤	該当なし	軽快
					ウイルス性肝炎	1310	10	関連なし	軽度	重篤	該当なし	軽快
					リンパ球減少症	1310	169	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					低カリウム血症	1339	65	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					腎不全	1562	32	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復

表 2.7.4.A-13 海外 729 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
PLA	25000400004	白人	120 mg	男/6[redacted]	腹痛	116	3	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					嘔吐	116	3	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					上腹部痛	557	3	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					腹痛	634	2	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快
					食道カンジダ症	645	11	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					腹痛	687	76	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					上腹部痛	687	20	関連なし	軽度	重篤	該当なし	軽快
					腸閉塞	708	4	関連なし	高度	重篤	該当なし	軽快
					腹痛	714	49	関連なし	高度	重篤	該当なし	未回復
					嘔吐	758	13	関連なし	高度	重篤	該当なし	軽快

表 2.7.4.A-13 海外 729 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
PLA	25000500004	白人	120 mg	女/6[redacted]	下痢	36	53	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					肋骨骨折	57	28	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	>=89	7	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					気管支炎	103	11	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					上腹部痛	>=120	21	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					無力症	169	74	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					上腹部痛	197	65	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					帯状疱疹	>=242	29	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					上腹部痛	>=273	86	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	288	8	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	307	31	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					気管支炎	309	6	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					注射部位結節	645	82	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					心房細動	662	9	関連なし	高度	重篤	該当なし	軽快
					体重減少	785	365	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	>=819	39	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					関節痛	827	1163	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					糖尿病	1289	701	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					気管気管支炎	>=1368	10	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					食欲減退	>=1397	85	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					皮膚潰瘍	1499	85	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					乳房腫瘤	1522	28	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					骨粗鬆症	1527	463	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					焼痂	>=1550	435	関連なし	高度	非重篤	該当なし	未回復
					骨粗鬆症	1555	435	関連なし	高度	非重篤	該当なし	未回復

表 2.7.4.A-13 海外 729 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
PLA	25000500004	白人	120 mg	女/6[redacted]	無力症	1639	351	関連なし	中等度	非重篤	休薬	未回復
					呼吸困難	1639	351	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					血腫	1639	96	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					体重減少	1639	351	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					悪心	1793	197	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					食欲減退	1797	193	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					転倒	1975	1	関連なし	高度	重篤	中止	死亡
PLA	25000500007	白人	120 mg	男/6[redacted]	錯乱状態	74	375	関連なし	高度	重篤	該当なし	軽快
					末梢性浮腫	>=185	31	関連なし		非重篤	該当なし	軽快
					下痢	256	15	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					大静脈血栓症	271	4	関連なし	高度	重篤	該当なし	回復したが後遺症あり
					体重増加	379	359	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復

表 2.7.4.A-13 海外 729 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
PLA	38000200001	白人	120 mg	女/6[redacted]	疲労	174	121	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					腹痛	237	58	関連あり	高度	非重篤	該当なし	不明
					下痢	238	49	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					発熱	239	4	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					疲労	240	55	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					腹痛	242	53	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	不明
					腹痛	266	27	関連あり	高度	非重篤	該当なし	軽快
					疲労	266	29	関連なし	高度	非重篤	該当なし	未回復
					腫瘍出血	266	1	関連あり	高度	非重篤	中止	回復したが後遺症あり
					腫瘍壊死	266	27	関連あり	高度	重篤	中止	回復したが後遺症あり
					胸水	268	27	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					胸水	279	14	関連なし	高度	非重篤	該当なし	回復したが後遺症あり
					胸水	294	54	関連なし	高度	重篤	該当なし	軽快
					白血球数増加	294	135	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
PLA	61600500011	白人	120 mg	女/3[redacted]	卵巣嚢胞	-16	2538	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					耳痛	-10	11	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					回転性めまい	-10	11	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					背部痛	141	2381	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					背部痛	338	669	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					骨侵食	875	1647	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					子宮頚管ポリープ	875	1647	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					卵巣嚢胞	1122	1400	関連なし	軽度	重篤	該当なし	不明
					卵巣嚢胞	1192	1330	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					造影剤アレルギー	1682	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快

表 2.7.4.A-13 海外 729 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
PLA	61600500012	白人	120 mg	男/6[redacted]	転倒	537	1	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					肋骨骨折	537	407	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					胃炎	562	793	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	591	29	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					高血圧	>=610	736	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					口腔真菌感染	>=822	512	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					低カリウム血症	899	170	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					顔面浮腫	>=913	428	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					末梢性浮腫	>=913	428	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					糖尿病	955	400	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					異所性ＡＣＴＨ症候群	955	400	関連なし	高度	非重篤	該当なし	不明
					電解質失調	955	14	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快
					顔面浮腫	955	85	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快
					末梢性浮腫	955	85	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快
					口腔真菌感染	955	197	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					異所性ＡＣＴＨ症候群	1291	64	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
PLA	61600500028	白人	120 mg	女/4[redacted]	腹痛	-19	1	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					嘔吐	-19	1	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					腹痛	167	1	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					咽頭炎	1986	7	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					腹痛	1997	110	関連なし	中等度	非重篤	投与遅延	不明
					腹痛	2000	3	関連なし	高度	重篤	投与遅延	軽快

表 2.7.4.A-13 海外 729 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
PLA	72400200003	白人	120 mg	男/7[redacted]	消化性潰瘍	-124	18	関連なし	高度	重篤	該当なし	軽快
					糖尿病	-112	6	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					食欲減退	-96	1069	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					腹痛	-54	6	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					亜イレウス	-23	116	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					便秘	6	283	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					胃腸出血	8	16	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快
					糖尿病	11	12	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					食欲減退	14	959	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					食欲減退	17	69	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					末梢性浮腫	20	4	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					高コレステロール血症	123	850	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					末梢静脈疾患	162	107	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					食欲減退	288	98	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					背部痛	337	636	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					無力症	380	593	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					背部痛	380	593	関連なし	高度	重篤	投与遅延	不明
					全身性浮腫	380	593	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					骨粗鬆症	380	593	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					脊椎圧迫骨折	380	593	関連なし	高度	重篤	投与遅延	不明
					口内乾燥	383	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					嚥下障害	383	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					全身性浮腫	384	2	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					粘膜の炎症	384	3	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					背部痛	>=385	582	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復

表 2.7.4.A-13 海外 729 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
PLA	72400200003	白人	120 mg	男/7[redacted]	発熱	385	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					無力症	386	6	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					脊椎圧迫骨折	392	581	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					下痢	455	15	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					ビタミンD欠乏	464	509	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					末梢性浮腫	471	502	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					鉄欠乏性貧血	527	446	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					咳嗽	>=567	390	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					上腹部痛	694	9	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					非心臓性胸痛	694	9	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					鉄欠乏性貧血	813	160	関連なし	高度	非重篤	該当なし	未回復
					バレット食道	848	125	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					腹痛	925	48	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					各種物質毒性	926	6	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					便秘	966	7	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復

表 2.7.4.A-13 海外 729 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
PLA	82600100007	白人	120 mg	女/7[redacted]	下痢	>=1	56	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					頭痛	>=1	270	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					悪心	>=1	2409	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					疲労	>=26	2384	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					便秘	42	4	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快
					消化不良	>=149	10	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					転倒	>=240	18	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					鼻咽頭炎	>=240	18	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					血中コレステロール増加	>=330	835	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					悪心	>=330	24	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					全身性皮疹	381	41	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					眼痛	>=391	129	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					転倒	>=452	12	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					鼻咽頭炎	456	8	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					顎関節症候群	>=483	138	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					尿路感染	>=483	1912	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					頭痛	>=636	105	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					脂肪便	>=636	362	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					鼻咽頭炎	742	9	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					上腹部痛	>=787	11	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					浮動性めまい	>=787	195	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					尿路感染	805	1605	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					尿路感染	1000	1410	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					尿路感染	>=1122	1265	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					体重減少	>=1183	1209	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快

表 2.7.4.A-13 海外 729 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
PLA	82600100007	白人	120 mg	女/7[redacted]	尿路感染	1248	27	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					筋骨格痛	>=1367	363	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					鎖骨骨折	1495	237	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					転倒	1495	237	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					悪心	>=1610	111	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					咳嗽	1720	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					外陰部腟カンジダ症	1774	17	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					鼻咽頭炎	1786	36	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					動悸	>=1822	225	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					尿路感染	1823	587	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					潮紅	>=1944	18	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					頚部痛	>=1975	20	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					腹痛	>=2005	23	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快

表 2.7.4.A-13 海外 729 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
PLA	82600200002	白人	120 mg	男/6[redacted]	胃腸音異常	-66	810	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					高窒素血症	-56	800	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					便秘	-44	788	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					悪心	-41	2	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					疲労	-32	776	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					悪心	-1	2	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					高窒素血症	0	744	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					便秘	3	663	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	3	195	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					悪心	3	2	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					血中クレアチニン増加	4	642	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					頭痛	15	92	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					悪心	15	47	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					そう痒症	36	119	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					そう痒症	56	99	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					そう痒症	96	59	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					そう痒症	96	59	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					大動脈弁閉鎖不全症	113	631	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					鼡径部痛	164	4	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					悪心	164	4	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					嘔吐	165	2	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					そう痒症	198	169	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					不眠症	239	505	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					静脈炎	239	43	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					悪心	241	3	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快

表 2.7.4.A-13 海外 729 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
PLA	82600200002	白人	120 mg	男/6[redacted]	下痢	244	500	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					嘔吐	244	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					脱毛症	366	195	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					高窒素血症	378	366	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					低体温	421	323	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					そう痒症	477	189	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					結膜炎	505	29	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					悪心	519	41	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					腹痛	542	19	関連なし	高度	非重篤	該当なし	軽快
					食欲減退	542	19	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	542	202	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					嘔吐	545	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	554	35	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					腹痛	563	181	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					腹痛	564	180	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					腹痛	564	4	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					食欲減退	564	71	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					消化不良	564	174	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					悪心	564	21	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					腹痛	571	5	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					腹痛	576	168	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					腹痛	578	166	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					腹痛	579	3	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					腹痛	584	160	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					腹痛	586	3	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快

表 2.7.4.A-13 海外 729 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
PLA	82600200002	白人	120 mg	男/6[redacted]	体重減少	589	155	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					下痢	604	13	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	665	79	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					腫瘍疼痛	665	78	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					膵炎	702	5	関連あり	中等度	重篤	該当なし	軽快
					上腹部痛	710	34	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					アミラーゼ増加	715	29	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					上腹部痛	716	20	関連なし	高度	重篤	該当なし	軽快
					嘔吐	717	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					悪心	728	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					処置による疼痛	728	16	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					処置による疼痛	735	9	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					アミラーゼ増加	743	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					疲労	743	1	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復

表 2.7.4.A-13 海外 729 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
PLA	82600200008	アジア	120 mg	男/4[redacted]	腹部不快感	1	8	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					膵機能不全	3	95	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					処置による疼痛	29	57	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					湿疹	92	170	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					女性化乳房	92	449	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					体重増加	120	393	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					湿疹	134	62	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					発疹	134	62	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					潮紅	134	470	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					消化不良	144	43	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					食欲減退	144	1398	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					下痢	162	56	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					腹部不快感	217	9	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					腎感染	217	44	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					消化不良	223	4	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					造影剤反応	253	3	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					呼吸困難	253	4	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					皮膚乾燥	261	112	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					喘鳴	261	84	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	309	204	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					消化不良	309	120	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					発熱	309	3	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					腎臓痛	309	1233	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					ざ瘡	344	232	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					放屁	344	1198	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復

表 2.7.4.A-13 海外 729 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
PLA	82600200008	アジア	120 mg	男/4[redacted]	瘢痕ヘルニア	344	1198	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					皮膚線条	344	372	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					呼吸困難	350	20	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下気道感染	350	15	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					発熱	350	15	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					消化不良	443	133	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					眼の炎症	484	29	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					筋痙縮	505	36	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					関節痛	538	10	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					悪心	542	1000	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					嘔吐	542	1	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					悪心	543	33	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	547	8	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					注射部位疼痛	547	3	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	589	953	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					処置による疼痛	590	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					腎臓痛	590	952	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					毛包炎	630	30	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					腹部膨満	631	29	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					体重減少	631	911	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					下痢	633	909	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					疲労	633	22	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					悪心	633	5	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					ウイルス感染	633	5	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	638	74	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快

表 2.7.4.A-13 海外 729 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
PLA	82600200008	アジア	120 mg	男/4[redacted]	関節痛	659	17	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					悪心	675	8	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					嘔吐	675	8	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					疲労	682	182	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					発熱	682	4	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					消化不良	688	176	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					悪心	694	5	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					発熱	701	3	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					便秘	708	5	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					腫瘍疼痛	708	834	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	不明
					下痢	713	236	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					血中ブドウ糖増加	715	827	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					グリコヘモグロビン増加	715	827	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					体重減少	715	827	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					悪心	734	62	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					寝汗	734	306	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					発疹	734	5	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					嘔吐	734	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					嘔吐	744	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					関節痛	795	69	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					腫瘍疼痛	>=825	715	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					嘔吐	859	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					胆石症	870	672	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					嘔吐	875	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					処置による疼痛	905	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快

表 2.7.4.A-13 海外 729 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
PLA	82600200008	アジア	120 mg	男/4[redacted]	疲労	916	626	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					関節痛	>=917	623	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					潮紅	917	123	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					瘢痕ヘルニア	938	6	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快
					処置による疼痛	938	37	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					処置後血腫	939	36	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快
					貧血	941	601	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					関節痛	948	594	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					便秘	948	468	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					呼吸困難	948	468	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					悪心	972	570	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					腹部膿瘍	974	27	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					悪心	974	113	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					発熱	974	66	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					そう痒症	987	555	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					嘔吐	987	63	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					下痢	999	543	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					貧血	1000	241	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					消化不良	1078	2	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					筋骨格痛	1100	442	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					潮紅	1111	3	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					医療機器使用部位疼痛	1113	429	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					肝臓痛	1148	5	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					小結節	1155	195	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					消化不良	1163	379	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復

表 2.7.4.A-13 海外 729 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
PLA	82600200008	アジア	120 mg	男/4[redacted]	悪心	1163	253	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					色素沈着障害	1170	21	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					体重減少	1170	134	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					背部痛	1235	307	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					胆石症	1241	301	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					体重減少	1331	211	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					術後創合併症	1349	102	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					腹痛	1397	5	関連なし	高度	重篤	該当なし	軽快
					嘔吐	1397	3	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					眼感染	1410	6	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					貧血	1450	92	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					潮紅	1450	92	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復

表 2.7.4.A-13 海外 729 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
PLA	82600900002	白人	120 mg	男/5[redacted]	胆汁うっ滞性黄疸	-63	9	関連なし	中等度	重篤	該当なし	回復したが後遺症あり
					胆汁うっ滞性黄疸	164	11	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					胆汁うっ滞性黄疸	367	33	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快
					鼻咽頭炎	552	38	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					鼻咽頭炎	639	7	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					胆汁うっ滞性黄疸	668	5	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					食欲減退	888	80	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					高カルシウム血症	911	57	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
PLA	84000500001	白人	120 mg	男/6[redacted]	放屁	29	141	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					吸収不良	29	141	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					アクロコルドン	140	1	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					寝汗	169	57	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					高血圧	225	378	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					腹部膨満	351	252	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					放屁	351	252	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	未回復
					直腸出血	485	6	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					腹痛	548	55	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	不明
					下痢	548	137	関連あり	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					直腸炎	548	55	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復
					腹痛	576	17	関連なし	高度	非重篤	該当なし	軽快
					肺炎	576	4	関連なし	中等度	重篤	該当なし	軽快
					小腸閉塞	576	4	関連なし	高度	重篤	該当なし	軽快
					倦怠感	602	83	関連なし	高度	非重篤	該当なし	軽快

［5.3.5.2-4 海外 729 試験、Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.7.2］
LAN=ランレオチド；PLA=プラセボ
有害事象名: MedDRA 18.1

表 2.7.4.A-14 海外 730 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	00002190002	白人	120 mg	女/7[redacted]	腹痛	128	8	関連あり	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					腹部膨満	157	3	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					腹痛	157	5	関連あり	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					悪心	157	3	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					嘔吐	157	2	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					小腸閉塞	158	2	関連なし	高度	重篤	変更なし	軽快
					高血圧	167	171	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					尿路感染	172	15	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					裂肛	>=214	106	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	未回復
					貧血	337	1	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	未回復

表 2.7.4.A-14 海外 730 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	00002250005	白人	120 mg	女/6[redacted]	小腸閉塞	-15	5	関連なし	高度	重篤	変更なし	軽快
					悪心	1	2	関連あり	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					嘔吐	1	1	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					頭痛	6	4	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					発熱	6	4	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					膀胱痙縮	15	4	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					小腸閉塞	36	5	関連なし	高度	重篤	変更なし	軽快
					小腸閉塞	48	10	関連なし	高度	重篤	変更なし	軽快
					膀胱痙縮	54	4	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					尿管閉塞	54	1	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					注射部位内出血	89	31	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					小腸閉塞	89	9	関連なし	高度	重篤	変更なし	軽快
					尿路感染	93	5	関連なし	中等度	重篤	変更なし	軽快
					尿管閉塞	95	1	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					嘔吐	96	1	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					嘔吐	113	1	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					体重減少	116	116	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	未回復
					嘔吐	120	1	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					尿管閉塞	155	1	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					小腸閉塞	167	7	関連なし	高度	重篤	変更なし	軽快
					低カリウム血症	189	1	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					小腸閉塞	189	7	関連なし	高度	重篤	変更なし	軽快
					頭痛	190	1	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					腹部腫瘤	231	1	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	未回復
					血圧上昇	231	1	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	未回復

表 2.7.4.A-14 海外 730 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	00002250005	白人	120 mg	女/6[redacted]	腸管拡張症	231	1	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	未回復
					腸管腫瘤	231	1	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	未回復
					リンパ節症	231	1	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					骨盤腔内腫瘤	231	1	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	未回復
					唾液腺腫大	231	1	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					毛細血管拡張症	231	1	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					小腸閉塞	243	23	関連なし	高度	重篤	変更なし	軽快

表 2.7.4.A-14 海外 730 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	00002290008	白人	120 mg	女/6[redacted]	腹痛	1	723	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	未回復
					頭痛	1	723	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					食欲減退	29	695	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					低血糖	29	695	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					悪心	29	695	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					咳嗽	57	667	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					疲労	113	611	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					霧視	114	610	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					悪性黒色腫	>=118	2	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					胆石症	155	569	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					背部痛	223	501	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	未回復
					呼吸困難	>=239	50	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					浮動性めまい	>=270	36	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					治癒不良	300	158	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					腎感染	300	59	関連なし	高度	重篤	変更なし	軽快
					精神状態変化	300	2	関連なし	中等度	重篤	変更なし	軽快
					尿路性敗血症	300	59	関連なし	高度	重篤	変更なし	軽快
					眼乾燥	309	415	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					悪寒	313	23	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					発疹	313	23	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					腎結石症	328	396	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					側腹部痛	335	389	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					尿意切迫	335	389	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	未回復
					尿失禁	335	389	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					発熱	375	17	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快

表 2.7.4.A-14 海外 730 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	00002290008	白人	120 mg	女/6[redacted]	耐糖能障害	>=392	305	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	未回復
					高血糖	401	323	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					真菌性下気道感染	502	222	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	未回復
					気胸	532	4	関連なし	高度	重篤	変更なし	軽快
					蜂巣炎	552	172	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	未回復
					基底細胞癌	567	15	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					胆石症	677	47	関連あり	中等度	非重篤	変更なし	未回復

表 2.7.4.A-14 海外 730 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	00002360001	白人	120 mg	男/5[redacted]	疲労	57	29	関連あり	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					四肢痛	57	29	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					歯肉炎	76	10	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					血中アルカリホスファターゼ増加	85	176	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					高血圧	169	148	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					血中クレアチニン増加	225	36	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					脱水	225	9	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					高血糖	225	4	関連あり	高度	非重篤	投与遅延	回復したが後遺症あり
					高血糖	225	1	関連あり	高度	非重篤	投与遅延	軽快
					低カルシウム血症	225	64	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					低ナトリウム血症	225	36	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					リンパ球減少症	225	36	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					頻尿	225	9	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					体重減少	225	36	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					高血糖	229	32	関連あり	中等度	非重篤	投与遅延	軽快
					便秘	233	28	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					貧血	260	29	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					脱水	283	33	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					高血糖	283	6	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					小腸閉塞	283	2	関連なし	高度	重篤	変更なし	軽快
					便秘	288	1409	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					リンパ球減少症	288	63	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					高血糖	289	28	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					高血糖	316	36	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					高血糖	463	55	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	軽快

表 2.7.4.A-14 海外 730 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	00002360001	白人	120 mg	男/5[redacted]	インフルエンザ様疾患	1046	5	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					網膜剥離	1136	2	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					心窩部不快感	1191	85	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					肺真菌症	1200	245	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					高血圧	1211	486	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					網膜剥離	1215	1	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					四肢痛	1359	338	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					筋骨格痛	1415	1	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					腹痛	1461	11	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					疲労	1556	141	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					腹部膨満	1583	29	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
LAN	00006040005	白人	120 mg	男/5[redacted]	皮膚色素過剰	184	47	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	不明
					肺水腫	232	1	関連なし	高度	重篤	変更なし	死亡
LAN	00007030001	白人	120 mg	女/7[redacted]	血中クロモグラニンA増加	508	169	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					回転性めまい	572	10	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					回転性めまい	606	7	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					回転性めまい	621	8	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					高血糖	844	167	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					血中トリグリセリド増加	1347	30	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	不明
					悪性新生物進行	1397	1	関連なし	高度	重篤	変更なし	死亡

表 2.7.4.A-14 海外 730 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	00007080001	白人	120 mg	男/3[redacted]	ウイルス性気道感染	52	8	関連なし	中等度	非重篤	投与遅延	軽快
					インフルエンザ	87	7	関連なし	高度	非重篤	投与遅延	軽快
					気管支炎	93	7	関連なし	中等度	非重篤	投与遅延	軽快
					無力症	727	53	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					無力症	924	76	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					ウイルス性気道感染	1074	7	関連なし	中等度	非重篤	投与遅延	軽快
					無力症	1146	305	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	不明
					急性腎盂腎炎	1352	12	関連なし	高度	重篤	投与遅延	軽快
LAN	00007110003	白人	120 mg	男/4[redacted]	腸膀胱瘻	-30	207	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					腎性高血圧	320	989	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					尿管狭窄	334	11	関連なし	高度	重篤	変更なし	軽快
					尿管狭窄	344	965	関連なし	高度	非重篤	変更なし	未回復
LAN	00010010001	白人	120 mg	男/6[redacted]	倦怠感	53	5	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					そう痒症	>=63	130	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					湿性咳嗽	120	95	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					ウイルス性気道感染	120	95	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					倦怠感	127	211	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					四肢痛	258	73	関連なし	中等度	重篤	変更なし	回復したが後遺症あり
					脊椎転移	262	69	関連なし	軽度	重篤	変更なし	回復したが後遺症あり
					肝転移	318	13	関連なし	中等度	重篤	変更なし	回復したが後遺症あり
					胸膜転移	318	13	関連なし	軽度	重篤	変更なし	回復したが後遺症あり
LAN	00011020002	アジア	120 mg	男/4[redacted]	死亡	148	1	関連なし	高度	重篤	変更なし	死亡
LAN	00011030001	アジア	120 mg	男/6[redacted]	下腹部痛	54	3	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					死亡	753	1	関連なし	高度	重篤	変更なし	死亡

表 2.7.4.A-14 海外 730 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	00011030002	アジア	120 mg	男/6[redacted]	食欲減退	321	90	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					嘔吐	330	1	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					腫瘍壊死	342	32	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	未回復
					敗血症	349	7	関連なし	高度	重篤	変更なし	軽快
					腫瘍壊死	349	7	関連なし	高度	重篤	変更なし	軽快
					腫瘍壊死	374	20	関連なし	高度	重篤	中止	軽快
LAN	00011050001	アジア	120 mg	女/6[redacted]	便秘	3	4	関連あり	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					胃炎	26	2	関連あり	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					咽頭炎	29	114	関連なし	高度	非重篤	変更なし	軽快
					腸チフス熱	89	5	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					胸痛	94	7	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					頭痛	94	7	関連なし	高度	非重篤	変更なし	軽快
					疼痛	94	7	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					気管支痙攣	137	6	関連なし	高度	重篤	投与遅延	軽快
					下気道感染	137	6	関連なし	高度	重篤	投与遅延	軽快
					テタニー	165	30	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					筋痙縮	176	19	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					咳嗽	223	4	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					発熱	223	4	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					鼻炎	223	4	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					アメーバ症	272	2	関連なし	高度	非重篤	変更なし	軽快
					胃炎	272	2	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	軽快

表 2.7.4.A-14 海外 730 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	00013020004	黒人	120 mg	女/[redacted]	小結節	118	22	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					腹痛	132	5	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					腎盂腎炎	759	21	関連なし	中等度	重篤	投与遅延	軽快
					潮紅	990	33	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					腹痛	1102	3	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					腹痛	1160	81	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					膝蓋骨骨折	1230	5	関連なし	中等度	重篤	変更なし	回復したが後遺症あり
LAN	00013020006	白人	120 mg	女/[redacted]	悪心	60	32	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					不安	134	39	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					吐血	242	2	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					膵癌	>=476	146	関連なし	高度	重篤	変更なし	死亡
LAN	00013030002	白人	120 mg	女/[redacted]	鼻咽頭炎	9	16	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					無力症	40	29	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					うつ病	40	67	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					筋肉痛	40	29	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					乳房痛	69	38	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					永久難聴	70	37	関連あり	高度	重篤	変更なし	未回復
					浸潤性乳管癌	74	33	関連なし	高度	重篤	中止	未回復
					浮動性めまい	75	32	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	未回復

表 2.7.4.A-14 海外 730 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	00013090004	白人	120 mg	男/7[redacted]	無力症	>=-121	1323	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	111	29	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	111	29	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					血中ブドウ糖増加	335	867	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					血中トリグリセリド増加	335	170	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					大腿骨骨折	642	10	関連なし	高度	重篤	投与遅延	回復したが後遺症あり
					高血糖	977	225	関連あり	高度	重篤	変更なし	未回復
					亜イレウス	1100	6	関連なし	中等度	重篤	変更なし	軽快
					疾患進行	1126	76	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					食欲減退	>=1127	55	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					尿路感染	1133	15	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					錯乱状態	1139	32	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
LAN	00013090005	黒人	120 mg	女/5[redacted]	下痢	>=720	77	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					誤嚥性肺炎	>=751	54	関連なし	中等度	重篤	変更なし	未回復
					疾患進行	757	56	関連なし	高度	非重篤	変更なし	未回復
					転倒	776	1	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					転倒	>=782	23	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					尿路感染	>=782	26	関連なし	中等度	重篤	変更なし	未回復
					敗血症	>=810	3	関連なし	高度	重篤	変更なし	死亡
PLA	00002260004	白人	120 mg	男/6[redacted]	下痢	122	9	関連なし	中等度	重篤	変更なし	軽快
					急性腎不全	126	5	関連なし	高度	重篤	変更なし	軽快
					血中クレアチニン増加	126	5	関連なし	高度	重篤	変更なし	軽快
					脱水	126	5	関連なし	高度	重篤	変更なし	軽快

表 2.7.4.A-14 海外 730 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
PLA	00007030003	白人	120 mg	男/[redacted]	高血糖	-28	366	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					血中乳酸脱水素酵素増加	113	1037	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	不明
					アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	337	169	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	337	169	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					血中クレアチンホスホキナーゼ増加	337	169	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					血中トリグリセリド増加	337	337	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	337	169	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					鼻咽頭炎	343	4	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					無力症	488	662	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	不明
					血中アルカリホスファターゼ増加	505	29	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					血中コレステロール増加	505	29	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	505	29	関連なし	高度	非重篤	変更なし	軽快
					高血糖	505	169	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					貧血	533	141	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	533	141	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					低カルシウム血症	533	141	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					白血球減少症	533	141	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					頭痛	543	9	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	673	169	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	673	477	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	不明
					血中アルカリホスファターゼ増加	673	16	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					血中アルカリホスファターゼ増加	673	16	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					血中コレステロール増加	673	9	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	673	169	関連なし	高度	非重篤	変更なし	軽快
					高血糖	681	8	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快

表 2.7.4.A-14 海外 730 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
PLA	00007030003	白人	120 mg	男/5[redacted]	血中トリグリセリド増加	708	442	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	不明
					血中コレステロール増加	841	309	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	不明
					血中尿素増加	841	170	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					高血糖	1010	140	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	不明
					悪性新生物進行	1162	1	関連なし	高度	重篤	変更なし	死亡
PLA	00010020001	白人	120 mg	男/5[redacted]	背部痛	3	55	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					末梢性浮腫	15	59	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					背部痛	57	7	関連なし	中等度	重篤	変更なし	軽快
PLA	00011100002	アジア	120 mg	女/4[redacted]	背部痛	1	363	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					尿路感染	>=103	1	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					黄疸	197	40	関連なし	中等度	非重篤	投与遅延	軽快
					上腹部痛	450	80	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					背部痛	450	57	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					ヘモグロビン減少	478	23	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					末梢性浮腫	478	23	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					発熱	500	3	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					嘔吐	500	3	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					浮動性めまい	502	2	関連なし	軽度	重篤	変更なし	軽快
					発熱	502	2	関連なし	軽度	重篤	変更なし	軽快
					嘔吐	502	2	関連なし	軽度	重篤	変更なし	軽快
					疾患進行	516	5	関連なし	高度	重篤	変更なし	軽快
					血中クロモグラニンA増加	524	6	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	未回復
					吐血	528	2	関連なし	高度	重篤	変更なし	死亡

表 2.7.4.A-14 海外 730 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
PLA	00012010001	白人	120 mg	男/4[redacted]	食欲減退	-10	131	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					胆石症	1	65	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					水頭症	25	12	関連なし	中等度	重篤	変更なし	回復したが後遺症あり
					中枢神経系転移	30	91	関連なし	中等度	重篤	変更なし	未回復
					頭痛	36	85	関連なし	高度	非重篤	変更なし	未回復
					眼痛	59	62	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					腹痛	64	4	関連なし	高度	重篤	変更なし	回復したが後遺症あり
					嘔吐	64	4	関連なし	中等度	重篤	変更なし	軽快
					嘔吐	94	2	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					下痢	108	6	関連なし	軽度	重篤	変更なし	軽快
					嘔吐	108	6	関連なし	中等度	重篤	変更なし	軽快

表 2.7.4.A-14 海外 730 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
PLA	00012040003	アジア	120 mg	男/5[redacted]	血小板減少症	-30	928	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					上顆炎	44	159	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					上顆炎	44	159	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					鼻咽頭炎	49	8	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					注射部位出血	85	30	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					うつ病	>=91	784	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	未回復
					視力低下	>=213	674	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					前立腺症	>=244	630	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					便秘	274	5	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					末梢性感覚ニューロパチー	>=275	179	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					潮紅	336	562	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					季節性アレルギー	506	392	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					心雑音	672	226	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					高血圧	783	115	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					２型糖尿病	783	37	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					耐糖能障害	820	1	関連あり	高度	重篤	変更なし	軽快
					血中クレアチニン増加	839	58	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					糸球体濾過率減少	839	58	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					耐糖能障害	839	9	関連あり	高度	重篤	投与遅延	軽快
					低ナトリウム血症	839	58	関連なし	高度	非重篤	変更なし	軽快
					耐糖能障害	848	50	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					腹部不快感	853	1	関連なし	高度	非重篤	変更なし	軽快
					顔面腫脹	853	1	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					貧血	896	2	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					低カリウム血症	896	2	関連なし	高度	非重篤	変更なし	未回復

表 2.7.4.A-14 海外 730 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
PLA	00012040003	アジア	120 mg	男/5[redacted]	低リン酸血症	896	2	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	未回復
PLA	00012040004	白人	120 mg	男/4[redacted]	口腔真菌感染	101	4	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					貧血	109	208	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	109	208	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					便秘	111	61	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					腹部不快感	112	60	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					心嚢液貯留	137	7	関連なし	中等度	重篤	変更なし	軽快
					インフルエンザ	189	10	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					心嚢液貯留	218	5	関連なし	中等度	重篤	変更なし	軽快
					心嚢液貯留	258	11	関連なし	中等度	重篤	変更なし	軽快
					肺塞栓症	267	50	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					疾患進行	304	13	関連なし	高度	重篤	中止	未回復
PLA	00013030004	白人	120 mg	女/5[redacted]	脳虚血	49	29	関連あり	高度	重篤	中止	死亡
					尿路感染	54	24	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	未回復
					嘔吐	62	1	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快

表 2.7.4.A-14 海外 730 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
PLA	00013050001	黒人	120 mg	女/7[redacted]	嘔吐	78	1	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					椎間板突出	114	1016	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	未回復
					高血圧	312	818	関連なし	高度	非重篤	変更なし	未回復
					糖尿病	363	767	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	未回復
					ビタミンD欠乏	479	651	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					低血糖	672	1	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					低血糖	827	9	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					低血糖	884	2	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					低血糖	912	1	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					上腹部痛	950	2	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					不安	1031	99	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	未回復
					上腹部痛	1069	61	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	未回復
					食欲減退	1069	61	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	未回復
					下痢	1121	1	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					上部消化管出血	1122	1	関連なし	高度	重篤	変更なし	軽快
PLA	00013070001	白人	120 mg	女/6[redacted]	腸閉塞	15	4	関連なし	高度	重篤	変更なし	死亡
					低血糖	17	2	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	未回復
PLA	00013090002	白人	120 mg	女/5[redacted]	脂肪便	>=51	34	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					坐骨神経痛	567	8	関連なし	高度	重篤	変更なし	軽快
					疾患進行	647	378	関連なし	軽度	非重篤	中止	未回復
					下肢骨折	688	98	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快

表 2.7.4.A-14 海外 730 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象(PT)	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
PLA	00013090003	黒人	120 mg	女/6[redacted]	腹痛	>=38	106	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					尿路感染	107	10	関連なし	高度	重篤	投与遅延	軽快
					丹毒	146	8	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	回復したが後遺症あり
					γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	335	608	関連なし	高度	非重篤	変更なし	未回復
					上腹部痛	>=526	65	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					食欲減退	>=526	38	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					腹痛	552	17	関連なし	中等度	重篤	変更なし	軽快
					失神	554	1	関連なし	軽度	重篤	変更なし	軽快
					疾患進行	559	384	関連なし	軽度	非重篤	中止	未回復
					全身健康状態低下	903	15	関連なし	高度	重篤	中止	回復したが後遺症あり
					感染	903	15	関連なし	高度	重篤	変更なし	軽快
					高血糖	906	1	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					高血糖	908	1	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					便秘	910	8	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					高血糖	917	2	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	軽快

［5.3.5.1-3 海外 730 試験、Listing 16.2.4.1、Listing 16.2.7.1］
LAN=ランレオチド；PLA=プラセボ
有害事象名: MedDRA 18.1

表 2.7.4.A-15 海外 718 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象（PT）	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	00000200003	白人	120 mg	男/6[redacted]	陰嚢水瘤	2	155	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					全身健康状態低下	64	70	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					全身健康状態低下	64	70	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					全身健康状態低下	64	70	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					下痢	80	5	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					下痢	111	21	関連あり	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					嘔吐	124	1	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					全身健康状態低下	133	32	関連あり	中等度	非重篤	変更なし	未回復
					精巣転移	140	7	関連なし	該当なし	重篤	変更なし	軽快
					切開部位出血	156	11	関連なし	軽度	重篤	該当なし	軽快
					胆石症	162	3	関連あり	該当なし	非重篤	該当なし	未回復
LAN	00000200007	白人	120 mg	男/6[redacted]	食欲減退	29	141	関連あり	中等度	非重篤	変更なし	未回復
					骨痛	29	77	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					疲労	29	141	関連あり	中等度	非重篤	変更なし	未回復
					骨痛	106	64	関連なし	重度	非重篤	変更なし	未回復
					筋骨格痛	135	7	関連なし	重度	非重篤	変更なし	回復したが後遺症あり
					筋骨格痛	141	29	関連なし	重度	重篤	変更なし	未回復
LAN	00000200008	白人	120 mg	女/7[redacted]	ラジオアイソトープスキャン	0	4	関連なし	該当なし	重篤	変更なし	軽快
					手首関節骨折	62	46	関連なし	中等度	重篤	変更なし	軽快
					腸閉塞	73	27	関連なし	重度	重篤	変更なし	軽快
					口腔カンジダ症	82	3	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					不眠症	82	17	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					腹痛	120	29	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	軽快

表 2.7.4.A-15 海外 718 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象（PT）	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	00000400001	白人	120 mg	男/6[redacted]	頭痛	21	5	関連なし	重度	非重篤	変更なし	軽快
					回転性めまい	26	1	関連あり	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					頭痛	57	1	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					下痢	61	5	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					回転性めまい	89	1	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					低血糖症	140	29	関連あり	中等度	重篤	変更なし	軽快
LAN	00000400005	白人	120 mg	女/5[redacted]	尿路感染	-5	10	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					脱毛症	>=1	168	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					腹痛	2	4	関連あり	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					上腹部痛	19	8	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					インフルエンザ様疾患	38	7	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					下痢	38	7	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					腹痛	106	8	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					背部痛	113	12	関連なし	重度	非重篤	変更なし	回復したが後遺症あり
					椎間板変性症	124	8	関連なし	重度	重篤	変更なし	回復したが後遺症あり
					下痢	159	10	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
LAN	00000500004	白人	120 mg	男/7[redacted]	徐脈	6	8	関連なし	重度	重篤	変更なし	回復したが後遺症あり
					低血圧	48	1	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					片頭痛	62	108	関連あり	中等度	非重篤	変更なし	未回復
					爪囲炎	76	94	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	未回復

表 2.7.4.A-15 海外 718 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象（PT）	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	00000500006	白人	120 mg	女/5[redacted]	ラジオアイソトープスキャン	0	2	関連なし	該当なし	重篤	変更なし	軽快
					関節腫脹	22	2	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					疲労	76	12	関連あり	重度	重篤	休薬	軽快
					発熱	76	12	関連あり	重度	重篤	休薬	軽快
					筋肉痛	76	12	関連あり	重度	重篤	休薬	軽快
					気道感染	76	12	関連あり	重度	重篤	休薬	軽快
LAN	00000600001	白人	120 mg	女/6[redacted]	食欲減退	22	93	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	未回復
					無力症	22	93	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	未回復
					新生物進行	>=64	25	関連なし	重度	重篤	該当なし	死亡
					皮膚真菌感染	78	11	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					電解質失調	78	5	関連なし	重度	重篤	変更なし	回復したが後遺症あり
LAN	00000700001	白人	120 mg	女/4[redacted]	発熱	-4	6	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					無力症	>=1	56	関連あり	中等度	非重篤	変更なし	回復したが後遺症あり
					出血性膀胱炎	33	4	関連なし	重度	非重篤	変更なし	軽快
					無力症	57	8	関連あり	重度	非重篤	中止	未回復
					評価不能の事象	62	3	関連なし	該当なし	重篤	中止	未回復
LAN	00000800001	白人	120 mg	男/6[redacted]	ウイルス性胃腸炎	63	8	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					ラジオアイソトープスキャン	113	2	関連なし	該当なし	重篤	変更なし	軽快

表 2.7.4.A-15 海外 718 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象（PT）	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	00000800003	白人	120 mg	男/5[redacted]	疲労	>=1	140	関連あり	中等度	非重篤	変更なし	未回復
					便通不規則	>=1	140	関連あり	中等度	非重篤	変更なし	未回復
					狭心症	>=30	84	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	未回復
					肝障害	85	56	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	未回復
					ラジオアイソトープスキャン	85	2	関連なし	該当なし	重篤	変更なし	軽快
					末梢性浮腫	85	29	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					腹痛	>=122	19	関連あり	中等度	重篤	変更なし	未回復
					浮動性めまい	>=122	19	関連あり	中等度	重篤	変更なし	未回復
					食欲減退	>=122	19	関連あり	中等度	重篤	変更なし	未回復
					失神	>=122	19	関連あり	中等度	重篤	変更なし	未回復
					無力症	>=122	19	関連あり	中等度	重篤	変更なし	未回復
LAN	00001000002	白人	120 mg	女/5[redacted]	便秘	-4	2	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					腹痛	5	4	関連あり	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					腹痛	15	5	関連あり	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					糖尿病	97	17	関連あり	重度	重篤	変更なし	軽快
					胆石症	169	1	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	未回復
LAN	00001000003	白人	120 mg	女/7[redacted]	便秘	13	4	関連あり	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					交通事故	13	2	関連なし	中等度	重篤	変更なし	軽快
					咳嗽	142	29	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					筋骨格痛	142	29	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					評価不能の事象	170	1	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	未回復

表 2.7.4.A-15 海外 718 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象（PT）	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	00001200003	白人	120 mg	男/6[redacted]	下痢	69	133	関連あり	中等度	非重篤	減量	未回復
					食欲減退	69	133	関連あり	中等度	非重篤	減量	未回復
					疲労	69	133	関連あり	中等度	非重篤	減量	未回復
					血中ビリルビン増加	86	116	関連なし	中等度	非重篤	減量	未回復
					上腹部痛	88	114	関連なし	中等度	非重篤	減量	未回復
					腹水	100	15	関連なし	重度	重篤	減量	軽快
					末梢性浮腫	100	15	関連なし	重度	重篤	減量	軽快
					胸水	100	15	関連なし	重度	重篤	減量	軽快
					カルチノイド腫瘍	164	10	関連なし	重度	重篤	変更なし	回復したが後遺症あり
LAN	00001200004	白人	120 mg	男/5[redacted]	腹痛	92	15	関連あり	重度	重篤	減量	軽快
					不安	92	15	関連あり	重度	重篤	減量	軽快
					潮紅	92	15	関連あり	重度	重篤	減量	軽快
					多汗症	92	15	関連あり	重度	重篤	減量	軽快
LAN	00001300002	白人	120 mg	男/5[redacted]	裂肛	169	1	関連なし	中等度	重篤	該当なし	未回復
LAN	00001600001	白人	120 mg	女/6[redacted]	ラジオアイソトープスキャン	-6	4	関連なし	該当なし	重篤	変更なし	軽快
					筋骨格痛	-3	1	関連なし	中等度	非重篤	該当なし	軽快
					上腹部痛	7	3	関連なし	重度	重篤	変更なし	軽快
					発熱	27	2	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					疲労	51	36	関連あり	中等度	非重篤	変更なし	未回復
					痔核	57	11	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					腎仙痛	57	5	関連なし	重度	重篤	変更なし	軽快
					腎結石症	62	25	関連なし	軽度	非重篤	該当なし	未回復

表 2.7.4.A-15 海外 718 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象（PT）	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	00001900001	白人	120 mg	女/7[redacted]	発熱	48	1	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					喉頭炎	79	3	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					医療機器閉塞	113	7	関連なし	重度	重篤	変更なし	軽快
					坐骨神経痛	>=143	27	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	未回復
LAN	00002100001	白人	120 mg	女/5[redacted]	無力症	>=21	104	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	未回復
					脳血管発作	134	7	関連なし	中等度	重篤	中止	死亡
LAN	00002100002	白人	120 mg	女/7[redacted]	腹痛	61	14	関連あり	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					肺感染	112	80	関連なし	重度	重篤	中止	軽快
LAN	00002300001	白人	120 mg	女/5[redacted]	ビタミンＤ欠乏	12	158	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	未回復
					腹痛	>=27	141	関連なし	重度	非重篤	変更なし	未回復
					無力症	>=27	141	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	未回復
					貧血	>=88	57	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	未回復
					腸閉塞	89	14	関連なし	中等度	重篤	変更なし	軽快
LAN	00002300007	白人	120 mg	男/4[redacted]	胸痛	90	2	関連なし	軽度	重篤	変更なし	軽快
					失神	90	1	関連なし	中等度	重篤	変更なし	軽快
					呼吸困難	127	1	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					上腹部痛	127	48	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
LAN	00002500001	白人	120 mg	男/5[redacted]	偶発的過量投与	57	85	関連なし	該当なし	重篤	変更なし	軽快

［5.3.5.2-5 海外 718 試験 14.3.2 項、Listing 6.2］
LAN=ランレオチド；PLA=プラセボ
有害事象名: MedDRA 16.0

表 2.7.4.A-16 海外 216 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象（PT）	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	S208001-01		120 mg	男/6[redacted]	心房細動	29	183	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	不明
					失神寸前の状態	29	1	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					注射部位反応	141	57	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					心房細動	144	68	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	不明
					心房細動	209	3	関連なし	重度	重篤	変更なし	不明
					心不全	209	3	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	不明
					心房細動	211	1	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	不明
LAN	S578002-01		120 mg	男/6[redacted]	腹痛	171	5	関連なし	中等度	重篤	変更なし	軽快
					疲労	171	5	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					嘔吐	171	5	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
LAN	S578002-03		120 mg	男/7[redacted]	胆管炎	12	11	関連なし	重度	重篤	変更なし	軽快
					注射部位疼痛	33	16	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					胆管炎	85	2	関連なし	重度	重篤	変更なし	軽快
					体重減少	225	1	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	不明
LAN	S752001-01		120 mg	男/7[redacted]	亜イレウス	20	101	関連なし	中等度	重篤	変更なし	軽快
					疾患進行	68	66	関連あり	中等度	非重篤	変更なし	不明
					疾患進行	133	1	関連あり	中等度	非重篤	中止	不明
LAN	S752003-01		120 mg	男/5[redacted]	死亡	115	1	関連なし	重度	重篤	該当なし	死亡
LAN	S752005-02		120 mg	女/6[redacted]	胆道感染	>=1	59	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					胆道感染	16	44	関連なし	中等度	重篤	変更なし	軽快
					胆道感染	20	40	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					疾患進行	>=122	89	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	不明
					感染	144	8	関連なし	重度	重篤	変更なし	軽快

表 2.7.4.A-16 海外 216 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象（PT）	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	S752005-03		120 mg	女/6[redacted]	関節腫脹	>=1	209	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					潮紅	>=116	100	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					疾患進行	168	42	関連なし	重度	非重篤	変更なし	不明
					潮紅	181	59	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					疾患進行	193	17	関連なし	重度	重篤	変更なし	不明
LAN	S752005-04		120 mg	女/7[redacted]	頭痛	1	17	関連あり	軽度	非重篤	該当なし	軽快
					悪心	1	17	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					頭痛	29	20	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					悪心	29	20	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					悪心	58	19	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					浮動性めまい	>=108	141	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	不明
					筋緊張低下	>=108	141	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	不明
					呼吸困難	122	8	関連なし	重度	重篤	変更なし	軽快
					注射部位疼痛	198	32	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	軽快
LAN	S752005-05		120 mg	女/7[redacted]	注射部位そう痒感	30	11	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					注射部位そう痒感	58	14	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					イレウス	121	6	関連なし	重度	重篤	変更なし	回復したが後遺症あり
					回腸瘻	130	97	関連なし	重度	重篤	投与遅延	不明
					疲労	>=133	77	関連なし	重度	非重篤	変更なし	不明
					裂肛	>=194	21	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					疲労	226	1	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	不明

表 2.7.4.A-16　海外 216 試験における重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別/年齢	有害事象（PT）	発現日（投与後日数）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
LAN	S752005-08		120 mg	女/6[redacted]	注射部位疼痛		3	関連あり	軽度	非重篤		軽快
					注射部位疼痛	1	3	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					注射部位疼痛	30	3	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					注射部位疼痛	57	3	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					腹膜嚢胞	58	155	関連なし	重度	非重篤	変更なし	不明
					注射部位疼痛	87	3	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					イレウス	92	2	関連なし	重度	重篤	変更なし	軽快
					腹膜嚢胞	93	120	関連なし	重度	重篤	変更なし	不明
					低血糖症	>=101	17	関連なし	中等度	非重篤	変更なし	軽快
					注射部位疼痛	114	3	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					新生物進行	140	73	関連なし	軽度	非重篤	変更なし	不明
					注射部位疼痛	142	3	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					注射部位疼痛	170	3	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	軽快
					注射部位疼痛	198	3	関連あり	軽度	非重篤	変更なし	軽快

［5.3.5.2-9　海外 216 試験、Listing 16.2.7.2］
LAN=ランレオチド
有害事象名: MedDRA 16.0

ソマチュリン皮下注 120 mg

医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請

2.7　臨床概要

2.7.5　参考文献

帝人ファーマ株式会社

2.7.1 参考文献

1）今村 正之監修, 田中 雅夫, 平田 公一編. 膵・消化管神経内分泌腫瘍（NET）診断・治療 実践マニュアル. 総合医学社; 2011:8-15. [5.4-11]

2）Modlin IM, Moss SF, Gustafsson BI, Lawrence B, Schimmack S, Kidd M. The archaic distinction between functioning and nonfunctioning neuroendocrine neoplasms is no longer clinically relevant. Langenbecks Arch Surg. 2011;396(8):1145-56.[5.4-1]

3）Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after "carcinoid"; epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumours in 35,825 cases in the United States. J Clin Oncol. 2008;26(18):3063-72.[5.4-3]

4）Modlin IM, Pavel M, Kidd M, Gustafsson BI. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. Aliment Pharmacol Ther. 2010;31:169-188.[5.4-19]

5）Reubi JC, Kvols LK, Waser B, Nagorney DM, Heitz PU, Charboneau JW, et al. Detection of somatostatin receptors in surgical and percutaneous needle biopsy samples of carcinoids and islet cell carcinomas. Cancer Res. 1990;50:5969-5977. [5.4-40]

6）Verslype C, Carton S, Borbath I, Delaunoit T, Demetter P, Demolin G, et al. The antiproliferative effect of somatostatin analogs: clinical relevance in subjects with neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours. Acta Gastroenterol Belg. 2009;72(1):54-58. [5.4-41]

7）Keskin O, Yalcin S. A review of the use of somatostatin analogs in oncology. Onco Targets Ther. 2013;6:471-483. [5.4-42]

8）Shimon I, Melmed S. Structure and function of somatostatin receptors in growth hormone control. J Endocrinol. 1997;155:S3–S6;discussion S7-S8. [5.4-43]

2.7.2 参考文献

1）Trocóniz IF, Cendrós JM, Peraire C, Ramis J, Garrido MJ, Boscani PF, et al. Population Pharmacokinetic Analysis of Lanreotide Autogel in Healthy Subjects Evidence for Injection Interval of Up to 2 Months. Clin Pharmacokinet. 2009;48(1): 51-62. [5.4-44]

2）Rasmussen E, Eriksson B, Öberg K, Bondesson U, Rane A. Selective effects of somatostatin analogs on human drug-metabolizing enzymes. Clin Pharmacol Ther. 1998 Aug; 64(2):150-9. [5.4-45]

3）Jürgens G, Lange KH, Reuther LØ, Rasmussen BB, Brøsen K, Christensen HR. Effect of growth hormone on hepatic cytochrome P450 activity in healthy elderly men. Clin Pharmacol Ther. 2002 Mar;71(3):162-168. [5.4-46]

4）Gil Berglund E, Johannsson G, Beck O, Bengtsson BA, Rane A. Growth hormone replacement therapy induces codeine clearance. Eur J Clin Invest. 2002 Jul;32(7): 507-512. [5.4-47]

5）Fløgstad AK, Halse J, Grass P, Abisch E, Djøseland O, Kutz K, et al. A comparison of

octreotide, bromocriptine, or a combination of both drugs in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 1994 Aug;79(2):461-465. [5.4-48]

6）Tomlinson B, Thomas NG, Lan IW, Barbanoj M, Antonijoan RM, Drazna E, et al. Pharmacokinetic profile of the somatostatin analogue lanreotide in individuals with chronic hepatic insufficiency. Clin Pharmacokinet. 2006;45(10): 1003-1011. [5.4-49]

7）Lewis MA and Yao JC. Molecular pathology and genetics of gastrointestinal neuroendocrine tumours. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2014 Feb;21(1): 22-27. [5.4-27]

8）Nikou GC, Lygidakis NJ, Toubanakis C, Pavlatos S, Tseleni-Balafouta S, Giannatou E, et al. Current diagnosis and treatment of gastrointestinal carcinoids in a series of 101 subjects: the significance of serum chromogranin-A, somatostatin receptor scintigraphy and somatostatin analogues. Hepatogastroenterology. 2005 May-Jun; 52(63):731-741.[5.4-50]

9）Welin S, Stridsberg M, Cunningham J, Granberg D, Skogseid B, Öberg K, et al. Elevated plasma chromogranin A is the first indication of recurrence in radically operated midgut carcinoid tumors. Neuroendocrinology. 2009;89(3):302-307. [5.4-51]

10）Ter-Minassian M, Chan JA, Hooshmand SM, Brais LK, Daskalova A, Heafield R, et al. Clinical presentation, recurrence and survival in patients with neuroendocrine tumors: results from a prospective institutional database. Endocr Relat Cancer. 2013 Mar 22;20(2): 187-196. [5.4-52]

11）Bernini GP, Moretti A, Ferdeghini M, Ricci S, Letizia C, D'Erasmo E, et al. A new human chromogranin A immunoradiometric assay for the diagnosis of neuroendocrine tumours. Br J cancer. 2001 Mar 2;84(5):636-642.[5.4-53]

12）Campana D, Nori F, Piscitelli L, Morselli-Labate AM, Pezzilli R, Corinaldesi R, et al. Chromogranin A: is it a useful marker of neuroendocrine tumours?. J Clin Oncol. 2007 May 20;25(15):1967-1973. [5.4-54]

13）Nehar D, Lombard-Bohas C, Oliveri S, Claustrat B, Chayvialle JA, Penes MC, et al. Interest of chromogranin A for diagnosis and follow-up of endocrine tumours. Clin Endocrinol (Oxf). 2004 May; 60(5):644-652. [5.4-55]

2.7.3 参考文献

1）Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009 Jan;45(2):228-47. [5.4-56]

2）Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. J Natl Cancer Inst. 2000;92:205–16 [5.4-57]

3）今村 正之監修, 田中 雅夫, 平田 公一編. 膵・消化管神経内分泌腫瘍（NET）診断・治療 実践マニュアル. 総合医学社; 2011: 8-15. [5.4-11]

4）Bianchi A, Marinis LD, Fusco A, Lugli F, Tartaglione L, Milardi D, et al. The treatment of neuroendocrine tumors with long-acting somatostatin analogs: a single center experience with lanreotide autogel. J Endocrinol Invest. 2011 Oct;34(9):692-7. [5.4-58]

5）Ferolla P, Faggiano A, Grimaldi F, Ferone D, Scarpelli G, Ramundo V, et al. Shortened interval of long-acting octreotide administration is effective in patients with well-differentiated neuroendocrine carcinomas in progression on standard doses. J Endocrinol Invest. 2012 Mar;35(3):326-31. [5.4-59]

6）Aparicio T, Ducreux M, Baudin E, Sabourin JC, De Baere T, Mitry E, et al. Antitumour activity of somatostatin analogues in progressive metastatic neuroendocrine tumours. Eur J Cancer. 2001 May;37(8):1014-9. [5.4-60]

7）Shen C, Shin YC, Xu Y, Yao JC. Octreotide long-acting repeatable use among elderly patients with carcinoid syndrome and survival outcomes: a population-based analysis. Cancer. 2014 Jul 1;120(13):2039-49 [5.4-61]

8）De Dosso S, Bajetta E, Procopio G, Cortinovis D, Buzzoni R, Catena L et al. Pulmonary carcinoid tumours: indolent but not benign. Oncology. 2007;73(3-4):162-8. [5.4-62]

9）Van Fraeyenhove F, De Droogh E, Meireson N, Galdermans D, Goor C, Van Acker F, et al. Long-term disease control of a non-operable neuroendocrine tumor of the lung with lanreotide: a case study. Case Rep Oncol. 2012 Sep;5(3):657-66. [5.4-63]

10）Chong CR, Wirth LJ, Nishino M, Chen AB, Sholl LM, Kulke MH, et al. Chemotherapy and irradiation for locally advanced and metastatic pulmonary carcinoid tumors. Lung Cancer. 2014 Nov;86(2):241-6. [5.4-64]

11）Filosso PL, Ruffini E, Oliaro A, Papalia E, Donati G, Rena O. Long-term survival of atypical bronchial carcinoids with liver metastases, treated with octreotide. Eur J Cardiothorac Surg. 2002 May;21(5):913-7. [5.4-65]

12）北島 晃, 櫻井 健一, 天野 定雄, 杉谷 雅彦, 根本 則道, 齋藤 勉, ほか. 放射線照射とソマトスタチンアナログ投与が奏功した縦隔内カルチノイド合併多発性内分泌腺腫症Ⅰ型の 1 例. 日大医誌. 2008;67(1):11-5. [5.4-66]

13）岡部 直行, 井上 卓哉, 渡邉 譲, 武藤 哲史, 長谷川 剛生, 大杉 純, ほか. 胸腺カルチノイドに対してオクトレオチド Long Acting Repeatable を使用した 2 例. Jpn J Cancer Chemother. 2014;41(7):879-83. [5.4-67]

14）Kanakis G, Grimelius L, Spathis A, Tringidou R, Rassidakis GZ, Öberg K, et al. Expression of Somatostatin Receptor 1-5 and Dopamine Receptor 2 in Lung Carcinoids: Implications for a Therapeutic Role. Neuroendocrinology. 2015;101(3):211-22. [5.4-68]

15）Taylor JE, Coy DH, Moreau JP. High affinity binding of [125I-Tyr11] somatostatin-14 to human small cell lung carcinoma (NCI-H69). Life Sci. 1988;43(5):421-7 [5.4-69]

16）Bogden AE, Taylor JE, Moreau JP, Coy DH, LePage DJ. Response of human lung tumor xenografts to treatment with a somatostatin analogue (Somatuline). Cancer Res. 1990 Jul;50(14):4360-5 [5.4-70]

17）Schimmack S, Svejda B, Lawrence B, Kidd M, Modlin IM. The diversity and commonalities of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Langenbecks Arch Surg. 2011 Mar;396(3):273-98. [5.4-71]

18）Modlin IM, Öberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Lancet Oncol. 2008 Jan;9(1):61-72. [5.4-2]

19）Öberg K, Kvols L, Caplin M, Delle Fave G, de Herder W, Rindi G, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. Ann Oncol. 2004 Jun;15(6):966-73. [5.4-24]

2.7.4 参考文献

1）Modlin IM, Moss SF, Gustafsson BI, Lawrence B, Schimmack S, Kidd M. The archaic distinction between functioning and nonfunctioning neuroendocrine neoplasms is no longer clinically relevant. Langenbecks Arch Surg. 2011;396(8):1145-56.[5.4-1]

2）Ben-Shlomo A, Wawrowsky K, Melmed S. Constitutive activity of somatostatin receptor subtypes. Methodzymol. 2010;484:149-164. [5.4-72]

3）Carey WD, Cello JP, Corley D, Gores GJ, Nehra V, Ulrich II. CD, et al. Pancreatitis: Clinical evidence defining benefits. Medscape Education. http://www.medscape.org/viewarticle/439683_7. Accessed 24 June 2016. [5.4-73]

4）Gullo L. Somatostatin analogues and exocrine pancreatic secretion. Digestion. 1996;57(Suppl1)93. [5.4-74]

5）Heintges T, Luthen R, Niederau C. Inhibition of exocrine pancreatic secretion by somatostatin and its analogues. Digestion. 1994;55(Suppl 1):1-9. [5.4-75]