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

2.7.6　個々の試験のまとめ

帝人ファーマ株式会社

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ 6
2.7.6.1　ATG 剤 120 mg を 28 日ごとに深部皮下に投与した際の、無症候性膵・消化管神経内分泌腫瘍患者の無増悪生存期間に対する作用を検討する無作為化、二重盲検、層別化比較、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、第 III 相試験［5.3.5.1-1、 2-55-52030-726（評価資料）］ 8
2.7.6.2　高分化型神経内分泌腫瘍患者での ATG 剤 120 mg 及び PR 剤 60 mg の 2 剤の臨床的及び生物学的非劣性を検討するための非盲検、多施設共同、無作為化、第 III 相試験［5.3.5.1-2, A-93-52030-130（参考資料）］ 76
2.7.6.3　ATG 剤のカルチノイド症候群への治療における有効性及び安全性を評価する二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験［5.3.5.1-3, 2-55-52030-730（参考資料）］ 88
2.7.6.4　症候性カルチノイド腫瘍を有する患者における PR 剤及びサンドスタチン皮下注の忍容性、有効性及び安全性比較試験 ［5.3.5.1-4, E-54-52030-071（参考資料）］ 130
2.7.6.5　ITM-014 の神経内分泌腫瘍を対象とした非盲検、第 II 相臨床試験［5.3.5.2-1, ITM-014N-001（評価資料）］ 134
2.7.6.6　ITM-014 の神経内分泌腫瘍を対象とした非盲検、第 II 相臨床試験（継続投与試験）［5.3.5.2-2, ITM-014N-002（評価資料）］ 169
2.7.6.7　外科手術及び化学療法が適応でない進行性神経内分泌腫瘍患者を対象に、腫瘍増殖抑制の観点から 4 週ごとに ATG 剤 120 mg を深部皮下投与した際の有効性及び安全性を評価する、多施設共同、非盲検、単一群、第 II 相試験［5.3.5.2-3, A-92-52030-166（評価資料）］ 193
2.7.6.8　非機能性膵・消化管神経内分泌腫瘍患者での ATG 剤 120 mg の非盲検、長期投与試験 ［5.3.5.2-4, 2-55-52030-729（参考資料）］ 216
2.7.6.9　カルチノイド腫瘍に伴う症状改善のために ATG 剤（60 mg、90 mg、又は 120 mg）を 4 週ごとに 1 回、6 ヵ月間皮下投与した際の有効性及び安全性を検討する非盲検、多施設共同、用量調節、第 II/III 相試験［5.3.5.2-5, E-47-52030-718（参考資料）］ 242
2.7.6.10　症候性消化管 NET（カルチノイド腫瘍）治療における PR 剤を評価する試験［5.3.5.2-6, E-54-52030-021（参考資料）］ 261
2.7.6.11　消化管神経内分泌腫瘍の患者への PR 剤を筋肉内投与した際の有効性及び忍容性を評価する非盲検試験 ［5.3.5.2-7, E-54-52030-025（参考資料）］ 266
2.7.6.12　症候性消化管神経内分泌腫瘍患者での PR 剤の有効性及び安全性を検討する非盲検、非比較、多施設共同、第 III 相試験［5.3.5.2-8, E-99-52030-401（参考資料）］ 271

2.7.6.13　ATG 剤を自己注射した NET 患者により、どちらの治療が好ましかったかの評価及び医療経済について評価する多施設共同、非盲検、無作為化、クロスオーバー、第 IV 相試験［5.3.5.2-9, A-99-52030-216（参考資料）］ 279
2.7.6.14　死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述 289
2.7.6.15　付録 394

略号一覧表

略号	略さない表現	定義又は説明
AE	Adverse event	有害事象
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT（GPT）	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
AST（GOT）	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
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
BUN	Blood urea nitrogen	尿素窒素
CgA	Chromogranin A	クロモグラニン A
CI	Confidence interval	信頼区間
C_{max}	Maximum concentration	最高血清（血漿）中濃度
C_{min}	Minimum concentration	最小血清（血漿）中濃度
CPK	Creatinine phosphokinase	クレアチニンホスホキナーゼ
CR	Complete response	完全奏効
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
DB	Double blind	二重盲検
DCR	Disease control rate	病勢制御率
ECG	Electrocardiogram	心電図
ECOG	Eastern cooperative oncology group	米国東海岸がん臨床試験グループ
eGFR	estimated Glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
EORTC QLQ	European organisation for the research and treatment of cancer quality of Life questionnaire	欧州がん研究治療機関 QOL 質問表
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GGT	Gamma-glutamyl transpeptidase	γ - グルタミルトランスペプチダーゼ
HbA1c	Hemoglobin A1c	グリコヘモグロビン A1c
HCP	Health care provider	医療従事者
5-HIAA	5-Hydroxyindoleacetic acid	5-ヒドロキシインドール酢酸
IMP	Investigational medicinal product	治験薬
IOL	Initial open label	初期非盲検期
IR 剤	Lanreotide immediate release formulation	ランレオチド速放性製剤
ITM-014	ITM-014	治験薬コード番号（ATG 剤）
ITT	Intention-to-treat	包括解析
IVRS	Interactive voice response system	音声自動応答システム
IWRS	Interactive web response system	ウェブ自動応答システム
Ki67	Tumour proliferation index	腫瘍増殖指数
LDH	Lactate dehydorogenase	乳酸脱水素酵素
LOCF	Last obserbation carried forward	欠測の最直前のデータによる補完
LTOLE	Long term open label extension	長期非盲検延長期
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
MTK	Multi tyrosine kinase	マルチターゲット型チロシンキナーゼ阻害剤
mTOR	Mammalian target of rapamycin	哺乳類ラパマイシン標的たん白質阻害剤
NaCl	Sodium chloride	塩化ナトリウム
NET	Neuroendocrine tumor	神経内分泌腫瘍
NOS	not otherwise specified	性質不明、詳細不明
OR	Overall response	総合評価

略号一覧表（続き）

略号	略さない表現	定義又は説明
OS	Overall survival	全生存期間
PD	Progressive disease	疾患の増悪（腫瘍の増悪）
PFS	Progres free survival	無増悪生存期間
PH	Proportional hazard	比例ハザード
PK	Pharmacokinetic	薬物動態学
PPI	Protonpomp inhibitor	プロトンポンプ阻害薬
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書適合集団
PR 剤	Lanreotide prolonged release formuration	ランレオチド徐放性製剤
PR	P-R interval	PR 間隔（心電図）
PR	Partial response	部分奏効
PT	Prefered term	基本語
QLQ	Quality of Life questionnaire	生活の質に関する質問
QOL	Quority of life	生活の質
QT	QT interval	QT 間隔（心電図）
QTc	Corrected QT	補正QT 間隔
QTc B	QT interval corrected for heart rate using Bazett's formula	Bazett 法による補正QT 間隔
QTc F	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula	Fridericia 法による補正QT 間隔
RC_{min}	Accumulation index of C_{min}	トラフ濃度の累積係数
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors	固形がんの治療効果判定のためのガイドライン
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SD	Stable disease	安定
SE	Standard error	標準誤差
SEM	Standard error of the mean	変換サブスコアの平均値
SOC	System organ class	器官別大分類
SRS	Somatostatin receptor scintigraphy	ソマトスタチン受容体シンチグラフィ
SSTa	Somatostatin analogue	ソマトスタチンアナログ
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
VIP	Vasoactive intestinal peptide	血管作動性腸管ペプチド
WHO-ART	WHO Adverse reaction terminology	世界保健機構医薬品副作用用語集

2.7.6　　個々の試験のまとめ

臨床試験の一覧表を表 2.7.6-1 に示す。

表 2.7.6-1　臨床試験の一覧表

試験の種類	治験実施計画書番号	治験の目的	治験デザイン	治験薬 投与方法 投与期間	対象患者	組入れ被験者数	治験の状況、評価／参考資料	治験報告書添付場所
安全性 有効性	2-55-52030-726	有効性 安全性 薬物動態	プラセボ対照 二重盲検 無作為化 並行群間比較 多施設共同	ATG 剤／プラセボ 深部皮下 4 週ごとに 1 回 96 週間	無症候性膵・消化管 NET 患者	204 名 （ATG 剤 101 名／プラセボ 103 名）	完了 評価資料	5.3.5.1-1
安全性 有効性	A-93-52030-130	有効性 安全性 薬物動態	非盲検 無作為化 多施設共同	ATG 剤 120 mg： 深部皮下（臀部） 6 週ごとに 1 回、18 週間 PR 剤 60 mg： 筋肉内投与（臀部） 3 週ごとに 1 回、18 週間	高分化型 NET 患者	60 名 （ATG 剤 30 名／PR 剤 30 名）	完了 参考資料	5.3.5.1-2
安全性 有効性	2-55-52030-730	有効性 安全性 薬物動態	プラセボ対照 二重盲検 無作為化	ATG 剤／プラセボ 深部皮下 4 週ごとに 1 回 16 週間＋ 32 週間（非盲検）	カルチノイド症候を伴う NET 患者	115 名 （ATG 剤 59 名／プラセボ 56 名）	完了 参考資料	5.3.5.1-3
安全性 有効性	E-54-52030-071	有効性 安全性	非盲検、 比較 クロスオーバー 多施設共同	サンドスタチン皮下注 400 ～ 600 μg 1 日 1 回、皮下投与、30 日間 PR 剤 30 mg 10 日間隔で 1 回、筋肉内投与、30 日間	カルチノイド症候を伴う NET 患者	33 名	完了 参考資料	5.3.5.1-4
安全性 有効性	ITM-014N-001	有効性 安全性 薬物動態	非盲検 単一群 多施設共同	ATG 剤 深部皮下 4 週ごとに 1 回 48 週間	NET 患者	32 名	完了 評価資料	5.3.5.2-1
安全性 有効性	ITM-014N-002	有効性 安全性	非盲検 単一群 多施設共同	ATG 剤 深部皮下 4 週ごとに 1 回	NET 患者	17 名	継続 評価資料 （データカットオフ）	5.3.5.2-2
安全性 有効性	A-92-52030-166	有効性 安全性 薬物動態	非盲検 単一群 多施設共同	ATG 剤 120 mg 深部皮下 4 週ごとに 1 回 計 23 回又は疾患の増悪まで	進行性 NET 患者	30 名	完了 評価資料	5.3.5.2-3
安全性 有効性	2-55-52030-729	有効性 安全性	非盲検 単一群 多施設共同	ATG 剤 120 mg 深部皮下 4 週ごとに 1 回 3.9 年（計画：8 年）	無症候性膵・消化管 NET 患者	88 名	完了 参考資料	5.3.5.2-4
安全性 有効性	E-47-52030-718	有効性 安全性 薬物動態	非盲検 多施設共同 用量調節	ATG 剤 60、90、又は 120 mg 深部皮下 4 週ごとに 1 回 6 ヵ月	カルチノイド症候を伴う NET 患者	71 名	完了 参考資料	5.3.5.2-5

表 2.7.6-1　臨床試験の一覧表（続き）

試験の種類	治験実施計画書番号	治験の目的	治験デザイン	治験薬 投与方法 投与期間	対象患者	組入れ被験者数	治験の状況、評価／参考資料	治験報告書添付場所
安全性 有効性	E-54-52030-021	有効性 安全性	非盲検 多施設共同	PR 剤 30 mg 筋肉内投与 10 日～14 日ごとに 1 回 12 ヵ月	カルチノイド症候を伴う NET 患者	41 名	完了 参考資料	5.3.5.2-6
安全性 有効性	E-54-52030-025	有効性 安全性	非盲検 多施設共同	PR 剤 30 mg 筋肉内投与 14 日ごとに 1 回 12 ヵ月	カルチノイド症候を伴う NET 患者	38 名	完了 参考資料	5.3.5.2-7
安全性 有効性	E-99-52030-401	有効性 安全性	非盲検 非対照 多施設共同	IR 剤 750 μg／PR 剤 30 mg 皮下／筋肉内投与 IR 剤を 1 日 3 回、4 日間皮下投与後、PR 剤を 14 日ごとに 1 回、6 ヵ月	症候性 NET 患者（カルチノイド症候、VIP オーマ、ガストリノーマ、グルカゴノーマ）	55 名	完了 参考資料	5.3.5.2-8
安全性 有効性	A-99-52030-216	有効性 安全性	非盲検 無作為化 クロスオーバー 多施設共同	ATG 剤 90 又は 120 mg 深部皮下（自己投与又は医療従事者による投与） 4 週ごとに 1 回 7 又は 8 ヵ月	NET 患者	26 名	完了 参考資料	5.3.5.2-9

2.7.6.1　ATG剤 120 mgを 28 日ごとに深部皮下に投与した際の、無症候性膵・消化管神経内分泌腫瘍患者の無増悪生存期間に対する作用を検討する無作為化、二重盲検、層別化比較、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、第III相試験［5.3.5.1-1、 2-55-52030-726（評価資料）］

2.7.6.1.1　試験の概要

表 2.7.6.1-1　試験方法

項　　目	内　　容
治験の標題	ATG 剤 120 mg を 28 日ごとに深部皮下に投与した際の、無症候性膵・消化管神経内分泌腫瘍患者の無増悪生存期間に対する作用を検討する無作為化、二重盲検、層別化比較、プラセボ対照、並行群間、多施設共同、第 III 相試験
治験実施計画書番号	2-55-52030-726
開発のフェーズ	第 III 相試験
目　　的	主要目的： • 高分化型又は中分化型の無症候性膵・消化管神経内分泌腫瘍（NET）の被験者を対象に、28 日ごとに投与した ATG 剤 120 mg が無増悪生存期間（PFS）に及ぼす効果をプラセボと比較評価すること。 副次的目的： • Week 48 及び Week 96 に疾患の増悪（PD）を認めない生存被験者の割合を両群間で比較すること。 • PD を認めた被験者において、PD を認めるまでの時間を両群間で比較すること。 • 全生存期間（OS）を評価すること。 • 欧州癌研究治療機関（EORTC）の生活の質（QOL）に関する質問票（EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-GI.NET 21）に対する ATG 剤 120 mg の効果をプラセボと比較評価すること。 • クロモグラニン A（CgA）濃度及びベースライン時（Visit 2）の濃度が高かった他の腫瘍ペプチドマーカーに対する ATG 剤 120 mg の効果をプラセボと比較評価すること。 • ATG 剤 120 mg の臨床的及び生物学的安全性プロファイルを評価すること。 • 抗ランレオチド抗体の発現状況を評価すること。 • ATG 剤 120 mg の薬物動態プロファイルを評価すること。
治験デザイン	無作為化、二重盲検、層別化比較、プラセボ対照、並行群間、多施設共同試験

表 2.7.6.1-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
診断及び主な組入れ基準	以下基準を満たす患者を組入れた。 • 文書で同意を取得した患者 • 18 歳以上の患者 • 中央判定機関で評価した組織学的基準によって確認された NET 患者 • 転移性疾患及び／又は局所浸潤腫瘍があり手術不能な患者、又は手術を拒否した患者（文書化されている） • 中央判定の評価で固形癌の腫瘍縮小評価判定基準［RECIST（ver. 1.0）］に基づく測定可能な腫瘍がある患者 • ホルモン関連の症状がない患者 • 中央判定の評価で高分化型又は中分化型腫瘍がある患者 • 腫瘍原発部位が不明である、又は膵臓、中腸、後腸における原発巣局在が確認された無症候性膵・消化管 NET 又はプロトンポンプ阻害薬で適切にコントロールされた（試験登録前 4 ヵ月にわたって安定している）ガストリノーマがある患者 • 増殖指数（Ki67）<10%の腫瘍がある患者又は検体で Ki67 抗原が確実に定量化できなかった患者の場合は（中央判定の評価で）分裂像数が 2/10HPF 以下である患者 • スクリーニング期間中又は治験登録（Visit 1）前 6 ヵ月以内に、標的病変が存在する臓器のオクトレオスキャンが Krenning スケールでグレード 2 以上である患者 • 世界保健機関（WHO）のパフォーマンススコアが 2 以下である患者 • 患者に癌の既往歴がある場合又は治験責任医師の考えで臨床的 PD のエビデンスがあった場合にスクリーニング来院前 6 ヵ月以内に生検を受けた患者
被験者数	計画時：200 名 スクリーニング時：264 名 無作為割付け時（ITT 集団）：204 名 治験実施計画書適合集団（PPS）：197 名 安全性解析対象集団：204 名

表 2.7.6.1-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
治　験　薬	被験薬： ランレオチド濃度は、0.246 mg/mg であった。ATG 剤 120 mg は、外径 1.4 mm、長さ 2 cm の針を取り付けた 0.5 mL プレフィルドシリンジで供した。 プラセボ： プラセボは、生理食塩水 0.9%からなり、以下のとおりに提供した： 米国を除くすべての国では、塩化ナトリウム（NaCl）0.9%溶液 1 mL を含有する 2 mL のガラス製アンプル、米国のみ 0.9% NaCl 溶液 5 mL を含有する 5 mL のプラスチック製アンプル。 ラミネートバックに密封された、外径 1.4 mm、長さ 2 cm の針を取り付けた空の 0.5 mL シリンジ。
投与量及び投与方法	ATG 剤 120 mg 又はプラセボを 4 週ごとに 1 回投与した。
治　験　期　間	96 週間
検査・観察項目	表 2.7.6.1-2 参照
検査・観察時期	表 2.7.6.1-2 参照
評価項目（方法）及び評価基準	有効性： • RECIST（ver. 1.0）に基づく腫瘍評価：腫瘍検査法はコンピュータ断層撮影（CT スキャン）を第一選択とし、可能な限り CT スキャンを実施した。 • OS：治験責任医師が 1 年に 1 回、治験薬の初回投与日と同じ日に治験後の生存状態を記録した。生存状態（生存又は死亡）、死亡した場合は死亡日と、死亡が NET に関連したものかかどうかの判定結果（判明している場合のみ）と併せて記録した。 • QOL 評価：被験者は、EORTC QLQ-C30 及び EORTC QLQ-GI.NET21 質問票を用いて記入した。 • 腫瘍マーカー：CgA 濃度を評価した。 • 他の腫瘍マーカー：全腫瘍マーカープロファイルの一部として、膵ポリペプチド、ガストリン、血管作動性腸管ペプチド（VIP）、グルカゴン、インスリン、尿中 5-ヒドロキシインドール酢酸（5-HIAA）を評価した。 安全性： • 有害事象 • バイタルサイン及び理学的診察 • 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査） • 抗ランレオチド抗体価を調べるための血液検体 • 胆嚢超音波検査 • 心電図（ECG）

表 2.7.6.1-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
主要評価項目に関する統計及び解析方法	1. 主解析 （1）主要有効性解析 主要有効性評価項目は、無作為割付けから中央での評価による PD 又は死亡までの期間として算定される PFS とした。 PFS＝［(イベント発現日－無作為割付け日）+1］／7（週） ITT 集団に基づく PFS の主要有効性解析は、ベースライン時の層別化因子（ベースライン時の PD の有無及び登録時の前治療の有無）を層とする層別ログランク検定を用いて実施した。ベースライン時に PD を認めた被験者数が少なかったため、ベースライン時に PD あり及び登録時に前治療ありの層と、ベースライン時に PD あり及び登録時に前治療なしの層を統合することにした。解析における無作為割付けの層別化因子は、4 層ではなく 3 層とした。 （2）主要有効性パラメータの補足的解析 主要有効性パラメータの補足的解析は PPS を対象に行い、非層別ログランク検定、及びベースラインの層別化因子（ベースライン時の PD の有無及び登録時の前治療の有無）を共変量とするコックス比例ハザード（Cox PH）モデルを用いた。 （3）主要有効性パラメータに関する追加解析 主要有効性パラメータの感度分析： 主要有効性パラメータについて 5 件の感度分析を実施し、結果の頑健性を評価した • 感度分析 1 では、中央判定で安定（SD）と評価されたが、治験責任医師が臨床的 PD による中止と判断した場合もイベントに含めて検討した。 • 感度分析 2 では、すべての治験中止（PD を含むすべての中止）もイベントに含めて検討した。 • 感度分析 3 は主要解析と類似していたが、予定された放射線学的関連評価の名目上の日付に打ち切り及びイベント日をマッピングすることにより、追跡スケジュールの潜在的な偏りを調整した。 • 感度分析 4 では、2 年目の CT／核磁気共鳴画像法（MRI）スキャンの頻度低下が偏りにつながった可能性があるかどうかを検討した。 • 感度分析 5 は、PFS を無作為割付け時点ではなく治療開始時点から算定することを除き、主要解析と同様に実施した。

表 2.7.6.1-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
主要評価項目に関する統計及び解析方法（続き）	(3) 主要有効性パラメータに関する追加解析（続き） 部分集団解析及びベースライン共変量の潜在的な影響に関する探索的解析 事前に定めた以下の部分集団変数について、主要有効性評価項目の主要解析を実施した： ベースライン時の PD の有無、登録時の前治療の有無、腫瘍原発部位（膵臓、中腸、後腸、その他／不明）、被験者が米国で登録されたかどうか（米国又は米国以外）。部分集団内の症例数が小さかったため、ログランク検定を用いた層別化は実施しなかった。 放射線学的評価のタイミングの記述的要約： 無作為割付けから各放射線学的評価までの日数を治療群ごとに要約することで、腫瘍評価スケジュールの系統的差異を検討した。 2 年目における予定外の放射線学的評価の記述的要約： 治験期間を通じて、CgA を 12 週間ごとに評価した。1 年目は 12 週間ごと、2 年目は 24 週間ごとに CT スキャンを実施した。更に、Week 60 又は Week 84 に CgA がベースラインから 50%超増加した場合、参加中止時（既に過去 4 週間以内に実施されている場合は除く）、又は治験期間中に PD の臨床的／生物学的徴候を認めた場合のいずれかの時点で、規定外の放射線学的評価を実施した。 標的病変サイズの変化： 標的病変の最長径の和に加えて、ベースラインからの変化（変化量及び変化率）に関する要約表を各来院の治療群ごとに示した。 2. 副次解析 • Week 48 及び 96 で［RECIST（ver. 1.0）を用いた中央判定での PD 判定による］PD を認めない生存被験者の割合を、ベースラインの層別化因子（ベースライン時の PD の有無及び登録時の前治療の有無）を共変量に用いた多重ロジスティック回帰分析を用いて、治療群間で比較した。 • PD［RECIST（ver. 1.0）に基づく中央判定による PD 及び中央の評価では SD であるが、治験責任医師の判断に基づく臨床的 PD の双方］を認めた被験者部分集団の無増悪期間は、カプラン・マイヤー推定及びログランク検定によって治療群ごとに要約した。

表 2.7.6.1-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
主要評価項目に関する統計及び解析方法（続き）	2. 副次解析（続き） • OS の算定は、あらゆる原因による死亡を用いた。OS は、治験を終了した最後の被験者のデータが利用可能になった時点で評価し、無作為割付けからあらゆる原因による死亡までの期間と定義した。 • QOL は、EORTC QLQ-C30 及び QLQ-G.I.NET21 質問票によって評価した。 • CgA の変化は、ベースラインの層別化因子を共変量に用いた多重ロジスティック回帰分析を用いて、Week 12、24、36、48、60、72、84、96、及び最終評価時の各時点において CgA 濃度がベースラインから 50%以上低下した被験者の割合を治療群間で比較することによって評価した。 • ベースライン、Week 48、96、最終評価時の腫瘍マーカー（膵ポリペプチド、ガストリン、VIP、グルカゴン、インスリン、及び尿中 5-HIAA）値の変化及び尿中クレアチニンの変化を、治療群ごと及び来院ごとに要約し、治療群、一つ一つの腫瘍マーカー又は尿中クレアチニンそれぞれのベースライン値及びベースラインの層別化因子を含む共分散分析（ANCOVA）モデルによって分析した。 • ベースラインの数値が正常範囲を上回る被験者の部分集団については、ベースライン値と Week 12、24、36、48、60、72、84、96、及び最終評価時の腫瘍マーカーの変化を治療群及び来院ごとに要約し、単変量 t-検定を用いて解析した（被験者数が十分である場合は、t-検定を治療群、各腫瘍マーカーのベースライン値、及びベースラインの層別化因子を含む ANCOVA モデルに置き換えた）。 • Week 48 の数値が正常範囲を上回る被験者の部分集団についても、上記と同じ解析を実施した。
結　　論	ATG 剤 120 mg は無症候性膵・消化管 NET 被験者の PFS をプラセボと比較して著明に改善した。更に、ベースラインの腫瘍マーカーが高値であった被験者の集団における PFS に対する効果は基準値範囲内の被験者で観察されるものと一致し、主要評価項目の全体的な解析で認めた結果に矛盾しなかった。全体として、本治験の結果は ATG 剤の抗腫瘍活性の明確なエビデンスを提供し、膵・消化管 NET 患者の治療アルゴリズムへの組入れを支持するものと考える。

表 2.7.6.1-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
実　施　施　設	治験実施施設：オーストリア、ベルギー、チェコ共和国、デンマーク、フランス、ドイツ、インド、イタリア、ポーランド、スロバキア、スペイン、スウェーデン、英国、米国の 48 施設が被験者を募集した。
治　験　期　間	最初の患者の登録日：2006 年 6 月 [redacted] 日 最後の患者の完了日：2013 年 4 月 [redacted] 日
報 告 書 作 成 日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

表 2.7.6.1-2 検査・観察時

	Screening Period		Treatment Period																								Compl./ withd. Visit	Post Study Survival Status
Visit	V1		V2			V3			V4			V5			V6						V7						V8	
Week	≤14 weeks		W1	W4	W8	W12	W16	W20	W24	W28	W32	W36	W40	W44	W48	W52	W56	W60	W64	W68	W72	W76	W80	W84	W88	W92	W96	
Lanreotide/placebo administration			X [a)]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Written informed consent	X																											
Demographics & medical history	X																											
Eligibility criteria	X		X																									
WHO performance score	X																											
Octreoscan	X [b)]																											
Tumour biopsy	X [c)]																											
Pregnancy test (if appropriate)	X																											
RANDOMISATION			X																									
CT scan	X [d)]	X [e)]				X			X			X			X						X						X	
Full tumour marker profile [f)]			X												X												X	

Lanreotide＝ATG 剤、V＝Visit、W＝Week、

注：最終スキャンは Week 96 に全例で実施されない場合に実施する。CT スキャンを測定できない場合に限り、代替として MRI スキャンを実施した。

a）治験責任医師の臨床的判断に従い、必要に応じて被験者は実施医療機関に 8 時間滞在した

b）Visit 1 前 6 ヵ月以内に実施されている場合は、実施は不要

c）無作為割付け前に実施されている場合、既往の腫瘍について Visit 1 前 6 ヵ月以内に実施されている場合、PD のエビデンスがある場合、及び RECIST（ver.1.0）に基づく中央判定で PD が確認されている場合は実施不要とした

d）Visit 1 前 24 週間以内に実施されていない場合は、Visit 1 後に速やかに実施する

e）CT スキャン 1 が Visit 1 後に実施された場合は、CT スキャン 1 の 12 週後に実施。CT スキャン 1 が Visit 1 前に実施されている場合は CT スキャン 1 後 12 週～24 週間に実施する

f）全腫瘍マーカープロファイル：CgA、膵ポリペプチド、ガストリン、グルカゴン、インスリン、尿中 5-HIAA、VIP

出典：［5.3.5.1-1 海外 726 試験 Appendix 16.1.1］

表 2.7.6.1-2 検査・観察時（続き）

	Screening Period		Treatment Period																								Compl./ withd. Visit	Post Study Survival Status
Visit	V1		V2			V3			V4			V5			V6						V7						V8	
Week	≤14 weeks		W1	W4	W8	W12	W16	W20	W24	W28	W32	W36	W40	W44	W48	W52	W56	W60	W64	W68	W72	W76	W80	W84	W88	W92	W96	
CgA + any elevated tumour marker(s) at baseline or Visit 6						X			X			X						X			X			X				
Quality of life			X			X			X			X			X						X						X	
Physical examination	X		X			X			X			X			X						X						X	
Vital signs	X		X			X			X			X			X						X						X	
Blood sample for lanreotide assay			X [g)]	X		X		X [g)]	X			X			X						X						X	
Blood sample for anti-lanreotide antibodies			X						X						X						X						X	
Clinical laboratory test [h)]	X		X												X												X	
Gallbladder echography			X [i)]												X												X [j)]	
ECG			X												X												X	
AEs	←																		→									
Concomitant medication	←																		→									
Post study survival status																												X [k)]

Lanreotide＝ATG 剤、V＝Visit、W＝Week、

注：最終スキャンは Week 96 に全例で実施されない場合に実施する。CT スキャンを測定できない場合に限り、代替として MRI スキャンを実施した。

g）1 回目及び 6 回目の治験薬投与後に追加で 2 検体を採取する（Week 1 と Week 4 の間及び Week 20 と Week 24 の間）

h）臨床検査：血液学的検査及び血液生化学的検査

i）Visit 2 前 24 週以内に実施されている場合は不要

j）中止時の来院では実施不要

k）治験責任医師は初回投与の日から 1 年ごとに生存確認を行った。生存状況（生存又は死亡）については、可能な場合、死亡日と NET に関連した死亡であるかどうかを確認した

出典：［5.3.5.1-1 海外 726 試験 Appendix 16.1.1］

2.7.6.1.2　被験者の内訳

2-55-52030-726 試験（以下、海外 726 試験）では、14 ヵ国の 48 施設で合計 264 名の被験者がスクリーニング対象となった。101 名が ATG 剤群に、103 名がプラセボ群に無作為割付けされた。無作為割付けされた 204 名が ITT 集団を構成する。これらの被験者のうち、30 名（ATG 剤群 16 名、プラセボ群 14 名）が米国で、174 名（ATG 剤群 85 名、プラセボ群 89 名）が米国以外で登録された。被験者の内訳を図 2.7.6.1-1 に示す。

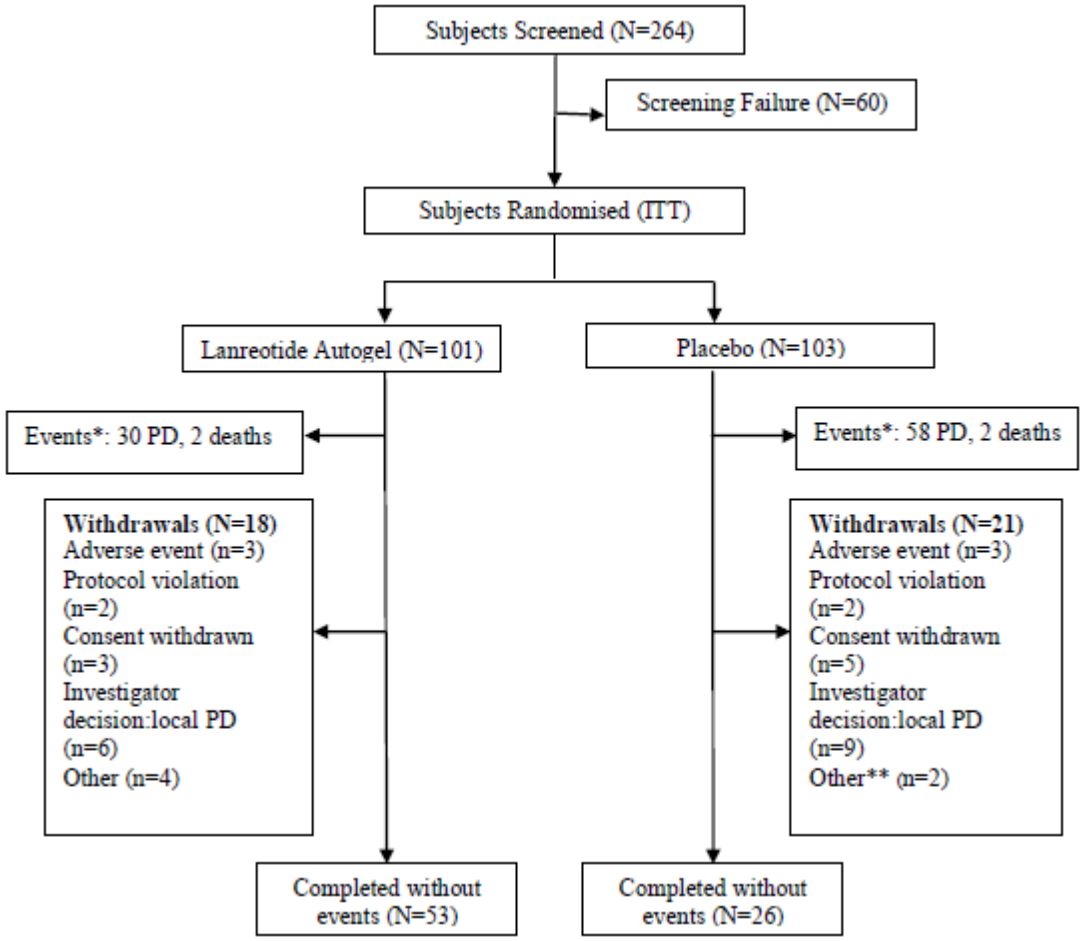


図 2.7.6.1-1　被験者の内訳

N＝被験者数
* ATG 剤群の 2 名及びプラセボ群の 2 名が有害事象のために治験を中止した後、死亡した。プラセボ群の 2 名は中止時の CT スキャンで PD が確認された
**中央判定により PD と判定された 1 名を含む。データベース固定時には当該被験者の判定結果は確認されていなかった［5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Table 14.1.1］
出典：［5.3.5.1-1 海外 726 試験 Figure 2］

無作為割付けされた被験者 204 名すべてが治験薬の投与を受けた。これらの被験者のうち、ATG 剤群の 85 名、プラセボ群の 86 名を含む 171 名（84%）が治験を完了した。全体では、79 名がイベント（すなわち、中央判定による PD の判定又は死亡）を伴うことなく治験を完了し、このうち 53 名が ATG 剤群、26 名がプラセボ群であった。

イベントが発現した被験者の割合は、プラセボ群で 60 名であったのに対し、ATG 剤群で 32 名であった。有害事象により治験を中止した被験者はプラセボ及び ATG 剤群でそれぞれ 3 名であった。他の中止理由も群間で類似していた（表 2.7.6.1-3）。

表 2.7.6.1-3　中止理由（ITT集団）

	ATG 剤 120 mg (N=101)	プラセボ (N=103)	Total (N=204)
	n (%)		
Number of completers	56 (55.4)	34 (33.0)	90 (44.1)
Number of withdrawals	45 (44.6)	69 (67.0)	114 (55.9)
Adverse event	3 (3.0)	3 (2.9)	6 (2.9)
Disease progression[#]	27 (26.7)	49 (47.6)	76 (37.3)
Protocol violation	2 (2.0)	2 (1.9)	4 (2.0)
Consent withdrawn	3 (3.0)	5 (4.9)	8 (3.9)
Locally assessed progression[##]	6 (5.9)	9 (8.7)	15 (7.4)
Other	4 (4.0)	1 (1.0)	5 (2.5)

N＝各群の被験者数、n＝評価のある被験者数、割合（%）は N に基づき算出した
[#] RECIST（ver.1.0）に基づく中央判定による PD。1 名が（プラセボ群）中央判定で PD と判定され治験を中止したが、データベースロックの時点では中央判定の結果は誤って SD と記録されていた。この被験者は、感度分析 2 を除く PFS の解析では PD のための打ち切り例とした。治験中止までの期間についても同様に取り扱った
[##] 治験責任医師による臨床的 PD と判定されたための中止例であるが、中央判定では SD と判定された
出典：［5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Listing 16.2.1.1、Table14.1.1］

全体として、ATG 剤治療を受けた被験者はプラセボ治療を受けた被験者に比べて治験中止までの期間が長期であった。個々の中止理由及び全体について、早期中止までの期間を検討した結果、PD 以外の中止理由は両群間で類似していたことから、ATG 剤群の被験者でプラセボ群に比べ治験中止までの期間が長期であった理由は、ATG 剤群の被験者で長期の PFS が得られたためと推察された［5.3.5.1-1 海外 726 試験 14.1 項 Figure 7.2～7.8］。

盲検下データ評価委員会（the Blind Data Review Meeting）は PPS から除外すべき重大なプロトール違反の被験者を盲検解除前に特定した。全体では、ATG 剤群の 5/101 名（5.0%）、プラセボ群の 2/103 名（1.9%）の計 7 名を PPS から除外した。PPS からの被験者の除外理由を表 2.7.6.1-4 に示した。

最も多く報告された除外の理由は「放射線核種による治療歴」で、ATG 剤群 3/101 名（1.5%）の被験者について報告された。全体として、それまで ATG 剤治療を受けていた 3/101 名を含む 5 名が選択基準を満たさなかったにもかかわらず海外 726 試験に登録されていた。更に、ATG 剤群の被験者 1 名では 2 回連続して来院時に投与が記録されておらず、プラセボ群の被験者 1 名はベースライン来院時に非盲検用の治験薬が 1 回投与されていた。

データベース固定後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び[redacted] 日にフランスの 1 施設で行われた監査で、プラセボ群に無作為割付けされ、治療とは無関係の重篤な事象（錯乱状態）が発現した被験者 1 名について、2 回入院したにもかかわらず、1 回目の入院が治験依頼者に報告されていなかったことが判明し、GCP 違反と判断された。

表 2.7.6.1-4　PPSからの除外理由（ITT集団）

	ATG 剤 120 mg (N=101)	プラセボ (N=103)	Total (N=204)
	n (%)		
Number of subjects excluded from the PPS population	5 (5.0)	2 (1.9)	7 (3.4)
Reason for exclusion			
Krenning scale <2	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Previous treatment with radionuclide	3 (3.0)	0	3 (1.5)
Previous treatment with an SSTa	0	1 (1.0)	1 0.5)
Randomisation pack number different across the study[a)]	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Study treatment administration of open-label extension IMP[b)]	0	1 (1.0)	1 (0.5)

IMP＝治験薬、N＝各群の被験者数、n＝評価のある被験者数、SSTa＝ソマトスタチンアナログ
a）1 名の被験者には Week 60 及び Week 64 での 2 回連続して投与記録がなかったため、重要な逸脱とした
b）プラセボ群の被験者 1 名はベースラインの来院時に誤って海外 729 試験の非盲検用の治験薬が投与された
出典：［5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Table 14.1.2.3、Listing 16.2.3.1、Listing 16.2.5.1.1］

2.7.6.1.3　被験者背景

両群間における人口統計学的特性、WHO パフォーマンスステータス、Krenning スケールのスコアのバランスは良好で、治験対象集団に一致していた。

平均年齢（標準偏差）は 62.7 歳（10.5 歳）であった。治験対象集団を構成する男女の割合は両群間で類似しており、被験者の大部分はコーカシアン／白人であった。

168/204 名（82.4%）の被験者の WHO パフォーマンスステータスは、0（正常な活動）であった。WHO パフォーマンスステータスが 2 を超えていた被験者はいなかった。全体での Krenning スケールのスコアの平均値（標準偏差）は 3.2（0.7）で、スコアが 1 以下の被験者はいなかった。ITT 集団の人口統計学的特性及びベースライン特性の要約を表 2.7.6.1-5 に示す。概して、部分集団における人口統計学的特性は解析対象集団全体のそれと類似していた。

表 2.7.6.1-5　人口統計学的及び他のベースライン特性（ITT集団）

	ATG 剤 120 mg (N=101)	プラセボ (N=103)	Total (N=204)
Age (years)			
n	101	103	204
Mean（標準偏差）	63.3 (9.8)	62.2 (11.1)	62.7 (10.5)
Range	30 - 83	31 - 92	30 - 92
Sex, n (%)			
Male	53 (52.5)	54 (52.4)	107 (52.5)
Female	48 (47.5)	49 (47.6)	97 (47.5)
Race, n (%)			
Asian	2 (2.0)	5 (4.9)	7 (3.4)
Black/African American	2 (2.0)	2 (1.9)	4 (2.0)
Caucasian / White	97 (96.0)	96 (93.2)	193 (94.6)
Other	0	0	0
Height (cm)			
n	96	99	195
Missing	5	4	9
Mean（標準偏差）	168.4 (9.2)	168.4 (10.4)	168.4 (9.8)
Range	148 - 193	144 - 194	144 - 194
Weight (kg) [a)]			
n	101	102	203
Missing	0	1	1
Mean（標準偏差）	77.6 (16.4)	75.8 (19.1)	76.7 (17.8)
Range	46 - 128	40 - 133	40 - 133
BMI (kg/m^2) [b)]			
n	96	99	195
Missing	5	4	9
Mean（標準偏差）	27.32 (4.89)	26.67 (5.88)	26.99 (5.41)
Range	19.1 - 41.0	16.0 - 46.0	16.0 - 46.0
WHO performance status score, n (%)			
0 (normal activity)	84 (83.2)	84 (81.6)	168 (82.4)
1 (restricted activity)	17 (16.8)	17 (16.5)	34 (16.7)
2 (in bed <50% of the time)	0	2 (1.9)	2 (1.0)
3 (in bed >50% of the time)	0	0	0
4 (bedridden)	0	0	0
Krenning scale			
Grade 0	0	0	0
Grade 1	0	0	0
Grade 2	15 (14.9)	15 (14.6)	30 (14.7)
Grade 3	53 (52.5)	51 (49.5)	104 (51.0)
Grade 4	33 (32.7)	37 (35.9)	70 (34.3)

N＝各群の被験者数、n＝評価のある被験者数

a）ベースラインでの体重（Week 1）。ベースラインが欠測の場合、スクリーニング時の値を用いた

b）BMI（kg/m^2）＝体重（kg）／［身長(m)］^{2}

出典：［5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Table 14.1.5.1、Table 14.1.6.1］

2.7.6.1.3.1　　腫瘍の特性

ATG 剤群で腫瘍原発部位が膵臓又は中腸であった被験者［それぞれ 42/101 名（41.6%）、33/101 名（32.7%）］は、プラセボ群［それぞれ 49/103 名（47.6%）、40/103 名（38.8%）］に比べて少なかった。ATG 剤群で、腫瘍原発部位が後腸又はその他／不明であった被験者の割合［それぞれ 11/101 名（10.9%）、15/101 名（14.9%）］は、プラセボ群［それぞれ 3/103 名（2.9%）、11/103 名（10.7%）］に比べて高かった。4/204 名（2.0%）（各群 2 名）の被験者のガストリノーマは PPI によってコントロールされていた。

肝腫瘍量が 25%～50%であった被験者の割合は ATG 剤群で 23/101 名（22.8%）、プラセボ群では 12/103 名（11.7%）であり、肝腫瘍の重量が高い被験者の割合は ATG 剤群で高かった。すべての腫瘍は高度に分化し、グレード 1 は、141/204 名（69.1%）で、Ki67 は 103/204 名（50.5%）の被験者で 2%以下であった。ITT 集団の腫瘍特性の詳細を表 2.7.6.1-6 に示す。腫瘍特性は、両群間で類似していた。

表 2.7.6.1-6　腫瘍の特性（ITT集団）

	ATG 剤 120 mg (N=101)	プラセボ (N=103)	Total (N=204)
	n (%)		
Primary tumour type			
Pancreas	42 (41.6)	49 (47.6)	91 (44.6)
Mid Gut	33 (32.7)	40 (38.8)	73 (35.8)
Hind Gut	11 (10.9)	3 (2.9)	14 (6.9)
Other/ Unknown	15 (14.9)	11 (10.7)	26 (12.7)
Gastrinoma controlled by PPI [a)]			
Yes	2 (2.0)	2 (1.9)	4 (2.0)
No	96 (95.0)	97 (94.2)	193 (94.6)
Missing	3 (3.0)	4 (3.9)	7 (3.4)
Biopsy performed			
Yes	101 (100.0)	103 (100.0)	204 (100.0)
No	0	0	0
Differentiation of tumour			
Well differentiated	100 (99.0)	103 (100.0)	203 (99.5)
Moderately differentiated	1 (1.0)	0	1 (0.5)
Poorly differentiated	0	0	0
Proliferation index Ki67 <10% or mitotic index <2 mitoses/10 HPF			
Yes	101 (100.0)	103 (100.0)	204 (100.0)
No	0	0	0
Proliferation index Ki67 (%)			
≤2%	52 (51.5)	51 (49.5)	103 (50.5)
>2% - ≤5%	24 (23.8)	19 (18.4)	43 (21.1)
>5% - <10%	7 (6.9)	10 (9.7)	17 (8.3)
≥10%	0	0	0
Unknown [b)]	18 (17.8)	23 (22.3)	41 (20.1)
Grade of tumour [c)]			
G1	69 (68.3)	72 (69.9)	141 (69.1)
G2	32 (31.7)	29 (28.2)	61 (29.9)
Missing	0	2 (1.9)	2 (1.0)
Hepatic tumour load			
0%	16 (15.8)	18 (17.5)	34 (16.7)
>0% - ≤10%	33 (32.7)	40 (38.8)	73 (35.8)
>10% - ≤25%	13 (12.9)	17 (16.5)	30 (14.7)
>25% - ≤50%	23 (22.8)	12 (11.7)	35 (17.2)
>50%	16 (15.8)	16 (15.5)	32 (15.7)
Previous chemotherapy for nonfunctioning enteropancreatic NET			
Yes	14 (13.9)	15 (14.6)	29 (14.2)
No	87 (86.1)	88 (85.4)	175 (85.8)
Previous surgery of the primary tumour			
Yes	40 (39.6)	39 (37.9)	79 (38.7)
No	61 (60.4)	64 (62.1)	125 (61.3)
Baseline CgA			
≤ULN	33 (32.7)	34 (33.0)	67 (32.8)
>1 - 2 ULN	25 (24.8)	18 (17.5)	43 (21.1)
>2 ULN	41 (40.6)	48 (46.6)	89 (43.6)
Missing	2 (2.0)	3 (2.9)	5 (2.5)

G1＝グレード 1、G2＝グレード 2、N＝各群の被験者数、n＝評価のある被験者数、PPI＝プロトンポンプ阻害薬、ULN＝基準値上限

a）ガストリノーマの被験者に対する割合

b）Ki67 が 10%未満とされたが、その値が不正確であると考えられた例（これらの被験者は mitotic index（分裂指数）が 2 mitoses/10 HPF 以下であることから組入れられた）
c）G1＝分裂指数が 2 mitoses/10 HPF 未満及び／又は Ki67 が 2%以下、G2＝分裂指数が 2～20 mitoses/10 HPF 及び／又は Ki67 が 2%超～20%以下
出典：［5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Table 14.1.7.2.1］

2.7.6.1.3.2　原疾患の病歴及び有効性の層別解析

（1）原疾患の病歴

全体では、診断からの経過期間の平均値（標準偏差）は 33.46 ヵ月（43.65 ヵ月）であり、ATG 剤群［32.56 ヵ月（46.06 ヵ月）］とプラセボ群［34.35 ヵ月（41.35 ヵ月）］の両群間で類似していた。

ベースライン時の PD の有無及び登録前の無症候性膵・消化管 NET の前治療の有無を、無作為割付け時の被験者の層別化因子として用いた。被験者の 95.6%でベースライン時に PD を認めず、84.3%の被験者には NET に対する前治療はなく、原疾患の病歴は両群間で類似していた。ITT 集団の原疾患の病歴を表 2.7.6.1-7 に示す。

表 2.7.6.1-7　原疾患の病歴（ITT集団）

	ATG 剤 120 mg (N=101)	プラセボ (N=103)	Total (N=204)
	n (%)		
Time since diagnosis [a](month)			
n	101	103	204
Mean（標準偏差）	32.56 (46.06)	34.35 (41.35)	33.46 (43.65)
Median	13.18	16.47	14.68
Range	2.0 - 269.3	3.2 - 216.6	2.0 - 269.3
Progression at baseline (PD), n(%)			
Yes	4 (4.0)	5 (4.9)	9 (4.4)
No	97 (96.0)	98 (95.1)	195 (95.6)
Previous therapy at entry (PT), n(%)			
Yes	16 (15.8)	16 (15.5)	32 (15.7)
No	85 (84.2)	87 (84.5)	172 (84.3)
Analysis Strata (PD x PT)			
PD/PT [b]	2 (2.0)	0	2 (1.0)
PD/No PT [b]	2 (2.0)	5 (4.9)	7 (3.4)
Stable Disease/PT	14 (13.9)	16 (15.5)	30 (14.7)
Stable Disease/No PT	83 (82.2)	82 (79.6)	165 (80.9)

N＝各群の被験者数、n＝評価のある被験者数、PT＝登録時の前治療
注：Progression at baseline＝RECIST（ver. 1.0）に基づく中央判定での PD、Previous therapy at entry＝登録前の無症候性膵・消化管 NET に対する治療
a）ベースライン来院（Week 1）からの時間（月数）
b）2 つの PD カテゴリーを解析では併合した
出典：［5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Table 14.1.7.1.1］

（2）有効性の層別解析

有効性データ解析で用いる層は、治験開始時の PD の有無と登録時の前治療の有無によって規定した。165/204 名（80.9%）の被験者には治験開始時の PD も登録時の前治療もなく、30/204 名（14.7%）では症状は SD で以前に治療を受けた経験があり、7/204 名（3.4%）には治験開始時の PD はあったが登録時の前治療はなく、治験開始時の PD と登録時の前治療の双方がある被験者は 2/204 名（1.0%）（いずれの被験者も ATG 剤群）のみであった。

音声自動応答システム（IVRS）による収集データにいくつかの誤りがあったため、解析の層別化は、無作為割付け中に IVRS によって提供された層別化情報ではなく、RECIST（ver. 1.0）に基づく中央判定で評価したベースライン時の実際の症状及び症例報告書に記録された前治療の有無に従って実施した。IVRS のデータでは 17 名の被験者に PD は「あり」であったが、中央判定の結果で PD は「なし」であった。1 名の被験者では、IVRS データで PD は「あり」であったが、中央判定の実際の結果でも PD は「あり」であった。

1 名の被験者では、IVRS データで前治療「あり」であったが、実際のデータで前治療はなかった。10 名の被験者では、IVRS データで前治療は「なし」であったが、実際のデータでは 1 回以上の前治療は「あり」であった。本報告では、患者を層別化する際にはすべて実際の患者の状態のデータを基に実施した。すなわち無作為割付けプロセス中に IVRS に記録された層別化情報によってではなく、原資料に基づく患者層を指す。

治験開始時に PD を認めた被験者数が少なかったため、治験開始時の PD あり及び登録時の前治療ありの層と、治験開始時に PD あり及び登録時の前治療なしの層とを統合した。可能な場合は、以下に示す残り 3 つの層での調整を伴う有効性解析を実施した。

- 被験者に無症候性膵・消化管 NET の前治療の有無にかかわらず、治験開始時に PD あり。
- 治験開始時の PD なしで、前治療あり。
- 治験開始時の PD なしで、前治療なし。

2.7.6.1.3.3　治験前の内科的及び外科的治療歴

200/204 名（98%）の被験者には少なくとも 1 件の基礎疾患又は手術歴があり、頻度は 2 群間で類似していた。最も多く認めた治療歴は、外科及び内科処置（166 名、81.4%）、次いで胃腸障害（115 名、56.4%）であった。全体で最も多く認めた基礎疾患は、高血圧 48.5%で、次いで胆嚢切除 37.7%であった。

本治験に無作為割付けされた被験者で、いずれかの群の被験者の 10%以上に認めた治験前の内科的及び外科的治療歴を表 2.7.6.1-8 に示す。

表 2.7.6.1-8　器官別大分類／基本語別の 10%以上の被験者に認めた治験前の重要な内科的及び外科的治療歴（ITT集団）

SOC PT	ATG 剤 120 mg (N=101)	プラセボ (N=103)	Total (N=204)
	n (%)		
Any medical or surgical history	100 (99.0)	100 (97.1)	200 (98.0)
Surgical and medical procedures	81 (80.2)	85 (82.5)	166 (81.4)
Cholecystectomy	41 (40.6)	36 (35.0)	77 (37.7)
Appendicectomy	20 (19.8)	20 (19.4)	40 (19.6)
Hysterectomy	11 (10.9)	11 (10.7)	22 (10.8)
Splenectomy	11 (10.9)	8 (7.8)	19 (9.3)
Colectomy	12 (11.9)	4 (3.9)	16 (7.8)
Gastrointestinal disorders	53 (52.5)	59 (57.3)	112 (54.9)
Gastrooesophageal Reflux Disease	12 (11.9)	13 (12.6)	25 (12.3)
Diarrhoea	11 (10.9)	8 (7.8)	19 (9.3)
Vascular disorders	53 (52.5)	60 (58.3)	113 (55.4)
Hypertension	49 (48.5)	50 (48.5)	99 (48.5)
Metabolism and nutrition disorders	38 (37.6)	47 (45.6)	85 (41.7)
Hyperlipidaemia	9 (8.9)	11 (10.7)	20 (9.8)
Diabetes Mellitus	8 (7.9)	12 (11.7)	20 (9.8)
Hypercholesterolaemia	7 (6.9)	12 (11.7)	19 (9.3)
Hepatobiliary disorders	34 (33.7)	31 (30.1)	65 (31.9)
Cholelithiasis	17 (16.8)	21 (20.4)	38 (18.6)
Social circumstances	32 (31.7)	32 (31.1)	64 (31.4)
Menopause	26 (25.7)	26 (25.2)	52 (25.5)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	34 (33.7)	29 (28.2)	63 (30.9)
Uterine Leiomyoma	10 (9.9)	6 (5.8)	16 (7.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	33 (32.7)	28 (27.2)	61 (29.9)
Osteoarthritis	12 (11.9)	8 (7.8)	20 (9.8)
Infections and infestations	33 (32.7)	32 (31.1)	65 (31.9)
Appendicitis	19 (18.8)	16 (15.5)	35 (17.2)
Investigations	23 (22.8)	17 (16.5)	40 (19.6)
Cardiac disorders	20 (19.8)	19 (18.4)	39 (19.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	20 (19.8)	21 (20.4)	41 (20.1)
Reproductive system and breast disorders	21 (20.8)	18 (17.5)	39 (19.1)
Psychiatric disorders	15 (14.9)	22 (21.4)	37 (18.1)
Insomnia	3 (3.0)	12 (11.7)	15 (7.4)
Renal and urinary disorders	18 (17.8)	17 (16.5)	35 (17.2)
Nervous system disorders	16 (15.8)	17 (16.5)	33 (16.2)
Injury, poisoning and procedural complications	16 (15.8)	13 (12.6)	29 (14.2)
Endocrine disorders	18 (17.8)	12 (11.7)	30 (14.7)
Immune system disorders	11 (10.9)	14 (13.6)	25 (12.3)
General disorders and administration site conditions	14 (13.9)	6 (5.8)	20 (98)
Skin and subcutaneous tissue disorders	7 (6.9)	12 (11.7)	19 (9.3)

N＝各群の被験者数、n＝被験者数
注：1 つの SOC で 1 名の被験者に複数の PT の事象が発現した場合、SOC の例数の集計では、1 名として集計した
事象名：MedDRA Version 16.0
出典：［5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Table 14.1.8.1］

ATG 剤群で併用手術処置がある被験者（22/101 名、21.8%）は、プラセボ群（34/103 名、33.0%）よりも少なかった。全体として、最も頻繁に報告された併用手術処置は、5/204 名（2.5%）の被験者で認めた抜歯で、次いで冠動脈ステント挿入（4/204 名、2%）であった。

2.7.6.1.3.4　　前治療及び併用薬

（1）NET に対する前治療

全体で 169/204 名（82.8%）が治験前に前治療薬を使用しており、前治療薬を使用した被験者の割合は 2 群間で類似していた。治験前に使用した前治療薬の種類は、表 2.7.6.1-8 に記載した治験前の内科的及び外科的治療歴と一致していた。

全体で、最も多く認めた治験前に使用した前治療薬の薬効分類は、被験者 51/204 名（25.0%）における PPI であった。全体で多く認めた薬剤は、アセチルサリチル酸（28/204 名、13.7%）及びオメプラゾール（22/204 名、10.8%）であった。

計 39/204 名（19.1%）の被験者が無症候性膵・消化管 NET に対する前治療薬を使用しており、前治療薬を使用した被験者の割合は両群間で類似していた。全体で多く認めた前治療の薬効分類はピリミジンアナログ（19/204 名、9.3%）で、全体として最も頻繁に使用された前治療薬はフルオロウラシル（16/204 名、7.8%）であった。治療群を問わず、1%以上の被験者で使用された無症候性膵・消化管 NET の前治療を、薬効分類及び一般名ごとに表 2.7.6.1-9 に示す。

表 2.7.6.1-9　1%以上の被験者に認めた無症候性膵・消化管NETに対する前治療薬（ITT集団）

Therapeutic class Preferred name	ATG 剤 120 mg (N=101)	プラセボ (N=103)	Total (N=204)
	n (%)		
Any prior medication	20 (19.8)	19 (18.4)	39 (19.1)
Pyrimidine analogues	8 (7.9)	11 (10.7)	19 (9.3)
Fluorouracil	7 (6.9)	9 (8.7)	16 (7.8)
Gemcitabine hydrochloride	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)
Capecitabine	0	2 (1.9)	2 (1.0)
Platinum compounds	5 (5.0)	6 (5.8)	11 (5.4)
Cisplatin	5 (5.0)	5 (4.9)	10 (4.9)
Carboplatin	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)
Nitrosoureas	4 (4.0)	6 (5.8)	10 (4.9)
Streptozocin	4 (4.0)	6 (5.8)	10 (4.9)
Anthracyclines and related substances	4 (4.0)	3 (2.9)	7 (3.4)
Doxorubicin	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Doxorubicin hydrochloride	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Podophyllotoxin derivatives	4 (4.0)	1 (1.0)	5 (2.5)
Etoposide	4 (4.0)	1 (1.0)	5 (2.5)
Other alkylating agents	1 (1.0)	4 (3.9)	5 (2.5)
Dacarbazine	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (2.0)
Yttrium (90y) compounds	4 (4.0)	0	4 (2.0)
Yttrium (90y)	4 (4.0)	0	4 (2.0)
Protein kinase inhibitors	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
Everolimus	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
Proton pump inhibitors	2 (2.0)	2 (1.9)	4 (2.0)
Esomeprazole magnesium	0	2 (1.9)	2 (1.0)
Somatostatin and analogues	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
Octreotide acetate	2 (2.0)	0	2 (1.0)

N＝各群の被験者数、n＝被験者数
注：同一の被験者が 1 つの薬効分類で複数の基本語の薬剤を使用していた場合、その薬効分類中では 1 名として集計した。治験薬投与前に投与が終了した薬剤は、前治療薬とした。治験薬投与開始前に投与を開始し、投与が継続されていた薬剤は、前治療薬及び併用薬とした
薬剤名：WHO-DD Version December 2012
出典：［5.3.5.1-1 海外 726 試験 Table 11］

無症候性膵・消化管 NET の前治療の有無は、無作為割付け時点での被験者の層別化に用いる要因であった。表 2.7.6.1-9 で無症候性膵・消化管 NET の前治療を受けた 6 名の被験者は、層別化で無症候性膵・消化管 NET の前治療があるとはみなさない。これらの被験者のうち 4 名は、腫瘍の種類がガストリノーマであることから PPI 治療のみを受け、2 名は無症候性膵・消化管 NET の治療としてではなく、治験実施計画書に準じた周術期治療の一環としてオクトレオチド治療のみを受けた。ATG 剤群で非薬物療法歴が報告された被験者はなかったが、プラセボ群では 3/103 名（2.9%）であった。

（2）併用薬

187/204 名（91.7%）の被験者が治験中に併用薬を使用し、その割合は両群間で類似していた。最も頻繁に報告された併用薬の薬効分類は、全体では 77/204 名（37.7%）の被験者が PPI であった。最も頻繁に報告された併用薬はパラセタモール 57/204 名（27.9%）であった。

酵素製剤を併用した被験者は ATG 剤群で 24/101 名（23.8%）、プラセボ群で 18/103 名（17.5%）であり、アヘンアルカロイド及びアヘンアルカロイドアナログを併用した被験者は ATG 剤群で 11/101 名（10.9%）、プラセボ群で 2/103 名（1.9%）であった。ATG 剤群では、プラセボ群に比べて酵素製剤、並びにアヘンアルカロイド及びアヘンアルカロイドアナログを併用した被験者が多かった。

PPI を併用した被験者は ATG 剤群で 34/101 名（33.7%）、プラセボ群で 43/103 名（41.7%）であり、オメプラゾールを併用した被験者は ATG 剤群で 14/101 名（13.9%）、プラセボ群で 21/103 名（20.4%）であった。プラセボ群の被験者では、ATG 剤群の被験者に比べて PPI 及びオメプラゾールを併用した被験者が多かった。

治験中に無症候性 NET に対する薬物療法を併用した被験者は、全体では 10/204 名（4.9%）、ATG 剤群で 3/101 名（3.0%）、プラセボ群で 7/103 名（6.8%）であった。全体で最も多く使用された NET に対する併用薬は、薬効分類では PPI 4/204 名（2.0%）であり、最も多く使用された薬剤は、オクトレオチド 3/204 名（1.5%）であった。

2.7.6.1.4　有効性

PFS の主要解析は、ITT 集団を対象に層別ログランク検定を用いて実施し、治験開始時の PD の有無及び登録時の無症候性膵・消化管 NET の前治療の有無によって層別化した。

主要有効性パラメータの補足的解析は PPS を対象に行い、非層別ログランク検定及びベースラインの層別化因子（治験開始時の PD の有無及び登録時の前治療の有無）を共変量とするコックス比例ハザード（Cox PH）モデルを用いた。これらの解析は、すべて 2.7.6.1.4.2 項に要約する。Cox PH モデルに関する詳細は、2.7.6.1.4.3 項に記載する。

主要有効性評価項目の他の解析には、事前に定めた部分集団解析は 2.7.6.1.4.4 項、感度分析、探索的共変量解析、及び事後多変量解析を実施した。すべての副次有効性評価項目については、2.7.6.1.4.11 項に記載した。

2.7.6.1.4.1　主要有効性評価項目：PFS

主要評価項目は治験薬の初回投与から 96 週間以内に生じた PD 又は死亡のいずれかまでの期間で、これを PFS とした。PFS は海外 726 試験終了時に算定した。

主要解析には、中央で評価された PD 及び治験期間中に発現した死亡のみをイベントとして含めた。治験期間中に発現した死亡は、試験薬投与期間中の死亡、最終の治験薬投与から 28 日以内に報告された死亡、及びその後の有害事象の安全性追跡調査期間中に報告された死亡とした。安全性追跡調査は、当該有害事象若しくは後遺症が回復するまで、又は治験責任医師が不要と判断するまで実施した。

ITT 集団では、ATG 剤群に無作為割付けされた被験者 101 名で 32 件（31%）のイベント、プラセボ群に無作為割付けされた 103 名では 60 件（59%）のイベントが観察された（図 2.7.6.1-2）。

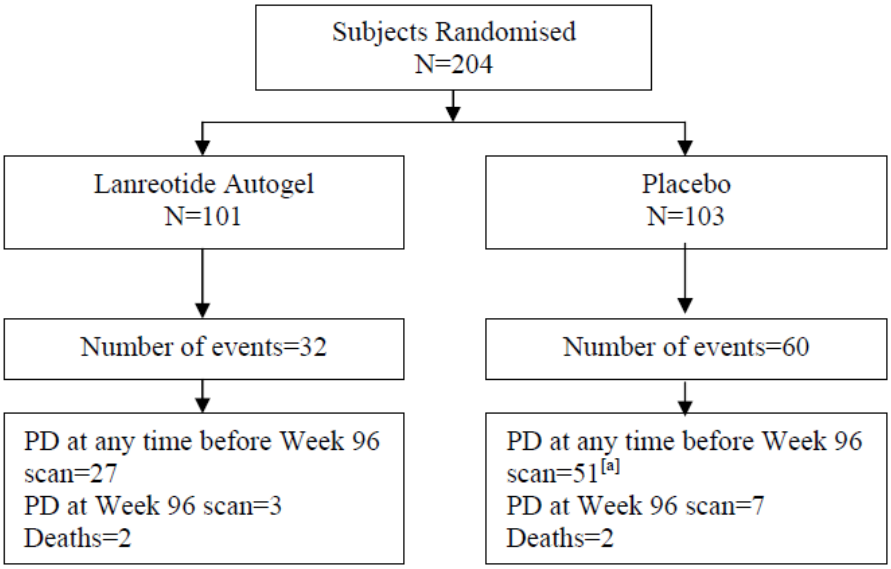


図 2.7.6.1-2　PFSについての主要解析でのイベント数（ITT集団）

Lanreotide Autogel＝ATG 剤、N＝各群の被験者数、PD＝中央で判定した疾患の増悪

[a] 1 名が中央判定で PD と判定され治験を中止したが、この 1 件の PD はデータベースロック時には確認されていなかった［5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Table 14.1.1］。当該被験者の判定は PFS の主要解析ではイベントに含めなかった

出典：［5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Table 14.1.1、Figure 1.2.1、Listing 16.2.1.1、Listing 16.2.6.1.1］

2.7.6.1.4.2　主要有効性解析

主要解析では、PFS において両群間に統計学的に有意な差を認めた（層別ログランク法、P＝0.0002、表 2.7.6.1-10 及び図 2.7.6.1-3）。ITT 集団における ATG 剤群の PFS の中央値は 96 週を超えていたのに対し、プラセボ群における中央値は 72 週［95%信頼区間（CI）：48.6 週～96.0 週］であった。同様の統計学的に有意な差は、層別化因子での調整を考慮しない解析でも確認された（非層別ログランク法、P＝0.0002）。最終スキャン実施時のカプラン・マイヤー推定では、ATG 剤群の被験者の 38%、プラセボ群の被験者の 78%が PD 又は死亡していた。ATG 剤による 96 週間の治療は、PD 又は死亡リスクを 53%低下させた（ハザード比＝0.47、95%CI：0.30～0.73）。

表 2.7.6.1-10　PFS（カプラン・マイヤー推定値及びログランク検定）（ITT集団）

ATG 剤 120 mg (N=101)					プラセボ (N=103)				
Survival time*	No. events	No. censored	No. at risk	Survival estimate	Survival time	No. events	No. censored	No. at risk	Survival estimate
0 weeks	0	0	101	1.0000	0 weeks	0	0	103	1.0000
12 weeks	3	4	94	0.9692	12 weeks	0	2	101	1.0000
24 weeks	10	7	84	0.8959	24 weeks	8	8	87	0.9191
36 weeks	13	10	78	0.8631	36 weeks	15	12	76	0.8429
48 weeks	19	11	71	0.7962	48 weeks	29	15	59	0.6846
72 weeks	24	16	61	0.7396	72 weeks	45	15	43	0.4990
96 weeks	31	30	40	0.6506	96 weeks	54	23	26	0.3899
103 weeks	32	69	0	0.6246	102 weeks	60	43	0	0.2199
Median (95%CI): NC					Median (95%CI): 72.0 weeks (48.6, 96.0)				
p-value†: 0.0002									
p-value††: 0.0002									

HR＝ハザード比、N＝各群の被験者数、PH＝比例ハザード
注：PFS の解析では RECIST（ver. 1.0）に基づく中央判定による PD 又は治験期間中に報告された死亡をイベントとした
* 生存期間は、規定の来院時の放射線評価ではなく、PFS に基づき次式で算出した［(イベント発現日又は打ち切り日）–無作為割付日＋1］/ 7。時点は予定のスキャン実施日で表示した（カプラン・マイヤー推定値の最終的な結果は［5.3.5.1-1 海外 726 試験 Statistical Appendix Section 16.1.9］に示した）。中央値の推定値は、カプラン・マイヤー法に基づき算出した
† 層別化したログランク検定の P 値はプラセボ群と ATG 剤群の比較であり、主要解析では、治験開始時の PD の有無及び登録時の無症候性膵・消化管 NET の前治療の有無に従って層別化した
†† 層別しないログランク検定の P 値はプラセボ群と ATG 剤群の比較である（補足的解析）
HR ＝0.47、95%CI：0.30～0.73 （Cox PH モデルに基づく補足的解析［5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Table 14.2.1.2.1］）
出典：［5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Table 14.2.1.1.1、Table 14.2.1.1.3］

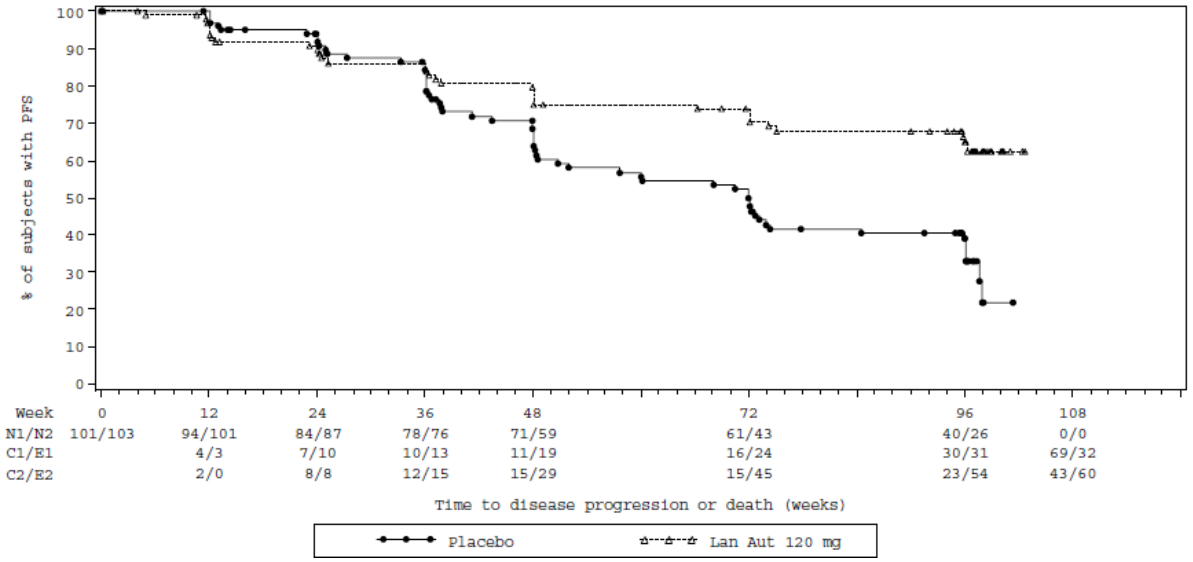


図 2.7.6.1-3　　PFS（カプラン・マイヤー曲線）（ITT集団）

Lan Aut＝ATG 剤、N1 /N2 ＝ATG 剤群のリスク集団の被験者数／プラセボ群のリスク集団の被験者数、
C1 / E1 ＝打ち切りの累積数／ATG 剤群でのイベント数、
C2 / E2 ＝打ち切りの累積数／プラセボ群でのイベント数
注:PFS の解析は治験期間中の中央判定により判定された PD 又は治験期間中に報告された死亡について実施した。
出典：［5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Figure 1.2.1］

2.7.6.1.4.3　　Cox PHモデルに基づく補足的解析

ベースラインの層別化因子で調整した Cox PH モデルに基づく解析では、96 週間の ATG 剤治療がプラセボ群と比較して、PD 及び死亡リスクを 53%低下させることが示された（ハザード比＝0.47、95%CI：0.30～0.73）（表 2.7.6.1-11）。この解析の結果は、主要有効性解析の結果を支持するものであった。

表 2.7.6.1-11　PFS：Cox PHモデル（ITT集団）

Variable (Reference level)	df	Parameter estimate	Standard error of estimate	Wald Chi-square	Prob > Chi-square	HR (95%CI for HR)
Treatment (Placebo)	1	-0.754	0.223	11.40	0.0007	0.47 (0.30, 0.73)
Progression at baseline (No)	1	1.010	0.433	5.45	0.0195	2.75 (1.18, 6.41)
Previous therapy at entry (No)	1	0.359	0.284	1.59	0.2068	1.43 (0.82, 2.50)

df＝自由度、HR＝ハザード比、PH＝比例ハザード
注：PFS の解析では RECIST（ver. 1.0）に基づく中央判定による PD 及び治験期間中に報告された死亡をイベントとした。治療、中央判定で判定された治験開始治験開始時の PD の有無及び無症候性膵・消化管 NET に対する前治療の有無を共変量とした Cox PH モデルに基づき数値を算出した。ハザード比はモデル中の各変数における対照に対する相対的なハザード比である（ATG 剤群とプラセボ群、治験開始時の PD の有無、登録時の前治療の有無）
出典：［5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Table 14.2.1.2.1］

モデルに交互作用項を追加すると、ベースラインの疾患の状態（治験開始時の PD の有無）と治療間に有意な交互作用が生じ、治療の効果が治療前の PD の有無に応じて異なる可能性が示された［5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Table 14.2.1.2.7］。しかし、治験開始時に PD を認めた被験者が 9 名のみであることから、交互作用項を伴わないモデルの結果を重視することが妥当と考えられた（表 2.7.6.1-11）。

2.7.6.1.4.4　　主要有効性評価項目の事前に定めた部分集団解析

部分集団カテゴリー内の症例数が少なかったため、層別化因子を考慮せずにログランク検定を実施した。Cox PH モデルによる事後解析を実施し、部分集団内のハザード比を求めた。これらの結果を部分集団内の治療効果の定量化に役立てるために示す。

（1）治験開始時の PD 及び登録時の前治療

ベースラインの層別化因子に基づく部分集団解析を表 2.7.6.1-12 に要約する。各部分集団のカプラン・マイヤー曲線を図 2.7.6.1-4 に示す。

表 2.7.6.1-12　PFS：無症候性膵・消化管NETに関する治験開始時の疾患の増悪及び前治療の有無による部分集団解析（ITT集団）

Subgroup	Treatment	N	Median PFS in weeks (95%CI)	Logrank p-value [a)]	HR (95%CI)	Cox PH p-value [b)]
Progression at baseline						
Yes	ATG 剤 120 mg	4	12.4 (11.9, 12.7)	0.2225	2.69 (0.43, 16.71)	0.2889
	プラセボ	5	24.9 (12.1, NC)			
No	ATG 剤 120 mg	97	NC	<0.0001	0.40 (0.26, 0.63)	<0.0001
	プラセボ	98	72.1 (50.7, 96.0)			
Previous therapy at entry						
Yes	ATG 剤 120 mg	16	95.9 (24.0, NC)	0.6808	0.81 (0.29, 2.24)	0.6820
	プラセボ	16	57.6 (13.3, NC)			
No	ATG 剤 120 mg	85	NC	<0.0001	0.39 (0.24, 0.63)	0.0001
	プラセボ	87	72.1 (48.6, 96.1)			

HR＝ハザード比、N＝各群の被験者数、NC＝算出不能、PH＝比例ハザード
注：PFS の解析では RECIST（ver. 1.0）に基づく中央判定による PD 及び治験期間中に報告された死亡をイベントとした。カプラン・マイヤー法に基づき中央値の推定値を算出した。ハザード比はプラセボ群に対する ATG 剤群の相対的なハザード比である（ハザード比 1 未満の場合、ATG 剤が優位となる）
a）非層別ログランク検定での P 値は ATG 剤とプラセボとの比較である
b）治療項のみを事後の Cox PH モデル解析で得られた P 値
出典：［5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 14.2.1.2.9.1、Table 14.2.1.1.5、Table 14.2.1.1.6］

治験開始時に疾患の増悪を認めた 9 名の被験者の部分集団は、有効性の層別解析では 1 つの部分集団として評価した。

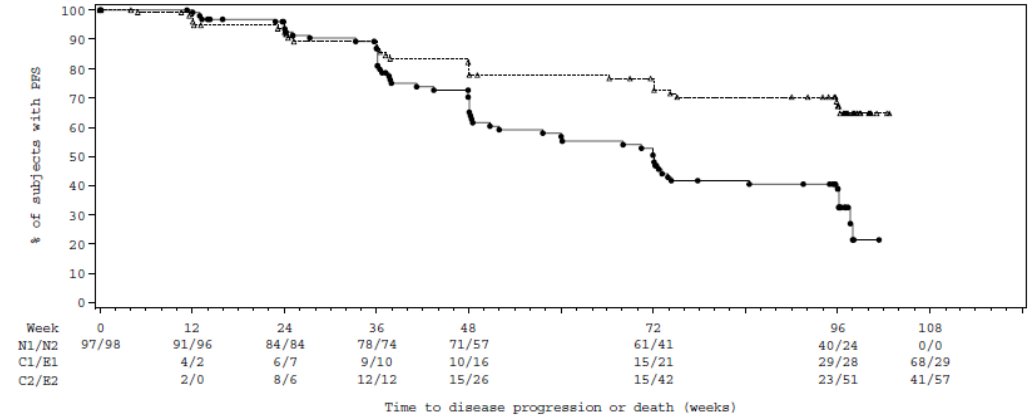
治験開始時に SD であった他の被験者 195 名では、ATG 剤によって PFS が有意に延長した（ログランク検定：P<0.0001）（図 2.7.6.1-4a）。

無症候性膵・消化管 NET の前治療がある被験者 32 名では、投与開始から 48 週間以内に生存曲線が交差し、1 年目の ATG 剤治療の効果の解釈が困難であった（図 2.7.6.1-4b）。しかしながら、48 週間を過ぎると曲線が明確に分離し、ATG 剤群の被験者に良好な結果が示された。

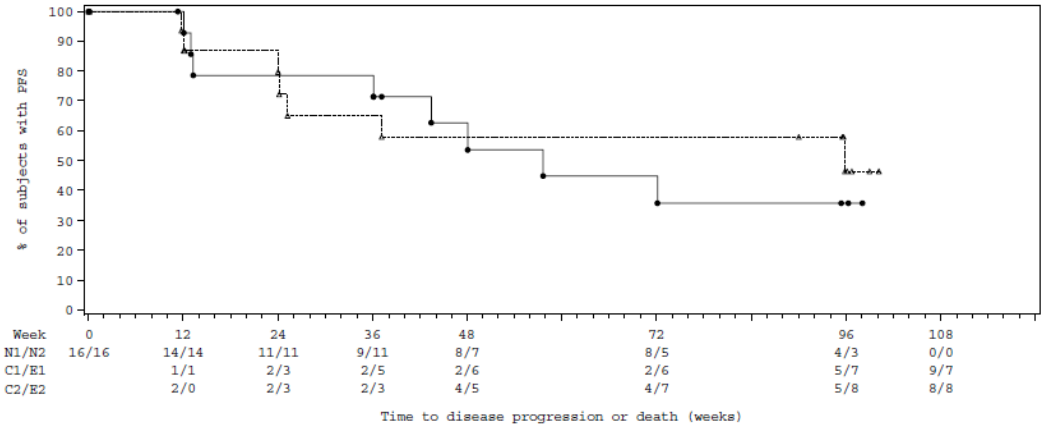
無症候性膵・消化管 NET の前治療がない被験者 172 名では、ATG 剤によって PFS が有意に延長した（ログランク検定：P<0.0001）（図 2.7.6.1-4c）。

事後 Cox PH 解析の結果は、カプラン・マイヤー曲線から得られたこれらの所見を支持するものと考える。

a. 治験開始時の PD なし（N＝195）



b. 登録時の無症候性膵・消化管 NET に対する前治療あり（N＝32）



c. 登録時の無症候性膵・消化管 NET に対する前治療なし（N＝172）

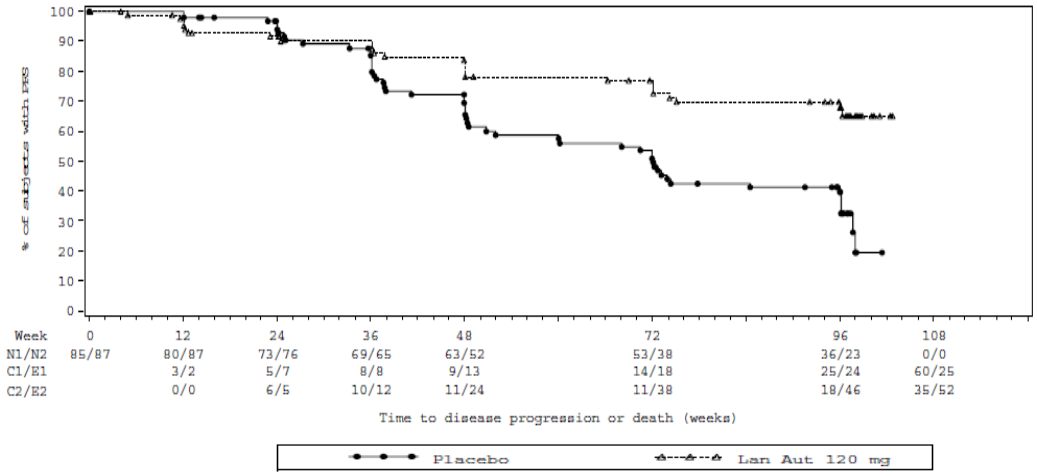


図 2.7.6.1-4　PFS：無症候性膵・消化管NETに関する治験開始時の疾患の増悪及び前治療による部分集団解析（カプラン・マイヤー曲線、ITT集団）

N＝被験者数、Lan Aut＝ATG 剤
N1 / N2＝ATG 剤群のリスク集団の被験者数／プラセボ群のリスク集団の被験者数
C1 / E1＝打ち切りの累積数／ATG 剤群でのイベント数
C2 / E2＝打ち切りの累積数／プラセボ群でのイベント数
注：PFS の解析は治験期間中の中央判定により判定された PD 又は治験期間中に報告された死亡について実施した
出典：［5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Figure 1.3、Figure 1.4］

（2）腫瘍原発部位

腫瘍原発部位に関する部分集団解析の概要を表 2.7.6.1-13 に示す。各部分集団のカプラン・マイヤー曲線を図 2.7.6.1-5 に示す。

中腸原発及び腫瘍原発部位が不明又はその他の部位の被験者における PFS は、ATG 剤によって有意に延長した（ログランク検定：それぞれ P＝0.0091、P＝0.0341）。腫瘍原発部位が膵臓の被験者でも類似の結果を認めたが、統計学的に有意ではなかった（ログランク検定：P＝0.0637）。

事後 Cox PH 解析の結果は、カプラン・マイヤー曲線から得られたこれらの所見を裏付ける。

腫瘍原発部位が後腸である被験者 14 名では、特にプラセボ群で腫瘍原発部位が後腸である被験者数（3 名）が限られていたため、結果の説明はできなかった。

表 2.7.6.1-13　腫瘍原発部位に関する部分集団解析（ITT集団）

Subgroup (Primary tumour type)	Treatment	N	Median PFS in weeks (95%CI)	Logrank p-value [a)]	HR (95%CI)	Cox PH p-value [b)]
Pancreas	ATG 剤 120 mg	42	NC			
	プラセボ	49	48.6 (37.7, 73.1)	0.0637	0.58 (0.32, 1.04)	0.0672
Mid gut	ATG 剤 120 mg	33	NC			
	プラセボ	40	84.6 (68.1, NC)	0.0091	0.35 (0.16, 0.80)	0.0127
Hind gut	ATG 剤 120 mg	11	NC			
	プラセボ	3	97.7 (48.1, 97.7)	0.7114	1.46 (0.16, 13.24)	0.7338
Unknown/Other	ATG 剤 120 mg	15	NC			
	プラセボ	11	60.0 (25.1, NC)	0.0341	0.20 (0.04, 1.03)	0.0545

HR＝ハザード比、N＝各群の被験者数、NC＝算出不能、PH＝比例ハザード

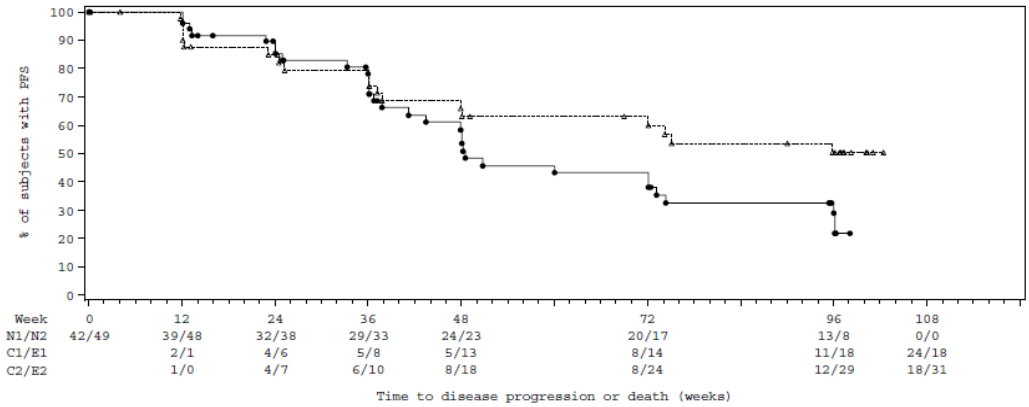
注：PFS の解析では RECIST（ver.1.0）に基づく中央判定による PD 及び治験期間中に報告された死亡をイベントとした。 カプラン・マイヤー法に基づき中央値の推定値を算出した。ハザード比は ATG 剤群とプラセボ群との相対的なハザード比である（ハザード比が 1 未満の場合、ATG 剤が優位となる）

a）非層別ログランク検定での P 値は ATG 剤とプラセボとの比較である

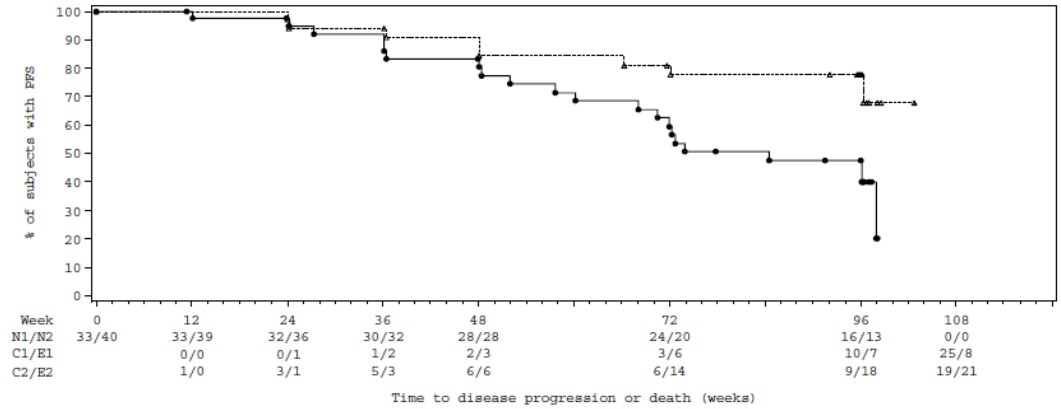
b）治療項のみを含む事後の Cox PH モデル解析で得られた P 値

出典：［5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Table 14.2.1.2.9.1、Table 14.2.1.1.7］

a.膵臓（N＝91）



b.中腸（N＝73）



c.後腸（N＝14）

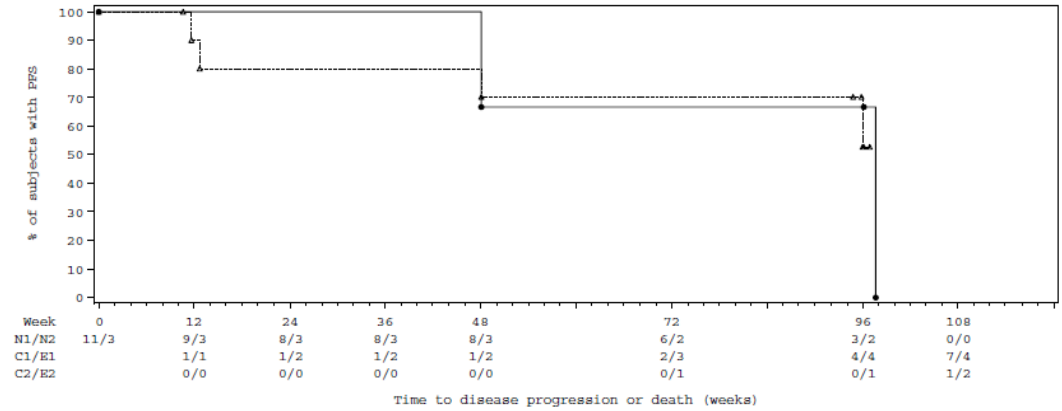


図 2.7.6.1-5　PFS：腫瘍原発部位に関する部分集団解析
（カプラン・マイヤー曲線、ITT集団）

Lan Aut＝ATG 剤
N1/N2＝ATG 剤群のリスク集団の被験者数／プラセボ群のリスク集団の被験者数
C1/E1＝打ち切りの累積数／ATG 剤群でのイベント数
C2 / E2＝打ち切りの累積数／プラセボ群でのイベント数
注：PFS の解析は治験期間中の RECIST（ver. 1.0）に基づく中央判定による PD 又は治験期間中に報告された死亡をイベントとした
出典：［5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Figure 1.5］

d.不明／その他（N＝26）

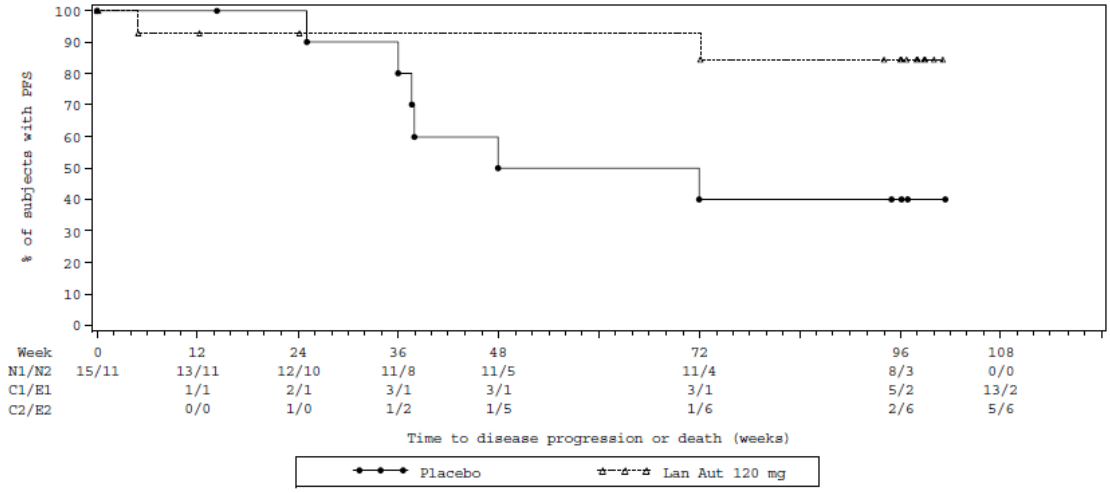


図 2.7.6.1-5　PFS：腫瘍原発部位に関する部分集団解析
（カプラン・マイヤー曲線、ITT 集団）（続き）

Lan Aut＝ATG 剤
N1/N2＝ATG 剤群のリスク集団の被験者数／プラセボ群のリスク集団の被験者数
C1/E1＝打ち切りの累積数／ATG 剤群でのイベント数
C2 / E2＝打ち切りの累積数／プラセボ群でのイベント数
注：PFS の解析は治験期間中の RECIST（ver. 1.0）に基づく中央判定による PD 又は治験期間中に報告された死亡をイベントとした
出典：［5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Figure 1.5］

2.7.6.1.4.5　感度分析

（1）感度分析 1

PFS の主要解析におけるイベント［RECIST（ver. 1.0）基づく中央判定による PD 及び治験期間中に発現した死亡］に加えて、感度分析 1 では、中央判定で SD と評価されたが、治験担当医師の判断に基づき PD とされたことによる治験の中止をイベントとみなした。

全体では、15 名が中央判定で SD と評価されたが、治験責任医師が PD と判断して治験を中止した（ATG 剤群 6 名、プラセボ群 9 名）。そのため、感度分析 1 では、ATG 剤群 38 件（37.6%）及びプラセボ群 69 件（67.0%）が対象イベントとなった。

ITT 集団では、96 週間の治療後に ATG 剤群の PFS 中央値が 96 週間を超えていたのに対し、プラセボ群の PFS 中央値は 60.14 週（95%CI：48.14 週～73.14 週）であり、両群間に統計学的に有意な差を認めた（層別ログランク検定、P＝0.0001）。

ベースラインの 2 つの層別化因子（治験開始時の PD の有無及び登録時の前治療の有無）で調整した Cox PH モデルに基づく補足的解析では、ATG 剤群でプラセボ群に比べ、PD 又は死亡リスクが 50%低下することが示された（ハザード比＝0.50、95%CI：0.33～0.74、P＝0.0007）。

感度分析 1 の結果は、カプラン・マイヤー推定に基づく層別ログランク検定及び Cox PH モデルのいずれでも、主要解析の結果と同様であった。

（2）感度分析 2

PFS の主要解析におけるイベント［RECIST（ver. 1.0）基づく中央判定による PD 及び治験期間中に発現した死亡］に加えて、感度分析 2 では、理由にかかわらずすべての治験の中止をイベントとみなした。

被験者 38 名が中央判定による PD 以外の理由で試験への参加を中止したが、このうち 6 名は既に主要解析でイベントに含まれていた。また、プラセボ群の 1 名は中央判定で PD と判定され治験を中止したが、データベース固定時点で得られていた中央判定の評価が誤って SD と報告され、主要解析ではイベントには含まれなかったが、感度分析 2 ではイベントに含めた。感度分析 2 では、ATG 剤群 48 件（47.5%）及びプラセボ群 77 件（74.8%）の合計 125 件のイベントが対象となった。

ITT 集団における ATG 剤群の PFS の中央値は 96 週を超えていたのに対し、プラセボ群の PFS の中央値は 52.0 週（95%CI : 48.00 週～72.14 週）であり、両群間に統計学的に有意な差を認めた（層別ログランク検定、P＝0.0007）。

ベースラインの 2 つの層別化因子（治験開始時の PD の有無及び登録時の前治療の有無）で調整した Cox PH モデル用いた補足的解析では、ATG 剤群でプラセボ群に比べ、イベントを生じるリスクが 43.5%低下したことが示された（ハザード比＝0.565、95%CI : 0.39～0.82、P＝0.0023）。

（3）感度分析 3

感度分析 3 は主要解析と類似していたが、試験計画における規定来院日に打ち切り及びイベント日をマッピングすることにより、追跡スケジュールの潜在的な偏りを調整した。

治験中の 2 年間は、CgA 濃度はモニタリングされたが、2 年目に規定された画像検査は少なかった。感度分析 3 では、2 年目に CgA 値の上昇により CT 検査が早まったことによる潜在的なバイアスがあるかどうかを評価した。この解析では、規定外の検査（Week 60 及び 84 に CgA の上昇に対して実施された検査を含む）から生じた打ち切り又は増悪日を次回に規定された検査の名目上の時点にマッピングした（例えば、Week 60 での CgA の上昇に対して中止検査を 68 週後に実施した場合は、Week 72 にマッピングした）。

ITT 集団における ATG 剤群の PFS の中央値は 96 週間を超えていたのに対し、プラセボ群の PFS の中央値は 72.1 週（95%CI : 48.1 週～96.1 週）であり、統計学的に有意な差を認めた（層別ログランク検定、P＝0.0001）。

ベースラインの 2 つの層別化因子（治験開始時の PD の有無及び登録時の前治療の有無）で調整した Cox PH モデルを用いた補足的解析では、ATG 剤群でプラセボ群に比べ、イベントを生じるリスクが 53.1%低下したことが示された（ハザード比＝0.469、95%CI : 0.30～0.73、P＝0.0007）。

感度分析 3 では、すべての検査が予定どおりに実施されたとみなし、すべての規定外の検査を次の規定評価時点に移行させた。感度分析 3 の結果は、全体的に PFS の主要解析の結果と同様であった。2 治療群の放射線学的評価時点の分布が類似しており、2 年目の CgA 値の上昇による規定外の放射線学的評価が 1 回のみであったことをから、腫瘍評価スケジ

ュールの系統的差異が ATG 剤に有利なバイアスとなった可能性はない。

（4）感度分析 4

放射線学的評価は、治験 1 年目では 3 ヵ月ごと、治験 2 年目では 6 ヵ月ごとに実施した。感度分析 4 では、2 年目の放射線学的評価（CT/MRI スキャン）の頻度低下がバイアスにつながった可能性があるかどうかを検討した。感度分析 3 と同様に、イベントを規定された時点の検査にマッピングした。ATG 剤群では、Week 72 の検査時の PD を Week 60（Week 48 の 3 ヵ月後）にマッピングし、Week 96 の検査時の PD をすべて Week 84（Week 72 の 3 ヵ月後）にマッピングした。Week 48 から Week 72 の評価までの間で PD と判定された ATG 剤群における規定外の検査は Week 60 にマッピングし、Week 72 の評価後の検査は Week 84 にマッピングした。

ITT 集団における ATG 剤群の PFS の中央値は 96 週間を超えていたのに対し、プラセボ群の中央値は 72.1 週（95%CI : 48.1 週～96.1 週）であり、統計学的に有意な差を認めた（層別ログランク検定、P＝0.0002）。

ベースラインの 2 つの層別化因子（治験開始時の PD の有無及び登録時の前治療の有無）で調整した Cox PH モデルを用いた補足的解析では、ATG 剤群でプラセボ群に比べ、イベントを生じるリスクが 52%低下していた（ハザード比＝0.48、95%CI : 0.31～0.74、P＝0.0010）。

感度分析 4 では、ATG 剤群における 2 年目の検査を 6 ヵ月評価スケジュールから 3 ヵ月評価スケジュールにマッピングしたため、2 年目にイベントが発現した ATG 剤群の被験者の PFS が短縮した。感度分析 4 の結果は全体的に PFS の主要解析の結果と同様であり、治験 2 年目が 6 ヵ月評価スケジュールであったことにより主要解析の結論にバイアスが、かかった可能性は低い。

（5）感度分析 5

感度分析 5 は、無作為割付け時点ではなく治験薬投与開始日を起点として PFS を算出した。この解析は、被験者 30 名で無作為割付けから治験薬投与開始までの間に遅延があったために実施した。遅延の分布は、ATG 剤群とプラセボ群で類似していた。

感度分析 5 の結果は、カプラン・マイヤー推定に基づく層別ログランク検定及び Cox PH モデルのいずれでも、主要解析の結果に類似していた。ITT 集団における ATG 剤群の PFS の中央値は 96 週間を超えていたのに対し、プラセボ群では中央値は 72.0 週（95%CI : 48.43 週～96.00 週）であり、統計学的に有意な差を認めた（層別ログランク検定、P＝0.0002）。

遅延の数及び分布は 2 群間で類似していたため、無作為割付けから治験薬投与開始までの間の遅延が PFS の主要解析のバイアスにつながった可能性は低かった。

2.7.6.1.4.6　探索的共変量解析

事前に計画した探索的共変量解析を実施して、ベースラインの共変量が有効性の主要評価項目に重要な影響を及ぼすかどうかを検討した。

探索的共変量解析で検討した事前に計画した共変量を表 2.7.6.1-14 に示す。

潜在的な予後因子と治療及びベースラインの層別化因子（治験開始時の PD の有無及び登録時における NET に対する前治療歴の有無）を共変量とする Cox PH モデルで検討した。個々のモデルで P 値が 0.10 以下の有意性が確認された因子を表 2.7.6.1-15 に示す。個別に検討した場合に最も影響力の高かった 3 つの因子は、肝腫瘍量、ベースラインの CgA 濃度、及び腫瘍原発部位であった。

表 2.7.6.1-14　探索的共変量解析で検討した事前に計画した共変量

Covariate	Categories
Location of primary tumour	Pancreas Mid Gut Hind Gut Other / Unknown
US/Ex-US	US (US enrolled) Ex-US (Non-US enrolled)
Region	Western European Eastern European and India United States of America
Sex	Male Female
Age	≤65 >65
BMI	≤median value >median value
Ethnicity (Race)	Caucasian/White Other
Time since diagnosis	≤5 years >5 years
Hepatic tumour load	0% 0% - ≤ 10% 10% - ≤ 25% 25% - ≤ 50% > 50%
Baseline Ki67	≤2% >2% - ≤5% >5% - <10% ≥10%
Grade of tumour	G1 G2
Baseline CgA	≤ULN 1 - 2 ULN >2 ULN
Previous chemotherapy for nonfunctioning enteropancreatic NET	Yes (any) No (none)
Previous surgery of the primary tumour	Yes No

ULN＝基準値上限、G1＝グレード 1、G2＝グレード 2、US＝United States
出典：［5.3.5.1-1 海外 726 試験 Table 4］

表 2.7.6.1-15　PFSの探索的共変量解析：有意性が確認された因子（ITT集団）

Covariate	Covariate categories	p-value [a)]
Hepatic tumour load	0% (Reference category) >0% - ≤10% >10% - ≤25% >25% - ≤50% >50%	<0.0001
Baseline CgA	≤ ULN (Reference category) 1 - 2 ULN >2 ULN	0.0111
Primary tumour type	Pancreas (Reference category) Mid Gut Hind Gut Unknown/Other	0.0232
BMI	≤median value (Reference category) >median value	0.0657
Sex	Male (Reference category) Female	0.0830
Grade of tumour	G1 (Reference category) G2	0.0981

G1＝グレード 1、G2＝グレード 2、ULN＝基準値上限
ベースラインの BMI の中央値は 26.2 kg/m^2
a）Wald χ^2 検定 P 値が 0.10 以下で有意性が確認された因子を重要である可能性のある因子とした
出典：［5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Table 14.2.1.2.8］

個々のモデルで重要である可能性が確認されたすべての共変量を多変量モデルに組入れ、それぞれが他の共変量の存在下でも有意かどうかを評価した。また、個々のモデルで P≤ 0.10 を満たさなかった共変量をこの多変量モデルに 1 つずつ加え、それが影響を持つかどうかを明らかにし、影響のあった共変量をモデルに含めた。ベースラインの CgA 濃度及び性別は他の共変量の存在下では有意ではなかったため、多変量モデルから除外した。

多変量モデルにおいて、残りの各項と治療間の交互作用についても検討した。これは、モデルに交互作用項を加えることで実施した。治療の交互作用による有意な共変量を示す証拠はなかった（χ^2 検定：P>0.10）。最終的な多変量 Cox PH モデルを表 2.7.6.1-16 に示す。

表 2.7.6.1-16　PFSの探索的共変量解析：最終モデル（ITT集団）

Term in model (Reference level)	df	Parameter estimate	Standard error of estimate	Wald Chi-square	Prob > Chi-square	HR (95%CI)
Treatment (placebo)	1	-0.923	0.238	15.03	<0.0001	0.40 (0.25, 0.63)
PD at baseline (No)	1	1.519	0.515	8.70	0.0032	4.57 (1.67, 12.54)
PT at entry (No)	1	0.254	0.297	0.73	0.3914	1.29 (0.72, 2.31)
HTL: >0%, ≤10% (0%)	1	-0.207	0.342			0.81 (0.42, 1.59)
HTL: >10%, ≤25% (0%)	1	0.198	0.372			1.22 (0.59, 2.52)
HTL: >25%, ≤50% (0%)	1	1.035	0.353			2.82 (1.41, 5.63)
HTL: >50% (0%)	1	0.903	0.364	19.90	0.0005	2.47 (1.21, 5.03)
PTT: Mid gut (Pancreas)	1	-0.639	0.262			0.53 (0.32, 0.88)
PTT: Hind gut (Pancreas)	1	-0.218	0.451			0.80 (0.33, 1.94)
PTT: Other/Unknown (Pancreas)	1	-0.948	0.406	9.03	0.0289	0.39 (0.17, 0.86)
BMI (≤ Median value)	1	-0.445	0.225	3.90	0.0483	0.64 (0.41, 1.00)

df＝自由度、HR＝ハザード比、HTL＝肝腫瘍量、PH＝比例ハザード、PT＝NET に対する前治療、
PTT＝腫瘍原発部位、HTL＝肝腫瘍量
注：解析は RECIST（ver.1.0）に基づく中央判定による PD 及び治験期間中に発現したすべての死亡をイベントとした。推定値は多変量 Cox PH モデルを用いて算出した。ハザード比はプラセボ群に対する ATG 剤群の相対比である
ベースラインの BMI の中央値は 26.2 kg/m^2
出典：[5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Table 14.2.1.2.9]

治験開始時の PD の有無、登録時の前治療の有無、肝腫瘍量、腫瘍原発部位の種類、BMI で調整した PFS に対する治療の効果は統計学的に極めて有意であった。ハザード比は 0.40 であり、ATG 剤による 96 週間の治療がプラセボとの比較で、PD 又は死亡リスクを 60%低下させたことを示す（ハザード比＝0.40、95%CI：0.25～0.63）。

モデルにおけるその他の有意な項による、PD 又は死亡のリスクは以下のとおりであった：

- 肝腫瘍量が 25%超（25%～50%又は 50%超）の被験者では、肝腫瘍量が 0%の被験者に比べて 2 倍以上高い。
- 中腸原発腫瘍では、膵臓原発腫瘍に比べて 47%低い。
- 不明又は他の部位の原発腫瘍では、膵臓原発腫瘍に比べて 61%低い。
- BMI が高値（中央値が 26.2 kg/m^2 超）の被験者では、BMI 値が低い被験者に比べて 36%低い。

2.7.6.1.4.7　事後の多変量解析

探索的解析で、ベースライン時の潜在的に重要な予後因子で PFS を調整した。多変量 Cox PH モデルには、治療、肝腫瘍量（25%以下及び 25%超）、腫瘍悪性度、腫瘍原発部位、診断からの期間（6 ヵ月以下、6 ヵ月超～2 年以下、2 年超～5 年以下、5 年超）、無症候性腸膵 NET の手術歴の項を組入れた。探索的な共変量解析についても、探索的解析と類似のモデリング戦略を適用した。最終的な多変量 Cox PH モデルには、治療、腫瘍原発部位、肝腫瘍量、腫瘍悪性度の項を組入れた（表 2.7.6.1-18）。治療の交互作用による有意な共変量を示す証拠はなかった（Wald、χ^2 検定：P>0.10）。治療の項のハザード比及び 95%CI は、完全モデルと最終モデル間で極めて類似していた（表 2.7.6.1-17）。

表 2.7.6.1-17　PFSの潜在的に重要な予後因子の事後の解析（ITT集団）

Term in model (Reference level)	df	Parameter estimate	Standard error of estimate	Wald Chi-square	Prob > Chi-square	HR (95%CI)
Full Model						
Treatment (Placebo)	1	-1.137	0.245	21.54	<0.0001	0.32 (0.20, 0.52)
PTT: Mid gut (Pancreas)	1	-0.536	0.250			0.58 (0.36, 0.96)
PTT: Hind gut (Pancreas)	1	-0.372	0.464			0.69 (0.28, 1.71)
PTT: Other/Unknown (Pancreas)	1	-0.884	0.396	8.20	0.0420	0.41 (0.19, 0.90)
HTL: >25% (≤25%)	1	1.214	0.255	22.61	<0.0001	3.37 (2.04,5.55)
Grade of tumour (G1)	1	0.375	0.232	2.62	0.1056	1.46 (0.92, 2.29)
Previous surgery of the primary tumour (Yes)	1	-0.280	0.254	1.21	0.2712	0.76 (0.46, 1.24)
Time since diagnosis in years: >0.5 - ≤2 (≤0.5)	1	-0.080	0.317			0.92 (0.50, 1.72)
Time since diagnosis in years: >2 - ≤5 (≤0.5)	1	0.208	0.344			0.13 (0.63, 2.42)
Time since diagnosis in years: >5 (≤0.5)	1	-0.093	0.417	1.27	0.7253	0.91 (0.40, 2.06)
Final Model						
Treatment (Placebo)	1	-1.150	0.241	22.70	<0.0001	0.32 (0.20, 0.51)
PTT: Mid gut (Pancreas)	1	-0.473	0.243			0.62 (0.39, 1.00)
PTT: Hind gut (Pancreas)	1	-0.192	0.441			0.83 (0.35, 1.96)
PTT: Other/Unknown (Pancreas)	1	-0.972	0.388	8.42	0.0380	0.38 (0.18, 0.81)
HTL: >25% (≤25%)	1	1.164	0.237	24.09	<0.0001	3.20 (2.01, 5.10)
Grade of tumour (G1)	1	0.412	0.227	3.31	0.0690	1.51 (0.97, 2.36)

df＝自由度、HR＝ハザード比、HTL＝肝腫瘍量、G1＝グレード 1、G2＝グレード 2、PTT＝腫瘍原発部位
注：解析は RECIST（ver. 1.0）に基づく中央判定による PD 及び治験期間中に発現したすべての死亡をイベントとした。推定値は多変量 Cox PH モデルを用いて算出した。ハザード比はプラセボ群に対する ATG 剤群の相対ハザード比である
出典：［5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Table 14.2.1.2.9.2］

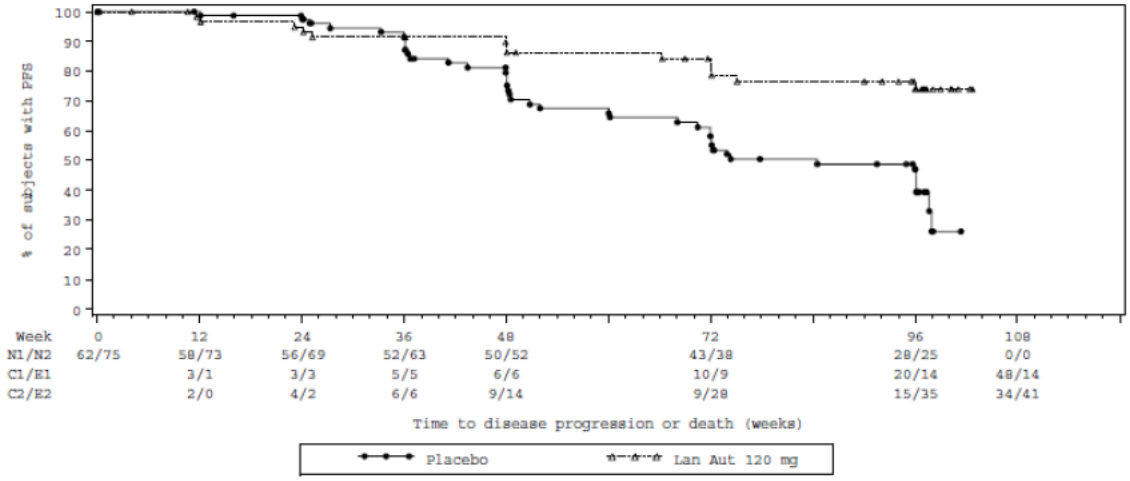
治療及び腫瘍原発部位に関し、最終モデルにおける項の解釈は、探索的共変量解析の最終モデルと一致した。最終モデルにおける肝腫瘍量及び腫瘍悪性度の項は、増悪又は死亡リスクが以下のとおりであった。

- 肝腫瘍量が 25%超の被験者では、肝腫瘍量が 25%以下の被験者の 3 倍以上高い。
- グレード 1 に比べてグレード 2 の腫瘍のある被験者で高い；しかし、ハザード比の 95%CI には 1 が含まれるため、これらの結果には注意が必要である（図 2.7.6.1-7）。

部分集団解析では、サンプルサイズが十分であった場合、すべての部分集団で ATG 剤治療の一貫した効果が示された。

25%以下及び 25%超のカテゴリーによる肝腫瘍量に応じた PFS の事後カプラン・マイヤープロットを図 2.7.6.1-6 に示した。これらの部分集団解析の概要を表 2.7.6.1-18 に示した。ハザード比が 0.34 及び 0.45 であることは、ATG 剤治療で両部分集団の増悪又は死亡リスクが減少することを示した。

a.肝腫瘍量が 25%以下（N＝137）



b.肝腫瘍量が 25%超（N＝67）

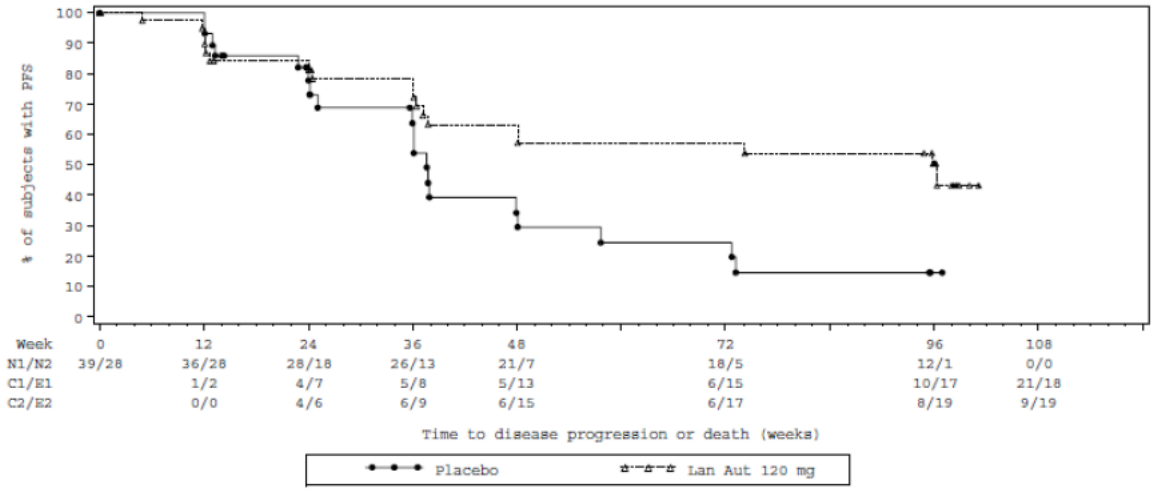
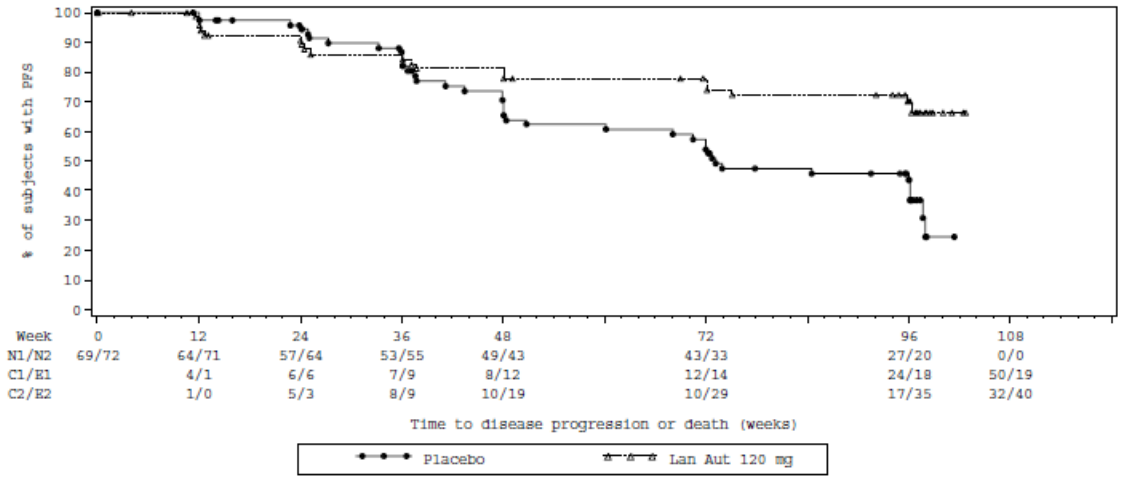


図 2.7.6.1-6　肝腫瘍量 25%カットオフ別でのPFS（カプラン・マイヤー曲線、ITT集団）

Lan Aut＝ATG 剤
N1/N2＝ATG 剤群のリスク集団の被験者数／プラセボ群のリスク集団の被験者
C1/E1＝打ち切りの累積数／ATG 剤群でのイベント数
C2/E2＝打ち切りの累積数／プラセボ群でのイベント数
出典：［5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Figure 1.8.15］

a. 腫瘍のグレード 1（N＝141）



b. 腫瘍のグレード 2（N＝61）

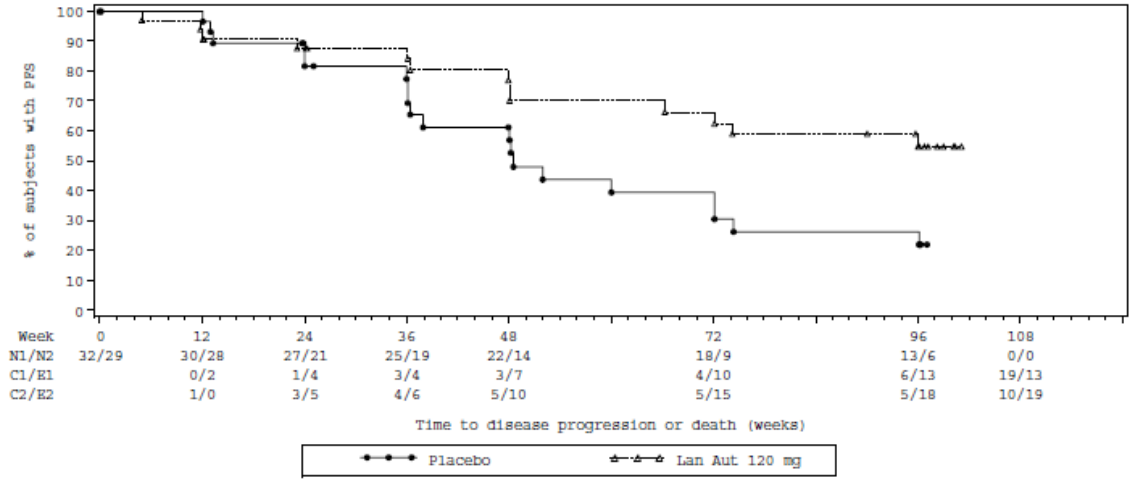


図 2.7.6.1-7　腫瘍のグレード別でのPFS（カプラン・マイヤー曲線、ITT集団）

Lan Aut＝ATG 剤
N1/N2＝ATG 剤群のリスク集団の被験者数／プラセボ群のリスク集団の被験者数
C1/E1＝打ち切りの累積数／ATG 剤群でのイベント数
C2/E2＝打ち切りの累積数／プラセボ群でのイベント数
出典：［5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Figure 1.8.12］

表 2.7.6.1-18　肝腫瘍量及び腫瘍のWHOグレード別でのPFS（ITT集団）

部分集団	治療	N	PFS の中央値(週) (95%CI)	ログランク検定 p-value [a)]	HR (95%CI)	Cox PH p-value [b)]
肝腫瘍量						
≤25%	ATG 剤 120 mg	62	NC	0.0002	0.34 (0.18, 0.62)	0.0005
	プラセボ	75	84.6 (70.4, 97.7)			
>25%	ATG 剤 120 mg	39	96.3 (37.1, NC)	0.0170	0.45 (0.23, 0.88)	0.0200
	プラセボ	28	37.6 (25.1, 48.1)			
腫瘍の WHO グレード						
G1	ATG 剤 120 mg	69	NC	0.0016	0.43 (0.25, 0.74)	0.0022
	プラセボ	72	73.1 (50.7, 96.1)			
G2	ATG 剤 120 mg	32	NC	0.0235	0.45 0.22, 0.91)	0.0270
	プラセボ	29	48.6 (36.1, 72.1)			

G1＝グレード 1、G2＝グレード 2、HR＝ハザード比、N＝群の被験者数、NC＝算出不能、PH＝比例ハザード
注：PFS 解析では RECIST（ver.1.0）に基づく中央判定による PD 及び治験期間中に報告された死亡をイベントとした。ハザード比はプラセボ群に対する ATG 剤群の比である。
a）プラセボ群と ATG 剤群の比較の P 値。
b）治療項を含めた Cox PH モデルでの P 値。
出典：[5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Table14.2.1.2.9.1]

2.7.6.1.4.8　放射線学的評価のタイミングの記述的要約

放射線学的評価のタイミングは、2 治療群で類似していた。

治験期間を通じて、放射線学的評価のタイミングはほぼ予定通りであり、各群の少数の被験者で、1 回以上の評価が最大 6 週早く、又は最大 7 週遅く実施された。Week 96 の評価は、ATG 剤群で治療開始 90.0 週～102.7 週後、プラセボ群で治療開始 91.4 週～101.3 週後に実施された。

PFS の主要解析では､PFS が治療開始時ではなく無作為化時を起点に算定される点に注意する。感度分析 3 の PFS は予定評価時に基づき、感度分析 5 の PFS は治療開始時を起点に算定した。

2.7.6.1.4.9　2 年目における規定外の放射線学的評価の記述的要約

治験 2 年目に規定外の放射線学的評価を 1 回以上受けた ATG 剤群の被験者（8 名、7.9%）は、プラセボ群（4 名、3.9%）に比べて多かった。既定外のスキャンを受けた被験者は ATG 剤群の方が多かった（8 名）が、このうち、規定外のスキャンが中央判定で PD と判定された被験者は 1 名のみであった。プラセボ群では、規定外のスキャンを受けた被験者 4 名中 3 名で規定外のスキャンが中央判定で PD と判定された。

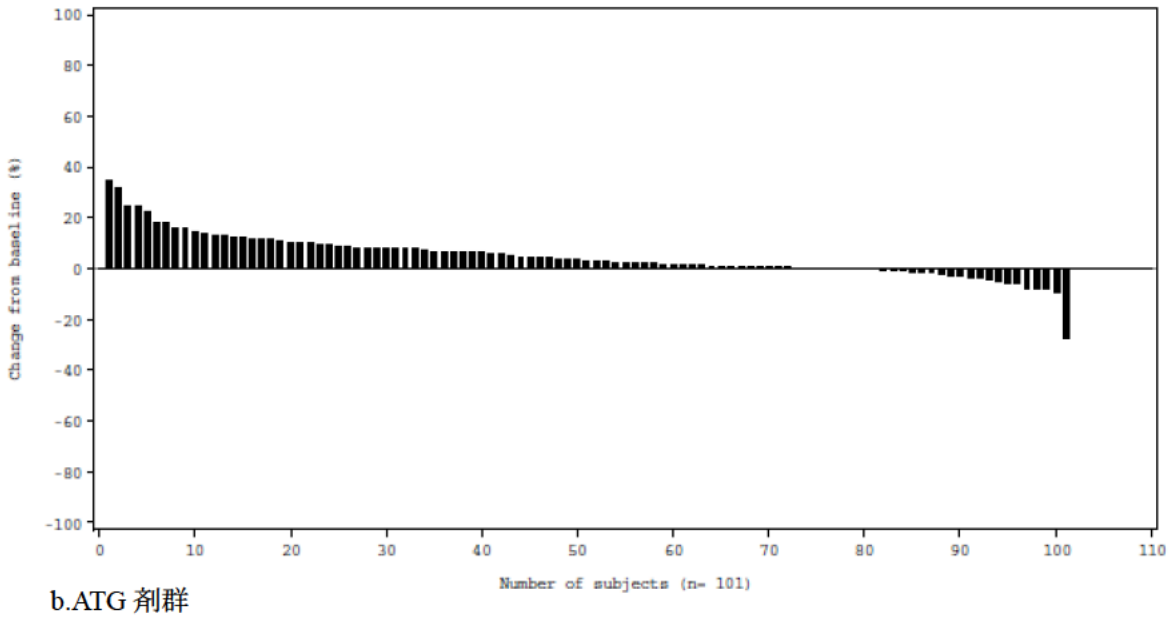
規定外の放射線学的評価は、Week 60 又は Week 84 に CgA がベースラインから 50%超増加した場合、参加中止時（既に過去 4 週間以内に実施された場合は除く）、又は治験期間中に腫瘍増悪の臨床的／生物学的徴候を認めたいずれかの時点で実施した。治験 2 年目における規定外の放射線学的評価は、52 週間の治療後に実施され、特に「規定外」とみなされた CT／MRI スキャン、又は Week 72 又は Week 96 に実施されなかったその他の CT／MRI スキャンと定義した。

CgA 値の上昇に起因する 2 年目の規定外の放射線学的評価は、バイアスにつながった可能性がある（例えば、ATG 剤治療を受けた被験者の CgA 値上昇の可能性がプラセボ治療を受けた被験者に比べて低かった場合は、一部のプラセボ被験者で PFS が短縮する可能性がある）。しかし、2 年目に実施された 12 回の規定外の検査のうち、CgA 値の上昇に関連すると推定される検査は、プラセボ群の 1 回のみであった。プラセボ群の 1 名の被験者は Week 24 から Week 88 後の PD による中止まで CgA 値が高かった。そのため、治験 2 年目の CgA 値上昇に起因する規定外の検査は、PFS の解析におけるバイアスの原因ではなかったと考えられた。

2.7.6.1.4.10　標的病変サイズの変化

標的腫瘍病変のサイズ（最長径和）のベースラインからの最良の%変化を示す Waterfall Plot を図 2.7.6.1-8 に示す。本解析は事後解析として実施した。

a.プラセボ群



b.ATG 剤群

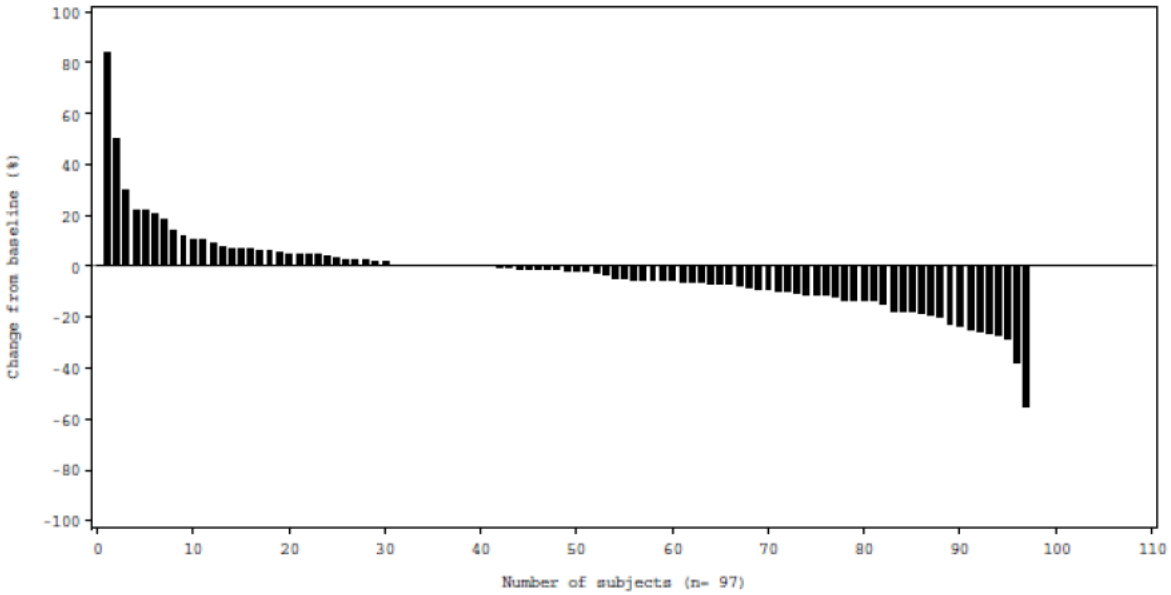


図 2.7.6.1-8　腫瘍サイズ（最長径の和）のベースラインからの最良変化の割合（ITT集団）

n＝被験者数
注：　バーは個々の被験者の標的腫瘍の最長径の和の変化率を示す。データは変化率の高い順に表示した。変化率はベースライン以降での個々の被験者における最良の結果（最大の増加又は最少の減少率）を採用した
出典：[5.3.5.1-1 海外 726 試験 Figure 18]

Week 12 の評価時における腫瘍サイズの増加が最も大きかった（50%以上）ATG 剤群の被験者 2 名は、ベースラインから 50%増加及び 84%増加であった。いずれの被験者にもベースライン時に PD を認めた。

評価可能であった被験者のうち、腫瘍サイズの 1%未満の変化又は減少を認めた被験者は、ATG 剤群が 67 名（69.1%）、プラセボ群が 38 名（37.6%）で、治験中、腫瘍径和がベースラインより増大を認めない被験者は、ATG 剤群が 49 名（50.5%）、プラセボ群が 18 名（17.8%）であった。

2.7.6.1.4.11　副次有効性評価項目

（1）Week 48 及び Week 96 に PD を認めない生存被験者の割合

Week 48 に PD がなく生存していた ATG 剤群の被験者の割合はプラセボ群に比べて高く（それぞれ 66.3%及び 48.5%）、Week 96 まで PD がなく生存していた ATG 剤群の被験者の割合（52.5%）はプラセボ群（25.2%）の 2 倍以上であった。ITT 集団で Week 48 及び Week 96 に PD がなく生存していた被験者の割合に関するロジスティック回帰モデルの結果を表 2.7.6.1-19 に示す。

表 2.7.6.1-19　Weeks 48 及び 96 時点におけるPD（中央判定によるPD）を認めない生存被験者の割合（ITT集団）

Visit	Outcome		ATG 剤 120 mg (N=101)	プラセボ (N=103)	Total (N=204)
			n (%)		
Week 48	Alive and progression-free:	Yes	67 (66.3)	50 (48.5)	117 (57.4)
		No	34 (33.7)	53 (51.5)	87 (42.6)
Week 96	Alive and progression-free:	Yes	53 (52.5)	26 (25.2)	79 (38.7)
		No	48 (47.5)	77 (74.8)	125 (61.3)

Results of the logistic regression model

	Variable (reference level)	Parameter estimate	SE of estimate	Wald Chi-square	Prob > Chi square	オッズ比 (95%CI)
Week 48	Intercept	0.107	0.210	0.257	0.6124	
	Treatment (Placebo)	0.748	0.294	6.464	0.0110	2.11 (1.19, 3.76)
	Progression at baseline (No)	-1.572	0.823	3.646	0.0562	0.21 (0.04, 1.04)
	Previous therapy at entry (No)	-0.650	0.399	2.652	0.1034	0.522 (0.24, 1.14)
Week 96	Intercept	-1.022	0.236	18.700	<0.0001	
	Treatment (Placebo)	1.185	0.303	15.318	<0.0001	3.27 (1.81, 5.92)
	Progression at baseline (No)	-0.790	0.839	0.888	0.3462	0.45 (0.09, 2.35)
	Previous therapy at entry (No)	-0.219	0.420	0.271	0.6029	0.80 (0.35, 1.83)

ITT＝Intent-to-treat、N＝各群の被験者数、n＝評価のある被験者数、SE＝標準誤差

注：Alive and progression-free＝Yes は中央判定による PD 又は評価来院時又はそれ以前の死亡がないことを示す。来院前に中止した被験者は非生存及び PD なしとして取り扱った（worst case scenario）。ロジスティック回帰モデルには、治療、中央判定による治験開始時の疾患の増悪及び登録時に無症候性膵・消化管 NET の前治療を項として含めた。オッズ比はモデルの各変数での対照に対する PFS のオッズである（ATG 剤とプラセボ、治験開始時の PD の有無、登録時の前治療の有無）

出典：[5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Table 14.2.1.3.1]

Week 48 及び Week 96 の治療効果は、統計学的に有意であった（それぞれ P＝0.0110 及び P<0.0001）。Week 48 時点の治療項でのオッズ比は 2.11（95%CI：1.19～3.76）で、ATG 剤群で PD がなく生存しているオッズがプラセボの 2 倍であった。Week 96 までに、ATG 剤群の PD がなく生存しているオッズはプラセボの 3 倍以上であった（オッズ比＝3.27、95%CI：1.81～5.92）。

（2）疾患の増悪までの期間

中央判定による PD までの期間のカプラン･マイヤー推定を表 2.7.6.1-20 及び図 2.7.6.1-9 に示す。治験中の死亡が 4 名（各群 2 名）のみであったため、この評価項目は主要評価項目の PFS と極めて類似している。ログランク検定に基づく P 値は 0.0001 で、生存曲線間には ATG 剤に有利となる統計学的に有意な差を認めた。

表 2.7.6.1-20　中央判定によるPDまでの期間（ITT集団）

ATG 剤 120 mg (N=101)					プラセボ (N=103)				
Survival time*	No. events	No. censored	No. at risk	Survival estimate	Survival time	No. events	No. censored	No. at risk	Survival estimate
0 weeks	0	0	101	1.0000	0 weeks	0	0	103	1.0000
12 weeks	2	5	94	0.9792	12 weeks	0	2	101	1.0000
24 weeks	9	8	84	0.9052	24 weeks	8	8	87	0.9191
36 weeks	12	11	78	0.8720	36 weeks	14	13	76	0.8532
48 weeks	18	12	71	0.8044	48 weeks	28	17	58	0.6926
72 weeks	23	18	60	0.7470	72 weeks	43	17	43	0.5135
96 weeks	29	32	40	0.6681	96 weeks	52	25	26	0.4012
103 weeks	30	71	0	0.6414	102 weeks	58	45	0	0.2263
Median (95%CI): NC					Median (95%CI): 72.1 weeks (48.6, 96.1)				
p-value†: 0.0001									

N＝各群の被験者数
注：解析では RECIST（ver.1.0）基づく中央判定で PD ありと判定されたものをイベントとした
* 生存期間は次式で算出した［(PD と判定された日又は打ち切り日) – 無作為割付日+ 1］/ 7
時点は予定のスキャン実施時期で表示した。中央値の推定値はカプラン・マイヤー法に基づいて算出した
†非層別ログランク検定の P 値は ATG 剤とプラセボの比較である
出典：［5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Table 14.2.1.3.3］

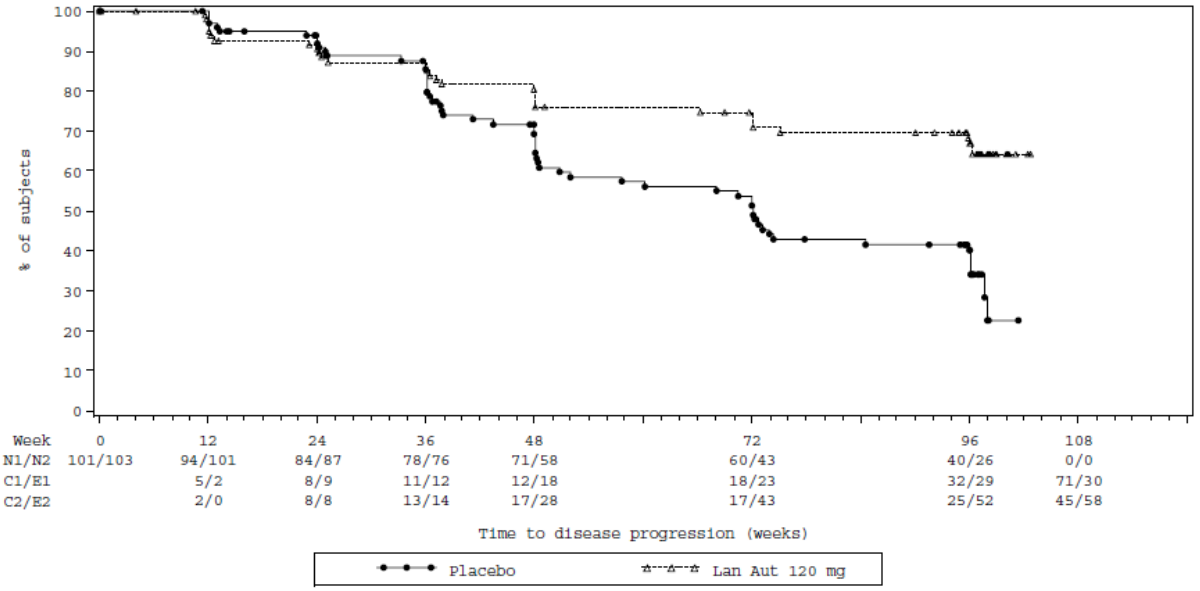


図 2.7.6.1-9　中央判定によるPDまでの期間（カプラン・マイヤー曲線、ITT集団）

Lan Aut＝ATG 剤
N1/N2＝ATG 剤群のリスク集団の被験者数／プラセボ群のリスク集団の被験者数
C1/E1＝打ち切りの累積数／ATG 剤群でのイベント数
C2/E2＝打ち切りの累積数／プラセボ群でのイベント数
注：本解析は治験期間中の RECIST（ver. 1.0）に基づく中央判定による PD 又は治験期間中に報告された死亡をイベントとした
出典：[5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Figure 2.1]

（3）全生存期間（OS）

この疾患は、他の腫瘍よりも比較的生存期間が長いという特性のため、海外 726 試験には OS を評価する検出力がなかった。しかし、20[redacted] 年 [redacted] 月、[redacted]に従い、OS を副次有効性評価項目として追加した。この時点（治験開始から 5 年経過時）までに、既に治験への参加を中止していた被験者もおり、OS の治験後追跡調査に参加するための同意説明文書に署名しなかった被験者もいた。

収集された限定的な生存データについては、ATG 剤群で 19 名、プラセボ群で 17 名の死亡が確認された（表 2.7.6.1-21）。二重盲検試験中に認めた死亡は 4 名（各治療群 2 名）のみで、これらのうち治験薬と関連性ありと判定されたものはなかった。残り 32 名の死亡は、治験後追跡調査期間中に認めた。

収集された少数の OS データは、両群で類似した OS の結果を示した（表 2.7.6.1-21 及び図 2.7.6.1-10）。生存データは二重盲検試験後に収集されたが、これらのデータの解釈は OS に関するデータ収集の困難さ、治験終了後又はその非盲検延長期間における他の療法へのクロスオーバー、疾患の緩慢性を考えた場合に予想された低死亡率などの要因によって交絡される。これらの要因に基づくと、OS 解析から得られる情報は少ないと考えられる［ハザード比＝1.05（95%CI：0.55～2.03）］。

表 2.7.6.1-21　全生存期間（OS）の追跡調査（ITT集団）

	ATG 剤 120 mg (N=101)	プラセボ (N=103)
Deaths during Study 726	2 (2.0%)	2 (1.9%)
Still alive at Week 96/Withdrawal	99 (98.0%)	101 (98.1%)
OS data available after Week 96/Withdrawal†	83 (83.8%)	78 (77.2%)
Death after Week 96/Withdrawal ††	17 (20.7%)	15 (19.2%)
Total deaths on clinical database	19 (18.8%)	17 (16.5%)

†割合は海外 726 試験の Week 96／治験中止時に生存していた被験者数を基に算出した
††割合は 1 回以上治験後に生存確認評価を受けた被験者数を基に算出した
注：Week 96／治験中止時から海外 726 試験への参加終了までとした
特に断らない場合、割合は各群の被験者数に基づき算出した
出典：［5.3.5.1-1　海外 726 試験　Listing 16.2.6.1.9］

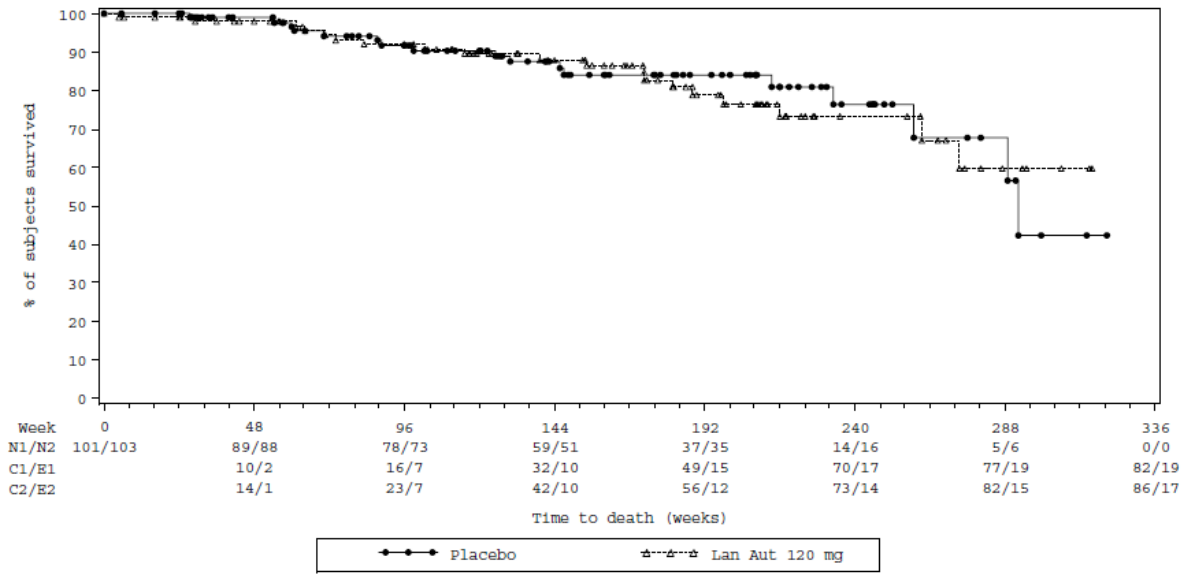


図 2.7.6.1-10　全生存期間（OS）（カプラン・マイヤー曲線、ITT集団）

Lan Aut＝ATG 剤
N1/N2＝ATG 剤群のリスク集団の被験者数／プラセボ群のリスク集団の被験者数
C1/E1＝打ち切りの累積数／ATG 剤群でのイベント数
C2/E2＝打ち切りの累積数／プラセボ群でのイベント数
出典：［5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Figure 3.1］

事前に計画された OS の部分集団解析を実施したが、これらの解析で意味のある情報を得るための死亡例数が不十分であった。

（4）QOL

EORTC QLQ-C30 質問票の変換スコアにおけるベースラインから治験期間中に得られた最終値までの変化の結果を表 2.7.6.1-22 に示す。全般的健康の変換スコア、ベースラインから治験期間中に得られた最終値までの機能又は症状スコアのいずれにも両群間で重要な違いはなかった。

表 2.7.6.1-22　EORTC QLQ-C30 質問票の変換スコアにおけるベースラインからの変化（ITT集団）

	ATG 剤 120 mg (N=101)			プラセボ (N=103)			P value
	n	LSMean change	SE LSMean change	n	LSMean change	SE LSMean change	
Global health status/QOL	95	-5.18	3.73	98	-4.87	3.70	0.9088
Physical functioning	94	-3.32	2.90	98	-3.80	2.86	0.8193
Role functioning	94	-4.83	4.29	98	-6.23	4.23	0.6560
Emotional functioning	95	-0.40	3.70	98	-1.31	3.65	0.7377
Cognitive functioning	95	-2.63	3.51	98	2.43	3.47	0.0502
Social functioning	95	-1.45	4.09	98	-2.73	4.04	0.6692
Fatigue	94	-0.38	3.91	98	2.44	3.85	0.3243
Nausea and vomiting	95	5.19	2.78	98	6.39	2.75	0.5562
Pain	95	3.37	3.54	98	4.04	3.49	0.7954
Dyspnoea	93	0.82	3.85	96	-0.80	3.85	0.5554
Insomnia	94	-5.41	4.81	97	-6.03	4.72	0.8586
Appetite loss	93	-1.15	4.34	98	2.04	4.28	0.3154
Constipation	94	-2.80	4.03	98	-3.41	4.00	0.8377
Diarrhoea	95	2.70	4.73	98	4.27	4.67	0.6475
Financial difficulties	95	4.25	4.28	98	2.33	4.22	0.5392

LSMean＝共変量で調整したベースラインからの平均変化量、N＝各群の被験者数、n＝評価のある被験者数
注：すべての変換されたスコアの範囲は 0～100 である。値が高いほど QOL は良好である。ただし、symptom scale/item においては数値が高いほど症状／障害が重度であることを示す
固定効果項として治療群、治験開始時の PD の有無、及び登録時の前治療の有無並びに共変量としてベースライン時（Week 1）の変換されたスコアを含めた ANCOVA モデルで治療を比較するための LSMean、LSMean の標準誤差、及び P 値を誘導した。Progression at baseline は、中央判定による PD である。Previous therapy at entry は、治験開始前の無症候性膵・消化管 NET に対対する治療である
出典：[5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Table 14.2.3.4]

包括的な健康状態に関する変換サブスコアの平均値及び標準誤差を図 2.7.6.1-11 に示す。被験者が注射に慣れてきた頃に、2 治療群間に 12 週まで QOL の差異を認めたが、この理由は不明である。

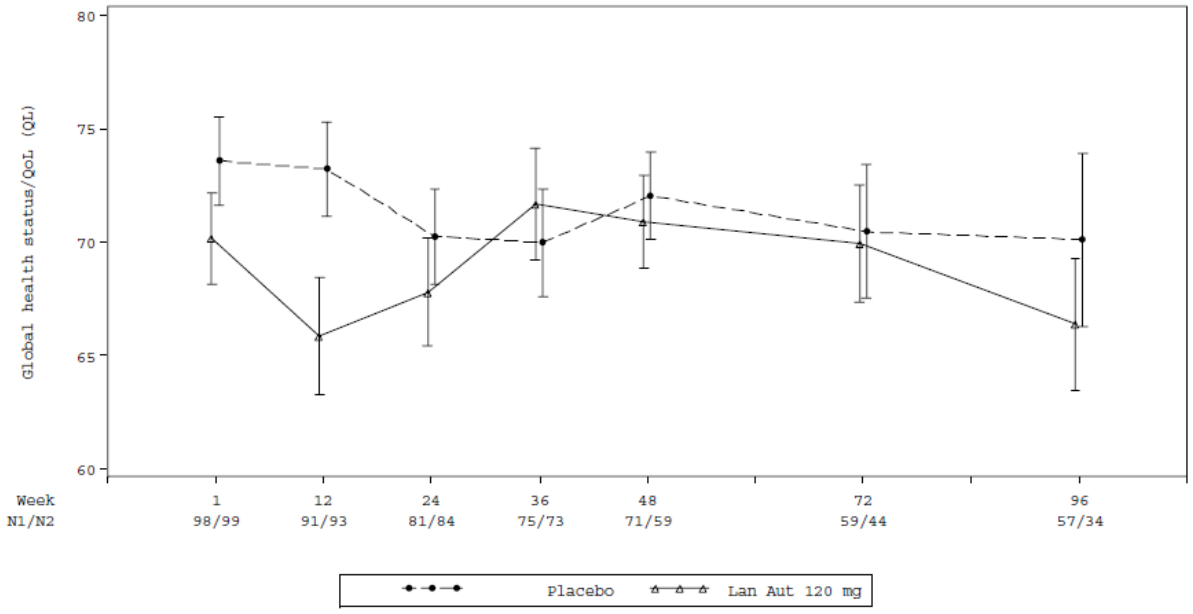


図 2.7.6.1-11　EORTC QLQ-C30 質問票の変換スコアの変化［平均（SEM）、ITT集団］

Lan Aut＝ATG 剤、SEM＝変換サブスコアの平均値
すべての変換されたスコアの範囲は 0～100 である。値が高いほど QOL は良好である
N1/N2＝ATG 剤群のリスク集団の被験者数／プラセボ群のリスク集団の被験者数
出典：［5.3.5.1-1 海外 726 試験 Figure 4］

EORTC QLQ-G.I.NET21 質問票に関するベースラインから最終評価時までの変換スコアの変化の結果を表 2.7.6.1-23 に示す。ベースラインから最終評価時までの疾患関連症状の変換スコアに両群間で大きな違いはなかった。

表 2.7.6.1-23　EORTC QLQ-G.I.NET21 質問票に関する変換スコアのベースラインからの変化（ITT集団）

	ATG 剤 120 mg (N=101)			プラセボ (N=103)			p-value
	n	LSMean change	SE LSMean change	n	LSMean change	SE LSMean change	
Endocrine symptoms	95	-1.88	3.09	97	-0.26	3.07	0.4761
G.I. symptoms	95	0.63	2.82	97	1.66	2.80	0.6169
Treatment related symptoms	27	-8.43	8.37	25	-2.75	7.44	0.3077
Social function	93	0.30	3.85	97	1.74	3.79	0.6075
Weight gain	89	14.60	4.05	92	12.81	4.01	0.5563
Disease related worries	94	-4.56	4.08	96	-3.89	4.05	0.8239
Muscle/bone pain symptoms	92	-0.48	4.88	95	-0.96	4.83	0.8940
Body image	92	-1.67	4.71	95	-0.13	4.67	0.6604
Information/communication function	92	4.66	3.51	93	0.46	3.47	0.1076
Sexual function	47	2.30	5.71	54	2.68	5.64	0.9340

G.I＝消化管、LSMean change＝共変量で調整したベースラインからの平均変化量、N＝各群の被験者数、n＝評価のある被験者数
注：すべての変換されたスコアの範囲は 0～100 である。値が高いほど QOL は良好である。ただし、symptom scale／item においては数値が高いほど症状／障害が重度であることを示す
固定効果項として治療群、治験開始時の PD の有無、及び登録時の前治療の有無並びに共変量としてベースライン時（Week 1）の変換されたスコアを含めた ANCOVA モデルで治療を比較するための LSMean、LSMean の標

準誤差、及び P 値を算出した。Progression at baseline は中央判定による PD の有無である。Previous therapy at entry は治験開始前の無症候性膵・消化管 NET に対する前治療である
出典：[5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Table 14.2.4.4]

（5）CgA の変化

ベースライン時の数値が高い（基準値上限を超えた値）被験者の部分集団における、CgA 値の低下が 50%以上である被験者の割合を表 2.7.6.1-24 及び図 2.7.6.1-12 に示す。ガストリノーマの被験者は、この解析から除外した。治験期間を通じて、ATG 剤群で CgA 値の低下が 50%以上であった被験者の割合は、プラセボ群に比べて高かった。利用可能なベースライン後の最終値では、ATG 剤被験者の 42.2%に対し、プラセボ群被験者の 4.7%で CgA 値が 50%以上低下した。ベースライン後の各評価時点で、ATG 剤群の CgA 値が 50%以上低下した被験者の割合は有意に高かった。利用可能なベースライン後の最終値で CgA 値が 50%以上低下した被験者の割合は、ATG 剤がプラセボの 15 倍であった（オッズ比＝15.2、95%CI：4.29～53.9、ロジスティック回帰モデルから得られた P<0.0001）。

表 2.7.6.1-24　ベースライン時のCgA値が異常値であった被験者でCgA値の低下が 50%以上であった被験者の割合（事後解析）（ITT集団）

Visit	≥50% decrease in CgA from baseline	Statistic	ATG 剤 120 mg (N=65)	プラセボ (N=64)	オッズ比 (95%CI)	p-value†
Week 12	Yes	n (%)	27 (47.4)	4 (6.8)	12.440 (3.965, 39.02)	<0.0001
	No	n (%)	30 (52.6)	55 (93.2)		
	Missing	n	8	5		
Week 24	Yes	n (%)	23 (46.0)	3 (6.1)	13.320 (3.622, 48.99)	<0.0001
	No	n (%)	27 (54.0)	46 (93.9)		
	Missing	n	15	15		
Week 36	Yes	n (%)	23 (51.1)	3 (7.1)	13.479 (3.626, 50.11)	0.0001
	No	n (%)	22 (48.9)	39 (92.9)		
	Missing	n	20	22		
Week 48	Yes	n (%)	19 (50.0)	2 (6.3)	15.136 (3.146, 72.83)	0.0007
	No	n (%)	19 (50.0)	30 (93.8)		
	Missing	n	27	32		
Week 72	Yes	n (%)	16 (45.7)	2 (10.0)	8.246 (1.626, 41.83)	0.0109
	No	n (%)	19 (54.3)	18 (90.0)		
	Missing	n	30	44		
Week 96	Yes	n (%)	16 (45.7)	1 (6.7)	13.066 (1.514, 112.8)	0.0194
	No	n (%)	19 (54.3)	14 (93.3)		
	Missing	n	30	49		
LV	Yes	n (%)	27 (42.2)	3 (4.7)	15.198 (4.288, 53.87)	<0.0001
	No	n (%)	37 (57.8)	61 (95.3)		
	Missing	n	1	0		

LV＝ベースライン以降の最終値、N＝各群の被験者数、n＝評価のある被験者数
† 治療及び登録時の無症候性膵･消化管 NET の前治療を項に含めたロジスティック回帰モデルで P 値を算出した。頻度が 0 であるセルがあることでこのモデルが適切でなくなる可能性があったためベースライン時の疾患の増悪の項はモデルには含めなかった。同様に、Week 60 及び Week 84 ではプラセボ群で CgA が 50%減少した被験者がなかったことから、この来院時の結果は含めていない
注：オッズ比はプラセボ群に比べ ATG 剤群で CgA 値がベースラインから 50%以上減少するオッズである。割合は来院時欠測のない被験者数で算出した。ガストリノーマの被験者は解析から除外した
出典：[5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Table 14.2.5.1.4]

上述の CgA 値の解析は当初、ITT 集団に基づいて計画された。事後解析としてベースライン値が高い部分集団について同様の解析をガストリノーマの被験者を除外して実施したところ、2 件の解析（ITT に基づく解析とベースライン値の高い部分集団に基づく解析）の結果は、全体的に一致していた。

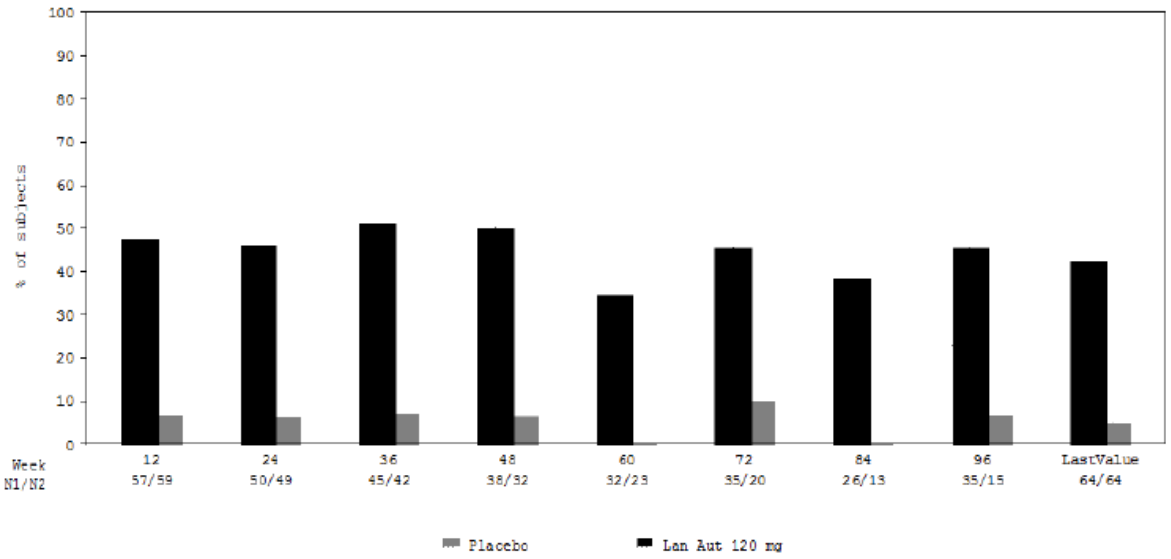


図 2.7.6.1-12　CgA値の低下が 50%以上である被験者の割合（ITT集団）

Lan Aut＝ATG 剤
注：ガストリノーマの被験者は除外した
出典：［5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Figure 5.1］

（6）ベースライン時の数値が高い被験者に関する腫瘍マーカー値の変化

サンプルサイズが妥当なマーカー（5-HIAA、ガストリン、及び膵ポリペプチド）に関しては、利用可能なベースライン後の最終値での結果を表 2.7.6.1-25 に示した。

表 2.7.6.1-25　ベースライン時の数値が高い被験者に関する腫瘍マーカー値の変化（ITT集団）

Tumour marker	Assessment	Statistic	ATG 剤 120 mg		プラセボ	
			Actual	Change	Actual	Change
5-HIAA (µmol/d)	Baseline	n	44		37	
		Mean	163.2		285.8	
		標準偏差	194.0		406.4	
		Median	86.3		113.9	
		Range	42.1,950.6		42.1,1448.2	
	Last Value	n	43	43	36	36
		Missing	1	1	1	1
		Mean	90.2	-74.0	432.7	148.1
		標準偏差	107.1	136.2	508.4	237.1
		Median	50.4	-39.0	246.8	117.6
		Range	5.7,494.0	-724.3,81.6	18.7,1907.4	-449.8,849.7
		p-value†	<0.0001			
5-HIAA (Mid gut) (µmol/d)	Baseline	n	19		21	
		Mean	128.7		244.4	
		標準偏差	84.7		364.0	
		Median	95.2		95.7	
		Range	42.1,332.3		48.4,1436.2	
	Last Value	n	19	19	20	20
		Missing	0	0	1	1
		Mean	71.8	-56.8	438.1	198.1
		標準偏差	71.9	70.2	553.8	233.2
		Median	38.5	-35.3	246.8	167.2
		Range	5.7,278.2	-211.7,81.6	64.0,1907.4	-35.8,849.7
		p-value†	0.0001			
Gastrin (ng/L)	Baseline	n	33		35	
		Mean	258.4		450.3	
		標準偏差	220.0		353.2	
		Median	145.0		236.0	
		Range	102,1000		105,1000	
	Last Value	n	33	33	35	35
		Mean	167.3	-91.1	429.2	-21.1
		標準偏差	161.2	152.2	342.2	287.3
		Median	99.0	-61.0	301.0	0.0
		Range	32,659	-586,150	51,1000	-673,766
		p-value†	0.212			
Pancreatic polypeptide (pmol/L)	Baseline	n	29		34	
		Mean	164.03		167.43	
		標準偏差	35.53		38.81	
		Median	160.60		192.60	
		Range	100.3,200.0		100.0,200.0	
	Last Value	n	26	26	32	32
		Mean	59.03	-107.59	155.19	-10.20
		標準偏差	53.67	49.49	57.92	59.60
		Median	41.75	-116.45	187.75	0.00
		Range	6.3,200.0	-185.9,0.0	11.9,200.0	-167.2,100.0
		p-value†	<0.0001			

Last Value＝ベースライン以降の最終値 、n＝評価のある被験者数
P 値はプラセボと ATG 剤のベースラインからの変化量を比較する 2 標本 t 検定で算出した。
出典：［5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Table 14.2.5.3.1］

各ベースライン後評価時において、ATG 剤群の 5-HIAA 及び膵ポリペプチドはプラセボ群に比べて統計学的に有意に減少した（表 2.7.6.1-25）。

腫瘍原発部位が中腸の被験者部分集団における 5-HIAA の結果は、被験者グループ全体と一致していた。

ガストリンについて、治療群間に統計学的に有意な差はなかった。ガストリン値が高い部分集団の被験者は多くなく、PPI を併用薬として使用したこと、消化管手術歴やガストリン値の上昇を招く病態が様々であったためであると考えた。

（7）腫瘍マーカーと PFS 間の関連性に関する探索的解析

ベースライン時における高値の閾値が基準値上限を超えた腫瘍マーカーに基づく PFS の事後部分集団解析を表 2.7.6.1-26 及び図 2.7.6.1-13 に要約する。

ベースライン時の CgA が高い被験者に加えて、いずれかのペプチド値（又は腫瘍マーカー）が高い被験者でも、PFS 延長に対する ATG 剤の効果は基準値の被験者で認めるものと一致した。PFS に関する効果は一貫しており、全体的な主要評価項目解析で認めた傾向と同じであった。

腫瘍マーカーが正常上限の 2 倍を超えた被験者における ATG 剤で観察された PFS 延長効果は、腫瘍マーカーが正常上限を超えた被験者及び腫瘍マーカーが正常な被験者で観察されたものと一致していた［5.3.5.1-1　海外 726 試験 解析帳票 Table 14.2.1.2.9.4］。

表 2.7.6.1-26　ベースライン時の閾値が基準値上限を超える高値であった腫瘍マーカーに基づくPFSの事後部分集団解析（ITT集団）

Subgroup	Treatment	N	Events n (%)	Median PFS in weeks (95%CI)	Logrank p-value	HR (95%CI)
CgA (gastrinomas excluded)						
<ULN	ATG 剤 120 mg	32	10 (31.3)	NC	0.1100	0.53 (0.24, 1.17)
	プラセボ	34	16 (47.1)	97.7 (48.1, NC)		
>ULN	ATG 剤 120 mg	65	20 (30.8)	NC	0.0002	0.37 (0.21, 0.63)
	プラセボ	64	41 (64.1)	52.0 (48.0, 72.7)		
5-HIAA						
<ULN	ATG 剤 120 mg	40	12 (30.0)	NC	0.0154	0.44 (0.22,0.87)
	プラセボ	48	27 (56.3)	60.0 (37.7, 96.1)		
>ULN	ATG 剤 120 mg	44	10 (22.7)	NC	0.0010	0.29 (0.14,0.63)
	プラセボ	37	20 (54.1)	84.6 (48.6, 97.7)		
Pancreatic polypeptide						
<ULN	ATG 剤 120 mg	67	19 (28.4)	NC	0.0002	0.36 (0.21,0.63)
	プラセボ	65	38 (58.5)	70.4 (48.1, 96.1)		
>ULN	ATG 剤 120 mg	29	11 (37.9)	NC	0.224	0.63 (0.30,1.33)
	プラセボ	34	20 (58.8)	72.1 (37.7,96.1)		
Gastrin						
<ULN	ATG 剤 120 mg	64	20 (31.3)	NC	0.0002	0.38 (0.22,0.64)
	プラセボ	65	41 (63.1)	57.6 (48.1, 84.6)		
>ULN	ATG 剤 120 mg	33	11 (33.3)	NC	0.235	0.64 (0.30,1.36)
	プラセボ	35	17 (48.6)	73.9 (48.3, NC)		
All available tumour markers†						
<ULN	ATG 剤 120 mg	10	2 (20.0)	NC	0.066	0.26 (0.06,1.24)
	プラセボ	15	8 (53.3)	72.3 (36.7, NC)		
At least one marker						
>ULN	ATG 剤 120 mg	89	30 (33.7)	NC	0.0010	0.47 (0.30,0.745)
	プラセボ	85	50 (58.8)	68.1 (48.3, 84.6)		

HR＝ハザード比 N＝各群の被験者数、n＝評価のある被験者数、NC＝算出不能、ULN＝基準値上限
† すべての腫瘍マーカ（VIP、グルカゴン、インスリン）を対象とした
出典：［5.3.5.1-1 海外 726 試験 Table 41］

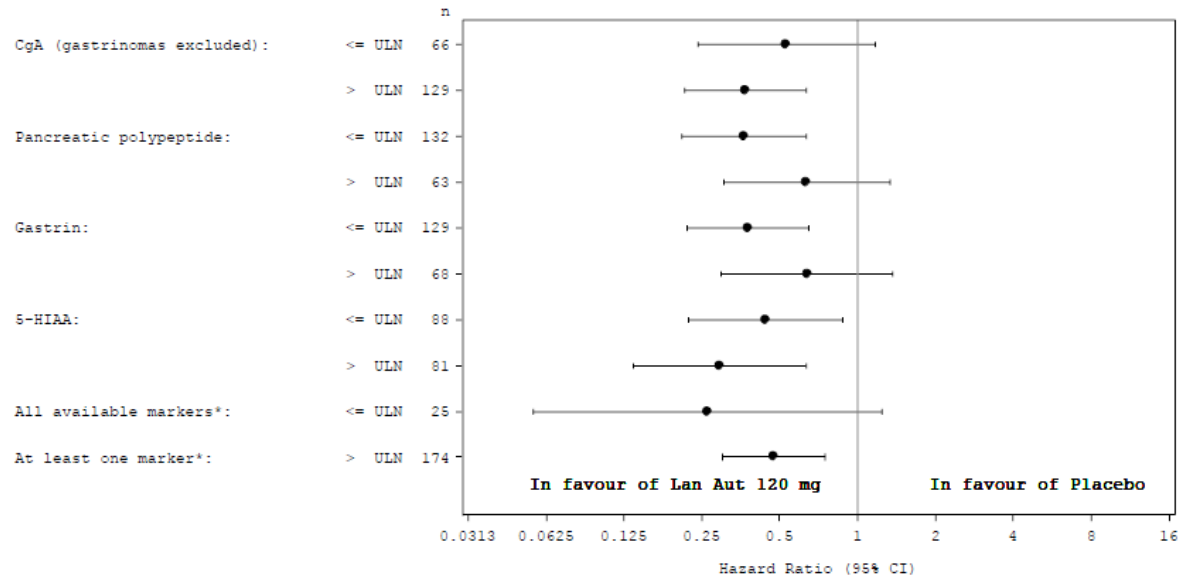


図 2.7.6.1-13　ベースライン時における腫瘍マーカーに基づくPFSの事後部分集団解析（ITT集団）

Lan Aut＝ATG 剤、PH＝比例ハザード
注:すべてのハザード比は ATG 剤 120 mg とプラセボの相対的ハザードである。結果は治療項のみを含めた Cox PH モデルにより得られた
*これらの群はすべての腫瘍マーカーである（VIP、グルカゴン、及びインスリンを含む）
出典：[5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Figure 1.8.18]

2.7.6.1.5　安全性

2.7.6.1.5.1　有害事象の要約

有害事象が発現した被験者の割合は、ATG 剤群 88.1%（89/101 名）及びプラセボ群 90.3%（93/103 名）であり、両群間で類似していた。治験薬との因果関係ありと判断された有害事象（以下、副作用）が報告された被験者は、プラセボ群 28.2%（29/103 名）に比べ、ATG 剤群 49.5%（50/101 名）で多かった。

重度の有害事象が発現した被験者は、プラセボ群 31.1%（32/103 名）に比べ、ATG 剤群 25.7%（26/101 名）で少なかった。同様に、重篤な有害事象が発現した被験者も、プラセボ群 31.1%（32/103 名）に比べ、ATG 剤群 24.8%（25/101 名）で少なかった。治療開始から 1 週間以内に観察された有害事象は軽度かつ一過性で、ATG 剤の既知の安全性プロファイルに関連するものであった。ATG 剤群の 2 名（「敗血症」及び「肝不全」、「腸閉塞」）及びプラセボ群の 2 名（「循環虚脱」、「消化管出血」）の計 4 名で死亡に至る有害事象が発現した。治験責任医師が治験薬と因果関係ありと判断した死亡はなかった。スクリーニング期間中にも 1 名が心筋梗塞のために死亡した。

抗ランレオチド抗体が発現した 11 名［5.3.5.1-1 海外 726 試験 16.2.5 [redacted] 報告書］のうち 9 名で有害事象が報告され、そのうち 2 名に重篤な有害事象が発現した。1 名は「肝不全」及び「敗血症」によって死亡し、いずれも治験薬と因果関係なしと判断され、「敗血症」は治験の中止に至る事象であった。別の 1 名は「貧血」で診察を受け、治験薬と因果関係なしと判断された。安全性解析対象集団において、ATG 剤群及びプラセボ群で報告された有害事象の全体的な要約を表 2.7.6.1-27 に示す。

表 2.7.6.1-27　有害事象の全体的な要約（安全性解析対象集団）

	ATG 剤 120 mg (N=101)	プラセボ (N=103)
	n (%)	
Any AEs	89 (88.1)	93 (90.3)
Maximum intensity of AEs		
Severe	26 (25.7)	32 (31.1)
Missing	2 (2.0)	0
Moderate	44 (43.6)	44 (42.7)
Mild	17 (16.8)	17 (16.5)
Most serious causality of AEs		
Related	50 (49.5)	29 (28.2)
Not Related	39 (38.6)	64 (62.1)
Causality and Intensity of AEs		
Related and severe	4 (4.0)	2 (1.9)
Related and missing	1 (1.0)	0
Related and moderate	27 (26.7)	14 (13.6)
Related and mild	18 (17.8)	13 (12.6)
Unrelated and severe	8 (7.9)	14 (13.6)
Unrelated and moderate	21 (20.8)	35 (34.0)
Unrelated and mild	10 (9.9)	15 (14.6)
SAEs	25 (24.8)	32 (31.1)
Related SAEs	3 (3.0)	1 (1.0)
AEs leading to withdrawal	3 (3.0)	3 (2.9)
AEs leading to death	2 (2.0)	2 (1.9)
Deaths [a)]	2 (2.0)	2 (1.9)

N＝各群の被験者数、n＝有害事象が発現した被験者数
注：1 名の被験者に複数の有害事象が発現した場合は、最も因果関係（あり／なし）が強く、最も重度（重度>不明>中等度>軽度）の事象を集計に含めた。因果関係と重症度の交差分類では被験者を最も関連性の強い事象の中で重症度の高い項目に要約した。因果関係が欠測の有害事象は関連ありに含めた。発現割合は N に基づいて算出した
a）治験中に報告された死亡は、有害事象以外による死亡、有害事象による死亡及び疾患の増悪による死亡並びにその他の理由による死亡であった
出典：［5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Table 14.3.1.1］

2.7.6.1.5.1.1　有害事象

ATG 剤群及びプラセボ群の双方で最も多く報告された事象は「下痢」（ATG 剤群：34.7%、プラセボ群：35.0%）及び「腹痛」（ATG 剤群：23.8%、プラセボ群：16.5%）であった。

「頭痛」（ATG 剤群：15.8%、プラセボ群：10.7%）及び「嘔吐」（ATG 剤群：18.8%、プラセボ群：5.7%）の発現割合には、両群間で違いを認めたが、臨床的に重要な違いではないと考えられた（表 2.7.6.1-28）。

1 名以上の被験者に発現した有害事象は、付録 2.7.6.15-1 に示した。

表 2.7.6.1-28　5%以上の被験者に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

SOC	ATG 剤 120 mg(N=101)		プラセボ (N=103)	
PT	n (%)	E	n (%)	E
Any AE	89 (88.1)	858	93 (90.3)	815
Gastrointestinal disorders	68 (67.3)	239	65 (63.1)	281
Diarrhoea	35 (34.7)	57	36 (35.0)	76
Abdominal pain	24 (23.8)	32	17 (16.5)	32
Vomiting	19 (18.8)	24	9 (8.7)	27
Nausea	14 (13.9)	28	14 (13.6)	23
Constipation	12 (11.9)	14	13 (12.6)	15
Flatulence	12 (11.9)	13	9 (8.7)	12
Abdominal pain upper	8 (7.9)	8	8 (7.8)	14
Abdominal discomfort	5 (5.0)	8	3 (2.9)	4
Dyspepsia	3 (3.0)	3	6 (5.8)	9
Infections and infestations	41 (40.6)	76	46 (44.7)	83
Nasopharyngitis	9 (8.9)	9	16 (15.5)	22
Urinary tract infection	9 (8.9)	15	9 (8.7)	15
Upper respiratory tract infection	2 (2.0)	4	6 (5.8)	6
General disorders and administration site conditions	36 (35.6)	94	43 (41.7)	88
Fatigue	10 (9.9)	14	15 (14.6)	17
Asthenia	8 (7.9)	8	5 (4.9)	5
Injection site pain	8 (7.9)	30	4 (3.9)	10
Oedema peripheral	5 (5.0)	5	7 (6.8)	12
Pyrexia	4 (4.0)	6	6 (5.8)	7
Musculoskeletal and connective tissue disorders	34 (33.7)	79	24 (23.3)	52
Back pain	12 (11.9)	13	11 (10.7)	11
Arthralgia	10 (9.9)	15	9 (8.7)	10
Musculoskeletal pain	7 (6.9)	8	3 (2.9)	6
Muscle spasms	5 (5.0)	5	4 (3.9)	4
Metabolism and nutrition disorders	32 (31.7)	54	19 (18.4)	29
Decreased appetite	10 (9.9)	11	9 (8.7)	11
Diabetes mellitus	7 (6.9)	8	4 (3.9)	4
Hyperglycaemia	6 (5.9)	6	0	0
Dehydration	5 (5.0)	7	1 (1.0)	1
Nervous system disorders	32 (31.7)	69	19 (18.4)	37
Headache	16 (15.8)	19	11 (10.7)	18
Dizziness	9 (8.9)	12	2 (1.9)	2
Lethargy	5 (5.0)	13	4 (3.9)	4
Vascular disorders	24 (23.8)	29	18 (17.5)	22
Hypertension	13 (12.9)	16	5 (4.9)	5
Flushing	4 (4.0)	4	6 (5.8)	6
Skin and subcutaneous tissue disorders	22 (21.8)	36	21 (20.4)	47
Pruritus	5 (5.0)	5	5 (4.9)	17
Alopecia	5 (5.0)	5	4 (3.9)	4
Rash	5 (5.0)	6	3 (2.9)	3
Hepatobiliary disorders	20 (19.8)	25	10 (9.7)	12
Cholelithiasis	14 (13.9)	15	7 (6.8)	7
Investigations	18 (17.8)	32	14 (13.6)	24
Weight decreased	8 (7.9)	8	9 (8.7)	10
Pancreatic enzymes decreased	6 (5.9)	7	0	0

E＝件数、N＝各群の被験者数、n＝有害事象が発現した被験者数
同一の SOC で 1 名の被験者に複数の PT の事象が発現した場合、SOC の例数の集計では、1 名として集計した。
発現割合は N に基づき算出した
事象名：MedDRA Version 16.0
出典：[5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Table 14.3.1.2]

表 2.7.6.1-28　5%以上の被験者に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	ATG 剤 120 mg (N=101)		プラセボ (N=103)	
	n (%)	E	n (%)	E
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	17 (16.8)	28	15 (14.6)	29
Dyspnoea	6 (5.9)	7	1 (1.0)	2
Cough	5 (5.0)	5	3 (2.9)	8
Oropharyngeal pain	5 (5.0)	5	3 (2.9)	4
Psychiatric disorders	14 (13.9)	20	8 (7.8)	11
Blood and lymphatic system disorders	8 (7.9)	14	7 (6.8)	7
Anaemia	6 (5.9)	6	1 (1.0)	1
Eye disorders	8 (7.9)	8	11 (10.7)	12
Injury, poisoning and procedural complications	8 (7.9)	12	16 (15.5)	30
Renal and urinary disorders	8 (7.9)	9	5 (4.9)	7
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	6 (5.9)	10	8 (7.8)	8
Cardiac disorders	6 (5.9)	9	7 (6.8)	24

E＝件数、N＝各群の被験者数、n＝有害事象が発現した被験者数
同一の SOC で 1 名の被験者に複数の PT の事象が発現した場合、SOC の例数の集計では、1 名として集計した。
発現割合は N に基づき算出した
事象名：MedDRA Version 16.0
出典：［5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Table 14.3.1.2］

2.7.6.1.5.1.2　　副作用

副作用が発現した被験者の割合は、ATG 剤群（49.5%）でプラセボ群（28.2%）に比べて高かった。消化管系の有害事象が副作用として最も一般的に報告された。副作用の発現割合も ATG 剤群（36.6%）でプラセボ群（19.4%）より高く、両群とも「下痢」が最も多く報告された副作用であった（それぞれ 25.7%、8.7%）。

更に、副作用と報告されたすべての器官別大分類（SOC）については、副作用の発現割合は、概して ATG 剤群で高かった。これらの事象の発現割合は、ATG 剤の既知の安全性プロファイルと一致する。治療群を問わず、被験者の 5%以上に発現した副作用を表 2.7.6.1-29 に要約する。

表 2.7.6.1-29　5%以上の被験者に発現した副作用

SOC PT	ATG 剤 120 mg (N=101)		プラセボ (N=103)	
	n (%)	E	n (%)	E
Any treatment related AEs	50 (49.5)	235	29 (28.2)	97
Gastrointestinal disorders	37 (36.6)	103	20 (19.4)	45
Diarrhoea	26 (25.7)	40	9 (8.7)	26
Abdominal pain	14 (13.9)	16	2 (1.9)	2
Flatulence	8 (7.9)	9	5 (4.9)	6
Vomiting	7 (6.9)	8	0	0
Nausea	7 (6.9)	9	2 (1.9)	2
General disorders and administration site conditions	18 (17.8)	58	7 (6.8)	32
Injection site pain	7 (6.9)	29	3 (2.9)	9
Hepatobiliary disorders	11 (10.9)	13	4 (3.9)	4
Cholelithiasis	10 (9.9)	11	3 (2.9)	3
Nervous system disorders	11 (10.9)	18	3 (2.9)	3
Headache	5 (5.0)	5	2 (1.9)	2
Lethargy	5 (5.0)	11	1 (1.0)	1
Metabolism and nutrition disorders	10 (9.9)	11	0	0
Hyperglycaemia	5 (5.0)	5	0	0
Investigations	7 (6.9)	9	0	0
Pancreatic enzymes decreased	5 (5.0)	6	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	6 (5.9)	9	4 (3.9)	6
Musculoskeletal and connective tissue disorders	5 (5.0)	7	2 (1.9)	4

E＝件数、N＝各群の被験者数、n＝副作用が発現した被験者数、treatment related AEs＝副作用
同一の SOC で 1 名の被験者に複数の PT の事象が発現した場合は、SOC の例数の集計では、1 名として集計した。発現割合は N に基づき算出した
事象名：MedDRA Version 16.0
出典：［5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Table 14.3.1.4.1］

2.7.6.1.5.2　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

2.7.6.1.5.2.1　死亡

ATG 剤群の 2 名（「敗血症」及び「肝不全」、「腸閉塞」）及びプラセボ群の 2 名（「循環虚脱」及び「消化管出血」）計 4 名の被験者に死亡に至る有害事象が発現した。4 件の事象はすべて、治験責任医師によって治験薬との因果関係なしと判断された。治験期間中に発現した、死亡の転帰を伴うすべての有害事象を表 2.7.6.1-30 に示す。

死亡に至った有害事象の詳細（叙述）を［2.7.6.14.1.1 項］に示す。

表 2.7.6.1-30　死亡例（安全性解析対象集団）

Subject ID	Age/Sex	Date of death (study day, days sincelast dose [a])	Primary reason for death: AE (PT/verbatim)
ATG 剤 120 mg			
04000100011	5[redacted]/M	28 Oct 20[redacted] (519,42)	sepsis/sepsis, hepatic failure/liver failure
72400100009	8[redacted]/M	27 Nov 20[redacted] (34,33)	intestinal obstruction/intestinal obstruction
プラセボ			
04000100008	7[redacted]/M	09 Sep 20[redacted] (191,22)	circulatory collapse/cardial vascular failure
25000700010	6[redacted]/F	01 Jan 20[redacted] (420,27)	gastrointestinal haemorrhage/digestive bleeding due to duodenal ulcers related to Zollinger Ellison syndrome

F＝女性、M＝男性、Study day＝治験薬投与開始（study day 1）からの日数
治験終了後も、被験者の生存確認を調査したため、Study day は治験終了後についても算出した。治験中の死亡は、治験期間中に報告された死亡又は有害事象の追跡調査期間に報告された死亡とした。治験後の死亡は治験後生存調査期間に報告された死亡とした
a）days since last dose＝死亡日－最終投与日
出典：［5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Table 14.3.1.8、Listing 16.2.7.5］

2.7.6.1.5.2.2　その他の重篤な有害事象

ATG 剤群で重篤な有害事象が発現した被験者の割合（25/101 名、24.8%）は、プラセボ群（32/103 名、31.1%）に比べて低かった。PT ごとに報告された個々の重篤な有害事象の発現割合は、両群で 5%未満であった。ATG 剤群で最も多く報告された重篤な有害事象は「嘔吐」（4/101 名、4.0%）、「尿路感染」及び「貧血」（それぞれ 3/101 名、3.0%）であった。

ATG 剤群では、「胃腸障害」（11/101 名、10.9%）、「感染症および寄生虫症」（8/101 名、7.9%）、「肝胆道系障害」（5/101 名、5.0%）、「代謝および栄養障害」（5/101 名、5.0%）、及び「血液およびリンパ系障害」（3/101 名、3.0%）の SOC の重篤な有害事象を報告した被験者がプラセボ群（それぞれ 8.7%、3.9%、2.9%、3.9%、及び 0%）に比べて多かった。

プラセボ群では、ATG 剤群（被験者の報告なし）より多くの被験者に「心臓障害」（5/103 名、4.9%）、「精神障害」（3/103 名、2.9%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（2/103 名、1.9%）、「傷害、中毒および処置合併症」（2/103 名、1.9%）、及び「神経系傷害」（2/103 名、1.9%）の SOC の事象が発現した。PT による個々の重篤な有害事象の発現率が低いことから、特定の事象について臨床的に重要な治療群間の違いはなかった。

治療群を問わず、SOC 又は PT に関して 1%を超える被験者に発現した重篤な有害事象の要約を表 2.7.6.1-31 に示す。

治験期間中に発現した重篤な有害事象の詳細（叙述）を［2.7.6.14.1.2 項］に示す。

表 2.7.6.1-31　1%超の被験者に発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

SOC PT	ATG 剤 120 mg (N=101)		プラセボ (N=103)	
	n (%)	E	n (%)	E
Any SAE	25 (24.8)	54	32 (31.1)	68
Gastrointestinal disorders	11 (10.9)	16	9 (8.7)	20
Vomiting	4 (4.0)	4	2 (1.9)	3
Abdominal pain upper	2 (2.0)	2	0	
Intestinal obstruction	2 (2.0)	2	1 (1.0)	1
Nausea	1 (1.0)	1	2 (1.9)	3
Gastrointestinal haemorrhage	1 (1.0)	2	2 (1.9)	2
Diarrhoea	0		2 (1.9)	3
Infections and infestations	8 (7.9)	11	4 (3.9)	8
Urinary tract infection	3 (3.0)	3	1 (1.0)	4
Liver abscess	2 (2.0)	2	0	
Pneumonia	2 (2.0)	2	0	
Sepsis	2 (2.0)	2	0	
Gastroenteritis	0		2 (1.9)	2
Hepatobiliary disorders	5 (5.0)	7	3 (2.9)	4
Hepatic failure	2 (2.0)	2	0	
Metabolism and nutrition disorders	5 (5.0)	6	4 (3.9)	5
Hyperglycaemia	2 (2.0)	2	0	
Hypoglycaemia	0		2 (1.9)	2
Blood and lymphatic system disorders	3 (3.0)	3	0	
Anaemia	3 (3.0)	3	0	
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	2 (2.0)	2	3 (2.9)	3
Renal and urinary disorders	2 (2.0)	3	1 (1.0)	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (2.0)	2	2 (1.9)	2
Vascular disorders	2 (2.0)	2	2 (1.9)	2
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (1.0)	1	2 (1.9)	2
Cardiac disorders	0		5 (4.9)	6
Coronary artery disease	0		2 (1.9)	2
General disorders and administration site conditions	0		2 (1.9)	2
Injury, poisoning and procedural complications	0		2 (1.9)	4
Nervous system disorders	0		2 (1.9)	2
Psychiatric disorders	0		3 (2.9)	3
Confusional state	0		3 (2.9)	3

E＝件数、N＝各群の被験者数、n＝有害事象が発現した被験者数
同一の SOC で 1 名の被験者に複数の PT の事象が発現した場合は、SOC の例数の集計では、1 名として集計した
発現割合は N に基づき算出した
事象名：MedDRA Version 16.0
出典：［5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Table 14.3.1.3.1、Listing 16.2.7.3］

治験責任医師によって治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象計は 4 名 9 件であった。そのうち ATG 剤群では 3 名 8 件、プラセボ群では 1 名 1 件であった。死亡に至った重篤な有害事象はなかった。これら 4 名の被験者で発現した重篤な有害事象の詳細を表 2.7.6.1-32 に示す。

表 2.7.6.1-32　重篤な副作用（安全性解析対象集団）

Subject ID	SOC/PT	Intensity	Action	Outcome
ATG 剤 120 mg				
25000700003	Hepatobiliary Disorders/ cholelithiasis	Severe	Not applicable	Recovered with sequelae
	Metabolism and Nutrition Disorders/ diabetes mellitus	Mild	Not applicable	Not recovered
	Hepatobiliary Disorders/ biliary fistula	Severe	Not applicable	Recovered
82600100004	Metabolism and Nutrition Disorders/ hyperglycaemia	Moderate	Not applicable	Recovered
82601100001	Gastrointestinal Disorders/ abdominal pain	Severe	Not applicable	Recovered
	Gastrointestinal Disorders/ nausea	Moderate	Not applicable	Not reported
	Gastrointestinal Disorders/ nausea	Mild	Not applicable	Recovered
	Gastrointestinal Disorders/ vomiting	Moderate	Not applicable	Recovered
プラセボ				
27600100004	Hepatobiliary disorders/ bile duct stenosis	Moderate	Not applicable	Recovered

Not applicable＝有害事象の発現に対して治験薬の処置が実施されなかった場合
事象名：MedDRA Version 16.0
出典：［5.3.5.1-1 海外 726 試験 Listing 16.2.7.3］

2.7.6.1.5.2.3　その他の重要な有害事象

治験の中止につながった有害事象の SOC 及び／又は PT の要約を表 2.7.6.1-33 に示す。治験の中止につながった有害事象を発現した被験者の割合は、ATG 剤群とプラセボ群で類似していた（それぞれ 3.0%、2.9%）。中止に至った事象は、ATG 剤群で治験責任医師が治験薬と因果関係ありと判断した非重篤な「肝不全」を除き、重篤であったが、治験薬と因果関係なしと判断された。

治験薬を一時的に休薬し、投与を許容範囲内で延期又は許容範囲外へ延期する措置を必要とした有害事象は 10 名 16 件であった［5.3.5.1-1 海外 726 試験 Listing 16.2.5.1.1］。

表 2.7.6.1-33　治験の中止につながった有害事象

SOC PT	ATG 剤 120 mg (N=101)	プラセボ (N=103)
	n (%)	
Any AE leading to withdrawal	3 (3.0)	3 (2.9)
Gastrointestinal disorders	1 (1.0)	0
Intestinal obstruction	1 (1.0)	0
Hepatobiliary disorders	1 (1.0)	0
Hepatic failure (Liver Decompensation) a)	1 (1.0)	0
Infections and infestations	1 (1.0)	0
Sepsis	1 (1.0)	0
Metabolism and nutrition disorders	0	1 (1.0)
Hypoglycaemia	0	1 (1.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	0	1 (1.0)
Oesophageal carcinoma	0	1 (1.0)
Vascular disorders	0	1 (1.0)
Circulatory collapse	0	1 (1.0)

N＝各群の被験者数、n＝有害事象が発現した被験者数
同一の SOC で 1 名の被験者に複数の PT の事象が発現した場合は、SOC の例数の集計では、1 名として集計した
発現割合は N に基づき算出した

a）ATG 剤の投与開始後、1 名の被験者で肝酵素の異常、及び食中毒による非重篤な「下痢」、並びに非重篤の「疲労」、「悪心」、及び「嘔吐」が発現した。すべての有害事象の重症度は軽度であり、治験責任医師は、食中毒による「下痢」以外は治験薬と因果関係ありと判断した。食中毒に伴う「下痢」は治験薬と因果関係なしと判断された。同日に非重篤の肝機能障害が発現し治験を中止した。治験責任医師は肝機能障害は治験薬と因果関係ありと判断した。本肝機能障害は「肝代償不全」として報告された

事象名：MedDRA Version 16.0
出典：［5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Table 14.3.1.5.1］

2.7.6.1.5.3　臨床検査値の評価

治験期間を通じて、血液学的パラメータのいずれにも臨床的に意味のある変化は観察されなかった。

全体として、ATG 剤群の被験者 23 名（22.8%）、プラセボ群の被験者 4 名（3.9%）でグリコヘモグロビン A1c（HbA1c）（%）がベースラインの基準値から最終的な高値まで変化した。治験期間を通じて、他の生化学的パラメータのいずれにも臨床的に意味のある変化は観察されなかった。

ATG 剤群において、臨床検査項目に関連する有害事象は以下のとおりであった。「膵酵素減少（Pancreatic enzymes decreased）」、「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」、「低たん白血症」、「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ペプチダーゼ（GGT）増加」、「ヘモグロビン A1c 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）。これらの事象のうち、「貧血」3 件、「高血糖」2 件、及び「高カルシウム血症」1 件が重篤と判断された。臨床検査項目関連の他の有害事象は、すべて非重篤であった。報告された「高血糖」及び「膵酵素減少」計 6 件のうち 5 件、「血中ブドウ糖減少」及び「GGT 増加」のそれぞれ 1 件が治験責任医師によって、治験薬と因果関係ありと判断された。臨床検査項目関連のその他の有害事象は非重篤であった。1 名の被験者が肝酵素異常を伴う非重篤な「肝不全」（肝代償不全）のために治験を中止した。治験責任医師はこれを ATG 剤と因果関係のある事象と判断した。

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」（2 名）、「血中 CgA 増加」、「GGT 増加」、「ヘモグロビン A1c 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」、及び「VIP 増加」（各 1 名）が報告された。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。臨床検査項目関連の他の有害事象は、すべて非重篤であった。

2.7.6.1.5.4　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

ベースラインと比較して、全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。評価対象となったすべての項目の平均値は、ベースライン値前後の軽度の変動を示したが、治験期間を通じて概して一定で、ATG 剤群とプラセボ群で類似していた。懸念される個々の値又は変化はなかった。

治療下で発現した体重減少及び体重増加の有害事象は、両群で報告された。体重減少は ATG 剤群の 8 名、プラセボ群の 9 名で発現し、体重増加は ATG 剤群の 2 名、プラセボ群の 1 名で発現した。

（1）心電図

ベースラインと比較した場合、全時点でいずれの治療群の被験者についても、ECG パラメータの平均値に臨床的に重要な変化は報告されなかった。評価対象となったすべてのパラメータの平均値は、ベースライン値前後の軽度の変動を示したが、治験期間を通じて概して一定で、両群で類似していた。

治療下で発現した、臨床的に重要な異常は、被験者 2 名で報告された[5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Table 14.3.3.2.3]。ATG 剤群の被験者 25000700003 では早期中止時点で ECG の測定値異常（左室肥大）を示して ECG 異常の有害事象が報告され、プラセボ群の被験者 20300100010 はベースライン（慢性心房細動）、Week 48（心房細動）、及び Week 96（WPW 症候群）で ECG の異常を示した。重篤な、又は治験責任医師によって治験薬との因果関係が否定できないと判断された事象はなかった。

（2）胆嚢超音波検査

最終評価時では、ATG 剤群の被験者 8/101 名（7.9%）及びプラセボ群の被験者 1/103 名（1.0%）で既に結石が生じており、ATG 剤群の被験者 5/101 名（5.0%）及びプラセボ群の被験者 3/103 名（2.9%）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[5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Table 14.1.8.1]。

ATG 剤群の被験者 14 名及びプラセボ群の被験者 7 名で、有害事象として胆石症が報告された。これら胆石症の有害事象のうち、ATG 剤群の 10 件及びプラセボ群の 3 件は、治験責任医師によって治験薬と因果関係ありと判断された。ATG 剤群の治験薬と因果関係ありと判断された事象、「胆石症」10 件のうち 1 件が重篤であった。

2.7.6.1.6　結論

（1）有効性の結論

- 主要評価項目である PFS では、プラセボ群に比べ ATG 剤群で統計学的に有意に長かった（層別ログランク検定：P＝0.0002）。
- 96 週間の治療後における PFS の中央値は、ATG 剤群で 96 週間を上回ったが、プラセボ群では 72.0 週間であった（95%CI：48.6 週～96.0 週）。
- 最終スキャン実施時のカプラン・マイヤー推定では、ATG 剤群の被験者の 38%、プラセボ群の被験者の 78%が PD 又は死亡していた。96 週間の ATG 剤治療では、PD 又は死亡リスクが 53%低下した（ハザード比＝0.47、95%CI：0.30～0.73）。
- 事前に定めた腫瘍原発部位及び悪性度、並びに肝腫瘍量で定義した部分集団における部分集団解析の結果は、サンプルサイズが十分である場合、ATG 剤投与の一貫した効果を示唆した。
- 5 件すべての感度分析の結果は、主要有効性解析を更に裏付けた。5 件すべての感度分析では、ATG 剤群に、統計学的に有意な PFS の改善を認め（層別ログランク検定：P＝0.0001～0.0007）、潜在的なバイアスで調整する保守的なアプローチを検討した後でも、PFS 改善における ATG 剤の効果がプラセボよりも有意に優れていることが示された。
- 標的病変径の和のベースラインからの最良の変化の評価では、標的腫瘍病変がベースラインよりも少なくとも増大しなかった被験者の割合は、プラセボ群（17.8%）と比較して ATG 剤群（50.5%）で高かった。
- ベースライン共変量の探索的解析では、肝腫瘍量及び腫瘍原発部位が PFS の最も重要な予後因子であることが確認された。
- ATG 剤治療を受けた被験者において、プラセボとの比較で QOL に対する悪影響は認めなかった。
- ATG 剤群の被験者では、NET のマーカーである CgA 値がプラセボ群の被験者に比べて有意に減少した。ベースライン後の最終値で CgA 値がベースラインから 50%以上低下するオッズは、ATG 剤群がプラセボ群の 15 倍であった（オッズ比＝15.2：95%CI：4.29～53.9；ロジスティック回帰 P<0.0001）。
- ベースライン時のバイオマーカー（CgA、ガストリン、膵ポリペプチドなど）値が高い被験者において、PFS 延長に対する ATG 剤の効果は、基準値の被験者で認めるものと一致した。
- 収集された少数の OS データから、OS は両群間で類似していた（ハザード比＝1.05、95%CI：0.55～2.03）。

（2）安全性の結論

- 有害事象が発現した被験者の割合は、ATG 剤群とプラセボ群で類似しており、それぞれ 88.1%及び 90.3%であった。
- 副作用が発現した被験者の割合は、プラセボ群に比べて ATG 剤群で高かった（それぞれ 28.2%及び 49.5%）。最も一般的に報告された事象は「胃腸障害」であり、ATG 剤群及びプラセボ群の被験者のそれぞれ 67.3%、63.1%で報告された。
- 最も多く発現した有害事象は「下痢」であった（ATG 剤群、プラセボ群でそれぞれ 34.7% 、35.0%）。
- 報告された事象の大半は軽度から中等度で、重篤ではなかった。ATG 剤群で重度の有害事象が発現した被験者の割合は、プラセボ群に比べて低かった（25.7%対 31.1%）。同様に、ATG 剤群での重篤な有害事象もプラセボ群に比べて少なかった（24.8%対 31.1%）。治療開始から 1 週間以内に観察された有害事象は軽度かつ一過性で、ATG 剤の既知の安全性プロファイルに関連したものであった。治験への参加中止につながった有害事象を発現した被験者の割合は、ATG 剤群とプラセボ群で類似していた（それぞれ 3.0%、2.9%）。
- 本治験における ATG 剤の忍容性及び安全性は、重篤な副作用の極めて低い発現率、及び副作用のために治験から脱落した被験者が 1 名のみであったことにより確認された。重篤な副作用のうち、死亡に至った事象はなかった。
- 治験中には ATG 剤群での死亡例は 2 名であり、治験責任医師によって治験薬との因果関係はないと判断された。
- この母集団に対する最大 2 年に及ぶ ATG 剤 120 mg の投与は、評価対象となった、臨床検査項目、バイタルサイン、ECG 機能に関連するパラメータに悪影響を及ぼさなかった。

2.7.6.2　高分化型神経内分泌腫瘍患者でのATG剤 120 mg及びPR剤 60 mgの 2 剤の臨床的及び生物学的非劣性を検討するための非盲検、多施設共同、無作為化、第III相試験[5.3.5.1-2, A-93-52030-130（参考資料）]

2.7.6.2.1　試験の概要

表 2.7.6.2-1　試験方法

項　　目	内　　容
治験の標題	高分化型神経内分泌腫瘍患者での ATG 剤 120 mg 及び PR 剤 60 mg の 2 剤の臨床的及び生物学的非劣性を検討するための非盲検、多施設共同、無作為化、第 III 相試験
治験実施計画書番号	A-93-52030-130
開発のフェーズ	第 III 相試験
目　　的	主要目的 臨床症状緩和、腫瘍マーカー、及び客観的奏効を基に高分化型 NET 患者での ATG 剤 120 mg 及び PR 剤 60 mg の臨床的及び生物学的非劣性を検討する。 副次的目的 ATG 剤の以下の項目での効果を検討する。 • QOL（EORTC QLQ-C30 質問票） • TTP（無増悪期間） • OS • 有害事象の発現
治験デザイン	非盲検、多施設共同、無作為化、第 III 相試験
診断及び主な組入れ基準	診断： 低悪性度の高分化型 NET の患者、散発型（WHO 国際組織学的分類） 選択基準： • 18 歳以上の男性又は女性。 • 低悪性度の高分化型 NET の者、散発型（WHO 国際組織学的分類）。 • 新たに NET と診断された患者又は既にオクトレオチドの投与を受けた者で、速放性製剤の場合は 3 週間、徐放性製剤の場合は 6 週間のウォッシュアウト後である者。 • PD が確認された者。 • パラメータ病変以外への放射線治療は許容される。 • Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）パフォーマンスステータスが 0～2 の者。 • 6 ヵ月以上の余命が見込まれる者。 • 中枢神経系への転移のない者。 • 通院が可能である者。 • 文書による同意が得られる者。

表 2.7.6.2-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
被　験　者　数	無作為割付け時：60 名（各群 30 名） ITT 集団：58 名（各群 29 名） PPS：50 名（ATG 剤群：26 名、PR 剤群：24 名） 安全性解析対象集団：60 名（各群 30 名）
治　　験　　薬	ATG 剤 120 mg、バッチ番号：KBS8、LBL8、MBBW PR 剤 60 mg、バッチ番号：KBS6、LBL9、MBBR、MBHN、MBHP
投与量及び投与方法	ATG 剤 120 mg は 6 週ごとに計 3 回、臀部に深部皮下注射で投与した。イタリアでは、被験者希望があり、医師の判断で ATG 剤 120 mg が上市されるまで、投与を継続することを許容した。 PR 剤 60 mg は 3 週ごとに計 6 回、臀部に筋肉注射で投与した。
治　験　期　間	20[redacted]年～20[redacted]年
検査・観察項目	表 2.7.6.2-2 参照
検査・観察時期	表 2.7.6.2-2 参照
評価項目（方法）及び評価基準	有効性： 1）主要評価項目 • NET に関連する症状の抑制（症候性反応） • 無症候性の被験者での腫瘍マーカー（CgA、5-HIAA、特定のマーカー）の減少又は安定（生化学的反応） • 無症候性の被験者又は腫瘍マーカーが評価不能な被験者での客観的奏効（腫瘍サイズ） 2）副次的評価項目 • EORTC QLQ-C30 質問票による QOL • PFS • OS 安全性： • 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、胆嚢超音波検査

表 2.7.6.2-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
主要評価項目に関する統計及び解析方法	主要解析の対象集団は ITT 集団とした。定量的変数の欠測は、直近のデータにより補完した（LOCF 法）。 ITT 集団及び PPS について記述統計量を算出した。定量的データについては平均値，標準偏差，四分位範囲を、データについては、頻度分布，95%信頼区間（CI）を算出した。 検定： • 生化学的奏効及び客観的奏効について、Dunnett and Gent 検定（2x2 分割表による非劣性検討）による PR 剤 60 mg（標準療法）に対する ATG 剤 120 mg（被検療法）の統計学的非劣性を検討した。非劣性マージンは-0.2 とした。 • PFS 及び OS について，ログランク検定を実施した。 • 反復評価項目（腫瘍マーカー及び EORTC スコアの定量分析）について分散分析（ANOVA）を実施した。 • 臨床症状の解析では Mann-Whitney 検定を実施した。
結　　論	ATG 剤の PR 剤に対する非劣性は、既に実施した先端巨大症患者を対象に異なる製剤で同用量を投与した試験で確認されている。高分化型 NET 患者を対象に ATG 剤 120 mg の 6 週間ごと 3 回投与における PR 剤の 60 mg の 3 週間ごと 6 回投与に対する統計学的非劣性を検討した本治験においても、非劣性であることが確認された。 「生化学的反応」、「客観的奏効」、及び「症候性反応」の 3 項目で ATG 剤 120 mg と PR 剤 60 mg の非劣性が確認された。 副次評価項目についても、二つの治療法間に統計学的に有意な差は認めなかった。QOL（sum of items score 又は各サブ項目：機能尺度、症状尺度、及び全般的尺度）の解析では、両群間に違いは認めなかった。また、PFS についても統計学的に有意な差は認めなかった。 ATG 剤の安全性プロファイルは良好であり、新たな安全性上の懸念は認めなかった。
実施施設	イタリアの 17 施設
治験期間	最初の被験者の同意取得日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の被験者の完了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
報告書作成日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、改訂 2.0 版：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、追加改訂 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

表 2.7.6.2-2　検査・観察時期

Weeks	-	0	3	6	9	12	15	18
Visits	V0	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7
Consent form	X							
Medical history	X							
Concomitant therapies	X	X	X	X	X	X	X	X
Wash-out	X							
Clinical evaluation	X	X	X	X	X	X	X	X
CT, MRI, X-ray, Echo	X				X			X§
Tumor assessment	X				X			X§
Symptoms	X	X		X		X		X
Tumor Markers	X	X		X		X		X
Octreoscan	X							X◆
Biliary tract echo		X		X				X
Laboratory assessment	X			X				X
Inclusion/exclusion criteria	X							
EORTC QLQ-C30		X		X		X		X
Adverse Events		X	X	X	X	X	X	X
Serum lanreotide assessment		X	X	X	X	X	X	X
Randomization		X						
PR 剤 60 mg		X	X	X	X	X	X	
ATG 剤 120 mg		X		X		X		X*

V＝来院
* ATG 剤 120 mg の投与を継続する被験者のみ
§ 客観的腫瘍縮小効果を確定するために 4 週後に実施
◆ ベースラインで陽性で、客観的腫瘍縮小効果を認めた場合のみ実施
出典：［5.3.5.1-2 海外 130 試験］

2.7.6.2.2　被験者の内訳

A-93-52030-130 試験（以下、海外 130 試験）では計 60 名の被験者が無作為割付けされ、30 名が PR 剤群に、30 名が ATG 剤群に無作為割付けされた。これらの被験者のうち 14 名（23%）が治験を中止し、46 名（77%）が治験を完了した。中止例のうち 9 名（PR 剤群 2 名、ATG 剤群 7 名）が PD により治験を中止した。ATG 剤群の被験者 2 名は投薬不順守及び同意撤回によりそれぞれ脱落した。PR 剤群の被験者 3 名はそれぞれ死亡、追跡不能、及び生化学検査の PD のために、治験を中止した。

2.7.6.2.3　被験者背景

被験者の人種及び年齢は両群間で類似していた。被験者の年齢の範囲は 27 歳から 82 歳で、年齢の平均値（標準偏差）は 57.9 歳（13.9 歳）であった。性別については ATG 剤群で男性が多かった（表 2.7.6.2-3）。

表 2.7.6.2-3　被験者の統計学的特性

	PR 剤 N=30	ATG 剤 N=30	Total N=60
Sex Male Female	n (%) 16 (53.3) 14 (46.7)	n (%) 24 (80.0) 6 (20.0)	n (%) 40 (66.7) 20 (33.3)
Race Caucasian Black	 30 (100) 0 (0)	 29 (96.7) 1 (3.3)	 59 (98.3) 1 (1.7)
Age (years) Mean（標準偏差） (Min, Max)	 58.4 (14.9) (27, 79)	 57.5 (13.1) (30, 82)	 57.9 (13.9) (27, 82)

N＝各群の被験者数、n＝被験者数
出典：［5.3.5.1-2 海外 130 試験 Table 5］

腫瘍原発部位は消化管が 23/60 名（38%）、膵臓が 15/60 名（25%）、肺・気管支が 8/60 名（13%）、不明が 11/60 名（18%）、及びその他が 3/60 名（5%）であった。転移は PR 剤群の 27/30 名（90%）の被験者に、ATG 剤群の 30/30 名（100%）の被験者に認め、主な転移部位は肝臓であった［PR 剤群で 21/30 名（70%）、ATG 剤群で 24/30 名（80%）］（表 2.7.6.2-4）。

表 2.7.6.2-4　腫瘍原発部位

Group Number of patients	PR 剤 60 mg N=30 n (%)	ATG 剤 120 mg N=30 n (%)	Total N=60 n (%)
Primitive site			
Unknown	6 (20.0)	5 (16.7)	11 (18.3)
Known	24 (80.0)	25 (83.3)	49 (81.7)
If known:			
CAECUM	0 (0)	2 (6.7)	2 (3.3)
DISTAL ILEUM	0 (0)	1 (3.3)	1 (1.7)
DUODENUM	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (3.3)
ILEUM	6 (20.0)	4 (13.3)	10 (16.7)
ILEUM-CAECUM	1 (3.3)	0 (0)	1 (1.7)
JEJUNUM	1 (3.3)	0 (0)	1 (1.7)
LUNG	2 (6.7)	3 (10.0)	5 (8.3)
LUNG LEFT	1 (3.3)	0 (0)	1 (1.7)
LUNG RIGHT	1 (3.3)	0 (0)	1 (1.7)
MESENTERIC ROOT	0 (0)	1 (3.3)	1 (1.7)
PANCREAS	9 (30.0)	6 (20.0)	15 (25.0)
RECTUM	1 (3.3)	0 (0)	1 (1.7)
RIGHT ARITENOID	0 (0)	1 (3.3)	1 (1.7)
RIGHT COLUM	0 (0)	1 (3.3)	1 (1.7)
RIGHT LOBAR BRONCHUS	0 (0)	1 (3.3)	1 (1.7)
SMALL INTESTINE	0 (0)	1 (3.3)	1 (1.7)
STOMACH	1 (3.3)	0 (0)	1 (1.7)
TERMINAL ILEUM	0 (0)	2 (6.7)	2 (3.3)
VATER'S PAPILLA	0 (0)	1 (3.3)	1 (1.7)

N＝各群の被験者数、n＝評価のある被験者数
出典：[5.3.5.1-2 海外 130 試験 Table 6]

78%（47/60 名）の被験者が以前に抗腫瘍療法を受けており、その内訳は、手術 95%（57/60 名）、化学療法 22%（13/60 名）、放射線療法 7%（4/60 名）、オクトレオチドによる治療が 53%（32/60 名）、及びインターフェロンによる治療 5%（3/60 名）であった。

カルチノイド症候群、腫瘍マーカー、及び測定可能病変についての要約は表 2.7.6.2-5 に示した。

表 2.7.6.2-5　カルチノイド症候群、腫瘍マーカー、及び測定可能病変

	PR 剤 60 mg N=30 n (%)	ATG 剤 120 mg N=30 n (%)	Total N=60 n (%)
Presence of Carcinoid syndrome	7 (23.3)	12 (40.0)	19 (31.7)
Diarrhea	3 (10.0)	10 (33.3)	13 (21.7)
Flushing	5 (16.7)	8 (26.7)	13 (21.7)
Other	3 (10.0)	1 (3.3)	4 (6.7)
Presence of Tumor markers positive	28 (93.3)	25 (83.3)	53 (88.3)
Cg A	28 (93.3)	25 (83.3)	53 (88.3)
Urinary 5-HIAA	1 (3.3)	7 (23.3)	8 (13.3)
Other	3 (10.0)	5 (16.7)	8 (13.3)
Presence of Measurable lesions	26 (86.7)	29 (96.7)	55 (91.7)
1 lesion	12 (40.0)	8 (26.7)	20 (33.3)
2 lesions	6 (20.0)	11 (36.7)	17 (28.3)
3 lesions	8 (26.7)	10 (33.3)	18 (30.0)

N＝各群の被験者数、n＝評価のある被験者数
出典：[5.3.5.1-2 海外 130 試験 Table 7]

2.7.6.2.4　有効性

2.7.6.2.4.1　主要評価項目

（1）症状及び症候性反応

PPS で症状を認めた被験者は 50 名中 10 名、ITT 集団では 58 名中 11 名であった。症候性反応に関する ITMO 基準では、両群ともに評価期間中に PD と判定された被験者はいなかった（表 2.7.6.2-6）。正式な検定は実施しなかった。

表 2.7.6.2-6　症候性反応（最終値）

	PPS		ITT population	
	PR 剤 60 mg	ATG 剤 120 mg	PR 剤 60 mg	ATG 剤 120 mg
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
CR	0 (0)	2 (25)	0 (0)	3 (33.3)
PR	1 (50)	3 (37.5)	1 (50)	3 (33.3)
SD	1 (50)	3 (37.5)	1 (50)	3 (33.3)
PD	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Total	2 (100)	8 (100)	2 (100)	9 (100)

n＝評価のある被験者数
出典：[5.3.5.1-2 海外 130 試験 Table 8]

（2）腫瘍マーカー及び生化学的反応

症状を認めた被験者及び症状反応が評価できた被験者は限られていたが、多くの被験者（PPS で 50 名中 49 名、ITT 集団で 58 名中 55 名）で腫瘍マーカーが評価可能であった。

PR 剤群及び ATG 剤群の両群で同様の腫瘍抑制効果を認めた（表 2.7.6.2-7）。生化学的反応では PR 剤群に対する ATG 剤群の非劣性が確認された。

表 2.7.6.2-7　生化学的反応（最終評価値）

	PPS		ITT population	
	PR 剤 60 mg	ATG 剤 120 mg	PR 剤 60 mg	ATG 剤 120 mg
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
CR	0 (0)	2 (8.0)	1 (3.6)	3 (11.1)
PR	3 (12.5)	7 (28.0)	4 (14.3)	8 (29.6)
SD	11 (45.8)	5 (20.0)	11 (39.3)	5 (18.5)
PD	10 (41.7)	11 (44.0)	12 (42.9)	11 (40.7)
Total	24 (100)	25 (100)	28 (100)	27 (100)

n＝評価のある被験者数
出典：[5.3.5.1-2 海外 130 試験 Table 9]

データを奏効（CR、PR、SD）又は無効（PD 又は PD による中断若しくは死亡）に類別して Dunnett and Gent 法にて解析した結果を表 2.7.6.2-8 に示した。ITT 集団では、95%CI の下限は-0.1765 であり、非劣性マージンの-0.20 より大きく、非劣性が確認された。

腫瘍マーカーの評価では、得られた尿中 5-HIAA のデータ数がわずかであったことから CgA を対象に ANOVA を行った結果、両群間には統計学的に有意な差は認めなかった。

表 2.7.6.2-8　生化学的奏効の割合

	PPS		ITT population**	
	PR 剤 60 mg	ATG 剤 120 mg	PR 剤 60 mg	ATG 剤 120 mg
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Success	14 (58.3)	14 (56.0)	16 (55.2)	16 (59.3)
Failure	10 (41.7)	11 (44.0)	13 (44.8)	11 (40.7)
Total	24 (100)	25 (100)	29 (100)	27 (100)
Lower confidence limit* (ATG 剤 120 mg – PR 剤 60 mg)	-0.2559		-0.1765	
p-value	0.1003		0.0316	

n＝被験者数
Succes（奏効）＝CR、PR、又は SD、Failure（非奏効）＝PD 又は PD のための治験中止又は死亡
* 95%CI を算出した
**非奏効にはベースライン来院 3 週後に死亡した 1 名を含めた
出典：［5.3.5.1-2 海外 130 試験 Table 10］

（3）腫瘍病変及び客観的奏効（腫瘍サイズ）

多くの被験者（PPS 50 名中 49 名、ITT 集団 58 名中 56 名）に腫瘍病変を認めた。来院ごとの腫瘍原発部位の要約は治験総括報告書の 14 章に示した［5.3.5.1-2 海外 130 試験 Table 2.4.1-1、Table 2.4.1-2］。

客観的奏効率は PR 剤群及び ATG 剤群の両群で類似していた。データを奏効［CR、PR、SD］又は無効（PD 又は PD による中断若しくは死亡）に類別して Dunnett and Gent 法にて解析した結果、ITT 集団では PR 剤群に対する ATG 剤群の統計学的非劣性を認め、両群間の差の 95%CI の下限は-0.20 より大きかった（表 2.7.6.2-9）。

表 2.7.6.2-9　客観的奏効の割合

	PPS		ITT population	
	PR 剤 60 mg	ATG 剤 120 mg	PR 剤 60 mg	ATG 剤 120 mg
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Success	17 (70.8)	17 (68.0)	19 (65.5)	19 (67.9)
Failure	7 (29.2)	8 (32.0)	10 (34.5)	9 (32.1)
Total	24 (100)	25 (100)	29 (100)	28 (100)
Lower confidence limit* (ATG 剤 120 mg – PR 剤 60 mg)	-0.2448		-0.1819	
p-value	0.0859		0.0323	

n＝被験者数
Success（奏効）＝CR、PR、又は SD、Failure（非奏効）＝PD 又は PD のための治験中止又は死亡
* 95%CI を算出した
出典：［5.3.5.1-2 海外 130 試験 Table 12］

2.7.6.2.4.2　副次的評価項目

（1）QOL（EORTC QLQ-C30）

QLQ-C30 の ANOVA の結果、両群間には両解析対象集団（ITT 集団及び PPS）において統計学的に有意な差は認めなかった。

（2）無増悪生存期間（PFS）

PFS についてのログランク検定では、ITT 集団及び PPS での結果はいずれも P 値が 0.05 超であり、両群間に統計学的に有意な差は認めなかった（図 2.7.6.2-1）。

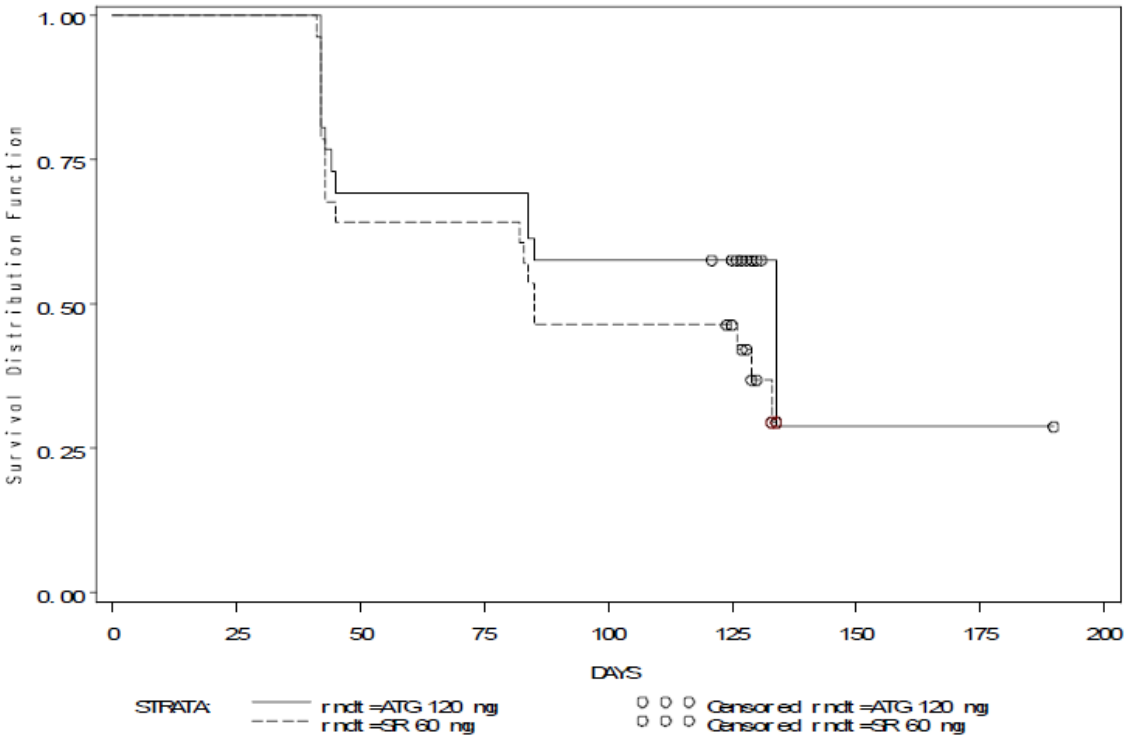


図 2.7.6.2-1　PFS解析（ITT集団）

ATG＝ATG 剤、SR＝PR 剤
出典：［5.3.5.1-2 海外 130 試験 Figure 2］

2.7.6.2.5　安全性

2.7.6.2.5.1　有害事象の要約

治験中に全体で 60 名中 19 名の被験者に 71 件の有害事象が発現した。PR 剤群では 30 名中 9 名に 41 件の有害事象が発現し、ATG 剤群では 30 名中 10 名に 31 件の有害事象が発現した。

治験薬とたぶん関連ありと判断された有害事象は、PR 剤群で 27 件、ATG 剤群で 2 件であった。治験薬と関連の可能性がありと判断された有害事象は PR 剤群で 1 件、ATG 剤群で 7 件であり、治験薬との因果関係が不明と判断された事象は PR 剤群で 2 件、ATG 剤群で 1 件であった。その他の有害事象は治験薬と因果関係なしと判断された。

2.7.6.2.5.1.1　有害事象

両群で最もよく認めた有害事象は SOC では「胃腸障害」（Gasrointestinal disorders）であった。「胃腸障害」（Gasrointestinal disorders）は PR 剤群で 8/30 名（26.7%）の被験者に発現し、主な事象は「下痢」（Diarrhoea NOS）4/30 名（13%）及び「腹痛」（Abdominal pain NOS）3/30 名（10%）であった。「胃腸障害」（Gasrointestinal disorders）は ATG 剤群では 10/30 名（33.3%）の被験者に発現し、主な事象は「腹痛」（abdominal pain NOS）（3/30 名、10%）、「下痢」（Diarrhoea NOS）（2/30 名、7%）、及び「便秘」（Constipation）（2/30 名、7%）であった。

PR 剤 60 mg 及び ATG 剤 120 mg の忍容性は共に良好であり、安全性の懸念は認めなかった。最もよく認めた有害事象は基本的に SOC では「胃腸障害」（Gasrointestinal disorders）であり、これは以前に実施された治験でも報告された事象であった。「胆石症」（Cholelithiasis）の被験者の割合は治験中に変化は認めなかった。胆管の超音波検査では PR 剤 60 mg 及び ATG 剤 120 mg の両群で影響は認めなかった。両群でベースラインでは 9/53 名（17%）、治験終了時に 5/31 名（16%）に超音波検査で異常所見を認めた。胆石症はベースラインで 3/53 名（6%）、治験終了時で 4/31 名（13%）に認めた。これらのいずれの事象も治験薬と因果関係はないと判断され、治験薬の投与中断に至った有害事象はなかった（表 2.7.6.2-10）。

表 2.7.6.2-10　治験薬と因果関係のある有害事象

Relation to study drug Preferred Term	PR 剤 (N=30)			ATG 剤 120 mg (N=30)			Total N=60		
	Prob n (%)	Poss n (%)	Unk n (%)	Prob n (%)	Poss n (%)	Unk n (%)	Prob n (%)	Poss n (%)	Unk n (%)
Abdominal pain NOS	5 (16.7)	1 (3.3)	0 (0)	0 (0)	2 (6.7)	0 (0)	5 (8.3)	3 (5.0)	0 (0)
Abdominal rigidity	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3.3)	0 (0)	0 (0)	1 (1.7)	0 (0)	0 (0)
Activated partial thromboplastin time prolonged	0 (0)	0 (0)	1 (3.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.7)
Anorexia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3.3)	0 (0)	0 (0)	1 (1.7)	0 (0)
Cholelithiasis	2 (6.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3.3)	0 (0)	0 (0)
Constipation	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3.3)	0 (0)	0 (0)	1 (1.7)	0 (0)
Death NOS	0 (0)	0 (0)	1 (3.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.7)
Diarrhoea NOS	19 (63.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (6.7)	0 (0)	19 (31.7)	2 (3.3)	0 (0)
Migraine without aura	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3.3)	0 (0)	0 (0)	1 (1.7)	0 (0)
Nausea	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3.3)	0 (0)	0 (0)	1 (1.7)	0 (0)	0 (0)
Pyrexia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3.3)	0 (0)	0 (0)	1 (1.7)
Steatorrhoea	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.7)	0 (0)	0 (0)

N＝各群の被験者数、n＝評価のある被験者数、NOS＝性質不明／詳細不明、Prob＝おそらく関連あり、
Poss＝関連の可能性あり、Unk＝不明
1 名の被験者に同じ有害事象（PT）が複数回発現した場合は、PT の例数集計では 1 名として集計した。
出典：［5.3.5.1-2 海外 130 試験 Table 19］

2.7.6.2.5.2　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

2.7.6.2.5.2.1　死亡

治験中に、PR 剤群で 1 名の死亡が報告されたが、治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

2.7.6.2.5.2.2　その他の重篤な有害事象

本治験中に報告された 3 件の重篤な有害事象「貧血」（Anaemia NOS）、「無力症」（Asthenia）、及び「発熱」（Pyrexia）は治験薬との因果関係はないと判断された。治験終了 6 週後に 1 名の被験者が疾患の増悪のために死亡した。

2.7.6.2.5.2.3　その他の重要な有害事象

治験中止に至った有害事象の発現はなかった。

2.7.6.2.5.3　臨床検査値の評価

ベースラインで血中グルコース値が基準値より高かった被験者は 6 名（10%）であり、このうち 2 名はインスリン非依存性糖尿病によるものであった。最終来院時に血中グルコース値が基準値より高かった被験者は PR 剤群 7 名及び ATG 剤群 8 名の計 15/60 名（25%）であった。Visit 7（最終来院）で、PR 剤群 1 名及び ATG 剤 群 2 名で血中カルシウム低値を認めた。「貧血」を認めたのは PR 剤群に 1 名であった。

2.7.6.2.5.4　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

（1）ECOG パフォーマンスステータス

治験終了時に安静が必要であった（in bed < 50 % of time、又は in bed > 50% of time）被験者は、PR 剤群で 3 名及び ATG 剤群で 1 名であった。

（2）胆管超音波検査

治験薬投与による明らかな影響は認めなかった。

2.7.6.2.6　結論

（1）有効性の結論

PR 剤 60 mg 及び ATG 剤 120 mg では同様の腫瘍抑制を認め、生化学的及び客観的奏効では非劣性が確認された。

主要有効性評価では、腫瘍マーカー及び生化学的反応において両療法とも有効であった。ITT 集団での解析では、PR 剤 60 mg に対する ATG 剤 120 mg の非劣性が確認された（P<0.032）。CgA には両群間で統計学的に有意な差は認めなかった。

PR 剤 60 mg 及び ATG 剤 120 mg を投与された被験者の病変部位での奏効率は類似しており、ITT 集団での Dunnett and Gent 検定では、PR 剤 60 mg に対する ATG 剤 120 mg の非劣性が確認された（P<0.032）。

治験中には症候性反応では、PD は認めなかった。

副次的解析の結果では QOL の総合スコア並びに機能尺度、症状尺度、及び総合尺度のそれぞれのサブスケールに両群間で違いは認めなかった。更に PFS についての解析でも両群で統計学的に有意な差は認めなかった。

（2）安全性の結論

ATG 剤の忍容性は PR 剤同様に良好であり、治験中に発現した有害事象は、既知又は治験薬に関連のない事象であった。治験薬と因果関係のある重篤な有害事象は認めなかった。両群で共に最もよく認めた有害事象は、SOC では「胃腸障害」（Gasrointestinal disorders）であり、PR 剤群では「下痢」（Diarrhoea NOS）（4/30 名、13%）及び「腹痛」（abdominal pain NOS）（3/30 名、10%）であり、ATG 剤群では、「腹痛」（abdominal pain NOS）（3/30 名 10%）、「下痢」（Diarrhoea NOS）（2/30 名、7%）、及び「便秘」（Constipation）（2/30 名、7%）であった。有害事象による中止例はなかった。ATG 剤の安全性プロファイルは良好であり、安全性の新たな懸念は認めなかった。

2.7.6.3　ATG剤のカルチノイド症候群への治療における有効性及び安全性を評価する二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験［5.3.5.1-3, 2-55-52030-730（参考資料）］

2.7.6.3.1　試験の概要

表 2.7.6.3-1　試験方法

項　　目	内　　容
治験の標題	ATG 剤のカルチノイド症候群への治療における有効性及び安全性を評価する二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験
治験実施計画書番号	2-55-52030-730
開発のフェーズ	第 III／IV 相試験
目　　的	• カルチノイド症候群に関連した症状（下痢又は潮紅）のコントロールのために 4 週間（± 3 日）に 1 回投与した ATG 剤の有効性を、症状をコントロールするためにレスキュー薬として投与したオクトレオチド皮下注の投与回数を指標として、プラセボとの比較により評価すること • 腫瘍活性の生化学的マーカーに対する ATG 剤の効果をプラセボと比較して明らかにすること • カルチノイド症候群を有する被験者における ATG 剤の薬物動態（PK）プロファイル［最小血清中濃度（C_{min}）］を明らかにすること • 以下により、4 週間（± 3 日）に 1 回投与した ATG 剤の安全性を評価すること - スクリーニング、Visit 5、Visit 13、及び Week 48［初期非盲検期（Initial Open Label phase、IOL 期）の終了来院時］におけるバイタルサイン及び理学的検査。長期非盲検延長期（Long term open label extension phase、LTOLE 期）に参加する被験者については、バイタルサイン及び理学的検査は、6 ヵ月に 1 回及び終了来院時に実施する - 有害事象の収集（有害事象は被験者のインフォームドコンセントへの署名時から収集した） - スクリーニング、Visit 5、Visit 13、及び Week 48（IOL 期の終了来院時）における臨床検査。LTOLE 期に参加する被験者については、臨床検査は、6 ヵ月ごと及び終了来院時にも行った
治験デザイン	無作為割付け前 4 ヵ月以内から開始したスクリーニング期間及びその後の 3 期［16 週間の二重盲検、無作為化、プラセボ対照の DB 期、32 週間の IOL 期、及び ATG 剤がカルチノイド症候群の治療に対して未承認の国における 2 年間の長期継続投与を行う LTOLE 期］からなる、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第 III／IV 相試験

表 2.7.6.3-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
診断及び主な組入れ基準	• 18 歳以上の者 • 病理組織学的に確定診断された NET、又は生検で確認された肝転移を伴う腫瘍原発部位が特定できない NET を有し、ソマトスタチンアナログ（SSTa）による治療経験がない、又は通常用量のオクトレオチド LAR（4 週間に 1 回 30 mg 以下）若しくは 1 日用量 600 μg 以下のオクトレオチド皮下注への反応を示す（治験責任医師の評価による）かのいずれかであるカルチノイド症候群（潮紅及び／又は下痢）歴を有する者 • 2 回の連続する CT スキャン又は 2 回の連続する MRI スキャン（3 ヵ月以上の間隔で実施）により PD がないと確認された者［最終の CT 又は MRI スキャンは、治験組入れ時（スクリーニング来院）の前 6 ヵ月以内に行われていなければならない］
被験者数	スクリーニング時：153 名 無作為割付け時：115 名 ITT 集団：115 名 PPS：100 名 安全性解析対象集団：115 名
治験薬	被験薬： ATG 剤 120 mg は、外径 1.4 mm、長さ 2 cm の針を取り付けた 0.5 mL プレフィルドシリンジで提供した。ランレオチド濃度は 0.246 mg/mg であった。 バッチ番号： C10152、TBP7、D24712、TBP8、D36443、TBQP、E12273、UBH4、C15522、C01742、D31027、C08639、E12162、D29127、C15524、E10782、D33842、C06380、E12146、E12166、E06984、D21463、TBP6、D28410 プラセボ： ATG 剤と同容量の 0.9%食塩水 生理食塩水は、外径 1.4 mm、長さ 2 cm の針を取り付けた 0.5 mL シリンジに吸い上げるアンプルで提供した。 バッチ番号： DB 期のバッチ番号は ATG 剤と同様の番号を用いた。
投与量及び投与方法	ATG 剤 120 mg 又はプラセボを皮下注射で 4 週間に 1 回投与した。

表 2.7.6.3-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
治　験　期　間	最初の 2 期（16 週間の DB 期及び 32 週間の IOL 期）の期間は 48 週間とし、一部の治験実施医療機関で実施する非盲検の LTOLE 期は 2 年までとした。DB 期に ATG 剤を投与された被験者で、続く LTOLE 期に ATG 剤を投与した最長の日数は 1644 日であった。DB 期にプラセボを投与された被験者で、続く LTOLE 期に ATG 剤を投与した最長の日数は 1147 日であった
検査・観察項目	表 2.7.6.3-2 参照
検査・観察時期	表 2.7.6.3-2 参照
評価項目（方法）及び評価基準	有効性： • 自動音声応答システム又はウェブ自動応答システム（IVRS／IWRS）を用いて患者日誌に記録されたオクトレオチド皮下注及びその他のレスキュー薬の使用 • IVRS／IWRS を用いた患者日誌における下痢及び／又は潮紅の有無、頻度及び重症度 • 欧州がん研究・治療機構の QOL 調査票（EORTC QLQ-C30 第 3.0 版）及び EORTC QLQ-C.I.NET21 を用いて評価した QOL • CgA 及び尿中の 5−HIAA の生化学的マーカーの濃度 安全性： • 有害事象のモニタリング • バイタルサイン及び理学的検査 • 臨床検査 • ソマトスタチン受容体シンチグラフィ並びに CT 及び MRI スキャン（被験者が登録の 6 ヵ月前にこれらの評価を受けていなかった場合） • 胆嚢超音波検査 • ECG 薬物濃度及び抗ランレオチド抗体測定： • 血清中ランレオチド濃度の測定 • 血清中の抗ランレオチド抗体存在の評価

表 2.7.6.3-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
主要評価項目に関する統計及び解析方法	主要有効性評価項目である被験者 IVRS／IWRS 患者日誌の記録を基に、16 週間の DB 期中に、カルチノイド症候群と関連した症状を抑制するためにオクトレオチド皮下注をレスキュー薬として用いた日数の割合について、以下の共変量を用いた ANCOVA モデルを用いて検定した。 • 無作為割付けにおける 2 つの層別変数［前治療の有無、地域（米国、米国以外）］ • ベースラインでのオクトレオチド皮下注の使用 • ベースラインでの下痢の 1 日当たりの平均頻度 • ベースラインでの潮紅の 1 日当たりの平均頻度 補足的解析は、早期の脱落及び／又は DB 期から早期に移行した被験者に対する重み付け、又は DB 期から早期に移行した被験者に対するデータの補完により行った。ノンパラメトリック分析も行った。更に、反応例解析（すなわち DB 期中の治療成功又は部分的成功を達成した被験者の割合）も補足的解析として行った。 以下の有効性の副次評価項目を、閉検定手順により解析した：下痢及び潮紅の 1 日当たりの平均頻度、その他のレスキュー薬の使用、早期移行被験者の割合、QOL（QLQ-C30 及び QLQ-G.I.NET 21）、及び生化学的マーカー。 更に、血清中ランレオチド濃度及び抗ランレオチド抗体の分析を含む探索的解析を行った。
結　　論	本治験の結果は、ATG 剤がカルチノイド症候群の症状をコントロールするためのレスキュー薬使用の減少に有益であることを示している。安全性及び忍容性の結果から、新たな安全性の懸念は認めなかった。
実施施設	米国、ブラジル、ウクライナ、チェコ共和国、インド、ラトビア、ポーランド、ロシア、セルビア、南アフリカ、及びトルコの 48 施設
治験期間	最初の被験者の同意取得日：2009 年 5 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終来院日：2015 年 12 月 [redacted] 日
報告書作成日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

表 2.7.6.3-2 検査・観察時期（1）

Procedures	Screening[1)]	Double Blind (DB) Phase					Initial Open Label (IOL) Phase							
		Visit 1[2)]	Visit 2[3)]	Visit 3[3)]	Visit 4[3)]	Visit 5[3)]	Visit 6[3)]	Visit 7[3)]	Visit 8[3)]	Visit 9[3)]	Visit 10[3)]	Visit 11[3)]	Visit 12[3)]	Visit 13 Exit Visit[13)]
Week Day	Week 4[2)]	Wk 0 D1	Wk 4 D28	Wk 8 D56	Wk 12 D84	Wk 16 D112	Wk 20 D140	Wk 24 D168	Wk 28 D196	Wk 32 D224	Wk 36 D252	Wk 40 D280	Wk44 D308	Wk 48 D336
Informed consent[4)]	X													
Inclusion/exclusion criteria	X	X												
Physical examination including height, weight and vital signs	X													
ECG	X													
Demographics (sex and race)	X													
Abbreviated physical examination and vital signs						X								X
Medical, menstrual and medication history	X													
Clinical laboratory tests[5)]	X					X								X
Serum pregnancy test[6)]	X													X
Urine pregnancy test[6)]		X				X								
SRS	X[7)]													
CT or MRI scan	X[7)]													

D＝日、Wk＝週

1) スクリーニング来院前 8 時間以上は絶食とした。

2) 組入れ時来院：スクリーニング来院の 31 日（± 3 日）後。 通常の NET 被験者の検査として CT 又は MRI 検査が実施されない国においては、スクリーニング時に CT 又は MRI 検査が実施できるようにするために、組入れ時来院はスクリーニング来院後から最長 4 ヵ月後とした（スクリーニング期間の延長は CT 又は MRI 検査のみに適用した）。それ以外のスクリーニング時の評価はスクリーニング期間である 31 日以内に実施した。

3) Visit 2 から Visit 13 までの来院は Visit 1 から 4 週（± 3 日）ごとに実施した。

4) 同意取得の署名はスクリーニング来院までに行われた。

5) 血液学的検査、血液生化学的検査、及び尿検査（採血及び採尿前は 8 時間以上の絶食とした）。

6) 妊娠の可能性のある女性に実施した。

7) SRS 並びに CT 又は MRI 検査は、治験組入れのためのスクリーニング前 6 ヵ月以内に検査が実施されていない場合にのみ実施した。SRS 検査を実施する必要がある場合は前回のオクトレオチド LAR 投与の 4 週後、又は前回のオクトレオチド皮下投与の 24 時間後に実施した。

13) 中止時の検査は Visit 13（Week 48）以前に治験を中止した被験者（早期中止例）、又は Week48 で治験を終了した被験者。

表 2.7.6.3-2 検査・観察時期（1）（続き）

Procedures	Screening[1)]	Double Blind (DB) Phase					Initial Open Label (IOL) Phase							
		Visit 1[2)]	Visit 2[3)]	Visit 3[3)]	Visit 4[3)]	Visit 5[3)]	Visit 6[3)]	Visit 7[3)]	Visit 8[3)]	Visit 9[3)]	Visit 10[3)]	Visit 11[3)]	Visit 12[3)]	Visit 13 Exit Visit[13)]
Tumour markers[8)]		X			X			X			X			X
PK sample collection/putative anti lanreotide antibodies						X[10)]	X[11)]							X
Gallbladder echography[9)]		X												
Administer blinded study treatment and prescribe octreotide		X	X	X	X									
Administer lanreotide Autogel 120 mg and prescribe octreotide						X	X	X	X	X	X	X	X	
IVRS/IWRS diary[12)]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
QOL questionnaire		X			X			X			X			X
Collection of AEs		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

1) スクリーニング来院前 8 時間以上は絶食とした。
2) 組入れ時来院：スクリーニング来院の 31 日（± 3 日）後。 通常の NET 被験者の検査として CT 又は MRI 検査が実施されない国においては、スクリーニング時に CT 又は MRI 検査が実施できるようにするために、組入れ時来院はスクリーニング来院後から最長 4 ヵ月後とした（スクリーニング期間の延長は CT 又は MRI 検査のみに適用した）。それ以外のスクリーニング時の評価はスクリーニング期間である 31 日以内に実施した。
3) Visit 2 から Visit 13 までの来院は Visit 1 から 4 週（± 3 日）ごとに実施した。
8) CgA 及び尿中 5-HIAA（5-HIAA の評価のための採尿の 24 時間前から治験実施計画書で規定した食物及び薬物の摂取を禁止した）。
9) 胆嚢の超音波検査は治験薬の投与前に実施した。Visit 1 前 7 日以内又は Visit 1 来院時（スクリーニング来院前 3 ヵ月以内に CT 又は MRI 検査で胆嚢の検査が実施されていた場合は Visit 1 で実施）。被験者に胆嚢の症状を認めた場合は、随時、治験期間中に反復して検査を実施した。胆嚢を摘出した被験者には胆嚢の超音波検査は実施しなかった。
10) 5 回目の治験薬投与前及び投与後 4 時間に採血を行った。
11) LTOLE 期に移行した被験者では 6 回目及び 13 回目の治験薬の投与前に採血を行った。
12) スクリーニング来院から IOL 期の最終来院（Week 48 の Visit 13）までの間、被験者には IVRS/IWRS を利用して毎日、患者日誌の記録を依頼し、1 日当たりの下痢及び潮紅の発現回数及び重症度について記録した。更にオクトレオチド皮下投与の回数及び投与量、並びにその他のレスキュー薬（例えば loperamide 2 mg 錠及び／又はアヘンチンキの使用）の使用について記録するように被験者に依頼した。
13) 中止時の検査は Visit 13（Week 48）以前に治験を中止した被験者（早期中止例）、又は Week48 で治験を終了した被験者。
出典：［5.3.5.1-3 海外 730 試験　Table 2］

表 2.7.6.3-3 検査・観察時期（2）

Procedures	Long Term Open Label Extension (LTOLE) Phase																		
	Visit 13	Visit 14[2)]		Visit 15[3)]		Visit 16[3)]		Visit 17[3)]		Visit 18[3)]		Visit 19[3)]		Visit 20[3)]		Visit 21[3)]		Visit 22[3)]		EOS[9)]
Week	48	52-68	72	76-92	96	100-116	120	124-142	144	148 164	168	172-188	192	196-212	216	220-236	240	244-260	264	Exit Visit
Abbreviated physical exam and vital signs	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	X
Investigator assessment[1)]	X		X		X		X		X		X		X		X		X			X
ECG	X				X				X				X				X			X
Clinical laboratory tests[3)]	X		X		X		X		X		X		X		X		X			X
Serum pregnancy test[4)]	X																			X
Urine pregnancy test[4)]			X		X		X		X		X		X		X		X		X	
CT or MRI scan[5)]	Whenever deemed necessary																			
Tumour markers[6)]	X		X		X		X		X		X		X		X		X			X
Gallbladder echography[7)]	X				X				X				X				X			
PK blood collection prior to study treatment administration[8)]	X																			
Administer lanreotide Autogel 120 mg and prescribe octreotide	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
QOL questionnaire	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X	X
Collection of AEs	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Concomitant medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

EOS＝治験終了、

1) 被験者が治験を中止するか LTOLE 期に移行するかを判断するために被験者の病状及び治験参加の適格性について治験責任医師が評価を行った。

2) Week 48 の Visit 13 後は、被験者が治験を中止するか、最終の被験者が海外 730 試験の 32 週間の非盲検期に参加してから 2 年経過した時点、又は治験依頼者の判断で Visit 17 で治験を中止するまでのいずれかの時点まで、被験者は ATG 剤 120 mg 28 日ごとの投与を継続するか、又は 24 週ごとの追跡調査のための来院を継続した。評価は同じ手順で継続して実施した。

3) 血液学的検査、血液生化学的検査、及び尿検査（採血及び採尿前は 8 時間以上の絶食とした）。
4) 妊娠の可能性のある女性に実施した。
5) 治験責任医師が PD の疑いがあり、検査が必要であると判断した場合に、CT 又は MRI 検査を実施した。
6) CgA 及び尿中 5-HIAA（5-HIAA の評価のための採尿の 24 時前から治験実施計画書で規定した食物及び薬物の摂取を禁止した）。
7) 胆嚢の超音波検査は治験薬の投与前、投与終了後は年に 1 回実施した。治験中は胆嚢の症状を認めた場合は随時実施した。
8) LTOLE 期に移行した被験者では 6 回目及び 13 回目の治験薬の投与前に採血を行った。
9) 中止時来院検査は被験者が LTOLE 期への参加を中止した時点で随時実施した。Week48 前に中止した被験者は検査・観察時期 1 に示した手順に従い中止時来院を実施した。

出典：［5.3.5.1-3 海外 730 試験　Table 3］

2.7.6.3.2　被験者の内訳

DB 期の被験者の内訳を、図 2.7.6.3-1 に示す。

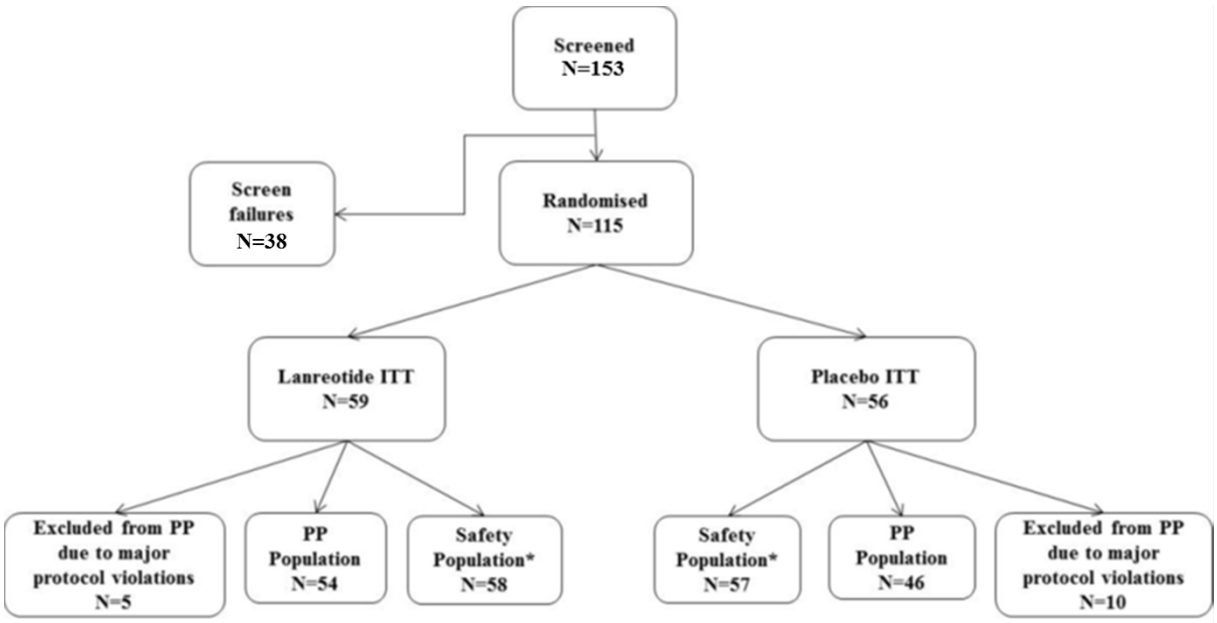


図 2.7.6.3-1　被験者の内訳

N＝被験者数、PP＝Per Protocol Set（PPS）
* 1 名の被験者は ATG 剤に割り付けられたが誤ってプラセボを投与された。この被験者は安全性評価では実際に受けた投与に従って評価した
出典：[5.3.5.1-3 海外 730 試験 解析帳票 Table 14.1.1.1、Table 14.1.1.7]

オクトレオチド皮下注を 28 日間のうち 21 日間使用し、かつその用量が 21 日間のうち少なくとも 14 日間 300 μg/日以上であった被験者は、症状の有無に係わらず最短 4 週間で DB 期から ATG 剤による非盲検治療を受ける IOL 期へ移行することを可能とした。

DB 期では 13 名が早期中止し、IOL 期に移行しなかった。早期中止した被験者の割合は、ATG 剤群（3/59 名、5.1%）と比較して、プラセボ群（10/56 名、17.9%）で高かった。DB 期の早期中止の主な理由は、同意撤回（ATG 剤群 1.7%及びプラセボ群 8.9%）及び「その他」の理由（ATG 剤群 1.7%、プラセボ群 5.4%）であった。また、23 名が早期に IOL 期に移行し、その内訳は ATG 剤群で 11/59 名（18.6%）、プラセボ群で 12/56 名（21.4%）であった。

DB 期の完了例 79 名のうち 78 名が IOL 期に移行し、全体では、101/115 名（87.8%）が IOL 期に移行した。IOL 期に移行した被験者は ATG 剤群 56/59 名（94.9%）、プラセボ群 33/56 名（80.3%）であり、ATG 剤群から移行した被験者の割合が高かった。

IOL 期に移行した 101 名のうち 80 名が IOL 期を完了した。IOL 期を完了した被験者は、DB 期に ATG 剤を投与した被験者 43/59 名（72.9%）、DB 期でプラセボを投与した被験者 37/56 名（66.1%）であり、DB 期に ATG 剤を投与した被験者の割合が高かった。

最終的に LTOLE 期に移行した 57 名のうち 25 名が LTOLE 期を完了した。LTOLE 期を完了した被験者は DB 期で ATG 剤を投与した被験者 17/59 名（28.8%）、DB 期でプラセボを投与した被験

者 8/56 名（14.3%）であり、DB 期で ATG 剤を投与した被験者の割合が高かった［5.3.5.1-3 海外 730 試験 Table 5］。

全体では、15 名の被験者［ATG 剤群における 5/59 名（8.5%）及びプラセボ群における 10/56 名（17.9%）］が PPS から除外された。最も多く報告された除外理由は、「適格基準に合致せず」8/115 名（53.3%）であった。1 名の被験者は ATG 剤に無作為割付けされたが、誤ってプラセボを投与された［5.3.5.1-3 海外 730 試験 Listing 16.1.7］。

2.7.6.3.3　被験者背景

人口統計学的特性は両群間で類似していた（表 2.7.6.3-4）。被験者 9 名で階層化に誤りがあった（ATG 剤群 4 名、プラセボ群 5 名）。これらの誤りは重大な逸脱として報告されたが、これらの被験者は、治験実施計画書による治療に従ったため、PPS から除外されなかった。

白人が 88/115 名（76.5%）で、女性の被験者は 67/115 名（58.3%）であった。被験者の平均年齢（範囲）は 58.6 歳（27 歳～85 歳）であった。83/115 名（72.2%）の被験者には治験薬投与開始 1 年以上前から症状があり、治験薬投与開始の 1 年以上前に 74/115 名（64.3%）の被験者がカルチノイド腫瘍と診断された。

1 名の被験者が、「ヒスパニック又はラテン系及び黒人／アフリカ系アメリカ人」として登録された。しかし、データベースロック後に、「ヒスパニック又はラテン系及び白人」に修正された。

表 2.7.6.3-4　人口統計学的びベースラインの被験者特性（ITT集団）

	ATG 剤 120 mg (N=59)	プラセボ (N=56)	Total (N=115)
Age, years [a)]			
N	59	56	115
Mean（標準偏差）	57.9 (10.6)	59.3 (11.6)	58.6 (11.1)
Min, max	38, 77	27, 85	27, 85
Sex, n(%)			
Male	27 (45.8)	21 (37.5)	48 (41.7)
Female	32 (54.2)	35 (62.5)	67 (58.3)
Race/ethnicity, n(%) [b)]			
Asian	6 (10.2)	3 (5.4)	9 (7.8)
Black/African American	2 (3.4)	3 (5.4)	5 (4.3)
White	44 (74.6)	44 (78.6)	88 (76.5)
Multi race	7 (11.9)	6 (10.7)	13 (11.3)
BMI, kg/m^2 [c)]			
N	57	55	112
Mean（標準偏差）	26.75 (5.16)	26.93 (4.71)	26.84 (4.92)
Min, max	16.3, 45.2	18.6, 40.4	16.3, 45.2
Time since first symptoms to treatment start, n(%) [d)]			
<1 year	14 (23.7)	18 (32.1)	32 (27.8)
≥1 year	45 (76.3)	38 (67.9)	83 (72.2)
Time since first diagnosis to treatment start, n(%) [e)]			
<1 year	19 (32.2)	22 (39.3)	41 (35.7)
≥1 year	40 (67.8)	34 (60.7)	74 (64.3)

N＝各群の被験者数、n＝評価のある被験者数
注：群は DB 期に割り付けられた治療群とした。IOL 及び LTOLE 期にはすべての被験者が ATG 剤を投与された
a）年齢は初回来院日と生年月日を 365.25 で除して算出した。
b）その他の人種（multi race）／民族の選択欄にチェックがある被験者は、その他の人種（multi race）に含めた。
c）BMI は次式で算出した：（体重 kg）／（身長 m）^{2}
d）最初の症状の発現までの時間はカルチノイド症候群の発現日、潮紅又は下痢は最初に発現した日から治験開始を除して算出した。
e）初回の診断から治験薬投与開始までの時間はカルチノイド腫瘍の診断日を基に算出した。
出典：［5.3.5.1-3 海外 730 試験 解析帳票 Table 14.1.3.1.1］

（1）下痢及び潮紅の 1 日当たりの平均頻度

1）下痢

スクリーニング期間中の 1 日当たりの下痢の平均頻度（標準偏差）は、プラセボ群に比べ ATG 剤群で多かった［ATG 剤群 2.13 回（1.85 回）、プラセボ群 1.57 回（1.67 回）］。

2）潮紅

スクリーニング期間中に 1 日当たりの潮紅の平均頻度（標準偏差）はプラセボ群に比べ ATG 剤群で少なかった［ATG 剤群 1.53 回（1.98 回）、プラセボ群 2.20 回（3.27 回）］。

2.7.6.3.4　有効性

2.7.6.3.4.1　主要有効性解析

主要有効性解析（ANCOVA）の結果を表 2.7.6.3-5 に示す。本治験では、主要目的を達成した結果が得られた。オクトレオチド皮下注が DB 期中にレスキュー薬として投与された日数の最小二乗平均値は、プラセボ群と比較して、ATG 剤群で有意に低かった（P＝0.0165）。最小二乗平均値の差の絶対値は 14.76%であった。最小二乗平均値の差は 1 ヵ月当たり約 4 日［(14.76/100) *30＝4.43 日］であり、治療群間に想定した差 30%（1 ヵ月当たり約 9 日に相当）は達成しなかった。

表 2.7.6.3-5　DB期にオクトレオチド皮下注がレスキュー薬として投与された日の割合（ITT集団）

	N	LS Mean (SE)	95%CI	LS mean diff (Lanreotide – placebo)	95%CI LS mean diff (Lanreotide –placebo)	p-value
Lanreotide	59	33.72 (4.39)	(25.02, 42.42)	–14.76	(–26.78 –2.75)	0.0165
Placebo	56	48.49 (4.50)	(39.57, 57.40)			

LS Mean＝最小二乗平均、SE＝標準誤差
早期に繰り延べがあった被験者については解析ではデータの補完は実施しなかった。
出典：［5.3.5.1-3 海外 730 試験 解析帳票 Table 14.2.1.2.1］

（1）主要有効性評価項目の補足的解析

最小二乗平均法では、ベースラインでの下痢又は潮紅の 1 日当たりの平均頻度を共変量に含めないモデル（P＝0.0642）を除き、すべてのパラメトリックモデルにおいて治療群間に統計学的に有意な差が認められた（表 2.7.6.3-6）。

表 2.7.6.3-6　DB期にオクトレオチド皮下注がレスキュー薬として必要であった日の割合［補足的解析（ANCOVA)］(ITT集団)

	N	LS Mean (SE)	95%CI	LS mean diff (Lanreotide – placebo)	95%CI LS mean diff (Lanreotide – placebo)	p-value
Final parametric model weighted for drop outs						
Lanreotide	59	33.42 (4.40)	(24.71, 42.13)	–15.49	(–27.84, –3.14)	0.0144
Placebo	56	48.91 (4.73)	(39.54, 58.28)			
Final parametric model weighted for drop outs and subjects who rolled over early						
Lanreotide	59	27.73 (4.02)	(19.76, 35.71)	–15.30	(–26.78, –3.82)	0.0095
Placebo	56	43.03 (4.44)	(34.24, 51.83)			
Final parametric model with imputations for subjects who rolled over early						
Lanreotide	59	34.53 (4.52)	(25.57, 43.49)	–14.66	(-27.03, –2.29)	0.0206
Placebo	56	49.19 (4.63)	(40.01, 58.37)			
Final parametric model without baseline daily average frequency of diarrhoea or flushing events as factors						
Lanreotide	59	35.88 (4.73)	(26.51, 45.26)	–12.05	(–24.83, 0.72)	0.0642
Placebo	56	47.94 (4.87)	(38.29, 57.58)			
Final parametric model without baseline octreotide use as a factor						
Lanreotide	59	31.01 (4.93)	(21.24 40.78)	–16.46	–30.02, –2.90)	0.0178
Placebo	56	47.47 (5.08)	(37.41 57.54)			

LS Mean＝最小二乗平均、N＝各群の被験者数、SE＝標準誤差
出典：［5.3.5.1-3 海外 730 試験 解析帳票 Table 14.2.1.4.1、Table 14.2.1.5.1、Table 14.2.1.6.2.1、Table 14.2.1.8.1.1、Table 14.2.1.8.2.1］

（2）主要評価項目のその他の補足的解析：被験者反応例解析

反応例解析の結果は、以下のとおりであった。

ATG 剤群で治療成功（40.7%）及び部分的治療成功（6.8%）が報告された被験者の割合は、プラセボ群［治療成功（23.2%）及び部分的治療成功（5.4%)］と比較して高かった。

下記の点において、ATG 剤群を支持する統計学的に有意な差（有意水準 5%）を認めた。

- 治療成功（対非あるいは部分的治療成功)、オッズ比＝2.35、95%CI＝（1.02～5.42)、P＝0.0456
- 治療成功又は部分的治療成功（対非治療成功)、オッズ比＝2.36、95%CI＝（1.06～5.28)、P＝0.0364
- したがって、ATG 剤群では、プラセボ群と比較して治療を成功するオッズが約 2 倍高かった。

表 2.7.6.3-7　DB期での反応例（ITT集団）

Subject responder	ATG 剤 120 mg (N=59)	プラセボ (N=56)
Treatment success		
n (%)	24 (40.7)	13 (23.2)
95%CI	(28.1, 54.3)	(13.0, 36.4)
Partial treatment success		
n (%)	4 (6.8)	3 (5.4)
95%CI	(1.9 16.5)	(1.1 14.9)
Treatment failure		
n (%)	31 (52.5)	40 (71.4)
95%CI	(39.1, 65.7)	(57.8, 82.7)

N＝各群の被験者数、n＝評価のある被験者数

注：算出には実測値のみを用い、欠測は解析には含めなかった

治療成功（Treatment success）: 治験薬の 4 回目の投与後 4 週間にレスキュー薬としてオクトレオチド皮下注が不要であった被験者

部分的治療成功（Partial treatment success）: 治験薬の 4 回目の投与後 4 週間にレスキュー薬としてオクトレオチド皮下注が 1 日間～3 日間必要であった被験者

治療不成功例（Treatment Failure）: 治験薬の 4 回目の投与後 4 週間にレスキュー薬にオクトレオチド皮下注が 3 日超必要であった被験者。DB 期に治験薬の投与が 4 回未満であった被験者は治療不成功例とした

出典：［5.3.5.1-3 海外 730 試験 解析帳票 Table 14.2.1.1.1.1］

2.7.6.3.4.2　副次有効性解析

DB 期の下痢の 1 日当たりの平均頻度に関する最小二乗平均法では、ATG 剤群とプラセボ群間に統計学的に有意な差は認めなかった。

計画した閉検定手順に基づき（表 2.7.6.3-8）、階層における最初の比較（DB 期の下痢の 1 日当たりの平均頻度）に対する P 値は有意ではなかったため（P＝0.2544）、階層におけるその後の比較は実施しておらず、統計学的に有意な結論は得られなかった。

表 2.7.6.3-8　副次的評価項目の閉検定手順

Rank	Secondary criteria
1	Average frequency of diarrhoea events per day during the 16 week DB phase of the study based on IVRS/IWRS diary records
2	Average frequency of flushing events per day during the 16 week DB phase of the study based on IVRS/IWRS diary records
3	Usage of other rescue medications for diarrhoea and/or flushing events (e.g. loperamide 2 mg tabs and/or tincture of opium), measured as the percentage of days that the other rescue medications were used as rescue medication during the 16 week DB phase of the study based on IVRS/IWRS diary records
4	Proportion of subjects who roll over into the initial OL phase before completing the DB phase of the study.
5	Changes from baseline in Global Health Status/QOL subscore (item 29 and 30 of the QLQ-C30) during the 16 week DB phase of the study.
6	Changes from baseline in QOL (GI symptoms subscore) during the 16 week DB phase of the study; assessed using EORTC QLQ- G.I.NET21 questionnaires,
7	Changes from baseline in QOL (Endocrine symptoms subscores) during the 16 week DB phase of the study; assessed using EORTC QLQ- G.I.NET21 questionnaires.
8	Absolute changes from baseline in biochemical marker - plasma CgA during the 16 week DB phase of the study.
9	Absolute changes from baseline in biochemical marker – urinary 5-HIAA during the 16 week DB phase of the study.

出典：［5.3.5.1-3 海外 730 試験 Table 4］

潮紅の 1 日当たりの平均頻度は、各治療群で予測値より低かった。DB 期の潮紅の頻度は、プラセボ群でより高かった［プラセボ群での事象の平均頻度（標準偏差）1.75 回（2.26 回）、ATG 剤群での事象の平均頻度（標準偏差）0.92 回（1.45 回）; 最小二乗平均法における差（95%CI）＝-0.42 回（-0.79 回～-0.06 回）］。

2.7.6.3.4.3　探索的有効性解析

探索的解析の結果は、以下のとおりであった。

- オクトレオチド皮下注及び／又はその他のレスキュー薬のベースラインにおける 1 日平均使用、並びに下痢及び潮紅のベースラインにおける 1 日当たりの平均頻度を含むパラメトリックモデルを用いて、16 週間の DB 期でレスキュー薬（オクトレオチド及び／又はその他）を使用した日の割合として測定した下痢（及び／又は潮紅）に対するレスキュー薬の使用頻度では、ATG 剤を支持する有意差を認めた［差＝-12.93%、95%CI（-24.92%～-0.94%）、P＝0.0348］。その他の探索的解析では、治療群間に有意な差は認めなかった。
- QOL に関して、治療群間に明らかな差はなく、結果は ATG 剤治療が QOL に対する悪影響と関連がないことを示唆している［5.3.5.1-3 海外 730 試験 解析帳票 Table 14.2.3.14.1.1～14.2.3.15.10.2］。
- CgA 濃度の IOL 期の終了時での、ベースラインからの変化量の中央値は、DB 期に ATG 剤を投与された群で-294.0 µg/L、DB 期にプラセボを投与された群で-49.0 µg/L であった［5.3.5.1-3 海外 730 試験 解析帳票 Table 14.2.3.18.1.1］。最小二乗平均法では治療群間に有意な差は認めなかった（P＝0.2404［5.3.5.1-3 海外 730 試験 解析帳票 Table 14.2.3.18.1.2］）。
- 尿中 5-HIAA の IOL 期の終了時でのベースラインからの平均変化量（標準偏差）は、DB 期にプラセボを投与された群で 28.6 µmol/日（258.2 µmol/日）、DB 期に ATG 剤を投与された群では-102.0 µmol/日（481.0 µmol/日）であった［5.3.5.1-3 海外 730 試験 解析帳票 Table 14.2.3.18.3.1］。最小二乗平均法では両群間に有意な差は認めなかった（P＝0.5225［5.3.5.1-3 海外 730 試験 解析帳票 Table 14.2.3.18.3.2］）。
- DB 期では、下痢の 1 日当たりの平均頻度とオクトレオチド皮下注使用の間には強い相関を認めなかった（プラセボ群のピアソン R＝0.40 及び P＝0.0020；ATG 剤群のピアソン R＝0.45 及び P＝0.0004）。潮紅の 1 日当たりの平均頻度とオクトレオチド皮下注の使用頻度の間には、有意な相関関係は認めなかった（ATG 剤群のピアソン R＝0.16 及び P＝0.2280）［5.3.5.1-3 海外 730 試験 解析帳票 Figure 8.1.2、Figure 9.1.2］。

2.7.6.3.4.4　　血清中ランレオチド濃度

DB 期で 16 週間、その後 IOL 期で 4 週ごとに 1 回 ATG 剤 120 mg を 32 週間投与された被験者［DB 期（79 名）及び IOL 期（80 名）を完了した被験者］での、Week 16、20 及び 48（それぞれ 5、6 及び 13 回目の投与直前）の平均トラフ濃度は 6.6～8.5 ng/mL の範囲であり、これらの時期に定常状態に達していたと考えられた。Week 16（5 回目の投与）の 4 時間の平均濃度は 15.3 ng/mL であった。

DB 期で 16 週間プラセボを投与され、その後 IOL 期で 32 週間 ATG 剤 120 mg を投与された被験者での、Week 48（9 回目の投与前）の平均トラフ濃度は 6.3 ng/mL であった。Week 16（初回投与後）の投与後 4 時間の平均濃度は 8.4 ng/mL であった。この群における被験者 33 名中 1 名は、初回投与前に血清中濃度が検出されたが、これらの濃度は非常に低く、0.0098 ng/mL の範囲であった。被験者は治験中に、レスキュー薬としてオクトレオチド皮下注が投与された。ランレオチド定量アッセイにおけるオクトレオチドの交差反応性は 0.01%未満と判定されたが、投与前試料中で認めた低い陽性濃度は、放射免疫測定におけるオクトレオチドの交差反応性が影響していると考える。

2.7.6.3.4.5　　抗ランレオチド抗体

ATG 剤 120 mg を投与した被験者 108 名中 106 名には、治験期間を通して抗ランレオチド抗体は発現しなかった。DB 期に ATG 剤に無作為割付けされた被験者 2/108 名（1.9%）に、抗ランレオチド抗体が発現した。1 例は、Week 16（5 回目投与）の投与前から Week 48 まで抗ランレオチド抗体陽性の持続的な免疫反応が発現した。同被験者は、DB 期及び IOL 期を完了し、LTOLE 期に移行した。同被験者は治験登録前にソマトスタチンアナログが投与されていなかった。同被験者に重篤な有害事象は報告されなかった。もう 1 例は Week20（6 回目投与）のみ抗ランレオチド抗体陽性を示した。

2.7.6.3.5　安全性

2.7.6.3.5.1　有害事象の要約

安全性解析対象集団における有害事象の全体的な概要を、DB 期については表 2.7.6.3-9、IOL 期については表 2.7.6.3-10、LTOLE 期については表 2.7.6.3-11 に示す。

表 2.7.6.3-9　DB期に発現した有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	ATG 剤 120 mg (N=58)	プラセボ (N=57)
	n (%)	
Subjects with at least one AE	31 (53.4)	34 (59.6)
Causality of AEs		
Related	15 (25.9)	11 (19.3)
Not related	16 (27.6)	23 (40.4)
Maximum intensity of AEs		
Severe	5 (8.6)	4 (7.0)
Moderate	13 (22.4)	14 (24.6)
Mild	13 (22.4)	16 (28.1)
AEs leading to study treatment delayed	3 (5.2)	1 (1.8)
AEs leading to study treatment withdrawal	1 (1.7)	1 (1.8)
AEs with death as outcome	0	2 (3.5)
Serious AEs	2 (3.4)	5 (8.8)
Causality of serious AEs		
Related	1 (1.7)	1 (1.8)
Not related	1 (1.7)	4 (7.0)

N＝各群の被験者数、n＝有害事象が発現した被験者数
注：同じ被験者に複数の有害事象が発現した場合は、最も高い重症度（重度>不明>中等度>軽度）及び最も因果関係の強い（関連あり>関連なし）ものを集計した。
出典：[5.3.5.1-3 海外 730 試験 Table 36]

表 2.7.6.3-10　IOL期に発現した有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	Treatment received during DB phase		
	ATG 剤 120 mg (N=56)	プラセボ (N=45)	Total (N=101)
	n (%)		
Subjects with at least one AE	39 (69.6)	32 (71.1)	71 (70.3)
AEs started in IOL phase	38 (67.9)	31 (68.9)	69 (68.3)
Related AEs that started in IOL phase	14 (25.0)	9 (20.0)	23 (22.8)
Causality of AEs			
Related	15 (26.8)	11 (24.4)	26 (25.7)
Not related	24 (42.9)	21 (46.7)	45 (44.6)
Maximum intensity of AEs			
Severe	9 (16.1)	3 (6.7)	12 (11.9)
Moderate	17 (30.4)	19 (42.2)	36 (35.6)
Mild	13 (23.2)	10 (22.2)	23 (22.8)
AEs leading to study treatment delayed	2 (3.6)	2 (4.4)	4 (4.0)
AEs leading to study treatment withdrawal	0	1 (2.2)	1 (1.0)
AEs with death as outcome	0	0	0
Serious AEs	7 (12.5)	1 (2.2)	8 (7.9)
Causality of serious AEs			
Related	0	0	0
Not related	7 (12.5)	1 (2.2)	8 (7.9)

N＝各群の被験者数、n＝有害事象が発現した被験者数

注：同じ被験者に複数の有害事象が発現した場合は、最も高い重症度（重度>不明>中等度>軽度）及び最も因果関係の強い（関連あり>関連なし）ものを集計した

AEs started in IOL phase＝IOL 期の ATG 剤初回投与前には認めず、IOL 期に初めて発現した有害事象又は ATG 剤投与前に発現した有害事象で中等度以上の事象を有害事象とした

出典：［5.3.5.1-3 海外 730 試験 Table 37］

表 2.7.6.3-11　LTOLE期に発現した有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	Treatment received during DB phase		
	ATG 剤 120 mg (N=32)	プラセボ (N=25)	Total (N=57)
	n (%)		
Subjects with at least one AE	27 (84.4)	21 (84.0)	48 (84.2)
AEs started in LTOLE phase	26 (81.3)	20 (80.0)	46 (80.7)
Related AEs that started in LTOLE phase	7 (21.9)	3 (12.0)	10 (17.5)
Causality of AEs			
Related	7 (21.9)	6 (24.0)	13 (22.8)
Not related	20 (62.5)	15 (60.0)	35 (61.4)
Maximum intensity of AEs			
Severe	12 (37.5)	6 (24.0)	18 (31.6)
Moderate	13 (40.6)	10 (40.0)	23 (40.4)
Mild	2 (6.3)	5 (20.0)	7 (12.3)
AEs leading to study treatment delayed	4 (12.5)	1 (4.0)	5 (8.8)
AEs leading to study treatment withdrawal	3 (9.4)	2 (8.0)	5 (8.8)
AEs with death as outcome	4 (12.5)	1 (4.0)	5 (8.8)
Serious AEs	10 (31.3)	5 (20.0)	15 (26.3)
Causality of serious AEs			
Related	1 (3.1)	1 (4.0)	2 (3.5)
Not related	9 (28.1)	4 (16.0)	13 (22.8)

N＝各群の被験者数、n＝有害事象が発現した被験者数
注：同じ被験者に複数の有害事象が発現した場合は、最も高い重症度（重度>不明>中等度>軽度）及び最も因果関係の強い（関連あり>関連なし）ものを集計した
AEs in LTOLE phase＝LTOLE 期の ATG 剤初回投与前には認めず、LTOLE 期に初めて発現した有害事象又は ATG 剤投与前に発現した事象で中等度以上の事象を AE とした
出典：［5.3.5.1-3 海外 730 試験 Table 38］

2.7.6.3.5.1.1　有害事象

下痢及び潮紅に対し、ATG 剤投与がどのように影響するかを評価することが治験の有効性の主要評価項目であり、DB 及び IOL 期では、これらの症状は IVRS／IWRS システムを介して追跡されていた。このため DB 及び IOL 期では、下痢及び潮紅は有害事象として捕捉されなかった。LTOLE 期には、IVRS／IWRS 日記を使用しなかったため、LTOLE 期に下痢又は潮紅が悪化した場合、これらは有害事象とした。

（1）DB 期

DB 期に安全性解析対象集団のいずれかの治療群の被験者の 5%以上で報告された有害事象を表 2.7.6.3-12 に示す。

DB 期に重度の有害事象を発現した被験者の割合は、ATG 剤群は 5/58 名（8.6%）、プラセボ群は 4/57 名（7.0%）であった。治験薬に関連のある有害事象（副作用）が報告された被験者は、ATG 剤群で 15/58 名（25.9%）、プラセボ群で 11/57 名（19.3%）であった（表 2.7.6.3-13）。最も多く認めた有害事象の SOC は「胃腸障害」であり、「胃腸障害」で最も多く発現した有害事象の PT は「腹痛」及び「悪心」であった（表 2.7.6.3-12）。

表 2.7.6.3-12　5%以上の被験者に発現した有害事象（DB期、安全性解析対象集団）

SOC PT	ATG 剤 120 mg (N=58)	プラセボ (N=57)
	n (%)	
Any AE	31 (53.4)	34 (59.6)
Gastrointestinal disorders	19 (32.8)	17 (29.8)
Abdominal pain	5 (8.6)	8 (14.0)
Nausea	5 (8.6)	5 (8.8)
Vomiting	4 (6.9)	2 (3.5)
Flatulence	3 (5.2)	1 (1.8)
Nervous system disorders	13 (22.4)	5 (8.8)
Headache	7 (12.1)	3 (5.3)
Dizziness	4 (6.9)	0
Infections and infestations	9 (15.5)	10 (17.5)
Urinary tract infection	2 (3.4)	3 (5.3)
General disorders and administration site conditions	9 (15.5)	11 (19.3)
Fatigue	2 (3.4)	4 (7.0)
Oedema peripheral	0	3 (5.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	8 (13.8)	7 (12.3)
Muscle spasms	3 (5.2)	0
Back pain	1 (1.7)	4 (7.0)
Renal and urinary disorders	5 (8.6)	4 (7.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	5 (8.6)	3 (5.3)
Metabolism and nutrition disorders	3 (5.2)	5 (8.8)
Investigations	3 (5.2)	5 (8.8)
Reproductive system and breast disorders	3 (5.2)	0
Psychiatric disorders	2 (3.4)	6 (10.5)
Respiratory thoracic and mediastinal disorders	2 (3.4)	5 (8.8)
Dyspnoea	0	4 (7.0)
Neoplasms benign malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (3.4)	3 (5.3)

N＝各群の被験者数、n＝有害事象が発現した被験者数
注：同一の有害事象が複数回発現した場合は、当該事象は 1 回のみ集計した。DB 期では被験薬群での発現頻度の降順で SOC 及び PT を表示した。
事象名：MedDRA Version 18.1
出典：［5.3.5.1-3 海外 730 試験 Table 39］

表 2.7.6.3-13　副作用の発現割合（DB期、安全性解析対象集団）

SOC PT	ATG 剤 120 mg (N=58)	プラセボ (N=57)
	n (%) [E]	
Any related AEs	15 (25.9) [30]	11 (19.3) [18]
Gastrointestinal disorders	9 (15.5) [13]	5 (8.8) [7]
Nausea	3 (5.2) [3]	1 (1.8) [1]
Constipation	2 (3.4) [2]	1 (1.8) [1]
Flatulence	2 (3.4) [2]	0
Vomiting	2 (3.4) [2]	0
Abdominal pain	1 (1.7) [1]	0
Abdominal pain upper	1 (1.7) [1]	0
Faeces pale	1 (1.7) [1]	0
Gastritis	1 (1.7) [1]	0
Abdominal distension	0	1 (1.8) [1]
Dyspepsia	0	1 (1.8) [1]
Gastrointestinal pain	0	1 (1.8) [1]
Intestinal obstruction	0	1 (1.8) [1]
Steatorrhoea	0	1 (1.8) [1]
General disorders and administration site conditions	5 (8.6) [5]	3 (5.3) [4]
Fatigue	2 (3.4) [2]	2 (3.5) [2]
Asthenia	2 (3.4) [2]	0
Injection site pain	1 (1.7) [1]	1 (1.8) [1]
Injection site mass	0	1 (1.8) [1]
Nervous system disorders	4 (6.9) [4]	1 (1.8) [1]
Dizziness	2 (3.4) [2]	0
Headache	1 (1.7) [1]	0
Tremor	1 (1.7) [1]	0
Cerebral ischaemia	0	1 (1.8) [1]
Metabolism and nutrition disorders	2 (3.4) [3]	0
Hypoglycaemia	2 (3.4) [2]	0
Decreased appetite	1 (1.7) [1]	0
Investigations	2 (3.4) [2]	1 (1.8) [2]
Blood viscosity increased	1 (1.7) [1]	0
Weight decreased	1 (1.7) [1]	0
Blood glucose increased	0	1 (1.8) [2]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (1.7) [1]	2 (3.5) [2]
Myalgia	1 (1.7) [1]	1 (1.8) [1]
Back pain	0	1 (1.8) [1]
Ear and labyrinth disorders	1 (1.7) [1]	1 (1.8) [2]
Deafness permanent	1 (1.7) [1]	0
Hypoacusis	0	1 (1.8) [1]
Tinnitus	0	1 (1.8) [1]
Blood and lymphatic system disorders	1 (1.7) [1]	0
Microcytic anaemia	1 (1.7) [1]	0

N＝各群の被験者数、n＝有害事象が発現した被験者数
n (%) [E]＝発現例数（発現割合）［発現件数］
治験薬との因果関係で「関連あり」は「たぶん関連あり」、「関連する可能性あり」又は「判定欠測」と判断された場合とした
下痢及び潮紅は SAE の基準に該当する事象のみを記載した。前記以外の DB 期に発現したすべての下痢及び潮紅は患者日誌に記録した
事象名：MedDRA Version 18.1
出典：［5.3.5.1-3 海外 730 試験 Table 41］

（2）IOL 期

IOL 期の安全性解析対象集団のいずれかの治療群で 5%以上の被験者で報告された主な有害事象を表 2.7.6.3-14 に示す。DB 期にプラセボを投与された被験者で、IOL 期に重度の有害事象が発現した被験者が 3/45 名（6.7%）であったのに対し、DB 期に ATG 剤を投与された被験者で重度の有害事象が発現した被験者は 9/56 名（16.1%）であった。最も多く認めた有害事象の SOC は「胃腸障害」であり、「胃腸障害」で最も多く発現した有害事象の PT は「腹痛」であった。

IOL 期に副作用が発現した被験者は、DB 期に ATG 剤を投与された被験者では 15/56 名（26.8%）、DB 期にプラセボを投与された被験者では 11/45 名（24.4%）であった。最も多く認めた副作用の SOC は「一般・全身障害および投与部位の状態」であり、このうち、最も多く発現した副作用の PT は「疲労」であった（表 2.7.6.3-15）。

IOL 期の全被験者を通じた有害事象プロファイルは、DB 期の有害事象プロファイルと類似していた。

表 2.7.6.3-14　5%以上の被験者に発現した有害事象（IOL期、安全性解析対象集団）

SOC PT	Treatment received during DB phase		
	ATG 剤 120 mg (N=56)	プラセボ (N=45)	Total (N=101)
	n (%)		
Any AE	39 (69.6)	32 (71.1)	71 (70.3)
Gastrointestinal disorders	22 (39.3)	15 (33.3)	37 (36.6)
Abdominal pain	8 (14.3)	3 (6.7)	11 (10.9)
Nausea	3 (5.4)	5 (11.1)	8 (7.9)
Small intestinal obstruction	3 (5.4)	1 (2.2)	4 (4.0)
Vomiting	3 (5.4)	3 (6.7)	6 (5.9)
Constipation	1 (1.8)	3 (6.7)	4 (4.0)
Dyspepsia	0	3 (6.7)	3 (3.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	15 (26.8)	10 (22.2)	25 (24.8)
Arthralgia	5 (8.9)	2 (4.4)	7 (6.9)
Muscle spasms	4 (7.1)	2 (4.4)	6 (5.9)
Back pain	3 (5.4)	2 (4.4)	5 (5.0)
Investigations	12 (21.4)	9 (20.0)	21 (20.8)
Weight decreased	6 (10.7)	3 (6.7)	9 (8.9)
General disorders and administration site conditions	12 (21.4)	12 (26.7)	24 (23.8)
Fatigue	5 (8.9)	5 (11.1)	10 (9.9)
Metabolism and nutrition disorders	9 (16.1)	8 (17.8)	17 (16.8)
Decreased appetite	3 (5.4)	4 (8.9)	7 (6.9)
Infections and infestations	9 (16.1)	9 (20.0)	18 (17.8)
Upper respiratory tract infection	3 (5.4)	0	3 (3.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	9 (16.1)	3 (6.7)	12 (11.9)
Pruritus	2 (3.6)	3 (6.7)	5 (5.0)
Nervous system disorders	8 (14.3)	11 (24.4)	19 (18.8)
Headache	5 (8.9)	5 (11.1)	10 (9.9)
Dizziness	4 (7.1)	1 (2.2)	5 (5.0)
Respiratory thoracic and mediastinal disorders	8 (14.3)	7 (15.6)	15 (14.9)
Dyspnoea	6 (10.7)	0	6 (5.9)
Hepatobiliary disorders	7 (12.5)	2 (4.4)	9 (8.9)
Cholelithiasis	4 (7.1)	1 (2.2)	5 (5.0)
Hepatomegaly	3 (5.4)	0	3 (3.0)
Vascular disorders	6 (10.7)	6 (13.3)	12 (11.9)
Hypertension	6 (10.7)	3 (6.7)	9 (8.9)
Psychiatric disorders	5 (8.9)	5 (11.1)	10 (9.9)
Renal and urinary disorders	5 (8.9)	0	5 (5.0)
Eye disorders	4 (7.1)	3 (6.7)	7 (6.9)
Neoplasms benign, malignant and unspecified	3 (5.4)	1 (2.2)	4 (4.0)
Blood and lymphatic system disorders	2 (3.6)	4 (8.9)	6 (5.9)
Anaemia	1 (1.8)	3 (6.7)	4 (4.0)
Reproductive system and breast disorders	0	3 (6.7)	3 (3.0)

N＝各群の被験者数、n＝有害事象が発現した被験者数
事象名：MedDRA Version 18.1
出典：［5.3.5.1-3 海外 730 試験 Table 42］

表 2.7.6.3-15　副作用の発現割合（IOL期、安全性解析対象集団）

SOC PT	Treatment received during DB phase		
	ATG 剤 120 mg (N=56)	プラセボ (N=45)	Total (N=101)
	n (%) [E]		
Any related AEs	15 (26.8) [33]	11 (24.4) [26]	26 (25.7) [59]
General disorders and administration site conditions	5 (8.9) [5]	5 (11.1) [8]	10 (9.9) [13]
Fatigue	2 (3.6) [2]	1 (2.2) [1]	3 (3.0) [3]
Injection site pain	1 (1.8) [1]	2 (4.4) [2]	3 (3.0) [3]
Nodule	1 (1.8) [1]	0	1 (1.0) [1]
Oedema peripheral	1 (1.8) [1]	0	1 (1.0) [1]
Injection site induration	0	2 (4.4) [2]	2 (2.0) [2]
Injection site erythema	0	1 (2.2) [1]	1 (1.0) [1]
Injection site pruritus	0	1 (2.2) [1]	1 (1.0) [1]
Visceral pain	0	1 (2.2) [1]	1 (1.0) [1]
Gastrointestinal disorders	3 (5.4) [7]	4 (8.9) [8]	7 (6.9) [15]
Abdominal pain	2 (3.6) [3]	1 (2.2) [1]	3 (3.0) [4]
Nausea	2 (3.6) [2]	1 (2.2) [1]	3 (3.0) [3]
Abdominal distension	1 (1.8) [1]	1 (2.2) [1]	2 (2.0) [2]
Vomiting	1 (1.8) [1]	0	1 (1.0) [1]
Dyspepsia	0	2 (4.4) [3]	2 (2.0) [3]
Constipation	0	1 (2.2) [1]	1 (1.0) [1]
Oral pain	0	1 (2.2) [1]	1 (1.0) [1]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (5.4) [4]	0	3 (4.0) [4]
Muscle spasms	2 (3.6) [2]	0	2 (2.0) [2]
Arthralgia	1 (1.8) [1]	0	1 (1.0) [1]
Bone pain	1 (1.8) [1]	0	1 (1.0) [1]
Investigations	3 (5.4) [3]	1 (2.2) [1]	4 (4.0) [4]
Weight decreased	3 (5.4) [3]	0	3 (3.0) [3]
Gamma-glutamyltransferase increased	0	1 (2.2) [1]	1 (1.0) [1]
Hepatobiliary disorders	3 (5.4) [3]	0	3 (3.0) [3]
Cholelithiasis	3 (5.4) [3]	0	3 (3.0) [3]
Metabolism and nutrition disorders	1 (1.8) [6]	3 (6.7) [3]	4 (4.0) [9]
Hyperglycaemia	1 (1.8) [6]	1 (2.2) [1]	2 (2.0) [7]
Decreased appetite	0	1 (2.2) [1]	1 (1.0) [1]
Impaired fasting glucose	0	1 (2.2) [1]	1 (1.0) [1]
Nervous system disorders	1 (1.8) [2]	2 (4.4) [3]	3 (3.0) [5]
Headache	1 (1.8) [1]	1 (2.2) [2]	2 (2.0) [3]
Dizziness	1 (1.8) [1]	0	1 (1.0) [1]
Neuropathy peripheral	0	1 (2.2) [1]	1 (1.0) [1]
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (1.8) [2]	0	1 (1.0) [2]
Hyperhidrosis	1 (1.8) [1]	0	1 (1.0) [1]
Night sweats	1 (1.8) [1]	0	1 (1.0) [1]
Psychiatric disorders	1 (1.8) [1]	0	1 (1.0) [1]
Confusional state	1 (1.8) [1]	0	1 (1.0) [1]
Ear and labyrinth disorders	0	1 (2.2) [1]	1 (1.0) [1]
Tinnitus	0	1 (2.2) [1]	1 (1.0) [1]
Eye disorders	0	1 (2.2) [1]	1 (1.0) [1]
Conjunctival hyperaemia	0	1 (2.2) [1]	1 (1.0) [1]
Reproductive system and breast disorders	0	1 (2.2) [1]	1 (1.0) [1]
Dysmenorrhoea	0	1 (2.2) [1]	1 (1.0) [1]

N＝各群の被験者数、n＝有害事象が発現した被験者数、n (%) [E]＝発現例数（発現割合）［発現件数］
事象名：MedDRA Version 18.1
出典；［5.3.5.1-3 海外 730 試験 Table 43］

（3）LTOLE 期

LTOLE 期全体を通じ、被験者の 5%以上で発現した有害事象の概要を表 2.7.6.3-16 に示す。

DB 期にプラセボを投与された被験者 6/25 名（24.0%）、DB 期に ATG 剤を投与された被験者 12/32 名（37.5%）で、LTOLE 期に重度の有害事象が発現した。副作用が発現した被験者は DB 期にプラセボを投与された被験者で 6/25 名（24.0%）であり、DB 期に ATG 剤を投与された被験者で 7/32 名（21.9%）であった（表 2.7.6.3-17）。LTOLE 期に最も多く認めた有害事象の SOC は DB 期と同様に「胃腸障害」であり、DB 期に ATG 剤を投与された被験者で 16/32 名（50.0%）、DB 期にプラセボを投与された被験者で 14/25 名（56.0%）であった。「胃腸障害」で最も多く発現した有害事象の PT は「腹痛」であり、次に「下痢」であった。より長期間の治療中の安全性プロファイルは、DB 期の安全性プロファイルに類似し、新たな安全性シグナルは認められなかった。

表 2.7.6.3-16　5%以上の被験者に発現した有害事象（LTOLE期、安全性解析対象集団）

SOC PT	Treatment received during DB phase		
	ATG 剤 120 mg (N=32)	プラセボ (N=25)	Total (N=57)
	n (%)		
Any AEs	27 (84.4)	21 (84.0)	48 (84.2)
Gastrointestinal disorders	16 (50.0)	14 (56.0)	30 (52.6)
Abdominal pain	7 (21.9)	7 (28.0)	14 (24.6)
Diarrhoea	6 (18.8)	2 (8.0)	8 (14.0)
Vomiting	3 (9.4)	2 (8.0)	5 (8.8)
Constipation	3 (9.4)	2 (8.0)	5 (8.8)
Abdominal pain upper	2 (6.3)	5 (20.0)	7 (12.3)
Nausea	2 (6.3)	2 (8.0)	4 (7.0)
Abdominal distension	2 (6.3)	0	2 (3.5)
Abdominal discomfort	0	2 (8.0)	2 (3.5)
Infections and infestations	15 (46.9)	8 (32.0)	23 (40.4)
Nasopharyngitis	3 (9.4)	4 (16.0)	7 (12.3)
Urinary tract infection	3 (9.4)	0	3 (5.3)
Upper respiratory tract infection	2 (6.3)	1 (4.0)	3 (5.3)
Sepsis	2 (6.3)	0	2 (3.5)
General disorders and administration site	13 (40.6)	13 (52.0)	26 (45.6)
Fatigue	6 (18.8)	3 (12.0)	9 (15.8)
Asthenia	3 (9.4)	3 (12.0)	6 (10.5)
Influenza like illness	3 (9.4)	0	3 (5.3)
Disease progression	3 (9.4)	2 (8.0)	5 (8.8)
Pyrexia	1 (3.1)	4 (16.0)	5 (8.8)
Oedema peripheral	1 (3.1)	2 (8.0)	3 (5.3)
Metabolism and nutrition disorders	11 (34.4)	8 (32.0)	19 (33.3)
Hyperglycaemia	5 (15.6)	3 (12.0)	8 (14.0)
Hypoglycaemia	2 (6.3)	1 (4.0)	3 (5.3)
Gout	2 (6.3)	1 (4.0)	3 (5.3)
Hypertriglyceridaemia	2 (6.3)	1 (4.0)	3 (5.3)
Decreased appetite	2 (6.3)	3 (12.0)	5 (8.8)
Hypercholesterolaemia	2 (6.3)	0	2 (3.5)
Hypocalcaemia	0	2 (8.0)	2 (3.5)
Hypophosphataemia	0	2 (8.0)	2 (3.5)

N＝各群の被験者数、n＝有害事象が発現した被験者数
事象名：MedDRA Version 18.1　出典；［5.3.5.1-3 海外 730 試験 Table 44］

表 2.7.6.3-16　5%以上の被験者に発現した有害事象（LTOLE 期、安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	Treatment received during DB phase		
	ATG 剤 120 mg (N=32)	プラセボ (N=25)	Total (N=57)
	n (%)		
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10 (31.3)	8 (32.0)	18 (31.6)
Back pain	5 (15.6)	3 (12.0)	8 (14.0)
Musculoskeletal pain	4 (12.5)	0	4 (7.0)
Arthralgia	2 (6.3)	4 (16.0)	6 (10.5)
Pain in extremity	2 (6.3)	2 (8.0)	4 (7.0)
Flank pain	2 (6.3)	0	2 (3.5)
Intervertebral disc protrusion	1 (3.1)	2 (8.0)	3 (5.3)
Respiratory thoracic and mediastinal disorders	9 (28.1)	3 (12.0)	12 (21.1)
Cough	3 (9.4)	0	3 (5.3)
Investigations	6 (18.8)	7 (28.0)	13 (22.8)
Blood triglycerides increased	3 (9.4)	1 (4.0)	4 (7.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (3.1)	4 (16.0)	5 (8.8)
Aspartate aminotransferase increased	1 (3.1)	2 (8.0)	3 (5.3)
Blood creatine phosphokinase	1 (3.1)	2 (8.0)	3 (5.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	6 (18.8)	4 (16.0)	10 (17.5)
Rash	2 (6.3)	0	2 (3.5)
Pruritus	0	2 (8.0)	2 (3.5)
Renal and urinary disorders	6 (18.8)	1 (4.0)	7 (12.3)
Micturition urgency	2 (6.3)	0	2 (3.5)
Vascular disorders	5 (15.6)	4 (16.0)	9 (15.8)
Hypertension	3 (9.4)	2 (8.0)	5 (8.8)
Flushing	2 (6.3)	1 (4.0)	3 (5.3)
Hot flush	2 (6.3)	1 (4.0)	3 (5.3)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	5 (15.6)	2 (8.0)	7 (12.3)
Nervous system disorders	4 (12.5)	8 (32.0)	12 (21.1)
Hypoaesthesia	2 (6.3)	0	2 (3.5)
Dizziness	2 (6.3)	1 (4.0)	3 (5.3)
Headache	1 (3.1)	4 (16.0)	5 (8.8)
Injury, poisoning and procedural Complications	4 (12.5)	2 (8.0)	6 (10.5)
Psychiatric disorders	3 (9.4)	3 (12.0)	6 (10.5)
Anxiety	2 (6.3)	1 (4.0)	3 (5.3)
Hepatobiliary disorders	3 (9.4)	1 (4.0)	4 (7.0)
Cholelithiasis	3 (9.4)	1 (4.0)	4 (7.0)
Eye disorders	3 (9.4)	0	3 (5.3)
Blood and lymphatic system disorders	2 (6.3)	4 (16.0)	6 (10.5)
Anaemia	2 (6.3)	4 (16.0)	6 (10.5)
Cardiac disorders	2 (6.3)	1 (4.0)	3 (5.3)
Immune system disorders	1 (3.1)	2 (8.0)	3 (5.3)
Seasonal allergy	0	2 (8.0)	2 (3.5)

N＝各群の被験者数、n＝有害事象が発現した被験者数
事象名：MedDRA Version 18.1
出典；［5.3.5.1-3 海外 730 試験 Table 44］

表 2.7.6.3-17　副作用の発現割合（LTOLE期、安全性解析対象集団）

SOC PT	Treatment received during DB phase		
	ATG 剤 120 mg (N=32)	プラセボ (N=25)	Total (N=57)
	n (%) [E]		
Any related AEs	7 (21.9) [15]	6 (24.0) [10]	13 (22.8) [25]
Hepatobiliary disorders	3 (9.4) [4]	1 (4.0) [1]	4 (7.0) [5]
Cholelithiasis	3 (9.4) [4]	1 (4.0) [1]	4 (7.0) [5]
Metabolism and nutrition disorders	3 (9.4) [3]	1 (4.0) [4]	4 (7.0) [7]
Hyperglycaemia	2 (6.3) [2]	0	2 (3.5) [2]
Hypoglycaemia	1 (3.1) [1]	0	1 (1.8) [1]
Glucose tolerance impaired	0	1 (4.0) [3]	1 (1.8) [3]
Type 2 diabetes mellitus	0	1 (4.0) [1]	1 (1.8) [1]
Gastrointestinal disorders	1 (3.1) [3]	1 (4.0) [1]	2 (3.5) [4]
Abdominal distension	1 (3.1) [1]	0	1 (1.8) [1]
Abdominal pain	1 (3.1) [1]	0	1 (1.8) [1]
Constipation	1 (3.1) [1]	0	1 (1.8) [1]
Diarrhoea	0	1 (4.0) [1]	1 (1.8) [1]
General disorders and administration site conditions	1 (3.1) [2]	3 (12.0) [3]	4 (7.0) [5]
Fatigue	1 (3.1) [1]	1 (4.0) [1]	2 (3.5) [2]
Asthenia	1 (3.1) [1]	0	1 (1.8) [1]
Injection site pain	0	1 (4.0) [1]	1 (1.8) [1]
Visceral pain	0	1 (4.0) [1]	1 (1.8) [1]
Investigations	1 (3.1) [2]	0	1 (1.8) [2]
Blood glucose increased	1 (3.1) [1]	0	1 (1.8) [1]
Blood triglycerides increased	1 (3.1) [1]	0	1 (1.8) [1]
Vascular disorders	1 (3.1) [1]	0	1 (1.8) [1]
Hot flush	1 (3.1) [1]	0	1 (1.8) [1]
Ear and labyrinth disorders	0	1 (4.0) [1]	1 (1.8) [1]
Tinnitus	0	1 (4.0) [1]	1 (1.8) [1]

N＝各群の被験者数、n＝有害事象が発現した被験者数、n (%) [E]＝発現例数（発現割合）［発現件数］
事象名：MedDRA Version 18.1
出典：［5.3.5.1-3 海外 730 試験 Table 45］

2.7.6.3.5.2　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

2.7.6.3.5.2.1　死亡

治験薬投与期間中の死亡例は、10 名であった（DB 期に 2 名、IOL 期に 2 名、及び LTOLE 期に 6 名）（表 2.7.6.3-18）。プラセボ群で DB 期に発現した 2 名中 1 名（被験者 00013030004）の死亡は、治験責任医師により治験薬と関連の可能性ありと判断された。

10 名のうち 5 名は治験薬の最終投与日から 28 日後より後に死亡し、これらの被験者の死亡は有害事象として集計しなかった。

表 2.7.6.3-18　死亡例（安全性解析対象集団）

Subject ID	Age/Sex	Study phase	Date of death (study day, days since last dose [a)])	Primary reason for death: (adverse event preferred term/verbatim) [b)]
ATG 剤 120 mg				
00011030001	6[redacted]/M	LTOLE	15 Sep 20[redacted] (753, 21)	Death / death(unknown)
00007030001	7[redacted]/F	LTOLE	27 August 20[redacted] (1397, 22)	Malignant nenoplasm progression / carcinoid tumour disease progression
00013090005	5[redacted]/F	LTOLE	03 March 20[redacted] (812, 26)	Sepsis / sepsis
00011020002	4[redacted]/M	IOL	27 October 20[redacted] (148, 33)	Death/death unknown
00006040005	5[redacted]/M	IOL	28 August 20[redacted] (232. 34)	Pulmonary oedema / pulmonary oedema
00013020006	5[redacted]/F	LTOLE	05 October 20[redacted], (633, 38)	Pancreatic carcinoma / pancreatic cancer (progression of disease)
プラセボ				
00007030003	5[redacted]/F	LTOLE	23 February 20[redacted] (1162, 14)	Malignant neoplasm progression / carcinoid tumor desease progression
00013070001	6[redacted]/F	DB	20 November 20[redacted] (18, 18)	Intestinal obstruction/bowel obstruction
00013030004	5[redacted]/F	DB	13 March 20[redacted] (77, 51)	Cerebral ischaemia/ischaemia cerebral diffuse
00011100002	4[redacted]/F	LTOLE	01 June 20[redacted] (529,52)	Haematemesis / haematemesis

Study day＝治験薬初回投与日（study day 1）から起算。治験終了後の生存を記録する必要があるため本治験では治験終了後以降についても study day を算出した。治験中の死亡は治験期間中又は有害事象の追跡調査期間に報告された死亡とし、治験後の死亡は治験後生存調査期間に報告された死亡とした

a）Relative days since last dose＝死亡日- 最終投与日（+1）

b）有害事象による死亡の場合は、基本語及び報告された事象名を示した

出典：[5.3.5.1-3 海外 730 試験 Table46]

2.7.6.3.5.2.2　その他の重篤な有害事象

（1）DB 期

重篤な有害事象を発現した被験者の割合は両群で低かったが、重篤な有害事象を発現した割合は ATG 剤群と比較してプラセボ群で高かった［ATG 剤群 2/58 名（3.4%）、プラセボ群 5/57 名（8.8%）］。

最も多く報告された重篤な有害事象の SOC は「胃腸障害」であり、ATG 剤群 1/58 名（1.7%）及びプラセボ群 2/57 名（3.5%）で報告された（表 2.7.6.3-19）。

プラセボ群の被験者に発現した重篤な有害事象「脳虚血」1 件及び「永久難聴」1 件が、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された。ATG 剤群で発現した重篤な有害事象は、いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。

表 2.7.6.3-19　DB期に発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

SOC PT	ATG 剤　120 mg (N=58)	プラセボ (N=57)
	n (%) [E]	
Any SAE	2 (3.4) [6]	5 (8.8) [10]
Gastrointestinal disorders	1 (1.7) [3]	2 (3.5) [5]
Small intestinal obstruction	1 (1.7) [3]	0
Vomiting	0	1 (1.8) [2]
Abdominal pain	0	1 (1.8) [1]
Diarrhoea	0	1 (1.8) [1]
Intestinal obstruction	0	1 (1.8) [1]
Infections and infestations	1 (1.7) [1]	1 (1.8) [1]
Urinary tract infection	1 (1.7) [1]	1 (1.8) [1]
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	1 (1.7) [1]	1 (1.8) [1]
Invasive ductal breast carcinoma	1 (1.7) [1]	0
Metastases to central nervous system	0	1 (1.8) [1]
Ear and labyrinth disorders	1 (1.7) [1]	0
Deafness permanent	1 (1.7) [1]	0
Nervous system disorders	0	2 (3.5) [2]
Cerebral ischaemia	0	1 (1.8) [1]
Hydrocephalus	0	1 (1.8) [1]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	1 (1.8) [1]
Back pain	0	1 (1.8) [1]

n (%) [E]＝発現例数（発現割合）［発現件数］
事象名：MedDRA Version 18.1
出典：［5.3.5.1-3 海外 730 試験 Table 47］

（2）IOL 期

IOL 期では、DB 期に ATG 剤に無作為割付けされた被験者で、重篤な有害事象の発現割合が高かった［DB 期のプラセボ群 1/45 名（2.2%）に 4 件、DB 期の ATG 剤群 7/56 名（12.5%）に 14 件］。ATG 剤群では、最も多く報告された重篤な有害事象は「小腸閉塞」であった（3 名に 4 件）。DB 期にプラセボ群の 1 名で、重篤な有害事象「心嚢液貯留」が報告された（表 2.7.6.3-20）。IOL 期に報告された重篤な有害事象は、いずれも治験薬と因果関係なしと判断された。

表 2.7.6.3-20　IOL期に発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

	Treatment received during DB phase		
SOC PT	ATG 剤 120 mg (N=56)	プラセボ (N=45)	Total (N=101)
	n (%) [E]		
Any SAE	7 (12.5) [14]	1 (2.2) [4]	8 (7.9) [18]
Gastrointestinal disorders	3 (5.4) [4]	0	3 (3.0) [4]
Small intestinal obstruction	3 (5.4) [4]	0	3 (3.0) [4]
Infections and infestations	2 (3.6) [3]	0	2 (2.0) [3]
Kidney infection	1 (1.8) [1]	0	1 (1.0) [1]
Lower respiratory tract infection	1 (1.8) [1]	0	1 (1.0) [1]
Urosepsis	1 (1.8) [1]	0	1 (1.0) [1]
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (1.8) [3]	0	1 (1.0) [3]
Metastases to liver	1 (1.8) [1]	0	1 (1.0) [1]
Metastases to pleura	1 (1.8) [1]	0	1 (1.0) [1]
Metastases to spine	1 (1.8) [1]	0	1 (1.0) [1]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (1.8) [1]	0	1 (1.0) [1]
Pain in extremity	1 (1.8) [1]	0	1 (1.0) [1]
Psychiatric disorders	1 (1.8) [1]	0	1 (1.0) [1]
Mental status changes	1 (1.8) [1]	0	1 (1.0) [1]
Renal and urinary disorders	1 (1.8) [1]	0	1 (1.0) [1]
Ureteric stenosis	1 (1.8) [1]	0	1 (1.0) [1]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (1.8) [1]	0	1 (1.0) [1]
Bronchospasm	1 (1.8) [1]	0	1 (1.0) [1]
Cardiac disorders	0	1 (2.2) [3]	1 (1.0) [3]
Pericardial effusion	0	1 (2.2) [3]	1 (1.0) [3]
General disorders and administration site conditions	0	1 (2.2) [1]	1 (1.0) [1]
Disease progression	0	1 (2.2) [1]	1 (1.0) [1]

n (%) [E]＝発現例数（発現割合）［発現件数］
事象名：MedDRA Version 18.1
出典：［5.3.5.1-3 海外 730 試験 解析帳票 Table 48］

（3）LTOLE 期

LTOLE 期では、DB 期に ATG 剤を投与された被験者のうち 10/32 名（31.3%）に、19 件の重篤な有害事象が発現した。DB 期にプラセボを投与された被験者のうち 5/25 名（20.0%）に、11 件の重篤な有害事象が発現した（表 2.7.6.3-21）。LTOLE 期に発現した重篤な有害事象のうち、DB 期に ATG 剤を投与された被験者 1 名で発現した「高血糖」1 件及び DB 期にプラセボを投与された被験者 1 名で発現した「耐糖能障害」2 件は治験薬と因果関係ありと判断された。

表 2.7.6.3-21　LTOLE期に発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

	Treatment received during DB phase		
SOC PT	ATG 剤 120 mg (N=32)	プラセボ (N=25)	Total (N=57)
	n (%) [E]		
Any SAE	10 (31.3) [19]	5 (20.0) [11]	15 (26.3) [30]
Infections and infestations	5 (15.6) [7]	1 (4.0) [1]	6 (10.5) [8]
Sepsis	2 (6.3) [2]	0	2 (3.5) [2]
Kidney infection	1 (3.1) [1]	0	1 (1.8) [1]
Pyelonephritis	1 (3.1) [1]	0	1 (1.8) [1]
Pyelonephritis acute	1 (3.1) [1]	0	1 (1.8) [1]
Urinary tract infection	1 (3.1) [1]	0	1 (1.8) [1]
Urosepsis	1 (3.1) [1]	0	1 (1.8) [1]
Infection	0	1 (4.0) [1]	1 (1.8) [1]
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	3 (9.4) [4]	1 (4.0) [1]	4 (7.0) [5]
Tumour necrosis	1 (3.1) [2]	0	1 (1.8) [2]
Malignant neoplasm progression	1 (3.1) [1]	1 (4.0) [1]	2 (3.5) [2]
Pancreatic carcinoma	1 (3.1) [1]	0	1 (1.8) [1]
Injury, poisoning and procedural complications	2 (6.3) [2]	0	2 (3.5) [2]
Femur fracture	1 (3.1) [1]	0	1 (1.8) [1]
Patella fracture	1 (3.1) [1]	0	1 (1.8) [1]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (6.3) [2]	0	2 (3.5) [2]
Pneumonia aspiration	1 (3.1) [1]	0	1 (1.8) [1]
Pneumothorax	1 (3.1) [1]	0	1 (1.8) [1]
Gastrointestinal disorders	1 (3.1) [1]	2 (8.0) [2]	3 (5.3) [3]
Subileus	1 (3.1) [1]	0	1 (1.8) [1]
Abdominal pain	0	1 (4.0) [1]	1 (1.8) [1]
Vomiting	0	1 (4.0) [1]	1 (1.8) [1]
General disorders and administration site conditions	1 (3.1) [1]	2 (8.0) [2]	3 (5.3) [3]
Death	1 (3.1) [1]	0	1 (1.8) [1]
General physical health deterioration	0	1 (4.0) [1]	1 (1.8) [1]
Pyrexia	0	1 (4.0) [1]	1 (1.8) [1]
Metabolism and nutrition disorders	1 (3.1) [1]	1 (4.0) [2]	2 (3.5) [3]
Hyperglycaemia	1 (3.1) [1]	0	1 (1.8) [1]
Glucose tolerance impaired	0	1 (4.0) [2]	1 (1.8) [2]

N＝各群の被験者数、n＝有害事象が発現した被験者
n (%) [E]＝発現例数（発現割合）［発現件数］
事象名：MedDRA Version 18.1
出典：［5.3.5.1-3 海外 730 試験 Table 49］

表 2.7.6.3-21　LTOLE 期に発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	Treatment received during DB phase		
	ATG 剤 120 mg (N=32)	プラセボ (N=25)	Total (N=57)
	n (%) [E]		
Renal and urinary disorders	1 (3.1) [1]	0	1 (1.8) [1]
Ureteric stenosis	1 (3.1) [1]	0	1 (1.8) [1]
Nervous system disorders	0	3 (12.0) [3]	3 (5.3) [3]
Dizziness	0	1 (4.0) [1]	1 (1.8) [1]
Sciatica	0	1 (4.0) [1]	1 (1.8) [1]
Syncope	0	1 (4.0) [1]	1 (1.8) [1]

N＝各群の被験者数、n＝有害事象が発現した被験者
n (%) [E]＝発現例数（発現割合）［発現件数］
事象名：MedDRA Version 18.1
出典：［5.3.5.1-3 海外 730 試験 Table 49］

2.7.6.3.5.2.3　その他の重要な有害事象

（1）DB 期

治験薬投与の延期に至った有害事象を発現した被験者の割合は、プラセボ群と比較して ATG 剤群で高かった。治験薬投与の延期は、両群ともにすべて感染症（主として呼吸器感染症）と関連した事象であった（表 2.7.6.3-22）。更に、治験の中止に至った有害事象を発現した被験者は、プラセボ群と ATG 剤群でそれぞれ 1 名であった。（表 2.7.6.3-23）。

表 2.7.6.3-22　治験薬投与の延期に至った有害事象（DB期、安全性解析対象集団）

SOC PT	ATG 剤 120 mg (N=58)	プラセボ (N=57)
	n (%) [E]	
Any AE	3 (5.2) [6]	1 (1.8) [1]
Infections and infestations	3 (5.2) [6]	1 (1.8) [1]
Bronchitis	2 (3.4) [2]	0
Respiratory tract infection viral	2 (3.4) [2]	0
Influenza	1 (1.7) [1]	0
Respiratory tract infection	1 (1.7) [1]	0
Urinary tract infection	0	1 (1.8) [1]

N＝各群の被験者数、n＝有害事象が発現した被験者数、n (%) [E]＝発現例数（発現割合）［発現件数］
注：同じ PT の事象が複数回発現した被験者は 1 回のみ集計した（発現件数は別途集計した）。SOC 及び SOC 中の PT は DB 期の ATG 剤群での発現頻度の降順に示した
事象名：MedDRA Version 18.1
出典：［5.3.5.1-3 海外 730 試験 Table 50］

表 2.7.6.3-23　治験の中止につながった有害事象（DB期、安全性解析対象集団）

SOC PT	ATG 剤 120 mg (N=58)	プラセボ (N=57)
	n (%) [E]	
Any AE	1 (1.7) [1]	1 (1.8) [1]
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (1.7) [1]	0
Invasive ductal breast carcinoma	1 (1.7) [1]	0
Nervous system disorders	0	1 (1.8) [1]
Cerebral ischaemia	0	1 (1.8) [1]

N＝各群の被験者数、n＝有害事象が発現した被験者数、n (%) [E]＝発現例数（発現割合）［発現件数］
注：同じ PT の事象が複数回発現した被験者は 1 回のみ集計した（発現件数は別途集計した）。SOC 及び SOC 中の PT は二重盲検期の ATG 剤群での発現頻度の降順に示した。
事象名：MedDRA Version 18.1
出典：［5.3.5.1-3 海外 730 試験 Table 51］

（2）IOL 期

治験薬投与の延期に至った有害事象が発現した被験者の割合は、DB 期に ATG 剤を投与した被験者と DB 期にプラセボを投与した被験者で類似していた（表 2.7.6.3-24）。IOL 期に治験の中止に至った有害事象を発現した被験者は 1 例（「疾患進行」）であった。

表 2.7.6.3-24　治験薬投与の延期に至った有害事象（IOL期、安全性解析対象集団）

SOC PT	Treatment received during DB phase		
	ATG 剤 120 mg (N=56)	プラセボ (N=45)	Total (N=101)
	n (%) [E]		
Any AE	2 (3.6) [5]	2 (4.4) [3]	4 (4.0) [8]
Metabolism and nutrition disorders	1 (1.8) [3]	0	1 (1.0) [3]
Hyperglycaemia	1 (1.8) [3]	0	1 (1.0) [3]
Infections and infestations	1 (1.8) [1]	1 (2.2) [1]	2 (2.0) [2]
Lower respiratory tract infection	1 (1.8) [1]	0	1 (1.0) [1]
Respiratory tract infection viral	0	1 (2.2) [1]	1 (1.0) [1]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (1.8) [1]	0	1 (1.0) [1]
Bronchospasm	1 (1.8) [1]	0	1 (1.0) [1]
Hepatobiliary disorders	0	1 (2.2) [1]	1 (1.0) [1]
Jaundice	0	1 (2.2) [1]	1 (1.0) [1]
Vascular disorders	0	1 (2.2) [1]	1 (1.0) [1]
Hypertensive crisis	0	1 (2.2) [1]	1 (1.0) [1]

N＝各群の被験者数、n＝有害事象が発現した被験者数
n (%) [E]＝発現例数（発現割合）［発現件数］
注：同じ PT の事象が複数回発現した被験者は 1 回のみ集計した（発現件数は別途集計した）。SOC 及び SOC 中の PT は DB 期の ATG 剤群での発現頻度の降順に示した
事象名：MedDRA Version 18.1
出典：［5.3.5.1-3 海外 730 試験 Table 52］

（3）LTOLE 期

LTOLE 期に、治験薬投与の延期に至った有害事象は DB 期に ATG 剤を投与した被験者で 4/32 名（12.5%）、DB 期にプラセボを投与した被験者で 1/25 名（4.0%）であり、DB 期に ATG 剤を投与した被験者でより多かった（表 2.7.6.3-25）。

LTOLE 期に、治験の中止に至った有害事象は DB 期に ATG 剤を投与した被験者で 3/32 名（9.4%）、DB 期にプラセボを投与した被験者で 2/25 名（8.0%）であった。

表 2.7.6.3-25　治験薬投与の延期に至った有害事象（LTOLE期、安全性解析対象集団）

SOC PT	Treatment received during DB phase		
	ATG 剤 120 mg (N=32)	プラセボ (N=25)	Total (N=57)
	n (%) [E]		
Any AE	4 (12.5) [5]	1 (4.0) [1]	5 (8.8) [6]
Infections and infestations	2 (6.3) [3]	0	2 (3.5) [3]
Pyelonephritis	1 (3.1) [1]	0	1 (1.8) [1]
Pyelonephritis acute	1 (3.1) [1]	0	1 (1.8) [1]
Respiratory tract infection viral	1 (3.1) [1]	0	1 (1.8) [1]
Gastrointestinal disorders	1 (3.1) [1]	0	1 (1.8) [1]
Enterocolitis	1 (3.1) [1]	0	1 (1.8) [1]
Injury, poisoning and procedural complications	1 (3.1) [1]	0	1 (1.8) [1]
Femur fracture	1 (3.1) [1]	0	1 (1.8) [1]
Metabolism and nutrition disorders	0	1 (4.0) [1]	1 (1.8) [1]
Glucose tolerance impaired	0	1 (4.0) [1]	1 (1.8) [1]

N＝各群の被験者数、n＝有害事象が発現した被験者数
n (%) [E]＝発現例数（発現割合）［発現件数］
注：同じ PT の事象が複数回発現した被験者は 1 回のみ集計した（発現件数は別途集計した）。SOC 及び SOC 中の PT は DB 期の ATG 剤群での発現頻度の降順に示した
事象名：MedDRA Version 18.1
出典：［5.3.5.1-3 海外 730 試験 Table 53］

2.7.6.3.5.3　臨床検査値の評価

血液学的検査、血液生化学的検査又は尿検査値の各項目について、ベースライン、投与開始16週後、及び最終評価時点で両群に変動を認めたが、パターンや傾向に一貫性を認めず、臨床的に重要な変動ではないと考えた。

（1）DB 期

ATG 剤群では、DB 期に、臨床検査値に関連した有害事象として、「ヘモグロビン減少」及び「血液粘度増加」が各 1 名に発現し、治験薬との因果関係ありと判断された。

プラセボ群では、DB 期に、臨床検査値に関連した有害事象として、「ヘモグロビン減少」（2 名）、「血中クレアチニン増加」、「血中ブドウ糖増加」、「血中クレアチニンホスホキナーゼ増加」、「血中尿素増加」、「血圧上昇」、「膵外分泌機能検査異常」、及び「サイロキシン増加」（各 1 名）が発現した。このうち、「血中ブドウ糖増加」は治験薬との因果関係ありと判断された。

（2）IOL 期

DB 期に ATG 剤を投与された被験者では、臨床検査値に関連した有害事象として、「最大呼気流量減少」（2 名）、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」、「血中クレアチニン増加」、「血中トリグリセリド増加」、「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」、「血中アルカリホスファターゼ増加」、「ヘマトクリット減少」、「ヘモグロビン減少」、「平均赤血球ヘモグロビン濃度減少」、及び「平均赤血球容積減少」（各 1 名）が発現した。これらの有害事象はいずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。

DB 期にプラセボを投与された被験者では、臨床検査値に関連した有害事象として、「γ - グルタミルトランスフェラーゼ増加」（2 名）、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」、「血中クレアチニン増加」、「血中トリグリセリド増加」、「血中重炭酸塩増加」、「血中ビリルビン増加」、「血中乳酸脱水素酵素増加」、「平均赤血球ヘモグロビン濃度増加」「血圧上昇」、「心雑音」「膵外分泌機能検査異常」、「膵酵素減少」、及び「総たん白減少」（各 1 名）が発現した。2 名の「γ - グルタミルトランスフェラーゼ増加」のうち 1 名は、治験薬との因果関係ありと判断された。

（3）LTOLE 期

DB 期に ATG 剤を投与された被験者では、臨床検査値に関連した有害事象として、「血中トリグリセリド増加」（3 名）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「γ - グルタミルトランスフェラーゼ増加」、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」、「血中コレステロール増加」、「血中ブドウ糖増加」、「血中カルシウム減少」、「血中クロモグラニン A 増加」、「心電図 QT 延長」、及び「肝機能検査異常」（各 1 名）が発現した。3 名の「血中トリグリセリド増加」のうち 1 名は、治験薬との因果関係ありと判断された。

DB 期にプラセボを投与された被験者では、臨床検査値に関連した有害事象として、「γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加」(4 名)、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」(各 2 名)、「血中トリグリセリド増加」、「血中コレステロール増加」、「血中ブドウ糖増加」、「血中アルカリホスファターゼ増加」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「血中ビリルビン増加」、「血中クレアチニン増加」、「血中乳酸脱水素酵素増加」、「血中尿素増加」、「心雑音」、「糸球体濾過率減少」、及び「ヘモグロビン減少」(各 1 名) が発現した。いずれの有害事象も治験薬との因果関係はなしと判断された。

2.7.6.3.5.4　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

（1）バイタルサイン、体重及び BMI

全期間で有害事象として「体重減少」を認めたが、明らかな傾向は認めなかった。バイタルサイン及び BMI の平均値には、全地点で臨床的に重要な変化は認めなかった。評価した全パラメータの平均値は、ベースライン値から軽度の変動を示したが、治験を通じて全般的に変動は少なかった。また、懸念される個々の値又は変化は認めなかった。

（2）心電図

非盲検期に心電図（ECG）に、臨床的に重要な変化を認めた被験者は 3 名であった。DB 期に ATG 剤を投与された被験者では、1 名に Week 48 に「正常から異常」への臨床的に重要な変化（軽度の「洞性徐脈」）を認めた。別の 1 名では Week 144 に「臨床的に問題のない異常から臨床的に重要な異常」への変化（軽度の「左室肥大」）を認めた。もう 1 名では、LTOLE 期の Week 52 に中等度の「QT 延長」を認めた。いずれの事象も治験薬との因果関係はなしと判断された。

（3）胆嚢評価

LTOLE 期の終了時に、DB 期に ATG 剤を投与された被験者 1 名に胆石症を認め、胆泥は認めなかった。

2.7.6.3.6　結論

（1）有効性の結論

- 主要評価項目（DB 期の 16 週間でオクトレオチド皮下注がレスキュー薬として用いられた日数の割合の差）は、プラセボ群と比較して、ATG 剤群が統計学的に有意に優れていた。最小二乗平均差（95%CI）は、ITT 集団で-14.76%（-26.78%～-2.75%）、P＝0.0165 であった。同様の結果は、PPS についても認め［最小二乗平均差（95%CI）：-17.51%（-30.77%～-4.26%）、P＝0.0102］、結果は大部分の部分集団（ベースライン特性により分類した部分集団）を通じて一致していた。
- オクトレオチド皮下注がレスキュー薬として用いられた日数の治療群間差は、1 ヵ月当たり約 4 日（14.76/100*30＝4.43 日）であり、群間のオクトレオチド皮下注使用日数の想定差 30%（1 ヵ月当たり約 9 日に相当）には届かなかった。
- DB 期中にオクトレオチド皮下注をレスキュー薬として用いられた日数の割合に関するすべてのパラメトリックモデルでの結果では、共変量にベースラインにおける下痢及び潮紅の 1 日当たりの平均頻度を含まないモデルを除き、統計学的に有意な差を認め、主要有効性解析の結果を裏付けるものであった。
- 副次有効性解析について、最初の階層における比較（下痢の 1 日当たりの平均頻度）が統計学的に有意ではなかった（P＝0.2544）ため、閉検定手順は中止した。
- DB 期では、ATG 剤群について、下痢の 1 日当たりの平均頻度とオクトレオチド皮下注使用の間には中程度の相関関係を認めたが、潮紅の 1 日当たりの平均頻度とオクトレオチド皮下注使用の間には有意な相関関係は認めなかった。
- ATG 剤治療による QOL への影響は認めなかった。
- IOL 期中に、平均 CgA 濃度のベースラインからの変化は、DB 期にプラセボを投与された被験者と比較して、DB 期に ATG 剤を投与された被験者で大きく、平均尿中 5-HIAA は、DB 期にプラセボを投与された被験者ではベースラインから上昇したが、DB 期に ATG 剤を投与された被験者ではベースラインから低下した。いずれのバイオマーカーについても、治療群間の差は統計学的に有意ではなかった。

（2）薬物濃度及び抗ランレオチド抗体の結果

- DB 期の 16 週間及びその後の IOL 期の 32 週間に 4 週ごとに 1 回、ATG 剤 120 mg を投与された被験者の Week 16（5 回目の投与）の投与後 4 時間（5 回目の投与後）でのランレオチドの平均濃度は 15.3 ng/mL であった。
- DB 期の 16 週間にプラセボを投与され、その後 IOL 期の 32 週間に 4 週ごとに 1 回、ATG 剤 120 mg を投与された被験者の Week 16（初回投与後）の投与後 4 時間における平均濃度は 8.4 ng/mL であった。
- DB 期の 16 週間及び IOL 期の 32 週間に ATG 剤 120 mg を 4 週ごとに 1 回投与された被験者での、Week 16、20 及び 48（それぞれ 5、6 及び 13 回目の投与直前）の平均トラフ濃度は 6.6～8.5 ng/mL の範囲であり、これらの時期には定常状態に達して

いたと考えられた。DB 期で 16 週間、プラセボを投与され、IOL 期で 32 週間 ATG 剤 120 mg を 4 週ごとに 1 回投与された被験者での、48（9 回目の投与前）の平均トラフ濃度は 6.3 ng/mL であった。

- ATG 剤を投与された被験者 2/108 名（1.9%）に抗ランレオチド抗体が発現した。

（3）安全性の結論

1）DB 期

- DB 期に有害事象を発現した被験者は ATG 剤群で 31/58 名（53.4%）119 件、プラセボ群で 34/57 名（59.6%）137 件であった。
- DB 期の大部分の有害事象は軽度から中等度であり、重度の有害事象を発現した被験者の割合は ATG 剤群で 8.6%（5/58 名）、プラセボ群で 7.0%（4/57 名）と同様であった。
- DB 期に副作用を発現した被験者は ATG 剤群で 15/58 名（25.8%）、プラセボ群で 11/57 名（19.3%）であった。
- DB 期に重篤な有害事象を発現した被験者は ATG 剤群で 2/58 名（3.4%）6 件、プラセボ群で 5/57 名（8.8%）10 件であった。このうち、治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象は各群で 1 名に認めた。
- DB 期に中止に至った有害事象は各群で 1 名に認めた。
- DB 期に死亡に至った有害事象は 2 名に認め、いずれもプラセボ群であった。
- DB 期に最も多く認めた有害事象の SOC は「胃腸障害」であり、ATG 剤群で 19/58 名（32.8%）、プラセボ群で 17/57 名（29.8%）であった。「胃腸障害」で最も多く発現した有害事象の PT は「腹痛」及び「悪心」であった。「頭痛」及び「浮動性めまい」はプラセボ群に比べ ATG 剤群でより多く認めた。

2）IOL 期

- IOL 期に有害事象を発現した被験者は DB 期に ATG 剤を投与された被験者で 39/56 名（69.6%）207 件、DB 期にプラセボを投与された被験者で 32/45 名（71.1%）176 件であった。
- IOL 期に認めた有害事象の大部分は DB 期と同様に軽度から中等度であり、重度の有害事象を発現した被験者の割合は DB 期に ATG 剤を投与された被験者で 16.1%（9/56 名）、DB 期にプラセボを投与された被験者で 6.7%（3/45 名）であった。
- IOL 期に副作用を発現した被験者は DB 期に ATG 剤を投与された被験者で 15/56 名（26.8%）、DB 期にプラセボを投与された被験者で 11/45 名（24.4%）であった。
- IOL 期に重篤な有害事象を発現した被験者は DB 期に ATG 剤を投与された被験者で 7/56 名（12.5%）14 件、DB 期にプラセボを投与された被験者で 1/45 名（2.2%）4 件であった。このうち、治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象はなかった。
- IOL 期に中止に至った有害事象は DB 期にプラセボを投与された被験者で 1 名に認

めた。

- IOL 期に死亡に至った有害事象は ATG 剤を投与された被験者で 2 名に認めた。
- IOL 期に最も多く認めた有害事象の SOC は「胃腸障害」であり、DB 期に ATG 剤を投与された被験者で 22/56 名（39.3%）、DB 期にプラセボを投与された被験者で 15/45 名（33.3%）であった。「胃腸障害」で最も多く発現した有害事象の PT は DB 期と同様に「腹痛」であり、次に「悪心」であった。
- IOL 期に最も多く認めた副作用の SOC は「一般・全身障害および投与部位の状態」であり、このうち、最も多く発現した副作用の PT は「疲労」及び「注射部位疼痛」であった。

3）LTOLE 期

- LTOLE 期に有害事象を発現した被験者は DB 期に ATG 剤を投与された被験者で 27/32 名（84.4%）240 件、DB 期にプラセボを投与された被験者で 21/25 名（84.0%）204 件であった。
- LTOLE 期に認めた有害事象の大部分は DB 期と同様に軽度から中等度であり、重度の有害事象を発現した被験者の割合は DB 期に ATG 剤を投与された被験者で 37.5%（12/32 名）、DB 期にプラセボを投与された被験者で 24.0%（6/25 名）であった。
- LTOLE 期に重篤な有害事象を発現した被験者は DB 期に ATG 剤を投与された被験者で 10/32 名（31.3%）19 件、DB 期にプラセボを投与された被験者で 5/25 名（20.0%）11 件であった。このうち、2 名が治験薬との因果関係ありと判断された。
- LTOLE 期に中止に至った有害事象は DB 期に ATG 剤を投与された被験者で 3 名、DB 期にプラセボを投与された被験者で 2 名に認めた。
- LTOLE 期に死亡に至った有害事象は DB 期に ATG 剤を投与された被験者で 4 名、DB 期にプラセボを投与された被験者で 2 名に認めた。
- LTOLE 期に最も多く認めた有害事象の SOC は DB 期と同様に「胃腸障害」であり、DB 期に ATG 剤を投与された被験者で 16/32 名（50.0%）、DB 期にプラセボを投与された被験者で 14/25 名（56.0%）であった。「胃腸障害」で最も多く発現した有害事象の PT は「腹痛」であり、次に「下痢」であった。
- LTOLE 期に最も多く認めた副作用の SOC は「肝胆道系障害」であり、この SOC で発現した副作用の PT は「胆石症」のみであった。

全期間を通した有害事象のプロファイルは類似していた。臨床検査値、バイタルサイン、及び ECG に関し ATG 剤 120 mg 投与による悪影響は認めなかった。臨床検査値の臨床的に重要な変化は有害事象として収集され、DB 期では「血液粘度増加」（ATG 剤群 1 名）及び「血中ブドウ糖増加」（プラセボ群 1 名）は治験薬との因果関係ありと判断された。IOL 期では「γ - グルタミルトランスフェラーゼ増加」（DB 期にプラセボを投与された被験者 1 名）LTOLE 期は「血中トリグリセリド増加」（DB 期に ATG 剤を投与された被験者 1 名）は治験薬と因果関係ありと判断された。全期間を通して、有害事象として「体重減少」を

認めた。

本治験における ATG 剤の安全性プロファイルは、他の臨床試験での安全性プロファイルと一致し、その他の適応で確立された安全性プロファイルと同様であった。

2.7.6.4　症候性カルチノイド腫瘍を有する患者におけるPR剤及びサンドスタチン皮下注の忍容性、有効性及び安全性比較試験　[5.3.5.1-4, E-54-52030-071（参考資料）]

2.7.6.4.1　試験の概要

表 2.7.6.4-1　試験方法

項　　目	内　　容
治験の標題	症候性カルチノイド腫瘍を有する患者における PR 剤及びサンドスタチン皮下注の忍容性、有効性及び安全性比較試験
治験実施計画書番号	E-54-52030-071
開発のフェーズ	第 III 相試験
目的	主要目的： 症候性カルチノイド腫瘍患者において PR 剤とサンドスタチン皮下注の忍容性を比較し、治験終了時に被験者により、被験者にとってどちらの治療が好ましかったかを評価する。 副次的目的： PR 剤とサンドスタチン皮下注の有効性を臨床症状及び生化学的パラメータ（セロトニン、5-HIAA）で比較すると共に治療の安全性を比較する。
治験デザイン	非盲検、群間比較、クロスオーバー、多施設共同試験
診断及び主な組入れ基準	• 組織学的検査でカルチノイド腫瘍であることが確認された者。 • 少なくとも下痢（24 時間で 3 回以上）又は潮紅（24 時間に 1 回以上）の症状の一方があった者。 • 全身症状の ECOG パフォーマンスステータスが 2 以下であった者。
被験者数	スクリーニング時：35 名 治験組入れ時：33 名 完了例：28 名（各群 14 名）
治験薬	被験薬： PR 剤、バッチ番号：C017、D007 対照薬： サンドスタチン皮下注 200 μg、バッチ番号：3097-3112（100 μg）、3097-3026（500 μg）

表 2.7.6.4-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
投与量及び投与方法	被験薬： PR 剤 30 mg を 10 日ごとに 1 回、筋肉内に投与する。 対照薬： サンドスタチン皮下注 400～600 μg 又はサンドスタチン投与歴のある患者は有効用量を 1 日 2 又は 3 回皮下に投与する。
治験期間	2 ヵ月
評価項目（方法）及び評価基準	有効性： 治療法比較の主要評価基準は各来院時の QOL 及び治験終了時に被験者判断で、被験者にとってどちらの治療法が好ましかったかとした。 副次的評価基準は以下のとおりとした。 • 治験終了時の治験責任医師にとってどちらの治療法が好ましかったか • 各来院時にスケール（無、軽度、中等度、重度）で採点した臨床症状 • 各来院時の腫瘍細胞マーカー 安全性： 各来院時の被験者又は治験責任医師が報告した症状
主要評価項目に関する統計及び解析方法	すべての解析は、SAS 第 6.04 版を用いて IBM PC で実施した。 定性的変数は頻度分布で表示した。定量的変数は平均値、標準偏差、中央値、及び範囲で示した。被験者及び治験責任医師の治験終了時の治療法の好みは片側で P 値が 0.05 未満である場合、統計学的に有意な差であるとした。その他の比較では両側 P 値が 0.05 未満である場合、統計学的に有意な差であるとした。治療の比較には t 検定を用いた。正規分布と異なる分布の変数の比較には Wilcoxon 検定を用いた。定性的変数の比較では χ^2 検定又は Fisher の正確確率法を用いた。順位変数の比較では Wilcoxon 検定を用いた。 有効性及び安全性の評価： 定量的変数の解析では分散分析（Hill-Armitae 法）を行った。定性的変数の解析では McNemar 法を用いた。被験者及び治験責任医師の治療の選好については χ^2 検定を用いた。順位変数の解析には Wilcoxon 検定を用いた。

表 2.7.6.4-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
結　　果	有効性の結果： 投与期 1 開始時に両群（A 群：サンドスタチン皮下注投与後 PR 剤投与、B 群：PR 剤投与後サンドスタチン皮下注投与）で、投与開始前に潮紅の発現回数が投与期 2 の投与開始前に比べ有意に高かった（P＝0.05）以外は、QOL 及び臨床症状では両群間に統計学的に有意な差は認めなかった。治験終了時に 68%の被験者が PR 剤による治療が好ましいと選択した（P＝0.03）。最も多い PR 剤選択の理由は、QOL の改善及びシンプルな投与方法であった。しかし、質問票による QOL の改善の評価の比較では両治療法間には統計学的に有意な差は認めなかった。これは評価に投与法のベネフィットが全く反映されていないためと考えられた。症状に対する有効な効果又は有害事象の少なさという選択理由の項目の結果は両群で類似していた。71%の治験責任医師は PR 剤による治療を選択した（P＝0.01）。最も多い PR 剤選択の理由は、治験責任医師の場合も QOL の改善及びシンプルな投与方法であった。臨床症状、治験責任医師による臨床症状の評価及び腫瘍細胞マーカーについては統計学的に有意な差は認めなかった。潮紅の消失又は改善は PR 剤群で 26 名中 14 名（53.8%）にサンドスタチン皮下注群では 25 名中 17 名（68%）に認めた。下痢の消失又は改善は PR 剤群で 22 名中 10 名（45.4%）にサンドスタチン皮下注群では 22 名中 11 名（50%）に認めた。24 時間尿中 5-HIAA 濃度の投与開始から投与終了までの平均減少量は両群で 25%であった。24 時間尿中 5-HIAA 濃度の約 25%以上の減少を認めた被験者はサンドスタチン皮下注群で 24 名中 12 名（50%）、PR 剤群で 24 名 14 名（58.3%）であり、血中セロトニン濃度が 25%以上減少した被験者は、両群で 22 名中 7 名（32%）であった。これらのことから両治療法の有効性は同様であった。 安全性の結果： 全体で最も多く認めた有害事象は「胃腸障害」であった。2 名が有害事象のために治験を中止した。重篤な有害事象が 6 名の被験者に 7 件発現した。3 件の重篤な有害事象はサンドスタチン皮下注投与時に、4 件の重篤な有害事象は PR 剤投与時に発現した。これらのうち 3 件の重篤な有害事象（亜閉塞症候群 1 件、下痢 2 件）は治験薬との関連ありと判断された。

表 2.7.6.4-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
結　　論	症候性カルチノイド腫瘍患者を対象に、2 ヵ月間で実施したサンドスタチン皮下注を対照とした非盲検、多施設共同、群間比較、クロスオーバー試験では、患者への質問票による QOL の評価及び臨床症状又は腫瘍細胞マーカーでの有効性にサンドスタチン皮下注と PR 剤の間に違いは認めなかった。しかし、治験終了時には、シンプルな投与方法のために、より多くの被験者及び治験責任医師は治療法として PR 剤を選択した。有害事象が発現した被験者は少なかった。重篤な有害事象を含めすべての有害事象はソマトスタチンアナログにて報告されている事象であることから、既知の有害事象と判断できる。
実施施設	フランス国内 15 施設（計画時：フランス国内 20 施設）
治験期間	最初の被験者の同意取得：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の被験者の試験完了：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
報告書作成日	19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

2.7.6.5　ITM-014 の神経内分泌腫瘍を対象とした非盲検、第II相臨床試験［5.3.5.2-1, ITM-014N-001（評価資料）］

2.7.6.5.1　試験の概要

表 2.7.6.5-1　試験方法

項　　目	内　　容
治験の標題	ITM-014 の神経内分泌腫瘍を対象とした非盲検、第 II 相臨床試験
治験実施計画書番号	ITM-014N-001
開発のフェーズ	第 II 相試験
目　　的	NET 患者に ITM-014 120 mg（ATG 剤 120 mg）を 4 週ごとに 48 週間反復深部皮下投与した時の有効性、安全性及び薬物動態を評価する。
治験デザイン	非盲検、単一群、多施設共同試験
診断及び主な組入れ基準	対象：NET 患者 1. 選択基準 （1）同意取得時に年齢 20 歳以上の患者。 （2）組織学的評価によりグレード 1 又はグレード 2 の NET と確認された患者。 （3）腫瘍が転移若しくは局所で浸潤し、手術（再手術を含む）が不適応な患者、又は手術を希望しない患者。 （4）RECIST（ver. 1.1）に基づき、測定可能と定義される病変を有する患者 （5）WHO パフォーマンスステータスが 0 から 2 の患者。 （6）本登録前検査より 4 週以上前*に、病変を含む CT 又は MRI 検査が実施され、その画像が入手可能な患者。 *本登録前検査日の指定期間前の同一曜日以前と定義した。 2. 除外基準 （1）低分化型の神経内分泌癌、高悪性度の神経内分泌癌、杯細胞カルチノイドの患者。 （2）本登録前検査前 8 週以内**にオクトレオチド酢酸塩徐放性製剤、ランレオチド酢酸塩徐放性製剤を投与された患者。 （3）本登録前検査前 1 週以内**にオクトレオチド酢酸塩注射液を投与された患者。 （4）本登録前検査前 4 週以内**に哺乳類ラパマイシン標的蛋白質阻害剤（mTOR 阻害剤）、マルチターゲット型チロシンキナーゼ阻害剤（MTK 阻害剤）を投与された患者。 （5）本登録前検査前に放射性核種標識ペプチド治療（PRRT）を受けた患者。 （6）本登録前検査前 4 週以内**に放射線療法を受けた患者。 （7）本登録前検査前 8 週以内**に化学療法、ラジオ波焼灼療法又は凍結融解壊死療法を受けた患者。

表 2.7.6.5-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
診断及び主な組入れ基準（続き）	2. 除外基準（続き） （8）本登録前検査前 24 週以内**にインターフェロンの投与、動脈塞栓療法（TAE）又は動脈塞栓化学療法（TACE）を受けた患者。 （9）本登録前検査前 12 週以内**に NET に関連する手術を受けた患者。 （10）本登録前検査前 8 週以内**に他の治験薬又は未承認医薬品を投与された患者。 （11）NET 以外の悪性腫瘍を合併している患者。 （12）NET 以外の悪性腫瘍の既往歴を有する患者。ただし、以下を除く： 1）皮膚基底細胞癌、子宮又は子宮頸部の上皮内癌 2）適切な治療を受け、5 年以上の完全奏功状態 （13）ソマトスタチンアナログに対する過敏症、又はその既往を有する患者。 （14）症候性の胆石症を有する患者。 （15）本登録前検査で AST 又は ALT ≥ 2.5×ULN（NET による肝機能異常がみられる場合は、≥ 5×ULN）の患者。 （16）本登録前検査で血清クレアチニンが 2 mg/dL 以上の患者。 （17）第 II 度以上の房室ブロックや治療を要する不整脈、又はその他の重度な心疾患を有する患者。 （18）治験実施計画書にて併用が禁止された薬剤又は治療法を、同意取得日から投与開始 48 週後の観察時（又は中止時）までの間に使用しなければならない患者。 （19）アルコール依存症若しくは薬物乱用がみられる、又はその既往を有する患者。 （20）妊娠若しくは授乳中の患者、又は妊娠していることが疑われる患者。 （21）妊娠可能な女性のうち、同意取得日から投与開始 48 週後の観察時（又は中止時）までの間、適切な避妊に合意が得られない患者。 （22）その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した患者。 **本登録前検査日の指定期間前の同一曜日以降と定義した。
被　験　者　数	計画時：30 名 解析時： 有効性評価に関する最大の解析対象集団（FAS）：28 名 PPS：28 名 安全性解析対象集団：32 名

表 2.7.6.5-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
治　験　薬	ITM-014（ランレオチド酢酸塩）
投与量及び投与方法	投与量： 1 回の投与当たり、ATG 剤として 120 mg 投与方法： 4 週ごとに 1 回、計 12 回臀部に深部皮下投与した。
治験期間	治験期間（同意取得日～生存調査完了日） 投与前観察期間：最大 32 週間 投与期間：48 週間
併用薬剤及び併用療法	同意取得日から投与開始 48 週後の観察時（又は中止時）まで、以下の薬剤の使用及び治療を禁止とする。 (1) mTOR 阻害剤、MTK 阻害剤、インターフェロン、化学療法 (2) ソマトスタチンアナログ。ただし、オクトレオスキャンの実施及び内分泌症状改善のためのレスキュー薬としてオクトレオチド酢酸塩注射液の 1 週以内の頓用使用は禁止しない。 (3) PRRT、放射線療法、TAE、TACE、ラジオ波焼灼療法、凍結融解壊死療法 (4) NET に関連する手術 (5) 成長ホルモン受容体拮抗剤 (6) シクロスポリン製剤 (7) 他の治験薬及び未承認医薬品
検査・観察項目	観察・検査項目： (1) 被験者背景 (2) 血圧・脈拍数・体重測定 (3) 標準 12 誘導心電図検査 (4) 血清中ランレオチド濃度測定 (5) 画像診断（CT、MRI、骨シンチグラフィ、FDG-PET 検査） (6) 血中及び尿中ホルモン濃度測定（CgA、ガストリン、VIP、グルカゴン、インスリン、尿中 5-HIAA） (7) QOL 評価 (8) 腹部（胆嚢）エコー検査 (9) 臨床検査（血液学的検査・血液生化学検査・内分泌学検査・尿検査） (10) 抗ランレオチド抗体検査 (11) 被験者日記（臨床症状の記録）(NET に伴う内分泌症状を有する被験者のみ) (12) 有害事象

表 2.7.6.5-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
検査・観察項目（続き）	観察・検査項目（続き） （13）妊娠検査 （14）生存調査
検査・観察時期	表 2.7.6.5-2 参照
評価項目（方法）及び評価基準	有効性評価： 主要評価項目 投与開始 24 週後におけるクリニカルベネフィット率（Clinical benefit rate：CBR）： 最良効果における完全奏効（CR）、部分奏効（PR）が確定、又は症状安定（SD）が評価時点まで継続している症例の解析対象集団に占める割合と定義する。有効性評価の抗腫瘍効果は、RECIST（ver. 1.1）に基づき中央判定により評価した。 副次評価項目 （1）無増悪生存期間（Progression-free survival：PFS）：治験薬初回投与日から、最初に疾患の増悪（Progressive disease：PD）を確認した日又は死因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間と定義した。 （2）投与開始 24、48 週後に生存しており、かつ PD 以外と判定された被験者の割合 （3）全生存期間（Overall survival：OS）：治験薬初回投与日から、死因を問わない死亡日までの期間と定義した。 （4）無増悪期間（Time to progression：TTP）：治験薬初回投与日から、最初に PD を確認又は、治験責任医師若しくは治験分担医師が臨床的に原疾患の PD を確認するまでの期間と定義する。 （5）投与開始 48 週後における CBR （6）投与開始 24、48 週後における客観的奏効率（Objective response rate：ORR）：最良総合効果における CR 又は PR と確定した症例の解析対象集団に占める割合と定義した。 （7）病勢制御率（Disease control rate：DCR）：最良効果における CR、PR 又は SD と確定した症例の解析対象集団に占める割合と定義した。 （8）標的病変の腫瘍径和の変化率：標的病変の腫瘍径から、以下のように算出した。 $\text{腫瘍径の変化率（\%）} = \frac{\text{（投与後の腫瘍径の和）} - \text{（本登録前検査時の腫瘍径の和）}}{\text{本登録前検査時の腫瘍径の和}} \times 100$

表 2.7.6.5-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
評価項目（方法）及び評価基準	副次評価項目（続き） （9）CgA 濃度 （10）EORTC QLQ-C30（ver. 3.0）を用いた QOL 評価 探索的評価項目： （1）NET に伴う下痢及び潮紅の 1 日当たりの平均回数及び平均重症度（NET に伴う内分泌症状を有する被験者のみ） （2）血中及び尿中のホルモン濃度［ガストリン、VIP、グルカゴン、インスリン、尿中 5-HIAA］ 安全性評価： （1）有害事象 （2）バイタルサイン （3）標準 12 誘導心電図、QT／QTc （4）腹部（胆嚢）エコー （5）臨床検査：血液学的検査、血液生化学的検査、内分泌学的検査、尿検査 （6）抗ランレオチド抗体 薬物動態評価： （1）血清中ランレオチド濃度 （2）PK パラメータ
主要評価項目に関する統計及び解析方法	主要解析： 投与開始 24 週後におけるクリニカルベネフィット率について、点推定値及び F 分布に基づく正確な 95%信頼区間（CI）を算出した。 副次解析： （1）PFS について、カプラン・マイヤー曲線を作成し、中央値とその 95%CI を算出した。 （2）投与開始 24、48 週後に生存しており、かつ PD が確認されていない被験者の割合について、カプラン・マイヤー推定量及びその 95%CI を算出した。 （3）OS について、カプラン・マイヤー曲線を作成し、中央値とその 95%CI を算出した。 （4）TTP について、カプラン・マイヤー曲線を作成し、中央値とその 95%CI を算出した。

表 2.7.6.5-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
主要評価項目に関する統計及び解析方法（続き）	副次解析（続き）： (5) 投与開始 48 週後におけるクリニカルベネフィット率について、点推定値及び F 分布に基づく正確な 95%CI を算出した。 (6) 投与開始 24、48 週後における ORR について、点推定値及び F 分布に基づく正確な 95%CI を算出した。 (7) DCR について、点推定値及び F 分布に基づく正確な 95%CI を算出した。 (8) 検査時点ごとに標的病変の腫瘍径和のベースラインからの変化率の記述統計量を算出し、Waterfall Plot を作成した。 (9) 検査時点ごとに CgA 濃度のベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。 (10) 検査時点ごとに EORTC QLQ-C30 を用いた QOL 評価ベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。
結　　論	有効性として NET に対する腫瘍安定化効果を認め、安全性は本剤の既知の安全性プロファイルと一貫したものであり忍用性は許容できる範囲であったことから、WHO 分類によるグレード分類でグレード 2 までの日本人 NET 患者に対し本剤は有用な薬剤であると考えた。
実　施　施　設	日本国内 10 施設
治　験　期　間	最初の被験者の同意取得：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の被験者の最終来院：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
報 告 書 作 成 日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

表 2.7.6.5-2 検査・観察時期

項目		治験期間																					
		投与前観察期間				投与期間																最終来院日/中止[9]	投与後観察期間
		同意取得日	仮登録日	本登録前検査	本登録日	0W (D1)			D2	4W	8W	12W	16W	20W			24W	28W	32W	36W	40W	44W	48W	生存調査日[10]
						0 h	2 h	4 h						0 h	2 h	4 h							
同意取得		○																					
症例登録			○[5]		○																		
来院（入院：○←→）		○		○		○	←	→		○	○	○	○	○			○	○	○	○	○	○	○	
治験薬投与						○				○	○	○	○	○			○	○	○	○	○	○		
患者背景				○																				
血圧・脈拍数・体重[1]				○		○				○	○	○	○	○			○	○	○	○	○	○	○	
標準12誘導心電図[1]				○						○		○					○			○			○	
血清クロモグラニンA濃度[1]						○						○					○			○			○	
血中及び尿中のホルモン濃度[1),2]						○						○					○			○			○	
血清中ランレオチド濃度[1]						○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○			○			○	
抗ランレオチド抗体検査[1]						○				○	○	○	○	○			○			○			○	
臨床検査	血液学的検査[1]			○								○					○			○			○	
	血液生化学検査[1]			○								○					○			○			○	
	内分泌学検査[1]			○								○					○			○			○	
	尿検査[1]			○								○					○			○			○	
画像検査	腹部（胆嚢）エコー[1]			○													○						○	
	CT又はMRI（頸部、胸部、腹部、骨盤）			○								○					○			○			○	
	CT又はMRI（頭部）		←	→	[6]							(○)[7]					(○)[7]			(○)[7]			(○)[7]	
	骨シンチグラフィ又はFDG-PET		←	→	[6]							(○)[8]					(○)[8]			(○)[8]			(○)[8]	
妊娠検査				(○)																				
QOL評価[3]						○						○					○			○			○	
被験者日記[4]				←																			→	
有害事象						←																	→	
生存調査																								○

h：時間、D：初回投与後日数、W：初回投与後週数、(○)：対象となる被験者で実施する。

1) 治験薬投与日の採血・採尿及び該当する検査項目は治験薬投与前に実施する。「血清中ランレオチド濃度」は、初回投与日（0W）及び投与開始20週後（20W）では2、4 h のみ治験薬投与後に行う。

2) ガストリン、VIP、グルカゴン、インスリン、尿中5-HIAA

3) すべての検査の前に実施する。

4) 神経内分泌腫瘍に伴う内分泌症状が見られる被験者のみ実施する。

5) 同意取得日と仮登録日は同日でもよい。

6) 仮登録日から初回投与前までの間にすべての被験者で実施する。

7) 脳の病変が疑われる被験者のみ実施する。

8) 骨病変が疑われる被験者のみ実施する。

9) 中止時は投与開始48週後（48W）と同様の検査項目を可能な限り実施する。

10) 全被験者の中で最も遅い投与開始48週後の観察日又は中止日を起点として4週以内に実施する。

2.7.6.5.2　　被験者の内訳

ITM-014N-001 試験（以下、国内 001 試験）では、国内 10 の実施医療機関で文書により治験参加に同意した 33 名の被験者が仮登録され、本登録前検査が実施された。33 名のうち 1 名は選択基準（4）「RECIST（ver. 1.1）に基づき、測定可能と定義される病変を有する患者」に合致しないことが判明したため、本登録前に中止となった。最終的に 32 名の被験者が本登録され、治験薬を投与された（図 2.7.6.5-1）。

治験を中止した被験者は 32 名中 15 名で、治験を完了した被験者は 17 名であった。中止理由はすべて中止基準（2）「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」であった。

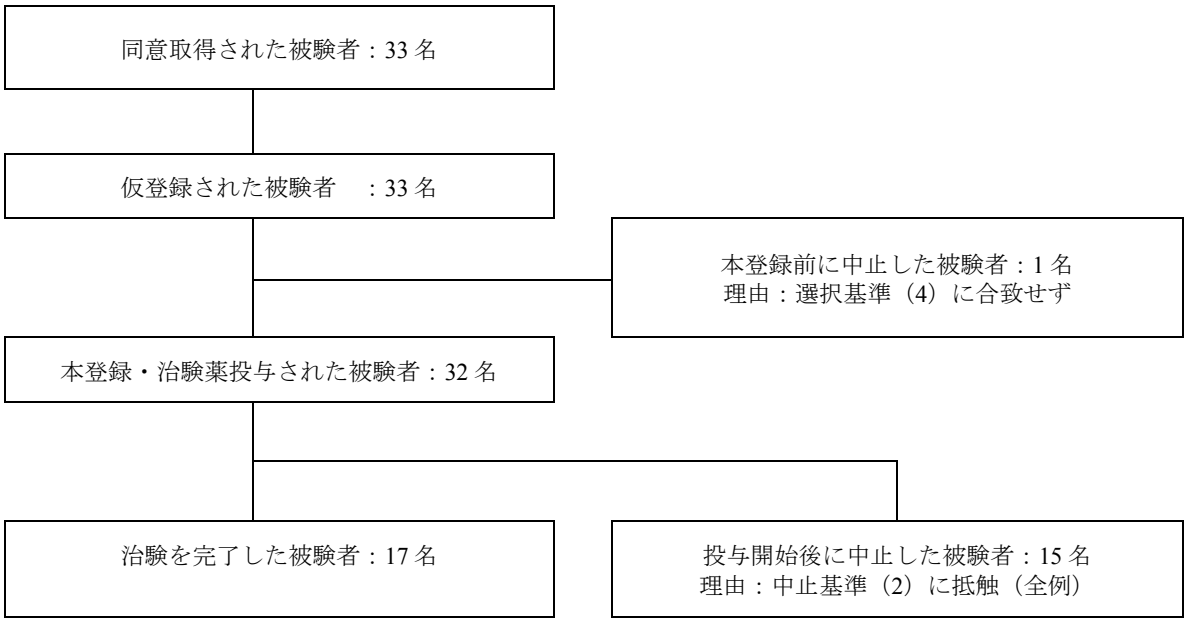


図 2.7.6.5-1　被験者の内訳

出典：[5.3.5.2-1 国内 001 試験 図 10.1-1]

2.7.6.5.3　被験者背景

登録された被験者のうち、治験薬が 1 回以上投与され、投与後の有効性評価が存在する被験者の集団を有効性評価に関する FAS とした。本登録された 32 名の被験者のうち、画像判定委員会が RECIST（ver. 1.1）に基づき「測定可能と定義される病変を有しない」と判定した 4 名を除く 28 名を FAS の被験者とした。FAS の被験者背景を表 2.7.6.5-3 に示す。

FAS の年齢の平均値（標準偏差）は 61.7 歳（11.3 歳）、65 歳超は 12/28 名（42.9%）であった。男性は 19/28 名（67.9%）、女性は 9/28 名（32.1%）であり、また WHO パフォーマンスステータスは 0（Normal activity）が 19/28 名（67.9%）、1（Restricted activity）が 8/28 名（28.6%）、2（In bed < 50% of the time）が 1/28 名（3.6%）であった。

腫瘍原発部位は膵臓が 12/28 名（42.9%）、直腸が 8/28 名（28.6%）、原発不明が 5/28 名（17.9%）であり、十二指腸、空腸、及び肺がそれぞれ 1/28 名（3.6%）であった。

診断からの経過時間の平均値は 6.33 年（範囲：0.1 年～23.3 年）であり、Ki67 の平均値は 5.41%で、2%以下は 8/28 名（28.6%）、2%超 5%以下は 8/28 名（28.6%）、5%超 10%未満は 9/28 名（32.1%）、10%以上 20%以下は 2/28 名（7.1%）であった。また 1/28 名（3.6%）は 10%未満であったが正確な値は不明であった。2010 年の WHO 分類によるグレード分類では、グレード 1 が 9/28 名（32.1%）、グレード 2 が 19/28 名（67.9%）であった。

ホルモンや生体アミンを腫瘍から分泌する NET である機能性 NET と診断された被験者は 4/28 名（14.3%）であり、すべてガストリノーマであったが、いずれの被験者も本登録前検査時点で NET に伴う内分泌症状を呈さなかった。多発性内分泌腺腫瘍症 1 型（Multiple endocrine neoplasia Type 1; MEN1）を合併していると診断された被験者は 3/28 名（10.7%）であった。

治験担当医師が測定した治験参加前（本登録前検査時の 4 週間以上前）と本登録前検査時の標的病変の腫瘍径和が RECIST 基準（ver. 1.1）で、20%以上増加した被験者は 11/28 名（39.3%）であり、治験担当医師が NET の進行「あり」と評価した被験者は 18/28 名（64.3%）であった。また、治験参加時点で NET に対して前治療（薬剤又は治療法）があった被験者は 22/28 名（78.6%）であった。

NET 病変におけるソマトスタチン受容体の有無が「あり」の被験者は 4/28 名（14.3%）、「なし」の被験者は 2/28 名（7.1%）、残りの 22/28 名（78.6%）は不明であった。

肝臓に占める腫瘍の容積の割合は、0%が 1/28 名（3.6%）、0%超 10%以下が 17/28 名（60.7%）、10%超 25%以下が 6/28 名（21.4%）、25%超 50%以下が 3/28 名（10.7%）、50%超が 1/28 名（3.6%）であった。

表 2.7.6.5-3　人口統計学及び他の基準値の特性（FAS、N＝28）

年齢（歳）[*1]		
平均値（標準偏差）		61.7 (11.3)
n (%)	18 歳以上 40 歳以下	2 (7.1)
	41 歳以上 65 歳以下	14 (50.0)
	65 歳超	12 (42.9)
性別	男性	19 (67.9)
n (%)	女性	9 (32.1)
人種	Asian	28 (100.0)
n (%)	Black / African American	0
	Caucasian / White	0
	その他	0
体重（kg）		
平均値（標準偏差）		57.83 (9.52)
WHO パフォーマンスステータススコア	0 (Normal activity)	19 (67.9)
n (%)	1 (Restricted activity)	8 (28.6)
	2 (In bed < 50% of the time)	1 (3.6)
	3 (In bed >= 50% of the time)	0
	4 (Bedridden)	0
診断からの経過時間（年）		
平均値（最小値, 最大値）		6.33 (0.1, 23.3)
ベースラインでの神経内分泌腫瘍の増悪の有無（治験担当医師判断）	あり	18 (64.3)
n (%)	なし	10 (35.7)
ベースラインでの疾患増悪の有無（RECIST 基準）[*2]	あり	11 (39.3)
n (%)	なし	17 (60.7)
NET に対する前治療（薬剤又は治療法）の有無	あり	22 (78.6)
n (%)	なし	6 (21.4)
ベースラインでの神経内分泌腫瘍の増悪の有無（治験担当医師判断）,	あり, あり	15 (53.6)
NET に対する前治療（薬剤又は治療法）の有無	あり, なし	3 (10.7)
n (%)	なし, あり	7 (25.0)
	なし, なし	3 (10.7)
ベースラインでの疾患増悪の有無（RECIST 基準）[*2] NET に対する前治療の有無	あり, あり	11 (39.3)
n (%)	あり, なし	0
	なし, あり	11 (39.3)
	なし, なし	6 (21.4)
腫瘍原発部位	膵臓	12 (42.9)
n (%)	小腸（十二指腸）	1 (3.6)
	小腸（空腸）	1 (3.6)
	直腸	8 (28.6)
	肺	1 (3.6)
	不明	5 (17.9)
腫瘍原発部位の分類（海外 726 試験での胎生学的分類に基づく）[*3]	膵臓	12 (42.9)
n (%)	前腸	1 (3.6)
	中腸	2 (7.1)
	後腸	8 (28.6)
	その他／不明	5 (17.9)
腫瘍のグレード[*4]	グレード 1	9 (32.1)
n (%)	グレード 2	19 (67.9)
	グレード 3	0

*1: 同意取得日の年齢
*2: 治験担当医師が測定した本登録前検査時の標的病変の腫瘍径和が本登録前検査時の 4 週間以上前と比べて 20%以上増加している場合は「あり」、20%未満の場合は「なし」
*3: 分類詳細は統計解析計画書［5.3.5.2-1 国内 001 試験 16.1.9］参照
*4: 腫瘍原発部位が肺、気管支、又は胸腺の場合は WHO 2004 分類に、その他の場合は WHO 2010 分類に従った
出典：［5.3.5.2-1 国内 001 試験 表 11.2-1］

表 2.7.6.5-3　人口統計学及び他の基準値の特性（FAS、N＝28）（続き）

Ki67（%）		
平均値（最小値, 最大値）n=27		5.41 (1.0, 20.0)
n (%)	2 以下	8 (28.6)
	2 超 5 以下	8 (28.6)
	5 超 10 未満	9 (32.1)
	10 以上 20 未満	2 (7.1)
	20 超	0
	不明	1 (3.6)*[a]
核分裂像数 (/ 10HPF)		
平均値（最小値, 最大値）n=9		3.6 (1, 14)
n (%)	2 未満	3 (10.7)
	2 以上 11 未満	5 (17.9)
	11 以上 20 以下	1 (3.6)
	20 超	0
	不明	19 (67.9)
ソマトスタチン受容体	あり	4 (14.3)
n (%)	なし	2 (7.1)
	不明	22 (78.6)
機能性 NET	インスリノーマ	0
n (%)	ガストリノーマ	4 (14.3)
	グルカゴノーマ	0
	VIP オーマ	0
	ソマトスタチノーマ	0
	カルチノイド腫瘍	0
	その他	0
標的病変の腫瘍径和 (mm)	治験参加前（施設測定）	54.45 (12.8, 142.0)
平均値（最小値, 最大値）	本登録前検査時（施設測定）	66.41 (14.1, 159.8)
	本登録前検査時（中央測定、RECIST ver 1.1）	62.85 (29.6, 148.6)
治験薬投与開始日の CgA 濃度 (ng/mL)		127.4 (47.0, 10557.6)
中央値（最小値, 最大値）	100 以下	11 (39 3)
n (%)	100 超 200 以下	5 (17.9)
	200 超	12 (42.9)
肝臓に占める腫瘍の容積の割合	0%	1 (3.6)
n (%)	0%超 10%以下	17 (60.7)
	10%超 25%以下	6 (21.4)
	25%超 50%以下	3 (10.7)
	50%超	1 (3.6)

*a: 治験担当医師は「10%未満」と報告
出典：［5.3.5.2-1 国内 001 試験 表 11.2-1］

2.7.6.5.4　有効性

2.7.6.5.4.1　主要評価項目

主要評価項目は、投与開始 24 週後における CBR［中央判定による最良総合効果で CR 若しくは PR が確定、又は SD の評価が投与開始 24 週の評価時点まで継続している被験者数の解析対象集団に占める割合］であり、点推定値及び F 分布に基づく正確な 95% CI を算出した（表 2.7.6.5-4）。

本治験では症例数設計に際し、本剤の海外臨床試験の結果を参考に投与開始 24 週後における CBR の期待値を 70%、医学専門家の意見を参考に閾値を 40%とした。FAS で、24 週時後に CR 又は PR と判定された被験者はなく、CBR の点推定値は 64.3%（95%CI : 44.1%～81.4%）であった。95%CI の下限は本治験の症例数設計時に設定した閾値 40%を上回った。

表 2.7.6.5-4　投与開始 24 週後における抗腫瘍効果（FAS、N＝28）

		名(%)
治験薬投与開始 24 週後の最良総合効果	完全奏効（CR）	0
	部分奏効（PR）	0
	症状安定（SD）	22 (78.6)
	疾患の増悪（PD）	6 (21.4)
	評価不能（NE）	0
	不明	0
治験薬投与開始 24 週後のクリニカルベネフィット率（CBR）		18 (64.3)
	95%CI [a)]	44.1, 81.4

RECIST ver.1.1 に基づく中央判定機関による評価
CBR = CR + PR + 評価時点まで継続する SD
a）F 分布に基づく正確な 95%CI を算出した。
出典：［5.3.5.2-1　国内 001 試験 表 11.4-1］

2.7.6.5.4.2　副次評価項目

（1）無増悪生存期間（PFS）

治験薬初回投与日を起点に、中央判定による総合効果で PD（PD 確定）と判定された放射線学的評価日又は死亡日のいずれか早い時点をイベント発現日としてカプラン・マイヤー曲線を作成した。カプラン・マイヤー法で推定した PFS の中央値及びその 95%CI（FAS）を表 2.7.6.5-5 及び図 2.7.6.5-2 に示す。PFS の中央値は 36.3 週（95%CI：24.1 週～49.1 週）であった。

表 2.7.6.5-5　カプラン・マイヤー法で推定したPFS（FAS、N＝28）

無増悪生存期間（PFS）	
中央値（週）	36.29
95%CI	24.14, 49.14

RECIST（ver.1.1）に基づく中央判定機関による評価
出典：［5.3.5.2-1 国内 001 試験 表 11.4-2］

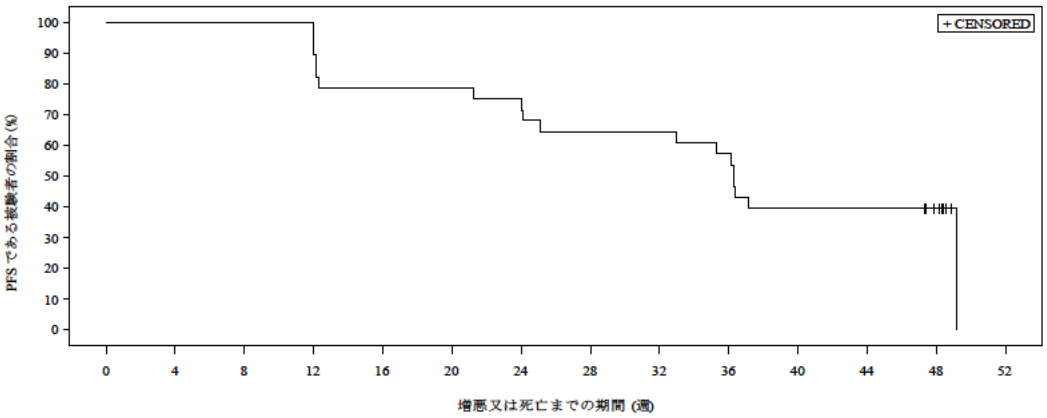


図 2.7.6.5-2　無増悪生存期間（PFS）のカプラン・マイヤー曲線（FAS、N＝28）
出典：［5.3.5.2-1 国内 001 試験 図 11.4-1］

PFS では、FAS を対象にイベントの定義を変えた 2 つの感度分析を行った。

感度分析 1 では、PD 確定に加え、治験担当医師が臨床的に原疾患の増悪（臨床的 PD）を確認し中止した場合、並びに NET に対する二次治療が PD 確定、臨床的 PD、又は死亡前に開始された場合をイベントに含めた。感度分析 2 では、更に理由によらない中止の場合をイベントに含めた。

感度分析 1 及び感度分析 2 のいずれも、イベント数及びイベント発現日は変わらず、PFS の中央値（36.3 週）、95%CI（24.1 週～49.1 週）はいずれも同一であった。

（2）投与開始 24、48 週後に生存しており、かつ PD が確認されていない被験者の割合

カプラン・マイヤー法で推定した投与開始 24、48 週後に生存しており、かつ PD が確認されていない被験者の割合は 24 週後で 71.4%（95%CI：50.9%～84.6%）、48 週後で 39.3%（95%CI：21.7%～56.5%）であった（表 2.7.6.5-6）。

表 2.7.6.5-6　カプラン・マイヤー法で推定した投与開始 24 週後、48 週後に生存しており、かつ PDが確認されていない被験者の割合（FAS、N＝28）

治験薬投与開始 24 週後に生存しており、かつ PD が確認されていない被験者の割合（%）		71.43
	95%CI	50.91, 84.56
治験薬投与開始 48 週後に生存しており、かつ PD が確認されていない被験者の割合（%）		39.29
	95%CI	21.67, 56.51

RECIST（ver.1.1）に基づく中央判定機関による評価
出典：［5.3.5.2-1 国内 001 試験 表 11.4-3］

（3）全生存期間（OS）

報告された死亡は 4 件と少なかったため、OS の中央値は算出できなかった（図 2.7.6.5-3 及び表 2.7.6.5-7）。なお、この 4 名はいずれも各被験者の投与開始 48 週後の最終観察日又は中止日までの死亡ではなく、OS 評価のための生存調査［全被験者の中で最も遅い規定の最終観察日（登録番号 10-006 の投与開始 48 週後の日）から 4 週間以内に実施］で認めた死亡であった。

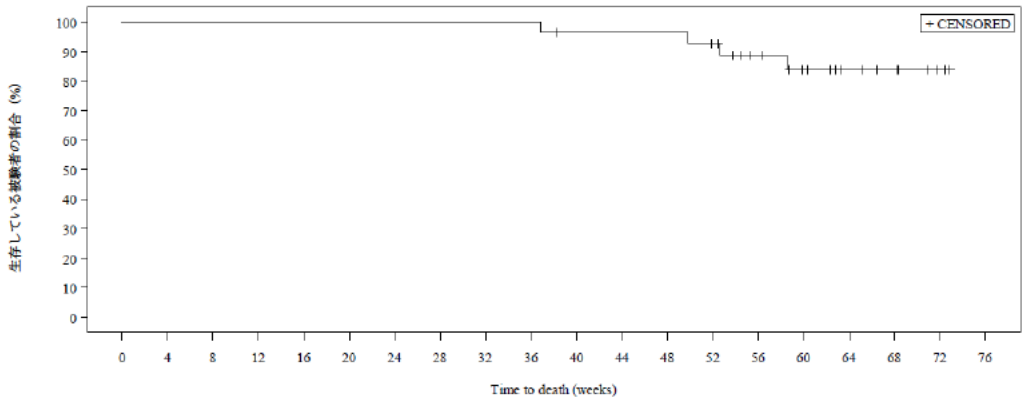


図 2.7.6.5-3　全生存期間（OS）のカプラン・マイヤー曲線（FAS、N＝28）

出典：［5.3.5.2-1 国内 001 試験 図 11.4-2］

表 2.7.6.5-7　カプラン・マイヤー法で推定した全生存期間（OS）（FAS、N＝28）

無増悪生存期間（OS）		NC
中央値（週）	95%CI	NC, NC

NC=算出不能
出典：［5.3.5.2-1 国内 001 試験 表 11.4-4］

（4）無増悪期間（TTP）

治験薬初回投与日を起点に、中央判定による総合効果で PD（PD 確定）と判定された放射線学的評価日及び治験担当医師が臨床的に原疾患の増悪を確認し中止（臨床的 PD）した日をイベント発現日としてカプラン・マイヤー曲線を作成した（図 2.7.6.5-4）。カプラン・マイヤー法で推定した TTP の中央値は FAS で 36.3 週（95%CI：24.1 週～49.1 週）であった［5.3.5.2-1 国内 001 試験 表 11.4-5］。なお、本治験の TTP は、PFS と同一であった。

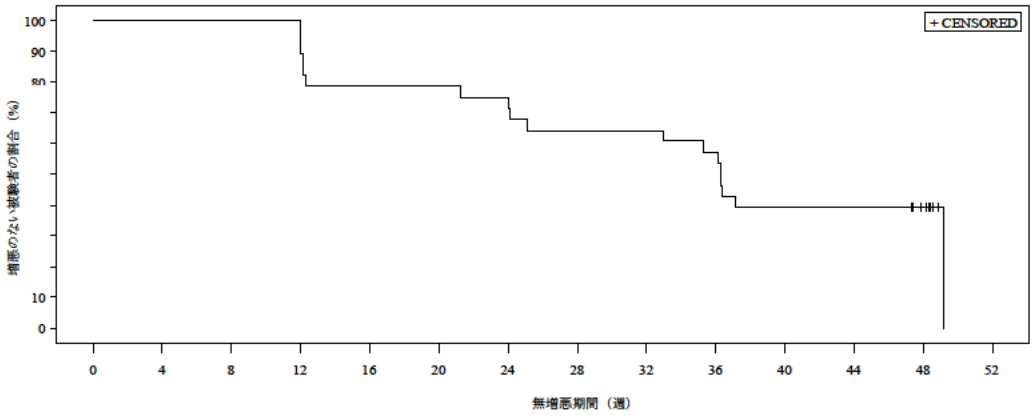


図 2.7.6.5-4　無増悪期間（カプラン・マイヤー曲線）（FAS、N＝28）

出典：［5.3.5.2-1 国内 001 試験 図 11.4-3］

（5）投与開始 48 週後におけるクリニカルベネフィット率（CBR）

投与開始48週後におけるCBRについて、点推定値及びF分布に基づく正確な95%CI（FAS）を算出した［5.3.5.2-1 国内 001 試験 表 11.4-6］。

投与開始 48 週後における CBR は 35.7%（10/28 名）であり、その 95%CI は 18.6%～55.9%であった。

（6）投与開始 24、48 週後における客観的奏効率（ORR）

投与開始 24 週後、48 週後における ORR（中央判定による最良総合効果で CR 若しくは PR が確定している被験者数の解析対象集団に占める割合）について、点推定値及び F 分布に基づく正確な 95%CI（FAS）を算出した（表 2.7.6.5-8）。ORR は、FAS で 24 週後及び 48 週後で共に 0%（95%CI：0.0%～12.3%）であった。本治験の観察期間中に最良総合効果で CR 確定、又は PR 確定と判定された被験者はいなかった。本登録前検査時をベースラインとした標的病変の腫瘍径和の変化率で 30%以上の減少を示した被験者が 2 名（登録番号 05-002 及び 07-002）認めた（FAS）。

表 2.7.6.5-8　投与開始 24 週後、48 週後における客観的奏効率（ORR）（FAS、N=28）

治験薬投与開始 24 週後の客観的奏効率（ORR）（%）		0
	95%CI	0.0, 12.3
治験薬投与開始 48 週後の客観的奏効率（ORR）（%）		0
	95%CI	0.0, 12.3

RECIST（ver.1.1）に基づく中央判定機関による評価
ORR = CR + PR
出典：［5.3.5.2-1 国内 001 試験 表 11.4-7］

（7）病勢制御率（DCR）

DCR［中央判定による最良総合効果で CR、PR、又は SD が確定した被験者数の解析対象集団に占める割合］について、点推定値及び F 分布に基づく正確な 95%CI（FAS）を算出した。FAS における DCR は 78.6%（22/28 名）であり、その 95%CI は 59.0%～91.7%であった［5.3.5.2-1 国内 001 試験 表 11.4-8］。

（8）標的病変の腫瘍径和の変化率

最終検査時点での腫瘍径のベースラインからの変化率（標準偏差）は、FAS では 8.6%（28.3%）の増加であり、最小値は 58.5%の減少、最大値は 74.6%の増加であった［5.3.5.2-1 国内 001 試験 表 11.4-9］。最終検査時点で標的病変の腫瘍径がベースラインより増加が認められていない被験者の割合は 39.3%（11/28 名）であった［5.3.5.2-1 国内 001 試験 表 11.4-10］。

被験者ごとに最良の変化率を示した時点では、平均値は 2.8%の減少であり、最小値は 58.5%の減少、最大値は 53.4%の増加であった。最良の変化率を示した時点の集計で標的病変の腫瘍径和がベースラインより増加が認められていない被験者の割合は 57.1%（16/28 名）であった。

各被験者の最終検査時点の変化率の Waterfall Plot を図 2.7.6.5-5 に、各被験者の最良時点の変化率の Waterfall Plot を図 2.7.6.5-6 に示す。

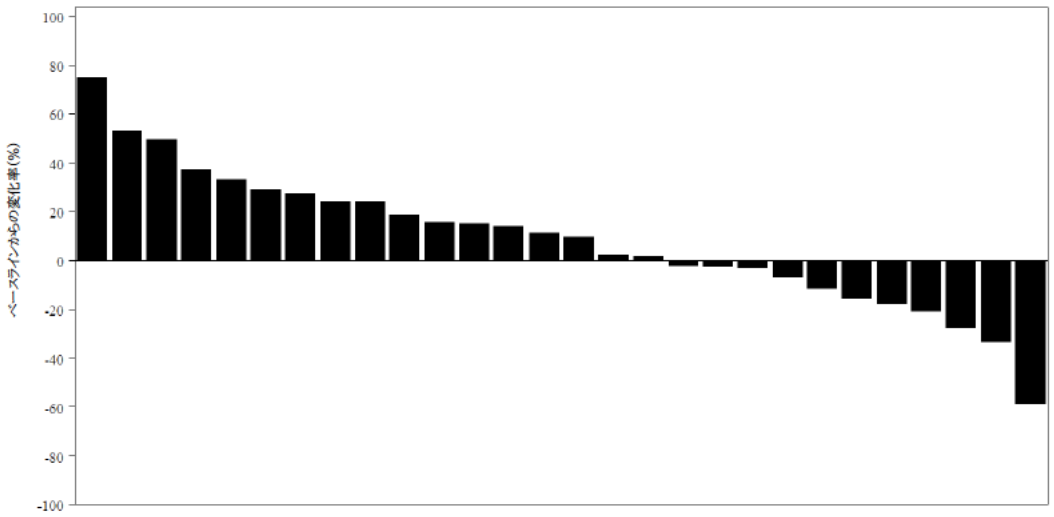


図 2.7.6.5-5　各被験者の最終検査時点における標的病変の腫瘍径和の変化率（Waterfall Plot）
（FAS、N＝28）

出典：[5.3.5.2-1 国内 001 試験 図 11.4-5]

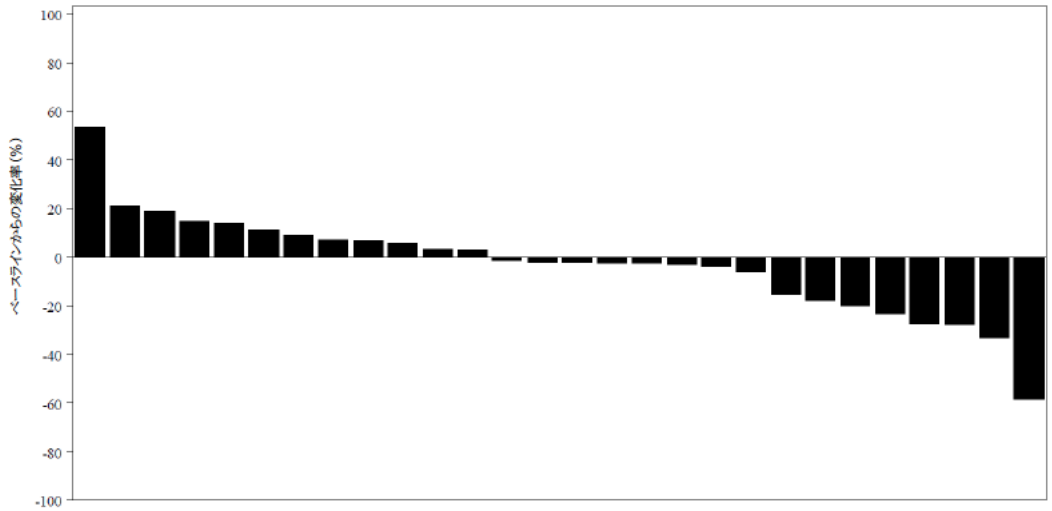


図 2.7.6.5-6　各被験者の最良時点における標的病変の腫瘍径和の変化率（Waterfall Plot）
（FAS、N＝28）

出典：[5.3.5.2-1 国内 001 試験 図 11.4-6]

（9）CgA 濃度

CgA 濃度では国内に基準値がないため、本治験と同じ[redacted]社の測定キットを用いた海外 726 試験における基準値上限 98.1 ng/mL を参考とし、ベースラインで 100 ng/mL を超えていた被験者について以下に示す。

FAS の 28 名中、初回投与日に CgA 濃度が 100 ng/mL を超えていた被験者は 28 名中 17 名（60.7%）であった。当該 17 名について、各検査時点及び各被験者の最終検査時点の個別推移を表 2.7.6.5-9 に、初回投与日をベースラインとした変化率の個別推移を表 2.7.6.5-10 に示す。

初回投与日に CgA 濃度が 100 ng/mL を超えていた被験者 17 名のうち、初回投与日をベースラインとして 50%以上の減少を示した被験者の割合は、最終検査時点で 64.7%（11/17 名）であった。

また、初回投与日に CgA 濃度が 100 ng/mL を超えていた被験者 17 名のうち、最終検査時点までに 1 度でも初回投与日をベースラインとして 50%以上の減少を示した被験者の割合は、88.2%（15/17 名）であった。

表 2.7.6.5-9　CgA濃度の個別推移（FAS、初回投与日に 100 ng/mL超の 17 名）

登録番号	CgA 濃度 （ng/mL）						
	初回投与日	投与開始 12 週後	投与開始 24 週後	投与開始 36 週後	投与開始 48 週後	中止検査時又は規定外	最終検査時点
02-001	10557.6	2757.7	4545.6	4718.1	-	-	4718.1
03-001	2297.1	864.8	889.4	-	-	488.4	488.4
04-001	388.3	199.8	180 3	-	-	124.4	124.4
04-002	275.3	84.8	81.1	139.8	172.8	-	172.8
05-002	208.7	58.0	81.7	62.9	82.8	-	82.8
05-005	102.7	47.0*	47.0*	47.0*	47.0*	-	47.0*
05-007	843.0	81.4	47.0*	-	-	47.0*	47.0*
07-001	4958.9	350.7	278.8	1007.9	580.9	-	580.9
07-002	335.8	47.0*	47.0*	47.0*	47.0*	-	47.0*
07-003	395.7	56.0	-	-	-	96.4	96.4
07-004	1742.7	797.2	1077.1	-	-	1416.4	1416.4
08-001	899.8	502.9	410.8	559.8	587.6	-	587.6
10-001	394.2	64.5	58.0	61.0	78.0	-	78.0
10-002	152.6	67.8	53.6	236.4	84.9	-	84.9
10-004	100.1	79.3	68.8	61.9	97.4	-	97.4
10-005	136.8	47.0*	47.0*	53.6	47.0*	-	47.0*
10-006	118.0	74.5	98.1	117.3	100.3	-	100.3

基準値：なし
*：定量下限（47.0 ng/mL）以下
出典：[5.3.5.2-1 国内 001 試験 表 11.4-11]

表 2.7.6.5-10　CgA濃度の変化率の個別推移　（FAS、初回投与日に 100 ng/mL超の 17 名）

登録番号	初回投与日	CgA 濃度の変化率（%） 投与開始 12 週後	投与開始 24 週後	投与開始 36 週後	投与開始 48 週後	中止検査時又は規定外	最終検査時点
02-001	-	-73.9	-56.9	-55.3	-	-	-55.3
03-001	-	-62.4	-61.3	-	-	-78.7	-78.7
04-001	-	-48.5	-53.6	-	-	-68.0	-68.0
04-002	-	-69.2	-70.5	-49.2	-37.2	-	-37.2
05-002	-	-72.2	-60.9	-69.9	-60.3	-	-60.3
05-005	-	-54.2	-54.2	-54.2	-54.2	-	-54.2
05-007	-	-90.3	-94.4	-	-	-94.4	-94.4
07-001	-	-92.9	-94.4	-79.7	-88.3	-	-88.3
07-002	-	-86.0	-86.0	-86.0	-86.0	-	-86.0
07-003	-	-85.8	-	-	-	-75.6	-75.6
07-004	-	-54.3	-38.2	-	-	-18.7	-18.7
08-001	-	-44.1	-54.3	-37.8	-34.7	-	-34.7
10-001	-	-83.6	-85.3	-84.5	-80.2	-	-80.2
10-002	-	-55.6	-64.9	54.9	-44.4	-	-44.4
10-004	-	-20.8	-31.3	-38.2	-2.7	-	-2.7
10-005	-	-65.6	-65.6	-60.8	-65.6	-	-65.6
10-006	-	-36.9	-16.9	-0.6	-15.0	-	-15.0

出典：［5.3.5.2-1 国内 001 試験 表 11.4-12］

（10）EORTC QLQ-C30（ver. 3.0）を用いた QOL 評価

初回投与日及び最終観察時点の EORTC QLQ-C30 の変換スコア（平均値）並びに初回投与日をベースラインとした変化量（FAS）について評価した［5.3.5.2-1 国内 001 試験 表 11.4-13］。

各変換スコアのうち初回投与日と比較した変化率が比較的高かった項目は Nausea and vomiting（悪心・嘔吐）、Dyspnoea（呼吸困難）、及び Appetite loss（食欲減退）であった。このうち、当該スコア算出に関わる質問項目で悪化を認めた時点で報告された有害事象は Nausea and vomiting で 1 件（「悪心」投与開始 24 週後）、及び Appetite loss で 1 件（「食欲減退」投与開始 12 週後）であり、いずれも本剤の既知の副作用として報告されている事象であった。QOL 評価では、全体として大きな変化を認めなかった。

2.7.6.5.4.3　探索的評価項目

（1）下痢及び潮紅の 1 日当たりの平均回数及び平均重症度

国内 001 試験では、機能性 NET であるガストリノーマと診断された 4 名（登録番号：04-001、07-001、10-003、10-004）を含め、本登録前検査時点で NET に伴う内分泌症状を有する被験者がいなかったため、当該評価項目の評価は行わなかった。

（2）血中及び尿中のホルモン濃度（ガストリン、グルカゴン、インスリン、VIP、尿中 5-HIAA）

FAS の 28 名中、初回投与日に血中ガストリン濃度が基準値上限を超えていた被験者は 13/28 名（46.4%）であり、いずれの被験者も治験期間中に PPI（プロトンポンプ阻害薬）の併用があった。初回投与日に血中ガストリン濃度が基準値上限を超えていた被験者のうち、初回投与日をベースラインとして血中ガストリン濃度が減少を示した被験者の割合は、各被験者の最終検査時点で 53.8%（7/13 名）であった。

初回投与日の血中グルカゴン濃度及び血中インスリン濃度が基準値上限を超えていた被験者は、それぞれ 15/28 名（53.6%）及び 5/28 名（17.9%）であった。血中グルカゴン濃度は維持又は減少を示した被験者がほとんどで、最終検査時点で増大傾向を示したのは 2 名（登録番号：03-001、05-001）であった。

初回投与日の血中インスリン濃度が基準値上限を超えていた 5 名は、いずれも治験薬投与開始 12 週後には基準値上限以下に血中インスリン濃度が抑制された。このうち、初回投与日の血中インスリン濃度及び血中グルカゴン濃度の両方で高値（それぞれ 313 pg/mL 及び 1630 pg/mL）を示した登録番号 05-001 では、血中インスリン濃度は治験薬投与開始 12 週後以降、最終検査時点まで基準値上限以下に抑制され、血中グルカゴン濃度は不変であった。なお、血糖値に大きな変動は認めなかった。

初回投与日の血中 VIP 濃度が基準値上限を超えていた被験者は 1/28 名（3.6%）であった。

2.7.6.5.4.4　人口統計学及び他の基準値の特性により層別した部分集団解析

部分集団解析は年齢、性別、推算糸球体ろ過量（eGFR）、ベースラインでの疾患の増悪の有無、前治療、腫瘍原発部位、腫瘍の WHO グレード（腫瘍原発部位が肺、気管支及び胸腺は WHO 2004、それ以外の腫瘍原発部位は WHO 2010 の基準に基づくグレード）、ソマトスタチン受容体及び肝腫瘍細胞量（hepatic tumour load）の項目別に CBR について点推定値及び F 分布に基づく正確な 95%CI を算出した。PFS についても同様の項目別にカプラン・マイヤー法にて PFS の中央値（95%CI）を算出した。

（1）投与開始 24 週後における CBR

投与開始 24 週後における CBR について、人口統計学的及び他の基準値の特性により層別した部分集団解析（FAS）を表 2.7.6.5-11 に示す。

腫瘍原発部位別の部分集団解析の結果、膵臓は 10/12 名（83.3%）、前腸は 0/1 名（0%）、中腸は 2/2 名（100%）、後腸は 2/8 名（25.0%）、腫瘍原発部位不明は 4/5 名（80.0%）であった。

RECIST（version 1.1）基準で治験参加前と本登録前検査時の標的病変の腫瘍径を比較し 20%以上の増加「なし」の被験者の CBR は、13/17 名（76.5%）、増加「あり」の被験者の CBR は 5/11 名（45.5%）であり、20%以上の増加「なし」の被験者の CBR の方が高かった。

治験参加前に NET に対する前治療（薬剤）を受けていなかった被験者は、受けていた被験者の CBR より高かった［それぞれ、6/6 名（100%）及び 12/22 名（54.5%）］。

NET 病変におけるソマトスタチン受容体の有無が「あり」、「なし」、及び「不明」の被験者の CBR はそれぞれ 4/4 名（100%）、1/2 名（50%）、及び 13/22 名（59.1%）であった。

その他の項目、「性別」、「年齢」、「腫瘍のグレード」、「肝腫瘍細胞量」では、部分集団間に差異は認めなかった。

表 2.7.6.5-11　人口統計学及び他の基準値の特性により層別したCBRの部分集団解析（FAS、N＝28）

部分集団	部分集団カテゴリー	CBR	
		例 (%)	95%CI[*5]
年齢（歳）[*1]	65 歳以下 n=16	11 (68.8)	41.3, 89.0
	65 歳超 n=12	7 (58.3)	27.7, 84.8
性別	男性 n=19	12 (63.2)	38.4, 83.7
	女性 n=9	6 (66.7)	29.9, 92.5
ベースラインでの神経内分泌腫瘍の増悪の有無（治験担当医師判断）	あり n=18	11 (61.1)	35.7, 82.7
	なし n=10	7 (70.0)	34.8, 93.3
ベースラインでの疾患増悪の有無（RECIST 基準）[*2]	あり n=11	5 (45.5)	16.7, 76.6
	なし n=17	13 (76.5)	50.1, 93.2
NET に対する前治療（薬剤又は治療法）の有無	あり n=22	12 (54.5)	32.2, 75.6
	なし n=6	6 (100.0)	54.1, 100.0
ベースラインでの神経内分泌腫瘍の増悪の有無（治験担当医師判断）, NET に対する前治療（薬剤又は治療法）の有無	あり, あり n=15	8 (53.3)	26.6, 78.7
	あり, なし n=3	3 (100.0)	29.2, 100.0
	なし, あり n=7	4 (57.1)	18.4, 90.1
	なし, なし n=3	3 (100.0)	29.2, 100.0
ベースラインでの疾患増悪の有無（RECIST 基準）[*2], NET に対する前治療（薬剤又は治療法）の有無	あり, あり n=11	5 (45.5)	16.7, 76.6
	あり, なし n=0	0	NC, NC
	なし, あり n=11	7 (63.6)	30.8, 89.1
	なし, なし n=6	6 (100.0)	54.1, 100.0
腫瘍原発部位の分類 [*3]	膵臓 n=12	10 (83.3)	51.6, 97.9
	前腸 n=1	0	0.0, 97.5
	中腸 n=2	2 (100.0)	15.8, 100.0
	後腸 n=8	2 (25.0)	3.2, 65.1
	その他／不明 n=5 [*6]	4 (80.0)	28.4, 99.5
腫瘍のグレード [*4]	グレード 1 n=9	5 (55.6)	21.2, 86.3
	グレード 2 n=19	13 (68.4)	43.4, 87.4
	グレード 3 n=0	0	NC, NC
ソマトスタチン受容体	あり n=4	4 (100.0)	39.8, 100.0
	なし n=2	1 (50.0)	1.3, 98.7
	不明 n=22	13 (59.1)	36.4, 79.3
肝臓に占める腫瘍の容積の割合	0% n=1	1 (100.0)	2.5, 100.0
	0%超 10%以下 n=17	11 (64.7)	38.3, 85.8
	10%超 25%以下 n=6	4 (66.7)	22.3, 95.7
	25%超 50%以下 n=3	1 (33.3)	0.8, 90.6
	50%超 n=1	1 (100.0)	2.5, 100.0

N＝各群の被験者数、n＝評価のある被験者数、NC＝算出不能
RECIST（ver.1.1）に基づく中央判定機関による評価
CBR = CR + PR + 評価時点まで継続する SD
*1: 同意取得日の年齢
*2: 治験担当医師が測定した標的病変の腫瘍径和が本登録前検査時の 4 週間以上前と比べて 20%以上増加している場合は「あり」、20%未満の場合は「なし」
*3: 分類詳細は統計解析計画書［5.3.5.2-1 国内 001 試験 16.1.9］参照
*4: 腫瘍原発部位が肺、気管支、又は胸腺の場合は WHO 2004 分類に、その他の場合は WHO 2010 分類に従った
*5: exact method of binomial distribution
*6: 全て「不明」
出典：［5.3.5.2-1 国内 001 試験 表 11.4-18］

（2）PFS

PFS について、人口統計学的及び他の基準値の特性により層別した部分集団解析（FAS）を表 2.7.6.5-12 に示す。

各部分集団カテゴリーのうち、女性、治験参加前と本登録前検査時の標的病変の腫瘍径和を比較した疾患増悪の有無が「なし」の被験者、治験参加前に NET に対する前治療（薬剤又は治療法）を受けていなかった被験者、腫瘍のグレードが 1 の被験者、及び NET 病変におけるソマトスタチン受容体の有無が「あり」の被験者では、イベント（腫瘍の増大又は死亡）の発現が少なく本治験の観察期間中では PFS の中央値は算出できなかった。

表 2.7.6.5-12　人口統計学及び他の基準値の特性により層別したPFSの部分集団解析（FAS、N＝28）

部分集団	部分集団カテゴリー	PFS	
		週	95%CI[*5]
年齢（歳）[*1]	65 歳以下 n=16	36.29	12.29, 49.14
	65 歳超 n=12	36.64	12.14, NC
性別	男性 n=19	36.14	12.29, 49.14
	女性 n=9	NC	12.00, NC
ベースラインでの神経内分泌腫瘍の増悪の有無（治験担当医師判断）	あり n=18	36.22	21.29, 37.14
	なし n=10	NC	12.00, NC
ベースラインでの疾患増悪の有無（RECIST 基準）[*2]	あり n=11	25.14	12.00, 37.14
	なし n=17	NC	24.14, NC
NET に対する前治療（薬剤又は治療法）の有無	あり n=22	36.22	12.29, 49.14
	なし n=6	NC	33.00, NC
ベースラインでの神経内分泌腫瘍の増悪の有無（治験担当医師判断），NET に対する前治療（薬剤又は治療法）の有無	あり，あり n=15	36.14	12.14, 36.43
	あり，なし n=3	NC	33.00, NC
	なし，あり n=7	NC	12.00, NC
	なし，なし n=3	NC	35.29, NC
ベースラインでの疾患増悪の有無（RECIST 基準）[*2]，NET に対する前治療（薬剤又は治療法）の有無	あり，あり n=11	25.14	12.00, 37.14
	あり，なし n=0	NC	NC, NC
	なし，あり n=11	36.29	12.29, NC
	なし，なし n=6	NC	33.00, NC
腫瘍原発部位の分類 [*3]	膵臓 n=12	36.79	24.14, NC
	前腸 n=1	12.00	NC, NC
	中腸 n=2	NC	NC, NC
	後腸 n=8	22.65	12.14, 49.14
	その他／不明　n=5 [*6]	36.14	12.00, NC
腫瘍のグレード [*4]	グレード 1 n=9	NC	12.00, NC
	グレード 2 n=19	36.29	21.29, 49.14
	グレード 3 n=0	NC	NC, NC
ソマトスタチン受容体	あり n=4	NC	33.00, NC
	なし n=2	24.57	12.00, 37.14
	不明 n=22	36.22	21.29, 49.14
肝臓に占める腫瘍の容積の割合	0%n=1	NC	NC, NC
	0%超 10%以下 n=17	36.29	12.29, 49.14
	10%超 25%以下 n=6	35.79	12.00, NC
	25%超 50%以下 n=3	25.14	24.14, 37.14
	50%超 n=1	NC	NC, NC

N＝各群の被験者数、n＝評価のある被験者数、NC＝算出不能
RECIST（ver.1.1）に基づく中央判定機関による評価
*1: 同意取得日の年齢
*2: 治験担当医師が測定した標的病変の腫瘍径和が本登録前検査時の 4 週間以上前と比べて 20%以上増加している場合は「あり」、20%未満の場合は「なし」
*3: 分類詳細は統計解析計画書［5.3.5.2-1 国内 001 試験 16.1.9］参照
*4: 腫瘍原発部位が肺、気管支、又は胸腺の場合は WHO 2004 分類に、その他の場合は WHO 2010 分類に従った
*5: exact method of binomial distribution
*6: 全て「不明」
出典：［5.3.5.2-1 国内 001 試験 表 11.4-19］

2.7.6.5.4.5　　薬物動態

PPS の 28 名について、120 mg 投与開始 48 週後までの血清中ランレオチド濃度の平均値+標準偏差の推移を図 2.7.6.5-7 に示す。また、算出した薬物動態パラメータの記述統計量を表 2.7.6.5-13 に示す。

ATG 剤 120 mg を 4 週ごとに 1 回、48 週間反復皮下投与した際の初回投与前、投与開始 4、8、12、16、20、24、36、及び 48 週後の血清中ランレオチド濃度（いずれも本剤投与前）を測定し、反復投与におけるトラフ濃度の評価を行った。また、初回投与及び投与開始 20 週後に投与後 2 及び 4 時間の血清中ランレオチド濃度を測定し、最高血清中薬物濃度（C_{max}）と考えられる薬物濃度を評価した。トラフ濃度の累積係数（RC_{min}）は、投与開始 20 週後の本剤投与前の血清中ランレオチド濃度で評価した。本治験では PPS と FAS の集団が同一であったため薬物動態では FAS を対象とした解析は行わなかった。

初回投与後の C_{max}（以下、平均値±標準偏差）は 20.18 ± 18.17 ng/mL であった。その後、緩やかに減少したと推察され、投与開始 4 週後の投与前（$C_{min,4W}$）は 3.07 ± 1.37 ng/mL であった。最高血清中濃度到達時間（$t_{max,0W}$）の中央値は 3.94 時間であった。投与開始 20 週後の C_{max} は 24.17 ± 20.22 ng/mL、投与開始 24 週後の投与前（$C_{min,24W}$）は 6.06 ± 3.26 ng/mL であり、$t_{max,20W}$ の中央値は 3.83 時間であった。

各時点でのトラフ濃度は、それぞれ $C_{min,4W}$: 3.07 ± 1.37 ng/mL、$C_{min,8W}$: 4.37 ± 2.08 ng/mL、$C_{min,12W}$: 5.32 ± 3.31 ng/mL、$C_{min,16W}$: 5.33 ± 2.10 ng/mL、$C_{min,20W}$: 5.62 ± 2.72 ng/mL、$C_{min,24W}$: 6.06 ± 3.26 ng/mL、$C_{min,36W}$: 5.32 ± 1.97 ng/mL、及び $C_{min,48W}$: 5.63 ± 2.11 ng/mL であった。本剤を 3 回投与した後のトラフ濃度がほぼ一定の推移を示したことから、3 回の投与（4 回目の投与前）でほぼ定常状態に達したと考えた。投与開始 20 週後のトラフ濃度の累積係数 RC_{min} は 2.1 ± 1.6 であった。

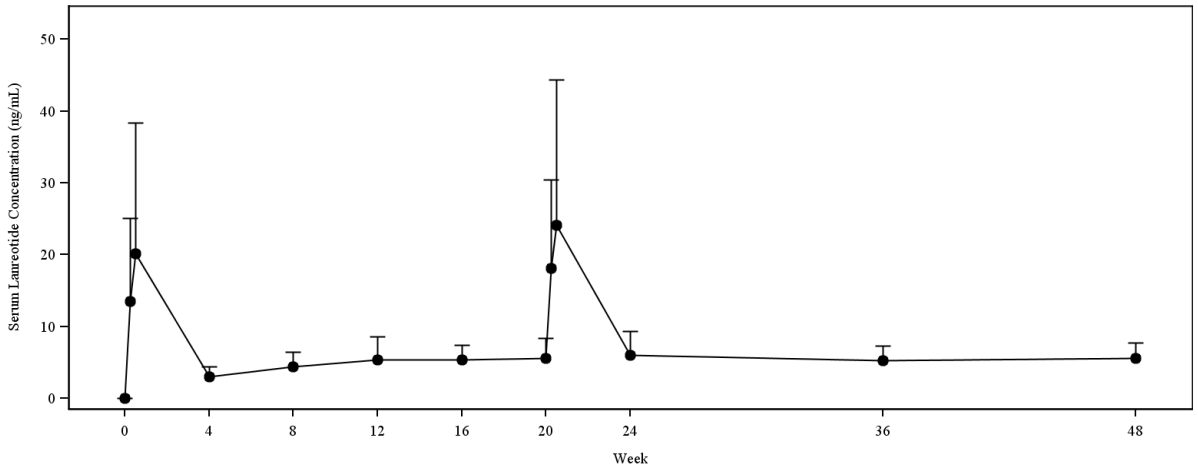


図 2.7.6.5-7　投与開始 48 週後までの血清中ランレオチド濃度（PPS）

N＝被験者数、PPS＝Per Protocol set
平均値+標準偏差を示す
N＝28、投与開始 12 週後は N＝27、投与開始 16 週後及び 20 週後の投与前は N＝25、
投与開始 20 週後の投与後及び 24 週後は N＝24、投与開始 36 週後は N＝18、投与開始 48 週後は N＝14
出典：［5.3.5.2-1 国内 001 試験 図 11.4-6］

表 2.7.6.5-13　血清中薬物動態パラメータ（PPS、N＝28）

	$C_{max,0}$ (ng/mL)	$t_{max,0}$ (h)	$C_{max,20}$ (ng/mL)	$t_{max,20}$ (h)	R_{Cmax}
N	28	28	24	24	24
平均値	20.18	3.85	24.17	3.69	1.5
標準偏差	18.17	0.42	20.22	0.56	1.1
変動係数（%）	90	11	84	15	72
中央値	11.84	3.94	17.53	3.83	1.3
最小値	2.56	1.85	8.78	1.88	0.2
最大値	66.87	4.30	92.23	4.23	4.5
幾何平均値	14.07	-	19.20	-	1.2

	$C_{min,4}$ (ng/mL)	$C_{min,8}$ (ng/mL)	$C_{min,12}$ (ng/mL)	$C_{min,16}$ (ng/mL)	$C_{min,20}$ (ng/mL)	R_{Cmin}
N	28	28	27	25	25	25
平均値	3.07	4.37	5.32	5.33	5.62	2.1
標準偏差	1.37	2.08	3.31	2.10	2.72	1.6
変動係数（%）	45	48	62	39	48	73
中央値	3.12	4.09	4.39	4.81	4.79	1.8
最小値	1.06	1.23	1.82	2.49	0.83	0.1
最大値	6.63	11.34	16.13	11.70	12.49	8.3
幾何平均値	2.79	3.93	4.58	4.97	4.94	1.7

	$C_{min,24}$ (ng/mL)	$C_{min,36}$ (ng/mL)	$C_{min,48}$ (ng/mL)
N	24	18	14
平均値	6.06	5.32	5.63
標準偏差	3.26	1.97	2.11
変動係数（%）	54	37	38
中央値	5.26	4.80	5.81
最小値	1.97	2.23	1.95
最大値	14.00	8.84	9.77
幾何平均値	5.40	4.97	5.20

N＝PPS の被験者数
出典：［5.3.5.2-1 国内 001 試験 表 11.4-20］

2.7.6.5.4.6　腎機能低下の薬物動態に及ぼす影響（部分集団解析）

PPS の 28 名について、腎機能正常、軽度腎機能低下、及び中等度腎機能低下に層別し、薬物動態への影響を考察した。各カテゴリーは、eGFR がそれぞれ 90 mL/min/1.73 m^2 以上、60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満、及び 30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満に分類した。

$C_{min,4W}$ の平均値±標準偏差は、腎機能正常、軽度腎機能低下、及び中等度腎機能低下の各分類で、それぞれ 2.63 ± 1.10 ng/mL（7 名）、3.04 ± 1.40 ng/mL（14 名）、及び 3.57 ± 1.55 ng/mL（7 名）であった。軽度腎機能低下及び中等度腎機能低下の $C_{min,4W}$ は、腎機能正常に比較して、それぞれ 1.16 倍及び 1.36 倍であった。また、定常状態に達していると考えられる $C_{min,20W}$ の平均値±標準偏差は、それぞれ 4.32 ± 1.26 ng/mL（6 名）、5.71 ± 3.11 ng/mL（12 名）、及び 6.61 ± 2.77 ng/mL（7 名）であった。軽度腎機能低下及び中等度腎機能低下の $C_{min,20W}$ は、腎機能正常に比較して、それぞれ 1.32 倍及び 1.53 倍であった。トラフ濃度の累積係数 RC_{min} はそれぞれ 1.9 ± 0.5（6 名）、2.4 ± 2.2（12 名）、及び 1.9 ± 0.6（7 名）であった［5.3.5.2-1 国内 001 試験 表 11.4-21］。

2.7.6.5.4.7　　年齢の薬物動態に及ぼす影響（部分集団解析）

PPS の 28 名について、年齢で層別し、薬物動態への影響を考察した。65 歳以下及び 65 歳を超える年齢により分類した。

65 歳以下及び 65 歳を超える被験者の $C_{min,4W}$（平均値±標準偏差）は、それぞれ 2.64 ± 0.96 ng/mL（16 名）及び 3.64 ± 1.64 ng/mL（12 名）であった。65 歳を超える被験者の $C_{min,4W}$ は、65 歳以下の被験者に比較して 1.38 倍であった。また、定常状態に達していると考えられる $C_{min,20W}$ は、それぞれ 4.96 ± 2.63 ng/mL（15 名）及び 6.62 ± 2.67 ng/mL（10 名）であった。65 歳を超える被験者の $C_{min,20W}$ は、65 歳以下の被験者に比較して 1.33 倍であった。トラフ濃度の累積係数 RC_{min} はそれぞれ 2.0 ± 1.0（15 名）及び 2.4 ± 2.2（10 名）であった［5.3.5.2-1 国内 001 試験 表 11.4-22］。

2.7.6.5.5　　安全性

2.7.6.5.5.1　　有害事象の要約

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。治験薬の投与を受けた被験者 31/32 名（96.9%）に有害事象が発現した。有害事象の CTCAE のグレード別の発現例数は、グレード 1 が 5/32 名（15.6%）、グレード 2 が 16/32 名（50.0%）、グレード 3 が 8/32 名（25.0%）、グレード 4 が 2/32 名（6.3%）であり、グレード 5 の有害事象は認めなかった。有害事象のために治験を中止した被験者は 1/32 名（3.1%）であり、死亡に至る有害事象が発現した被験者はいなかった。重篤な有害事象は 4/32 名（12.5%）に発現した。

表 2.7.6.5-14　有害事象の概要（安全性解析対象集団）

		ATG 剤 120 mg (N=32) 例数 (%) [件数]
有害事象が発現した被験者		31 (96.9) [222]
CTCAE グレード	グレード 1 グレード 2 グレード 3 グレード 4 グレード 5	5 (15.6) [143] 16 (50.0) [50] 8 (25.0) [27] 2 (6.3) [2] 0
重篤な有害事象が発現した被験者 有害事象のために治験を中止した被験者 死亡に至った有害事象が発現した被験者 死亡例 [a)]		4 (12.5) [7] 1 (3.1) [1] 0 0

注：1 名の被験者に複数の有害事象が発現した場合は、CTCAE のグレードで最も重度（Grade 5 > Grade 4 > Grade 3 > Grade 2 > Grade 1）の有害事象を集計した。

a）死亡例には、本治験中の有害事象以外の事象での死亡例、有害事象による死亡例、及び腫瘍の増悪による死亡例並びにその他の理由による死亡例を含めた

出典：［5.3.5.2-1 国内 001 試験 解析帳票 Table 14.6.1.1.1.1］

2.7.6.5.5.1.1　有害事象

（1）有害事象

SOC で、発現例数で最も多かったのは「胃腸障害」20/32 名（62.5%）であった。その他、10%以上の被験者で認めた SOC は例数の多い順に「一般・全身障害および投与部位の状態」15/32 名（46.9%）62 件、「感染症および寄生虫症」14/32 名（43.8%）19 件、「代謝および栄養障害」11/32 名（34.4%）15 件、「臨床検査」10/32 名（31.3%）35 件、「筋骨格系および結合組織障害」5/32 名（15.6%）5 件、及び「肝胆道系障害」4/32 名（12.5%）4 件であった。

基本語（PT）で、10%以上の被験者で認めたのは例数の多い順に「注射部位硬結」9/32 名（28.1%）42 件、「鼻咽頭炎」7/32 名（21.9%）7 件、「白色便」6/32 名（18.8%）14 件、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」5/32 名（15.6%）5 件、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」5/32 名（15.6%）5 件、「悪心」4/32 名（12.5%）8 件、「腹痛」4/32 名（12.5%）5 件、「鼓腸」4/32 名（12.5%）5 件、「発熱」4/32 名（12.5%）5 件、「下痢」4/32 名（12.5%）4 件、及び「γ - グルタミルトランスフェラーゼ増加」4/32 名（12.5%）4 件であった（表 2.7.6.5-15）。

1 名以上の被験者に発現した有害事象は付録 2.7.6.15-2 に示した。

表 2.7.6.5-15　10%以上の被験者に発現した有害事象（安全性解析対象集団、N＝32）

器官別大分類 基本語	例数（%）件数
すべての有害事象	31 (96.9) 222
胃腸障害	20 (62.5) 58
白色便	6 (18.8) 14
腹痛	4 (12.5) 5
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	15 (46.9) 62
注射部位硬結	9 (28.1) 42
発熱	4 (12.5) 5
感染症および寄生虫症	14 (43.8) 19
鼻咽頭炎	7 (21.9) 7
代謝および栄養障害	11 (34.4) 15
臨床検査	10 (31.3) 35
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (15.6) 5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (15.6) 5
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (12.5) 4
筋骨格系および結合組織障害	5 (15.6) 5
肝胆道系障害	4 (12.5) 4

N＝安全性解析対象集団の被験者数
同一器官別大分類内で複数の基本語の有害事象を発現した場合、1 名として集計した
事象名：MedDRA Version 16.0
出典：［5.3.5.2-1 国内 001 試験 表 12.2-1］

（2）副作用

有害事象のうち、治験担当医師が治験薬との因果関係が否定できないと判断した事象を副作用とした。

副作用の SOC 及び PT による集計（安全性解析対象集団）を表 2.7.6.5-16 に示す。

副作用の SOC で、発現例数で最も多かったのは「胃腸障害」15/32 名（46.9%）38 件であった。その他、10%以上の被験者で認めた SOC は例数の多い順に「一般・全身障害および投与部位の状態」13/32 名（40.6%）56 件、「代謝および栄養障害」7/32 名（21.9%）7 件、「臨床検査」4/32 名（12.5%）8 件であった。

副作用の PT で、10%以上の被験者で認めたのは例数の多い順に「注射部位硬結」9/32 名（28.1%）42 件、「白色便」6/32 名（18.8%）14 件、「鼓腸」4/32 名（12.5%）5 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 2.7.6.5-16　副作用の器官別大分類及び基本語による集計（安全性解析対象集団、N＝32）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	例数（%）件数
すべての副作用	27 (84.4) 119
胃腸障害	15 (46.9) 38
白色便	6 (18.8) 14
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) 56
注射部位硬結	9 (28.1) 42
注射部位そう痒感	3 (9.4) 7
倦怠感	3 (9.4) 4
発熱	2 (6.3) 2
注射部位疼痛	1 (3.1) 1
代謝および栄養障害	7 (21.9) 7
糖尿病	3 (9.4) 3
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) 8
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (9.4) 3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (9.4) 3
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
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
心臓障害	1 (3.1) 1
上室性期外収縮	1 (3.1) 1
神経系障害	1 (3.1) 1
浮動性めまい	1 (3.1) 1
皮膚および皮下組織障害	1 (3.1) 1
発疹	1 (3.1) 1
血管障害	1 (3.1) 1
高血圧	1 (3.1) 1

N＝安全性解析対象集団の被験者数
複数の基本語の副作用を発現した場合、同一 SOC 内では 1 名として集計した
事象名：MedDRA Version 16.0
出典：［5.3.5.2-1 国内 001 試験 表 12.2-2］

（3）CTCAE のグレード別の有害事象及び副作用

NCI-CTCAE ver.4.0 に基づくグレード 3 以上の有害事象は計 10/32 名（31.3%）の被験者に発現した。5%以上の被験者で認めた事象の SOC 別での内訳は、「臨床検査」4/32 名（12.5%）14 件、「代謝および栄養障害」4/32 名（12.5%）6 件、「胃腸障害」3/32 名（9.4%）6 件、及び「血管障害」2/32 名（6.3%）2 件であった。最も多く発現した事象は「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」、「食欲減退」、及び「高血圧」各 2/32 名（6.3%）2 件であり、それ以外の事象の発現例数は 1 名であった。

NCI-CTCAE ver.4.0 に基づくグレード 3 以上の副作用は、計 5/32 名（15.6%）の被験者に発現し、SOC 別で 5%以上の被験者に発現した事象は、「胃腸障害」2/32 名（6.3%）2 件及び「代謝および栄養障害」2/32 名（6.3%）2 件であったが、PT 別の各有害事象の発現割合はすべて 1/32 名（3.1%）であった。グレード 3 以上の副作用のうち、治験薬の投与を許容範囲内で延期する措置を必要とした副作用は、「膵炎」1/32 名（3.1%）1 件であった。減量、又は重要な併用療法の追加を必要とした事象は認めなかった。

2.7.6.5.5.2　死亡、その他の重篤な有害事象

2.7.6.5.5.2.1　死亡

各被験者の投与開始 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が、生存調査［全被験者の中で最も遅い規定の最終観察日（登録番号 10-006 の投与開始 48 週後の観察日）］で認めた死亡例は 5 名であった。

2.7.6.5.5.2.2　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は 4/32 名（12.5%）に発現し、このうち 2/32 名（6.3%）に発現した重篤な有害事象は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。重篤な有害事象は「発熱」2/32 名（6.3%）、並びに「十二指腸狭窄」、「胆管結石」、「血中ビリルビン増加」、「食欲減退」、及び「肝性脳症」それぞれ 1/32 名（3.1%）であり、「発熱」1/32 名（3.1%）及び「胆管結石」1/32 名（3.1%）は副作用と判断された。「発熱」1 件、「十二指腸狭窄」1 件、「血中ビリルビン増加」1 件、「肝性脳症」1 件は同一被験者（登録番号：03-001）に発現した事象であった。4 名に発現した重篤な有害事象の要約を表 2.7.6.5-17 に示した。

治験期間中に発現した重篤な有害事象の詳細（叙述）を［2.7.6.14.2.2 項］に示す。

表 2.7.6.5-17　重篤な有害事象の要約表（安全性解析対象集団、N＝32）

器官別大分類 基本語	ATG 剤 120 mg (N=32) 例数(%) [件数]
重篤な有害事象	4 (12.5) [7]
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]
胃腸障害	1 (3.1) [1]
十二指腸狭窄	1 (3.1) [1]
肝胆道系障害	1 (3.1) [1]
胆管結石	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]

N＝安全性解析対象集団の被験者数
器官別大分類内で複数の基本語の有害事象が発現した場合は、器官別分類では 1 名として集計した
発現割合の算出は全症例数 N を基に算出した
事象名：MedDRA Version 16.0
出典：[5.3.5.2-1 国内 001 試験 Table 14.6.1.3.3.1.1_J]

2.7.6.5.5.2.3　他の重要な有害事象

「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。

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は 1 名 1 件（「血中ビリルビン増加」）、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 2 名 2 件（「膵炎」及び「糖尿病」それぞれ 1 名 1 件）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。

2.7.6.5.5.3　臨床検査値の評価

臨床検査値の各評価項目には、治験中に臨床的に問題となる変動は認めなかった。

空腹時血糖は初回投与日に 111.9 mg/dL（標準偏差：28.8 mg/dL）、最終観察時点に 131.7 mg/dL（標準偏差：43.9 mg/dL）と上昇を示したが、HbA1c では初回投与日に 6.54%（標準偏差：1.15%）、最終観察時点に 6.74%（標準偏差：0.93%）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。

重症度がグレード 3 以上に該当した臨床検査に関わる有害事象は「血中ブドウ糖増加」及び「γ - グルタミルトランスフェラーゼ増加」が各 2/32 名（6.3%）、「リンパ球数減少」、「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」、「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」、及び「高血糖」がそれぞれ 1/32 名（3.1%）であった。治験担当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わる有害事象は「血中ビリルビン上昇」1/32 名（3.1%）であった。

2.7.6.5.5.4　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関する観察項目

バイタルサイン、身体所見、及び安全性に関する観察項目も臨床的に問題となる変化は認めなかった。

（1）血圧・脈拍数・体重

血圧・脈拍数・体重については、初回投与日と比較して認められ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）標準 12 誘導心電図

標準 12 誘導心電図については、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。

QT/QTc 測定（RR 間隔、心拍数、QT 時間、QTcF、及び QTcB）については各検査時点での測定値及び初回投与日からの変化量を評価した。

QTcB では初回投与日に「450 msec 以下」であった被験者のうち投与開始 48 週後に「450 msec 超 480 msec 以下」であった被験者が 1/32 名（3.1%）認めたが、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、最終検査時点での変化量が「30 msec 超 60 msec 以下」であった被験者は、QTcF 及び QTcB で 2/32 名（6.3%）認めた。各被験者の最終検査時点での 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。治験薬投与開始 4 週後に「60 msec 超」であった被験者を QTcB が 1/32 名（3.1%）認めたが、その QTcB の絶対値は 450 msec 以下であった。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。

（3）胆嚢超音波検査

32 名中 13 名は本治験参加までに胆嚢摘出済であった。胆石では初回投与日に「なし」であった 18/32 名（56.3%）の被験者のうち、投与開始 24 週後に 2/32 名（6.3%）が「あり」と判定され、投与開始 48 週後に 1/32 名（3.1%）が「あり」と判定された。また胆泥では、初回投与日に「なし」であった 22/32 名（68.8%）の被験者のうち、投与開始 48 週後に 1/32 名（3.1%）が「あり」と判定された。

2.7.6.5.5.5　抗ランレオチド抗体

本治験では、安全性解析対象集団の 2/32 名（6.3%）の被験者で抗ランレオチド抗体陽性を認めた。1 名の被験者では投与開始 16 週後及び 36 週後で抗体陽性を認めた。RECIST（ver. 1.1）に基づく中央判定による総合効果は、投与開始 12 週後及び 24 週後で SD であり、36 週後で PD であった。治験担当医師は投与開始 36 週後に原疾患の悪化を認め、本治験を中止した。抗体の陽性又は陰性に関わらず腫瘍の推移に変化は無く、有効性の欠如は認めないとの治験担当医師の判断を確認した。当該被験者は抗体陽性を示した投与開始 16 週後の 12 日後（治験薬投与開始 132 日目）に有害事象としてグレード 2 の「副鼻腔炎の悪化」を認めた。当該被験者は合併症として「慢性副鼻腔炎」を有しており、重症度は合併症と同じ（グレード 2）だが、発熱もあり被験者が耳鼻科を受診したため有害事象とされた。治験担当医師は当該事象と治験薬との因果関係は否定できると判断した。その他、抗体陽性の検査時点以後を含む治験期間中に、過敏症を含めた抗体に起因すると考えられる副作用の発現は認めなかった。

別の 1 名の被験者では、投与開始 8 週後以降すべての検査時点で抗体陽性を認めた。RECIST（ver. 1.1）に基づく中央判定による総合効果は、投与開始 12 週後、24 週後、36 週後、及び 48 週後のいずれも SD であり、当該被験者は本治験を完了した。腫瘍のサイズは安定しており、有効性の欠如は認めないとの治験担当医師の判断を確認した。当該被験者には抗体陽性の検査時点以後を含む治験期間中に、過敏症を含めた抗体に起因すると考えられる副作用の発現は認めなかった。

2.7.6.5.6　結論

（1）有効性

WHO 分類によるグレード分類でグレード 2 までの日本人 NET 患者に ATG 剤 120 mg を 4 週ごとに 48 週間反復深部皮下投与した時の有効性を検討した。

FAS では、投与開始 24 週後の CBR は 64.3%（18/28 名； 95%CI：44.1%～81.4%）であり、95%CI の下限は本治験の症例数設計時に設定した閾値 40%を上回り、期待値 70%に近い被験者で 24 週以上の腫瘍安定化効果を認めた。カプラン・マイヤー法で推定した PFS の中央値は 36.3 週（95%CI：24.1 週～49.1 週）であった。報告された死亡例が少なく OS の中央値は算出できなかった。本治験の観察期間中は CR 又は PR の確定は認められず、投与開始 24 週後及び 48 週後における ORR はいずれも 0%であったが、本登録前検査時をベースラインとした標的病変の腫瘍径和の変化率で 30%以上の減少を示した被験者は 2 名認めた。また、各被験者の最終検査時点で標的病変の腫瘍径和がベースラインより増加を認めない被験者の割合は 39.3%（11/28 名）であった。NET の腫瘍マーカーである CgA 濃度では、初回投与日に CgA 濃度が 100 ng/mL を超えていた 17 名で、初回投与日をベースラインとして 50%以上の減少を示した被験者の割合は最終検査時点で 64.7%（11/17 名）であった。

QOL 評価では、各変換スコアのうち初回投与日と比較した変化率が比較的高かった項目は、Nausea and vomiting （悪心・嘔吐）、Dyspnoea（呼吸困難）、及び Appetite loss（食欲減退）であったが、全体として大きな変化は認めなかった。

臨床症状の改善については、本治験では NET に伴う内分泌症状を有する被験者は組入れられず評価できなかった。内分泌症状に関連するホルモンでは、初回投与日に血中ガストリン濃度が基準値上限を超えていた 13 名中 7 名（53.8%）で各被験者の最終検査時点で減少を認めた。初回投与日の血中インスリン濃度が基準値上限を超えていた 5 名は、いずれも治験薬投与開始 12 週後には基準値上限以下に血中インスリン濃度が抑制された。このうち、初回投与日の血中インスリン濃度及び血中グルカゴン濃度の両方で高値を示した 1 名では、血中インスリン濃度は治験薬投与開始 12 週後以降、最終検査時点まで基準値上限以下に抑制され、血中グルカゴン濃度は不変であった。

以上より本剤に腫瘍安定化効果を認め、NET 患者に対する ATG 剤の有効性が示された。

（2）薬物動態

NET 癌患者に ATG 剤 120 mg を 4 週ごとに 48 週間反復深部皮下投与した時の薬物動態を検討した。

初回投与前、投与開始 4、8、12、16、20、24、36、及び 48 週後（いずれも本剤投与前）の血清中薬物濃度を測定し、トラフ濃度の評価を行った。また、初回投与並びに投与開始 20 週後の投与後 2 及び 4 時間の血清中薬物濃度を測定し、C_{max} 付近と考えられる薬物濃度を評価した。

PPS（28 名）の初回投与後の C_{max}（平均値±標準偏差）は 20.18 ± 18.17 ng/mL、投与開始 20 週後の C_{max} は 24.17 ± 20.22 ng/mL であった。投与期間中のトラフ濃度は 3.07 ± 1.37 ng/mL～6.06 ± 3.26 ng/mL であり、3 回の投与（4 回目の投与前）でほぼ定常状態に達したと考えた。投与開始 20 週後のトラフ濃度の累積係数 RC_{min} は 2.1 ± 1.6 であった。

被験者を腎機能正常、軽度腎機能低下、及び中等度腎機能低下に層別し、薬物動態への影響を考察した。各カテゴリーは、eGFR がそれぞれ 90 mL/min/1.73 m^2 以上、60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満、及び 30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満に分類した。定常状態に達していると考えられる $C_{min,20W}$ について、PPS（28 名）の腎機能正常、軽度腎機能低下、及び中等度腎機能低下の $C_{min,20W}$ は、それぞれ 4.32 ± 1.26 ng/mL（6 名）、5.71 ± 3.11 ng/mL（12 名）、及び 6.61 ± 2.77 ng/mL（7 名）であった。軽度腎機能低下及び中等度腎機能低下の $C_{min,20W}$ は、腎機能正常に比較して、それぞれ 1.32 倍及び 1.53 倍であった。これらトラフ濃度の累積係数 RC_{min} はそれぞれ 1.9 ± 0.5（6 名)、2.4 ± 2.2（12 名）、及び 1.9 ± 0.6（7 名）であった。

65 歳以下及び 65 歳を超える年齢に層別し、薬物動態への影響を考察した。PPS（28 名）の 65 歳以下及び 65 歳を超える被験者の $C_{min,4W}$ は、それぞれ 2.64 ± 0.96 ng/mL（16 名）及び 3.64 ± 1.64 ng/mL（12 名）であった。65 歳を超える被験者の $C_{min,4W}$ は、65 歳以下の被験者に比較して 1.38 倍であった。また、定常状態に達していると考えられる $C_{min,20W}$ は、それぞれ 4.96 ± 2.63 ng/mL（15 名）及び 6.62 ± 2.67 ng/mL（10 名）であった。65 歳を超える被験者の $C_{min,20W}$ は、65 歳以下の被験者に比較して 1.33 倍であった。

（3）安全性

日本人 NET 患者に ATG 剤 120 mg を 4 週ごとに 48 週間反復深部皮下投与した時の安全性を検討した結果、大きな問題は認められなかった。

本治験で 10%以上の被験者で認めた有害事象は、例数の多い順に「注射部位硬結」9/32 名（28.1%）42 件、「鼻咽頭炎」7/32 名（21.9%）7 件、「白色便」6/32 名（18.8%）14 件、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」5/32 名（15.6%）5 件、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」5/32 名（15.6%）5 件、「悪心」4/32 名（12.5%）8 件、「腹痛」4/32 名（12.5%）5 件、「鼓腸」4/32 名（12.5%）5 件、「発熱」4/32 名（12.5%）5 件、「下痢」4/32 名（12.5%）4 件、及び「γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加」4/32 名（12.5%）4 件であった。また、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」9/32 名（28.1%）42 件、「白色便」6/32 名（18.8%）14 件、「鼓腸」4/32 名（12.5%）5 件であり、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。

NCI-CTCAE ver.4.0 に基づく重症度がグレード 3 以上に該当した有害事象は 10/32 名（31.3%）29 件であった。5%以上の被験者で認めた事象は「血中ブドウ糖増加」2/32 名（6.3%）2 件、「γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加」2/32 名（6.3%）2 件、「食欲減退」2/32 名（6.3%）2 件、「高血圧」2/32 名（6.3%）2 件であり、副作用ではいずれも 5%未満であった。

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。その他の重篤な有害事象は 4/32 名（12.5%）7 件であった。内訳は、「発熱」が 2/32 名（6.3%）2 件、「十二指腸狭窄」、「胆管結石」、「血中ビリルビン増加」、「食欲減退」、及び「肝性脳症」がそれぞれ 1/32 名（3.1%）1 件であり、そのうち「発熱」、「十二指腸狭窄」、「血中ビリルビン増加」、及び「肝性脳症」（いずれも 1 件）は同一被験者（登録番号：03-001）で認めた。重篤な副作用は 2/32 名（6.3%）2 件であり、内訳は「発熱」及び「胆管結石」がそれぞれ 1/32 名（3.1%）1 件であった。

他の重要な有害事象として、治験薬の投与中止を必要とした有害事象は 1/32 名（3.1%）1 件（「血中ビリルビン増加」）、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 2/32 名（6.3%）2 件［「膵炎」及び「糖尿病」それぞれ 1/32 名（3.1%）1 件］であった。

臨床検査、バイタルサイン、及び標準 12 誘導心電図検査では、臨床上問題となる変化は認めなかった。

抗ランレオチド抗体検査では、2/32 名（6.3%）の被験者で抗ランレオチド抗体陽性を認めた。いずれの被験者も抗体陽性の検査時点以後を含む治験期間中に、有効性の欠如は認めず、過敏症を含めた抗体に起因すると考えられる副作用の発現は認めなかった。

2.7.6.6　ITM-014 の神経内分泌腫瘍を対象とした非盲検、第II相臨床試験（継続投与試験）

［5.3.5.2-2, ITM-014N-002（評価資料）］

2.7.6.6.1　試験の概要

表 2.7.6.6-1　試験方法

項　　目	内　　容
治験の標題	ITM-014 の神経内分泌腫瘍を対象とした非盲検、第 II 相臨床試験（継続投与試験）
治験実施計画書番号	ITM-014N-002
開発のフェーズ	第 II 相試験
目　　的	「ITM-014 の神経内分泌腫瘍を対象とした非盲検、第 II 相臨床試験」（国内 001 試験）で規定した治験薬の投与を完了した患者に、ATG 剤 120 mg の継続投与の機会を提供する。また、ATG 剤 120 mg の継続投与時の安全性及び有効性情報を収集する。
治験デザイン	非盲検、単一群、多施設共同試験
診断及び主な組入れ基準	対象：NET 患者 1. 選択基準 （1）登録時までに国内 001 試験で規定した治験薬の投与を完了した患者。 （2）ATG 剤の継続投与を希望する患者。 （3）治験責任医師又は治験分担医師が ATG 剤の投与継続を医学的に問題ないと判断した患者。 2. 除外基準 （1）登録時までに国内 001 試験を中止した患者。 （2）神経内分泌腫瘍以外の悪性腫瘍の既往歴を有する患者。 （3）神経内分泌腫瘍以外の悪性腫瘍の既往歴を有する患者。ただし、以下を除く： 1）皮膚基底細胞癌、子宮又は子宮頸部の上皮内癌 2）適切な治療を受け、国内 001 試験の本登録以降、完全奏功状態。 （4）ソマトスタチンアナログに対する過敏症、又はその既往を有する患者。 （5）本治験実施計画書にて併用が禁止された薬剤又は治療法を、同意取得時から最終観察時（又は中止時）までに使用しなければならない患者。 （6）アルコール依存症若しくは薬物乱用が認められる、又はその既往を有する患者。 （7）妊娠若しくは授乳中の患者、又は妊娠していることが疑われる患者。 （8）妊娠可能な女性のうち、同意取得時から最終観察時（又は中止時）までの適切な避妊に合意が得られない患者。 （9）その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した患者。

表 2.7.6.6-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
被験者数	計画時： 国内 001 試験に参加した患者のうち、本治験の選択基準を満たしかつ除外基準に抵触しない患者を対象とするため、目標症例数は設定しなかった。 解析時： FAS：28 名（国内 001 試験の FAS と同一集団） PPS：28 名（国内 001 試験の PPS と同一集団） 安全性解析対象集団：17 名
治験薬	ITM-014（ランレオチド酢酸塩）
投与量及び投与方法	投与量： 1 回の投与当たり、ATG 剤として 120 mg 投与方法： 4 週ごとに 1 回、臀部に深部皮下投与した。
治験期間	治験期間：同意取得日～生存調査完了日 投与期間：治験薬の投与開始日から本剤の NET の効能追加に関わる製造販売承認事項一部変更承認の取得まで（又は治験を中止するまで）
併用薬剤及び併用療法	同意取得時から最終観察時（又は中止時）まで、以下の薬剤の使用及び治療を禁止とした。 (1) mTOR 阻害剤、MTK 阻害剤、インターフェロン、化学療法 (2) ソマトスタチンアナログ。ただし、オクトレオスキャンの実施及び内分泌症状改善のためのレスキュー薬としてオクトレオチド酢酸塩注射液の 1 週以内の頓用使用は禁止しない。 (3) PRRT、放射線療法、TAE、TACE、ラジオ波焼灼療法、凍結融解壊死療法 (4) 神経内分泌腫瘍に関連する手術 (5) 成長ホルモン受容体拮抗剤 (6) シクロスポリン製剤 (7) 他の治験薬及び未承認医薬品
検査・観察項目	観察・検査項目： (1) 被験者背景 (2) 血圧・脈拍数・体重測定 (3) 標準 12 誘導心電図検査 (4) 画像診断（CT、MRI、骨シンチグラフィ、FDG-PET 検査） (5) CgA 濃度測定 (6) QOL 評価 (7) 腹部（胆嚢）エコー検査 (8) 臨床検査（血液学的検査・血液生化学検査・内分泌学検査・尿検査）

表 2.7.6.6-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
検査・観察項目（続き）	観察・検査項目（続き）： (9) 抗ランレオチド抗体検査 (10) 有害事象 (11) 妊娠検査 (12) 生存調査
検査・観察時期	表 2.7.6.6-2 参照
評価項目（方法）及び評価基準	安全性評価： (1) 有害事象 (2) バイタルサイン (3) 標準 12 誘導心電図 (4) 腹部（胆嚢）エコー (5) 臨床検査：血液学的検査、血液生化学検査、内分泌学検査、尿検査 (6) 抗ランレオチド抗体 本報告書のデータカットオフ時点では (6) 抗ランレオチド抗体については評価を行っていない。 有効性評価： (1) 無増悪生存期間（PFS）：国内 001 試験の治験薬初回投与日から、最初に疾患の増悪（PD）を確認した日又は死因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間と定義した。 (2) 全生存期間（OS）：国内 001 試験の治験薬初回投与日から、死因を問わない死亡日までの期間と定義した。 (3) 客観的奏効率（ORR）：最良総合効果における完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）と確定した症例の解析対象集団に占める割合と定義した。 (4) 標的病変の腫瘍径和の変化率：標的病変の腫瘍径和から、以下のように算出した。 $$\text{腫瘍径の変化率(\%)} = \frac{\text{(投与後の腫瘍径の和)} - \text{(ITM-014N-001試験の本登録前検査時の腫瘍径の和)}}{\text{ITM-014N-001試験の本登録前検査時の腫瘍径の和}} \times 100$$ (5) CgA 濃度 (6) EORTC QLQ-C30（ver. 3.0）を用いた QOL 評価 ※ 有効性評価の抗腫瘍効果は、RECIST（ver. 1.1）に基づき中央判定で評価した。

表 2.7.6.6-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
主要評価項目に関する統計及び解析方法	安全性の解析： (1) 有害事象 有害事象及び副作用について、重症度、重篤度、発現時期別に発現例数、発現率、及び発現件数を集計した。 また、治験責任医師又は治験分担医師が症例報告書に記載した有害事象名を MedDRA により下層語（LLT）に読み替え、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いて発現例数、発現率及び発現件数を集計した。 (2) 臨床検査、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図、及び腹部（胆嚢）エコー 検査項目ごと、検査時点ごとに記述統計量の算出又は集計した。 また、臨床検査、バイタルサインは検査項目ごとに異常値に関する集計を行う。本報告のデータカットオフ時点まで抗体ランレオチド抗体の評価は実施していないため集計は行わなかった。 有効性の解析： (1) 無増悪生存期間（PFS）について、カプラン・マイヤー曲線を作成し、中央値とその 95%信頼区間（CI）を算出した。 (2) 全生存期間（OS）について、Kaplan-Meier Plot を作成し、中央値とその 95%CI を算出した。 (3) 客観的奏効率について、点推定値及び F 分布に基づく正確な 95%CI を算出した。 (4) 標的病変の腫瘍径和の変化率について、検査時点ごとに記述統計量を算出し、Waterfall Plot を作成した。 (5) CgA 濃度について、検査時点ごとに変化量の記述統計量を算出した。 (6) EORTC QLQ-C30 を用いた QOL 評価について、検査時点ごとに変化量の記述統計量を算出した。

表 2.7.6.6-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
結　　論	国内 001 試験及び本治験で得られたデータカットオフ時点までのデータに基づいて安全性及び有効性を評価した。 データカットオフ時点の治験薬への曝露期間は最長で 100 週（中央値：87.3 週）であり、本剤を投与継続した時の安全性に大きな問題を認めなかった。データカットオフ時点で継続中の 11 名では 1 名で治験薬投与開始 84 週後まで、10 名で治験薬投与開始 60 週後まで、データカットオフ時点までに中止した 17 名では中止時までの中央判定結果が得られ、全体として本剤の継続投与による腫瘍安定化効果の持続及び 1 名で腫瘍の縮小（PR 確定）を認めた。その他の評価項目でも国内 001 試験で得られた結果から大きな違いを認めず、国内 001 試験に引き続き NET 患者に対する ATG 剤の有効性が示された。
実 施 施 設	日本国内 7 施設
治 験 期 間	最初の被験者の同意取得：2014 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の被験者の最終来院：治験継続中 データカットオフ時点：2015 年 12 月[redacted] 日
報告書作成日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

表 2.7.6.6-2 検査・観察時期

項目		治験期間																
		投与前観察期間			投与期間（ITM-014N-001試験の治験薬投与開始日からの投与期間）													投与後観察期間
		同意取得日	登録前[4]検査	登録日	0週（48週）	4週（52週）	8週（56週）	12週（60週）	16週（64週）	20週（68週）	24週（72週）	28週（76週）	32週（80週）	36週（84週）	40週（88週）	44週（92週）	48週（96週）	以降	最終観察日/中止[8]
許容範囲[1]（日）		※1	※2	※3	※4	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	※6
同意取得		○																	
症例登録				○															
来院		○	(○)		○[5]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	4週毎	○
治験薬投与					○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	4週毎	
被験者背景					○														
血圧・脈拍数・体重[2]					※5			○			○			○			○	24週毎	○
標準12誘導心電図[2]					※5						○						○	24週毎	○
血清クロモグラニンA濃度[2]					※5			○			○			○			○	24週毎	○
抗ランレオチド抗体検査[2]					※5						○						○	24週毎	○
臨床検査	血液学的検査[2]				※5			○			○			○			○	24週毎	○
臨床検査	血液生化学検査[2]				※5			○			○			○			○	24週毎	○
臨床検査	内分泌学検査[2]				※5			○			○			○			○	24週毎	○
臨床検査	尿検査[2]				※5			○			○			○			○	24週毎	○
画像検査	腹部（胆嚢）エコー[2]				※5						○						○	24週毎	○
画像検査	CT又はMRI（頸部、胸部、腹部、骨盤）				※5			○			○			○			○	12週毎	○
画像検査	CT又はMRI（頭部）				※5			(○)[6]			(○)[6]			(○)[6]			(○)[6]	12週毎[6]	(○)[6]
画像検査	骨シンチグラフィ又はFDG-PET				※5			(○)[7]			(○)[7]			(○)[7]			(○)[7]	12週毎[7]	(○)[7]
妊娠検査			(○)																
QOL評価[3]					※5						○						○	24週毎	○
有害事象					←														→
生存調査																			○[9]

（○）：対象となる被験者のみ実施する
※1：国内 001 試験の治験薬投与開始 40 週後の許容範囲の最も早い日～48 週後の許容範囲の最も遅い日
※2：国内 001 試験の治験薬投与開始 44 週後の規定来院日の前後 14 日以内
※3：国内 001 試験の治験薬投与開始 44 週後の規定の治験薬の投与完了後～48 週後の許容範囲の最も遅い日
※4：国内 001 試験の治験薬投与開始 48 週後の規定の観察・検査終了後～48 週後の許容範囲の最も遅い日
※5：国内 001 試験の 48 週後検査のデータを採用するため、本試験では実施しない

※6：治験薬の最終投与の 4 週後の規定来院日を起点として、± 7 日
1) 国内 001 試験の治験薬投与開始日を起点とする
2) 治験薬投与日の採血・採尿及び該当する検査項目は治験薬投与前に実施する
3) 来院日のすべての検査（医師による問診含む）の前に実施医療機関で来院中に実施する
4) 妊娠可能な女性が被験者の場合のみ、妊娠検査を実施する
5) 登録前検査が不要な被験者は、同意取得日と 0 週を同日とすることを可とする
6) 脳の病変が疑われる被験者のみ実施する
7) 新たに骨病変が疑われる被験者のみ実施する。集積が認められた場合は当該部位に対し、CT 検査又は MRI 検査を実施する
8) 最終観察時及び中止時は、治験薬投与開始 48 週後検査に規定した検査項目を可能な限り実施する
9) 中止症例及び最終観察に来院できなかった症例は、全被験者の中で最も遅い最終投与日又は中止日を起点として 4 週以内に実施する

2.7.6.6.2　　被験者の内訳

本継続投与試験（ITM-014N-002 試験、以下国内 002 試験）には国内 001 試験で既定の投与を完了した 17 名の被験者が組入れられた。2015 年 12 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点では、このうち 4 名が治験を中止し、13 名の被験者が治験継続中であった。治験中止例の 4 名中 1 名は同意撤回による中止であり、残りの 3 名は「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」ことによる中止であった［個々の被験者の被験者の中止基準（2)］（表 2.7.6.6-1)。

なお、国内 002 試験では、国内 001 試験で治験薬の投与が一度でもあり、投与後の有効性評価が存在する症例の集団を有効性評価に関する最大の解析対象集団（FAS）とした。FAS は国内 001 試験の FAS と同一であり、28 名であった。

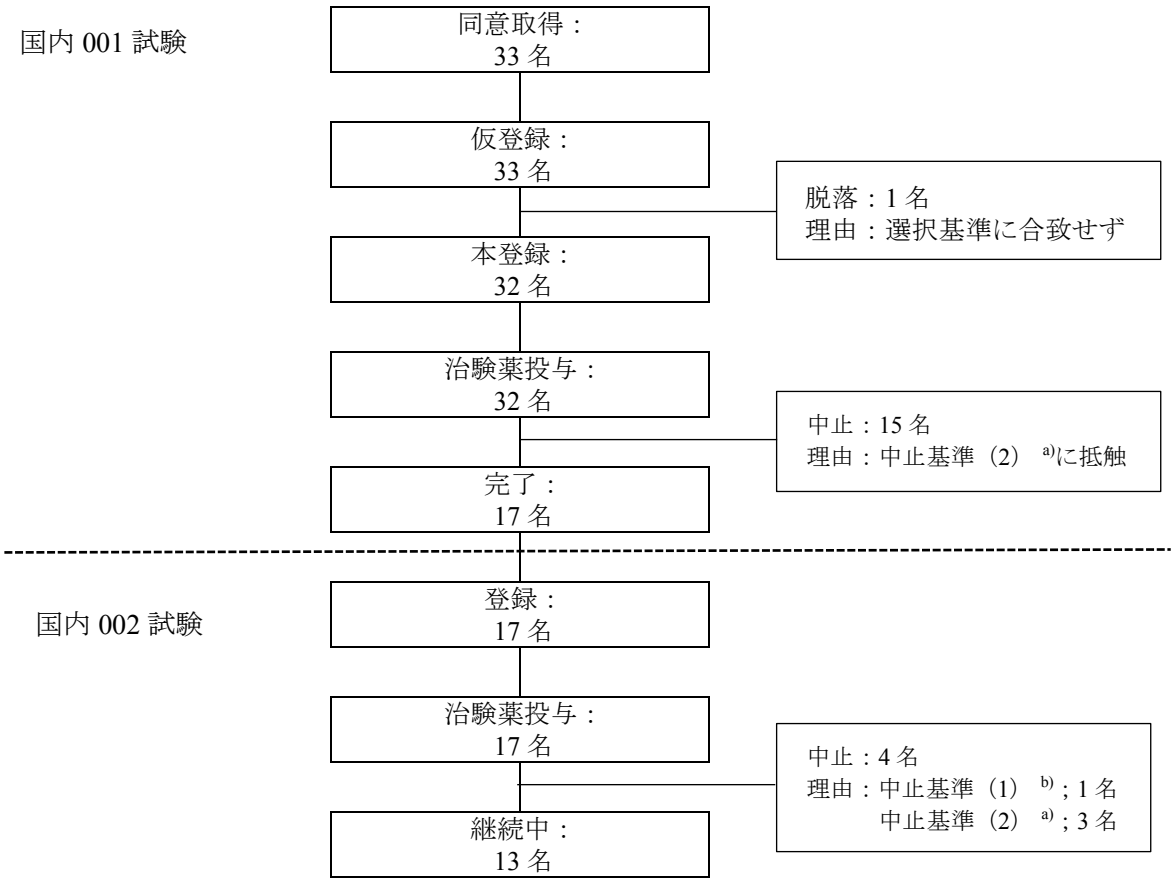


図 2.7.6.6-1　被験者の内訳（2015 年 12 月 [redacted] 日時点）

a）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
b）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
出典：［5.3.5.2-2 国内 002 試験 図 10.1-1］

2.7.6.6.3　　被験者背景

国内 002 試験は、国内 001 試験からの継続投与試験であることから、国内 002 試験の FAS は国内 001 試験と同一の集団であり 28 名であった。このため本治験の人口統計学及び他の基準値の特性（FAS）は国内 001 試験と同一である［2.7.6.5.3 項、表 2.7.6.5-3］。

2.7.6.6.4　　有効性

国内 002 試験では、国内 001 試験で治験薬の投与が一度でもあり、投与後の有効性評価が存在する症例の集団を有効性評価に関する最大の解析対象集団（FAS）とした。国内 002 試験の FAS は 28 名であった。なお，有効性評価の抗腫瘍効果は、RECIST（ver. 1.0）及び RECIST（ver. 1.1）に基づき解析を行った。

（1）無増悪生存期間（PFS）

本試験では PFS は、国内 001 試験の治験薬初回投与日から、最初に PD を確認した日又は死因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間と定義した。

治験薬初回投与日を起点に、RECIST（ver. 1.1）に基づく中央判定による総合効果で PD（PD 確定）と判定された放射線学的評価日又は死亡日のいずれか早い時点をイベント発現日とした、カプラン・マイヤー法で推定した PFS の中央値は、36.3 週（95%CI：24.1 週～53.1 週）であった（表 2.7.6.6-3、図 2.7.6.6-2）。

表 2.7.6.6-3　カプラン・マイヤー法で推定したPFS（FAS、N＝28）（2015 年 12 月 [redacted] 日時点）

無増悪生存期間（PFS）	
中央値（週）	36.29
95%CI	24.14, 53.14

RECIST（ver.1.1）に基づく中央判定機関による評価
出典：[5.3.5.2-2 国内 002 試験 表 11.4-1]

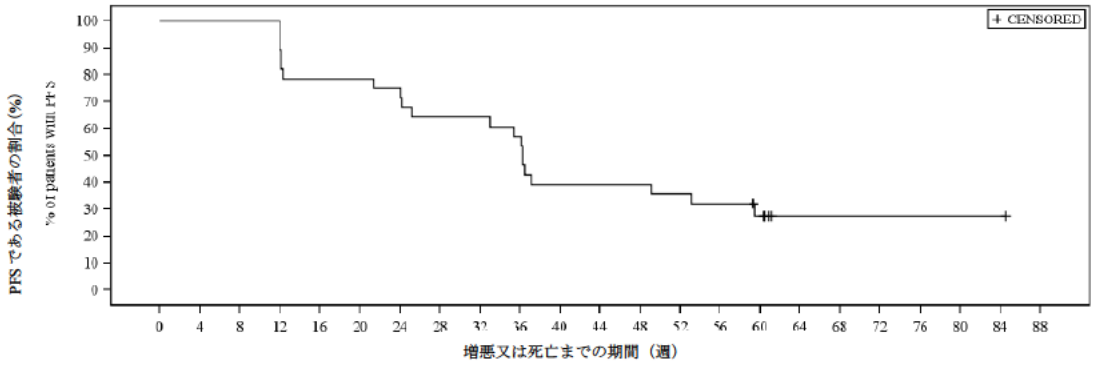


図 2.7.6.6-2　無増悪生存期間（カプラン・マイヤー曲線）（FAS、N＝28）（2015 年 12 月 [redacted] 日時点）

腫瘍の評価は RECIST（ver.1.1）に基づく中央判定評価
出典：[5.3.5.2-2 国内 002 試験 図 11.4-1]

PFS について、人口統計学的及び他の基準値の特性により層別したカプラン・マイヤー法による部分集団解析（FAS）を実施した（表 2.7.6.6-4）。

国内 001 試験で PFS の中央値が算出できなかった各部分集団カテゴリーのうち、本治験で PFS の中央値が算出された部分集団カテゴリーは、女性では 53.1 週、国内 001 試験参加前と国内 001 試験の本登録前検査時の標的病変の腫瘍径和を RECIST 基準で比較した際の疾患増悪の有無が「なし」の被験者では 53.1 週であった。

国内 001 試験参加前に NET に対する前治療（薬剤又は治療法）を受けていなかった被験者、腫瘍のグレードが 1 の被験者、及び NET 病変におけるソマトスタチン受容体の有無が「あり」の被験者などでは、イベント（腫瘍の増大又は死亡）の発現が少なく PFS の中央値は算出できなかった。

表 2.7.6.6-4　人口統計学及び他の基準値の特性により層別したPFSの部分集団解析（FAS、N＝28）（2015 年 12 月 [redacted] 日時点）

部分集団	部分集団カテゴリー	PFS	
		週	95%CI[*6]
年齢（歳）[*1]	65 歳以下　n=16	36.29	12.29, 53.14
	65 歳超　n=12	36.64	12.14, NC
性別	男性 n=19	36.14	12.29, 49.14
	女性　n=9	53.14	12.00, NC
ベースライン[*2]での NET の進行の有無（治験担当医師判断）	あり　n=18	36.22	21.29, 37.14
	なし　n=10	56.29	12.00, NC
ベースライン[*2]での疾患増悪の有無（RECIST 基準）[*3]	あり　n=11	25.14	12.00, 37.14
	なし　n=17	53.14	24.14, NC
NET に対する前治療（薬剤又は治療法）の有無	あり　n=22	36.22	12.29, 49.14
	なし　n=6	NC	33.00, NC
ベースライン[*2]での NET の進行の有無（治験担当医師判断）, NET に対する前治療（薬剤又は治療法）の有無	あり, あり　n=15	36.14	12.14, 36.43
	あり, なし　n=3	NC	33.00, NC
	なし, あり　n=7	53.14	12.00, 59.43
	なし, なし　n=3	NC	35.29, NC
ベースライン[*2]での疾患増悪の有無（RECIST 基準）[*3], NET に対する前治療（薬剤又は治療法）の有無	あり, あり　n=11	25.14	12.00, 37.14
	あり, なし　n=0	NC	NC, NC
	なし, あり　n=11	36.29	12.29, NC
	なし, なし　n=6	NC	33.00, NC
腫瘍原発部位の分類 [*4]	膵臓　n=12	36.79	24.14, 59.43
	前腸　n=1	12.00	NC, NC
	中腸　n=2	NC	NC, NC
	後腸 n=8	22.65	12.14, 49.14
	その他／不明　n=5 [*7]	36.14	12.00, NC
腫瘍のグレード [*5]	グレード 1　n=9	NC	12.00, NC
	グレード 2　n=19	36.29	21.29, 49.14
	グレード 3　n=0	NC	NC, NC
ソマトスタチン受容体	あり　n=4	NC	33.00, NC
	なし　n=2	24.57	12.00, 37.14
	不明　n=22	36.22	21.29, 59.43
肝臓に占める腫瘍の容積の割合	0%　n=1	NC	NC, NC
	0%超 10%以下　n=17	36.29	12.29, 59.43
	10%超 25%以下　n=6	35.79	12.00, NC
	25%超 50%以下　n=3	25.14	24.14, 37.14
	50%超　n=1	NC	NC, NC

n＝評価のある被験者数、NC＝算出不能
腫瘍の評価は RECIST（ver. 1.1）に基づいて実施した
*1:国内 001 試験の同意取得日の年齢
*2:国内 001 試験のベースライン
*3: 治験担当医師が測定した標的病変の腫瘍径和が国内 001 試験の本登録前検査時の 4 週間以上前と比べて 20%以上増加している場合は「あり」、20%未満の場合は「なし」
*4: 分類詳細は統計解析計画書［5.3.5.2-2 国内 002 試験 16.1.9］参照
*5: 原発腫瘍部位が肺、気管支、又は胸腺の場合は WHO 2004 分類に、その他の場合は WHO 2010 分類に従った
*6: exact method of binomial distribution.
*7: 全て「不明」
出典：［5.3.5.2-2 国内 002 試験 表 11.4-9］

（2）全生存期間（OS）

国内 001 試験の治験薬初回投与日から、死因を問わない死亡日までの期間と定義した。

本治験ではデータカットオフ時点で生存調査を実施していないため、本治験に登録された 17 名では、国内 001 試験の生存調査での生存確認日又はデータカットオフ時点以前の本治験の最終来院日のいずれか遅い日を生存確認日として取り扱った。

国内 001 試験の FAS（28 名）における投与開始 48 週後（国内 001 試験開始時から起算して 96 週後）のイベント数（死亡）は 4 件であり、OS は算出できなかった（表 2.7.6.6-5、図 2.7.6.6-3）。なお、この 4 例はいずれも国内 001 試験で実施した生存調査で認めた死亡であり、本治験ではデータカットオフ時点で死亡を認めなかった。

表 2.7.6.6-5　カプラン・マイヤー法で推定した全生存期間（OS）（FAS、N＝28）
（2015 年 12 月 [redacted] 日時点）

全生存期間（OS）		NC
中央値（週）	95%CI	NC,

NC=算出不能
出典：[5.3.5.2-2 国内 002 試験 表 11.4-2]

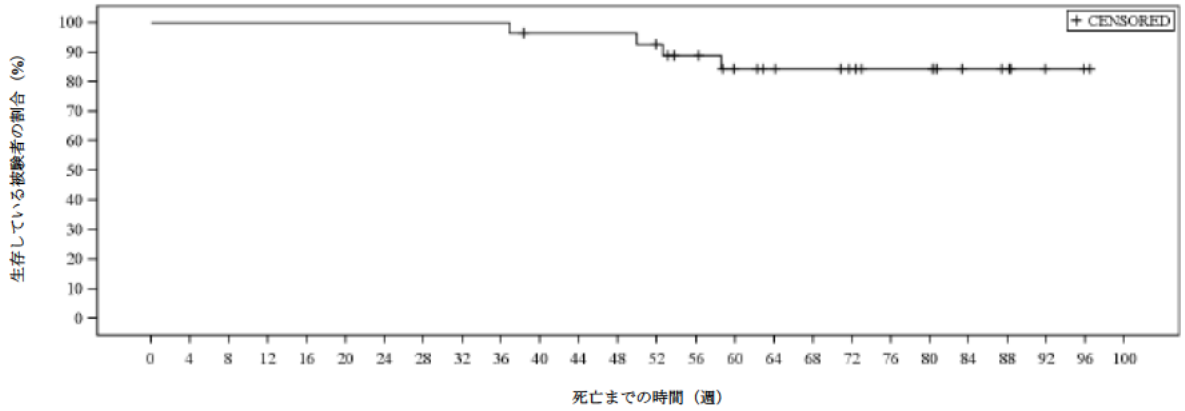


図 2.7.6.6-3　全生存期間（OS）のカプラン・マイヤー曲線（FAS、N＝28）
（2015 年 12 月 [redacted] 日時点）

出典：[5.3.5.2-2 国内 002 試験 図 11.4-2]

（3）客観的奏効率（ORR）

最良総合効果における CR 又は PR と確定した症例の FAS に占める割合と定義した。

独立した第三者機関である画像判定委員会で各被験者の抗腫瘍効果が判定され、算出可能であった ORR（中央判定による最良総合効果で CR 若しくは PR が確定している被験者数の解析対象集団に占める割合）はデータカットオフ時点で治験薬投与開始 60 週後までであった。治験薬投与開始 60 週後における ORR の点推定値及び F 分布に基づく正確な 95%CI（FAS）を表 2.7.6.6-6 に示す。

1 名（登録番号 05-002；治験薬投与開始 60 週後）で PR の確定を認め、治験薬投与開始 60 週後における ORR は 3.6%（1/28 名、95%CI：0.1%～18.3%）であった。

表 2.7.6.6-6　客観的奏効率（FAS、N=28）（2015 年 12 月 [redacted] 日時点）

治験薬投与開始 60 週後の最良総合効果 例(%)	完全奏効（CR）	0
	部分奏効（PR）	1 (　3.6)
	症状安定（SD）	21 (75.0)
	進行（PD）	6 (21.4)
	評価不能（NE）	0
	不明	0
治験薬投与開始 60 週後の客観的奏効率（ORR）		1 (　3.6)
	95%CI	0.1, 18.3

RECIST（ver.1.1）に基づく中央判定機関による評価
ORR = CR + PR
出典：［5.3.5.2-2 国内 002 試験 表 11.4-3］

国内 001 試験の本登録前検査時をベースラインとした標的病変の腫瘍径和の変化率で 30%以上の減少を示した被験者を 2 名（登録番号 05-002 及び 07-002）認めた（FAS）。これら 2 名の詳細を以下に示す。

- 登録番号 05-002（7[redacted] 歳、男性）：

本被験者は Ki67 は 5.0%、2010 年の WHO 分類によるグレード分類でグレード 2 の無症候性膵 NET と診断され、国内 001 試験の本登録時点で診断からの経過時間は 0.3 年であった。NET に対する前治療は薬剤又は療法のいずれも受けておらず、治験担当医師が測定した国内 001 試験の本登録前検査時の標的病変の腫瘍径和は、治験参加前（国内 001 試験の本登録前検査時の 4 週間以上前）と比べて 20%未満の増加であり、RECIST 基準（ver. 1.1）では疾患増悪「なし」であった（治験担当医師判断では神経内分泌腫瘍の進行「あり」）。また、NET 病変におけるソマトスタチン受容体の有無は「あり」で、肝臓に占める腫瘍の容積の割合は 10%超 25%以下と評価された。

治験薬投与開始後、国内 001 試験の本登録前検査時をベースラインとした標的病変の腫瘍径和の変化率は 12 週後で 19.0%、24 週後で 18.6%、36 週後で 28.1%、48 週後で 33.1%、及び 60 週後で 31.6%の減少を示し、治験薬投与開始 48 週後及び 60 週後に 30%以上の標的病変の腫瘍径和の減少を示したことから最良総合効果で PR が確定した。

- 登録番号 07-002（5[redacted] 歳、女性）：

本被験者は Ki67 は 7.8%、2010 年の WHO 分類によるグレード分類でグレード 2 の無症候性膵 NET と診断され、国内 001 試験の本登録時点で診断からの経過時間は 20.4 年であった。NET に対する前治療では薬剤治療は受けておらず、療法として膵頭十二指腸切除術を国内 001 試験参加の約 3 年前に受けていた。治験担当医師が測定した国内 001 試験の本登録前検査時の標的病変の腫瘍径和は、治験参加前（国内 001 試験の本登録前検査時の 4 週間以上前）と比べて 20%以上の増加であり、RECIST 基準（ver. 1.1）では疾患増悪「あり」であった（治験担当医師判断でも神経内分泌腫瘍の進行「あり」）。また、NET 病変におけるソマトスタチン受容体の有無は「不明」で、肝臓に占める腫瘍の容積の割合は 0%超 10%以下と評価された。

治験薬投与開始後、国内 001 試験の本登録前検査時をベースラインとした標的病変の腫瘍径和の変化率は 12 週後で 29.7%、24 週後で 45.3%、36 週後で 28.8%、48 週後で 58.5%、及び 60 週で 54.1%の減少を示し、24 週後、48 週後、及び 60 週後に 30%以上の減少を示した。36 週後に 24 週後の腫瘍径和と比較して 30.2%の増加を示したため、36 週後の総合効果は PD と判定された（最良総合効果は SD）。

（4）標的病変の腫瘍径和の変化率

標的病変の腫瘍径和から算出した。

各被験者の最終検査時点では、標的病変の腫瘍径和の変化率の平均値は 11.8%の増加であり、最小値は 54.1%の減少、最大値は 74.6%の増加であった。最終検査時点で標的病変の腫瘍径和がベースラインより増加を認めていない被験者の割合は 32.1%（9/28 名）であった［5.3.5.2-2 国内 002 試験 表 11.4-4］。

被験者ごとに最良の変化率を示した時点では、平均値は 3.6%の減少であり、最小値は 58.5%の減少、最大値は 53.4%の増加であった。最良の変化率を示した時点の集計で標的病変の腫瘍径和がベースラインより増加を認めていない被験者の割合は 57.1%（16/28 名）であった［5.3.5.2-2 国内 002 試験 表 11.4-5］。各被験者の最終検査時点の変化率の Waterfall Plot を図 2.7.6.6-4 に、各被験者の最良時点の変化率の Waterfall Plot を図 2.7.6.6-5 に示す。

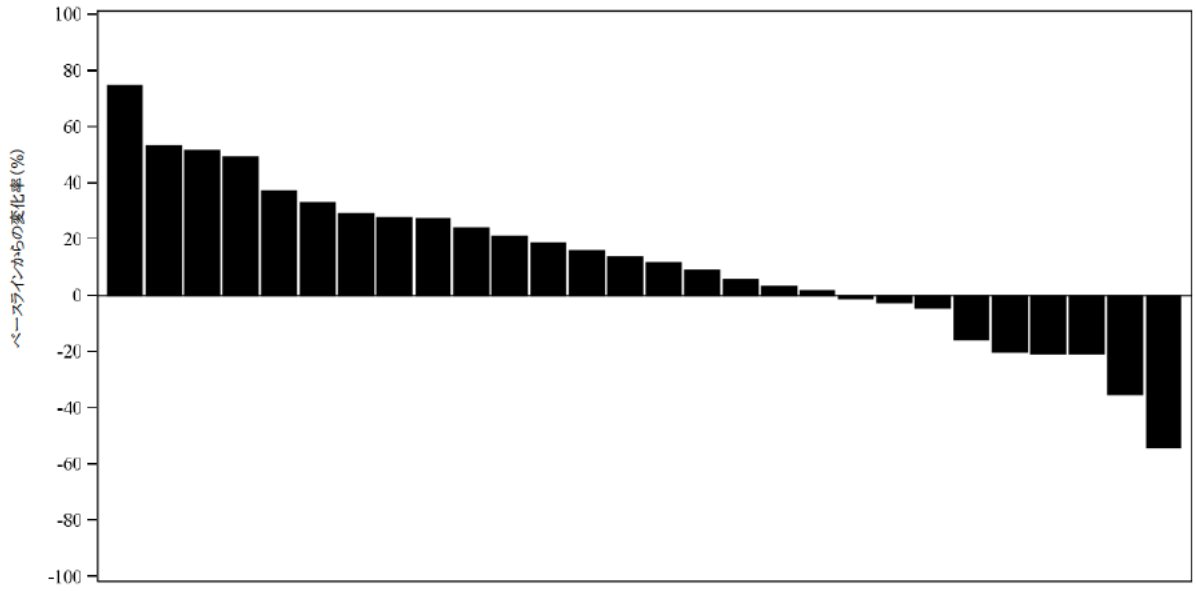


図 2.7.6.6-4　各被験者の最終検査時点における標的病変の腫瘍径和の変化率（Waterfall Plot）
（FAS、N＝28）（2015 年 12 月 [redacted] 日時点）
出典：[5.3.5.2-2 国内 002 試験 図 11.4-3]

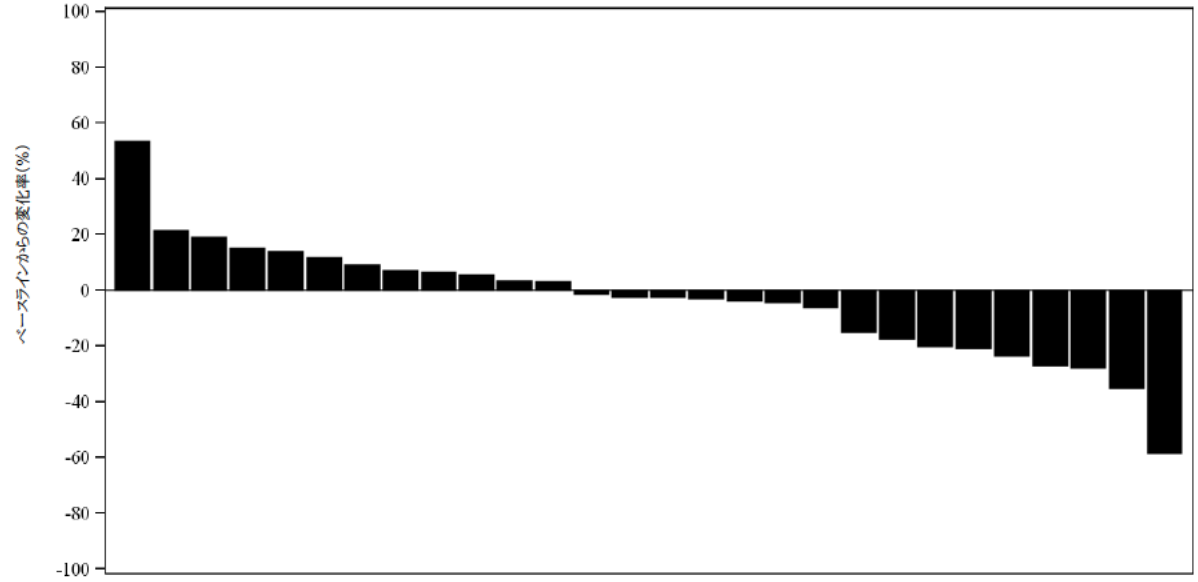


図 2.7.6.6-5　各被験者の最良時点における標的病変の腫瘍径和の変化率（Waterfall Plot）
（FAS、N＝28）（2015 年 12 月 [redacted] 日時点）
出典：[5.3.5.2-2 国内 002 試験 図 11.4-4]

（5）CgA 濃度

CgA 濃度では国内に基準値がないため、本治験と同じ[redacted]社の測定キットを用いた海外 726 試験における基準値上限 98.1 ng/mL を参考とした。国内 002 試験の被験者で国内 001 試験のベースラインで 100 ng/mL を超えていた被験者は 11/17 名（64.7%）であった。

国内 001 試験の初回投与日に CgA 濃度が 100 ng/mL を超えていた被験者 17 名のうち、国内 001 試験の初回投与日をベースラインとして 50%以上の減少を示した被験者の割合は、最終検査時点で 64.7%（11/17 名）であった。

また、国内 001 試験の初回投与日に CgA 濃度が 100 ng/mL を超えていた被験者 17 名のうち、最終検査時点までに 1 度でも国内 001 試験の初回投与日をベースラインとして 50%以上の減少を示した被験者の割合は、88.2%（15/17 名）であった。

（6）EORTC QLQ-C30（ver. 3.0）を用いた QOL 評価

EORTC QLQ-C30 を用いた QOL の評価では、各変換スコアのうち国内 001 試験の初回投与日と比較した最終観察時点の変化率が大きかった項目のうち、本治験で新たに認めた項目は Pain（疼痛）及び Insomnia（不眠症）であった。このうち、当該スコア算出に関わる質問項目で悪化を認めた時点で報告された有害事象は Pain で 1 件（「歯痛」治験薬投与開始 96 週後）であった。QOL 評価では、全体として大きな変化を認めなかった。

2.7.6.6.5　安全性

国内 002 試験で治験薬の投与が一度でもあり、投与後の安全性評価が存在する症例の集団を安全性解析対象集団とした。安全性解析対象集団は 17 名であった。安全性は、国内 001 試験での初回投与日からデータカットオフ時点までの期間のデータの集計により評価した。

2.7.6.6.5.1　有害事象の要約

国内 001 試験の初回投与から国内 002 試験のデータカットオフ時点までの期間で 17/17 名（100%）の被験者に 194 件の有害事象が発現した。CTCAE グレード別では、グレード 1 の有害事象が 2/17 名（11.8%）135 件、グレード 2 の有害事象が 9/17 名（52.9%）に 49 件、グレード 3 の有害事象が 6/17 名（35.3%）に 10 件発現した。グレード 4 以上の有害事象の発現は認めなかった。重篤な有害事象は 3/17 名（17.6%）に 5 件発現した。死亡例又は治験の中止に至った有害事象が発現した被験者はいなかった［5.3.5.2-2 国内 002 試験 Table 14.4.1.1.1］。

国内 001 試験の初回投与から国内 002 試験のデータカットオフ時点までの間で副作用は 15/17 名（88.2%）に 105 件に発現した。CTCAE のグレード 3 の副作用は 2/17 名（11.8%）2 件、グレード 2 以下の副作用は 13/17 名（76.5%）103 件であった。重篤な副作用は 1/17 名（5.9%）1 件であった［5.3.5.2-2 国内 002 試験 Table 14.4.1.1.2］。

2.7.6.6.5.1.1　有害事象

（1）有害事象

国内 001 試験及び本治験では、データカットオフ時点までに安全性解析対象集団の 17/17 名（100%）で有害事象が発現し、そのうち副作用は 15/17 名（88.2%）に発現した。最も多く発現した有害事象の SOC は、「感染症および寄生虫症」12/17 名（70.6%）であり、次いで「胃腸障害」11/17 名（64.7%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」8/17 名（47.1%）、「代謝および栄養障害」6/17 名（35.3%）、「筋骨格系および結合組織障害」6/17 名（35.3%）の順に多く発現した（表 2.7.6.6-7）。

10%以上の被験者で発現した有害事象（PT）は、例数の多い順に「鼻咽頭炎」9/17 名（52.9%）、「白色便」5/17 名（29.4%）、「注射部位硬結」4/17 名（23.5%）、「糖尿病」4/17 名（23.5%）、「悪心」3/17 名（17.6%）、「鼓腸」3/17 名（17.6%）、「齲歯」3/17 名（17.6%）、「口内炎」2/17 名（11.8%）、「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」各 2/17 名（11.8%）、「麦粒腫」、「腹部膨満」、「腹痛」「下痢」、「注射部位疼痛」、「倦怠感」、「発熱」、「背部痛」、「血中トリグリセリド増加」、「肋骨骨折」、及び「高血圧」各 2/17 名（11.8%）であった［5.3.5.2-2 国内 002 試験 表 12.2-1］。

表 2.7.6.6-7　有害事象の器官別大分類及び基本語による集計
（安全性解析対象集団、N=17）（2015 年 12 月 [redacted] 日時点）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	例 (%) 件
すべての有害事象	17 (100.0) 194
感染症および寄生虫症	12 (70.6) 26
鼻咽頭炎	9 (52.9) 11
麦粒腫	2 (11.8) 2
気管支肺炎	1 (5.9) 1
感染性結膜炎	1 (5.9) 1
帯状疱疹	1 (5.9) 1
インフルエンザ	1 (5.9) 1
肝膿瘍	1 (5.9) 1
爪真菌症	1 (5.9) 1
口腔カンジダ症	1 (5.9) 2
歯周炎	1 (5.9) 2
咽頭炎	1 (5.9) 1
上気道感染	1 (5.9) 1
口腔ヘルペス	1 (5.9) 1
胃腸障害	11 (64.7) 45
白色便	5 (29.4) 13
齲歯	3 (17.6) 3
鼓腸	3 (17.6) 4
悪心	3 (17.6) 5
腹部膨満	2 (11.8) 2
腹痛	2 (11.8) 2
下痢	2 (11.8) 2
口内炎	2 (11.8) 4
便秘	1 (5.9) 1
十二指腸潰瘍	1 (5.9) 1
歯肉出血	1 (5.9) 1
膵炎	1 (5.9) 1
歯周病	1 (5.9) 1
肛門周囲痛	1 (5.9) 1
歯痛	1 (5.9) 1
嘔吐	1 (5.9) 2
肛門出血	1 (5.9) 1
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (47.1) 59
注射部位硬結	4 (23.5) 47
注射部位疼痛	2 (11.8) 2
倦怠感	2 (11.8) 2
発熱	2 (11.8) 2
注射部位そう痒感	1 (5.9) 4
注射部位反応	1 (5.9) 1
疼痛	1 (5.9) 1
代謝および栄養障害	6 (35.3) 8
糖尿病	4 (23.5) 4
耐糖能障害	1 (5.9) 1
高血糖	1 (5.9) 1
低カルシウム血症	1 (5.9) 1
高アミラーゼ血症	1 (5.9) 1
筋骨格系および結合組織障害	6 (35.3) 6
背部痛	2 (11.8) 2
関節炎	1 (5.9) 1
筋肉痛	1 (5.9) 1
四肢痛	1 (5.9) 1
関節周囲炎	1 (5.9) 1

複数の基本語の有害事象を発現した場合、同一 SOC 内では 1 名として集計
事象名：MedDRA/J ver. 16.0 を用いて集計
出典：［5.3.5.2-2 国内 002 試験 表 12.2-1］

表 2.7.6.6-7　有害事象の器官別大分類及び基本語による集計
（安全性解析対象集団、N=17）（2015 年 12 月 [redacted] 日時点）（続き）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	例 (%) 件
臨床検査	5 (29.4) 13
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (11.8) 3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (11.8) 3
血中トリグリセリド増加	2 (11.8) 2
アミラーゼ増加	1 (5.9) 1
血中ブドウ糖減少	1 (5.9) 1
血中ブドウ糖増加	1 (5.9) 1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (5.9) 1
体重減少	1 (5.9) 1
肝胆道系障害	4 (23.5) 4
胆管結石	1 (5.9) 1
胆管炎	1 (5.9) 1
胆石症	1 (5.9) 1
脂肪肝	1 (5.9) 1
傷害、中毒および処置合併症	4 (23.5) 7
肋骨骨折	2 (11.8) 2
節足動物刺傷	1 (5.9) 1
足骨折	1 (5.9) 1
交通事故	1 (5.9) 1
脊椎圧迫骨折	1 (5.9) 1
挫傷	1 (5.9) 1
神経系障害	3 (17.6) 4
痙攣	1 (5.9) 1
浮動性めまい	1 (5.9) 1
頭痛	1 (5.9) 1
感覚鈍麻	1 (5.9) 1
皮膚および皮下組織障害	3 (17.6) 4
皮膚乾燥	1 (5.9) 1
そう痒症	1 (5.9) 1
発疹	1 (5.9) 1
蕁麻疹	1 (5.9) 1
血管障害	3 (17.6) 3
高血圧	2 (11.8) 2
ほてり	1 (5.9) 1
心臓障害	2 (11.8) 2
心房細動	1 (5.9) 1
期外収縮	1 (5.9) 1
眼障害	2 (11.8) 2
眼の異常感	1 (5.9) 1
白内障	1 (5.9) 1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (11.8) 4
上気道の炎症	1 (5.9) 3
口腔咽頭痛	1 (5.9) 1
耳および迷路障害	1 (5.9) 1
回転性めまい	1 (5.9) 1
免疫系障害	1 (5.9) 1
節足動物刺傷アレルギー	1 (5.9) 1
精神障害	1 (5.9) 2
不眠症	1 (5.9) 2
生殖系および乳房障害	1 (5.9) 1
女性化乳房	1 (5.9) 1
外科および内科処置	1 (5.9) 2
膀胱カテーテル留置	1 (5.9) 1
副甲状腺摘出	1 (5.9) 1

複数の基本語の有害事象を発現した場合、同一 SOC 内では 1 名として集計
事象名：MedDRA/J ver. 16.0 を用いて集計
出典：［5.3.5.2-2 国内 002 試験 表 12.2-1］

（2）副作用

副作用は 15/17 名（88.2%）に 105 件発現した。最も多く発現した副作用の SOC は「胃腸障害」9/17 名（52.9%）であり、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」6/17 名（35.3%）、「代謝および栄養障害」5/17 名（29.4%）、「肝胆道系障害」3/17 名（17.6%）の順に多く発現した（表 2.7.6.6-8）。

10%以上の被験者で発現した副作用（PT）は、例数の多い順に「白色便」5/17 名（29.4%）、「注射部位硬結」4/17 名（23.5%）、「糖尿病」4/17 名（23.5%）、「鼓腸」3/17 名（17.6%）、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」各 2/17 名（11.8%）、「腹部膨満」、「腹痛」、「下痢」、「注射部位疼痛」、及び「倦怠感」各 2/17 名（11.8%）であり、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［5.3.5.2-2 国内 002 試験 表 12.2-2］。

表 2.7.6.6-8　副作用の器官別大分類及び基本語による集計
（安全性解析対象集団、N=17）（2015 年 12 月 [redacted] 日時点）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	例 (%) 件
すべての副作用	15 (88.2) 105
胃腸障害	9 (52.9) 28
白色便	5 (29.4) 13
鼓腸	3 (17.6) 4
腹部膨満	2 (11.8) 2
腹痛	2 (11.8) 2
下痢	2 (11.8) 2
齲歯	1 (5.9) 1
歯肉出血	1 (5.9) 1
悪心	1 (5.9) 1
膵炎	1 (5.9) 1
口内炎	1 (5.9) 1
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (35.3) 56
注射部位硬結	4 (23.5) 47
注射部位疼痛	2 (11.8) 2
倦怠感	2 (11.8) 2
注射部位そう痒感	1 (5.9) 4
発熱	1 (5.9) 1
代謝および栄養障害	5 (29.4) 6
糖尿病	4 (23.5) 4
耐糖能障害	1 (5.9) 1
高血糖	1 (5.9) 1
肝胆道系障害	3 (17.6) 3
胆管結石	1 (5.9) 1
胆石症	1 (5.9) 1
脂肪肝	1 (5.9) 1
感染症および寄生虫症	2 (11.8) 3
気管支肺炎	1 (5.9) 1
帯状疱疹	1 (5.9) 1
咽頭炎	1 (5.9) 1
臨床検査	2 (11.8) 6
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (11.8) 3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (11.8) 3
心臓障害	1 (5.9) 1
心房細動	1 (5.9) 1
神経系障害	1 (5.9) 1
浮動性めまい	1 (5.9) 1
皮膚および皮下組織障害	1 (5.9) 1
蕁麻疹	1 (5.9) 1

複数の基本語の有害事象を発現した場合、同一 SOC 内では 1 名として集計
事象名：MedDRA/J ver. 16.0 を用いて集計
出典：[5.3.5.2-2 国内 002 試験 表 12.2-2]

（3）CTCAE のグレード 3 以上の有害事象

NCI-CTCAE ver.4.0 に基づく重症度がグレード 3 以上に該当した有害事象は 6/17 名（35.3%）であり、内訳（PT）は「高血圧」2/17 名（11.8%）、並びに「アミラーゼ増加」、「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」、「膵炎」、「肝膿瘍」、「交通事故」、「糖尿病」、及び「副甲状腺摘出」各 1/17 名（5.9%）であり、そのうち副作用は「膵炎」及び「糖尿病」各 1/17 名（5.9%）であった［5.3.5.2-2 国内 002 試験 表 12.2-3、表 12.2-4］。

2.7.6.6.5.2　死亡、その他の重篤な有害事象

2.7.6.6.5.2.1　死亡

国内 002 試験ではデータカットオフ時点までに安全性解析対象集団（17 名）では死亡例はいなかった。

2.7.6.6.5.2.2　その他の重篤な有害事象

安全性解析対象集団で、その他の重篤な有害事象は 3/17 名（17.6%）5 件であり、その内訳は 1 名で「胆管結石」1 件、1 名で「副甲状腺摘出」1 件及び「交通事故」1 件、1 名で「胆管炎」1 件及び「肝膿瘍」1 件であった。このうち、「胆管結石」1 件で治験薬との因果関係が否定できないと治験責任医師は判断した。

本治験で新たに報告された重篤な有害事象は「副甲状腺摘出」、「交通事故」、「胆管炎」、及び「肝膿瘍」であった。

治験期間中に発現した重篤な有害事象の詳細（叙述）を［2.7.6.14.3.2 項］に示す。

2.7.6.6.5.2.3　その他の重要な有害事象

「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。

安全性解析対象集団で、治験薬 1 回の休薬を必要とした有害事象は本治験で 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 2/32 名（6.3%）2 件（「膵炎」及び「糖尿病」）、本治験で 1/17 名（5.9%）1 件（重篤な有害事象として報告された「肝膿瘍」）認めた。その他、投与中止、減量又は重要な併用療法の追加を必要とした有害事象は認めなかった。

2.7.6.6.5.3　臨床検査値の評価

空腹時血糖の平均値は国内 001 試験の初回投与日の 107.1 mg/dL（標準偏差：28.2 mg/dL）から最終検査時点の 133.9 mg/dL（30.2 mg/dL）、HbA1c では国内 001 試験の初回投与日の 6.62%（1.29%）から最終検査時点に 7.11%（0.48%）へ、それぞれ上昇を認めた。

その他、治験薬投与開始後に認められ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。

重症度がグレード 3 以上に該当した臨床検査に関わる有害事象は「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」、及び「アミラーゼ増加」それぞれ 1/17 名（5.9%）1 件であった。

2.7.6.6.5.4　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関する観察項目

（1）バイタルサイン

安全性解析対象集団の血圧・脈拍数・体重には臨床上問題となる変化は認めなかった。

（2）標準 12 誘導心電図

国内 001 試験の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）腹部（胆嚢）エコー

17 名中 6 名は国内 001 試験参加までに胆嚢摘出済であった。胆石では国内 001 試験の初回投与日に「なし」であった被験者のうち、治験薬投与開始 24 週後に 2/17 名（11.8%）、治験薬投与開始 48 週後及び 72 週後に 1/17 名（5.9%）が「あり」と判定された。

また、胆泥では国内 001 試験の初回投与日に「なし」であった被験者のうち、治験薬投与開始 48 週後及び 72 週後に 1/17 名（5.9%）が「あり」と判定された。

（4）抗ランレオチド抗体

本治験の開始から、データカットオフ時点までの期間では、抗ランレオチド抗体の測定は実施しなかった。

2.7.6.6.6　結論

（1）有効性の結論

有効性は本治験の FAS 28 名を主要な解析対象集団とし、国内 001 試験及び本治験で得られたデータカットオフ時点（2015 年 12 月 [redacted] 日）までの結果に基づき評価した。

カプラン・マイヤー法で推定した PFS の中央値は国内 001 試験で既に中央値 36.3 週が得られており変化はなかったが、95%CI の上限は 49.1 週から 53.1 週となった。新たな死亡は報告されず、OS の中央値は算出されなかった。国内 001 試験の本登録前検査時をベースラインとした標的病変の腫瘍径和の変化率で 30%以上の減少を示した被験者は 2 名であり、このうち 1 名に治験薬投与開始 60 週後で最良総合効果における PR の確定を認め、治験薬投与開始 60 週後の ORR は 3.6%（1/28 名）であった。各被験者の最終検査時点で標的病変の腫瘍径和がベースラインより増加を認めていない被験者の割合は 32.1%（9/28 名）であった。NET の腫瘍マーカーである CgA 濃度では、国内 001 試験の初回投与日に CgA 濃度が 100 ng/mL を超えていた 17 名で、国内 001 試験の初回投与日をベースラインとして 50%以上の減少を示した被験者の割合は最終検査時点で 64.7%（11/17 名）であった。

QOL 評価では、各変換スコアのうち国内 001 試験の初回投与日と比較した最終観察時点の変化率が大きかった項目のうち、本治験で新たに認めた項目は Pain（疼痛）及び Insomnia（不眠症）であったが、全体として大きな変化を認めなかった。

データカットオフ時点で継続中の 11 名では 1 名で治験薬投与開始 84 週後まで、10 名で治験薬投与開始 60 週後まで、データカットオフ時点までに中止した 17 名では中止時までの中央判定結果が得られ、全体として本剤の継続投与による腫瘍安定化効果の持続及び 1 名で腫瘍の縮小（PR 確定）を認めた。その他の評価項目でも国内 001 試験で得られた結果から大きな違いを認めず、国内 001 試験に引き続き NET 患者に対する ATG 剤の有効性が示された。

（2）安全性の結論

安全性解析対象集団で 10%以上の被験者に認めた有害事象（PT）は、例数の多い順に「鼻咽頭炎」9/17 名（52.9%）、「白色便」5/17 名（29.4%）、「注射部位硬結」4/17 名（23.5%）、「糖尿病」4/17 名（23.5%）、「悪心」3/17 名（17.6%）、「鼓腸」3/17 名（17.6%）、「齲歯」3/17 名（17.6%）、「口内炎」2/17 名（11.8%）、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」各 2/17 名（11.8%）、及び「麦粒腫」、「腹部膨満」、「腹痛」、「下痢」、「注射部位疼痛」、「倦怠感」、「発熱」、「背部痛」、「血中トリグリセリド増加」、「肋骨骨折」、及び「高血圧」各 2/17 名（11.8%）であった。10%以上の被験者で認めた副作用（PT）は、例数の多い順に「白色便」5/17 名（29.4%）、「注射部位硬結」4/17 名（23.5%）、「糖尿病」4/17 名（23.5%）、「鼓腸」3/17 名（17.6%）、「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」各 2/17 名（11.8%）、及び「腹部膨満」「腹痛」「下痢」「注射部位疼痛」「倦怠感」各 2/17 名（11.8%）であり、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。

NCI-CTCAE ver.4.0 に基づく重症度がグレード 3 以上に該当した有害事象は 6/17 名（35.3%）であり、内訳（PT）は「高血圧」2/17 名（11.8%）、及び「アミラーゼ増加」「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」、「膵炎」、「肝膿瘍」、「交通事故」、「糖尿病」、「副甲状腺摘出」各 1/17 名（5.9%）であり、そのうち副作用は「膵炎」及び「糖尿病」であった。

治験薬投与開始後 12 週ごとの各時期で、有害事象及び副作用の発現率は治験薬投与継続により発現率が上昇する傾向を認めなかった。

死亡に至った有害事象は認めなかった。その他の重篤な有害事象は 3/17 名（17.6%）5 件であり、その内訳は 1 名で「胆管結石」1 件、1 名で「副甲状腺摘出」1 件及び「交通事故」1 件、1 名で「胆管炎」1 件及び「肝膿瘍」1 件であった。このうち、「胆管結石」1 件で治験責任医師は治験薬との因果関係が否定できないと判断した。

その他の重要な有害事象として治験薬 1 回の休薬を必要とした有害事象は 3/17 名（17.6%）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」）、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 3/17 名（17.6%）3 件（「膵炎」、「糖尿病」、重篤な有害事象として報告された「肝膿瘍」）であった。

その他、投与中止、減量又は重要な併用療法の追加を必要とした有害事象は認めなかった。臨床検査、バイタルサイン、及び標準 12 誘導心電図検査では、臨床上問題となる変化は認めなかった。

データカットオフ時点の治験薬への曝露期間は最長で 100 週（中央値 : 87.3 週）であり、国内 001 試験で得られた結果から大きな違いを認めず、本剤を投与継続した時の安全性に大きな問題を認めなかった。

2.7.6.7　外科手術及び化学療法が適応でない進行性神経内分泌腫瘍患者を対象に、腫瘍増殖抑制の観点から 4 週ごとにATG剤 120 mgを深部皮下投与した際の有効性及び安全性を評価する、多施設共同、非盲検、単一群、第II相試験［5.3.5.2-3, A-92-52030-166（評価資料）］

2.7.6.7.1　試験の概要

表 2.7.6.7-1　試験方法

項　　目	内　　容
治験の標題	外科手術及び化学療法が適応でない進行性神経内分泌腫瘍患者を対象に、腫瘍増殖抑制の観点から 4 週ごとに ATG 剤 120 mg を深部皮下投与した際の有効性及び安全性を評価する、多施設共同、非盲検、単一群、第 II 相試験
治験実施計画書番号	A-92-52030-166
開発のフェーズ	第 II 相試験
目　　的	主要目的： • 本治験登録時に手術及び化学療法が適応でない進行性NET患者を対象に、腫瘍増殖抑制の観点から本剤の有効性を評価する。 副次的目的： • 本剤投与による腫瘍増殖抑制の予測因子を特定する。 • 手術及び化学療法が適応でない進行性 NET 患者を対象に、腫瘍病変の部分奏効（PR）又は完全奏効（CR）の観点から本剤の有効性を評価する。 • 上記の患者を対象に疾患の生物学的マーカーの反応を評価する。 • 適切な場合、症状抑制について評価する。 • 被験者の QOL に対する本剤の影響について評価する。 • 本剤の忍容性を評価する。
治験デザイン	多施設共同、非盲検、無対照、非比較試験
診断及び主な組入れ基準	• 18 歳以上の者、病理組織学的診断により WHO 分類に基づく高分化 NET 又は高分化癌が確認された者。 • 固形がんの治療効果判定のためのガイドライン［RECIST（ver.1.0）］による測定可能病変を有する者。 • 本治験登録前 6 ヵ月以内に PD が認められた者。 • ECOG パフォーマンスステータスが 0～2 の者。 • オクトレオチドシンチグラフィで陽性（111In-DTPA-D-Phe）が確認された者。

表 2.7.6.7-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
被験者数	計画時：30 名 組入れ時：30 名 ITT 集団：30 名 ITT-PK 解析対象集団：27 名 安全性解析対象集団：30 名
治験薬	被験薬： ATG 剤 120 mg バッチ番号：RBDS、SBKR、SBRS、TBG7
投与量及び投与方法	ATG 剤 120 mg を深部皮下注射により 4 週間（28 ± 5 日）に 1 回、最大 23 回投与した。各投与では、臀部上部（左右交互）に垂直に注射した。
治験期間	92 週間
検査・観察項目	表 2.7.6.7-2 参照
検査・観察時期	表 2.7.6.7-2 参照
評価項目（方法）及び評価基準	有効性： PFS 及び腫瘍増殖抑制の予測因子、腫瘍病変の反応、標的病変の長径和、生物学的マーカーの評価、症状抑制及び EORTC QLQ-C30 による QOL。 安全性： 有害事象の観察、臨床検査値、バイタルサイン、胸部 X 線検査、胆嚢超音波検査
主要評価項目に関する統計及び解析方法	カプラン・マイヤー法を用いて PFS の中央値及び 95%信頼区間（CI）を算出した。PFS は、RECIST（ver.1.0）による PD 又は早期死亡までの期間に基づき評価した。症例数は実施可能性を考慮し 30 名とした。PFS 及び腫瘍増殖抑制の予測因子は、Cox 回帰モデルによる多変量解析を用い、変数減少法により有意水準 0.2 でモデル変数を絞ることにより特定した。多変量解析に組入れる潜在的予後因子を特定するため、単変量解析を最初に実施した。その後、多変量解析を用い、変数減少法により有意水準 0.2 でモデル変数を絞り込んだ。各被験者における CgA のベースライン以降の異常値から基準値への変化について McNemar 検定により検討した。更に、正規性の前提が著しく破られていなければ（P<0.01）両側 Student T 検定により、又はノンパラメトリック法である Wilcoxon の符号付き順位検定により、CgA 濃度の平均変化率、尿中 5-HIAA 濃度の平均変化率、及び QLQ-C30 質問票のスコアの検定を実施した。

表 2.7.6.7-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
結　　論	A-92-52030-166 試験（以下、海外 166 試験）の結果から、手術及び化学療法が適応でない進行性 NET 患者に対して ATG 剤 120 mg を 4 週ごとに 1 回皮下投与した際の腫瘍抑制での有効性が示唆された。PFS の中央値は 12 ヵ月超であり、PFS の予測因子として Ki67 のみが特定された。1 名の被験者に RECIST（ver. 1.0）に基づく部分奏効を認めたが、確定には至らなかった。CgA 濃度による生化学的反応を認めた各被験者の割合のうち、最大は 70.4%であり、症候性 NET 患者で症状改善傾向が示された。QLQ-C30 質問票では、3 種類の機能尺度（全体、役割機能、感情機能）及び 3 種類の症状尺度又は単独項目（悪心及び嘔吐、下痢、疼痛）でスコアの改善を認めた。本治験では本剤の良好な忍容性が示され、安全性の結果は同じ患者集団で予測される安全性プロファイルに一致した。
実 施 施 設	スペインの実施医療機関 17 施設
治 験 期 間	最初の被験者の組入れ日：2006 年 5 月 [redacted] 日 最後の患者の完了日：2009 年 11 月 [redacted] 日
報告書作成日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

表 2.7.6.7-2　検査・観察時期

	Selection	Inclusion	Treatment Phase		
	Visit V0 (Day -28 to -1)	Visit V1 (Day 0)	V2,V4, V5,V7, V8,V10, V11,V13, V14,V16, V17,V19, V20,V22, V23	V3,V6, V9,V12, V15,V18, V21	V24
Informed consent	X				
Inclusion and exclusion criteria	X				
Demographics	X				
Medical history	X				
Clinical evaluation	X			X	X
General physical examination	X			X	X
Laboratory tests [a)]	X			X	X
Pregnancy test	X				
CT or MRI [b)]	X			X	X
Chest X-ray [c)]	X			X	X
Abdominal ultrasound [d)]	X			X	X
EORTC QLQ-C30 questionnaire	X			X	X
ATG 剤 120 mg		X	X	X	
Adverse events		X	X	X	X
Concomitant treatments	X	X	X	X	X

a）血液学的検査、血液生化学検査、CgA 及びその他の腫瘍マーカー及び血清中ランレオチド濃度。
b）胸部及び／又は腹部の CT 検査又は MRI 検査の実施。検査では腫瘍原発部位により、胆管の評価も実施した。
c）肺疾患がない患者にのみ X 線検査を実施した。
d）腹部疾患のない患者について胆嚢及び胆管を含む腹部超音波検査を実施した。
出典：［5.3.5.2-3 海外 166 試験 Table 1］

2.7.6.7.2　　被験者の内訳

本治験では、スペインの実施医療機関 17 施設で 30 名の被験者を組入れた。1 施設当たりの最大登録数は 4 名で 3 施設であった。

ITT 集団は治験薬を投与された 30 名を対象とした。安全性解析対象集団は ITT 集団と同じ集団とした。治験実施計画書からの重大な逸脱が 2 名に認めたため（被験者 03402000020 及び 03401700023）、PPS の対象は 28 名であった。

3 名の被験者が治験を完了し、27 名が投与を中止した。中止理由の内訳は PD（21 名、77.8%）、安全性の理由［有害事象：2 名（7.4%）、死亡：1 名（3.7%）、PD が原因と疑われる腸閉塞］、治験実施計画書からの重大な逸脱（2 名、7.4%）、被験者の申し出（1 名、3.7%）であった。

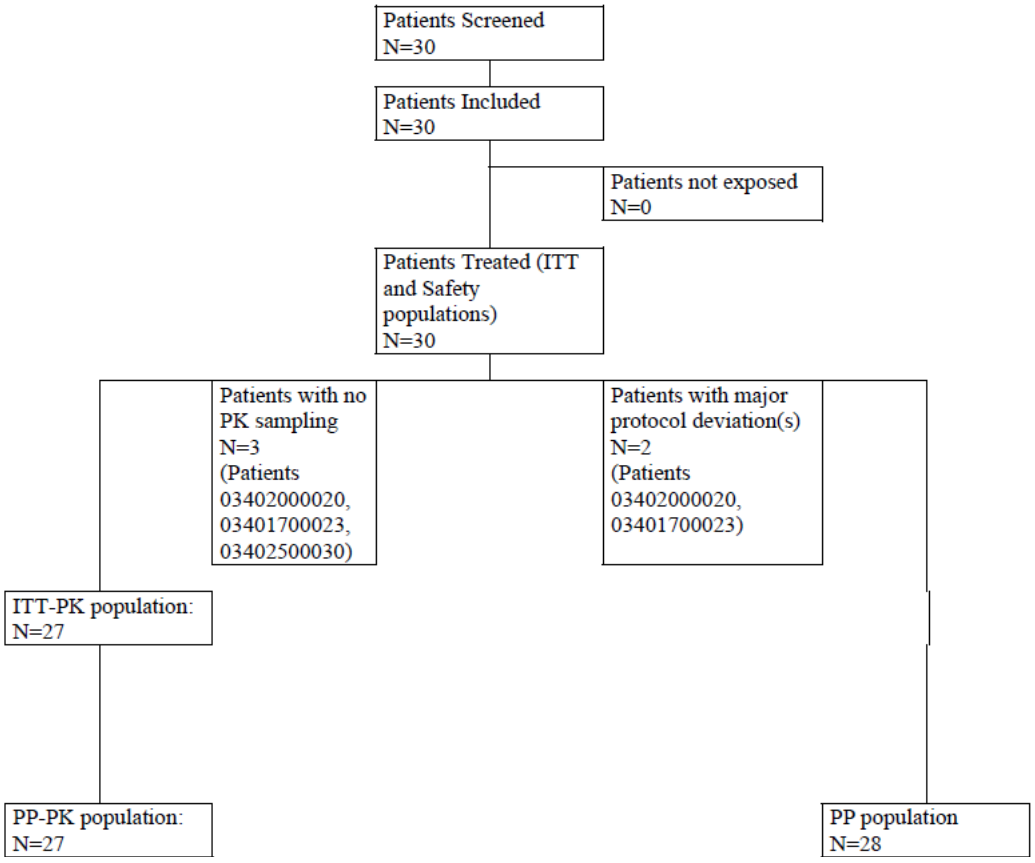


図 2.7.6.7-1　被験者の内訳

出典：［5.3.5.2-3 海外 166 試験 解析帳票 Table 14.1.2、Listing 16.2.2.2、Listing 16.2.2.3］

2.7.6.7.3　被験者背景

（1）人口統計学的データ

被験者の人口統計学的データは、母集団で予測されるデータと一致した。被験者の年齢は 40 歳～78 歳であり、中央値は 63.0 歳であった。すべての被験者は白人で、男性及び女性の被験者数は同数であった。身長は 10 名、体重は 6 名で欠測を認めた。BMI の中央値は 24.4 kg/m^2（範囲：14.0～38.2 kg/m^2）、平均値は 25.51 kg/m^2 であった。

（2）他の基準値の特性

1）既往歴及び手術歴

最も多く認めた既往歴及び手術歴（MedDRA、SOC）は、外科及び内科処置（56.7%）、代謝および栄養障害（36.7%）、血管障害（36.7%）、胃腸障害（33.3%）であった。

2）前治療及び併用薬

96.7%の被験者が前治療又は併用薬を受けていた。被験者集団の重要な前治療又は併用薬の評価結果は、母集団で予測されるデータと一致し、最も多く認めた前治療又は併用薬は、鎮痛薬（36.7%）、消化性潰瘍治療薬（36.7%）、利尿薬（30.0%）、抗炎症薬、抗リウマチ薬（26.7%）、糖尿病治療薬（26.7%）、及び精神安定薬（26.7%）であった。

3）腫瘍の特性

表 2.7.6.7-3 に ITT 集団の対象被験者における腫瘍原発部位の要約を示す。腫瘍原発部位は、前腸が最も多く（14/30 名、46.7%）、そのうち 8/14 名（57.1%）は膵臓であった。12/30 名（40.0%）は中腸であり、そのうち 6/30 名（20.0%）は回腸だった。4/30 名（13.3%）は NET の腫瘍原発部位が不明であった。

表 2.7.6.7-3　腫瘍原発部位の要約（ITT集団）

Origin of the Disease	Total (N=30) n (%)
Unknown	4 (13.3)
Foregut	14 (46.7)
Pancreas	8 (26.7)
Bronchus	4 (13.3)
Stomach	1 (3.3)
Duodenum	1 (3.3)
Midgut	12 (40.0)
Ileum	6 (20.0)
Jejenum Inferior	2 (6.7)
Caecum	2 (6.7)
Jejenum Inferior + Ileum	1 (3.3)
Right Colon	1 (3.3)

N＝集団の被験者数、n＝評価のある被験者数
出典：［5.3.5.2-3 海外 166 試験 解析帳票 Table 14.1.8］

NET の診断からの経過期間（NET の疑いが組織学的診断により確定してからの期間）の中央値は 5.45 年であり、範囲は 58 日から 22 年超まで、平均値±標準偏差は 5.99 年 ± 5.46 年であった。選択基準の規定の通り、すべての被験者で本治験登録時に PD を認めた。

表 2.7.6.7-4 に ITT 集団の被験者の疾患状態の要約を示す。63.3%（19/30 名）の被験者で機能性 NET を認め、そのうちカルチノイド症候に関連するホルモン分泌性 NET が 94.7%（18/19 名）であった。Ki-67 の中央値は 1.990（範囲：0.00～20.00）、平均値±標準偏差は 4.041 ± 4.956 であった。値が 20 であれば低分化型腫瘍に分類されるため、被験者 ID 03402000020 は治験実施計画書からの重大な逸脱であった。Ki-67 は 9/30 名（30.0%）で欠測を認めた。ECOG パフォーマンスステータスを用いた QOL の評価では、19/30 名（63.3%）の被験者が制限なく通常の生活を維持したが、9/30 名（30.0%）で日常生活に制限を認めた。

表 2.7.6.7-4　疾患の状態（ITT集団）

Parameter		Total (N=30)
Tumour Functio Nality and Tumour Type	Functioning, n (%) Carcinoid, n (%) Gastrinoma, n (%) Nonfunctioning, n (%)	19 (63.3) 18 (94.7) 1 (5.3) 11 (36.7)
Ploidy Status	Missing	30
Ki-67 Index	n Missing Mean（標準偏差） Median (range)	21 9 4.041 (4.956) 1.990 (0.00 , 20.00)
ECOG Scale	Normal Life with no Limitation, n (%) Limitation in Activities, n (%) Unable to Perform Any Work Activity, n (%)	19 (63.3) 9 (30.0) 2 (6.7)

ECOG＝Eastern Cooperative Oncology Group、N＝集団の被験者数、n＝評価のある被験者数
出典：［5.3.5.2-3 海外 166 試験 解析帳票 Table 14.1.10］

表 2.7.6.7-5 に、NET に対する前治療の要約を示す。26 名の被験者が治験登録前に NET に対する治療を受けており、その多くは手術であった（23 名、76.7%）。その他の治療は、化学療法（33.3%）、インターフェロン投与（23.3%）、ソマトスタチンアナログ投与（20.0%）、放射線療法（3.3%）であった。

表 2.7.6.7-5　前治療（ITT集団）

NET Treatment	Total (N=30) n (%)
Surgery	23 (76.7)
Chemotherapy [a)]	10 (33.3)
Interferon [a)]	7 (23.3)
Somatostatin analogues [b)]	6 (20.0)
Radiotherapy [a)]	1 (3.3)

N＝集団の被験者数、n＝評価のある被験者数
a）登録前 4 週間以内に放射線治療、化学療法又はインターフェロンの投与を受けた患者又は治験期間中にこれらが予定されている患者は治験に組入れなかった。
b）登録前 6 週間以内にソマトスタチンアナログの投与を受けた患者は本治験に組入れなかった。
出典：［5.3.5.2-3 海外 166 試験 解析帳票 Table 14.1.11、Listing 16.2..4.5/8］

2.7.6.7.4　有効性

2.7.6.7.4.1　主要有効性評価項目

RECIST（ver. 1.0）に基づく PD 又は死亡までの期間を主要有効性評価項目とした。主要有効性評価項目については、原疾患歴（腫瘍の症候性及び腫瘍原発部位）の点からも解析を行った。

（1）総合効果

表 2.7.6.7-6 に ITT 集団の対象被験者における全体の結果を要約する。治験薬投与を開始した被験者のうち 3 名で投与後の評価が行われなかった。被験者 ID 03402000020 及び 03401700023 は選択／除外基準違反のため中止となり、被験者 ID 03402500030 は初回投与後の次回来院日前に死亡した。

表 2.7.6.7-6　総合効果（ITT集団）

Visit (Week)	Progressive Disease	
	N (%)	95%CI
Visit 3 (Week 8)	2 (7.4)	(0, 17.3)
Visit 6 (Week 20)	6 (22.2)	(6.5, 37.9)
Visit 9 (Week 32)	9 (33.3)	(15.6, 51.1)
Visit 12 (Week 44)	11 (40.7)	(22.2, 59.3)
Visit 15 (Week 56)	13 (48.1)	(29.3, 67)
Visit 18 (Week 68)	17 (63.0)	(44.7, 81.2)
Visit 21 (Week 80)	20 (74.1)	(57.5, 90.6)
Visit 24 (Week 92)	21 (77.8)	(62.1, 93.5)

ITT 30 名中 3 名は疾患の評価前（Week8 以前）に治験を中止したため、割合（%）は 27 名を基に算出した。
出典：[5.3.5.2-3 海外 166 試験 解析帳票 Table14.2.1.1.1、Listing 16.2.6.1.4]

図 2.7.6.7-2 に、ITT 集団全体における治験期間中の PFS のカプラン・マイヤー曲線を示す。ITT 集団全体を対象とした PFS の中央値は 12.9 ヵ月（95%CI：7.9 ヵ月～16.5 ヵ月）であった。

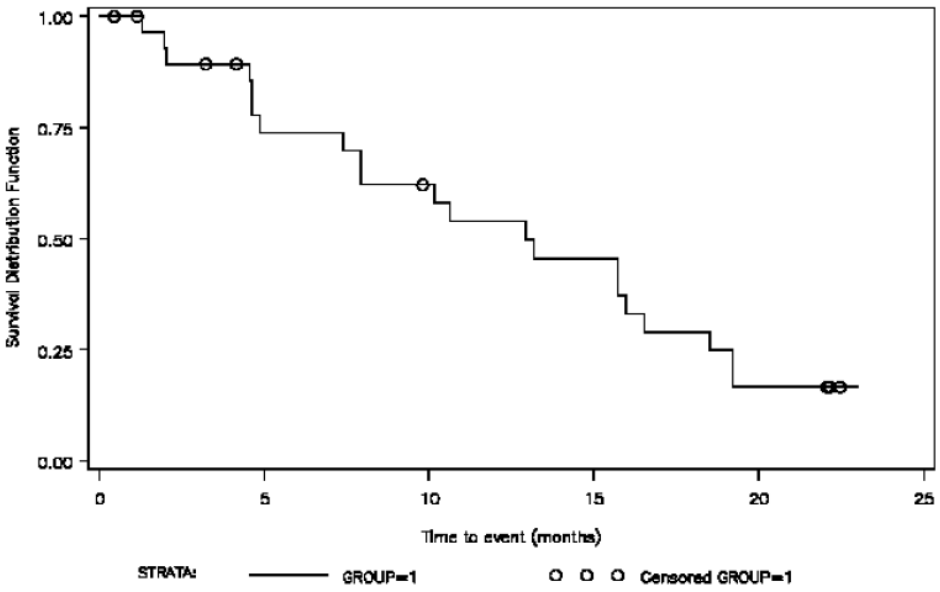


図 2.7.6.7-2　PFSのカプラン・マイヤー曲線

PFS＝無増悪生存期間

出典：[5.3.5.2-3 海外 166 試験 解析帳票 Figure 14.2.1.2.1]

Week 32 から Week 80 までの 12 ヵ月で、無増悪率は 69.9%（95%CI：48.6%～83.7%）から 24.8%（95%CI：10.2%～42.8%）まで 3 分の 2 近く減少した。

表 2.7.6.7-7 に、ITT 集団において投与期間 92 週間で PD と判断された被験者の割合及び生存率を示す。22 名（73.3%）でイベント（PD 又は死亡）を認めた。そのうち 21 名（70%）は PD（画像確認の有無を問わず）、1 名（3.3%）は疾患の増悪以外の原因による死亡であった（胆嚢瘻孔）。20 名は画像中央判定で PD が確認され、1 名は新規病変の発現による疾患の増悪のため治験責任医師の判断で治験中止となったが、画像中央判定による画像の確認は行われなかった。

打ち切り例は 8 名であり、そのうち 3 名は評価終了時まで PD を認めず、3 名はその他の理由で中止となり［被験者による中止の申し出 1 名、治験実施計画書からの重大な逸脱（選択基準違反）2 名］、2 名は有害事象のために治験を中止した（急性腎不全 1 名、腸閉塞による死亡 1 名）。

表 2.7.6.7-7　PD及び生存率（ITT集団）

	Total (N=30) n (%)
Patients with Events	22 (73.3)
Progressive Disease	21 (70.0)
Early Death due to Other Causes	1 (3.3)
Patients Censored	8 (26.7)
No Progression Before the Cut-Off Date	3 (10.0)
Drop Out for AE	2 (6.7)
Other Reason	3 (10.0)

N＝ITT 集団の被験者数、n＝評価のある被験者数

出典：[5.3.5.2-3 海外 166 試験 解析帳票 Table 14.2.1.3.1、Listing 16.2.1.2、Listing16.2.6.1.4]

ITT 集団の対象被験者における総合効果の解析では、11/30 名（37%）は 14 ヵ月時点で PD なし［Week 56 時の評価においてベースライン以降評価のある被験者 27 名中 11 名（41%)］、3/30 名（10%）は 24 ヵ月時点で PD なし（Week 96 時の評価においてベースライン以降評価のある被験者 27 名中 3 名（11%)］であった。

(2) 機能性 NET 被験者の結果

ITT 集団のうち機能性 NET のある被験者 19 名における PFS の中央値は、15.7 ヵ月（95%CI：10.6 ヵ月～19.2 ヵ月)、ITT 集団全体では 12.9 ヵ月（95%CI：7.9 ヵ月～16.5 ヵ月）であった。機能性 NET の被験者の PFS の中央値は、ITT 集団全体に比べて 22%長く、治験を完了した 3 名の患者も機能性 NET であった（図 2.7.6.7-3)。

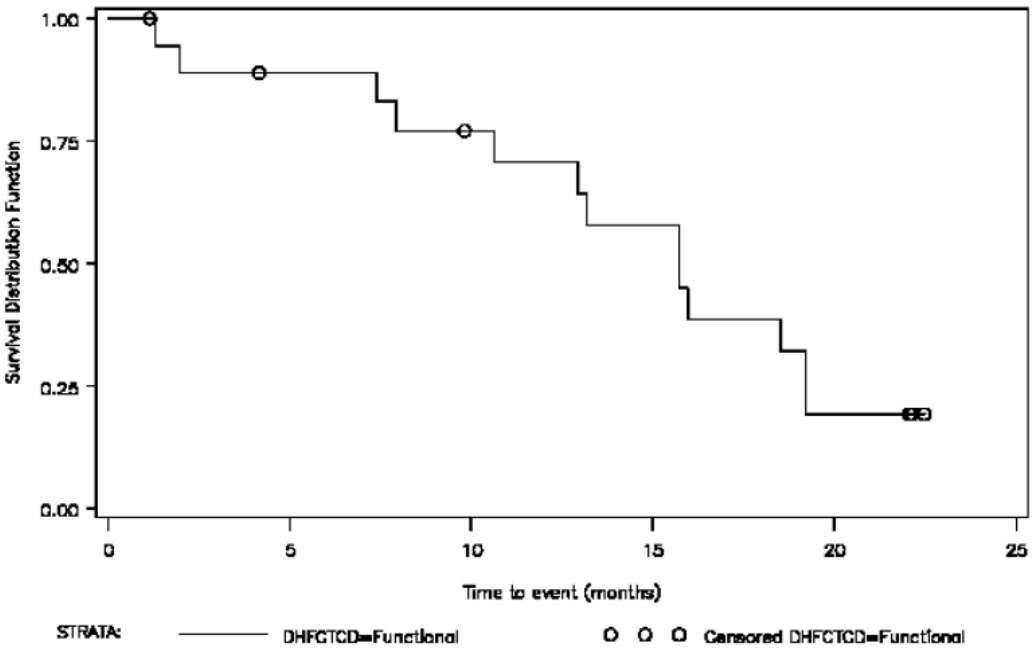


図 2.7.6.7-3　機能性NET被験者でのイベント発現までの期間についてのカプラン・マイヤー曲線（ITT集団）

出典：［5.3.5.2-3 海外 166 試験 解析帳票 Figure 14.2.1.5.1］

（3）非機能性 NET 被験者の結果

非機能性 NET 被験者 11 名における PFS の中央値は 4.9 ヵ月（95%CI：4.6 ヵ月～10.2 ヵ月）、ITT 集団全体では 12.9 ヵ月（95%CI：7.9 ヵ月～16.5 ヵ月）であった。非機能性 NET 被験者の PFS の中央値は、ITT 集団全体に比べて 62%短かった（図 2.7.6.7-4）。5 ヵ月時点で、既に 5 名に PD を認め、2 名が打ち切りとなった。

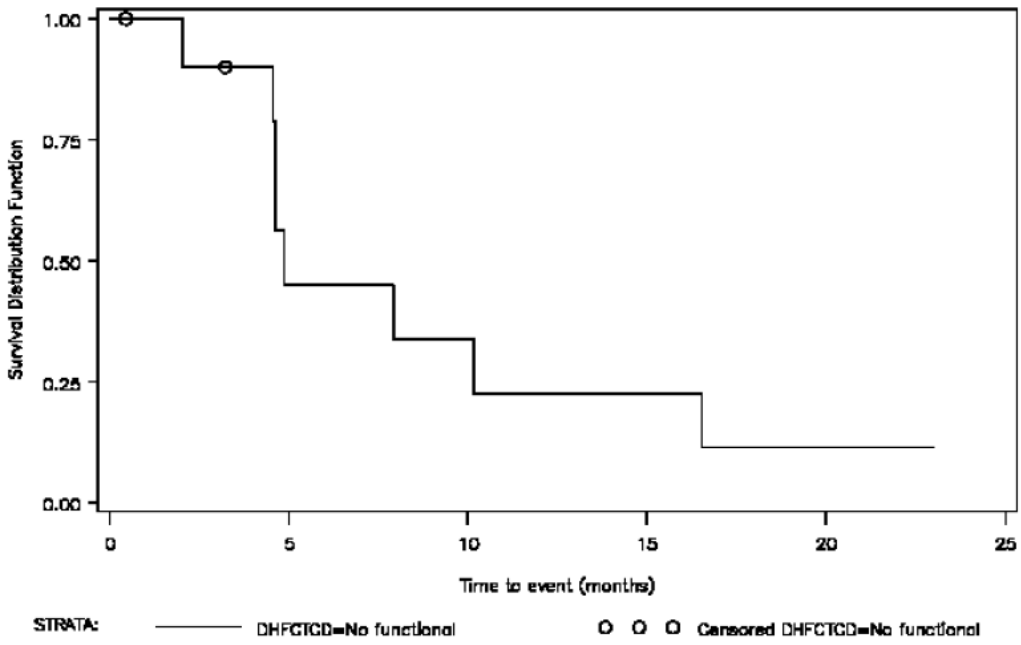


図 2.7.6.7-4　非機能性NET被験者でのイベント発現までの期間についての
カプラン・マイヤー曲線（ITT集団）

出典：［5.3.5.2-3 海外 166 試験 Figure 14.2.1.6.1］

（4）腫瘍原発部位が前腸である被験者の結果

腫瘍原発部位が前腸である被験者 14 名における PFS の中央値は 10.6 ヵ月（95%CI：4.9 ヵ月～16.5 ヵ月）、ITT 集団全体では 12.9 ヵ月（95%CI：7.9 ヵ月～16.5 ヵ月）であった。腫瘍原発部位が前腸である被験者の PFS の中央値は、ITT 集団全体に比べて 18%短かった（図 2.7.6.7-5）。しかし、治験を完了した 2 名の腫瘍原発部位は前腸であった。

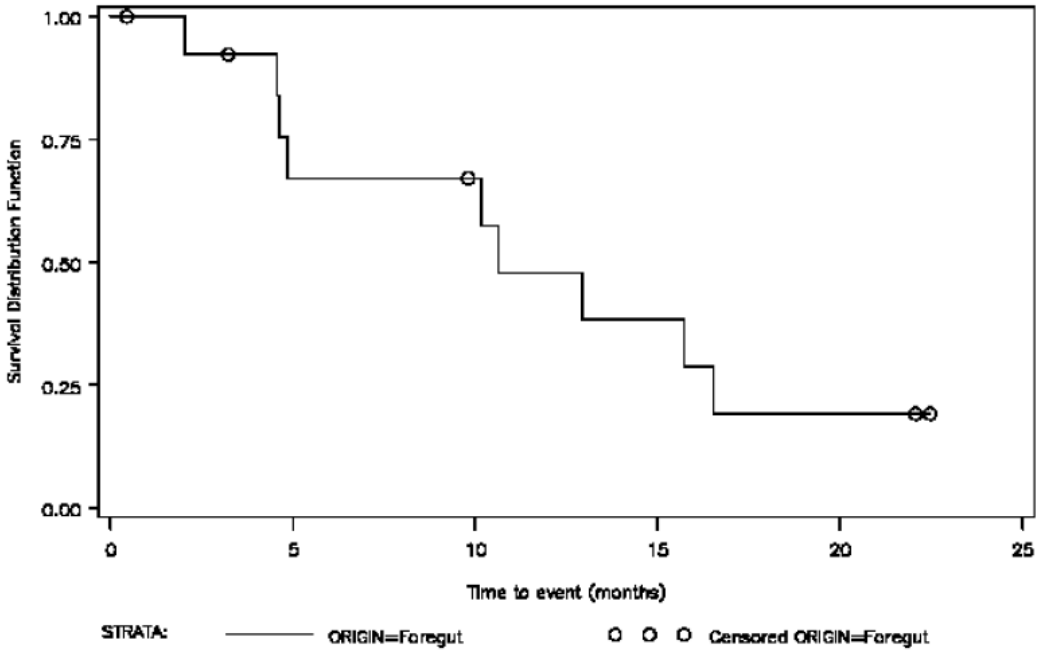


図 2.7.6.7-5　腫瘍原発部位が前腸である被験者でのイベント発現までの期間についてのカプラン・マイヤー曲線（ITT集団）

出典：［5.3.5.2-3 海外 166 試験 解析帳票 Figure 14.2.1.7.1］

（5）腫瘍原発部位が中腸である被験者の結果

腫瘍原発部位が中腸である被験者 12 名における PFS の中央値は 16 ヵ月（95%CI : 7.4 ヵ月～19.2 ヵ月）、ITT 集団全体では 12.9 ヵ月（95%CI : 7.9 ヵ月～16.5 ヵ月）であった。これらの集団間では 95%CI が重複していた。腫瘍原発部位が中腸である被験者の PFS の中央値は、ITT 集団全体に比べて 24%長かった（図 2.7.6.7-6）。治験を完了した 1 名の腫瘍原発部位も中腸であった。

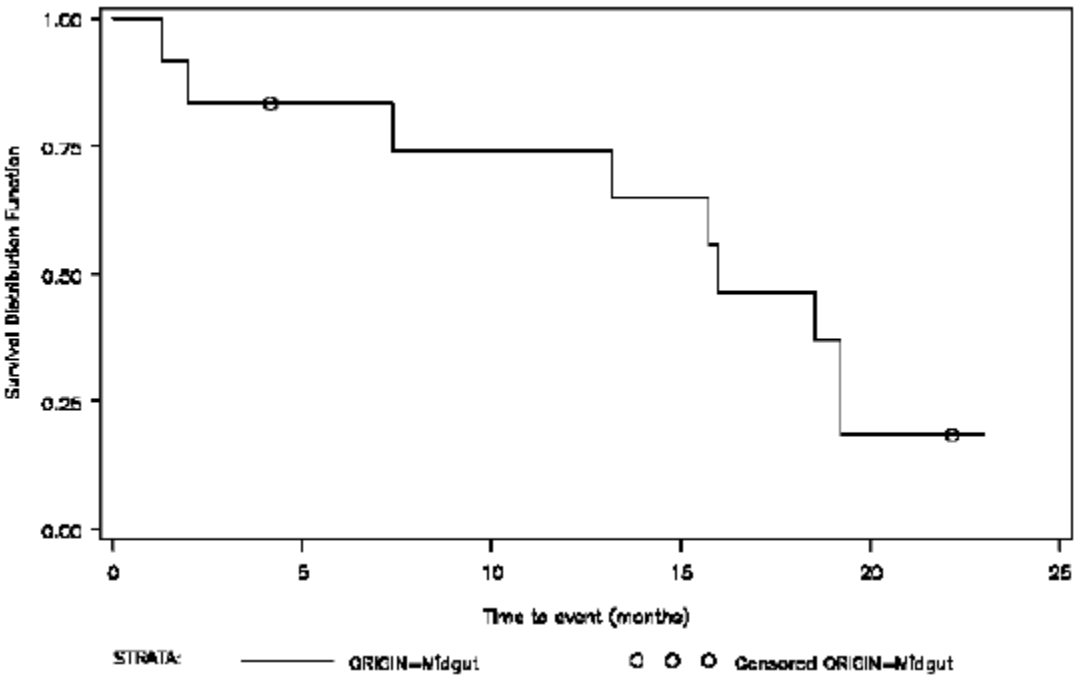


図 2.7.6.7-6　腫瘍原発部位が中腸である被験者でのイベント発現までの期間についてのカプラン・マイヤー曲線（ITT集団）

PFS＝無増悪生存期間

出典：［5.3.5.2-3 海外 166 試験 解析帳票 Figure 14.2.1.8.1］

2.7.6.7.4.2　副次的有効性評価項目

（1）腫瘍増殖抑制の予測因子

Cox 回帰モデルによる腫瘍増殖抑制の単変量解析を実施した。更に、多変量解析のモデル変数を絞るため、有意水準 0.2 で変数減少法を実施した。Ki67 が 9 名で欠測であったため、多変量解析は被験者 21 名を対象に実施した。多変量解析において、Cox 回帰モデルにより腫瘍増殖抑制の予測因子として示されたのは Ki67 のみであった（ハザード比＝1.096、P＝0.0890、95%CI : 0.99～1.22）。したがって、Ki67 が低いほど高い腫瘍増殖抑制効果が予測される。

Cox 回帰モデルによる PFS の単変量解析を実施した。また、Cox 回帰モデルによる PFS の多変量解析も実施した。多変量解析において、Cox 回帰モデルにより PFS の予測因子として示されたのは Ki67 のみであり（ハザード比＝1.170、P＝0.0178、95%CI : 1.03～1.33）、Ki67 が低いほど長い PFS が予測された。

（2）腫瘍病変の部分奏効（PR）又は完全奏効（CR）

治験中に治験責任医師の判断により CR 又は PR を認めた被験者はいなかった。しかし、1 回のみ部分奏効の基準に達した被験者が 1 名認め、Week 56 に長径和の 30%以上減少が確認された。この被験者の次回及び最終評価時（Week 68）では、腫瘍の反応が SD の基準に一致することが示された。

（3）標的病変の長径和

ITT 集団の対象被験者における標的病変の長径和では、ベースライン時の標的病変の長径和は、平均値±標準偏差が 11.46 ± 10.05 cm、中央値が 7.55 cm（範囲：1.2～41.8 cm）、95%CI は 7.71～15.21 cm であった。

標的病変の長径和の平均値は Week 32 で、中央値は Week 8 で減少を始めた。中央値が Week 32 で一時的に横ばいになり、平均値が Week 80 でわずかに上昇したが、標的病変の長径和はいずれの値も治験終了まで減少が維持された。

標的病変長径和のベースラインからの最大減少量又は最小増加量の平均値±標準偏差（すべての来院日を統合）は-0.35 ± 1.58 cm、中央値は-0.40 cm（範囲：-4.5～3.5 cm、95%CI：-0.98～0.27 cm）であった。この改善は Waterfall Plot により視覚的に把握できた（図 2.7.6.7-7）。

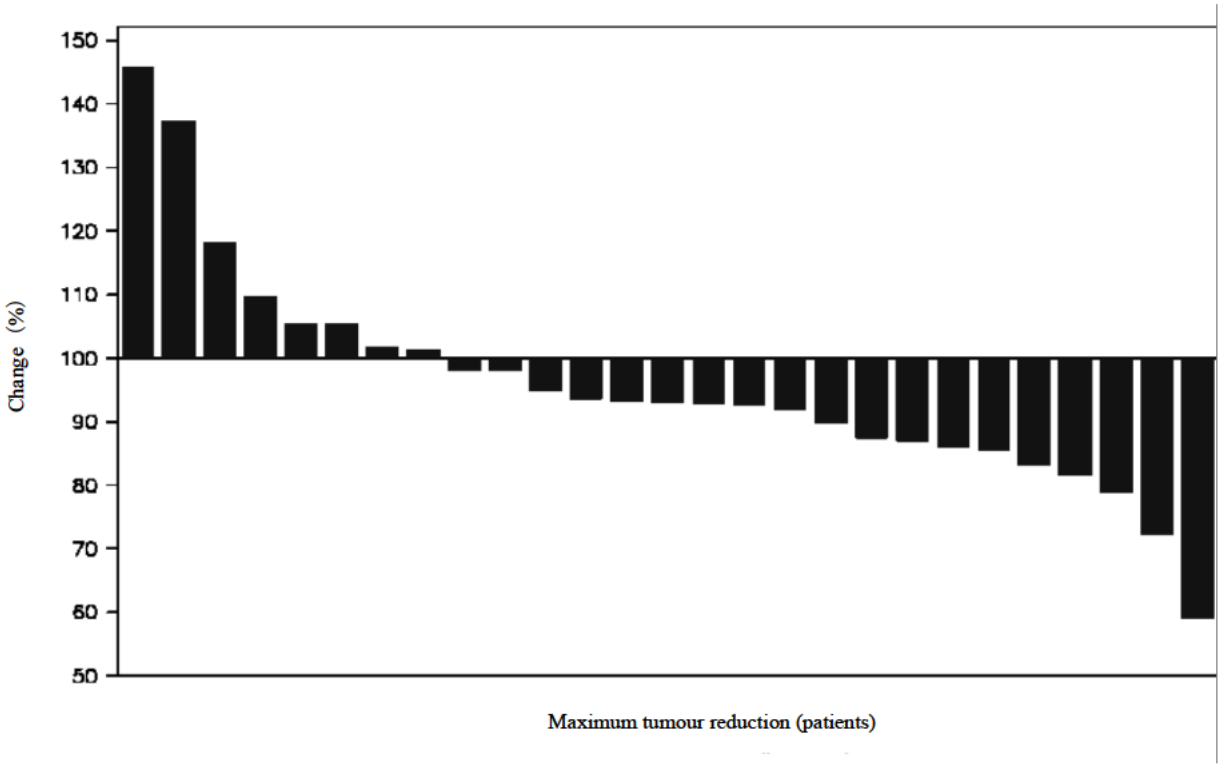


図 2.7.6.7-7　腫瘍の最大減少又は最少増加のWaterfall Plot

各バーは個々の被験者を示す。

出典：[5.3.5.2-3 海外 166 試験 解析帳票 Figure 14.2.3.2]

治験薬投与開始から PD／再発までのすべての評価来院を通して各被験者に認めた最良の効果について、ベースラインからの変化率で検討した。投与期間中を通して 8 名の被験者で治療による最良の効果として標的病変長径和の増加を認め、そのうち 2 名では PD を認めた。上記の 8 名のうち 7 名は非機能 NET（腫瘍原発部位は前腸が 6 名、不明が 1 名）、1 名は機能性 NET（腫瘍原発部位は中腸）であった［5.3.5.2-3 海外 166 試験 Listing 16.2.6.1.2、Listing 16.2.4.5］。

19 名の被験者で治療による最良の効果として標的病変長径和の減少を認め、そのうち 18 名で SD、1 名で部分奏効を認めた（PR は未確定）。上記の被験者のうち 16 名は機能性 NET（腫瘍原発部位は前腸が 6 名、中腸が 9 名、不明が 1 名）、3 名は非機能性 NET（腫瘍原発部位は前腸、中腸、不明が各 1 名）であった。上記の非機能性 NET3 名のうち、腫瘍原発部位が前腸である 1 名で、RECIST（ver. 1.0）に基づく 30%以上の減少を満たす部分奏効を認めた（図 2.7.6.7-7）。

以上より、投与後の評価を受けた 27 名のうち、画像中央判定による投与期間中の最良の効果は、PD が 2 名（7%）、SD が 24 名（89%）、部分奏効が 1 名（4%）であった［5.3.5.2-3 海外 166 試験 Listing 16.2.6.1.2］。一方、治験責任医師による全体的な奏効評価では、最良の効果として PD が 2 名（7%）、SD が 25 名（93%）であった。治験責任医師による評価では部分奏効を認めた被験者はいなかった［5.3.5.2-3 海外 166 試験 Listing 16.2.6.1.4］。

（4）生物学的マーカー

生物学的マーカー5 種類を用いた反応の評価が計画された。しかし、ガストリン濃度を得られたのが 2 名、C ペプチド濃度及びインスリン濃度を得られたのが各 1 名のみであったため、CgA 濃度及び尿中 5-HIAA 濃度についてのみ報告した。

1）CgA

ITT 集団の対象被験者 30 名における登録時の CgA 濃度（正常範囲：19.4～98.1 μg/L）の平均値 ± 標準偏差は 3519.90 ± 12014.14 μg/L、中央値は 332.50 μg/L（範囲：44.1～66056.0 μg/L）であった。検体が得られた被験者 27 名では、平均 CgA 濃度が Week 8 に 1073.45 ± 1966.86 μg/L まで減少し、この間のベースラインからの平均変化率は-39.3%であった。ベースラインからの平均変化率はその後、治験終了まで-27.5%から20.1%の範囲で変動した。ベースラインからの平均変化率は、治験期間を通して Week 44 を除くすべての来院日で明らかな減少を示した。Week 44 で認めた 20.1%の増加は、来院した 15 名の標準偏差が大きかったため（146.9%）と考えられる。同様に、CgA 濃度の中央値も Week 8 に 109.0 μg/L（範囲：30.2～6333.0 μg/L）まで減少し、この間のベースラインからの変化率の中央値は-34.8%であった。ベースラインからの変化率の中央値はその後、治験終了まで-30.6%から-16.8%の範囲で変動した。

CgA 濃度が正常化及び／又はベースラインから 30%以上減少した被験者の割合は Week 8 で 70.4%であった（19 名、95%CI：53.1%～87.6%、McNemar 検定：0.0002）。治験期間を通して、CgA 濃度が正常化及び／又はベースラインから 30%以上減少した

被験者の割合はほぼ同様であり（53.3%～66.7%）、CgA 濃度を測定した被験者が 6 名のみとなった Week 68 まで統計学的に有意な差を認めた。

2）5-HIAA

機能性腫瘍患者 19 名における登録時の尿中 5-HIAA 濃度（正常範囲：52.3 μmol/d 未満）の平均値±標準偏差は 292.0 ± 462.5 μmol/d、中央値は 114.0 μmol/d（範囲：19.9～1684.1 μmol/d）であった。平均尿中 5-HIAA 濃度は Week 8 に 198.8 ± 369.7 μmol/d まで減少し、この間のベースラインからの平均変化率は-30.1%であった。ベースラインからの平均変化率はその後、治験終了まで-62.9%から-9.6%の範囲で変動した。ベースラインからの平均変化率は、治験期間を通してすべての来院日で明らかな減少を示した。同様に、尿中 5-HIAA 濃度の中央値も Week 8 に 62.8 μmol/d（範囲：11.0～1171.5 μmol/d）まで減少し、この間のベースラインからの変化率の中央値は-30.4%であった。ベースラインからの変化率の中央値はその後、治験終了まで-63.5%から-28.5%の範囲で変動した。

（5）症状抑制

機能性 NET の 19 名のうち、計 11 名でベースライン時又は投与期間中にホルモン産生症状を認めた。上記の 11 名のうち、2 名ではベースライン時に症状を認めなかったが、治験薬投与期間中に新たな症状（下痢）を認めた。9 名はベースライン時（Visit 0）に NET に関連する症状を認めた。上記 9 名のうち、4 名の症状は治験薬投与により完全に抑制された。1 名は、Week 8 に下痢の件数が減少し、次回の来院以降は完全に症状が抑制された。上記 9 名のうち、3 名では治験薬投与期間中に新たな症状を認め、残りの 1 名では治験薬投与後の症状コントロールの評価が実施されなかった。

以上より、投与期間中に NET に関連する症状を認めたのは計 6 名で、いずれも治験薬投与後 9 ヵ月以内の発現であり、重症度が重度のものはなかった。上記 6 名の症状はすべて下痢であり、そのうち 1 名では「無力症」、別の 1 名では「潮紅」及び「頻脈を伴う窒息」も認めた。投与期間中、上記以外の症状は認めなかった。

（6）被験者の QOL（EORTC QLQ-C30）

QLQ-C30 の機能尺度、症状尺度、及び単独項目のスコアにより、被験者の QOL を評価した。

全体的な QOL（QL）、役割機能（RF）、及び感情機能（EF）はベースライン時に比べて Week 56 でスコアが改善したが、統計学的な有意差は認めなかった。一方、社会機能（SF）及び認知機能（CF）は変化しなかった。身体機能（PF）は投与後 20 週間で悪化し、その後わずかに改善した。悪心及び嘔吐（NV）、下痢（DI）、及び疼痛（PA）はベースライン時に比べて Week 56 でスコアが改善したが、統計学的な有意差は認めなかった。一方、便秘（CO）、睡眠障害（SL）、食欲不振（AP）、疲労（FA）、及び経済的困難（FI）は不変又は変動を認めた。呼吸困難（DY）は上記の期間でわずかに悪化した。Week 56 以降で

QLQ-C30 が評価されたのは 10 名未満であったが、機能尺度、症状尺度、及び単独項目のスコアに大きな変化はなく統計学的な有意差は認めなかった［5.3.5.2-3 海外 166 試験 解析帳票 Table 14.2.5.1～Table14.2.5.15］。

2.7.6.7.4.3　薬剤の用量、薬物濃度及びそれらと反応との関係

（1）血清ランレオチド濃度

血清ランレオチド濃度は定量下限未満から 11.32 ng/mL の範囲であった。投与期間（92 週間）中の血清中ランレオチド濃度は 5 回目の ATG 剤投与（Week 20）以降安定しており、定常状態における平均値±標準偏差は 5.23±1.98 ng/mL～6.06±2.90 ng/mL であった。

被験者 ID 03400900004 で、Visit 0 の投与前にランレオチドが検出され、再測定においてもランレオチドが確認された。このため、この被験者は報告書（06/PKS/180）の記述統計量の算出からは除外したが、治験総括報告書の 14 章の記述統計量の算出には組入れた［5.3.5.2-3 海外 166 試験 解析帳票 Table 14.2.7.1.2］。

（2）抗ランレオチド抗体

Week 8 では、検査を実施した 30 名すべてで抗ランレオチド抗体は陰性であった。以下に示す 2 名の被験者の 3 検体で抗ランレオチド抗体の陽性を認めた。

被験者 1 名で、Week 20 に陽性が検出されたが、投与中止前の Week 32 では陰性であった。

別の被験者 1 名で、投与中止前の来院時に 2 回連続（Week 56 及び Week 68）で陽性が検出された。

30 名の被験者のうち 2 名（6.7%）で抗体が発現したため（そのうち 1 名は一過性）、本剤投与後に抗ランレオチド抗体が発現した患者の割合は、これまで実施した治験で認めた発現割合は、0%～3%と比べてわずかに高かった。これまでの治験では、抗体を発現した被験者の割合は未治療患者及び治療経験のある患者で同様であり、長期投与での悪化は認めなかった。抗ランレオチド抗体の発現による ATG 剤の有効性への好ましくない影響や安全性の懸念は認めなかった。

2.7.6.7.5　　安全性

2.7.6.7.5.1　　有害事象の要約

計 25 名（83.3%）に計 169 件の有害事象を認めた。重篤な有害事象は 6 名に 8 件認めた。治験中の死亡は 2 名であった。いずれの死亡も治験薬との因果関係は認めなかった（表 2.7.6.7-8）。

表 2.7.6.7-8　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

Adverse Event Category	Total (N=30) No. of Patients (%) [No. of Events]
Any AEs	25 (83.3) [169]
Intensity of AEs	
Severe	5 (16.7) [7]
Moderate	17 (56.7) [48]
Mild	22 (73.3) [113]
Not applicable	1 (3.3) [1]
Causality of AEs	
Related	19 (63.3) [69]
Not related	23 (76.7) [100]
Causality and Intensity [a)]	
Related and Severe	1 (3.3) [1]
Related and Moderate	8 (26.7%) [14]
Related and Mild	17 (56.7%) [54]
Not related and Severe	5 (16.7%) [6]
Not related and Moderate	16 (53.3%) [34]
Not related and Mild	18 (60.0%) [59]
Not applicable	1 (3.3%) [1]
SAEs	6 (20.0) [8]
AEs Leading to Death	2 (6.7) [2]

N＝集団の被験者数
事象名：MedDRA Version 11.1
a）治験薬との因果関係は「関連あり」及び「関連なし」に分類した。
出典：［5.3.5.2-3 海外 166 試験 解析帳票 Table 14.3.1.1］

（1）有害事象

最も多く認めた有害事象は、消化器系事象であった。「胃腸障害」（gastrointestinal disorders）が 19/30 名（63.3%）、「下痢」（diarrhoea）が 13/30 名（43.3%）に発現した。更に、「全身障害および投与局所状態」（general disorders and administration site conditions）が 12/30 名（40.0%）、「感染症および寄生虫症」（infections and infestations）が 8/30 名（26.7%）、「筋骨格系および結合組織障害」（musculoskeletal and connective tissue disorders）が 7/30 名（23.3%）、「代謝および栄養障害」（metabolism and nutrition disorders）が 6/30 名（20.0%）に発現した（表 2.7.6.7-9）。海外 166 試験で 1 名以上の被験者に発現した有害事象については付録 2.7.6.15-3 に示した。

表 2.7.6.7-9　10%以上の被験者に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

Primary System Organ Class Preferred Term	Total (N=30) n (%)
Any AEs	25 (83.3)
Gastrointestinal disorders	19 (63.3)
Diarrhoea	13 (43.3)
Abdominal pain	4 (13.3)
Flatulence	3 (10.0)
Intestinal obstruction	3 (10.0)
General disorders and administration site conditions	12 (40.0)
Asthenia	8 (26.7)
Injection site pain	3 (10.0)
Infections and infestations	8 (26.7)
Nasopharyngitis	4 (13.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	7 (23.3)
Back pain	3 (10.0)
Metabolism and nutrition disorders	6 (20.0)
Hyperglycaemia	3 (10.0)
Injury, poisoning and procedural complications	4 (13.3)
Nervous system disorders	4 (13.3)
Dizziness	3 (10.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (13.3)

N＝集団の被験者数、n＝被験者数
事象名：MedDRA Version 11.1
出典：［5.3.5.2-3 海外 166 試験 解析帳票 Table 14.3.1.2］

（2）有害事象の重症度及び治験薬と因果関係のある有害事象（副作用）

表 2.7.6.7-8 に、重症度及び治験薬との因果関係別の有害事象の要約を示す。169 件の有害事象のうち 113 件（66.9%）は軽度であった［22/30 名（73.3%）に発現した 113 件］。重度の有害事象は 5/30 名（16.7%）に 7 件（4.1%）に発現した。19/30 名（63.3%）に発現した 69 件（40.8%）の有害事象が治験薬と因果関係ありと判断された。治験薬と因果関係ありと判断された有害事象の 54 件（73.3%）は軽度であったが、1 件（1.4%）が重度と判定された［「空気嚥下」（aerophagia）］。

2.7.6.7.5.2　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

2.7.6.7.5.2.1　死亡

死亡例は以下に示す 2 名であった。

- 被験者 ID 03400900003 は PD のため治験を中止し、安全性追跡調査中に死亡した。
- 被験者 ID 03402500030 は投与期間中に疾患の増悪が原因と疑われる「腸閉塞」（intestinal obstruction）のため死亡した。

死亡に至ったな有害事象の詳細（叙述）を［2.7.6.14.4.1 項］に示す。

2.7.6.7.5.2.2　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は 6/30 名（20%）に 8 件発現した。8 件のうち 7 件が治験薬と因果関係なしと判断され、重症度は 5 件が重度、3 件が中等度であった。最も多く認めた重篤な有害事象は「腸閉塞」（intestinal obstruction）（3/30 名、10.0%）であったが、治験薬との因果関係はなく、原疾患に起因するものと考えられた（表 2.7.6.7-10）。

治験期間中に発現した重篤な有害事象の詳細（叙述）を［2.7.6.14.4.2 項］に示す。

表 2.7.6.7-10　重篤な有害事象の一覧（安全性解析対象集団）

Patient ID	SAE Term (Preferred Term)	Intensity	Causality [a)]	Outcome
03400600024	Intestinal obstruction	Moderate	Not related	Recovered without sequelae
	Renal failure acute	Moderate	Probably	Recovered without sequelae
03400600026	Ankle fracture	Severe	Not related	Recovered without sequelae
	Skin ulcer	Severe	Not related	Recovered without sequelae
03400900003	Gallbladder fistula	Severe	Not related	Fatal
03401200025	Appendicitis	Moderate	Not related	Recovered with sequelae
03402000019	Intestinal obstruction	Severe	Not related	Recovered without sequelae
03402500030	Intestinal obstruction	Severe	Not related	Fatal

a）治験薬との因果関係は関連あり又は関連なしに分類した。
事象名：MedDRA Version 11.1
出典：［5.3.5.2-3 海外 166 試験 Listing 16.2.7.2］

2.7.6.7.5.2.3　その他の重要な有害事象

3 名の被験者が有害事象のため治験を中止した。そのうち、被験者 ID 03402500030 は死亡、被験者 ID 03400600024 は重篤な有害事象［「急性腎不全」（renal failure acute）］により投与中止、被験者 ID 03402700006 は非重篤の有害事象［「カルチノイド症候群」（carcinoid syndrome）］により投与中止となった。

2.7.6.7.5.3　　臨床検査値の評価

ベースライン時の血液学的検査の結果は、ほとんどの被験者で正常範囲内であった。臨床検査値異常は、ヘモグロビン低値、ヘマトクリット低値、赤血球数低値、及びリンパ球数低値であり、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平均変化量は小さく、臨床的に重要な傾向は認めなかった。

ベースライン時の血液生化学検査の結果は、ほとんどの被験者で正常範囲内であった。臨床検査値異常は、カルシウム濃度低値、総タンパク量低値、アルブミン低値、グルコース高値、クレアチニン高値、ALT 高値、GGT 高値、及びアルカリホスファターゼ高値であり、主に対象疾患の病態に伴うもの、また腫瘍の増大に起因する可能性のあるものであった。本治験の終了時にベースライン時から発現率が増加したのは、グルコース濃度高値（終了時：74.1%、ベースライン時：43.3%）及びビリルビン高値（本治験終了時：18.5%、ベースライン時：6.7%）、発現率が減少したのは ALT 高値（本治験終了時：3.7%、ベースライン時：13.3%）及び GGT 高値（終了時：25.9%、ベースライン時：36.7%）であった。その他の血液生化学検査値異常の発現割合はベースライン時と同様であった。

個々の被験者において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。

表 2.7.6.7-11 に示すように、5 名の被験者に血液学的検査値異常又は血液生化学的検査値異常の有害事象を認めた。

表 2.7.6.7-11　有害事象として報告された臨床検査値異常（安全性解析対象集団）

Patient ID	AE Term (Preferred Term)	Intensity	Causality [a)]	Outcome
03401300002	Hyperglycaemia	Mild	Not assessable	Recovered without sequelae/ not yet recovered
	Anaemia	Moderate	Not related	Recovered without sequelae/ not yet recovered
	Hypocalcaemia	Mild	Not related	Recovered without sequelae
	Hyperbilirubinaemia	Mild	Not related	Recovered without sequelae
03400600024	Hypoglycaemia	Moderate	Possibly	Recovered without sequelae
03402000015	Blood glucose increased	Moderate	Not related	Recovered without sequelae
	Hyperglycaemia	Mild	Not related	Not yet recovered
03402100013	Anaemia	Moderate	Not related	Recovered without sequelae
03402300001	Hyperglycaemia	Mild	Not related	Not yet recovered

a）治験薬との因果関係は「関連あり」及び「関連なし」に分類した。
事象名：MedDRA Version 11.1
出典：［5.3.5.2-3 海外 166 試験 Listing 16.2.7.1］

2.7.6.7.5.4　　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

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。

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。胸部 X 線検査を 12 名の被験者に実施したが、重要な変化は認めなかった。胸部超音波検査を 1 名の被験者に実施したが、胆石や胆泥は認めなかった［5.3.5.2-3 海外 166 試験 Listing 16.2.9.3］。

2.7.6.7.6　結論

（1）有効性の結論

解析集団全体における PFS の中央値は 12.9 ヵ月であった。1 年を少し経過した時点で 11/30 名（37%）が無増悪であり、本剤の 23 回投与後は 3/30 名（10%）が SD であった。

統計学的な有意差は認めなかったが、PFS の中央値は、機能性腫瘍患者（15.7 ヵ月）及び腫瘍原発部位が中腸の患者（16 ヵ月）でより長く、非機能性腫瘍患者（4.9 ヵ月）及び腫瘍原発部位が前腸の患者（10.6 ヵ月）でより短かった。多変量解析では、Ki67 のみが腫瘍増殖抑制の予測因子として示され、Ki67 が低いほど長い PFS が予測された。

投与後の評価を受けた 27 名の被験者のうち、計 19 名で治療による最良の効果としていずれかの評価来院時に標的病変長径和の減少を認めた。1 名の被験者で標的病変の長径和が 30%以上減少し（ベースライン時から）、部分奏効が示唆された。

本剤投与開始後、生化学的反応を認めた（CgA 濃度が正常化及び／又はベースラインから 30%以上減少した）被験者の割合は 70.4%であり、治験終了までほぼ同様の推移（53.3%～66.7%）が示された。機能性 NET 患者を対象とした尿中 5-HIAA 濃度のベースラインからの変化率は、投与期間を通して平均値が-62.9%～-9.6%、中央値が-63.5%～-28.5%の範囲で変動した。

ベースライン時に 9 名の被験者で NET に関連する症状を認め、そのうち 4 名の症状は完全に抑制可能であった。重度の症状は認めず、症状は下痢であった。

EORTC QLQ-C30 質問票では統計学的に有意な変化は認めなかったが、3 種類の機能尺度（全体、役割機能、感情機能）及び 3 種類の症状尺度又は単独項目（悪心及び嘔吐、下痢、疼痛）でスコアの改善を認めた。

ランレオチド濃度は本剤投与 5 回後に定常状態に達した。

（2）安全性の結論

被験者の人口統計学的及び医学的特性を考慮すると、本治験の安全性の結果は、手術や化学療法では治療できない進行性 NET 患者集団で予測される安全性プロファイルに一致した。有害事象は 25/30 名（83.3%）に発現した。2 名の被験者が治験中に死亡した。1 名は PD のため治験を中止した後、安全性追跡調査中に死亡し、別の 1 名は投与期間中に PD が原因と疑われる「腸閉塞」のため死亡した。重篤な有害事象が更に 4 名に発現した。「足関節部骨折」（ankle fracture）及び「皮膚潰瘍」（skin ulcer）が 1 名、「虫垂炎」（appendicitis）が 1 名、「腸閉塞」（intestinal obstruction）が 1 名、「腸閉塞」（intestinal obstruction）及び投与中止に至った「急性腎不全」（acute renal failure）が 1 名であった。治験薬投与に関連すると判断された重篤な有害事象は「急性腎不全」（acute renal failure）の 1 件のみであった。1 名の被験者が非重篤の有害事象（カルチノイド症候群）のため治験を中止した。最も多く認めた有害事象は「下痢」（diarrhoea）（被験者の 43.3%）、「無力症」（asthenia）（26.7%）、「鼻咽頭炎」（nasopharyngitis）（13.3%）であった。臨床検査値及び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。

（3）全般的結論

本治験の結果から、手術及び化学療法が適応でない進行性 NET 患者に対して ATG 剤 120 mg を 4 週ごとに 1 回皮下投与した際の腫瘍安定化効果が示された。PFS の中央値は 12 ヵ月超であり、PFS の予測因子として Ki-67 のみが特定された。1 名の被験者に RECIST（ver.1.0）に基づく部分奏効を認めた。CgA 濃度による生化学的反応を認めた被験者の割合は最大で 70.4%であり、症候性 NET 患者で症状改善傾向が示された。QLQ-C30 質問票では、3 種類の機能尺度（全体、役割機能、感情機能）及び 3 種類の症状尺度又は単独項目（「悪心及び嘔吐」、「下痢」、「疼痛」）でスコアの改善を認めた。本治験では本剤の良好な忍容性が示され、安全性の結果は同じ患者集団で予測される安全性プロファイルに一致した。

2.7.6.8　非機能性膵・消化管神経内分泌腫瘍患者でのATG剤 120 mgの非盲検、長期投与試験 [5.3.5.2-4, 2-55-52030-729（参考資料）]

2.7.6.8.1　試験の概要

表 2.7.6.8-1　試験方法

項　　目	内　　容
治験の標題	非機能性膵・消化管神経内分泌腫瘍患者での ATG 剤 120 mg の非盲検、長期投与試験
治験実施計画書番号	2-55-52030-729
開発のフェーズ	第 III 相試験
目的	主要目的： 非機能性膵・消化管 NET 患者での 28 日ごとの ATG 剤 120 mg 長期投与の安全性を評価する。 副次的目的： 非機能性膵・消化管 NET 患者での 28 日ごとの ATG 剤 120 mg 長期投与での有効性を評価する。
治験デザイン	非盲検、多施設共同、非無作為化、海外 726 試験からの延長投与試験
診断及び主な組入れ基準	• 海外 726 試験に組入れられ、治験薬の投与を受け、96 週時に盲検が解除されておらず、安定（SD）と判定された被験者、又は 1 回以上治験薬が投与され、治験中に PD と判定され、かつ盲検が解除されプラセボ群に割り付けられていた被験者 • WHO パフォーマンステータスが 2 以下であった被験者
被験者数	計画時：140 名 スクリーニング時：89 名（海外 726 試験の ATG 剤群 42 名、プラセボ群の 47 名） ITT 集団：204 名（海外 726 試験の ITT 集団の被験者を含む） PPS：197 名（海外 726 試験の PPS の被験者を含む） 安全性解析対象集団：89 名
治験薬	被験薬： ATG 剤 120 mg、外径 1.4 mm で 2 cm の注射針を有する 0.5 mL のプレフィルドシリンジにて供給。 バッチ番号：TBQR、UBPW、C03643、C16729、D20146、D33800、C16729、E06019、E10453、E21592、F12630
投与量及び投与方法	ATG 剤 120 mg を 28 日ごとに深部皮下に投与。

表 2.7.6.8-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
治験期間	ATG 剤群：海外 726 試験で 2 年間、2-55-52030-729 試験（以下、海外 729 試験）で最長 5.8 年間。 プラセボ群：海外 726 試験で 2 年間、海外 729 試験で最長 6.2 年間。
検査・観察項目	表 2.7.6.8-2 参照
検査・観察時期	表 2.7.6.8-2 参照
評価項目（方法）及び評価基準	有効性： すべての腫瘍評価は RECIST（ver 1.0）の基準により評価した。可能な限り、腫瘍評価方法にはコンピュータ断層撮影（CT スキャン）を用いた。代替方法は磁気共鳴映像法（MRI）とした。腫瘍評価の比較を可能にするため個々の被験者では、治験期間中、同一の腫瘍評価方法を用いた。腫瘍評価についての CT スキャン／MRI の結果は個々の施設で評価した。更に、Visit 1 及び終了時（又は中止時）、並びに PD を認めた時点の CT スキャン／MRI の結果については、中央判定も行った。 安全性： 有害事象、身体所見、バイタルサイン、臨床検査値、胆嚢超音波検査（gallbladder echography）及び心電図（ECGs）を評価した。
主要評価項目に関する統計及び解析方法	有効性： すべての解析は ITT 集団を対象に行った。海外 726 試験で ATG 剤群又はプラセボ群に無作為割付けされた被験者を ITT 集団とした。主要解析である PFS では、海外 726 試験で無作為割付け時から、海外 726 試験若しくは海外 729 試験で初めて PD とされるまで又は死亡までの期間をカプラン・マイヤー法にて推定した。PFS は海外 726 試験の治療群ごとにカプラン・マイヤー曲線で示した。更に、PFS は海外 726 試験開始前の PD の有無、海外 726 試験開始前の腫瘍原発部位、及び実施医療機関の地域で層別してカプラン・マイヤー法で解析を行った。次の PD 又は死亡までの期間は、海外 726 試験での PD 判定時から、PD の再発又は死亡までの期間としカプラン・マイヤー曲線で示した。カプラン・マイヤー法での推定値の要約には次の PD 又は死亡までの期間の中央値を含めた。中間解析後に追加した解析として、海外 726 試験の ATG 剤群及びプラセボ群のそれぞれの OS について、カプラン・マイヤー法にてログランク検定を実施した。 安全性： 安全性の解析には海外 729 試験の安全性解析対象集団のみ及び海外 729 試験と海外 726 試験の被験者を併合した集団について実施した。

表 2.7.6.8-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
結　　論	ATG 剤 120 mg の長期投与は全般的には安全で忍容性は良好であり、新たな安全性の懸念は認めなかった。ATG 剤の安全性プロファイルは既知の安全性のプロファイル及び海外 726 試験での結果と同じであった。ATG 剤の長期投与の忍容性は、治験薬に関連した重篤な有害事象の発現率が低かったことにより示唆された。更に、ATG 剤の長期投与の有効性は PFS の延長により確認された。海外 729 試験で認めた ATG 剤の長期投与の総合的な安全性及び PFS の延長は、膵・消化管 NET 患者の治療に ATG 剤を使用することを支持している。
実施施設	ベルギー他 9 ヵ国の 24 施設（実施医療機関は 26 施設）
治験期間	最初の患者の組入れ日：2009 年 2 月 [redacted] 日 最後の患者の終了日：2015 年 12 月 [redacted] 日
報告書作成日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

表 2.7.6.8-2 検査・観察時期

Visit	1	2						3						4						5 [a)]						End of study/ withdrawal
Week		4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64	68	72	76	80	84	88	92	96	
Lanreotide administration	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Written informed consent	X																									
Demographics and medical history	X																									
Eligibility criteria	X																									
WHO performance score	X																									
Pregnancy test (if appropriate)	X																									
CT scan or MRI [b)]	X						X						X						X						X	X
Physical examination	X						X						X						X						X	X
Vital signs	X						X						X						X						X	X
Clinical laboratory Tests	X						X						X						X						X	X
ECG [c)]	X												X												X	X
Gallbladder echography [d)]	X												X												X	X
Adverse events	X																									
Concomitant medication	X																									

a）治験終了まで同じ頻度で評価を継続した。
b）海外 726 試験の最終来院時の CT／MRI スキャン結果を Visit 1 の評価に使用した（Visit 1 及び治験完了時の来院検査でのみ、CT／MRI スキャンの結果を実施施設及び中央判定で実施した）。
c）心電図測定は Visit 1 前 6 週以内に実施された場合、結果を Vsit 1 に用いた。
d）胆嚢の超音波検査が Visit 1 前 12 ヵ月以内に実施された場合、結果を Visit 1 に用いた。
出典：［5.3.5.2-4 海外 729 試験］

2.7.6.8.2　被験者の内訳

被験者の内訳は図 2.7.6.8-1 に示した。10 ヵ国から 26 の実施医療機関が本治験に参加したが、被験者が本治験に組入れられたのはこのうち 24 施設からであった。最終的に臨床データベースに入力された被験者は 89 名であった。

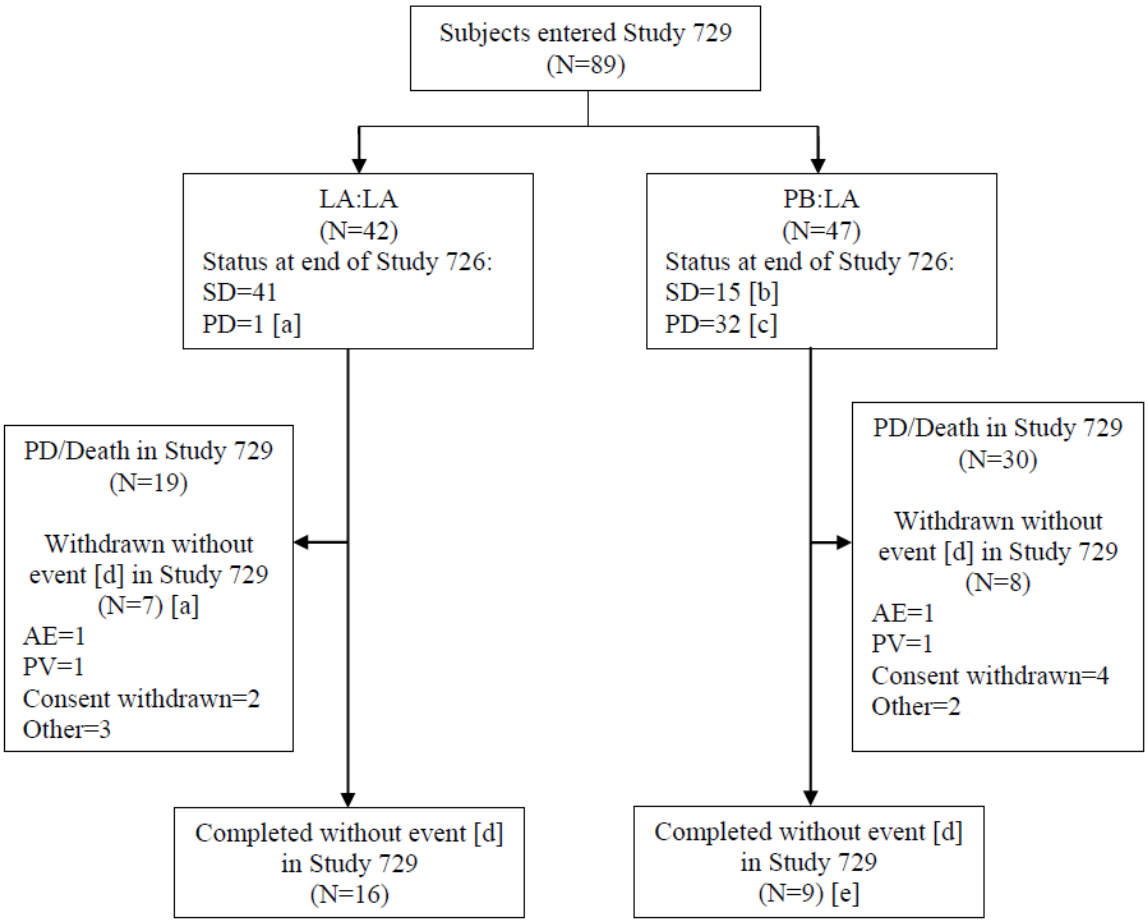


図 2.7.6.8-1　被験者の内訳

LA:LA＝海外 726 試験で ATG 剤、次いで海外 729 試験で ATG 剤の投与、N＝各群の被験者数、
PB:LA＝海外 726 試験でプラセボ、次いで海外 729 試験で ATG 剤の投与、PV＝治験実施計画書からの逸脱、
[a]当該被験者（Subject 61600500018）は海外 726 試験の Week 96 週での RECIST に基づく判定前に海外 729 試験に組入れられたが、PD との結果が得られ次第中止した。
[b]治験責任医師が PD と判定し海外 726 試験を中止したが、中央判定で SD と判定され海外 729 試験で投与を受けた被験者（Subject 25000400003）を含む。
[c]中央判定で PD と判定されたが、海外 726 試験のデータベースロック時点で誤って SD と分類された被験者（Subject 25000400005）を含む。海外 726 試験の PFS の解析では打ち切りとされたが、海外 729 試験の PFS の解析ではイベントして取り扱われた。
[d]PD 又は死亡をイベントとして取り扱った。
[e]海外 726 試験で PD であった 3 名の被験者を含む。
出典：［5.3.5.2-4 海外 729 試験 解析帳票 Table 14.1.1.2、Listing 16.2.1.1、Listing 16.2.6.1.1］

2.7.6.8.3　被験者背景

2.7.6.8.3.1　人口統計学的特性

Krenning スケールのスコアが海外 726 試験の記録である以外は、すべてのデータは本治験開始時に収集した。全般に安全性解析対象集団のベースラインの特性は両群間で類似していた表 2.7.6.8-3。年齢の平均（標準偏差）は 62.9 歳（10.6 歳）（範囲：32 歳～84 歳）であり、40 歳を超えた被験者が多かった。性別の割合は両群で類似していた（男性 49.4%、女性 50.6%）。95.5%の被験者は白人であった。78.7%の被験者の WHO パフォーマンスステータスは 0（正常）であり、本治験参加時で WHO パフォーマンスステータスが 1 又は 2 である被験者の割合はプラセボ－ATG 剤（PB:LA）群（13/47 名、27.7%）で ATG 剤－ATG 剤（LA:LA）（6/42 名、14.3%）群に比べ高かった。これは海外 729 試験参加時に PB:LA 群の 47 名中 32 名で PD を認めたためと考えられる。Krenning スケールのスコアの平均値（標準偏差）は全体で 3.2（0.6）であり、グレード 3 が 50/89 名（56.2%）又はグレード 4 が 29/89 名（32.6%）であった。

表 2.7.6.8-3　被験者背景及びベースライン特性（安全性解析対象集団）

	LA:LA (N=42)	PB:LA (N=47)	Total (N=89)
Age (years)			
n	42	47	89
Mean (標準偏差)	64.8(10.8)	61.3 (10.2)	62.9 (10.6)
Range	32 - 84	33 - 79	32 - 84
Sex, n (%)			
Male	19 (45.2)	25 (53.2)	44 (49.4)
Female	23 (54.8)	22 (46.8)	45 (50.6)
Race, n (%)			
Asian	0	3 (6.4)	3 (3.4)
Black or African American	1 (2.4)	0	1 (1.1)
Caucasian/White	41 (97.6)	44 (93.6)	85 (95.5)
Height (cm)			
n	39	44	83
Mean (標準偏差)	165.7 (8.9)	168.1 (10.7)	166.9 (9.9)
Range	148 – 195	144 - 193	144 - 195
Weight (kg)			
n	42	47	89
Mean (標準偏差)	75.3 (16.2)	76.6 (21.1)	75.9 (18.8)
Range	46 - 122	36 - 142	36 - 142
BMI (kg/m^2) [a)]			
n	39	44	83
Mean (標準偏差)	27.05 (4.94)	26.93 (6.55)	26.99 (5.81)
Range	18.3 - 38.6	14.4 - 49.1	14.4 - 49.1
WHO performance status score, n (%)			
0 (normal activity)	36 (85.7)	34 (72.3)	70 (78.7)
1 (restricted activity)	6 (14.3)	12 (25.5)	18 (20.2)
2 (in bed ≤50% of the time)	0	1 (2.1)	1 (1.1)
Krenning scale score, n (%)			
Grade 2	6 (14.3)	4 (8.5)	10 (11.2)
Grade 3	21 (50.0)	29 (61.7)	50 (56.2)
Grade 4	15 (35.7)	14 (29.8)	29 (32.6)

LA:LA＝海外 726 試験で ATG 剤、次いで海外 729 試験で ATG 剤の投与、N＝各群の被験者数、n＝被験者数、
PB:LA＝海外 726 試験でプラセボ、次いで海外 729 試験で ATG 剤の投与、
割合は N を基に算出した。
注：人口統計学的特性及びベースラインのデータは海外 729 試験開始時に収集した。Krenning スケールのスコアは海外 726 試験で収集したデータを用いた。
a）BMI（kg/m^2）＝体重（kg）／身長（m）^{2}
出典：［5.3.5.2-4 海外 729 試験 解析帳票 Table 14.1.5、Table 14.1.6］

2.7.6.8.3.2　その他のベースライン特性

腫瘍原発部位は中腸（34/89 名、38.2%）又は膵臓（34/89 名、38.2%）であった。計 3/89 名（3.4%）の被験者にガストリノーマがあり、PPI でコントロールされていた。すべての腫瘍は Ki67 が 10%未満の高分化型であり、腫瘍のグレード 1 が 62/89 名（69.7%）であった。肝腫瘍量は 59/89 名（66.3%）が 10%以下であり（23.6%の被験者が 0%、42.7%の被験者が 0%超～10%以下）、15/89 名（16.9%）の被験者では 25%超～50%以下、6/89 名（6.7%）の被験者では 50%超であった（表 2.7.6.8-4）。

表 2.7.6.8-4　海外 729 試験への登録時の腫瘍の特性（安全性解析対象集団）

	LA:LA (N=42)	PB:LA (N=47)	Total (N=89)
	n (%)		
Primary tumour type [a)]			
Pancreas	12 (28.6)	22 (46.8)	34 (38.2)
Mid Gut	17 (40.5)	17 (36.2)	34 (38.2)
Hind Gut	5 (11.9)	2 (4.3)	7 (7.9)
Other/Unknown	8 (19.0)	6 (12.8)	14 (15.7)
Gastrinoma controlled by PPIs			
Yes	1 (2.4)	2 (4.3)	3 (3.4)
No	39 (92.9)	44 (93.6)	83 (93.3)
Missing	2 (4.8)	1 (2.1)	3 (3.4)
Biopsy performed			
Yes	42 (100.0)	47 (100.0)	89 (100.0)
Differentiation of tumour			
Well differentiated	42 (100.0)	47 (100.0)	89 (100.0)
Proliferation index Ki67 <10%			
Yes	42 (100.0)	47 (100.0)	89 (100.0)
Proliferation index Ki67 (%)			
≤2	24 (57.1)	21 (44.7)	45 (50.6)
>2 - ≤5	8 (19.0)	9 (19.1)	17 (19.1)
>5 - <10	3 (7.1)	6 (12.8)	9 (10.1)
Unknown [b)]	7 (16.7)	11 (23.4)	18 (20.2)
Grade of tumour [c)]			
G1	30 (71.4)	32 (68.1)	62 (69.7)
G2	12 (28.6)	15 (31.9)	27 (30.3)
Hepatic tumour load (%)			
0	9 (21.4)	12 (25.5)	21 (23.6)
>0 - ≤10	19 (45.2)	19 (40.4)	38 (42.7)
>10 - ≤25	2 (4.8)	7 (14.9)	9 (10.1)
>25 - ≤50	10 (23.8)	5 (10.6)	15 (16.9)
>50	2 (4.8)	4 (8.5)	6 (6.7)

LA:LA＝海外 726 試験で ATG 剤、次いで海外 729 試験で ATG 剤の投与、N＝各群の被験者数、n＝被験者数、PB:LA＝海外 726 試験でプラセボ、次いで海外 729 試験で ATG 剤の投与

a）原発腫瘍型は部分集団解析の根拠とし、種々の腫瘍原発部位の結果と併合した。

b）Ki67 は 10%未満であったが正確に確認されていない（これらの被験者は mitotic index（分裂指数）が 2 mitoses/10HPF 以下であることから組入れられた）。

c）G1＝分裂指数が 2 mitoses/10 HPF 以下及び／又は Ki67 が 2%以下、G2＝分列指数 2～20 mitoses/10HPF 及び／又は Ki67 値が 2%超～20%

出典：［5.3.5.2-4 海外 729 試験 解析帳票 Table 14.1.7.2］

2.7.6.8.4　有効性

海外 726 試験では、ATG 剤の長期投与の有効性を評価するため、海外 726 試験でプラセボが割り付けられ PD と判定されたために ATG 剤に投与を変更した被験者であっても、海外 726 試験の開始時に割り付けられた群に従って評価した。

2.7.6.8.4.1　有効性の主要解析

（1）無増悪生存期間（PFS）

ATG 剤の長期投与により PFS の顕著な延長を認めた（表 2.7.6.8-5）。ATG 剤群（海外 726 試験及び海外 729 試験で共に ATG 剤の投与を受けた群、LA:LA 群）の PFS の中央値は 154.14 週（95%CI : 123.57 週～237.43 週）すなわち約 39 ヵ月であった。これに対しプラセボ群（海外 726 試験でプラセボの投与を受け、海外 729 試験で ATG 剤の投与を受けた群、PB:LA 群）の PFS の中央値は 72.00 週（95%CI : 48.43 週～84.57 週）すなわち約 18 ヵ月であった。

表 2.7.6.8-5　PFSのカプラン・マイヤー（ITT集団）

ATG 剤 120 mg (N=101)					プラセボ (N=103)				
Survival time	No. events	No. censored	No. at risk	Survival estimate	Survival time	No. events	No. censored	No. at risk	Survival estimate
0 weeks	0	0	101	1.0000	0 weeks	0	0	103	1.0000
24 weeks	10	7	84	0.8959	24 weeks	8	8	87	0.9191
48 weeks	19	11	71	0.7962	48 weeks	30	14	59	0.6750
72 weeks	24	16	61	0.7396	72 weeks	46	14	43	0.4919
96 weeks	31	19	51	0.6545	96 weeks	55	22	26	0.3844
120 weeks	33	28	40	0.6255	102 weeks	61	42	0	0.2168
144 weeks	40	28	33	0.5160					
168 weeks	43	30	28	0.4686					
192 weeks	44	31	26	0.4519					
216 weeks	46	32	23	0.4171					
240 weeks	48	33	20	0.3800					
264 weeks	49	35	17	0.3600					
288 weeks	50	41	10	0.3323					
312 weeks	51	43	7	0.2907					
336 weeks	51	44	6	0.2907					
360 weeks	51	45	5	0.2907					
384 weeks	51	47	3	0.2907					
408 weeks	51	49	1	0.2907					
409 weeks	51	50	0	0.2907					
Median (95%CI)	154.14 weeks (123.57, 237.43)				72.00 weeks (48.43, 84.57)				

N＝各群の被験者数
注：PFS の期間は RECIST（ver.1.0）基準で PD（海外 726 試験での中央判定又は海外 729 試験の実施医療機関での判定）及び死亡をイベントとした。プラセボ群から非盲検の ATG 剤群に移行した被験者の腫瘍評価は要約からは除外した。中央値の推定値はカプラン・マイヤー法に基づき算出した。
出典：［5.3.5.2-4 海外 729 試験 解析帳票 Table 14.2.1.1.1］

2.7.6.8.4.2　探索的解析

（1）次の PD 又は死亡

次の PD 又は死亡までの時間は、海外 726 試験で PD を認めた時点から次の PD までの期間と定義し、海外 726 試験でプラセボ投与中に PD と判定され海外 729 試験に移行した被験者 32 名の部分集団について検討を行った。海外 729 試験の完了時点で、32 名中 20 名（62.5%）の被験者が海外 729 試験中に再度、PD と判定され、3 名（9.4%）が死亡した。次の PD 又は死亡までの期間の中央値は 76.14 週（95%CI：40.29 週～106.86 週）であった。

（2）ATG 剤の投与を受けた被験者での PFS

海外 729 試験又は海外 726 試験のいずれかで ATG 剤の投与を受けた被験者の PFS を図 2.7.6.8-2 に示した。図のカプランマイヤー曲線は群間で異なっていた（ATG 剤群：海外 726 試験で ATG 剤の投与を開始した被験者群、プラセボ（SD）群：海外 726 試験でプラセボを投与され投与終了時に SD と判定後に海外 729 試験に移行した被験者群、プラセボ（PD）群：海外 726 試験でプラセボを投与され PD と判定後に海外 729 試験に移行した被験者群）。

プラセボ（PD）群の予後は不良であり、一方、被験者数が少なくデータに制限はあるものの、プラセボ（SD）群では、転帰が改善していた。プラセボ（PD）群では海外 726 試験で既に増悪を認めており、プラセボ（SD）群では既に 96 週間の安定（SD）を認めていたことから、本結果は当然のことと考えられた。

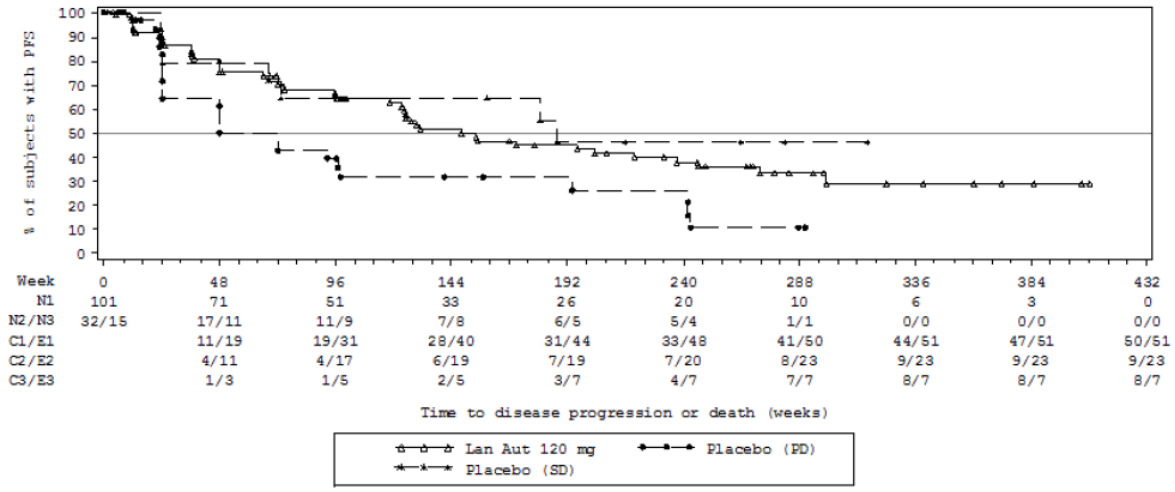


図 2.7.6.8-2　海外 726 試験又は海外 729 試験のいずれかでATG剤の投与を受けた被験者のPFS

Lan Aut＝ATG 剤
N1＝ATG 剤群のリスク集団の被験者数、N2＝プラセボ（PD）群のリスク集団の被験者数、
N3＝プラセボ群（SD）のリスク集団の被験者数
プラセボ（PD）＝海外 729 試験に移行する前に海外 726 試験でプラセボ投与を受け PD と判定された被験者
プラセボ（SD）＝海外 726 試験でプラセボ投与を受け安定（SD）と判定され海外 729 試験に移行した被験者
C1/E1＝打ち切りの累積件数／ATG 剤群での累積イベント件数
C2/E2＝打ち切りの累積件数／プラセボ（PD）群での累積イベント件数
C3/E3＝打ち切りの累積件数／プラセボ（SD）群での累積イベント件数
注：全例が海外 726 試験又は海外 729 試験で ATG 剤を投与された。
出典：[5.3.5.2-4 海外 729 試験 解析帳票 Figure 1.4.1]

（3）海外 726 試験の 96 週後で SD であった被験者の PFS

海外 726 試験の 96 週後で SD であった被験者の部分集団での 96 週以降のイベント数は PFS の主要解析の場合と同じであった。すなわち、ATG 剤群では 19/41 名（46.3%）であったのに対し、プラセボ群では 6/14 名（42.9%）で増悪を認めた。SD であった被験者について解析した場合、原点は同じであった。

2.7.6.8.4.3　全生存期間（OS）

死亡例は ATG 剤群 で 21 名、プラセボ群で 20 名であり両群の OS はいずれも中央値に至らず、統計学的な有意差を認めなかった（ログランク検定、P=0.8811）[5.3.5.2-4　海外 729 試験　Figure 6]。

2.7.6.8.5　安全性

2.7.6.8.5.1　有害事象の要約

（1）全治験期間の有害事象の要約

有害事象を発現した被験者は海外 726 試験から海外 729 試験の期間（全治験期間）中 ATG 剤を投与された LA:LA 群で 40/42 名（95.2%）、プラセボ投与の後に ATG 剤を投与された PB:LA 群で 46/47 名（97.9%）であり、両群間の発現割合は類似していた。治験薬と因果関係のある有害事象を発現した被験者は LA:LA 群で 27/42 名（64.3%）、PB:LA 群で 28/47 名（59.6%）であり、両群間の発現割合は類似していた（表 2.7.6.8-6）。重度の有害事象を発現した被験者は LA:LA 群で 18/42 名（42.9%）、PB:LA 群で 20/47 名（42.6%）であり、両群間の発現割合は類似していた。また、重篤な有害事象を発現した被験者は LA:LA 群で 17/42 名（40.5%）、PB:LA 群で 20/47 名（42.6%）であり、両群間の発現割合は類似していた。有害事象により死亡した被験者は 3/89 名（3.4%）であり、有害事象のために治験を中止した被験者は 5/89 名（5.6%）であった。

表 2.7.6.8-6　全治験期間の有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	LA:LA (N=42)	PB:LA (N=47)	Total (N=89)
	n (%)		
Any adverse event	40 (95.2)	46 (97.9)	86 (96.6)
Any AE	40 (95.2)	46 (97.9)	86 (96.6)
Intensity of AEs			
Severe	18 (42.9)	20 (42.6)	38 (42.7)
Moderate	17 (40.5)	23 (48.9)	40 (44.9)
Mild	4 (9.5)	3 (6.4)	7 (7.9)
Missing	1 (2.4)	0	1 (1.1)
Causality of Es			
Related	27 (64.3)	28 (59.6)	55 (61.8)
Not related	13 (31.0)	18 (38.3)	31 (34.8)
Causality and intensity of AEs			
Related and severe	2 (4.8)	2 (4.3)	4 (4.5)
Related and moderate	15 (35.7)	11 (23.4)	26 (29.2)
Related and mild	10 (23.8)	15 (31.9)	25 (28.1)
Unrelated and severe	2 (4.8)	6 (12.8)	8 (9.0)
Unrelated and moderate	9 (21.4)	9 (19.1)	18 (20.2)
Unrelated and mild	2 (4.8)	3 (6.4)	5 (5.6)
SAEs	17 (40.5)	20 (42.6)	37 (41.6)
Treatment related SAEs	3 (7.1)	3 (6.4)	6 (6.7)
AEs leading to withdrawal	2 (4.8)	3 (6.4)	5 (5.6)
AEs leading to death	1 (2.4)	2 (4.3)	3 (3.4)
Deaths [a)]	2 (4.8)	3 (6.4)	5 (5.6)

LA:LA＝海外 726 試験で ATG 剤、次いで海外 729 試験で ATG 剤の投与、N＝各群の被験者数、n＝被験者数、
PB:LA＝海外 726 試験でプラセボ、次いで海外 729 試験で ATG 剤の投与
注；発現割合は N に基づいて実施した。
複数の有害事象が同じ被験者に発現した場合、最も因果関係（関連あり>関連なし）が強く、重症度が最も高い（重度>判定欠測> 中等度> 軽度）事象を集計した。因果関係と重症度の交差分類では被験者を最も関連性の強い事象の中で重症度の高い項目に要約した。因果関係が欠測の有害事象は治験薬と因果関係ありに含めた。
a）死亡は、有害事象による死亡、有害事象以外の事象による死亡、PD 及び他の理由での死亡を集計した。
出典：［5.3.5.2-4 海外 729 試験 Table 9、Table 14.3.1.1.1］

（2）海外 729 試験の有害事象の要約

海外 729 試験では 76/89 名（85.4%）に有害事象が発現し（表 2.7.6.8-7）、39/89 名（43.8%）に治験薬と因果関係のある有害事象が発現した。治験薬と因果関係のある重篤な有害事象は 4/89 名（4.5%）に発現した。LA:LA 群では有害事象が 34/42 名（81.0%）、重篤な有害事象は 11/42 名（26.2%）、治験薬と因果関係のある有害事象は 17/42 名（40.5%）、治験薬と因果関係のある重篤な有害事象は 2/42 名（4.8%）に発現した。

表 2.7.6.8-7　海外 729 試験の有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	LA:LA (N=42)	PB:LA (N=47)	Total (N=89)
	n (%)		
Any adverse event	34 (81.0)	42 (89.4)	76 (85.4)
Any AE	34 (81.0)	42 (89.4)	76 (85.4)
Intensity of AEs			
Severe	12 (28.6)	13 (27.7)	25 (28.1)
Moderate	16 (38.1)	22 (46.8)	38 (42.7)
Mild	6 (14.3)	7 (14.9)	13 (14.6)
Causality of AEs			
Related	17 (40.5)	22 (46.8)	39 (43.8)
Not related	17 (40.5)	20 (42.6)	37 (41.6)
Causality and intensity of AEs			
Related and severe	1 (2.4)	2 (4.3)	3 (3.4)
Related and moderate	4 (9.5)	8 (17.0)	12 (13.5)
Related and mild	12 (28.6)	12 (25.5)	24 (27.0)
Unrelated and severe	7 (16.7)	4 (8.5)	11 (12.4)
Unrelated and moderate	6 (14.3)	10 (21.3)	16 (18.0)
Unrelated and mild	4 (9.5)	6 (12.8)	10 (11.2)
SAEs	11 (26.2)	14 (29.8)	25 (28.1)
Treatment related SAEs	2 (4.8)	2 (4.3)	4 (4.5)
AEs leading to withdrawal	2 (4.8)	3 (6.4)	5 (5.6)
AEs leading to death	1 (2.4)	2 (4.3)	3 (3.4)
Deaths [a)]	2 (4.8)	3 (6.4)	5 (5.6)

LA:LA＝海外 726 試験で ATG 剤、次いで海外 729 試験で ATG 剤の投与、N＝各群の被験者数、n＝被験者数、
PB:LA＝海外 726 試験でプラセボ、次いで海外 729 試験で ATG 剤の投与
注；発現割合は N に基づいて実施した。
複数の有害事象が同じ被験者に発現した場合、最も因果関係（関連あり>関連なし）が強く、重症度が最も高い（重度>判定欠測> 中等度> 軽度）事象を集計した。因果関係と重症度の交差分類では被験者を最も関連性の強い事象の中で重症度の高い項目に要約した。因果関係が欠測の有害事象は治験薬と因果関係ありに含めた。
a) 死亡は、有害事象による死亡、有害事象以外の事象による死亡、PD 及び他の理由での死亡を集計した。
出典：［5.3.5.2-4 海外 729 試験 Table 10］

（3）全治験期間の有害事象

全治験期間で最もよく認めた有害事象の SOC は、「胃腸障害」（74/89 名、83.1%）、「感染症および寄生虫症」（54/89 名、60.7%）、「代謝および栄養障害」（46/89 名、51.7%）、及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（45/89 名、50.6%）であった（表 2.7.6.8-8）。LA:LA 群で最もよく認めた有害事象の SOC は、「胃腸障害」（34/42 名、81.0%）、「代謝および栄養障害」（27/42 名、64.3%）、「感染症および寄生虫症」（25/42 名、59.5%）、及び「神経系障害」（24/42 名、57.1%）であった。

最もよく認めた有害事象は、「下痢」（43/89 名、48.3%）であり、次いでよく認めた有害事象は「腹痛」（32/89 名、36.0%）、「胆石症」（25/89 名、28.1%）、「嘔吐」（19/89 名、21.3%）及び「便秘」（18/89 名、20.2%）であった。LA:LA 群で最もよく認めた有害事象は、「下痢」（17/42 名、40.5%）であり、次いでよく認めた有害事象は、「腹痛」（16/42 名、38.1%）、「胆石症」（14/42 名、33.3%）、「嘔吐」（12/42 名、28.6%）、「便秘」（11/42 名、26.2%）、及び「悪心」（9/42 名、21.4%）であった［5.3.5.2-4 海外 729 試験 Table 11］。

表 2.7.6.8-8　全治験期間に 10%以上の被験者に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

System organ class Preferred term	LA:LA (N=42)		PB:LA (N=47)		Total (N=89)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
Any AE	40 (95.2)	821	46 (97.9)	782	86 (96.6)	1603
Gastrointestinal disorders	34 (81.0)	244	40 (85.1)	251	74 (83.1)	495
Diarrhoea	17 (40.5)	63	26 (55.3)	60	43 (48.3)	123
Nausea	9 (21.4)	33	7 (14.9)	21	16 (18.0)	54
Abdominal pain	16 (38.1)	24	16 (34.0)	25	32 (36.0)	49
Constipation	11 (26.2)	16	7 (14.9)	13	18 (20.2)	29
Vomiting	12 (28.6)	14	7 (14.9)	18	19 (21.3)	32
Flatulence	6 (14.3)	10	5 (10.6)	12	11 (12.4)	22
Dyspepsia	6 (14.3)	7	4 (8.5)	10	10 (11.2)	17
Abdominal distension	6 (14.3)	6	7 (14.9)	12	13 (14.6)	18
Abdominal pain upper	5 (11.9)	6	12 (25.5)	16	17 (19.1)	22
Steatorrhoea	3 (7.1)	4	5 (10.6)	5	8 (9.0)	9
Rectal haemorrhage	2 (4.8)	2	6 (12.8)	6	8 (9.0)	8
Haemorrhoids	0	-	5 (10.6)	5	5 (5.6)	5
Musculoskeletal and connective tissue disorders	21 (50.0)	78	21 (44.7)	64	42 (47.2)	142
Arthralgia	6 (14.3)	14	9 (19.1)	17	15 (16.9)	31
Back pain	5 (11.9)	6	12 (25.5)	18	17 (19.1)	24
Musculoskeletal pain	5 (11.9)	6	3 (6.4)	3	8 (9.0)	9
Infections and infestations	25 (59.5)	73	29 (61.7)	88	54 (60.7)	161
Upper respiratory tract infection	5 (11.9)	10	4 (8.5)	4	9 (10.1)	14
Bronchitis	5 (11.9)	8	7 (14.9)	8	12 (13.5)	16
Urinary tract infection	4 (9.5)	7	7 (14.9)	8	11 (12.4)	15
Nasopharyngitis	6 (14.3)	6	9 (19.1)	23	15 (16.9)	29

LA:LA＝海外 726 試験で ATG 剤、次いで海外 729 試験で ATG 剤の投与、N＝各群の被験者数、m＝件数、
n＝有害事象が発現した被験者数、PB:LA＝海外 726 試験でプラセボ、次いで海外 729 試験で ATG 剤の投与
一つの SOC で同じ被験者に複数の事象が発現した場合は SOC では 1 名と集計した。発現割合は N に基づき算出した。
事象名：MedDRA Version 18.1
出典：［5.3.5.2-4 海外 729 試験 Table 11］

表 2.7.6.8-8　全治験期間に 10%以上の被験者に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System organ class Preferred term	LA:LA (N=42)		PB:LA (N=47)		Total (N=89)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
Nervous system disorders	24 (57.1)	64	9 (19.1)	24	33 (37.1)	88
Dizziness	9 (21.4)	15	3 (6.4)	3	12 (13.5)	18
Headache	9 (21.4)	11	7 (14.9)	12	16 (18.0)	23
General disorders and administration site conditions	20 (47.6)	51	25 (53.2)	70	45 (50.6)	121
Fatigue	8 (19.0)	12	9 (19.1)	12	17 (19.1)	24
Asthenia	7 (16.7)	7	7 (14.9)	8	14 (15.7)	15
Pyrexia	1 (2.4)	2	5 (10.6)	9	6 (6.7)	11
Metabolism and nutrition disorders	27 (64.3)	43	19 (40.4)	35	46 (51.7)	78
Decreased appetite	6 (14.3)	10	8 (17.0)	11	14 (15.7)	21
Hyperglycaemia	6 (14.3)	6	1 (2.1)	1	7 (7.9)	7
Diabetes mellitus	3 (7.1)	3	5 (10.6)	5	8 (9.0)	8
Skin and subcutaneous tissue disorders	15 (35.7)	43	16 (34.0)	48	31 (34.8)	91
Rash	6 (14.3)	11	3 (6.4)	5	9 (10.1)	16
Investigations	12 (28.6)	32	13 (27.7)	21	25 (28.1)	53
Weight decreased	3 (7.1)	3	6 (12.8)	8	9 (10.1)	11
Psychiatric disorders	12 (28.6)	31	4 (8.5)	4	16 (18.0)	35
Insomnia	6 (14.3)	8	1 (2.1)	1	7 (7.9)	9
Vascular disorders	17 (40.5)	28	14 (29.8)	20	31 (34.8)	48
Hypertension	10 (23.8)	15	6 (12.8)	7	16 (18.0)	22
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	11 (26.2)	24	12 (25.5)	28	23 (25.8)	52
Oropharyngeal pain	5 (11.9)	6	2 (4.3)	3	7 (7.9)	9
Renal and urinary disorders	11 (26.2)	20	3 (6.4)	3	14 (15.7)	23
Hepatobiliary disorders	14 (33.3)	19	14 (29.8)	22	28 (31.5)	41
Cholelithiasis	14 (33.3)	18	11 (23.4)	13	25 (28.1)	31
Neoplasms benign, malignant and unspecified (inclcysts and polyps)	8 (19.0)	19	7 (14.9)	8	15 (16.9)	27
Injury, poisoning and procedural co mplications	8 (19.0)	13	11 (23.4)	49	19 (21.3)	62
Cardiac disorders	5 (11.9)	8	7 (14.9)	8	12 (13.5)	16
Blood and lymphatic system disorders	7 (16.7)	7	8 (17.0)	10	15 (16.9)	17
Endocrine disorders	5 (11.9)	7	2 (4.3)	2	7 (7.9)	9
Eye disorders	4 (9.5)	6	7 (14.9)	12	11 (12.4)	18
Ear and labyrinth disorders	5 (11.9)	5	2 (4.3)	2	7 (7.9)	7
Reproductive system and breast disorders	3 (7.1)	4	8 (17.0)	8	11 (12.4)	12

LA:LA＝海外 726 試験で ATG 剤、次いで海外 729 試験で ATG 剤の投与、N＝各群の被験者数、m＝件数、
n＝有害事象が発現した被験者数、PB:LA＝海外 726 試験でプラセボ、次いで海外 729 試験で ATG 剤の投与
一つの SOC で同じ被験者に複数の事象が発現した場合は SOC では 1 名と集計した。発現割合は N に基づき算出した。
事象名：MedDRA Version 18.1
出典：［5.3.5.2-4 海外 729 試験 Table 11］

（4）海外 729 試験の有害事象

海外 729 試験で最もよく認めた有害事象の SOC は、「胃腸障害」（51/89 名、57.3%）、「感染症および寄生虫症」（39/89 名、43.8%）、「代謝および栄養障害」（32/89 名、36.0%）、及び「筋骨格系および結合組織障害」（28/89 名、31.5%）であった（表 2.7.6.8-9）。LA:LA 群で最もよく認めた有害事象の SOC は、「胃腸障害」（20/42 名、47.6%）、「感染症および寄生虫症」（18/42 名、42.9%）、及び「代謝および栄養障害」（17/42 名、40.5%）であった。

海外 729 試験で最もよく認めた有害事象は、「下痢」（23/89 名、25.8%）であり、次いでよく認めた有害事象は「腹痛」（17/89 名、19.1%）、「胆石症」（16/89 名、18.0%）、「悪心」（13/89 名、14.6%）及び「上腹部痛」（13/89 名、14.6%）であった。LA:LA 群で最もよく認めた有害事象は、「胆石症」（9/42 名、21.4%）であり、次いでよく認めた有害事象は、「下痢」（8/42 名、19.0%）、「悪心」（7/42 名、16.7%）、「嘔吐」（7/42 名、16.7%）、及び「腹痛」（7/42 名、16.7%）であった［5.3.5.2-4 海外 729 試験 Table 12］。

表 2.7.6.8-9　海外 729 試験で 10%以上の被験者に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

System organ class Preferred term	LA:LA (N=42)		PB:LA (N=47)		Total (N=89)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
Any AE	34 (81.0)	404	42 (89.4)	471	76 (85.4)	875
Gastrointestinal disorders	20 (47.6)	113	31 (66.0)	133	51 (57.3)	246
Diarrhoea	8 (19.0)	28	15 (31.9)	26	23 (25.8)	54
Nausea	7 (16.7)	15	6 (12.8)	11	13 (14.6)	26
Constipation	5 (11.9)	8	4 (8.5)	6	9 (10.1)	14
Vomiting	7 (16.7)	8	5 (10.6)	12	12 (13.5)	20
Abdominal pain	7 (16.7)	7	10 (21.3)	14	17 (19.1)	21
Dyspepsia	5 (11.9)	5	2 (4.3)	4	7 (7.9)	9
Abdominal pain upper	3 (7.1)	4	10 (21.3)	11	13 (14.6)	15
Steatorrhoea	2 (4.8)	2	5 (10.6)	5	7 (7.9)	7
Musculoskeletal and connective tissue disorders	13 (31.0)	36	15 (31.9)	46	28 (31.5)	82
Arthralgia	4 (9.5)	6	6 (12.8)	12	10 (11.2)	18
Back pain	3 (7.1)	3	7 (14.9)	11	10 (11.2)	14
Infections and infestations	18 (42.9)	33	21 (44.7)	51	39 (43.8)	84
Bronchitis	3 (7.1)	6	7 (14.9)	7	10 (11.2)	13
Urinary tract infection	2 (4.8)	2	5 (10.6)	6	7 (7.9)	8
Nervous system disorders	15 (35.7)	31	5 (10.6)	11	20 (22.5)	42
Metabolism and nutrition disorders	17 (40.5)	25	15 (31.9)	25	32 (36.0)	50
Decreased appetite	4 (9.5)	5	5 (10.6)	6	9 (10.1)	11
Investigations	10 (23.8)	23	10 (21.3)	14	20 (22.5)	37
Skin and subcutaneous tissue disorders	9 (21.4)	21	10 (21.3)	25	19 (21.3)	46
Rash	5 (11.9)	6	2 (4.3)	3	7 (7.9)	9

LA:LA＝海外 726 試験で ATG 剤、次いで海外 729 試験で ATG 剤の投与、N＝各群の被験者数、m＝件数、
n＝有害事象が発現した被験者数、PB:LA＝海外 726 試験でプラセボ、次いで海外 729 試験で ATG 剤の投与
一つの SOC で同じ被験者に複数の事象が発現した場合は SOC では 1 名と集計した。発現割合は N に基づき算出した。
事象名：MedDRA Version 18.1
出典：［5.3.5.2-4 海外 729 試験 Table 12］

表 2.7.6.8-9　海外 729 試験で 10%以上の被験者に発現した有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

System organ class Preferred term	LA:LA (N=42)		PB:LA (N=47)		Total (N=89)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
General disorders and administration site conditions	9 (21.4)	20	16 (34.0)	45	25 (28.1)	65
Fatigue	5 (11.9)	7	4 (8.5)	6	9 (10.1)	13
Psychiatric disorders	7 (16.7)	16	1 (2.1)	1	8 (9.0)	17
Renal and urinary disorders	7 (16.7)	15	2 (4.3)	2	9 (10.1)	17
Hepatobiliary disorders	10 (23.8)	13	9 (19.1)	14	19 (21.3)	27
Cholelithiasis	9 (21.4)	12	7 (14.9)	9	16 (18.0)	21
Neoplasms benign, malignant and unspecified (inclcysts and polyps)	7 (16.7)	13	4 (8.5)	5	11 (12.4)	18
Vascular disorders	9 (21.4)	13	9 (19.1)	13	18 (20.2)	26
Hypertension	5 (11.9)	6	5 (10.6)	5	10 (11.2)	11
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	7 (16.7)	10	9 (19.1)	19	16 (18.0)	29
Blood and lymphatic system disorders	5 (11.9)	5	5 (10.6)	6	10 (11.2)	11
Cardiac disorders	3 (7.1)	4	5 (10.6)	6	8 (9.0)	10
Injury, poisoning and procedural co mplications	3 (7.1)	3	9 (19.1)	37	12 (13.5)	40
Reproductive system and breast disorders	2 (4.8)	2	5 (10.6)	5	7 (7.9)	7

LA:LA＝海外 726 試験で ATG 剤、次いで海外 729 試験で ATG 剤の投与、N＝各群の被験者数、m＝件数、
n＝有害事象が発現した被験者数、PB:LA＝海外 726 試験でプラセボ、次いで海外 729 試験で ATG 剤の投与
一つの SOC で同じ被験者に複数の事象が発現した場合は SOC では 1 名と集計した。発現割合は N に基づき算出した。
事象名：MedDRA Version 18.1
出典：［5.3.5.2-4 海外 729 試験 Table 12］

（5）全治験期間の治験薬と因果関係のある有害事象（副作用）

全治験期間の副作用を表 2.7.6.8-10 に示した。

全治験期間に副作用は 55/89 名（61.8%）の被験者に発現し（LA:LA 群では 27/42 名、64.3%）、最もよく認めた副作用は「下痢」（28/89 名、31.5%）及び「胆石症」（18/89 名、20.2%）であった。SOC「神経系障害」に含まれる副作用を発現した被験者の割合は、LA:LA 群で 11.9%（5/42 名）、PB:LA 群で 2.1%（1/47 名）であり、PB:LA 群に比べ LA:LA 群で高かった。また、SOC「代謝および栄養障害」に含まれる副作用を発現した被験者の割合は、LA:LA 群で 16.7%（7/42 名）、PB:LA 群で 2.1%（1/47 名）であり、PB:LA 群に比べ LA:LA 群で高かった。

表 2.7.6.8-10　全治験期間の副作用（安全性解析対象集団）

System organ class Preferred term	LA:LA (N=42)		PB:LA (N=47)		Total (N=89)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
Any treatment related AE	27 (64.3)	137	28 (59.6)	82	55 (61.8)	219
Gastrointestinal disorders	18 (42.9)	76	22 (46.8)	48	40 (44.9)	124
Diarrhoea	13 (31.0)	39	15 (31.9)	31	28 (31.5)	70
Abdominal pain	7 (16.7)	8	2 (4.3)	2	9 (10.1)	10
Nausea	2 (4.8)	7	1 (2.1)	1	3 (3.4)	8
Flatulence	3 (7.1)	4	2 (4.3)	2	5 (5.6)	6
Steatorrhoea	3 (7.1)	4	4 (8.5)	4	7 (7.9)	8
Abdominal distension	2 (4.8)	2	2 (4.3)	2	4 (4.5)	4
Dyspepsia	2 (4.8)	2	0	-	2 (2.2)	2
Pancreatic insufficiency	2 (4.8)	2	1 (2.1)	1	3 (3.4)	3
Vomiting	2 (4.8)	2	0	-	2 (2.2)	2
Abdominal discomfort	1 (2.4)	1	1 (2.1)	1	2 (2.2)	2
Abdominal pain lower	1 (2.4)	1	1 (2.1)	1	2 (2.2)	2
Abdominal pain upper	1 (2.4)	1	1 (2.1)	1	2 (2.2)	2
Abdominal rigidity	1 (2.4)	1	0	-	1 (1.1)	1
Constipation	1 (2.4)	1	0	-	1 (1.1)	1
Defaecation urgency	1 (2.4)	1	0	-	1 (1.1)	1
Pancreatitis	0	-	2 (4.3)	2	2 (2.2)	2
General disorders and administration site conditions	8 (19.0)	20	8 (17.0)	15	16 (18.0)	35
Injection site pain	4 (9.5)	4	4 (8.5)	5	8 (9.0)	9
Injection site pruritus	2 (4.8)	3	1 (2.1)	1	3 (3.4)	4
Injection site rash	1 (2.4)	3	0	-	1 (1.1)	3
Chills	1 (2.4)	2	0	-	1 (1.1)	2
Fatigue	2 (4.8)	2	0	-	2 (2.2)	2
Injection site mass	1 (2.4)	2	1 (2.1)	2	2 (2.2)	4
Injection site granuloma	1 (2.4)	1	0	-	1 (1.1)	1
Injection site haematoma	1 (2.4)	1	1 (2.1)	1	2 (2.2)	2
Injection site nodule	1 (2.4)	1	3 (6.4)	3	4 (4.5)	4
Injection site reaction	1 (2.4)	1	0	-	1 (1.1)	1
Asthenia	0	-	1 (2.1)	1	1 (1.1)	1
Injection site induration	0	-	2 (4.3)	2	2 (2.2)	2
Hepatobiliary disorders	10 (23.8)	13	8 (17.0)	9	18 (20.2)	22
Cholelithiasis	10 (23.8)	13	8 (17.0)	9	18 (20.2)	22
Nervous system disorders	5 (11.9)	9	1 (2.1)	1	6 (6.7)	10
Lethargy	2 (4.8)	6	0	-	2 (2.2)	6
Headache	2 (4.8)	2	1 (2.1)	1	3 (3.4)	3
Dizziness	1 (2.4)	1	0	-	1 (1.1)	1
Metabolism and nutrition disorders	7 (16.7)	7	1 (2.1)	1	8 (9.0)	8
Hyperglycaemia	4 (9.5)	4	1 (2.1)	1	5 (5.6)	5
Decreased appetite	1 (2.4)	1	0	-	1 (1.1)	1
Electrolyte imbalance	1 (2.4)	1	0	-	1 (1.1)	1
Glucose tolerance impaired	1 (2.4)	1	0	-	1 (1.1)	1

LA:LA＝海外 726 試験で ATG 剤、次いで海外 729 試験で ATG 剤の投与、
PB:LA＝海外 726 試験でプラセボ、次いで海外 729 試験で ATG 剤の投与、N＝各群の被験者数、
n＝有害事象が発現した被験者数、m＝件数。
一つの SOC で同じ被験者に複数の事象が発現した場合は SOC では 1 名と集計した。発現割合は N に基づき算出した。
事象名：MedDRA Version18.1
出典：［5.3.5.2-4 海外 729 試験 Table 14］

表 2.7.6.8-10　全治験期間の副作用（安全性解析対象集団）（続き）

System organ class Preferred term	LA:LA (N=42)		PB:LA (N=47)		Total (N=89)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (7.1)	6	2 (4.3)	4	5 (5.6)	10
Dry skin	1 (2.4)	2	0	-	1 (1.1)	2
Alopecia	1 (2.4)	1	1 (2.1)	1	2 (2.2)	2
Hair growth abnormal	1 (2.4)	1	0	-	1 (1.1)	1
Pruritus generalised	1 (2.4)	1	0	-	1 (1.1)	1
Rash	1 (2.4)	1	0	-	1 (1.1)	1
Pruritus	0	-	1 (2.1)	2	1 (1.1)	2
Skin mass	0	-	1 (2.1)	1	1 (1.1)	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (4.8)	2	0	-	2 (2.2)	2
Back pain	1 (2.4)	1	0	-	1 (1.1)	1
Bone pain	1 (2.4)	1	0	-	1 (1.1)	1
Psychiatric disorders	2 (4.8)	2	0	-	2 (2.2)	2
Depression	1 (2.4)	1	0	-	1 (1.1)	1
Emotional disorder	1 (2.4)	1	0	-	1 (1.1)	1
Endocrine disorders	1 (2.4)	1	0	-	1 (1.1)	1
Hypothyroidism	1 (2.4)	1	0	-	1 (1.1)	1
Investigations	1 (2.4)	1	0	-	1 (1.1)	1
Glycosylated haemoglobin increased	1 (2.4)	1	0	-	1 (1.1)	1
Infections and infestations	0	-	1 (2.1)	1	1 (1.1)	1
Oral herpes	0	-	1 (2.1)	1	1 (1.1)	1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	-	1 (2.1)	2	1 (1.1)	2
Tumour haemorrhage	0	-	1 (2.1)	1	1 (1.1)	1
Tumour necrosis	0	-	1 (2.1)	1	1 (1.1)	1
Reproductive system and breast disorders	0	-	1 (2.1)	1	1 (1.1)	1
Gynaecomastia	0	-	1 (2.1)	1	1 (1.1)	1

LA:LA＝海外 726 試験で ATG 剤、次いで海外 729 試験で ATG 剤の投与、
PB:LA＝海外 726 試験でプラセボ、次いで海外 729 試験で ATG 剤の投与、N＝各群の被験者数、
n＝有害事象が発現した被験者数、m＝件数。
一つの SOC で同じ被験者に複数の事象が発現した場合は SOC では 1 名と集計した。発現割合は N に基づき算出した。
事象名：MedDRA Version18.1
出典：［5.3.5.2-4 海外 729 試験 Table 14］

（6）海外 729 試験の副作用

海外 729 試験で発現した副作用を表 2.7.6.8-11 に示した。

海外 729 試験では副作用を発現した被験者は 39/89 名（43.8%）であり、LA:LA 群では副作用を発現した被験者は 17/42 名（40.5%）であった。海外 729 試験期間中に最もよく認めた副作用は「下痢」（16/89 名、18.0%）及び「胆石症」（13/89 名、14.6%）であった。

LA:LA 群において副作用を発現した被験者の割合は海外 726 試験で 54.8%（23/42 名）、海外 729 試験で 40.5%（17/42 名）であり、海外 729 試験では海外 726 試験より低かった。また、LA:LA 群において SOC「胃腸障害」の副作用を発現した被験者の割合は海外 726 試験で 40.5%（17/42 名）、海外 729 試験で 16.7%（7/42 名）であり、海外 729 試験では海外 726 試験より低かった。

表 2.7.6.8-11　海外 729 試験で発現した副作用（安全性解析対象集団）

System organ class Preferred term	LA:LA (N=42)		PB:LA (N=47)		Total (N=89)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
Any treatment related AE	17 (40.5)	50	22 (46.8)	49	39 (43.8)	99
Gastrointestinal disorders	7 (16.7)	23	17 (36.2)	25	24 (27.0)	48
Diarrhoea	4 (9.5)	14	12 (25.5)	16	16 (18.0)	30
Nausea	1 (2.4)	3	0	-	1 (1.1)	3
Steatorrhoea	2 (4.8)	2	4 (8.5)	4	6 (6.7)	6
Abdominal discomfort	1 (2.4)	1	0	-	1 (1.1)	1
Abdominal pain upper	1 (2.4)	1	1 (2.1)	1	2 (2.2)	2
Dyspepsia	1 (2.4)	1	0	-	1 (1.1)	1
Flatulence	1 (2.4)	1	0	-	1 (1.1)	1
Abdominal distension	0	-	1 (2.1)	1	1 (1.1)	1
Abdominal pain	0	-	1 (2.1)	1	1 (1.1)	1
Abdominal pain lower	0	-	1 (2.1)	1	1 (1.1)	1
Pancreatitis	0	-	1 (2.1)	1	1 (1.1)	1
Hepatobiliary disorders	7 (16.7)	9	6 (12.8)	7	13 (14.6)	16
Cholelithiasis	7 (16.7)	9	6 (12.8)	7	13 (14.6)	16
General disorders and administration site conditions	3 (7.1)	7	8 (17.0)	12	11 (12.4)	19
Injection site pruritus	2 (4.8)	3	1 (2.1)	1	3 (3.4)	4
Fatigue	1 (2.4)	1	0	-	1 (1.1)	1
Injection site haematoma	1 (2.4)	1	0	-	1 (1.1)	1
Injection site mass	1 (2.4)	1	1 (2.1)	2	2 (2.2)	3
Injection site pain	1 (2.4)	1	3 (6.4)	3	4 (4.5)	4
Asthenia	0	-	1 (2.1)	1	1 (1.1)	1
Injection site induration	0	-	2 (4.3)	2	2 (2.2)	2
Injection site nodule	0	-	3 (6.4)	3	3 (3.4)	3
Metabolism and nutrition disorders	3 (7.1)	3	1 (2.1)	1	4 (4.5)	4
Decreased appetite	1 (2.4)	1	0	-	1 (1.1)	1
Electrolyte imbalance	1 (2.4)	1	0	-	1 (1.1)	1
Hyperglycaemia	1 (2.4)	1	1 (2.1)	1	2 (2.2)	2
Nervous system disorders	2 (4.8)	3	0	-	2 (2.2)	3
Lethargy	1 (2.4)	2	0	-	1 (1.1)	2
Dizziness	1 (2.4)	1	0	-	1 (1.1)	1
Endocrine disorders	1 (2.4)	1	0	-	1 (1.1)	1
Hypothyroidism	1 (2.4)	1	0	-	1 (1.1)	1

LA:LA＝海外 726 試験で ATG 剤、次いで海外 729 試験で ATG 剤の投与、
PB:LA＝海外 726 試験でプラセボ、次いで海外 729 試験で ATG 剤の投与、N＝各群の被験者数、
n＝有害事象が発現した被験者数、m＝件数。
一つの SOC で同じ被験者に複数の事象が発現した場合は SOC では 1 名と集計した。発現割合は N に基づき算出した。
事象名：MedDRA Version18.1
出典：［5.3.5.2-4 海外 729 試験 Table 15］

表 2.7.6.8-11　海外 729 試験で発現した副作用（安全性解析対象集団）（続き）

System organ class Preferred term	LA:LA (N=42)		PB:LA (N=47)		Total (N=89)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
Investigations	1 (2.4)	1	0	-	1 (1.1)	1
Glycosylated haemoglobin increased	1 (2.4)	1	0	-	1 (1.1)	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (2.4)	1	0	-	1 (1.1)	1
Bone pain	1 (2.4)	1	0	-	1 (1.1)	1
Psychiatric disorders	1 (2.4)	1	0	-	1 (1.1)	1
Emotional disorder	1 (2.4)	1	0	-	1 (1.1)	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (2.4)	1	1 (2.1)	1	2 (2.2)	2
Hair growth abnormal	1 (2.4)	1	0	-	1 (1.1)	1
Skin mass	0	-	1 (2.1)	1	1 (1.1)	1
Infections and infestations	0	-	1 (2.1)	1	1 (1.1)	1
Oral herpes	0	-	1 (2.1)	1	1 (1.1)	1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	0	-	1 (2.1)	2	1 (1.1)	2
Tumour haemorrhage	0	-	1 (2.1)	1	1 (1.1)	1
Tumour necrosis	0	-	1 (2.1)	1	1 (1.1)	1

LA:LA＝海外 726 試験で ATG 剤、次いで海外 729 試験で ATG 剤の投与、
PB:LA＝海外 726 試験でプラセボ、次いで海外 729 試験で ATG 剤の投与、N＝各群の被験者数、
n＝有害事象が発現した被験者数、m＝件数。
一つの SOC で同じ被験者に複数の事象が発現した場合は SOC では 1 名と集計した。発現割合は N に基づき算出した。
事象名：MedDRA Version18.1
出典：［5.3.5.2-4 海外 729 試験 Table 15］

2.7.6.8.5.2　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

2.7.6.8.5.2.1　死亡

全治験期間で有害事象による死亡例は 3/89 名（3.4%）で認め、治験薬との因果関係ありと判断された事象はなかった。このうち 1 名（「進行性脳卒中」）は LA:LA 群であり、残る 2 名（「突然死」及び「転倒」）は PB:LA 群であった。

2.7.6.8.5.2.2　その他の重篤な有害事象

全治験期間で重篤な有害事象は 37/89 名（41.6%）の被験者に発現した（表 2.7.6.8-12）。重篤な有害事象の発現割合は LA:LA 群（17/42 名、40.5%）と PB:LA 群（20/47 名、42.6%）で類似しており、ATG 剤長期投与では重篤な有害事象について累積効果がないことが示唆された。SOC で最も発現頻度の高かったのは、「胃腸障害」で、LA:LA 群で 6/42 名（14.3%）、PB:LA 群で 9/47 名（19.1%）であり、両群で発現頻度は類似していた。個々の重篤な有害事象では、4 名で認めた「腹痛」は全て PB:LA 群でありその他の重篤な有害事象の発現は 2 名以下であった。全体として重篤な有害事象の発現割合は低く、平均 4.2 年間の治験期間で両群間に臨床的に問題のある違いは認めなかった。

表 2.7.6.8-12　全治験期間で 2 名以上の被験者に発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

System organ class Preferred term	LA:LA (N=42)		PB:LA (N=47)		Total (N=89)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
Any SAE	17 (40.5)	28	20 (42.6)	49	37 (41.6)	77
Gastrointestinal disorders	6 (14.3)	8	9 (19.1)	17	15 (16.9)	25
Ileus	2 (4.8)	2	0	-	2 (2.2)	2
Abdominal pain	0	-	4 (8.5)	5	4 (4.5)	5
Abdominal pain upper	0	-	2 (4.3)	2	2 (2.2)	2
Pancreatitis	0	-	2 (4.3)	2	2 (2.2)	2
Infections and infestations	2 (4.8)	4	3 (6.4)	3	5 (5.6)	7
Urinary tract infection	2 (4.8)	2	0	-	2 (2.2)	2
Vascular disorders	2 (4.8)	3	1 (2.1)	1	3 (3.4)	4
Hepatobiliary disorders	2 (4.8)	2	2 (4.3)	3	4 (4.5)	5
Cholelithiasis	2 (4.8)	2	0	-	2 (2.2)	2
Metabolism and nutrition disorders	2 (4.8)	2	2 (4.3)	2	4 (4.5)	4
Nervous system disorders	2 (4.8)	2	0	-	2 (2.2)	2
Renal and urinary disorders	2 (4.8)	2	0	-	2 (2.2)	2
General disorders and administration site conditions	1 (2.4)	1	2 (4.3)	3	3 (3.4)	4
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	1 (2.4)	1	2 (4.3)	2	3 (3.4)	3
Cardiac disorders	0	-	3 (6.4)	3	3 (3.4)	3
Injury, poisoning and procedural complications	0	-	4 (8.5)	6	4 (4.5)	6
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	-	2 (4.3)	2	2 (2.2)	2
Psychiatric disorders	0	-	2 (4.3)	2	2 (2.2)	2
Confusional state	0	-	2 (4.3)	2	2 (2.2)	2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	-	2 (4.3)	2	2 (2.2)	2

LA:LA＝海外 726 試験で ATG 剤、次いで海外 729 試験で ATG 剤の投与、
PB:LA＝海外 726 試験でプラセボ、次いで海外 729 試験で ATG 剤の投与、m＝発現件数、N＝各群の被験者数、
n＝重篤な有害事象が発現した被験者数
一つの SOC で同じ被験者に複数の事象が発現した場合は SOC では 1 名と集計した。発現割合は N に基づき算出した。発現割合は N に基づき算出した。
事象名：MedDRA Version18.1
出典：［5.3.5.2-4 海外 729 試験 Table 16］

2.7.6.8.5.2.3　　重篤な副作用

全治験期間で重篤な副作用は 6 名（LA:LA 群で 3 名、PB:LA 群で 3 名）に発現し、海外 729 試験期間中では 4 名の被験者に発現した（LA:LA 群及び PB:LA 群で各 2 名）。PB:LA 群で原疾患に関連すると考えられる「腫瘍壊死」を発現した被験者は治験を中止した（表 2.7.6.8-13）。

表 2.7.6.8-13　全治験期間中に発現した重篤な副作用（安全性解析対象集団）

Subject ID	Primary SOC Preferred term	Intensity	Action	Outcome	Reported in:
LA:LA					
25000700002	Hepatobiliary disorders Cholelithiasis	Mild	None	Not Recovered	Study 729
	Hepatobiliary disorders Cholelithiasis	Mild	None		Study 729
	Hepatobiliary disorders Cholelithiasis	Severe	None	Recovered	Study 729
61600500040	Hepatobiliary disorders Cholelithiasis	Mild	None	Recovered	Study 729
82600100004	Metabolism and nutrition disorders Hyperglycaemia	Moderate	None	Recovered	Study 726
PB:LA					
25000100004	Gastrointestinal disorders Pancreatitis	Moderate	None	Recovered	Study 729
38000200001	Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps) Tumour necrosis	Severe	Drug withdrawn	Recovered with sequelae	Study 729
82600200002	Gastrointestinal disorders Pancreatitis	Moderate	None	Recovered	Study 726

LA:LA＝海外 726 試験で ATG 剤、次いで海外 729 試験で ATG 剤の投与、
PB:LA＝海外 726 試験でプラセボ、次いで海外 729 試験で ATG 剤の投与
事象名：MedDRA Version 18.1
出典：［5.3.5.2-4 海外 729 試験 Table 18］

2.7.6.8.5.2.4　その他の重要な有害事象

海外 729 試験で治験の中止に至った有害事象の要約を表 2.7.6.8-14 に示した。LA:LA 群では 1 名が「イレウス」、1 名が「進行性脳卒中」により治験を中止したが、治験責任医師はいずれの事象も治験薬には因果関係はないと判断した。

PB:LA 群では 1 名が「突然死」、1 名が「転倒」により治験を中止したが、治験責任医師はいずれの事象も治験薬には因果関係はないと判断した。PB:LA 群ではその他 1 名の被験者が「腫瘍壊死」及び「腫瘍出血」のために治験を中止した。両事象とも治験薬との因果関係ありと判断された。

表 2.7.6.8-14　海外 729 試験中に治験中止に至った有害事象

System organ class Preferred term	LA:LA (N=42)		PB:LA (N=47)		Total (N=89)	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
Any AE leading to withdrawal	2 (4.8)	2	3 (6.4)	4	5 (5.6)	6
Gastrointestinal disorders	1 (2.4)	1	0	-	1 (1.1)	1
Ileus	1 (2.4)	1	0	-	1 (1.1)	1
Nervous system disorders	1 (2.4)	1	0	-	1 (1.1)	1
Stroke in evolution	1 (2.4)	1	0	-	1 (1.1)	1
General disorders and administration site conditions	0	-	1 (2.1)	1	1 (1.1)	1
Sudden death	0	-	1 (2.1)	1	1 (1.1)	1
Injury, poisoning and procedural complications	0	-	1 (2.1)	1	1 (1.1)	1
Fall	0	-	1 (2.1)	1	1 (1.1)	1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	0	-	1 (2.1)	2	1 (1.1)	2
Tumour haemorrhage	0	-	1 (2.1)	1	1 (1.1)	1
Tumour necrosis	0	-	1 (2.1)	1	1 (1.1)	1

LA:LA＝海外 726 試験で ATG 剤、次いで海外 729 試験で ATG 剤の投与、
PB:LA＝海外 726 試験でプラセボ、次いで海外 729 試験で ATG 剤の投与、m＝発現件数、N＝各群の被験者数、n＝発現例数。
一つの SOC で同じ被験者に複数の事象が発現した場合は SOC では 1 名と集計した。発現割合は N に基づき算出した。
事象名：MedDRA Version 18.1
出典：［5.3.5.2-4 海外 729 試験 Table 19］

2.7.6.8.5.3　臨床検査値の評価

全治験期間で SOC「臨床検査」に分類される有害事象は 25/89 名（28.1%）に発現した［LA:LA 群 12/42 名（28.6%）、PB:LA 群 13/47 名（27.7%）］。臨床検査値異常に関連する LA:LA 群の有害事象は、「血中アルカリホスファターゼ増加」、「γ - グルタミルトランスフェラーゼ増加」、「ビタミン D 減少」がそれぞれ 2 名、「血中ビリルビン増加」、及び「グリコヘモグロビン増加」が 1 名であった。このうち、「グリコヘモグロビン増加」は治験薬との因果関係ありと判断された［5.3.5.2-4 海外 729 試験 Table 14.3.1.2］。

臨床検査値異常の重篤な有害事象はなかった。

2.7.6.8.5.4　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

（1）バイタルサイン

両群で治験中にバイタルサイン、体重、又は BMI の平均値にベースラインからの臨床的に問題となる変動はなかった。すべての測定値の平均値には、ベースラインからの軽度の変動を認めたが、治験を通じて、全体的に一貫していた。

（2）心電図

両群で ECG の各パラメータの平均値には、ベースラインからの臨床的に問題となる変化は認めなかった。すべての測定値の平均値にはベースラインからの中等度の変動を認めたが、治験を通じて、全体的に一貫していた。

PB:LA 群の被験者（20300100010）に海外 726 試験のベースラインで「慢性心房細動」、

Week 48 で「心房細動」、Week 96 で WPW 症候群、海外 729 試験の Week 0 及び Week48 で「心房細動」を認めた。

（3）胆嚢超音波診断

全治験期間で「胆石症」は LA:LA 群の 14/42 名（33.3%）、PB:LA 群の 11/47 名（23.4%）に発現した（表 2.7.6.8-8）。海外 729 試験では LA:LA 群の 9/42 名（21.4%）、PB:LA 群の 7/47 名（14.9%）に「胆石症」が発現した（表 2.7.6.8-9）。

2.7.6.8.6　結論

（1）有効性の結論

ATG 剤 120 mg の長期投与により統計学的に有意な PFS の延長を認めた。ATG 剤 120 mg を投与された 101 名の PFS の中央値は 154.14 週（95%CI：123.57 週～237.43 週）であり、海外 726 試験でプラセボを投与された 103 名の PFS の中央値は 72.00 週（95%CI：48.43 週～84.57 週）であり、82.1 週の改善を認めた。

海外 726 試験でプラセボを投与され PD と判定され、海外 729 試験で ATG 剤 120 mg 投与に変更した 20/32 名（62.5%）では次の PD を認め、3/32 名（9.4%）が死亡した。海外 729 試験での次の PD までの期間の中央値は 76.14 週（95%CI：40.29 週～106.86 週）であった。

海外 729 試験の OS は ATG 剤群及びプラセボ群のいずれも中央値に至らず、統計学的な有意差を認めなかった。

（2）安全性の結論

ATG 剤 120 mg の最大 409 週間（約 7.8 年間）の投与で被験者集団の臨床検査値、バイタルサイン、又は心電図に有害な影響は認めなかった。

有害事象を発現した被験者の割合は LA:LA 群では 95.2%（40/42 名）、PB:LA 群で 97.9%（46/47 名）であり、両群の割合は類似していた。

LA:LA 群において、海外 729 試験で有害事象を発現した被験者の割合（34/42 名、81.0%）は海外 726 試験で有害事象を発現した被験者の割合（39/42 名、92.9%）よりも低く、重度の有害事象及び重篤な有害事象を発現した被験者の割合は両試験で類似していた。

海外 729 試験において、有害事象を発現した被験者の割合は PB:LA 群で 89.4%（42/47 名）、LA:LA 群で 81.0%（34/42 名）であり、重度の有害事象を発現した被験者の割合は PB:LA 群で 27.7%（13/47 名）、LA:LA 群で 28.6%（12/42 名）であり、重篤な有害事象を発現した被験者の割合は PB:LA 群で 29.8%（14/47 名）、LA:LA 群で 26.2%（11/42 名）であり、いずれの割合にも重要な違いは認めなかった。

海外 729 試験では有害事象による死亡例は 3/89 名（7.1%）で認め、治験薬との因果関係ありと判断された事象はなかった。このうち 1 名（「進行性脳卒中」）は LA:LA 群であり、残る 2 名（「突然死」及び「転倒」）は PB:LA 群であった。

海外 729 試験では重篤な副作用は 4 名に報告された（LA:LA 群：「胆石症」2 名、PB:LA 群：「膵炎」1 名及び「腫瘍壊死」1 名）。「腫瘍壊死」は原疾患に関連するものと考えられた。

有害事象の大部分は治験薬の投与に影響する事象ではなく、5/89 名（5.6%）が有害事象のために治験を中止した。

全治験期間で最もよく認めた有害事象は胃腸障害で、主に「下痢」と「腹痛」であった。LA:LA 群において、SOC「胃腸障害」に含まれる有害事象を発現した被験者の割合は海外 726 試験で 73.8%（31/42 名）、海外 729 試験で 47.6%（20/42 名）であり、海外 729 試験で低かった。また「下痢」を発現した被験者の割合は海外 726 試験で 38.1%（16/42 名）、海外 729 試験で 19.0%（8/42 名）であり、「腹痛」を発現した被験者の割合は海外 726 試験で 28.6%（12/42 名）、海外 729 試験で 16.7%（7/42 名）であり、いずれも海外 729 試験で低かった。海外 726 試験に比べ海外 729 試験で 10%以上高い割合で発現した事象はなかった。

海外 729 試験において、SOC「胃腸障害」に含まれる有害事象を発現した被験者の割合は PB：LA 群で 66.0%（31/47 名）、LA:LA 群で 47.6%（20/42 名）であり、LA:LA 群で低かった。また「下痢」を発現した被験者の割合は PB：LA 群で 31.9%（15/47 名）、LA:LA 群で 19.0%（8/42 名）であり、「上腹部痛」を発現した被験者の割合は PB：LA 群で 21.3%（10/47 名）、LA:LA 群で 7.1%（3/42 名）であり、いずれも LA:LA 群で低かった。PB：LA 群に比べ LA:LA 群で 10%以上高い割合で発現した事象はなかった。

全治験期間で「胆石症」は 25/89 名（28.1%）に認め、LA:LA 群では海外 726 試験で 6/42 名（14.3%）、海外 729 試験で 9/42 名（21.4%）に発現した。海外 729 試験では LA:LA 群で 9/42 名（21.4%）、PB：LA 群で 7/47 名（14.9%）に発現した。「胆石症」の程度は軽度から中等度であり、2 名の「胆石症」は重篤な有害事象として報告された。「胆石症」で治験を中止した被験者はなかった。

長期投与試験で新たな安全性の懸念は認められなかった。

2.7.6.9　カルチノイド腫瘍に伴う症状改善のためにATG剤（60 mg、90 mg、又は 120 mg）を4 週ごとに 1 回､6 ヵ月間皮下投与した際の有効性及び安全性を検討する非盲検、多施設共同、用量調節、第II/III相試験［5.3.5.2-5, E-47-52030-718（参考資料）］

2.7.6.9.1　試験の概要

表 2.7.6.9-1　試験方法

項　　目	内　　容
治験の標題	カルチノイド腫瘍に伴う症状改善のために ATG 剤（60 mg、90 mg、又は 120 mg）を 4 週ごとに 1 回、6 ヵ月間皮下投与した際の有効性及び安全性を検討する非盲検、多施設共同、用量調節、第 II/III 相試験
治験実施計画書番号	E-47-52030-718
開発のフェーズ	第 II／III 相試験
目　　的	主要目的： ATG 剤 60 mg、90 mg、又は 120 mg の有効性をカルチノイド腫瘍の患者での 6 ヵ月投与後の症状（下痢又は潮紅）の改善で評価する。 副次的目的： ATG 剤 60 mg、90 mg、又は 120 mg の有効性を投与各月後の症状（下痢及び／又は潮紅）の改善で評価する。 ATG 剤 60 mg、90 mg、又は 120 mg の有効性を以下のパラメータで評価する。 腫瘍マーカー（5-HIAA 及び CgA） QOL（EORTC QLQ-C30 質問票） 安全性： 有害事象、血液学検査、血液生化学検査、尿検査、及び胆嚢超音波検査
治験デザイン	非盲検、多施設共同、並行群間比較、用量調節試験
診断及び主な組入れ基準	男性又は女性の被験者、18 歳以上の被験者、症候性カルチノイド腫瘍の患者［血管作動性ペプチド分泌腫瘍（VIP オーマ）を除く］でオクトレオスキャンが登録前 6 ヵ月に実施されている被験者、投与開始前 1 週間に 24 時間で 3 回以上の排便及び／又は 24 時間で中等度又は重度の潮紅のあることが確認されている被験者、ソマトスタチンアナログの治療歴のない被験者又は症状の再発が見込まれる十分な期間治療を中止している被験者、及び WHO パフォーマンスステータスが 2 以下の被験者。

表 2.7.6.9-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
被験者数	計画時：60 名 ITT 集団：71 名 PPS：35 名 PK 解析対象集団：69 名 安全性解析対象集団：71 名
治験薬	被験薬： ATG 剤 60 mg、90 mg、120 mg バッチ番号： ATG 剤 60 mg：JBSY、KBBB、KBNH、KBNJ ATG 剤 90 mg：JBPS、JBQ7、KBNK、KBNL ATG 剤 120 mg：KBBC、KBNG、JBSZ、KBNF、LBBW、LBB2
投与量及び投与方法	ATG 剤 60 mg、90 mg、又は 120 mg を臀部の深部皮下に 28 日ごとに 1 回、6 ヵ月間投与した。 Visit 1 及び Visit 2 では全例に ATG 剤 90 mg を投与し、Visit 3 以降は被験者の前回投与への反応性を評価し、無反応例では次用量に増量、反応例では次用量に減量した。用量が 120 mg に達した被験者ではその後は 120 mg を治験完了まで維持した。最高用量は 120 mg、最低用量は 60 mg とした。
治験期間	6 ヵ月
検査・観察項目	表 2.7.6.9-2 参照
検査・観察時期	表 2.7.6.9-2 参照
評価項目（方法）及び評価基準	有効性： 患者を最も悩ませている症状を治験責任医師が標的症状（下痢又は潮紅）として特定した。症状の評価は毎日、患者日誌に記録した。反応例を 1 日当たりの下痢又は潮紅（標的症状）の 1 日平均発現回数がベースラインから 50%以上減少した被験者と定義し、主要評価項目とした。 腫瘍マーカーはベースライン及び治験終了まで 1 ヵ月ごとに評価した。 EORTC QLQ-C30 質問票はベースライン、Month 2（Visit 3）及び Month 6（Visit 7）で評価した。 安全性： 有害事象の性質及び発現数、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、胆嚢超音波検査、身体所見、バイタルサイン、並びに併用薬

表 2.7.6.9-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
主要評価項目に関する統計及び解析方法	統計学的検定は計画しなかった。治療効果の評価は要約統計量及びグラフにて行った。標的症状の反応例の割合については、E-47-52030-718 試験（以下、海外 718 試験）の精度を説明するために得点法を用いて、両側 95%CI を算出した。 有効性の解析対象集団として ITT 集団及び PPS を定義し、ITT 集団を有効性解析の主要解析対象集団とした。主要評価項目の要約統計量［6 ヵ月時の反応例の割合（%）］は ITT 集団及び PPS で算出した。主要推論は Last observation carried forward（LOCF）法［被験者の欠測値を最直前の観測値で Month 6（Visit 7）まで補完した］にて行った。結果の頑健性を評価するために observed cases（OC）法（欠測値は欠測のままとし実際のデータだけを用いる）も実施した。PK 及び安全性解析はそれぞれ、PK 集団及び安全性解析対象集団にて実施した。
結　　論	71 名の被験者を対象にして実施した非盲検試験の結果、ATG 剤の深部皮下 28 日ごとに 6 回投与には、カルチノイド腫瘍に伴う臨床症状（下痢及び潮紅）の改善に臨床的ベネフィットが期待できることを示唆した。最もよく認める消化器系有害事象（「腹痛」、「下痢」、「嘔吐」、及び「悪心」）についての ATG 剤の忍容性は一般に良好であった。
実施施設	ベルギーその他計 8 ヵ国の 20 施設
治験期間	最初の被験者の登録日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の被験者の終了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
報告書作成日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

表 2.7.6.9-2 検査・観察時期

	Visit 0 Screening	Visit 1 Baseline	Visit 2 Month 1	Visit 3 Month 2	Visit 4 Month 3	Visit 5 Month 4	Visit 6 Month 5	Visit 7† Month 6
Informed consent	x							
Inclusion / exclusion	x	x						
Demography	x							
Physical examination / vital signs		x						x
Medical history	x							
Concomitant medication	x	x	x	x	x	x	x	x
Haematology	x		x		x			x
Biochemistry	x		x		x			x
Urinalysis	x		x		x			x
Pregnancy test		x						x
Gallbladder echotomography		x						x
Diary card training	x							
Issue diary card	x	x	x	x	x	x	x	
Symptom assessment		x	x	x	x	x	x	x
Blood for PK evaluation		x	x	x	x	x	x	x
Tumour markers		x	x	x	x	x	x	x
EORTC-C30 QOL questionnaire		x		x				x
Lanreotide Autogel® injection – 90 mg		x	x					
Lanreotide Autogel® dose titration				x	x	x	x	
Adverse events		x	x	x	x	x	x	x

† 早期中止又は Visit 7

2.7.6.9.2　　被験者の内訳

被験者は 8 ヵ国の実施医療機関 20 施設から組入れた。計 75 名がスクリーニングを受け、71 名が治験薬を投与された。治験薬を投与されなかった 4 名中 3 名は、スクリーニング終了時に症状の発現が不十分であるための同意撤回であり、1 名は他の理由による同意撤回であった。

16 名が治験終了前に中止した。治験中止の主な理由は効果不十分 5 名（7%）、死亡を含めた有害事象 5 名（7%）であった。効果不十分で中止した 5 名中 3 名は Month 4（Visit 5）後、1 名は Month 2（Visit 3）後、他の 1 名は Month 3（Visit 4）後に治験を中止した。有害事象で中止した 4 名は、それぞれ Month 1（Visit 2）、2（Visit 3）、3（Visit 4）、及び 4（Visit 5）後に治験を中止した。治験中止の理由は図 2.7.6.9-1 に要約した。

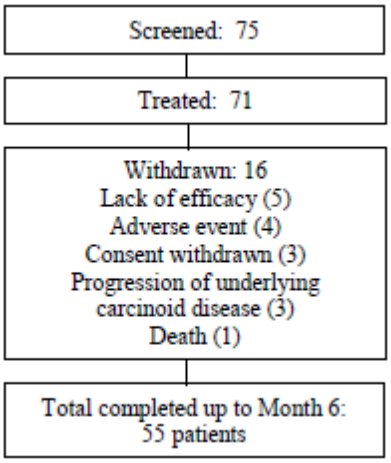


図 2.7.6.9-1　被験者の内訳（全症例）

出典：［5.3.5.2-5 海外 718 試験 Figure 2］

2.7.6.9.3　　被験者背景

すべての被験者の統計学的特性は治験実施計画書の統計学的特性の基準（18 歳以上の男性又は女性）を満たしており、男性が 37/71 名（52%）、女性が 34/71 名（48%）であった（表 2.7.6.9-3）。

表 2.7.6.9-3　統計学的特性

Demographic parameter	Details	
Age (years)	N Mean 標準偏差 Range	71 59.9 11.8 28-80
Sex n (%)	Male Female	37 (52) 34 (48)
Race	Caucasian Black	70 (99) 1 (1)

出典：[5.3.5.2-5 海外 718 試験 Table 3]

（1）腫瘍の評価

腫瘍と診断されてからの期間の中央値は 29 ヵ月（範囲：0 ヵ月～166 ヵ月）であった（表 2.7.6.9-4）。7 名のオクトレオスキャンの結果は陰性であった（これはオクトレオスキャンの陽性率が標準で 85%であることと一致している）。ITT 集団の 19 名の被験者では、オクトレオスキャンは治験登録後に実施された。基準が適用されていることから前回のオクトレオスキャンから数ヵ月間陰性であった。主な腫瘍原発部位は中腸（mid-gut）であった（47 名、66%）。

表 2.7.6.9-4　腫瘍の評価

Assessment	Details	
Months since first diagnosis	N Mean (標準偏差) Median Range	71 40.7 (37.4) 29.0 0-166
Months since last octreoscan	N Mean (標準偏差) Median Range	71 2.0 (6.6) 0.0 -5-49
Octreoscan result n (%)	Positive Negative Missing	63 (90) 7 (10) 1
Site of tumour n (%)	Mid-gut Fore-gut Hind-gut Other	47 (66) 4 (6) 1 (1) 19 (27)

N＝群の被験者数、n＝評価のある被験者数
出典：[5.3.5.2-5 海外 718 試験 Table 5]

2.7.6.9.4　有効性

2.7.6.9.4.1　有効性の主要解析

反応例は標的症状の 1 日平均発現回数（下痢の発現回数、又は中等度若しくは重度の潮紅の発現回数）がベースラインから 50%以上減少した被験者である。

ITT 集団では Month 6（Visit 7）における標的症状に対する反応例は（LOCF 法により欠測値を補完した場合）、71 名中 27 名（38%）であった（表 2.7.6.9-5）。PPS での結果も標的症状での反応例は 14/35 名（40%）が標的症状での反応例であり、ITT 集団の結果に類似しており、解析対象集団間の結果に一貫性を認めた。

表 2.7.6.9-5　Month 6（Visit 7）での標的症状の反応例（ITT集団及びPPS）

Timepoint	Population	Proportion of responders	Percentage of responders (%)	95%CI of percentage of responders (%)
Month 6 (LOCF)	ITT	27/71	38	(28,50)
	PPS	14/35	40	(26,56)
Month 6 (OC)	ITT	23/53	43	(31,57)
	PPS	12/25	48	(30,67)

ITT＝Intent-to treat、LOCF＝Last obserbation carry forward（欠測の最直前のデータによる補完）、
OC＝observed cases（欠測値は欠測のままとし実際のデータだけを用いる方法）、PPS＝per Protocol set
出典：［5.3.5.2-5 海外 718 試験 Table 8］

2.7.6.9.4.2　有効性の副次的解析

（1）全期間での標的症状反応例

LOCF 法で Month 6（Visit 7）に標的症状反応例であった被験者の 20/27 名（74%）では、2 回目の治験薬投与後から反応を認めた（表 2.7.6.9-6）。治験薬への反応を認めた被験者の大半では投与開始後 2 ヵ月以内に反応を認め、これらの被験者は治験期間を通して反応例であった。

軽度の潮紅の発現を集計に含めた場合の Month 6（Visit 7）での標的症状反応例の割合（24/71 名、34%）が、軽度を除いた場合（27/71 名、38%）に比べて著しく低下することがなかったことから、ATG 剤は軽度の潮紅の症状軽減でも中等度及び重度の潮紅の症状軽減に劣ることがないことが示唆された。

表 2.7.6.9-6　Month 1、2、3、4、5、及び 6 での標的症状反応例（ITT集団）

Visit	Proportion of responders	Percentage of responders (%)	95%CI of percentage of responders (%)
Month 1 (Visit 2)	15/70	21	(13,32)
Month 2 (Visit 3)	22/67	33	(23,45)
Month 3(Visit 4)	23/66	35	(24,47)
Month 4 (Visit 5)	26/61	43	(31,55)
Month 5 (Visit 6)	25/55	45	(33,58)
Month 6 (Visit 7)	23/53	43	(31,57)
Month 6 (LOCF)	27/71	38	(28,50)

出典：［5.3.5.2-5 海外 718 試験 Table 9］

（2）Month 1、2、3、4、5 及び 6 での反応例

各測定時点での欠測値を LOCF 法で補完して標的症状（下痢及び潮紅）のデータの要約を表 2.7.6.9-7 に示した。各症状について発現回数、ベースラインからの変化量及び反応例の割合を示した。各評価時点で下痢及び潮紅の発現回数の変化量は、臨床的にも統計学的にも有意に減少した。

表 2.7.6.9-7　Month 1、2、3、4、5、及び 6 での下痢及び潮紅

		Month					
		1	2	3	4	5	6
Flushing (n=31)	Mean（標準偏差）Episodes	2.2 (2.5)	1.9 (2.8)	1.8 (3.0)	1.7 (3.0)	1.7 (3.1)	1.7 (3.0)
	Δ from Baseline	-0.8 (-21%) p=0.006	-1.1 (-48%) p<0.001	-1.3 (-56%) p=0.001	-1.3 (-56%) p=0.001	-1.3 (-57%) p<0.001	-1.3 (-56%) p=0.001
	Responders (%)	39%	58%	61%	71%	65%	65%
Diarrhoea (n=40)	Mean（標準偏差）Episodes	4.1 (2.3)	4.0 (2.2)	4.0 (2.2)	3.9 (2.2)	3.8 (2.3)	3.9 (2.2)
	Δ from Baseline	-0.9 (-15%) p<0.001	-1.0 (-18%) p<0.001	-1.0 (-16%) p<0.001	-1.2 (-20%) p<0.001	-1.2 (-21%) p<0.001	-1.1 (-19%) p<0.001
	Responders (%)	8%	13%	13%	15%	23%	18%

Δ＝変化量、n＝評価のある被験者数
出典：[5.3.5.2-5 海外 718 試験 Table 11]

（3）Month 1、2、3、4、5、及び 6 での潮紅の重症度

潮紅の重症度の平均値は治験中、堅調に減少した。Month 6（Visit 7）までに重症度の平均値は 33%減少した（LOCF 法）。

（4）標的症状としての下痢及び潮紅

下痢を標的症状とした場合の下痢の発現回数は Month 1（Visit 2）で減少し、この減少量は Month 6（Visit 7）でも継続していた［(LOCF 法）ベースライン : 5.03、Month 6（Visit 7）: 3.85］。中央値のベースラインからの変化量の平均値は治験中におよそ-1 で、この減少は Month 1（Visit 2）から認めた（表 2.7.6.9-8）。

表 2.7.6.9-8　下痢を標的症状とした場合のMonth 1、2、3、4、5、及び 6 での下痢の発現回数

Visit	Change from baseline in mean values		
	N	Median	Range
Baseline	39	4.71	2.1, 13.3
Month 1 (Visit 2)	39	-0.92	-3.4, 2.2
Month 2 (Visit 3)	39	-1.00	-4.5, 1.3
Month 3 (Visit 4)	38	-0.91	-4.1, 2.3
Month 4 (Visit 5)	36	-1.05	-4.3, 2.5
Month 5 (Visit 6)	30	-1.02	-4.4, 2.2
Month 6 (Visit 7)	29	-0.96	-4.2, 2.7
Month 6 (LOCF)	39	-1.14	-4.5, 2.7

N＝被験者数
出典：[5.3.5.2-5 海外 718 試験 Table 13]

（5）腫瘍マーカー

1）5-HIAA

Month 6（Visit 7）までに 5-HIAA 濃度の中央値は 24%減少した（LOCF 法）。表 2.7.6.9-9 に Month 6（Visit 7）でのベースラインからの変化量を示した。ベースラインで 5-HIAA 濃度が 10 mg/24 時間超であった被験者での変化量は被験者全体に比べ大きかった。

2）CgA

Month 6（Visit 7）までに CgA 濃度の中央値は 38%減少した（LOCF 法）。表 2.7.6.9-9 に Month 6（Visit 7）でのベースラインからの変化量を示した。ベースラインで CgA が 100 ng/ml 超であった被験者での中央値の減少は被験者全体と類似していた。

表 2.7.6.9-9　ベースライン値で分類したMonth 6（Visit 7）での 5-HIAA及びCgAのベースラインからの変化量

		Baseline	Month 6	ΔBaseline
5-HIAA				
All patients	N	68	71	69
	Mean	47	47	0
	標準偏差	76	82	59
	Median	19	14	-1
	Range	1 to 389	1 to 434	-169 to 241
Patients with baseline >10 mg/24 h	N	44	44	44
	Mean	70	70	0
	標準偏差	86	96	74
	Median	36	23	-9
	Range	12 to 389	5 to 434	-169 to 241
Chromogranin A				
All patients	N	69	71	69
	Mean	2027	1904	-150
	標準偏差	3140	2917	1307
	Median	344	215	-16
	Range	20 to >9000	19 to >9000	-6312 to 2598
Patients with baseline >100 ng/mL	N	50	50	50
	Mean	2773	2572	-202
	標準偏差	3409	3209	1536
	Median	641	648	-16
	Range	110 to >9000	40 to >9000	-6312 to 2598

Δ＝変化量、5-HIAA＝5-ヒドロキシインドール酢酸
出典：［5.3.5.2-5 海外 718 試験 解析帳票 Table 5.7A 、5.7B、Listing 5.7］

（6）Month 6（Visit 7）での EORTC QLQ-C30（LOCF 法）

EORTC QLQ-C30 質問票の要約統計量を表 2.7.6.9-10 に示した。

表 2.7.6.9-10　ベースライン及びMonth 6（LOCF法）でのEORTC QLQ-C30 質問票（ITT集団）

Functional scale	Baseline			Change from baseline		
	N	Median	Range	N	Median	Range
Physical Functional Scale Score	71	80.0	27, 100	71	0.0	-73, 40
Role Functional Scale Score	71	66.7	0, 100	71	0.0	-100, 83
Cognitive Functional Scale Score	71	83.3	0, 100	71	0.0	-50, 50
Emotional Functional Scale Score	71	75.0	0, 100	71	0.0	-67, 50
Social Functional Scale Score	69	83.3	17, 100	69	0.0	-67, 67
Diarrhoea Individual Item Score	71	66.7	0, 100	70	-33.3	-100, 67
Global Health Status Scores	69	50.0	0, 100	67	0.0	-50, 67
Global QOL Scores	68	50.0	0, 100	68	0.0	-50, 67

LOCF＝Last obserbation carried forward、N＝被験者数
出典：［5.3.5.2-5 海外 718 試験 解析帳票 Tables 5.10A、5.10B、5.10C、5.10D、5.10E、5.10F、5.10G、5.10H］

下痢の項目以外の個々の項目のスコアの Month 6（Visit 7）でのベースラインからの変化量（LOCF 法）の中央値は、0.0 であった。下痢の項目のスコアの中央値は Month 6（Visit 7）でベースラインから 33.3 減少した（LOCF 法）。これは EORTC 質問票の 4 ポイント尺度での 1 ポイントの減少であり、下痢症状の改善を示唆している。Global Health Status 及び QOL スコアの中央値のベースラインからの変化量は 0 であった（LOCF 法）。

2.7.6.9.5　用量、血中濃度、及び反応性との関連性

ITT 集団で Month 6（Visit 7）で反応例と判定された被験者は、60 mg 群で 11/15 名（73%）、90 mg 群で 4/12 名（33%）、120 mg 群で 12/44 名（27%）であった（LOCF 法）。Month 6（Visit 7）で反応例であった 11/27 名（41%）は 60 mg、4/27 名（15%）は 90 mg、12/27 名（44%）は 120 mg の投与を受けていた（LOCF 法）。120 mg 以下の投与を受けて反応例であった被験者は 71 名中 27 名（38%）、90 mg 以下の投与を受けて反応例であった被験者は 15/71 名（21%）、60 mg の投与を受けて反応例であった被験者は 11/71 名（15%）であった（表 2.7.6.9-11）。

Visit 1～6 の ATG 剤の投与前にトラフ濃度を測定するために採血を行った。

表 2.7.6.9-11　Month 3（Visit 4）～Month 6（Visit 7）でのランレオチドの血中濃度（ng/mL）（ITT 集団）

Visit	Details	ATG 剤 (ng/mL)			
		All doses	60 mg	90 mg	120 mg
Month 3 (Visit 4)	N	60	16	3	41
	Mean (標準偏差)	3.327 (1.72)	2.409 (0.98)	3.045 (1.28)	3.706 (1.85)
	Median	3.014	2.369	2.715	3.482
	Range	0.670, 8.582	1.046, 4.463	1.960, 4.460	0.670, 8.582
Month 4 (Visit 5)	N	54	15	3	36
	Mean (標準偏差)	3.562 (1.85)	2.432 (0.65)	5.851 (2.18)	3.842 (1.92)
	Median	3.194	2.553	5.647	3.596
	Range	0.323, 8.794	1.201, 3.277	3.780, 8.125	0.323, 8.794
Month 5 (Visit 6)	N	50	13	6	31
	Mean (標準偏差)	3.872 (2.04)	2.573 (0.59)	4.858 (4.26)	4.226 (1.60)
	Median	3.446	2.577	3.324	4.024
	Range	1.431, 13.375	1.608, 3.668	2.178, 13.375	1.431, 7.798
Month 6 (Visit 7)	N	49	13	6	30
	Mean (標準偏差)	3.783 (2.06)	2.339 (0.57)	3.730 (1.58)	4.419 (2.26)
	Median	3.386	2.433	3.517	4.145
	Range	0.243, 12.759	1.499, 3.553	2.296, 6.523	0.243, 12.759

N=被験者数
出典：［5.3.5.2-5 海外 718 試験 Appendix 16.2.5 Table 4.4］

最終投与時前のトラフ濃度の平均値 ± 標準偏差は 60 mg 群が 2.34 ± 0.57 ng/mL、90 mg 群が 3.30 ± 1.16 ng/mL、120 mg 群が 4.10 ± 1.67 ng/mL であった。

6 名の被験者で非特異的結合率が 30%を超えており、6 名中 4 名に特異抗体が確認された。

2 名の被験者で 50%有効量（ED_{50}）557～736 pg/mL 及び 275 pg/mL の特異抗体が検出された。別の 2 名では親和性の低い抗体が検出された（ED_{50} は 589 pg/mL 及び 1813～1966 pg/mL）。

本治験は血中濃度（トラフ濃度）と治療に対する反応性の関連性を評価するデザインではないため、血中濃度と治療に対する反応性についての解析は行わなかった。

2.7.6.9.6　安全性

最も多くの被験者に投与された最終用量は ATG 剤 120 mg［45/71 名（63%）］であり、次いで 60 mg［15/71 名（21%）］であった。90 mg が最終用量であった被験者は 11/71 名（15%）であった（表 2.7.6.9-12）。

表 2.7.6.9-12　曝露量の要約（ITT集団）

Parameter	Details	
Duration of exposure (month)	N	71
	Mean (標準偏差)	5.1 (1.1)
	Median	5.5
	Range	1-6
Number of treatments received	1	71
	2	70
	3	68
	4	65
	5	58
	6	55
Mean dose (mg)	N	71
	Mean (標準偏差)	97.1 (16.1)
	Median	105.0
	Range	70-110
Last dose administered n (%)	60 mg	15 (21)
	90 mg	11 (15)
	120 mg	45 (63)

N=群の被験者数、n＝評価のある被験者数
出典：［5.3.5.2-5 海外 718 試験 Table 4.1］

2.7.6.9.6.1　有害事象の要約

本治験では 66/71 名（93%）の被験者に有害事象が発現した。重篤な有害事象が発現した被験者は 29/71 名（41%）であった。

表 2.7.6.9-13　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	ATG 剤 N = 71
Deaths n (%)	2 (3)
Patients with SAEs n (%)	29 (41)
Number of SAEs	52 [a)]
Treatment-related emergent SAEs	42
Patients with AEs associated with withdrawal n (%)	5 (7) [b)]
Patients with any AE n (%)	66 (93)
Number of AEs	310
Patients with any related AE n (%)	26 (37)
Related AEs	96
Patients with a mild related AEs n (%)	4 (6)
Patients with a moderate related AEs n (%)	14 (20)
Patients with a severe related AEs n (%)	7 (10)

N=群の被験者数、n＝被験者数
a）オクトレオスキャンのために入院した 11 名を含む。
b）死亡により中止した 1 名を含む。
出典：［5.3.5.2-5 海外 718 試験 解析帳票 Tables 6.1A、6.1B、6.2、6.3、Listing 6.2］

（1）有害事象

「消化管障害」（Gastrointestinal system disorders）（WHO-ART 器官別大分類）で最もよく認めた有害事象は、「腹痛」（abdominal pain）、「下痢」（diarrhoea）、「嘔吐」（vomiting）、及び「嘔気」（nausea）であった。「一般的全身障害」（Body as a whole – general disorders）（WHO-ART 器官別大分類）で最もよく認めた有害事象は、「疲労」（fatigue）及び「無力症」（asthenia）であった。「腹痛」（abdominal pain）及び「下痢」（diarrhoea）の発現件数は治験中に減少した［5.3.5.2-5 海外 718 試験 Appendix 16.2.7］。「頭痛」（headache）、「疼痛」（pain）及び「筋骨格痛」（skeletal pain）も 6 名（8%）の被験者に発現した比較的よくみられた有害事象であった。

表 2.7.6.9-14　5%以上の被験者に発現した有害事象、器官系別（安全性解析対象集団）

Body system Adverse event	Number of patients (%) N = 71
Any adverse event	66 (93)
Gastrointestinal system disorders	45 (63)
Abdominal pain	27 (38)
Diarrhoea	12 (17)
Vomiting	9 (13)
Nausea	7 (10)
Constipation	5 (7)
Body as a whole – general disorders	35 (49)
Fatigue	11 (15)
Asthenia	8 (11)
Pain	6 (8)
Back pain	4 (6)
Syncope	4 (6)
Central and peripheral nervous system disorders	14 (20)
Headache	6 (8)
Psychiatric disorders	14 (20)
Anorexia	7 (10)
Respiratory system disorders	14 (20)
Bronchitis	4 (6)
Vascular (extracardiac) disorders	5 (7)
Flushing	4 (6)
Liver and billiary system disorders	13 (18)
Cholelithiasis	7 (10)
Musculoskeletal system disorders	13 (18)
Skeletal pain	6 (8)

N＝群の被験者数
事象名：WHO-ART(世界保健機構医薬品副作用用語集)
出典：［5.3.5.2-5 海外 718 試験 解析帳票 Table 6.1A］

（2）治験の中止に至った有害事象

5 名の被験者が 7 件の有害事象により治験を中止した。治験の中止に至った有害事象は多くの器官別大分類（WHO-ART 器官別大分類）にわたっており、これらは、「回転性めまい」（vertigo）、「イレウス」（ileus）、「悪性新生物」（neoplasm malignant）、「肺炎」（pneumonia）、「脳血管障害」（cerebrovascular disorder）、「潮紅」（flushing）、及び「発汗増加」（sweating increased）であった。5 名中 1 名の被験者（Patient 06 at Centre 04）に 2 件の「回転性めまい」（vertigo）と各 1 件の「発汗増加」（sweating increased）及び「潮紅」（flushing）が発現した。その他の被験者は、1 件の有害事象のために治験を中止した。

1 名の被験者（Patient 01 at Centre 06）は、腫瘍の増悪のために昏睡に至り死亡した。

表 2.7.6.9-15　有害事象のために治験を中止した被験者（安全性解析対象集団）

Adverse event	Intensity	Number of Patients (%) N = 71
Any adverse event	-	5 (7)
Vertigo	Severe	1 (1)
Ileus	Severe	1 (1)
Neoplasm malignant	Severe	1 (1)
Pneumonia	Severe	1 (1)
Cerebrovascular disorder	Moderate	1 (1)
Flushing	Moderate	1 (1)
Sweating increased	Moderate	1 (1)

N＝被験者数
事象名：WHO-ART（世界保健機構医薬品副作用用語集）
出典：［5.3.5.2-5 海外 718 試験 Table 6.3］

2.7.6.9.6.2　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

2.7.6.9.6.2.1　死亡

ATG 剤の投与を受けた被験者で 2 名が死亡した。1 名（Patient 01 from Centre 06）には「悪性新生物」（neoplasm malignant）（腫瘍の増悪）が発現し、昏睡に至った後に死亡した。

その他の 1 名（Patient 01 at Centre 21）は、「脳血管障害」（ictus cerebri）が発現した後に死亡した。

2.7.6.9.6.2.2　その他の重篤な有害事象

表 2.7.6.9-16 に 2 名以上に発現した重篤な有害事象を要約した。本治験では計 29 名（41%）の被験者に重篤な有害事象が発現した。29 名中 11 名がオクトレオスキャン実施のために入院し、この 11 名中 5 名には別の重篤な有害事象が発現した。オクトレオスキャンの実施は治験実施計画書に規定されたものであり、実施のための入院は重篤な有害事象とはしなかった。オクトレオスキャンために入院が不要であった重篤な有害事象が発現した 23 名のうち、治験薬と「たぶん関連あり」と判断された重篤な有害事象が発現した被験者は 2 名であり、「関連の可能性あり」と判断された重篤な有害事象が発現した被験者は 3 名であった。「たぶん関連あり」と判断された重篤な有害事象は「低血糖症」（hypoglycaemia）及び「糖尿病」（diabetes mellitus）であった。

治験薬と「関連の可能性あり」と判断された重篤な有害事象は 3 名で認めた。1 名では「筋肉痛」（myalgia）、「気管支炎」（bronchitis）、「疲労」（fatigue）、及び「発熱」（fever）であり、別の 1 名では「浮動性めまい」（dizziness）、「無食欲症」（anorexia）、「腹痛」（abdominal pain）、「無力症」（asthenia）、及び「失神」（syncope）であり、残る 1 名では「発汗増加」（increased sweating）、「不安」（anxiety）、「腹痛」（abdominal pain）、及び「潮紅」（flushing）であった。

「腹痛」（abdominal pain）（4 名に発現）が最もよく認めた重篤な有害事象であり、次いで多かったのは「失神」（syncope）（2 名）であった。これら以外の重篤な有害事象はすべて各 1 名の被験者に発現した。

表 2.7.6.9-16　2 名以上の被験者に発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

Adverse event	Body system	Number of patients (%)*
Surgical intervention	Secondary terms	11 (15)
Abdominal pain	Gastrointestinal system disorders	4 (6)
Syncope	Body as a whole – general disorders	3 (4)
Intestinal obstruction	Gastrointestinal system disorders	2 (3)
Neoplasm malignant	Neoplasm	2 (3)

*治験薬の初回投与前に発現した重篤な有害事象及びオクトレオスキャンを含むすべての重篤な有害事象を含む
事象名：WHO-ART（世界保健機構医薬品副作用用語集）
出典：［5.3.5.2-5 海外 718 試験 Table 6.2］

2.7.6.9.6.2.3　その他の重要な有害事象

発現割合が高かった有害事象は「消化器系」（Gastrointestinal system disorders）及び「一般的全身障害」（Body as a whole – general system disorders）に分類される事象であった。これらの最もよく認めた有害事象のうち「下痢」（diarrhoea）と「腹痛」（abdominal pain）は NET に伴う事象である。

2.7.6.9.6.3　臨床検査値の評価

（1）血液学的検査

血液学的パラメータでは好酸球、好塩基球、リンパ球以外ではスクリーニング時から Month 6（LOCF 法）まで変動は認めなかった。好酸球及び好塩基球数にはわずかな増加を認め、リンパ球数ではわずかな減少を認めた。1 名で血液学的パラメータに臨床的に問題となる変動（貧血）を認めた。

（2）血液生化学検査

肝機能パラメータ（AST、GGT、及び総ビリルビン）で増加を認めた以外には血液生化学パラメータにはスクリーニング時から Month 6（LOCF 法）まで変動は認めなかった。

（3）尿検査

尿検査値には治験中に変動はなく、臨床的に問題となる事象はなかった。Month 3（Visit 4）の来院 1 週間前に 1 名の被験者（Patient 04 at Centre 10）に尿路感染が発現し、Month 3（Visit 4）の検査では少量の潜血（+）を認めた。

2.7.6.9.6.4　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

（1）バイタルサイン

バイタルサインはベースライン及び Month 6（Visit 7）で測定した。血圧（拡張期、収縮期）、心拍数、体温、及び体重にはベースラインからの変動は認めなかった。

（2）身体所見

身体所見はベースライン及び Month 6（Visit 7）で観察した。異常所見は認めなかった。

（3）胆嚢超音波検査

21 名が登録前に胆嚢摘出を受けていた。胆嚢超音波検査はベースライン及び Month 6（Visit 7）（又は治験中止時）に実施し、胆石症及び胆泥の有無を確認した。21 名の被験者が Month 6（LOCF 法）の検査で胆嚢超音波検査が陽性であった、及び／又は治験期間中に胆石症の有害事象を発現した。10 名ではベースラインの胆嚢超音波検査陰性から Month 6 （Visit 7）で陽性に変化した。治験期間中に 4 名では胆泥が発現し、3 名には胆石症が発現し、残りの 3 名には胆泥と胆石症が発現した。胆石症が発現した 1 名では、ベー

スライン時には胆泥のみを認めた。

「胆石症」（Cholelithiasis）は 7 名に発現し、5 名は軽度で、2 名の重症度は判定されなかった。

「胆石症」（Cholelithiasis）は胆嚢超音波検査が陽性であった被験者のみに認めた。4 名は胆泥（gallbladder sludge）及び結石症（lithiasis）の双方を認め、2 名は胆泥（gallbladder sludge）のみ、1 名は結石症（lithiasis）のみであった。

2.7.6.9.7　結論

（1）有効性の結論

1）有効性の主要解析

ITT 集団の 71 名中 27 名（38%）及び PPS の 35 名中 14 名（40%）が Month 6（Visit 7）での反応例であった。欠測を補完しない OC 法の場合、Month 6（Visit7）での標的症状反応例の割合は ITT 集団では 43%であり OC 法で高かったが、PPS では類似していた。標的症状が下痢であった 40 名の被験者では Month 6（LOCF 法）での反応例は 7 名（18%）であり、標的症状が潮紅であった 31 名の被験者では Month 6（LOCF 法）での反応例は 20 名（65%）であった。

2）副次的解析

潮紅が標的症状の場合、1 日症状発現回数±標準偏差は、ベースラインの 3.0 回±3.2 回から Month 6（Visit 7）で 1.7 回±3.0 回に減少し、1 日発現回数の差は 1.3 回（-56%）であった。下痢では、1 日症状発現回数は、ベースラインの 5.0 回±2.7 回から Month 6（Visit 7）で 3.9 回±2.2 回に減少し、1 日発現回数の差は 1.1 回 （-19%）であった。軽度の潮紅を評価に含めた解析では、反応例数は主要解析の結果に類似していた（軽度を含めた場合 34%、含めない場合 38%）。レスキュー薬を受けた被験者では、レスキュー薬を受けなかった被験者に比べ反応性の低下を認めた。またソマトスタチンアナログの治療歴のある被験者では、治療歴のない被験者に比べ反応性が低かった。治療への反応性はベースラインの症状の程度に関連せず、ベースラインでオクトレオスキャン陽性であった被験者は、陰性であった被験者に比べ治療に反応しやすいことが認められた。Month 6（LOCF 法）で標的症状反応例であった 27 名のうち、20 名（74%）は ATG 剤 90 mg 投与の 2 回の投与後に治療への反応を示した。潮紅の程度の平均値±標準偏差はベースラインの 1.53 ± 0.75 から Month 6（Visit 7）で 1.03 ± 0.88 に減少し 33%の減少を認めた。腫瘍マーカーについては Month 6（Visit 7）で 5-HIAA ではベースラインから中央値で 24%の減少が、CgA では、中央値でベースラインからの 38%の減少を認めた。EORTC QLQ-C30 質問票による QOL では、下痢の項目で中央値で 33.3 の改善を認めた以外には、明らかな変化は認めなかった。

（2）安全性の結論

2 名に死に至る重篤な有害事象が発現したが、ATG 剤との関連性はないと判断された。計 16 名が治験を中断し、5/71 名（7%）は有害事象による中止であった。5 名中 1 名は死亡による中止であった。安全性解析対象集団の 66/71 名（93%）に有害事象が発現した。最もよく認めた有害事象は消化器系に関連するもので、「腹痛」（abdominal pain）、「下痢」（diarrhoea）、「嘔吐」（vomiting）、及び「嘔気」（nausea）であった。

ATG 剤と関連のある有害事象（副作用）は 26/71 名（37%）に発現した。最もよく認めた副作用は「腹痛」（abdominal pain）14/71 名（20%）、「疲労」（fatigue）9/71 名（13%）、「下痢」（diarrhoea）8/71 名（11%）、及び「胆石症」（cholelithiasis）7/71 名（10%）であった。重篤な有害事象は 23/71 名（32%）に発現した。治験中に計 6/71 名（8%）に結石症（lithiasis）が発現し、胆泥（gallbladder sludge）は 8/71 名（11%）に発現した。

2.7.6.10　症候性消化管NET（カルチノイド腫瘍）治療におけるPR剤を評価する試験［5.3.5.2-6, E-54-52030-021（参考資料）］

2.7.6.10.1　試験の概要

表 2.7.6.10-1　試験方法

項　　目	内　　容
治験の標題	症候性消化管 NET（カルチノイド腫瘍）治療における PR 剤を評価する
治験実施計画書番号	E-54-52030-021
開発のフェーズ	第 III 相試験
目　　的	症候性消化管 NET（カルチノイド腫瘍）患者で、PR 剤 30 mg 14 日ごとに 1 回、12 ヵ月間筋肉内投与の治療有効性及び忍容性を評価すること。
治験デザイン	非盲検、多施設共同試験
診断及び主な組入れ基準	• 分泌症状を伴う組織学的又は細胞学的に消化管 NET（カルチノイド腫瘍）と診断され、治療を受けた者。 • ソマトスタチンアナログの治療を受けていた患者は、観察のための 3 日間のウォッシュアウト期間があった者。 • ソマトスタチンアナログ以外での治療を受けている場合は、3 週間以上のウォッシュアウト期間があった者。
被験者数	ITT 集団：41 名 PPS：39 名
治験薬	被験薬： PR 剤 30 mg
投与量及び投与方法	PR 剤 30 mg を 10 日～14 日ごとに筋肉内投与
治験期間	12 ヵ月
検査・観察項目	16 回の臨床評価［Day 0、Day 7、Day 15、及び Day 30、以降は 12 ヵ月後（Month 12）まで毎月］。生化学的パラメータの測定は Day 0 から Month 12 までの間で 15 回。
検査・観察時期	12 ヵ月
評価項目（方法）及び評価基準	有効性： • 主要症状（潮紅及び下痢の発現回数及び程度） 下痢及び潮紅の Day 0 での症状発現回数（基準値）から 50%以上の減少を改善と定義した。 • 腫瘍マーカー（尿中 5-HIAA 及びセロトニン） 対象とした腫瘍マーカー濃度の Day 0 での濃度からの 30%以上の減少を改善と定義した。 • 標的腫瘍の腫瘍サイズ

表 2.7.6.10-1　試験方法（続き）

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>評価項目（方法）及び評価基準（続き）</td><td>忍容性：
• 臨床的及び生化学的検査
• 胆嚢超音波検査</td></tr>
<tr><td>主要評価項目に関する統計及び解析方法</td><td>ITT 解析は ITT 集団 41 名、探索的解析は治験実施計画書を遵守した PPS 39 名で実施した。
統計解析は Day 0、Day 15、Month 3、Month 6、及び Month 12（最終来院）について実施し、以外の来院時（表 2.7.6.10-2 参照）のデータについては Month 12 までについて解析することとした。
定量的変数については 10 から 20 名までの例数については Wilcoxon 検定、22 から 30 名の例数で分散比較で有意な差を認めない場合及び 30 名以上については t 検定を実施することとした。
対変数については、30 名以上の対比較には対応のある t 検定を、10 から 30 名までは Wilcoxon 検定を実施することとした。
定性的変数については例数に応じて χ2 検定又は Fisher の正確確率法を用いた。対変数について解析を行う場合は対数を制御して χ2 検定を行うこととした。</td></tr>
<tr><td>結　　果</td><td>41 名が組入れられたが、2 名（症例 11 及び 22）は誤って治験に組入れられた。被験者の内訳を以下に示す。
<table>
<tr><td>年齢</td><td>男性</td><td>女性</td><td>計</td></tr>
<tr><td>平均（標準偏差）</td><td>例数（%）</td><td>例数（%）</td><td>例数</td></tr>
<tr><td>64.2（10.27）</td><td>25（61%）</td><td>16（39%）</td><td>41</td></tr>
</table>
有効性：
症状での治療効果（ITT 解析）：
潮紅の発現回数：
潮紅の発現回数は Day 0 と Day 15、Day 0 と Month 3、Day 0 と Month 6、並びに Day 0 と Month 12（又は最終評価時）の間で有意に低下した。Day 15 では 70%の被験者で改善を認め、最終評価時での改善例の割合は 74.2%であった。

潮紅の重症度：
潮紅の重症度は Day 0 と Day 15、Day 0 と Month 3、Day 0 と最終評価時の間で有意に軽減した。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.10-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
結　　果 （　続　き　）	有効性（続き）： 下痢の発現回数： 下痢の発現回数は Day 0 と Day 15、Day 0 と Month 3、Day 0 と Month 6 並びに Day 0 と Month 12（又は最終評価時）の間で有意に低下した。Day 15 では 33.3%の被験者で改善を認め、最終評価時で下痢の発現数が減少した被験者の割合は 41.9%であった。 下痢の重症度： 下痢の重症度は Day 0 と Day 15、Day 0 と Month 3、Day 0 と Month 12（又は最終評価時）の間で有意に軽減した。Day 0 と Day 15 の間では 67.7%の被験者で重症度の軽減を認め、Day 0 と Month 12（又は最終評価時）の間では 68.7%の被験者で重症度の軽減を認めた。 探索的解析では、潮紅についての結果は主要解析と同様であり、下痢の経過と同様であった。 腫瘍マーカーへの影響： セロトニンは、Day 0 と最終評価時の間で、32 名中 15 名で減少を認め、尿中 5-HIAA 濃度も Day 0 と最終評価時の間で､33 名中 15 名で減少を認めた。 標的腫瘍への効果： 12 ヵ月の投与で 26 名中 1 名に部分奏効（PR）が、15 名で安定（SD）、10 名で PD を認めた。 安全性： 数例で注射部位反応として「注射部位疼痛」(pain at the injection）を認めた。「注射部位疼痛」以外に認めた有害事象（WHO-ART）は、主に「腹痛」（abdominal pain）及び「下痢」(diarrhoea）であった。治験中に 3 名死亡が報告されたが、治験薬と因果関係はないと判断された。「腸閉塞」(intestinal obstruction）が 2 名に発現し、被験者は治験を中止した。 血液生化学検査では、血小板数及びアルカリホスファターゼの軽度の増加が最終評価時で認めた。

WHO-ART：世界保健機構医薬品副作用用語集

表 2.7.6.10-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
結　　論	新規の合成ソマトスタチンアナログの徐放性製剤である PR 剤 30 mg の 10 日～14 日ごとの投与で、カルチノイド症候群の被験者の 70%で潮紅の発現回数を減少させ、下痢の発現回数を 40%の被験者で減少させた。PR 剤 30 mg の 10 日～14 日ごとの投与の臨床的及び生化学的忍容性は、良好であった。
実施施設	16 施設
治験期間	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
報告書作成日	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

表 2.7.6.10-2　検査・観察時期

Clinical evaluation	INC	D7	D15	D30	M2	M3, M6, M9, M12	M4, M5, M7, M8, M10, M11
Clinical examination	X	X	X	X	X	X	X
Evaluation of symptoms	X	X	X	X	X	X	X
Tolerability		X	X	X	X	X	X
Biological evaluation*							
Haematology	X			X		X	
Biochemistry	X			X		X	
Tumour markers	X	X	X	X	X	X	X
Additional examinations							
Computed tomography**	X					X	
Chest x-ray**	X					X	
Abdominal ultrasound	X					X	
Lung function tests (EFR) (if respiratory problems)	X					X	

* ソマトスタチンアナログを投与された患者では、PR 剤 30 mg を投与する前及び 3 日間以上のウォッシュアウト後に完全な生物学的検査を実施することとした。ただし、症状の再発が急速で耐え難い場合は、ウォッシュアウト期間を 48 時間に短縮することも可能とした（例えば下痢や潮紅が重度である場合）。
**総合評価が CR 又は PR の場合は、確認のために新たに 4 週後に検査を実施した。
出典：［5.3.5.2-6 海外 021 試験 Section VIII］

2.7.6.11　消化管神経内分泌腫瘍の患者へのPR剤を筋肉内投与した際の有効性及び忍容性を評価する非盲検試験　[5.3.5.2-7, E-54-52030-025（参考資料）]

2.7.6.11.1　試験の概要

表 2.7.6.11-1　試験方法

項　　目	内　　容
治験の標題	消化管神経内分泌腫瘍の患者への PR 剤を筋肉内投与した際の有効性及び忍容性を評価する非盲検試験
治験実施計画書番号	E-54-52030-025
開発のフェーズ	第 II 相試験
目　　的	消化管 NET 患者へ PR 剤を 2 週ごとに 1 回、12 ヵ月間の筋肉内投与した際の有効性及び忍容性を評価する。
治験デザイン	非盲検、多施設共同試験
診断及び主な組入れ基準	• 組織学的／細胞学的検査により診断された分泌症候群と診断された消化管 NET 患者で、転移の有無は問わない。 • 術前治療可能な者又は摘出不能な腫瘍のある者。 • ECOG パフォーマンスステータスが 2 以下の者。
被験者数	登録時：38 名
治験薬	被験薬： PR 剤 30 mg
投与量及び投与方法	PR 剤 30 mg を 14 日ごとに 1 回筋肉内に投与する。
治験期間	12 ヵ月
検査・観察項目	Day0、Day 7、Month 1、Month 3、Month 6、Month 9、及び Month 12 での 7 回の臨床評価及び Day0、Month 1、Month 3、Month 6、Month 9、及び Month 12 での 6 回の生化学的検査のための採血
検査・観察時期	表 2.7.6.11-2 参照
評価項目（方法）及び評価基準	治療有効性として以下の項目を評価する。 • 症状の発現頻度及び重症度 • 腫瘍マーカー（CgA） • WHO 尺度による腫瘍サイズ 生化学的及び臨床的忍容性を評価する。

表 2.7.6.11-1　試験方法（続き）

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>主要評価項目に関する統計及び解析方法</td><td>登録時の解析対象集団についての記述統計量。
12 ヵ月時の治療効果の解析。
• 定量的変数については Wilcoxon 対比検定を使用した。
• 定量的解析には χ^2 検定を用い、例数不足の場合は Fisher の正確確率法を用いた。
ITT 集団及び PPS での解析を実施した。
忍容性の解析は治験に組入れた各被験者の追跡調査期間までについて実施した。</td></tr>
<tr><td>結　　果</td><td>38 名の被験者が本治験に組入れられた。6 名はカルチノイド腫瘍以外の腫瘍であったが誤って組入れられた。18 名が治験を中止し、中止理由は、効果不十分（1 名）、効果不十分及び有害事象（2 名）、効果不十分及び腫瘍の増悪（2 名）、有害事象（7 名）、腫瘍の増悪（3 名）、被験者の都合（1 名）、並びに追跡不能（2 名）であった。
各来院時の被験者数は、Day 0（38 名）、Day 7（37 名）、Month 1（34 名）、Month 3（30 名）、Month 6（26 名）、Month 9（21 名）、及び Month 12（20 名）であった。忍容性は 38 名で評価した。
被験者の人口統計学的特性は以下のとおりであった。

<table>
<tr><td>年齢（歳）</td><td>男性</td><td>女性</td><td>計</td></tr>
<tr><td>平均（標準偏差）</td><td>例数（%）</td><td>例数（%）</td><td>例数</td></tr>
<tr><td>59.8 (10.6)</td><td>21 (55%)</td><td>17 (45%)</td><td>38</td></tr>
</table>

有効性：
治療有効性の解析は Day 0 で 1 回以上、症状（下痢及び潮紅）の発現を認めた被験者及び全解析対象集団について実施した。更にオクトレオチド＋群（オクトレオチドでの前治療のある被験者）及びオクトレオチドー群（オクトレオチドでの前治療のない被験者）の部分集団についても解析を行った。

潮紅の発現回数
潮紅の発現回数±標準偏差は全解析対象集団及びオクトレオチドー群で最終評価時に Day 0 から有意に減少し、全解析対象集団では Day 0 の 3.7 回±4.2 回から最終評価時に 1.7 回± 2.8 回まで減少した（P<0.01）。オクトレオチド＋群では有意な現象は認めなかった。80%の被験者で改善（減少又は消失）を認めた（探索的解析）。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.11-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
結　　果 （　続　き　）	潮紅の重症度 潮紅の重症度は全解析対象集団及びオクトレオチドー群で有意に低減したが、オクトレオチド＋群では有意な低下は認めなかった。 下痢の発現回数 下痢の発現回数±標準偏差は全解析対象集団では最終評価時にDay 0からの有意な減少は認めなかった（Day 0：3.8 回±3.1 回、最終評価時：3.0 回± 3.1 回、P＝0.13）。オクトレオチドー群でも同様であった。オクトレオチド＋群では有意な減少を認めた（P＝0.03）。 下痢の重症度 下痢の重症度はいずれの群でも有意な低下は認めなかったが、探索的解析では 36%の被験者で改善を認めた。 腫瘍マーカー CgA の平均濃度±標準偏差は最終評価時（5704 ± 13588 µg/L）で Day 0（9593 ± 30461 µg/L）から減少したが、統計学的に有意な減少ではなかった。しかし、探索的解析では 47%の被験者で改善（投与前値から 30%超の減少）を認めた。 安全性： 主な有害事象（事象名：WHO-ART）は 38 名中 26 名に発現した「注射部疼痛」（pain at injection site）であった。「下痢」（diarrhoea）は 4 名で報告された。その他に発現した有害事象は、「膵外分泌機能不全」（exocrine pancreas insufficiency）、「リビド消失」（loss of libido）、「関節疼痛」（joint pain）又は「背部痛」（back pain）、「肝部分切除」（partial hepatic resection）（睾丸瘤と共に）、「四肢疼痛」（limbs pain）、「小水泡性結石症」（vesicular lithiasis）、「食欲不振」（anorexia）であった。 生化学的パラメータには問題となる変化はなかった。

WHO-ART＝世界保健機構医薬品副作用用語集

表 2.7.6.11-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
結　　論	PR 剤の投与による NET 症状の治療は、主に潮紅で有効であった。発現した有害事象は大半が一過性で軽度であり、PR 剤の忍容性は良好であった。
実 施 施 設	5 施設
治 験 期 間	最初の被験者の組入れ日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の被験者の組入れ日：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
報告書作成日	19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

表 2.7.6.11-2　検査・観察時期

Visits	D0	D7	M1	M3	M6	M9	M12
Clinical examination	X	X	X	X	X	X	X
Symptoms of disease	X	X	X	X	X	X	X
Tumour cell markers	X	X	X	X	X	X	X
CT scan	X			X	X	X	X
Chest X-ray	X			X	X	X	X
Gallbladder USG	X			X	X	X	X
Pulmonary fonction test *	X			X	X	X	X
Blood chemistry	X		X	X	X	X	X
Haematology	X		X	X	X	X	X
Tolerance		X	X	X	X	X	X

D＝Day、M＝Month、USG＝超音波検査
*呼吸器系の兆候がある被験者のみで実施
出典：[5.3.5.2-7 海外 025 試験 Section 3.6.1]

2.7.6.12　症候性消化管神経内分泌腫瘍患者でのPR剤の有効性及び安全性を検討する非盲検、非比較、多施設共同、第III相試験［5.3.5.2-8, E-99-52030-401（参考資料）］

2.7.6.12.1　試験の概要

表 2.7.6.12-1　試験方法

項　　目	内　　容
治験の標題	症候性消化管神経内分泌腫瘍患者での PR 剤の有効性及び安全性を検討する非盲検、非比較、多施設共同、第 III 相試験
治験実施計画書番号	E-99-52030-401
開発のフェーズ	第 III 相試験
目的	主要目的： 組織学的に確認されたホルモン産生性、悪性消化管 NET 患者の症状に対する PR 剤の効果を検討する。 特にガストリノーマ患者では、基礎酸分泌量（BAO）への影響を検討した。 副次的目的： PR 剤の以下の項目への影響を検討する。 • 腫瘍マーカー • 腹部 CT スキャンでの腫瘍サイズ • EORTC QLQ-C30 質問票及び Visual Analogue Scale（VAS）による QOL PR 剤の安全性についても検討する。
治験デザイン	非盲検、非対照、多施設共同、第 III 相試験
診断及び主な組入れ基準	選択基準： • 治験参加前に文書による同意が得られた被験者 • 男性又は女性 • 18 歳超 75 歳未満の者 • 組織学的に確認された悪性消化管 NET（カルチノイド腫瘍）である者 • 血管作動性腸管ペプチド産生腫瘍（VIP オーマ）である者 • ガストリノーマ又はグルカゴノーマ*である者 • 明確なホルモン関連症状／徴候：下痢又は潮紅（カルチノイド腫瘍）のある者 • ガストリノーマで BAO が上昇している被験者 • VIP オーマで下痢のある者 • 測定可能な腫瘍があり、生化学的腫瘍マーカー濃度が基準値上限の 2 倍以上である者

* グルカゴノーマの患者を含めることを予定したが該当例はなかった。このため本項では更なる評価は行わなかった

表 2.7.6.12-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
診断及び主な組入れ基準（続き）	除外基準： • ソマトスタチンアナログによる治療歴のある者（1 週間未満の治療は除く） • 血中ビリルビン又はクレアチニン濃度が基準値上限の 1.5 倍を超える者 • 重度の合併症があり余命が 6 ヵ月未満の者 • 下痢止めの薬を服用中の者 • 治験参加前 4 週間以内に他の悪性腫瘍に対する抗がん治療を受けていた者
被験者数	計画時：60 名 ITT 集団：55 名 PPS：37 名 安全性解析対象集団：55 名
治験薬	被験薬： PR 剤（1 バイアル中に 30 mg のランレオチドを含有） －使用前にマンニトール 0.8%含有の滅菌水で 2 mL に調製。 ランレオチド凍結乾燥製剤［速放性製剤（IR 剤）］（1 バイアル中に凍結乾燥されたランレオチド 750 μg†含有）（Henri Beaufour Inc., Washington D.C., USA が製造） －使用前に滅菌水で 1 mL に調製
投与量及び投与方法	投与開始 4 日目までは IR 剤 750 μg を 1 日 3 回皮下投与した。5 日目は PR 剤 30 mg を筋肉内投与し、その後 6 ヵ月まで 2 週間ごとに（必要に応じて週 1 回）PR 剤 30 mg を筋肉内投与した。 バッチ番号： 19[redacted] 年：B005 19[redacted] 年：B001、B002、B007、C008、C014、C019、C020 19[redacted] 年：C002、C025、D004、L12C 19[redacted] 年：EBBC、EBBZ、EBDB、EBG3、EBHQ、EBLW、DBPW.
治験期間	6 ヵ月
検査・観察項目	表 2.7.6.12-2 参照
検査・観察時期	表 2.7.6.12-2 参照

† 治験実施計画書改訂 2 版（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日版）から本剤の 1 バイアル当たりの含量表示は 3.0 mg に変更した。

表 2.7.6.12-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
評価項目（方法）及び評価基準	有効性： 主要評価項目 （1）カルチノイド腫瘍：標的症状‡の発現回数§が 50%以上減少した被験者の割合 （2）ガストリノーマ：BAO がベースラインの 50%以下に減少した被験者の割合 （3）VIP オーマ：下痢の発現回数又は排便量がベースラインの 50%以上減少した被験者の割合 副次的評価項目 （1）腫瘍マーカーへの影響 1）尿中 5-HIAA 及び CgA（カルチノイド腫瘍） 2）血中ガストリン（ガストリノーマ） 3）血中 VIP（VIP オーマ） （2）腫瘍サイズへの影響 （3）QOL への影響 1）EORTC QLQ-C30 2）VAS 安全性： 有害事象、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、体重及びバイタルサイン、身体所見、肝及び胆嚢の超音波検査、並びに心電図
主要評価項目に関する統計及び解析方法**	主要有効性解析 主要解析は ITT 及び PPS で実施した。副次的評価項目の解析は ITT 集団のみで実施した。カルチノイド腫瘍では、Month 3 及び Month 6 来院時の 2 週間前に評価された標的症状の発現回数の平均値をベースラインの平均値と比較した。奏効例数及び奏効率††の 95%CI を算出した。ガストリノーマでは、Month 3 及び Month 6 での評価について奏効例数を算出した。奏効例の総数と割合は、95%CI ともに示した。VIP オーマでは Month 3 及び Month 6 来院時の 2 週間前に評価された下痢の 1 日発現回数又は 1 日排便量の平均値について解析し、奏効例数及び奏効率の 95%CI を算出した。すべての検定では、有意水準を両側 5%とした。

** 本報告書は 19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日版の報告書に代わるものであり、解析方法を変更したため、本報告書での解析方法は治験実施計画書の記載とは異なるものである

‡ 治験への組入れ時点で治験責任医師が被験者の主要症状が下痢か潮紅かを判断した

§ 治験実施計画書での説明の追記により、カルチノイド腫瘍の患者での奏効の基準を Month 3 及び Month 6 来院の 2 週間前の評価で、ベースラインで中等度以上が軽度以下に変化した場合とした

†† 治験実施計画書の変更に伴い、以下の一文を追加した。「更に、重症度の程度の変化及び標的症状の発現回数のベースラインからの変化を平均値、標準偏差、中央値 95%CI、及び範囲を用いて記述的に解析した。 この解析は Month 1、Month 3、及び Month 6 で平均 2 週間以上の期間について実施した

表 2.7.6.12-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
結　　果	有効性の結果： 48 名がカルチノイド腫瘍であり、6 名はガストリノーマであり、1 名は VIP オーマであった。カルチノイド腫瘍の被験者のうち、標的症状が下痢であった被験者は 33 名、潮紅が標的症状であった被験者は 15 名であった。奏効率は以下に示す。 投与終了時（EOT）の奏効率 • 下痢の発現回数の減少（カルチノイド腫瘍）：36.4%（95%CI：20.4%～54.9%） • 下痢の重症度の軽減（カルチノイド腫瘍）：52.0%（95%CI：31.3%～72.2%） • 潮紅の発現回数の減少（カルチノイド腫瘍）：66.7%（95%CI：38.4%～88.2%） • 潮紅の重症度の軽減（カルチノイド腫瘍）：66.7%（95%CI：22.3%～95.7%） • BAO の減少（ガストリノーマ）：50.0%（95%CI：11.8%～88.2%） • 腫瘍マーカー（カルチノイド腫瘍）：27.1%（95%CI：15.3%～71.9%） • 腫瘍マーカー（ガストリノーマ）：50.0%（95%CI：11.8%～88.2%） • 腫瘍サイズ（カルチノイド腫瘍：14.6%（95%CI：6.1%～22.8%） • 腫瘍サイズ（ガストリノーマ）：33.3%（95%CI：4.3%～77.7%） 潮紅が標的症状であったカルチノイド腫瘍の被験者へのランレオチド投与は、潮紅の発現頻度及び重症度の軽減に有効であった（両パラメータでの奏効率は共に 66.7%）。下痢が標的症状であった被験者では下痢の発現回数減少の奏効率は 36.4%と低かったが、下痢の重症度では 52.0%の被験者で軽減を認めた。 下痢が標的症状であった被験者での下痢の発現回数の平均減少値の最大値は Month 6 での 38.7%であった。潮紅が標的症状であった被験者での潮紅の発現回数の平均減少値の最大値は Month 6 での 70.6%であった。下痢が標的症状であった被験者での重症度の平均軽減値の最大値は Month 5 での 21.97%であった。潮紅が標的症状であった被験者での重症度の平均軽減値の最大値は Month 4 での 13.1%であった。 ガストリノーマの被験者の BAO 減少について奏効率は EOT で 50%であった。VIP オーマの被験者では下痢の発現回数は増加した。

表 2.7.6.12-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
結　　果 （　続　き　）	腫瘍マーカーは、カルチノイド腫瘍（奏効率 27.1%）の被験者に比べガストリノーマの被験者で減少が大きかった（奏効率 50.0%）。評価が可能であった被験者に限定した場合、ガストリノーマの被験者では奏効率は 75.0%に、カルチノイド腫瘍の被験者では 37.1%に上昇した。しかし、ガストリノーマの被験者数は少ないことを本データの評価の際に考慮する必要がある。 カルチノイド腫瘍の 79%の被験者及びガストリノーマの被験者の 50%が評価不能であったが、腫瘍サイズの減少は両腫瘍の被験者で低かった（カルチノイド腫瘍 14.6%、ガストリノーマ 33.3%）。 EORTC QLQ 尺度では変化量はわずかであった。結果は被験者の QOL の改善を示唆していた。最も大きな改善は下痢スコアで認め、ベースラインで 58.5 であった平均スコアが Month 6 では 17.6 であった。VAS では平均スコアの増加を認め、治験中での全身状態の悪化が示唆された。 安全性の結果： 本治験中に 41/55 名（74.5%）に有害事象が発現し、16/55 名（29.1%）に死亡を含む 24 件の重篤な有害事象が発現した（治験薬と因果関係のある重篤な有害事象は 10 件であった）。1 名は腫瘍の増悪のために死亡した。 「消化管障害」（WHO-ART 器官別大分類）が相対的によく認め［23/55 名（41.8%）］の被験者に発現）、大半は治験薬と因果関係のある事象と判断されたが、多くの事象の程度は軽度であった。 「消化管障害」（WHO-ART 器官別大分類）は、「腹痛」（abdominal pain）（2 名の重度の治験薬と因果関係のある重篤な有害事象を含む）、「便秘」（constipation）（1 名の重度の治験薬と因果関係のある重篤な有害事象を含む）、「下痢」（diarrhoea）、「消化不良」（dyspepsia）、「放屁」（flatulence）、「血栓性痔核」（haemorrhoids thrombosed）、「イレウス」（ileus）、「腸管穿孔」（intestinal perforation）、「嘔気」（nausea）及び「嘔吐」（vomiting）であった。 「肝臓・胆管系障害」（WHO-ART 器官別大分類）は 12/55 名（21.8%）に発現し、「肝臓・胆管系障害」（WHO-ART 器官別大分類）の主な事象は、「ビリルビン血症」（bilirubinaemia）、「胆嚢炎」（cholecystitis）（1 名の重度の治験薬と因果関係のある有害事象を含む）、「胆石症」（cholelithiasis）、「胆嚢障害」（gallbladder disorder）であった。「胆石症」（cholelithiasis）は 8/55 名（14.5%）に発現し 7/55 名（12.7%）で治験薬と因果関係ありと判断された。

WHO-ART＝世界保健機構医薬品副作用用語

表 2.7.6.12-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
結　　果 （　続　き　）	6 名が中等度の治験薬と因果関係のある有害事象のために治験を中止した。治験の中止に至った有害事象の多くは「消化管障害」（WHO-ART 器官別大分類）であった。重篤な有害事象は「消化管障害」（WHO-ART 器官別大分類）［7/55 名（12.7%)］、「肝臓・胆管系障害」（WHO-ART 器官別大分類）［3/55 名（5.5%)］であった。 血液学的検査値及び血液生化学検査項目には治験中に顕著な変化は認めなかった。ヘモグロビンと総トリヨードチロニン（T3）の減少が Month 3 で認めた。Month 3 で増加を認めた項目は血中尿素窒素（BUN)、クレアチニン、アルカリホスファターゼ、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（GOT）グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT)、ナトリウム、及び T3 であった。 Month 6 で減少した臨床検査パラメータは、カリウム、カルシウム、及 T3、増加したのは BUN、血糖、LDH、アルカリホスファターゼ、GOT、GPT、及びカリウムであった。 バイタルサインには影響は認めなかった。
結　　論	本治験では、PR 剤の消化管 NET 患者での有効性及び安全性を検討した。治験薬 30 mg が 2 週ごと、又は必要に応じて週 1 回筋肉内に投与された。 多くの被験者は重篤な下痢を伴うカルチノイド腫瘍であった。約半数の被験者には近縁若しくは遠位のリンパ節に転移があり、多くのカルチノイド腫瘍の被験者に肝臓への転移があった。 本治験では、PR 剤の投与はカルチノイド腫瘍で潮紅を標的症状とした被験者での潮紅の発現回数と重篤度の改善に有効であった。下痢を標的症状とした被験者での下痢の発現回数と重篤度の改善では効果が低かった。 ガストリノーマの被験者では 6 名中 3 名で治療は有効であった。腫瘍マーカーの減少では、ガストリノーマの被験者では相対的に有効であったが、カルチノイド腫瘍の被験者では奏効率は低かった。 多くの被験者に治験薬と因果関係のある消化管系有害事象が発現したが、治験の対象である疾患自体により消化管系障害を生じることから判断に注意が必要である。ソマトスタチンアナログは「胆石症」に関連があり、本治験では「胆石症」（cholelithiasis）は 8 名の被験者に発現し（3 名は重症度不明、4 名は軽度、1 名は重度)、1 件のみが治験薬と因果関係ありと判断された。いくつかの臨床検査項目の測定値には、変動を認めたが、原疾患に由来するものと考えられ、血液学的及び血液生化学的項目の測定値には顕著な変化は認めなかった。

表 2.7.6.12-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
実　施　施　設	欧州 5 ヵ国（スウェーデン、ベルギー、フィンランド、オランダ、及びノルウェー）の 7 施設
治　験　期　間	最初の被験者の初回来院：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の被験者の最終来院：19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
報 告 書 作 成 日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

表 2.7.6.12-2　検査・観察時期

Assessments	Baseline	Month 1	Month 2	Month 3	Month 4	Month 5	Month 6
BASELINE							
Patient consent	X						
Check of study admission criteria	X						
Medical history[1]	X						
Liver biopsy[2]	X						
EFFICACY							
Patient symptoms	X	X	X	X	X	X	X
Tumour markers	X	X		X			X
CT-scan of abdomen	X						X
EORTC C30 QLQ & VAS	X	X		X			X
SAFETY							
Recording of AEs		X	X	X	X	X	X
Vital signs	X	X		X			X
Ultrasound scan. of gallbladder	X	X		X			X
Ultrasound scan of liver	X	X		X			X
Physical exam	X	X		X			X
Echocardiography	X						X
Lab. evaluations: haematology, biochemistry and urinalysis	X	X		X			X
LANREOTIDE DISPENSING RECORD		X	X	X	X	X	X

1 原疾患についての病歴
2 任意で実施
出典：［5.3.5.2-8 海外 401 試験］

2.7.6.13　ATG剤を自己注射したNET患者により、どちらの治療が好ましかったかの評価及び医療経済について評価する多施設共同、非盲検、無作為化、クロスオーバー、第IV相試験［5.3.5.2-9, A-99-52030-216（参考資料）］

2.7.6.13.1　試験の概要

表 2.7.6.13-1　試験方法

項　　目	内　　容
治験の標題	ATG 剤を自己注射した NET 患者により、どちらの治療が好ましかったかの評価及び医療経済について評価する多施設共同、非盲検、無作為化、クロスオーバー、第 IV 相試験
治験実施計画書番号	A-99-52030-216
開発のフェーズ	第 IV 相試験
目　　的	主要目的： 主要目的は ATG 剤の 2 種類の投与方法［医療従事者（HCP）による投与、自己又は介護者による投与］について、患者により、どちらの治療が好ましかったかを評価する。 副次的目的： 副次的目的は 2 種類の投与方法を以下の項目について比較する。 • 医療経済 • 有効性（症状の抑制及び生化学的抑制） • 安全性 • 医療機関での患者への ATG 剤投与の実績
治験デザイン	非盲検、無作為化、クロスオーバー、多施設共同、第IV相試験
診断及び主な組入れ基準	選択基準： 以下の基準に該当する被験者を本治験に組入れた。 • 治験に関連する手順の実施に先立ち文書による同意が得られた者 ATG 剤の自己投与期間に介護者が投与を行う場合は、患者の介護者からも治験に関連する手順の実施に先立ち文書による同意を取得できた者 • 18 歳以上の男性又は女性 • 組入れ前 3 ヵ月以上、カルチノイド症候群の治療のために ATG 剤 90 mg 又は 120 mg の同一用量を 28 日ごとに 1 回、継続して投与した被験者で、数ヵ月間臨床的に安定した状態にあることが期待される者 • 生検で NET が確認され、病巣が放射線検査で確認できた者 • 自宅の冷蔵庫で薬剤を保管できる者

表 2.7.6.13-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
診断及び主な組入れ基準（続き）	除外基準： 以下の理由に該当する被験者は、本治験に組入れなかった。 • ランレオチド又は類似構造の薬物に対する過敏性の既往のある者 • 本治験への参加前 3 ヵ月以内に他の治験薬の投与を受けた者 • 治験中に妊娠する危険性のある者又は授乳中である者。妊娠の可能性がある女性は、治験開始時に妊娠検査を受け陰性であることを確認し、経口避妊薬、2 つ以上の避妊法の併用、又は避妊注射薬を使用しなければならない。妊娠の可能性のない女性とは閉経後 1 年以上経過している者、不妊手術を受けた者、又は治験開始 3 ヵ月以前に子宮摘出を受けた者と定義した • 薬物又はアルコール乱用の経歴又は事実のある者 • 本治験の特性、目的及び起こりうる結果について理解することができない精神状態にある者及び／又は非協力的な態度を認める者 • 治験責任医師の判断で、被験者の安全性を脅かす又は本治験の目的の達成に必要なデータの取得が困難になる病状又は検査所見の異常があると判断された者 • 治験責任医師の判断で余命が 1 年未満と予想された者 • 治験責任医師の判断で本人又は介護者による治験薬投与が困難と判断された者 • 本治験に以前に参加した者 • 本治験への組入以前に本人又は介護者による ATG 剤の投与経験のある者
被験者数	計画時：42 名（20[redacted] 年[redacted] 月に 26 名に変更） A-99-52030-216 試験（以下、海外 216 試験）の開始時には、42 名の組入れを予定していたが、患者の組入れが予定より遅延し、本治験に参加し既に治験を完了した被験者により、どちらの治療が好ましかったかを評価した結果、自己又は介護者による投与が選択された割合が計画時の予想値より高かったことを考慮し、20[redacted] 年[redacted] 月に目標症例数を 26 名に変更した。また、脱落率が 10%未満と低かったことに加え、26 名で算出した信頼区間（CI）は、最初に予定した値と同等であった。
治験薬	被験薬 ATG 剤 90 mg 又は 120 mg 開始用量は各被験者の臨床診療で投与されていた用量であった。 バッチ番号：TBFK（90 mg）、TBFG（90 mg）、TBMW（90 mg）、UBFS （90 mg）、C07040（90 mg）、TBFF（120 mg）、TBFL（120 mg）、UBQ4 （120 mg）

表 2.7.6.13-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
投与量及び投与方法	治験薬は医療従事者が投与する場合は、臀部の上側四半部の深部皮下に、自己注射の場合は外側大腿部の上部の深部皮下に投与した。通常の臨床診療に習い、投与者は臀部又は大腿部の左右交互に投与部位を変更するように訓練を受けた。
治験期間	被験者は各投与期（医療従事者による投与期、自己又は介護者による投与期）の初めに、4 週ごとに 3 回の投与を受けた。この 3 回の投与には、治験管理者の判断による、2 回～3 回の訓練投与が含まれた。総治療期間は 7 又は 8 ヵ月であった。
検査・観察項目	表 2.7.6.13-2 参照
検査・観察時期	表 2.7.6.13-2 参照
評価項目（方法）及び評価基準	有効性： 主要評価項目 ATG 剤の 2 種類の投与方法［医療従事者（HCP）による投与、自己又は介護者による投与］についての患者の選好は Visit 3 で評価した。 副次的評価項目 • 各 ATG 剤投与後の被験者の治療実績 • 医療経済：ATG 剤での治療を受けた被験者のカルチノイド症状の治療に関する医療機関及び患者の費用を社会人口統計、並びに直接及び間接費用の記録を用いて評価する • 症状の抑制及び生化学的抑制を以下の記録によって評価する 潮紅の発現、下痢の発現、CgA 濃度、5-HIAA 濃度又は被験者の腫瘍の型に関連するホルモン濃度及び実施医療機関の実績 安全性： • ベースラインから Visit 3 までに発現した有害事象 • ベースラインから Visit 3 までの投与部位での局所忍容性の記録

表 2.7.6.13-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
主要評価項目に関する統計及び解析方法	有効性の主要解析： 治験終了時で自己投与を選択した被験者の割合については平均値と 95%CI を算出した。主な選択理由を一覧にした。 自己投与を選択した被験者の割合の点推定値及び 95%CI は次の部分集団についても算出した。 • 年齢群（18 歳～65 歳、65 歳超） • 投与量 • 就業状態（yes 又は no） • 性別 • 投与者（自己、介護者） 有効性の副次解析： 投与実績は各投与後の記述統計量を投与法での期間及びトレーニング期間別に示した。カルチノイド症状の発現回数はベースライン及び投与法終了後に用量及び全体別に示した。生化学的抑制は、投与法終了後の平均値及びベースラインからの変化量を、各投与法の前後、ベースライン時及び投与終了後について用量別に示した。医療機関の実績は割合と 95%CI で示した。 安全性： 有害事象は投与法の期間、トレーニング期間及び全体の期間別で示した。発現割合は、安全性解析対象集団の被験者数を基に算出した。
結　　果	有効性の結果： 88%（95%CI：68.8%～97.5%）の被験者が自己又は介護者による投与を選択した。スクリーニングで適格と判定され本治験に参加した被験者の 58%は病院又は地域の医療機関で現在の投与方法での継続を希望した。理由としては、「現在の状況に満足している」及び「自己投与への恐怖」であった。 カルチノイド症状（下痢及び潮紅）の抑制又は生化学的抑制に関する有効性には投与法による違いは認めなかった。これらの結果は ATG 剤の自己又は介護者による投与には、有効性についての懸念はないことが示唆された。 医療経済についての解析では、自己又は介護者による投与での医療コスト減少の主な理由は来院数の減少にあることが示唆された。年間コストの減少は、就業状況に依存するが、およそ€1,000～1,900 であった。 1 名以上の被験者を組入れたすべての治験責任医師は、適切な患者には自己又は介護者による投与を推奨すると述べていた。

表 2.7.6.13-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
結　　果 （　続　き　）	安全性の結果： 治験薬の忍容性は全般に良好であり、治験薬に関連した重度の有害事象及び重篤な有害事象は認めなかった。最もよく認めた副作用は、注射部位反応であり、次いで認めたのは頭痛及び腹痛であった。注射部位反応及びその他の有害事象の発現頻度及び程度には、投与方法又はトレーニング期間間で違いは認めなかった。
結　　論	ATG 剤の自己又は介護者による投与は多くの NET 患者におけるより好ましい投与方法であると考えられる。有効性及び安全性に対する悪影響の兆候は認めず、患者での年間のコスト削減は€ 1000～€ 1,900 であると推察された。
実　施　施　設	スウェーデン、デンマーク、及びノルウェーの 10 施設 （被験者の組入れは 9 施設）
治　験　期　間	最初の被験者の登録：2008 年 6 月 [redacted] 日 最後の被験者の完了：2010 年 8 月 [redacted] 日
報 告 書 作 成 日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

表 2.7.6.13-2 検査・観察時期

Schedule of Assessments, Group 1

Treatment Block	Training Period			Self-administration Block			Healthcare Administration Block			Follow Up
Visit	1		Optional				2			3
Week	0	4	8	8 (12)	12 (16)	16 (20)	20 (24)	24 (28)	28 (32)	30 (34)
Assessments										
Patient Written Informed Consent	X									
Partner Written Informed Consent, if Applicable	X									
Randomisation	X									
Review Inc / Exc Criteria	X									
Physical Examination	X					X				X
Medical History	X									
Health Economic data	X					X				X
Vital Signs	X					X				X
Pregnancy Test	X									
Hormone Levels	X					X				X
Lanreotide Autogel Injection Administered by HCP							X	X	X	
Injection Technique Training	X									
Supervised Patient/Partner Lanreotide Autogel Injection	X	X	(X)							
Unsupervised Patient/Partner Lanreotide Autogel Injection at Home				X	X	X				
Patients Evaluation of Perceived Symptom Control	X					X				X
HCP Evaluation of Administration Experience										X
Patient Evaluation of Administration Preference										X
Medication (& Sharps bin) Dispensed		X	(X)							
Unused Medication/Packaging & Sharps Bin collected						X				
Prior & Concomitant Medications and Therapies	X					X				X
Patient Diary recording of: Patient Evaluation of Administration Experience AE [a)] Local Injection Site Tolerance Evaluation [a)]	X	X	(X)	X	X	X	X	X	X	X
Patient Diary Dispensed	X					X				
Patient Diary Collected						X				X

Inc/Exc＝選択／除外、HCP＝医療従事者

a）有害事象及び投与部位の忍容性について被験者は継続して患者日誌に記録し、各来院時に症例報告書の有害事象の欄に記録を転記した。

表 2.7.6.13-2 検査・観察時期（続き）

Schedule of assessments, Group 2

Treatment Block	Healthcare Administration Block			Training Period			Self-administration Block			Follow Up
Visit	1			2		Optional				3
Week	0	4	8	12	16	20	20 (24)	24 (28)	28 (32)	30 (34)
Assessments										
Patient Written Informed Consent	X									
Partner Written Informed Consent	X									
Randomisation	X									
Review Inc / Exc Criteria	X									
Physical Examination, Medical History	X			X						X
Health Economic data	X			X						X
Vital Signs	X			X						X
Pregnancy Test	X									
Hormone Levels	X			X						X
Lanreotide Autogel Injection Administered by HCP	X	X	X							
Injection Technique Training				X						
Supervised Patient/Partner Lanreotide Autogel Injection				X	X	(X)				
Unsupervised Patient/Partner Lanreotide Autogel Injection at Home							X	X	X	
Patient Evaluation of Perceived Symptom Control	X			X						X
HCP Evaluation of Administration Experience										X
Patient Evaluation of Administration Preference										X
Medication (& Sharps Bin) Dispensed					X	(X)				
Unused Medication/packaging & Sharps Bin Collected										X
Prior & Concomitant Medications and Therapies	X			X						X
Patient Diary recording of: Patient Evaluation of Administration Experience AE [a)] Local Injection Site Tolerance Evaluation [a)]	X	X	X	X	X	(X)	X	X	X	X
Patient Diary Dispensed	X			X						
Patient Diary Collected				X						X

Inc/Exc＝選択／除外、HCP＝医療従事者

a）有害事象及び投与部位の忍容性について被験者は継続して患者日誌に記録し、各来院時に症例報告書の有害事象の欄に記録を転記した。

2.7.6.13.2　有害事象の要約

本治験中に 22 名の被験者に計 102 件の有害事象が発現した。治験薬と因果関係のある有害事象は 14 名に 45 件認めたが、すべて非重篤な事象であった。治験薬と因果関係のある有害事象のうち 28 件は患者日誌に記録された注射部位反応であった。10 名の被験者に 14 件の重篤な有害事象が発現し、うち 1 件は死亡であった。

最もよく認めた有害事象は「注射部位疼痛」（injection site pain）（6/26 名、23.1%）であり、次いで「頭痛」（headache）及び「腹痛」（abdominal pain）（各 4/26 名、15.4%）であり、「疾患進行」（disease progression）、「悪心」（nausea）、「潮紅」（flushing）、及び「下痢」（diarrhoea）（各 3/26 名、11.5%）の順に多く認めた（表 2.7.6.13-3）。

9 名に重度の有害事象が発現したが、治験薬と因果関係ありと判断された事象はなかった（発現時期は、トレーニング期が **3** 名、自己注射期 5 名、及び医療従事者による投与期 3 名）。4 名に中等度の治験薬と因果関係のある有害事象が発現した（発現時期は、トレーニング期が 2 名、自己注射期 1 名、及び医療従事者による投与期 2 名）。11 名に軽度の治験薬と因果関係のある有害事象が発現した（発現時期は、トレーニング期が 7 名、自己注射期 5 名、及び医療従事者による投与期 7 名）。

表 2.7.6.13-3　有害事象の要約

AE category	Training period		Self- administration block		Healthcare administration block		Missing		Total	
	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m	n (%)	m
All AEs										
Related	9 (34.6%)	19	6 (23.1%)	12	9 (34.6%)	14	0	0	14 (53.8%)	45
Not related	6 (23.1%)	12	10 (38.5%)	22	13 (50.0%)	22	1 (3.8%)	1	19 (73.1%)	57
SAEs										
Related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Not related	4 (15.4%)	6	4 (15.4%)	4	3 (11.5%)	4	0	0	10 (38.5%)	14
Non-serious AEs										
Related	9 (34.6%)	19	6 (23.1%)	12	9 (34.6%)	14	0	0	14 (53.8%)	45
Not related	4 (15.4%)	6	10 (38.5%)	18	11 (42.3%)	18	1 (3.8%)	1	17 (65.4%)	43
Injection site reactions										
Related	6 (23.1%)	8	3 (11.5%)	8	7 (26.9%)	12	0	0	11 (42.3%)	28
Not related	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

n＝被験者数、m＝発現件数
発現割合は安全性解析対象集団の被験者数を基に算出した。
事象名：MedDRA Version 13.1
出典：[5.3.5.2-9 海外 216 試験 解析帳票 Table 14.19]

有害事象の発現頻度には治療期による違いは認めなかった。注射部位反応はトレーニング期で 6/26 名（23.1%）、自己注射期で 3/26 名（11.5%）、医療従事者による投与期に 7/26 名（26.9%）に発現した。有害事象の重症度には治療期間で違いは認めなかった。

局所反応については各投与後に患者日誌に記録した。11 名に 28 件の注射部位反応が発現し、すべてが治験薬と因果関係ありと判断された。「注射部位疼痛」（injection site pain）は 6/26 名（23.1%）に 13 件発現し、最も多く認めた注射部位反応であった。次いで多く発現した事象は、「注射部位

そう痒症」（injection site pruritus）2/26 名（7.2%）、「注射部結節」（injection site noduli）、及び「注射部位反応」（injection site reaction）、各 2/26 名（7.2%）、並びに「注射部位浮腫」（injection site swelling）1/26 名（3.8%）の順であった。このうち 1 名に発現した「注射部位疼痛」（injection site pain）の重症度は中等度であった（表 2.7.6.13-4）。

表 2.7.6.13-4　有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

Primary system organ class Preferred term	Total N = 26 n (%)
Any Adverse Events	22 (84.6%)
General disorders and administration site conditions	19 (73.1%)
Injection site pain	6 (23.1%)
Disease progression	3 (11.5%)
Injection site pruritus	2 (7.7%)
Injection site nodule	2 (7.7%)
Injection site reaction	2 (7.7%)
Injection site swelling	1 (3.8%)
Asthenia	1 (3.8%)
Chest pain	1 (3.8%)
Death	1 (3.8%)
Discomfort	1 (3.8%)
Fatigue	1 (3.8%)
Oedema peripheral	1 (3.8%)
Gastrointestinal disorders	12 (46.2%)
Abdominal pain	4 (15.4%)
Nausea	3 (11.5%)
Diarrhoea	3 (11.5%)
Ileus	2 (7.7%)
Peritoneal cyst	1 (3.8%)
Anal fissure	1 (3.8%)
Steatorrhoea	1 (3.8%)
Subileus	1 (3.8%)
Vomiting	1 (3.8%)
Nervous system disorders	6 (23.1%)
Headache	4 (15.4%)
Dizziness	2 (7.7%)
Hypotonia	1 (3.8%)
Presyncope	1 (3.8%)
Infections and infestations	3 (11.5%)
Biliary tract infection	1 (3.8%)
Fungal skin infection	1 (3.8%)
Infection	1 (3.8%)
Urinary tract infection	1 (3.8%)
Vascular disorders	3 (11.5%)
Flushing	3 (11.5%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (11.5%)
Joint swelling	1 (3.8%)
Musculoskeletal chest pain	1 (3.8%)
Tendon pain	1 (3.8%)
Cardiac disorders	2 (7.7%)
Atrial fibrillation	1 (3.8%)
Cardiac failure	1 (3.8%)
Tricuspid valve incompetence	1 (3.8%)

N＝群の被験者数、n＝評価のある被験者数、
事象名：MedDRA Version 13.1
出典：［5.3.5.2-9 海外 216 試験 解析帳票 Table 14.22］

表 2.7.6.13-4　有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

Primary system organ class Preferred term	Total N = 26 n (%)
Investigations	2 (7.7%)
Weight decreased	2 (7.7%)
Metabolism and nutrition disorders	2 (7.7%)
Hypocalcaemia	1 (3.8%)
Hypoglycaemia	1 (3.8%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (7.7%)
Hair follicle tumour benign	1 (3.8%)
Neoplasm progression	1 (3.8%)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (3.8%)
Post procedural complication	1 (3.8%)
Post procedural fistula	1 (3.8%)
Hepatobiliary disorders	1 (3.8%)
Cholangitis	1 (3.8%)
Eye disorders	1 (3.8%)
Conjunctival haemorrhage	1 (3.8%)
Reproductive system and breast disorders	1 (3.8%)
Erectile dysfunction	1 (3.8%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (3.8%)
Dyspnoea	1 (3.8%)

N＝群の被験者数、n＝評価のある被験者数、
事象名：MedDRA Version 13.1
出典：［5.3.5.2-9 海外 216 試験 解析帳票 Table 14.22］

2.7.6.14　死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

海外 726 試験、海外 166 試験、国内 001 試験、及び国内 002 試験で認められた死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述を本項に示す。「　」の表記は、MedDRA 基本語（PT）であることを示す。

2.7.6.14.1　海外 726 試験

2.7.6.14.1.1　海外 726 試験で認められた死亡

（1）被験者 ID：04000100008

医師報告事象名	大動脈弁狭窄症	心血管不全
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「大動脈弁狭窄」	「循環虚脱」
発現日	同年※ 8 月 16 日	同年※ 8 月 29 日
転帰日	該当なし	該当なし
転帰	未回復	死亡
重症度	中等度	重度
因果関係	関連なし	関連なし
重篤と判断した理由	入院	死亡

被験者は 7[redacted]歳の白人男性で、 前年※ 11 月 11 日に腫瘍原発部位が小腸である無症候性神経内分泌腫瘍（NET）と診断された。 同年※ 1 月 13 日に本治験に登録され、プラセボ群に割り付けられた。

発現した重篤な有害事象に関連する被験者の病歴（合併症）は、末梢動脈閉塞性疾患（医師報告事象名）及び糖尿病（医師報告事象名）であった。重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、insulin、terazosin hydrochloride、bisoprolol fumarate、lisinopril／hydrochlorothiazide（Zetoretic）、metformin hydrochloride、silybum marianum、aspirin、torasemide、及び omeprazole であった。

被験者は、20[redacted]年 3 月 3 日から治験薬の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。 同年※ 8 月 18 日に、7 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、 同年※ 9 月 9 日に「循環虚脱」により治験を中止した。

6 回目の治験薬を投与した 同年※ 7 月 21 日から 26 日後（ 同年※ 8 月 16 日）に、被験者は「大動脈弁狭窄」を発現した。被験者は 同年※ 8 月 16 日に悪心及び「失神」を発現し、同日に更なる検査を実施するため入院した。胸部 CT スキャンの検査結果は、正常であった。被験者は「大動脈弁狭窄」と診断され、「失神」は本事象に起因するものと判断された。

7 回目かつ最終の治験薬を投与した 同年※ 8 月 18 日から 11 日後（ 同年※ 8 月 29 日）に、被験者は「循環虚脱」を発現した。同日に感染症／狭窄の予防のために levofloxacin（Tavanic）500 mg 1 日 1 回の経口投与による治療を受けた。翌日に、大動脈弁挿入術を実施した。

被験者は 同年※ 9 月 9 日に容体が悪化し、同日に死亡した。剖検についての詳細な報告はない。

発現した重篤な有害事象により治験薬投与を中止した。治験責任医師は、これらの事象と治験薬とは関連なしと判断し、被験者の内科的疾患に起因するものと判断した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（2）被験者 ID：25000700010

医師報告事象名	食道悪性腫瘍（グレード 2）	盲腸穿孔	ゾリンジャー・エリソン症候群に関連した十二指腸潰瘍による消化器出血
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「食道癌」	「大腸穿孔」	「胃腸出血」
発現日	翌年※ 12 月 15 日	翌年※ 12 月 29 日	翌年※ 12 月 31 日
	継続	継続	翌々年※ 1 月 1 日
転帰	未回復	未回復	死亡
重症度	重度	重度	重度
因果関係	関連なし	関連なし	関連なし
重篤と判断した理由	入院	医学的に重要	入院、死亡

被験者は 6[redacted]歳の白人女性で、 同年※ 3 月 23 日に腫瘍原発部位が膵臓である無症候性 NET と診断された。同年※ 6 月 17 日に本治験に登録され、プラセボ群に割り付けられた。発現した重篤な有害事象に関連する被験者の病歴（既往歴／合併症／手術歴）はなかった。重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、betamethasone dipropionate、calcium、clopidogrel bisulfate、Dexeryl、esomeprazole magnesium、glibenclamide、metoprolol tartrate、acetaminophen、simvastatin、zolpidem tartrate、tramadol hydrochloride、diosmin／hesperidin（Capiven）、及び lercanidipine hydrochloride であった。

被験者は、20[redacted]年 11 月 8 日から治験薬の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。 翌年※ 12 月 5 日に、15 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、 翌年※ 12 月 17 日に「食道癌」により治験を中止した。

15 回目かつ最終の治験薬を投与した 翌年※ 12 月 5 日から 10 日後（ 翌年※ 12 月 15 日）に、被験者は「食道癌」を発現し、24 日後（ 翌年※ 12 月 29 日）に「大腸穿孔」を発現し、26 日後（ 翌年※ 12 月 31 日）に「胃腸出血」を発現した。被験者は 翌年※ 12 月 13 日に消化管出血の症状を発現し、翌日に入院した。被験者は、翌年※ 12 月 15 日に「食道癌」（グレード 2）と診断された。同日に実施した胃内視鏡検査の結果、食道肥厚（胸部中上部）が確認された。 翌年※ 12 月 16 日に実施した生検の組織学的検査の結果、「扁平上皮癌」が確認され、放射線化学療法が予定された（日付不明）。 翌年※ 12 月 23 日に実施した胃内視鏡検査の結果、消化管出血が確認された。 翌年※ 12 月 29 日に実施した CT スキャンの結果、穿孔による気腹が確認された。同日、開腹検査で穿孔が確認され、局所的な虚血による「大腸穿孔」を発現したと報告された。「大腸穿孔」の発現は、治験薬最終投与から 28 日以内であった。「大腸穿孔」により被験者の容体は悪化し、緊急手術（吻合術）を実施した。治験責任医師は、「大腸穿孔」は重篤かつ医学的に重要な事象であると判断した。

被験者は、翌々年※ 1 月 1 日にゾリンジャー・エリソン症候群に関連した十二指腸潰瘍による「胃腸出血」のため死亡した。死亡時、「食道癌」及び「大腸穿孔」は未回復であった。治験責任医師は、発現した重篤な有害事象と治験薬とは関連なしと判断した

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（3）被験者 ID：04000100011

医師報告事象名	高血糖	敗血症	肝不全
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「高血糖」	「敗血症」	「肝不全」
発現日	同年※ 12 月 5 日	翌年※ 10 月 4 日	翌年※ 10 月 4 日
転帰日	同年※ 12 月 19 日	翌年※ 10 月 28 日	翌年※ 10 月 28 日
転帰	回復	死亡	死亡
重症度	中等度	重度	重度
因果関係	関連なし	関連なし	関連なし
重篤と判断した理由	入院	死亡	死亡

被験者は 5[redacted]歳の白人男性で、前々年※11 月 30 日に腫瘍原発部位が膵臓である無症候性 NET と診断された。同年※ 3 月 30 日に本治験に登録され、ATG 剤群に割り付けられた。発現した重篤な有害事象に関連する被験者の病歴（手術歴）は、「脾摘」であった。重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、levothyroxine sodium、aspirin、diosmin／hesperidin（Capiven）、pancreatin、pantoprazole、simeticone、insulin glargine、及び insulin glulisine であった。

被験者は、20[redacted]年 5 月 28 日から ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。翌年※ 9 月 16 日に、18 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、翌年※ 10 月 28 日に「敗血症」により治験を中止した。

7 回目の治験薬を投与した 同年※ 11 月 12 日から 23 日後（ 同年※ 12 月 5 日）に、被験者は「高血糖」を発現した。被験者は、治験薬投与中に持続的な免疫反応を示し、最終解析時の抗体価は比較的高かった（32 倍希釈）。

被験者は、 同年※ 12 月 5 日に「高血糖」のため入院した。入院時の被験者の血糖値は、487 mg/dL（基準値：70～110 mg/dL）であった。被験者は、 同年※ 12 月 5 日に新たにインスリン依存性糖尿病（非重篤、医師報告事象名）と診断された。入院中の 同年※ 12 月 12 日に、脳性ナトリウム利尿ペプチド値が 274 pg/mL に上昇した。これは、下大静脈閉塞の結果としての下肢の浮腫及び微小の腹水に伴うものであった。心エコーの結果、軽度から中等度の左心室の機能低下が認められた。利尿治療により、症候が改善した。被験者は、入院中に乾燥症候群（医師報告事象名）及び甲状腺機能低下症（遊離 T3、医師報告事象名）と診断された。

同年※ 12 月 7 日に実施した検査の結果は、以下のとおりである。

臨床検査項目（単位）	結果	基準値
HbA1c（%）	8.8	3～6
トリグリセリド（mg/dL）	98	200 未満
コレステロール（mg/dL）	437	200 未満
高密度リポたん白（mg/dL）	21	35 超
低密度リポたん白（mg/dL）	291	155 未満

HbA1c＝グリコヘモグロビン A1c

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

被験者は、非重篤の「糖尿病」も発現していた。被験者の血糖値は改善し、 同年※ 12 月 12 日時点で 95 mg/dL、 同年※ 12 月 14 日時点で 98 mg/dL、 同年※ 12 月 16 日時点で 101 mg/dL であった。被験者は、 同年※ 12 月 19 日に「高血糖」から回復し、同日に退院した。

「高血糖」による治験薬投与に対する措置は行われなかった。治験責任医師は、本事象と治験薬との関連はなく、そのほかの関連疾患（「糖尿病」）に起因するものと判断した。

18 回目かつ最終の治験薬を投与した 翌年※ 9 月 16 日から 18 日後（ 翌年※ 10 月 4 日）に、被験者は「敗血症」（クレブシエラ性）及び「肝不全」を発現し、入院した。被験者がこれらの事象に対する治療を受けたかどうかの報告は受けていない。被験者は、翌年※ 10 月 28 日にこれらの事象により死亡した。剖検は実施していない。被験者の死亡前に、「敗血症」及び「肝不全」による治験薬投与に対する措置は行われなかった。治験責任医師は、これらの事象と治験薬とは関連なしと判断した。「肝不全」は、臨床的な疾患の増悪に起因していると疑われた。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（4）被験者 ID：72400100009

医師報告事象名	腸閉塞
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「腸閉塞」
発現日	同年※ 11 月 19 日
転帰日	同年※ 11 月 27 日
転帰	死亡
重症度	重度
因果関係	関連なし
重篤と判断した理由	生命を脅かす、死亡

被験者は 8[redacted]歳の白人男性で、同年※ 5 月 4 日に腫瘍原発部位が不明である無症候性 NET と診断された。 同年※ 8 月 3 日に本治験に登録され、ATG 剤群に割り付けられた。被験者の病歴（既往歴／合併症／手術歴）を、以下の表に示す。

診断／疾患／異常	診断年月日	既往歴／合併症／手術歴
「結核」	不明	合併症
「腹痛」	3 年前※	合併症
「慢性胃炎」	同年※ 4 月 16 日	合併症
前立腺肥大（医師報告事象名）	同年※ 4 月 16 日	合併症
動脈性高血圧（医師報告事象名）	同年※ 6 月 1 日	合併症
過敏結腸（医師報告事象名）	同年※ 6 月 1 日	合併症

重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、dexketoprofen trometamol、fentanyl、scopolamine butylbromide、metoclopramide hydrochloride、pantoprazole、acetaminophen、及び tramadol であった。

被験者は、20[redacted]年 10 月 25 日から ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。初回かつ最終の治験薬投与であった。

治験薬投与を開始した 同年※ 10 月 25 日から 25 日後（ 同年※ 11 月 19 日）に、被験者は腹膜癌腫症（医師報告事象名）による「腸閉塞」を発現し、治験責任医師は生命を脅かす事象と判断した。 同年※ 11 月（日付不明）に腹部 X 線検査を実施した結果、本事象が確認された。

被験者は、morphine、haloperidol（いずれも投与経路不明）、及び食事療法による治療を受け、手術は実施しなかった（被験者が更なる治療を受けた可能性はあり）。

治験責任医師は、「腸閉塞」により治験薬投与を中止した。被験者は、 同年※ 11 月 27 日に本事象により死亡した。剖検は実施していない。

治験責任医師は、「腸閉塞」と治験薬との関連はなく、被験者の原疾患に起因するものと判断した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

2.7.6.14.1.2　海外 726 試験で認められた重篤な有害事象

（1）被験者 ID：04000100001

医師報告事象名	膀胱癌
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「膀胱癌」
発現日	翌年※ 5 月 14 日
転帰日	翌年※ 8 月 29 日
転帰	回復
重症度	軽度
因果関係	関連なし
重篤と判断した理由	入院

被験者は 6[redacted]歳の白人男性で、14 年前※に腫瘍原発部位が膵臓である無症候性神経内分泌腫瘍（NET）と診断された。 同年※ 7 月 24 日に本治験に登録され、プラセボ群に割り付けられた。発現した重篤な有害事象に関連する被験者の病歴（既往歴／合併症／手術歴）はなかった。重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、pancreatin、isosorbide mononitrate、carvedilol、aspirin、insulin aspart、及び insulin glargine であった。

被験者は、20[redacted]年 9 月 10 日から治験薬の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。翌々年※ 6 月 15 日に、24 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、翌々年※ 7 月 13 日に治験を完了した。

9 回目の治験薬を投与した 翌年※ 4 月 21 日から 23 日後（ 翌年※ 5 月 14 日）に、被験者は「膀胱癌」を発現した。被験者は、翌年※ 5 月 13 日に翌日の外科手術を受けるため入院した。入院翌日の 翌年※ 5 月 14 日に実施した組織学的検査で「膀胱癌」が確認され、外科的に切除された。被験者は手術後完全に回復し、 翌年※ 5 月 16 日に退院した。本事象により治験薬投与は延期され、次の投与は 翌年※ 5 月 26 日に実施した。

被験者は 翌年※ 8 月 26 日に、外科的切除後の通常経過観察として膀胱生検を実施するため、再度入院した。膀胱生検の組織学的検査の結果、「膀胱癌」が陰性であることが確認された。被験者は 翌年※ 8 月 29 日に退院した。本事象に対する更なる治療は必要なかった。

外科手術は泌尿器科で事前に予定されていたものであったが、被験者は 翌年※ 8 月 11 日の来院時に治験責任医師へ報告せず、翌年※ 9 月 8 日に報告した。

「膀胱癌」は、 翌年※ 8 月 29 日に回復した。治験責任医師は、本事象と治験薬とは関連なしと判断した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（2）被験者 ID：04000100005

医師報告事象名	憩室症	憩室症
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「憩室」	「憩室」
発現日	翌年※ 10 月 16 日	翌々年※ 1 月 22 日
転帰日	翌年※ 10 月 22 日	翌々年※ 1 月 28 日
転帰	回復	回復
重症度	中等度	軽度
因果関係	関連なし	関連なし
重篤と判断した理由	入院	入院

被験者は 7[redacted]歳の白人男性で、 同年※ 2 月 15 日に腫瘍原発部位が小腸である無症候性 NET と診断された。同年※ 6 月 17 日に本治験に登録され、プラセボ群に割り付けられた。発現した重篤な有害事象に関連する被験者の病歴（合併症）は、「高血圧」及び「うつ病」であった。重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、amlodipine、citalopram hyrdobromide、carvedilol、pancreatin、pantoprazole、及び kalinor-acid であった。

被験者は、20[redacted]年 8 月 18 日から治験薬の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。翌々年※ 2 月 1 日に、20 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、翌々年※ 2 月 22 日に PD により治験を中止した。

16 回目の治験薬を投与した 翌年※ 10 月 12 日から 4 日後（ 翌年※ 10 月 16 日）に、被験者は最初の「憩室」及び血便を発現したため、その 2 日後（ 翌年※ 10 月 18 日）に入院した。「憩室」に対する治療は行われなかった。本事象は、翌年※ 10 月 22 日に回復した。被験者の退院日は報告されていない。

19 回目の治験薬を投与した 翌々年※ 1 月 4 日から 18 日後（翌々年※ 1 月 22 日）に、被験者は「憩室」及び血便を再発し、入院した。被験者は「憩室」に対して、輸血を受けた。本事象は、翌々年※1 月 28 日に回復した。被験者の退院日は報告されていない。

二度の「憩室」による治験薬投与に対する措置は行われなかった。治験責任医師は、これらの事象と治験薬とは関連なしと判断した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（3）被験者 ID：05600200003

医師報告事象名	胃腸炎
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「胃腸炎」
発現日	同年※ 8 月 2 日
転帰日	同年※ 8 月 20 日
転帰	回復
重症度	重度
因果関係	関連なし
重篤と判断した理由	入院

被験者は 6[redacted]歳の白人男性で、 同年※ 1 月 21 日に腫瘍原発部位が膵臓である無症候性 NET と診断された。同年※ 4 月 24 日に本治験に登録され、プラセボ群に割り付けられた。発現した重篤な有害事象に関連する被験者の病歴（既往歴／合併症／手術歴）はなかった。重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、zolpidem tartrate、omeprazole、及び ranitidine hydrochloride であった。

被験者は、20[redacted]年 5 月 28 日から治験薬の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。同年※ 11 月 9 日に、7 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、 同年※ 12 月 7 日に PD により治験を中止した。

3 回目の治験薬を投与した 同年※ 7 月 23 日から 10 日後（ 同年※ 8 月 2 日）に、被験者は「胃腸炎」を発現した。被験者は、 同年※ 8 月 2 日に下痢、高熱、嘔吐、及び悪心を発現した。症状が継続していたため、被験者は 同年※ 8 月 4 日に救急治療室に入院した。その後、被験者は「胃腸炎」と診断された。また、転移巣の増加も記録された。

同年※ 8 月 4 日に実施した糞便培養検査の結果、クロストリジウム・ディフィシルが確認された。胸部 X 線検査による心肺機能は、基準値内にあった。腹部コンピュータ断層撮影（CT）スキャンにより、膵臓尾部の浸潤及び cm サイズの大動脈周囲／大静脈の腺腫大が認められた。被験者は「胃腸炎」に対して、scopolamine butylbromide（Buscopan）40 mg 1 日 1 回で 2 日間投与の後に増量して 60 mg 1 日 1 回、levofloxacin（Tavanic）500 mg 1 日 1 回、頓用で alizapride hydrochloride（Litican）20 mg、Ringer’s lactate solution（Hartmann's Solution）1000 mL 1 日 1 回、頓用で acetaminophen（Perfusalgan）4000 mg、metronidazole（Flagyl）1500 mg 1 日 1 回、及び glucose 5% 2000 mL 1 日 1 回の静脈内投与、saccharomyces boulardii（Enterol）2000 mg 1 日 1 回、及び頓用で inactivated lactobacillus LB（Lacteol、用量不明）の経口投与による治療を受けた。被験者は、同日に救急治療室から退院した。

同年※ 8 月 6 日に実施した血液検査の結果、以下の項目で異常値が認められた。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

血液検査項目（単位）	結果	基準値
ヘモグロビン（Gr%）	12.5	14.0～18.0
ヘマトクリット（%）	37.6	42～52
赤血球数	4.29×10^6	$4.5\sim6.0\times10^6$
カルシウム（mEq/L）	4.1	4.2～5.1
CRP（mg/L）	320	8 未満
GGT（IU/L）	100	10～50
ALP（IU/L）	145	40～129
LDH（IU/L）	1464	480 未満

ALP＝アルカリホスファターゼ、CRP＝C-反応性たん白、GGT＝γ-グルタミルトランスペプチダーゼ、LDH＝乳酸脱水素酵素

「胃腸炎」は、 同年※ 8 月 20 日に回復した。本事象による治験薬投与に対する措置は行われなかった。治験責任医師は、本事象と治験薬とは関連なしと判断した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（4）被験者 ID：05600200005

医師報告事象名	吻合部潰瘍
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「吻合部潰瘍」
発現日	翌年※ 4 月 13 日
転帰日	翌年※ 5 月 25 日
転帰	回復
重症度	重度
因果関係	関連なし
重篤と判断した理由	入院

被験者は 7[redacted]歳の白人女性で、6 年前※ 3 月 25 日に腫瘍原発部位が膵臓である無症候性 NET と診断された。同年※ 6 月 24 日に本治験に登録され、プラセボ群に割り付けられた。発現した重篤な有害事象に関連する被験者の病歴は、吻合部潰瘍（既往歴、医師報告事象名）、ウィップル手術（手術歴、医師報告事象名）、胃痛（合併症、医師報告事象名）、「悪心」（合併症）、及び慢性胃食道逆流（合併症、医師報告事象名）であった。重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、scopolamine butylbromide、loperamide hydrochloride、sodium alginate／sodium bicarbonate／calcium carbonate（Gaviscon）、pancreatin、皮膚科の医薬品、cholecalciferol、lormetazepam、acetaminophen、pantoprazole sodium sesquihydrate、miconazole、fluconazole、domperidone、esomeprazole magnesium、sucralfate、及び ferrous sulfate であった。

被験者は、20[redacted]年 10 月 27 日から治験薬の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。翌年※ 8 月 10 日に 11 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、 翌年※ 8 月 18 日に PD により治験を中止した。

7 回目の治験薬を投与した 翌年※ 4 月 13 日に、被験者は「吻合部潰瘍」を発現した。被験者は重度の急性腹痛を発現し、入院した。胸腹部 CT スキャンの結果、重大な胃内容うっ滞が認められた。

翌年※ 4 月 14 日に実施した上部消化管内視鏡検査の結果、食道炎（グレード D）及び胃内容うっ滞が確認された。胃内容うっ滞（胃への食物残留）により十分な検査ができなかった。この原因は胃腸の障害物によると考えられ、食道ドップラー法により、これを確認した。高用量のプロトンポンプ阻害薬（pantoprazole 40 mg 1 日 1 回の経口投与）による治療を開始することが推奨された。被験者は、acetylsalicylate lysine（Aspegic）1000 mg による治療も受けた。

翌年※ 4 月 18 日に実施した胃内視鏡検査の結果、真菌性食道炎（医師報告事象名）の疑い及び「吻合部潰瘍」が確認された。被験者は「吻合部潰瘍」に対して、頓用で acetaminophen 4000 mg の静脈内投与、fluconazole（Diflucan）50 mg 1 日 2 回、miconazole（Daktarin）20 mg 1 日 4 回、及び pantoprazole sodium 40 mg 1 日 1 回の経口投与による治療を受けた。

被験者は 翌年※ 4 月 20 日に退院し、esomeprazole magnesium（Nexium）40 mg 1 日 2 回の投与による治療を開始した。 翌年※ 5 月 21 日に esomeprazole magnesium（Nexium）の投与を中止した。「吻合部潰瘍」は、 翌年※ 5 月 25 日に回復した。翌年※ 5 月 28 日に

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

fluconazole（Diflucan）の投与を中止した。本事象による治験薬投与に対する措置は行われなかった。治験責任医師は、本事象と治験薬とは関連なしと判断した。

（5）被験者 ID：20800100001

医師報告事象名	胃腸炎
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「胃腸炎」
発現日	同年※ 12 月 30 日
転帰日	翌年※ 1 月 4 日
転帰	回復
重症度	中等度
因果関係	関連なし
重篤と判断した理由	入院

被験者は 8[redacted]歳の白人女性で、 同年※ 5 月 31 日に腫瘍原発部位が膵臓である無症候性 NET と診断された。同年※ 7 月 31 日に本治験に登録され、プラセボ群に割り付けられた。発現した重篤な有害事象に関連する被験者の病歴（既往歴／合併症／手術歴）はなかった。重篤な有害事象発現期間中に投与されていた併用薬はなかった。

被験者は、20[redacted]年 9 月 5 日から治験薬の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。 翌年※ 3 月 10 日に、7 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、 翌年※ 4 月 10 日に PD により治験を中止した。

4 回目の治験薬を投与した 同年※ 11 月 30 日から 30 日後（ 同年※ 12 月 30 日）に、被験者は中等度の「胃腸炎」を発現した。被験者は、本事象により 翌年※ 1 月 1 日に入院した。本事象に対する治療は行われなかった。同日に、被験者は非重篤の「尿路感染」を発現し、pivmecillinam hydrochloride（Selexid）400 mg 1 日 2 回の経口投与による治療を受けた。被験者は 翌年※ 1 月 4 日に通常状態に回復し、退院した。

「胃腸炎」は 翌年※ 1 月 4 日に後遺症を伴わずに回復し、非重篤の「尿路感染」は 翌年※ 月 6 日に回復したと報告された。

「胃腸炎」による治験薬投与に対する措置は行われなかった。治験責任医師と治験依頼者は、本事象と治験薬とは関連なしと判断した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（6）被験者 ID：25000100002

医師報告事象名	頸椎関節症の悪化	低酸素血症
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「変形性脊椎症」	「低酸素症」
発現日	同年※ 11 月 28 日	翌年※ 3 月 13 日
転帰日	翌年※ 2 月 2 日	翌年※ 3 月 14 日
転帰	回復	回復
重症度	重度	中等度
因果関係	関連なし	関連なし
重篤と判断した理由	入院	入院

被験者は 7[redacted]歳の白人男性で、8 年前※ 3 月 4 日に腫瘍原発部位が小腸である無症候性 NET と診断された。 同年※ 1 月 30 日に本治験に登録され、プラセボ群に割り付けられた。発現した重篤な有害事象に関連する被験者の病歴（合併症）は、高血圧（医師報告事象名）、頚椎関節症（医師報告事象名）、及び関節症（医師報告事象名）であった。重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、amlodipine besilate、amiloride／hydrochlorothiazide（Moduretic）、acetylsalicylate lysine、valsartan／hydrochlorothiazide（Co-diovan）、lercanidipine hydrochloride、nebivolol hydrochloride、cefazolin sodium、及び enoxaparin sodium であった。

被験者は、20[redacted]年 3 月 8 日から治験薬の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。 翌年※ 12 月 15 日に、24 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、 翌々年※ 1 月 12 日に治験を完了した。

同年※ 11 月 14 日に、被験者は非重篤で中等度の「変形性脊椎症」を発現した。10 回目の治験薬を投与した 同年※ 11 月 15 日から 13 日後（ 同年※ 11 月 28 日）に、被験者は重篤で重度の「変形性脊椎症」を発現し、同日に入院した。 同年※ 12 月 3 日に、椎弓切除術及び椎間板切除術を実施した。被験者は本事象に対して、acetaminophen／dextropropoxyphene hydrochloride（Aporex／Diantalvic）4000 mg、acetaminophen 4000 mg、及び tramadol hydrochloride（Topalgic）400 mg の経口投与、morphine（投与経路及び用量不明）による治療を受けた。被験者は回復し、 同年※ 12 月 10 日に退院した。

被験者は 翌年※ 1 月 27 日に再入院し、翌日に 2 回目の椎弓切除術及び関節固定術を実施した。被験者は 翌年※ 2 月 2 日に退院し、同日に「変形性脊椎症」が回復したと判断された。

「変形性脊椎症」による治験薬投与に対する措置は行われなかった。治験責任医師は本事象と治験薬とは関連なしと判断した。

14 回目の治験薬を投与した 翌年※ 3 月 13 日に、被験者は中等度の「低酸素症」（無症候性で呼吸困難を伴わない）を発現した。関連する臨床検査の結果は、酸素分圧（pO_2）が 52 mmHg、二酸化炭素分圧（pCO_2）が 33 mmHg であった。本事象に対する治療は、原因が 24 時間以内に明らかにならなかったため行われなかった。本事象は、 翌年※ 3 月 14 日に回復した。本事象による治験薬投与に対する措置は行われなかった。治験責任医師は、本事象と治験薬とは関連なしと判断した。そのほかの病因は報告されていない。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（7）被験者 ID：25000100004

医師報告事象名	鼠径ヘルニア	急性錯乱症候群*	錯乱行動*
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「鼠径ヘルニア」	「錯乱状態」	「錯乱状態」
発現日	同年※ 11 月 26 日	翌々年※ 2 月 8 日	翌々年※ 2 月 14 日
転帰日	同年※ 11 月 26 日	翌々年※ 2 月 11 日	翌々年※ 2 月 17 日
転帰	回復	回復	回復
重症度	重度	中等度	中等度
因果関係	関連なし	関連なし	関連なし
重篤と判断した理由	入院	入院	入院

*:最初の入院はデータロック前に報告されず、7 年後※ 3 月 25 日及び 7 年後※ 3 月 26 日の監査の際に判明した。

被験者は 6[redacted]歳の白人女性で、13 年前※に腫瘍原発部位が膵臓である無症候性 NET と診断された。 同年※ 3 月 14 日に本治験に登録され、プラセボ群に割り付けられた。被験者の病歴（既往歴／合併症／手術歴）を、以下の表に示す。

診断／疾患／異常	診断年月日	既往歴／合併症／手術歴
「消化性潰瘍」	15 年前※	既往歴
「閉経」	12 年前※	合併症
右下肢静脈瘤（医師報告事象名）	11 年前※	既往歴
下肢硬化症による静脈瘤（医師報告事象名）	11 年前※	既往歴
「不安」	10 年前※	合併症
「静脈不全」	7 年前※	合併症

重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、lorazepam、acetaminophen／dextropropoxyphene hydrochloride（Aporex／Diantalvic）、macrogol（Forlax）、tramadol hydrochloride、及び vitamin D NOS であった。

被験者は、20[redacted]年 7 月 2 日から治験薬の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。翌々年※ 4 月 14 日に、24 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、翌々年※ 5 月 18 日に治験を完了した。

被験者は、 同年※ 9 月 24 日に非重篤と考えられた中等度の「鼠径ヘルニア」を発現した。その 2 ヵ月後で、6 回目の治験薬を投与した 同年※ 11 月 19 日から 7 日後（ 同年※ 11 月 26 日）に、被験者は重篤で重度と判断された「鼠径ヘルニア」を発現したため、入院した。その後、手術を行った。本事象は、同日に回復した。

治験薬投与は中断しなかった。治験責任医師は、重篤及び非重篤の「鼠径ヘルニア」と治験薬及び本治験の手順とは関連なしと判断した。

21 回目の治験薬を投与した 翌々年※ 1 月 12 日から 27 日後（翌々年※ 2 月 8 日）に、被験者は中等度の急性錯乱症候群（医師報告事象名）として報告された「錯乱状態」を発現したため、入院した。被験者は、ベンゾジアゼピン系薬剤による治療を受けた。本事象は、翌々年※ 2 月 11 日に回復した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

翌々年※ 2 月 14 日に、被験者は通常ではない行動として報告された事象を 2 時間発現し、「錯乱状態」を呈していると考えられたので、検査のため入院した。本事象は、翌々年※ 2 月 17 日に回復した。二度の「錯乱状態」による治験薬投与に対する措置は行われなかった。治験責任医師は、これらの事象と治験薬とは関連なしと判断した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（8）被験者 ID：25000100011

医師報告事象名	壊死（動脈前下行枝）
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「心筋梗塞」
発現日	翌年※ 4 月 29 日
転帰日	翌年※ 5 月 13 日
転帰	回復
重症度	中等度
因果関係	関連なし
重篤と判断した理由	入院

被験者は 6[redacted]歳の白人男性で、3 年前※ 7 月 26 日に腫瘍原発部位が膵臓である無症候性 NET と診断された。同年※ 1 月 19 日に本治験に登録され、プラセボ群に割り付けられた。発現した重篤な有害事象に関連する被験者の病歴（合併症）は、高血圧（医師報告事象名）であった。重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、verapamil hydrochloride 及び acetylsalicylate lysine であった。

被験者は、20[redacted]年 12 月 13 日から治験薬の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。翌々年※ 5 月 2 日に、19 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、翌々年※ 5 月 9 日に PD により治験を中止した。

5 回目の治験薬を投与した 翌年※ 4 月 5 日から 24 日後（ 翌年※ 4 月 29 日）に、被験者は「心筋梗塞」を発現したため、入院した。 翌年※ 5 月 13 日に冠動脈へステントを挿入し、本事象は同日に回復した。本事象による治験薬投与に対する措置は行われなかった。治験責任医師は、本事象と治験薬とは関連なしと判断した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（9）被験者 ID：25000100012

医師報告事象名	回転性めまい症候群
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「回転性めまい」
発現日	翌々年※ 3 月 14 日
転帰日	翌々年※ 5 月 9 日
転帰	回復
重症度	重度
因果関係	関連なし
重篤と判断した理由	入院

被験者は 6[redacted]歳の白人女性で、 前々年※ 12 月 2 日に腫瘍原発部位が不明である無症候性 NET と診断された。 同年※ 2 月 3 日に本治験に登録され、プラセボ群に割り付けられた。被験者の病歴（既往歴／合併症／手術歴）を、以下の表に示す。

診断／疾患／異常	診断年月日	既往歴／合併症／手術歴
「虫垂切除」	45 年前※	手術歴
「虫垂炎」	45 年前※	既往歴
「慢性扁桃炎」	45 年前※	既往歴
「扁桃摘出」	45 年前※	手術歴
高血圧（医師報告事象名）	20 年前※	合併症
「閉経」	5 年前※	合併症
「不安」	5 年前※	合併症
右側変形性股関節症（医師報告事象名）	前年※ 2 月	合併症
「肥満」	前年※ 2 月 2 日	合併症
結腸ポリープ（医師報告事象名）	前年※ 6 月	合併症
右側人工股関節挿入（医師報告事象名）	前年※ 6 月 16 日	手術歴
「胆管嚢胞」	同年※ 1 月 28 日	合併症

重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、valsartan／hydrochlorothiazide（Co-diovan）、acetaminophen、tramadol hydrochloride、gabapentin（Neurostin）、febuxostat、colchicine／tiemonium methylsulfate／opium（Colchimax）、及び pantoprazole sodium sesquihydrate であった。

被験者は、20[redacted]年 6 月 22 日から治験薬の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。翌々年※ 4 月 11 日に、24 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、翌々年※ 5 月 9 日に治験を完了した。

翌々年※ 3 月 4 日に、被験者は非重篤で中等度の「回転性めまい」を発現した。23 回目の治験薬を投与した 翌々年※ 3 月 14 日に、被験者は重篤で重度の「回転性めまい」を発現し、経過観察のため入院した。入院中に核磁気共鳴画像法（MRI）スキャンを実施したが、結果は報告されていない。被験者は本事象に対して、翌々年※ 3 月 14 日から 翌々年※ 5 月 8 日まで acetylleucine（Tanganil）1500 mg の経口投与による治療を受けた。本事象は 翌々年※ 5

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

月 9 日に回復したが、acetylleucine の投与は継続した。本事象による治験薬投与に対する措置は行われなかった。治験責任医師は、本事象と治験薬とは関連なしと判断した。

（10）被験者 ID：25000200002

医師報告事象名	急性腎機能障害	下痢	嘔吐
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「急性腎不全」	「下痢」	「嘔吐」
発現日	翌年※ 3 月 31 日	翌年※ 3 月 31 日	翌年※ 3 月 31 日
転帰日	翌年※ 4 月 3 日	翌年※ 4 月 3 日	翌年※ 4 月 3 日
転帰	回復	回復	回復
重症度	中等度	中等度	重度
因果関係	関連なし	関連なし	関連なし
重篤と判断した理由	入院	入院	入院

被験者は 8[redacted]歳の白人女性で、 前年※ 12 月 1 日に腫瘍原発部位が膵臓である無症候性 NET と診断された。同年※ 5 月 27 日に本治験に登録され、プラセボ群に割り付けられた。発現した重篤な有害事象に関連する被験者の病歴（既往歴／合併症／手術歴）はなかった。重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、esomeprazole magnesium、furosemide、metoclopramide hydrochloride、domperidone、及び loperamide hydrochloride であった。

被験者は、20[redacted]年 12 月 16 日から治験薬の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。翌年※ 5 月 10 日に、6 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、 翌年※ 6 月 14 日に治験参加への同意を撤回したため治験を中止した。

4 回目の治験薬を投与した 翌年※ 3 月 10 日から 21 日後（ 翌年※ 3 月 31 日）に、被験者は中等度の「急性腎不全」、中等度の「下痢」、及び重度の「嘔吐」を発現した。同日に、被験者は入院し、生化学的検査及び血液学的検査を実施した。異常値を示した項目を、以下の表に示す。

臨床検査項目（単位）	結果	基準値
尿素（mmol/L）	12.8	2.5～7.5
クレアチニン（μmol/L）	193	55～100
マグネシウム（mmol/L）	0.70	0.75～100
カリウム（meq/L）	3.6	3.7～5.2
塩化物（meq/L）	81	96～107
たん白（g/L）	84	65～78
亜リン酸（mmol/L）	2.0	0.8～1.6

被験者は、loperamide の経口投与、metoclopramide の静脈内投与、水分補給、及び metoclopramide（Primperan）による治療を受けた。

発現したすべての重篤な有害事象は、翌年※ 4 月 3 日に回復した。これらの事象による治験薬投与に対する措置は行われなかった。治験責任医師は、これらの事象と治験薬との関連はなく、被験者の原疾患に起因するものと判断した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（11）被験者 ID：25000400003

医師報告事象名	胆汁うっ滞
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「胆汁うっ滞」
発現日	同年※ 7 月 15 日
転帰日	同年※ 7 月 30 日
転帰	回復
重症度	中等度
因果関係	関連なし
重篤と判断した理由	入院

被験者は 6[redacted]歳の白人男性で、 4 年前※ 12 月 26 日に腫瘍原発部位が膵臓である無症候性 NET と診断された。前年※ 12 月 9 日に本治験に登録され、プラセボ群に割り付けられた。発現した重篤な有害事象に関連する被験者の病歴（既往歴／合併症／手術歴）はなかった。重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、allopurinol、lacidipine、pancreatin、及び furosemide であった。

被験者は、20[redacted]年 1 月 6 日から治験薬の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。同年※ 9 月 23 日に、10 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、 同年※ 10 月 30 日に治験責任医師が PD と判断したため治験を中止した。

7 回目の治験薬を投与した 同年※ 6 月 23 日から 22 日後（ 同年※ 7 月 15 日）に、被験者は「胆汁うっ滞」を発現した。被験者は、 同年※ 7 月 15 日に黄疸を発現したため入院し、「胆汁うっ滞」によるものと判断された。本事象に対して、胆管へのプラスチックステント挿入による治療を行った。 同年※ 7 月 28 日における被験者のビリルビン値は、58 μmol/L（基準値：20 μmol/L 未満）であった。被験者は 同年※ 7 月 30 日に本事象から回復し、翌日に退院した。

「胆汁うっ滞」による治験薬投与に対する措置は行われず、被験者は治験を継続した。治験責任医師は、本事象と治験薬とは関連なしと判断した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（12）被験者 ID：25000500007

医師報告事象名	錯乱	下大静脈血栓症
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「錯乱状態」	「大静脈血栓症」
発現日	同年※ 4 月 12 日	同年※ 10 月 26 日
転帰日	同年※ 4 月 21 日	同年※ 10 月 29 日
転帰	回復	回復（後遺症あり）
重症度	重度	重度
因果関係	関連なし	関連なし
重篤と判断した理由	入院	入院

被験者は 6[redacted]歳の白人男性で、 前年※ 7 月 17 日に腫瘍原発部位が膵臓である無症候性 NET と診断された。同年※ 1 月 12 日に本治験に登録され、プラセボ群に割り付けられた。発現した重篤な有害事象に関連する被験者の病歴（合併症）は、「徐脈」であった。重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、insulin detemir、pancreatin（Eurobiol）、beta-lactamase sensitive penicillins、vitamin B12 NOS、及び insulin aspart であった。

被験者は、20[redacted]年 1 月 29 日から治験薬の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。翌年※ 1 月 18 日に、13 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、 翌年※ 2 月 5 日に PD により治験を中止した。

3 回目の治験薬を投与した 同年※ 3 月 24 日から 19 日後（ 同年※ 4 月 12 日）に、被験者は原因不明で重篤な「錯乱状態」を発現したため、入院した。本事象に対して特別な治療を行ったか否かについては、報告されていない。本事象は、 同年※ 4 月 21 日に回復した。本事象による治験薬投与に対する措置は行われなかった。治験責任医師は、本事象と治験薬とは関連なしと判断した。

10 回目の治験薬を投与した 同年※ 10 月 26 日に、被験者は CT スキャンにより重篤な「大静脈血栓症」と診断された。過去の 同年※ 4 月と 7 月に実施した CT スキャンで、「大静脈血栓症」が認められていた。被験者は本事象に対して、tinzaparin sodium（Innohep）0.5 IU 1 日 1 回の皮下投与による抗凝固剤治療を開始するために、同年※ 10 月 26 日に入院した。被験者は、翌日に退院した。

「大静脈血栓症」は、 同年※ 10 月 29 日に後遺症を伴って回復した（詳細は報告されていない）。本事象による治験薬投与に対する措置は行われなかった。

治験責任医師は、「大静脈血栓症」と治験薬とは関連なしと判断した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（13）被験者 ID：25000700008

医師報告事象名	錯乱	低血糖症	めまい
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16. 0 版）	「錯乱状態」	「低血糖症」	「浮動性めまい」
発現日	同年※ 7 月	同年※ 8 月 13 日	同年※ 9 月
転帰日	同年※ 8 月 17 日	同年※ 8 月 13 日	同年※ 9 月
転帰	回復	回復	回復（後遺症あり）
重症度	中等度	軽度	中等度
因果関係	関連なし	関連なし	関連なし
重篤と判断した理由	入院	入院	入院

被験者は 6[redacted]歳の白人女性で、 4 年前※ 8 月 22 日に腫瘍原発部位が膵臓である無症候性 NET と診断された。同年※ 1 月 19 日に本治験に登録され、プラセボ群に割り付けられた。発現した重篤な有害事象に関連する被験者の病歴（合併症）は、2 型糖尿病（医師報告事象名）であった。重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、acetylsalicylate lysine、biperiden hydrochloride、nitroglycerin、irbesartan、ivabradine hydrochloride、lorazepam、pantoprazole sodium sesquihydrate、simvastatin、trimetazidine hydrochloride、anetholtrithion、cyamemazine、diltiazem hydrochloride、fluticasone、furosemide、metformin hydrochloride、tiotropium bromide、zuclopenthixol、insulin glargine、mirtazapine、zopiclone、amlodipine besilate、meprobamate、oxazepam、salbutamol、tropatepine hydrochloride、zolpidem tartrate、ciprofloxacin、及び nicardipine hydrochloride であった。

被験者は、20[redacted]年 3 月 9 日から治験薬の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。 同年※ 8 月 10 日に、6 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、 同年※ 10 月 5 日に治験参加への同意を撤回した。

5 回目の治験薬を投与した 同年※ 7 月 2 日よりも後に、被験者は「錯乱状態」を発現した（ 同年※ 7 月中であるが、日付は不明）。本事象の徴候及び症状として、注意力欠如、傾眠状態、日々の約束が記憶できないことが認められた。被験者は、「低血糖症」発現の 10 日前（おそらく 同年※ 8 月 3 日）に、失神しそうになり転倒した。治験責任医師は、この事象を非重篤と判断した。被験者は原疾患として糖尿病（医師報告事象名）を患い、治療薬としてインスリンを服用し、通常朝食を摂取していなかった。治験責任医師は、被験者のこの状態を失神の原因と判断した。治験責任医師は、被験者の「高血圧」も原因であると考えた。転倒につながる失神の原因の確かな根拠がなく、そのほかの要因として、過体重及び地面が濡れていたこと（屋外での出来事）が挙げられた。

6 回目かつ最終の治験薬を投与した 同年※ 8 月 10 日から 3 日後 同年※ 8 月 13 日）に、被験者は「低血糖症」を発現したため、同日に入院した。被験者は、糖尿病コントロールの治療を受けた。脳スキャンも実施し、結果は正常であった。「浮動性めまい」は、 同年※8 月 10 日よりも後に発現した。

入院中に被験者は、「高血圧」と鉄不足（鉄：6.5 µmol/L）が原因の貧血（ヘモグロビン：9.5 g/L）を発現した。「高血圧」により、被験者への治療が変更された。「低血糖症」は、同年※ 8 月 13 日に回復した。被験者は 同年※ 8 月 17 日に「錯乱状態」から完全に回復

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

し、退院した。

同年※ 9 月（日付不明）に、被験者は「浮動性めまい」を発現し、自宅で転倒しそうになったと報告された。被験者は、同年※ 9 月 6 日から 同年※ 9 月 14 日まで近医に入院した。被験者は、同年※ 9 月 10 日に検査のため別の病院へ移った。検査の結果、「起立性低血圧」が認められた。tuaminoheptane（Heptamine）による治療を開始した。被験者は、同年※9 月 18 日に近医に戻った。被験者は、この病院で 同年※ 10 月 2 日に脳の MRI スキャンを受ける予定であった。

神経科の診察の結果は、正常であった。循環器科での診察では、重要な所見は認められず、生化学的検査の結果も正常であった。被験者は、糖尿病（医師報告事象名）に対する治療及び nicardipine hydrochloride（Loxen 20）による「高血圧」への治療を受けた。発現した重篤な有害事象による治験薬投与に対する措置は行われなかった。「浮動性めまい」は、同年※ 9 月（日付不明）に後遺症を伴って回復した。

治験責任医師は、「錯乱状態」及び「低血糖症」と治験薬とは関連がなく、被験者の内科的疾患によるものと判断した。一方、「浮動性めまい」は治験薬とは関連がなく、被験者の内科的疾患及び併用薬投与状況［cyamemazine（Tercian）は併用被疑薬として記載されている］に起因するものと判断した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（14）被験者 ID：27600100004

医師報告事象名	肝総胆管狭窄	スズメバチ刺傷後の過敏症
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「胆管狭窄」	「アナフィラキシー反応」
発現日	同年※ 8 月 3 日	翌年※ 6 月 28 日
転帰日	同年※ 8 月 11 日	翌年※ 6 月 29 日
転帰	回復	回復
重症度	中等度	重度
因果関係	関連あり（治験依頼者の判断）	関連なし
重篤と判断した理由	入院	生命を脅かす、入院

被験者は 6[redacted]歳の白人男性で、前々年※ 7 月 22 日に腫瘍原発部位が膵臓である無症候性 NET と診断された。前年※ 9 月 22 日に本治験に登録され、プラセボ群に割り付けられた。発現した重篤な有害事象に関連する被験者の病歴（既往歴／合併症／手術歴）はなかった。重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、magnesium、omeprazole、及び amlodipine であった。

被験者は、20[redacted]年 3 月 2 日から治験薬の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。翌年※ 12 月 6 日に、24 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、翌々年※ 1 月 3 日に治験を完了した。

6 回目の治験薬を投与した 同年※ 7 月 20 日から 14 日後（ 同年※ 8 月 3 日）に、被験者は「胆管狭窄」を発現した。被験者は、 同年※ 8 月 3 日に「腹痛」のため入院した。被験者に、C-反応性たん白の上昇［23.24 mg/dL（基準値：0.5 mg/dL 未満）、医師報告事象名］及びビリルビン値の上昇［1.6 mg/dL（基準値：1.0 mg/dL 未満）、医師報告事象名］が認められた。また、炎症及び胆汁うっ滞の徴候及び症状が認められた。内視鏡的逆行性胆管膵管造影（ERCP）の結果、「胆管狭窄」が認められた。治験責任医師は、「腹痛」、C-反応性たん白の上昇（医師報告事象名）、及びビリルビン値の上昇（医師報告事象名）を非重篤と判断した。

被験者は「胆管狭窄」に対して、 同年※ 8 月 3 日から 同年※ 8 月 12 日まで ciprofloxacin による治療を受けた。ERCP によるステント挿入治療も受けた。ステントは挿入後定期的に交換し、 翌年※ 1 月 11 日に除去した。治験薬の投与は、変更なく継続した。本事象は、同年※ 8 月 11 日に完全に回復した。

被験者は、 同年※ 10 月 5 日に選択的肝総胆管（胆管）ステント交換のため入院した。翌日に、ERCP によるステントの交換を実施した。被験者は、 同年※ 10 月 7 日にこの処置から回復し、退院した。

「胆管狭窄」による治験薬投与に対する措置は行われなかった。治験責任医師は、本事象と治験薬とは関連なしと判断したが、そのほかの原因については報告されていない。

18 回目の治験薬を投与した 翌年※ 6 月 21 日から 7 日後（ 翌年※ 6 月 28 日）に、被験者はスズメバチに刺された後に重度の「アナフィラキシー反応」（CTC グレード 4）を発現し、救急治療室に入院した。被験者は、clindamycin による予防的治療を受けた。本事象は、翌年※ 6 月 29 日に回復した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

被験者は、治験薬の投与及び治験を継続した。治験責任医師は、「アナフィラキシー反応」と治験薬とは関連なしと判断した。

（15）被験者 ID：35600100003

医師報告事象名	低カリウム血症	結核性肺炎
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「低カリウム血症」	「肺結核」
発現日	翌年※ 1 月 30 日	翌年※ 1 月 30 日
転帰日	翌年※ 2 月 2 日	継続
転帰	回復	不明
重症度	中等度	重度
因果関係	関連なし	関連なし
重篤と判断した理由	入院	入院

被験者は 4[redacted]歳のアジア人男性で、 前年※ 11 月 16 日に腫瘍原発部位が膵臓である無症候性 NET と診断された。 同年※ 2 月 8 日に本治験に登録され、プラセボ群に割り付けられた。発現した有害事象に関連する被験者の病歴（既往歴／合併症／手術歴）はなかった。重篤な有害事象発現期間中に投与されていた併用薬はなかった。

被験者は、20[redacted]年 4 月 7 日から治験薬の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。 翌年※ 1 月 2 日に、10 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、 翌年※ 5 月 9 日に治験実施計画書逸脱（4 か月以上、治験薬を投与しなかった）により治験を中止した。

10 回目かつ最終の治験薬を投与した 翌年※ 1 月 2 日から 28 日後（ 翌年※ 1 月 30 日）に、被験者は「低カリウム血症」及び「肺結核」を発現した。被験者は、 翌年※ 1 月 28 日に発熱を認めたため、早急に来院するよう指示された。

被験者は、 翌年※ 1 月 30 日に胸痛及び発熱を訴え、入院した。血清生化学的検査の結果、「低カリウム血症」（血清カリウム値：3.1 mmol/L、基準値：3.5～5.1 mmol/L）が認められた。本事象による心電図（ECG）の変化も認められた。同日に実施した X 線検査で、「肺結核」が認められた。被験者は「低カリウム血症」に対して、potassium chloride（Kesol）15 mL 1 日 3 回の経口投与及び potassium chloride（Kesol）20 mL 1 日 3 回の静脈内投与による治療を受けた。本事象は、 翌年※ 2 月 2 日に回復した。

また、被験者は 翌年※ 1 月 30 日に「肺結核」と診断された。被験者は「肺結核」に対して、levofloxacin 500 mg 1 日 1 回及び ceftriaxone 2000 mg 1 日 2 回の静脈内投与、acetaminophen 650 mg 1 日 3 回の経口投与、salbutamol／ipratropium bromide（Duolin 又は Breva）2.5 mL 1 日 3 回の吸入による治療を受けた。

治験薬投与は、 翌年※ 1 月 2 日に「低カリウム血症」及び「肺結核」のため中断した。「肺結核」は、治験中止時には未回復であった。 翌々年※ 3 月 19 日の治験責任医師による報告時点で、「肺結核」は未回復であった。被験者は、rifampicin 500 mg 1 日 1 回、isoniazid 300 mg 1 日 1 回、ethambutol 800 mg 1 日 1 回、及び pyrazinamide 500 mg 1 日 1 回の経口投与による抗結核療法を継続した。治験責任医師は、これらの事象と治験薬とは関連がなく、原疾患に起因するものと判断した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（16）被験者 ID：72400200003

医師報告事象名	潜在性胃腸出血の可能性
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「胃腸出血」
発現日	同年※ 1 月 20 日
転帰日	同年※ 2 月 4 日
転帰	回復
重症度	中等度
因果関係	関連なし
重篤と判断した理由	入院

被験者は 7[redacted]歳の白人男性で、18 年前※（日付不明）に腫瘍原発部位が膵臓である無症候性 NET と診断された。前年※ 8 月 13 日に本治験に登録され、プラセボ群に割り付けられた。発現した重篤な有害事象に関連する被験者の病歴（合併症）は、「消化性潰瘍」であった。重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、insulin、enalapril、pantoprazole、aspirin、atorvastatin、haloperidol、nystatin、metoclopramide、ondansetron、chlorpromazine、calcium carbonate、doxazosin、dexamethasone、furosemide、及び omeprazole であった。

被験者は、20[redacted]年 1 月 13 日から治験薬の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。同年※ 10 月 3 日に、10 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、同年※ 10 月 25 日に PD により治験を中止した。

治験薬投与を開始した 同年※ 1 月 13 日から 7 日後（ 同年※ 1 月 20 日）に、被験者は「胃腸出血」を発現し、同年※ 1 月 23 日に入院した。付随して、発熱を来した。同日に、CT スキャンと X 線検査を実施した（結果は入手していない）。被験者は「胃腸出血」に対して、輸血、頓用で morphine（用量不明）、pantoprazole 80 mg 1 日 2 回、acetaminophen 1000 mg 1 日 3 回、erythromycin 250 mg 1 日 3 回、及び iron ferrous 100 mg 1 日 1 回の静脈内投与、acetaminophen 1000 mg 1 日 3 回の経口投与による治療を受けた。被験者は、同年※ 2 月 4 日に症状がコントロールされて回復したため、退院した。

「胃腸出血」による治験薬投与に対する措置は行われなかった。治験責任医師は、本事象と治験薬とは関連がなく、原疾患である慢性胆汁逆流（医師報告事象名）に起因するものと判断した。

「胃腸出血」発現期間中に、被験者は以下の非重篤な有害事象を発現していた。

有害事象（基本語）	重症度	発現日	転帰日
「亜イレウス」	中等度	前年※ 12 月 20 日	同年※ 4 月 14 日
「便秘」	中等度	同年※ 1 月 18 日	同年※ 10 月 27 日
「糖尿病」	中等度	同年※ 1 月 23 日	同年※ 2 月 3 日
「食欲減退」	中等度	同年※ 1 月 26 日	日付不明
「食欲減退」	軽度	同年※ 1 月 29 日	同年※ 4 月 7 日
「末梢性浮腫」	中等度	同年※ 2 月 1 日	同年※ 2 月 4 日

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（17）被験者 ID：75200300001

医師報告事象名	悪心	転移部位の壊死（肝臓）	下痢
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「悪心」	「肝転移」	「下痢」
発現日	同年※ 10 月 22 日	同年※ 11 月 16 日	翌年※ 10 月 30 日
転帰日	同年※ 10 月 26 日	同年※ 12 月 10 日	翌年※ 11 月 5 日
転帰	回復	回復	回復
重症度	中等度	中等度	中等度
因果関係	関連なし	関連なし	関連なし
重篤と判断した理由	入院	入院	入院

医師報告事象名	発熱	悪心	腹痛
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「発熱」	「悪心」	「腹痛」
発現日	翌年※ 10 月 30 日	翌年※ 10 月 30 日	翌年※ 11 月 5 日
転帰日	翌年※ 11 月 5 日	翌年※ 11 月 5 日	翌年※ 11 月 18 日
転帰	回復	回復	回復
重症度	中等度	中等度	中等度
因果関係	関連なし	関連なし	関連なし
重篤と判断した理由	入院	入院	入院

被験者は6[redacted]歳の白人女性で、前々年※ 8 月 7 日に腫瘍原発部位が膵臓である無症候性 NET と診断された。 同年※ 1 月 14 日に本治験に登録され、プラセボ群に割り付けられた。発現した重篤な有害事象に関連する被験者の病歴（既往歴／合併症／手術歴）はなかった。重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、dextropropoxyphene napsilate、macrogol 3350（Movicol）、metoclopramide hydrochloride、acetaminophen、hydrocortisone／miconazole nitrate（Daktacort）、sodium docusate／sorbitol（Emtix）、zopiclone、heparin、及び oxygen であった。

被験者は、20[redacted]年 3 月 23 日から治験薬の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。 翌年※ 12 月 27 日に、24 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、翌々年※ 1 月 24 日に治験を完了した。

8 回目の治験薬を投与した 同年※ 10 月 5 日から 17 日後（ 同年※ 10 月 22 日）に、被験者は中等度の「悪心」を発現したため、入院した。本事象に対する治療は行われなかった。本事象による治験薬投与に対する措置は行われず、被験者は治験を継続した。本事象は、同年※ 10 月 26 日に完全に回復した。治験責任医師は、本事象と治験薬との関連はなく、原疾患に起因するものと判断した。

9 回目の治験薬を投与した 同年※ 11 月 2 日から 14 日後（ 同年※ 11 月 16 日）に、被験者は「肝転移」を発現したため、同日に入院した。本事象発現時に、非重篤の「肛門周囲

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

紅斑」（軽度）を併発していた。被験者は、 同年※ 11 月 17 日に感染上昇と報告された。同日に実施した血液検査の結果は、C-反応性たん白（CRP）値が 336（単位及び基準値は提供されていない）であった。被験者は、metronidazole 1 g 1 日 1 回の静脈内投与、cefotaxime 2 g 1 日 3 回、頓用で morphine 10 mg、頓用で ketobemidone hydrochloride 5 mg、頓用で glucose 50 mg/mL、sodium 40 mmol/L、及び potassium 20 mmol/L を 1000 mL、acetaminophen 100 mg 1 日 1 回、amino acids（指定がなければ oliclinomel N7、用量不明）1 日 1 回、piperacillin／tazobactam 4000 mg 1 日 3 回、及び頓用で tramadol 150 mg の経口投与、頓用で oxycodone hydrochloride 10 mg、及び ciprofloxacin 1000 mg 1 日 2 回の投与による治療を開始した。同年※11 月 30 日に実施した臨床検査の結果、ヘモグロビン量は 95（単位及び基準値は提供されていない）であり、CRP 値は 336 のままであった。同日に、完全非経口栄養補給を開始した。 同年※ 12 月 1 日に実施した肺 X 線検査及び CT スキャンの結果、腫瘍壊死が認められ、 同年※ 12 月 3 日に生検を実施した。結果は報告されていない。

「肝転移」による治験薬投与に対する措置は行われず、被験者は治験を継続した。本事象は、 同年※ 12 月 10 日に回復した。治験責任医師は、本事象と治験薬との関連はなく、原疾患に起因するものと判断した。非重篤の「肛門周囲紅斑」は 翌年※ （日付不明）に回復したと報告され、治験薬とは関連なしと判断された。

21 回目の治験薬を投与した 翌年※ 10 月 4 日の 26 日後（ 翌年※ 10 月 30 日）に、被験者は「下痢」、「悪心」、及び「発熱」を発現したため、入院した。治験責任医師は、これらの事象を中等度と判断した。被験者はこれらの事象に対して、点滴［glucose 50 mg/mL、sodium 40 mmol/L、及び potassium 20 mmol/L 1000 mL 2 回投与、gluconate（100 mg/mL）1000 mL］による治療を受けた。

翌年※ 11 月 1 日に実施した CT スキャンの結果、腫瘍壊死が認められた。また、CRP 検査の結果は 171（基準値は 3 未満、単位は提供されていない）であった。

「下痢」、「悪心」及び「発熱」による治験薬投与に対する措置は行われず、被験者は治験を継続した。

これらの事象は 3 件とも、 翌年※ 11 月 5 日に回復した。治験責任医師は、これらの事象と治験薬との関連はなく、「胃腸炎」に起因するものと判断した。

22 回目の治験薬を投与した 翌年※ 11 月 2 日の 3 日後（ 翌年※ 11 月 5 日）に、被験者は「腹痛」を発現したため、入院した。被験者は本事象に対して、Ringer's acetate solution 1000 mL の静脈内投与、頓用で morphine 5 mg、glucose 1000 mL、piperacillin（Tazocin）1000 mg 1 日 3 回、amino acids（指定がなければ oliclinomel N6-900 E）1500 mL 1 日 1 回、頓用で morphine sulfate 20 mg、及び oxycodone hydrochloride／naloxone hydrochloride anhydrous（Targin、用量不明）1 日 2 回の投与による治療を受けた。

翌年※ 11 月 8 日に実施した CT スキャンの結果、腫瘍壊死が認められた。同日に実施した CRP 検査の結果は 400 mg/L であり、白血球数は 12.7×10^9/L であった。

「腹痛」は、翌年※ 11 月 18 日に回復した。本事象による治験薬投与に対する措置は行われなかった。治験責任医師は、本事象と治験薬及び原疾患とは関連なしと判断した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（18）被験者 ID：82600100001

医師報告事象名	肺塞栓症
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「肺塞栓症」
発現日	同年※ 11 月 21 日
転帰日	同年※ 11 月 28 日
転帰	回復
重症度	中等度
因果関係	関連なし
重篤と判断した理由	入院、生命を脅かす

被験者は 6[redacted]歳の白人男性で、3 年前※ 12 月に腫瘍原発部位が膵臓である無症候性 NET と診断された。同年※ 4 月 27 日に本治験に登録され、プラセボ群に割り付けられた。被験者の病歴（既往歴／合併症／手術歴）を、以下の表に示す。

診断／疾患／異常	診断年月日	既往歴／合併症／手術歴
「変形性関節症」	不明	不明
左人工股関節置換（医師報告事象名）	11 年前※	手術歴
右人工股関節置換（医師報告事象名）	6 年前※	手術歴
胃酸逆流（医師報告事象名）	4 年前※	合併症
「うつ病」	4 年前※	合併症
「不眠症」	4 年前※	合併症
「腹部不快感」	3 年前※	合併症

重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、omeprazole、zopiclone、tramadol、citalopram、及び acetaminophen であった。

被験者は、20[redacted]年 8 月 29 日から治験薬の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。翌々年※ 2 月 12 日に、20 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、翌々年※ 3 月 19 日に PD により治験を中止した。

4 回目の治験薬を投与した 同年※ 11 月 21 日に、被験者は重篤な「肺塞栓症」を発現した。CT スキャンの結果、本事象は生命を脅かすと判断されたため、入院した。同日に、ほかの関連する診断検査として、ECG 検査（結果は入手していない）及び換気／血流スキャンを実施したが、「深部静脈血栓症」の徴候は認められなかった。同年※ 11 月 22 日に、血液ガスにわずかに異常値が認められた。ドップラー検査の結果は正常であった。被験者は本事象に対して、enoxaparin sodium 160 mg 1 日 1 回の皮下投与及び warfarin 5 mg 1 日 1 回の経口投与による治療を受けた。被験者は、warfarin（10 mg）の用量漸増投与を継続した。

「肺塞栓症」は、同年※ 11 月 28 日に回復した。本事象による治験薬投与に対する措置は行われなかった。治験責任医師は、本事象と治験薬との関連はなく、原疾患に起因するものと判断した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（19）被験者 ID：82600100007

医師報告事象名	便秘
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「便秘」
発現日	同年※ 5 月 17 日
転帰日	同年※ 5 月 20 日
転帰	回復
重症度	中等度
因果関係	関連なし
重篤と判断した理由	入院

被験者は 7[redacted]歳の白人女性で、 前年※ 3 月 13 日に腫瘍原発部位が膵臓である無症候性 NET と診断された。同年※ 2 月 19 日に本治験に登録され、プラセボ群に割り付けられた。発現した重篤な有害事象に関連する被験者の病歴（既往歴／合併症／手術歴）はなかった。重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、ferrous sulfate、rabeprazole、glucosamine、lactobacillus acidophilus、vaccinium macrocarpon（Cranberry）、pancreatin、sodium risedronate、cyclizine、及び calcium carbonate／cholecalciferol（Lekovit CA）であった。

被験者は、20[redacted]年 4 月 6 日から治験薬の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。 翌年※ 3 月 8 日に、13 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、 翌年※ 3 月 23 日に PD により治験を中止した。

2 回目の治験薬を投与した 同年※ 5 月 5 日から 12 日後（ 同年※ 5 月 17 日）に、被験者は中等度の「便秘」を発現したため、入院した。 同年※ 5 月 19 日に実施した軟性 S 状結腸鏡検査の結果、「便秘」が確認された。被験者は本事象に対して、入院中に 同年※ 5 月 31 日まで下剤［macrogol 3350（Movicol）］1 日 3 回の投与による治療を受けた。

「便秘」は、 同年※ 5 月 20 日に後遺症を伴わずに回復した。本事象による治験薬投与に対する措置は行われなかった。治験責任医師は、本事象と治験薬とは関連なしと判断した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（20）被験者 ID：82600100008

医師報告事象名	低血糖症発症	低血糖症発症
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「低血糖症」	「低血糖症」
発現日	同年※ 6 月 14 日	同年※ 7 月 5 日
転帰日	未報告	継続
転帰	未報告	未回復
重症度々	重度	重度
因果関係	関連なし	関連なし
重篤と判断した理由	医学的に重要、入院	医学的に重要、入院

被験者は 7[redacted]歳の白人男性で、前々年※ 12 月（日付不明）に腫瘍原発部位が膵臓である無症候性 NET と診断された。 同年※ 2 月 24 日に本治験に登録され、プラセボ群に割り付けられた。発現した重篤な有害事象に関連する被験者の病歴（既往歴）は、低血糖症（医師報告事象名）であった。重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、loperamide であった。

被験者は、20[redacted]年 4 月 21 日から治験薬の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。 同年※ 6 月 16 日に、3 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、 同年※ 7 月 5 日に「低血糖症」により治験を中止した。

治験薬投与を開始した 同年※ 4 月 21 日における被験者のインスリン値は、22.4 mu/L（基準値：3～17 mu/L）であった。治験薬投与開始から 7 日後（ 同年※ 4 月 28 日）に、被験者は無症候性で非重篤の「低血糖症」を発現した。被験者の便通を自宅で厳密にモニタリングした。治験責任医師は、本事象の重症度を中等度と判断した。

2 回目の治験薬を投与した 同年※ 5 月 19 日から 26 日後（ 同年※ 6 月 14 日）に、被験者は重篤な「低血糖症」を発現した。同日の被験者の C ペプチド値は、1794（基準値は報告されていない）であった。

同年※ 6 月 14 日に、「低血糖症」が重度かつ医学的に重要と判断された。本時点で、被験者は症候性 NET（インスリノーマ）が疑われた。

3 回目かつ最終の治験薬を投与した 同年※ 6 月 16 日から 19 日後（ 同年※ 7 月 5 日）に、被験者は 2 回目の重篤な「低血糖症」を発現した。被験者は 同年※ 7 月 5 日に入院し、絶食下での血液検査を実施した。同日に、症候性 NET（インスリノーマ）が確認された。被験者のインスリン値は 30.7 mu/L（基準値：3～17 mu/L）であり、C ペプチド値は 2052（基準値は報告されていない）であった。

重篤な「低血糖症」による治験薬投与に対する措置は行われなかった。「低血糖症」（2 回目）は、 同年※ 9 月 13 日の経過観察の報告時には未回復であった。治験責任医師は、これらの事象と治験薬との関連はなく、原疾患に起因するものと判断した。

（21）被験者 ID：82600300002

医師報告事象名	吐血	嘔吐	悪心
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「吐血」	「嘔吐」	「悪心」
発現日	同年※ 6 月 17 日	同年※ 6 月 17 日	同年※ 6 月 17 日
転帰日	同年※ 6 月 17 日	同年※ 6 月 17 日	同年※ 6 月 17 日
転帰	回復	回復	回復
重症度	軽度	軽度	軽度
因果関係	関連なし	関連なし	関連なし
重篤と判断した理由	入院	入院	入院

被験者は6[redacted]歳の白人男性で、前年※ 4 月 2 日に腫瘍原発部位が小腸である無症候性 NET と診断された。 前年※ 10 月 1 日に本治験に登録され、プラセボ群に割り付けられた。発現した重篤な有害事象に関連する被験者の病歴（合併症）は、ヘリコバクター・ピロリ菌感染（医師報告事象名）であった。重篤な有害事象発現期間中に投与されていた併用薬はなかった。

被験者は、20[redacted]年 2 月 12 日から治験薬の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。 翌年※ 6 月 2 日に、17 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、 翌年※ 6 月 16 日に PD により治験を中止した。

4 回目の治験薬を投与した 同年※ 6 月 3 日から 14 日後（ 同年※ 6 月 17 日）に、被験者は重篤な「吐血」、「嘔吐」、及び「悪心」を発現した。 同年※ 6 月 17 日に、腹部不快感及びコーヒー残渣様の嘔吐を 1 回発現してから 1 時間以内に、被験者は救急車で救急治療室へ搬送された。被験者には吐き気も認めた。被験者のヘモグロビン値は安定しており、更なる「吐血」の発現はなかった。被験者は数時間救急治療室に入院した後、同日に退院した。 同年※ 7 月 2 日に、予定された内視鏡検査を実施した。その結果から十二指腸炎が確認され、ヘリコバクター・ピロリ菌検査の結果は陽性であった。被験者は十二指腸炎に対して、 同年※ 7 月 29 日から omeprazole（Losec）20 mg の経口投与による治療を開始した。

被験者は、治験責任医師による報告時には全事象から回復していた。発現した重篤な有害事象による治験薬投与に対する措置は行われなかった。治験責任医師は、これらの事象と治験薬との関連はなく、被験者の内科的疾患（十二指腸炎）に起因すると判断した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（22）被験者 ID：82600600001

医師報告事象名	尿路敗血症	尿路感染	尿路感染症
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「尿路性敗血症」	「尿路感染」	「尿路感染」
発現日	同年※ 11 月 23 日	翌年※ 7 月 31 日	翌年※ 8 月 16 日
転帰日	同年※ 12 月 6 日	翌年※ 8 月 5 日	翌年※ 8 月 21 日
転帰	回復	回復	回復
重症度	重度	中等度	中等度
因果関係	関連なし	関連なし	関連なし
重篤と判断した理由	入院	入院	入院

医師報告事象名	尿路感染症	悪寒	尿路感染
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「尿路感染」	「悪寒」	「尿路感染」
発現日	翌年※ 8 月 27 日	翌年※ 8 月 27 日	翌年※ 9 月 9 日
転帰日	翌年※ 9 月 5 日	翌年※ 9 月 5 日	翌年※ 9 月 16 日
転帰	回復	回復	回復
重症度	中等度	中等度	中等度
因果関係	関連なし	関連なし	関連なし
重篤と判断した理由	入院	入院	入院

被験者は 7[redacted]歳の白人男性で、同年※ 5 月 22 日に腫瘍原発部位が膵臓である無症候性 NET と診断された。同年※ 8 月 21 日に本治験に登録され、プラセボ群に割り付けられた。発現した重篤な有害事象に関連する被験者の病歴は、「高血圧」（合併症）、「うつ病」（合併症）、ガストリン上昇（医師報告事象名）、「悪性貧血」（合併症）、及び 1 型糖尿病（合併症、医師報告事象名）であった。重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、aspirin、ramipril、atenolol、hydroxocobalamin、insulin aspart（NovoMix 30）、simvastatin、venlafaxine hydrochloride、及び lansoprazole であった。

被験者は、20[redacted]年 11 月 13 日から治験薬の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。翌々年※ 4 月 7 日に、18 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、翌々年※ 5 月 5 日に PD により治験を中止した。

治験薬投与を開始した 同年※ 11 月 13 日から 10 日後（ 同年※ 11 月 23 日）に、被験者は重篤な「尿路性敗血症」を発現した。

同年※ 11 月 23 日に、被験者は気分が優れなかったと報告された。被験者は、その後の 2 日間に訪問診察を受け、入院を勧められた。被験者は、同年※ 11 月 26 日に「尿路性敗血症」のため入院した。数日間、発熱、排尿困難、頻尿、軽度の錯乱、及び悪寒を併発していた。入院当日に実施した胸部 X 線検査の結果、活動性疾患は認められなかった。被験者は「尿路性敗血症」に対して、まず amoxicillin／potassium clavulanate（Augmentin）による治療を受け、その後 tazobactam sodium／piperacillin sodium（Tazocin）4500 mg 1 日 3 回及び ciprofloxacin 500 mg 1 日 2 回の静脈内投与による治療に変更された。また、被験者は amoxicillin／potassium clavulanate、頓用で acetaminophen 1000 mg 及び codeine phosphate の

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

経口投与による治療も受けた。血液培養開始から 6 日目の　同年※ 11 月 27 日時点で、菌は検出されなかった。 同年※ 11 月 28 日に実施した尿試験紙を使った尿検査の結果、血液は＋＋＋＋であり、たん白は＋＋＋＋であった。

糖尿病は、入院中コントロールされていた。頭部 CT スキャンの結果、限局性病変は認められなかった。胸部 X 線検査の結果、右側半分の横隔膜挙上が見つかった。 同年※ 12 月 4 日に実施した胸部 X 線検査の結果、右基底部に胸水が認められた。「尿路性敗血症」により、被験者の次回の治験薬投与を　同年※ 12 月 18 日に延期した。治験薬投与は盲検のままであった。

被験者は、 同年※ 12 月 6 日に回復した。治験責任医師は、「尿路性敗血症」と治験薬とは関連なしと判断した。

10 回目の治験薬を投与した 翌年※ 7 月 29 日から 2 日後（ 翌年※ 7 月 31 日）に、被験者は 1 回目の「尿路感染」を発現し、18 日後（ 翌年※ 8 月 16 日）に 2 回目の「尿路感染」を発現した。被験者は、 翌年※ 7 月 30 日の夕方に「下痢」を発現した。翌日に、発汗及び悪寒を発現した。救急車が呼ばれ、被験者は発熱により入院した。

翌年※ 7 月 31 日に、胸部及び腹部の X 線検査、血液培養検査を実施した。結果は入手していない。同日に、被験者は「尿路感染」（1 回目）と診断され、 翌年※ 8 月 5 日に回復した。

翌年※ 8 月 16 日に、以下の検査を実施した。中間尿採取で「尿路感染」（2 回目）が認められ、胸部 X 線検査で異常は認められず、ECG 検査で洞調律が認められ、ヘモグロビン値は 10.5（単位は提供されていない）であった。被験者は、 翌年※ 8 月 16 日から 翌年※8 月 18 日まで amoxicillin／potassium clavulanate（Augmentin）1.2 g の静脈内投与及び 翌年※8 月 19 日から 翌年※ 8 月 23 日まで amoxicillin／potassium clavulanate（Augmentin）625 mg の経口投与による治療を受けた。被験者は、 翌年※ 8 月 18 日に退院した。「尿路感染」（2 回目）は、 翌年※ 8 月 21 日に回復した。

11 回目の治験薬を投与した 翌年※ 8 月 26 日の翌日（ 翌年※ 8 月 27 日）に、被験者は「尿路感染」（3 回目）及び「悪寒」を発現し、14 日後（ 翌年※ 9 月 9 日）に別の「尿路感染」（4 回目）を発現した。

被験者は、 翌年※ 8 月 27 日に治験責任医師に「悪寒」、疲労、呼吸困難、及び口唇チアノーゼを伝えた。被験者は、直ちに治療を受けるよう勧められた。同日に実施した中間尿採取の結果、潜血及びたん白が陽性であった。血液検査と並行して実施した胸部 X 線検査及び 12 誘導 ECG 検査の結果は、入手していない。被験者は、「尿路感染」の可能性があると診断された。その後の尿培養検査で「尿路感染」（3 回目）が認められ、被験者は更なる検査のために入院した。被験者は本事象に対して、 翌年※ 8 月 28 日から 翌年※ 9 月 2 日まで tazobactam sodium／piperacillin sodium（Tazocin）による治療を受け、 翌年※ 9 月 2 日から amoxicillin／potassium clavulanate（Augmentin）による治療を受けた。被験者は 翌年※9 月 5 日に「尿路感染」及び「悪寒」から回復し、退院した。退院時には平熱であった。

被験者は、 翌年※ 9 月 9 日に、嘔吐、背部痛、及び発熱を発現した。被験者は 翌年※ 9 月 10 日に入院し、「尿路感染」（4 回目）と診断された。尿閉のため、 翌年※ 9 月 11 日に

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

カテーテル処置を実施した。被験者は便秘に対して、翌年※ 9 月 10 日から lactulose 15 mL の経口投与及び 翌年※ 9 月 15 日に senna 2 錠の経口投与による治療を受けた。発熱に対しては、 翌年※ 9 月 10 日から 翌年※ 9 月 15 日まで acetaminophen 1000 mg の経口投与による治療を受け、「尿路感染」（4 回目）に対しては、 翌年※ 9 月 10 日から 翌年※ 9 月 15 日まで tazobactam sodium／piperacillin sodium（Tazocin）4.5 g 1 日 3 回の投与による治療を受けた。被験者は、 翌年※ 9 月 19 日に退院した。「発熱」は、 翌年※ 9 月 16 日には回復していたと記録されている。

治験薬投与は、「尿路感染」（4 回）及び「悪寒」により中断した。被験者は、治験責任医師による報告時には全事象から回復していた。

治験責任医師は、発現した重篤な有害事象と治験薬との関連はなく、原疾患に起因するものと判断した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（23）被験者 ID：82600800002

医師報告事象名	左下肢痛	腸閉塞
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「四肢痛」	「腸閉塞」
発現日	同年※ 6 月 6 日	翌年※ 3 月 10 日
転帰日	翌年※ 2 月 5 日	継続
転帰	回復	未回復
重症度	重度	重度
因果関係	関連なし	関連なし
重篤と判断した理由	入院	入院

被験者は 5[redacted]歳の白人女性で、 前年※ 9 月 30 日に腫瘍原発部位が小腸である無症候性 NET と診断された。前年※ 12 月 18 日に本治験に登録され、プラセボ群に割り付けられた。発現した重篤な有害事象に関連する被験者の病歴（合併症）は、股関節痛（医師報告事象名）及び関節炎性疼痛（医師報告事象名）であった。重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、aminophylline、Aqueous、beclometasone dipropionate、paraffin［liquid（Oilatum emollient）］、hydrocortisone、salbutamol、salmeterol xinafoate、lansoprazole、calcium carbonate、etidronate disodium、Fortijuice、domperidone、amitriptyline、lactulose、sennoside、macrogol 3350（Movicol）、oxycodone hydrochloride、mucin／xylitol／sodium fluoride（A.S saliva orthana）、nitrofurantoin、fluconazole、nystatin、loperamide、sodium chloride、glucose、macrogol 3350（Laxido）、dalteparin、sodium chloride／potassium chloride（EL-4）、fentanyl、phosphate polyfuser（Polyfusor Phosphat）、及び docusate sodium であった。

被験者は、20[redacted]年 5 月 6 日から治験薬の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。 翌年※ 3 月 10 日に、12 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、 翌年※ 4 月 8 日に局所的な PD により治験を中止した。

2 回目の治験薬を投与した 同年※ 6 月 3 日から 3 日後（ 同年※ 6 月 6 日）に、被験者は「四肢痛」を発現したため、同日に入院した。被験者は本事象に対して、頓用で morphine（Oramorph）10 mg、及び morphine sulfate（Zomorph）10 mg 1 日 2 回で 1 日間経口投与の後に増量して 20 mg 1 日 2 回の経口投与、dalteparin 10 IU を 1 日間皮下投与した後に増量して 2500 IU 1 日 1 回、acetaminophen 1000 mg 1 日 1 回の投与による治療を受けた。本事象による治験薬投与に対する措置は行われなかった。被験者は、 同年※ 6 月 11 日に退院した。本事象に対する治療は、退院時には継続していた。本事象は、 翌年※ 2 月 5 日に回復した。治験責任医師は、本事象と治験薬とは関連なしと判断した。

12 回目かつ最終の治験薬を投与した 翌年※ 3 月 10 日に、被験者は「腸閉塞」を発現した。被験者は「下痢」及び「嘔吐」を発現したため、 翌年※ 4 月 1 日に入院した。被験者は、入院時に便秘が 2 週間継続していた。また、被験者は放屁しておらず、飲食時に「悪心」を伴っていた。腸管拡張を伴う亜急性の「腸閉塞」が疑われた。被験者は「腸閉塞」に対して、prochlorperazine 5 mg 1 日 3 回の経口投与、嘔吐の症状である逆流に対しては ranitidine 150 mg 1 日 2 回の経口投与、疼痛に対しては morphine sulfate（Zomorph）30 mg 1 日 2 回の経口投与による治療を受けた。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

翌年※ 4 月 2 日に実施した腹部 X 線検査の結果、大腸に顕著なガス性膨満が認められたが、ガスは直腸まで移動できることが確認された。

翌年※ 4 月 4 日に実施した腹部 CT スキャンの結果、肝臓及び脾臓の信号が減衰され、病変が認められた。肝区域 2 で新たな病変が認められたが、全体的に疾患は安定していた。腹膜疾患に付随する繊維形成性反応及び粘膜肥厚が S 状結腸で認められた。この事象は、漿膜疾患に続発したもの又は炎症過程によるものと考えられた。

「腸閉塞」による治験薬投与に対する措置は行われなかった。被験者は、 翌年※ 4 月 11 日に退院した。この時、本事象は継続中であった。治験責任医師は、本事象と治験薬との関連はなく、原疾患に起因するものと判断した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（24）被験者 ID：82600900002

医師報告事象名	閉塞性黄疸
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「胆汁うっ滞性黄疸」
発現日	翌年※ 7 月 3 日
転帰日	翌年※ 8 月 4 日
転帰	回復
重症度	中等度
因果関係	関連なし
重篤と判断した理由	入院

被験者は 5[redacted]歳の白人男性で、9 年前※ 3 月 18 日に腫瘍原発部位が膵臓である無症候性 NET と診断された。同年※ 2 月 28 日に本治験に登録され、プラセボ群に割り付けられた。

被験者の病歴（既往歴／合併症／手術歴）を、以下の表に示す。

診断／疾患／異常	診断年月日	既往歴／合併症／手術歴
急性膵炎（医師報告事象名）	11 年前※3 月 1 日	既往歴
急性膵炎（医師報告事象名）	11 年前※7 月 21 日	既往歴
「高脂血症」	10 年前※10 月 28 日	合併症
幽門保存性膵頭十二指腸切除術（NET、医師報告事象名）	9 年前※ 3 月 18 日	手術歴
「胆嚢切除」（NET）	9 年前※ 5 月 18 日	手術歴
「消化不良」	6 年前※	合併症
「鼠径ヘルニア」	3 年前※	既往歴
「瘢痕ヘルニア修復」	3 年前※ 3 月 12 日	手術歴
「うつ病」	前々年※	合併症
「糖尿病」	前年※ 8 月 13 日	合併症
「脾摘」（NET）	前年※ 11 月 15 日	手術歴

重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、fluoxetine、insulin aspart（NovoMix 30）、pantoprazole、ciprofibrate、pancreatin、phenoxymethylpenicillin、sodium chloride／potassium chloride（EL-4）、及び enoxaparin sodium であった。

被験者は、20[redacted]年 7 月 2 日から治験薬の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。翌々年※ 4 月 7 日に、24 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、翌々年※ 5 月 5 日に治験を完了した。

14 回目の治験薬を投与した 翌年※ 7 月 1 日から 2 日後（ 翌年※ 7 月 3 日）に、被験者は「胆汁うっ滞性黄疸」を発現した。 翌年※ 7 月 3 日に、被験者は心窩部痛及び嘔吐のため入院した。「胆汁うっ滞性黄疸」は、重篤な有害事象と診断された。同日に実施した胸部及び腹部 X 線検査の結果、心肺機能は正常であり、横隔膜下に遊離ガスはなく、「閉塞」又は穿孔（医師報告事象名）の根拠は認められなかった。

翌年※ 7 月 6 日に実施した腹部超音波検査の結果、「膵切除」、「脾摘」、及び「胆嚢切除」が過去に行われたことが判明した。胆管内胆道気腫を伴う肝内管の拡張が認められた。エコー輝度の濃淡から、大動脈前部にリンパ結節が認められた。肝臓に限局的病巣は認めら

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

れなかった。同年※ 5 月 1 日に実施した前回の CT スキャンと比較して、変化は認められなかった。「胆汁うっ滞性黄疸」発現時の 翌年※ 7 月 3 日において、基準値上限を超えた血液生化学的検査項目は以下のとおりである。

生化学的検査項目（単位）	異常値	基準値
ALP	201	30～115
ビリルビン（μmol/L）	141	1～22
ALT（IU/L）	83	5～40

ALP＝アルカリホスファターゼ、ALT＝アラニンアミノトランスフェラーゼ

スキャンでは「胆汁うっ滞性黄疸」の原因は認められなかったが、腫瘍再発の可能性は除外できなかった。両腎共に正常であった。

翌年※ 7 月 9 日に、腹部及び骨盤の CT スキャンを実施した。翌年※ 5 月 8 日に実施した前回の CT スキャンと比較して、変化は認められなかった。肝臓内又は肝臓漿膜転移性疾患は認められなかった。肛門部に、小さなリンパ節腫脹が認められた。前回の CT スキャン以降、肝臓内又は肝臓外胆管拡張の度合に変化は認められなかった。しかし、総胆管空腸吻合レベルでの機能障害の可能性は除外されなかった。

被験者は「胆汁うっ滞性黄疸」に対して、metronidazole 500 mg 1 日 3 回の静脈内投与、ciprofloxacin 500 mg、及び metronidazole 400 mg 1 日 2 回の経口投与による治療を受けた。

被験者は、疼痛及び「胆汁うっ滞性黄疸」の症状が改善したため、翌年※ 7 月 9 日に退院した。被験者は、ステント挿入予定のため外来で外科医の診察を受けた。

「胆汁うっ滞性黄疸」は、翌年※ 8 月 4 日に回復した。治験責任医師は、本事象と治験薬とは関連なしと判断した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（25）被験者 ID：82601100003

医師報告事象名	脊髄圧迫
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「脊髄圧迫」
発現日	同年※ 12 月 10 日
転帰日	翌年※ 2 月 4 日
転帰	回復
重症度	中等度
因果関係	関連なし
重篤と判断した理由	入院

被験者は 7[redacted]歳の白人男性で、 8 年前※ 11 月 27 日に腫瘍原発部位が小腸である無症候性 NET と診断された。同年※ 5 月 22 日に本治験に登録され、プラセボ群に割り付けられた。

被験者の病歴（既往歴／合併症／手術歴）を、以下の表に示す。

診断／疾患／異常	診断年月日	既往歴／合併症／手術歴
デュピュイトラン拘縮（右手拘縮、医師報告事象名）	不明	不明
「虫垂炎」	61 年前※	既往歴
「胆嚢炎」	20 年前※	既往歴
「胆嚢切除」	20 年前※	手術歴
右肩の腱修復（医師報告事象名）	3 年前※	手術歴
「一過性脳虚血発作」	3 年前※	合併症
消化障害（医師報告事象名）	同年※	合併症
「不眠症」	同年※	合併症
下腹部痛（医師報告事象名）	同年※ 7 月	合併症

重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、aspirin、codeine、aluminum hydroxide／alginate／sodium bicarbonate（Gaviscon）、acetaminophen、simvastatin、zopiclone、macrogol 3350（Movicol）、dexamethasone、cyclizine、ondansetron、levomepromazine、sennoside A／B、及び loperamide であった。

被験者は、20[redacted]年 8 月 22 日から治験薬の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。 翌年※ 2 月 11 日に、6 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、 翌年※ 3 月 11 日に局所的な PD が認められたという治験責任医師の判断により治験を中止した。

同年※ 5 月 22 日に実施したオクトレオチドスキャンの結果、第十胸椎にホットスポットが認められた。しかし、 同年※ 7 月及び 11 月に実施した CT スキャンでは、このホットスポットが認められなかった。被験者は、同年※ 9 月 3 日に背部痛を発現した。翌週以降に悪化し、被験者の足にふらつきが認められた。治験責任医師は、この痛みは被験者が咳をしたとき、あるいは背中への突如の衝撃により悪化したと報告した。

4 回目の治験薬を投与した 同年※ 11 月 12 日から 28 日後（ 同年※ 12 月 10 日）に、被験者は「脊髄圧迫」を発現した。被験者は、 同年※ 11 月 25 日に感覚ニューロパチーを発現した。臨床的特徴として、下肢の痛覚変化及び骨の多動、間代を伴う活発な反射が認め

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

られた。治験責任医師は、胸椎 T10 で骨が多動することによる初発性の「脊髄圧迫」を疑った。被験者は入院した。 同年※ 12 月 11 日に実施した MRI スキャンの結果、D9 レベルで「脊髄圧迫」が認められた。治験薬投与は、同日に一時的に中断した。被験者は本事象に対して、放射線療法、dihydrocodeine 60 mg 1 日 2 回、tramadol（用量不明）1 日 1 回、及び amitriptyline 10 mg 1 日 4 回の経口投与、頓用で oxycodone（用量不明）の皮下投与による治療を受けた。

被験者は、 同年※ 12 月 18 日に退院した。治験薬投与は、 翌年※ 1 月 7 日に再開した。被験者は、来診中の 翌年※ 2 月 4 日に背部痛の症状が解消し、大いに改善したと報告した。治験責任医師は、これらの事象と治験薬との関連はなく、原疾患に起因するものと判断した。

「脊髄圧迫」発現期間中に、被験者は以下の非重篤の有害事象を発現していた。

有害事象（基本語）	重症度	発現日	転帰日
「嘔吐」	中等度	同年※ 12 月 13 日	同年※ 12 月 14 日
「下痢」	軽度	同年※ 12 月 15 日	同年※ 12 月 （日付不明）
「腹痛」	軽度	翌年※ 1 月 24 日	日付不明
「腹痛」	中等度	翌年※ 2 月 2 日	日付不明
「下痢」	軽度	翌年※ 1 月 24 日	翌年※ 2 月 3 日
「嘔吐」	中等度	翌年※ 1 月 24 日	翌年※ 2 月 3 日
「体重減少」	軽度	翌年※ 1 月 7 日	継続
「食欲減退」	軽度	翌年※ 2 月 1 日	継続

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（26）被験者 ID：84000300001

医師報告事象名	冠動脈疾患
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「冠動脈疾患」
発現日	翌年※ 10 月 21 日
転帰日	継続
転帰	未回復
重症度	重度
因果関係	関連なし
重篤と判断した理由	入院

被験者は 5[redacted]歳の白人男性で、 前年※ 10 月 2 日に腫瘍原発部位が大腸である無症候性 NET と診断された。同年※ 1 月 20 日に本治験に登録され、プラセボ群に割り付けられた。発現した重篤な有害事象に関連する被験者の病歴（合併症）は、「高脂血症」及び「高血圧」であった。重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、glucosamine／chondroitin、vitamin N、fish oil、cinnamomum verum、fenofibrate（Tricor）、amlodipine besilate、lisinopril、metformin hydrochloride、melatonin、insulin human、simvastatin、glucose／sodium chloride、atorvastatin calcium、repaglinide、tobramycin／dexamethasone（Tobradex）、doxycycline monohydrate、lidocaine、midazolam、heparin、diphenhydramine hydrochloride、clopidogrel bisulfate、及び integrilin（Eptifibatide）であった。

被験者は、20[redacted]年 4 月 8 日から治験薬の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。翌々年※ 1 月 24 日に、24 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、翌々年※ 2 月 21 日に治験を完了した。

20 回目の治験薬を投与した 翌年※ 9 月 22 日から 29 日後（ 翌年※ 10 月 21 日）に、被験者は「冠動脈疾患」を発現した。

翌年※ 10 月 19 日に実施した ECG 検査の結果、わずかな下行枝の再分極障害が確認された。臨床検査の結果、トリグリセリド値は 351 mg/dL、グリコヘモグロビン A1c（HbAlc）値は 10.6%であった。被験者は、 翌年※ 10 月 21 日に「冠動脈疾患」と診断された。被験者は、労作時に認める間欠性の息切れ（医師報告事象名）及び「胸痛」（1 回）を約 6 週間前に発現していたと主治医に報告した。主治医は、心臓病専門医の受診を勧めた。 翌年※ 10 月 21 日に実施した ECG 検査の結果、駆出率が 60%であった。血管造影の結果、左冠動脈前下行枝（LAD）中間部で 50%、近位 LAD 部で 30%、右冠動脈中間部で 99%、及び動脈管開存近位部で 70%の狭窄が認められた。

被験者は「冠動脈疾患」に対して、右冠動脈中間部へのステント装着及び経皮経管冠動脈形成術による治療を受けた。被験者は、aspirin 325 mg 1 日 1 回及び clopidogrel bisulfate の経口投与による治療も受けた。clopidogrel bisulfate は最初 150 mg 1 日 1 回で投与し、その後 75 mg 1 日 2 回に変更し、更に 75 mg 1 日 1 回へ減量した。

治験薬投与は、「冠動脈疾患」のため延期した。本事象は、治験責任医師による報告時には未回復であった。治験責任医師は、本事象と治験薬とは関連なしと判断した。

「冠動脈疾患」発現期間中に、被験者は以下の非重篤の有害事象を発現していた。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

有害事象（基本語）	重症度	発現日	転帰日
「不眠症」	中等度	同年※ 3 月	継続
「疲労」	軽度	同年※ 4 月 14 日	翌年※ 10 月 22 日
「下痢」	軽度	同年※ 11 月 21 日	継続
「脱毛症」	軽度	翌年※ 5 月	継続
「消化不良」	軽度	翌年※ 9 月 12 日	翌年※ 10 月 22 日
「労作性呼吸困難」	軽度	翌年※ 9 月 12 日	翌年※ 10 月 22 日
「狭心症」	軽度	翌年※ 9 月 12 日	翌年※ 10 月 22 日
「糖尿病」	中等度	翌年※ 10 月 19 日	継続
「高脂血症」	中等度	翌年※ 10 月 19 日	継続
「注射部位不快感」	軽度	翌年※ 11 月 1 日	翌年※ 11 月 2 日
「注射部位不快感」	軽度	翌年※ 11 月 29 日	翌年※ 12 月 1 日
「注射部位不快感」	軽度	翌年※ 12 月 27 日	翌年※ 12 月 28 日
「眼瞼感染」	軽度	翌々年※ 1 月 3 日	日付不明
「不眠症」	中等度	同年※ 3 月	継続
「眼瞼感染」	中等度	翌々年※ 1 月 24 日	日付不明
「眼瞼感染」	軽度	翌々年※ 2 月 2 日	継続
「注射部位不快感」	軽度	翌々年※ 1 月 24 日	翌々年※ 1 月 25 日

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（27）被験者 ID：84000300002

医師報告事象名	左上腕骨近位端骨折	左コーレス骨折	分節性左上腕骨幹部骨折
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「上腕骨骨折」	「橈骨骨折」	「上腕骨骨折」
発現日	同年※ 6 月 8 日	同年※ 6 月 8 日	同年※ 6 月 8 日
転帰日	同年※ 6 月 11 日	同年※ 6 月 11 日	同年※ 6 月 11 日
転帰	回復	回復	回復
重症度	重度	重度	重度
因果関係	関連なし	関連なし	関連なし
重篤と判断した理由	入院	入院	入院

被験者は 7[redacted]歳の白人女性で、前々年※ 12 月 31 日に腫瘍原発部位が不明である無症候性 NET と診断された。同年※ 2 月 12 日に本治験に登録され、プラセボ群に割り付けられた。

被験者の病歴（既往歴／合併症／手術歴）を、以下の表に示す。

診断／疾患／異常	診断年月日	既往歴／合併症／手術歴
Moxifloxacin hydrochloride（Avelox）に対するアレルギー（医師報告事象名）	不明	合併症
Phenylpropanolamine に対するアレルギー（医師報告事象名）	不明	合併症
「不整脈」	56 年前※	合併症
胃食道逆流性疾患（医師報告事象名）	56 年前※	合併症
季節性アレルギー（医師報告事象名）	56 年前※	合併症
パパニコロース検査異常（医師報告事象名）	34 年前※	既往歴
両側卵巣摘出術（医師報告事象名）	34 年前※	手術歴
腹式子宮全摘（医師報告事象名）	34 年前※	手術歴
「肺塞栓症」	23 年前※	既往歴
間欠性ほてり（医師報告事象名）	22 年前※	合併症
Hydrocodone bitartrate／acetaminophen（Vicodin／Lortab）に対するアレルギー（医師報告事象名）	14 年前※	合併症
「膀胱脱」	14 年前※	既往歴
膀胱吊り上げ術（医師報告事象名）	14 年前※	合併症
Penicillin に対するアレルギー（医師報告事象名）	10 年前※	合併症
Sulfa drugs に対するアレルギー（医師報告事象名）	10 年前※	合併症

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

診断／疾患／異常	診断年月日	既往歴／合併症／手術歴
「胆石症」	10 年前※	既往歴
トリグリセリド上昇（医師報告事象名）	10 年前※	合併症
高脂血症（医師報告事象名）	10 年前※	合併症
「胆嚢切除」	9 年前※	既往歴
良性両乳房石灰化（医師報告事象名）	7 年前※ 5 月 14 日	合併症
「高血圧」	6 年前※	合併症
「骨粗鬆症」	5 年前※	合併症
間欠性不眠症（医師報告事象名）	前々年※	合併症
「疲労」	前々年※ 12 月	合併症
左肺結節（医師報告事象名）	前年※ 1 月 10 日	合併症
下肢痙攣（医師報告事象名）	同年※ 1 月	合併症
憩室性疾患（腹部 CT、医師報告事象名）	同年※ 1 月 27 日	合併症
右臀部石灰化肉芽腫（注射部位、医師報告事象名）	同年※ 4 月 22 日	合併症

重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、atenolol、simvastatin、aspirin、calcium carbonate／cholecalciferol（Lekovit CA）、alprazolam、fish oil、biotin、iron、multivitamins with minerals、vitamin B12 NOS、栄養剤（Ensure）、ubidecarenone、acetaminophen、fexofenadine hydrochloride、loperamide hydrochloride、blood cells, packed human、diphenhydramine hydrochloride、morphine sulfate、promethazine、sodium chloride、pantoprazole sodium（Protonix）、そのほかの局所経口治療薬［aluminium hydroxide／magnesium hydroxide（Maalox）、diphenhydramine hydrochloride（Benadryl）、及び lidocaine］、hydromorphone hydrochloride、labetalol、lorazepam、及び sodium chloride／glucose／potassium chloride（Osmotan）であった。

被験者は、20[redacted]年 5 月 14 日から治験薬の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。翌年※ 2 月 2 日に、10 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、翌年※ 3 月 2 日に PD により治験を中止した。

治験薬投与を開始した同年※ 5 月 14 日から 25 日後（同年※ 6 月 8 日）に、被験者は「上腕骨骨折」（左近位端）、「橈骨骨折」、及び「上腕骨骨折」（分節性左上腕骨幹部）を発現した。

同年※ 6 月 8 日に、被験者は足がもつれて転倒し、救急治療室に運ばれた。X 線検査の結果、上腕骨に縦骨折（「上腕骨骨折」）及び左上腕骨に横骨折（「上腕骨骨折」）が認められた。「橈骨骨折」、擦過傷、裂傷、及び「転倒」に伴う外傷も認められた。同年※ 6 月 11 日に、「上腕骨骨折」（分節性左上腕骨幹部骨折）の観血的整復固定、「上腕骨骨折」（左近位端）の観血的整復固定、及び「橈骨骨折」の非観血的整復経皮ピン固定のため、手術を実施した。被験者は、同日にこれらの事象から完全に回復した。被験者は、同年※ 6 月 10 日に ertapeneme（Invanz）、同年※ 6 月 11 日に vancomycin、同年※ 6 月 13 日に azithromycin

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

の静脈内投与による治療も受けた。

被験者は 同年※ 6 月 17 日に退院し、リハビリテーション施設へ移った。

治験薬投与は、 同年※ 6 月 11 日に発現した重篤な有害事象により中断した。治験薬投与は、 同年※ 6 月 22 日に再開した。治験責任医師は、これらの事象と治験薬とは関連なしと判断した。

重篤な有害事象発現期間中に、被験者は以下の非重篤の有害事象を発現していた。

有害事象（基本語）	重症度	発現日	転帰日
「筋肉痛」	中等度	同年※ 5 月 16 日	同年※ 6 月 22 日
「関節痛」	中等度	同年※ 5 月 19 日	同年※ 6 月 22 日
「骨痛」	中等度	同年※ 5 月 19 日	同年※ 6 月 22 日
「骨折痛」	重度	同年※ 6 月 8 日	日付不明
「顔面痛」	重度	同年※ 6 月 8 日	日付不明
「口唇損傷」	中等度	同年※ 6 月 8 日	同年※ 6 月 22 日
「歯牙破折」	中等度	同年※ 6 月 8 日	同年※ 6 月 17 日
「顔面骨骨折」	軽度	同年※ 6 月 8 日	同年※ 6 月 17 日
「転倒」	重度	同年※ 6 月 8 日	同年※ 6 月 8 日
「不安」	中等度	同年※ 6 月 10 日	日付不明

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（28）被験者 ID：84000500005

医師報告事象名	心膜炎	非代償性心不全
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「心膜炎」	「心不全」
発現日	翌々年※ 3 月 16 日	翌々年※ 8 月 29 日
転帰日	翌々年※ 3 月 19 日	翌々年※ 8 月 31 日
転帰	回復	回復
重症度	中等度	重度
因果関係	関連なし	関連なし
重篤と判断した理由	入院	入院、重要な障害／就労不能

被験者は 7[redacted]歳の白人男性で、 前年※ 8 月 19 日に腫瘍原発部位が小腸である無症候性 NET と診断された。同年※ 6 月 25 日に本治験に登録され、プラセボ群に割り付けられた。発現した重篤な有害事象に関連する被験者の病歴は「心筋梗塞」（既往歴）であり、「血管形成」（手術歴）を経験していた。重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、spironolactone、carvedilol、lisinopril、fish oil、simvastatin、amiodarone、pancrelipase、warfarin sodium、vitamin B12 NOS、vitamin D NOS、tilactase、magnesium chloride、ketorolac tromethamine、morphine、nitroglycerin、acetaminophen、sodium chloride、pantoprazole sodium（Protonix）、aspirin、ibuprofen、ondansetron、omerprazole、technetium 99 mTc sestamibi、adenosine、docusate sodium、furosemide、acetaminophen／hydrocodone（Vicodin）、potassium chloride、及び metolazone であった。

被験者は、20[redacted]年 11 月 12 日から治験薬の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。翌々年※ 8 月 17 日に、24 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、翌々年※ 9 月 14 日に治験を完了した。

18 回目の治験薬を投与した 翌々年※3 月 3 日から 13 日後（翌々年※3 月 16 日）に、被験者は「心膜炎」を発現した。

被験者は 翌々年※ 3 月 16 日に急性胸膜炎性胸痛（医師報告事象名）を発現し、日が経つにつれて発現頻度が増加したと報告された。急性胸膜炎性胸痛（医師報告事象名）発現の 12 時間後に、被験者は救急治療室へ行った。被験者のトロポニン及びクレアチニンキナーゼ値は正常であった。被験者は、「急性腎前性腎不全」、「低血圧」、「白血球増加症」、「狭心症」、「低マグネシウム血症」、及び発熱（医師報告事象名）を併発していた。これらの事象はすべて、翌々年※ 3 月 18 日に回復した。被験者は、更に検査を行うために循環器科を受診し、「心膜炎」と診断された。

翌々年※ 3 月 17 日に実施した胸部 CT 血管造影図検査の結果、主肺動脈の拡張（医師報告事象名）、左室の拡張（医師報告事象名）、及び微量の両側胸水（医師報告事象名）が認められた。核心筋血流検査の結果、拡張型心筋症（医師報告事象名）及び左心室頂端部動脈瘤（医師報告事象名）が確認された。心エコーの結果、中等度から重度の左室全体の機能低下（医師報告事象名）、頂端部の壁運動消失（医師報告事象名）、25%から 30%の駆出率、重度の左房の拡張（医師報告事象名）、軽度の僧帽弁輪石灰化（医師報告事象名）、軽度の僧帽弁逆流（医師報告事象名）、軽度の「大動脈弁硬化症」、及び軽度の三尖弁逆流（医師報告事象名）が認められた。被験者は、急性胸膜炎性胸痛を伴うことなく退院した（日付

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

不明）。被験者には退院時に、抗凝固予防のため、ibuprofen（Motrin）、omerprazole（Prilosec）、及び長期的に warfarin sodium（Coumadin）が処方された。

「心膜炎」による治験薬投与に対する措置は行われず、被験者は治験を継続した。本事象は、翌々年※ 3 月 19 日に回復した。治験責任医師は、本事象と治験薬とは関連なしと判断した。

24 回目かつ最終の治験薬を投与した 翌々年※ 8 月 17 日から 12 日後（翌々年※ 8 月 29 日）に、被験者は「心不全」を発現し、入院した。同日の被験者の血清クレアチニン値は 2.0 mg/dL（基準値：0.4～1.5 mg/dL）であり、プロトロンビン時間国際標準比は 7.1（基準値：0.9～1.2）であった。ECG 検査の結果、心室性期外収縮を伴う心室ペーシング調律が確認された。プロトロンビン時間国際標準比が基準値を超えるため、warfarin sodium（Coumadin）による治療を中断した。

8 月 30 日に再度実施した ECG 検査の結果、心房細動及び脚ブロックが認められた。

被験者は「心不全」に対して、dopamine、dobutamine（用量不明）の静脈内投与及び積極的利尿による治療を受けた。被験者は、血圧の観察及びコントロールのため 48 時間病院に滞在した。被験者の気分は改善し、心臓病専門医の経過観察を受けるよう指示され、退院した。

「心不全」は、翌々年※ 8 月 31 日に回復したと判断された。本事象による治験薬投与に対する措置は行われなかった。治験責任医師は、本事象と治験薬との関連はなく、被験者の「心筋梗塞」（既往歴）に起因するものと判断した。

重篤な有害事象発現期間中に、被験者は以下の非重篤の有害事象を発現していた。

有害事象（基本語）	重症度	発現日	転帰日
「膵機能不全」	中等度	翌年※ 9 月 15 日	継続
「鼓腸」	中等度	翌年※ 9 月 15 日	継続
「食欲減退」	軽度	翌年※ 10 月 13 日	継続
「脂肪便」	軽度	翌年※ 10 月 13 日	翌々年※ 4 月 6 日
「全身性そう痒症」	軽度	翌々年※ 2 月 3 日	翌々年※ 4 月 3 日
「急性腎前性腎不全」	軽度	翌々年※ 3 月 16 日	翌々年※ 3 月 18 日
「低血圧」	軽度	翌々年※ 3 月 16 日	翌々年※ 3 月 17 日
「白血球増加症」	軽度	翌々年※ 3 月 16 日	翌々年※ 3 月 17 日
「狭心症」	中等度	翌々年※ 3 月 16 日	翌々年※ 3 月 17 日
「低マグネシウム血症」	軽度	翌々年※ 3 月 16 日	翌々年※ 3 月 17 日
「便秘」	軽度	翌々年※ 4 月 6 日	継続
「腹水」	軽度	翌年※ 4 月 29 日	継続
「うっ血性心不全」	軽度	翌々年※ 4 月 15 日	継続
「胸水」	軽度	翌々年※ 3 月 30 日	継続
「心嚢液貯留」	軽度	翌々年※ 6 月 20 日	継続
「大動脈血栓症」	軽度	翌年※ 10 月 13 日	継続
「憩室」	軽度	翌年※ 10 月 13 日	継続
「大動脈硬化症」	軽度	翌々年※ 6 月 20 日	継続

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

有害事象（基本語）	重症度	発現日	転帰日
「処置による疼痛」	軽度	翌々年※ 4 月 4 日	継続
「末梢性浮腫」	軽度	翌々年※ 7 月 20 日	日付不明
「低カリウム血症」	軽度	翌々年※ 8 月 31 日	継続
肺動脈拡張 （医師報告事象名）	中等度	翌々年※ 3 月 17 日	継続
「心室拡張」	中等度	翌々年※ 3 月 17 日	継続
「うっ血性心筋症」	中等度	翌々年※ 3 月 17 日	継続
「心臓瘤」	中等度	翌々年※ 3 月 17 日	継続
「心室壁運動低下」	中等度	翌々年※ 3 月 17 日	継続
左房拡張 （医師報告事象名）	中等度	翌々年※ 3 月 17 日	継続
「僧帽弁石灰化」	軽度	翌々年※ 3 月 17 日	継続
「僧帽弁閉鎖不全症」	軽度	翌々年※ 3 月 17 日	継続
「大動脈弁硬化症」	軽度	翌々年※ 3 月 17 日	継続
「三尖弁閉鎖不全症」	軽度	翌々年※ 3 月 17 日	継続
発熱（医師報告事象名）	軽度	翌々年※ 3 月 16 日	翌々年※ 3 月 18 日

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（29）被験者 ID：20300100011

医師報告事象名	嘔吐
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「嘔吐」
発現日	同年※ 9 月 4 日
転帰日	同年※ 9 月 15 日
転帰	回復
重症度	重度
因果関係	関連なし
重篤と判断した理由	入院

被験者は 7[redacted]歳の白人女性で、前々年※6 月 9 日に腫瘍原発部位が膵臓である無症候性 NET と診断された。 同年※ 1 月 20 日に本治験に登録され、ATG 剤群に割り付けられた。発現した重篤な有害事象に関連する被験者の病歴はなかった。重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、ranibizumab、vitamins、aspirin（Paynocil）、amlodipine besilate、perindopril arginine、fentanyl、omeprazole、pancreatin、furosemide、acetaminophen／tramadol（Ultracet）、allopurinol、calcium、及び ketoconazole であった。

被験者は、20[redacted]年 4 月 28 日から ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。同年※ 10 月 13 日に、7 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、同年※ 11 月 3 日に PD により治験を中止した。

直近の治験薬投与から 17 日後（ 同年※ 9 月 4 日）に、被験者の入院を要したため、重篤な事象として重度の「嘔吐」が報告された。 同年※ 9 月 7 日に実施した胃内視鏡検査の結果、無緊張症が確認された。被験者の尿素値は 10.4（基準値：3.3～8.3、単位は提供されていない）、クレアチニン値は 141（基準値：44～80、単位は提供されていない）であった。 同年※ 9 月 8 日に実施した腹部 X 線検査の結果、「イレウス」は認められなかった。

被験者は「嘔吐」に対して、thiethylperazine maleate 10.9 mg 1 日 2 回、10% glucose、sodium chloride、crystalloids、及び itopride hydrochloride（Ganaton）50 mg 1 日 3 回の静脈内投与、pancreatin［(amylase、lipase、及び protease)、Rangrol］、ibuprofen（Algifen）、及び potassium chlorate の静脈内投与、sodium dichloroisocyanurate（Helicid）20 mg の経口投与による治療を受けた。

「嘔吐」は、 同年※ 9 月 15 日に回復した。本事象による治験薬投与に対する措置は行われなかった。治験責任医師と治験依頼者は、本事象と治験薬とは関連なしと判断した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（30）被験者 ID：20300100014

医師報告事象名	肺塞栓症
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「肺塞栓症」
発現日	翌年※ 12 月 1 日
転帰日	翌年※ 12 月 9 日
転帰	回復
重症度	中等度
因果関係	関連なし
重篤と判断した理由	入院

被験者は 4[redacted]歳の白人女性で、同年※ 6 月 25 日に腫瘍原発部位が不明である無症候性 NET と診断された。同年※ 11 月 3 日に本治験に登録され、ATG 剤群に割り付けられた。被験者の病歴（既往歴／合併症／手術歴）を、以下の表に示す。

診断／疾患／異常	診断年月日	既往歴／合併症／手術歴
「第 V 因子ライデン変異」	不明	不明
子宮筋腫症（医師報告事象名）	同年※ 7 月	既往歴

重篤な有害事象発現期間中に投与されていた併用薬はなかった。

被験者は、20[redacted]年 12 月 8 日から ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。翌々年※ 4 月 25 日に、19 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、翌々年※5 月 3 日に PD により治験を中止した。

13 回目の治験薬を投与した 翌年※ 11 月 9 日から 22 日後（ 翌年※ 12 月 1 日）に、被験者は「肺塞栓症」を発現した。

被験者は、 翌年※ 12 月 1 日に突然の脱力を発現し、入院した。被験者の D ダイマー値は高い（結果及び単位は提供されていない）と報告された。肺灌流スキャンの結果、左肺区域上部及び背外側に灌流が確認された。被験者は「肺塞栓症」に対して、まず enoxaparin sodium（Clexane）0.6 mg 1 日 2 回の皮下投与による治療を受け、その後、warfarin 5 mg 1 日 1 回の経口投与による治療に変更された。被験者は、midazolam hydrochloride 1 mg 1 日 2 回の静脈内投与及び acetaminophen 500 mg 1 日 2 回の経口投与による治療も受けた。被験者は 翌年※ 12 月 9 日に回復し、退院した。

「肺塞栓症」による治験薬投与に対する措置は行われなかった。治験責任医師は、本事象と治験薬との関連はなく、病歴である「第 V 因子ライデン変異」に起因するものと判断した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（31）被験者 ID：20300200003

医師報告事象名	高ビリルビン血症
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「高ビリルビン血症」
発現日	同年※ 9 月 14 日
転帰日	継続
転帰	未回復
重症度	重度
因果関係	関連なし
重篤と判断した理由	入院

被験者は 7[redacted]歳の白人男性で、同年※ 1 月 3 日に腫瘍原発部位が膵臓である無症候性 NET と診断された。 同年※ 3 月 21 日に本治験に登録され、ATG 剤群に割り付けられた。被験者の病歴（既往歴／合併症／手術歴）を、以下の表に示す。

診断／疾患／異常	診断年月日	既往歴／合併症／手術歴
胆嚢結石症（医師報告事象名）	不明	既往歴
2 型糖尿病（医師報告事象名）	30 年前※7 月 1 日	合併症
「胆嚢切除」	29 年前※7 月 1 日	手術歴
動脈性高血圧（医師報告事象名）	26 年前※1 月 1 日	合併症
良性前立腺肥大（医師報告事象名）	11 年前※5 月 1 日	合併症
「心房細動」（間欠性）	5 年前※ 7 月 1 日	合併症
虚血性心疾患（医師報告事象名）	5 年前※ 7 月 1 日	合併症

重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、aspirin、metoprolol tartrate、amiodarone hydrochloride、insulin human（isophane insulin injection）、insulin human、metformin hydrochloride、amiloride hydrochloride／hydrochlorothiazide（Moduretic）、perindopril arginine、tamsulosin hydrochloride、loperamide hydrochloride、sodium chloride、omeprazole、phytomenadione、及び furosemide であった。

被験者は、20[redacted]年 6 月 16 日から ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。同年※ 9 月 15 日に、4 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、同年※ 9 月 27 日に PD により治験を中止した。

3 回目の治験薬を投与した 同年※ 8 月 11 日から 34 日後（ 同年※ 9 月 14 日）に、被験者は「高ビリルビン血症」を発現した。 同年※ 9 月 8 日に、被験者は非重篤の「疲労」及び「脱水」を発現し、同日に入院した。被験者は、 同年※ 9 月 14 日に「高ビリルビン血症」と診断された。治験中の臨床検査で認められた肝酵素上昇を、以下の表に示す。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

生化学的検査項目（単位）	来院日／日付	臨床検査結果
総ビリルビン（μmol/L）	Week 1／ 同年※ 6 月 16 日 Week 1／ 同年※ 10 月 6 日	19.8（基準値以上） 226.4（基準値以上）
直接ビリルビン（μmol/L）	Week 1／ 同年※ 6 月 16 日 Week 1／ 同年※ 10 月 6 日	9.1（基準値以上） 155.3（基準値以上）
ALP（IU/L）	Week 1／ 同年※ 6 月 16 日 Week 1／ 同年※ 10 月 6 日	406（基準値以上） 815（基準値以上）
AST（IU/L）	Week 1／ 同年※ 6 月 16 日 Week 1／ 同年※ 10 月 6 日	77（基準値以上） 232（基準値以上）
LDH（IU/L）	Week 1／ 同年※ 6 月 16 日 Week 1／ 同年※ 10 月 6 日	499（基準値以上） 1180（基準値以上）
アルブミン（g/L）	Week 1／ 同年※ 6 月 16 日 Week 1／ 同年※ 10 月 6 日	38 22（基準値未満）

ALP＝アルカリホスファターゼ、AST＝アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、LDH＝乳酸脱水素酵素

被験者は、「高ビリルビン血症」に対して sodium chloride（infusions physiologic saline）500 mL 1 日 3 回の静脈内投与による治療を受け、代償性糖尿病（医師報告事象名）に対してインスリン療法を受けた。

同年※ 9 月 15 日に 4 回目かつ最終の治験薬を投与し、被験者は退院した。被験者は 同年※9 月 16 日に再入院し、同年※ 9 月 18 日に PD による直腸出血（医師報告事象名）を発現した。被験者は、肝機能補助のために赤血球の輸血による治療を受けた。被験者は本事象から 同年※ 9 月 21 日に回復し、 同年※ 9 月 23 日に退院した。

同年※ 10 月 6 日から 同年※ 10 月 7 日まで、被験者は「高ビリルビン血症」のため再入院した。

同年※ 11 月 2 日の経過観察の報告時に、「高ビリルビン血症」は未回復であった。治験責任医師は、 同年※ 11 月 2 日に治験中止後も PD は継続していると報告した。

治験責任医師は、「高ビリルビン血症」及び直腸出血（医師報告事象名）と治験薬との関連はなく、原疾患に起因するものと判断した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（32）被験者 ID：25000100001

医師報告事象名	高カルシウム血症の悪化	貧血
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「高カルシウム血症」	「貧血」
発現日	翌年※ 6 月 4 日	翌年※ 6 月 4 日
転帰日	翌年※ 6 月 12 日	翌年※ 6 月 12 日
転帰	回復	回復
重症度	中等度	中等度
因果関係	関連なし	関連なし
重篤と判断した理由	入院、医学的に重要	入院、医学的に重要

医師報告事象名	高カルシウム血症の悪化	黄疸
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「高カルシウム血症」	「黄疸」
発現日	翌年※ 8 月 1 日	翌年※ 8 月 1 日
転帰日	継続	翌年※ 8 月 2 日
転帰	未回復	回復（後遺症あり）
重症度	重度	中等度
因果関係	関連なし	関連なし
重篤と判断した理由	入院	入院

被験者は 7[redacted]歳のアジア人女性で、同年※ 2 月 17 日に腫瘍原発部位が膵臓である無症候性 NET と診断された。同年※ 9 月 20 日に本治験に登録され、ATG 剤群に割り付けられた。発現した重篤な有害事象に関連する被験者の病歴（合併症）は、「高カルシウム血症」であった。重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、pancreatin（Eurobiol）、phloroglucinol、pamidronate disodium、furosemide、及び pantoprazole sodium sesquihydrate であった。

被験者は、20[redacted]年 10 月 16 日から ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。翌年※ 7 月 6 日に、10 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、翌年※ 8 月 2 日に PD により治験を中止した。

9 回目の治験薬を投与した 翌年※ 6 月 4 日に、被験者は「高カルシウム血症」（1 回目）及び「貧血」のため入院した。入院時に実施した臨床検査の結果、カルシウム値は 2.92 mmol/L、ヘモグロビン値は 8.3 g/dL であった。被験者は、水分補給、bisphosphonate（詳細不明）の静脈内投与、及び ferrous sulphate（Tardyferon）80 mg 1 日 2 回の経口投与による治療を受けた。被験者は、翌年※ 6 月 8 日に輸血を受けた。被験者は、翌年※ 6 月 12 日にこれらの事象から回復した。

治験責任医師は、「高カルシウム血症」（1 回目）及び「貧血」と治験薬とは関連なしと判断した。

10 回目かつ最終の治験薬を投与した 翌年※ 7 月 6 日の 26 日後（翌年※ 8 月 1 日）に、被験者は「高カルシウム血症」（2 回目）及び「黄疸」のために、入院した。生化学的検査の結果、カルシウム値は 3.08（単位は報告されていない）であった。被験者は、点滴（電解質バランスに影響を与える溶液、500 mL）及び pamidronate（Aredia）30 mg 1 日 1 回の

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

投与による治療を受けた。「黄疸」は、 翌年※ 8 月 2 日に後遺症を伴って回復した。

被験者は、 翌年※ 9 月 1 日に疾患の増悪（治験薬と重篤な有害事象とは関連なし）により死亡したと報告された。死亡時に、「高カルシウム血症」（2 回目）は未回復であった。治験責任医師は、「高カルシウム血症」（2 回目）及び「黄疸」と治験薬との関連はなく、原疾患に起因する可能性があると判断した。

「黄疸」及び「高カルシウム血症」（2 回目）発現期間中に、被験者は以下の非重篤の有害事象を発現していた。

有害事象（基本語）	重症度	発現日	転帰日
「十二指腸潰瘍」	中等度	翌年※ 6 月 21 日	継続
「末梢性浮腫」	軽度	翌年※ 6 月 21 日	継続

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（33）被験者 ID：25000100003

医師報告事象名	便秘
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「便秘」
発現日	4 年後※ 6 月 16 日
転帰日	4 年後※ 6 月 18 日
転帰	回復
重症度	中等度
因果関係	関連なし
重篤と判断した理由	入院

被験者は 7[redacted]歳の白人女性で、14 年前※ 5 月に腫瘍原発部位が小腸である無症候性 NET（ガストリノーマ）と診断された。 同年※ 2 月 12 日に本治験に登録され、ATG 剤群に割り付けられた。被験者の病歴（既往歴／合併症／手術歴）を、以下の表に示す。

診断／疾患／異常	診断年月日	既往歴／合併症／手術歴
「虫垂炎」	42 年前※	既往歴
「虫垂切除」	42 年前※	手術歴
「胆石症」	37 年前※	既往歴
胆嚢切除（医師報告事象名）	37 年前※	手術歴
右側良性乳房腫瘍（医師報告事象名）	28 年前※	既往歴
「繊維腫」（子宮）	28 年前※	既往歴
「子宮摘出」	28 年前※	手術歴
高血圧（医師報告事象名）	14 年前※	合併症
ゾリンジャー・エリソン症候群（医師報告事象名）	14 年前※	合併症
十二指腸ガストリノーマ（2 個）切除（医師報告事象名）	14 年前※9 月 28 日	手術歴
関節症（医師報告事象名）	3 年前※ 12 月 23 日	合併症

重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、losartan potassium／hydrochlorothiazide（Hyzaar）、risedronate sodium、及び Piascledine であった。

被験者は、20[redacted]年 3 月 13 日から ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。翌年※ 12 月 29 日に、24 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、翌々年※ 1 月 26 日に治験を完了した。

4 回目の治験薬を投与した 同年※ 6 月 6 日から 10 日後（ 同年※ 6 月 16 日）に、被験者は「便秘」を発現した。

被験者は、 同年※ 6 月 16 日に発熱及び嘔吐を伴わない「腹痛」のため入院し、「便秘」と診断された。被験者は、下剤（詳細不明）及び phloroglucinol（経口投与）80 mg 1 日 1 回の投与による治療を受けた。「便秘」は、 同年※ 6 月 18 日に回復した。

「便秘」による治験薬投与に対する措置は行われなかった。治験責任医師は、本事象と治験薬とは関連なしと判断した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（34）被験者 ID：25000100007

医師報告事象名	貧血（ヘモグロビン 6.8 g）
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「貧血」
発現日	翌年※ 6 月 4 日
転帰日	翌年※ 6 月 6 日
転帰	回復
重症度	中等度
因果関係	関連なし
重篤と判断した理由	入院

被験者は 7[redacted]歳の白人男性で、7 年前※ 6 月 15 日に腫瘍原発部位が小腸である無症候性 NET と診断された。同年※ 11 月 28 日に本治験に登録され、ATG 剤群に割り付けられた。発現した重篤な有害事象に関連する被験者の病歴（合併症）は、直腸出血（医師報告事象名）であった。被験者は、出血性疾患（医師報告事象名）のため 同年※ に臨床検査を受けたとの報告がある。重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、ferrous sulfate（Tardyferon）、loperamide、charcoal activated／saccharomyces cerevisiae（Carbolevure）、及び propranolol hydrochloride であった。

被験者は、20[redacted]年 12 月 19 日から ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。翌々年※ 9 月 22 日に、24 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、翌々年※ 10 月 19 日に治験を完了した。

7 回目の治験薬を投与した 翌年※ 6 月 4 日に、被験者は「貧血」を発現した。被験者は、ランレオチドに対し弱い免疫反応を示したが、抗体価は低く（1 倍希釈）、Visit 2 及び Visit 4 では陰性、Visit 6、Visit 7、及び Visit 8 では陽性であった。

治験薬投与から約 14.30 時間後に、被験者は「貧血」と診断された。その後、被験者は入院し、本事象に対して血球細胞投与による治療を受けた。治験責任医師は、本事象を結腸静脈瘤（医師報告事象名）に続発するものと判断した。

「貧血」は、翌年※ 6 月 6 日に回復した。本事象による治験薬投与に対する措置は行われなかった。治験責任医師は、本事象と治験薬との関連はなく、原疾患に起因するものと判断した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（35）被験者 ID：25000500008

医師報告事象名	気管支癌
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「気管支癌」
発現日	翌年※ 4 月 13 日
転帰日	翌年※ 4 月 22 日
転帰	回復
重症度	重度
因果関係	関連なし
重篤と判断した理由	入院

被験者は 6[redacted]歳の白人男性で、9 年前※ 7 月 3 日に腫瘍原発部位が膵臓である無症候性 NET と診断された。 同年※ 1 月 15 日に本治験に登録され、ATG 剤群に割り付けられた。被験者の病歴（既往歴／合併症／手術歴）を、以下の表に示す。

診断／疾患／異常	診断年月日	既往歴／合併症／手術歴
下痢（医師報告事象名）	不明	合併症
「蛋白尿」	不明	合併症
精巣転位（医師報告事象名）	61 年前※	既往歴
右腎欠失（先天性、医師報告事象名）	61 年前※ 4 月 27 日	合併症
左精巣摘除（医師報告事象名）	45 年前※	手術歴
タバコ嗜好（医師報告事象名）	31 年前※	既往歴
「腹痛」	9 年前※	合併症
「高血圧」	9 年前※	合併症
「洞性徐脈」	9 年前※	合併症
膵・十二指腸切除（NET、医師報告事象名）	9 年前※ 7 月 3 日	手術歴
左肝切除（NET、医師報告事象名）	5 年前※ 4 月 22 日	手術歴
「疲労」	前年※ 8 月	合併症
「皮膚乾燥」	前年※ 11 月	合併症

重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、allopurinol、esomeprazole magnesium、acetaminophen／caffeine／opium powder（Lamaline）、loperamide、pancreatin（Eurobiol）、phloroglucinol、lorazepam、zolpidem、levocetirizine dihydrochloride、lercanidipine hydrochloride、及び diclofenac であった。

被験者は、20[redacted]年 2 月 12 日から ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。翌年※ 5 月 3 日に、17 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は 翌年※ 6 月 1 日に、「気管支癌」のため治験依頼者の判断により治験を中止した。

16 回目の治験薬を投与した 翌年※ 4 月 6 日から 7 日後（ 翌年※ 4 月 13 日）に、被験者は「気管支癌」を発現し、重篤と判断された。被験者は、 翌年※ 4 月 21 日に本事象に対する手術を受けるため入院した。「気管支癌」（類表皮）の切除を実施した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

「気管支癌」は、 翌年※ 4 月 22 日の手術後に回復した。本事象に対する更なる治療は行われなかった。被験者は、 翌年※ 4 月 29 日に退院した。

「気管支癌」による治験薬投与に対する措置は行われなかったが、 翌年※ 6 月 1 日に治験依頼者の判断で治験を中止した。治験責任医師は、本事象と治験薬とは関連なしと判断した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（36）被験者 ID：25000700003

医師報告事象名	微石症（胆嚢）	嚢胞管瘻孔（胆嚢管）	糖尿病
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「胆石症」	「胆管瘻」	「糖尿病」
発現日	同年※ 8 月 25 日	同年※ 11 月 5 日	翌年※ 5 月 25 日
転帰日	同年※ 9 月 30 日	翌年※ 3 月 9 日	継続
転帰	回復（後遺症あり）	回復	未回復
重症度	重度	重度	軽度
因果関係	関連あり	関連あり（治験責任医師の判断）	関連あり
重篤と判断した理由	入院	入院	医学的に重要

被験者は 5[redacted]歳の白人女性で、前々年※ 1 月 2 日に腫瘍原発部位が膵臓である無症候性 NET と診断された。 同年※ 1 月 17 日に本治験に登録され、ATG 剤群に割り付けられた。被験者の病歴（既往歴／合併症／手術歴）を、以下の表に示す。

診断／疾患／異常	診断年月日	既往歴／合併症／手術歴
早発閉経（医師報告事象名）	15 年前※	合併症
強度心窩部痛（医師報告事象名）	3 年前※ 12 月 24 日	既往歴
「膵切除」（NET）	前々年※ 1 月 2 日	手術歴
「脾摘」（NET）	前々年※ 1 月 2 日	手術歴
慢性甲状腺炎（医師報告事象名）	前々年※ 3 月 22 日	合併症
「胆石症」	前年※ 11 月 23 日	合併症

重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、phenoxymethylpenicillin、levothyroxine sodium、macrogol 4000（Forlax）、及び amoxicillin（Clamoxyl）であった。

被験者は、20[redacted]年 3 月 31 日から ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。翌年※ 10 月 5 日に、20 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、 翌年※ 10 月 28 日に PD により治験を中止した。

6 回目の治験薬を投与した 同年※ 8 月 25 日に、被験者は「胆石症」を発現した。また、同日に胃痛を発現した。 同年※ 9 月 1 日に実施した胆嚢超音波検査の結果、「胆石症」が確認された。 同年※ 9 月 30 日に、胆嚢切除を実施した。

「胆石症」は、 同年※ 9 月 30 日に後遺症を伴って回復した。本事象による治験薬投与に対する措置は行われなかった。

8 回目の治験薬を投与した 同年※ 10 月 16 日から 20 日後（ 同年※ 11 月 5 日）に、被験者は「胆管瘻」を発現したため、入院した。徴候及び症状として、尿路感染（非重篤、医師報告事象名）の徴候と共に右恥骨上痛を発現した。「胆管瘻」は、同年※ 9 月 30 日に実施した胆嚢切除に起因するものと判断された。被験者は、 同年※ 11 月 5 日に超音波ガイド下ドレナージによる治療を受けた。また、被験者は、本事象発現期間中の 同年※ 11 月 21 日から 同年※ 11 月 30 日に、非重篤で軽度の「尿路感染」を発現した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

「胆管癆」は、 翌年※ 3 月 9 日に回復した。

治験責任医師は、「胆石症」及び「胆管癆」と治験薬とは関連ありと判断した。治験依頼者は、「胆石症」と治験薬との関連はあるが、「胆管癆」は手術後の合併症であり、治験薬とは関連なしと判断した。

15 回目の治験薬を投与した 翌年※ 5 月 7 日から 18 日後（ 翌年※ 5 月 25 日）に、被験者は「糖尿病」を発現した。被験者の状態に大きな変化が認められたため、治験責任医師は医学的に重要な事象であると判断した。治験薬投与期間中に被験者の HbA1c 値を 2 回測定し、 翌年※ 1 月（日付不明）では 7.1%、 翌年※ 5 月 27 日では 7%であった。被験者は本事象に対して、metformin embonate（Stagid）700 mg 1 日 2 回の経口投与による治療を受けた。本事象は、治験責任医師による報告時には未回復であった。

「糖尿病」による治験薬投与に対する措置は行われなかった。治験責任医師は、本事象と治験薬との関連はあるが、被験者の原疾患に起因するものである可能性もあると判断した。治験依頼者は、本事象と治験薬とは関連ありと判断した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（37）被験者 ID：25000700006

医師報告事象名	心窩部痛
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「上腹部痛」
発現日	同年※ 4 月 27 日
転帰日	同年※ 5 月 5 日
転帰	回復
重症度	重度
因果関係	関連なし
重篤と判断した理由	入院

被験者は 6[redacted]歳の白人男性で、 前年※ 10 月 15 日に腫瘍原発部位が膵臓である無症候性 NET と診断された。 同年※ 1 月 15 日に本治験に登録され、ATG 剤群に割り付けられた。

被験者の病歴（既往歴／合併症／手術歴）を、以下の表に示す。

診断／疾患／異常	診断年月日	既往歴／合併症／手術歴
免疫寛容破綻（propofan、医師報告事象名）	不明	合併症
「高血圧」	不明	合併症
変性背部椎間板症（医師報告事象名）	14 年前※ 11 月	合併症
「前立腺炎」	11 年前※	既往歴
「尿閉」	11 年前※ 4 月	既往歴
前立腺切除術（医師報告事象名）	10 年前※ 3 月	不明
乾癬様病変（頭頂、医師報告事象名）	10 年前※ 9 月	不明
鼠径ヘルニアの治療（医師報告事象名）	10 年前※ 11 月	既往歴
甲状腺結節（良性、医師報告事象名）	6 年前※ 10 月	既往歴
甲状腺結節右葉狭除去（医師報告事象名）	6 年前※ 10 月	手術歴
ヘリコバクター・ピロリ菌感染（医師報告事象名）	4 年前※ 5 月 25 日	既往歴
「過敏性腸症候群」（IBS）	4 年前※ 5 月 25 日	合併症
肝臓血管腫（区域 V、医師報告事象名）	3 年前※ 2 月	合併症
小胞大型石灰化（医師報告事象名）	3 年前※ 2 月	合併症
前立腺右葉腺腫（医師報告事象名）	3 年前※ 3 月	合併症
段階的椎間板症（背部及び腰、医師報告事象名）	前々年※ 5 月	合併症
側壁虚血（心臓、医師報告事象名）	前年※ 3 月	合併症

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

診断／疾患／異常	診断年月日	既往歴／合併症／手術歴
「左室肥大」	前年※ 3 月	合併症
僧帽弁微少漏出 （医師報告事象名）	前年※ 3 月	合併症
右頚動脈アテローム （医師報告事象名）同	前年※ 3 月	合併症
糖尿病（医師報告事象名）	前年※ 10 月 20 日	合併症

重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、desloratadine、furosemide、insulin aspart、insulin detemir、latanoprost、lercanidipine hydrochloride、losartan potassium、nebivolol hydrochloride、pantoprazole sodium sesquihydrate、phloroglucinol、rilmenidine phosphate、及び spironolactone であった。

被験者は、20[redacted]年 2 月 16 日から ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。同年※ 5 月 18 日に、4 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は 同年※ 6 月 25 日に、治験責任医師の判断で治験を中止した。

3 回目の治験薬を投与した 同年※ 4 月 16 日から 11 日後（ 同年※ 4 月 27 日）に、被験者は重度の「上腹部痛」及び中等度の「嘔吐」を発現したため、入院した。被験者はこれらの事象に対して、頓用で phloroglucinol（Spasfon）40 mg 及び acetaminophen 3000 mg 1 日 1 回の経口投与による治療を受けた。また、これらの事象発現期間中に、被験者は非重篤で軽度の発熱（医師報告事象名）を発現した。発熱（医師報告事象名）は 同年※ 5 月 4 日に回復し、「上腹部痛」は 同年※ 5 月 5 日に回復した。

「上腹部痛」による治験薬投与に対する措置は行われなかった。治験責任医師は、発現した有害事象と治験薬とは関連なしと判断した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（38）被験者 ID：27600600001

医師報告事象名	高血圧クリーゼ	肺炎
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「高血圧クリーゼ」	「肺炎」
発現日	同年※ 11 月 19 日	同年※ 11 月 21 日
転帰日	同年※ 11 月 21 日	翌年※ 2 月 10 日
転帰	回復	回復
重症度	重度	重度
因果関係	関連なし	関連なし
重篤と判断した理由	生命を脅かす、入院	生命を脅かす、入院

被験者は 6[redacted]歳の白人女性で、6 年前※ 9 月 3 日に腫瘍原発部位が胃である無症候性 NET と診断された。 前年※ 11 月 7 日に本治験に登録され、ATG 剤群に割り付けられた。被験者の病歴（既往歴／合併症／手術歴）を、以下の表に示す。

診断／疾患／異常	診断年月日	既往歴／合併症／手術歴
「うつ病」	22 年前※	合併症
動脈性高血圧（医師報告事象名）	12 年前※	合併症
「胆石症」	12 年前※	既往歴
右下肢浮腫（医師報告事象名）	12 年前※	合併症
橋本病（医師報告事象名）	12 年前※	合併症
「子宮摘出」	12 年前※	手術歴
椎間板脱出（医師報告事象名）	12 年前※	合併症
椎骨骨端症（医師報告事象名）	12 年前※	合併症
頚部脊柱管狭窄症（医師報告事象名）	12 年前※	合併症
子宮癌（医師報告事象名）	12 年前※	既往歴
「胆嚢切除」	6 年前※ 11 月 19 日	手術歴
肝転移（医師報告事象名）	6 年前※ 9 月 3 日	既往歴
慢性下痢（医師報告事象名）	5 年前※	合併症
左総腸骨動脈血栓除去（医師報告事象名）	3 年前※ 3 月 27 日	手術歴
急性血栓塞栓症（左総腸骨動脈、医師報告事象名）	3 年前※ 3 月 28 日	既往歴
全身脱力（医師報告事象名）	前年※ 7 月	合併症

重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、maprotiline、atenolol、levothyroxine sodium、metamizole、及び pancreatin であった。

被験者は、20[redacted]年 3 月 13 日から ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。同年※ 10 月 23 日に、8 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は 同年※ 11 月 18 日に、治験責任医師が PD と判断したため治験を中止した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

8回目かつ最終の治験薬を投与した 同年※ 10月23日から27日後(同年※ 11月19日）に、被験者は「高血圧クリーゼ」を発現し、29日後（ 同年※ 11月21日）に「肺炎」を発現した。被験者は 同年※ 11月19日に入院し、疾患の増悪のため待機的手術を受けた。手術後、被験者は生命を脅かす事象として「高血圧クリーゼ」を発現し、集中治療室で治療を受けた。被験者は 同年※ 11月21日に「肺炎」を発現し、生命を脅かす事象と判断された。

被験者は「高血圧クリーゼ」に対して、頓用で nitroglycerin 50 mg 及び urapidil（Ebrantil）150 mg の静脈内投与による治療を受けた。「肺炎」に対しては sulbactam（Combactam）1000 mg 1日3回、piperacillin sodium（Pipril）4000 mg 1日3回、cefotaxime sodium（Claforan）2000 mg 1日3回、imipenem／cilastatin sodium（Tienam）500 mg 1日4回、ceftazidime（Fortum）2000 mg 1日3回、gentamicin sulfate（Refobacin）240 mg 1日1回、moxifloxacin hydrochloride（Avalox）400 mg 1日1回、ceftriaxone sodium（Rocephin）2000 mg 1日1回、clarithromycin（Klacid）3000 mg 1日3回、及び sultamicillin（Unasyn）（用量及び投与頻度不明）の静脈内投与による治療を受けた。

「高血圧クリーゼ」は 同年※ 11月21日に回復し、「肺炎」は 翌年※ 2月10日に回復した。治験責任医師は、これらの事象と治験薬とは関連なしと判断した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（39）被験者 ID：38000300001

医師報告事象名	子宮内膜腺癌
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「子宮内膜腺癌」
発現日	翌年※ 7 月 14 日
転帰日	翌年※ 7 月 15 日
転帰	回復
重症度	重度
因果関係	関連なし
重篤と判断した理由	入院

被験者は 6[redacted]歳の白人女性で、13 年前※ 9 月 28 日に腫瘍原発部位が小腸である無症候性 NET と診断された。 同年※ 2 月 28 日に本治験に登録され、ATG 剤群に割り付けられた。

被験者の病歴（既往歴／合併症／手術歴）を、以下の表に示す。

診断／疾患／異常	診断年月日	既往歴／合併症／手術歴
「胆道仙痛」	不明	既往歴
胆嚢切除（医師報告事象名）	14 年前※	手術歴
空腸切除（医師報告事象名）	13 年前※9 月 28 日	手術歴

重篤な有害事象発現期間中に投与されていた併用薬はなかった。

被験者は、20[redacted]年 6 月 17 日から ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。翌年※ 10 月 21 日に、17 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、 翌年※ 10 月 27 日に PD により治験を中止した。

翌年※ 5 月 5 日に実施した子宮内膜生検の結果、「子宮内膜腺癌」が疑われた。

15 回目の治験薬を投与した 翌年※ 7 月 14 日に、被験者は「子宮内膜腺癌」を発現したため、入院した。 翌年※ 7 月 15 日に、子宮摘出及び両側卵巣摘出術を実施した。

被験者は 翌年※ 7 月 15 日に「子宮内膜腺癌」から回復し、翌年※ 7 月 23 日に良好な状態で退院した。

「子宮内膜腺癌」による治験薬投与に対する措置は行われなかった。治験責任医師は、本事象と治験薬とは関連なしと判断した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（40）被験者 ID：61600500014

医師報告事象名	甲状腺機能亢進症 （結節性甲状腺腫）	循環不全
MedDRA 事象名・基本語 （MedDRA 第 16.0 版）	「中毒性結節性甲状腺腫」	「循環虚脱」
発現日	翌年※ 12 月 18 日	翌年※ 12 月 18 日
転帰日	継続	継続
転帰	軽快	軽快
重症度	中等度	軽度
因果関係	関連なし	関連なし
重篤と判断した理由	入院	入院

被験者は 5[redacted]歳の白人女性で、 同年※ 5 月 26 日に腫瘍原発部位が膵臓である無症候性 NET と診断された。 同年※ 8 月 20 日に本治験に登録され、ATG 剤群に割り付けられた。

被験者の病歴（既往歴／合併症／手術歴）を、以下の表に示す。

診断／疾患／異常	診断年月日	既往歴／合併症／手術歴
「閉経」	4 年前※	合併症
左肩痛（医師報告事象名）	同年※	合併症
胆嚢切除（医師報告事象名）	同年※ 6 月 5 日	手術歴
慢性胆嚢炎（医師報告事象名）	同年※ 6 月 5 日	既往歴
手術不能腹腔神経叢神経破壊（医師報告事象名）	同年※ 6 月 5 日	合併症
頚部リンパ節 FNAB（NET、医師報告事象名）	同年※ 7 月 21 日	手術歴
結節性甲状腺腫 （医師報告事象名）	同年※ 8 月 19 日	合併症

重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、omeprazole、amoxicillin／potassium clavulanate、及び carvedilol であった。

被験者は、20[redacted]年 12 月 15 日から ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。翌々年※ 9 月 21 日に、24 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、翌々年※ 10 月 18 日に治験を完了した。

14 回目の治験薬を投与した 翌年※ 12 月 14 日から 4 日後（ 翌年※ 12 月 18 日）に、被験者は「中毒性結節性甲状腺腫」及び「循環虚脱」を発現した。

翌年※ 12 月 18 日に、被験者は心拍数不整を発現し、入院した。ECG 検査の結果、「心房細動」（非重篤の有害事象として報告された）が確認された。また、心拍数は約 130 回/min、心軸は正常範囲内にあり、心筋虚血の徴候は認められなかった。「心房細動」は、10 日間程度継続していたと判断された。同日の被験者の検査結果は、以下のとおりであった。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

臨床検査項目（単位）	結果	基準値
TSH（μU/mL）	0.005	0.27～4.20
fT3（pmol/L）	15.5	3.1～6.6

fT3＝遊離 T3、TSH＝甲状腺刺激ホルモン

その後、被験者は「中毒性結節性甲状腺腫」（甲状腺機能亢進症）と診断され、以前の CT スキャンで使用した造影剤に起因するものと考えられた。また、「心房細動」は「中毒性結節性甲状腺腫」に起因するものと報告された。

被験者は「中毒性結節性甲状腺腫」に対して、thiamazole（Thyrosol）20 mg 1 日 3 回（その後、2.5 mg 2 日に 1 回に減量）、propranolol 10 mg 1 日 3 回、及び thiamazole（Thyrosol）2.5 mg 3 日に 1 回の経口投与による治療を受けた。被験者は自身の希望により、診断が確定する前の 翌年※ 12 月 18 日に退院した。

翌年※ 12 月 22 日に、以下の臨床検査結果異常値が報告された。

臨床検査項目（単位）	結果	基準値
赤血球（/mm^3）	3.90×10^6	$4.2\sim5.4\times10^6$
ヘモグロビン（g/dL）	11.6	12.0～16.0
ヘマトクリット（%）	33.2	37.0～47.0
好中球（%）	81.4	40.0～68.0
リンパ球（%）	12.2	19.0～48.0
好酸球（%）	0.1	1.0～5.0
TSH（μU/mL）	0.005	—
fT3（pmol/L）	11.06	—
fT4（ng/dL）	4.13	0.93～1.70

fT3＝遊離 T3、fT4＝遊離 T4、TSH＝甲状腺刺激ホルモン

翌年※ 12 月 29 日に、以下の臨床検査結果が報告された。

臨床検査項目（単位）	結果	基準値
TSH（μU/mL）	0.005	—
fT3（pmol/L）	6.48	—
fT4（ng/dL）	4.13	0.93～1.70

fT3＝遊離 T3、fT4＝遊離 T4、TSH＝甲状腺刺激ホルモン

被験者は、翌年※ 12 月 29 日に thiamazole／propranolol（Thyrozol）を投与された。翌々年※1 月 15 日に実施した甲状腺生検の結果、NET の転移が確認された。また、翌々年※ 5 月 12 日における被験者の甲状腺ホルモンの検査値は、基準値内であった（検査値は報告されていない）。長期にわたる心臓病専門医による専門診断、ECG 及びエコーの結果から、被験者は、翌々年※ 9 月 8 日に僧帽弁閉鎖不全症（医師報告事象名）及び「三尖弁閉鎖不全症」を伴う「循環虚脱」と診断された。被験者は以前より心機能障害（医師報告事象名）を併発していたが、 翌年※ 12 月に重篤な有害事象が発現するまで無症候状態であったと判断された。被験者は「循環虚脱」に対して、acenocumarol 3 mg 1 日 1 回及び aspirin（Polocard）150 mg 1 日 1 回の経口投与による治療を受けた。発現した重篤な有害事象による治験薬投

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

与に対する措置は行われなかった。

翌々年※ 9 月 21 日の経過観察の報告時に、発現した重篤な有害事象は軽快しており、心臓病専門医による治療は継続していた。

治験責任医師は、発現した重篤な有害事象と治験薬とは関連なしと判断した。

重篤な有害事象発現期間中に、被験者は以下の非重篤の有害事象を発現していた。

有害事象（基本語）	重症度	発現日	転帰日
「胃炎」	軽度	翌年※ 12 月 14 日	継続
「心房細動」	中等度	翌年※ 12 月 18 日	継続
「扁桃炎」	中等度	翌年※ 12 月 22 日	翌々年※ 1 月 11 日
「僧帽弁閉鎖不全症」	軽度	翌々年※ 9 月 8 日	継続
「三尖弁閉鎖不全症」	軽度	翌々年※ 9 月 8 日	継続

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（41）被験者 ID：61600500018

医師報告事象名	イレウス
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「イレウス」
発現日	翌々年※ 4 月 7 日
転帰日	翌々年※ 4 月 9 日
転帰	回復
重症度	重度
因果関係	関連なし
重篤と判断した理由	入院

被験者は 5[redacted]歳の白人男性で、前々年※ 6 月 1 日に腫瘍原発部位が大腸である無症候性 NET と診断された。 同年※ 8 月 22 日に本治験に登録され、ATG 剤群に割り付けられた。被験者の病歴（既往歴／合併症／手術歴）を、以下の表に示す。

診断／疾患／異常	診断年月日	既往歴／合併症／手術歴
慢性石灰沈着性胆嚢炎（医師報告事象名）	8 年前※	既往歴
動脈性高血圧（医師報告事象名）	8 年前※	合併症
「胆嚢切除」	前々年※ 6 月 8 日	手術歴
「水腎症」	前々年※ 6 月 8 日	既往歴
右尿管部分切除（医師報告事象名）	前々年※ 6 月 8 日	手術歴
大腸上部ポリープ（医師報告事象名）	前々年※ 6 月 8 日	既往歴
右半結腸切除（医師報告事象名）	前々年※ 6 月 8 日	手術歴

重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、amlodipine besilate、bisoprolol fumarate、hydrochlorothiazide、loperamide hydrochloride、及び drotaverine hydrochloride であった。

被験者は、20[redacted]年 10 月 15 日から ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。翌々年※ 7 月 20 日に、24 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、 翌々年※ 8 月 17 日に治験を完了した。

20 回目の治験薬を投与した 翌々年※ 3 月 30 日から 8 日後（翌々年※ 4 月 7 日）に、被験者は「イレウス」を発現したため、入院した。本事象発現時に、非重篤で軽度の「下痢」を併発していた。開腹及びストーマを実施した。「イレウス」は、翌々年※ 4 月 9 日に回復したと判断された。非重篤の「下痢」も、同日に回復した。腹部 CT スキャン、S 状結腸鏡検査、胸部及び腹部 X 線検査を同日に実施し、持続的な腫瘍の存在が確認された。

被験者は 翌々年※ 4 月 17 日に手術後の経過観察のため再入院した。翌々年※ 4 月 19 日に対照結腸内視鏡検査を実施したが結果は提供されていない。被験者は 翌々年※ 4 月 23 日に退院した。

「イレウス」による治験薬投与に対する措置は行われなかった。治験責任医師は、本事象と治験薬とは関連なしと判断した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（42）被験者 ID：61600500044

医師報告事象名	急性腎不全	電解質異常
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「急性腎不全」	「電解質失調」
発現日	同年※ 6 月 10 日	同年※ 6 月 10 日
転帰日	同年※ 6 月 17 日	同年※ 6 月 17 日
転帰	回復	回復
重症度	中等度	中等度
因果関係	関連なし	関連なし
重篤と判断した理由	生命を脅かす、入院	生命を脅かす、入院

被験者は 7[redacted]歳の白人男性で、 前年※ 10 月 21 日に腫瘍原発部位が小腸である無症候性 NET と診断された。 同年※ 1 月 13 日に本治験に登録され、ATG 剤群に割り付けられた。被験者の病歴（合併症）は、動脈性高血圧（3 年前※ に診断、医師報告事象名）であった。重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、indapamide、potassium chloride、ramipril、hydroxymethylnicotinamide、calcium carbonate、omeprazole（Prazol）、及び cholecalciferol であった。

被験者は、20[redacted]年 4 月 28 日から ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。翌々年※ 1 月 31 日に、24 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、 翌々年※ 2 月 28 日に治験を完了した。

2 回目の治験薬を投与した 同年※ 5 月 26 日から 15 日後（ 同年※ 6 月 10 日）に、被験者は「急性腎不全」及び「電解質失調」を発現した。低カリウム血症、低カルシウム血症、及び低マグネシウム血症を併発していた（いずれも有害事象として報告されなかった）。その後、被験者は入院した。入院中に被験者は、PWE、0.9% sodium chloride、cholecalciferol（Vigantoletten）1000 IU（3 錠）、calcium carbonate（Calperos）2000 mg 1 日 3 回、及び magnesium 1000 mg 1 日 2 回の投与による治療を受けた。被験者は、amlodipine besylate（Amlozek）5 mg、Spironol 25 mg 1 日 2 回、及び omeprazole（Prazol）20 mg による治療も開始した。 同年※ 6 月 10 日に臨床検査を実施した。基準値外の結果を、以下の表に示す。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

臨床検査項目（単位）	結果	基準値
AST（IU/L）	99	5～37
CRP（mg/L）	86.4	不明（基準値を上回ると示された）
カルシウム（mmol/L）	1.30	2.19～2.54
クレアチニン（mg/dL）	1.68	0.70～1.20
糸球体濾過率（mL/min）	40	60 超
好酸球数（tys/μL）	0.09	0.10～0.50
好酸球（%）	0.9	1.0～5.0
グルコース（mg/dL）	125	70～110
プロトロンビン時間国際標準比	1.72	0.90～1.20
リンパ球（%）	12.3	19.0～48.0
マグネシウム（mg/dL）	1.41	1.5～2.55
好中球数（tys/μL）	8.29	1.90～7.00
好中球（%）	80.6	40.0～68.0
カリウム（mmol/L）	2.44	3.5～5.3
プロトロンビン活性（%）	49.0	80.0～120
プロトロンビン時間（s）	19.3	9.4～12.5
赤血球分布幅 - 変動係数（%）	15.1	11.5～14.5
赤血球分布幅 - 標準偏差（fL）	47.2	35.1～43.9
ナトリウム（mmol/L）	146	135～145
トロポニン（ng/mL）	0.157	0.00～0.07
白血球数（tys/μL）	10.28	4.5～10.0

AST＝アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、CRP＝C-反応性たん白

「急性腎不全」及び「電解質失調」は、 同年※ 6 月 17 日に回復した。これらの事象による治験薬投与に対する措置は行われなかった。被験者は治験を継続した。

治験責任医師は、「急性腎不全」及び「電解質失調」と治験薬との関連はなく、被験者の原疾患に起因するものと判断した。

「急性腎不全」及び「電解質失調」発現期間中に、被験者は以下の非重篤の有害事象を発現していた。

有害事象（基本語）	重症度	発現日	転帰日
「高ビリルビン血症」	軽度	同年※ 3 月 29 日	継続
「ビタミン D 欠乏」	軽度	同年※ 6 月 10 日	継続

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（43）被験者 ID：72400100002

医師報告事象名	嘔吐（グレード 2）
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「嘔吐」
発現日	翌々年※ 1 月 7 日
転帰日	翌々年※ 1 月 22 日
転帰	回復
重症度	中等度
因果関係	関連なし
重篤と判断した理由	入院

被験者は 5[redacted]歳の白人男性で、 同年※ 7 月 11 日に腫瘍原発部位が不明である無症候性 NET と診断された。 同年※ 8 月 23 日に本治験に登録され、ATG 剤群に割り付けられた。

被験者の病歴（既往歴／合併症／手術歴）を、以下の表に示す。

診断／疾患／異常	診断年月日	既往歴／合併症／手術歴
「胆石症」	不明	合併症
「虫垂炎」	40 年前※	既往歴
虫垂切除（医師報告事象名）	40 年前※	手術歴
良性リンパ球性髄膜炎（医師報告事象名）	9 年前※	既往歴
「高血圧」	9 年前※	合併症
慢性気管支炎（医師報告事象名）	8 年前※	合併症
2 型糖尿病（医師報告事象名）	7 年前※	合併症

重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、amlodipine、metformin hydrochloride、insulin human（isophane insulin injection）、及び lorazepam であった。

被験者は、20[redacted]年 10 月 25 日から ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。翌々年※ 8 月 6 日に、24 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、翌々年※ 9 月 7 日に治験を完了した。

16 回目の治験薬を投与した 翌年※ 12 月 18 日から 20 日後（翌々年※ 1 月 7 日）に、被験者は「嘔吐」を発現したため、入院した。本事象は 2 回発現したと報告された。翌々年※ 1 月 8 日に実施した内視鏡検査の結果、裂孔ヘルニア（医師報告事象名）が確認された。しかし、腹部 X 線検査では、関連する事象は認められなかった。再度内視鏡検査（日付不明）を実施した結果、最初「吐血」と診断された本事象が、実際は「嘔吐」（グレード 2）であったことが判明した。被験者は本事象に対して、omeprazole 20 mg 1 日 1 回、acetaminophen 1000 mg 6 時間ごと、dexamethasone 2 mg 1 日 2 回、及び sucralfate 2000 mg 1 日 2 回の経口投与、食事療法による治療を受けた。

被験者は 翌々年※ 1 月 8 日に退院し、翌々年※ 1 月 22 日に「嘔吐」から完全に回復した。同日に、本事象により延期していた治験薬投与を再開した。

治験責任医師は、「嘔吐」と治験薬との関連はなく、原疾患に起因するものと判断した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（44）被験者 ID：82600100004

医師報告事象名	亜急性腸閉塞	高血糖
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「腸閉塞」	「高血糖」
発現日	翌年※ 1 月 14 日	翌々年※ 8 月 31 日
転帰日	翌年※ 1 月 19 日	翌々年※ 9 月 3 日
転帰	回復	回復
重症度	重度	中等度
因果関係	関連なし	関連あり
重篤と判断した理由	入院	入院

被験者は 6[redacted]歳の白人女性で、13 年前※ 12 月に腫瘍原発部位が膵臓である無症候性 NET と診断された。 同年※ 8 月 15 日に本治験に登録され、ATG 剤群に割り付けられた。重篤な有害事象に関連する被験者の病歴は、「胆嚢切除」（手術歴）、左右肝管空腸吻合（手術歴、医師報告事象名）、及び「糖尿病」（合併症）であった。重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、amlodipine、soluble insulin／isophane insulin（human Mixtard）、glucosamine、pancreatin、quinine、ursodeoxycholic acid、lansoprazole、ferrous sulfate、codeine、scopolamine butylbromide、tramadol、cyclizine、及び ramipril であった。

被験者は、20[redacted]年 12 月 12 日から ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。翌々年※ 9 月 16 日に、24 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、翌々年※ 10 月 15 日に治験を完了した。

2 回目の治験薬を投与した 翌年※ 1 月 9 日から 5 日後（ 翌年※ 1 月 14 日）に、被験者は「腸閉塞」を発現した。

翌年※ 1 月 13 日に実施した CT スキャンの結果、「腸閉塞」（回腸末端）及び腸間膜腫脹が認められた（発現日： 翌年※ 1 月 14 日）。 翌年※ 1 月 14 日に、被験者は重度の腹痛、「下痢」、及び嘔吐を発現した。被験者は、翌年※ 1 月 15 日に「腸閉塞」のため入院した。被験者は最終的に、以前実施した手術による癒着に起因する「腸閉塞」と診断された。 翌年※1 月 19 日に実施した腹膜鏡下手術の結果、腸間膜のねじれが認められ、壊死区域の除去を実施した。翌年※ 1 月 23 日に実施した胸部超音波検査の結果、中等度の両側胸水（医師報告事象名）が確認された（更なる情報は入手していない）。

「腸閉塞」による治験薬投与に対する措置は行われなかった。本事象は、 翌年※ 1 月 19 日に回復した。治験責任医師は、本事象と治験薬とは関連なしと判断した。

23 回目の治験薬を投与した 翌々年※ 8 月 19 日から 12 日後（翌々年※ 8 月 31 日）に、被験者は「高血糖」を発現したため、入院した。同日に、臨床検査を実施した。異常値を示した項目を、以下の表に示す。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

臨床検査項目（単位）	結果	基準値との比較
ヘモグロビン（g/dL）	9.3	低値
ヘマトクリット	0.281	低値
赤血球数	3.49×10^{12}	低値
平均赤血球ヘモグロビン（pg）	26.6	低値
リンパ球数	0.81	低値
プロトロンビン時間（s）	18.7	高値
プロトロンビン時間／国際標準比	1.5	高値
ナトリウム（mmol/L）	130	低値
血清中尿素（mmol/L）	9.3	高値
クレアチニン（μmol/L）	137	高値
ALP（IU/L）	281	高値
血清中 GGT（IU/L）	55	高値
カルシウム（mmol/L）	2.09	低値
血清中アミラーゼ（IU/L）	14	低値
血清中 CRP（mg/L）	47	高値

ALP＝アルカリホスファターゼ、CRP＝C-反応性たん白、GGT＝γ-グルタミルトランスペプチダーゼ

ほかのすべての臨床検査の結果は、基準値内であった（基準値は提供されていない）。翌々年※ 9 月 2 日に実施した CT スキャンの結果、疾患が安定していることが確認され、S 状結腸鏡検査の結果は陰性であった。

被験者は「高血糖」に対して、insulin aspart（Novomix）の皮下投与、水分補給、及び抗生物質（詳細不明）による治療を受けた。

被験者は 翌々年※ 9 月 3 日に「高血糖」から回復し、退院した。本事象による治験薬投与に対する措置は行われなかった。治験責任医師は、本事象と治験薬とは関連ありと判断した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（45）被験者 ID：82600200006

医師報告事象名	尿路感染
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「尿路感染」
発現日	翌年※ 12 月 7 日
転帰日	翌年※ 12 月 11 日
転帰	回復
重症度	重度
因果関係	関連なし
重篤と判断した理由	入院

被験者は 7[redacted]歳の白人男性で、 前年※ 12 月 18 日に腫瘍原発部位が膵臓である無症候性 NET と診断された。 同年※ 2 月 27 日に本治験に登録され、ATG 剤群に割り付けられた。被験者の病歴（既往歴／合併症／手術歴）を、以下の表に示す。

診断／疾患／異常	診断年月日	既往歴／合併症／手術歴
「喘息」	不明	合併症
右胸の銃創（医師報告事象名）	46 年前※	既往歴
「湿疹」（背部）	19 年前※	既往歴
「消化不良」	10 年前※	既往歴
間欠性片頭痛（医師報告事象名）	6 年前※	合併症
間欠性関節痛（医師報告事象名）	前年※	合併症

重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、glucosamine、beclometasone dipropionate、crotamiton、acetaminophen／codeine（Migraleve Pink）、pancreatin、amitriptyline、及び acetaminophen／caffeine／codeine phosphate（Lenoltec with codeine No.1）であった。

被験者は、20[redacted]年 7 月 21 日から ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。翌々年※ 5 月 31 日に、24 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、翌々年※ 6 月 28 日に治験を完了した。

18 回目の治験薬を投与した 翌年※ 11 月 9 日から 28 日後（ 翌年※ 12 月 7 日）に、被験者は「尿路感染」を発現した。

スペインで休暇中の 翌年※ 12 月 7 日に、被験者は「片頭痛」、錯乱（医師報告事象名）及び感染症を発現した。被験者は「尿路感染」と判断されたため、入院した。錯乱（医師報告事象名）は「尿路感染」に起因することが報告された。入院中に実施した CT スキャン、頭部 MRI、及び腹部超音波スキャンそれぞれの結果から、皮質／皮質下の萎縮、小血管障害、及び多数の肝病変が確認された。被験者はこれらの事象に対して、抗生物質の静脈内投与、amoxicillin／clavulanate（Augmentin）1 錠 1 日 3 回、ibuprofen 600 mg 1 日 3 回、及び pantoprazole 40 mg 1 日 1 回の経口投与による治療を受けた。

被験者は 翌年※ 12 月 11 日に「尿路感染」から回復し、同日に退院した。被験者には退院時に、amoxicillin／clavulanate（Augmentin）1 錠 1 日 3 回、ibuprofen 600 mg 1 日 3 回、及び pantoprazole 40 mg 1 日 1 回が処方された。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

治験薬投与は、発現した有害事象のため延期されたと報告された。翌々年※ 1 月 11 日に次回の治験薬投与を実施する予定であった。治験責任医師は、これらの事象と治験薬とは関連なしと判断した。ほかの原因は提示されなかった。

「尿路感染」発現期間中に、被験者は以下の非重篤の有害事象を発現していた。

有害事象（基本語）	重症度	発現日	転帰日
「毛細血管拡張症」	軽度	同年※ 7 月 21 日	継続
「膵機能不全」	軽度	翌年※ 1 月 7 日	継続
「消化不良」	軽度	翌年※ 3 月 1 日	翌々年※ 8 月 1 日
「筋力低下」	軽度	翌年※ 8 月 1 日	継続
「口内乾燥」	軽度	翌年※ 10 月 10 日	翌々年※ 8 月 1 日
「口腔咽頭痛」	軽度	翌年※ 10 月 10 日	翌々年※ 8 月 1 日
「不眠症」	軽度	翌年※ 10 月 13 日	翌々年※ 8 月 1 日
「筋力低下」	中等度	翌年※ 11 月 2 日	翌々年※ 8 月 1 日
「筋骨格系胸痛」	軽度	翌年※ 11 月 8 日	翌年※ 12 月
「疲労」	中等度	翌年※ 12 月 7 日	不明
「疲労」	軽度	翌年※ 12 月 11 日	継続
「悪心」	中等度	翌年※ 12 月 7 日	翌年※ 12 月 11 日
「嘔吐」	中等度	翌年※ 12 月 7 日	翌年※ 12 月 11 日
「錯乱状態」	重度	翌年※ 12 月 7 日	翌年※ 12 月 11 日

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（46）被験者 ID：82600300001

医師報告事象名	感染性皮脂嚢腫	尿路感染	精巣・精巣上体炎
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「感染性皮膚嚢腫」	「尿路感染」	「精巣炎」
発現日	翌年※ 3 月 5 日	翌年※ 4 月 18 日	翌年※ 4 月 18 日
転帰日	翌年※ 3 月 30 日	翌年※ 8 月 18 日	翌年※ 8 月 18 日
転帰	回復	回復	回復
重症度	中等度	重度	重度
因果関係	関連なし	関連なし	関連なし
重篤と判断した理由	医学的に重要	入院	入院

被験者は 6[redacted]歳の白人男性で、 4 年前※ 9 月 15 日に腫瘍原発部位が小腸である無症候性 NET と診断された。 前年※ 10 月 2 日に本治験に登録され、ATG 剤群に割り付けられた。

被験者の病歴（既往歴／合併症／手術歴）を、以下の表に示す。

診断／疾患／異常	診断年月日	既往歴／合併症／手術歴
排尿困難（医師報告事象名）	12 年前※	既往歴
「尿管拡張」	4 年前※	既往歴
右半結腸切除（医師報告事象名）	4 年前※ 11 月 3 日	手術歴
水腎症（左腎、医師報告事象名）	3 年前※ 6 月	既往歴
「良性前立腺肥大症」	3 年前※ 11 月	既往歴
前立腺手術（医師報告事象名）	3 年前※ 11 月	手術歴
前立腺手術（医師報告事象名）	前々年※	手術歴
急性腎不全（医師報告事象名）	前々年※ 2 月	既往歴
胆嚢頚部胆石（医師報告事象名）	前年※ 10 月 23 日	合併症
「下痢」（グレード 1）	同年※ 2 月 5 日	合併症

重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、「良性前立腺肥大症」に対する finasteride（5 mg 1 日 1 回の経口投与）であった。

被験者は、20[redacted]年 2 月 5 日から ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。翌年※ 11 月 10 日に、24 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、翌年※ 12 月 9 日に治験を完了した。

15 回目の治験薬を投与した 翌年※ 3 月 3 日から 2 日後（ 翌年※ 3 月 5 日）に、被験者は「感染性皮膚嚢腫」を発現したため、同日に近医に入院した。被験者は抗生物質の静脈内投与による治療を受け、5 時間後に退院した。退院時に、amoxicillin／clavulanate（1 錠）を 8 日間 1 日 3 回投与で処方された。被験者は、来院日（ 翌年※ 3 月 31 日）の翌日に検査を受け、瘢痕が治癒したと認められた。

「感染性皮膚嚢腫」による治験薬投与に対する措置は行われなかった。本事象は、 翌年※3 月 30 日に後遺症を伴わずに回復した。被験者は、翌年※ 4 月 28 日に研修医及び治験

担当看護師による診察を受け、完全に回復したことが確認された。治験責任医師は、本事象と治験薬とは関連なしと判断した。

16 回目の治験薬を投与した 翌年※ 3 月 31 日から 18 日後（ 翌年※ 4 月 18 日）に、被験者は「尿路感染」及び「精巣炎」を発現した。

被験者はまず、 翌年※ 4 月 9 日に、非重篤で中等度の「尿路感染」及び「精巣炎」を発現し、 翌年※ 4 月 18 日に、重篤な「精巣炎」（左精巣）及び「尿路感染」を発現した。徴候及び症状として、腹痛（医師報告事象名）、腹部膨満、陰嚢痛（医師報告事象名）、及び陰嚢腫脹が確認された。被験者はまず非重篤の有害事象に対して、cefalexin 500 mg 1 日 3 回の経口投与による治療を近医の医師から受けた。しかし、被験者の症状は悪化したため、入院した。入院時に被験者は、抗生物質の静脈内投与による治療を受けていた。被験者は回復し、 翌年※ 4 月 20 日に退院した。被験者には退院時に抗生物質が経口投与で処方され、治験責任医師による報告時にも継続していた。

「尿路感染」及び「精巣炎」による治験薬投与に対する措置は行われず、被験者は治験を継続した。治験責任医師は、これらの事象と治験薬とは関連なしと判断した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（47）被験者 ID：82601100001

医師報告事象名	腹痛	電解質異常悪心	嘔吐
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「腹痛」	「悪心」	「嘔吐」
発現日	同年※ 10 月 23 日	同年※ 10 月 23 日	同年※ 10 月 23 日
転帰日	同年※ 10 月 25 日	同年※ 11 月 10 日	同年※ 10 月 25 日
転帰	回復	回復	回復
重症度	重度	中等度	中等度
因果関係	関連あり	関連あり	関連あり
重篤と判断した理由	入院	入院	入院

被験者は 5[redacted]歳の白人男性で、3 年前※ 9 月 29 日に腫瘍原発部位が不明である無症候性 NET と診断された。 同年※ 6 月 5 日に本治験に登録され、ATG 剤群に割り付けられた。

被験者の病歴（既往歴／合併症／手術歴）を、以下の表に示す。

診断／疾患／異常	診断年月日	既往歴／合併症／手術歴
精巣垂切除（医師報告事象名）	21 年前※	手術歴
「慢性疲労症候群」	19 年前※	合併症
多数の脂肪腫（医師報告事象名）	18 年前※	既往歴
多数の脂肪腫切除（医師報告事象名）	18 年前※	手術歴
抑うつ気分（医師報告事象名）	15 年前※	合併症
「慢性副鼻腔炎」	12 年前※	合併症
後部眼瞼炎（医師報告事象名）	12 年前※ 6 月 12 日	既往歴
右膝蓋骨滑液包炎（膝蓋骨前滑液包炎、医師報告事象名）	9 年前※	合併症
腸不調（医師報告事象名）	3 年前※	合併症
「便秘」	3 年前※	合併症
「下痢」	3 年前※	既往歴
「消化不良」	3 年前※	合併症
結腸ポリープ切除（医師報告事象名）	3 年前※ 7 月 15 日	手術歴
結腸ポリープ（医師報告事象名）	3 年前※ 7 月 15 日	既往歴
左精巣上体精液瘤（医師報告事象名）	前々年※	合併症
消化障害（医師報告事象名）	同年※	合併症
左精巣上体嚢胞（医師報告事象名）	同年※	合併症

重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、macrogol 3350（Movicol）、lansoprazole、plantago ovata、mebeverine、及び amoxicillin／clavulanate であった。

被験者は、20[redacted]年 10 月 23 日から ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

初回かつ最終の治験薬投与であった。被験者は、 同年※ 12 月 4 日に治験参加への同意を撤回した。

同年※ 10 月 23 日の治験薬の初回かつ最終投与後に、被験者は重度の「腹痛」、中等度の「悪心」、及び中等度の「嘔吐」を発現したため、翌日に入院した。被験者の症状は、一晩続いた。被験者は、 同年※ 10 月 25 日の昼過ぎに退院した。被験者は、sodium chloride（5% glucose）の静脈内投与（2 回）及び sodium chloride（0.9%）の静脈内投与（1 回）による治療を受けた。Cyclizine 50 mg 1 日 3 回及び acetaminophen 1000 mg 1 日 4 回の経口投与による治療も受けた。この治療は、 同年※ 10 月 25 日に中止した。

治験薬投与に対する措置は該当なしとして報告され、被験者は治験を継続したが、その後の治験薬は投与しなかった。「腹痛」及び「嘔吐」は 同年※ 10 月 25 日に回復し、「悪心」は 同年※ 11 月 10 日に回復した。治験責任医師は、これらの事象と治験薬とは関連ありと判断した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（48）被験者 ID：82601300001

医師報告事象名	肺炎	背部痛
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「肺炎」	「背部痛」
発現日	同年※ 12 月 25 日	同年※ 12 月 25 日
転帰日	翌年※ 1 月 13 日	翌年※ 1 月 19 日
転帰	回復	回復
重症度	重度	重度
因果関係	関連なし	関連なし
重篤と判断した理由	入院、障害	入院、障害

被験者は 6[redacted]歳の白人男性で、 前年※ 2 月 23 日に腫瘍原発部位が膵臓である無症候性 NET と診断された。 前年※ 7 月 30 日に本治験に登録され、ATG 剤群に割り付けられた。被験者の病歴（既往歴／合併症／手術歴）を、以下の表に示す。

診断／疾患／異常	診断年月日	既往歴／合併症／手術歴
高血圧（医師報告事象名）	不明	合併症
「耳感染」	前年※ 7 月 30 日	既往歴

重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、amlodipine、atenolol、polymyxin B／neomycin／hydrocortisone（Otosporin）、enoxaparin、及び sennoside A／B であった。

被験者は、20[redacted]年 6 月 26 日から ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。翌年※ 6 月 4 日に、13 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、 翌年※ 7 月 2 日に治験参加への同意を撤回した。

7 回目の治験薬を投与した 同年※ 12 月 11 日から 14 日後（ 同年※ 12 月 25 日）に、被験者は「肺炎」及び骨折に起因する「背部痛」を発現したため、同日に入院した。治験責任医師は、骨折は骨粗鬆症性であるため、「背部痛」の原因であると判断した。入院中に、被験者は心窩部痛を発現した。CT スキャンの結果、楔状の圧迫骨折が確認された。「背部痛」は重度であり、被験者の左側を放射線照射する治療を行ったと報告された。治験責任医師は、これらの事象が障害の原因になると判断した。

被験者は「肺炎」に対して、erythromycin 500 mg 1 日 3 回及び amoxicillin 500 mg 1 日 3 回の経口投与による治療を受けた。「背部痛」に対しては、acetaminophen 1000 mg 1 日 4 回、ibuprofen 400 mg 1 日 1 回、codeine phosphate 30 mg 1 日 1 回及び 60 mg 1 日 1 回、levorphanol tartrate 5 mg（投与頻度不明）、diclofenac 50 mg 1 日 3 回、及び tramadol 100 mg 1 日 4 回の経口投与による治療を受けた。

翌年※ 1 月 15 日に、腰椎局所の核医学骨スキャンを実施した。遠隔転移を伴う疾患の所見は認められなかったが、良性で骨粗鬆症に起因する楔状の圧迫骨折と矛盾することなく、胸椎 T7 での顕著なトレーサーの取込みが認められた。放射線科医は、本事象と NET とは関連なしと判断した。

「肺炎」は 翌年※ 1 月 13 日に回復し、「背部痛」は 翌年※ 1 月 19 日に回復した。これらの事象による治験薬投与に対する措置は行われなかった。治験責任医師は、これらの事象と治験薬とは関連なしと判断した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（49）被験者 ID：84000300008

医師報告事象名	肝膿瘍	原因不明の推定敗血症
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「肝膿瘍」	「敗血症」
発現日	翌年※ 3 月 19 日	翌年※ 9 月 1 日
転帰日	翌年※ 4 月 30 日	翌年※ 9 月 10 日
転帰	回復	回復
重症度	重度	中等度
因果関係	関連なし	関連なし
重篤と判断した理由	入院	入院

被験者は 6[redacted]歳の白人女性で、10 年前※9 月 7 日に腫瘍原発部位が膵臓である無症候性 NET と診断された。 前年※ 10 月 15 日に本治験に登録され、ATG 剤群に割り付けられた。被験者の病歴（既往歴／合併症／手術歴）を、以下の表に示す。

診断／疾患／異常	診断年月日	既往歴／合併症／手術歴
「甲状腺機能低下症」	49 年前※	合併症
Phenobarbital に対するアレルギー（医師報告事象名）	45 年前※	合併症
ほてり（医師報告事象名）	26 年前※	合併症
「うつ病」	19 年前※	合併症
胃食道逆流性疾患（医師報告事象名）	10 年前※	合併症
胃生検（NET、医師報告事象名）	10 年前※9 月 7 日	既往歴
「胆嚢切除」（NET）	10 年前※9 月 19 日	手術歴
「膵頭十二指腸切除術」（NET）	10 年前※9 月 19 日	手術歴
栄養空腸瘻チューブ装着（NET、医師報告事象名）	10 年前※9 月 19 日	手術歴
胃瘻管装着（NET、医師報告事象名）	10 年前※9 月 19 日	手術歴
門脈リンパ節郭清（NET、医師報告事象名）	10 年前※9 月 19 日	手術歴
後腹膜リンパ節郭清（NET、医師報告事象名）	10 年前※9 月 19 日	手術歴
術後異所性創傷石灰化（症候性、医師報告事象名）	8 年前※ 2 月 28 日	既往歴
剣状突起の創傷石灰化切除（医師報告事象名）	8 年前※ 3 月 1 日	手術歴
高コレステロール血症（医師報告事象名）	6 年前※	合併症
「徐脈」	5 年前※ 11 月	合併症
肝 2 区域切除（NET、医師報告事象名）	5 年前※ 11 月 10 日	手術歴

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

診断／疾患／異常	診断年月日	既往歴／合併症／手術歴
「高血圧」	前年※ 4 月	合併症
両側腎嚢胞（医師報告事象名）	前年※ 10 月 14 日	合併症

重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、calcium、paroxetine hydrochloride、vitamin D NOS、vitamins NOS、esomeprazole magnesium、simvastatin、vitamin B NOS、lisinopril／hydrochlorothiazide（Zestoretic）、loperamide hydrochloride、calcium carbonate、diclofenac sodium、hydrocodone／acetaminophen（Procet）、pancrelipase、guaifenesin／pseudoephedrin hydrochlorid（Respaire-SR-120）、diphenhydramine hydrochloride、calcium carbonate／magnesium hydroxide（Novalucol novum）、levothyroxine sodium、aspirin、clopidogrel bisulfate、lidocaine、midazolam、sodium chloride、fentanyl、pethidine hydrochloride、morphine、acetaminophen、docusate sodium／senna（Coloxyl with senna）、blood cells（packed human）、heparin、ondansetron、ceftriaxone sodium、及び sodium chloride／potassium chloride（EL-4）であった。

被験者は、20[redacted]年 2 月 2 日から ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。翌年※ 12 月 6 日に、24 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、翌々年※ 1 月 5 日に治験を完了した。

15 回目の治験薬を投与した 翌年※ 3 月 1 日から 18 日後（ 翌年※ 3 月 19 日）に、被験者は「肝膿瘍」を発現した。

翌年※ 3 月 12 日から 翌年※ 3 月 13 日の間、被験者は 1 日に 2 回の「嘔吐」を発現した。被験者は、翌年※ 3 月 19 日に極度の衰弱、食欲不振（医師報告事象名）、戦慄、寝汗を認め、華氏 102°F（摂氏 38.9°C）の発熱（医師報告事象名）を来した。被験者は、その後、自宅で主治医の診察を受けた。全培養検査の結果は陰性であったと報告されたが、被験者はその記録を治験責任医師に提供することができなかった。 翌年※ 3 月 28 日に実施した腹部 MRI 検査の結果、重度の「肝膿瘍」が確認された。 翌年※ 3 月 28 日における被験者のヘモグロビン値は、8.7 g/dL（基準値：12～16 g/dL）と低い値を示した。被験者は本事象に対して、超音波ガイド下でドレーン留置を介して膿瘍のドレナージによる治療を受けた。被験者は、ドレナージ後の経過観察のため入院した。

被験者は治験を継続したが、「肝膿瘍」により治験薬投与を一時的に中断した（中断日の正確な日付は報告されていない）。

被験者は、抗生物質（vancomycin 及び piperacillin／tazobactam）の 14 日間静脈内投与後、別の抗生物質（amoxicillin／clavulanate、製品名：Augmentin）の 14 日間経口投与による治療を受け、 翌年※ 4 月 1 日に退院した。「肝膿瘍」は、 翌年※ 4 月 30 日に回復した。

治験責任医師は、「肝膿瘍」と治験薬とは関連なしと判断した。本事象は、ほかの疑わしい原因（不特定）に起因するものと報告された。

20 回目の治験薬を投与した 翌年※ 8 月 16 日から 16 日後（ 翌年※ 9 月 1 日）に、被験者は「敗血症」を発現した。

被験者は、トレッドミルを使用していた 翌年※ 9 月 1 日の午前に、腹部痙攣（医師報告事象名）、発汗、及び嘔吐を発現した。被験者は、シャワー室に這って行った。その後、

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

被験者の夫が、被験者がシャワー室で錯乱しているところを発見した。被験者は入院し、弱って疲れていたが、覚醒状態にあり、認識力はあったと報告された。被験者は、翌年※：9月1日に「敗血症」と診断された。被験者は本事象に対して、抗生物質ceftriaxone（Rocephin）の静脈内投与及びamoxicillin／potassium clavulanate（500 mg／125 mg）7日間1日3回の経口投与による治療を受けた。

被験者は、翌年※ 9月4日に退院した。「敗血症」は、翌年※ 9月10日に回復した。治験責任医師は、本事象と治験薬とは関連なしと判断した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（50）被験者 ID：84000500007

医師報告事象名	胃腸出血	腎不全	腹水
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「胃腸出血」	「腎不全」	「腹水」
発現日	翌年※ 3 月 21 日	翌年※ 3 月 21 日	翌年※ 3 月 21 日
転帰日	翌年※ 4 月 10 日	翌年※ 4 月 10 日	不明
転帰	回復	回復	不明
重症度	中等度	重度	中等度
因果関係	関連なし	関連なし	関連なし
重篤と判断した理由	入院	入院	入院

医師報告事象名	腹水	貧血	肝不全
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「腹水」	「貧血」	「肝不全」
発現日	翌年※ 4 月 14 日	翌年※ 3 月 21 日	翌年※ 3 月 21 日
転帰日	翌年※ 5 月 3 日	翌年※ 4 月 10 日	翌年※ 4 月 10 日
転帰	回復	回復	回復
重症度	軽度	中等度	重度
因果関係	関連なし	関連なし	関連なし
重篤と判断した理由	入院	入院	生命を脅かす

医師報告事象名	肝膿瘍	腎不全	胸水
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「肝膿瘍」	「腎不全」	「胸水」
発現日	翌年※ 3 月 21 日	翌年※ 4 月 14 日	翌年※ 4 月 14 日
転帰日	翌年※ 4 月 10 日	翌年※ 4 月 17 日	翌年※ 5 月 14 日
転帰	回復	回復	回復
重症度	重度	軽度	中等度
因果関係	関連なし	関連なし	関連なし
重篤と判断した理由	生命を脅かす	入院	入院

医師報告事象名	胃腸出血	肝壊死
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「胃腸出血」	「肝壊死」
発現日	翌年※ 4 月 14 日	翌年※ 4 月 14 日
転帰日	翌年※ 5 月 4 日	継続
転帰	回復	未回復
重症度	中等度	重度
因果関係	関連なし	関連なし
重篤と判断した理由	入院	入院

被験者は 5[redacted]歳の白人男性で、10 年前※ 9 月 29 日に腫瘍原発部位が不明である無症候性

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

NET と診断された。 同年※ 9 月 16 日に本治験に登録され、ATG 剤群に割り付けられた。発現した重篤な有害事象に関連する被験者の病歴は、食道静脈瘤（合併症、医師報告事象名）、「腎摘除」（手術歴）、「副腎摘除」（手術歴）、肝葉切除（手術歴、医師報告事象名）、「胆嚢切除」（手術歴）、リンパ節郭清（手術歴、医師報告事象名）、及び「胆嚢炎」（既往歴）であった。

重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、famotidine、vitamin B12 NOS、vitamins NOS、pancrelipase（Viokase 16）、potassium、ondansetron、norepinephrine、albumin human、phytonadione、glucose、macrogol 3350／electrolytes（Golytely）、metoclopramide hydrochloride、midodrine、pantoprazole、acetaminophen／hydrocodeine（Vicodin）、midodrine hydrochloride、pancrelipase（Ultrase MT 20）、furosemid、acetaminophen、lactulose、及び metronidazole であった。

被験者は、20[redacted]年 12 月 8 日から ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。翌年※ 3 月 3 日に、4 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は 翌年※ 3 月 22 日に、治験実施計画書逸脱［octreotide acetate（Sandostatin）の投与］により治験を中止した。

4 回目かつ最終の治験薬を投与した 翌年※ 3 月 3 日から 18 日後（ 翌年※ 3 月 21 日）に、被験者は「胃腸出血」、「腎不全」、「腹水」、「貧血」、「肝不全」、及び「肝膿瘍」を発現し、42 日後（ 翌年※ 4 月 14 日）に「腹水」（2 回目）、「腎不全」（2 回目）、「胸水」、「胃腸出血」（2 回目）、及び「肝壊死」を発現した。

被験者は、翌年※ 3 月 21 日に精神状態の変化（医師報告事象名）、腹部膨満、及び「黄疸」のため救急治療室に行き、その後入院した。十二指腸潰瘍、「腹水」、「腎不全」、「肝不全」、「肝膿瘍」、及び原因不明の発熱に起因する「胃腸出血」が認められた。入院時に、「貧血」を併発していた。被験者は「肝不全」に対して、fradiomycin 500 mg 8 時間ごとの経口投与及び acetylcysteine 1200 mg 1 日 2 回の吸入による治療を受けた。発熱に対しても治療を受けたが、詳細の報告はない。穿刺も実施した。「貧血」に対して、血漿（2 単位）及び ferrous gluconate（1250 mg 12 時間ごとに 1 回）の静脈内投与による治療を受けた。「肝膿瘍」に対しては、tazobactam sodium／piperacillin sodium（Zosyn、225 mg 12 時間ごと）、levofloxacin（250 mg 1 日 1 回）、tigecycline（Tygacil、50 mg 12 時間ごとに 1 回）、及び cefepime（1 g 12 時間ごと）の静脈内投与、levofloxacin（Levaquin、500 mg 1 日 1 回）の経口投与による治療を受けた。「胃腸出血」に対しては、pantoprazole（40 mg 1 時間ごとに 1 回）の静脈内投与による治療を受けた。被験者は、 翌年※ 3 月 22 日に octreotide の静脈内投与による治療を受けた。翌年※ 3 月 24 日における被験者のヘモグロビン値は、8.5 であった（単位、基準値、更なる結果は提供されていない）。

被験者は 翌年※ 3 月 30 日に退院したが、息切れ及び全身性浮腫のため同日に再入院した。これらの事象は「腎不全」に起因するものと判断された。 翌年※ 4 月 1 日に実施した腹部 MRI の結果、広範囲に肝壊死が認められた。 翌年※ 4 月 1 日における被験者のビリルビン値は、27.9 mg/dL（基準値 : 0.1～1.2 mg/dL）と高い値を示した。 翌年※ 4 月 6 日に、「肝膿瘍」のドレナージを基に CT 検査を実施した。

被験者は「貧血」に対して、folic acid（Folvite、1 mg 1 日 1 回）の経口投与、「腹水」に対しては spironolactone（Aldactone、100 mg 1 日 2 回）の経口投与、「胃腸出血」に対して

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

は esomeprazole magnesium（Nexium、40 mg 1 日 2 回）の経口投与による治療を受けた。

被験者は 翌年※ 4 月 10 日に退院し、「肝不全」、「肝膿瘍」、「胃腸出血」、「腎不全」、及び「貧血」は回復したと判断された。

被験者は、翌年※ 4 月 14 日に「腎不全」（2 回目）、「胃腸出血」（2 回目）、「胸水」及び「肝壊死」を発現した。「腎不全」は、翌年※ 4 月 17 日に回復した。「腹水」は 翌年※ 5 月 3 日に回復し、「胃腸出血」は 翌年※ 5 月 4 日に回復した。「胸水」は 翌年※ 5 月 14 日に回復したと報告された。「肝壊死」は継続していた。

治験責任医師は、発現した重篤な有害事象と治験薬とは関連なしと判断した。更に、「肝不全」、「肝膿瘍」、「腎不全」、「胃腸出血」、及び「貧血」は、感染に起因するものと報告された。「胸水」、「腹水」、及び「肝壊死」のそのほかの要因は提供されていない。

重篤な有害事象発現期間中に、被験者は以下の非重篤の有害事象を発現していた。

有害事象（基本語）	重症度	発現日	転帰日
「脾腫」	軽度	同年※ 11 月 11 日	継続
「腹痛」	中等度	同年※ 12 月 8 日	継続
「膵機能不全」	軽度	翌年※ 1 月 6 日	不明
「鼓腸」	軽度	翌年※ 1 月 6 日	継続
「吸収不良」	軽度	翌年※ 1 月 6 日	継続
「高ビリルビン血症」	中等度	翌年※ 3 月 22 日	継続
「精神状態変化」	軽度	翌年※ 3 月 22 日	継続
「末梢性浮腫」	軽度	翌年※ 3 月 22 日	継続
「肺水腫」	軽度	翌年※ 3 月 24 日	継続
「低血圧」	軽度	翌年※ 3 月 22 日	継続
「悪心」	軽度	翌年※ 3 月 22 日	継続
「嘔吐」	軽度	翌年※ 3 月 22 日	継続
「脱水」	軽度	翌年※ 3 月 22 日	継続
「血小板減少症」	軽度	翌年※ 3 月 22 日	継続
「凝血異常」	軽度	翌年※ 3 月 22 日	継続
「黄疸」	軽度	翌年※ 3 月 22 日	継続

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

2.7.6.14.2　国内 001 試験

2.7.6.14.2.1　国内 001 試験で認められた死亡

該当症例なし

2.7.6.14.2.2　国内 001 試験で認められた重篤な有害事象

（1）登録番号：03-001

医師報告事象名	肝性脳症	発熱
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「肝性脳症」	「発熱」
発現日	同年※ 7 月 8 日	同年※ 7 月 14 日
転帰日	同年※ 7 月 26 日	同年※ 7 月 26 日
転帰	回復	回復
重症度	グレード 3	グレード 1
因果関係	否定できる	否定できない
重篤と判断した理由	入院	被験者は入院していたが、仮に外来として来院していれば、入院を要する事象であった

医師報告事象名	十二指腸狭窄	血中ビリルビン上昇
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「十二指腸狭窄」	「血中ビリルビン増加」
発現日	同年※ 10 月 20 日	同年※ 11 月 11 日
転帰日	同年※ 11 月 13 日	継続
転帰	軽快	未回復
重症度	グレード 3	グレード 4
因果関係	否定できる	否定できる
重篤と判断した理由	入院	入院期間の延長

被験者は 7[redacted]歳の日本人男性で、12 年前※ 4 月 4 日に腫瘍原発部位が膵臓である無症候性神経内分泌腫瘍（NET）と診断された。 同年※ 3 月 4 日に ATG 剤群のみの設定である本治験に登録された。本治験登録時の被験者の WHO パフォーマンスステータスは、2（In bed<50% of the time）であった。治験開始時の被験者の合併症は、「糖尿病」、「胃食道逆流性疾患」、「そう痒症」、下痢症（医師報告事象名）、腹水貯留（医師報告事象名）、「味覚異常」、「背部痛」、「筋骨格硬直」、「低アルブミン血症」、「感染性腸炎」、「不眠症」、「倦怠感」、「疲労」、「慢性腎不全」、「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」であった。既往歴は、「肝梗塞」及び「肝性脳症」であった。

重篤な有害事象発現期間中の併用薬は、rabeprazole sodium（Pariet）、bifidobacterium（Lac-B Tablet）、L-isoleucine／L-leucine／L-valine（Livact granules）、lactulose（Monilac）、mosapride citrate hydrate（Gasmotin）、rikkunshito extract（ツムラ六君子湯エキス顆粒）、furosemide（Lasix）、spironolactone（Aldactone-A tablets）、albumin tannate、clobetasol propionate（Dermovate ointment

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

cream）、heparinoid（Hirudoid soft ointment 0.3%）、prednisolone valerate acetate（Lidomex Kowa cream 0.3%）、betamethasone valerate／gentamicin sulfate（Rinderon-VG）、sodium gualenate hydrate（Azunol gargle liquid 4%）、magnesium oxide（Maglax Tab）、amino acid／glucose／electrolyte／vitamin（Bfluid injection）、soybean oil（Intralipos injection 10%）、loxoprofen sodium hydrate（Loxonin tape）、acetaminophen（Calonal tab.）、pancrelipase（LipaCreon）、zolpidem tartrate（Myslee tablets）、daikenchuto extract、potassium canrenoate（Soldactone for intravenous use）、lansoprazole（Takepron intravenous 30 mg）、insulin human（genetical recombination）（Humalin R）、soybean oil（Intralipos injection 20%）、saccharated iron oxide（Fesin）、menatetrenone（Kaytwo N）、alprostadil alfadex（Prostandin ointment）、pentazocine（Pentagin injection）、flomoxef sodium（Flumarin）、及び cefotaxime sodium（Claforan）であった。

被験者は、20[redacted]年 3 月 10 日から ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。同年※ 10 月 20 日に、9 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、同年※ 11 月 12 日に PD により治験を中止した。

5 回目の治験薬を投与した 同年※ 6 月 30 日から 8 日後（ 同年※ 7 月 8 日）に、被験者は意識レベル低下［Japan Coma Scale I-3 : 刺激しないでも覚醒している状態（自分の名前、生年月日が言えない)］のため救急外来を受診して入院し、「肝性脳症」と診断された。本事象による治験薬投与に対する措置は行われなかった。同日に併用薬の furosemide（Lasix）及び spironolactone（Aldactone-A tablets）の投与は一時中止したが、 同年※ 7 月 16 日に再開した。 同年※ 7 月 17 日に、albumin の投与を開始した。被験者の脱水改善のために補液を投与したが、腹水貯留（医師報告事象名）を発現したため、体重コントロールを行った。意識レベル及び肝機能データは改善し、被験者は 同年※ 7 月 26 日に退院したため、治験責任医師は同日に「肝性脳症」が回復したと判断した。治験責任医師は、本事象と治験薬との因果関係は否定でき、PD 及びこれまでの治療による肝機能障害に起因するものと判断した。

5 回目の治験薬を投与した 同年※ 6 月 30 日から 14 日後、「肝性脳症」による入院中の同年※ 7 月 14 日に、被験者の体温が 38.7°C に上昇し、「発熱」と診断された。治験責任医師は、被験者が外来患者であった場合、入院による治療が必要になる事象であるため、重篤と判断した。本事象による治験薬投与に対する措置は行われなかった。被験者は、同年※7 月 14 日から 同年※ 7 月 18 日まで抗生物質［tazobactam sodium／piperacillin sodium（Zosyn)］投与による治療を受けた。また、同年※ 7 月 14 日に血液検査及び尿培養検査、同年※ 7 月 17 日に塗沫・培養検査及び糞便培養検査を実施し、いずれの結果も陰性であった。 同年※ 7 月 14 日に X 線検査を実施したが、炎症所見は認められなかった。治験責任医師は、抗生物質投与終了後に炎症所見が改善し、被験者が退院したため、 同年※ 7 月 26 日に回復したと判断した。治験責任医師は、IRB の指摘、本治験の因果関係判定基準及び「発熱」の原因が不明である点を検討し、治験薬のほかに併用薬や患者背景などの事象の原因と考えられるリスク因子が認められないことから、本事象と治験薬との因果関係は否定できないと判断した。

9 回目の治験薬を投与した 同年※ 10 月 20 日に、被験者は食事摂取量低下及び体重減少

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

傾向による栄養状態低下のため入院し、「十二指腸狭窄」と診断された。本事象は、本治験参加前から指摘されていた。本事象による治験薬投与に対する措置は行われなかった。被験者は、 同年※ 10 月 22 日に補液による治療を開始した。 同年※ 10 月 23 日に胃管留置、 同年※ 10 月 27 日に上部消化管内視鏡検査、 同年※ 10 月 28 日に上部消化管造影及び病理検査、同年※ 10 月 31 日に造影 MRI 検査、 同年※ 11 月 4 日に金属アーチファクト軽減造影 CT 検査を実施した。これらの結果から、「十二指腸狭窄」及び腹水貯留（医師報告事象名）が認められた。「腫瘤」は認められなかった。 同年※ 11 月 5 日に十二指腸ステント挿入を実施し、 同年※ 11 月 12 日に流動食を開始した。被験者は、同日に PD により治験を中止した。治験中止時の本事象の転帰は軽快であり、被験者の治験中止に伴い、追跡を終了した。治験責任医師は、本事象は 2009 年に実施した膵頭部放射線治療に起因すると考えられ、治験薬との因果関係は否定できると判断した。

9 回目の治験薬を投与した 同年※ 10 月 20 日から 22 日後で、「十二指腸狭窄」による入院中の 同年※ 11 月 11 日に、「血中ビリルビン増加」（総ビリルビン：11.3 mg/dL、直接ビリルビン：7.5 mg/dL）が認められ、入院の延長が必要と判断された。被験者の血中ビリルビンは、本治験参加以前から、軽度に高値の状態が継続していた。被験者は本事象発現後、 同年※ 11 月 12 日に PD により治験を中止した。中止時に、本事象は未回復であり、被験者の中止に伴い、転帰は悪化のまま追跡を終了した。治験責任医師は、本事象と治験薬との因果関係は否定でき、PD に起因するものと判断した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（2）登録番号：05-002

医師報告事象名	総胆管結石
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「胆管結石」
発現日	同年※ 7 月 14 日
転帰日	同年※ 7 月 28 日
転帰	回復
重症度	グレード 2
因果関係	否定できない
重篤と判断した理由	入院

被験者は 7[redacted]歳の日本人男性で、 前年※ 12 月（日付不明）に腫瘍原発部位が膵臓である無症候性 NET と診断された。 同年※ 1 月 23 日に ATG 剤群のみの設定である本治験に登録された。治験開始時の被験者の合併症は、「高血圧」、「2 型糖尿病」、「期外収縮」、「不眠症」、「便秘」、「関節痛」、「皮膚乾燥」、及び「疼痛」であった。 7 年前※ に、胆嚢摘出［胆石（医師報告事象名）］を実施した。

重篤な有害事象発現時の併用薬は、amlodipine besilate（Norvasc OD tablets）、candesartan cilexetil（Blopress tablets 4）、rabeprazole sodium（Pariet）、vildagliptin（Equa tablets 50 mg）、mexiletine hydrochloride（Mexitil capsules 100 mg）、mosapride citrate hydrate（Gasmotin）、magnesium oxide（Maglax tab. 330 mg）、brotizolam（Lendormin D tablets 0.25 mg）、loxoprofen sodium hydrate（Loxonin tape）、insulin aspart（genetical recombination）（NovoRapid FlexPen）、insulin glargine（genetical recombination）（Lantus）、sennoside（Pursennid tablets 12 mg）、loxoprofen sodium hydrate（Loxoprofen tab. 60 mg「EMEC」）、betamethasone butyrate propionate（Antebate ointment 0.05%）、teprenone（Teprenone capsules 50 mg TOWA）、verapamil hydrochloride（Vasolan）、pilsicainide hydrochloride hydrate（Sunrythm capsules）、非ピリン系感冒剤顆粒（PL）、及び acetaminophen（Calonal tab.）であった。

被験者は、20[redacted]年 1 月 24 日から ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。

7 回目の治験薬投与を実施した 同年※ 7 月 14 日に、腹部エコーを実施した。その結果、同日に「胆管結石」が認められた。内視鏡的逆行性胆管膵管造影（ERCP）下での採石を実施するため、被験者は 同年※ 7 月 21 日に入院した。本事象による治験薬投与に対する措置は行われなかった。 同年※ 7 月 22 日に ERCP を実施し、内視鏡的経鼻胆道ドレナージを開始した。同年※ 7 月 24 日に被験者から内視鏡的経鼻胆道ドレーンを除去した後に、顕著な変化や血液検査所見の異常は認められなかったため、治験責任医師は採石できたと判断した。したがって、治験責任医師は、本事象は 同年※ 7 月 28 日に回復したと判断した。治験責任医師は、本事象は治験薬投与後に発生したこと、本治験薬の 5%以上で発現する副作用として報告されていることから、治験薬との因果関係は否定できないと判断した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（3）登録番号：07-003

医師報告事象名	熱発
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「発熱」
発現日	同年※ 10 月 22 日
転帰日	同年※ 11 月 1 日
転帰	回復
重症度	グレード 1
因果関係	否定できる
重篤と判断した理由	入院

被験者は 6[redacted]歳の日本人男性で、 前年※ 2 月（日付不明）に腫瘍原発部位が直腸である NET と診断された。 同年※ 5 月 21 日に ATG 剤群のみの設定である本治験に登録された。被験者の治験開始時の合併症は、「2 型糖尿病」、「腎盂腎炎」（結石性）、及び「尿管結石」（右）であり、既往歴は「直腸癌」及び「高血圧」であった。

重篤な有害事象発現時の併用薬は、diclofenac sodium（Voltaren Suppo）、loxoprofen sodium hydrate（Loxonin tablets）、liraglutide（genetical recombination）（Victoza）、alogliptin benzoate（Nesina tablets）、pioglitazone hydrochloride（Actos tablets）、voglibose（Basen OD tablets）、insulin human（genetical recombination）（Novolin 30R FlexPen）、及び insulin aspart（genetical recombination）（NovoRapid FlexPen）であった。

被験者は、20[redacted]年 5 月 28 日から ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。

6 回目の治験薬を投与した 同年※ 10 月 15 日から 7 日後（ 同年※ 10 月 22 日）に、被験者の体温は 38.9°C に上昇し、「発熱」が認められた。同日に、肝機能増悪［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）：113 U/L、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）：96 U/L、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（GGT）：596 U/L、アルカリホスファターゼ（ALP）：1105 U/L］も認められ、被験者は精査のため入院した。「発熱」による治験薬投与に対する措置は行われなかった。被験者は、同日から diclofenac sodium（Voltaren Suppo）25 mg、sodium chloride 100 mL、及び抗生物質［sulbactam sodium／cefoperazone sodium（Cefon）］1 g 1 日 3 回投与による治療を開始した。同日に、血液培養検査、尿培養検査、超音波検査などの検査を実施した結果、「感染」の徴候は認められなかった。 同年※ 10 月 23 日に頚部から骨盤部の CT 造影検査を実施した結果、肝臓に「腫瘤」と「腹水」が認められた。同日に、loxoprofen sodium hydrate（Loxonin）及び lansoprazole（Takepron）の 1 日 3 回の投与を開始した。 同年※ 10 月 24 日に心エコーを実施した結果、バイタルサインが安定していた。治験責任医師は、「発熱」は原疾患に起因すると考え、 同年※ 10 月 27 日に抗生物質の投与を中止した。 同年※ 11 月 1 日以降に被験者の体温が平熱で安定したため、治験責任医師は同日に回復したと判断した。治験責任医師は、本事象と治験薬との因果関係は否定でき、原疾患に起因するものと判断した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（4）登録番号：07-005

医師報告事象名	食欲不振
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「食欲減退」
発現日	同年※ 12 月 28 日
転帰日	翌年※ 1 月 16 日
転帰	回復
重症度	グレード 3
因果関係	否定できる
重篤と判断した理由	入院

被験者は 6[redacted]歳の日本人男性で、14 年前※12 月（日付不明）に腫瘍原発部位が気管支である NET と診断された。同年※ 10 月 17 日に ATG 剤群のみの設定である本治験に登録された。治験開始時の被験者の合併症は、「不眠症」、「下痢」、カルチノイド肝転移（医師報告事象名）、及びカルチノイド骨転移（医師報告事象名）であった。既往歴は肺カルチノイド（医師報告事象名）、「胆石症」、及び「胆嚢炎」であった。13 年前※ 3 月 5 日に左肺下葉切除（医師報告事象名）及び縦隔リンパ節郭清術（医師報告事象名）、6 年前※ から 同年※ までに肝動脈塞栓術（医師報告事象名）を 6 回実施した。

重篤な有害事象発現時の併用薬は、loxoprofen sodium hydrate（Loxoprofen tab. 60 mg「EMEC」）、zoledronic acid hydrate（Zometa for i.v. infusion 4 mg／5 mL）、rebamipide（Rebamipide）、及び zolpidem tartrate（Myslee tablets 10 mg）であった。

被験者は、20[redacted]年 10 月 21 日から ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。

3 回目の治験薬を投与した 同年※ 12 月 17 日から 11 日後（ 同年※ 12 月 28 日）に、被験者は「食欲減退」及び全身倦怠感（医師報告事象名）の症状を発現した。 翌年※ 1 月 9 日に治験薬投与開始 12 週後の骨シンチグラフィー検査のために来院した際、肝腫瘍の増大及び顕著な痩せが認められたため、被験者は緊急入院した。被験者は同日の夕方に「発熱」（38.5°C）を発現し、同日に、血液培養検査を実施した。「食欲減退」による治験薬投与に対する措置は行われず、被験者は glucose lactated Ringer's solution（Solulact D）、thiamine disulfide／pyridoxine hydrochloride／hydroxocobalamin acetate（Neolamin 3B intraveneous）、及び amino acid／glucose／electrolyte／vitamin（Bfluid injection）による治療を受けた。また、翌年※ 1 月 10 日から 翌年※ 1 月 14 日まで、sulbactam sodium／cefoperazone sodium（Cefon）1 日 3 回投与による治療も受けた。被験者は 翌年※ 1 月 13 日に病院食を約 50%～100%摂取できるようになったため、輸液投与を中止した。被験者は栄養指導の後に退院したため、治験責任医師は 翌年※ 1 月 16 日に「食欲減退」が回復したと判断した。被験者の体温も、翌年※ 1 月 15 日から 35°C～36°C で安定していた。治験責任医師は、「食欲減退」は PD に起因するものであり、治験薬との因果関係は否定できると判断した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

2.7.6.14.3　国内 002 試験

2.7.6.14.3.1　国内 002 試験で認められた死亡

該当症例なし

2.7.6.14.3.2　国内 002 試験で認められた重篤な有害事象

（1）登録番号：07-001

医師報告事象名	副甲状腺摘出術	交通事故
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「副甲状腺摘出」	「交通事故」
発現日	翌年※ 7 月 2 日	翌年※ 7 月 9 日
転帰日	翌年※ 7 月 8 日	翌年※ 7 月 9 日
転帰	回復	回復
重症度	グレード 3	グレード 3
因果関係	否定できる	否定できる
重篤と判断した理由	入院	入院が必要と判断された（被験者の希望により入院せず）

被験者は 4[redacted]歳の日本人男性で、7 年前※ 7 月（日付不明）に腫瘍原発部位が膵臓である無症候性神経内分泌腫瘍（NET）と診断された。同年※ 5 月 8 日にランレオチドオートゲル剤（ATG 剤）群のみの設定である本治験に登録された。本治験登録時の被験者の WHO パフォーマンスステータスは、0（まったく問題なく活動できる。発症前と同じ日常生活が制限なく行える）であった。治験開始時の合併症は、「副甲状腺機能亢進症」、「副腎腺腫」、「耳鳴」、「2 型糖尿病」、「高カルシウム血症」、「プロラクチン産生腫瘍」、及び「高脂血症」であった。

最初の重篤な有害事象発現時までに使用していた併用薬は、ボグリボース OD、グリメピリド、パリエット、グラクティブ、レバミピド、パーロデル、チザニジン、アプルウェイ、トラムセットであった。

被験者は、20[redacted]年 5 月 13 日から ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。

15 回目の治験薬投与日の 29 日後（治験薬投与開始から 416 日目）である 翌年※ 7 月 2 日に被験者は「副甲状腺腺腫摘出」のため入院した。治験薬の中止又は減量は不要とされた。本事象に伴い高カルシウム血症を認めていたため治験責任医師は 6 年前※ より手術を被験者に勧めていた。今回の入院は治験開始前から予測されていたものであり、治験責任医師は治験薬との因果関係は否定できると判断した。事象発現 7 日後に退院し本事象は回復したと治験責任医師は判断した。

15 回目の治験薬投与日の 36 日後（治験薬投与開始から 423 日目）である 翌年※ 7 月 9 日に被験者は運転中の足の痙攣が原因で「交通事故」を起こし、搬送先の他院で入院が必要と判断された（被験者の希望により入院せず）。痙攣を伴う既往歴はなく、他院で下垂体卒中が疑われ頭部 CT 検査、MRI 検査、及び採血が行われた。治験薬の中止又は減量は不要とされた。検査の結果異常所見は認められなかったことから下垂体卒中が痙攣の原因とは考えられにくく、また副甲状腺腺腫摘出後に低カルシウム血症を発現しカルシウム補正を行っていたことから、カルシウム値が

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

日内変動で低下したことによる痙攣を疑うとし、治験責任医師は治験薬との因果関係は否定できると判断した。本事象は事象発現日当日に回復したと治験責任医師は判断した。

（2）登録番号：10-004

医師報告事象名	逆行性胆管炎	肝膿瘍
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 16.0 版）	「胆管炎」	「肝膿瘍」
発現日	翌年※ 9 月 18 日	翌年※ 10 月 24 日
転帰日	翌年※ 10 月 16 日	データカットオフ時点（2015 年 12 月 [redacted]日）で継続中
転帰	回復	不変
重症度	グレード 2	グレード 3
因果関係	否定できる	否定できる
重篤と判断した理由	入院	入院

被験者は 5[redacted]歳の日本人男性で、23 年前※（月日不明）に腫瘍原発部位が膵臓である MEN type1 と診断された。同年※ 4 月 17 日に ATG 剤群のみの設定である本治験に登録された。

治験開始時の合併症は、「慢性胆管炎」、「慢性膵炎」、「胃炎」、「2 型糖尿病」、「不安障害」、「プロラクチン産生腫瘍」、「胃食道逆流性疾患」、「過敏性腸症候群」、「骨粗鬆症」、「腎結石症」、「良性前立腺肥大症」、「ラクナ梗塞」、「唾液腺新生物」、「高血圧」、「筋肉痛」、及び「尿管結石」であった。3 年前※ 9 月 30 日に亜全胃温存膵頭十二指腸切除術（医師報告事象名）を実施した。被験者は、20[redacted]年 5 月 1 日から ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。

被験者は、18 回目の治験薬投与日の 35 日後（治験薬投与開始から 506 日目）である 翌年※ 9 月 18 日に「胆管炎」のため入院した。上腹部痛の出現、血液検査での炎症反応の上昇、エコー上での胆管炎の所見を認めたため、治験薬の投与を 1 回休薬し同日他院に入院した。入院後、絶食の上 TAZ/PIPC（タゾバクタム／ピペラシリン）投与を開始し、翌年※ 9 月 30 日に終了した。翌年※10 月 14 日に事象は軽快したため退院したのち、治験薬投与開始 56 週後の検査のため来院した事象発現 29 日後である 翌年※ 10 月 16 日に、炎症反応の改善を認めたことより治験責任医師は回復と判断した。同日、治験薬の投与を再開した。本事象は原疾患の術後の合併症による逆行性の胆管炎であり、治験薬との因果関係は否定できると治験責任医師は判断した。重篤な有害事象発現時の併用薬は、アマリール、パーロデル、ルボックス、パリエット、ウルソ、ガスロン N-OD、ガスモチン、ミヤ BM、リパクレオンカプセル、テネリア、カモスタットメシル酸塩、レバミピド、アルファカルシドールカプセル、マグラックスであった。

被験者は、19 回目の治験薬投与日の 8 日後（治験薬投与開始から 542 日目）である 翌年※ 10 月 24 日に「肝膿瘍」のため他院に入院した。翌年※ 10 月 26 日には CRP の上昇、並びに造影 CT 上での肝右葉から肝表面の多発膿瘍及び肝表面から右横隔膜膿瘍を疑う所見を認めた。翌年※ 10 月 27 日に被験者は当該治験実施医療機関へ転院し、膿瘍ドレナージを施行、抗生剤投与を開始した。本事象の発現により 翌年※ 11 月 13 日に予定していた治験薬の投与は一時的に延期され、許容範囲内である 翌年※ 11 月 17 日に実施された。治験責任医師は、原疾患の術後の合併症による肝膿瘍であり、治験薬との因果関係は否定できると判断した。事象発現 44 日後であるデータカットオフ時点で、本事象は不変であると治験責任医師は判断した。重篤な有害事象発現時の併用薬

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

は、アマリール、パーロデル、ルボックス、パリエット、ウルソ、ガスロン N-OD、ガスモチン、ミヤ BM、リパクレオンカプセル、テネリア、カモスタットメシル酸塩、レバミピド、アルファカルシドールカプセル、マグラックス、スルペラゾン、メロペン、ダラシン、ロキソプロフェン、カロナール、クラビット、センノシド、テレミン、ワソラン、フィニバックス、ラクテック、ソリューゲン、ペンタジン、アタラックス P、クリダマイシン、アセリオ、ビーフリード、ノボリン R、ロピオン、ピーエヌツイン、マルタミン、メドレニック、及びワイスタールであった。

2.7.6.14.4　海外 166 試験

2.7.6.14.4.1　海外 166 試験で認められた死亡

（1）被験者 ID：03400900003

医師報告事象名	胆嚢瘻孔
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 11.1 版）	「胆嚢瘻」
発現日	同年※ 9 月 25 日
転帰日	翌年※ 1 月 15 日
転帰	死亡
重症度	重度
因果関係	関連なし

海外 166 試験では因果関係を「関連なし（Not Related）」及び「関連あり（Probable、Possible、及び Non-assessable）」と定義した。

被験者は 5[redacted]歳の白人男性で、腫瘍原発部位が前腸である進行性神経内分泌腫瘍（NET）患者であり、 同年※ 5 月 18 日に ATG 剤群のみの設定である本治験に登録された。被験者の病歴（既往歴／合併症／手術歴）は、「胆汁うっ滞」及び γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（GGT）上昇（医師報告事象名）であった。また、 前年※ 11 月 14 日に実施した部分切除に起因する「瘻孔」が認められた。被験者の併用薬は lorazepam であった。被験者は、20[redacted]年 5 月 18 日から ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。被験者は、 同年※ 10 月 26 日に PD により治験を中止した。

直近の治験薬投与から 18 日後　同年※ 9 月 25 日）に、被験者は腹痛を発現し、「瘻孔」悪化の経過観察のため入院した。同日に実施した腹部超音波検査で、複数の肝転移に対する肝右葉転移巣切除術に起因する変化が認められた。本事象は重度の「胆嚢瘻」と報告された。

被験者は、 翌年※ 1 月 15 日に全身状態が悪化し、死亡した。剖検は実施していない。治験責任医師は、「胆嚢瘻」と治験薬とは関連なしと判断した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（2）被験者 ID：03402500030

医師報告事象名	腸閉鎖
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 11.1 版）	「腸閉塞」
発現日	同年※ 3 月 22 日
転帰日	同年※ 4 月 4 日
転帰	死亡
重症度	重度
因果関係	関連なし

被験者は 5[redacted]歳の白人男性で、腫瘍原発部位が中腸である進行性 NET 患者であり、 同年※2 月 18 日に ATG 剤群のみの設定である本治験に登録された。被験者の病歴（既往歴／合併症／手術歴）は、「包虫症」、「てんかん」、「貧血」、「腹痛」、「肝不全」、及び「胃腸感染」であった。被験者の併用薬は、metamizole magnesium 及び furosemide であった。被験者は、20[redacted]年 2 月 24 日から ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。

治験薬投与開始から 26 日後（ 同年※ 3 月 22 日）に、被験者は PD が原因と疑われる重度の「腸閉塞」を発現し、入院した。徴候及び症状として経口免疫寛容破綻、腹痛、及び嘔吐が認められた。同日に実施した胸部及び腹部の X 線検査で小腸の拡張が認められ、更に PD による不可逆性の代謝性脳症も認められた。被験者は、amoxicillin／clavulanate、sulfamethoxazole／trimethoprim（Bactrim）、fentanyl、metoclopramide、pantoprazole sodium、及び furosemide による治療を受け、絶食を実施した。

同年※ 3 月 25 日に、2 回目かつ最終の治験薬を投与した。被験者は、 同年※ 4 月 4 日に「腸閉塞」のため死亡した。治験責任医師は、本事象と治験薬とは関連なしと判断した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

2.7.6.14.4.2　海外 166 試験で認められた重篤な有害事象

（1）被験者 ID：03400600024

医師記載用語	腸管亜閉塞	急性腎不全
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 11.1 版）	「腸閉塞」	「急性腎不全」
発現日	同年※ 6 月 19 日	翌年※ 1 月 10 日
転帰日	同年※ 6 月 22 日	翌年※ 1 月 22 日
転帰	回復（後遺症なし）	回復（後遺症なし）
重症度	中等度	中等度
因果関係	関連なし	関連あり

海外 166 試験では因果関係を「関連なし（Not Related）」及び「関連あり（Probable、Possible、及び Non-assessable）」と定義した。

被験者は 6[redacted]歳の白人女性で、腫瘍原発部位が前腸である進行性神経内分泌腫瘍（NET）患者であり、同年※ 3 月 14 日に ATG 剤群のみの設定である本治験に登録された。被験者の病歴（既往歴／合併症／手術歴）は、化学物質による食道炎（医師報告事象名）、「1 型糖尿病」、及び「膵頭十二指腸切除術」であった。被験者の併用薬は calcium、insulin、及び pancreatin であった。被験者は、20[redacted]年 3 月 19 日から ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。被験者は、翌年※ 1 月 10 日に「急性腎不全」により治験を中止した。

直近の治験薬投与の翌日（同年※ 6 月 19 日）に、被験者は腹痛のため入院した。同年※6 月 20 日に実施した腹部 X 線検査で、中等度の「腸閉塞」が確認された。被験者は、直ちに corticoids、抗生物質、及び絶食による治療を受けた。同年※ 6 月 21 日に、omeprazole の投与を開始した。本事象は、同年※ 6 月 22 日に後遺症を伴わずに回復した。治験責任医師は、本事象と治験薬とは関連なしと判断した。

直近の治験薬投与から 26 日後（翌年※ 1 月 10 日）に、被験者はたん白尿を伴う中等度の「急性腎不全」を発現し、入院した。入院中に実施した腹部超音波検査で複数の両側肝転移が認められ、胸部 X 線検査で両側胸水が認められた。被験者のクレアチニン濃度は 2.30 mg/dL、総たん白量は 4.2 g/dL、カリウム値は 6.1 meq/L であった。腎生検の結果、微小変化糸球体腎炎が確認された。被験者は「急性腎不全」に対して、corticoids 及びアンジオテンシン変換酵素（ACEs）による治療を受けた。翌年※ 1 月 10 日に、治験薬の投与中止を決定した。

「急性腎不全」は、翌年※ 1 月 22 日に後遺症を伴わずに回復した。腎機能の回復及びクレアチニン濃度の正常化が認められ、ネフローゼ症候群は良好にコントロールされた。治験責任医師は、本事象と治験薬とは関連ありと判断した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（2）被験者 ID：03400600026

医師報告事象名	足関節部骨折	左内果部の潰瘍
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 11.1 版）	「足関節部骨折」	「皮膚潰瘍」
発現日	翌年※ 4 月 4 日	翌年※ 6 月 4 日
転帰日	翌年※ 4 月 8 日	翌年※ 7 月 10 日
転帰	回復（後遺症なし）	回復（後遺症なし）
重症度	重度	重度
因果関係	関連なし	関連なし

被験者は 7[redacted]歳の白人女性で、腫瘍原発部位が前腸である進行性 NET 患者であり、 同年※5 月 9 日に ATG 剤群のみの設定である本治験に登録された。被験者の病歴（既往歴／合併症／手術歴）は、「胆石症」、「骨関節炎」、「胆嚢切除」、「憩室炎」、「うつ病」、及び「高血圧」であった。被験者の併用薬は lorazepam、zolpidem、amiloride、omeprazole、及び paroxetine hydrochloride であった。被験者は、20[redacted]年 5 月 16 日から ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。被験者は、 翌年※ 9 月 17 日に PD により治験を中止した。

直近の治験薬投与から 15 日後（ 翌年※ 4 月 4 日）に、被験者は重度の「足関節部骨折」のため入院し、骨接合を実施した。被験者は、acetaminophen、cefazolin、metamizole magnesium、enoxaparin sodium、及び esomeprazole による治療を受けた。本事象は、 翌年※ 4 月 8 日に後遺症を伴わずに回復した。治験責任医師は、本事象と治験薬とは関連なしと判断した。

直近の治験薬投与から 20 日後（ 翌年※ 6 月 4 日）に、被験者は重度の「皮膚潰瘍」（左内果部）のため入院し、同日に皮膚移植を実施した。被験者は、nadroparin calcium、lorazepam、enoxaparin sodium、及び acetaminophen による治療を受けた。本事象は、 翌年※ 7 月 10 日に後遺症を伴わずに回復した。治験責任医師は、本事象と治験薬とは関連なしと判断した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（3）被験者 ID：03401200025

医師報告事象名	虫垂炎
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 11.1 版）	「虫垂炎」
発現日	翌年※ 3 月 14 日
転帰日	翌年※ 3 月 26 日
転帰	回復（後遺症あり）
重症度	中等度
因果関係	関連なし

被験者は 6[redacted]歳の白人男性で、腫瘍原発部位が中腸である進行性 NET 患者であり、 同年※4 月 15 日に ATG 剤群のみの設定である本治験に登録された。被験者の病歴（既往歴／合併症／手術歴）は、「痛風」、「慢性閉塞性肺疾患」、「高血圧」、「急性心筋梗塞」、「心房細動」、「脳幹梗塞」、及び「高脂血症」であった。被験者の併用薬は colchicines、tiotropium bromide、verapamil hydrochloride、omeprazole、acenocoumarol、digoxin、fluvastatin sodium、aspirin、allopurinol、及び torasemide であった。被験者は、20[redacted]年 4 月 22 日から ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。被験者は、 翌年※ 6 月 16 日に PD により治験を中止した。

治験薬投与から 19 日後（ 翌年※ 3 月 14 日）に、被験者は腹痛が 72 時間継続していたため入院した。腹部超音波検査及び CT スキャンにより、中等度の「虫垂炎」と診断された。被験者は本事象に対して、輸液及び抗生物質の静脈内投与による治療を受けた。更に、metronidazole、enoxaparin sodium、tobramycin sulfate、pantoprazole、及び metamizole magnesium による治療も受けた。外科手術は実施しなかった。被験者は、 翌年※ 3 月 26 日に後遺症を伴って回復したと判断された。治験責任医師は、本事象と治験薬とは関連なしと判断した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

（4）被験者 ID：03402000019

医師報告事象名	粘着包帯による急性腸閉塞
MedDRA 事象名・基本語（MedDRA 第 11.1 版）	「腸閉塞」
発現日	翌年※ 1 月 10 日
転帰日	翌年※ 1 月 22 日
転帰	回復（後遺症なし）
重症度	重度
因果関係	関連なし

被験者は 6[redacted]歳の白人男性で、腫瘍原発部位が不明である進行性 NET 患者であり、 同年※10 月 24 日に ATG 剤群のみの設定である本治験に登録された。被験者の病歴（既往歴／合併症／手術歴）は、末梢性浮腫（医師報告事象名）、「薬物過敏症」、「腎嚢胞」、「慢性閉塞性肺疾患」、「虫垂切除」、及び「裂孔ヘルニア」であった。被験者の併用薬は ipratropium bromide、almagate、dalteparin sodium、desloratadine、及び omeprazole であった。

被験者は、20[redacted]年 10 月 30 日から ATG 剤 120 mg の 4 週ごとの深部皮下投与を開始した。被験者は、 翌年※ 7 月 24 日に PD により治験を中止した。

直近の治験薬投与から 20 日後（ 翌年※ 1 月 10 日）に、被験者は「嘔吐」及び「腹痛」を発現した。 翌年※ 1 月 11 日の臨床検査の結果は、基準値内であった。腹部画像で重度の「腸閉塞」が示唆されたため、被験者は 翌年※ 1 月 12 日に入院した。同日に腹部画像を再度撮影したが、結果は入手していない。被験者は、acetaminophen、scopolamine butylbromide、lorazepam、β-lactamase inhibitor、dexamethasone、morphine hydrochloride、pantoprazole、vitamin K NOS、及び dalteparin による治療を受けた。

翌年※ 1 月 15 日に、開腹し除圧術を実施した。被験者は、翌年※ 1 月 22 日に後遺症を伴わずに回復したと判断され、退院した。治験責任医師は、「腸閉塞」と治験薬とは関連なしと判断した。

※一部変更承認情報提供時に置き換えた

2.7.6.15　付録

付録 2.7.6.15-1　1 名以上の被験者に発現した有害事象（海外 726 試験）

System organ class	ATG 剤 120 mg (N=101)		プラセボ (N=103)	
Preferred term	n	(%)	n	(%)
Any treatment emergent adverse event	89	(88.1)	93	(90.3)
Gastrointestinal disorders	68	(67.3)	65	(63.1)
Diarrhoea	35	(34.7)	36	(35.0)
Abdominal pain	24	(23.8)	17	(16.5)
Vomiting	19	(18.8)	9	(8.7)
Nausea	14	(13.9)	14	(13.6)
Flatulence	12	(11.9)	9	(8.7)
Constipation	12	(11.9)	13	(12.6)
Abdominal pain upper	8	(7.9)	8	(7.8)
Abdominal discomfort	5	(5.0)	3	(2.9)
Abdominal distension	4	(4.0)	5	(4.9)
Pancreatic insufficiency	4	(4.0)	3	(2.9)
Dry mouth	3	(3.0)	2	(1.9)
Dyspepsia	3	(3.0)	6	(5.8)
Abdominal pain lower	2	(2.0)	2	(1.9)
Dysphagia	2	(2.0)	2	(1.9)
Gastritis	2	(2.0)	3	(2.9)
Intestinal obstruction	2	(2.0)	1	(1.0)
Rectal haemorrhage	2	(2.0)	3	(2.9)
Steatorrhoea	2	(2.0)	1	(1.0)
Abdominal rigidity	1	(1.0)	0	0
Abnormal faeces	1	(1.0)	0	0
Anorectal discomfort	1	(1.0)	0	0
Ascites	1	(1.0)	2	(1.9)
Change of bowel habit	1	(1.0)	1	(1.0)
Cheilitis	1	(1.0)	1	(1.0)
Defaecation urgency	1	(1.0)	0	0
Diverticulum	1	(1.0)	2	(1.9)
Duodenal ulcer	1	(1.0)	1	(1.0)
Faeces pale	1	(1.0)	0	0
Food poisoning	1	(1.0)	1	(1.0)
Frequent bowel movements	1	(1.0)	0	0
Gastrointestinal motility disorder	1	(1.0)	0	0
Gingival inflammation	1	(1.0)	0	0
Haematemesis	1	(1.0)	1	(1.0)
Hiatus hernia	1	(1.0)	0	0
Ileus	1	(1.0)	0	0
Malabsorption	1	(1.0)	1	(1.0)
Sensitivity of teeth	1	(1.0)	0	0
Faeces discoloured	1	(1.0)	1	(1.0)
Gastrointestinal haemorrhage	1	(1.0)	2	(1.9)
Glossodynia	1	(1.0)	0	0
Small intestinal obstruction	1	(1.0)	0	0
Tongue dry	1	(1.0)	0	0
Dental caries	0		1	(1.0)
Diarrhoea haemorrhagic	0		1	(1.0)
Faeces hard	0		1	(1.0)

N＝各群の被験者数、n＝評価のある被験者数
事象名：MedDRA Version 16.0
出典：［5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Table 14.3.1.2］

付録 2.7.6.15-1　1 名以上の被験者に発現した有害事象（海外 726 試験）（続き）

System organ class	ATG 剤 120 mg (N=101)		プラセボ (N=103)	
Preferred term	n	(%)	n	(%)
Gastric ulcer	0		2	(1.9)
Gastrointestinal pain	0		1	(1.0)
Gastrooesophageal reflux disease	0		3	(2.9)
Haemorrhoids	0		6	(5.8)
Inguinal hernia	0		1	(1.0)
Large intestine perforation	0		1	(1.0)
Large intestine polyp	0		2	(1.9)
Lip dry	0		1	(1.0)
Mouth haemorrhage	0		1	(1.0)
Odynophagia	0		1	(1.0)
Pancreatitis	0		1	(1.0)
Perianal erythema	0		1	(1.0)
Tooth disorder	0		1	(1.0)
Toothache	0		1	(1.0)
Infections and infestations	41	(40.6)	46	(44.7)
Nasopharyngitis	9	(8.9)	16	(15.5)
Urinary tract infection	9	(8.9)	9	(8.7)
Bronchitis	4	(4.0)	3	(2.9)
Escherichia urinary tract infection	3	(3.0)	0	0
Ear infection	2	(2.0)	0	0
Herpes zoster	2	(2.0)	1	(1.0)
Influenza	2	(2.0)	0	0
Liver abscess	2	(2.0)	0	0
Lower respiratory tract infection	2	(2.0)	3	(2.9)
Pneumonia	2	(2.0)	2	(1.9)
Sepsis	2	(2.0)	0	0
Cystitis	2	(2.0)	0	0
Upper respiratory tract infection	2	(2.0)	6	(5.8)
Catheter site abscess	1	(1.0)	0	0
Cellulitis	1	(1.0)	0	0
Cystitis escherichia	1	(1.0)	0	0
Diverticulitis	1	(1.0)	0	0
Eye infection	1	(1.0)	1	(1.0)
Folliculitis	1	(1.0)	1	(1.0)
Fungal skin infection	1	(1.0)	1	(1.0)
Gastroenteritis	1	(1.0)	4	(3.9)
Gastroenteritis norovirus	1	(1.0)	0	0
Infected dermal cyst	1	(1.0)	0	0
Injection site infection	1	(1.0)	0	0
Onychomycosis	1	(1.0)	0	0
Oral candidiasis	1	(1.0)	1	(1.0)
Pharyngitis	1	(1.0)	0	0
Respiratory tract infection	1	(1.0)	0	0
Sinusitis	1	(1.0)	2	(1.9)
Small intestinal bacterial overgrowth	1	(1.0)	0	0
Tonsillitis	1	(1.0)	0	0
Tooth infection	1	(1.0)	2	(1.9)
Tracheitis	1	(1.0)	0	0
Viral infection	1	(1.0)	0	0
Orchitis	1	(1.0)	0	0

N＝各群の被験者数、n＝評価のある被験者数
事象名：MedDRA Version 16.0
出典：［5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Table 14.3.1.2］

付録 2.7.6.15-1　1 名以上の被験者に発現した有害事象（海外 726 試験）（続き）

System organ class Preferred term	ATG 剤 120 mg (N=101)		プラセボ (N=103)	
	n	(%)	n	(%)
Abscess jaw	0		1	(1.0)
Conjunctivitis infective	0		1	(1.0)
Diarrhoea infectious	0		1	(1.0)
Eyelid infection	0		1	(1.0)
Fungal oesophagitis	0		1	(1.0)
Gastrointestinal viral infection	0		1	(1.0)
Kidney infection	0		1	(1.0)
Laryngitis	0		1	(1.0)
Lyme disease	0		1	(1.0)
Pulmonary tuberculosis	0		1	(1.0)
Rhinitis	0		1	(1.0)
Tinea pedis	0		1	(1.0)
Tooth abscess	0		3	(2.9)
Urosepsis	0		1	(1.0)
General disorders and administration site conditions	36	(35.6)	43	(41.7)
Fatigue	10	(9.9)	15	(14.6)
Asthenia	8	(7.9)	5	(4.9)
Injection site pain	8	(7.9)	4	(3.9)
Oedema peripheral	5	(5.0)	7	(6.8)
Injection site induration	4	(4.0)	0	0
Pyrexia	4	(4.0)	6	(5.8)
Injection site pruritus	2	(2.0)	0	0
Chills	2	(2.0)	1	(1.0)
Chest discomfort	1	(1.0)	0	0
Chest pain	1	(1.0)	1	(1.0)
Generalised oedema	1	(1.0)	0	0
Injection site granuloma	1	(1.0)	0	0
Injection site mass	1	(1.0)	0	0
Injection site nodule	1	(1.0)	0	0
Injection site reaction	1	(1.0)	2	(1.9)
Injection site swelling	1	(1.0)	0	0
Malaise	1	(1.0)	0	0
Pain	1	(1.0)	1	(1.0)
Spinal pain	1	(1.0)	0	0
Injection site rash	1	(1.0)	1	(1.0)
Influenza like illness	1	(1.0)	2	(1.9)
Facial pain	0		1	(1.0)
Gait disturbance	0		1	(1.0)
Hypothermia	0		1	(1.0)
Infusion site extravasation	0		1	(1.0)
Injection site discomfort	0	(9.9)	1	(1.0)
Injection site haematoma	0		1	(1.0)
Injection site haemorrhage	0		1	(1.0)
Microlithiasis	0		1	(1.0)
Non-cardiac chest pain	0		4	(3.9)
Oedema	0		1	(1.0)

N＝各群の被験者数、n＝評価のある被験者数
事象名：MedDRA Version 16.0
出典：［5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Table 14.3.1.2］

付録 2.7.6.15-1　1 名以上の被験者に発現した有害事象（海外 726 試験）（続き）

System organ class Preferred term	ATG 剤 120 mg (N=101)		プラセボ (N=103)	
	n	(%)	n	(%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	34	(33.7)	24	(23.3)
Back pain	12	(11.9)	11	(10.7)
Arthralgia	10	(9.9)	9	(8.7)
Musculoskeletal pain	7	(6.9)	3	(2.9)
Muscle spasms	5	(5.0)	4	(3.9)
Muscular weakness	4	(4.0)	0	0
Musculoskeletal chest pain	3	(3.0)	1	(1.0)
Neck pain	3	(3.0)	2	(1.9)
Pain in extremity	3	(3.0)	2	(1.9)
Joint swelling	2	(2.0)	1	(1.0)
Myalgia	2	(2.0)	2	(1.9)
Osteoarthritis	2	(2.0)	1	(1.0)
Joint stiffness	2	(2.0)	0	0
Bone pain	1	(1.0)	1	(1.0)
Fracture pain	1	(1.0)	1	(1.0)
Groin pain	1	(1.0)	1	(1.0)
Ligament pain	1	(1.0)	0	0
Muscle atrophy	1	(1.0)	0	0
Musculoskeletal discomfort	1	(1.0)	0	0
Musculoskeletal stiffness	1	(1.0)	0	0
Osteopenia	1	(1.0)	0	0
Osteoporosis	1	(1.0)	0	0
Pain in jaw	1	(1.0)	0	0
Polyarthritis	1	(1.0)	0	0
Scoliosis	1	(1.0)	0	0
Tendonitis	1	(1.0)	0	0
Arthritis	0		1	(1.0)
Haemarthrosis	0		1	(1.0)
Joint effusion	0		1	(1.0)
Spinal osteoarthritis	0		2	(1.9)
Metabolism and nutrition disorders	32	(31.7)	19	(18.4)
Decreased appetite	10	(9.9)	9	(8.7)
Diabetes mellitus	7	(6.9)	4	(3.9)
Hyperglycaemia	6	(5.9)	0	0
Dehydration	5	(5.0)	1	(1.0)
Hyperlipidaemia	3	(3.0)	1	(1.0)
Hypoglycaemia	2	(2.0)	2	(1.9)
Vitamin D deficiency	2	(2.0)	1	(1.0)
Gout	2	(2.0)	1	(1.0)
Electrolyte imbalance	1	(1.0)	0	0
Glucose tolerance impaired	1	(1.0)	0	0
Hypercholesterolaemia	1	(1.0)	1	(1.0)
Hyperkalaemia	1	(1.0)	0	0
Hypoalbuminaemia	1	(1.0)	0	0
Hypokalaemia	1	(1.0)	4	(3.9)
Hyponatraemia	1	(1.0)	0	0
Hypophosphataemia	1	(1.0)	0	0
Hypoproteinaemia	1	(1.0)	0	0
Type 2 diabetes mellitus	1	(1.0)	1	(1.0)
Hypercalcaemia	1	(1.0)	0	0
Hypomagnesaemia	0		1	(1.0)
Iron deficiency	0		1	(1.0)

N＝各群の被験者数、n＝評価のある被験者数
事象名：MedDRA Version 16.0
出典：［5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Table 14.3.1.2］

付録 2.7.6.15-1　1 名以上の被験者に発現した有害事象（海外 726 試験）（続き）

System organ class	ATG 剤 120 mg (N=101)		プラセボ (N=103)	
Preferred term	n	(%)	n	(%)
Nervous system disorders	32	(31.7)	19	(18.4)
Headache	16	(15.8)	11	(10.7)
Dizziness	9	(8.9)	2	(1.9)
Lethargy	5	(5.0)	4	(3.9)
Hypoaesthesia	2	(2.0)	0	0
Sciatica	2	(2.0)	0	0
Syncope	2	(2.0)	1	(1.0)
Amnesia	1	(1.0)	1	(1.0)
Carotid artery stenosis	1	(1.0)	0	0
Depressed level of consciousness	1	(1.0)	0	0
Dysarthria	1	(1.0)	0	0
Loss of consciousness	1	(1.0)	0	0
Memory impairment	1	(1.0)	1	(1.0)
Migraine with aura	1	(1.0)	0	
Monoplegia	1	(1.0)	0	
Neuralgia	1	(1.0)	2	(1.9)
Paraesthesia	1	(1.0)	1	(1.0)
Parkinson's disease	1	(1.0)	0	0
Peripheral sensory neuropathy	1	(1.0)	0	0
Presyncope	1	(1.0)	0	0
Tremor	1	(1.0)	0	0
Sinus headache	1	(1.0)	1	(1.0)
Cervical root pain	0		1	(1.0)
Dysgeusia	0		1	(1.0)
Dyskinesia	0		1	(1.0)
Migraine	0		1	(1.0)
Spinal cord compression	0		1	(1.0)
Vascular disorders	24	(23.8)	18	(17.5)
Hypertension	13	(12.9)	5	(4.9)
Flushing	4	(4.0)	6	(5.8)
Hypotension	3	(3.0)	1	(1.0)
Circulatory collapse	1	(1.0)	1	(1.0)
Hot flush	1	(1.0)	2	(1.9)
Hypertensive crisis	1	(1.0)	0	0
Lymphoedema	1	(1.0)	0	0
Peripheral coldness	1	(1.0)	0	0
Venous insufficiency	1	(1.0)	1	(1.0)
Aortic arteriosclerosis	0		1	(1.0)
Aortic thrombosis	0		1	(1.0)
Orthostatic hypotension	0		1	(1.0)
Phlebitis	0		1	(1.0)
Vena cava thrombosis	0		1	(1.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	22	(21.8)	21	(20.4)
Alopecia	5	(5.0)	4	(3.9)
Pruritus	5	(5.0)	5	(4.9)
Rash	5	(5.0)	3	(2.9)
Dry skin	3	(3.0)	3	(2.9)
Ecchymosis	2	(2.0)	1	(1.0)
Eczema	2	(2.0)	2	(1.9)
Hyperhidrosis	2	(2.0)	1	(1.0)
Acne	1	(1.0)	1	(1.0)
Blister	1	(1.0)	0	0

N＝各群の被験者数、n＝評価のある被験者数
事象名：MedDRA Version 16.0
出典：［5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Table 14.3.1.2］

付録 2.7.6.15-1　1 名以上の被験者に発現した有害事象（海外 726 試験）（続き）

System organ class	ATG 剤 120 mg (N=101)		プラセボ (N=103)	
Preferred term	n	(%)	n	(%)
Dermatosis	1	(1.0)	0	0
Erythema	1	(1.0)	0	0
Night sweats	1	(1.0)	2	(1.9)
Photosensitivity reaction	1	(1.0)	0	0
Pigmentation disorder	1	(1.0)	0	0
Pruritus generalised	1	(1.0)	1	(1.0)
Skin lesion	1	(1.0)	0	0
Telangiectasia	1	(1.0)	0	0
Actinic keratosis	0		1	(1.0)
Angioedema	0		1	(1.0)
Dermatitis contact	0		1	(1.0)
Haemorrhage subcutaneous	0		1	(1.0)
Rash macular	0		1	(1.0)
Scar pain	0		1	(1.0)
Skin fissures	0		1	(1.0)
Skin odour abnormal	0		1	(1.0)
Skin striae	0		1	(1.0)
Hepatobiliary disorders	20	(19.8)	10	(9.7)
Cholelithiasis	14	(13.9)	7	(6.8)
Hepatic failure	3	(3.0)	0	0
Hyperbilirubinaemia	2	(2.0)	0	0
Jaundice	2	(2.0)	0	0
Biliary fistula	1	(1.0)	0	0
Hepatic necrosis	1	(1.0)	0	0
Hepatic pain	1	(1.0)	0	0
Bile duct stenosis	0		1	(1.0)
Cholestasis	0		1	(1.0)
Jaundice cholestatic	0		1	(1.0)
Investigations	18	(17.8)	14	(13.6)
Weight decreased	8	(7.9)	9	(8.7)
Pancreatic enzymes decreased	6	(5.9)	0	0
Weight increased	2	(2.0)	1	(1.0)
Blood bilirubin increased	1	(1.0)	0	0
Blood cholesterol increased	1	(1.0)	0	0
Blood chromogranin A increased	1	(1.0)	1	(1.0)
Blood creatinine increased	1	(1.0)	2	(1.9)
Blood glucose decreased	1	(1.0)	0	0
Cardiac stress test	1	(1.0)	0	0
Electrocardiogram abnormal	1	(1.0)	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	1	(1.0)	1	(1.0)
Glycosylated haemoglobin increased	1	(1.0)	1	(1.0)
Grip strength decreased	1	(1.0)	0	0
Haemoglobin decreased	1	(1.0)	1	(1.0)
Mean cell volume increased	1	(1.0)	0	0
Pancreatic enzymes increased	1	(1.0)	1	(1.0)
Waist circumference increased	1	(1.0)	0	0
5-hydroxyindolacetic acid increased	0		1	(1.0)
Blood alkaline phosphatase increased	0		1	(1.0)
Blood gastrin increased	0		1	(1.0)
Blood glucose increased	0		1	(1.0)
Oxygen saturation decreased	0		1	(1.0)
Vasoactive intestinal polypeptide increased	0		1	(1.0)

N＝各群の被験者数、n＝評価のある被験者数
事象名：MedDRA Version 16.0
出典：［5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Table 14.3.1.2］

付録 2.7.6.15-1　1 名以上の被験者に発現した有害事象（海外 726 試験）（続き）

System organ class Preferred term	ATG 剤 120 mg (N=101)		プラセボ (N=103)	
	n	(%)	n	(%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	17	(16.8)	15	(14.6)
Dyspnoea	6	(5.9)	1	(1.0)
Cough	5	(5.0)	3	(2.9)
Oropharyngeal pain	5	(5.0)	3	(2.9)
Pleural effusion	2	(2.0)	1	(1.0)
Sinus congestion	2	(2.0)	0	0
Asthma	1	(1.0)	0	0
Dysphonia	1	(1.0)	0	0
Dyspnoea exertional	1	(1.0)	2	(1.9)
Epistaxis	1	(1.0)	0	
Pulmonary embolism	1	(1.0)	1	(1.0)
Pulmonary oedema	1	(1.0)	0	0
Rales	1	(1.0)	0	0
Hydrothorax	0		1	(1.0)
Hypoxia	0		1	(1.0)
Increased upper airway secretion	0		1	(1.0)
Nasal congestion	0		1	(1.0)
Productive cough	0		1	(1.0)
Pulmonary artery dilatation	0		1	(1.0)
Sleep apnoea syndrome	0		1	(1.0)
Wheezing	0		2	(1.9)
Psychiatric disorders	14	(13.9	8	(7.8)
Depression	4	(4.0)	1	(1.0)
Insomnia	3	(3.0)	3	(2.9)
Depressed mood	3	(3.0)	0	
Anxiety	1	(1.0)	2	(1.9)
Confusional state	1	(1.0)	3	(2.9)
Emotional disorder	1	(1.0)	0	0
Grief reaction	1	(1.0)	0	0
Mental status changes	1	(1.0)	0	0
Nervousness	1	(1.0)	0	0
Parasomnia	1	(1.0)	0	0
Anxiety disorder	0		1	(1.0)
Blood and lymphatic system disorders	8	(7.9)	7	(6.8)
Anaemia	6	(5.9)	1	(1.0)
Thrombocytopenia	2	(2.0)	0	0
Coagulopathy	1	(1.0)	0	0
Leukopenia	1	(1.0)	0	0
Lymphadenopathy	1	(1.0)	0	0
Lymphocytosis	1	(1.0)	0	0
Monocytopenia	1	(1.0)	0	0
Neutropenia	1	(1.0)	0	0
Anaemia of chronic disease	0		1	(1.0)
Anaemia vitamin B12 deficiency	0		1	(1.0)
Iron deficiency anaemia	0		2	(1.9)
Leukocytosis	0		1	(1.0)
Lymphadenitis	0		1	(1.0)
Eye disorders	8	(7.9)	11	(10.7)
Vision blurred	3	(3.0)	0	0
Diabetic retinopathy	1	(1.0)	0	0
Eye irritation	1	(1.0)	0	0
Eye pain	1	(1.0)	1	(1.0)

N＝各群の被験者数、n＝評価のある被験者数
事象名：MedDRA Version 16.0
出典：［5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Table 14.3.1.2］

付録 2.7.6.15-1　1 名以上の被験者に発現した有害事象（海外 726 試験）（続き）

System organ class	ATG 剤 120 mg (N=101)		プラセボ (N=103)	
Preferred term	n	(%)	n	(%)
Eyelid oedema	1	(1.0)	0	0
Visual impairment	1	(1.0)	0	0
Cataract	0		2	(1.9)
Conjunctivitis	0		2	(1.9)
Entropion	0		1	(1.0)
Eye inflammation	0		1	(1.0)
Eye pruritus	0		1	(1.0)
Eyelid cyst	0		1	(1.0)
Glaucoma	0		3	(2.9)
Injury, poisoning and procedural complications	8	(7.9)	16	(15.5)
Fall	4	(4.0)	5	(4.9)
Contusion	1	(1.0)	1	(1.0)
Meniscus injury	1	(1.0)	0	
Procedural pain	1	(1.0)	2	(1.9)
Rib fracture	1	(1.0)	2	(1.9)
Spinal compression fracture	1	(1.0)	0	0
Laceration	1	(1.0)	2	(1.9)
Anastomotic ulcer	0		1	(1.0)
Arthropod bite	0		2	(1.9)
Arthropod sting	0		1	(1.0)
Clavicle fracture	0		1	(1.0)
Contrast media reaction	0		1	(1.0)
Facial bones fracture	0		1	(1.0)
Humerus fracture	0		1	(1.0)
Incisional hernia	0		1	(1.0)
Injury	0		1	(1.0)
Ligament rupture	0		1	(1.0)
Lip injury	0		1	(1.0)
Radius fracture	0		1	(1.0)
Road traffic accident	0		1	(1.0)
Tooth fracture	0		1	(1.0)
Renal and urinary disorders	8	(7.9)	5	(4.9)
Proteinuria	3	(3.0)	0	0
Pollakiuria	1	(1.0)	1	(1.0)
Renal failure acute	1	(1.0)	1	(1.0)
Urethral pain	1	(1.0)	0	0
Urinary retention	1	(1.0)	0	0
Renal failure	1	(1.0)	0	
Acute prerenal failure	0		1	(1.0)
Hypertonic bladder	0		1	(1.0)
Nephrolithiasis	0		1	(1.0)
Renal pain	0		1	(1.0)
Cardiac disorders	6	(5.9)	7	(6.8)
Atrial fibrillation	2	(2.0)	0	0
Tachycardia	2	(2.0)	0	0
Angina pectoris	1	(1.0)	3	(2.9)
Bradycardia	1	(1.0)	1	(1.0)
Coronary artery disease	1	(1.0)	1	(1.0)
Mitral valve incompetence	1	(1.0)	1	(1.0)
Tricuspid valve incompetence	1	(1.0)	1	(1.0)
Aortic valve incompetence	0		1	(1.0)
Aortic valve sclerosis	0		1	(1.0)

N＝各群の被験者数、n＝評価のある被験者数
事象名：MedDRA Version 16.0
出典：［5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Table 14.3.1.2］

付録 2.7.6.15-1　1 名以上の被験者に発現した有害事象（海外 726 試験）（続き）

System organ class	ATG 剤 120 mg (N=101)		プラセボ (N=103)	
Preferred term	n	(%)	n	(%)
Aortic valve stenosis	0		1	(1.0)
Atrial flutter	0		1	(1.0)
Cardiac aneurysm	0		1	(1.0)
Cardiac failure	0		1	(1.0)
Cardiac failure congestive	0		1	(1.0)
Congestive cardiomyopathy	0		1	(1.0)
Dilatation ventricular	0		1	(1.0)
Left atrial dilatation	0		1	(1.0)
Mitral valve calcification	0		1	(1.0)
Myocardial infarction	0		1	(1.0)
Pericardial effusion	0		1	(1.0)
Pericarditis	0		1	(1.0)
Sinus bradycardia	0		1	(1.0)
Ventricular hypokinesia	0		1	(1.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	6	(5.9)	8	(7.8)
Basal cell carcinoma	1	(1.0)	0	0
Bronchial carcinoma	1	(1.0)	0	0
Endometrial adenocarcinoma	1	(1.0)	0	0
Melanocytic naevus	1	(1.0)	0	0
Skin papilloma	1	(1.0)	0	0
Uterine leiomyoma	1	(1.0)	0	0
Tumour pain	1	(1.0)	1	(1.0)
Acrochordon	0		1	(1.0)
Bladder cancer	0		1	(1.0)
Choroid plexus papilloma	0		1	(1.0)
Lipoma	0		1	(1.0)
Metastases to bone	0		1	(1.0)
Metastases to liver	0		1	(1.0)
Oesophageal carcinoma	0		1	(1.0)
Endocrine disorders	4	(4.0)	1	(1.0)
Goitre	2	(2.0)	0	0
Hyperthyroidism	1	(1.0)	0	0
Hypogonadism male	1	(1.0)	0	0
Toxic nodular goitre	1	(1.0)	0	0
Hypothyroidism	0		1	(1.0)
Reproductive system and breast disorders	4	(4.0)	4	(3.9)
Benign prostatic hyperplasia	1	(1.0)	0	0
Breast mass	1	(1.0)	0	0
Erectile dysfunction	1	(1.0)	1	(1.0)
Pelvic pain	1	(1.0)	0	0
Gynaecomastia	0		1	(1.0)
Ovarian cyst	0		1	(1.0)
Prostatitis	0		1	(1.0)
Vaginal haemorrhage	0		1	(1.0)
Ear and labyrinth disorders	3	(3.0)	3	(2.9)
Vertigo	2	(2.0)	2	(1.9)
Cerumen impaction	1	(1.0)	0	0
Ear pain	0		1	(1.0)

N＝各群の被験者数、n＝評価のある被験者数
事象名：MedDRA Version 16.0
出典：［5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Table 14.3.1.2］

付録 2.7.6.15-1　1 名以上の被験者に発現した有害事象（海外 726 試験）（続き）

System organ class Preferred term	ATG 剤 120 mg (N=101)		プラセボ (N=103)	
	n	(%)	n	(%)
Immune system disorders	2	(2.0)	3	(2.9)
Allergy to metals	1	(1.0)	0	0
Seasonal allergy	1	(1.0)	1	(1.0)
Anaphylactic reaction	0		1	(1.0)
Hypersensitivity	0		1	(1.0)
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	1	(1.0)	0	0
Pregnancy	1	(1.0)	0	0

N＝各群の被験者数、n＝評価のある被験者数
事象名：MedDRA Version 16.0
出典：［5.3.5.1-1 海外 726 試験 解析帳票 Table 14.3.1.2］

付録 2.7.6.15-2　1 名以上に発現した有害事象（国内 001 試験）

器官別大分類 基本語	ATG 剤 120 mg (N=32)	
	n	(%)
有害事象	31	(96.9)
胃腸障害	20	(62.5)
白色便	6	(18.8)
腹痛	4	(12.5)
下痢	4	(12.5)
鼓腸	4	(12.5)
悪心	4	(12.5)
腹部膨満	3	(9.4)
便秘	3	(9.4)
齲歯	3	(9.4)
上腹部痛	2	(6.3)
腹水	1	(3.1)
十二指腸潰瘍	1	(3.1)
消化不良	1	(3.1)
歯肉出血	1	(3.1)
膵炎	1	(3.1)
歯周病	1	(3.1)
肛門周囲痛	1	(3.1)
口内炎	1	(3.1)
嘔吐	1	(3.1)
肛門出血	1	(3.1)
十二指腸狭窄	1	(3.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	15	(46.9)
注射部位硬結	9	(28.1)
発熱	4	(12.5)
注射部位そう痒感	3	(9.4)
倦怠感	3	(9.4)
注射部位疼痛	1	(3.1)
注射部位反応	1	(3.1)
浮腫	1	(3.1)
限局性浮腫	1	(3.1)
感染症および寄生虫症	14	(43.8)
鼻咽頭炎	7	(21.9)
気管支肺炎	1	(3.1)
感染性結膜炎	1	(3.1)
帯状疱疹	1	(3.1)
麦粒腫	1	(3.1)
インフルエンザ	1	(3.1)
爪真菌症	1	(3.1)
歯周炎	1	(3.1)
咽頭炎	1	(3.1)
副鼻腔炎	1	(3.1)
上気道感染	1	(3.1)
口腔ヘルペス	1	(3.1)
代謝および栄養障害	11	(34.4)
糖尿病	3	(9.4)
食欲減退	3	(9.4)
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)
低アルブミン血症	1	(3.1)
高アミラーゼ血症	1	(3.1)

m＝発現件数、N＝全被験者数、n＝評価のある被験者数
事象名：MedDRA Version 16.0
出典：［5.3.5.2-1 国内 001 試験 解析帳票 Table 14.6.1.3.1.1.1_J］

付録 2.7.6.15-2　1 名以上に発現した有害事象（国内 001 試験）（続き）

器官別大分類 基本語	ATG 剤 120 mg (N=32)	
	n	(%)
臨床検査	10	(31.3)
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	4	(12.5)
体重減少	3	(9.4)
血中ブドウ糖減少	2	(6.3)
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)
血中アルカリホスファターゼ増加	2	(6.3)
アミラーゼ増加	1	(3.1)
血中ビリルビン増加	1	(3.1)
血中ナトリウム減少	1	(3.1)
ヘモグロビン減少	1	(3.1)
リンパ球数減少	1	(3.1)
血小板数減少	1	(3.1)
筋骨格系および結合組織障害	5	(15.6)
背部痛	2	(6.3)
筋肉痛	1	(3.1)
四肢痛	1	(3.1)
関節周囲炎	1	(3.1)
肝胆道系障害	4	(12.5)
胆管結石	1	(3.1)
胆石症	1	(3.1)
肝機能異常	1	(3.1)
脂肪肝	1	(3.1)
傷害、中毒および処置合併症	3	(9.4)
節足動物刺傷	1	(3.1)
足骨折	1	(3.1)
脊椎圧迫骨折	1	(3.1)
神経系障害	3	(9.4)
浮動性めまい	1	(3.1)
頭痛	1	(3.1)
肝性脳症	1	(3.1)
皮膚および皮下組織障害	3	(9.4)
発疹	2	(6.3)
褥瘡性潰瘍	1	(3.1)
皮膚乾燥	1	(3.1)
紅斑	1	(3.1)
心臓障害	2	(6.3)
期外収縮	1	(3.1)
上室性期外収縮	1	(3.1)
眼障害	2	(6.3)
眼の異常感	1	(3.1)
白内障	1	(3.1)
精神障害	2	(6.3)
不快気分	1	(3.1)
不眠症	1	(3.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(6.3)
上気道の炎症	1	(3.1)
口腔咽頭痛	1	(3.1)
血管障害	2	(6.3)
高血圧	2	(6.3)

m＝発現件数、N＝全被験者数、n＝評価のある被験者数
事象名：MedDRA Version 16.0
出典：［5.3.5.2-1 国内 001 試験 解析帳票 Table 14.6.1.3.1.1.1_J］

付録 2.7.6.15-2　1 名以上に発現した有害事象（国内 001 試験）（続き）

器官別大分類 　基本語	ATG 剤　120 mg (N=32)	
	n	(%)
腎および尿路障害	1	(3.1)
頻尿	1	(3.1)
生殖系および乳房障害	1	(3.1)
女性化乳房	1	(3.1)

m＝発現件数、N＝全被験者数、n＝評価のある被験者数
事象名：MedDRA Version 16.0
出典：［5.3.5.2-1 国内 001 試験 解析帳票 Table 14.6.1.3.1.1.1_J］

付録 2.7.6.15-3　1 名以上に発現した有害事象（海外 166 試験）

Primary system organ class preferred term	Total (N=30)	
	n	(%)
Any Treatment Emergent Adverse Events	25	(83.3)
Gastrointestinal disorders	19	(63.3)
Diarrhoea	13	(43.3)
Abdominal pain	4	(13.3)
Flatulence	3	(10.0)
Intestinal obstruction	3	(10.0)
Constipation	2	(6.7)
Vomiting	2	(6.7)
Abdominal distension	1	(3.3)
Abdominal pain upper	1	(3.3)
Aerophagia	1	(3.3)
Dysphagia	1	(3.3)
Haemorrhoids	1	(3.3)
Intra-abdominal haematoma	1	(3.3)
Mouth haemorrhage	1	(3.3)
Toothache	1	(3.3)
General disorders and administration site conditions	12	(40.0)
Asthenia	8	(26.7)
Injection site pain	3	(10.0)
Injection site nodule	2	(6.7)
Feeling cold	1	(3.3)
Injection site erythema	1	(3.3)
Pyrexia	1	(3.3)
Infections and infestations	8	(26.7)
Nasopharyngitis	4	(13.3)
Appendicitis	1	(3.3)
Gastroenteritis	1	(3.3)
Injection site abscess	1	(3.3)
Oral fungal infection	1	(3.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	7	(23.3)
Back pain	3	(10.0)
Arthralgia	2	(6.7)
Musculoskeletal chest pain	1	(3.3)
Musculoskeletal discomfort	1	(3.3)
Neck pain	1	(3.3)
Osteoporosis	1	(3.3)
Pain in extremity	1	(3.3)
Tendonitis	1	(3.3)
Metabolism and nutrition disorders	6	(20.0)
Hyperglycaemia	3	(10.0)
Anorexia	1	(3.3)
Gout	1	(3.3)
Hypocalcaemia	1	(3.3)
Hypoglycaemia	1	(3.3)
Injury, poisoning and procedural complications	4	(13.3)
Ankle fracture	1	(3.3)
Fall	1	(3.3)
Post procedural diarrhoea	1	(3.3)
Skeletal injury	1	(3.3)
Wrist fracture	1	(3.3)

N＝被験者数、n＝評価のある被験者数
事象名：MedDRA Version 11.1
出典：［5.3.5.2-3 海外 166 試験 解析帳票 Table 14.3.1.2］

付録 2.7.6.15-3　1 名以上に発現した有害事象（海外 166 試験）（続き）

Primary system organ class preferred term	Total (N=30)	
	n	(%)
Nervous system disorders	4	(13.3)
Dizziness	3	(10.0)
Headache	1	(3.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4	(13.3)
Cough	1	(3.3)
Dyspnoea	1	(3.3)
Pleurisy	1	(3.3)
Productive cough	1	(3.3)
Pulmonary embolism	1	(3.3)
Psychiatric disorders	3	(10.0)
Anxiety	3	(10.0)
Depression	1	(3.3)
Insomnia	1	(3.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	3	(10.0)
Pruritus	2	(6.7)
Skin ulcer	1	(3.3)
Blood and lymphatic system disorders	2	(6.7)
Anaemia	2	(6.7)
Eye disorders	2	(6.7)
Vision blurred	1	(3.3)
Visual acuity reduced	1	(3.3)
Hepatobiliary disorders	2	(6.7)
Gallbladder fistula	1	(3.3)
Hyperbilirubinaemia	1	(3.3)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2	(6.7)
Carcinoid syndrome	1	(3.3)
Metastatic pain	1	(3.3)
Immune system disorders	1	(3.3)
Contrast media allergy	1	(3.3)
Investigations	1	(3.3)
Blood glucose increased	1	(3.3)
Renal and urinary disorders	1	(3.3)
Renal failure acute	1	(3.3)
Reproductive system and breast disorders	1	(3.3)
Erectile dysfunction	1	(3.3)
Vascular disorders	1	(3.3)
Hypotension	1	(3.3)

N＝被験者数、n＝評価のある被験者数
事象名：MedDRA Version 11.1
出典：［5.3.5.2-3 海外 166 試験 解析帳票 Table 14.3.1.2］