

## 目次

2.7.4 臨床的安全性.....	3
2.7.4.1 医薬品への曝露.....	3
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述.....	3
2.7.4.1.1.1 安全性評価計画.....	3
2.7.4.1.1.2 安全性評価の対象試験.....	4
2.7.4.1.1.3 安全性評価の評価方法.....	6
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況.....	12
2.7.4.1.2.1 NETTER-1 試験：海外第 III 相臨床試験.....	12
2.7.4.1.2.2 Erasmus MC 試験：海外第 I/II 相臨床試験.....	12
2.7.4.1.2.3 海外試験併合解析.....	12
2.7.4.1.2.4 P-1515-11 試験：国内第 I 相臨床試験.....	12
2.7.4.1.2.5 P-1515-12 試験：国内第 I/II 相臨床試験.....	13
2.7.4.1.2.6 国内試験併合解析.....	13
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性.....	14
2.7.4.1.3.1 NETTER-1 試験：海外第 III 相臨床試験.....	14
2.7.4.1.3.2 Erasmus MC 試験：海外第 I/II 相臨床試験.....	14
2.7.4.1.3.3 海外試験併合解析.....	14
2.7.4.1.3.4 P-1515-11 試験：国内第 I 相臨床試験.....	16
2.7.4.1.3.5 P-1515-12 試験：国内第 I/II 相臨床試験.....	16
2.7.4.1.3.6 国内試験併合解析.....	16
2.7.4.2 有害事象.....	19
2.7.4.2.1 有害事象の解析.....	19
2.7.4.2.1.1 比較的良好に見られる有害事象.....	23
2.7.4.2.1.2 死亡.....	45
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象.....	45
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象.....	58
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析.....	64
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明.....	68
2.7.4.3 臨床検査値の評価.....	68
2.7.4.3.1 NETTER-1 試験：海外第 III 相臨床試験.....	68
2.7.4.3.1.1 クレアチニンクリアランス.....	71
2.7.4.3.1.2 白血球.....	72
2.7.4.3.1.3 リンパ球.....	73
2.7.4.3.1.4 好中球.....	74
2.7.4.3.1.5 血小板.....	75
2.7.4.3.1.6 ヘモグロビン.....	76
2.7.4.3.2 Erasmus MC 試験：海外第 I/II 相臨床試験.....	76
2.7.4.3.3 P-1515-11 試験：国内第 I 相臨床試験.....	81
2.7.4.3.4 P-1515-12 試験：国内第 I/II 相臨床試験.....	85

2.7.4.3.5 国内試験併合解析.....	89
2.7.4.4 バイタルサイン, 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目.....	89
2.7.4.4.1 NETTER-1 試験: 海外第 III 相臨床試験.....	89
2.7.4.4.2 NETTER-1 試験サブスタディ (QT/QTc の評価) .....	91
2.7.4.4.3 Erasmus MC 試験: 海外第 I/II 相臨床試験.....	92
2.7.4.4.4 P-1515-11 試験: 国内第 I 相臨床試験.....	92
2.7.4.4.5 P-1515-12 試験: 国内第 I/II 相臨床試験.....	92
2.7.4.4.6 国内試験併合解析.....	92
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性.....	93
2.7.4.5.1 内因性要因.....	93
2.7.4.5.1.1 人種.....	93
2.7.4.5.1.2 年齢.....	94
2.7.4.5.1.3 性別.....	95
2.7.4.5.1.4 腫瘍量.....	95
2.7.4.5.1.5 BMI.....	96
2.7.4.5.1.6 インジウムペンテトレオチド ( <sup>111</sup> In) 集積スコア.....	97
2.7.4.5.2 外因性要因.....	98
2.7.4.5.2.1 前治療: 化学療法.....	99
2.7.4.5.2.2 前治療: 外照射療法.....	99
2.7.4.5.2.3 前治療: 手術.....	100
2.7.4.5.2.4 F-1515 投与量.....	100
2.7.4.5.3 薬物相互作用.....	102
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用.....	102
2.7.4.5.5 妊孕性.....	102
2.7.4.5.6 過量投与.....	102
2.7.4.5.7 薬物乱用.....	103
2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象.....	103
2.7.4.5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害.....	103
2.7.4.6 市販後データ.....	103
2.7.4.6.1 海外の市販後の安全性報告.....	103
2.7.4.7 付録.....	105
2.7.4.8 参考文献.....	201

## 2.7.4 臨床的安全性

### 2.7.4.1 医薬品への曝露

#### 2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

##### 2.7.4.1.1.1 安全性評価計画

ルタテラ静注 (F-1515) は、ソマトスタチンアナログを放射性ルテチウム 177 ( $^{177}\text{Lu}$ ) で標識した  $^{177}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$  を有効成分とする放射性薬剤であり、ペプチド受容体放射性核種療法 (Peptide receptor radionuclide therapy : 以下, PRRT) に使用する。ライザケア輸液 (F-1520 輸液) は、リシン塩酸塩及びアルギニン塩酸塩を有効成分とし、それぞれを 2.5% ずつ含む輸液である。ソマトスタチンアナログであるルタテラ静注は腎臓に保持される性質を有することから、ライザケア輸液はルタテラ静注の尿中排泄を促進させ、腎臓の被曝を低減させることにより腎障害の発症リスクを低下させる目的で併用投与される。

2000 年 1 月から、オランダでソマトスタチン受容体 (Somatostatin receptor : 以下, SSTR) 陽性腫瘍患者を対象とした医師主導の第 I/II 相臨床試験 (以下, Erasmus MC 試験) で 2.5% Lys-Arg 輸液 (院内調製製剤であり、ライザケア輸液と同様の 2.5% リシン塩酸塩及び 2.5% アルギニン塩酸塩を含む輸液) 併用下の  $^{177}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$  の安全性及び有効性が評価された。その後、Advanced Accelerator Applications 社 (以下, AAA 社) は Erasmus MC 試験の結果を検証するピボタル試験として、2012 年 9 月から欧州及び米国で SSTR 陽性の進行性中腸カルチノイド患者を対象とした第 III 相臨床試験 (以下, NETTER-1 試験) を実施し、市販の総合アミノ酸輸液 (ライザケア輸液と同等量のリシン及びアルギニンを含む、市販の経静脈栄養用総合アミノ酸輸液) 併用下でのルタテラ静注の安全性及び有効性を評価した (20 年 月 で長期追跡調査のみ実施中)。

良好な海外臨床成績や国内の神経内分泌腫瘍 (Neuroendocrine tumor : 以下, NET) 治療の現状より、富士フイルム富山化学株式会社 (旧、富士フイルム RI ファーマ株式会社) は AAA 社とルタテラ静注及びライザケア輸液の導入に関する契約を締結し、日本での開発を計画した。20 年 月 から、SSTR 陽性の根治切除不能な進行性の膵、消化管又は肺 NET 患者を対象とした国内第 I 相臨床試験 (以下, P-1515-11 試験) を実施し、ライザケア輸液併用下でルタテラ静注の安全性、忍容性、薬物動態、被曝線量、1 cm 線量当量率及び有効性を評価した。また、20 年 月 から、NETTER-1 試験の対象疾患である中腸カルチノイド患者を対象に含めた国内第 I/II 相臨床試験 (以下, P-1515-12 試験) を実施し、ライザケア輸液併用下でルタテラ静注の薬物動態、被曝線量、有効性及び安全性を評価した (20 年 月 で追跡調査のみ実施中)。

ルタテラ静注は既に、AAA 社により SSTR 陽性の胃腸膵 NET の適応で欧州、米国などの 30 ヶ国以上で承認され、市販されている。そのため、本邦での承認申請にあたり、Compassionate Use 制度や Expanded Access Program を含むルタテラ静注の市販後の安全性情報も評価した。また、ライザケア輸液は AAA 社によりルタテラ静注を用いた PRRT による腎被曝の低減のための医薬品として欧州の 30 ヶ国以上で承認を取得している。本邦での承認申請にあたり、Compassionate Use 制度や Early Access Program におけるライザケア輸液の安全性情報を評価した。

#### 2.7.4.1.1.2 安全性評価の対象試験

安全性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.4.1-1 に示す。

PRRT としてルタテラ静注とライザケア輸液を併用した際の安全性は、P-1515-11 試験、P-1515-12 試験、NETTER-1 試験及び Erasmus MC 試験により評価し、そのうち P-1515-11 試験、P-1515-12 試験及び NETTER-1 試験を評価資料、Erasmus MC 試験を参考資料とした。なお、P-1515-12 試験及び NETTER-1 試験は現在実施中であるため、P-1515-12 試験は 20 年 月 日（データロックポイント）、NETTER-1 試験は 2016 年 6 月 30 日（データカットオフ日）までに得られた安全性データを用いて評価した。加えて、P-1515-11 試験及び P-1515-12 試験の併合解析結果（以下、国内試験併合解析）を評価に用いた。また、 Erasmus MC 試験及び NETTER-1 試験の併合解析結果（以下、海外試験併合解析）を用いた。なお、この併合解析の結果には、NETTER-1 試験のサブスタディとして別途実施された、被曝線量評価、薬物動態評価、尿代謝物評価、心臓安全性評価の対象被験者が加えられている。

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた臨床試験

試験名 [実施計画書番号]	実施国 治験期間	目的	デザイン	対象 被験者数 <sup>*1</sup>	被験薬 投与量 投与方法	添付資料番号 資料区分
NETTER-1 試験 [AAA-III-01]	欧州, 米国 2012.9～ (実施中, 安全性の データ カット オフ日: 2016.6.30)	有効性 安全性	多施設共同 層別 実薬対照 非盲検 無作為化 並行群間比 較	SSTR 陽性進 行性中腸カ ルチノイド 患者 223 名 (F-1515 群: 112 名, 対照群: 111 名) / 229 名 <sup>*2</sup>	【F-1515 群】 ・ F-1515 ・ 7.4 GBq/回 ・ 8 週ごとに最大 4 回, 点滴静 脈内投与 <sup>*3</sup> 。 ・ 各投与時点で腎保護のため に総合アミノ酸輸液 <sup>*4</sup> を併 用。 【対照群】 ・ 徐放性オクトレオチド酢酸 塩 ・ 60 mg/回 ・ 4 週ごと, 筋肉内注射	5.3.5.1.1 評価資料
【サブスタディ】 NETTER-1 試験 (被曝線量評価, 薬物動態評価, 尿代謝物評価, 心臓安全性評価) <sup>*5</sup>	欧州, 米国 2012.9～ 2016.6.30	被曝線量 薬物動態 尿代謝物 心臓安全性 (QT/QTc)	多施設共同 単群 非盲検	SSTR 陽性進 行性中腸カ ルチノイド 患者 22 名/31 名	・ F-1515 ・ 7.4 GBq/回 ・ 8 週ごとに最大 4 回, 点滴静 脈内投与 <sup>*3</sup> 。 ・ 各投与時点で腎保護のため に総合アミノ酸輸液 <sup>*4</sup> を併 用。	【被曝線量】 5.3.3.2.4 参考資料 【薬物動態】 5.3.3.2.5 参考資料 【尿代謝物】 5.3.3.2.6 参考資料 【心臓安全性】 5.3.3.2.7 参考資料
Erasmus MC 試験 [MEC127.545/1993/84]	オランダ 2000.1～ 2012.12	安全性 有効性	医師主導 単施設 単群 非盲検	SSTR 陽性腫 瘍患者: 811 名/1214 名 (オランダ 人: 811 名, 非オランダ 人: 403 名)	・ <sup>177</sup> Lu-DOTA <sup>0</sup> -Tyr <sup>3</sup> -Octreotate <sup>*6</sup> ・ 7.4 GBq/回 ・ 6～13 週ごとに最大 4 回, 点 滴静脈内投与。各投与時点で 腎保護のために 2.5% Lys-Arg 輸液 <sup>*7</sup> を併用。	5.3.5.2.2 参考資料
国内第 I 相臨床試験 [P-1515-11]	日本 2012.9～ 2016.6.30	安全性 忍容性 薬物動態 被曝線量 有効性	単施設 単群 非盲検	SSTR 陽性進 行性膵, 消化 管又は肺 NET 患者 6 名/6 名	・ F-1515 及び F-1520 輸液 ・ 7.4 GBq/回及び <sup>b</sup> 1000 mL/回 ・ いずれも 8 週ごとに最大 4 回, 点滴静脈内投与 <sup>*8</sup>	5.3.3.2.1 評価資料
国内第 I/II 相臨床試験 [P-1515-12]	日本 2012.9～ (実施中, データロッ クポイン ト: 2016.6.30)	安全性 有効性 薬物動態 被曝線量	多施設共同 単群 非盲検	SSTR 陽性進 行性膵, 消化 管 (中腸カル チノイドを 含む) 又は肺 NET 患者 15 名/15 名	・ F-1515 及び F-1520 輸液 ・ 7.4 GBq/回及び <sup>b</sup> 1000 mL/回 ・ いずれも 8 週ごとに最大 4 回, 点滴静脈内投与 <sup>*9</sup>	5.3.5.2.1 評価資料

\*1 安全性解析対象集団採用被験者数/登録被験者数

\*2 有効性主要評価項目のデータカットオフ日 (2015 年 7 月 24 日) までに無作為化された被験者数

\*3 徐放性オクトレオチド酢酸塩 (30 mg) を, F-1515 の投与翌日及び最終コース以降は 4 週ごとに投与した。

\*4 総合アミノ酸輸液は, Vamin 18 (2000 mL 中にリシン 18 g, アルギニン 22.6 g を含む) 又は Aminosyn II 10% (2000 mL 中にリシン 21.0 g, アルギニン 20.4 g を含む) を用いた。

\*5 サブスタディの安全性データは, 海外試験併合解析の結果に含めた。

\*6 <sup>177</sup>Lu 既標識注射剤である F-1515 と異なり, <sup>177</sup>Lu-DOTA<sup>0</sup>-Tyr<sup>3</sup>-Octreotate は医療機関で DOTA<sup>0</sup>-Tyr<sup>3</sup>-Octreotate を <sup>177</sup>Lu で標識する院内調製剤である。

\*7 2.5% Lys-Arg 輸液は F-1520 輸液と同じ有効成分であるが, 添加剤 (溶剤) のみが異なる (2.5% Lys-Arg 輸液: ██████████, F-1520 輸液: 注射用水)。

\*8 徐放性オクトレオチド酢酸塩 (30 mg) を F-1515 の各投与翌日に投与した。

\*9 中腸カルチノイド患者のみ, 徐放性オクトレオチド酢酸塩 (30 mg) を F-1515 の各投与翌日並びに最終コース Day 29 以降は, 28 日ごとに F-1515 初回投与後 60 週まで投与した。

### 2.7.4.1.1.3 安全性評価の評価方法

#### (1) 安全性の評価項目、有害事象の定義等

各臨床試験の安全性の評価方法を表 2.7.4.1-2 に示す。

有害事象及び重篤な有害事象の定義は国内外で共通していた。安全性の評価項目は、2つの国内試験で共通しており、NETTER-1 試験とも類似していた。

Erasmus MC 試験では、有害事象の収集方法として、試験開始時には悪心、嘔吐、疼痛及び脱毛を、20 年 月以降はこれらに下痢、潮紅、口内炎、手足症候群並びに倦怠感を加えた 9 事象を特定の有害事象と定義し、症状の有無のみを収集した。また、重篤な有害事象は

を検証した。血液学的及び生化学的データから判定した NCI CTCAE (Ver.4.03) で Grade 3 及び 4 の血液毒性は、重篤な有害事象として取り扱った。すべての重篤な有害事象の治験治療との因果関係は、治験責任医師が判定した

P-1515-11 試験では日本人における忍容性評価のため、用量制限毒性 (DLT) を定義した。また、P-1515-11 試験、P-1515-12 試験及び NETTER-1 試験では用量調整毒性が定義され、その定義は国内外で類似していた。

表 2.7.4.1-2 安全性の評価方法

	NETTER-1 試験	Erasmus MC 試験	P-1515-11 試験	P-1515-12 試験
安全性の評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>有害事象</li> <li>臨床検査</li> <li>身体所見</li> <li>バイタルサイン</li> <li>心電図</li> <li>Karnofsky Performance Score (KPS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>特定の有害事象 (9 事象)</li> <li>重篤な有害事象 (レトロスペクティブに収集)</li> <li>臨床検査</li> <li>身体所見</li> <li>体重</li> <li>Karnofsky Performance Score (KPS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>有害事象</li> <li>臨床検査</li> <li>バイタルサイン</li> <li>SpO<sub>2</sub></li> <li>12 誘導心電図</li> <li>体重</li> <li>ECOG Performance Status</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>有害事象</li> <li>臨床検査</li> <li>バイタルサイン</li> <li>SpO<sub>2</sub></li> <li>12 誘導心電図</li> <li>体重</li> <li>ECOG Performance Status</li> </ul>
有害事象の定義	有害事象とは、治験薬を投与された被験者に生じたすべての好ましくない又は意図しない疾病又はその徴候（臨床検査値の異常を含む）をいい、当該治験薬との因果関係の有無は問わない。			
	治験薬投与開始以降に発現した有害事象（治験薬投与開始前から存在した症状や徴候が治験薬投与開始後に悪化した場合を含む）は、治験治療下での有害事象（TEAE）と定義した。	-	治験薬投与開始以降に発現した有害事象（治験薬投与開始前から存在した症状や徴候が治験薬投与開始後に悪化した場合を含む）は、治験治療下での有害事象（TEAE）と定義した。	
注目すべき有害事象（AESI）の定義	有害事象及び臨床検査値のうち、血液毒性、二次性血液悪性腫瘍、腎毒性及び心血管イベントに関連する事象を AESI と定義した。	レトロスペクティブに、有害事象及び臨床検査値のうち、血液毒性、二次性血液悪性腫瘍、腎毒性及び心血管イベントに関連する事象を AESI と定義した。	-	-
重篤な有害事象の定義	<ul style="list-style-type: none"> <li>死に至るもの</li> <li>生命を脅かすもの</li> <li>治療のための入院、又は入院期間の延長が必要となるもの</li> <li>永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの</li> <li>先天異常／先天性欠損をきたすもの</li> <li>その他の医学的に重要な事象</li> </ul>			
重症度の区分	NCI CTCAE (Ver.4.03) に従って判定した (Grade 1/ Grade 2/ Grade 3/ Grade 4/ Grade 5)	(レトロスペクティブに臨床検査値異常のみ) NCI CTCAE (Ver.4.03) に従って判定した (Grade 1/ Grade 2/ Grade 3/ Grade 4/ Grade 5)	有害事象の重症度は「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版」に準じて判定した (Grade 1/ Grade 2/ Grade 3/ Grade 4/ Grade 5)	
因果関係の区分	<ul style="list-style-type: none"> <li>関連あり</li> <li>おそらく関連あり</li> <li>おそらく関連なし</li> <li>関連なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>おそらく関連あり</li> <li>関連の可能性あり</li> <li>おそらく関連なし</li> <li>関連なし</li> </ul>	関連あり：有害事象の発生と治験薬との因果関係について、以下の根拠に基づいた合理的な可能性が存在する。 「関連あり」の場合、関連すると思われる治験薬 (F-1515 ; F-1520 輸液 ; 不明 / 判断できない) を判定する。  <b>【因果関係の合理的な可能性の根拠】</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>時間的関連性がある</li> <li>治験薬投与中止による消失</li> <li>治験薬投与再開による再発</li> <li>正確な既往歴の裏づけから説明可能</li> <li>他に説明できる原因がない</li> <li>その他、治験責任医師又は治験分担医師による判断</li> </ul>	

表 2.7.4.1-2 安全性の評価方法 (続き)

	NETTER-1 試験	Erasmus MC 試験	P-1515-11 試験	P-1515-12 試験
因果関係の区分(続き)			関連なし：有害事象の発生と治験薬との因果関係に合理的な可能性が存在しない。	
副作用の定義	有害事象のうち、治験治療との因果関係が「関連あり」、「おそらく関連あり」と判定されたもの	重篤な有害事象のうち、試験治療との因果関係が「おそらく関連あり」、「関連の可能性あり」と判定されたものを重篤な副作用 (SAR) に分類	-	-
用量制限毒性 (DLT) の定義	-	-	<p>治験責任医師又は治験分担医師により治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された有害事象のうち、以下に挙げる事象を DLT と定義した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・発熱 (&gt; 38.3 C) を伴う Grade 4 以上の好中球数減少</li> <li>・輸血を要する貧血</li> <li>・Grade 3 以上の血小板数減少のうち、輸血を要するもの</li> <li>・Grade 4 の血小板数減少のうち、支持療法を行っても 7 日以上持続するもの</li> <li>・Grade 3 又は 4 の血清クレアチニン増加のうち、ベースラインからの変動率が &gt; 40% のクレアチニンクリアランス減少を伴うもの</li> <li>・Grade 3 又は 4 の非血液毒性のうち、以下の基準のいずれかに該当するもの <ul style="list-style-type: none"> <li>a) ベースラインから 2 段階以上の Grade 上昇を伴う Grade 3 又は 4 の血清肝酵素 (ALT (GOT), AST (GPT), ALP, <math>\gamma</math>-GTP) の異常</li> <li>b) a) に該当しない Grade 3 又は 4 の非血液毒性のうち、支持療法を行っても 14 日以上持続するもの</li> </ul> </li> </ul> <p>また、DLT 観察期間中 (第 1 コース Day 1~Day 56) に DLT は発現しなかったものの、用量調整毒性が回復しなかったために第 1 コースの F-1515 投与後 16 週以内に第 2 コースの F-1515 投与が行えず、以降の治験薬投与が中止された (治験治療が中止された) 被験者は、DLT が発現したものとみなすこととした。</p>	-

表 2.7.4.1-2 安全性の評価方法 (続き)

	NETTER-1 試験	Erasmus MC 試験	P-1515-11 試験	P-1515-12 試験
用量調整 毒性の定義	<p><b>【F-1515 群】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ F-1515 との因果関係が「関連あり」又は「おそらく関連あり」と判定された下記の有害事象</li> <li>- Grade 2 以上の血小板数減少</li> <li>- Grade 3 又は 4 の血液毒性 (ただし, リンパ球減少症を除く)</li> <li>- ベースラインからの変動率が 40% を超えるクレアチニンクリアランス減少を伴う 40% を超える血清クレアチニン値の上昇</li> <li>- Grade 3 又は 4 のその他の有害事象</li> </ul> <p>・ F-1515 との因果関係はないが, F-1515 の標準量 (7.4 GBq) 投与が安全性上問題と考えられる腎, 肝, 又は血液毒性なお, リンパ球減少症及び肝血清酵素 (ALT, AST 及び ALP) の増加は, 治験責任医師により, F-1515 の投与が臨床症状の悪化を招くおそれがあると判断されない限り用量調整毒性とはみなさない。</p> <p><b>【対照群】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 対照薬との因果関係が「関連あり」又は「おそらく関連あり」と判定された Grade 3 又は 4 の有害事象, 特に重度の腹部症状や低血糖, 高血糖</li> <li>・ 対照薬との因果関係は「関連なし」又は「おそらく関連なし」であり, その他の要因や合併症によるものであるが, 対照薬の投与が安全性上問題となることが予見される有害事象</li> </ul>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ F-1515 との因果関係が「関係あり」と判断される以下の有害事象</li> <li>- Grade 2 以上の血小板数減少</li> <li>- Grade 3 又は 4 の血液毒性 (ただし, リンパ球減少症を除く)</li> <li>- 推算クレアチニンクリアランス : &lt; 40 mL/min</li> <li>- ベースラインからの変動率が &gt; 40% のクレアチニンクリアランス減少を伴う &gt; 40% の血清クレアチニン増加</li> <li>- Grade 3 又は 4 のその他の有害事象</li> </ul> <p>・ F-1515 との因果関係はないが, F-1515 の標準量 (7.4 GBq) の投与が被験者にとって安全上のリスクとなり得ると治験責任医師又は治験分担医師により判断される腎, 肝又は血液毒性</p> <p>なお, リンパ球減少症及び血清肝酵素 (ALT (GOT), AST (GPT), ALP, <math>\gamma</math>-GTP) の増加は, F-1515 の投与が臨床症状の悪化を招くおそれがあると治験責任医師又は治験分担医師により判断されない限り, 用量調整毒性とはみなさない。</p>	

## (2) 有害事象の読み替え

NETTER-1 試験及び Erasmus MC 試験は MedDRA (ver.18.0), P-1515-11 試験及び P-1515-12 試験は MedDRA (ver.23.0) に従い読み替えた。

## (3) 安全性解析対象

NETTER-1 試験は、試験に登録され、被験薬が一度でも投与された被験者 (F-1515 群: 112 名, 対照群: 111 名) を安全性解析対象とした。ただし、F-1515 群に割り付けられた被験者 112 名のうち 1 名は治験実施計画書で規定された併用薬の徐放性オクトレオチド酢酸塩のみが投与され F-1515 は一度も投与されなかった (その後、当該被験者は対照群へ再割り付けされた)。しかしながら、この 1 名も F-1515 群として安全性解析対象に含めた。

Erasmus MC 試験では、

が発生した。その結果、AAA 社が実施した FDA との

ことで、FDA と合意した。

Erasmus MC 試験はオランダ人のみの被験者集団を安全性解析対象とした。

P-1515-11 試験は、試験に登録され、治験薬が一度でも投与された被験者 (6 名) を安全性解析対象とした。

P-1515-12 試験は、試験に登録され、治験薬が一度でも投与された被験者 (15 名) を安全性解析対象とした。

## (4) 併合解析

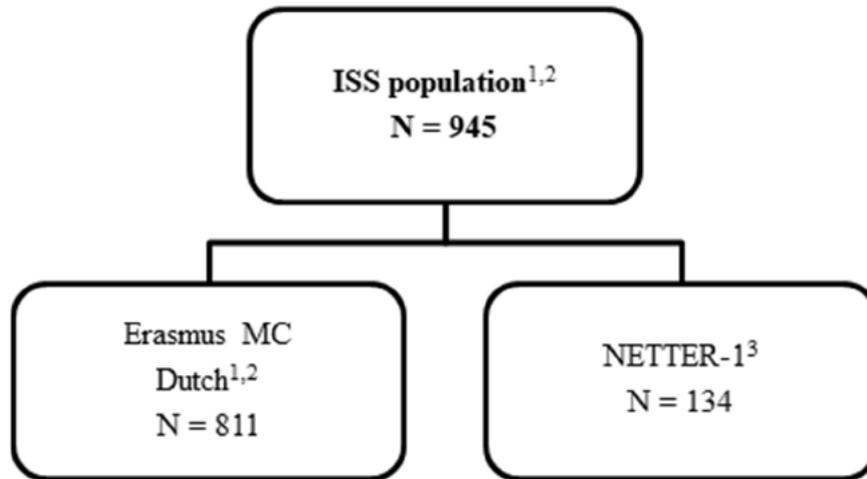
## 1) Erasmus MC 試験及び NETTER-1 試験の併合解析 (海外試験併合解析)

Erasmus MC 試験の被験者のうち  $^{177}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$  が一度でも投与されたオランダ人 811 名及び NETTER-1 試験で F-1515 群に無作為に割り付けられた被験者 112 名 (F-1515 未投与の被験者 1 名を含む) を併合して解析を行った。また、併合解析において、NETTER-1 試験の F-1515 群の被験者数には、無作為化されずにサブスタディ (被曝線量評価、薬物動態評価、尿代謝物評価、心臓安全性評価) に登録され F-1515 が投与された 22 名も加えた (計 134 名)。F-1515 が投与された海外試験併合解析の安全性に関する併合解析集団 (ISS 集団) の内訳を [図 2.7.4.1-1](#) に示す。

また、ISS 集団に、NETTER-1 試験の対照群である徐放性オクトレオチド酢酸塩が一度でも投与された被験者 111 名を加えた、安全性に関する併合解析集団全体の概略を [図 2.7.4.1-2](#) に示す。

海外試験併合解析の結果は、重篤な有害事象の評価、及び重篤な有害事象を用いた内因性要因/外因性要因の評価に用いた。

図 2.7.4.1-1 F-1515 が投与された ISS 集団の内訳（海外試験併合解析）

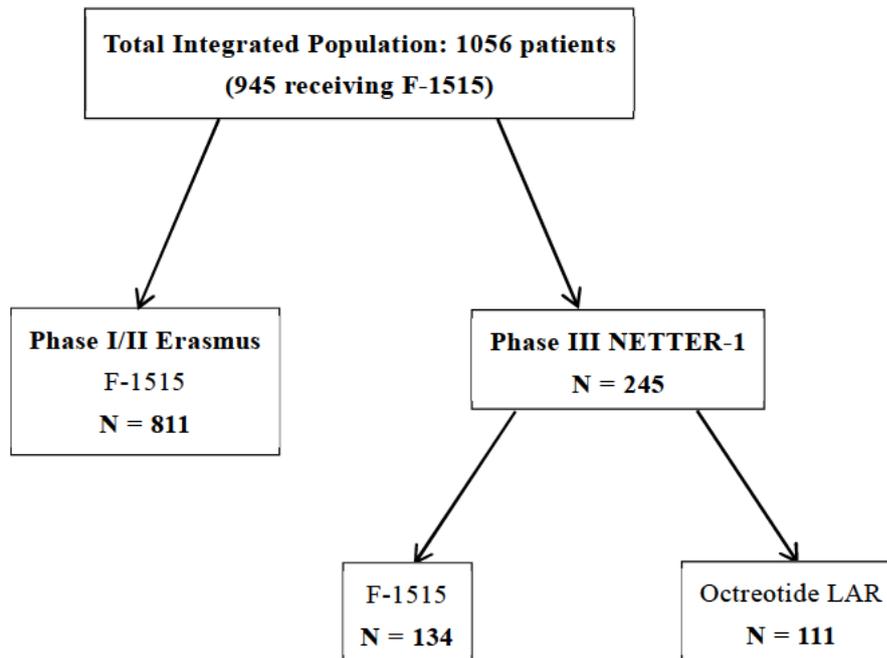


<sup>1</sup> Includes GEP-NET and non-GEP-NET tumour types.

<sup>2</sup> Includes all patients who received at least one administration of F-1515.

<sup>3</sup> Includes all patients who received at least one administration of F-1515 (112 randomized patients plus 22 patients enrolled into the ECG substudy).

図 2.7.4.1-2 安全性に関する併合解析集団（海外試験併合解析）全体の概略



## 2) P-1515-11 試験及び P-1515-12 試験の併合解析（国内試験併合解析）

日本人の安全性プロファイルを明らかにするため、P-1515-11 試験の被験者のうち治験薬が一度でも投与された被験者 6 名及び P-1515-12 試験の被験者のうち治験薬が一度でも投与された被験者 15 名を併合して解析を行った。

**2.7.4.1.2 全般的な曝露状況****2.7.4.1.2.1 NETTER-1 試験：海外第 III 相臨床試験**

NETTER-1 試験では、F-1515 群における SSTR 陽性の中腸カルチノイド患者 112 名のうち 111 名に、総合アミノ酸輸液及び徐放性オクトレオチド酢酸塩併用下で 7.4 GBq の F-1515 を 8 (±1) 週ごとに最大 4 回静脈内投与した。

F-1515 の累積投与放射能 (実投与量) は、26.1% の被験者で 29.6 GBq 以上、79.3% の被験者で 22.2 GBq (29.6 GBq の 75%) 以上であった【添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.1.3.1.3 参照】。総合アミノ酸輸液は Vamin 18 又は Aminosyn II 10% を 1 回あたり 2000 mL 投与した。

一方、対照群では、SSTR 陽性の中腸カルチノイド患者 111 名に、60 mg の徐放性オクトレオチド酢酸塩を 4 週 (±3 日) ごとに筋肉内注射した。

1 週あたりの徐放性オクトレオチド酢酸塩の投与量 (平均値) は約 14.8 mg、累計投与回数 (中央値) は 8 回であった【添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.1.3.2.3 参照】。

**2.7.4.1.2.2 Erasmus MC 試験：海外第 I/II 相臨床試験**

Erasmus MC 試験では、SSTR 陽性腫瘍患者 (オランダ人) 811 名に、2.5% Lys-Arg 輸液併用下で 7.4 GBq の  $^{177}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$  を 6~13 週ごとに最大 4 回静脈内投与した。

$^{177}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$  の累積投与放射能 (実投与量) は、65.1% の被験者で 29.6 GBq 以上、81.4% の被験者で 22.2 GBq (29.6 GBq の 75%) 以上であった【添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.1.4.4 参照】。2.5% Lys-Arg 輸液は 1 回あたり 1000 mL 投与した。

**2.7.4.1.2.3 海外試験併合解析**

海外試験併合解析の ISS 集団 (945 名) における F-1515 の累積投与放射能は、59.5% の被験者で 29.6 GBq 以上、80.7% の被験者で 22.2 GBq (29.6 GBq の 75%) 以上であった。累積投与放射能が 14.8 GBq 以上 22.2 GBq 未満、又は 14.8 GBq 未満の被験者の割合は、いずれも 10% に満たなかった (表 2.7.4.1-3)。

表 2.7.4.1-3 F-1515 の曝露状況 (海外試験併合解析：ISS 集団、累積投与放射能)

Dosage (GBq) <sup>1</sup>	N	%
Total	945 <sup>2</sup>	
≥ 29.6	562	59.5
≥ 22.2 - < 29.6	200	21.2
≥ 14.8 - < 22.2	90	9.5
< 14.8	92	9.7

<sup>1</sup> 1 回あたりの実投与量から累積投与放射能を算出した。

<sup>2</sup> F-1515 未投与の被験者 1 名を含む

(添付資料 5.3.5.3.2 の Table 2.2 より抜粋, 改変)

**2.7.4.1.2.4 P-1515-11 試験：国内第 I 相臨床試験**

P-1515-11 試験では、SSTR 陽性の膵又は消化管 NET 患者 6 名に、F-1520 輸液及び徐放性オクトレオチド酢酸塩併用下で 7.4 GBq の F-1515 を 8 (±1) 週ごとに計 4 回点滴静脈内投与した。

F-1515 の累積投与放射能 (理論値) は、すべての被験者で 29.6 GBq であった【添付資料 5.3.3.2.1 の表 11-5 参照】。F-1520 輸液はすべての被験者で F-1515 と併用し、投与量は 1 回あたり 1000 mL であった【添付資料 5.3.3.2.1 の表 11-7 参照】。

### 2.7.4.1.2.5 P-1515-12 試験：国内第 I/II 相臨床試験

P-1515-12 試験では、SSTR 陽性の膵、消化管（中腸カルチノイドを含む）又は肺 NET 患者 15 名に、F-1520 輸液併用下で 7.4 GBq の F-1515 を 8 (±1) 週ごとに最大 4 回点滴静脈内投与した。なお、中腸カルチノイド患者は徐放性オクトレオチド酢酸塩も併用した。データロックポイント（20██年██月██日）時点で、15 名中 13 名で 4 回、1 名で 3 回、1 名で 2 回の治験薬投与が完了した。

F-1515 の累積投与放射能（理論値）は、73.3%（11 名）の被験者で 29.6 GBq、93.3%（14 名）の被験者で 22.2 GBq（29.6 GBq の 75%）以上であった【添付資料 5.3.5.2.1 の表 11-5 参照】。F-1520 輸液はすべての被験者で F-1515 と併用し、投与量は 1 回あたり 1000 mL であった【添付資料 5.3.5.2.1 の表 11-7 参照】。

### 2.7.4.1.2.6 国内試験併合解析

国内試験併合解析集団（21 名）における F-1515 の累積投与放射能（理論値）は、85.7%（18 名）の被験者で 29.6 GBq、95.2%（20 名）の被験者で 22.2 GBq（29.6 GBq の 75%）以上であった。累積投与放射能（実投与量）は、47.6%（10 名）の被験者で 29.6 GBq 以上、90.5%（19 名）の被験者で 22.2 GBq（29.6 GBq の 75%）以上であった（表 2.7.4.1-4）。

F-1520 輸液はすべての被験者で F-1515 と併用し、投与量は 1 回あたり 1000 mL であった（表 2.7.4.1-5）。

表 2.7.4.1-4 F-1515 の曝露状況（国内試験併合解析：SAF，累積投与放射能）

Dosage (GBq)	理論値 <sup>1</sup>		実投与量 <sup>2</sup>	
	N	%	N	%
Total	21	100	21	100
≥ 29.6	18	85.7	10	47.6
≥ 22.2 to < 29.6	2	9.5	9	42.9
≥ 14.8 to < 22.2	1	4.8	1	4.8
≥ 7.4 to < 14.8	0	0	1	4.8
≥ 0 to < 7.4	0	0	0	0

<sup>1</sup> 1 バイアル 7.4 GBq を全量投与した場合は投与量 7.4 GBq/回として累積投与放射能を算出した。

<sup>2</sup> 1 回あたりの実投与量から累積投与放射能を算出した。

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table D3.1.1 より抜粋，改変）

表 2.7.4.1-5 F-1520 輸液の曝露状況（国内試験併合解析：SAF，1回あたりの投与量）

		Population: SAF
Study treatment phase		Number of subjects n = 21
Course 1	1000 mL	21 (100)
	Other	0
	Total	21
Course 2	1000 mL	21 (100)
	Other	0
	Total	21
Course 3	1000 mL	20 (100)
	Other	0
	Total	20
Course 4	1000 mL	19 (100)
	Other	0
	Total	19

(% for the number of total in an each course)

(添付資料 5.3.5.3.1 の Table D3.2.1 より抜粋，改変)

### 2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

#### 2.7.4.1.3.1 NETTER-1 試験：海外第 III 相臨床試験

本試験の対象疾患は中腸カルチノイドであり，F-1515 群の被験者の年齢（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は  $63.3 \pm 9.3$  歳，男女比は概ね 1 : 1 であり，BMI は  $25.7 \pm 4.8 \text{ kg/m}^2$  であった。対照群の被験者の年齢は  $64.1 \pm 9.9$  歳，男女比は概ね 1 : 1 であり，BMI は  $26.1 \pm 6.5 \text{ kg/m}^2$  であった。全体として両群間に大きな違いはみられなかった【添付資料 5.3.5.1.1 の Table 11-2 参照】。

#### 2.7.4.1.3.2 Erasmus MC 試験：海外第 I/II 相臨床試験

被験者の年齢は  $59.6 \pm 11.7$  歳，男女比は概ね 1 : 1 であり，BMI は  $24.8 \pm 5.1 \text{ kg/m}^2$  であった。膵，消化管及び肺 NET が 559 名，原発不明 NET が 138 名，甲状腺癌が 37 名，褐色細胞腫（パラガングリオーマ）が 29 名，その他の腫瘍が 45 名及び腫瘍タイプ不明が 3 名であった【添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.1.2.1 参照】。

#### 2.7.4.1.3.3 海外試験併合解析

Erasmus MC 試験及び NETTER-1 試験を併合した被験者の人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.4.1-6 に示した。

海外試験併合解析の人口統計学的特性では，対照群と比較し，F-1515 群の年齢が有意に低かった（F-1515 群： $60.1 \pm 11.5$  歳，対照群： $64.1 \pm 9.9$  歳）。また治療歴として，F-1515 群では手術を受けた被験者が約半数（50.4%）であったのに対し，対照群では手術を受けた被験者が 83.8%であった。腫瘍の広がりには，F-1515 群で被験者の 54.7%が中程度，次いで 27.9%が限局，15.7%が広範囲であった。一方，対照群では被験者の 88.3%が限局，次いで 9.9%が中程度，1.8%が広範囲であった。その他の項目については，両群間に大きな違いはみられなかった。

表 2.7.4.1-6 被験者の人口統計学的及びその他の特性（海外試験併合解析）

Characteristic	Parameter	Treatment Group	
		F-1515 (N = 945)	Octreotide LAR (N = 111)
Age (Years)	n	945	111
	Mean (SD)	60.1 (11.52)	64.1 (9.88)
	Median	61.0	65.0
	(95% CI)	(59.3, 60.8)	(62.2, 65.9)
	(Min, Max)	(18, 90)	(34, 87)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	n	824	104
	Mean (SD)	24.951 (5.0740)	26.126 (6.5273)
	Median	24.383	25.630
	(95% CI)	(24.604, 25.298)	(24.856, 27.395)
	(Min, Max)	(15.03, 97.09)	(15.82, 53.65)
Gender n (%)	Male	490 (51.9)	52 (46.8)
	Female	455 (48.1)	59 (53.2)
Race n (%)	White	521 (55.1)	94 (84.7)
	Black/African American	9 (1.0)	5 (4.5)
	Asian	7 (0.7)	0 (0)
	Hispanic	7 (0.7)	3 (2.7)
	Other	1 (0.1)	1 (0.9)
	NA*	12 (1.3)	8 (7.2)
	Not Reported	388 (41.1)	0 (0)
Indium pentetreotide ( <sup>111</sup> In) Uptake** n (%)	Class 1	22 (2.3)	0 (0)
	Class 2	123 (13.0)	26 (23.4)
	Class 3	526 (55.7)	55 (49.5)
	Class 4	257 (27.2)	30 (27.0)
	Not Reported	17 (1.8)	0 (0)
Karnofsky Score n (%)	40	4 (0.4)	0 (0)
	50	12 (1.3)	0 (0)
	60	22 (2.3)	2 (1.8)
	70	74 (7.8)	7 (6.3)
	80	220 (23.3)	23 (20.7)
	90	351 (37.1)	48 (43.2)
	100	237 (25.1)	30 (27.0)
	Not Reported	25 (2.6)	1 (0.9)
Previous Chemotherapy n (%)	No	851 (90.1)	97 (87.4)
	Yes	90 (9.5)	14 (12.6)
	Not Reported	4 (0.4)	0 (0)
Previous Radiotherapy n (%)	No	845 (89.4)	105 (94.6)
	Yes	95 (10.1)	6 (5.4)
	Not Reported	5 (0.5)	0 (0)
Previous Surgery n (%)	No	463 (49.0)	18 (16.2)
	Yes	476 (50.4)	93 (83.8)
	Not Reported	6 (0.6)	0 (0)
Tumor Burden n (%)	Limited	264 (27.9)	98 (88.3)
	Moderate	517 (54.7)	11 (9.9)
	Extensive	148 (15.7)	2 (1.8)
	Not Reported	16 (1.7)	0 (0)

\* NA for race was entered when data collection was not allowed according to local privacy law requirements.

\*\* The Tumour Uptake score is determined by comparing the uptake of Indium pentetreotide (<sup>111</sup>In) (24 hour planar scintigrams) in the selected tumour to the uptake observed in the liver; Class 1 < Liver, Class 2 = Liver, Class 3 > Liver, Class 4 Very intense (>>Kidneys, spleen)

(添付資料 5.3.5.3.2 の Table 1.2 より抜粋, 改変)

**2.7.4.1.3.4 P-1515-11 試験：国内第 I 相臨床試験**

被験者の年齢は  $61.5 \pm 7.4$  歳，性別は男性 3 名，女性 3 名であり，BMI は  $22.7 \pm 3.5 \text{ kg/m}^2$  であった。対象疾患は，膵 NET が 3 名，消化管 NET が 3 名であり，肺 NET は登録されなかった。試験に登録されるまでに受けた治療法は，手術が 5 名，化学療法が 2 名，オクトレオチド酢酸塩又は肝動脈化学塞栓療法等のその他の治療が 6 名であった【添付資料 5.3.3.2.1 の表 11-2 参照】【添付資料 5.3.3.2.1 の表 11-3 参照】。

**2.7.4.1.3.5 P-1515-12 試験：国内第 I/II 相臨床試験**

被験者の年齢は  $52.7 \pm 14.0$  歳，性別は男性 6 名，女性 9 名であり，BMI は  $21.6 \pm 3.0 \text{ kg/m}^2$  であった。対象疾患は，中腸カルチノイドが 5 名，膵 NET が 8 名，消化管 NET（中腸カルチノイドを除く）が 0 名，肺 NET が 2 名であった。試験に登録されるまでに受けた治療法は，手術が 10 名，化学療法が 11 名，オクトレオチド酢酸塩又は肝動脈化学塞栓療法等のその他の治療が 15 名であった【添付資料 5.3.5.2.1 の表 11-2 参照】【添付資料 5.3.5.2.1 の表 11-3 参照】。

**2.7.4.1.3.6 国内試験併合解析**

人口統計学的及びその他の特性を表 2.7.4.1-7 に示した。

被験者の年齢は  $55.2 \pm 13.0$  歳，性別は男性 9 名，女性 12 名であり，BMI は  $21.9 \pm 3.1 \text{ kg/m}^2$  であった。対象疾患は，中腸カルチノイドが 5 名，膵 NET が 11 名，消化管（中腸カルチノイドを除く）NET が 3 名，肺 NET が 2 名であった。試験に登録されるまでに受けた治療法は，手術が 15 名，化学療法が 13 名，オクトレオチド酢酸塩又は肝動脈化学塞栓療法等のその他の治療が 21 名であった。

表 2.7.4.1-7 被験者の人口統計学的及びその他の特性（国内試験併合解析）

Characteristics	Number of subjects	Population: Safety
		n = 21
Age (Years)	< 65	14 (66.7)
	>= 65	7 (33.3)
	Mean (SD)	55.2 (13.0)
	Median	57.0
	Min, max	24, 73
Sex	Male	9 (42.9)
	Female	12 (57.1)
Height (cm)	Mean (SD)	162.9 (8.0)
	Median	160.2
	Min, max	153.4, 185.0
Weight (kg)	Mean (SD)	58.4 (10.4)
	Median	55.2
	Min, max	42.7, 74.2
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	< 18.5	3 (14.3)
	>= 18.5 to < 25	13 (61.9)
	>= 25	5 (23.8)
	Mean (SD)	21.9 (3.1)
	Median	21.4
ECOG Performance Status	0	21 (100)
	1	0
Medical history	No	13 (61.9)
	Yes	8 (38.1)
Complications	No	2 (9.5)
	Yes	19 (90.5)
Allergy	No	9 (42.9)
	Yes	12 (57.1)
Smoking	No	21 (100)
	Yes	0
Drinking	No	10 (47.6)
	Yes	11 (52.4)

(%)

表 2.7.4.1-7 被験者の人口統計学的及びその他の特性（国内試験併合解析）（続き）

		Population: Safety
Characteristics	Number of subjects	n = 21
Type of NET	Midgut carcinoid	5 (23.8)
	Pancreatic NET	11 (52.4)
	Gastrointestinal NET (excluding midgut)	3 (14.3)
	Pulmonary NET	2 (9.5)
Primary lesion*	Pancreas	11 (52.4)
	Esophagus	0
	Stomach	1 (4.8)
	Duodenum	0
	Jejunum, Ileum	4 (19.0)
	Vermiform appendix	1 (4.8)
	Right colon	0
	Left colon	0
	Rectum	2 (9.5)
	Lung, Bronchus	2 (9.5)
	Other	0
Time from first NET diagnosis to enroll (day)	Median	1141
	Min, max	117, 4974
	Missing	0
Metastasis*	No	0
	Yes	21 (100)
	Lymph node	9 (42.9)
	Liver	20 (95.2)
	Bone	5 (23.8)
	Pancreatic head	0
	Pancreatic body	1 (4.8)
	Pancreatic tail	1 (4.8)
	Esophagus	0
	Stomach	0
	Duodenum	0
	Jejunum, Ileum	0
	Vermiform appendix	0
	Colon	0
	Rectum	1 (4.8)
	Other gastrointestinal tract	0
	Lung, Bronchus	2 (9.5)
	Thymus	0
	Brain	0
Skin	0	
Other	3 (14.3)	
Time from first metastasis diagnosis to enroll (day)	Median	1041
	Min, max	177, 4999
	Missing	1
Prior therapy*	No	0
	Yes	21 (100)
	Operation	15 (71.4)
	Chemotherapy	13 (61.9)
	Immunotherapy	2 (9.5)
	Radiotherapy	1 (4.8)
Other	21 (100)	

\* Multiple answers allowed

（%）

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table D4.1 及び Table D4.2 より抜粋，改変）

### 2.7.4.2 有害事象

P-1515-11 試験, P-1515-12 試験及び NETTER-1 試験における治験治療下での有害事象 (Treatment emergent adverse event : 以下, TEAE) を評価した。現在進行中の臨床試験について, P-1515-12 試験は 20 年 月 日 (データロックポイント), NETTER-1 試験は 2016 年 6 月 30 日 (データカットオフ日) までに得られた安全性データを用いた。

Erasmus MC 試験では, 試験開始時には悪心, 嘔吐, 疼痛及び脱毛を, 20 年 月以降は下痢, 潮紅, 口内炎, 手足症候群及び倦怠感を加えた 9 事象を特定の有害事象と定義し, 症状の有無のみを収集したが, MedDRA コード化しなかった【添付資料 5.3.5.2.2 の Appendix 16.2.7 参照】。また, 重篤な有害事象は を実施し, 重篤な有害事象を収集した。

#### 2.7.4.2.1 有害事象の解析

##### (1) NETTER-1 試験 : 海外第 III 相臨床試験

NETTER-1 試験の TEAE の要約を表 2.7.4.2-1 に, TEAE の内訳を表 2.7.4.2-2 に示した。

NETTER-1 試験において, TEAE は F-1515 群で 112 名のうち 110 名 (98.2%), 対照群で 111 名のうち 103 名 (92.8%) に認められた。治験の中止を伴う TEAE は F-1515 群で 14 名 (12.5%), 対照群で 12 名 (10.8%) に認められたが, 両群間に有意差は認められなかった。また, 治験の中止を伴う TEAE のうち被験薬との因果関係ありと判定された TEAE は F-1515 群で 8 名 (7.1%), 対照群で 1 名 (0.9%) に認められた。最大重症度が Grade 3 と判定された TEAE は F-1515 群で 51 名 (45.5%), 対照群で 28 名 (25.2%) に認められた。一方, Grade 1 と判定された TEAE は F-1515 群で 11 名 (9.8%), 対照群で 28 名 (25.2%) に認められた。Grade 2 (F-1515 群 : 35 名 (31.3%), 対照群 : 34 名 (30.6%)), Grade 4 (F-1515 群 : 6 名 (5.4%), 対照群 : 4 名 (3.6%)) 及び Grade 5 (F-1515 群 : 7 名 (6.3%), 対照群 : 9 名 (8.1%)) と判定された TEAE は両群間で同程度であった。考えられる TEAE の原因として, F-1515 群で最も頻度が高かったのは「治験治療」(701 件, 38.3%) で, 次いで「以前から存在している疾患/基礎疾患」(425 件, 23.2%), 「原因不明」(271 件, 14.8%) であった。対照群で最も頻度が高かったのは「以前から存在している疾患/基礎疾患」(332 件, 35.5%), 次いで「原因不明」(231 件, 24.7%), 「その他」(134 件, 14.3%) であった。

表 2.7.4.2-1 TEAE の要約 (NETTER-1 試験 : SAF)

	Treatment Group		
	F-1515 (N = 112)	Octreotide LAR (N = 111)	All (N = 223)
<b>Number and percent of patients with:</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>
At least one adverse event (AE)	111 (99.1)	105 (94.6)	216 (96.9)
At least one non-treatment emergent AE	50 (44.6)	38 (34.2)	88 (39.5)
At least one treatment emergent AE (TEAE) <sup>1</sup>	110 (98.2)	103 (92.8)	213 (95.5)
At least one TEAE related to study medication <sup>2</sup>	102 (91.1)	45 (40.5)	147 (65.9)
At least one TEAE leading to premature study discontinuation	14 (12.5)	12 (10.8)	26 (11.7)
At least one TEAE related to study medication leading to premature study discontinuation	8 (7.1)	1 (0.9)	9 (4.0)

<sup>1</sup> Treatment emergent adverse events are defined as AEs that started or worsened on or after the date of the first dose of study medication.

<sup>2</sup> TEAEs classified as 'possibly related' or 'related' to study medication.

(添付資料 5.3.5.1.1 の Table 12-3 より抜粋, 改変)

表 2.7.4.2-2 TEAE の内訳 (NETTER-1 試験 : SAF)

	Treatment Group		
	F-1515 (N = 112)	Octreotide LAR (N = 111)	All (N = 223)
<b>Treatment emergent adverse event</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>General information</b>			
Number of patients with at least one TEAE	110 (98.2)	103 (92.8)	213 (95.5)
Number of events	1608	811	2419
<b>Maximal severity (based on number of patients)<sup>1</sup></b>			
Grade 1 (Mild)	11 (9.8)	28 (25.2)	39 (17.5)
Grade 2 (Moderate)	35 (31.3)	34 (30.6)	69 (30.9)
Grade 3 (Severe)	51 (45.5)	28 (25.2)	79 (35.4)
Grade 4 (Threatening/ disabling)	6 (5.4)	4 (3.6)	10 (4.5)
Grade 5 (Death)	7 (6.3)	9 (8.1)	16 (7.2)
<b>Possible cause of TEAEs (based on number of episodes)</b>			
Pre-existing / underlying disease	425 (23.2)	332 (35.5)	757 (27.4)
Study treatment	701 (38.3)	97 (10.4)	798 (28.9)
Other treatment	44 (2.4)	12 (1.3)	56 (2.0)
Protocol-related procedure	23 (1.3)	5 (0.5)	28 (1.0)
Unknown	271 (14.8)	231 (24.7)	502 (18.1)
Other	144 (7.9)	134 (14.3)	278 (10.1)

<sup>1</sup> Patients are counted only once at the maximum severity.

TEAEs were defined as AEs that started or worsened on or after the date of the first dose of study medication.

(添付資料 5.3.5.1.1 の Table 12-6 より抜粋, 改変)

## (2) P-1515-11 試験 : 国内第 I 相臨床試験

P-1515-11 試験の TEAE の要約を表 2.7.4.2-3 に示した。

P-1515-11 試験において, TEAE は 6 名すべてに認められた。死亡, その他の重篤な TEAE 及び治験の中止を伴う TEAE は認められなかった。最大重症度が Grade 3 と判定された TEAE は 2 名 (33.3%) であり, Grade 4 と判定された TEAE は認められなかった。

治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された TEAE は 6 名すべてに認められた。

関連ある治験薬が F-1515 と判定された TEAE は 5 名 (83.3%) で認められ, 最大重症度は Grade 3 が 2 名 (33.3%) であり, Grade 4 は認められなかった。

関連ある治験薬が F-1520 輸液と判定された TEAE はなかった。  
 関連ある治験薬が不明 (F-1515 及び/又は F-1520 輸液) と判定された TEAE は 6 名 (100%) で認められ、最大重症度は Grade 1 又は Grade 2 であった。

表 2.7.4.2-3 TEAE の要約 (P-1515-11 試験 : SAF)

		Population: Safety				
		Number of subjects n = 6				
		Causality not considered n (%)	Related to the study drug <sup>1</sup> n (%)	Suspected study drug		
				F-1515 n (%)	F-1520 n (%)	Unknown n (%)
All treatment emergent adverse events (TEAEs)		6 (100)	6 (100)	5 (83.3)	0	6 (100)
Death		0	0	0	0	0
Serious TEAEs other than death		0	0	0	0	0
Discontinuation		0	0	0	0	0
Severity <sup>2</sup>	Grade 1	0	1 (16.7)	2 (33.3)	0	2 (33.3)
	Grade 2	4 (66.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	0	4 (66.7)
	Grade 3	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0

<sup>1</sup> A reasonable causal relationship between an TEAE and the study drug was suggested based on the following evidences.

- Temporal relationship
- Positive dechallenge
- Positive rechallenge
- Corroboration of the accuracy of the case history
- Lack of alternative explanation
- Investigator's causality assessment

<sup>2</sup> If a patient experienced more than one event, the analysis was done on the basis of most severe event.

(添付資料 5.3.5.3.1 の Table S1.1 より抜粋, 改変)

### (3) P-1515-12 試験 : 国内第 I/II 相臨床試験

P-1515-12 試験の TEAE の要約を表 2.7.4.2-4 に示した。

P-1515-12 試験において、TEAE は 15 名すべてに認められた。死亡及び治験の中止を伴う TEAE は認められなかった。その他の重篤な TEAE が 2 名 (13.3%) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係が否定された。また、最大重症度が Grade 3 と判定された TEAE は 8 名 (53.3%)、Grade 4 と判定された TEAE は 1 名 (6.7%) であった。

治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された TEAE は 15 名すべてに認められた。

関連ある治験薬が F-1515 と判定された TEAE は 8 名 (53.3%) で認められ、最大重症度は Grade 4 が 1 名 (6.7%)、Grade 3 が 3 名 (20.0%) であった。

関連ある治験薬が F-1520 輸液と判定された TEAE は 4 名 (26.7%) で認められ、最大重症度は Grade 1 のみであった。

関連ある治験薬が不明 (F-1515 及び/又は F-1520 輸液) と判定された TEAE は 13 名 (86.7%) で認められ、Grade 3 が 4 名 (26.7%) であり、Grade 4 は認められなかった。

表 2.7.4.2-4 TEAE の要約 (P-1515-12 試験 : SAF)

		Population: Safety				
		Number of subjects n = 15				
		Causality not considered n (%)	Related to the study drug <sup>1</sup> n (%)	Suspected study drug		
				F-1515 n (%)	F-1520 n (%)	Unknown n (%)
All treatment emergent adverse events (TEAEs)		15 (100)	15 (100)	8 (53.3)	4 (26.7)	13 (86.7)
Death		0	0	0	0	0
Serious TEAEs other than death		2 (13.3)	0	0	0	0
Discontinuation		0	0	0	0	0
Maximal severity <sup>2</sup>	Grade 1	1 (6.7)	1 (6.7)	0	4 (26.7)	6 (40.0)
	Grade 2	5 (33.3)	6 (40.0)	4 (26.7)	0	3 (20.0)
	Grade 3	8 (53.3)	7 (46.7)	3 (20.0)	0	4 (26.7)
	Grade 4	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0
	Grade 5	0	0	0	0	0

<sup>1</sup> A reasonable causal relationship between an TEAE and the study drug was suggested based on the following evidences.

- Temporal relationship
- Positive dechallenge
- Positive rechallenge
- Corroboration of the accuracy of the case history
- Lack of alternative explanation
- Investigator's causality assessment

<sup>2</sup> If a patient experienced more than one event, the analysis was done on the basis of most severe event.

(添付資料 5.3.5.2.1 の表 12-1 より抜粋, 改変)

#### (4) 国内試験併合解析

国内試験併合解析の TEAE の要約を表 2.7.4.2-5 に示した。

国内試験併合解析の結果、TEAE は 21 名すべてに認められた。死亡及び治験の中止を伴う TEAE は認められなかった。その他の重篤な TEAE が 2 名 (9.5%) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係が否定された。また、最大重症度が Grade 3 と判定された TEAE は 10 名 (47.6%)、Grade 4 と判定された TEAE は 1 名 (4.8%) であった。

治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された TEAE は 21 名すべてに認められた。

関連ある治験薬が F-1515 と判定された TEAE は 13 名 (61.9%) で認められ、最大重症度は Grade 4 が 1 名 (4.8%)、Grade 3 が 5 名 (23.8%) であった。

関連ある治験薬が F-1520 輸液と判定された TEAE は 4 名 (19.0%) で認められ、最大重症度は Grade 1 のみであった。

関連ある治験薬が不明(F-1515 及び/又はF-1520 輸液)と判定された TEAE は 19 名 (90.5%) で認められ、Grade 3 が 4 名 (19.0%) であり、Grade 4 は認められなかった。

表 2.7.4.2-5 TEAE の要約（国内試験併合解析：SAF）

					Population: Safety				
					Number of subjects n = 21				
			Causality	Related to	Suspected study drug				
			not considered	the study drug <sup>1</sup>	F-1515	F-1520	Unknown		
			n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
All treatment emergent adverse events			21 (100)	21 (100)	13 (61.9)	4 (19.0)	19 (90.5)		
Death			0	0	0	0	0		
Serious TEAEs other than death			2 (9.5)	0	0	0	0		
Discontinuation			0	0	0	0	0		
Severity <sup>*2</sup>		Grade 1	1 (4.8)	2 (9.5)	2 (9.5)	4 (19.0)	8 (38.1)		
		Grade 2	9 (42.9)	9 (42.9)	5 (23.8)	0	7 (33.3)		
		Grade 3	10 (47.6)	9 (42.9)	5 (23.8)	0	4 (19.0)		
		Grade 4	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0		
		Grade 5	0	0	0	0	0		

<sup>1</sup> A reasonable causal relationship between an TEAE and the study drug was suggested based on the following

- Temporal relationship
- Positive dechallenge
- Positive rechallenge
- Corroboration of the accuracy of the case history
- Lack of alternative explanation
- Investigator's causality assessment

<sup>2</sup> If a patient experienced more than one event, the analysis was done on the basis of most severe event.

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table S1.2 より抜粋，改変）

#### 2.7.4.2.1.1 比較的良好に見られる有害事象

##### (1) NETTER-1 試験：海外第 III 相臨床試験

器官別大分類（以下，SOC）で分類した TEAE の発現被験者数（F-1515 群で発現率 10% 以上の TEAE）を表 2.7.4.2-6 に，SOC 及び基本語（以下，PT）で分類した副作用の発現被験者数（F-1515 群で発現率 5%以上の副作用）を表 2.7.4.2-7 に，副作用の内訳を表 2.7.4.2-8 に示した。

F-1515 群で発現率 10%以上の TEAE の SOC のうち，対照群と比較して F-1515 群の割合が高かった SOC は「神経系障害」（F-1515 群：41.1%，対照群：22.5%），「血管障害」（F-1515 群：34.8%，対照群：21.6%），「精神障害」（F-1515 群：25.0%，対照群：11.7%）及び「腎および尿路障害」（F-1515 群：26.8%，対照群：9.9%）であった。

F-1515 群で最も多く認められた TEAE の PT は，悪心 72 名（64.3%），次いで嘔吐 59 名（52.7%），疲労 42 名（37.5%），下痢及び腹痛がそれぞれ 29 名（25.9%），食欲減退 23 名（20.5%）であった。これらの重症度はすべて Grade 3 以下であり，悪心は Grade 3 が 5 名，Grade 2 が 26 名，Grade 1 が 41 名，嘔吐は Grade 3 が 8 名，Grade 2 が 22 名，Grade 1 が 29 名，疲労は Grade 3 が 1 名，Grade 2 が 20 名，Grade 1 が 21 名，下痢は Grade 3 が 3 名，Grade 2 が 8 名，Grade 1 が 18 名，腹痛は Grade 3 が 3 名，Grade 2 が 17 名，Grade 1 が 9 名，食欲減退は Grade 2 が 10 名，Grade 1 が 13 名であった。一方，対照群で最も多く認められた TEAE の PT は疲労 29 名（26.1%），次いで腹痛 21 名（18.9%），下痢 20 名（18.0%），腹部膨満 14 名（12.6%），悪心 13 名（11.7%），食欲減退 12 名（10.8%）であった。これらの重症度はすべて Grade 3 以下であり，疲労は Grade 3 が 2 名，Grade 2 が 14 名，Grade 1 が 13 名，腹痛は Grade 3 が 3 名，Grade 2 が 11 名，Grade 1 が 7 名，下痢は Grade 3 が 1 名，Grade 2 が 7 名，Grade 1 が 12 名，腹部膨満は Grade 2 が 2 名，Grade 1 が 12 名，悪心は Grade 3

が2名, Grade 2が2名, Grade 1が9名, 食欲減退はGrade 3が3名, Grade 2が5名, Grade 1が4名であった【添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.3 参照】【添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.5 参照】。

副作用はF-1515群で102名(91.1%), 対照群で45名(40.5%)に認められ, F-1515群で発現割合が高かった。F-1515群で発現率5%以上の副作用のPTは, 悪心, 嘔吐, 下痢, 腹部膨満, 疲労, 血小板減少症, リンパ球減少症, 貧血, 血小板数減少, リンパ球数減少, 白血球数減少, 好中球減少症, 食欲減退, 脱毛症, 浮動性めまい及び味覚異常であり, 全Grade及びGrade 3から5のいずれにおいても, 対照群と比較してF-1515群の割合が高かった。F-1515群の悪心及び嘔吐の大部分(81.3%)と下痢の13%, 食欲減退の20%, 疲労の8%は総合アミノ酸輸液によるものと判断された。

最大重症度別の副作用は, F-1515群の被験者でGrade 4が4名(3.6%), Grade 3が30名(26.8%), Grade 2が44名(39.3%), Grade 1が24名(21.4%)に認められた。これらのうちGrade 2から4の副作用は, 対照群と比較してF-1515群の割合が高かった。

F-1515群で最大重症度がGrade 4の副作用は, リンパ球減少症(1名, 0.9%), 好中球減少症(1名, 0.9%), 単系統の異形成を伴う不応性血球減少症(1名, 0.9%), リンパ球数減少(1名, 0.9%)であった。Grade 3で最も多く認められた副作用は, リンパ球減少症(8名, 7.1%), 次いで悪心(4名, 3.6%), 嘔吐(4名, 3.6%), 血小板減少症(3名, 2.7%)であった【添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.6.3 参照】。

表 2.7.4.2-6 TEAE の発現被験者数  
(NETTER-1 試験 : SAF, F-1515 群で発現率 10%以上)

SOC	Treatment Group							
	F-1515 (N = 112)				Octreotide LAR (N = 111)			
	All grades		Grade 3 to 5		All grades		Grade 3 to 5	
	n <sub>pat</sub>	%	n <sub>pat</sub>	%	n <sub>pat</sub>	%	n <sub>pat</sub>	%
All SOCs	110	98.2	64	57.1	103	92.8	41	36.9
Gastrointestinal disorders	97	86.6	19	17.0	70	63.1	14	12.6
General disorders and administration site conditions	67	59.8	6	5.4	51	45.9	5	4.5
Investigations	54	48.2	12	10.7	40	36.0	6	5.4
Metabolism and nutrition disorders	47	42.0	6	5.4	34	30.6	5	4.5
Nervous system disorders	46	41.1	3	2.7	25	22.5	4	3.6
Musculoskeletal and connective tissue disorders	44	39.3	3	2.7	34	30.6	2	1.8
Blood and lymphatic system disorders	44	39.3	18	16.1	10	9.0	0	0.0
Vascular disorders	39	34.8	7	6.3	24	21.6	3	2.7
Infections and infestations	34	30.4	6	5.4	34	30.6	2	1.8
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	34	30.4	2	1.8	21	18.9	0	0.0
Renal and urinary disorders	30	26.8	4	3.6	11	9.9	2	1.8
Psychiatric disorders	28	25.0	3	2.7	13	11.7	0	0.0
Skin and subcutaneous tissue disorders	22	19.6	0	0.0	18	16.2	0	0.0
Injury, poisoning and procedural complications	17	15.2	4	3.6	5	4.5	1	0.9
Cardiac disorders	16	14.3	6	5.4	11	9.9	2	1.8

N: number of patients in treatment group; n<sub>pat</sub>: number of patients

(添付資料 5.3.5.1.1 の Table 12-5 より抜粋, 改変)

表 2.7.4.2-7 副作用の発現被験者数  
(NETTER-1 試験 : SAF, F-1515 群で発現率 5%以上)

SOC	PT	Treatment Group							
		F-1515 (N = 112)				Octreotide LAR (N = 111)			
		All grades		Grade 3 to 5		All grades		Grade 3 to 5	
		n <sub>pat</sub>	%	n <sub>pat</sub>	%	n <sub>pat</sub>	%	n <sub>pat</sub>	%
All SOCs	All PTs	102	91.1	34	30.4	45	40.5	5	4.5
Gastrointestinal disorders	Nausea	66	58.9	4	3.6	4	3.6	0	0.0
	Vomiting	51	45.6	4	3.6	0	0.0	0	0.0
	Diarrhoea	8	7.2	1	0.9	4	3.6	0	0.0
	Abdominal distension	10	8.9	0	0.0	5	4.5	0	0.0
General disorders and administration site conditions	Fatigue	27	24.1	0	0.0	5	4.5	0	0.0
Blood and lymphatic system disorders	Thrombocytopenia	15	13.5	3	2.7	0	0.0	0	0.0
	Lymphopenia	15	13.4	9	8.0	0	0.0	0	0.0
	Anaemia	14	12.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Platelet count decreased	13	11.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Lymphocyte count decreased	10	8.9	4	3.6	0	0.0	0	0.0
	White blood cell count decreased	7	6.3	0	0.0	1	0.9	0	0.0
	Neutropenia	6	5.4	1	0.9	1	0.9	0	0.0
Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite	15	13.4	0	0.0	2	1.8	0	0.0
Skin and subcutaneous tissue disorders	Alopecia	10	8.9	0	0.0	1	0.9	0	0.0
Nervous system disorders	Dizziness	7	6.3	0	0.0	1	0.9	0	0.0
	Dysgeusia	6	5.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0

N: number of patients in treatment group; n<sub>pat</sub>: number of patients

(添付資料 5.3.5.1.1 の Table 12-8 より抜粋, 改変)

表 2.7.4.2-8 副作用の内訳 (NETTER-1 試験 : SAF)

TEAE related to study medication (ADR)	Treatment Group		
	F-1515	Octreotide LAR	All
	(N = 112)	(N = 111)	(N = 223)
	n (%)	n (%)	n (%)
<b>General information</b>			
Number of patients with at least one TEAE related to study medication <sup>1</sup>	102 (91.1)	45 (40.5)	147 (65.9)
Number of events	701	97	798
<b>Number of patients with at least one TEAE related to study medication by maximum severity<sup>2</sup></b>			
Grade 1 (Mild)	24 (21.4)	25 (22.5)	49 (22.0)
Grade 2 (Moderate)	44 (39.3)	15 (13.5)	59 (26.5)
Grade 3 (Severe)	30 (26.8)	5 (4.5)	35 (15.7)
Grade 4 (Threatening/ disabling)	4 (3.6)	0 (0.0)	4 (1.8)
Grade 5 (Death)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

<sup>1</sup> TEAEs classified as 'possibly related' or 'related' to study medication.

<sup>2</sup> At each level of summarization, a patient is counted only once, according to the maximum severity.

(添付資料 5.3.5.1.1 の Table 12-7 より抜粋, 改変)

(2) Erasmus MC 試験：海外第 I/II 相臨床試験

膀胱、消化管及び肺 NET を含む SSTR 陽性腫瘍患者を対象とした Erasmus MC 試験において、特定の有害事象として定義した 9 事象（悪心、嘔吐、疼痛、脱毛、下痢、潮紅、口内炎、手足症候群、倦怠感）について、ベースラインから最終治療後 66 ヶ月までの発現の有無を評価した（表 2.7.4.2-9）。治療期間中の発現頻度がベースラインと比較して増加した事象は、悪心、嘔吐、脱毛であったが、最終治療後のフォローアップ期間中に、いずれもベースラインの発現頻度を下回った。

表 2.7.4.2-9 特定の有害事象（9 事象）の症状の有無（Erasmus MC 試験：SAF）

Characteristic	n (%)	Baseline	Treatment				Follow-up							
			1	2	3	4	3 mo.	6 mo.	12 mo.	24 mo.	36 mo.	48 mo.	60 mo.	66 mo.
Number of subjects	N	410	805	745	683	548	211	182	145	88	46	23	10	6
Diarrhea														
Anytime after dosing	No	314 (76.6%)	316 (39.3%)	310 (41.6%)	266 (38.9%)	154 (28.1%)	185 (87.7%)	163 (89.6%)	128 (88.3%)	72 (81.8%)	37 (80.4%)	20 (87.0%)	10 (100.0%)	5 (83.3%)
	Yes	96 (23.4%)	78 (9.7%)	59 (7.9%)	55 (8.1%)	36 (6.6%)	25 (11.8%)	18 (9.9%)	16 (11.0%)	15 (17.0%)	9 (19.6%)	3 (13.0%)	0	1 (16.7%)
Within 24 hours after dosing	No	2 (0.5%)	381 (47.3%)	359 (48.2%)	328 (48.0%)	275 (50.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
	Yes	0	54 (6.7%)	39 (5.2%)	31 (4.5%)	30 (5.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Hairloss														
Anytime after dosing	No	368 (89.8%)	435 (54.0%)	412 (55.3%)	366 (53.6%)	290 (52.9%)	191 (90.5%)	174 (95.6%)	139 (95.9%)	80 (90.9%)	41 (89.1%)	22 (95.7%)	10 (100.0%)	6 (100.0%)
	Yes	37 (9.0%)	298 (37.0%)	278 (37.3%)	250 (36.6%)	128 (23.4%)	20 (9.5%)	8 (4.4%)	5 (3.4%)	7 (8.0%)	4 (8.7%)	1 (4.3%)	0	0
Hand-Foot Syndrome														
Anytime after dosing	No	368 (89.8%)	358 (44.5%)	345 (46.3%)	308 (45.1%)	186 (33.9%)	209 (99.1%)	176 (96.7%)	143 (98.6%)	84 (95.5%)	45 (97.8%)	22 (95.7%)	10 (100.0%)	6 (100.0%)
	Yes	6 (1.5%)	5 (0.6%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)	0	0	1 (0.5%)	0	1 (1.1%)	1 (2.2%)	1 (4.3%)	0	0
Hot Flashes														
Anytime after dosing	No	262 (63.9%)	255 (31.7%)	263 (35.3%)	232 (34.0%)	122 (22.3%)	141 (66.8%)	122 (67.0%)	102 (70.3%)	55 (62.5%)	35 (76.1%)	17 (73.9%)	8 (80.0%)	5 (83.3%)
	Yes	147 (35.9%)	137 (17.0%)	106 (14.2%)	93 (13.6%)	66 (12.0%)	69 (32.7%)	60 (33.0%)	42 (29.0%)	32 (36.4%)	11 (23.9%)	6 (26.1%)	2 (20.0%)	1 (16.7%)
Malaise														
Anytime after dosing	No	157 (38.3%)	223 (27.7%)	220 (29.5%)	220 (32.2%)	123 (22.4%)	146 (69.2%)	135 (74.2%)	91 (62.8%)	62 (70.5%)	33 (71.7%)	15 (65.2%)	8 (80.0%)	4 (66.7%)
	Yes	250 (61.0%)	166 (20.6%)	146 (19.6%)	101 (14.8%)	67 (12.2%)	63 (29.9%)	46 (25.3%)	54 (37.2%)	26 (29.5%)	13 (28.3%)	8 (34.8%)	2 (20.0%)	2 (33.3%)
Within 24 hours after dosing	No	2 (0.5%)	329 (40.9%)	297 (39.9%)	259 (37.9%)	218 (39.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0
	Yes	0	106 (13.2%)	101 (13.6%)	98 (14.3%)	86 (15.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.2-9 特定の有害事象（9 事象）の症状の有無（Erasmus MC 試験：SAF）（続き）

Characteristic	n (%)	Baseline	Treatment				Follow-up							
			1	2	3	4	3 mo.	6 mo.	12 mo.	24 mo.	36 mo.	48 mo.	60 mo.	66 mo.
<b>Nausea</b>														
Anytime after dosing	No	354 (86.3%)	585 (72.7%)	580 (77.9%)	525 (76.9%)	356 (65.0%)	191 (90.5%)	176 (96.7%)	138 (95.2%)	82 (93.2%)	43 (93.5%)	20 (87.0%)	10 (100.0%)	6 (100.0%)
	Yes	51 (12.4%)	176 (21.9%)	131 (17.6%)	119 (17.4%)	73 (13.3%)	18 (8.5%)	6 (3.3%)	7 (4.8%)	5 (5.7%)	3 (6.5%)	3 (13.0%)	0	0
Within 24 hours after dosing	No	2 (0.5%)	360 (44.7%)	323 (43.4%)	256 (37.5%)	222 (40.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0
	Yes	0	75 (9.3%)	74 (9.9%)	103 (15.1%)	83 (15.1%)	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Pain</b>														
Anytime after dosing	No	232 (56.6%)	576 (71.6%)	580 (77.9%)	524 (76.7%)	345 (63.0%)	142 (67.3%)	115 (63.2%)	88 (60.7%)	51 (58.0%)	26 (56.5%)	16 (69.6%)	7 (70.0%)	4 (66.7%)
	Yes	175 (42.7%)	185 (23.0%)	130 (17.4%)	120 (17.6%)	83 (15.1%)	67 (31.8%)	66 (36.3%)	56 (38.6%)	36 (40.9%)	20 (43.5%)	7 (30.4%)	3 (30.0%)	2 (33.3%)
Within 24 hours after dosing	No	2 (0.5%)	330 (41.0%)	315 (42.3%)	295 (43.2%)	249 (45.4%)	0	0	0	0	0	0	0	0
	Yes	0	105 (13.0%)	83 (11.1%)	64 (9.4%)	56 (10.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Stomatitis</b>														
Anytime after dosing	No	371 (90.5%)	361 (44.8%)	345 (46.3%)	310 (45.4%)	186 (33.9%)	209 (99.1%)	177 (97.3%)	143 (98.6%)	85 (96.6%)	46 (100.0%)	22 (95.7%)	10 (100.0%)	6 (100.0%)
	Yes	3 (0.7%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.7%)	0	0	1 (4.3%)	0	0
<b>Vomiting</b>														
Anytime after dosing	No	397 (96.8%)	693 (86.1%)	674 (90.5%)	621 (90.9%)	408 (74.5%)	210 (99.5%)	180 (98.9%)	145 (100.0%)	87 (98.9%)	44 (95.7%)	22 (95.7%)	10 (100.0%)	6 (100.0%)
	Yes	9 (2.2%)	70 (8.7%)	37 (5.0%)	23 (3.4%)	22 (4.0%)	0	2 (1.1%)	0	0	2 (4.3%)	1 (4.3%)	0	0
Within 24 hours after dosing	No	2 (0.5%)	410 (50.9%)	384 (51.5%)	340 (49.8%)	288 (52.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
	Yes	0	25 (3.1%)	14 (1.9%)	19 (2.8%)	17 (3.1%)	0	0	0	0	0	0	0	0

mo.: Month

Pre-defined symptoms diarrhea, flushes, stomatitis, handfoot, malaise asked only for Subject numbers &gt; 700 due to updated CRF.

(添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.3.6.2 より抜粋)

## (3) P-1515-11 試験：国内第 I 相臨床試験

SOC 及び PT で分類した TEAE の発現被験者数を表 2.7.4.2-10 に、SOC 及び PT で分類した TEAE の重症度別の発現被験者数を表 2.7.4.2-11 に示した。

最も多く認められた TEAE は、SOC では、「胃腸障害」が 6 名 (100.0%)、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「代謝および栄養障害」がそれぞれ 5 名 (83.3%)、「臨床検査」、「神経系障害」及び「皮膚および皮下組織障害」がそれぞれ 4 名 (66.7%)、「血液およびリンパ系障害」及び「感染症および寄生虫症」がそれぞれ 3 名 (50.0%) であった。

最も多く認められた TEAE の PT は、下痢が 5 名 (83.3%)、次いで倦怠感及び食欲減退がそれぞれ 4 名 (66.7%)、リンパ球減少症、腹部膨満、悪心及び脱毛症がそれぞれ 3 名 (50.0%) であった。これらの重症度は、リンパ球減少症で Grade 3 が 2 名 (33.3%) であったが、その他はすべて Grade 2 以下であった。

副作用は 6 名すべてに認められた。最も多く認められた副作用の PT は、倦怠感及び食欲減退がそれぞれ 4 名 (66.7%)、次いでリンパ球減少症、悪心及び脱毛症がそれぞれ 3 名 (50.0%)、白血球減少症、血小板減少症、腹部膨満及び下痢がそれぞれ 2 名 (33.3%) であった。これらのうち、リンパ球減少症、白血球減少症及び血小板減少症では、すべての被験者で関連ある治験薬は F-1515 と判定された。脱毛症では、関連ある治験薬として F-1515 と判定された被験者が多かった。その他は、関連ある治験薬として F-1515 と不明 (F-1515 及び/又は F-1520 輸液) と判定された被験者が同程度、もしくは関連ある治験薬は不明 (F-1515 及び/又は F-1520 輸液) と判定された被験者が多かった。

表 2.7.4.2-10 TEAE の発現被験者数 (P-1515-11 試験 : SAF)

Population: Safety					
System organ class (SOC) <sup>1</sup> Preferred term (PT)	Number of subjects n = 6				
	Causality not considered n (%)	Related to the study drug <sup>2</sup> n (%)	Suspected study drug		
			F-1515 n (%)	F-1520 n (%)	Unknown n (%)
All treatment emergent adverse events (TEAEs)	6 (100)	6 (100)	5 (83.3)	0	6 (100)
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	3 (50.0)	3 (50.0)	3 (50.0)	0	0
Leukopenia	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	0	0
Lymphopenia	3 (50.0)	3 (50.0)	3 (50.0)	0	0
Thrombocytopenia	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	0	0
<b>Gastrointestinal disorders</b>	6 (100)	4 (66.7)	3 (50.0)	0	3 (50.0)
Abdominal distension	3 (50.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	0	1 (16.7)
Abdominal pain	1 (16.7)	0	0	0	0
Constipation	2 (33.3)	0	0	0	0
Diarrhoea	5 (83.3)	2 (33.3)	0	0	2 (33.3)
Nausea	3 (50.0)	3 (50.0)	2 (33.3)	0	3 (50.0)
Toothache	1 (16.7)	0	0	0	0
<b>General disorders and administration site conditions</b>	5 (83.3)	5 (83.3)	2 (33.3)	0	3 (50.0)
Chest discomfort	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
Chest pain	1 (16.7)	0	0	0	0
Malaise	4 (66.7)	4 (66.7)	2 (33.3)	0	2 (33.3)
Pyrexia	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
<b>Immune system disorders</b>	1 (16.7)	0	0	0	0
Seasonal allergy	1 (16.7)	0	0	0	0
<b>Infections and infestations</b>	3 (50.0)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
Gingivitis	1 (16.7)	0	0	0	0
Nasopharyngitis	2 (33.3)	0	0	0	0
Oral herpes	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
<b>Injury, poisoning and procedural complications</b>	1 (16.7)	0	0	0	0
Contusion	1 (16.7)	0	0	0	0
<b>Investigations</b>	4 (66.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	0	2 (33.3)
Alanine aminotransferase increased	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
Aspartate aminotransferase increased	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
Blood cholesterol increased	1 (16.7)	0	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
Blood creatinine increased	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
Haemoglobin decreased	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	5 (83.3)	4 (66.7)	1 (16.7)	0	4 (66.7)
Hyperuricaemia	1 (16.7)	0	0	0	0
Hypocalcaemia	1 (16.7)	0	0	0	0
Decreased appetite	4 (66.7)	4 (66.7)	1 (16.7)	0	4 (66.7)
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	1 (16.7)	0	0	0	0
Musculoskeletal pain	1 (16.7)	0	0	0	0

表 2.7.4.2-10 TEAE の発現被験者数 (P-1515-11 試験 : SAF) (続き)

Population: Safety					
System organ class (SOC) <sup>1</sup> Preferred term (PT)	Number of subjects n = 6				
	Causality not considered n (%)	Related to the study drug <sup>2</sup> n (%)	Suspected study drug		
			F-1515 n (%)	F-1520 n (%)	Unknown n (%)
Nervous system disorders	4 (66.7)	3 (50.0)	1 (16.7)	0	2 (33.3)
Dizziness	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
Dysgeusia	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
Headache	1 (16.7)	0	0	0	0
Taste disorder	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (66.7)	3 (50.0)	3 (50.0)	0	1 (16.7)
Alopecia	3 (50.0)	3 (50.0)	3 (50.0)	0	1 (16.7)
Dyshidrotic eczema	1 (16.7)	0	0	0	0
Rash	1 (16.7)	0	0	0	0

<sup>1</sup> Adverse event term: MedDRA ver.23.0

<sup>2</sup> A reasonable causal relationship between an AE and the study drug was suggested based on the following evidences.

- Temporal relationship
- Positive dechallenge
- Positive rechallenge
- Corroboration of the accuracy of the case history
- Lack of alternative explanation
- Investigator's causality assessment

(添付資料 5.3.5.3.1 の Table S2.1.1 より抜粋, 改変)

表 2.7.4.2-11 TEAE の重症度別の発現被験者数 (P-1515-11 試験 : SAF)

Population: Safety						
System organ class (SOC) <sup>1</sup> Preferred term (PT)	Number of subjects n = 6					
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	>= Grade 3 n (%)
All treatment emergent adverse events (TEAEs)	0	4 (66.7)	2 (33.3)	0	0	2 (33.3)
Blood and lymphatic system disorders	0	1 (16.7)	2 (33.3)	0	0	2 (33.3)
Leukopenia	0	2 (33.3)	0	0	0	0
Lymphopenia	0	1 (16.7)	2 (33.3)	0	0	2 (33.3)
Thrombocytopenia	0	2 (33.3)	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	4 (66.7)	2 (33.3)	0	0	0	0
Abdominal distension	3 (50.0)	0	0	0	0	0
Abdominal pain	1 (16.7)	0	0	0	0	0
Constipation	2 (33.3)	0	0	0	0	0
Diarrhoea	3 (50.0)	2 (33.3)	0	0	0	0
Nausea	3 (50.0)	0	0	0	0	0
Toothache	1 (16.7)	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	5 (83.3)	0	0	0	0	0
Chest discomfort	1 (16.7)	0	0	0	0	0
Chest pain	1 (16.7)	0	0	0	0	0
Malaise	4 (66.7)	0	0	0	0	0
Pyrexia	1 (16.7)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.2-11 TEAE の重症度別の発現被験者数 (P-1515-11 試験 : SAF) (続き)

System organ class (SOC) <sup>1</sup> Preferred term (PT)	Number of subjects n = 6					
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	>= Grade 3 n (%)
Immune system disorders	1 (16.7)	0	0	0	0	0
Seasonal allergy	1 (16.7)	0	0	0	0	0
Infections and infestations	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	0	0
Gingivitis	1 (16.7)	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis	2 (33.3)	0	0	0	0	0
Oral herpes	0	1 (16.7)	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	1 (16.7)	0	0	0	0	0
Contusion	1 (16.7)	0	0	0	0	0
Investigations	0	4 (66.7)	0	0	0	0
Alanine aminotransferase increased	1 (16.7)	0	0	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	1 (16.7)	0	0	0	0	0
Blood cholesterol increased	0	1 (16.7)	0	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	0	1 (16.7)	0	0	0	0
Blood creatinine increased	1 (16.7)	0	0	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	0	2 (33.3)	0	0	0	0
Haemoglobin decreased	0	1 (16.7)	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	3 (50.0)	2 (33.3)	0	0	0	0
Hyperuricaemia	1 (16.7)	0	0	0	0	0
Hypocalcaemia	0	1 (16.7)	0	0	0	0
Decreased appetite	3 (50.0)	1 (16.7)	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (16.7)	0	0	0	0	0
Musculoskeletal pain	1 (16.7)	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	3 (50.0)	1 (16.7)	0	0	0	0
Dizziness	1 (16.7)	0	0	0	0	0
Dysgeusia	0	1 (16.7)	0	0	0	0
Headache	1 (16.7)	0	0	0	0	0
Taste disorder	1 (16.7)	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (50.0)	1 (16.7)	0	0	0	0
Alopecia	3 (50.0)	0	0	0	0	0
Dyshidrotic eczema	0	1 (16.7)	0	0	0	0
Rash	1 (16.7)	0	0	0	0	0

<sup>1</sup> Adverse event term: MedDRA ver.23.0

(添付資料 5.3.5.3.1 の Table S2.2.1 より抜粋, 改変)

## (4) P-1515-12 試験：国内第 I/II 相臨床試験

SOC 及び PT で分類した TEAE の発現被験者数を表 2.7.4.2-12 に、SOC 及び PT で分類した TEAE の重症度別の発現被験者数を表 2.7.4.2-13 に示した。

最も多く認められた TEAE の SOC は、「胃腸障害」が 13 名 (86.7%)、次いで「臨床検査」が 11 名 (73.3%)、「代謝および栄養障害」が 9 名 (60.0%)、「一般・全身障害および投与部位の状態」が 8 名 (53.3%)、「神経系障害」が 6 名 (40.0%)、「血液およびリンパ系障害」、「感染症および寄生虫症」及び「皮膚および皮下組織障害」がそれぞれ 5 名 (33.3%)、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」が 3 名 (20.0%) であった。

最も多く認められた TEAE の PT は、悪心が 11 名 (73.3%)、次いでリンパ球数減少が 10 名 (66.7%)、食欲減退が 7 名 (46.7%)、下痢が 6 名 (40.0%)、倦怠感及び味覚障害がそれぞれ 4 名 (26.7%)、腹痛、嘔吐、発熱、頭痛及び脱毛症がそれぞれ 3 名 (20.0%) であった。これらの重症度は、リンパ球数減少で Grade 4 が 1 名 (6.7%)、Grade 3 が 5 名 (33.3%)、嘔吐で Grade 3 が 1 名 (6.7%) であったが、その他はすべて Grade 2 以下であった。

副作用は 15 名すべてに認められた。最も多く認められた副作用の PT は、悪心が 11 名 (73.3%)、次いでリンパ球数減少が 10 名 (66.7%)、食欲減退が 7 名 (46.7%)、倦怠感及び味覚障害がそれぞれ 4 名 (26.7%)、嘔吐及び脱毛症がそれぞれ 3 名 (20.0%)、白血球減少症、腹痛、下痢、アシドーシス及び頭痛がそれぞれ 2 名 (13.3%) であった。これらのうち、白血球減少症では、すべての被験者で関連ある治験薬は F-1515 と判定された。リンパ球数減少では、関連ある治験薬として F-1515 と判定された被験者が多く、その他は関連ある治験薬は不明 (F-1515 及び/又は F-1520 輸液) と判定された被験者が多かった。また、悪心では、11 名中 2 名で関連ある治験薬として F-1520 輸液が判定された。

表 2.7.4.2-12 TEAE の発現被験者数 (P-1515-12 試験：SAF)

System organ class (SOC) <sup>1</sup> Preferred term (PT)	Population: Safety				
	Number of subjects n = 15				
	Causality not considered n (%)	Related to the study drug <sup>2</sup> n (%)	Suspected study drug		
F-1515 n (%)			F-1520 n (%)	Unknown n (%)	
All treatment emergent adverse events (TEAEs)	15 (100)	15 (100)	8 (53.3)	4 (26.7)	13 (86.7)
Blood and lymphatic system disorders	5 (33.3)	4 (26.7)	3 (20.0)	0	1 (6.7)
Anaemia	2 (13.3)	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
Leukopenia	2 (13.3)	2 (13.3)	2 (13.3)	0	0
Lymphopenia	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0
Endocrine disorders	1 (6.7)	0	0	0	0
Carcinoid syndrome	1 (6.7)	0	0	0	0
Eye disorders	2 (13.3)	2 (13.3)	1 (6.7)	0	1 (6.7)
Conjunctival haemorrhage	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0
Eye discharge	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)

表 2.7.4.2-12 TEAE の発現被験者数 (P-1515-12 試験 : SAF) (続き)

System organ class (SOC) <sup>1</sup> Preferred term (PT)	Population: Safety				
	Number of subjects n = 15				
	Causality not considered n (%)	Related to the study drug <sup>2</sup> n (%)	Suspected study drug		
		F-1515 n (%)	F-1520 n (%)	Unknown n (%)	
Gastrointestinal disorders	13 (86.7)	11 (73.3)	3 (20.0)	2 (13.3)	8 (53.3)
Abdominal pain	3 (20.0)	2 (13.3)	0	0	2 (13.3)
Constipation	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
Diarrhoea	6 (40.0)	2 (13.3)	0	0	2 (13.3)
Eructation	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
Faeces pale	1 (6.7)	0	0	0	0
Nausea	11 (73.3)	11 (73.3)	3 (20.0)	2 (13.3)	7 (46.7)
Small intestinal obstruction	1 (6.7)	0	0	0	0
Vomiting	3 (20.0)	3 (20.0)	1 (6.7)	0	2 (13.3)
Haemorrhoidal haemorrhage	1 (6.7)	0	0	0	0
Faeces soft	2 (13.3)	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
General disorders and administration site conditions	8 (53.3)	6 (40.0)	2 (13.3)	1 (6.7)	4 (26.7)
Chest discomfort	2 (13.3)	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
Chills	1 (6.7)	0	0	0	0
Malaise	4 (26.7)	4 (26.7)	1 (6.7)	0	4 (26.7)
Pyrexia	3 (20.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0
Thirst	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
Infusion site extravasation	1 (6.7)	1 (6.7)	0	1 (6.7)	0
Hepatobiliary disorders	1 (6.7)	0	0	0	0
Cholangitis	1 (6.7)	0	0	0	0
Immune system disorders	1 (6.7)	0	0	0	0
Contrast media allergy	1 (6.7)	0	0	0	0
Infections and infestations	5 (33.3)	0	0	0	0
Cystitis	1 (6.7)	0	0	0	0
Hordeolum	1 (6.7)	0	0	0	0
Influenza	1 (6.7)	0	0	0	0
Nasopharyngitis	2 (13.3)	0	0	0	0
Pharyngitis	1 (6.7)	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	1 (6.7)	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	1 (6.7)	0	0	0	0
Incisional hernia	1 (6.7)	0	0	0	0
Investigations	11 (73.3)	11 (73.3)	7 (46.7)	0	5 (33.3)
Alanine aminotransferase increased	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0
Aspartate aminotransferase increased	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	1 (6.7)	0	0	0	0
Blood pressure increased	1 (6.7)	0	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0
Lymphocyte count decreased	10 (66.7)	10 (66.7)	6 (40.0)	0	4 (26.7)
Platelet count decreased	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0
White blood cell count decreased	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
Blood alkaline phosphatase increased	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0

表 2.7.4.2-12 TEAE の発現被験者数 (P-1515-12 試験 : SAF) (続き)

System organ class (SOC) <sup>1</sup> Preferred term (PT)	Population: Safety				
	Number of subjects n = 15				
	Causality not considered n (%)	Related to the study drug <sup>2</sup> n (%)	Suspected study drug		
			F-1515 n (%)	F-1520 n (%)	Unknown n (%)
Metabolism and nutrition disorders	9 (60.0)	9 (60.0)	2 (13.3)	0	8 (53.3)
Acidosis	2 (13.3)	2 (13.3)	0	0	2 (13.3)
Hypoalbuminaemia	1 (6.7)	0	0	0	0
Hypoglycaemia	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
Decreased appetite	7 (46.7)	7 (46.7)	2 (13.3)	0	6 (40.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (13.3)	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
Back pain	1 (6.7)	0	0	0	0
Groin pain	1 (6.7)	0	0	0	0
Pain in extremity	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (6.7)	0	0	0	0
Cancer pain	1 (6.7)	0	0	0	0
Nervous system disorders	6 (40.0)	5 (33.3)	1 (6.7)	0	4 (26.7)
Headache	3 (20.0)	2 (13.3)	0	0	2 (13.3)
Parosmia	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
Taste disorder	4 (26.7)	4 (26.7)	1 (6.7)	0	3 (20.0)
Psychiatric disorders	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
Insomnia	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
Renal and urinary disorders	1 (6.7)	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (6.7)
Pollakiuria	1 (6.7)	1 (6.7)	0	1 (6.7)	1 (6.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (20.0)	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
Cough	2 (13.3)	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
Oropharyngeal pain	1 (6.7)	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	5 (33.3)	4 (26.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	3 (20.0)
Alopecia	3 (20.0)	3 (20.0)	1 (6.7)	0	2 (13.3)
Erythema	1 (6.7)	1 (6.7)	0	1 (6.7)	0
Rash	1 (6.7)	0	0	0	0
Urticaria	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
Asteatosis	1 (6.7)	0	0	0	0
Vascular disorders	1 (6.7)	0	0	0	0
Hypertension	1 (6.7)	0	0	0	0

<sup>1</sup> Adverse event term: MedDRA ver.23.0

<sup>2</sup> A reasonable causal relationship between an AE and the study drug was suggested based on the following evidences.

- Temporal relationship
- Positive dechallenge
- Positive rechallenge
- Corroboration of the accuracy of the case history
- Lack of alternative explanation
- Investigator's causality assessment

(添付資料 5.3.5.2.1 の表 12-2 より抜粋, 改変)

表 2.7.4.2-13 TEAE の重症度別の発現被験者数 (P-1515-12 試験 : SAF)

System organ class (SOC) <sup>1</sup> Preferred term (PT)	Population: Safety					
	Number of subjects n = 15					
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	>= Grade 3 n (%)
All treatment emergent adverse events (TEAEs)	1 (6.7)	5 (33.3)	8 (53.3)	1 (6.7)	0	9 (60.0)
Blood and lymphatic system disorders	2 (13.3)	2 (13.3)	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
Anaemia	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0	0	0
Leukopenia	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0	0	0
Lymphopenia	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
Endocrine disorders	1 (6.7)	0	0	0	0	0
Carcinoid syndrome	1 (6.7)	0	0	0	0	0
Eye disorders	2 (13.3)	0	0	0	0	0
Conjunctival haemorrhage	1 (6.7)	0	0	0	0	0
Eye discharge	1 (6.7)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	10 (66.7)	2 (13.3)	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
Abdominal pain	3 (20.0)	0	0	0	0	0
Constipation	1 (6.7)	0	0	0	0	0
Diarrhoea	4 (26.7)	2 (13.3)	0	0	0	0
Eructation	1 (6.7)	0	0	0	0	0
Faeces pale	1 (6.7)	0	0	0	0	0
Nausea	11 (73.3)	0	0	0	0	0
Small intestinal obstruction	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
Vomiting	2 (13.3)	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
Haemorrhoidal haemorrhage	1 (6.7)	0	0	0	0	0
Faeces soft	2 (13.3)	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	8 (53.3)	0	0	0	0	0
Chest discomfort	2 (13.3)	0	0	0	0	0
Chills	1 (6.7)	0	0	0	0	0
Malaise	4 (26.7)	0	0	0	0	0
Pyrexia	3 (20.0)	0	0	0	0	0
Thirst	1 (6.7)	0	0	0	0	0
Infusion site extravasation	1 (6.7)	0	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	1 (6.7)	0	0	0	0	0
Cholangitis	1 (6.7)	0	0	0	0	0
Immune system disorders	1 (6.7)	0	0	0	0	0
Contrast media allergy	1 (6.7)	0	0	0	0	0
Infections and infestations	3 (20.0)	2 (13.3)	0	0	0	0
Cystitis	1 (6.7)	0	0	0	0	0
Hordeolum	1 (6.7)	0	0	0	0	0
Influenza	0	1 (6.7)	0	0	0	0
Nasopharyngitis	2 (13.3)	0	0	0	0	0
Pharyngitis	1 (6.7)	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	0	1 (6.7)	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	1 (6.7)	0	0	0	0	0
Incisional hernia	1 (6.7)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.2-13 TEAE の重症度別の発現被験者数 (P-1515-12 試験 : SAF) (続き)

System organ class (SOC) <sup>1</sup> Preferred term (PT)	Population: Safety					
	Number of subjects n = 15					
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	>= Grade 3 n (%)
Investigations	0	3 (20.0)	7 (46.7)	1 (6.7)	0	8 (53.3)
Alanine aminotransferase increased	1 (6.7)	0	0	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	0	1 (6.7)	0	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
Blood pressure increased	1 (6.7)	0	0	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (6.7)	0	0	0	0	0
Lymphocyte count decreased	0	4 (26.7)	5 (33.3)	1 (6.7)	0	6 (40.0)
Platelet count decreased	0	1 (6.7)	0	0	0	0
White blood cell count decreased	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
Blood alkaline phosphatase increased	1 (6.7)	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	9 (60.0)	0	0	0	0	0
Acidosis	2 (13.3)	0	0	0	0	0
Hypoalbuminaemia	1 (6.7)	0	0	0	0	0
Hypoglycaemia	1 (6.7)	0	0	0	0	0
Decreased appetite	7 (46.7)	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (13.3)	0	0	0	0	0
Back pain	1 (6.7)	0	0	0	0	0
Groin pain	1 (6.7)	0	0	0	0	0
Pain in extremity	1 (6.7)	0	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (6.7)	0	0	0	0	0
Cancer pain	1 (6.7)	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	6 (40.0)	0	0	0	0	0
Headache	3 (20.0)	0	0	0	0	0
Parosmia	1 (6.7)	0	0	0	0	0
Taste disorder	4 (26.7)	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	1 (6.7)	0	0	0	0	0
Insomnia	1 (6.7)	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	1 (6.7)	0	0	0	0	0
Pollakiuria	1 (6.7)	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (13.3)	1 (6.7)	0	0	0	0
Cough	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	1 (6.7)	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (26.7)	1 (6.7)	0	0	0	0
Alopecia	3 (20.0)	0	0	0	0	0
Erythema	1 (6.7)	0	0	0	0	0
Rash	1 (6.7)	0	0	0	0	0
Urticaria	0	1 (6.7)	0	0	0	0
Asteatosis	1 (6.7)	0	0	0	0	0
Vascular disorders	0	1 (6.7)	0	0	0	0
Hypertension	0	1 (6.7)	0	0	0	0

<sup>1</sup> Adverse event term: MedDRA ver.23.0

(添付資料 5.3.3.2.1 の表 14.3.1-2 より抜粋, 改変)

## (5) 国内試験併合解析

SOC 及び PT で分類した TEAE の発現被験者数を表 2.7.4.2-14 に、SOC 及び PT で分類した TEAE の重症度別の発現被験者数を表 2.7.4.2-15 に示した。

最も多く認められた TEAE の SOC は、「胃腸障害」が 19 名 (90.5%)、次いで「臨床検査」が 15 名 (71.4%)、「代謝および栄養障害」が 14 名 (66.7%)、「一般・全身障害および投与部位の状態」が 13 名 (61.9%)、「神経系障害」が 10 名 (47.6%)、「皮膚および皮下組織障害」が 9 名 (42.9%)、「血液およびリンパ系障害」及び「感染症および寄生虫症」がそれぞれ 8 名 (38.1%) であった。

最も多く認められた TEAE の PT は、悪心が 14 名 (66.7%)、次いで下痢及び食欲減退がそれぞれ 11 名 (52.4%)、リンパ球数減少が 10 名 (47.6%)、倦怠感が 8 名 (38.1%)、脱毛症が 6 名 (28.6%)、味覚障害が 5 名 (23.8%)、白血球減少症、リンパ球減少症、腹痛、発熱、上咽頭炎及び頭痛がそれぞれ 4 名 (19.0%)、腹部膨満、便秘、嘔吐、胸部不快感及び  $\gamma$ -GTP 増加がそれぞれ 3 名 (14.3%) であった。これらの重症度は、リンパ球数減少で Grade 4 が 1 名 (4.8%)、Grade 3 が 5 名 (23.8%)、リンパ球減少症で Grade 3 が 3 名 (14.3%)、嘔吐で Grade 3 が 1 名 (4.8%) であったが、その他はすべて Grade 2 以下であった。

副作用は 21 名すべてに認められた。最も多く認められた副作用の PT は、悪心が 14 名 (66.7%)、次いで食欲減退が 11 名 (52.4%)、リンパ球数減少が 10 名 (47.6%)、倦怠感が 8 名 (38.1%)、脱毛症が 6 名 (28.6%)、味覚障害が 5 名 (23.8%)、白血球減少症、リンパ球減少症及び下痢がそれぞれ 4 名 (19.0%)、嘔吐が 3 名 (14.3%)、血小板減少症、腹部膨満、腹痛、胸部不快感、発熱、ALT 増加、AST 増加、 $\gamma$ -GTP 増加、アシドーシス及び頭痛がそれぞれ 2 名 (9.5%) であった。これらのうち、白血球減少症、リンパ球減少症、血小板減少症では、すべての被験者で関連ある治験薬は F-1515 と判定された。リンパ球数減少及び脱毛症では、関連ある治験薬として F-1515 と判定された被験者数が多かった。また、悪心では 14 名中 2 名で、関連ある治験薬として F-1520 輸液が判定された。その他は、関連ある治験薬として F-1515 と不明 (F-1515 及び/又は F-1520 輸液) と判定された被験者が同程度、もしくは関連ある治験薬は不明 (F-1515 及び/又は F-1520 輸液) と判定された被験者が多かった。

表 2.7.4.2-14 TEAE の発現被験者数 (国内試験併合解析 : SAF)

Population: Safety		Number of subjects n = 21			
System organ class (SOC) <sup>1</sup>	Causality not considered n (%)	Related to the study drug <sup>2</sup> n (%)	Suspected study drug		
			F-1515 n (%)	F-1520 n (%)	Unknown n (%)
Preferred term (PT)					
All treatment emergent adverse events (TEAEs)	21 (100)	21 (100)	13 (61.9)	4 (19.0)	19 (90.5)
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	8 (38.1)	7 (33.3)	6 (28.6)	0	1 (4.8)
Anaemia	2 (9.5)	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)
Leukopenia	4 (19.0)	4 (19.0)	4 (19.0)	0	0
Lymphopenia	4 (19.0)	4 (19.0)	4 (19.0)	0	0
Thrombocytopenia	2 (9.5)	2 (9.5)	2 (9.5)	0	0
<b>Endocrine disorders</b>	1 (4.8)	0	0	0	0
Carcinoid syndrome	1 (4.8)	0	0	0	0
<b>Eye disorders</b>	2 (9.5)	2 (9.5)	1 (4.8)	0	1 (4.8)
Conjunctival haemorrhage	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0
Eye discharge	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)
<b>Gastrointestinal disorders</b>	19 (90.5)	15 (71.4)	6 (28.6)	2 (9.5)	11 (52.4)
Abdominal distension	3 (14.3)	2 (9.5)	1 (4.8)	0	1 (4.8)
Abdominal pain	4 (19.0)	2 (9.5)	0	0	2 (9.5)
Constipation	3 (14.3)	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)
Diarrhoea	11 (52.4)	4 (19.0)	0	0	4 (19.0)
Eructation	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)
Faeces pale	1 (4.8)	0	0	0	0
Nausea	14 (66.7)	14 (66.7)	5 (23.8)	2 (9.5)	10 (47.6)
Small intestinal obstruction	1 (4.8)	0	0	0	0
Toothache	1 (4.8)	0	0	0	0
Vomiting	3 (14.3)	3 (14.3)	1 (4.8)	0	2 (9.5)
Haemorrhoidal haemorrhage	1 (4.8)	0	0	0	0
Faeces soft	2 (9.5)	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)
<b>General disorders and administration site conditions</b>	13 (61.9)	11 (52.4)	4 (19.0)	1 (4.8)	7 (33.3)
Chest discomfort	3 (14.3)	2 (9.5)	0	0	2 (9.5)
Chest pain	1 (4.8)	0	0	0	0
Chills	1 (4.8)	0	0	0	0
Malaise	8 (38.1)	8 (38.1)	3 (14.3)	0	6 (28.6)
Pyrexia	4 (19.0)	2 (9.5)	1 (4.8)	0	1 (4.8)
Thirst	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)
Infusion site extravasation	1 (4.8)	1 (4.8)	0	1 (4.8)	0
<b>Hepatobiliary disorders</b>	1 (4.8)	0	0	0	0
Cholangitis	1 (4.8)	0	0	0	0
<b>Immune system disorders</b>	2 (9.5)	0	0	0	0
Seasonal allergy	1 (4.8)	0	0	0	0
Contrast media allergy	1 (4.8)	0	0	0	0

表 2.7.4.2-14 TEAE の発現被験者数（国内試験併合解析：SAF）（続き）

Population: Safety

System organ class (SOC) <sup>1</sup> Preferred term (PT)	Number of subjects n = 21				
	Causality not considered n (%)	Related to the study drug <sup>2</sup> n (%)	Suspected study drug		
			F-1515 n (%)	F-1520 n (%)	Unknown n (%)
<b>Infections and infestations</b>	8 (38.1)	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)
Cystitis	1 (4.8)	0	0	0	0
Gingivitis	1 (4.8)	0	0	0	0
Hordeolum	1 (4.8)	0	0	0	0
Influenza	1 (4.8)	0	0	0	0
Nasopharyngitis	4 (19.0)	0	0	0	0
Pharyngitis	1 (4.8)	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	1 (4.8)	0	0	0	0
Oral herpes	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)
<b>Injury, poisoning and procedural complications</b>	2 (9.5)	0	0	0	0
Incisional hernia	1 (4.8)	0	0	0	0
Contusion	1 (4.8)	0	0	0	0
<b>Investigations</b>	15 (71.4)	14 (66.7)	8 (38.1)	0	7 (33.3)
Alanine aminotransferase increased	2 (9.5)	2 (9.5)	1 (4.8)	0	1 (4.8)
Aspartate aminotransferase increased	2 (9.5)	2 (9.5)	1 (4.8)	0	1 (4.8)
Blood cholesterol increased	1 (4.8)	0	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	2 (9.5)	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)
Blood creatinine increased	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0
Blood pressure increased	1 (4.8)	0	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	3 (14.3)	2 (9.5)	1 (4.8)	0	1 (4.8)
Haemoglobin decreased	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0
Lymphocyte count decreased	10 (47.6)	10 (47.6)	6 (28.6)	0	4 (19.0)
Platelet count decreased	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0
White blood cell count decreased	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)
Blood alkaline phosphatase increased	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	14 (66.7)	13 (61.9)	3 (14.3)	0	12 (57.1)
Acidosis	2 (9.5)	2 (9.5)	0	0	2 (9.5)
Hyperuricaemia	1 (4.8)	0	0	0	0
Hypoalbuminaemia	1 (4.8)	0	0	0	0
Hypocalcaemia	1 (4.8)	0	0	0	0
Hypoglycaemia	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)
Decreased appetite	11 (52.4)	11 (52.4)	3 (14.3)	0	10 (47.6)
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	3 (14.3)	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)
Back pain	1 (4.8)	0	0	0	0
Groin pain	1 (4.8)	0	0	0	0
Musculoskeletal pain	1 (4.8)	0	0	0	0
Pain in extremity	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)
<b>Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)</b>	1 (4.8)	0	0	0	0
Cancer pain	1 (4.8)	0	0	0	0

表 2.7.4.2-14 TEAE の発現被験者数（国内試験併合解析：SAF）（続き）

Population: Safety

System organ class (SOC) <sup>1</sup> Preferred term (PT)	Number of subjects n = 21				
	Causality not considered n (%)	Related to the study drug <sup>2</sup> n (%)	Suspected study drug		
			F-1515 n (%)	F-1520 n (%)	Unknown n (%)
Nervous system disorders	10 (47.6)	8 (38.1)	2 (9.5)	0	6 (28.6)
Dizziness	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)
Dysgeusia	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)
Headache	4 (19.0)	2 (9.5)	0	0	2 (9.5)
Parosmia	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)
Taste disorder	5 (23.8)	5 (23.8)	2 (9.5)	0	3 (14.3)
Psychiatric disorders	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)
Insomnia	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)
Renal and urinary disorders	1 (4.8)	1 (4.8)	0	1 (4.8)	1 (4.8)
Pollakiuria	1 (4.8)	1 (4.8)	0	1 (4.8)	1 (4.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (14.3)	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)
Cough	2 (9.5)	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)
Oropharyngeal pain	1 (4.8)	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	9 (42.9)	7 (33.3)	4 (19.0)	1 (4.8)	4 (19.0)
Alopecia	6 (28.6)	6 (28.6)	4 (19.0)	0	3 (14.3)
Dyshidrotic eczema	1 (4.8)	0	0	0	0
Erythema	1 (4.8)	1 (4.8)	0	1 (4.8)	0
Rash	2 (9.5)	0	0	0	0
Urticaria	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)
Asteatosis	1 (4.8)	0	0	0	0
Vascular disorders	1 (4.8)	0	0	0	0
Hypertension	1 (4.8)	0	0	0	0

<sup>1</sup> Adverse event term: MedDRA ver.23.0<sup>2</sup> A reasonable causal relationship between an AE and the study drug was suggested based on the following evidences.

- Temporal relationship
- Positive dechallenge
- Positive rechallenge
- Corroboration of the accuracy of the case history
- Lack of alternative explanation
- Investigator's causality assessment

(添付資料 5.3.5.3.1 の Table S2.1.2 より抜粋, 改変)

表 2.7.4.2-15 TEAE の重症度別の発現被験者数 (国内試験併合解析: SAF)

System organ class (SOC) <sup>1</sup> Preferred term (PT)	Number of subjects n = 21					
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	>= Grade 3 n (%)
All treatment emergent adverse events (TEAEs)	1 (4.8)	9 (42.9)	10 (47.6)	1 (4.8)	0	11 (52.4)
Blood and lymphatic system disorders	2 (9.5)	3 (14.3)	3 (14.3)	0	0	3 (14.3)
Anaemia	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	0	0
Leukopenia	1 (4.8)	3 (14.3)	0	0	0	0
Lymphopenia	0	1 (4.8)	3 (14.3)	0	0	3 (14.3)
Thrombocytopenia	0	2 (9.5)	0	0	0	0
Endocrine disorders	1 (4.8)	0	0	0	0	0
Carcinoid syndrome	1 (4.8)	0	0	0	0	0
Eye disorders	2 (9.5)	0	0	0	0	0
Conjunctival haemorrhage	1 (4.8)	0	0	0	0	0
Eye discharge	1 (4.8)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	14 (66.7)	4 (19.0)	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)
Abdominal distension	3 (14.3)	0	0	0	0	0
Abdominal pain	4 (19.0)	0	0	0	0	0
Constipation	3 (14.3)	0	0	0	0	0
Diarrhoea	7 (33.3)	4 (19.0)	0	0	0	0
Eructation	1 (4.8)	0	0	0	0	0
Faeces pale	1 (4.8)	0	0	0	0	0
Nausea	14 (66.7)	0	0	0	0	0
Small intestinal obstruction	0	0	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)
Toothache	1 (4.8)	0	0	0	0	0
Vomiting	2 (9.5)	0	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)
Haemorrhoidal haemorrhage	1 (4.8)	0	0	0	0	0
Faeces soft	2 (9.5)	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	13 (61.9)	0	0	0	0	0
Chest discomfort	3 (14.3)	0	0	0	0	0
Chest pain	1 (4.8)	0	0	0	0	0
Chills	1 (4.8)	0	0	0	0	0
Malaise	8 (38.1)	0	0	0	0	0
Pyrexia	4 (19.0)	0	0	0	0	0
Thirst	1 (4.8)	0	0	0	0	0
Infusion site extravasation	1 (4.8)	0	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	1 (4.8)	0	0	0	0	0
Cholangitis	1 (4.8)	0	0	0	0	0
Immune system disorders	2 (9.5)	0	0	0	0	0
Seasonal allergy	1 (4.8)	0	0	0	0	0
Contrast media allergy	1 (4.8)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.2-15 TEAE の重症度別の発現被験者数 (国内試験併合解析: SAF) (続き)

System organ class (SOC) <sup>1</sup> Preferred term (PT)	Number of subjects n = 21					
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	>= Grade 3 n (%)
Population: Safety						
Infections and infestations	5 (23.8)	3 (14.3)	0	0	0	0
Cystitis	1 (4.8)	0	0	0	0	0
Gingivitis	1 (4.8)	0	0	0	0	0
Hordeolum	1 (4.8)	0	0	0	0	0
Influenza	0	1 (4.8)	0	0	0	0
Nasopharyngitis	4 (19.0)	0	0	0	0	0
Pharyngitis	1 (4.8)	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	0	1 (4.8)	0	0	0	0
Oral herpes	0	1 (4.8)	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	2 (9.5)	0	0	0	0	0
Incisional hernia	1 (4.8)	0	0	0	0	0
Contusion	1 (4.8)	0	0	0	0	0
Investigations	0	7 (33.3)	7 (33.3)	1 (4.8)	0	8 (38.1)
Alanine aminotransferase increased	2 (9.5)	0	0	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	0	0
Blood cholesterol increased	0	1 (4.8)	0	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	0	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)
Blood creatinine increased	1 (4.8)	0	0	0	0	0
Blood pressure increased	1 (4.8)	0	0	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (4.8)	2 (9.5)	0	0	0	0
Haemoglobin decreased	0	1 (4.8)	0	0	0	0
Lymphocyte count decreased	0	4 (19.0)	5 (23.8)	1 (4.8)	0	6 (28.6)
Platelet count decreased	0	1 (4.8)	0	0	0	0
White blood cell count decreased	0	0	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)
Blood alkaline phosphatase increased	1 (4.8)	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	12 (57.1)	2 (9.5)	0	0	0	0
Acidosis	2 (9.5)	0	0	0	0	0
Hyperuricaemia	1 (4.8)	0	0	0	0	0
Hypoalbuminaemia	1 (4.8)	0	0	0	0	0
Hypocalcaemia	0	1 (4.8)	0	0	0	0
Hypoglycaemia	1 (4.8)	0	0	0	0	0
Decreased appetite	10 (47.6)	1 (4.8)	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (14.3)	0	0	0	0	0
Back pain	1 (4.8)	0	0	0	0	0
Groin pain	1 (4.8)	0	0	0	0	0
Musculoskeletal pain	1 (4.8)	0	0	0	0	0
Pain in extremity	1 (4.8)	0	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (4.8)	0	0	0	0	0
Cancer pain	1 (4.8)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.2-15 TEAE の重症度別の発現被験者数（国内試験併合解析：SAF）（続き）

System organ class (SOC) <sup>1</sup> Preferred term (PT)	Population: Safety					
	Number of subjects n = 21					
	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 5 n (%)	>= Grade 3 n (%)
Nervous system disorders	9 (42.9)	1 (4.8)	0	0	0	0
Dizziness	1 (4.8)	0	0	0	0	0
Dysgeusia	0	1 (4.8)	0	0	0	0
Headache	4 (19.0)	0	0	0	0	0
Parosmia	1 (4.8)	0	0	0	0	0
Taste disorder	5 (23.8)	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	1 (4.8)	0	0	0	0	0
Insomnia	1 (4.8)	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	1 (4.8)	0	0	0	0	0
Pollakiuria	1 (4.8)	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (9.5)	1 (4.8)	0	0	0	0
Cough	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	0	0
Oropharyngeal pain	1 (4.8)	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	7 (33.3)	2 (9.5)	0	0	0	0
Alopecia	6 (28.6)	0	0	0	0	0
Dyshidrotic eczema	0	1 (4.8)	0	0	0	0
Erythema	1 (4.8)	0	0	0	0	0
Rash	2 (9.5)	0	0	0	0	0
Urticaria	0	1 (4.8)	0	0	0	0
Asteatosis	1 (4.8)	0	0	0	0	0
Vascular disorders	0	1 (4.8)	0	0	0	0
Hypertension	0	1 (4.8)	0	0	0	0

1 Adverse event term: MedDRA ver.23.0

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table S2.2.2 より抜粋，改変）

### 2.7.4.2.1.2 死亡

#### (1) NETTER-1 試験：海外第 III 相臨床試験

NETTER-1 試験（データカットオフ日：2016 年 6 月 30 日）における死亡例一覧を表 2.7.4.7-1 及び表 2.7.4.7-2 に示した。

F-1515 群に割り付けられた 1 名が非治験治療下で疾患の悪化により死亡した。その他、治験治療下において F-1515 群で 7 名（6.3%）、対照群で 9 名（8.1%）が死亡した。すべて治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

#### (2) Erasmus MC 試験：海外第 I/II 相臨床試験

Erasmus MC 試験における死亡例一覧を表 2.7.4.7-3 に示した。

これらのうち、 $^{177}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$  の最終投与後 30 日以内に死亡した被験者（オランダ人）は 16 名であり、すべて  $^{177}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$  との因果関係は関連なしと判定された。

#### (3) P-1515-11 試験：国内第 I 相臨床試験

P-1515-11 試験において、死亡例は認められなかった。

#### (4) P-1515-12 試験：国内第 I/II 相臨床試験

P-1515-12 試験（データロックポイント：20 年 月 日）において、死亡例は認められなかった。

データロックポイント以降、20 年 月 までに 1 名が死亡したが、疾患の悪化によるものとして、治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

### 2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

#### (1) NETTER-1 試験：海外第 III 相臨床試験

NETTER-1 試験（データカットオフ日：2016 年 6 月 30 日）における重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.7-4 及び表 2.7.4.7-5 に示した。また、重篤な有害事象の要約を表 2.7.4.2-16 に、SOC 及び PT で分類した治験治療下での重篤な有害事象の発現被験者数を表 2.7.4.2-17 に、治験治療下での重篤な副作用の内訳を表 2.7.4.2-18 に示した。

重篤な有害事象は、F-1515 群で 37 名（33.0%）、対照群で 30 名（27.0%）に認められた。治験治療下での重篤な有害事象は、F-1515 群で 35 名（31.3%）、対照群で 27 名（24.3%）に認められたが、両群間で有意差は認められなかった（ $p > 0.05$ ）。重篤な副作用は、F-1515 群で 13 名（11.6%）、対照群で 3 名（2.7%）に認められた。

F-1515 群の重篤な副作用のうち、F-1515 に関連すると報告されたのは「リンパ球減少症（Grade 3）」、「好中球減少症（Grade 4）」、「単系統の異形成を伴う不応性血球減少症（Grade 4）」、「腹水（Grade 3）」、「腸閉塞（Grade 3）」、「嘔吐（Grade 1）」、「注射部位過敏反応（Grade 2）」、「肝性脳症（Grade 3）」、「気道感染（Grade 3）」、「脱水（Grade 3）」、「急性腎不全（Grade 1, 2, 3）」、「多血球系異形成を伴う不応性血球減少症（Grade 3）」及び「失神（Grade 3）」であった。総合アミノ酸輸液に関連すると報告されたのは「肝性脳症」、「嘔吐」、「脱水（2 件）」及び「失神」であった。徐放性オクトレオチド酢酸塩に関連すると報告されたのは「注射部位過敏反応（Grade 2）」のみであった。

サブスタディ（4 試験：被曝線量試験、薬物動態試験、尿代謝物試験、心臓安全性試験）

に登録された31名のうち、14名(45%)で治験治療下での重篤な有害事象が認められた。これらのうち、3名は転帰が死亡と報告された(表 2.7.4.2-19)。

ルタテラ静注を用いたNETTER-1試験は、現在、長期追跡調査のみ実施中であり、データカットオフ日(2016年6月30日)以降も安全性情報が収集されている。サブスタディを含むNETTER-1試験において、2016年12月31日までに得られた重篤な有害事象を【添付資料 5.3.6.1 PSUR#5 Appendix 3】に示した。F-1515群で136件、対照群で54件、無作為化しないサブスタディで29件の重篤な有害事象が認められた。データカットオフ日以前に得られた安全性プロファイルと大きな差異はなかった。

表 2.7.4.2-16 重篤な有害事象の要約 (NETTER-1 試験 : SAF)

	Treatment Group		
	Lutathera (N = 112)	Octreotide LAR (N = 111)	All (N = 223)
Number and percent of patients with:	N (%)	N (%)	N (%)
At least one serious adverse event	37 (33.0)	30 (27.0)	67 (30.0)
Any non-treatment emergent serious adverse event	8 (7.1)	5 (4.5)	13 (5.8)
At least one serious treatment-emergent adverse event (SAE)	35 (31.3)	27 (24.3)	62 (27.8)
At least one SAE related to study medication	13 (11.6)	3 (2.7)	16 (7.2)

(添付資料 5.3.5.1.1 の Table 12-3 より抜粋, 改変)

表 2.7.4.2-17 治験治療下での重篤な有害事象の発現被験者数  
(NETTER-1 試験 : SAF, 対照群と比較し F-1515 群で多く発現した事象)

SOC	PT	Treatment Group			
		F-1515 (N = 112)		Octreotide LAR (N = 111)	
		n <sub>pat</sub>	%	n <sub>pat</sub>	%
All SOCs	All PTs	35	31.3	27	24.3
Blood and lymphatic system disorders	Lymphopenia	2	1.8	0	0.0
	Neutropenia	1	0.9	0	0.0
	Refractory cytopenia with unilineage dysplasia	1	0.9	0	0.0
Injury, poisoning and procedural complications	Femur fracture	2	1.8	0	0.0
	Limb traumatic amputation	1	0.9	0	0.0
	Procedural complication	1	0.9	0	0.0
Cardiac disorders	Acute myocardial infarction	1	0.9	0	0.0
	Angina pectoris	1	0.9	0	0.0
	Atrioventricular block second degree	1	0.9	0	0.0
	Cardiac arrest	1	0.9	0	0.0
	Silent myocardial infarction	1	0.9	0	0.0
Gastrointestinal disorders	Abdominal pain	3	2.7	1	0.9
	Vomiting	2	1.8	2	1.8
	Ascites	1	0.9	1	0.9
	Small intestinal obstruction	1	0.9	2	1.8
	Gastritis	1	0.9	0	0.0
	Haematochezia	1	0.9	0	0.0
	Intestinal obstruction	1	0.9	0	0.0
General disorders and administration site conditions	Complication of device insertion	1	0.9	0	0.0
	Device occlusion	1	0.9	0	0.0
	Injection site hypersensitivity	1	0.9	0	0.0
	Pyrexia	1	0.9	0	0.0
	General physical health deterioration	2	1.8	1	0.9
	Pyrexia	1	0.9	0	0.0
Hepatobiliary disorders	Cholecystitis	1	0.9	0	0.0
	Cholestasis	1	0.9	0	0.0
	Hepatocellular injury	1	0.9	0	0.0
	Hepatic encephalopathy	1	0.9	0	0.0
Infections and infestations	Clostridium difficile infection	1	0.9	0	0.0
	Device related infection	1	0.9	0	0.0
	Diverticulitis	1	0.9	0	0.0
	Pneumocystis jirovecii pneumonia	1	0.9	0	0.0
	Respiratory tract infection	1	0.9	0	0.0
	Sepsis	1	0.9	0	0.0
Metabolism and nutrition disorders	Fluid retention	1	0.9	0	0.0
	Hypokalaemia	1	0.9	0	0.0
	Dehydration	1	0.9	1	0.9
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Malignant neoplasm progression	2	1.8	5	4.5
	Diffuse large B-cell lymphoma	1	0.9	0	0.0
	Oesophageal adenocarcinoma	1	0.9	0	0.0
	Tumour invasion	1	0.9	0	0.0
	Refractory cytopenia with multilineage dysplasia	1	0.9	0	0
Psychiatric disorders	Anxiety	1	0.9	0	0.0
	Delirium	1	0.9	0	0.0
Renal and urinary disorders	Acute kidney injury	4	3.6	1	0.9
	Acute prerenal failure	1	0.9	0	0.0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Acute respiratory failure	1	0.9	0	0.0
	Cough	1	0.9	0	0.0
Surgical and medical procedures	Coronary artery bypass	1	0.9	0	0.0

表 2.7.4.2-17 治験治療下での重篤な有害事象の発現被験者数  
(NETTER-1 試験 : SAF, 対照群と比較し F-1515 群で多く発現した事象) (続き)

SOC	PT	Treatment Group			
		F-1515 (N = 112)		Octreotide LAR (N = 111)	
		n <sub>pat</sub>	%	n <sub>pat</sub>	%
Vascular disorders	Inferior vena cava syndrome	1	0.9	0	0.0
	Pulmonary embolism	1	0.9	0	0.0
	Shock	1	0.9	0	0.0
	Syncope	1	0.9	0	0.0

N: number of patients in treatment group; n<sub>pat</sub>: patient count; At each level of summarization, a subject is counted only once; Treatment emergent adverse events (TEAEs) are defined as AEs that started or worsened on or after the date of the first dose of study medication.

(添付資料 5.3.5.1.1 の Table 12-10 より抜粋, 改変)

表 2.7.4.2-18 治験治療下での重篤な副作用の内訳 (NETTER-1 試験 : SAF)

	Treatment Group		
	F-1515 (N = 112)	Octreotide LAR (N = 111)	All (N = 223)
Treatment emergent serious adverse event related to study medication	n (%)	n (%)	n (%)
General information			
Number of patients with at least one TESAE related to study medication	13 (11.6)	3 (2.7)	16 (7.2)
Number of events	16	3	19
Number of patients with at least one TESAE related to study medication by maximum severity			
Grade 1 (Mild)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.4)
Grade 2 (Moderate)	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.9)
Grade 3 (Severe)	8 (7.1)	3 (2.7)	11 (4.9)
Grade 4 (Threatening/disabling)	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (0.9)
Grade 5 (Death)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

During the long-term follow-up, the investigator had to report only SAEs related to F-1515.

N: number of patients per treatment group; n: number of patients/events; TESAE: treatment emergent serious adverse event.

At each level of summarization, a patient is counted only once.

(添付資料 5.3.5.1.1 の Table 12-11 より抜粋, 改変)

表 2.7.4.2-19 重篤な有害事象 (NETTER-1 試験 サブスタディ)

F-1515		
Subject ID	SAEs by Preferred Term	Relationship to study drug
BE01-002	Abdominal pain Grade 3	-
	Vomiting Grade 3	-
BE01-005 (SAE & AESI)	Cholangitis Grade 2	-
	Lymphopenia Grade 4	-
	Hepatic encephalopathy Grade 3	Amino acid
	Pneucystis jirovecii pneumonia Grade 3	-
DE01-009	Abdominal pain Grade 3	-
DE01-010	Abdominal pain Grade 2	-
	Hypokalemia Grade 2	-
	Karnofsky scale worsened Grade 3	-
DE04-002	Inferior vena cava syndrome Grade 3	-
	Cholestasis	-
US05-011	Malignant neoplasm progression Grade 5	-
US05-015 (SAE & AESI)	Lymphopenia Grade 3	F-1515
	Obstruction gastric Grade 3	-
	Generalised oedema Grade 3	-
	Anaemia Grade 3	-
US05-017	Haematemesis Grade 3	-
US11-018 (SAE & AESI)	Thrombocytopenia Grade 3	F-1515
	Lymphopenia Grade 4	F-1515
	Leukopenia Grade 3	F-1515
	Anaemia Grade 3	F-1515
	Myelodysplastic syndrome Grade 4	F-1515
	Endocarditis Grade 3	F-1515
	Osteomyelitis Grade 3	-
US11-019 (SAE & AESI)	Lymphopenia Grade 4	F-1515
	Normochromic normocytic anaemia Grade 3	F-1515
	Thrombocytopenia Grade 3	F-1515
	Malignant bowel obstruction Grade 3	-
	Acute kidney injury Grade 5	F-1515
	Deep vein thrombosis Grade 2	-
	Diabetes mellitus Grade 3	-
	Bacteremia Grade 3	-
US11-023 (SAE & AESI)	Lymphopenia Grade 4	F-1515
	Pulmonary embolism Grade 5	-
	Deep vein thrombosis Grade 4	-
	Diarrhoea Grade 5	-
US11-024	Lymphopenia Grade 4	-
	Abdominal pain Grade 3	-
	Oncologic complication Grade 3	-
US11-025	Lymphopenia Grade 4	F-1515
US11-029 (SAE & AESI)	Leukopenia Grade 3	F-1515
	Oncologic complication Grade 4	-
	Lymphopenia Grade 3	F-1515
	Anemia Grade 3	-
	Hypoalbuminaemia Grade 3	-

(添付資料 5.3.5.1.1 の Table 12-16 より抜粋, 改変)

## (2) Erasmus MC 試験：海外第 I/II 相臨床試験

Erasmus MC 試験における重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.7-6 に示した。

Erasmus MC 試験において、重篤な有害事象は

を検証し、重篤な有害事象を特定した。臨床検査値異常以外の重篤な有害事象は、重症度は判定しな

かった。臨床検査値異常のうち、血液学的検査及び血液生化学検査データから判定した NCI CTCAE (Ver.4.03) で Grade 3 及び 4 の血液毒性は重篤な有害事象として取り扱った。レトロスペクティブに収集した情報は、「逐語的な重篤な有害事象名」、「重篤な有害事象の発現日」、「重篤な有害事象の終了日 (カルテに記載があった場合)」、「NCI CTCAE の Grade (臨床検査値異常のみ)」、「因果関係 (治験責任医師による判定)」であった。治験責任医師のレビュー下で、 $^{177}\text{Lu-DOTA}^0\text{-Tyr}^3\text{-Octreotate}$  の最終投与後 30 日以内に発生したすべての重篤な有害事象 (治験治療との因果関係が「おそらく関連あり」、「関連の可能性あり」と判定されたものを重篤な副作用 (SAR) に分類) 及び死亡を収集した。

SOC 及び PT で分類した治験治療下での重篤な有害事象の発現被験者数 (発現率 1%以上の治験治療下での重篤な有害事象) を表 2.7.4.2-20 に、SOC 及び PT で分類した重篤な副作用の発現被験者数を表 2.7.4.2-21 に示した。

登録された被験者 (オランダ人) 811 名のうち 508 名 (62.6%) に治験治療下での重篤な有害事象が認められた。最も発現率が高かった PT は汎血球減少症 85 名 (10.5%) で、次いで下痢 52 名 (6.4%)、腹痛 47 名 (5.8%)、貧血 43 名 (5.3%)、死亡 41 名 (5.1%) であった。なお、汎血球減少症は、血小板数、赤血球数及び白血球数が同時に減少した場合に分類した。3 パラメータ (ヘモグロビン、白血球数及び血小板数) のうち、1 つでも Grade 3 又は 4 と判定された場合に治験治療下での重篤な有害事象とした。また、骨髄異形成症候群 (MDS) が 16 名で認められた。MDS の 16 名は F-1515 による初回治療から 2~4 年後に MDS と診断された。16 名中 2 名は、2 回の追加治療を受けており (全 6 回治療、F-1515 の累積投与放射能は 29.7 GBq を超えた:各被験者の累積放射能は 44.5 GBq 及び 45.1 GBq)、2 名とも MDS は追加治療と関連ありと判断された (表 2.7.4.2-22)。

重篤な副作用は 163 名 (20.1%) に認められた。PRRT で重要な臓器となる腎臓に関して、F-1515 との因果関係が関連ありと判定された重篤な腎障害が 3 名に認められた。

表 2.7.4.2-20 治験治療下での重篤な有害事象の発現被験者数  
(Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人, 発現率 1%以上)

SOC	PT	Dutch (N = 811)	
		n <sub>pat</sub>	%
All SOCs	All PTs	508	62.6
Blood and lymphatic system disorders	Pancytopenia	85	10.5
	Anaemia	43	5.3
	Thrombocytopenia	27	3.3
Gastrointestinal disorders	Abdominal pain	47	5.8
	Abdominal pain upper	11	1.4
	Diarrhoea	52	6.4
	Vomiting	33	4.1
	Nausea	29	3.6
	Constipation	24	3.0
	Ascites	17	2.1
	Intestinal obstruction	8	1.0
	Ileus	12	1.5
	Melaena	8	1.0
General disorders and administration site conditions	Death	41	5.1
	Pyrexia	35	4.3
	Malaise	27	3.3
	Pain	19	2.3
Metabolism and nutrition disorders	Dehydration	28	3.5
	Hypercalcaemia	13	1.6
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dyspnoea	25	3.1
Infections and infestations	Pneumonia	24	3.0
	Urinary tract infection	10	1.2
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps)	Metastases to central nervous system	8	1.0
	Myelodysplastic syndrome	16	2.0
Surgical and medical procedures	Cholecystectomy	18	2.2
	Abdominal cavity drainage	17	2.1
	Transfusion	14	1.7
	Stent placement	10	1.2
	High frequency ablation	9	1.1
Vascular disorders	Hypotension	10	1.2
Cardiac disorders	Cardiac failure	12	1.5
	Myocardial infarction	9	1.1
Investigations	Weight decreased	12	1.5
Renal and urinary disorders	Renal failure	8	1.0
	Renal impairment	10	1.2
Hepatobiliary disorders	Cholelithiasis	10	1.2
	Jaundice	9	1.1
Injury, poisoning and procedural complications	Fall	10	1.2

MedDRA Ver.18.0

(添付資料 5.3.5.2.2 の Table 12-6 より抜粋)

表 2.7.4.2-21 重篤な副作用の発現被験者数 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人)

SOC	PT	Dutch (N = 811)	
		n <sub>pat</sub>	%
All SOCs	All PTs	163	20.1
Blood and lymphatic system disorders	Pancytopenia	82	10.1
	Anaemia	31	3.8
	Thrombocytopenia	20	2.5
	Leukopenia	5	0.6
	Bone marrow failure	3	0.4
	Nephrogenic anaemia	1	0.1
	Thrombocytopenic purpura	1	0.1
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Myelodysplastic syndrome	13	1.6
	Acute myeloid leukaemia	3	0.4
	Acute leukaemia	1	0.1
	Chronic myelomonocytic leukemia	1	0.1
Surgical and medical procedures	Transfusion	12	1.5
	Abdominal cavity drainage	1	0.1
	Abscess drainage	1	0.1
	Bone marrow harvest	1	0.1
	Dialysis	1	0.1
	Gastrointestinal tube insertion	1	0.1
	Stent placement	1	0.1
	Polypectomy	1	0.1
Gastrointestinal disorders	Abdominal pain	9	1.1
	Abdominal pain lower	1	0.1
	Abdominal pain upper	1	0.1
	Nausea	8	1.0
	Vomiting	6	0.7
	Diarrhoea	4	0.5
	Constipation	4	0.5
	Ascites	1	0.1
	Haematemesis	1	0.1
	Haemorrhagic ascites	1	0.1
	Ileus	1	0.1
	Melaena	1	0.1
Metabolism and nutrition disorders	Dehydration	6	0.7
	Tumor lysis syndrome	3	0.4
	Hypercalcaemia	2	0.2
	Decreased appetite	2	0.2
	Hypoalbuminaemia	1	0.1
	Hypocalcaemia	1	0.1
	Hyponatraemia	1	0.1
	Metabolic acidosis	1	0.1

表 2.7.4.2-21 重篤な副作用の発現被験者数 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人)  
(続き)

SOC	PT	Dutch (N = 811)	
		n <sub>pat</sub>	%
General disorders and administration site conditions	Malaise	4	0.5
	Pyrexia	3	0.4
	Death	3	0.4
	Pain	2	0.2
	Fatigue	1	0.1
	Feeling abnormal	1	0.1
	Chest pain	1	0.1
Investigations	Weight decreased	3	0.4
	Biopsy bone marrow	2	0.2
	Biopsy bone	1	0.1
	Blood catecholamines	1	0.1
	Blood creatinine increased	1	0.1
	C-reactive protein increased	1	0.1
Renal and urinary disorders	Renal failure	2	0.2
	Renal Impairment	1	0.1
Vascular disorders	Hypotension	2	0.2
	Flushing	2	0.2
	Orthostatic hypotension	1	0.1
	Phlebitis	1	0.1
Endocrine disorders	Carcinoid crisis	2	0.2
	Hyperparathyroidism	1	0.1
Cardiac disorders	Myocardial infarction	2	0.2
	Angina pectoris	1	0.1
	Cardiogenic shock	1	0.1
Nervous system disorders	Dizziness	2	0.2
	Syncope	1	0.1
	Spinal cord compression	1	0.1
Infections and infestations	Cystitis	2	0.2
	Pneumonia	2	0.2
	Herpes zoster	1	0.1
	Influenza	1	0.1
	Ophthalmic herpes zoster	1	0.1
	Staphylococcal infection	1	0.1
	Streptococcal bacteraemia	1	0.1
Hepatobiliary disorders	Cholestasis	1	0.1
	Hepatic congestion	1	0.1
	Hepatic failure	1	0.1
	Hyperbilirubinaemia	2	0.2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Choking sensation	1	0.1
	Oropharyngeal pain	1	0.1
Psychiatric disorders	Disorientation	1	0.1

MedDRA Ver.18.0

(添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.3.1.3.1 より抜粋)

表 2.7.4.2-22 重篤な副作用と判定された MDS の概要 (Erasmus MC 試験: SAF, オランダ人)

Patient ID (sex/ age)	Tumor diagnosis (year)	Prior treatment	F-1515	MDS diagnosis
276 (male/ 6)	NET with liver metastasis (2002)	Surgery	Three treatments (2006-2007)	Nov 2008
364 (female/ 5) <sup>1</sup>	pNET with ingrowth in liver and portal vein (2003)	Octreotide	Four treatments (2004)	(not confirmed)
416 (female/ 4)	NET with liver metastasis (2006)	-	Four treatments (2006-2009)	Aug 2009
500 (male/ 5)	Gastrinoma with liver metastasis (2001)	-	Four treatments (2001-2002)	Aug to Oct 2004
523 (female/ 5)	Carcinoid tumor 12 years earlier and liver metastasis for the last 2 years	-	Three treatments (2003)	May 2005
604 (female/ 7)	Carcinoid tumor with liver metastasis and limited bone metastasis (2002)	Octreotide	Four treatments (2003)	Sep 2006
794 (male/ 6)	Carcinoid of terminal ileum with liver metastasis (2008)	Octreotide & surgery	Six treatments (2009-2011)	Dec 2011
891 (male/ 7)	pNET with liver metastasis (2008)	Octreotide	Four treatments (2009)	May 2011
922 (male/ 7)	Well-differentiated, metastasized neuroendocrine pNET (2011)	-	Four treatments (2010-2011)	Jan 2015
952 (male/ 6)	Carcinoid of the small intestine with hepatic metastases, desmoplastic reaction of the mesentery, carcinoid syndrome and carcinoid heart disease - tricuspid and pulmonary valve insufficiency (2009)	-	Four treatments (2010-2011)	May 2013
974 (female/ 6)	pNET with liver metastasis (2009)	-	Four treatments (2009-2010)	Jan 2012
1034 (male/ 7)	Paraganglioma of the organ of Zuckerkandl with progressive hepatic metastases and mediastinal, paravertebral and para-aortal lymphadenopathy (2011)	-	Six treatments (2011-2013)	Mar 2015
1043 (male/ 8)	Well-differentiated carcinoid in pancreatic head and liver (2011)	Octreotide LAR	Three treatments (2013)	Mar 2014
1136 (female/ 8)	Carcinoid of the small bowel with mesenteric and hepatic metastases (2004) Radiological tumor progression growth of (new) hepatic and pulmonary metastases (2007)	Octreotide	Four treatments (2008)	Jun 2010
1176 (female/ 6)	NET of small intestine with liver and bone metastasis (2008)	Octreotide	Four treatments (2010-2011)	Sep 2012
1282 (male/ 6)	Carcinoid - primary location unknown - metastatic to the liver and with carcinoid syndrome (2007)	Octreotide	Five treatments (2009)	Mar 2011

<sup>1</sup> Related MDS was suspected but not confirmed at the time of the analysis: this MDS is not recorded in the database but only described in the narrative follow-up of the previous anemia event of patient 364.

(添付資料 5.3.5.2.2 の Table 12-9 より抜粋, 改変)

### (3) 海外試験併合解析

SOC 及び PT で分類した治験治療下での重篤な有害事象の発現被験者数 (F-1515 群で発現率 0.5%以上の治験治療下での重篤な有害事象) を表 2.7.4.2-23 に示した。

治験治療下での重篤な有害事象は、対照群と比較して F-1515 群の割合が高かった (F-1515 群 : 58.6%, 対照群 : 27.0%)。しかしながら、Erasmus MC 試験の重篤な有害事象はレトロスペクティブに収集されたものであり、保守的な基準が用いられたこと (例 : Grade 3 及び 4 の血液毒性は自動的に重篤な有害事象とみなす)、Erasmus MC 試験は NETTER-1 試験に比べて追跡調査期間が長いこと (Erasmus MC 試験 : 約 12 年, NETTER-1 試験 : 約 3 年) より、重篤な有害事象の発現率が高くなった可能性がある。

F-1515 群で発現率 0.5%以上の治験治療下での重篤な有害事象のうち、F-1515 群で最も発現率が高かった SOC は「胃腸障害」(F-1515 群 : 21.0%, 対照群 : 13.5%), 次いで「外科および内科処置」(F-1515 群 : 19.0%, 対照群 : 0.0%), 「血液およびリンパ系障害」(F-1515 群 : 16.5%, 対照群 : 0.9%) 及び「一般・全身障害および投与部位の状態」(F-1515 群 : 15.3%, 対照群 : 3.6%) であった。対照群で最も発現率が高かった SOC は、「胃腸障害」(F-1515 群 : 21.0%, 対照群 : 13.5%), 「良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)」(F-1515 群 : 8.8%, 対照群 : 6.3%) であった。F-1515 群で最も発現率が高かった PT は汎血球減少症 (9.0%), 次いで下痢 (5.7%), 腹痛 (5.4%) 及び貧血 (4.8%) であった。対照群で最も発現率が高かった PT は悪性新生物進行 (4.5%), 次いで下痢, 腹痛及び嘔吐であった (それぞれ 1.8%)。

表 2.7.4.2-23 治験治療下での重篤な有害事象の発現被験者数  
(海外試験併合解析：F-1515 群で発現率 0.5%以上)

System Organ Class	Preferred Term	Treatment Group	
		F-1515 (N = 945)	Octreotide LAR (N = 111)
Any Serious Adverse Event		554 (58.6)	30 (27.0)
Blood and lymphatic system disorders	All PTs	156 (16.5)	1 (0.9)
	Pancytopenia	85 (9.0)	0 (0.0)
	Anaemia	45 (4.8)	1 (0.9)
	Thrombocytopenia	28 (3.0)	0 (0.0)
	Leukopenia	8 (0.8)	0 (0.0)
	Lymphopenia	8 (0.8)	0 (0.0)
Cardiac disorders	All PTs	50 (5.3)	2 (1.8)
	Cardiac failure	12 (1.3)	0 (0.0)
	Myocardial infarction	9 (1.0)	0 (0.0)
	Atrial fibrillation	5 (0.5)	0 (0.0)
	Tricuspid valve incompetence	5 (0.5)	0 (0.0)
Endocrine disorders	All PTs	17 (1.8)	0 (0.0)
	Carcinoid syndrome	6 (0.6)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	All PTs	198 (21.0)	15 (13.5)
	Diarrhoea	54 (5.7)	2 (1.8)
	Abdominal pain	51 (5.4)	2 (1.8)
	Vomiting	35 (3.7)	2 (1.8)
	Nausea	30 (3.2)	1 (0.9)
	Constipation	24 (2.5)	0 (0.0)
	Ascites	18 (1.9)	1 (0.9)
	Ileus	12 (1.3)	1 (0.9)
	Abdominal pain upper	12 (1.3)	0 (0.0)
	Melaena	8 (0.8)	0 (0.0)
	Intestinal obstruction	9 (1.0)	0 (0.0)
	Haematemesis	7 (0.7)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions	All PTs	145 (15.3)	4 (3.6)
	Pyrexia	36 (3.8)	0 (0.0)
	Death	41 (4.3)	0 (0.0)
	Malaise	27 (2.9)	0 (0.0)
	Pain	19 (2.0)	0 (0.0)
	Chest pain	6 (0.6)	0 (0.0)
	Oedema	6 (0.6)	0 (0.0)
	Oedema peripheral	7 (0.7)	0 (0.0)
	Device occlusion	5 (0.5)	0 (0.0)
	Fatigue	5 (0.5)	0 (0.0)
Hepatobiliary disorders	All PTs	60 (6.3)	1 (0.9)
	Cholelithiasis	10 (1.1)	0 (0.0)
	Jaundice	9 (1.0)	0 (0.0)
	Cholangitis	8 (0.8)	0 (0.0)
	Cholecystitis	6 (0.6)	0 (0.0)
	Cholestasis	5 (0.5)	0 (0.0)
Infections and infestations	All PTs	93 (9.8)	1 (0.9)
	Pneumonia	24 (2.5)	0 (0.0)
	Urinary tract infection	11 (1.2)	0 (0.0)
	Sepsis	7 (0.7)	0 (0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	All PTs	43 (4.6)	1 (0.9)
	Fall	11 (1.2)	0 (0.0)
Investigations	All PTs	50 (5.3)	0 (0.0)
	Weight decreased	12 (1.3)	0 (0.0)
	Blood bilirubin increased	8 (0.8)	0 (0.0)

表 2.7.4.2-23 治験治療下での重篤な有害事象の発現被験者数  
(海外試験併合解析：F-1515 群で発現率 0.5%以上) (続き)

System Organ Class	Preferred Term	Treatment Group	
		F-1515 (N = 945)	Octreotide LAR (N = 111)
Metabolism and nutrition disorders	All PTs	81 (8.6)	2 (1.8)
	Dehydration	29 (3.1)	1 (0.9)
	Hypercalcaemia	13 (1.4)	0 (0.0)
	Decreased appetite	6 (0.6)	0 (0.0)
	Hyponatraemia	6 (0.6)	0 (0.0)
	Cachexia	6 (0.6)	0 (0.0)
	Hypoglycaemia	5 (0.5)	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	All PTs	24 (2.5)	3 (2.7)
	Pain in extremity	5 (0.5)	1 (0.9)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	All PTs	83 (8.8)	7 (6.3)
	Myelodysplastic syndrome	16 (1.7)	0 (0.0)
	Metastases to central nervous system	8 (0.8)	0 (0.0)
	Malignant neoplasm progression	12 (1.3)	5 (4.5)
	Metastases to liver	6 (0.6)	0 (0.0)
Nervous system disorders	All PTs	55 (5.8)	4 (3.6)
	Dizziness	7 (0.7)	0 (0.0)
	Syncope	7 (0.7)	1 (0.9)
	Transient ischaemic attack	5 (0.5)	0 (0.0)
Psychiatric disorders	All PTs	15 (1.6)	0 (0.0)
	Delirium	7 (0.7)	0 (0.0)
Renal and urinary disorders	All PTs	42 (4.4)	2 (1.8)
	Renal impairment	10 (1.1)	1 (0.9)
	Renal failure	8 (0.8)	0 (0.0)
	Acute kidney injury	6 (0.6)	1 (0.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	All PTs	55 (5.8)	1 (0.9)
	Dyspnoea	24 (2.5)	0 (0.0)
	Pleural effusion	6 (0.6)	1 (0.9)
	Pulmonary embolism	6 (0.6)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	All PTs	7 (0.7)	0 (0.0)
Surgical and medical procedures	All PTs	180 (19.0)	0 (0.0)
	Abdominal cavity drainage	17 (1.8)	0 (0.0)
	Cholecystectomy	18 (1.9)	0 (0.0)
	Transfusion	14 (1.5)	0 (0.0)
	Stent placement	10 (1.1)	0 (0.0)
	High frequency ablation	9 (1.0)	0 (0.0)
	Enterostomy	7 (0.7)	0 (0.0)
	Cytoreductive surgery	6 (0.6)	0 (0.0)
	Gastrointestinal tube insertion	5 (0.5)	0 (0.0)
	Tricuspid valve replacement	5 (0.5)	0 (0.0)
	Pancreaticoduodenectomy	5 (0.5)	0 (0.0)
	Therapeutic embolization	5 (0.5)	0 (0.0)
	Tumor excision	5 (0.5)	0 (0.0)
	Vascular disorders	All PTs	44 (4.7)
Hypotension		10 (1.1)	0 (0.0)
Haemorrhage		6 (0.6)	0 (0.0)
Thrombosis		5 (0.5)	0 (0.0)
Flushing		5 (0.5)	0 (0.0)

(添付資料 5.3.5.3.2 の Table 3.1 より抜粋)

## (4) P-1515-11 試験：国内第 I 相臨床試験

P-1515-11 試験において、治験治療下での重篤な有害事象は認められなかった。

## (5) P-1515-12 試験：国内第 I/II 相臨床試験

P-1515-12 試験（データロックポイント：20 年 月 日）における重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.7-7 に示した。また、SOC 及び PT で分類した治験治療下での重篤な有害事象の発現被験者数を表 2.7.4.2-24 に示した。

治験治療下での重篤な有害事象として、Grade 3 と判定された小腸閉塞及び Grade 2 と判定されたインフルエンザがそれぞれ 1 名に認められたが、いずれも F-1515 との因果関係は関連なしと判定された。

データロックポイント以降、20 年 月 までに、その他の重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-24 治験治療下での重篤な有害事象の発現被験者数（P-1515-12 試験）

Population: Safety	
System organ class (SOC) <sup>1</sup>	Number of subjects n = 15
Preferred term (PT)	n (%)
Searious treatment emergent adverse events (TEAEs)	2 (13.3)
Gastrointestinal disorders	1 (6.7)
Small intestinal obstruction	1 (6.7)
Infections and infestations	1 (6.7)
Influenza	1 (6.7)

<sup>1</sup> Adverse event term: MedDRA ver.23.0

(添付資料 5.3.5.2.1 の表 14.3.2-1 より抜粋，改変)

#### 2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

##### (1) NETTER-1 試験：海外第 III 相臨床試験

###### 1) 治験の中止を伴う TEAE

治験の中止を伴う TEAE は、F-1515 群で 14 名 (12.5%)、対照群で 12 名 (10.8%) に認められた【添付資料 5.3.5.1.1 Table 14.3.1.8.1 参照】。そのうち、治験の中止を伴う副作用は F-1515 群で 8 名 (7.1%)、対照群で 1 名 (0.9%) に認められた【添付資料 5.3.5.1.1 Table 14.3.1.8.2 参照】。F-1515 群で認められた治験の中止を伴う副作用は、汎血球減少症 2 名、血小板減少症、悪心、腹水、注射部位過敏反応、血中クレアチニン増加、食欲減退、多血球系異形成を伴う不応性血球減少症及び睡眠障害がそれぞれ 1 名であった。対照群で認められた治験の中止を伴う副作用は、悪心及び疲労が 1 名 (2 件) であった。

###### 2) 用量調整毒性

###### a) F-1515 の減量を伴う TEAE

F-1515 の減量を伴う TEAE は、F-1515 群の 10 名 (8.9%) に 12 件が認められた。最も頻度が高かった TEAE は血小板減少症 4 名 (3.6%)、次いで好中球減少症、汎血球減少症、腹痛、下痢、嘔吐、肝細胞損傷、AST 増加及び血中 ALP 増加がそれぞれ 1 名 (0.9%) であった【添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.9.1.1 参照】。

## b) F-1515 の投与延期を伴う TEAE

F-1515 の投与延期を伴う TEAE は、F-1515 群の 3 名 (2.7%) に 4 件が認められた。TEAE の内訳は腹痛，下痢，嘔吐及び肝細胞損傷がそれぞれ 1 名 (0.9%) であった【添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.9.3.1 参照】。

## c) F-1515 の投与中止を伴う TEAE

F-1515 の投与中止を伴う TEAE は、F-1515 群の 14 名 (12.5%) に 26 件が認められた。最も頻度が高かった TEAE は急性腎不全 3 名 (2.7%)，次いで血小板減少症 2 名 (1.8%)，貧血，リンパ球減少症，汎血球減少症，腎機能障害，血中クレアチニン増加，血中カリウム減少，リンパ球数減少，急性呼吸不全，咳嗽，呼吸困難，腹水，悪心，悪寒，医療機器挿入合併症，食欲減退，高血糖，心停止，敗血症，多血球系異形成を伴う不応性血球減少症，睡眠障害及びショックがそれぞれ 1 名 (0.9%) であった【添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.9.2.1 参照】。

## 3) 注目すべき有害事象 (AESI)

有害事象，重篤な有害事象及び臨床検査値から，血液毒性，二次性血液悪性腫瘍，腎毒性及び心血管系イベントに関連する事象を AAA 社がレトロスペクティブに解析し，注目すべき有害事象 (Adverse events of special interest : 以下，AESI) を抽出した。AESI の定義は以下のとおりとした。

- ・血液毒性： ベースライン時には認められていない Grade 2 以上の血小板減少症又は Grade 3～4 の貧血，白血球減少症，好中球減少症，及び本カテゴリに関連するすべての治験治療下での重篤な有害事象
- ・二次性血液悪性腫瘍： 本カテゴリに関連するすべての治験治療下での重篤な有害事象
- ・腎毒性： 本カテゴリに関連するすべての治験治療下での重篤な有害事象
- ・心血管系イベント： 本カテゴリに関連するすべての治験治療下での重篤な有害事象

レトロスペクティブに特定した AESI を表 2.7.4.2-25 に示した。

臨床検査値の CTCAE の重症度分類に基づき，F-1515 群で最も頻度が高かった血液毒性は，Grade 3～4 の白血球減少症 50 名 (44.6%)，次いで Grade 2～4 の血小板減少症 10 名 (8.9%)，多系統の血液毒性 4 名 (3.6%) であった。Grade 3 及び 4 の貧血は認められなかった。

F-1515 群における二次性血液悪性腫瘍は，「びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」，「多血球系異形成を伴う不応性血球減少症」及び「単系統の異形成を伴う不応性血球減少症」がそれぞれ 1 名 (0.9%) に認められた。

F-1515 群で最も頻度が高かった腎毒性は，放射線誘発性腎障害 38 名 (33.9%)，次いで腎障害 20 名 (17.9%)，急性放射線毒性 12 名 (10.7%) であった。

F-1515 群で最も頻度が高かった心血管系イベントは，高血圧 14 名 (12.5%)，次いで

不整脈 13 名 (11.6%)，低血圧 6 名 (5.4%)，冠動脈疾患及びアテローム性動脈硬化症 5 名 (4.5%) であった。

2019 年 12 月 19 日時点で、MDS が F-1515 群で 3 名に認められた。これらの MDS の発現時期は、主要評価項目解析のデータカットオフ日 (2015 年 7 月 24 日) 時点で 2 名、安全性解析データカットオフ日 (2016 年 6 月 30 日) 以降に 1 名であった。

その他、AESI と重篤な有害事象の両方が認められた被験者を以下に示した【添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.10 参照】【添付資料 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.7.1 参照】。

- ・ Patient ID : FR04-003  
リンパ球減少症 (Grade 3) が認められ、治験責任医師により重篤な有害事象とされた。この AESI の因果関係は F-1515 と関連ありと判断された。
- ・ Patient ID : IT01-001  
急性心筋梗塞 (Grade 3) が認められ、治験責任医師により重篤な有害事象とされた。この AESI の因果関係は F-1515 と関連なしと判断され、以前から存在している疾患/基礎疾患の 2 型糖尿病とおそらく関連ありと判断された。
- ・ Patient ID : UK01-008  
急性腎不全 (Grade 3) が認められ、治験責任医師により重篤な有害事象とされた。この AESI の因果関係は F-1515 と関連ありと判断された。
- ・ Patient ID : US01-008  
急性腎不全 (Grade 1) が認められ、治験責任医師により重篤な有害事象とされた。この AESI の因果関係は F-1515 とおそらく関連ありと判断された。
- ・ Patient ID : US07-002  
好中球減少症 (Grade 4) が認められ、治験責任医師により重篤な有害事象とされた。この AESI の因果関係は F-1515 と関連ありと判断された。
- ・ Patient ID : US08-015  
単系統の異形成を伴う不応性血球減少症 (Grade 4) が認められ、治験責任医師により重篤な有害事象とされた。この AESI の因果関係は F-1515 と関連ありと判断された。
- ・ Patient ID : US10-003  
急性腎不全 (Grade 2) が認められ、治験責任医師により重篤な有害事象とされた。この AESI の因果関係は F-1515 とおそらく関連ありと判断された。

表 2.7.4.2-25 レトロスペクティブに特定した AESI (NETTER-1 試験 : SAF)

Preferred Term/*Lab abnormality	Treatment Group	
	F-1515 (N = 112)	Octreotide LAR (N = 111)
	n (%)	n (%)
Hematotoxicity	56 (50.0%)	7 (6.3%)
*Leukopaenia	50 (44.6%)	4 (3.6%)
*Thrombocytopenia	10 (8.9%)	2 (1.8%)
Haematotoxicity multilineage	4 (3.6%)	0 (0.0%)
*Anaemia	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Secondary haematological malignancies	3 (2.7%)	3 (2.7%)
Leukocytosis	0 (0.0%)	3 (2.7%)
Diffuse large B-cell lymphoma	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Refractory cytopenia with multilineage dysplasia	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Refractory cytopenia with unilineage dysplasia	1 (0.9%)	0 (0.0%)
White blood cell count increased	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Nephrotoxicity	51 (45.5%)	31 (27.9%)
Radiation-induced nephropathy	38 (33.9%)	21 (18.9%)
Renal disorder	20 (17.9%)	9 (8.1%)
Acute radiation toxicity	12 (10.7%)	4 (3.6%)
Cardiovascular events	37 (33.0%)	29 (26.1%)
Hypertension	14 (12.5%)	14 (12.6%)
Arrhythmia	13 (11.6%)	9 (8.1%)
Hypotension	6 (5.4%)	2 (1.8%)
Coronary artery disease and atherosclerosis	5 (4.5%)	2 (1.8%)
Heart valve disease	2 (1.8%)	2 (1.8%)
Cardiac conduction disturbances	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Changes on electrocardiogram or echocardiography	0 (0.0%)	2 (1.8%)
Congestive heart failure	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Cardiomyopathy	1 (0.9%)	0 (0.0%)
Other	1 (0.9%)	0 (0.0%)

N: number of patients in treatment group; n: number of patients

(添付資料 5.3.5.1.1 の Table 12-13 より抜粋, 改変)

## (2) Erasmus MC 試験 : 海外第 I/II 相臨床試験

## 1) 治験の中止を伴う TEAE

レトロスペクティブな解析で、治験の中止を伴う TEAE は評価されなかった。

## 2) 用量調整毒性

用量調整毒性に該当する有害事象は定義されなかった。

## 3) 注目すべき有害事象 (AESI)

AESI を特定するためのレトロスペクティブな解析を行った。AESI は、有害事象、重篤な有害事象及び臨床検査値のうち、血液毒性、二次性血液悪性腫瘍、腎毒性及び心血管系イベントに関連する事象と定義した (定義の詳細は、「2.7.4.2.1.4(1)3) 注目すべき有害事象 (AESI)」と同様)。重篤な有害事象からレトロスペクティブに特定した AESI を表 2.7.4.2-26 に示した。

AESI 分類における二次性血液悪性腫瘍のうち、SOC が「良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)」に属する AESI で最も多く認められた PT は MDS (16 名, 2.0%), 次いで急性骨髄性白血病 (3 名, 0.4%), 急性白血病, 慢性骨髄単球性

白血病，慢性骨髄性白血病であった（それぞれ 1 名，0.1%）。その他，心血管イベント及び腎毒性で発現率 1%以上の AESI は，心不全（12 名，1.5%），低血圧（10 名，1.2%），腎機能障害（10 名，1.2%），心筋梗塞（9 名，1.1%），腎不全（8 名，1.0%）であった。

すべての AESI のうち治験治療下の AESI は，血小板減少症（129 名，15.9%），心障害（62 名，7.6%），腎及び尿路障害（49 名，6.0%），白血球減少症（40 名，4.9%），貧血（33 名，4.1%）及び二次性血液悪性腫瘍（20 名，2.5%）であった。

表 2.7.4.2-26 重篤な有害事象からレトロスペクティブに特定した AESI  
(Erasmus MC 試験：SAF，オランダ人)

AESI category	Preferred Term	Dutch (N = 811)	
		N	%
Hematology (based on SAEs and *lab values)	Thrombocytopenia*	129	15.9
	Leukopenia*	40	4.9
	Anaemia*	33	4.1
	Bone marrow failure	4	0.5
	Febrile neutropenia	2	0.2
	Haemolysis	1	0.1
	Leukocytosis	1	0.1
	Nephrogenic anaemia	1	0.1
Secondary hematological malignancies (based on SAEs)	Thrombocytopenic purpura	1	0.1
	Myelodysplastic syndrome	16	2.0
	Acute myeloid leukaemia	3	0.4
	Acute leukaemia	1	0.1
	Chronic myelomonocytic leukemia	1	0.1
Cardiac events (based on SAEs)	Chronic myeloid leukaemia	1	0.1
	Hypotension	10	1.2
	Cardiac failure	12	1.5
	Myocardial infarction	9	1.1
	Atrial fibrillation	5	0.6
	Tricuspid valve incompetence	5	0.6
	Transient ischaemic attack	5	0.6
	Tricuspid valve replacement	5	0.6
	Cardiac pacemaker insertion	1	0.1
	Arrhythmia	2	0.2
	Angina pectoris	2	0.2
	Bradycardia	2	0.2
	Cardiomyopathy	2	0.2
	Sinus tachycardia	2	0.2
	Cerebrovascular accident	2	0.2
	Cardioversion	2	0.2
	Coronary angioplasty	2	0.2
	Coronary arterial stent insertion	2	0.2
	Tachycardia	1	0.1
	Tricuspid valve disease	1	0.1
Bladder catheterisation	1	0.1	
Heart valve replacement	1	0.1	
Tricuspid valve repair	1	0.1	
Acute myocardial infarction	1	0.1	

表 2.7.4.2-26 重篤な有害事象からレトロスペクティブに特定した AESI  
(Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

AESI category	Preferred Term	Dutch (N = 811)	
		N	%
	Aortic valve incompetence	1	0.1
	Atrial septal defect	1	0.1
	Atrial flutter	1	0.1
	Cardiac asthma	1	0.1
	Cardiac failure chronic	1	0.1
	Cardiac valve disease	1	0.1
	Cardiogenic shock	1	0.1
	Mitral valve incompetence	1	0.1
	Palpitations	1	0.1
	Pulmonary valve incompetence	1	0.1
	Tricuspid valve stenosis	1	0.1
	Cerebral ischemia	1	0.1
	Cerebrovascular disorder	2	0.2
	Aortic valve replacement	1	0.1
	Atherectomy	1	0.1
	Atrial septal defect repair	1	0.1
	Cardiac operation	1	0.1
	Coronary artery bypass	1	0.1
	Heart valve operation	1	0.1
	Pulmonary valve replacement	2	0.2
	Orthostatic hypotension	1	0.1
	Coronary artery disease	0	0.0
	Ischaemic cardiomyopathy	0	0.0
	Ventricular fibrillation	0	0.0
	Cardiac ablation	0	0.0
	Malignant hypertension	0	0.0
Nephrotoxicity (Based on SAEs)	Renal failure	8	1.0
	Renal impairment	10	1.2
	Oedema peripheral	7	0.9
	Oedema	6	0.7
	Hydronephrosis	4	0.5
	Haematuria	3	0.4
	Cystitis	3	0.4
	Urinary retention	2	0.2
	Renal disorder	2	0.2
	Blood creatinine increased	1	0.1
	Acute kidney injury	1	0.1
	Anuria	1	0.1
	Nephrotic syndrome	0	0.0
	Pollakiuria	1	0.1
	Renal haemorrhage	1	0.1
	Urethral stenosis	1	0.1
	Urinary incontinence	1	0.1
	Dialysis	1	0.1
	Haemodialysis	0	0.0

(添付資料 5.3.5.2.2 の Table 12-7 より抜粋)

(3) P-1515-11 試験 : 国内第 I 相臨床試験

1) 用量制限毒性 (DLT)

DLT に該当する TEAE は認められなかった。

- 2) 治験の中止を伴う TEAE  
治験の中止を伴う TEAE は認められなかった。
- 3) 用量調整毒性  
用量調整毒性に該当する TEAE は認められなかった。
- 4) 注目すべき有害事象 (AESI)  
AESI の評価は計画しなかった。

(4) P-1515-12 試験：国内第 I/II 相臨床試験

- 1) 治験の中止を伴う TEAE  
治験の中止を伴う TEAE は認められなかった。
- 2) 用量調整毒性  
用量調整毒性に該当する TEAE として、Grade 2 と判定された血小板数減少が 1 名に認められた。本事象は、F-1515 の減量及び F-1515 の投与延期を伴う TEAE であり、関連ある治験薬として F-1515 が判定された。
- 3) 注目すべき有害事象 (AESI)  
AESI の評価は計画しなかった。

#### 2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

(1) NETTER-1 試験：海外第 III 相臨床試験

SOC で分類した TEAE の発現被験者数を表 2.7.4.2-27 に、SOC で分類した治験治療下での重篤な有害事象の発現被験者数を表 2.7.4.2-28 に示した。

F-1515 群で最も多く認められた TEAE の SOC は「胃腸障害」(97 名, 86.6%)、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」(67 名, 59.8%)、「臨床検査」(54 名, 48.2%)、「代謝および栄養障害」(47 名, 42.0%)、「神経系障害」(46 名, 41.1%)、「筋骨格系および結合組織障害」及び「血液およびリンパ系障害」(それぞれ 44 名, 39.3%)、「血管障害」(39 名, 34.8%)、「感染症および寄生虫症」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」(それぞれ 34 名, 30.4%) であった。一方、対照群で最も多く認められた TEAE の SOC は「胃腸障害」(70 名, 63.1%)、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」(51 名, 45.9%)、「臨床検査」(40 名, 36.0%)、「感染症および寄生虫症」、「代謝および栄養障害」、「筋骨格系および結合組織障害」(それぞれ 34 名, 30.6%)、「神経系障害」(25 名, 22.5%) であった。

F-1515 群で最も多く認められた治験治療下での重篤な有害事象の SOC は「胃腸障害」(9 名, 8.0%)、次いで「良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)」、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「感染症および寄生虫症」(それぞれ 6 名, 5.4%)、「心臓障害」及び「腎および尿路障害」(それぞれ 5 名, 4.5%)、「血液およびリンパ系障害」、「肝胆道系障害」、「傷害、中毒および処置合併症」及び「血管障害」(それぞれ 4 名, 3.6%) であった。一方、対照群で最も多く認められた治験治療下での重篤な有害事象の SOC は「胃腸障害」(14 名, 12.6%)、次いで「良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)」(7 名, 6.3%)、「神経系障害」(4 名, 3.6%) であった。

表 2.7.4.2-27 SOC で分類した TEAE の発現被験者数 (NETTER-1 試験 : SAF)

SOC	Treatment Group	
	F-1515 (N = 112)	Octreotide LAR (N = 111)
Gastrointestinal disorders	97 (86.6%)	70 (63.1%)
General disorders and administration site conditions	67 (59.8%)	51 (45.9%)
Investigations	54 (48.2%)	40 (36.0%)
Metabolism and nutrition disorders	47 (42.0%)	34 (30.6%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	44 (39.3%)	34 (30.6%)
Nervous system disorders	46 (41.1%)	25 (22.5%)
Infections and infestations	34 (30.4%)	34 (30.6%)
Vascular disorders	39 (34.8%)	24 (21.6%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	34 (30.4%)	21 (18.9%)
Blood and lymphatic system disorders	44 (39.3%)	10 (9.0%)
Psychiatric disorders	28 (25.0%)	13 (11.7%)
Renal and urinary disorders	30 (26.8%)	11 (9.9%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	22 (19.6%)	18 (16.2%)
Cardiac disorders	16 (14.3%)	11 (9.9%)
Injury, poisoning and procedural complications	17 (15.2%)	10 (9.0%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	11 (9.8%)	8 (7.2%)
Hepatobiliary disorders	8 (7.1%)	7 (6.3%)
Eye disorders	8 (7.1%)	5 (4.5%)
Endocrine disorders	9 (8.0%)	3 (2.7%)
Ear and labyrinth disorders	8 (7.1%)	2 (1.8%)
Reproductive system and breast disorders	4 (3.6%)	2 (1.8%)
Immune system disorders	3 (2.7%)	2 (1.8%)
Surgical and medical procedures	2 (1.8%)	1 (0.9%)

N: number of patients in treatment group

At each level of summarization, a patient is counted only once.

TEAEs are defined as AEs that started or worsened on or after the date of the first dose of study medication.

(添付資料 5.3.5.1.1 の Table 12-4 より抜粋, 改変)

表 2.7.4.2-28 SOC で分類した治験治療下での重篤な有害事象の発現被験者数  
(NETTER-1 試験 : SAF)

SOC	Treatment Group	
	F-1515 (N = 112)	Octreotide LAR (N = 111)
Gastrointestinal disorders	9 (8.0%)	14 (12.6%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	6 (5.4%)	7 (6.3%)
General disorders and administration site conditions	6 (5.4%)	2 (1.8%)
Cardiac disorders	5 (4.5%)	2 (1.8%)
Renal and urinary disorders	5 (4.5%)	2 (1.8%)
Infections and infestations	6 (5.4%)	0 (0.0%)
Blood and lymphatic system disorders	4 (3.6%)	1 (0.9%)
Hepatobiliary disorders	4 (3.6%)	1 (0.9%)
Injury, poisoning and procedural complications	4 (3.6%)	1 (0.9%)
Metabolism and nutrition disorders	3 (2.7%)	2 (1.8%)
Nervous system disorders	0 (0.0%)	4 (3.6%)
Vascular disorders	4 (3.6%)	0 (0.0%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (1.8%)	1 (0.9%)
Psychiatric disorders	2 (1.8%)	0 (0.0%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0.0%)	1 (0.9%)
Surgical and medical procedures	1 (0.9%)	0 (0.0%)

N: number of patients in treatment group; TESAE: treatment emergent serious adverse event.

At each level of summarization, a subject is counted only once.

TEAEs are defined as AEs that started or worsened on or after the date of the first dose of study medication.

(添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.7.1 より抜粋, 改変)

#### (2) Erasmus MC 試験 : 海外第 I/II 相臨床試験

SOC で分類した治験治療下での重篤な有害事象の発現被験者数を表 2.7.4.2-29 に示した。最も多く認められた治験治療下での重篤な有害事象の SOC は「胃腸障害」(182 名, 22.4%), 次いで「外科および内科処置」(178 名, 21.9%), 「血液およびリンパ系障害」(146 名, 18.0%), 「一般・全身障害および投与部位の状態」(138 名, 17.0%), 「感染症および寄生虫症」(82 名, 10.1%) であった。

表 2.7.4.2-29 SOC で分類した治験治療下での重篤な有害事象の発現被験者数  
(Erasmus MC 試験：SAF，オランダ人)

SOC	Dutch (N = 811)
Gastrointestinal disorders	182 (22.4%)
Surgical and medical procedures	178 (21.9%)
Blood and lymphatic system disorders	146 (18.0%)
General disorders and administration site conditions	138 (17.0%)
Infections and infestations	82 (10.1%)
Metabolism and nutrition disorders	77 (9.5%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps)	71 (8.8%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	51 (6.3%)
Nervous system disorders	54 (6.7%)
Hepatobiliary disorders	55 (6.8%)
Investigations	49 (6.0%)
Cardiac disorders	44 (5.4%)
Vascular disorders	38 (4.7%)
Injury, poisoning and procedural complications	38 (4.7%)
Renal and urinary disorders	36 (4.4%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	22 (2.7%)
Endocrine disorders	16 (2.0%)
Psychiatric disorders	13 (1.6%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	7 (0.9%)
Congenital, familial and genetic disorders	4 (0.5%)
Social circumstances	3 (0.4%)
Eye disorders	3 (0.4%)
Reproductive system and breast disorders	2 (0.2%)
Immune system disorders	1 (0.1%)
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	1 (0.1%)

(添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.3.1.1.1 より抜粋)

### (3) P-1515-11 試験

最も多く認められた TEAE の SOC は「胃腸障害」(6名, 100.0%)、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「代謝および栄養障害」(それぞれ5名, 83.3%)、「臨床検査」, 「神経系障害」及び「皮膚および皮下組織障害」(それぞれ4名, 66.7%)、「血液およびリンパ系障害」及び「感染症および寄生虫症」(それぞれ3名, 50.0%)であった(表 2.7.4.2-10)。

治験治療下での重篤な有害事象は認められなかった。

### (4) P-1515-12 試験

最も多く認められた TEAE は、SOC では、「胃腸障害」(13名, 86.7%)、次いで「臨床検査」(11名, 73.3%)、「代謝および栄養障害」(9名, 60.0%)、「一般・全身障害および投与部位の状態」(8名, 53.3%)、「神経系障害」(6名, 40.0%)、「血液およびリンパ系障害」, 「感染症および寄生虫症」及び「皮膚および皮下組織障害」(それぞれ5名, 33.3%)、「呼吸器, 胸郭および縦隔障害」(3名, 20.0%)であった(表 2.7.4.2-12)。

本治験で認められた治験治療下での重篤な有害事象の SOC は「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」(それぞれ1名, 6.7%)であった(表 2.7.4.2-24)。

### 2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

NETTER-1 試験における死亡, その他の重篤な有害事象及び重要な有害事象の詳細は【添付資料 5.3.5.1.1 の Appendix 14.3.5】に, Erasmus MC 試験における死亡, その他の重篤な有害事象の詳細は【添付資料 5.3.5.2.2 の Listing 16.2.7.2】及び【添付資料 5.3.5.2.2 の Listing 16.2.7.3】に, P-1515-12 試験における重篤な有害事象の詳細は【添付資料 5.3.5.2.1 の 12.3.2】に示した。

### 2.7.4.3 臨床検査値の評価

#### 2.7.4.3.1 NETTER-1 試験：海外第 III 相臨床試験

CTCAE の Grade 分類別臨床検査値異常を表 2.7.4.3-1 に示した。

F-1515 群では, 頻度が高かった Grade 3 又は 4 の事象として, 無作為化後にリンパ球減少症が 49 名 (43.8%),  $\gamma$ -GTP 増加が 22 名 (19.6%) で認められた。その他, Grade 3 又は 4 の高尿酸血症 (7 名, 6.3%), ALP 増加 (6 名, 5.4%), AST 増加 (5 名, 4.5%), 高血糖, 低カリウム血症及び ALT 増加 (それぞれ 4 名, 3.6%) が認められた。

対照群では, 頻度が高かった Grade 3 又は 4 の事象として, 無作為化後にリンパ球減少症 (5 名, 4.5%), 高尿酸血症 (7 名, 6.3%),  $\gamma$ -GTP 増加 (19 名, 17.1%) 及び血中 ALP 増加 (10 名, 9.0%) が認められた。

両群を比較した結果, F-1515 の作用機序から予想されるとおり, 血液学的パラメータに関連する差のみが認められた。F-1515 群では Grade 3 又は 4 のリンパ球減少症, 白血球減少症, 好中球減少症及び血小板減少症の発現割合が高いものの, 長期の追跡調査期間中に回復する傾向が認められた。NETTER-1 試験において, F-1515 群のリンパ球減少症, 白血球減少症及び好中球減少症の発現は対照群と比較し, 感染症の割合増加に影響しなかった。また, F-1515 群の血小板減少症の多くは軽度から中程度であった。

血液学的検査のうち, 白血球数の平均値は, 全般的に対照群と比べ F-1515 群で低かった。投与後 4 週から 84 週までは統計学的な有意差をもって F-1515 群が低値であったが, 投与後 84 週から 120 週では統計学的な有意差はなかった。

血液生化学検査では全般的に, 非常に多くの基準値外れはあったものの, 試験治療と関連し, 臨床検査値の明らかな悪化傾向を示す変動は認められなかった。

F-1515 の累積投与放射能 (体重及び体表面積で補正) と統計的に有意な相関が認められた毒性パラメータを表 2.7.4.3-2 に示した。体重補正, 体表面積補正ともに, 「高血糖」は累積投与放射能と有意な負の相関, 「好中球数減少」, 「白血球減少」及び「高カルシウム血症」は正の相関を示した。「低アルブミン血症」は体重補正のみで正の相関を示した。ただし, すべての分析において, 相関係数は非常に低かった。

表 2.7.4.3-1 CTCAE の Grade 分類別臨床検査値異常 (NETTER-1 試験 : SAF)

		Treatment Group							
		F-1515 (n = 112)				Octreotide LAR (n = 111)			
		All grades		Grade 3/4		All grades		Grade 3/4	
		n <sub>pat</sub>	%	n <sub>pat</sub>	%	n <sub>pat</sub>	%	n <sub>pat</sub>	%
<b>Hematology</b>									
Lymphopenia	At randomization	28	25.7	1	0.9	28	25.5	3	2.7
	Post randomization*	100	89.3	49	43.8	44	39.6	5	4.5
Anemia	At randomization	46	42.6	0	0.0	33	30.0	0	0.0
	Post randomization*	90	80.4	0	0.0	61	55.0	1	0.9
Leukopenia	At randomization	3	2.8	0	0.0	7	6.4	0	0.0
	Post randomization*	61	54.5	2	1.8	22	19.8	0	0.0
Thrombocytopenia	At randomization	8	7.3	0	0.0	9	8.2	0	0.0
	Post randomization*	59	52.7	1	0.9	19	17.1	0	0.0
Neutropenia	At randomization	1	0.9	0	0.0	3	2.7	0	0.0
	Post randomization*	29	25.9	3	2.7	12	10.8	0	0.0
<b>Renal/metabolic</b>									
Hyperglycemia	At randomization	43	44.8	1	0.9	44	42.7	0	0.0
	Post randomization*	91	81.3	4	3.6	75	67.6	2	1.8
Hypoglycemia	At randomization	3	3.1	1	0.9	3	2.9	0	0.0
	Post randomization*	17	15.2	0	0.0	9	8.1	0	0.0
Hypercalcemia	At randomization	2	2.0	0	0.0	1	1.0	0	0.0
	Post randomization*	13	11.6	0	0.0	10	9.0	0	0.0
Hypocalcemia	At randomization	4	3.9	0	0.0	4	3.9	0	0.0
	Post randomization*	35	31.3	0	0.0	16	14.4	0	0.0
Hyperuricemia	At randomization	14	14.0	0	0.0	15	14.4	1	0.9
	Post randomization*	38	33.9	7	6.3	33	29.7	7	6.3
Hypokalemia	At randomization	8	7.4	0	0.0	6	5.5	0	0.0
	Post randomization*	29	25.9	4	3.6	23	20.7	2	1.8
Hyperkalemia	At randomization	5	4.6	0	0.0	1	0.9	0	0.0
	Post randomization*	21	18.8	0	0.0	12	10.8	0	0.0
Creatinine increased	At randomization	13	11.9	0	0.0	7	6.4	0	0.0
	Post randomization*	94	83.9	1	0.9	82	73.9	0	0.0
Hypernatremia	At randomization	4	3.6	0	0.0	4	3.6	0	0.0
	Post randomization*	19	17.0	0	0.0	8	7.2	0	0.0
Hyponatremia	At randomization	3	2.7	0	0.0	5	4.5	1	0.9
	Post randomization*	21	18.8	2	1.8	20	18.0	4	3.6
<b>Gastrointestinal</b>									
GGT increased	At randomization	46	43.8	9	8.6	53	48.6	6	5.5
	Post randomization*	73	65.2	22	19.6	75	67.6	19	17.1
Alkaline phosphatase increased	At randomization	39	36.1	5	4.6	36	32.7	4	3.6
	Post randomization*	72	64.3	6	5.4	61	55.0	10	9.0
ASAT increased	At randomization	27	25.0	0	0.0	14	12.8	0	0.0
	Post randomization*	55	49.1	5	4.5	39	35.1	0	0.0
ALAT increased	At randomization	17	15.7	0	0.0	13	11.9	0	0.0
	Post randomization*	48	42.9	4	3.6	38	34.2	0	0.0
Blood bilirubin increased	At randomization	14	12.8	1	0.9	15	13.6	0	0.0
	Post randomization*	33	29.5	2	1.8	31	27.9	0	0.0
Hypoalbuminemia	At randomization	8	7.3	0	0.0	13	12.0	0	0.0
	Post randomization*	32	28.6	0	0.0	32	28.8	0	0.0

n<sub>pat</sub>: number of patient.

Post randomization\*: worst grade observed after randomization.

(添付資料 5.3.5.1.1 の Table 12-17 より抜粋, 改変)

表 2.7.4.3-2 F-1515 の累積投与放射能と相関が認められた毒性パラメータ  
(NETTER-1 試験 : SAF, F-1515 群)

	Toxicity parameter	Correlation coefficient (p-value) <sup>1</sup>
Correlation with cumulative administered radioactivity corrected by body weight		
SAF (N=223)	Leukopenia	0.30 (0.0014)
	Neutrophil count decreased	0.26 (0.0059)
	Hypoalbuminemia	-0.23 (0.0166)
	Hypokalemia	-0.23 (0.0171)
	Hypercalcemia	0.23 (0.0173)
	Hyperglycemia	-0.26 (0.0055)
Correlation with cumulative administered radioactivity corrected by body surface		
SAF (N=223)	Leukopenia	0.28 (0.0046)
	Neutrophil count decreased	0.20 (0.0441)
	Hypokalemia	-0.23 (0.0207)
	Hypercalcemia	0.22 (0.0288)
	Hyperglycemia	-0.23 (0.0215)

<sup>1</sup> p-value based on Spearman correlation coefficient.

Cumulative administered radioactivity is corrected for body weight by dividing the radioactivity by it (kg).

Cumulative administered radioactivity is corrected for body surface area by dividing the radioactivity by it (m<sup>2</sup>). Body surface area (m<sup>2</sup>) = 0.007184 × Height (cm)<sup>0.725</sup> × Weight (kg)<sup>0.425</sup>.

The worst CTCAE grade occurring at any time after randomization is taken into account.

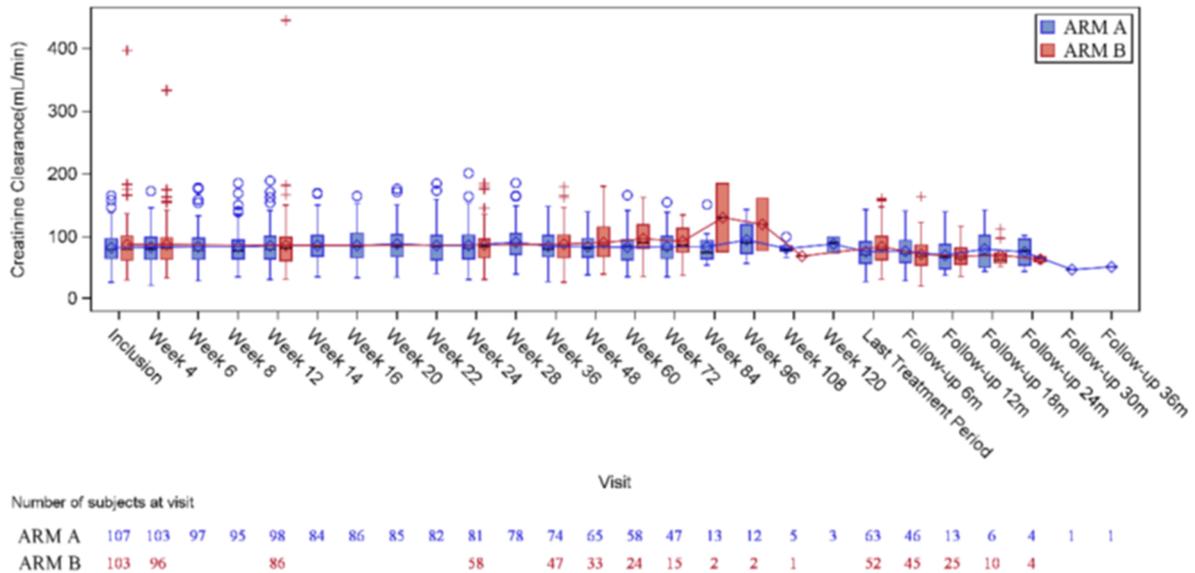
Non-zero grades due to a high lab value are treated as Grade 0 for Low toxicity parameters and non-zero grades due to a low lab value are treated as Grade 0 for High toxicity parameters.

(添付資料 5.3.5.1.1 の Table 12-18 より抜粋, 改変)

### 2.7.4.3.1.1 クレアチニンクリアランス

クレアチニンクリアランスは、ベースラインからの変動において、投与後 4 週及び 12 週で両群間に統計学的に有意な変化が観察され ( $p < 0.05$ )、F-1515 群で変動が小さかった (平均値の変化、投与後 4 週 : F-1515 群で  $-0.16 \mu\text{mol/L}$ 、対照群で  $+1 \mu\text{mol/L}$ 、 $p = 0.03$  / 投与後 12 週 : F-1515 群で  $-2.3 \mu\text{mol/L}$ 、対照群で  $+5.073 \mu\text{mol/L}$ 、 $p < 0.001$ )。全体的には、試験期間を通して両群とも安定していた (図 2.7.4.3-1)。

図 2.7.4.3-1 クレアチニンクリアランスの経時変化 (NETTER-1 試験 : SAF)



ARM A = F-1515, ARM B = Octreotide LAR

Boxes represent IQR (interquartile range of 25th to 75th percentiles), lines extend to most extreme value within  $1.5 \times$  IQR. Black bar line in boxes is median, diamond sign is mean, circles (for the F-1515 arm) and plus signs (for the Octreotide arm) in boxes are the outliers. Values at Inclusion were taken from last non-missing value prior to randomization. Labs at Weeks 6, 8, 14, 16, 20, 22 and 28 were scheduled for F-1515 arm only.

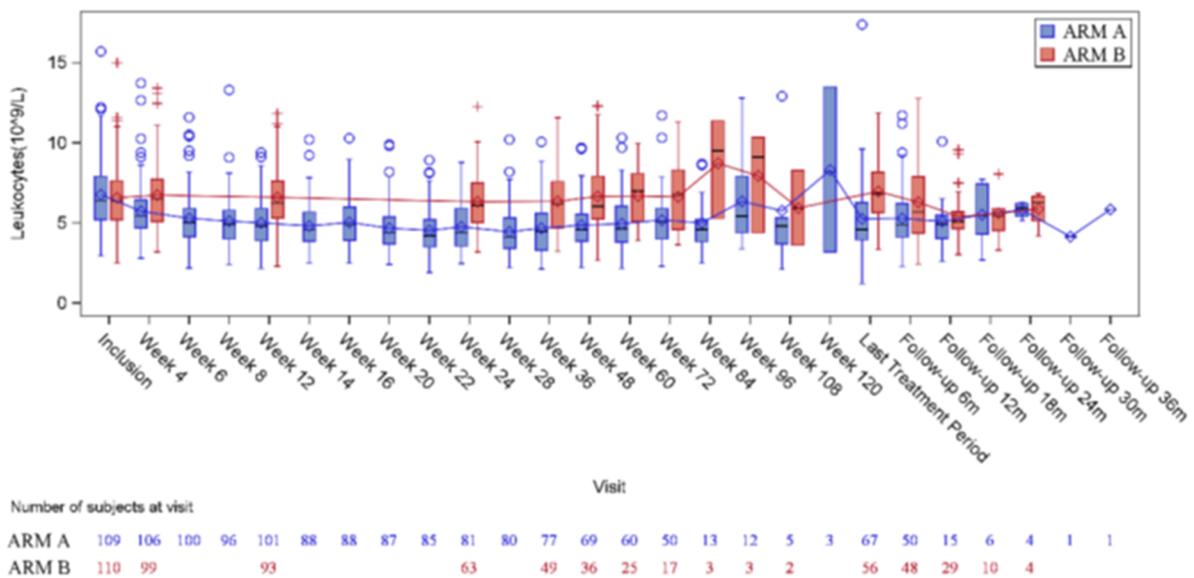
(添付資料 5.3.5.1.1 の Figure 14.3.1.2 より抜粋, 改変)

### 2.7.4.3.1.2 白血球

全般的に、白血球数は対照群と比較し F-1515 群で低かった。ベースラインからの平均値の最大相対変化は F-1515 群で約-33.6%（投与後 28 週）、対照群で約-11.8%（追跡調査 18 ヶ月）であった。白血球数の減少は、投与後 4 週から 72 週までは統計学的な有意差をもって F-1515 群が低値であったが（投与後 60 週（ $p = 0.0005$ ）及び投与後 72 週（ $p = 0.01$ ）を除くすべてのタイムポイントで  $p < 0.0001$ ）、投与後 84 週から 120 週では統計学的な有意差はなかった（ $p > 0.05$ ）。その後、最終治療日から追跡調査 6 ヶ月まで、F-1515 群の白血球数が再び減少した（ $p < 0.05$ ）。追跡調査 12 ヶ月から 36 ヶ月の変化に統計学的な有意差はなかった（図 2.7.4.3-2）。

F-1515 群では、白血球数の減少が 61 名（54.5%）に認められ、そのうち重症度が Grade 3 又は 4 の被験者は 2 名（1.8%）であった（表 2.7.4.3-1）。

図 2.7.4.3-2 白血球数の経時変化（NETTER-1 試験：SAF）



ARM A = F-1515; ARM B = Octreotide LAR

Boxes represent IQR (interquartile range of 25th to 75th percentiles), lines extend to most extreme value within 1.5 x IQR.

Black bar line in boxes is median, diamond sign is mean, circles (for the F-1515 arm) and plus signs (for the Octreotide arm) in boxes are the outliers.

Values at Inclusion were taken from last non-missing value prior to randomization. Labs at Weeks 6, 8, 14, 16, 20, 22 and 28 were scheduled for F-1515 only.

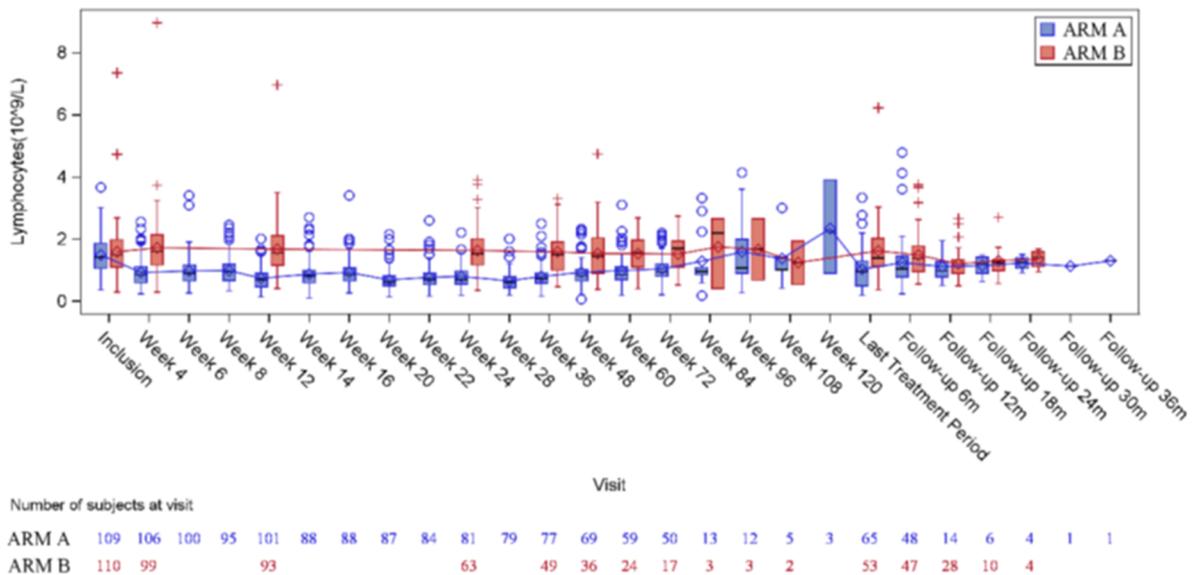
（添付資料 5.3.5.1.1 の Figure 14.3.1.8 より抜粋，改変）

### 2.7.4.3.1.3 リンパ球

ベースラインからの平均値の最大相対変化は F-1515 群で約-55.5% (投与後 28 週), 対照群で約-23.5% (追跡調査 18 ヶ月) であった。F-1515 群では 1 回目の F-1515 投与直後からリンパ球数の減少が認められた (投与後 4 週の平均値は-36.8%であった)。リンパ球数の減少は, 投与後 4 週から 72 週までは統計学的な有意差をもって F-1515 群が低値であったが ( $p < 0.0001$ ), 投与後 84 週から 120 週では統計学的な有意差はなかった ( $p > 0.1$ )。その後, 最終治療日及び追跡調査 6 ヶ月で, F-1515 群のリンパ球数が再び減少した ( $p < 0.05$ )。追跡調査 12 ヶ月以降の変化に統計学的な有意差はなかった (図 2.7.4.3-3)。

F-1515 群では, リンパ球数の減少が 100 名 (89.3%) に認められ, そのうち重症度が Grade 3 又は 4 の被験者は 49 名 (43.8%) であった (表 2.7.4.3-1)。

図 2.7.4.3-3 リンパ球数の経時変化 (NETTER-1 試験 : SAF)



ARM A = F-1515, ARM B = Octreotide LAR

Boxes represent IQR (interquartile range of 25th to 75th percentiles), lines extend to most extreme value within 1.5 x IQR. Black bar line in boxes is median, diamond sign is mean, circles (for the F-1515 arm) and plus signs (for the Octreotide arm) in boxes are the outliers. Values at Inclusion were taken from last non-missing value prior to randomization. Labs at Weeks 6, 8, 14, 16, 20, 22 and 28 were scheduled for F-1515 arm only.

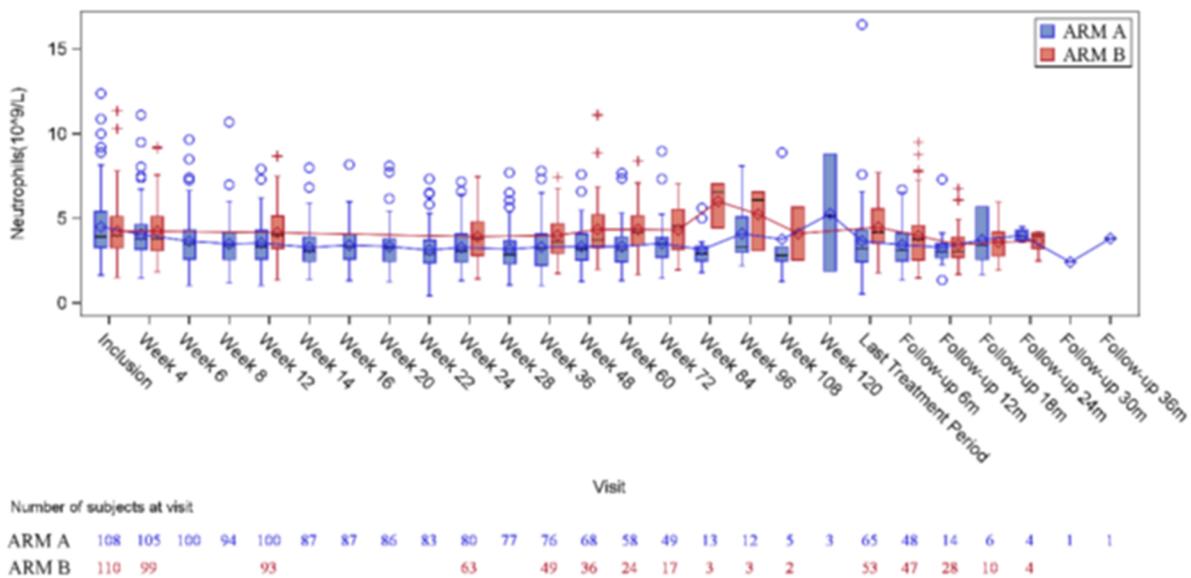
(添付資料 5.3.5.1.1 の Figure 14.3.1.10 より抜粋, 改変)

### 2.7.4.3.1.4 好中球

ベースラインからの平均値の最大相対変化は F-1515 群で約-27.4% (投与後 28 週), 対照群で約-6.7% (投与後 60 週) であった。好中球数の減少は, リンパ球数の減少よりも期間が短く (わずかに発現が遅く, 期間が短い), 投与後 12 週から 48 週までは統計学的な有意差をもって F-1515 群が低値であったが (投与後 48 週 ( $p = 0.01$ ) を除く, すべてのタイムポイントで  $p < 0.0001$ ), 投与後 48 週から 120 週では統計学的な有意差はなかった。最下点は投与後 22 週から 28 週であった。その後, 最終治療日及び追跡調査 12 ヶ月で, F-1515 群の好中球数が再び減少した ( $p < 0.05$ )。追跡調査 12 ヶ月以降は回復傾向を示した (統計学的な有意差はなかった ( $p > 0.05$ )) (図 2.7.4.3-4)。

F-1515 群では, 好中球数の減少が 29 名 (25.9%) に認められ, そのうち重症度が Grade 3 又は 4 の被験者は 3 名 (2.7%) であった (表 2.7.4.3-1)。

図 2.7.4.3-4 好中球数の経時変化 (NETTER-1 試験 : SAF)



ARM A = F-1515, ARM B = Octreotide LAR

Boxes represent IQR (interquartile range of 25th to 75th percentiles), lines extend to most extreme value within 1.5 x IQR. Black bar line in boxes is median, diamond sign is mean, circles (for the F-1515 arm) and plus signs (for the Octreotide arm) in boxes are the outliers. Values at Inclusion were taken from last non-missing value prior to randomization. Labs at Weeks 6, 8, 14, 16, 20, 22 and 28 were scheduled for F-1515 arm only.

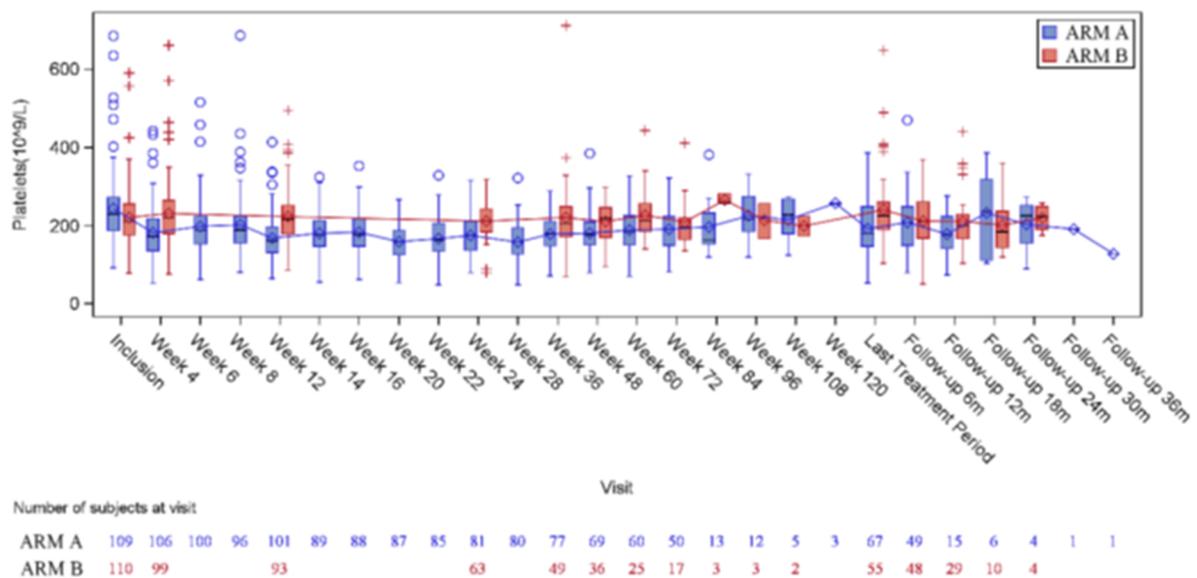
(添付資料 5.3.5.1.1 の Figure 14.3.1.9 より抜粋, 改変)

### 2.7.4.3.1.5 血小板

ベースラインからの平均値の最大相対変化は F-1515 群で約-32.6%（投与後 28 週。ただし、 $n=1$  であるものの追跡調査 36 ヶ月で-40.9%）、対照群で約-16.1%（追跡調査 18 ヶ月、 $n=10$ ）であった。F-1515 群では 1 回目の F-1515 投与直後から血小板数の減少が認められた（投与後 4 週の平均値は-24.2%であった）。血小板数の減少は、投与後 4 週から 72 週までは統計学的な有意差をもって F-1515 群が低値であったが（投与後 72 週（ $p=0.02$ ）を除く、すべてのタイムポイントで  $p < 0.0001$ ）、投与後 84 週から 120 週では統計学的な有意差はなかった。その後、最終治療日で、F-1515 群の血小板数が再び減少した（ $p < 0.05$ ）。追跡調査 6 ヶ月以降は回復傾向を示した（統計学的な有意差はなかった（ $p > 0.05$ ））（[図 2.7.4.3-5](#)）。

F-1515 群では、血小板数の減少が 59 名（52.7%）に認められ、そのうち重症度が Grade 3 又は 4 の被験者は 1 名（0.9%）であった（[表 2.7.4.3-1](#)）。

図 2.7.4.3-5 血小板数の経時変化（NETTER-1 試験：SAF）



ARM A = F-1515, ARM B = Octreotide LAR

Boxes represent IQR (interquartile range of 25th to 75th percentiles), lines extend to most extreme value within 1.5 x IQR. Black bar line in boxes is median, diamond sign is mean, circles (for the F-1515 arm) and plus signs (for the Octreotide arm) in boxes are the outliers. Values at Inclusion were taken from last non-missing value prior to randomization. Labs at Weeks 6, 8, 14, 16, 20, 22 and 28 were scheduled for F-1515 arm only.

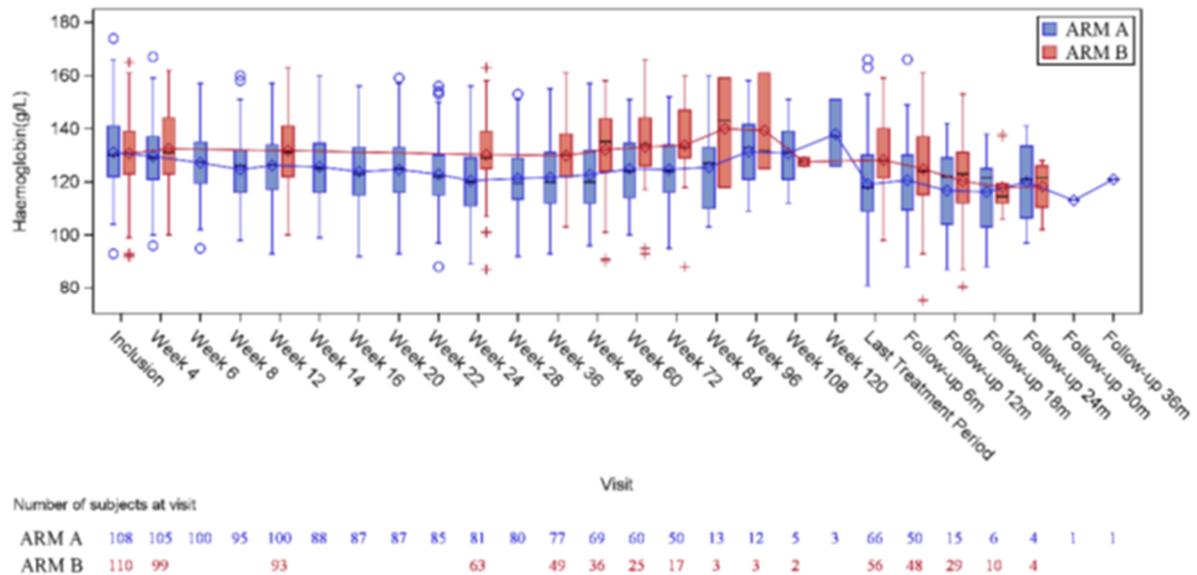
（添付資料 5.3.5.1.1 の Figure 14.3.1.11 より抜粋，改変）

### 2.7.4.3.1.6 ヘモグロビン

ヘモグロビンは、ベースラインからの平均値の最大相対変化は F-1515 群で-9.8%（投与後 108 週及び追跡調査 24 ヶ月）で、全期間を通して非常に軽度であった（図 2.7.4.3-6）。

F-1515 群では、貧血が 90 名（80.4%）に認められたが、重症度が Grade 3 又は 4 の被験者は認められなかった（表 2.7.4.3-1）。

図 2.7.4.3-6 ヘモグロビンの経時変化（NETTER-1 試験：SAF）



ARM A = F-1515, ARM B = Octreotide LAR

Boxes represent IQR (interquartile range of 25th to 75th percentiles), lines extend to most extreme value within 1.5 x IQR. Black bar line in boxes is median, diamond sign is mean, circles (for the F-1515 arm) and plus signs (for the Octreotide arm) in boxes are the outliers. Values at Inclusion were taken from last non-missing value prior to randomization. Labs at Weeks 6, 8, 14, 16, 20, 22 and 28 were scheduled for F-1515 arm only.

(添付資料 5.3.5.1.1 の Figure 14.3.1.7 より抜粋, 改変)

### 2.7.4.3.2 Erasmus MC 試験：海外第 I/II 相臨床試験

CTCAE の Grade 分類別臨床検査値異常を表 2.7.4.3-3 に示した。

血液学的検査のうち、発現率 1%以上の Grade 3 及び 4 の事象は、ベースラインではリンパ球減少症（1.9%）のみであったが、ベースライン後はリンパ球減少症（48.6%）、血小板減少症（6.5%）、白血球減少症（5.3%）、貧血（4.2%）及び好中球減少症（3.6%）であった。最終 66 ヶ月の追跡調査では、発現率 1%以上の Grade 3 及び 4 の事象はリンパ球減少症（4.7%）のみであった。また、血液学的検査の結果から、治験治療後のヘモグロビン、血小板数、好中球数、リンパ球数及び白血球数の値が低くなる傾向が認められた（図 2.7.4.3-7～図 2.7.4.3-11）。

血液生化学検査では、試験期間を通して、臨床検査値の明らかな悪化傾向は全般的に認められなかった。クレアチニンクリアランスは全体的に試験期間を通して安定していた（図 2.7.4.3-12）。ベースライン後における発現率 1%以上の Grade 3 及び 4 の事象は、 $\gamma$ -GTP 増加（29.8%）、ALP 増加（7.0%）、AST 増加（3.7%）、ALT 増加（3.3%）、高尿酸血症（2.0%）、血中ビリルビン増加（1.7%）及び低ナトリウム血症（1.6%）であった。

表 2.7.4.3-3 CTCAE の Grade 分類別臨床検査値異常 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人)

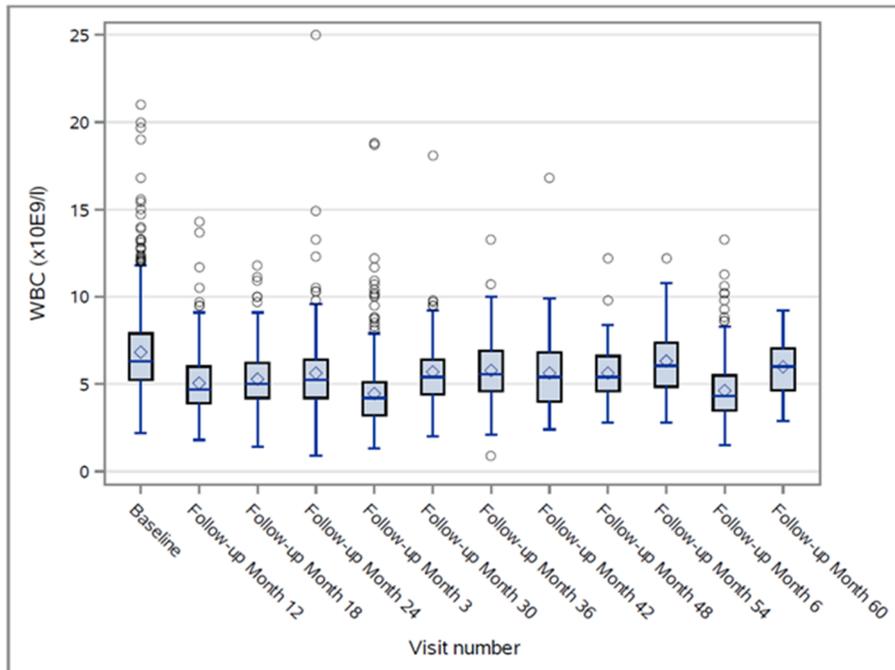
		Dutch (N = 811)			
		All grades		Grade 3/4	
		n <sub>pat</sub>	%	n <sub>pat</sub>	%
<b>Haematology</b>					
Anaemia	At baseline	348 / 806	43.2	1 / 806	0.1
	Post baseline*	618 / 758	81.5	32 / 758	4.2
Lymphopenia	At baseline	155 / 790	19.6	15 / 790	1.9
	Post baseline*	709 / 755	93.9	367 / 755	48.6
Thrombocytopenia	At baseline	46 / 806	5.7	1 / 806	0.1
	Post baseline*	418 / 758	55.1	49 / 758	6.5
Leukopenia	At baseline	25 / 806	3.1	0 / 806	0.0
	Post baseline*	337 / 758	44.5	40 / 758	5.3
Neutropenia	At baseline	30 / 789	3.8	2 / 789	0.3
	Post baseline*	245 / 755	32.5	27 / 755	3.6
<b>Renal/metabolic</b>					
Hyperuricemia	At baseline	100 / 680	14.7	5 / 680	0.7
	Post baseline*	206 / 755	27.3	15 / 755	2.0
Creatinine increased	At baseline	53 / 805	6.6	0 / 805	0.0
	Post baseline*	511 / 756	67.6	2 / 756	0.3
Hypernatremia	At baseline	30 / 789	3.8	4 / 789	0.5
	Post baseline*	97 / 755	12.8	0 / 755	0.0
Hyponatremia	At baseline	35 / 789	4.4	0 / 789	0.0
	Post baseline*	102 / 755	13.5	12 / 755	1.6
Hypokalaemia	At baseline	21 / 787	2.7	1 / 787	0.1
	Post baseline*	58 / 755	7.7	5 / 755	0.7
Hyperkalaemia	At baseline	18 / 787	2.3	1 / 787	0.1
	Post baseline*	67 / 755	8.9	2 / 755	0.3
<b>Gastrointestinal</b>					
GGT increased	At baseline	487 / 798	61.0	177 / 798	22.2
	Post baseline*	563 / 755	74.6	225 / 755	29.8
Alkaline phosphatase increased	At baseline	338 / 797	42.4	31 / 797	3.9
	Post baseline*	390 / 755	51.7	53 / 755	7.0
ASAT increased	At baseline	256 / 800	32.0	14 / 800	1.8
	Post baseline*	419 / 755	55.5	28 / 755	3.7
ALAT increased	At baseline	248 / 798	31.1	10 / 798	1.3
	Post baseline*	366 / 755	48.5	25 / 755	3.3
Blood bilirubin increased	At baseline	91 / 790	11.5	6 / 790	0.8
	Post baseline*	142 / 755	18.8	13 / 755	1.7
Hypoalbuminemia	At baseline	50 / 781	6.4	0 / 781	0.0
	Post baseline*	93 / 755	12.3	2 / 755	0.3

CTCAE V4.03

Post baseline\*: worst grade observed after baseline

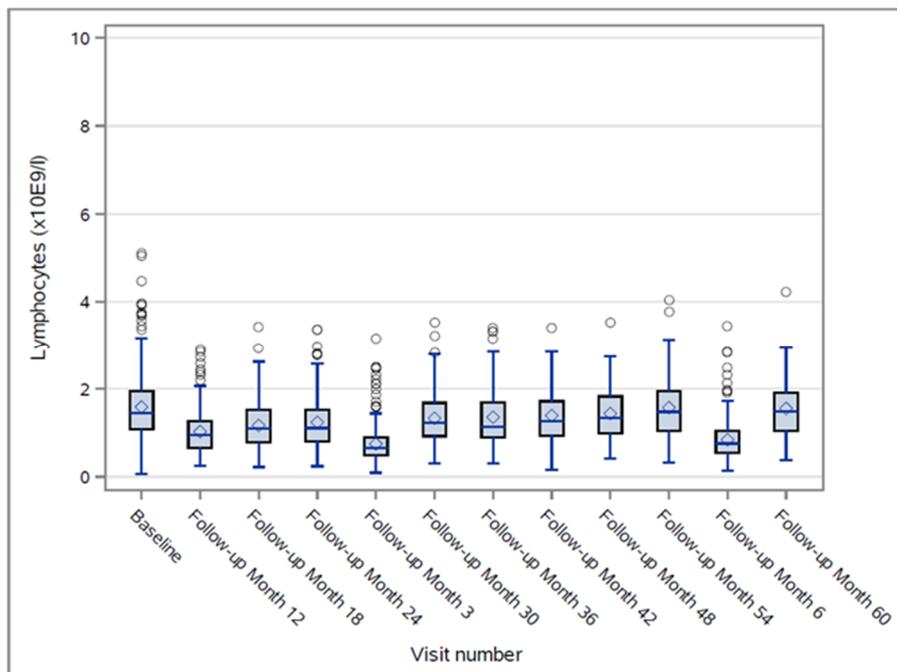
(添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.3.4.6.1, Table 14.3.4.7.1, Table 14.3.4.8.1 及び Table 14.3.4.9.1 から抜粋, 改変)

図 2.7.4.3-7 白血球数の経時変化  
(Erasmus MC 試験：SAF, オランダ人)



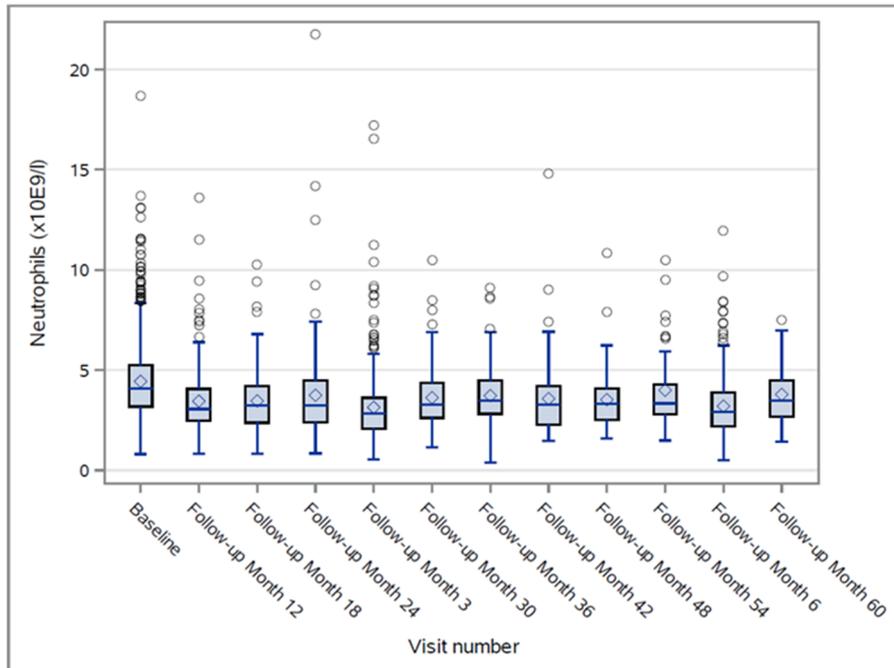
(添付資料 5.3.5.2.2 の Figure 14.3.1.3 より抜粋, 改変)

図 2.7.4.3-8 リンパ球数の経時変化  
(Erasmus MC 試験：SAF, オランダ人)



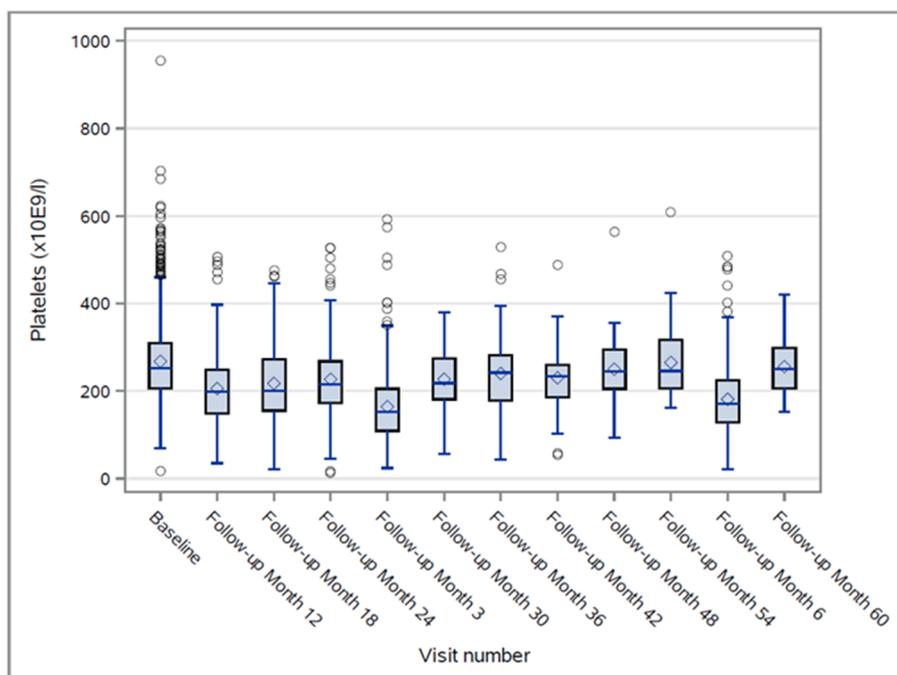
(添付資料 5.3.5.2.2 の Figure 14.3.1.5 より抜粋, 改変)

図 2.7.4.3-9 好中球数の経時変化  
(Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人)



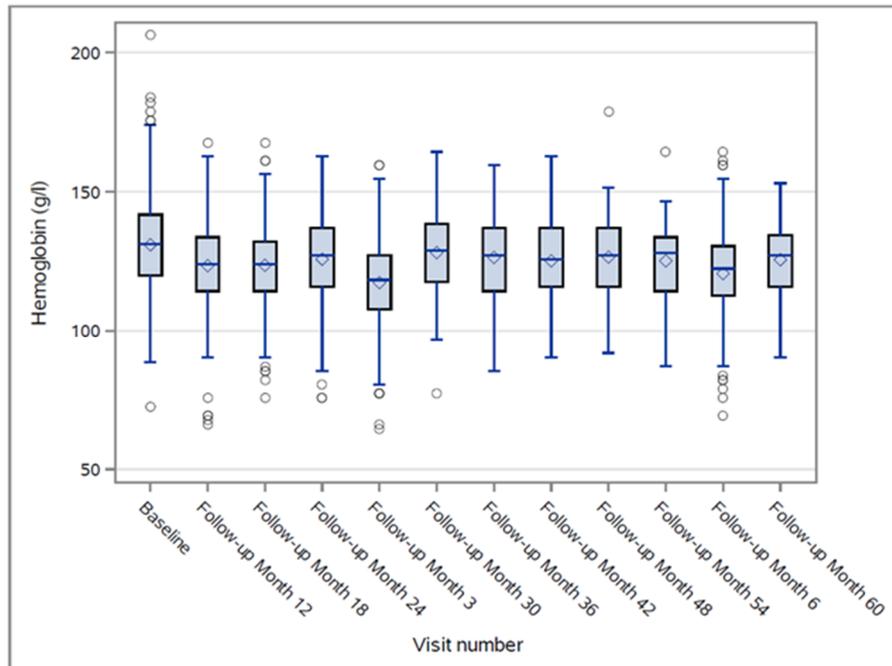
(添付資料 5.3.5.2.2 の Figure 14.3.1.4 より抜粋, 改変)

図 2.7.4.3-10 血小板数の経時変化  
(Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人)



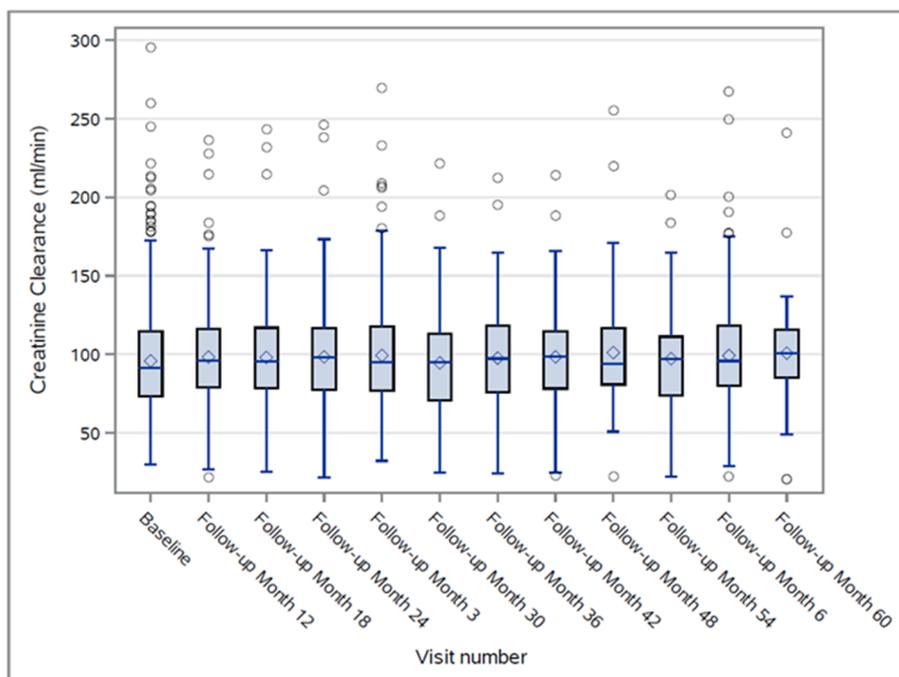
(添付資料 5.3.5.2.2 の Figure 14.3.1.2 より抜粋, 改変)

図 2.7.4.3-11 ヘモグロビンの経時変化  
(Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人)



(添付資料 5.3.5.2.2 の Figure 14.3.1.1 より抜粋, 改変)

図 2.7.4.3-12 クレアチニンクリアランスの経時変化  
(Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人)



(添付資料 5.3.5.2.2 の Figure 14.3.1.6 より抜粋, 改変)

### 2.7.4.3.3 P-1515-11 試験：国内第 I 相臨床試験

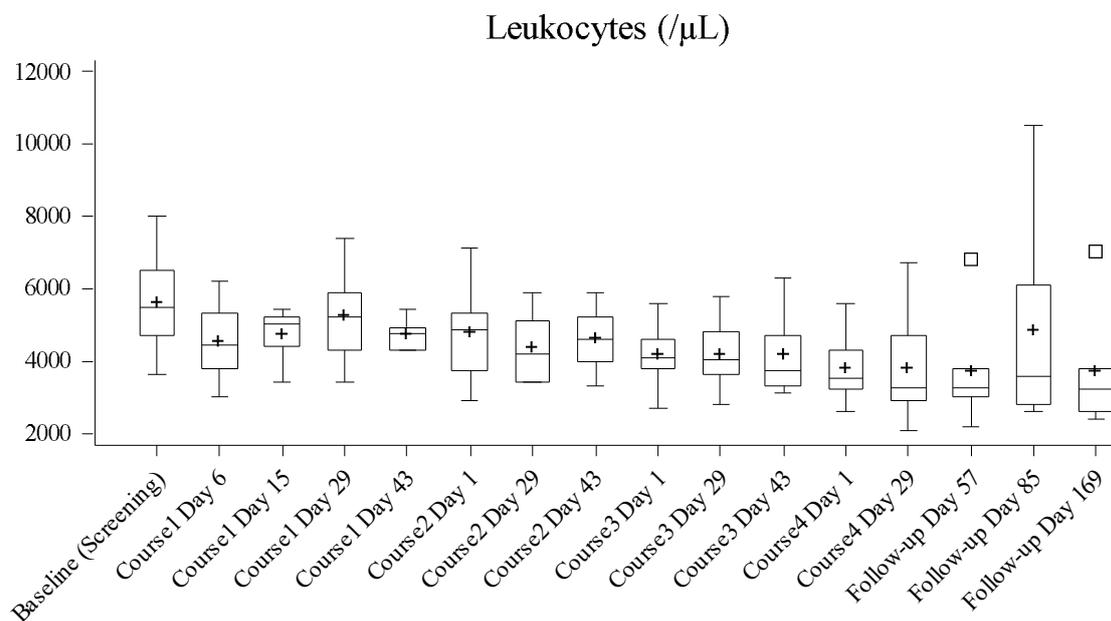
血液学的検査では、白血球数、赤血球数、好中球数及びヘマトクリットが第 1 コースの治験薬投与後に経時的に減少し、追跡調査期間で回復する傾向が認められた。リンパ球数及び血小板数は、第 1 コースの治験薬投与後に減少し、以降、常にベースラインより低値を示した (図 2.7.4.3-13～図 2.7.4.3-18)。また、血液学的検査のうち、Grade 3 以上の事象は、ベースラインでは認められなかったが、ベースライン後はリンパ球数減少で認められた (添付資料 5.3.3.2.1 の表 14.3.4-5a 参照)。

血液生化学検査では、いずれの項目も治験薬投与後に増加又は減少にシフトする傾向は認められなかった。クレアチンクリアランスは全体的に試験期間を通して安定していた (図 2.7.4.3-19)。また、血液生化学検査のうち、Grade 3 以上の事象は、ベースラインでは低カルシウム血症のみであったが、ベースライン後は AST 増加、 $\gamma$ -GTP 増加、高尿酸血症、低カルシウム血症で認められた (添付資料 5.3.3.2.1 の表 14.3.4-5b 参照)。

尿定性では、いずれの項目も治験薬投与後に増加又は減少にシフトする傾向は認められなかった。

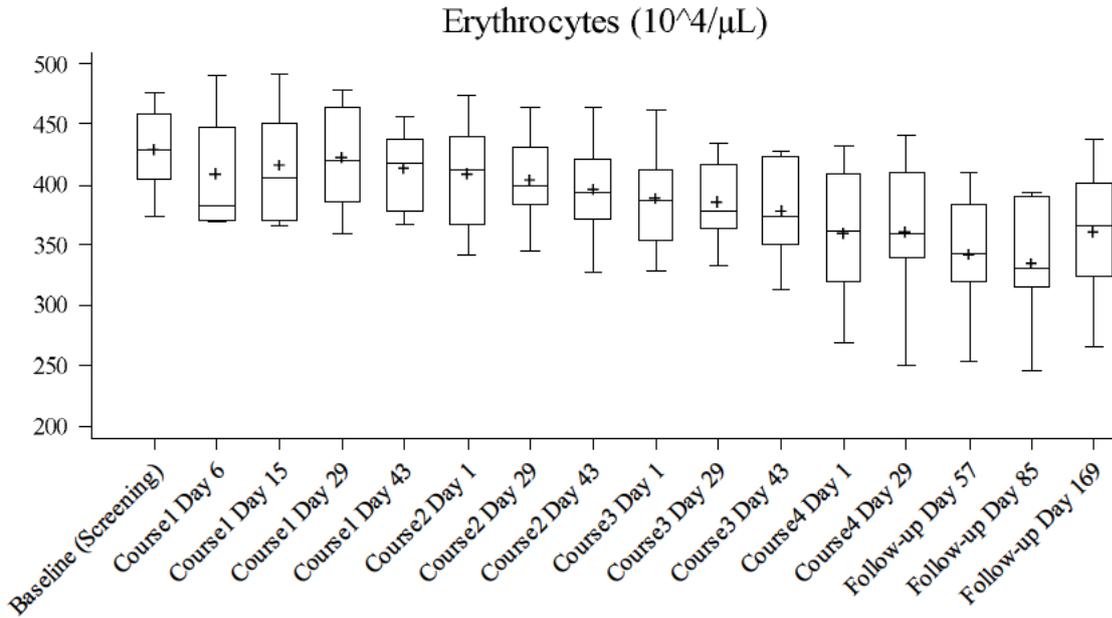
尿沈渣では、白血球と硝子円柱で治験薬投与後に散発的に高値を示したが、治験薬投与後に増加又は減少にシフトする傾向は認められなかった (添付資料 5.3.3.2.1 の 12.5 参照)。

図 2.7.4.3-13 白血球数の経時変化 (P-1515-11 試験：SAF)



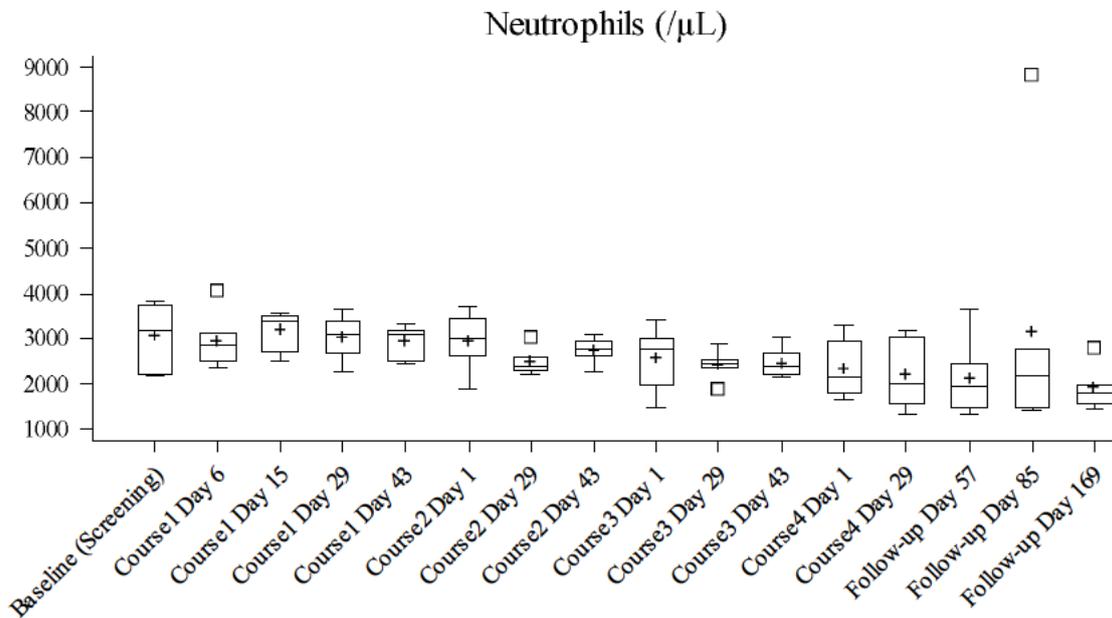
(添付資料 5.3.3.2.1 の図 14.3.4-2b より抜粋, 改変)

図 2.7.4.3-14 赤血球数の経時変化 (P-1515-11 試験 : SAF)



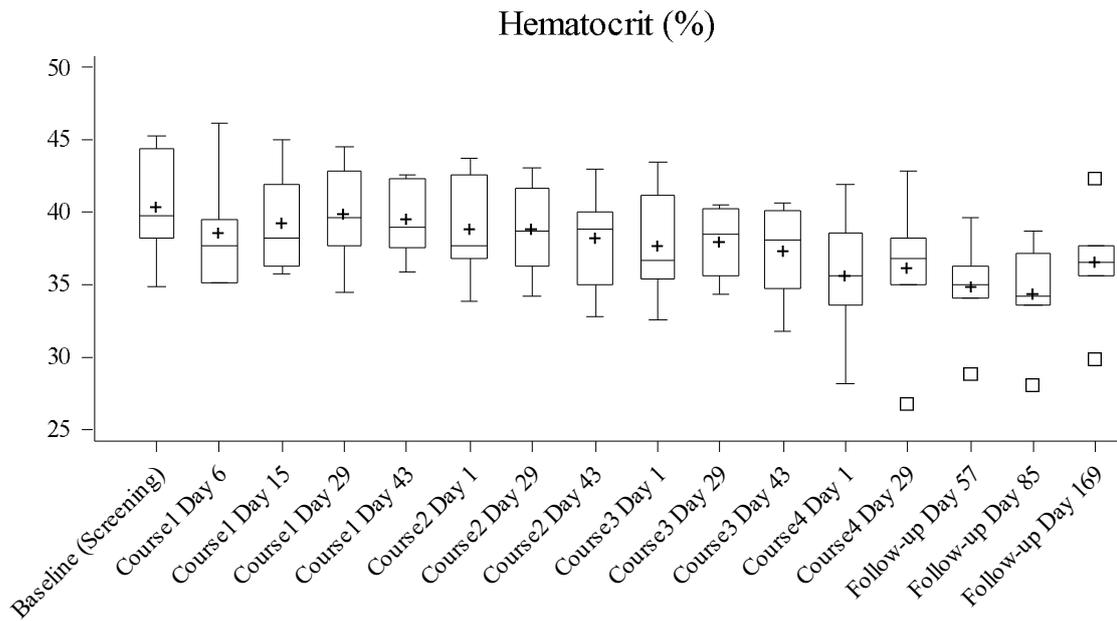
(添付資料 5.3.3.2.1 の図 14.3.4-2a より抜粋, 改変)

図 2.7.4.3-15 好中球数の経時変化 (P-1515-11 試験 : SAF)



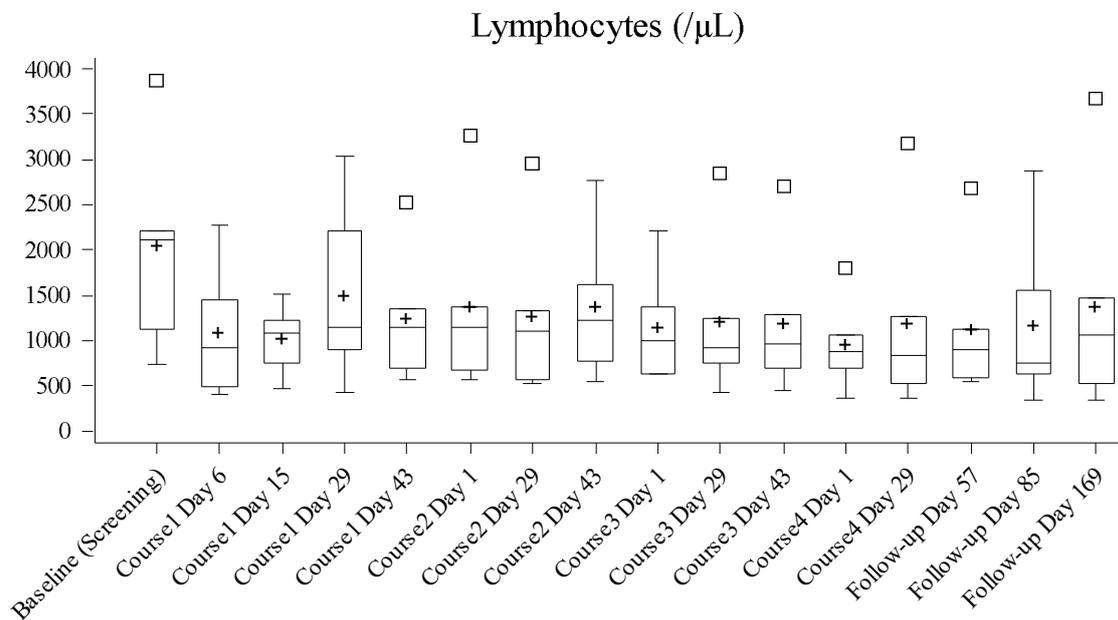
(添付資料 5.3.3.2.1 の図 14.3.4-2c より抜粋, 改変)

図 2.7.4.3-16 ヘマトクリットの経時変化 (P-1515-11 試験 : SAF)



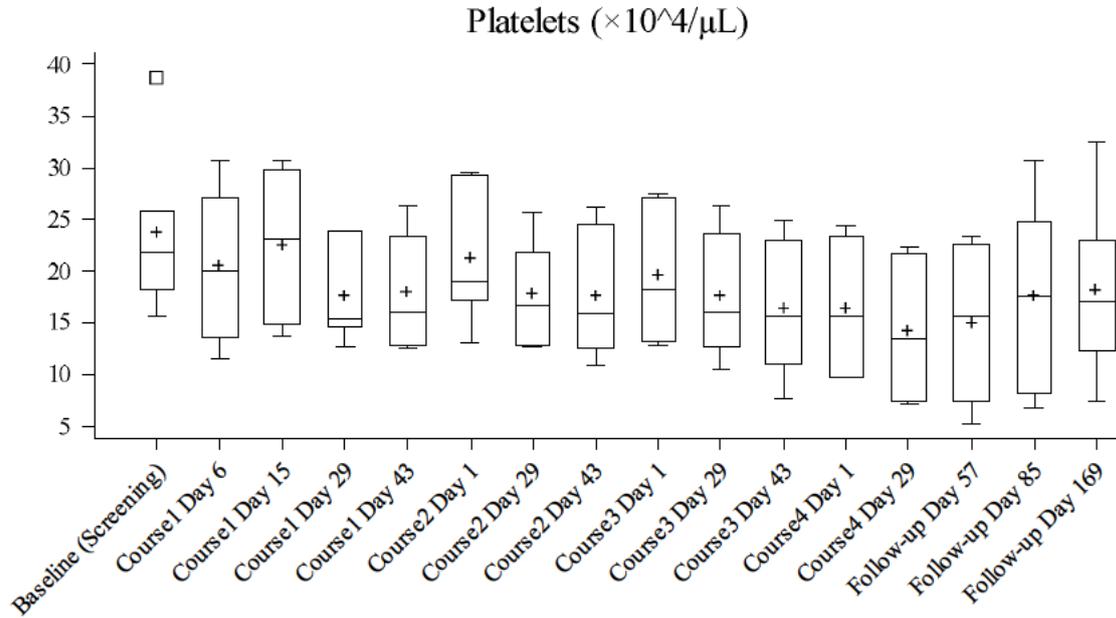
(添付資料 5.3.3.2.1 の図 14.3.4-2i より抜粋, 改変)

図 2.7.4.3-17 リンパ球数の経時変化 (P-1515-11 試験 : SAF)



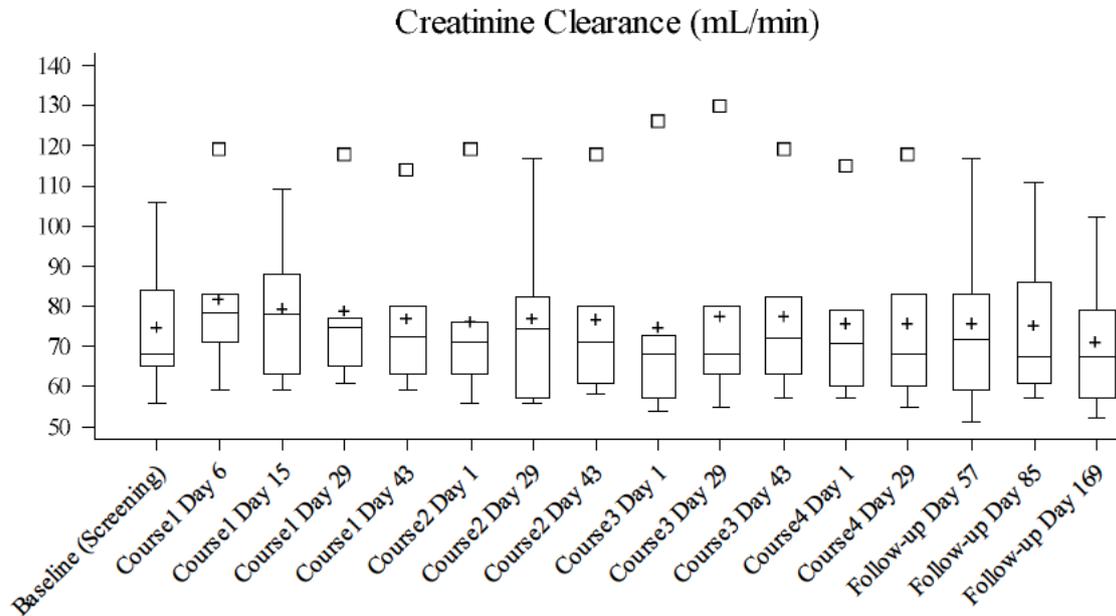
(添付資料 5.3.3.2.1 の図 14.3.4-2f より抜粋, 改変)

図 2.7.4.3-18 血小板数の経時変化 (P-1515-11 試験 : SAF)



(添付資料 5.3.3.2.1 の図 14.3.4-2j より抜粋, 改変)

図 2.7.4.3-19 クレアチンクリアランスの経時変化 (P-1515-11 試験 : SAF)



(添付資料 5.3.3.2.1 の図 14.3.4-2w より抜粋, 改変)

#### 2.7.4.3.4 P-1515-12 試験：国内第 I/II 相臨床試験

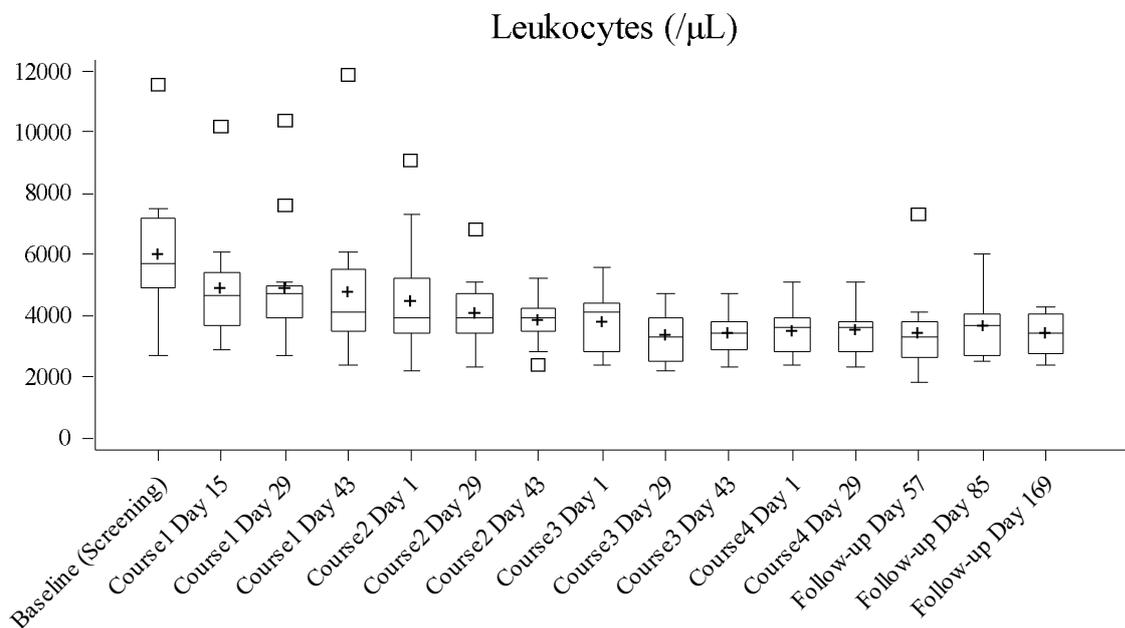
血液学的検査では、白血球数、赤血球数、好中球数及びヘマトクリットは第 1 コースの治験薬投与後から経時的に減少した。リンパ球数及び血小板数は治験薬投与後に減少し、次の投与までの 8 週間でわずかに回復するが、次の治験薬投与でさらに減少することを繰り返しながら経時的に減少し、追跡調査期間で回復する傾向が認められた（図 2.7.4.3-20～図 2.7.4.3-25）。また、血液学的検査のうち、Grade 3 以上の事象は、ベースラインでは認められなかったが、ベースライン後は白血球数減少、好中球数減少及びリンパ球数減少で認められた（添付資料 5.3.5.2.1 の表 14.3.4-5a 参照）。

血液生化学検査では、いずれの項目も治験薬投与後に増加または減少にシフトする傾向は認められなかった。クレアチニンクリアランスは全体的に試験期間を通して安定していた（図 2.7.4.3-26）。また、血液生化学検査のうち、Grade 3 以上の事象は、ベースラインでは高尿酸血症のみであったが、ベースライン後は高尿酸血症、クレアチニンキナーゼ増加で認められた（添付資料 5.3.5.2.1 の表 14.3.4-5b 参照）。

尿定性では、いずれの項目も治験薬投与後に増加または減少にシフトする傾向は認められなかった。

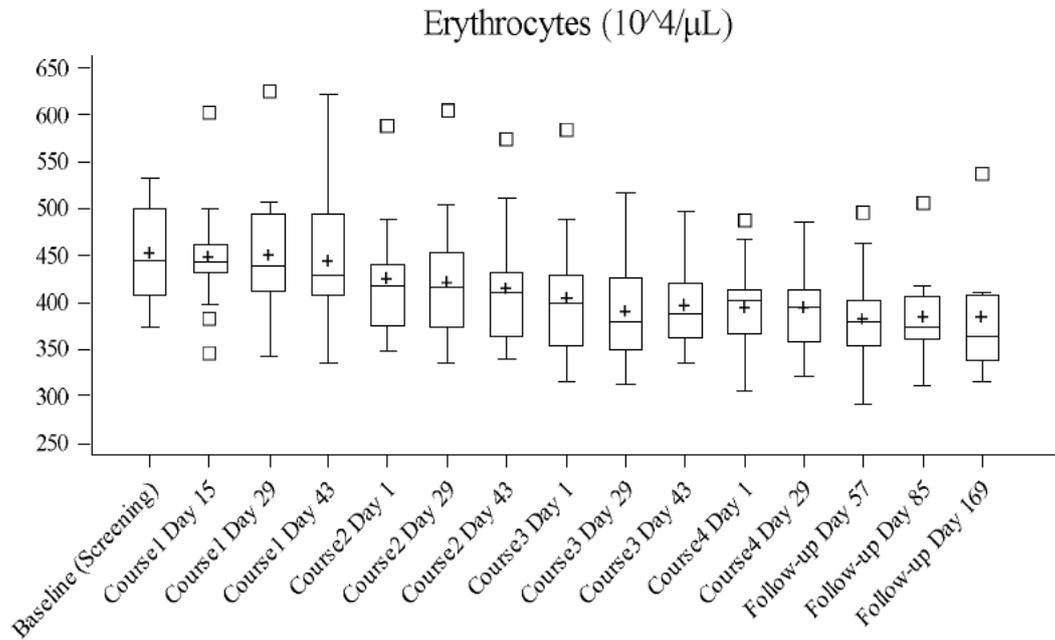
尿沈査では赤血球数及び白血球数が各コースの治験薬投与後に散発的に高値を示したが、他の項目では増加または減少にシフトする傾向は認められなかった（添付資料 5.3.5.2.1 の 12.4 参照）。

図 2.7.4.3-20 白血球数の経時変化（P-1515-12 試験：SAF）



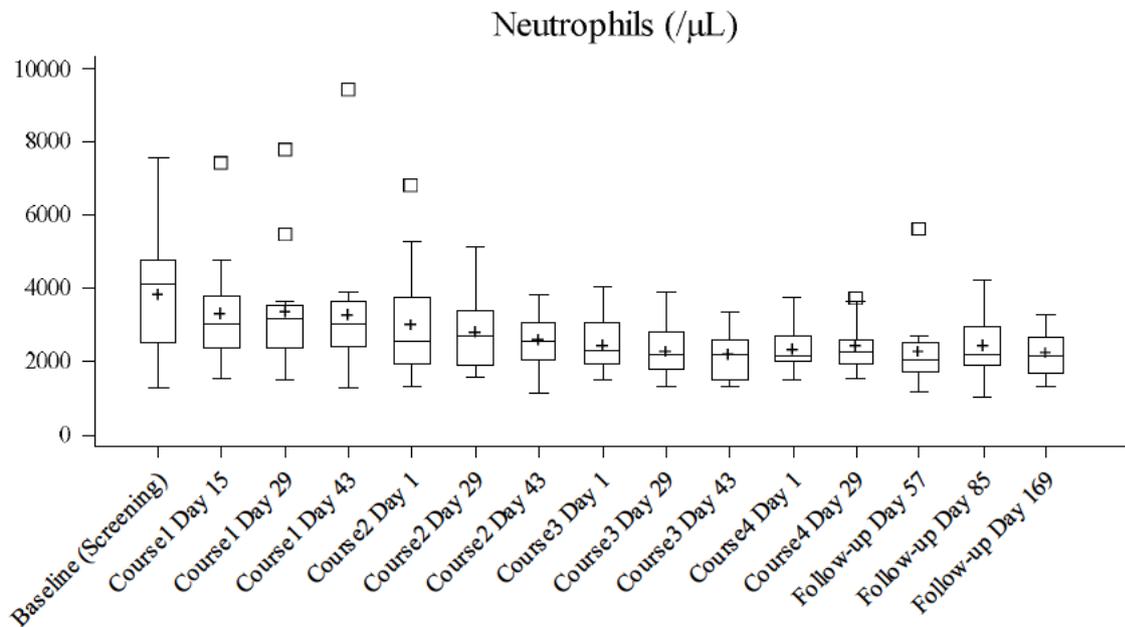
（添付資料 5.3.5.2.1 の図 14.3.4-2b より抜粋，改変）

図 2.7.4.3-21 赤血球数の経時変化 (P-1515-12 試験 : SAF)



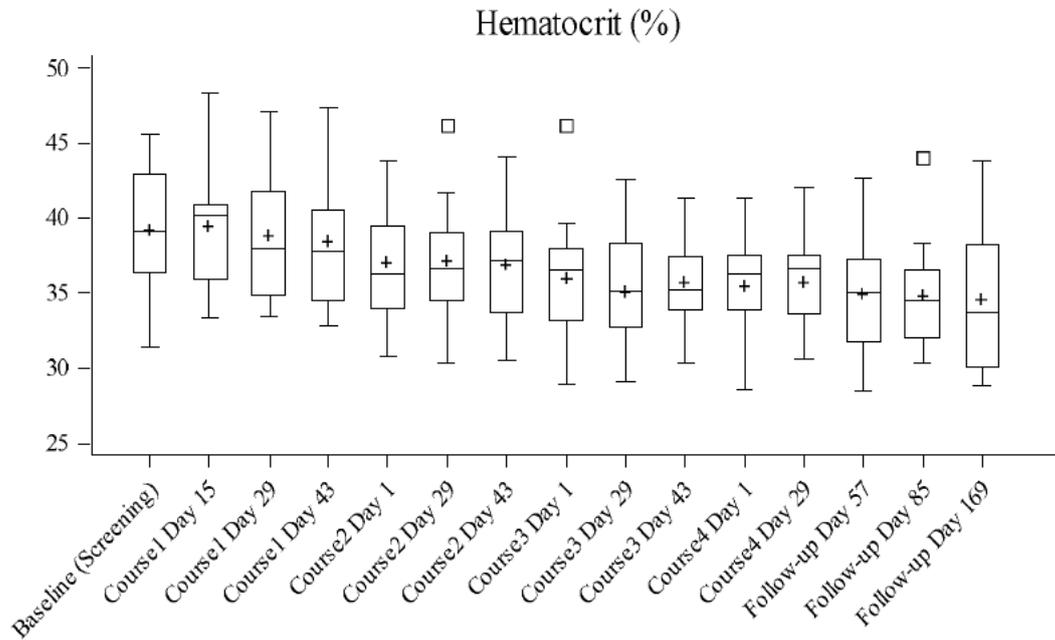
(添付資料 5.3.5.2.1 の図 14.3.4-2a より抜粋, 改変)

図 2.7.4.3-22 好中球数の経時変化 (P-1515-12 試験 : SAF)



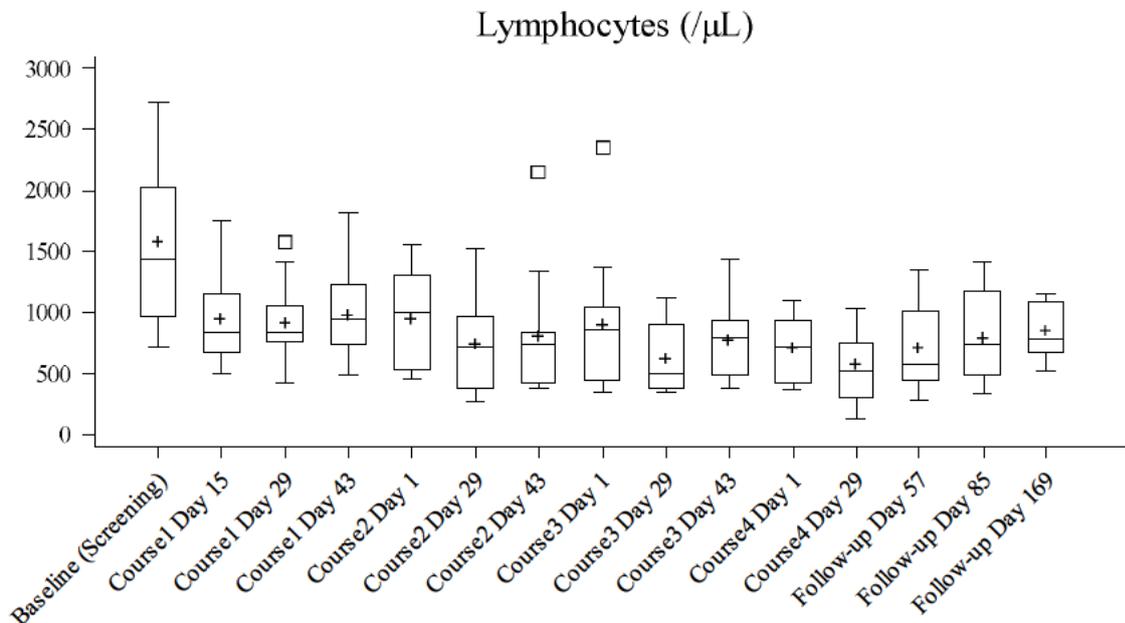
(添付資料 5.3.5.2.1 の図 14.3.4-2c より抜粋, 改変)

図 2.7.4.3-23 ヘマトクリットの経時変化 (P-1515-12 試験 : SAF)



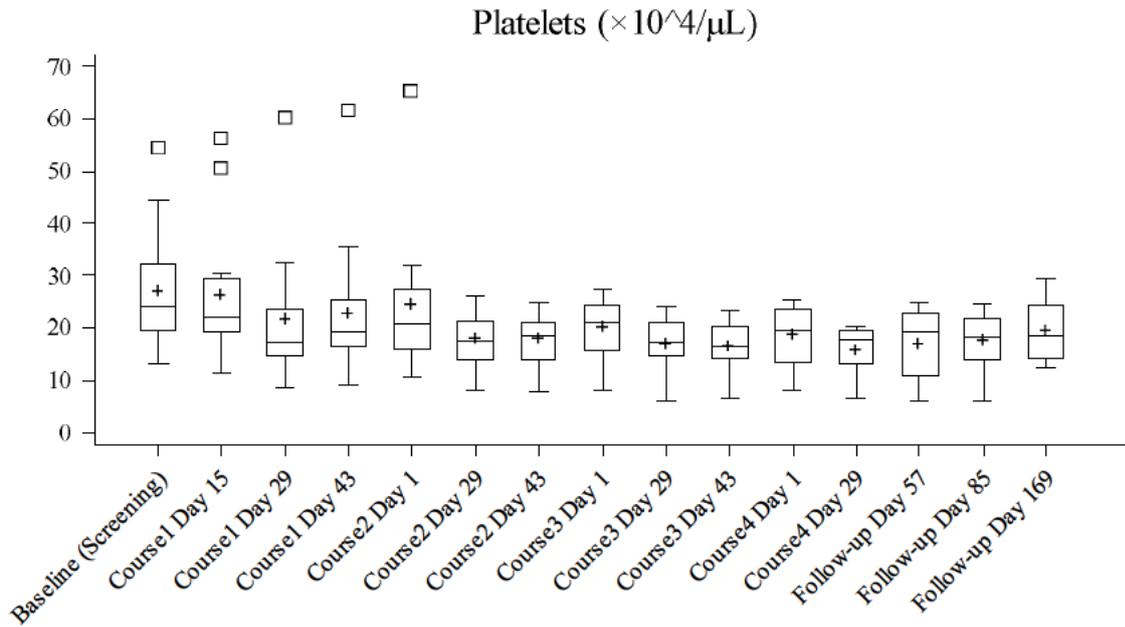
(添付資料 5.3.5.2.1 の図 14.3.4-2i より抜粋, 改変)

図 2.7.4.3-24 リンパ球数の経時変化 (P-1515-12 試験 : SAF)



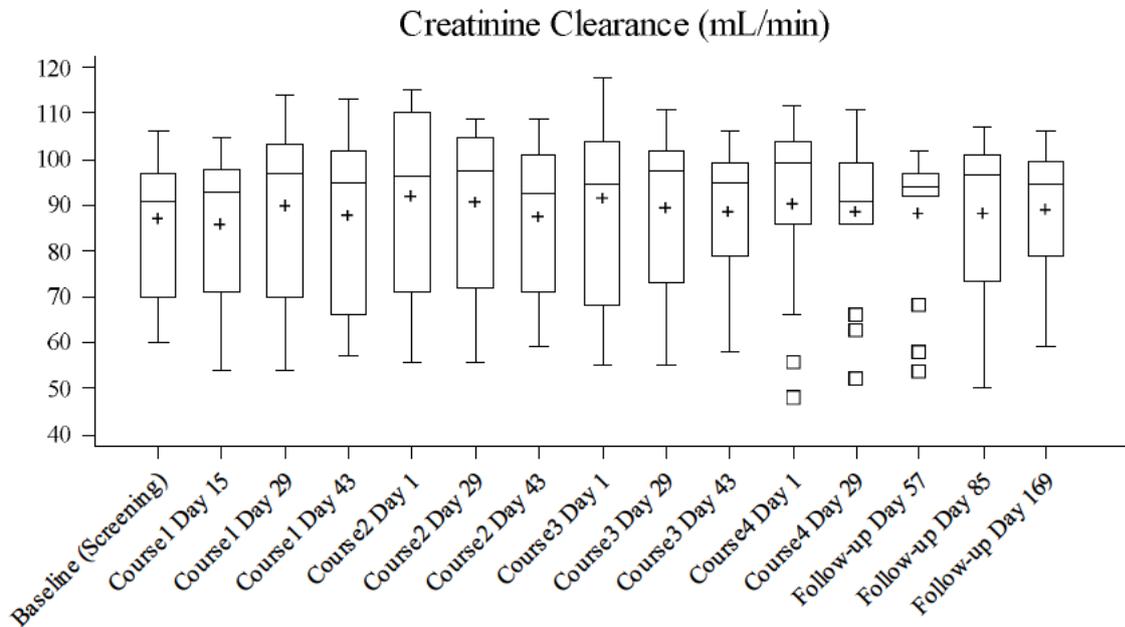
(添付資料 5.3.5.2.1 の図 14.3.4-2f より抜粋, 改変)

図 2.7.4.3-25 血小板数の経時変化 (P-1515-12 試験 : SAF)



(添付資料 5.3.5.2.1 の図 14.3.4-2j より抜粋, 改変)

図 2.7.4.3-26 クレアチンクリアランスの経時変化 (P-1515-12 試験 : SAF)



(添付資料 5.3.5.2.1 の図 14.3.4-2w より抜粋, 改変)

### 2.7.4.3.5 国内試験併合解析

血液学的検査、血液生化学検査、尿定性、尿沈渣について、国内試験併合解析を実施した【添付資料 5.3.5.3.1 参照】。

血液学的検査では、赤血球数、白血球数、好中球数及びヘマトクリットは第1コースの治験薬投与後から経時的に減少した。リンパ球数及び血小板数は治験薬投与後に減少し、次の投与までの8週間でわずかに回復するが、次の治験薬投与でさらに減少することを繰り返しながら経時的に減少し、追跡調査期間で回復する傾向が認められた。また、血液学的検査のうち、Grade 3以上の事象は、ベースラインでは認められなかったが、ベースライン後は白血球数減少、好中球数減少及びリンパ球数減少で認められた。

血液生化学検査では、いずれの項目も治験薬投与後に増加または減少にシフトする傾向は認められなかった。また、血液生化学検査のうち、Grade 3以上の事象は、ベースラインでは高尿酸血症及び低カルシウム血症で認められたが、ベースライン後はAST増加、 $\gamma$ -GTP増加、高尿酸血症、クレアチニンキナーゼ増加、低カルシウム血症で認められた。

尿定性では、いずれの項目も治験薬投与後に増加または減少にシフトする傾向は認められなかった。

尿沈渣では赤血球数及び白血球数が各コースの治験薬投与後に散発的に高値を示したが、他の項目では増加または減少にシフトする傾向は認められなかった。

## 2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

### 2.7.4.4.1 NETTER-1 試験：海外第III相臨床試験

NETTER-1 試験において、バイタルサイン（血圧（収縮期、拡張期）、脈拍数）は、F-1515群及び対照群とも、いずれの項目も各測定時期で顕著な変化は認められなかった。Karnofsky Performance Score について、F-1515群のスコアの平均値は全治療期間を通して80以上であり、F-1515による悪影響は認められなかった。また、対照群のスコアの平均値は投与後108週を除く全治療期間を通して80以上を示した（投与後108週のスコアは60（n=1）であった）。

心電図（心拍数、RR間隔、PR間隔、QRS幅、QT間隔）は、各visitにおいて、臨床的に意味のある異常変動がF-1515群の被験者の0%~3.4%、対照群の被験者の0%~2.5%で認められたものの、大部分の被験者で臨床的な意味を持たない変動であった（表 2.7.4.4-1）。

心拍数において、ベースラインの平均値はF-1515群及び対照群で類似していたが（F-1515群：66.5拍/分、対照群：68.6拍/分）、治験薬投与後0週でF-1515群の平均値は74.4拍/分に増加（範囲：48~115拍/分、ベースラインからの変化の平均値+9.4拍/分）、対照群の平均値は67.5拍/分に減少し（範囲：45~96拍/分、ベースラインからの変化の平均値-2.9拍/分）、両群間に有意差が認められた（ $p < 0.0001$ ）。両群とも、治験薬投与後24週までの治療期間中も同様の傾向であったが、治療期間の終了時点（治験薬最終投与後4週以内）ではF-1515群の平均値は65.6拍/分（ベースラインからの変化の平均値-1.7拍/分）、対照群の平均値は66.4拍/分（ベースラインからの変化の平均値-2.1拍/分）に戻り、両群間に有意差は認められなかった。

RR間隔において、ベースラインの平均値はF-1515群及び対照群で類似していたが（F-1515群：932.4 msec、対照群：904.4 msec）、治験薬投与後0週でF-1515群の平均値は828.8 msecに減少（範囲：518~1251拍/分、ベースラインからの変化の平均値-120.3 msec）、対照群の平均値は902.3に増加し（範囲：620~1333拍/分、ベースラインからの変化の平

均値+29.1 msec), 両群間に有意差が認められた ( $p < 0.0001$ )。両群とも, 治験薬投与後 24 週までの治療期間中も同様の傾向であったが, 治療期間の終了時点 (治験薬最終投与後 4 週以内) では F-1515 群の平均値は 934.6 msec (ベースラインからの変化の平均値+22.3 msec), 対照群の平均値は 929.5 msec (ベースラインからの変化の平均値+26.7 msec) に戻り, 両群間に有意差は認められなかった。

PR 間隔において, ベースラインの平均値は F-1515 群及び対照群で類似していた (F-1515 群: 160.4 msec, 対照群: 163.0 msec)。治験薬投与後 0 週, 16 週, 24 週及び治療期間の終了時点 (治験薬最終投与後 4 週以内) では, 両群とも PR 間隔の有意な変化はなく, 両群間に有意差は認められなかった。治験薬投与後 8 週のみ, F-1515 群の平均値は 166.2 msec に増加 (ベースラインからの変化の平均値+6.2 msec), 対照群の平均値は 160.5 msec に減少し (ベースラインからの変化の平均値-1.3 msec), 両群間に有意差が認められた ( $p < 0.046$ )。

QRS 幅において, ベースラインの平均値は F-1515 群及び対照群で類似しており, 両群とも, 治療期間中に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

QT 間隔において, ベースラインの平均値は F-1515 群及び対照群で類似していたが (F-1515 群: 409.2 msec, 対照群: 404.1 msec), 治験薬投与後 0 週で F-1515 群の平均値は 396.1 msec に減少 (ベースラインからの変化の平均値-18.4 msec), 対照群の平均値は 403.1 に増加し (ベースラインからの変化の平均値+6.6 msec), 両群間に有意差が認められた ( $p < 0.0001$ )。両群とも, 治験薬投与後 24 週までの治療期間中も同様の傾向であったが, 治療期間の終了時点 (治験薬最終投与後 4 週以内) では F-1515 群の平均値は 407.0 msec (ベースラインからの変化の平均値+0.7 msec), 対照群の平均値は 404.3 msec (ベースラインからの変化の平均値+6.2 msec) に戻り, 両群間に有意差は認められなかった。

表 2.7.4.4-1 心電図の Visit ごとの要約統計 (NETTER-1 試験 : SAF)

ECG Interpretation		Treatment Group		
		F-1515 n (%)	Octreotide LAR n (%)	All N (%)
Baseline	Normal	39 (47.6%)	40 (47.1%)	79 (47.3%)
	Abnormal, not clinic relevant	43 (52.4%)	43 (50.6%)	86 (51.5%)
	Abnormal, clinically relevant	0	2 (2.4%)	2 (1.2%)
	Missing	0	0	0
	All	82 (100.0)	85 (100.0)	167 (100.0)
Week 0	Normal	49 (48.0%)	42 (51.9%)	91 (49.7%)
	Abnormal, not clinic relevant	53 (52.0%)	37 (45.7%)	90 (49.2%)
	Abnormal, clinically relevant	0	2 (2.5%)	2 (1.1%)
	Missing	0	0	0
	All	102 (100.0)	81 (100.0)	183 (100.0)
Week 8	Normal	41 (43.2%)	34 (38.6%)	75 (41.0%)
	Abnormal, not clinic relevant	53 (55.8%)	53 (60.2%)	106 (57.9%)
	Abnormal, clinically relevant	1 (1.1%)	1 (1.1%)	2 (1.1%)
	Missing	0	0	0
	All	95 (100.0)	88 (100.0)	183 (100.0)
Week 16	Normal	43 (48.3%)	27 (44.3%)	70 (46.7%)
	Abnormal, not clinic relevant	43 (48.3%)	34 (55.7%)	77 (51.3%)
	Abnormal, clinically relevant	3 (3.4%)	0	3 (2.0%)
	Missing	0	0	0
	All	89 (100.0)	61 (100.0)	150 (100.0)
Week 24	Normal	31 (39.7%)	22 (36.7%)	53 (38.4%)
	Abnormal, not clinic relevant	45 (57.7%)	37 (61.7%)	82 (59.4%)
	Abnormal, clinically relevant	2 (2.6%)	1 (1.7%)	3 (2.2%)
	Missing	0	0	0
	All	78 (100.0)	60 (100.0)	138 (100.0)
Last treatment period visit	Normal	22 (64.7%)	18 (43.9%)	40 (53.3%)
	Abnormal, not clinic relevant	12 (35.3%)	22 (53.7%)	34 (45.3%)
	Abnormal, clinically relevant	0	1 (2.4%)	1 (1.3%)
	Missing	0	0	0
	All	34 (100.0)	41 (100.0)	75 (100.0)

(添付資料 5.3.5.1.1 の Table12-22 より抜粋, 改変)

#### 2.7.4.4.2 NETTER-1 試験サブスタディ (QT/QTc の評価)

NETTER-1 試験のサブスタディでは 24 時間ホルター心電図を用いて、中腸カルチノイド患者を対象とした、総合アミノ酸輸液併用下での 7.4 GBq の F-1515 投与による QT/QTc 間隔への影響を評価した。本サブスタディでは、ベースラインと F-1515 投与時の間の QTcF の変化量 (以下,  $\Delta$ QTcF) 及び F-1515 の放射能濃度と  $\Delta$ QTcF の関係性が評価された。

F-1515 投与中及び投与終了時におけるベースラインからの  $\Delta$ QTcF の平均値は -4.0 msec 及び -3.8 msec であった。F-1515 の単回投与では、 $\Delta$ QTcF は投与終了後 2 時間で 2.8 msec, 投与終了後 4 時間で 4.2 msec, 投与終了後 8 時間で 10.0 msec, 投与終了後 24 時間で 11.1 msec であった。QTcF が 480 msec を超える被験者及び  $\Delta$ QTcF が 60 msec を超える被験者はいなかった。

QTc の曝露-反応解析では、F-1515 の血中放射能濃度と QTc 間隔に関して、統計学的に有意なわずかに負の相関が認められた (傾き -0.019 msec; 90% CI: -0.026 ~ -0.012)。また、 $\Delta$ QTcF の予測値は、F-1515 の血中放射能濃度のピーク時点で -1.71 msec であった (90% CI:

-5.51～2.08)。

本サブスタディで得られた 24 時間ホルター心電図データから、本サブスタディの用量において、F-1515 が心電図パラメータに及ぼす臨床的な影響は認められなかった【添付資料 5.3.3.2.7 参照】。

#### 2.7.4.4.3 Erasmus MC 試験：海外第 I/II 相臨床試験

Erasmus MC 試験において、バイタルサイン及び心電図のデータは収集されなかった。体重は、各測定時期でベースラインからの大きな変動は認められなかった。Karnofsky Performance Score について、スコアの平均値は全治療期間を通して 80 以上を示し、F-1515 による影響は認められなかった【添付資料 5.3.5.2.2 の 12.5 参照】。

#### 2.7.4.4.4 P-1515-11 試験：国内第 I 相臨床試験

P-1515-11 試験において、バイタルサイン（血圧（収縮期，拡張期），脈拍数及び体温）は、いずれの項目も各測定時期でベースラインからの大きな変動は認められなかった。SpO<sub>2</sub> 及び体重は、各測定時期でベースラインからの大きな変動は認められなかった。ECOG Performance Status は、すべての被験者において、いずれの評価時期も「0」であった。12 誘導心電図（心拍数，RR 間隔，PR 間隔，QRS 幅，QT 間隔）は、いずれの項目も各測定時期でベースラインからの大きな変動は認められなかった【添付資料 5.3.3.2.1 の 12.6 参照】。

#### 2.7.4.4.5 P-1515-12 試験：国内第 I/II 相臨床試験

P-1515-12 試験において、バイタルサイン（血圧（収縮期，拡張期），脈拍数及び体温）は、いずれの項目も各測定時期でベースラインからの大きな変動は認められなかった。SpO<sub>2</sub> 及び体重は、各測定時期でベースラインからの大きな変動は認められなかった。ECOG Performance Status は、15 名中 14 名の被験者で、いずれの評価時期も「0」であったが、1 名で第 1 コース Day 43 及び第 2 コース Day 1 に ECOG Performance Status が「1」と認められ、その後原疾患の悪化により、治験中止となった。12 誘導心電図（心拍数，RR 間隔，PR 間隔，QRS 幅，QT 間隔）は、いずれの項目も各測定時期でベースラインからの大きな変動は認められなかった【添付資料 5.3.5.2.1 の 12.5 参照】。

#### 2.7.4.4.6 国内試験併合解析

国内試験併合解析の結果、バイタルサイン（血圧（収縮期，拡張期），脈拍数及び体温）は、いずれの項目も各測定時期でベースラインからの大きな変動は認められなかった。SpO<sub>2</sub> 及び体重は、各測定時期でベースラインからの大きな変動は認められなかった。ECOG Performance Status は、上記、P-1515-12 試験で原疾患の悪化により治験中止となった 1 名（2.7.4.4.5 を参照）を除くすべての被験者で、いずれの評価時期も「0」であった。12 誘導心電図（心拍数，RR 間隔，PR 間隔，QRS 幅，QT 間隔）は、いずれの項目も各測定時期でベースラインからの大きな変動は認められなかった【添付資料 5.3.5.3.1 参照】。

## 2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

### 2.7.4.5.1 内因性要因

国内試験併合解析と NETTER-1 試験 (F-1515 群) を比較することで、内因性要因 (人種) による TEAE の発現傾向の違いを検討した。

また、海外の臨床試験結果 (ISS 集団) を用いて内因性要因 (年齢, 性別, 腫瘍量, BMI 及びインジウムペンテトレオチド ( $^{111}\text{In}$ ) 集積スコア) による治験治療下での重篤な有害事象の発現傾向の違いを検討した。

#### 2.7.4.5.1.1 人種

日本人における有害事象の発現率は 100% (21/21 名), 外国人 (NETTER-1 試験の F-1515 群) における有害事象の発現率は 98.2% (110/112 名) であった。

以下のとおり, 日本人でリンパ球数減少の発現率が高かった以外は, 日本人と外国人で SOC 及び PT は概ね類似していた。

日本人で最も多く認められた TEAE の SOC は、「胃腸障害」が 19 名 (90.5%), 次いで「臨床検査」が 15 名 (71.4%), 「代謝および栄養障害」が 14 名 (66.7%), 「一般・全身障害および投与部位の状態」が 13 名 (61.9%), 「神経系障害」が 10 名 (47.6%) であった。「胃腸障害」で最も多く認められた PT は悪心 (66.7% (14/21 名)), 次いで下痢 (52.4% (11/21 名)), 腹痛 (19.0% (4/21 名)), 腹部膨満, 便秘及び嘔吐 (それぞれ 14.3% (3/21 名)) であった。「臨床検査」で最も多く認められた PT はリンパ球数減少 (47.6% (10/21 名)), 次いで  $\gamma$ -GTP 増加 (14.3% (3/21 名)) であり, その他 PT の項目数は多いものの各項目の割合は 10%以下であった。「代謝および栄養障害」で最も多く認められた PT は食欲減退 (52.4% (11/21 名)) であり, その他 PT の項目数は多いものの各項目の割合は 10%以下であった。「一般・全身障害および投与部位の状態」で最も多く認められた PT は倦怠感 (38.1% (8/21 名)), 次いで発熱 (19.0% (4/21 名)), 胸部不快感 (14.3% (3/21 名)) であった。「神経系障害」で最も多く認められた PT は味覚障害 (23.8% (5/21 名)), 次いで頭痛 (19.0% (4/21 名)) であり, その他 PT の割合は 5%以下であった (表 2.7.4.2-14 参照)。

外国人で最も多く認められた TEAE の SOC は「胃腸障害」(97 名, 86.6%), 次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」(67 名, 59.8%), 「臨床検査」(54 名, 48.2%), 「代謝および栄養障害」(47 名, 42.0%), 「神経系障害」(46 名, 41.1%) であった。「胃腸障害」で最も多く認められた PT は悪心 (64.3% (72/112 名)), 次いで嘔吐 (52.7% (59/112 名)), 腹痛及び下痢 (それぞれ 25.9% (29/112 名)), 腹部膨満 (16.1% (18/112 名)) であった。「一般・全身障害および投与部位の状態」で最も多く認められた PT は疲労 (37.5% (42/112 名)), 次いで末梢性浮腫 (16.1% (18/112 名)) であり, その他 PT の項目数は多いものの各項目の割合は 10%以下であった。「臨床検査」で最も多く認められた PT は血小板数減少 (11.6% (13/112 名)), 次いでリンパ球数減少 (10.7% (12/112 名)) であり, その他 PT の項目数は多いものの各項目の割合は 10%以下であった。「代謝および栄養障害」で最も多く認められた PT は食欲減退 (20.5% (23/112 名)) であり, その他 PT の項目数は多いものの各項目の割合は 10%以下であった。「神経系障害」で最も多く認められた PT は浮動性めまい及び頭痛 (それぞれ 17.0% (19/112 名)) であり, その他 PT の項目数は多いものの各項目の割合は 10%以下であった【添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.3 参照】。

一部の SOC 及び PT でみられた日本人と外国人で発現率の差については, 日本人で被験者数が少ないことが一因と考えられた。また, 嘔吐の発現率については, PRRT で併用す

るアミノ酸輸液として、日本人集団では F-1520 輸液を、外国人集団では総合アミノ酸輸液を用いたことから、外国人で嘔吐の発現率が高かったと考えられた (2.7.4.2.1.1(1)参照)【2.7.2.2.5 参照】。しかしながら、日本人集団及び外国人集団における安全性プロファイルは類似しており、日本人集団において、新たな安全性上の懸念は特に認められなかった。

したがって、以下に示した外国人における内因性要因の検討結果は、日本人でも類似するものと考えられた。

#### 2.7.4.5.1.2 年齢

年齢別 (4 区分: 50 歳以下, 50 歳超~60 歳以下, 60 歳超~70 歳以下, 70 歳超) での、SOC 及び PT で分類した治験治療下での重篤な有害事象を【添付資料 5.3.5.3.2 の Table 3.3】に示した。ISS 集団において、治験治療下での重篤な有害事象はすべての年齢層で同様の割合 (50 歳以下: 62.0% (116/187 名), 50 歳超~60 歳以下: 57.8% (156/270 名), 60 歳超~70 歳以下: 56.2% (168/299 名), 70 歳超: 60.3% (114/189 名)) であった。

各グループで多く認められた治験治療下での重篤な有害事象の SOC 及び PT は以下のとおりであり、概ね類似していた。

50 歳以下のグループで、最も多く認められた治験治療下での重篤な有害事象の SOC は「外科および内科処置」(23.5% (44/187 名)), 次いで「血液およびリンパ系障害」(21.9% (41/187 名)), 「胃腸障害」(20.9% (39/187 名)) であった。「外科および内科処置」で最も多く認められた PT は高周波アブレーション (2.7% (5/187 名)) であり、その他 PT の項目数は多いものの各項目の割合は低かった。「血液およびリンパ系障害」で最も多く認められた PT は汎血球減少症 (12.3% (23/187 名)), 次いで貧血 (7.0% (13/187 名)), 血小板減少症 (2.7% (5/187 名)) であった。「胃腸障害」で最も多く認められた PT は腹痛 (5.3% (10/187 名)), 次いで悪心及び嘔吐 (それぞれ 3.7% (7/187 名)) であった。

50 歳超~60 歳以下のグループで、最も多く認められた治験治療下での重篤な有害事象の SOC は「外科および内科処置」(21.5% (58/270 名)), 次いで「胃腸障害」(20.7% (56/270 名)), 「一般・全身障害および投与部位の状態」(14.1% (38/270 名)) であった。「外科および内科処置」で最も多く認められた PT は胆嚢切除 (2.2% (6/270 名)) であり、その他 PT の項目数は多いものの各項目の割合は低かった。「胃腸障害」で最も多く認められた PT は下痢 (5.9% (16/270 名)), 次いで腹痛 (4.4% (12/270 名)), 嘔吐 (4.1% (11/270 名)) であった。「一般・全身障害および投与部位の状態」で最も多く認められた PT は死亡 (4.1% (11/270 名)), 次いで発熱 (3.3% (9/270 名)), 疼痛 (2.2% (6/270 名)) であった。

60 歳超~70 歳以下のグループで、最も多く認められた治験治療下での重篤な有害事象の SOC は「胃腸障害」(22.4% (67/299 名)), 次いで「外科および内科処置」(15.4% (46/299 名)), 「血液およびリンパ系障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」(それぞれ 13.7% (41/299 名)) であった。「胃腸障害」で最も多く認められた PT は下痢 (7.0% (21/299 名)), 次いで腹痛 (5.4% (16/299 名)), 嘔吐 (4.3% (13/299 名)) であった。「外科および内科処置」で最も多く認められた PT は胆嚢切除 (3.3% (10/299 名)) であり、その他 PT の項目数は多いものの各項目の割合は低かった。「血液およびリンパ系障害」で最も多く認められた PT は汎血球減少症 (7.0% (21/299 名)), 次いで貧血 (3.3% (10/299 名)), 血小板減少症 (3.0% (9/299 名)) であった。「一般・全身障害および投与部位の状態」で最も多く認められた PT は死亡 (3.7% (11/299 名)), 次いで発熱 (3.3% (10/299 名)), 倦怠感 (2.7% (8/299 名)) であった。

70歳超のグループで、最も多く認められた治験治療下での重篤な有害事象のSOCは「血液およびリンパ系障害」(21.2% (40/189名)), 次いで「胃腸障害」(19.0% (36/189名)), 「外科および内科処置」(16.9% (32/189名))であった。「血液およびリンパ系障害」で最も多く認められたPTは汎血球減少症(11.6% (22/189名)), 次いで貧血(5.8% (11/189名)), 血小板減少症(4.2% (8/189名))であった。「胃腸障害」で最も多く認められたPTは腹痛(6.9% (13/189名)), 次いで下痢(5.8% (11/189名))であった。「外科および内科処置」で最も多く認められたPTは輸血(3.7% (7/189名))であり, その他PTの項目数は多いものの各項目の割合は低かった。

年齢について, 安全性プロファイルに大きな差はないものと考えられた。

#### 2.7.4.5.1.3 性別

性別での, SOC及びPTで分類した治験治療下での重篤な有害事象を【添付資料5.3.5.3.2のTable 3.4】に示した。ISS集団において, 治験治療下での重篤な有害事象は男性(57.8% (283/490名))及び女性(59.6% (271/455名))で同様の割合であった。

男性及び女性の被験者における治験治療下での重篤な有害事象は, SOCの「血液およびリンパ系障害」を除いてSOC及びPTの多くが類似していた。

「血液およびリンパ系障害」(男性: 13.3% (65/490名), 女性: 20.0% (91/455名))では, 頻度が男性と比較して女性でわずかに高かった。男性及び女性の両グループで, 最も多く認められた治験治療下での重篤な有害事象のSOCは「胃腸障害」(男性: 21.6% (106/490名), 女性: 20.2% (92/455名)), 次いで「外科および内科処置」(男性: 20.8% (102/490名), 女性: 17.1% (78/455名)), 「一般・全身障害および投与部位の状態」(男性: 12.9% (63/490名), 女性: 18.0% (82/455名))であった。「胃腸障害」で最も多く認められたPTは腹痛(男性: 5.9% (29/490名), 女性: 4.8% (22/455名))及び下痢(男性: 5.3% (26/490名), 女性: 6.2% (28/455名))であった。「外科および内科処置」で最も多く認められたPTは男性で腹腔ドレナージ(2.0% (10/490名)), 女性で胆嚢切除(2.2% (10/455名))であり, その他PTの項目数は多いものの各項目の割合は低かった。「一般・全身障害および投与部位の状態」で最も多く認められたPTは男性で死亡(3.9% (19/490名)), 次いで発熱(2.7% (13/490名)), 女性で発熱(5.1% (23/455名)), 次いで死亡(4.8% (22/455名)), 倦怠感(3.7% (17/455名))であった。「血液およびリンパ系障害」で最も多く認められたPTは男女共に汎血球減少症(男性: 6.7% (33/490名), 女性: 11.4% (52/455名)), 次いで貧血(男性: 3.9% (19/490名), 女性: 5.7% (26/455名))及び血小板減少症(男性: 2.7% (13/490名), 女性: 3.3% (15/455名))であった。

性別について, 安全性プロファイルに大きな差はないものと考えられた。

#### 2.7.4.5.1.4 腫瘍量

腫瘍量別(限局, 中程度, 広範囲)での, SOC及びPTで分類した治験治療下での重篤な有害事象を【添付資料5.3.5.3.2のTable 3.5】に示した。ISS集団において, 治験治療下での重篤な有害事象の割合は限局で45.5% (120/264名), 中程度で66.3% (343/517名), 広範囲で59.5% (88/148名)であった。腫瘍量が不明な被験者では, 18.8% (3/16名)であった。

各グループで多く認められた治験治療下での重篤な有害事象のSOC及びPTは以下のとおりであり, 概ね類似していた。

限局グループで、最も多く認められた治験治療下での重篤な有害事象の SOC は「胃腸障害」(16.7% (44/264 名)), 次いで「外科および内科処置」(13.3% (35/264 名)), 「血液およびリンパ系障害」(11.4% (30/264 名)) であった。「胃腸障害」で最も多く認められた PT は下痢 (4.5% (12/264 名)), 次いで腹痛 (4.2% (11/264 名)), 嘔吐 (2.3% (6/264 名)) であった。「外科および内科処置」の PT の項目数は多いものの各項目の割合は低かった。「血液およびリンパ系障害」で最も多く認められた PT は汎血球減少症 (3.4% (9/264 名)), 貧血 (3.0% (8/264 名)) 及びリンパ球減少症 (2.7% (7/264 名)) であった。

中程度グループで、最も多く認められた治験治療下での重篤な有害事象の SOC は「胃腸障害」及び「外科および内科処置」(それぞれ 23.6% (122/517 名)), 次いで「血液およびリンパ系障害」(19.9% (103/517 名)) であった。「胃腸障害」で最も多く認められた PT は下痢 (6.6% (34/517 名)), 次いで腹痛 (5.4% (28/517 名)), 嘔吐 (4.3% (22/517 名)) であった。「外科および内科処置」の PT の項目数は多いものの各項目の割合は低かった。「血液およびリンパ系障害」で最も多く認められた PT は汎血球減少症 (12.0% (62/517 名)), 次いで貧血 (5.6% (29/517 名)), 血小板減少症 (3.9% (20/517 名)) であった。

広範囲グループで、最も多く認められた治験治療下での重篤な有害事象の SOC は「胃腸障害」(20.3% (30/148 名)), 次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」(18.9% (28/148 名)), 「血液およびリンパ系障害」(15.5% (23/148 名)) であった。「胃腸障害」で最も多く認められた PT は腹痛 (8.1% (12/148 名)), 次いで下痢 (5.4% (8/148 名)), 便秘及び嘔吐 (それぞれ 4.7% (7/148 名)) であった。「一般・全身障害および投与部位の状態」で最も多く認められた PT は死亡 (8.8% (13/148 名)), 次いで発熱 (4.1% (6/148 名)), 倦怠感 (3.4% (5/148 名)) であった。「血液およびリンパ系障害」で最も多く認められた PT は汎血球減少症 (9.5% (14/148 名)), 次いで貧血 (5.4% (8/148 名)), 血小板減少症 (2.7% (4/148 名)) であった。

治験治療下での重篤な有害事象として死亡が報告された割合は、腫瘍量に比例して増加した (限局 : 1.1% (3/264 名), 中程度 : 4.8% (25/517 名), 広範囲 : 8.8% (13/148 名))。腫瘍量が不明な被験者では、死亡は報告されなかった。

腫瘍量について、安全性プロファイルに大きな差はないものと考えられた。

#### 2.7.4.5.1.5 BMI

BMI 別 (4 区分 : BMI が 21 以下, 21 超~27 以下, 27 を超える, 不明) での, SOC 及び PT で分類した治験治療下での重篤な有害事象を【添付資料 5.3.5.3.2 の Table 3.9】に示した。ISS 集団において、治験治療下での重篤な有害事象はすべてのグループで同様の割合 (BMI が 21 以下 : 71.5% (93/130 名), BMI が 21 超~27 以下 : 58.1% (284/489 名), BMI が 27 を超える : 57.6% (118/205 名)) であった。BMI が不明な被験者は、48.8% (59/121 名) であった。

各グループで多く認められた治験治療下での重篤な有害事象の SOC 及び PT は以下のとおりであり、概ね類似していた。

BMI が 21 以下のグループで、最も多く認められた治験治療下での重篤な有害事象の SOC は「血液およびリンパ系障害」(28.5% (37/130 名)), 次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」(26.9% (35/130 名)), 「外科および内科処置」(24.6% (32/130 名)) であった。「血液およびリンパ系障害」で最も多く認められた PT は汎血球減少症 (14.6% (19/130 名)), 次いで貧血 (10.8% (14/130 名)), 血小板減少症 (6.2% (8/130 名)) であった。「一般・全

身障害および投与部位の状態」で最も多く認められた PT は死亡 (9.2% (12/130 名)), 次いで発熱 (4.6% (6/130 名)), 倦怠感 (3.8% (5/130 名)), 疼痛 (3.1% (4/130 名)) であった。「外科および内科処置」で最も多く認められた PT は腹腔ドレナージ (4.6% (6/130 名)) であり, その他 PT の項目数は多いものの各項目の割合は低かった。

BMI が 21 超~27 以下のグループで, 最も多く認められた治験治療下での重篤な有害事象の SOC は「胃腸障害」(23.1% (113/489 名)), 次いで「外科および内科処置」(19.2% (94/489 名)), 「血液およびリンパ系障害」(14.7% (72/489 名)) であった。「胃腸障害」で最も多く認められた PT は下痢 (7.0% (34/489 名)), 次いで腹痛 (6.3% (31/489 名)), 嘔吐 (4.5% (22/489 名)), 悪心 (4.3% (21/489 名)) であった。「外科および内科処置」で最も多く認められた PT は腹腔ドレナージ及び胆嚢切除 (それぞれ 1.4% (7/489 名)) であり, その他 PT の項目数は多いものの各項目の割合は低かった。「血液およびリンパ系障害」で最も多く認められた PT は汎血球減少症 (8.6% (42/489 名)), 次いで貧血 (3.7% (18/489 名)), 血小板減少症 (2.7% (13/489 名)) であった。

BMI が 27 を超えるグループで, 最も多く認められた治験治療下での重篤な有害事象の SOC は「外科および内科処置」(19.5% (40/205 名)), 次いで「胃腸障害」(18.5% (38/205 名)), 「良性, 悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)」(13.2% (27/205 名)) であった。「外科および内科処置」で最も多く認められた PT は胆嚢切除 (3.9% (8/205 名)) であり, その他 PT の項目数は多いものの各項目の割合は低かった。「胃腸障害」で最も多く認められた PT は腹痛 (5.9% (12/205 名)), 次いで嘔吐 (3.4% (7/205 名)) であった。「良性, 悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)」で最も多く認められた PT は悪性新生物進行 (2.4% (5/205 名)), 次いで骨髄異形成症候群 (2.0% (4/205 名)) であった。

BMI が不明なグループでは, 最も多く認められた治験治療下での重篤な有害事象の SOC は「血液およびリンパ系障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」(それぞれ 17.4% (21/121 名)), 次いで「胃腸障害」(14.9% (18/121 名)) であった。「血液およびリンパ系障害」で最も多く認められた PT は汎血球減少症 (11.6% (14/121 名)), 次いで血小板減少症 (3.3% (4/121 名)), 貧血 (2.5% (3/121 名)) であった。「一般・全身障害および投与部位の状態」で最も多く認められた PT は倦怠感 (6.6% (8/121 名)), 次いで死亡 (5.0% (6/121 名)) であった。「胃腸障害」で最も多く認められた PT は下痢 (5.0% (6/121 名)), 次いで悪心 (4.1% (5/121 名)), 腹痛 (3.3% (4/121 名)) であった。

BMI について, 安全性プロファイルに大きな差はないものと考えられた。

#### 2.7.4.5.1.6 インジウムペンテトレオチド ( $^{111}\text{In}$ ) 集積スコア

インジウムペンテトレオチド ( $^{111}\text{In}$ ) 集積スコア別 (4 区分: クラス 1, 2, 3, 4 (クラス 1 が最も集積が低く, クラス 4 が最も集積が高い)) での, SOC 及び PT で分類した治験治療下での重篤な有害事象を【添付資料 5.3.5.3.2 の Table 3.10】に示した。ISS 集団において, 治験治療下での重篤な有害事象はすべてのグループで同様の割合 (クラス 1: 50.0% (11/22 名), クラス 2: 53.7% (66/123 名), クラス 3: 62.4% (328/526 名), クラス 4: 56.8% (146/257 名)) であった。インジウムペンテトレオチド ( $^{111}\text{In}$ ) 集積スコアが不明な被験者では, 17.6% (3/17 名) であった。

各グループで多く認められた治験治療下での重篤な有害事象の SOC 及び PT は以下のとおりであり, 概ね類似していた。

インジウムペンテトレオチド ( $^{111}\text{In}$ ) 集積スコアがクラス 1 のグループで、最も多く認められた治験治療下での重篤な有害事象の SOC は「血液およびリンパ系障害」及び「外科および内科処置」(それぞれ 18.2% (4/22 名)), 次いで「代謝および栄養障害」(13.6% (3/22 名)) であった。「血液およびリンパ系障害」で最も多く認められた PT は汎血球減少症 (9.1% (2/22 名)), 次いで血小板減少症, 腎性貧血及び貧血 (それぞれ 4.5% (1/22 名)) であった。「外科および内科処置」の PT の割合は、いずれも 4.5% (1/22 名) であった。「代謝および栄養障害」の PT の割合は、いずれも 4.5% (1/22 名) であった。

クラス 2 のグループで、最も多く認められた治験治療下での重篤な有害事象の SOC は「胃腸障害」(22.0% (27/123 名)), 次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」(15.4% (19/123 名)), 「外科および内科処置」(14.6% (18/123 名)) であった。「胃腸障害」で最も多く認められた PT は下痢 (7.3% (9/123 名)), 次いで腹痛 (4.1% (5/123 名)), 腹水 (3.3% (4/123 名)) であった。「一般・全身障害および投与部位の状態」で最も多く認められた PT は倦怠感 (4.9% (6/123 名)), 次いで発熱 (3.3% (4/123 名)), 死亡及び疲労 (それぞれ 2.4% (3/123 名)) であった。「外科および内科処置」の PT の割合は、いずれも 1.6% (2/123 名) 以下であった。

クラス 3 のグループで、最も多く認められた治験治療下での重篤な有害事象の SOC は「外科および内科処置」(22.1% (116/526 名)), 次いで「胃腸障害」(21.7% (114/526 名)), 「血液およびリンパ系障害」(17.9% (94/526 名)) であった。「外科および内科処置」で最も多く認められた PT は胆嚢切除 (2.1% (11/526 名)) であり、その他 PT の項目数は多いものの各項目の割合は低かった。「胃腸障害」で最も多く認められた PT は腹痛 (6.8% (36/526 名)), 次いで下痢 (5.5% (29/526 名)), 嘔吐 (4.2% (22/526 名)), 便秘 (3.4% (18/526 名)) であった。「血液およびリンパ系障害」で最も多く認められた PT は汎血球減少症 (9.7% (51/526 名)), 次いで貧血 (5.1% (27/526 名)), 血小板減少症 (3.6% (19/526 名)) であった。

クラス 4 のグループで、最も多く認められた治験治療下での重篤な有害事象の SOC は「胃腸障害」(20.6% (53/257 名)), 次いで「血液およびリンパ系障害」(16.7% (43/257 名)), 「外科および内科処置」(16.0% (41/257 名)) であった。「胃腸障害」で最も多く認められた PT は下痢 (6.2% (16/257 名)), 次いで悪心 (4.3% (11/257 名)), 腹痛及び嘔吐 (それぞれ 3.9% (10/257 名)) であった。「血液およびリンパ系障害」で最も多く認められた PT は汎血球減少症 (9.3% (24/257 名)), 次いで貧血 (5.1% (13/257 名)), 血小板減少症 (1.6% (4/257 名)) であった。「外科および内科処置」で最も多く認められた PT は腹腔ドレナージ及び高周波アブレーション (それぞれ 2.3% (6/257 名)) であり、その他 PT の項目数は多いものの各項目の割合は低かった。

インジウムペンテトレオチド ( $^{111}\text{In}$ ) 集積スコアについて、安全性プロファイルに大きな差はないものと考えられた。

#### 2.7.4.5.2 外因性要因

海外の臨床試験結果 (ISS 集団) を用いて外因性要因 (前治療: 化学療法, 外照射療法, 手術) による治験治療下での重篤な有害事象の発現傾向の違いを検討した。また, F-1515 の投与量による治験治療下での重篤な有害事象の発現傾向の違いを検討した。

#### 2.7.4.5.2.1 前治療：化学療法

前治療として化学療法の有無における、SOC 及び PT で分類した治験治療下での重篤な有害事象を【添付資料 5.3.5.3.2 の Table 3.6】に示した。ISS 集団において、治験治療下での重篤な有害事象は化学療法あり（61.1%（55/90 名））及び化学療法なし（58.6%（499/851 名））で同様の割合であった。

各グループで多く認められた治験治療下での重篤な有害事象の SOC 及び PT は以下のとおりであり、概ね類似していた。

化学療法ありのグループで、最も多く認められた治験治療下での重篤な有害事象の SOC は「一般・全身障害および投与部位の状態」（30.0%（27/90 名））、次いで「胃腸障害」（25.6%（23/90 名））、「外科および内科処置」（13.3%（12/90 名））であった。「一般・全身障害および投与部位の状態」で最も多く認められた PT は死亡（14.4%（13/90 名））、次いで発熱及び倦怠感（それぞれ 6.7%（6/90 名））、末梢性浮腫（3.3%（3/90 名））であった。「胃腸障害」で最も多く認められた PT は下痢及び悪心（それぞれ 8.9%（8/90 名））、次いで腹痛（5.6%（5/90 名））、上腹部痛及び嘔吐（それぞれ 4.4%（4/90 名））であった。「外科および内科処置」の PT の割合は、いずれも 2.2%（2/90 名）以下であった。

化学療法なしのグループで、最も多く認められた治験治療下での重篤な有害事象の SOC は「胃腸障害」（20.6%（175/851 名））、次いで「外科および内科処置」（19.7%（168/851 名））、「血液およびリンパ系障害」（17.0%（145/851 名））であった。「胃腸障害」で最も多く認められた PT は腹痛及び下痢（それぞれ 5.4%（46/851 名））、次いで嘔吐（3.6%（31/851 名））、悪心（2.6%（22/851 名））であった。「外科および内科処置」で最も多く認められた PT は胆嚢切除（2.1%（18/851 名））であり、その他 PT の項目数は多いものの各項目の割合は低かった。「血液およびリンパ系障害」で最も多く認められた PT は汎血球減少症（9.3%（79/851 名））、次いで貧血（5.1%（43/851 名））、血小板減少症（3.1%（26/851 名））であった。

化学療法歴の有無により、安全性プロファイルに大きな差はないものと考えられた。

#### 2.7.4.5.2.2 前治療：外照射療法

前治療として外照射療法の有無における、SOC 及び PT で分類した治験治療下での重篤な有害事象を【添付資料 5.3.5.3.2 の Table 3.7】に示した。ISS 集団において、治験治療下での重篤な有害事象は外照射療法あり（60.0%（57/95 名））及び外照射療法なし（58.8%（497/845 名））で同様の割合であった。

各グループで多く認められた治験治療下での重篤な有害事象の SOC 及び PT は以下のとおりであり、概ね類似していた。

外照射療法ありのグループで、最も多く認められた治験治療下での重篤な有害事象の SOC は「一般・全身障害および投与部位の状態」（21.1%（20/95 名））、次いで「血液およびリンパ系障害」（20.0%（19/95 名））、「外科および内科処置」（18.9%（18/95 名））であった。「一般・全身障害および投与部位の状態」で最も多く認められた PT は死亡（9.5%（9/95 名））、次いで倦怠感及び発熱（それぞれ 4.2%（4/95 名））であった。「血液およびリンパ系障害」で最も多く認められた PT は汎血球減少症（11.6%（11/95 名））、次いで貧血（6.3%（6/95 名））、血小板減少症（5.3%（5/95 名））であった。「外科および内科処置」の PT の割合は、いずれも 2.1%（2/95 名）以下であった。

外照射療法なしのグループで、最も多く認められた治験治療下での重篤な有害事象の SOC は「胃腸障害」（21.5%（182/845 名））、次いで「外科および内科処置」（19.2%（162/845

名)), 「血液およびリンパ系障害」(16.2% (137/845 名)) であった。「胃腸障害」で最も多く認められた PT は下痢 (6.0% (51/845 名)), 次いで腹痛 (5.4% (46/845 名)), 嘔吐 (3.6% (30/845 名)), 悪心 (3.1% (26/845 名)) であった。「外科および内科処置」で最も多く認められた PT は胆嚢切除 (2.1% (18/845 名)), 腹腔ドレナージ (2.0% (17/845 名)) であり, その他 PT の項目数は多いものの各項目の割合は低かった。「血液およびリンパ系障害」で最も多く認められた PT は汎血球減少症 (8.8% (74/845 名)), 次いで貧血 (4.6% (39/845 名)), 血小板減少症 (2.7% (23/845 名)) であった。

外照射療法歴の有無により, 安全性プロファイルに大きな差はないものと考えられた。

#### 2.7.4.5.2.3 前治療：手術

前治療として手術の有無における, SOC 及び PT で分類した治験治療下での重篤な有害事象を【添付資料 5.3.5.3.2 の Table 3.8】に示した。ISS 集団において, 治験治療下での重篤な有害事象は手術あり (54.2% (258/476 名)) 及び手術なし (63.5% (294/463 名)) ではほぼ同様の割合であった。

各グループで多く認められた治験治療下での重篤な有害事象の SOC 及び PT は以下のとおりであり, 概ね類似していた。

手術ありのグループで, 最も多く認められた治験治療下での重篤な有害事象の SOC は「胃腸障害」(19.3% (92/476 名)), 次いで「外科および内科処置」(17.9% (85/476 名)), 「血液およびリンパ系障害」(15.5% (74/476 名)) であった。「胃腸障害」で最も多く認められた PT は下痢 (5.3% (25/476 名)), 次いで腹痛 (5.0% (24/476 名)), 嘔吐 (4.0% (19/476 名)), 悪心 (2.5% (12/476 名)) であった。「外科および内科処置」で最も多く認められた PT は胆嚢切除及び輸血 (それぞれ 1.3% (6/476 名)) であり, その他 PT の項目数は多いものの各項目の割合は低かった。「血液およびリンパ系障害」で最も多く認められた PT は汎血球減少症 (8.0% (38/476 名)), 次いで貧血 (4.6% (22/476 名)), 血小板減少症 (2.9% (14/476 名)) であった。

手術なしのグループで, 最も多く認められた治験治療下での重篤な有害事象の SOC は「胃腸障害」(22.7% (105/463 名)), 次いで「外科および内科処置」(20.5% (95/463 名)), 「一般・全身障害および投与部位の状態」(19.4% (90/463 名)) であった。「胃腸障害」で最も多く認められた PT は下痢 (6.3% (29/463 名)), 次いで腹痛 (5.8% (27/463 名)), 悪心 (3.7% (17/463 名)), 嘔吐 (3.5% (16/463 名)) であった。「外科および内科処置」で最も多く認められた PT は腹腔ドレナージ及び胆嚢切除 (それぞれ 2.6% (12/463 名)) であり, その他 PT の項目数は多いものの各項目の割合は低かった。「一般・全身障害および投与部位の状態」で最も多く認められた PT は死亡 (5.4% (25/463 名)), 次いで発熱 (5.2% (24/463 名)), 倦怠感 (3.7% (17/463 名)) であった。

手術歴の有無により, 安全性プロファイルに大きな差はないものと考えられた。

#### 2.7.4.5.2.4 F-1515 投与量

F-1515 の累積投与放射能別 (29.6 GBq 以上, 22.2 GBq~29.6 GBq 未満, 14.8 GBq~22.2 GBq 未満, 14.8 GBq 未満) での, SOC 及び PT で分類した治験治療下での重篤な有害事象を【添付資料 5.3.5.3.2 の Table 3.11】に示した。ISS 集団において, 治験治療下での重篤な有害事象はすべてのグループで同様の割合であった (29.6 GBq 以上: 60.7% (341/562 名), 22.2 GBq~29.6 GBq 未満: 54.0% (108/200 名), 14.8 GBq~22.2 GBq 未満: 57.8% (52/90

名), 14.8 GBq 未満 : 57.6% (53/92 名))。

各グループで多く認められた治験治療下での重篤な有害事象の SOC 及び PT は以下のとおりであり, 概ね類似していた。

29.6 GBq 以上のグループで, 最も多く認められた治験治療下での重篤な有害事象の SOC は「外科および内科処置」(23.1% (130/562 名)), 次いで「胃腸障害」(22.8% (128/562 名)), 「血液およびリンパ系障害」(14.4% (81/562 名)) であった。「外科および内科処置」で最も多く認められた PT は胆嚢切除 (3.2% (18/562 名)) であり, その他 PT の項目数は多いものの各項目の割合は低かった。「胃腸障害」で最も多く認められた PT は下痢 (6.8% (38/562 名)), 次いで腹痛 (5.2% (29/562 名)), 嘔吐 (4.1% (23/562 名)), 悪心 (3.2% (18/562 名)) であった。「血液およびリンパ系障害」で最も多く認められた PT は汎血球減少症 (7.1% (40/562 名)), 次いで貧血 (5.9% (33/562 名)) であった。

22.2 GBq~29.6 GBq 未満のグループで, 最も多く認められた治験治療下での重篤な有害事象の SOC は「血液およびリンパ系障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」(それぞれ 19.0% (38/200 名)), 次いで「胃腸障害」(16.0% (32/200 名)) であった。「血液およびリンパ系障害」で最も多く認められた PT は汎血球減少症 (13.5% (27/200 名)), 次いで貧血 (4.0% (8/200 名)), 血小板減少症 (3.0% (6/200 名)) であった。「一般・全身障害および投与部位の状態」で最も多く認められた PT は死亡 (6.5% (13/200 名)), 次いで発熱 (4.0% (8/200 名)) であった。「胃腸障害」で最も多く認められた PT は腹痛 (5.5% (11/200 名)), 次いで嘔吐 (4.0% (8/200 名)), 悪心 (3.5% (7/200 名)), 下痢 (3.0% (6/200 名)) であった。

14.8 GBq~22.2 GBq 未満のグループで, 最も多く認められた治験治療下での重篤な有害事象の SOC は「血液およびリンパ系障害」(27.8% (25/90 名)), 次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」(20.0% (18/90 名)), 「外科および内科処置」(18.9% (17/90 名)) であった。「血液およびリンパ系障害」で最も多く認められた PT は汎血球減少症 (14.4% (13/90 名)), 次いで血小板減少症 (7.8% (7/90 名)), 貧血 (4.4% (4/90 名)) であった。「一般・全身障害および投与部位の状態」で最も多く認められた PT は死亡 (12.2% (11/90 名)), 次いで発熱 (3.3% (3/90 名)) であった。「外科および内科処置」で最も多く認められた PT は腹腔ドレナージ (4.4% (4/90 名)) であり, その他 PT の項目数は多いものの各項目の割合は低かった。

14.8 GBq 未満のグループで, 最も多く認められた治験治療下での重篤な有害事象の SOC は「一般・全身障害および投与部位の状態」(26.1% (24/92 名)), 次いで「胃腸障害」(23.9% (22/92 名)), 「血液およびリンパ系障害」及び「外科および内科処置」(それぞれ 13.0% (12/92 名)) であった。「一般・全身障害および投与部位の状態」で最も多く認められた PT は死亡 (12.0% (11/92 名)), 次いで倦怠感及び発熱 (それぞれ 4.3% (4/92 名)) であった。「胃腸障害」で最も多く認められた PT は腹痛及び下痢 (それぞれ 6.5% (6/92 名)), 次いで悪心及び吐血 (それぞれ 2.2% (2/92 名)) であった。「血液およびリンパ系障害」で最も多く認められた PT は汎血球減少症 (5.4% (5/92 名)), 次いで血小板減少症 (4.3% (4/92 名)), リンパ球減少症 (3.3% (3/92 名)) であった。「外科および内科処置」の PT の項目数は多いものの各項目の割合は, いずれも 2.2% (2/92 名) 以下であった。

F-1515 の累積投与放射能により, 安全性プロファイルに大きな差はないものと考えられた。

### 2.7.4.5.3 薬物相互作用

非臨床試験でのヒト CYP 酵素の阻害能又は誘導能評価、P-糖たん白質を介した薬物相互作用及びトランスポーター阻害の評価の結果から、ルタテラ静注は他の薬物と重要な薬物相互作用を引き起こす可能性が低いことが示唆された。

ソマトスタチンアナログであるオクトレオチド酢酸塩及びランレオチド酢酸塩は、SSTR での競合により、ルタテラ静注の腫瘍への集積を抑制する可能性がある。国内の臨床試験では、長時間作用型ソマトスタチンアナログによる治療をルタテラ静注投与の 6 週間前から投与日まで、短時間作用型ソマトスタチンアナログによる治療をルタテラ静注投与の 24 時間前から投与日まで、それぞれ禁止した。

また、コルチコステロイドにより、SSTR のサブタイプ 2 型の発現が抑制されるという非臨床の報告<sup>1-3)</sup>がある。コルチコステロイドの投与後、SSTR のサブタイプ 2 型の発現抑制までに時間がかかることから、F-1515 と同時に短期間使用する場合は問題ないと推測されるが、慢性的に高用量投与する場合は、SSTR のサブタイプ 2 型の発現が抑制される可能性がある。

ライザケア輸液の薬物相互作用は検討していないが、懸念される既知の薬物相互作用はない。

### 2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

ルタテラ静注及びライザケア輸液の生殖毒性試験は実施していない。また、ルタテラ静注及びライザケア輸液の乳汁移行は不明である。

国内の 2 つの臨床試験及び NETTER-1 試験では、妊娠中又は授乳中の患者を、Erasmus MC 試験では妊娠中の患者を除外した。そのため、ルタテラ静注及びライザケア輸液の妊娠中又は授乳中の患者に対する安全性は不明であるが、放射性被曝を考慮すると PRRT としてルタテラ静注及びライザケア輸液を妊婦及び授乳中への患者に投与すべきではない。もし、授乳中にルタテラ静注及びライザケア輸液による治療の必要がある場合、子供を離乳させる必要がある。

### 2.7.4.5.5 妊孕性

ルタテラ静注及びライザケア輸液の生殖毒性試験は実施していない。

Erasmus MC 試験サブスタディの結果、男性の生殖機能については、治療後に血清インヒビン B 値の一過性の低下が認められたため、一時的な不妊につながる可能性が示唆された【2.7.2.2.1.3 3)を参照】。ルタテラ静注の投与により生殖機能に影響を及ぼす可能性があるため、ルタテラ静注及びライザケア輸液の投与中及び投与終了後の一定期間は適切な避妊を行う必要がある。

### 2.7.4.5.6 過量投与

ルタテラ静注の 1 回あたりの投与量は、7.4 GBq である。ルタテラ静注は、1 バイアル (25 mL 中) に、検定日時において 7.4 GBq のルテチウム (<sup>177</sup>Lu) が含まれている。ルタテラ静注は、医療機関において放射線管理区域内で厳格に保管管理され、かつ医療機関にて専門の医師のもとで投与されるため、過量投与の危険性はないと考えられる。

ライザケア輸液の最大申請用量は、1000 mL/袋である。ライザケア輸液はルタテラ静注との併用で、医療機関にて専門の医師のもとで投与されるため、過量投与の危険性はない

と考えられる。

#### 2.7.4.5.7 薬物乱用

臨床試験ではルタテラ静注及びライザケア輸液の薬物乱用及び薬物依存性を検討していない。しかしながら、ルタテラ静注は放射性薬剤であることから、医療機関においては放射線管理区域内で厳格に保管管理され、かつ医療機関にて専門の医師のもとで投与されるため、乱用の危険性はない。また、ライザケア輸液においてもルタテラ静注との併用で、医療機関にて専門の医師のもとで投与されるため、乱用の危険性はない。

#### 2.7.4.5.8 離脱症状及び反跳現象

臨床試験ではルタテラ静注及びライザケア輸液の離脱症状及び反跳現象を検討していない。なお、ルタテラ静注及びライザケア輸液は、薬理的に離脱症状は懸念されない。

#### 2.7.4.5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ルタテラ静注及びライザケア輸液の自動車運転及び機械操作への影響は検討していない。

### 2.7.4.6 市販後データ

ルタテラ静注は、AAA社により、SSTR陽性の胃腸膵NETの適応で欧州、米国などの30ヶ国以上で承認を取得している。20██年██月██日までに、全世界で約██名の患者に約██回投与されている。また、20██年██月から20██年██月██日までにCompassionate Use制度やExpanded Access Program, Named Patient Use Programにより、██や██、██など██ヶ国で、約██名の患者に投与されている。AAA社が作成したルタテラ静注の「最新の市販医薬品に関する定期的安全性最新報告（以下、PSUR）（報告期間：20██年██月██日-20██年██月██日）」に基づき、海外における市販後の安全性情報を以下に示した。

ライザケア輸液は、AAA社により、ルタテラ静注を用いたPRRTによる腎被曝の低減のための医薬品として欧州の30ヶ国以上で承認を取得している。20██年██月██が、20██年██月██日時点で、Compassionate Use制度やEarly Access Programにより、██、██、██及び██で、約██名の患者に投与されている。AAA社が作成したライザケア輸液の「PSUR（報告期間：20██年██月██日-20██年██月██日）」に基づき、海外のCompassionate Use制度及びEarly Access Programにおける安全性情報を以下に示した。

なお、いずれのPSURも、有害事象名はMedDRA（Ver.22.1）に従った。

#### 2.7.4.6.1 海外の市販後の安全性報告

ルタテラ静注のCompassionate Use制度やExpanded Access Program, Named Patient Use Programを含む市販後の安全性情報として、国際誕生日（2017年9月26日）から20██年██月██日までに報告された市販後の副作用を【添付資料 5.3.6.1 PSUR#5 Appendix 4】に示した。

市販後の副作用は736件であり、比較的良好にみられる副作用は血小板減少症（45件）、嘔吐（39件）、悪心（37件）、適応外使用（27件）、貧血（17件）、白血球減少症（17件）、疲労（16件）、死亡（15件）、リンパ球減少症（15件）であった。また、重篤な

副作用は347件であり、比較的好くみられる重篤な副作用は血小板減少症（28件）、死亡（15件）、白血球減少症（13件）、好中球減少症（12件）、疾患進行（11件）、貧血（11件）であった。

ライザケア輸液の Compassionate Use 制度や Early Access Program における安全性情報として、国際誕生日（20■年■月■日）から20■年■月■日までに報告された副作用を【添付資料 5.3.6.2 Appendix 4】に示した。

Compassionate Use 制度や Early Access Program における副作用は28件であり、比較的好くみられる副作用は悪心（10件）、嘔吐（5件）であった。また、重篤な副作用は3件であり、高カリウム血症、錯乱状態及び骨痛がそれぞれ1件であった。

ルタテラ静注及びライザケア輸液で海外の市販後の安全性（Compassionate Use 制度や Expanded Access Program, Early Access Program を含む）として報告された副作用は、国内外の臨床試験でみられた安全性プロファイルと一致しており、新たな安全性の懸念は認められていない。

### 2.7.4.7 付録

#### (1) 図表

表 2.7.4.7-1 死亡例一覧 (NETTER-1 試験 : SAF, F-1515 群)

表 2.7.4.7-2 死亡例一覧 (NETTER-1 試験 : SAF, 対照群)

表 2.7.4.7-3 死亡例一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人)

表 2.7.4.7-4 重篤な有害事象一覧 (NETTER-1 試験 : SAF, F-1515 群)

表 2.7.4.7-5 重篤な有害事象一覧 (NETTER-1 試験 : SAF, 対照群)

表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人)

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象一覧 (P-1515-12 試験 : SAF)

表 2.7.4.7-1 死亡例一覧 (NETTER-1 試験 : SAF, F-1515 群)

Subject ID/ Age/Sex	Any AEs during study (treatment phase)?	Preferred Term <sup>1</sup>	Start date (study day)/ End date (study day) <sup>2</sup>	Duration of AE (days)	Toxicity Grade <sup>3</sup>	SAE/ Criteria <sup>4</sup>	possible cause of event <sup>5</sup>	Did AE lead to premature withdrawal from study	Action taken on treatment (applicable to Lu-DOTA arm only) / Action taken on Sanstatin LAR	Other actions taken	Outcome
ES01-008/ 71/M	No	Diarrhoea	(-83) 54)	137	3	Yes/3	1	No	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	Concomitant Medication given	RECOVERED/RES OLVED
	No	Gastrointestinal infection	(-59) -48)	12	3	Yes/3	1	No	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	Concomitant Medication given	RECOVERED/RES OLVED
	Yes	General physical health deterioration	(54)		5	Yes/1	1	Yes	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED		FATAL
FR06-007/ 81/M	Yes	Femur fracture	(43) (57)	15	3	Yes/3	6	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	Other Action Taken, Other	RECOVERED/RES OLVED WITH SEQUELAE
	Yes	Fluid retention	(224)		3	Yes/3	1	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED		NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	No	Malignant neoplasm progression	(240)		5	Yes/1,3	1	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	Concomitant Medication given	FATAL
	No	Pain in extremity	(-54) -51)	4	2	Yes/3	1	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED		RECOVERED/RES OLVED
UK01-007/ 61/M	Yes	Acute kidney injury	(69) (113)	45	5	Yes/1	5	Yes	DRUG WITHDRAWN/ DRUG WITHDRAWN	Other Action Taken, Other	FATAL
	Yes	Complication of device insertion	(69) (113)	45	5	Yes/1	1	Yes	DRUG WITHDRAWN/ DRUG WITHDRAWN	Concomitant Medication given Other Action Taken, Other	FATAL
	No	Fall	(-17) (-16)	2	3	Yes/3	5	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED		RECOVERED/RES OLVED
	No	Intestinal stent insertion	(-11) (-6)	6	2	Yes/3	1	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	Other Action Taken, Other	RECOVERED/RES OLVED
	Yes	Sepsis	(69) (113)	45	5	Yes/1	1	Yes	DRUG WITHDRAWN/ DRUG WITHDRAWN	Concomitant Medication given	FATAL
	Yes	Tumour invasion	(37)		2	Yes/3	1	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	Concomitant Medication given Other Action Taken, Other	UNKNOWN
UK05-001/ 71/M	Yes	General physical health deterioration	(120) 151)	32	5	Yes/1,3	1	No	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE		FATAL

表 2.7.4.7-1 死亡例一覧 (NETTER-1 試験 : SAF, F-1515 群) (続き)

Subject ID/ Age/Sex	Any AEs during study (treatment or follow-up phase)?	Preferred Term <sup>1</sup>	Start date (study day)/ End date (study day) <sup>2</sup>	Duration of AE (days)	Toxicity Grade <sup>3</sup>	SAE/ Criteria <sup>4</sup>	possible cause of event <sup>5</sup>	Did AE lead to premature withdrawal from study	Action taken on treatment (applicable to Lu-DOTA arm only) / Action taken on Sanstatin LAR	Other actions taken	Outcome
US01-008/ 71/M	Yes	Acute kidney injury	(55) (635)	581	1	Yes/6	2	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED		RECOVERED/RES OLVED
	Yes	Oesophageal adenocarcinoma	(592) (768)	177	5	Yes/1	1	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	Other Action Taken, Other	FATAL
US02-001/ 61/M	Yes	Malignant neoplasm progression	(768) (843)	76	5	Yes/1,3	1	No	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	Concomitant Medication given	FATAL
US13-040/ 61/M	Yes	Dehydration	(114) (116)	3	3	Yes/3	2	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	Non-drug Therapy Given	RECOVERED/RES OLVED
	Yes	Dehydration	(353) (357)	5	3	Yes/3	2	No	NOT APPLICABLE/ DRUG WITHDRAWN	Non-drug Therapy Given	RECOVERED/RES OLVED
	Yes	Malignant neoplasm progression	(359) (359)	1	5	Yes/1	1	Yes	NOT APPLICABLE/ DRUG WITHDRAWN		FATAL
US14-013/ 61/M	Yes	Acute respiratory failur	(109) (110)	2	5	Yes/1,3	1	Yes	DRUG WITHDRAWN/ DRUG WITHDRAWN		FATAL
	Yes	Cardiac arrest	(109) (110)	2	5	Yes/1	1	Yes	DRUG WITHDRAWN/ DRUG WITHDRAWN	Concomitant Medication given	FATAL
	Yes	Haematochezia	(108)		3	Yes/3	1	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED		NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	Yes	Shock	(109) (110)	2	5	Yes/1,3	1	Yes	DRUG WITHDRAWN/ DRUG WITHDRAWN		FATAL

<sup>1</sup> AEs are coded using MedDRA ver.18.0.

<sup>2</sup> Study day is relative to first day of study medication

<sup>3</sup> 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe, 4=Threatening/disabling, 5=Death

<sup>4</sup> SAE: Serious AE 1=Death, 2=Life-threatening, 3=Involved or prolonged hospitalization, 4=Congenital anomaly, 5=Persistent or significant disability or incapacity,6=Significant from a medical standpoint

<sup>5</sup> 1=Pre-existing/underlying disease, 2=Study treatment, 3=Other treatment, 4=Protocol-related procedure, 5=Unknown, 6=Other

Data cutoff date 30JUNE2016

(添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.7.4 より抜粋, 改変)

表 2.7.4.7-2 死亡例一覧 (NETTER-1 試験 : SAF, 対照群)

Subject ID/ Age/Sex	Any AEs during study (treatment phase)?	Preferred Term <sup>1</sup>	Start date (study day)/ End date (study day) <sup>2</sup>	Duration of AE (days)	Toxicity Grade <sup>3</sup>	SAE/ Criteria <sup>4</sup>	possible cause of event <sup>5</sup>	Did AE lead to premature withdrawal from study	Action taken on treatment (applicable to Lu-DOTA arm only) / Action taken on Sanstatin LAR	Other actions taken	Outcome
ES02-005/ 61/F	Yes	Neoplasm progression	(244) (262)	19	5	Yes/1	1	No	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	Concomitant Medication given Other Action Taken, Other	FATAL
IT09-005/ 71/F	Yes	Malignant neoplasm progression	(469) (485)	17	5	Yes/1,3	1	Yes	NOT APPLICABLE/ DRUG WITHDRAWN	Other Action Taken, Other	FATAL
UK04-001/ 71/F	Yes	Abdominal pain lower	(478)		3	Yes/3	1	No	NOT APPLICABLE/ DRUG INTERRUPTED	Concomitant Medication given	RECOVERING/RE SOLVING
	Yes	Carcinoid crisis	(50) (359)	310	3	Yes/3	2	No	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED		RECOVERED/RES OLVED
	Yes	Malignant neoplasm progression	(156) (536)	381	5	Yes/1,3	1	Yes	NOT APPLICABLE/ DRUG WITHDRAWN		FATAL
UK04-004/ 51/F	Yes	Acute kidney injury	(47)		5	Yes/1	1	Yes	NOT APPLICABLE/ DRUG WITHDRAWN		FATAL
	Yes	Anal haemorrhage	(47)		1	Yes/3	6	No	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	Other Action Taken, Other	RECOVERED/RES OLVED
UK04-006/ 51/M	Yes	Anaemia	(56)		1	Yes/3	1	No	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	Other Action Taken, Other	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	Yes	Diarrhoea	(56)		2	Yes/3	1	No	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE		NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	Yes	General physical health deterioration	(64) (65)	2	5	Yes/1,3	1	Yes	NOT APPLICABLE/ DRUG WITHDRAWN		FATAL
	Yes	Oesophagitis	(56)		2	Yes/3	1	No	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	Other Action Taken, Other	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	Yes	Syncope	(56)		1	Yes/3	1	No	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED		NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
UK05-003/ 71/M	Yes	Malignant neoplasm progression	(48) (63)	16	5	Yes/1,3	1	Yes	NOT APPLICABLE/ DRUG WITHDRAWN		FATAL
	Yes	Malignant neoplasm progression	(48) (63)	16	5	Yes/1,3	1	Yes	NOT APPLICABLE/ DRUG WITHDRAWN		FATAL
	Yes	Renal impairment	(22) (25)	4	2	Yes/3	1	No	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	Other Action Taken, Other	RECOVERED/RES OLVED
	Yes	Vomiting	(45) (63)	19	5	Yes/1	1	Yes	NOT APPLICABLE/ DRUG WITHDRAWN		FATAL

表 2.7.4.7-2 死亡例一覧 (NETTER-1 試験 : SAF, 対照群) (続き)

Subject ID/ Age/Sex	Any AEs during study (treatment or follow-up phase)?	Preferred Term <sup>1</sup>	Start date (study day)/ End date (study day) <sup>2</sup>	Duration of AE (days)	Toxicity Grade <sup>3</sup>	SAE/ Criteria <sup>4</sup>	possible cause of event <sup>5</sup>	Did AE lead to premature withdrawal from study	Action taken on treatment (applicable to Lu-DOTA arm only) / Action taken on Sanstatin LAR	Other actions taken	Outcome
US05-004/ 4 /M	Yes	Generalised oedema	(48) 111)	64	5	Yes/1,3	1	Yes	NOT APPLICABLE/ DRUG WITHDRAWN		FATAL
US09-003/ 5 /M	Yes	Malignant neoplasm progression	56) (68)	13	5	Yes/1	1	Yes	NOT APPLICABLE/ DRUG WITHDRAWN		FATAL
US13-034/ 5 /F	Yes	Malignant neoplasm progression	(163) (163)	1	5	Yes/1	1	Yes	NOT APPLICABLE/ DRUG WITHDRAWN		FATAL

<sup>1</sup> AEs are coded using MedDRA ver.18.0.

<sup>2</sup> Study day is relative to first day of study medication

<sup>3</sup> 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe, 4=Threatening/disabling, 5=Death

<sup>4</sup> SAE: Serious AE 1=Death, 2=Life-threatening, 3=Involved or prolonged hospitalization, 4=Congenital anomaly, 5=Persistent or significant disability or incapacity, 6=Significant from a medical standpoint

<sup>5</sup> 1=Pre-existing/underlying disease, 2=Study treatment, 3=Other treatment, 4=Protocol-related procedure, 5=Unknown, 6=Other

Data cutoff date 30JUNE2016

(添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.7.4 より抜粋, 改変)

表 2.7.4.7-3 死亡例一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0001	1	Ovarian operation			Unrelated	Yes	No
0002	1	Clavicle fracture			Unrelated	Yes	No
	2	Mastectomy			Unrelated	Yes	No
0009	1	Abortion spontaneous			Unrelated	Yes	No
	2	Oophorectomy			Unrelated	Yes	No
	3	Pain			Unrelated	Yes	Yes
	4	Weight decreased			Unrelated	Yes	Yes
0015	1	Contusion			Unrelated	Yes	No
	2	Fall			Unrelated	Yes	No
	3	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
0019	1	Aspartate aminotransferase increased			Unrelated	Yes	No
	2	Blood alkaline phosphatase increased			Unrelated	Yes	No
	3	Blood bilirubin increased			Unrelated	Yes	No
	4	Death			Unrelated	Yes	No
	5	Gastrointestinal tube insertion			Unrelated	Yes	No
	6	Hepatic failure			Unrelated	Yes	No
	7	Weight decreased			Unrelated	Yes	No
0022	1	Anaemia			Probably related	Yes	No
	2	Death			Unassessable	Yes	No
	3	Hepatic enzyme abnormal			Unrelated	Yes	No
	4	Hypercalcaemia			Unrelated	Yes	No
	5	Thrombocytopenia			Probably related	Yes	No
	6	Tumour pain			Unrelated	Yes	No
0024	1	Clostridial infection			Unlikely related	Yes	No
	2	Leukopenia			Possibly related	Yes	No
	3	Pancytopenia			Possibly related	Yes	No
	4	Renal disorder			Unrelated	Yes	No
	5	Thrombocytopenia			Possibly related	Yes	No
0030	1	Ascites			Unrelated	Yes	No
	2	Carcinoid syndrome			Unrelated	Yes	No
	3	Haemoptysis			Unlikely related	Yes	No
	4	Intra-abdominal haematoma			Unrelated	Yes	No
	5	Pulmonary valve incompetence			Unrelated	Yes	No
	6	Salpingo-oophorectomy			Unrelated	Yes	No
	7	Tricuspid valve incompetence			Unrelated	Yes	No

表 2.7.4.7-3 死亡例一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0032	1	Diarrhoea			Unrelated	Yes	Yes
	2	Hyperkalaemia			Unassessable	Yes	Yes
	3	Hypoalbuminaemia			Unassessable	Yes	Yes
	4	Hyponatraemia			Unassessable	Yes	Yes
	5	Liver disorder			Unassessable	Yes	Yes
	6	Nausea			Unrelated	Yes	Yes
	7	Renal impairment			Unassessable	Yes	Yes
	8	Vomiting			Unrelated	Yes	Yes
0033	1	Anaemia			Probably related	Yes	No
	2	Ascites			Probably related	Yes	No
	3	Bone marrow harvest			Probably related	Yes	No
	4	Hypoalbuminaemia			Probably related	Yes	No
	5	Thrombocytopenia			Probably related	Yes	No
0038	1	Ascites			Unrelated	Yes	No
	2	Catheter management			Unrelated	Yes	No
	3	Cytoreductive surgery			Unrelated	Yes	No
	4	Dyspnoea			Unrelated	Yes	No
	5	Dyspnoea			Unrelated	Yes	No
	6	Local swelling			Unrelated	Yes	No
	7	Oesophageal disorder			Unrelated	Yes	No
	8	Sinus tachycardia			Unrelated	Yes	No
	9	Tracheal obstruction			Unrelated	Yes	No
0039	1	Enterostomy			Unrelated	Yes	No
0044	1	Blood bilirubin increased			Unrelated	Yes	No
	2	Cholangitis			Unrelated	Yes	No
	3	Endoscopic retrograde cholangiopancreatography			Unrelated	Yes	No
	4	Jaundice			Unrelated	Yes	No
	5	Pyrexia			Unrelated	Yes	No
	6	Stent placement			Unrelated	Yes	No
0047	1	Femoral neck fracture			Unrelated	Yes	Yes
	2	Hip arthroplasty			Unrelated	Yes	Yes
	3	Radiotherapy			Unrelated	Yes	Yes
0051	1	Adrenal insufficiency			Unlikely related	Yes	No
	2	Cardiac valve disease			Unrelated	Yes	No
	3	Death			Unrelated	Yes	No
	4	Hypotension			Unlikely related	Yes	No
	5	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	6	Shock			Unrelated	Yes	No
0054	1	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	2	Therapeutic embolisation			Unrelated	Yes	No

表 2.7.4.7-3 死亡例一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0056	1	Myocardial infarction			Unrelated	Yes	No
	2	Tracheal calcification			Unrelated	Yes	No
0059	1	Death			Unrelated	Yes	No
	2	Dyspnoea			Unrelated	Yes	No
	3	Pleural effusion			Unrelated	Yes	No
0063	1	Abdominal pain			Unlikely related	Yes	No
	2	Cholecystitis			Unlikely related	Yes	No
	3	Death			Unrelated	Yes	No
	4	Pyrexia			Unlikely related	Yes	No
0065	1	Cholelithiasis			Unrelated	No	No
	2	Endoscopic retrograde cholangiopancreatography			Unrelated	No	No
0066	1	Abdominal cavity drainage			Unrelated	Yes	No
	2	Alanine aminotransferase increased			Unlikely related	Yes	No
	3	Blood alkaline phosphatase increased			Unrelated	No	No
	4	Blood bilirubin increased			Unrelated	No	No
0068	1	Hyperglycaemia			Unrelated	Yes	Yes
0069	1	Death			Unrelated	Yes	No
	2	Myocardial infarction			Unrelated	Yes	No
	3	Pancytopenia			Possibly related	Yes	No
0074	1	Bone marrow failure			Possibly related	Yes	No
	2	Clavicle fracture			Possibly related	Yes	No
	3	Death	Unrelated	Yes	No		
	4	Dizziness	Possibly related	Yes	No		
	5	Pancytopenia	Possibly related	Yes	No		
0076	1	Abdominal pain upper	Unrelated	Yes	No		
	2	Illusion	Unrelated	Yes	No		
	3	Pain	Unrelated	Yes	No		
	4	Ulnar nerve injury	Unrelated	Yes	No		
0079	1	Anaemia	Possibly related	Yes	No		
	2	Asthenia	Unrelated	Yes	No		
	3	Malaise	Unrelated	Yes	No		
0086	1	Death	Unrelated	Yes	No		
0087	1	Death	Unrelated	Yes	No		
0092	1	Abdominal pain	Unrelated	Yes	Yes		
	2	Ileus	Unrelated	Yes	Yes		
	3	Malignant peritoneal neoplasm	Unrelated	Yes	No		
	4	Retinal infarction	Unrelated	Yes	Yes		
	5	Tumour excision	Unrelated	Yes	No		

表 2.7.4.7-3 死亡例一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0096	1	Pelvic fracture			Unrelated	Yes	No
	2	Pelvic organ injury			Unrelated	Yes	No
	3	Thrombocytopenia			Possibly related	Yes	No
0115	1	Febrile neutropenia			Unlikely related	Yes	No
	2	Infection			Unlikely related	Yes	No
	3	Skin lesion			Unlikely related	Yes	No
	4	Upper respiratory tract infection			Unlikely related	Yes	No
0118	1	Cholecystectomy			Unrelated	Yes	Yes
	2	Gastric perforation			Unrelated	Yes	Yes
	3	Gastrointestinal ischaemia			Unrelated	Yes	Yes
	4	Hypercalcaemia			Unrelated	Yes	No
	5	Intestinal anastomosis complication			Unrelated	Yes	Yes
	6	Pancreatic operation			Unrelated	Yes	Yes
	7	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	8	Splenectomy			Unrelated	Yes	Yes
	9	Stent placement			Unrelated	Yes	Yes
0120	1	Anaemia			Probably related	Yes	No
	2	Fatigue			Probably related	Yes	No
	3	Seizure			Unrelated	Yes	No
	4	Thrombocytopenia			Probably related	Yes	No
0121	1	Abdominal pain			Unlikely related	Yes	No
	2	Cardiac failure			Unrelated	Yes	No
	3	Intestinal obstruction			Unrelated	Yes	No
	4	Vomiting			Unlikely related	Yes	No
0123	1	Metastatic malignant melanoma			Unrelated	Yes	No
0125	1	Anaemia			Probably related	Yes	Yes
	2	Leukopenia			Probably related	Yes	Yes
0126	1	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
0130	1	Abdominal cavity drainage			Unrelated	Yes	No
	2	Dyspnoea			Unrelated	Yes	Yes
	3	Haematemesis			Unlikely related	Yes	No
	4	Hypoventilation			Unrelated	Yes	Yes
	5	Intestinal obstruction			Unlikely related	Yes	No
	6	Muscular weakness			Unrelated	Yes	Yes
0131	1	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
0132	1	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
0134	1	Adrenalectomy			Unrelated	Yes	No
0135	1	Bile duct stenosis			Unrelated	Yes	Yes

表 2.7.4.7-3 死亡例一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0138	1	Abdominal cavity drainage			Unrelated	Yes	No
	2	Biliary drainage			Unrelated	Yes	No
	3	Death			Unrelated	Yes	No
0139	1	Abdominal pain			Probably related	Yes	No
	2	Haemorrhagic ascites			Probably related	Yes	No
	3	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	4	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	5	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	6	Weight decreased			Probably related	Yes	No
0144	1	Abdominal abscess			Unlikely related	Yes	No
	2	Abdominal pain			Unlikely related	Yes	No
	3	Death			Unrelated	Yes	No
	4	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
	5	Nausea			Unlikely related	Yes	No
	6	Vomiting			Unlikely related	Yes	No
	7	Weight decreased			Unrelated	Yes	No
0145	1	Fluid retention			Unrelated	Yes	No
0149	1	Fat embolism			Unrelated	Yes	No
0152	1	Bone marrow failure			Unlikely related	Yes	No
	2	Pancytopenia			Unlikely related	Yes	No
0168	1	Constipation			Unrelated	Yes	No
	2	Device related infection			Unrelated	Yes	No
	3	Fistula			Unrelated	Yes	No
	4	Gastrostomy			Unrelated	Yes	No
	5	Ileal operation			Unrelated	Yes	No
	6	Ileus			Unrelated	Yes	No
	7	Intestinal perforation			Unrelated	Yes	No
	8	Pneumonia			Unrelated	Yes	No
	9	Pneumothorax			Unrelated	Yes	No
	10	Thrombosis			Unrelated	Yes	No
0170	1	Abdominal cavity drainage			Unrelated	Yes	No
	2	Abdominal pain			Unrelated	Yes	No
	3	Device related infection			Unrelated	Yes	No
	4	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
	5	Hypocalcaemia			Unrelated	Yes	No
	6	Pyrexia			Unrelated	Yes	No
0172	1	Cholecystectomy			Unrelated	Yes	No
	2	Cholelithiasis			Unrelated	Yes	No

表 2.7.4.7-3 死亡例一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0173	1	Haematuria			Unlikely related	Yes	No
	2	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	3	Polyp			Unlikely related	Yes	No
0177	1	Acute myeloid leukaemia			Possibly related	Yes	No
0187	1	Hepatic neoplasm			Unrelated	Yes	No
	2	Metastases to liver			Unrelated	Yes	No
0192	1	Analgesic therapy			Unrelated	Yes	Yes
	2	Gastrointestinal tube insertion			Unrelated	Yes	No
	3	Weight decreased			Unrelated	Yes	No
0195	1	Anaemia			Unrelated	Yes	No
	2	Catheter placement			Unrelated	Yes	Yes
	3	Colonoscopy			Unrelated	Yes	No
	4	Haemorrhage			Unrelated	Yes	No
	5	Hypersensitivity			Unrelated	Yes	Yes
	6	Polypectomy			Unrelated	Yes	Yes
	7	Renal disorder			Unrelated	No	No
	8	Spinal cord compression			Unassessable	Yes	Yes
	9	Type 1 diabetes mellitus			Unrelated	Yes	Yes
	10	Urinary tract infection			Unrelated	Yes	No
0200	1	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
0201	1	Dyspnoea			Unrelated	Yes	No
0205	1	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	2	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
0209	1	Heart valve operation			Unrelated	Yes	No
0211	1	Constipation			Unrelated	Yes	No
	2	Decreased appetite			Unrelated	Yes	No
	3	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
	4	Metastases to bone			Unrelated	Yes	No
	5	Nausea			Unrelated	Yes	No
	6	Pain			Unrelated	Yes	No
	7	Vomiting			Unrelated	Yes	No
	8	Wound dehiscence	Unrelated	Yes	No		
0214	1	Abdominal pain	Unrelated	Yes	No		
	2	Dehydration	Unrelated	Yes	No		
	3	Hypercalcaemia	Unrelated	Yes	No		
	4	Nausea	Unrelated	Yes	No		
	5	Renal failure	Unrelated	Yes	No		
	6	Vomiting	Unrelated	Yes	No		

表 2.7.4.7-3 死亡例一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0216	1	Carcinoid syndrome			Unrelated	Yes	No
	2	Carcinoid syndrome			Unrelated	Yes	Yes
	3	Dehydration			Unrelated	Yes	Yes
	4	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
	5	Malaise			Unrelated	Yes	Yes
	6	Oedema			Unrelated	Yes	Yes
	7	Pancytopenia			Possibly related	Yes	Yes
	8	Renal impairment			Unrelated	Yes	Yes
	9	Urinary tract infection			Unrelated	Yes	Yes
	10	Weight decreased			Unrelated	Yes	No
0218	1	Ileus			Unrelated	Yes	No
0225	1	Dyspnoea			Unrelated	Yes	No
0231	1	Dehydration			Unrelated	Yes	Yes
	2	Diarrhoea			Unrelated	Yes	Yes
0232	1	Appetite disorder			Unlikely related	Yes	No
	2	Enterostomy			Unlikely related	Yes	No
	3	Hyperbilirubinaemia			Probably related	Yes	No
	4	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	5	Small intestinal obstruction			Unlikely related	Yes	No
0233	1	Gastric haemorrhage			Unlikely related	Yes	No
	2	Haematemesis			Unlikely related	Yes	No
0236	1	Death			Unrelated	Yes	No
0240	1	Death			Unlikely related	Yes	No
	2	Dehydration			Unlikely related	Yes	No
	3	Depression			Unlikely related	Yes	No
0241	1	Metastases to skin			Unrelated	Yes	No
0243	1	Arthritis bacterial			Unrelated	Yes	No
	2	Death			Unrelated	Yes	No
	3	Hydronephrosis			Unrelated	Yes	No
	4	Joint destruction			Unrelated	Yes	No
	5	Nephrostomy			Unrelated	Yes	No
	6	Pneumonia			Unrelated	Yes	No
0244	1	Bladder neoplasm surgery			Unrelated	Yes	No
	2	Constipation			Unrelated	Yes	No
0245	1	Anaemia			Possibly related	Yes	No
	2	Nephrogenic anaemia			Possibly related	Yes	No
	3	Tracheobronchial stent insertion			Unrelated	Yes	No

表 2.7.4.7-3 死亡例一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0246	1	Anaemia			Unrelated	Yes	No
	2	Cardiac failure			Unrelated	Yes	No
	3	Death			Unrelated	Yes	No
	4	Dyspnoea			Unrelated	Yes	No
	5	Dyspnoea			Unrelated	Yes	No
	6	Epistaxis			Unrelated	Yes	No
	7	Haemoptysis			Unrelated	Yes	No
	8	Haemoptysis			Unrelated	Yes	No
	9	Herpes zoster			Unrelated	Yes	No
	10	Varices oesophageal			Unrelated	Yes	No
0248	1	Therapeutic embolisation			Unrelated	Yes	No
0249	1	Metastases to liver			Unrelated	Yes	No
	2	Therapeutic embolisation			Unrelated	Yes	No
0250	1	Abdominal pain			Unrelated	Yes	No
	2	Abdominal pain			Unrelated	Yes	No
	3	Gastrointestinal perforation			Unrelated	Yes	Yes
	4	Peritonitis			Unrelated	Yes	Yes
0251	1	Abdominal operation			Unrelated	Yes	No
	2	Death			Unrelated	Yes	No
	3	Duodenal ulcer haemorrhage			Unrelated	Yes	No
	4	Infection			Unrelated	Yes	No
0254	1	Brain tumour operation			Unrelated	Yes	No
	2	Headache			Unrelated	Yes	No
	3	Swelling			Unrelated	Yes	No
0255	1	Abdominal pain			Unrelated	Yes	No
0258	1	Chest injury			Unrelated	Yes	No
	2	Wrist fracture			Unrelated	Yes	No
0259	1	Pancytopenia			Probably related	Yes	Yes
0262	1	Gastric pH decreased			Unrelated	No	No
0264	1	Adenocarcinoma			Unrelated	Yes	No
	2	Colectomy			Unrelated	Yes	No
	3	Intestinal anastomosis			Unrelated	Yes	No
0265	1	Ascites			Unrelated	Yes	No
	2	Cardiac failure			Unrelated	Yes	No
	3	Cardioversion			Unrelated	Yes	No
	4	Dyspnoea			Unrelated	Yes	No
	5	Tricuspid valve incompetence			Unrelated	Yes	No
	6	Weight decreased			Unrelated	Yes	No

表 2.7.4.7-3 死亡例一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0266	1	Cytoreductive surgery			Unrelated	Yes	No
	2	Death			Unrelated	Yes	Yes
	3	Diarrhoea			Unrelated	Yes	Yes
	4	Nausea			Unrelated	Yes	Yes
	5	Pancytopenia			Probably related	Yes	Yes
	6	Vomiting			Unrelated	Yes	Yes
0270	1	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
	2	Pleural effusion			Unrelated	Yes	No
0271	1	Bone pain			Unrelated	Yes	No
	2	Constipation			Unrelated	Yes	No
0274	1	Anaemia			Unlikely related	Yes	No
	2	Anaemia			Possibly related	Yes	No
	3	Melaena			Unlikely related	Yes	No
0275	1	Transient ischaemic attack			Unrelated	Yes	Yes
	2	Tumour pain			Unrelated	Yes	No
0276	1	Abdominal pain			Unrelated	Yes	No
	2	Hypocalcaemia			Possibly related	Yes	No
	3	Hypocalcaemia			Unlikely related	Yes	No
	4	Ileus paralytic			Unrelated	Yes	No
	5	Myelodysplastic syndrome			Unrelated	Yes	No
	6	Myelodysplastic syndrome			Possibly related	Yes	No
	7	Pyrexia			Unrelated	Yes	No
	8	Renal failure			Unrelated	Yes	No
0279	1	Hip surgery			Unrelated	Yes	No
	2	Thrombocytopenia			Probably related	Yes	No
0280	1	Aortic aneurysm			Unrelated	Yes	No
	2	Hypoglycaemia			Unrelated	Yes	Yes
	3	Stent placement			Unrelated	Yes	No
0281	1	Blood bilirubin increased			Unrelated	Yes	No
0282	1	Anaemia			Probably related	Yes	No
	2	Anaemia			Probably related	Yes	No
	3	Anaemia			Probably related	Yes	No
	4	Cardiomyopathy			Unrelated	Yes	No
	5	Epistaxis			Unrelated	Yes	No
	6	Oedema			Unrelated	Yes	No
	7	Thrombocytopenia			Probably related	Yes	No
0285	1	Abdominal pain			Unrelated	Yes	No
	2	Chest pain			Unrelated	Yes	No
	3	Constipation			Unrelated	Yes	No

表 2.7.4.7-3 死亡例一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0286	1	Acute phase reaction			Unlikely related	No	No
	2	Acute phase reaction			Unlikely related	Yes	No
	3	Acute phase reaction			Unlikely related	Yes	No
	4	Anaemia			Probably related	Yes	No
	5	Dehydration			Unlikely related	Yes	No
	6	Device related infection			Unrelated	Yes	No
	7	Diarrhoea			Unlikely related	Yes	No
	8	Dyspnoea			Unlikely related	Yes	No
	9	Hepatic artery embolism			Unrelated	Yes	No
0288	1	Back pain			Unrelated	Yes	Yes
	2	Metastases to central nervous system			Unrelated	Yes	Yes
0290	1	Diabetes mellitus			Unrelated	Yes	No
0292	1	Death			Possibly related	Yes	No
	2	Pancytopenia			Possibly related	Yes	No
0293	1	Abdominal pain			Unrelated	Yes	No
0295	1	Abdominal pain			Unrelated	Yes	No
	2	Death			Unrelated	Yes	No
	3	Nausea			Unrelated	Yes	No
	4	Vomiting			Unrelated	Yes	No
0311	1	Pancytopenia			Possibly related	Yes	No
0314	1	Cholecystectomy			Unrelated	Yes	Yes
	2	Cholelithiasis			Unrelated	Yes	Yes
	3	Cholelithotomy			Unrelated	Yes	Yes
	4	Dyspnoea			Unrelated	Yes	Yes
	5	Eye infection			Unrelated	Yes	Yes
	6	Intestinal obstruction			Unrelated	Yes	Yes
	7	Respiratory failure			Unrelated	Yes	Yes
	8	Urinary tract infection			Unrelated	Yes	Yes
	9	Viral test positive			Unrelated	Yes	Yes
0316	1	Anaemia			Unrelated	Yes	Yes
	2	Pulmonary embolism			Unrelated	Yes	Yes
	3	Therapeutic embolisation			Unrelated	Yes	Yes
0317	1	Diarrhoea			Unrelated	Yes	Yes
	2	Ileus paralytic			Unrelated	Yes	Yes
	3	Renal failure			Unrelated	Yes	Yes
0318	1	Abdominal pain			Possibly related	Yes	No
	2	Chronic myelomonocytic leukaemia			Probably related	Yes	No
	3	Urinary tract infection			Unrelated	Yes	No
0320	1	Pancytopenia			Probably related	Yes	Yes
0332	1	Dehydration			Unrelated	Yes	No

表 2.7.4.7-3 死亡例一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0341	1	Cardiogenic shock			Probably related	Yes	No
	2	Death			Probably related	Yes	No
	3	Myocardial infarction			Probably related	Yes	No
	4	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	5	Renal failure			Probably related	Yes	No
0342	1	Myocardial infarction			Possibly related	Yes	No
	2	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
0347	1	Abdominal pain			Unrelated	Yes	Yes
	2	Cholecystectomy			Unrelated	Yes	Yes
	3	Cholecystectomy			Unrelated	Yes	Yes
	4	Leukopenia			Probably related	Yes	No
	5	Thrombocytopenia			Probably related	Yes	No
0352	1	Anaemia			Unrelated	Yes	Yes
	2	Fat embolism			Unrelated	Yes	Yes
	3	Hyperglycaemia			Unrelated	Yes	Yes
	4	Melaena			Unrelated	Yes	Yes
0353	1	Anaemia			Unlikely related	Yes	Yes
	2	Cachexia			Unrelated	Yes	Yes
	3	Decreased appetite			Unrelated	Yes	Yes
	4	Decreased appetite			Probably related	Yes	Yes
	5	Oropharyngeal pain			Possibly related	Yes	No
	6	Pancytopenia			Possibly related	Yes	No
	7	Physical disability			Probably related	Yes	No
	8	Pyrexia			Possibly related	Yes	No
	9	Somnolence			Unrelated	Yes	Yes
	10	Weight decreased			Probably related	Yes	Yes
0355	1	Abdominal discomfort			Unrelated	Yes	No
	2	Blood alkaline phosphatase increased			Unrelated	Yes	No
	3	Blood bilirubin increased			Unrelated	Yes	No
0356	1	Dehydration			Unrelated	Yes	No
	2	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
0358	1	Abdominal discomfort			before trt	No	No
	2	Cachexia			before trt	No	No
	3	Dyspnoea			before trt	No	No
	4	Pancytopenia			Possibly related	Yes	No
	5	Pyrexia			before trt	No	No
0364	1	Anaemia			Probably related	Yes	No
	2	Biopsy bone marrow			Probably related	Yes	No

表 2.7.4.7-3 死亡例一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0365	1	Back pain			Unrelated	Yes	Yes
	2	Cognitive disorder			Unrelated	Yes	Yes
	3	Metastatic pain			Unrelated	Yes	Yes
	4	Nausea			Unrelated	Yes	Yes
	5	Renal tumour excision			Unrelated	Yes	No
	6	Vomiting			Unrelated	Yes	Yes
0368	1	Dehydration			Unrelated	Yes	No
	2	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
	3	Hepatic function abnormal			Unrelated	Yes	No
	4	Pain			Unrelated	Yes	No
	5	Syncope			Unrelated	Yes	No
0369	1	Death			Unrelated	Yes	No
	2	Dyspnoea			Unrelated	Yes	No
	3	Pneumonia			Unrelated	Yes	No
0370	1	Hysterectomy			Unrelated	Yes	No
0374	1	Anaemia			Possibly related	Yes	Yes
0378	1	Tricuspid valve stenosis			Unassessable	Yes	No
0380	1	Abdominal pain			Unlikely related	Yes	No
	2	Bradycardia			Unlikely related	Yes	No
	3	Cholecystitis			Unrelated	Yes	No
	4	Dyspnoea			Unlikely related	Yes	No
	5	Hyperhidrosis			Unlikely related	Yes	No
0381	1	Death			Unrelated	Yes	No
0382	1	Pollakiuria			Unlikely related	Yes	No
	2	Pyrexia			Unlikely related	Yes	No
0385	1	Abdominal pain			Unlikely related	Yes	No
	2	Anaemia			Probably related	Yes	No
	3	Dehydration			Unrelated	No	No
	4	Diarrhoea			Unrelated	No	No
	5	Hypopituitarism			Unlikely related	Yes	No
	6	Nausea			Unrelated	No	No
	7	Thrombocytopenia			Probably related	Yes	No
	8	Vomiting			Unrelated	No	No
0397	1	Headache			Unlikely related	Yes	No
	2	Metastases to liver			Unrelated	Yes	No
	3	Pneumonia			Unrelated	Yes	No
	4	Vomiting			Unlikely related	Yes	No
0398	1	Chest pain			Unrelated	Yes	Yes
	2	Pancytopenia			Probably related	Yes	Yes

表 2.7.4.7-3 死亡例一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0399	1	Abscess drainage			Probably related	Yes	No
	2	Anaemia			Probably related	Yes	No
	3	Carcinoid syndrome			Unrelated	Yes	No
	4	Carcinoid syndrome			Unrelated	Yes	No
	5	Dehydration			Unrelated	Yes	No
	6	Thrombocytopenia			Probably related	Yes	No
0400	1	Hydrocholecystis			Unrelated	Yes	No
	2	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
0405	1	Back pain			Unrelated	Yes	No
	2	Death			Unrelated	Yes	No
	3	Diabetes mellitus			Unrelated	Yes	No
	4	Hepatic failure			Unrelated	Yes	No
0410	1	Ileectomy			Unrelated	Yes	No
	2	Intestinal anastomosis			Unrelated	Yes	No
	3	Intestinal obstruction			Unrelated	Yes	No
	4	Small intestinal obstruction			Unrelated	Yes	No
	5	Small intestinal obstruction			Unrelated	Yes	No
0415	1	Hypoglycaemia			Unrelated	Yes	Yes
	2	Phaeochromocytoma			Unrelated	No	No
	3	Pleural effusion			Unrelated	No	No
0416	1	Myelodysplastic syndrome			Probably related	Yes	Yes
	2	Oesophageal ulcer			Unrelated	Yes	No
0425	1	Abdominal cavity drainage			Unrelated	Yes	No
	2	Death			Unrelated	Yes	No
0427	1	Lower limb fracture			Unrelated	Yes	No
	2	Lower limb fracture			Unrelated	Yes	No
	3	Mastectomy			Unrelated	Yes	No
	4	Metastases to central nervous system			Unrelated	Yes	No
0432	1	Thyroid disorder			Unlikely related	Yes	No
0442	1	Anaemia			Probably related	Yes	No
	2	Blood bilirubin increased			Unrelated	Yes	No
	3	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	4	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	5	Pancytopenia			Probably related	Yes	No

表 2.7.4.7-3 死亡例一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0453	1	Fluid replacement			Unrelated	Yes	Yes
	2	Hepatic embolisation			Unrelated	Yes	Yes
	3	Hepatic embolisation			Unrelated	Yes	Yes
	4	Hospitalisation			Unassessable	Yes	Yes
	5	Hypercalcaemia			Unrelated	Yes	Yes
	6	Metastases to liver			Unrelated	Yes	No
	7	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	8	Pancytopenia			Probably related	Yes	Yes
	9	Pleurisy			Unrelated	Yes	No
	10	Pneumonia			Unrelated	Yes	No
0456	1	Thrombocytopenia			Possibly related	Yes	No
0457	1	Cholelithiasis			Unrelated	Yes	No
	2	Gallbladder operation			Unrelated	Yes	No
0459	1	Meningioma			Unrelated	Yes	No
	2	Metastases to eye			Unrelated	Yes	No
	3	Visual impairment			Unrelated	Yes	No
0462	1	Death			Unrelated	Yes	No
	2	Metastasis			Unrelated	Yes	No
	3	Radiotherapy			Unrelated	Yes	No
0470	1	Myocardial infarction			Unrelated	Yes	No
0473	1	Anaemia			Unlikely related	Yes	No
	2	Anaemia			Possibly related	Yes	No
	3	Apraxia			Unrelated	Yes	No
	4	Death			Unrelated	Yes	No
	5	Gait disturbance			Unrelated	Yes	No
	6	Speech disorder			Unrelated	Yes	No
0475	1	Cachexia			Unrelated	Yes	No
	2	Death			Unrelated	Yes	No
	3	Dehydration			Unrelated	Yes	No
0476	1	Hypotension			Unlikely related	Yes	No
	2	Syncope			Unlikely related	Yes	No
0493	1	Abdominal cavity drainage			Unrelated	Yes	No
	2	Abdominal cavity drainage			Unrelated	Yes	No
	3	Ascites			Unrelated	Yes	Yes
	4	Cerebral infarction			Unrelated	Yes	Yes
	5	Cerebrovascular accident			Unrelated	Yes	Yes
	6	Gastrointestinal haemorrhage			Unrelated	Yes	Yes
	7	Gastrointestinal tube insertion			Unrelated	Yes	Yes
	8	Melaena			Unrelated	Yes	Yes
	9	Oedema			Unrelated	Yes	Yes

表 2.7.4.7-3 死亡例一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0494	1	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
0495	1	Cholelithiasis			Unrelated	Yes	No
	2	Dehydration			Unrelated	Yes	No
	3	Dehydration			Unrelated	Yes	No
	4	Dyspnoea			Unrelated	Yes	No
	5	Pneumonia			Unrelated	Yes	No
	6	Pyrexia			Unrelated	Yes	No
	7	Spinal cordotomy			Unrelated	Yes	No
0496	1	Abdominal pain upper			Unrelated	Yes	No
0497	1	Abdominal pain upper			Unrelated	Yes	Yes
	2	Amnesia			Unrelated	Yes	Yes
	3	Cachexia			Unrelated	Yes	No
	4	Dehydration			Unrelated	Yes	No
	5	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
	6	Fatigue			Unrelated	Yes	Yes
	7	Hepatic function abnormal			Unrelated	Yes	No
	8	Hepatic pain			Unrelated	Yes	Yes
	9	Malaise			Unrelated	Yes	Yes
	10	Nausea			Unrelated	Yes	No
	11	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	12	Pyrexia			Unrelated	Yes	No
	13	Pyrexia			Unrelated	Yes	No
	14	Pyrexia			Unrelated	Yes	Yes
0498	1	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
0499	1	Abdominal cavity drainage			Unrelated	Yes	Yes
	2	Dehydration			Possibly related	Yes	Yes
	3	Pancytopenia			Probably related	Yes	Yes
0500	1	Abdominal pain			Probably related	Yes	No
	2	Acute myeloid leukaemia			Probably related	Yes	No
	3	Anaemia			Probably related	Yes	No
	4	Anaemia			Probably related	Yes	No
	5	Constipation			Unrelated	Yes	No
	6	Constipation			Possibly related	Yes	No
	7	Gastric perforation			Unrelated	Yes	No
	8	Gastrointestinal surgery			Unrelated	Yes	No
	9	Myelodysplastic syndrome			Probably related	Yes	No
	10	Phlebitis			Probably related	Yes	No
	11	Pneumonia			Probably related	Yes	No
	12	Polypectomy			Probably related	Yes	No
	13	Subileus			Unrelated	Yes	No

表 2.7.4.7-3 死亡例一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
	14	Transfusion			Probably related	Yes	No
	15	Transfusion			Probably related	Yes	No
0502	1	Cardiac failure			Unlikely related	Yes	No
	2	Dyspnoea			Unlikely related	Yes	No
	3	Haematuria			Unlikely related	Yes	No
	4	Hospitalisation			Unlikely related	Yes	No
	5	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
0503	1	Death			Unrelated	Yes	No
0505	1	Cachexia			Unrelated	Yes	No
	2	Escherichia infection			Unrelated	Yes	No
	3	Hepatic enzyme increased			Unrelated	Yes	No
	4	Pyrexia			Unrelated	Yes	No
0517	1	Cerebral haemorrhage			Unrelated	Yes	Yes
	2	Deep vein thrombosis			Unrelated	Yes	Yes
	3	Knee arthroplasty			Unrelated	Yes	No
	4	Limb operation			Unrelated	Yes	No
0519	1	Chronic myeloid leukaemia			Unrelated	Yes	No
0521	1	Coronary angioplasty			Unrelated	Yes	No
	2	Death			Unrelated	Yes	Yes
	3	Dyspnoea			Unrelated	Yes	No
	4	Dyspnoea			Unrelated	Yes	No
	5	Myocardial infarction			Unrelated	Yes	No
	6	Pneumothorax			Unrelated	Yes	No
	7	Thoracic operation			Unrelated	Yes	No
	8	Tricuspid valve repair			Unrelated	Yes	No
0523	1	Abdominal pain			Unrelated	Yes	No
	2	Catheter placement			Unrelated	Yes	No
	3	Intestinal operation			Unrelated	Yes	No
	4	Myelodysplastic syndrome			Possibly related	Yes	No
	5	Pancytopenia			Possibly related	Yes	No
	6	Renal impairment			Unrelated	Yes	No
	7	Urosepsis			Unrelated	Yes	No
0524	1	Embolism			Unrelated	Yes	Yes
	2	Thrombosis			Unrelated	Yes	Yes

表 2.7.4.7-3 死亡例一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0525	1	Abscess drainage			Unrelated	Yes	No
	2	Enterostomy			Unrelated	Yes	Yes
	3	Ileal stenosis			Unrelated	Yes	Yes
	4	Intestinal resection			Unrelated	Yes	Yes
	5	Malaise			Unrelated	Yes	Yes
	6	Oedema			Unrelated	Yes	Yes
	7	Oedema			Unrelated	Yes	Yes
0526	1	Anaemia			Unrelated	Yes	Yes
	2	Thrombocytopenia			Unrelated	Yes	Yes
0528	1	Biliary dilatation			Unrelated	Yes	Yes
	2	Endoscopic retrograde cholangiopancreatography			Unrelated	Yes	Yes
0531	1	Cyanosis			Unrelated	Yes	No
	2	Death			Unrelated	Yes	No
	3	Haemorrhage			Unrelated	Yes	No
	4	Pyrexia			Unrelated	Yes	No
0533	1	Anaemia			Unrelated	Yes	No
	2	Endoscopy upper gastrointestinal tract			Unrelated	Yes	No
	3	Gastric haemorrhage			Unrelated	Yes	No
0534	1	Abdominal cavity drainage			Unrelated	Yes	No
	2	Abdominal cavity drainage			Unrelated	Yes	No
	3	Abdominal cavity drainage			Unrelated	Yes	No
0536	1	Headache			Unrelated	Yes	No
	2	Hydrocephalus			Unrelated	Yes	No
	3	Metastases to central nervous system			Unrelated	Yes	No
	4	Nausea			Unrelated	Yes	No
	5	Somnolence			Unrelated	Yes	No
	6	Vomiting			Unrelated	Yes	No
0542	1	Death			Unrelated	Yes	No
0553	1	Pain			Unrelated	Yes	No
0556	1	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
0557	1	Anal fistula			Unrelated	Yes	No
	2	Enterostomy			Unrelated	Yes	No
	3	Intestinal obstruction			Unrelated	Yes	No
	4	Wound dehiscence			Unrelated	Yes	No
0561	1	Hyponatraemia			Unrelated	Yes	No
0563	1	Blood glucose fluctuation			Unrelated	Yes	Yes
0569	1	Cerebral infarction			Unrelated	Yes	Yes
	2	Epilepsy			Unrelated	Yes	Yes
	3	Pneumonia			Unrelated	Yes	Yes

表 2.7.4.7-3 死亡例一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0570	1	Chest pain			Unrelated	Yes	No
	2	Cough			Unrelated	Yes	No
	3	Dyspnoea			Unrelated	Yes	No
	4	Hypoxia			Unrelated	Yes	No
	5	Leukocytosis			Unrelated	Yes	No
	6	Myocardial infarction			Unrelated	Yes	Yes
	7	Productive cough			Unrelated	Yes	No
	8	Tachycardia			Unrelated	Yes	No
0572	1	Intestinal obstruction			Unrelated	Yes	No
0575	1	Adhesiolysis			Unrelated	Yes	Yes
	2	Bladder catheterisation			Unrelated	Yes	Yes
	3	Enterostomy			Unrelated	Yes	Yes
	4	Enterostomy			Unrelated	Yes	Yes
	5	Ileus			Unrelated	Yes	Yes
	6	Nephrostomy			Unrelated	Yes	Yes
	7	Urethral stenosis			Unrelated	Yes	Yes
0577	1	Abdominal pain			Probably related	Yes	No
	2	C-reactive protein increased			Probably related	Yes	No
	3	Choking sensation			Probably related	Yes	No
	4	Feeling abnormal			Probably related	Yes	No
	5	Hypotension			Probably related	Yes	No
	6	Nausea			Probably related	Yes	No
	7	Pyrexia			Probably related	Yes	No
	8	Syncope			Probably related	Yes	No
	9	Tumour lysis syndrome			Probably related	Yes	No
	10	Tumour lysis syndrome			Probably related	Yes	No
	11	Vomiting			Probably related	Yes	No
0579	1	Gastritis			Unrelated	Yes	No
	2	Impaired gastric emptying			Unrelated	Yes	No
	3	Malignant neoplasm progression			Unrelated	Yes	No
	4	Pyrexia			Unrelated	Yes	Yes
0581	1	Cerebrovascular accident			Unrelated	Yes	No
	2	Metastases to central nervous system			Unrelated	Yes	No
	3	Paralysis			Unrelated	Yes	No
	4	Spinal cord injury			Unrelated	Yes	No
0585	1	Dehydration			Probably related	Yes	No
	2	General physical health deterioration			Unrelated	Yes	No
	3	Hypercalcaemia			Probably related	Yes	No
	4	Nausea			Possibly related	Yes	No
	5	Vomiting			Possibly related	Yes	No

表 2.7.4.7-3 死亡例一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0586	1	Cholangitis			Unlikely related	Yes	No
	2	Infection			Unlikely related	Yes	No
	3	Liver function test abnormal			Unlikely related	Yes	No
	4	Pyrexia			Unlikely related	Yes	No
0587	1	Chest pain			Unrelated	Yes	No
	2	Musculoskeletal pain			Unrelated	Yes	No
0588	1	Abdominal discomfort			Unrelated	Yes	No
	2	Abdominal pain			Unlikely related	Yes	No
	3	Abdominal rigidity			Unrelated	Yes	No
	4	Enterostomy			Unrelated	Yes	No
	5	Nausea			Unrelated	Yes	No
	6	Vomiting			Unrelated	Yes	No
0591	1	Cytoreductive surgery			Unrelated	Yes	Yes
	2	Dehydration			Unrelated	Yes	Yes
	3	Diarrhoea			Unrelated	Yes	Yes
	4	Diarrhoea			Unrelated	Yes	Yes
	5	Diarrhoea			Unrelated	Yes	Yes
	6	Electrolyte imbalance			Unrelated	Yes	Yes
	7	Mastectomy			Unrelated	Yes	No
	8	Musculoskeletal chest pain			Unrelated	Yes	No
0594	1	Bone marrow failure			Probably related	Yes	No
	2	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
0595	1	Abdominal pain upper			Unrelated	Yes	No
	2	Cholecystectomy			Unrelated	Yes	No
	3	Hepatic function abnormal			Unrelated	Yes	No
0596	1	Stoma site reaction			Unrelated	Yes	No
0598	1	Death			Unrelated	Yes	No
0599	1	Eye operation			Unrelated	Yes	No
	2	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
0602	1	Cytoreductive surgery			Unrelated	Yes	No
	2	Cytoreductive surgery			Unrelated	Yes	No
	3	Death			Unrelated	Yes	No
	4	Dehydration			Unrelated	Yes	No
	5	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
	6	Vomiting			Unrelated	Yes	No
0604	1	Anaemia			Possibly related	Yes	No
	2	Myelodysplastic syndrome			Possibly related	Yes	No

表 2.7.4.7-3 死亡例一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0605	1	Ascites			Unrelated	Yes	Yes
	2	Calculus bladder			Unrelated	Yes	No
	3	Implant site extravasation			Unrelated	Yes	Yes
	4	Malignant melanoma			Unrelated	Yes	No
	5	Oedema peripheral			Unrelated	Yes	Yes
	6	Renal stone removal			Unrelated	Yes	Yes
0607	1	Ascites			Unrelated	Yes	No
	2	Death			Unrelated	Yes	No
	3	Dyspnoea			Unrelated	Yes	No
	4	General physical health deterioration			Unassessable	Yes	No
	5	Local swelling			Unrelated	Yes	No
	6	Sinus tachycardia			Unrelated	Yes	No
0613	1	Carcinoid syndrome			Unlikely related	Yes	No
	2	Death			Unlikely related	Yes	No
	3	Thrombocytopenia			Unlikely related	Yes	No
0615	1	Death			Unlikely related	Yes	No
0704	1	Anaemia			Possibly related	Yes	Yes
	2	Cerebellar haemorrhage			Unrelated	Yes	Yes
	3	Transfusion			Possibly related	Yes	Yes
0709	1	Venous stent insertion			Unrelated	Yes	No
0715	1	Constipation			Possibly related	Yes	No
	2	Cystitis			Possibly related	Yes	No
	3	Dehydration			Possibly related	Yes	No
	4	Malaise			Possibly related	Yes	No
0716	1	Constipation			Unrelated	Yes	No
	2	Enterostomy			Unrelated	Yes	No
	3	Ileus			Unrelated	Yes	No
	4	Ileus			Unlikely related	No	No
	5	Thoracic cavity drainage			Unrelated	Yes	No
	6	Urosepsis			Unrelated	Yes	No
0718	1	Abdominal cavity drainage			Unrelated	Yes	No
	2	Abdominal cavity drainage			Unrelated	Yes	No
	3	Abdominal pain			Unrelated	Yes	No
	4	Ascites			Unrelated	Yes	No
	5	Ascites			Unlikely related	Yes	No
	6	Ascites			Unrelated	Yes	No
	7	Ascites			Unrelated	Yes	No
	8	Constipation			Unlikely related	Yes	No
	9	Metastatic pain			Unlikely related	Yes	No
	10	Metastatic pain			Unrelated	Yes	No

表 2.7.4.7-3 死亡例一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
	11	Pain			Unrelated	Yes	No
0724	1	Abdominal pain upper			Unrelated	Yes	Yes
	2	Food poisoning			Unrelated	Yes	Yes
	3	Pain			Unrelated	Yes	Yes
0737	1	Atrial fibrillation			Unrelated	Yes	No
	2	Cardiac asthma			Unrelated	Yes	No
	3	Cardiac failure chronic			Unrelated	Yes	No
	4	Coronary artery bypass			Unrelated	Yes	No
	5	Gastrointestinal haemorrhage			Unrelated	Yes	No
	6	Hepatic necrosis			Unrelated	Yes	No
	7	Hypoglycaemia			Unrelated	Yes	No
	8	Jaundice			Unrelated	Yes	No
	9	Localised infection			Unrelated	Yes	No
	10	Oedema			Unrelated	Yes	No
	11	Pancytopenia			Unrelated	Yes	No
	12	Pneumonia			Unrelated	Yes	No
	13	Renal failure			Unrelated	Yes	No
	14	Renal failure			Unrelated	Yes	No
	15	Renal failure			Unrelated	Yes	No
0749	1	Anaemia			Probably related	Yes	No
	2	Transfusion			Probably related	Yes	No
0786	1	Cardiac failure			Unrelated	Yes	No
	2	Haemolysis			Unrelated	Yes	No
	3	Intestinal stent insertion			Unrelated	Yes	No
	4	Pneumonia			Unrelated	Yes	No
	5	Thrombocytopenia			Unrelated	Yes	No
	6	Urinary tract infection			Unrelated	Yes	No
0794	1	Acute leukaemia			Probably related	Yes	Yes
	2	Myelodysplastic syndrome			Probably related	Yes	Yes
0801	1	Abdominal pain			Probably related	Yes	No
	2	Constipation			Unrelated	Yes	Yes
	3	Hypotension			Probably related	Yes	No
	4	Pain			Unrelated	Yes	Yes
	5	Venous stent insertion			Unrelated	Yes	Yes
0803	1	Diarrhoea			Unrelated	No	No
	2	Metastases to lung			Unrelated	Yes	No
0806	1	Cardiac failure			Unrelated	No	No
	2	Deep vein thrombosis			Unrelated	Yes	No
	3	Delirium			Unrelated	Yes	No
	4	Malnutrition			Unrelated	Yes	No

表 2.7.4.7-3 死亡例一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0827	1	Jaundice			Unrelated	Yes	No
	2	Pyrexia			Unrelated	Yes	No
0835	1	Abdominal pain			Unrelated	Yes	No
0841	1	Heart valve replacement			Unrelated	Yes	Yes
	2	Hypotension			Unrelated	Yes	Yes
	3	Neoplasm malignant			Unrelated	Yes	Yes
	4	Pneumonia			Unrelated	Yes	No
0844	1	Hypercalcaemia			Unlikely related	Yes	Yes
	2	Malignant neoplasm progression			Unrelated	Yes	No
	3	Malignant neoplasm progression			Unrelated	Yes	Yes
0850	1	Malaise			Unrelated	Yes	No
	2	Nausea			Unrelated	Yes	No
	3	Vomiting			Unrelated	Yes	No
0857	1	Anaemia			Unrelated	Yes	No
	2	Cancer pain			Unrelated	Yes	No
	3	Cancer pain			Unrelated	Yes	No
	4	Constipation			Unrelated	Yes	No
	5	Constipation			Unrelated	Yes	No
	6	Constipation			Unrelated	Yes	No
	7	Neoplasm progression			Unrelated	Yes	No
	8	Pain			Unrelated	Yes	No
	9	Pain			Unrelated	Yes	No
	10	Pyrexia			Unrelated	Yes	No
0884	1	Anaemia			Unrelated	Yes	No
	2	Atrial fibrillation			Unrelated	Yes	No
	3	Malaise			Unrelated	Yes	No
	4	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	5	Tricuspid valve disease			Unrelated	Yes	No
0886	1	Abdominal pain			Unrelated	Yes	No
	2	Dyspnoea			Unrelated	Yes	No
	3	Jaundice			Unrelated	Yes	No
0887	1	Constipation			Possibly related	Yes	No
	2	Hypercalcaemia			Unrelated	Yes	No
	3	Nausea			Possibly related	Yes	No
0891	1	Biopsy bone marrow			Possibly related	Yes	No
	2	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
	3	Myelodysplastic syndrome			Possibly related	Yes	No

表 2.7.4.7-3 死亡例一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0894	1	Abscess drainage			Unrelated	Yes	No
	2	Colectomy			Unrelated	Yes	No
	3	Gallbladder perforation			Unrelated	Yes	No
	4	Hepatectomy			Unrelated	Yes	No
	5	Hernia			Unrelated	Yes	No
	6	Ileus			Unrelated	Yes	No
	7	Pulmonary sepsis			Unrelated	Yes	No
	8	Pyrexia			Unrelated	Yes	No
0901	1	High frequency ablation			Unrelated	Yes	Yes
	2	Malaise			Unrelated	Yes	Yes
0908	1	Death			Unrelated	Yes	Yes
	2	Decreased appetite			Unrelated	Yes	Yes
	3	Dehydration			Unrelated	Yes	No
	4	Diarrhoea			Unrelated	Yes	Yes
	5	Nausea			Unrelated	Yes	Yes
	6	Vomiting			Unrelated	Yes	Yes
0909	1	Cholelithiasis			Unrelated	Yes	No
	2	Interstitial lung disease			Unrelated	Yes	No
0912	1	Diarrhoea			Probably related	Yes	No
	2	Flushing			Probably related	Yes	No
	3	Malaise			Probably related	Yes	No
0918	1	Condition aggravated			Unlikely related	Yes	No
0920	1	Loss of consciousness			Unlikely related	Yes	No
	2	Malaise			Unlikely related	Yes	No
0926	1	Brain tumour operation			Unrelated	Yes	No
	2	Cerebral ischaemia			Unrelated	Yes	No
	3	Hyponatraemia			Unrelated	Yes	No
	4	Pneumocephalus			Unrelated	Yes	No
	5	Urinary tract infection			Unrelated	Yes	No
0927	1	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
	2	Fatigue			Unrelated	Yes	No
	3	Flushing			Unrelated	Yes	No
	4	Syncope			Unrelated	Yes	No
	5	Vomiting			Unrelated	Yes	No
0932	1	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
0934	1	Pancytopenia			Possibly related	Yes	No

表 2.7.4.7-3 死亡例一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0942	1	Abdominal cavity drainage			Unrelated	Yes	No
	2	Abdominal cavity drainage			Unrelated	Yes	No
	3	Abdominal pain upper			Unrelated	Yes	No
	4	Constipation			Unrelated	Yes	No
	5	Decreased appetite			Unrelated	Yes	No
	6	Malignant neoplasm progression			Unrelated	Yes	No
	7	Pain			Unrelated	Yes	No
	8	Tumour compression			Unrelated	Yes	No
0949	1	Abdominal pain			Unrelated	Yes	No
	2	Malignant neoplasm progression			Unrelated	Yes	No
0952	1	Ascites			Unrelated	Yes	No
	2	Myelodysplastic syndrome			Probably related	Yes	No
	3	Oedema peripheral			Unrelated	Yes	No
	4	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	5	Pulmonary valve replacement			Unrelated	Yes	No
	6	Tricuspid valve replacement			Unrelated	Yes	No
0961	1	Gastric ulcer			Unrelated	Yes	Yes
0964	1	Decreased appetite			Unrelated	Yes	No
	2	Dehydration			Unrelated	Yes	No
	3	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
	4	Malaise			Unrelated	Yes	No
	5	Malignant neoplasm progression			Unlikely related	Yes	No
	6	Nausea			Unrelated	Yes	No
	7	Renal impairment			Unrelated	Yes	No
0965	1	Metastases to central nervous system			Unrelated	Yes	No
0993	1	Atrial fibrillation			Unrelated	Yes	No
	2	Thrombocytopenia			Probably related	Yes	No
	3	Transfusion			Probably related	Yes	No
1007	1	Nausea			Probably related	Yes	Yes
	2	Nausea			Possibly related	Yes	Yes
	3	Pain			Probably related	Yes	Yes
	4	Pain			Possibly related	Yes	Yes
	5	Transient ischaemic attack			Unrelated	Yes	No
	6	Vomiting			Probably related	Yes	Yes
1012	1	Hepatic embolisation			Unrelated	Yes	Yes
	2	Hepatic embolisation			Unrelated	Yes	Yes
	3	Pyrexia			Unrelated	Yes	Yes
	4	Sepsis			Unrelated	Yes	Yes
1013	1	Death			Unrelated	Yes	No
1015	1	Vascular encephalopathy			Unlikely related	Yes	No

表 2.7.4.7-3 死亡例一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
1016	1	Anaemia			Unrelated	Yes	Yes
	2	Blood glucose abnormal			Unrelated	Yes	Yes
	3	Bronchopneumonia			Unrelated	Yes	Yes
	4	Diarrhoea			Unrelated	Yes	Yes
	5	Fall			Unrelated	Yes	No
	6	Injury			Unrelated	Yes	No
	7	Lobar pneumonia			Unrelated	Yes	Yes
	8	Necrolytic migratory erythema			Unrelated	Yes	Yes
	9	Renal failure			Unrelated	Yes	Yes
	10	Rib fracture			Unrelated	No	No
	11	Thrombocytopenia			Unrelated	Yes	Yes
	12	Visual field defect			Unrelated	Yes	No
1024	1	Aspiration pleural cavity			Unrelated	Yes	No
	2	Pleural effusion			Unrelated	Yes	No
	3	Pleural effusion			Unrelated	Yes	No
	4	Thoracic cavity drainage			Unrelated	Yes	No
1046	1	Abdominal pain			Unrelated	Yes	No
1058	1	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	2	Urosepsis			Unlikely related	Yes	No
1066	1	Pancytopenia			Possibly related	Yes	No
1068	1	Death			Possibly related	Yes	No
	2	Hepatic failure			Possibly related	Yes	No
1069	1	Abdominal pain			Unrelated	Yes	No
	2	Abdominal pain			Unrelated	Yes	Yes
	3	Bradycardia			Unrelated	Yes	Yes
	4	Cholangitis			Unrelated	Yes	Yes
	5	Device occlusion			Unrelated	Yes	No
	6	Gastroenteritis			Unrelated	Yes	Yes
	7	Infected neoplasm			Unrelated	Yes	Yes
	8	Nausea			Unrelated	Yes	No
	9	Nausea			Unrelated	Yes	Yes
	10	Pain			Unrelated	Yes	Yes
	11	Pneumonia			Unrelated	Yes	Yes
	12	Pyrexia			Unrelated	Yes	No
	13	Pyrexia			Unrelated	Yes	Yes
	14	Renal impairment			Unrelated	Yes	No
	15	Renal impairment			Unrelated	Yes	No
	16	Vomiting			Unrelated	Yes	No
	17	Vomiting			Unrelated	Yes	Yes
	18	Vomiting			Unrelated	Yes	Yes

表 2.7.4.7-3 死亡例一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
1078	1	Decreased appetite			Possibly related	Yes	Yes
	2	Diarrhoea			Possibly related	Yes	Yes
	3	Nausea			Possibly related	Yes	Yes
	4	Ophthalmic herpes zoster			Possibly related	Yes	Yes
	5	Weight decreased			Possibly related	Yes	Yes
1090	1	Abdominal pain upper			Unrelated	Yes	Yes
	2	Dyspnoea			Unrelated	Yes	Yes
	3	Gastric ulcer perforation			Unrelated	Yes	No
1104	1	Abdominal pain upper			Unrelated	Yes	Yes
	2	Diarrhoea			Unrelated	Yes	Yes
	3	Nausea			Unrelated	Yes	Yes
1105	1	Diarrhoea			Unrelated	Yes	Yes
	2	Pneumonia			Unrelated	Yes	Yes
1117	1	Ascites			Unrelated	Yes	No
	2	Dialysis			Possibly related	Yes	No
	3	Hypercalcaemia			Possibly related	Yes	No
	4	Myocardial infarction			Unrelated	Yes	No
	5	Pancytopenia			Possibly related	Yes	No
	6	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	7	Somnolence			Unrelated	Yes	No
1124	1	Cardiac failure			Unrelated	Yes	No
	2	Cardiac failure			Unlikely related	Yes	No
	3	Cardiac failure			Unrelated	Yes	No
	4	Tricuspid valve replacement			Unrelated	Yes	No
1133	1	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
	2	Hyponatraemia			Unrelated	Yes	No
	3	Pain			Unrelated	Yes	No
	4	Pyrexia			Unrelated	Yes	No
1136	1	Angina pectoris			Probably related	Yes	No
	2	Arthritis			Unrelated	Yes	No
	3	Myelodysplastic syndrome			Probably related	Yes	No
	4	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	5	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	6	Renal haemorrhage			Unrelated	Yes	No
	7	Transfusion			Probably related	Yes	No
1140	1	Abdominal pain			Unrelated	Yes	No
	2	Eating disorder			Unrelated	Yes	No
	3	Hyperbilirubinaemia			Unrelated	Yes	Yes
	4	Ileus			Unrelated	Yes	No
	5	Vascular graft			Unrelated	Yes	No

表 2.7.4.7-3 死亡例一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
1145	1	Thrombocytopenia			Probably related	Yes	No
1146	1	Diarrhoea			Unrelated	Yes	Yes
	2	Pyrexia			Unrelated	Yes	Yes
	3	Vomiting			Unrelated	Yes	Yes
1157	1	Coordination abnormal			Unlikely related	Yes	No
	2	Hydronephrosis			Unrelated	Yes	No
	3	Intestinal obstruction			Unrelated	Yes	No
	4	Intestinal obstruction			Unrelated	Yes	No
	5	Mastitis			Unrelated	Yes	No
1161	1	Confusional state			Unrelated	Yes	No
	2	Pruritus			Unrelated	Yes	No
	3	Pruritus			Unrelated	Yes	No
	4	Tremor			Unrelated	Yes	No
1167	1	Exomphalos			Unrelated	Yes	No
	2	Varicose vein			Unrelated	Yes	Yes
1169	1	Abdominal pain			Unrelated	Yes	No
	2	Abnormal behaviour			Unrelated	Yes	No
	3	Hypercalcaemia			Unrelated	Yes	No
	4	Hypercalcaemia			Unrelated	Yes	No
	5	Jaundice			Unrelated	Yes	No
	6	Pyrexia			Unrelated	Yes	No
	7	Pyrexia			Unrelated	Yes	No
	8	Tumour compression			Unrelated	Yes	No
1172	1	Constipation			Unrelated	Yes	No
	2	Haemoglobin decreased			Unrelated	Yes	No
	3	Malignant neoplasm progression			Unrelated	Yes	No
	4	Oedema peripheral			Unrelated	Yes	No
1176	1	Anaemia			Probably related	Yes	No
	2	Malaise			Probably related	Yes	No
	3	Myelodysplastic syndrome			Probably related	Yes	No
	4	Pain			Probably related	Yes	No
	5	Pain in extremity			Unrelated	Yes	No
	6	Pneumonia			Unlikely related	Yes	No
	7	Vomiting			Unrelated	Yes	No
1186	1	Abdominal pain			Unrelated	Yes	Yes
	2	Malaise			Unrelated	Yes	Yes

表 2.7.4.7-3 死亡例一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
1195	1	Abdominal cavity drainage			Unrelated	Yes	No
	2	Abdominal cavity drainage			Possibly related	Yes	No
	3	Abdominal pain			Probably related	Yes	No
	4	Anaemia			Possibly related	Yes	No
	5	Dizziness			Probably related	Yes	No
	6	Flushing			Probably related	Yes	No
	7	Nausea			Probably related	Yes	No
1197	1	Fatigue			Unrelated	Yes	No
	2	Jaundice			Unrelated	Yes	No
1214	1	Parkinsonism			Unrelated	Yes	No
	2	Thrombocytopenia			Unrelated	Yes	No
1220	1	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
	2	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
	3	Hypocalcaemia			Unrelated	Yes	No
	4	Hypokalaemia			Unrelated	Yes	No
	5	Hypomagnesaemia			Unrelated	Yes	No
	6	Hypophagia			Unrelated	Yes	No
	7	Malaise			Unrelated	Yes	No
	8	Weight decreased			Unrelated	Yes	No
1228	1	Cerebral haemorrhage			Unrelated	Yes	No
	2	Epilepsy			Unrelated	Yes	No
	3	Epilepsy			Unrelated	Yes	No
1232	1	Dehydration			Unrelated	Yes	No
	2	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
	3	Hypotension			Unrelated	Yes	No
	4	Vomiting			Unrelated	Yes	No
1233	1	Cardiac operation			Unrelated	Yes	No
1246	1	Anaemia			Probably related	Yes	Yes
	2	Delirium			Unlikely related	Yes	No
	3	Influenza			Probably related	Yes	Yes
	4	Staphylococcal infection			Probably related	Yes	Yes
	5	Thrombocytopenia			Probably related	Yes	Yes
	6	Thrombosis			Unrelated	Yes	No
	7	Venous stent insertion			Unrelated	Yes	Yes

表 2.7.4.7-3 死亡例一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
1256	1	Abdominal pain upper			Unlikely related	Yes	No
	2	Anaemia			Possibly related	Yes	No
	3	Cough			Unlikely related	Yes	No
	4	Flank pain			Unlikely related	Yes	No
	5	Ileus			Probably related	Yes	No
	6	Malaise			Unlikely related	Yes	No
	7	Pyrexia			Unlikely related	Yes	No
	8	Streptococcal bacteraemia			Probably related	Yes	No
	9	Tumour lysis syndrome			Probably related	Yes	No
1258	1	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
	2	Fatigue			Unrelated	Yes	No
	3	Malaise			Unrelated	Yes	No
1261	1	Pancreaticoduodenectomy			Unrelated	Yes	No
	2	Venous haemorrhage			Unrelated	Yes	No
1267	1	Aneurysm			Unrelated	Yes	Yes
	2	Aneurysm repair			Unrelated	Yes	Yes
	3	Cerebrospinal fluid drainage			Unrelated	Yes	Yes
	4	Cerebrovascular disorder			Unrelated	Yes	No
	5	Pancreaticoduodenectomy			Unrelated	Yes	No
	6	Stent placement			Unrelated	Yes	No
	7	Urosepsis			Unrelated	Yes	Yes
1269	1	Abdominal cavity drainage			Unrelated	Yes	No
	2	Cholecystectomy			Unrelated	Yes	No
	3	Death			Unrelated	Yes	Yes
	4	Malaise			Unrelated	Yes	Yes
	5	Pain			Unrelated	Yes	Yes
1295	1	Cardiac failure			Unrelated	Yes	No
1298	1	Ascites			Unrelated	Yes	Yes
	2	Feeding tube complication			Unrelated	Yes	Yes
	3	Feeding tube complication			Unrelated	Yes	Yes
	4	Gastrointestinal tube insertion			Unrelated	Yes	Yes
	5	Malaise			Unrelated	Yes	Yes
	6	Malaise			Unrelated	Yes	Yes
	7	Nausea			Unrelated	Yes	Yes
	8	Renal failure			Unassessable	Yes	No
	9	Salpingo-oophorectomy			Unrelated	Yes	Yes
	10	Urinary tract infection			Unrelated	Yes	Yes
	11	Vomiting			Unrelated	Yes	Yes
1302	1	Drain placement			Unrelated	Yes	No
	2	Pancytopenia			Probably related	Yes	No

表 2.7.4.7-3 死亡例一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
1324	1	Abdominal pain			Unrelated	Yes	No
	2	Acute kidney injury			Unrelated	Yes	No
	3	Constipation			Unrelated	Yes	No
	4	Delirium			Unrelated	Yes	No
1336	1	Upper gastrointestinal haemorrhage			Unlikely related	Yes	No
1337	1	Metastases to central nervous system			Unrelated	Yes	No
	2	Spinal laminectomy			Unrelated	Yes	Yes
1338	1	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	2	Thrombosis			Unrelated	Yes	No
	3	Transfusion			Probably related	Yes	No
	4	Transfusion			Probably related	Yes	No
1339	1	Ascites			Unrelated	Yes	No
	2	Malaise			Unlikely related	Yes	No
	3	Melaena			Unlikely related	Yes	No
	4	Oedema peripheral			Unrelated	Yes	No
	5	Pain			Unrelated	Yes	No
1341	1	Aspiration			Unrelated	Yes	No
	2	Pneumonia			Unrelated	Yes	No
1343	1	Jaundice cholestatic			Unrelated	Yes	No
	2	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	3	Resuscitation			Unrelated	Yes	No
	4	Stent placement			Unrelated	Yes	No
1347	1	Delirium			Unrelated	Yes	No
	2	Malaise			Unrelated	Yes	No
	3	Nausea			Unrelated	Yes	No
	4	Pain			Unrelated	Yes	No
	5	Syncope			Unlikely related	Yes	No
	6	Urinary retention			Unrelated	Yes	No
1351	1	Haematemesis			Unrelated	Yes	No
	2	Haematemesis			Unlikely related	Yes	No
	3	Melaena			Unrelated	Yes	No
	4	Pulmonary embolism			Unlikely related	Yes	No

<sup>1</sup> Adverse events (AEs) starting after the first treatment are considered treatment emergent.

AEs with incomplete start dates that are insufficient to determine treatment emergence are considered treatment emergent.

(添付資料 5.3.5.2.2 の Listing16.2.7.3 より抜粋, 改変)

表 2.7.4.7-4 重篤な有害事象一覧 (NETTER-1 試験 : SAF, F-1515 群)

Subject ID/ Age/Sex	Any AEs during study (treatment phase)?	Preferred Term <sup>1</sup>	Start date (study day)/ End date (study day) <sup>2</sup>	Duration of AE (days)	Toxicity Grade <sup>3</sup>	SAE/ Criteria <sup>4</sup>	possible cause of event <sup>5</sup>	Did AE lead to premature withdrawal from study	Action taken on treatment (applicable to Lu-DOTA arm only) / Action taken on Sanstatin LAR	Other actions taken	Outcome	
BE01-002/ 51/M	Yes	Abdominal pain	[REDACTED]	(151) (162)	12	3	Yes/3	1	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	Concomitant Medication given	RECOVERED/RES OLVED
	Yes	Vomiting		(151) (162)	12	3	Yes/3	1	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	Concomitant Medication given	RECOVERED/RES OLVED
BE01-005/ 61/M	No	Cholangitis	[REDACTED]	(-38) (-36)	3	2	Yes/3	1	No	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	Concomitant Medication given	RECOVERED/RES OLVED
	Yes	Hepatic encephalopathy		57) 63)	7	3	Yes/3	2	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	Concomitant Medication given Other Action Taken, Other	RECOVERED/RES OLVED
	Yes	Lymphopenia		(31) (346)	316	4	Yes/3	1	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED		RECOVERED/RES OLVED
	Yes	Pneumocystis jirovecii pneumonia		304) (346)	43	3	Yes/3	1	No	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	Concomitant Medication given	RECOVERED/RES OLVED
BE01-006/ 71/M	No	Intervertebral disc protrusion	[REDACTED]	(-22) 128)	150	3	Yes/3	1	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	Concomitant Medication given Other Action Taken, Other	RECOVERED/RES OLVED
DE01-009/ 61/M	Yes	Abdominal pain		(525) (549)	25	3	Yes/3	1	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	Concomitant Medication given Other Action Taken, Other	RECOVERED/RES OLVED
DE01-010/ 61/F	Yes	Abdominal pain	[REDACTED]	(133) (136)	4	2	Yes/3	1	No	DOSE NOT CHANGED/ NOT APPLICABLE	Concomitant Medication given	RECOVERED/RES OLVED
	Yes	Hypokalaemia		(269) (273)	5	2	Yes/6	1	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	Concomitant Medication given	RECOVERED/RES OLVED

表 2.7.4.7-4 重篤な有害事象一覧 (NETTER-1 試験 : SAF, F-1515 群) (続き)

Subject ID/ Age/Sex	Any AEs during study (treatment phase)?	Preferred Term <sup>1</sup>	Start date (study day) End date (study day) <sup>2</sup>	Duration of AE (days)	Toxicity Grade <sup>3</sup>	SAE/ Criteria <sup>4</sup>	possible cause of event <sup>5</sup>	Did AE lead to premature withdrawal from study	Action taken on treatment (applicable to Lu-DOTA arm only) / Action taken on Sanstatin LAR	Other actions taken	Outcome	
DE01-013/ 61/F	Yes	Atrioventricular block second degree	[REDACTED]	(112) 141)	30	3	Yes/3,6	6	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	Other Action Taken, Other	RECOVERED/RES OLVED
	Yes	Device related infection		175) 195)	21	2	Yes/3	6	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	Concomitant Medication given	RECOVERED/RES OLVED
	Yes	Procedural complication		136) 141)	6	3	Yes/3	6	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	Other Action Taken, Other	RECOVERED/RES OLVED
DE04-002/ 61/M	Yes	Cholestasis	[REDACTED]	28) (44)	17	3	Yes/3	1	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED		RECOVERED/RES OLVED WITH SEQUELAE
	Yes	Inferior vena cava syndrome		28) (44)	17	3	Yes/3	1	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED		RECOVERED/RES OLVED WITH SEQUELAE
DE05-003/ 51/M	Yes	Limb traumatic amputation	[REDACTED]	(378) (378)	1	4	Yes/3	6	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	Concomitant Medication given Non-drug Therapy Given, Other Action Taken, Other	RECOVERED/RES OLVED WITH SEQUELAE
DE05-006/ 71/F	Yes	Diffuse large B-cell lymphoma	[REDACTED]	(490)		4	Yes/3,6	3	Yes	DOSE NOT CHANGED/ DRUG WITHDRAWN	Concomitant Medication given Non-drug Therapy Given	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
ES01-008/ 71/M	No	Diarrhoea	[REDACTED]	-83) 54)	137	3	Yes/3	1	No	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	Concomitant Medication given	RECOVERED/RES OLVED
	No	Gastrointestinal infection	[REDACTED]	-59) -48)	12	3	Yes/3	1	No	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	Concomitant Medication given	RECOVERED/RES OLVED
	Yes	General physical health deterioration	[REDACTED]	54)		5	Yes/1	1	Yes	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED		FATAL
FR02-002/ 51/M	Yes	Pyrexia	[REDACTED]	(120) (121)	2	1	Yes/3	6	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED		RECOVERED/RES OLVED
FR04-003/ 61/M	Yes	Lymphopenia	[REDACTED]	228)		3	Yes/6	2	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED		NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

表 2.7.4.7-4 重篤な有害事象一覧 (NETTER-1 試験 : SAF, F-1515 群) (続き)

Subject ID/ Age/Sex	Any AEs during study (treatment or follow-up phase)?	Preferred Term <sup>1</sup>	Start date (study day)/ End date (study day) <sup>2</sup>	Duration of AE (days)	Toxicity Grade <sup>3</sup>	SAE/ Criteria <sup>4</sup>	possible cause of event <sup>5</sup>	Did AE lead to premature withdrawal from study	Action taken on treatment (applicable to Lu-DOTA arm only) / Action taken on Sanstatin LAR	Other actions taken	Outcome
FR06-004/ 71/M	Yes	Coronary artery bypass	(759) (777)	19	3	Yes/3	1	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED		RECOVERED/RES OLVED
	Yes	Silent myocardial infarction	734) (755)	22	3	Yes/3	6	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	Other Action Taken, Other	RECOVERED/RES OLVED
FR06-007/ 81/M	Yes	Femur fracture	(43) (57)	15	3	Yes/3	6	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	Other Action Taken, Other	RECOVERED/RES OLVED WITH SEQUELAE
	Yes	Fluid retention	(224)		3	Yes/3	1	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED		NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	No	Malignant neoplasm progression	(240)		5	Yes/1,3	1	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	Concomitant Medication given	FATAL
	No	Pain in extremity	-54) -51)	4	2	Yes/3	1	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED		RECOVERED/RES OLVED
IT01-001/ 51/M	Yes	Acute myocardial infarction	(703) (751)	49	3	Yes/3	1	No	NOT APPLICABLE/ DRUG INTERRUPTED	Concomitant Medication given, Concomit ant Medication discontinued Other Action Taken, Other	RECOVERED/RES OLVED WITH SEQUELAE
IT05-004/ 71/M	Yes	Refractory cytopenia with multilineage dysplasia	(246)		3	Yes/6	2	Yes	DRUG WITHDRAWN/ DRUG WITHDRAWN		NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	Yes	Respiratory tract infection	(469) (472)	4	3	Yes/3	2	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	Concomitant Medication given	RECOVERED/RES OLVED
PT02-001/ 61/M	Yes	Syncope	1) 1)	1	3	Yes/6	2	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	Concomitant Medication given	RECOVERED/RES OLVED
	Yes	Vomiting	1) 1)	1	1	Yes/6	2	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	Concomitant Medication given	RECOVERED/RES OLVED

表 2.7.4.7-4 重篤な有害事象一覧 (NETTER-1 試験 : SAF, F-1515 群) (続き)

Subject ID/ Age/Sex	Any AEs during study (treatment or follow-up phase)?	Preferred Term <sup>1</sup>	Start date (study day)/ End date (study day) <sup>2</sup>	Duration of AE (days)	Toxicity Grade <sup>3</sup>	SAE/ Criteria <sup>4</sup>	possible cause of event <sup>5</sup>	Did AE lead to premature withdrawal from study	Action taken on treatment (applicable to Lu-DOTA arm only) / Action taken on Sanstatin LAR	Other actions taken	Outcome
UK01-002/ 61/F	Yes	Acute prerenal failure	(31)	47	3	Yes/3	6	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	Concomitant Medication given, Concomit ant Medication discontinued Non-drug Therapy Given	RECOVERED/RES OLVED
	Yes	Clostridium difficile infection	(392)		3	Yes/6	6	No	DOSE NOT CHANGED/ DRUG INTERRUPTED	Concomitant Medication given	RECOVERED/RES OLVED
	Yes	Intestinal obstruction	(354)		3	Yes/3	2	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	Other Action Taken, Other	RECOVERED/RES OLVED
UK01-007/ 61/M	Yes	Acute kidney injury	(69)	45	5	Yes/1	5	Yes	DRUG WITHDRAWN/ DRUG WITHDRAWN	Other Action Taken, Other	FATAL
	Yes	Complication of device insertion	(69)	45	5	Yes/1	1	Yes	DRUG WITHDRAWN/ DRUG WITHDRAWN	Concomitant Medication given Other Action Taken, Other	FATAL
	No	Fall	(-17)	2	3	Yes/3	5	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED		RECOVERED/RES OLVED
	No	Intestinal stent insertion	(-11)	6	2	Yes/3	1	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	Other Action Taken, Other	RECOVERED/RES OLVED
	Yes	Sepsis	(69)	45	5	Yes/1	1	Yes	DRUG WITHDRAWN/ DRUG WITHDRAWN	Concomitant Medication given	FATAL
	Yes	Tumour invasion	(37)		2	Yes/3	1	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	Concomitant Medication given Other Action Taken, Other	UNKNOWN
	Yes	Acute kidney injury	(171)	27	3	Yes/3	2	No	DRUG WITHDRAWN/ DOSE NOT CHANGED	Non-drug Therapy Given	RECOVERED/RES OLVED
Yes	Device occlusion	(171)	27	3	Yes/3	1	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	Other Action Taken, Other	RECOVERED/RES OLVED	
UK05-001/ 71/M	Yes	General physical health deterioration	(120)	32	5	Yes/1,3	1	No	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE		FATAL

表 2.7.4.7-4 重篤な有害事象一覧 (NETTER-1 試験 : SAF, F-1515 群) (続き)

Subject ID/ Age/Sex	Any AEs during study (treatment or follow-up phase)?	Preferred Term <sup>1</sup>	Start date (study day) End date (study day) <sup>2</sup>	Duration of AE (days)	Toxicity Grade <sup>3</sup>	SAE/ Criteria <sup>4</sup>	possible cause of event <sup>5</sup>	Did AE lead to premature withdrawal from study	Action taken on treatment (applicable to Lu-DOTA arm only) / Action taken on Sanstatin LAR	Other actions taken	Outcome
UK07-001/ 41/F	Yes	Cholecystitis	(470) (473)	4	3	Yes/3	3	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	Concomitant Medication given	RECOVERED/RES OLVED WITH SEQUELAE
	Yes	Gastritis	(466)		3	Yes/3	1	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	Concomitant Medication given	RECOVERING/RE SOLVING
US01-008/ 71/M	Yes	Acute kidney injury	(55) (635)	581	1	Yes/6	2	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED		RECOVERED/RES OLVED
	Yes	Oesophageal adenocarcinoma	(592) (768)	177	5	Yes/1	1	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	Other Action Taken, Other	FATAL
US02-001/ 61/M	Yes	Malignant neoplasm progression	(768) (843)	76	5	Yes/1,3	1	No	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	Concomitant Medication given	FATAL
US07-002/ 71/M	Yes	Delirium	(174) (175)	2	3	Yes/3	1	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED		RECOVERED/RES OLVED
	Yes	Neutropenia	(158) (165)	8	4	Yes/6	2	No	DOSE REDUCED/ DOSE NOT CHANGED		RECOVERED/RES OLVED
US08-015/ 61/F	Yes	Refractory cytopenia with unilineage dysplasia	(448)		4	Yes/2,6	2	No	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	Other Action Taken, Other	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
US10-001/ 51/F	Yes	Ascites	(85) 408)	324	3	Yes/6	2	Yes	DRUG WITHDRAWN/ DRUG WITHDRAWN	Concomitant Medication given Non-drug Therapy Given, Other Action Taken, Other	RECOVERED/RES OLVED
US10-003/ 71/F	Yes	Acute kidney injury	(9) (178)	170	2	Yes/6	2	No	DRUG WITHDRAWN/ DOSE NOT CHANGED		RECOVERED/RES OLVED
US13-006/ 41/F	Yes	Anxiety	(198) (199)	2	3	Yes/3	5	No	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED		RECOVERED/RES OLVED
US13-023/ 61/F	Yes	Hepatocellular injury	(58) (77)	20	3	Yes/6	6	No	DRUG INTERRUPTED/ DRUG INTERRUPTED		RECOVERED/RES OLVED
US13-040/ 61/M	Yes	Dehydration	(114) (116)	3	3	Yes/3	2	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	Non-drug Therapy Given	RECOVERED/RES OLVED
	Yes	Dehydration	(353) (357)	5	3	Yes/3	2	No	NOT APPLICABLE/ DRUG WITHDRAWN	Non-drug Therapy Given	RECOVERED/RES OLVED
	Yes	Malignant neoplasm progression	(359) (359)	1	5	Yes/1	1	Yes	NOT APPLICABLE/ DRUG WITHDRAWN		FATAL

表 2.7.4.7-4 重篤な有害事象一覧 (NETTER-1 試験 : SAF, F-1515 群) (続き)

Subject ID/ Age/Sex	Any AEs during study (treatment phase)?	Preferred Term <sup>1</sup>	Start date (study day)/ End date (study day) <sup>2</sup>	Duration of AE (days)	Toxicity Grade <sup>3</sup>	SAE/ Criteria <sup>4</sup>	possible cause of event <sup>5</sup>	Did AE lead to premature withdrawal from study	Action taken on treatment (applicable to Lu-DOTA arm only) / Sanstatin LAR	Other actions taken	Outcome
US13-044/ 51/M	Yes	Angina pectoris	(518) (520)	3	2	Yes/3	1	No	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	Non-drug Therapy Given	RECOVERED/RES OLVED
	No	Acute respiratory failure	(-72) (-62)	11	3	Yes/3,6	6	No	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	Concomitant Medication given	RECOVERED/RES OLVED
US14-001/ 61/M	No	Atrial flutter	(-119) (-117)	3	3	Yes/3	6	No	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	Concomitant Medication given Non-drug Therapy Given	RECOVERED/RES OLVED
	No	Atrial flutter	(-71) (-70)	2	3	Yes/6	1	No	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	Concomitant Medication given	RECOVERED/RES OLVED
	No	Blood bilirubin increased	(-121) (-117)	5	3	Yes/3	1	No	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	Other Action Taken, Other	RECOVERED/RES OLVED
	No	Cholangitis acute	(-72) (-62)	11	3	Yes/3,6	1	No	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	Concomitant Medication given Other Action Taken, Other	RECOVERED/RES OLVED
	No	Cholangitis acute	(-26) (-25)	2	3	Yes/3	1	No	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	Other Action Taken, Other	RECOVERED/RES OLVED
	Yes	Femur fracture	(349) (353)	5	3	Yes/3	6	No	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	Non-drug Therapy Given	RECOVERED/RES OLVED
	No	Hepatic encephalopathy	(-72) (-62)	11	3	Yes/3	1	No	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE		RECOVERED/RES OLVED
	No	Malignant neoplasm progression	(-119) (-117)	3	2	Yes/3	1	No	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE		RECOVERED/RES OLVED
	No	Sepsis	(-121) (-117)	5	3	Yes/3	5	No	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	Concomitant Medication given	RECOVERED/RES OLVED
	No	Sepsis	(-26) (-25)	2	3	Yes/3	1	No	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	Concomitant Medication given	RECOVERED/RES OLVED
US14-002/ 71/F	Yes	Diverticulitis	(267) (269)	3	3	Yes/3	1	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	Concomitant Medication given	RECOVERED/RES OLVED
	Yes	Injection site hypersensitivity	(572) (629)	58	2	Yes/3	2	Yes	NOT APPLICABLE/ DRUG WITHDRAWN	Other Action Taken, Other	RECOVERED/RES OLVED

表 2.7.4.7-4 重篤な有害事象一覧 (NETTER-1 試験 : SAF, F-1515 群) (続き)

Subject ID/ Age/Sex	Any AEs during study (treatment phase)?	Preferred Term <sup>1</sup>	Start date (study day) End date (study day) <sup>2</sup>	Duration of AE (days)	Toxicity Grade <sup>3</sup>	SAE/ Criteria <sup>4</sup>	possible cause of event <sup>5</sup>	Did AE lead to premature withdrawal from study	Action taken on treatment (applicable to Lu-DOTA arm only) / Action taken on Sanstatin LAR	Other actions taken	Outcome
US14-013/ 61/M	Yes	Acute respiratory failure	(109)	2	5	Yes/1,3	1	Yes	DRUG WITHDRAWN/ DRUG WITHDRAWN		FATAL
	Yes	Cardiac arrest	(109)	2	5	Yes/1	1	Yes	DRUG WITHDRAWN/ DRUG WITHDRAWN	Concomitant Medication given	FATAL
	Yes	Haematochezia	(108)		3	Yes/3	1	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED		NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	Yes	Shock	(109)	2	5	Yes/1,3	1	Yes	DRUG WITHDRAWN/ DRUG WITHDRAWN		FATAL
US14-020/ 61/F	No	Abdominal pain upper	(-51)	4	3	Yes/3	1	No	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	Concomitant Medication given	RECOVERED/RES OLVED
	No	Nausea	(-51)	4	3	Yes/3	1	No	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	Concomitant Medication given	RECOVERED/RES OLVED
US14-023/ 61/F	Yes	Cough	(29)	23	3	Yes/3	1	No	DRUG WITHDRAWN/ DRUG INTERRUPTED	Concomitant Medication given	RECOVERED/RES OLVED
	Yes	Pulmonary embolism	(34)		3	Yes/3	1	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	Concomitant Medication given	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	No	Sepsis	(-80)	11	3	Yes/3	1	No	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	Concomitant Medication given	RECOVERED/RES OLVED
	Yes	Small intestinal obstruction	(29)	23	3	Yes/3	1	No	DOSE NOT CHANGED/ DOSE NOT CHANGED	Non-drug Therapy Given	RECOVERED/RES OLVED
No	Urinary tract infection	(-80)	11	3	Yes/3	1	No	NOT APPLICABLE/ UNKNOWN	Concomitant Medication given	RECOVERED/RES OLVED	

<sup>1</sup> AEs are coded using MedDRA 18.0.

<sup>2</sup> Study day is relative to first day of study medication

<sup>3</sup> 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe, 4=Threatening/disabling, 5=Death

<sup>4</sup> SAE: Serious AE 1=Death, 2=Life-threatening, 3=Involved or prolonged hospitalization, 4=Congenital anomaly, 5=Persistent or significant disability or incapacity, 6=Significant from a medical standpoint

<sup>5</sup> 1=Pre-existing/underlying disease, 2=Study treatment, 3=Other treatment, 4=Protocol-related procedure, 5=Unknown, 6=Other

Data cutoff date 30JUNE2016

(添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.7.4 より抜粋, 改変)

表 2.7.4.7-5 重篤な有害事象一覧 (NETTER-1 試験 : SAF, 対照群)

Subject ID/ Age/Sex	Any AEs during study (treatment or follow-up phase)?	Preferred Term <sup>1</sup>	Start date (study day) End date (study day) <sup>2</sup>	Duration of AE (days)	Toxicity Grade <sup>3</sup>	SAE/ Criteria <sup>4</sup>	possible cause of event <sup>5</sup>	Did AE lead to premature withdrawal from study	Action taken on treatment (applicable to Lu-DOTA arm only) / Action taken on Sanstatin LAR	Other actions taken	Outcome
ES02-005/ 61/F	Yes	Neoplasm progression	(244) (262)	19	5	Yes/1	1	No	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	Concomitant Medication given Other Action Taken, Other	FATAL
FR03-003/ 41/F	Yes	Cholecystitis acute	(237) (250)	14	3	Yes/3	2	No	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	Other Action Taken, Other	RECOVERED/RES OLVED
FR06-001/ 51/F	No	Musculoskeletal chest pain	(-5) (1)	6	3	Yes/3	6	No	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	Concomitant Medication given	RECOVERED/RES OLVED
	Yes	Small intestinal obstruction	(185) (191)	7	2	Yes/3	1	No	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	Concomitant Medication given	RECOVERED/RES OLVED
FR06-003/ 71/M	Yes	Thrombotic cerebral infarction	(52) (105)	54	3	Yes/3,5	1	Yes	NOT APPLICABLE/ DRUG WITHDRAWN	Concomitant Medication given	RECOVERED/RES OLVED WITH SEQUELAE
FR06-009/ 81/F	No	General physical health deterioration	(-13)		3	Yes/3	1	No	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	Concomitant Medication discontinued	RECOVERED/RES OLVED
	Yes	General physical health deterioration	(5) (10)	6	3	Yes/3	1	No	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	Concomitant Medication given	RECOVERED/RES OLVED
IT09-005/ 71/F	Yes	Malignant neoplasm progression	(469) (485)	17	5	Yes/1,3	1	Yes	NOT APPLICABLE/ DRUG WITHDRAWN	Other Action Taken, Other	FATAL
IT09-006/ 71/F	Yes	Haemorrhage intracranial	(333) (345)	13	3	Yes/3	1	No	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	Concomitant Medication given	RECOVERED/RES OLVED WITH SEQUELAE
UK01-004/ 61/F	Yes	Hyperuricaemia			4	Yes/6	5	No	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED		RECOVERED/RES OLVED
UK03-001/ 61/F	No	Abdominal pain	(-100) (-89)	12	3	Yes/3	1	No	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	Other Action Taken, Other	RECOVERED/RES OLVED
	No	Asthenia	(-100) (-89)	12	3	Yes/3	1	No	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	Other Action Taken, Other	RECOVERED/RES OLVED
	No	Pain in extremity	(-100) (-89)	12	3	Yes/3	1	No	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	Other Action Taken, Other	RECOVERED/RES OLVED

表 2.7.4.7-5 重篤な有害事象一覧 (NETTER-1 試験 : SAF, 対照群) (続き)

Subject ID/ Age/Sex	Any AEs during study (treatment or follow-up phase)?	Preferred Term <sup>1</sup>	Start date (study day)/ End date (study day) <sup>2</sup>	Duration of AE (days)	Toxicity Grade <sup>3</sup>	SAE/ Criteria <sup>4</sup>	possible cause of event <sup>5</sup>	Did AE lead to premature withdrawal from study	Action taken on treatment (applicable to Lu-DOTA arm only) / Action taken on Sanstatin LAR	Other actions taken	Outcome
UK04-001/ 71/F	Yes	Abdominal pain lower	(478)		3	Yes/3	1	No	NOT APPLICABLE/ DRUG INTERRUPTED	Concomitant Medication given	RECOVERING/RE SOLVING
	Yes	Carcinoid crisis	(50) (359)	310	3	Yes/3	2	No	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED		RECOVERED/RES OLVED
	Yes	Malignant neoplasm progression	(156) (536)	381	5	Yes/1,3	1	Yes	NOT APPLICABLE/ DRUG WITHDRAWN		FATAL
UK04-004/ 51/F	Yes	Acute kidney injury	(47)		5	Yes/1	1	Yes	NOT APPLICABLE/ DRUG WITHDRAWN		FATAL
	Yes	Anal haemorrhage	(47)		1	Yes/3	6	No	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	Other Action Taken, Other	RECOVERED/RES OLVED
UK04-006/ 51/M	Yes	Anaemia	(56)		1	Yes/3	1	No	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	Other Action Taken, Other	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	Yes	Diarrhoea	(56)		2	Yes/3	1	No	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE		NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	Yes	General physical health deterioration	(64) (65)	2	5	Yes/1,3	1	Yes	NOT APPLICABLE/ DRUG WITHDRAWN		FATAL
	Yes	Oesophagitis	(56)		2	Yes/3	1	No	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	Other Action Taken, Other	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	Yes	Syncope	(56)		1	Yes/3	1	No	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED		NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
UK05-003/ 71/M	Yes	Malignant neoplasm progression	(48) (63)	16	5	Yes/1,3	1	Yes	NOT APPLICABLE/ DRUG WITHDRAWN		FATAL
	Yes	Malignant neoplasm progression	(48) (63)	16	5	Yes/1,3	1	Yes	NOT APPLICABLE/ DRUG WITHDRAWN		FATAL
	Yes	Renal impairment	(22) (25)	4	2	Yes/3	1	No	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	Other Action Taken, Other	RECOVERED/RES OLVED
	Yes	Vomiting	(45) (63)	19	5	Yes/1	1	Yes	NOT APPLICABLE/ DRUG WITHDRAWN		FATAL
US01-007/ 31/M	No	Biliary tract infection	(-38) (-34)	5	3	Yes/3	1	No	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	Concomitant Medication given	RECOVERED/RES OLVED

表 2.7.4.7-5 重篤な有害事象一覧 (NETTER-1 試験 : SAF, 対照群) (続き)

Subject ID/ Age/Sex	Any AEs during study (treatment or follow-up phase)?	Preferred Term <sup>1</sup>	Start date (study day)/ End date (study day) <sup>2</sup>	Duration of AE (days)	Toxicity Grade <sup>3</sup>	SAE/ Criteria <sup>4</sup>	possible cause of event <sup>5</sup>	Did AE lead to premature withdrawal from study	Action taken on treatment (applicable to Lu-DOTA arm only) / Action taken on Sanstatin LAR	Other actions taken	Outcome
US02-008/ 51/M	Yes	Duodenal obstruction	[REDACTED] (104) 128)	25	3	Yes/3	1	No	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	Concomitant Medication given Non-drug Therapy Given, Other Action Taken, Other	RECOVERED/RES OLVED
	Yes	Nausea	[REDACTED] (130) 132)	3	3	Yes/3	6	No	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	Concomitant Medication given Non-drug Therapy Given	RECOVERED/RES OLVED
	Yes	Vomiting	[REDACTED] (130) 132)	3	2	Yes/3	6	No	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	Concomitant Medication given	RECOVERED/RES OLVED
US04-002/ 61/M	Yes	Gastrointestinal obstruction	[REDACTED] (15) 20)	6	3	Yes/3	1	Yes	NOT APPLICABLE/ DRUG WITHDRAWN		RECOVERED/RES OLVED WITH SEQUELAE
US05-004/ 41/M	Yes	Generalised oedema	[REDACTED] (48) (111)	64	5	Yes/1,3	1	Yes	NOT APPLICABLE/ DRUG WITHDRAWN		FATAL
US08-008/ 61/M	Yes	Basal cell carcinoma	[REDACTED] (156) (273)	118	2	Yes/6	5	No	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	Other Action Taken, Other	RECOVERED/RES OLVED WITH SEQUELAE
	Yes	Malignant bowel obstruction	[REDACTED] (336) 349)	14	3	Yes/3	1	No	NOT APPLICABLE/ UNKNOWN	Concomitant Medication given	RECOVERED/RES OLVED
US08-012/ 61/F	Yes	Arteriospasm coronary	[REDACTED] (51) (69)	19	4	Yes/ 2,3,5,6	1	Yes	NOT APPLICABLE/ DRUG WITHDRAWN	Concomitant Medication given Other Action Taken, Other	RECOVERED/RES OLVED
US09-003/ 51/M	Yes	Malignant neoplasm progression	[REDACTED] (56) (68)	13	5	Yes/1	1	Yes	NOT APPLICABLE/ DRUG WITHDRAWN		FATAL
US11-005/ 51/M	Yes	Small intestinal obstruction	[REDACTED] (53) (79)	27	4	Yes/3	1	No	NOT APPLICABLE/ DRUG WITHDRAWN	Concomitant Medication given Non-drug Therapy Given	RECOVERED/RES OLVED WITH SEQUELAE

表 2.7.4.7-5 重篤な有害事象一覧 (NETTER-1 試験 : SAF, 対照群) (続き)

Subject ID/ Age/Sex	Any AEs during study (treatment phase)?	Preferred Term <sup>1</sup>	Start date (study day) End date (study day) <sup>2</sup>	Duration of AE (days)	Toxicity Grade <sup>3</sup>	SAE/ Criteria <sup>4</sup>	possible cause of event <sup>5</sup>	Did AE lead to premature withdrawal from study	Action taken on treatment (applicable to Lu-DOTA arm only) / Action taken on Sanstatin LAR	Other actions taken	Outcome
US11-007/ 71/F	Yes	Ascites	(26) 135)	110	2	Yes/3	6	No	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED		RECOVERED/RES OLVED
	No	Diarrhoea	-45) (31)	76	3	Yes/3	1	No	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	Concomitant Medication given	RECOVERED/RES OLVED
US11-011/ 71/F	Yes	Limb injury	59) (112)	54	4	Yes/3	6	No	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	Concomitant Medication given	RECOVERED/RES OLVED
US12-006/ 61/M	Yes	Ileus	463) 466)	4	3	Yes/3	1	No	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	Other Action Taken, Other	RECOVERED/RES OLVED
US12-008/ 61/M	Yes	Dehydration	153) 154)	2	3	Yes/3	6	No	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	Other Action Taken, Other	RECOVERED/RES OLVED
	Yes	Impaired gastric emptying	(365)		3	Yes/3	2	No	NOT APPLICABLE/ DRUG INTERRUPTED		NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
	Yes	Muscular weakness	(370) (371)	2	3	Yes/3	1	No	NOT APPLICABLE/ DRUG WITHDRAWN	Other Action Taken, Other	RECOVERED/RES OLVED
	Yes	Muscular weakness	(376)		3	Yes/3	1	No	NOT APPLICABLE/ DRUG WITHDRAWN	Other Action Taken, Other	RECOVERING/RE SOLVING
US12-019/ 71/M	Yes	Transient global amnesia	(242) (244)	3	2	Yes/3	6	No	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	Other Action Taken, Other	RECOVERED/RES OLVED
US13-017/ 61/F	Yes	Abdominal pain lower	29) (50)	22	3	Yes/3	1	No	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	Other Action Taken, Other	RECOVERED/RES OLVED
US13-025/ 61/F	Yes	Abdominal pain	15) 19)	5	3	Yes/3	1	No	NOT APPLICABLE/ NOT APPLICABLE	Concomitant Medication given Other Action Taken, Other	RECOVERED/RES OLVED
US13-034/ 51/F	Yes	Malignant neoplasm progression	(163) (163)	1	5	Yes/1	1	Yes	NOT APPLICABLE/ DRUG WITHDRAWN		FATAL

表 2.7.4.7-5 重篤な有害事象一覧 (NETTER-1 試験 : SAF, 対照群) (続き)

Subject ID/ Age/Sex	Any AEs during study (treatment or follow-up phase)?	Preferred Term <sup>1</sup>	Start date (study day)/ End date (study day) <sup>2</sup>	Duration of AE (days)	Toxicity Grade <sup>3</sup>	SAE/ Criteria <sup>4</sup>	possible cause of event <sup>5</sup>	Did AE lead to premature withdrawal from study	Action taken on treatment (applicable to Lu-DOTA arm only) / Action taken on Sanstatin LAR	Other actions taken	Outcome
US14-005/ 71/F	Yes	Cardiac failure congestive	(86) (89)	4	3	Yes/3	1	No	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	Concomitant Medication given	RECOVERED/RES OLVED
	Yes	Pleural effusion	(86) (89)	4	2	Yes/3	1	No	NOT APPLICABLE/ DOSE NOT CHANGED	Non-drug Therapy Given	RECOVERED/RES OLVED

<sup>1</sup> AEs are coded using MedDRA 18.0.

<sup>2</sup> Study day is relative to first day of study medication

<sup>3</sup> 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe, 4=Threatening/disabling, 5=Death

<sup>4</sup> SAE: Serious AE 1=Death, 2=Life-threatening, 3=Involved or prolonged hospitalization, 4=Congenital anomaly, 5=Persistent or significant disability or incapacity, 6=Significant from a medical standpoint

<sup>5</sup> 1=Pre-existing/underlying disease, 2=Study treatment, 3=Other treatment, 4=Protocol-related procedure, 5=Unknown, 6=Other

Data cutoff date 30JUNE2016

(添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.7.4 より抜粋, 改変)

表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0001	1	Ovarian operation			Unrelated	Yes	No
0002	1	Clavicle fracture			Unrelated	Yes	No
	2	Mastectomy			Unrelated	Yes	No
0009	1	Abortion spontaneous			Unrelated	Yes	No
	2	Oophorectomy			Unrelated	Yes	No
	3	Pain			Unrelated	Yes	Yes
	4	Weight decreased			Unrelated	Yes	Yes
0012	1	Adrenocortical insufficiency acute			Unrelated	Yes	No
	2	Arrhythmia			Unrelated	Yes	No
	3	Cushing's syndrome			Unrelated	Yes	Yes
	4	Pancytopenia			Possibly related	Yes	No
	5	Pseudomonas infection			Unrelated	Yes	No
	6	Thrombocytopenic purpura			Possibly related	Yes	No
	7	Urinary tract infection			Unrelated	Yes	No
0015	1	Contusion			Unrelated	Yes	No
	2	Fall			Unrelated	Yes	No
	3	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
0016	1	Abdominal pain upper			Unrelated	Yes	Yes
	2	Abdominal pain upper			Probably related	Yes	Yes
	3	Cerebral haemorrhage			Unrelated	Yes	No
	4	Hepatic haemorrhage			Unrelated	Yes	No
	5	Hyponatraemia			Unrelated	Yes	No
	6	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	7	Respiratory tract infection bacterial			Unlikely related	Yes	No
	8	Traumatic haematoma			Unrelated	Yes	No
0019	1	Aspartate aminotransferase increased			Unrelated	Yes	No
	2	Blood alkaline phosphatase increased			Unrelated	Yes	No
	3	Blood bilirubin increased			Unrelated	Yes	No
	4	Death			Unrelated	Yes	No
	5	Gastrointestinal tube insertion			Unrelated	Yes	No
	6	Hepatic failure			Unrelated	Yes	No
	7	Weight decreased			Unrelated	Yes	No
0020	1	Gastric banding			Unrelated	Yes	No
	2	Gastrointestinal surgery			Unrelated	Yes	No
	3	Localised infection			Unlikely related	Yes	No
	4	Nephrolithiasis			Unrelated	Yes	No
	5	Skin neoplasm excision			Unrelated	Yes	No

表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0021	1	Cholecystectomy			Unrelated	Yes	Yes
	2	High frequency ablation			Unrelated	Yes	Yes
	3	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	4	Tumour pain			before trt	No	No
0022	1	Anaemia			Probably related	Yes	No
	2	Death			Unassessable	Yes	No
	3	Hepatic enzyme abnormal			Unrelated	Yes	No
	4	Hypercalcaemia			Unrelated	Yes	No
	5	Thrombocytopenia			Probably related	Yes	No
	6	Tumour pain			Unrelated	Yes	No
0024	1	Clostridial infection			Unlikely related	Yes	No
	2	Leukopenia			Possibly related	Yes	No
	3	Pancytopenia			Possibly related	Yes	No
	4	Renal disorder			Unrelated	Yes	No
	5	Thrombocytopenia			Possibly related	Yes	No
0026	1	Renal impairment			Possibly related	Yes	No
0030	1	Ascites			Unrelated	Yes	No
	2	Carcinoid syndrome			Unrelated	Yes	No
	3	Haemoptysis			Unlikely related	Yes	No
	4	Intra-abdominal haematoma			Unrelated	Yes	No
	5	Pulmonary valve incompetence			Unrelated	Yes	No
	6	Salpingo-oophorectomy			Unrelated	Yes	No
	7	Tricuspid valve incompetence			Unrelated	Yes	No
0031	1	Abdominal pain			Unrelated	Yes	Yes
	2	Abdominal pain			Unrelated	Yes	Yes
	3	Abdominal pain lower			Unrelated	Yes	Yes
	4	Chest pain			Unrelated	Yes	Yes
	5	Cholangiostomy			Unrelated	Yes	No
	6	Cholecystitis			Unrelated	Yes	No
	7	Constipation			Unrelated	Yes	Yes
	8	Diarrhoea			Unrelated	Yes	Yes
	9	Diarrhoea			Unrelated	Yes	Yes
	10	Drain removal			Unrelated	Yes	No
	11	Dyspnoea exertional			Unrelated	Yes	Yes
	12	Endoscopic retrograde cholangiopancreatography			Unrelated	Yes	No
	13	Flank pain			Unrelated	Yes	Yes
	14	Graft infection			Unrelated	Yes	No
	15	Hepatic enzyme abnormal			Unrelated	Yes	Yes
	16	Hepatic enzyme increased			Unrelated	Yes	No
	17	Metastatic pain			Unrelated	Yes	Yes

表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
	18	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	19	Pancytopenia			Unrelated	Yes	Yes
	20	Stent removal			Unrelated	Yes	No
	21	Thrombocytopenia			Unrelated	Yes	No
	22	Urinary tract infection			Unrelated	Yes	Yes
	23	Vomiting			Unrelated	Yes	Yes
0032	1	Diarrhoea			Unrelated	Yes	Yes
	2	Hyperkalaemia			Unassessable	Yes	Yes
	3	Hypoalbuminaemia			Unassessable	Yes	Yes
	4	Hyponatraemia			Unassessable	Yes	Yes
	5	Liver disorder			Unassessable	Yes	Yes
	6	Nausea			Unrelated	Yes	Yes
	7	Renal impairment			Unassessable	Yes	Yes
	8	Vomiting			Unrelated	Yes	Yes
0033	1	Anaemia			Probably related	Yes	No
	2	Ascites			Probably related	Yes	No
	3	Bone marrow harvest			Probably related	Yes	No
	4	Hypoalbuminaemia			Probably related	Yes	No
	5	Thrombocytopenia			Probably related	Yes	No
0038	1	Ascites			Unrelated	Yes	No
	2	Catheter management			Unrelated	Yes	No
	3	Cytoreductive surgery			Unrelated	Yes	No
	4	Dyspnoea			Unrelated	Yes	No
	5	Dyspnoea			Unrelated	Yes	No
	6	Local swelling			Unrelated	Yes	No
	7	Oesophageal disorder			Unrelated	Yes	No
	8	Sinus tachycardia			Unrelated	Yes	No
	9	Tracheal obstruction			Unrelated	Yes	No
0039	1	Enterostomy			Unrelated	Yes	No
0043	1	Acute myeloid leukaemia			Possibly related	Yes	Yes
0044	1	Blood bilirubin increased			Unrelated	Yes	No
	2	Cholangitis			Unrelated	Yes	No
	3	Endoscopic retrograde cholangiopancreatography			Unrelated	Yes	No
	4	Jaundice			Unrelated	Yes	No
	5	Pyrexia			Unrelated	Yes	No
	6	Stent placement			Unrelated	Yes	No
0047	1	Femoral neck fracture			Unrelated	Yes	Yes
	2	Hip arthroplasty			Unrelated	Yes	Yes
	3	Radiotherapy			Unrelated	Yes	Yes

表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0051	1	Adrenal insufficiency			Unlikely related	Yes	No
	2	Cardiac valve disease			Unrelated	Yes	No
	3	Death			Unrelated	Yes	No
	4	Hypotension			Unlikely related	Yes	No
	5	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	6	Shock			Unrelated	Yes	No
0054	1	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	2	Therapeutic embolisation			Unrelated	Yes	No
0056	1	Myocardial infarction			Unrelated	Yes	No
	2	Tracheal calcification			Unrelated	Yes	No
0059	1	Death			Unrelated	Yes	No
	2	Dyspnoea			Unrelated	Yes	No
	3	Pleural effusion			Unrelated	Yes	No
0061	1	Prostate cancer			Unrelated	Yes	No
	2	Transurethral prostatectomy			Unrelated	Yes	No
	3	Urinary retention			Unrelated	Yes	No
0063	1	Abdominal pain			Unlikely related	Yes	No
	2	Cholecystitis			Unlikely related	Yes	No
	3	Death			Unrelated	Yes	No
	4	Pyrexia			Unlikely related	Yes	No
0065	1	Cholelithiasis			Unrelated	No	No
	2	Endoscopic retrograde cholangiopancreatography			Unrelated	No	No
0066	1	Abdominal cavity drainage			Unrelated	Yes	No
	2	Alanine aminotransferase increased			Unlikely related	Yes	No
	3	Blood alkaline phosphatase increased			Unrelated	No	No
	4	Blood bilirubin increased			Unrelated	No	No
0068	1	Hyperglycaemia			Unrelated	Yes	Yes
0069	1	Death			Unrelated	Yes	No
	2	Myocardial infarction			Unrelated	Yes	No
	3	Pancytopenia			Possibly related	Yes	No
0070	1	Pancreaticoduodenectomy			Unrelated	Yes	No
0072	1	Cholelithiasis			Unrelated	Yes	No
	2	Dizziness			Unrelated	Yes	No
	3	Gallbladder operation			Unrelated	Yes	No
	4	Knee arthroplasty			Unrelated	Yes	No
	5	Knee operation			Unrelated	Yes	No
	6	Pancreatitis			Unrelated	Yes	No
	7	Therapeutic embolisation			Unrelated	Yes	No
	8	Thrombosis			Unrelated	Yes	No

表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0073	1	Bedridden			Unrelated	Yes	No
	2	Death			Unrelated	Yes	No
	3	Embolism			Unrelated	Yes	No
	4	Flank pain			Unrelated	Yes	No
	5	High frequency ablation			Unrelated	Yes	No
	6	Oedema peripheral			Unrelated	Yes	No
	7	Pelvic neoplasm			Unrelated	Yes	No
	8	Peripheral nerve lesion			Unrelated	Yes	No
	9	Pneumonia			Unrelated	Yes	No
	10	Toxicity to various agents			Unrelated	Yes	No
0074	1	Bone marrow failure			Possibly related	Yes	No
	2	Clavicle fracture			Possibly related	Yes	No
	3	Death			Unrelated	Yes	No
	4	Dizziness			Possibly related	Yes	No
	5	Pancytopenia			Possibly related	Yes	No
0075	1	Facial bones fracture			Unrelated	Yes	No
	2	Fall			Unrelated	Yes	No
	3	Knee arthroplasty			Unrelated	Yes	No
	4	Knee arthroplasty			Unrelated	Yes	No
	5	Osteoarthritis			Unrelated	Yes	No
	6	Upper limb fracture			Unrelated	Yes	No
0076	1	Abdominal pain upper			Unrelated	Yes	No
	2	Illusion			Unrelated	Yes	No
	3	Pain			Unrelated	Yes	No
	4	Ulnar nerve injury			Unrelated	Yes	No
0079	1	Anaemia			Possibly related	Yes	No
	2	Asthenia			Unrelated	Yes	No
	3	Malaise			Unrelated	Yes	No
0082	1	Blood alkaline phosphatase increased			Unassessable	Yes	Yes
	2	Blood bilirubin increased			Unassessable	Yes	Yes
	3	Dehydration			Possibly related	Yes	Yes
	4	Hyperbilirubinaemia			Possibly related	Yes	Yes
0085	1	Wound dehiscence			Unrelated	Yes	No
0086	1	Death			Unrelated	Yes	No
0087	1	Death			Unrelated	Yes	No
0092	1	Abdominal pain			Unrelated	Yes	Yes
	2	Ileus			Unrelated	Yes	Yes
	3	Malignant peritoneal neoplasm			Unrelated	Yes	No
	4	Retinal infarction			Unrelated	Yes	Yes
	5	Tumour excision			Unrelated	Yes	No

表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0096	1	Pelvic fracture			Unrelated	Yes	No
	2	Pelvic organ injury			Unrelated	Yes	No
	3	Thrombocytopenia			Possibly related	Yes	No
0115	1	Febrile neutropenia			Unlikely related	Yes	No
	2	Infection			Unlikely related	Yes	No
	3	Skin lesion			Unlikely related	Yes	No
	4	Upper respiratory tract infection			Unlikely related	Yes	No
0118	1	Cholecystectomy			Unrelated	Yes	Yes
	2	Gastric perforation			Unrelated	Yes	Yes
	3	Gastrointestinal ischaemia			Unrelated	Yes	Yes
	4	Hypercalcaemia			Unrelated	Yes	No
	5	Intestinal anastomosis complication			Unrelated	Yes	Yes
	6	Pancreatic operation			Unrelated	Yes	Yes
	7	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	8	Splenectomy			Unrelated	Yes	Yes
	9	Stent placement			Unrelated	Yes	Yes
0120	1	Anaemia			Probably related	Yes	No
	2	Fatigue			Probably related	Yes	No
	3	Seizure			Unrelated	Yes	No
	4	Thrombocytopenia			Probably related	Yes	No
0121	1	Abdominal pain			Unlikely related	Yes	No
	2	Cardiac failure			Unrelated	Yes	No
	3	Intestinal obstruction			Unrelated	Yes	No
	4	Vomiting			Unlikely related	Yes	No
0123	1	Metastatic malignant melanoma			Unrelated	Yes	No
0125	1	Anaemia			Probably related	Yes	Yes
	2	Leukopenia			Probably related	Yes	Yes
0126	1	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
0130	1	Abdominal cavity drainage			Unrelated	Yes	No
	2	Dyspnoea			Unrelated	Yes	Yes
	3	Haematemesis			Unlikely related	Yes	No
	4	Hypoventilation			Unrelated	Yes	Yes
	5	Intestinal obstruction			Unlikely related	Yes	No
	6	Muscular weakness			Unrelated	Yes	Yes
0131	1	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
0132	1	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
0133	1	Dizziness			Unrelated	Yes	No
	2	Dizziness			Unrelated	Yes	No
	3	Malaise			Unrelated	Yes	No
	4	Somnolence			Unrelated	Yes	No

表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0134	1	Adrenalectomy			Unrelated	Yes	No
0135	1	Bile duct stenosis			Unrelated	Yes	Yes
0136	1	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
0138	1	Abdominal cavity drainage			Unrelated	Yes	No
	2	Biliary drainage			Unrelated	Yes	No
	3	Death			Unrelated	Yes	No
0139	1	Abdominal pain			Probably related	Yes	No
	2	Haemorrhagic ascites			Probably related	Yes	No
	3	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	4	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	5	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	6	Weight decreased			Probably related	Yes	No
0143	1	Cough			Unrelated	Yes	No
	2	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
	3	Haematemesis			Unrelated	Yes	No
	4	Mallory-Weiss syndrome			Unrelated	Yes	No
	5	Pneumonia			Unrelated	Yes	No
	6	Pyrexia			Unrelated	Yes	No
0144	1	Abdominal abscess			Unlikely related	Yes	No
	2	Abdominal pain			Unlikely related	Yes	No
	3	Death			Unrelated	Yes	No
	4	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
	5	Nausea			Unlikely related	Yes	No
	6	Vomiting			Unlikely related	Yes	No
	7	Weight decreased			Unrelated	Yes	No
0145	1	Fluid retention			Unrelated	Yes	No
0149	1	Fat embolism			Unrelated	Yes	No
0152	1	Bone marrow failure			Unlikely related	Yes	No
	2	Pancytopenia			Unlikely related	Yes	No
0168	1	Constipation			Unrelated	Yes	No
	2	Device related infection			Unrelated	Yes	No
	3	Fistula			Unrelated	Yes	No
	4	Gastrostomy			Unrelated	Yes	No
	5	Ileal operation			Unrelated	Yes	No
	6	Ileus			Unrelated	Yes	No
	7	Intestinal perforation			Unrelated	Yes	No
	8	Pneumonia			Unrelated	Yes	No
	9	Pneumothorax			Unrelated	Yes	No
	10	Thrombosis			Unrelated	Yes	No

表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0170	1	Abdominal cavity drainage			Unrelated	Yes	No
	2	Abdominal pain			Unrelated	Yes	No
	3	Device related infection			Unrelated	Yes	No
	4	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
	5	Hypocalcaemia			Unrelated	Yes	No
	6	Pyrexia			Unrelated	Yes	No
0172	1	Cholecystectomy			Unrelated	Yes	No
	2	Cholelithiasis			Unrelated	Yes	No
0173	1	Haematuria			Unlikely related	Yes	No
	2	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	3	Polyp			Unlikely related	Yes	No
0177	1	Acute myeloid leukaemia			Possibly related	Yes	No
0187	1	Hepatic neoplasm			Unrelated	Yes	No
	2	Metastases to liver			Unrelated	Yes	No
0188	1	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	2	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
0191	1	Abdominal pain			Unrelated	Yes	No
	2	Abdominal pain			Unrelated	Yes	No
	3	Cholelithiasis			Unrelated	Yes	No
0192	1	Analgesic therapy			Unrelated	Yes	Yes
	2	Gastrointestinal tube insertion			Unrelated	Yes	No
	3	Weight decreased			Unrelated	Yes	No
0193	1	Cholecystectomy			Unrelated	Yes	No
0195	1	Anaemia			Unrelated	Yes	No
	2	Catheter placement			Unrelated	Yes	Yes
	3	Colonoscopy			Unrelated	Yes	No
	4	Haemorrhage			Unrelated	Yes	No
	5	Hypersensitivity			Unrelated	Yes	Yes
	6	Polypectomy			Unrelated	Yes	Yes
	7	Renal disorder			Unrelated	No	No
	8	Spinal cord compression			Unassessable	Yes	Yes
	9	Type 1 diabetes mellitus			Unrelated	Yes	Yes
	10	Urinary tract infection			Unrelated	Yes	No
0198	1	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
0200	1	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
0201	1	Dyspnoea			Unrelated	Yes	No
0203	1	Hepatectomy			Unrelated	Yes	No
	2	High frequency ablation			Unrelated	Yes	No
	3	Metastases to liver			Unrelated	Yes	No

表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0205	1	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	2	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
0209	1	Heart valve operation			Unrelated	Yes	No
0211	1	Constipation			Unrelated	Yes	No
	2	Decreased appetite			Unrelated	Yes	No
	3	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
	4	Metastases to bone			Unrelated	Yes	No
	5	Nausea			Unrelated	Yes	No
	6	Pain			Unrelated	Yes	No
	7	Vomiting			Unrelated	Yes	No
	8	Wound dehiscence			Unrelated	Yes	No
0214	1	Abdominal pain			Unrelated	Yes	No
	2	Dehydration			Unrelated	Yes	No
	3	Hypercalcaemia			Unrelated	Yes	No
	4	Nausea			Unrelated	Yes	No
	5	Renal failure			Unrelated	Yes	No
	6	Vomiting			Unrelated	Yes	No
0216	1	Carcinoid syndrome			Unrelated	Yes	No
	2	Carcinoid syndrome			Unrelated	Yes	Yes
	3	Dehydration			Unrelated	Yes	Yes
	4	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
	5	Malaise			Unrelated	Yes	Yes
	6	Oedema			Unrelated	Yes	Yes
	7	Pancytopenia			Possibly related	Yes	Yes
	8	Renal impairment			Unrelated	Yes	Yes
	9	Urinary tract infection			Unrelated	Yes	Yes
	10	Weight decreased			Unrelated	Yes	No
0218	1	Ileus			Unrelated	Yes	No
0225	1	Dyspnoea			Unrelated	Yes	No
0229	1	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
0230	1	Anaemia			Unlikely related	Yes	No
	2	Biopsy liver			Unrelated	Yes	No
	3	Haemorrhage			Unrelated	Yes	No
	4	Hyponatraemia			Unlikely related	Yes	No
	5	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
0231	1	Dehydration			Unrelated	Yes	Yes
	2	Diarrhoea			Unrelated	Yes	Yes

表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0232	1	Appetite disorder			Unlikely related	Yes	No
	2	Enterostomy			Unlikely related	Yes	No
	3	Hyperbilirubinaemia			Probably related	Yes	No
	4	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	5	Small intestinal obstruction			Unlikely related	Yes	No
0233	1	Gastric haemorrhage			Unlikely related	Yes	No
	2	Haematemesis			Unlikely related	Yes	No
0236	1	Death			Unrelated	Yes	No
0240	1	Death			Unlikely related	Yes	No
	2	Dehydration			Unlikely related	Yes	No
	3	Depression			Unlikely related	Yes	No
0241	1	Metastases to skin			Unrelated	Yes	No
0243	1	Arthritis bacterial			Unrelated	Yes	No
	2	Death			Unrelated	Yes	No
	3	Hydronephrosis			Unrelated	Yes	No
	4	Joint destruction			Unrelated	Yes	No
	5	Nephrostomy			Unrelated	Yes	No
	6	Pneumonia			Unrelated	Yes	No
0244	1	Bladder neoplasm surgery			Unrelated	Yes	No
	2	Constipation			Unrelated	Yes	No
0245	1	Anaemia			Possibly related	Yes	No
	2	Nephrogenic anaemia			Possibly related	Yes	No
	3	Tracheobronchial stent insertion			Unrelated	Yes	No
0246	1	Anaemia			Unrelated	Yes	No
	2	Cardiac failure			Unrelated	Yes	No
	3	Death			Unrelated	Yes	No
	4	Dyspnoea			Unrelated	Yes	No
	5	Dyspnoea			Unrelated	Yes	No
	6	Epistaxis			Unrelated	Yes	No
	7	Haemoptysis			Unrelated	Yes	No
	8	Haemoptysis			Unrelated	Yes	No
	9	Herpes zoster			Unrelated	Yes	No
	10	Varices oesophageal			Unrelated	Yes	No
0248	1	Therapeutic embolisation			Unrelated	Yes	No
0249	1	Metastases to liver			Unrelated	Yes	No
	2	Therapeutic embolisation			Unrelated	Yes	No
0250	1	Abdominal pain			Unrelated	Yes	No
	2	Abdominal pain			Unrelated	Yes	No
	3	Gastrointestinal perforation			Unrelated	Yes	Yes
	4	Peritonitis			Unrelated	Yes	Yes

表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0251	1	Abdominal operation			Unrelated	Yes	No
	2	Death			Unrelated	Yes	No
	3	Duodenal ulcer haemorrhage			Unrelated	Yes	No
	4	Infection			Unrelated	Yes	No
0252	1	Meniscus operation			Unrelated	Yes	No
0254	1	Brain tumour operation			Unrelated	Yes	No
	2	Headache			Unrelated	Yes	No
	3	Swelling			Unrelated	Yes	No
0255	1	Abdominal pain			Unrelated	Yes	No
0258	1	Chest injury			Unrelated	Yes	No
	2	Wrist fracture			Unrelated	Yes	No
0259	1	Pancytopenia			Probably related	Yes	Yes
0262	1	Gastric pH decreased			Unrelated	No	No
0263	1	Pancreatectomy			Unrelated	Yes	No
	2	Splenectomy			Unrelated	Yes	No
0264	1	Adenocarcinoma			Unrelated	Yes	No
	2	Colectomy			Unrelated	Yes	No
	3	Intestinal anastomosis			Unrelated	Yes	No
0265	1	Ascites			Unrelated	Yes	No
	2	Cardiac failure			Unrelated	Yes	No
	3	Cardioversion			Unrelated	Yes	No
	4	Dyspnoea			Unrelated	Yes	No
	5	Tricuspid valve incompetence			Unrelated	Yes	No
	6	Weight decreased			Unrelated	Yes	No
0266	1	Cytoreductive surgery			Unrelated	Yes	No
	2	Death			Unrelated	Yes	Yes
	3	Diarrhoea			Unrelated	Yes	Yes
	4	Nausea			Unrelated	Yes	Yes
	5	Pancytopenia			Probably related	Yes	Yes
	6	Vomiting			Unrelated	Yes	Yes
0270	1	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
	2	Pleural effusion			Unrelated	Yes	No
0271	1	Bone pain			Unrelated	Yes	No
	2	Constipation			Unrelated	Yes	No
0272	1	Inguinal hernia			Unrelated	Yes	No
0274	1	Anaemia			Unlikely related	Yes	No
	2	Anaemia			Possibly related	Yes	No
	3	Melaena			Unlikely related	Yes	No
0275	1	Transient ischaemic attack			Unrelated	Yes	Yes
	2	Tumour pain			Unrelated	Yes	No

表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0276	1	Abdominal pain			Unrelated	Yes	No
	2	Hypocalcaemia			Possibly related	Yes	No
	3	Hypocalcaemia			Unlikely related	Yes	No
	4	Ileus paralytic			Unrelated	Yes	No
	5	Myelodysplastic syndrome			Unrelated	Yes	No
	6	Myelodysplastic syndrome			Possibly related	Yes	No
	7	Pyrexia			Unrelated	Yes	No
	8	Renal failure			Unrelated	Yes	No
0279	1	Hip surgery			Unrelated	Yes	No
	2	Thrombocytopenia			Probably related	Yes	No
0280	1	Aortic aneurysm			Unrelated	Yes	No
	2	Hypoglycaemia			Unrelated	Yes	Yes
	3	Stent placement			Unrelated	Yes	No
0281	1	Blood bilirubin increased			Unrelated	Yes	No
0282	1	Anaemia			Probably related	Yes	No
	2	Anaemia			Probably related	Yes	No
	3	Anaemia			Probably related	Yes	No
	4	Cardiomyopathy			Unrelated	Yes	No
	5	Epistaxis			Unrelated	Yes	No
	6	Oedema			Unrelated	Yes	No
	7	Thrombocytopenia			Probably related	Yes	No
0284	1	Cardiac disorder			Unrelated	Yes	No
0285	1	Abdominal pain			Unrelated	Yes	No
	2	Chest pain			Unrelated	Yes	No
	3	Constipation			Unrelated	Yes	No
0286	1	Acute phase reaction			Unlikely related	No	No
	2	Acute phase reaction			Unlikely related	Yes	No
	3	Acute phase reaction			Unlikely related	Yes	No
	4	Anaemia			Probably related	Yes	No
	5	Dehydration			Unlikely related	Yes	No
	6	Device related infection			Unrelated	Yes	No
	7	Diarrhoea			Unlikely related	Yes	No
	8	Dyspnoea			Unlikely related	Yes	No
	9	Hepatic artery embolism			Unrelated	Yes	No
0288	1	Back pain			Unrelated	Yes	Yes
	2	Metastases to central nervous system			Unrelated	Yes	Yes
0290	1	Diabetes mellitus			Unrelated	Yes	No
0292	1	Death			Possibly related	Yes	No
	2	Pancytopenia			Possibly related	Yes	No
0293	1	Abdominal pain			Unrelated	Yes	No

表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0295	1	Abdominal pain			Unrelated	Yes	No
	2	Death			Unrelated	Yes	No
	3	Nausea			Unrelated	Yes	No
	4	Vomiting			Unrelated	Yes	No
0296	1	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
0304	1	Bone marrow failure			Probably related	Yes	No
	2	Hypercalcaemia			Unrelated	Yes	No
0306	1	Atherectomy			Unrelated	Yes	No
	2	Coronary angioplasty			Unrelated	Yes	No
	3	Stent placement			Unrelated	Yes	No
0311	1	Pancytopenia			Possibly related	Yes	No
0314	1	Cholecystectomy			Unrelated	Yes	Yes
	2	Cholelithiasis			Unrelated	Yes	Yes
	3	Cholelithotomy			Unrelated	Yes	Yes
	4	Dyspnoea			Unrelated	Yes	Yes
	5	Eye infection			Unrelated	Yes	Yes
	6	Intestinal obstruction			Unrelated	Yes	Yes
	7	Respiratory failure			Unrelated	Yes	Yes
	8	Urinary tract infection			Unrelated	Yes	Yes
	9	Viral test positive			Unrelated	Yes	Yes
0316	1	Anaemia			Unrelated	Yes	Yes
	2	Pulmonary embolism			Unrelated	Yes	Yes
	3	Therapeutic embolisation			Unrelated	Yes	Yes
0317	1	Diarrhoea			Unrelated	Yes	Yes
	2	Ileus paralytic			Unrelated	Yes	Yes
	3	Renal failure			Unrelated	Yes	Yes
0318	1	Abdominal pain			Possibly related	Yes	No
	2	Chronic myelomonocytic leukaemia			Probably related	Yes	No
	3	Urinary tract infection			Unrelated	Yes	No
0320	1	Pancytopenia			Probably related	Yes	Yes
0332	1	Dehydration			Unrelated	Yes	No
0336	1	Anaemia			Probably related	Yes	No
	2	Blood creatinine increased			Probably related	Yes	No
	3	Hyperparathyroidism			Probably related	Yes	No
	4	Metabolic acidosis			Probably related	Yes	No
	5	Renal failure			Probably related	Yes	No

表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0341	1	Cardiogenic shock			Probably related	Yes	No
	2	Death			Probably related	Yes	No
	3	Myocardial infarction			Probably related	Yes	No
	4	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	5	Renal failure			Probably related	Yes	No
0342	1	Myocardial infarction			Possibly related	Yes	No
	2	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
0347	1	Abdominal pain			Unrelated	Yes	Yes
	2	Cholecystectomy			Unrelated	Yes	Yes
	3	Cholecystectomy			Unrelated	Yes	Yes
	4	Leukopenia			Probably related	Yes	No
	5	Thrombocytopenia			Probably related	Yes	No
0352	1	Anaemia			Unrelated	Yes	Yes
	2	Fat embolism			Unrelated	Yes	Yes
	3	Hyperglycaemia			Unrelated	Yes	Yes
	4	Melaena			Unrelated	Yes	Yes
0353	1	Anaemia			Unlikely related	Yes	Yes
	2	Cachexia			Unrelated	Yes	Yes
	3	Decreased appetite			Unrelated	Yes	Yes
	4	Decreased appetite			Probably related	Yes	Yes
	5	Oropharyngeal pain			Possibly related	Yes	No
	6	Pancytopenia			Possibly related	Yes	No
	7	Physical disability			Probably related	Yes	No
	8	Pyrexia			Possibly related	Yes	No
	9	Somnolence			Unrelated	Yes	Yes
	10	Weight decreased			Probably related	Yes	Yes
0355	1	Abdominal discomfort			Unrelated	Yes	No
	2	Blood alkaline phosphatase increased			Unrelated	Yes	No
	3	Blood bilirubin increased			Unrelated	Yes	No
0356	1	Dehydration			Unrelated	Yes	No
	2	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
0357	1	Cachexia			Unrelated	Yes	No
0358	1	Abdominal discomfort			before trt	No	No
	2	Cachexia			before trt	No	No
	3	Dyspnoea			before trt	No	No
	4	Pancytopenia			Possibly related	Yes	No
	5	Pyrexia			before trt	No	No

表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0361	1	Abscess drainage			Unrelated	Yes	Yes
	2	Bacteraemia			Unrelated	Yes	Yes
	3	High frequency ablation			Unrelated	Yes	Yes
	4	Liver abscess			Unrelated	Yes	Yes
	5	Melaena			Unrelated	Yes	No
	6	Metastases to liver			Unrelated	Yes	Yes
	7	Pancreaticoduodenectomy			Unrelated	Yes	No
	8	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	9	Plastic surgery			Unrelated	Yes	No
	10	Spleen disorder			Unrelated	Yes	No
0364	1	Anaemia			Probably related	Yes	No
	2	Biopsy bone marrow			Probably related	Yes	No
0365	1	Back pain			Unrelated	Yes	Yes
	2	Cognitive disorder			Unrelated	Yes	Yes
	3	Metastatic pain			Unrelated	Yes	Yes
	4	Nausea			Unrelated	Yes	Yes
	5	Renal tumour excision			Unrelated	Yes	No
	6	Vomiting			Unrelated	Yes	Yes
0367	1	Tumour excision			Unrelated	Yes	No
0368	1	Dehydration			Unrelated	Yes	No
	2	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
	3	Hepatic function abnormal			Unrelated	Yes	No
	4	Pain			Unrelated	Yes	No
	5	Syncope			Unrelated	Yes	No
0369	1	Death			Unrelated	Yes	No
	2	Dyspnoea			Unrelated	Yes	No
	3	Pneumonia			Unrelated	Yes	No
0370	1	Hysterectomy			Unrelated	Yes	No
0374	1	Anaemia			Possibly related	Yes	Yes
0377	1	Cranial operation			Unrelated	Yes	No
0378	1	Tricuspid valve stenosis			Unassessable	Yes	No
0380	1	Abdominal pain			Unlikely related	Yes	No
	2	Bradycardia			Unlikely related	Yes	No
	3	Cholecystitis			Unrelated	Yes	No
	4	Dyspnoea			Unlikely related	Yes	No
	5	Hyperhidrosis			Unlikely related	Yes	No
0381	1	Death			Unrelated	Yes	No
0382	1	Pollakiuria			Unlikely related	Yes	No
	2	Pyrexia			Unlikely related	Yes	No

表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0385	1	Abdominal pain			Unlikely related	Yes	No
	2	Anaemia			Probably related	Yes	No
	3	Dehydration			Unrelated	No	No
	4	Diarrhoea			Unrelated	No	No
	5	Hypopituitarism			Unlikely related	Yes	No
	6	Nausea			Unrelated	No	No
	7	Thrombocytopenia			Probably related	Yes	No
	8	Vomiting			Unrelated	No	No
0389	1	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
0390	1	Cytoreductive surgery			Unrelated	Yes	No
	2	Lymphangitis			Unrelated	Yes	No
	3	Radiotherapy			Unrelated	Yes	No
	4	Respiratory disorder			Unrelated	Yes	No
0392	1	Ankle fracture			Unrelated	Yes	No
	2	Knee arthroplasty			Unrelated	Yes	No
0395	1	Laparotomy			Unrelated	Yes	No
0397	1	Headache			Unlikely related	Yes	No
	2	Metastases to liver			Unrelated	Yes	No
	3	Pneumonia			Unrelated	Yes	No
	4	Vomiting			Unlikely related	Yes	No
0398	1	Chest pain			Unrelated	Yes	Yes
	2	Pancytopenia			Probably related	Yes	Yes
0399	1	Abscess drainage			Probably related	Yes	No
	2	Anaemia			Probably related	Yes	No
	3	Carcinoid syndrome			Unrelated	Yes	No
	4	Carcinoid syndrome			Unrelated	Yes	No
	5	Dehydration			Unrelated	Yes	No
	6	Thrombocytopenia			Probably related	Yes	No
0400	1	Hydrocholecystis			Unrelated	Yes	No
	2	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
0405	1	Back pain			Unrelated	Yes	No
	2	Death			Unrelated	Yes	No
	3	Diabetes mellitus			Unrelated	Yes	No
	4	Hepatic failure			Unrelated	Yes	No
0409	1	Pancreatitis			Unrelated	Yes	No
0410	1	Ileectomy			Unrelated	Yes	No
	2	Intestinal anastomosis			Unrelated	Yes	No
	3	Intestinal obstruction			Unrelated	Yes	No
	4	Small intestinal obstruction			Unrelated	Yes	No
	5	Small intestinal obstruction			Unrelated	Yes	No

表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0415	1	Hypoglycaemia			Unrelated	Yes	Yes
	2	Phaeochromocytoma			Unrelated	No	No
	3	Pleural effusion			Unrelated	No	No
0416	1	Myelodysplastic syndrome			Probably related	Yes	Yes
	2	Oesophageal ulcer			Unrelated	Yes	No
0420	1	Cataract operation			Unrelated	Yes	No
0423	1	Asthenia			Unrelated	Yes	No
	2	Cerebral infarction			Unrelated	Yes	No
	3	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
	4	Exomphalos			Unrelated	Yes	No
	5	Gastroenteritis			Unrelated	Yes	No
	6	Intraocular lens implant			Unrelated	Yes	No
0425	1	Abdominal cavity drainage			Unrelated	Yes	No
	2	Death			Unrelated	Yes	No
0427	1	Lower limb fracture			Unrelated	Yes	No
	2	Lower limb fracture			Unrelated	Yes	No
	3	Mastectomy			Unrelated	Yes	No
	4	Metastases to central nervous system			Unrelated	Yes	No
0431	1	Tumour excision			Unrelated	Yes	No
0432	1	Thyroid disorder			Unlikely related	Yes	No
0442	1	Anaemia			Probably related	Yes	No
	2	Blood bilirubin increased			Unrelated	Yes	No
	3	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	4	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	5	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
0443	1	Arrhythmia			Unlikely related	Yes	Yes
	2	Cholecystitis acute			Unrelated	Yes	Yes
0444	1	High frequency ablation			Unrelated	Yes	No
0446	1	Tumour excision			Unrelated	Yes	No
0453	1	Fluid replacement			Unrelated	Yes	Yes
	2	Hepatic embolisation			Unrelated	Yes	Yes
	3	Hepatic embolisation			Unrelated	Yes	Yes
	4	Hospitalisation			Unassessable	Yes	Yes
	5	Hypercalcaemia			Unrelated	Yes	Yes
	6	Metastases to liver			Unrelated	Yes	No
	7	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	8	Pancytopenia			Probably related	Yes	Yes
	9	Pleurisy			Unrelated	Yes	No
	10	Pneumonia			Unrelated	Yes	No

表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0455	1	Alpha interferon therapy			Unrelated	Yes	Yes
	2	Device occlusion			Unrelated	Yes	No
	3	Device occlusion			Unrelated	Yes	No
	4	Device occlusion			Unrelated	Yes	Yes
	5	Stent placement			Unrelated	Yes	No
0456	1	Thrombocytopenia			Possibly related	Yes	No
0457	1	Cholelithiasis			Unrelated	Yes	No
	2	Gallbladder operation			Unrelated	Yes	No
0459	1	Meningioma			Unrelated	Yes	No
	2	Metastases to eye			Unrelated	Yes	No
	3	Visual impairment			Unrelated	Yes	No
0460	1	Ureteric calculus removal			Unrelated	Yes	No
0462	1	Death			Unrelated	Yes	No
	2	Metastasis			Unrelated	Yes	No
	3	Radiotherapy			Unrelated	Yes	No
0463	1	Anaemia			Probably related	Yes	No
	2	Cytoreductive surgery			Unrelated	Yes	No
	3	Embolism			Unrelated	Yes	No
0469	1	Mental impairment			Unlikely related	Yes	No
0470	1	Myocardial infarction			Unrelated	Yes	No
0473	1	Anaemia			Unlikely related	Yes	No
	2	Anaemia			Possibly related	Yes	No
	3	Apraxia			Unrelated	Yes	No
	4	Death			Unrelated	Yes	No
	5	Gait disturbance			Unrelated	Yes	No
	6	Speech disorder			Unrelated	Yes	No
0475	1	Cachexia			Unrelated	Yes	No
	2	Death			Unrelated	Yes	No
	3	Dehydration			Unrelated	Yes	No
0476	1	Hypotension			Unlikely related	Yes	No
	2	Syncope			Unlikely related	Yes	No
0482	1	Cancer surgery			Unrelated	Yes	Yes
	2	Cardiomyopathy			Unrelated	Yes	No
	3	Cerebellar tumour			Unrelated	Yes	Yes
	4	Cerebrospinal fluid leakage			Unrelated	Yes	Yes
	5	Dizziness			Unrelated	Yes	Yes
	6	Endocrine disorder			Unrelated	Yes	No
	7	Headache			Unrelated	Yes	Yes
	8	Headache			Unrelated	Yes	Yes
	9	Hypertension			Unrelated	Yes	Yes

表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
	10	Metastases to central nervous system			Unrelated	Yes	Yes
	11	Nausea			Unrelated	Yes	No
	12	Pulmonary embolism			Unrelated	Yes	Yes
	13	Vomiting			Unrelated	Yes	Yes
	14	Vomiting			Unrelated	Yes	Yes
	15	Vomiting			Unrelated	Yes	Yes
0492	1	Bile duct stenosis			Unrelated	Yes	No
	2	Bile duct stent insertion			Unrelated	Yes	No
	3	Bile duct stent insertion			Unrelated	Yes	No
	4	Delirium			Unrelated	Yes	No
	5	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	6	Pneumonia			Unrelated	Yes	No
	7	Prosthesis implantation			Unrelated	Yes	No
	8	Pyrexia			Unrelated	Yes	No
0493	1	Abdominal cavity drainage			Unrelated	Yes	No
	2	Abdominal cavity drainage			Unrelated	Yes	No
	3	Ascites			Unrelated	Yes	Yes
	4	Cerebral infarction			Unrelated	Yes	Yes
	5	Cerebrovascular accident			Unrelated	Yes	Yes
	6	Gastrointestinal haemorrhage			Unrelated	Yes	Yes
	7	Gastrointestinal tube insertion			Unrelated	Yes	Yes
	8	Melaena			Unrelated	Yes	Yes
	9	Oedema			Unrelated	Yes	Yes
0494	1	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
0495	1	Cholelithiasis			Unrelated	Yes	No
	2	Dehydration			Unrelated	Yes	No
	3	Dehydration			Unrelated	Yes	No
	4	Dyspnoea			Unrelated	Yes	No
	5	Pneumonia			Unrelated	Yes	No
	6	Pyrexia			Unrelated	Yes	No
	7	Spinal cordotomy			Unrelated	Yes	No
0496	1	Abdominal pain upper			Unrelated	Yes	No
0497	1	Abdominal pain upper			Unrelated	Yes	Yes
	2	Amnesia			Unrelated	Yes	Yes
	3	Cachexia			Unrelated	Yes	No
	4	Dehydration			Unrelated	Yes	No
	5	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
	6	Fatigue			Unrelated	Yes	Yes
	7	Hepatic function abnormal			Unrelated	Yes	No
	8	Hepatic pain			Unrelated	Yes	Yes

表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
	9	Malaise			Unrelated	Yes	Yes
	10	Nausea			Unrelated	Yes	No
	11	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	12	Pyrexia			Unrelated	Yes	No
	13	Pyrexia			Unrelated	Yes	No
	14	Pyrexia			Unrelated	Yes	Yes
0498	1	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
0499	1	Abdominal cavity drainage			Unrelated	Yes	Yes
	2	Dehydration			Possibly related	Yes	Yes
	3	Pancytopenia			Probably related	Yes	Yes
0500	1	Abdominal pain			Probably related	Yes	No
	2	Acute myeloid leukaemia			Probably related	Yes	No
	3	Anaemia			Probably related	Yes	No
	4	Anaemia			Probably related	Yes	No
	5	Constipation			Unrelated	Yes	No
	6	Constipation			Possibly related	Yes	No
	7	Gastric perforation			Unrelated	Yes	No
	8	Gastrointestinal surgery			Unrelated	Yes	No
	9	Myelodysplastic syndrome			Probably related	Yes	No
	10	Phlebitis			Probably related	Yes	No
	11	Pneumonia			Probably related	Yes	No
	12	Polypectomy			Probably related	Yes	No
	13	Subileus			Unrelated	Yes	No
	14	Transfusion			Probably related	Yes	No
	15	Transfusion			Probably related	Yes	No
0502	1	Cardiac failure			Unlikely related	Yes	No
	2	Dyspnoea			Unlikely related	Yes	No
	3	Haematuria			Unlikely related	Yes	No
	4	Hospitalisation			Unlikely related	Yes	No
	5	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
0503	1	Death			Unrelated	Yes	No
0505	1	Cachexia			Unrelated	Yes	No
	2	Escherichia infection			Unrelated	Yes	No
	3	Hepatic enzyme increased			Unrelated	Yes	No
	4	Pyrexia			Unrelated	Yes	No
0511	1	Cholecystectomy			Unrelated	Yes	No
0513	1	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
	2	Pancytopenia			Probably related	Yes	No

表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0517	1	Cerebral haemorrhage			Unrelated	Yes	Yes
	2	Deep vein thrombosis			Unrelated	Yes	Yes
	3	Knee arthroplasty			Unrelated	Yes	No
	4	Limb operation			Unrelated	Yes	No
0519	1	Chronic myeloid leukaemia			Unrelated	Yes	No
0521	1	Coronary angioplasty			Unrelated	Yes	No
	2	Death			Unrelated	Yes	Yes
	3	Dyspnoea			Unrelated	Yes	No
	4	Dyspnoea			Unrelated	Yes	No
	5	Myocardial infarction			Unrelated	Yes	No
	6	Pneumothorax			Unrelated	Yes	No
	7	Thoracic operation			Unrelated	Yes	No
	8	Tricuspid valve repair			Unrelated	Yes	No
0523	1	Abdominal pain			Unrelated	Yes	No
	2	Catheter placement			Unrelated	Yes	No
	3	Intestinal operation			Unrelated	Yes	No
	4	Myelodysplastic syndrome			Possibly related	Yes	No
	5	Pancytopenia			Possibly related	Yes	No
	6	Renal impairment			Unrelated	Yes	No
	7	Urosepsis			Unrelated	Yes	No
0524	1	Embolism			Unrelated	Yes	Yes
	2	Thrombosis			Unrelated	Yes	Yes
0525	1	Abscess drainage			Unrelated	Yes	No
	2	Enterostomy			Unrelated	Yes	Yes
	3	Ileal stenosis			Unrelated	Yes	Yes
	4	Intestinal resection			Unrelated	Yes	Yes
	5	Malaise			Unrelated	Yes	Yes
	6	Oedema			Unrelated	Yes	Yes
	7	Oedema			Unrelated	Yes	Yes
0526	1	Anaemia			Unrelated	Yes	Yes
	2	Thrombocytopenia			Unrelated	Yes	Yes
0528	1	Biliary dilatation			Unrelated	Yes	Yes
	2	Endoscopic retrograde cholangiopancreatography			Unrelated	Yes	Yes
0531	1	Cyanosis			Unrelated	Yes	No
	2	Death			Unrelated	Yes	No
	3	Haemorrhage			Unrelated	Yes	No
	4	Pyrexia			Unrelated	Yes	No
0533	1	Anaemia			Unrelated	Yes	No
	2	Endoscopy upper gastrointestinal tract			Unrelated	Yes	No
	3	Gastric haemorrhage			Unrelated	Yes	No

表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0534	1	Abdominal cavity drainage			Unrelated	Yes	No
	2	Abdominal cavity drainage			Unrelated	Yes	No
	3	Abdominal cavity drainage			Unrelated	Yes	No
0536	1	Headache			Unrelated	Yes	No
	2	Hydrocephalus			Unrelated	Yes	No
	3	Metastases to central nervous system			Unrelated	Yes	No
	4	Nausea			Unrelated	Yes	No
	5	Somnolence			Unrelated	Yes	No
	6	Vomiting			Unrelated	Yes	No
0539	1	Abdominal pain			Unlikely related	Yes	No
	2	Hydronephrosis			Unlikely related	Yes	No
	3	Renal impairment			Unrelated	Yes	No
0541	1	Abdominal cavity drainage			Unrelated	Yes	Yes
	2	Anaemia			Unrelated	Yes	No
	3	Breast cancer			Unrelated	Yes	No
	4	Breast lump removal			Unrelated	Yes	No
	5	Duodenal ulcer			Unrelated	Yes	No
	6	Duodenal varices			Unrelated	Yes	No
	7	Dyspnoea			Unrelated	Yes	No
	8	Gastric varices haemorrhage			Unrelated	Yes	Yes
	9	Gastrointestinal haemorrhage			Unrelated	Yes	No
	10	Gastrointestinal surgery			Unrelated	Yes	Yes
	11	Hypotension			Unrelated	Yes	No
	12	Large intestinal haemorrhage			Unrelated	Yes	No
	13	Mallory-Weiss syndrome			Unrelated	Yes	No
	14	Melaena			Unrelated	Yes	No
	15	Radiotherapy			Unrelated	Yes	No
	16	Syncope			Unrelated	Yes	No
	17	Telangiectasia			Unrelated	Yes	No
0542	1	Death			Unrelated	Yes	No
0553	1	Pain			Unrelated	Yes	No
0554	1	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
0556	1	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
0557	1	Anal fistula			Unrelated	Yes	No
	2	Enterostomy			Unrelated	Yes	No
	3	Intestinal obstruction			Unrelated	Yes	No
	4	Wound dehiscence			Unrelated	Yes	No
0561	1	Hyponatraemia			Unrelated	Yes	No
0563	1	Blood glucose fluctuation			Unrelated	Yes	Yes
0567	1	Cerebral infarction			Unrelated	Yes	No

表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0569	1	Cerebral infarction			Unrelated	Yes	Yes
	2	Epilepsy			Unrelated	Yes	Yes
	3	Pneumonia			Unrelated	Yes	Yes
0570	1	Chest pain			Unrelated	Yes	No
	2	Cough			Unrelated	Yes	No
	3	Dyspnoea			Unrelated	Yes	No
	4	Hypoxia			Unrelated	Yes	No
	5	Leukocytosis			Unrelated	Yes	No
	6	Myocardial infarction			Unrelated	Yes	Yes
	7	Productive cough			Unrelated	Yes	No
	8	Tachycardia			Unrelated	Yes	No
0572	1	Intestinal obstruction			Unrelated	Yes	No
0574	1	Diarrhoea			Unrelated	Yes	Yes
	2	Pain			Unrelated	Yes	No
0575	1	Adhesiolysis			Unrelated	Yes	Yes
	2	Bladder catheterisation			Unrelated	Yes	Yes
	3	Enterostomy			Unrelated	Yes	Yes
	4	Enterostomy			Unrelated	Yes	Yes
	5	Ileus			Unrelated	Yes	Yes
	6	Nephrostomy			Unrelated	Yes	Yes
	7	Urethral stenosis			Unrelated	Yes	Yes
0577	1	Abdominal pain			Probably related	Yes	No
	2	C-reactive protein increased			Probably related	Yes	No
	3	Choking sensation			Probably related	Yes	No
	4	Feeling abnormal			Probably related	Yes	No
	5	Hypotension			Probably related	Yes	No
	6	Nausea			Probably related	Yes	No
	7	Pyrexia			Probably related	Yes	No
	8	Syncope			Probably related	Yes	No
	9	Tumour lysis syndrome			Probably related	Yes	No
	10	Tumour lysis syndrome			Probably related	Yes	No
	11	Vomiting			Probably related	Yes	No
0579	1	Gastritis			Unrelated	Yes	No
	2	Impaired gastric emptying			Unrelated	Yes	No
	3	Malignant neoplasm progression			Unrelated	Yes	No
	4	Pyrexia			Unrelated	Yes	Yes
0581	1	Cerebrovascular accident			Unrelated	Yes	No
	2	Metastases to central nervous system			Unrelated	Yes	No
	3	Paralysis			Unrelated	Yes	No
	4	Spinal cord injury			Unrelated	Yes	No

表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0585	1	Dehydration			Probably related	Yes	No
	2	General physical health deterioration			Unrelated	Yes	No
	3	Hypercalcaemia			Probably related	Yes	No
	4	Nausea			Possibly related	Yes	No
	5	Vomiting			Possibly related	Yes	No
0586	1	Cholangitis			Unlikely related	Yes	No
	2	Infection			Unlikely related	Yes	No
	3	Liver function test abnormal			Unlikely related	Yes	No
	4	Pyrexia			Unlikely related	Yes	No
0587	1	Chest pain			Unrelated	Yes	No
	2	Musculoskeletal pain			Unrelated	Yes	No
0588	1	Abdominal discomfort			Unrelated	Yes	No
	2	Abdominal pain			Unlikely related	Yes	No
	3	Abdominal rigidity			Unrelated	Yes	No
	4	Enterostomy			Unrelated	Yes	No
	5	Nausea			Unrelated	Yes	No
	6	Vomiting			Unrelated	Yes	No
0591	1	Cytoreductive surgery			Unrelated	Yes	Yes
	2	Dehydration			Unrelated	Yes	Yes
	3	Diarrhoea			Unrelated	Yes	Yes
	4	Diarrhoea			Unrelated	Yes	Yes
	5	Diarrhoea			Unrelated	Yes	Yes
	6	Electrolyte imbalance			Unrelated	Yes	Yes
	7	Mastectomy			Unrelated	Yes	No
	8	Musculoskeletal chest pain			Unrelated	Yes	No
0594	1	Bone marrow failure			Probably related	Yes	No
	2	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
0595	1	Abdominal pain upper			Unrelated	Yes	No
	2	Cholecystectomy			Unrelated	Yes	No
	3	Hepatic function abnormal			Unrelated	Yes	No
0596	1	Stoma site reaction			Unrelated	Yes	No
0598	1	Death			Unrelated	Yes	No
0599	1	Eye operation			Unrelated	Yes	No
	2	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
0600	1	Multiple endocrine neoplasia			Unrelated	Yes	No
0601	1	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
0602	1	Cytoreductive surgery			Unrelated	Yes	No
	2	Cytoreductive surgery			Unrelated	Yes	No
	3	Death			Unrelated	Yes	No
	4	Dehydration			Unrelated	Yes	No

表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
	5	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
	6	Vomiting			Unrelated	Yes	No
0604	1	Anaemia			Possibly related	Yes	No
	2	Myelodysplastic syndrome			Possibly related	Yes	No
0605	1	Ascites			Unrelated	Yes	Yes
	2	Calculus bladder			Unrelated	Yes	No
	3	Implant site extravasation			Unrelated	Yes	Yes
	4	Malignant melanoma			Unrelated	Yes	No
	5	Oedema peripheral			Unrelated	Yes	Yes
	6	Renal stone removal			Unrelated	Yes	Yes
0607	1	Ascites			Unrelated	Yes	No
	2	Death			Unrelated	Yes	No
	3	Dyspnoea			Unrelated	Yes	No
	4	General physical health deterioration			Unassessable	Yes	No
	5	Local swelling			Unrelated	Yes	No
	6	Sinus tachycardia			Unrelated	Yes	No
0613	1	Carcinoid syndrome			Unlikely related	Yes	No
	2	Death			Unlikely related	Yes	No
	3	Thrombocytopenia			Unlikely related	Yes	No
0615	1	Death			Unlikely related	Yes	No
0702	1	Abdominal pain			Unrelated	Yes	No
	2	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
	3	Ileus			Unrelated	Yes	No
	4	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	5	Small intestinal obstruction			Unrelated	Yes	No
0703	1	Thrombocytopenia			Possibly related	Yes	No
0704	1	Anaemia			Possibly related	Yes	Yes
	2	Cerebellar haemorrhage			Unrelated	Yes	Yes
	3	Transfusion			Possibly related	Yes	Yes
0705	1	High frequency ablation			Unrelated	Yes	No
	2	Respiratory tract infection			Unrelated	Yes	No
	3	Squamous cell carcinoma			Unrelated	Yes	No
0706	1	Rectal haemorrhage			Unrelated	Yes	No
	2	Transfusion			Unrelated	Yes	No
0709	1	Venous stent insertion			Unrelated	Yes	No
0710	1	Inguinal hernia			Unrelated	Yes	No
	2	Pneumonia			Unrelated	Yes	No
	3	Pneumonia			Unlikely related	Yes	No

表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0715	1	Constipation			Possibly related	Yes	No
	2	Cystitis			Possibly related	Yes	No
	3	Dehydration			Possibly related	Yes	No
	4	Malaise			Possibly related	Yes	No
0716	1	Constipation			Unrelated	Yes	No
	2	Enterostomy			Unrelated	Yes	No
	3	Ileus			Unrelated	Yes	No
	4	Ileus			Unlikely related	No	No
	5	Thoracic cavity drainage			Unrelated	Yes	No
	6	Urosepsis			Unrelated	Yes	No
0717	1	Blood glucose increased			Unrelated	Yes	Yes
0718	1	Abdominal cavity drainage			Unrelated	Yes	No
	2	Abdominal cavity drainage			Unrelated	Yes	No
	3	Abdominal pain			Unrelated	Yes	No
	4	Ascites			Unrelated	Yes	No
	5	Ascites			Unlikely related	Yes	No
	6	Ascites			Unrelated	Yes	No
	7	Ascites			Unrelated	Yes	No
	8	Constipation			Unlikely related	Yes	No
	9	Metastatic pain			Unlikely related	Yes	No
	10	Metastatic pain			Unrelated	Yes	No
	11	Pain			Unrelated	Yes	No
0721	1	Atelectasis			Unrelated	Yes	Yes
	2	High frequency ablation			Unrelated	Yes	Yes
	3	High frequency ablation			Unrelated	Yes	Yes
	4	Leukopenia			Probably related	Yes	No
	5	Pneumonia			Unrelated	Yes	Yes
0724	1	Abdominal pain upper			Unrelated	Yes	Yes
	2	Food poisoning			Unrelated	Yes	Yes
	3	Pain			Unrelated	Yes	Yes
0725	1	Disorientation			Unrelated	Yes	No
	2	Disorientation			Unrelated	Yes	No
	3	Pyrexia			Unrelated	Yes	No
0726	1	Abdominal pain			Possibly related	Yes	No
	2	Vomiting			Possibly related	Yes	No
0728	1	Atrial fibrillation			Unrelated	Yes	No
	2	Haemorrhage			Unrelated	Yes	No
	3	Motor dysfunction			Unrelated	Yes	No
	4	Sinusitis			Unrelated	Yes	No

表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0729	1	Bile duct stent insertion			Unrelated	Yes	No
	2	Chills			Unrelated	Yes	No
	3	Cholestasis			Possibly related	Yes	No
	4	Hepatic congestion			Possibly related	Yes	No
	5	Pyrexia			Unrelated	Yes	No
	6	Stent placement			Possibly related	Yes	No
0731	1	Abdominal pain upper			Unrelated	Yes	No
	2	Cholecystectomy			Unrelated	Yes	No
	3	Cholecystitis			Unrelated	Yes	No
	4	Cholecystitis			Unrelated	Yes	No
	5	Hepatic enzyme abnormal			Unrelated	Yes	No
0734	1	Arthralgia			Unrelated	Yes	No
	2	Hepatic pain			Unrelated	Yes	No
	3	Influenza			Unrelated	Yes	No
	4	Musculoskeletal pain			Unrelated	Yes	No
	5	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	6	Pyrexia			Unrelated	Yes	No
0737	1	Atrial fibrillation			Unrelated	Yes	No
	2	Cardiac asthma			Unrelated	Yes	No
	3	Cardiac failure chronic			Unrelated	Yes	No
	4	Coronary artery bypass			Unrelated	Yes	No
	5	Gastrointestinal haemorrhage			Unrelated	Yes	No
	6	Hepatic necrosis			Unrelated	Yes	No
	7	Hypoglycaemia			Unrelated	Yes	No
	8	Jaundice			Unrelated	Yes	No
	9	Localised infection			Unrelated	Yes	No
	10	Oedema			Unrelated	Yes	No
	11	Pancytopenia			Unrelated	Yes	No
	12	Pneumonia			Unrelated	Yes	No
	13	Renal failure			Unrelated	Yes	No
	14	Renal failure			Unrelated	Yes	No
	15	Renal failure			Unrelated	Yes	No
0740	1	Cholecystectomy			Unrelated	Yes	No
0743	1	Cardiac failure			Unrelated	Yes	No
0747	1	Spinal cord compression			Possibly related	Yes	No
0748	1	Calculus urinary			Unrelated	Yes	No
0749	1	Anaemia			Probably related	Yes	No
	2	Transfusion			Probably related	Yes	No

表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0750	1	Cholestasis			Unrelated	Yes	No
	2	Haemorrhage			Unrelated	Yes	No
	3	Hypotension			Unrelated	Yes	No
	4	Intestinal obstruction			Unrelated	Yes	No
	5	Pancreaticoduodenectomy			Unrelated	Yes	No
	6	Stent placement			Unrelated	Yes	No
0756	1	Abdominal pain			Unrelated	Yes	No
	2	Anuria			Unrelated	Yes	No
	3	Atrial fibrillation			Unrelated	Yes	No
	4	Atrial fibrillation			Unrelated	Yes	No
	5	Atrial flutter			Unrelated	Yes	No
	6	Cardioversion			Unrelated	Yes	No
	7	Cardioversion			Unrelated	Yes	No
	8	Cardioversion			Unrelated	Yes	No
	9	Epistaxis			Unrelated	Yes	No
	10	Hypotension			Unrelated	Yes	No
	11	Malaise			Unrelated	Yes	No
	12	Pneumonia aspiration			Unrelated	Yes	No
	13	Polymyalgia rheumatica			Unrelated	Yes	No
	14	Renal impairment			Unrelated	Yes	No
	15	Tricuspid valve incompetence			Unrelated	Yes	No
	16	Tricuspid valve incompetence			Unrelated	Yes	No
	17	Tricuspid valve replacement			Unrelated	Yes	No
0757	1	Breast operation			Unrelated	Yes	No
0759	1	Disorientation			Possibly related	Yes	No
	2	Hyponatraemia			Possibly related	Yes	No
	3	Nausea			Possibly related	Yes	No
	4	Pelvic pain			Unrelated	Yes	No
0761	1	Hepatotoxicity			Unrelated	Yes	No
	2	Ileus			Unrelated	Yes	No
	3	Large intestine anastomosis			Unrelated	Yes	No
	4	Pulmonary toxicity			Unrelated	Yes	No
0766	1	Dyspnoea			Unrelated	Yes	Yes
	2	Pyrexia			Unrelated	Yes	Yes
0770	1	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
0776	1	Cholecystectomy			Unrelated	Yes	No
	2	Hypokalaemia			Unrelated	Yes	No
	3	Pancreatectomy			Unrelated	Yes	No
	4	Splenectomy			Unrelated	Yes	No

表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0781	1	Cholecystitis infective			Unlikely related	No	No
	2	Intestinal operation			Unrelated	Yes	No
0783	1	Angina pectoris			Unrelated	Yes	No
	2	Cervical vertebral fracture			Unrelated	Yes	No
	3	Fall			Unrelated	Yes	No
0785	1	Anaemia			Probably related	Yes	No
	2	Thrombocytopenia			Probably related	Yes	No
	3	Transfusion			Probably related	Yes	No
0786	1	Cardiac failure			Unrelated	Yes	No
	2	Haemolysis			Unrelated	Yes	No
	3	Intestinal stent insertion			Unrelated	Yes	No
	4	Pneumonia			Unrelated	Yes	No
	5	Thrombocytopenia			Unrelated	Yes	No
	6	Urinary tract infection			Unrelated	Yes	No
0788	1	Febrile neutropenia			Unrelated	Yes	Yes
	2	Pancytopenia			Probably related	Yes	Yes
0790	1	Cardiac pacemaker insertion			Unrelated	Yes	No
	2	Fall			Unrelated	Yes	No
0791	1	Herpes zoster			Possibly related	Yes	No
	2	Pneumonia			Possibly related	Yes	No
0792	1	Cardiac failure			Unrelated	Yes	No
	2	Dyspnoea			Unrelated	Yes	No
	3	Fall			Unrelated	Yes	No
	4	Haemorrhage			Unrelated	Yes	No
	5	Mitral valve incompetence			Unrelated	Yes	No
0794	1	Acute leukaemia			Probably related	Yes	Yes
	2	Myelodysplastic syndrome			Probably related	Yes	Yes
0797	1	Carcinoid tumour			Unrelated	Yes	No
	2	Cholecystectomy	Unrelated	Yes	No		
	3	Cholelithiasis	Unrelated	Yes	No		
	4	Cholelithiasis	Unrelated	Yes	No		
	5	Pulmonary valve replacement	Unrelated	Yes	No		
	6	Tricuspid valve replacement	Unrelated	Yes	Yes		
0801	1	Abdominal pain	Probably related	Yes	No		
	2	Constipation	Unrelated	Yes	Yes		
	3	Hypotension	Probably related	Yes	No		
	4	Pain	Unrelated	Yes	Yes		
	5	Venous stent insertion	Unrelated	Yes	Yes		
0803	1	Diarrhoea	Unrelated	No	No		
	2	Metastases to lung	Unrelated	Yes	No		

表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0804	1	Carcinoid crisis			Possibly related	Yes	No
	2	Carcinoid crisis			Possibly related	Yes	No
	3	Chills			Unrelated	Yes	No
	4	Delirium			Unrelated	Yes	No
	5	Dyspnoea			Unrelated	Yes	No
	6	Gastroenteritis			Unrelated	Yes	No
	7	Pyrexia			Unrelated	Yes	No
	8	Swelling face			Unrelated	Yes	No
0806	1	Cardiac failure			Unrelated	No	No
	2	Deep vein thrombosis			Unrelated	Yes	No
	3	Delirium			Unrelated	Yes	No
	4	Malnutrition			Unrelated	Yes	No
0807	1	Diarrhoea			Unrelated	Yes	Yes
	2	Lymphadenectomy			Unrelated	Yes	Yes
	3	Metastases to lymph nodes			Unrelated	Yes	Yes
0809	1	Carcinoid syndrome			Unlikely related	Yes	No
	2	Cardiac failure			Unlikely related	Yes	No
0827	1	Jaundice			Unrelated	Yes	No
	2	Pyrexia			Unrelated	Yes	No
0831	1	Biopsy bone			Possibly related	Yes	No
	2	Pancytopenia			Possibly related	Yes	No
	3	Transfusion			Possibly related	Yes	No
0835	1	Abdominal pain			Unrelated	Yes	No
0836	1	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
0839	1	Dental operation			Unrelated	Yes	No
	2	Thrombocytopenia			Probably related	Yes	No
	3	Tooth fracture			Unrelated	Yes	No
0840	1	Pain in extremity			Unrelated	Yes	No
	2	Pulmonary embolism			Unlikely related	Yes	No
	3	Pyrexia			Unlikely related	Yes	No
0841	1	Heart valve replacement			Unrelated	Yes	Yes
	2	Hypotension			Unrelated	Yes	Yes
	3	Neoplasm malignant			Unrelated	Yes	Yes
	4	Pneumonia			Unrelated	Yes	No
0842	1	Leukopenia			Probably related	Yes	No
0844	1	Hypercalcaemia			Unlikely related	Yes	Yes
	2	Malignant neoplasm progression			Unrelated	Yes	No
	3	Malignant neoplasm progression			Unrelated	Yes	Yes

表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0845	1	Inguinal hernia repair			Unrelated	Yes	No
	2	Inguinal hernia repair			Unrelated	Yes	No
	3	Parathyroidectomy			Unrelated	Yes	No
0850	1	Malaise			Unrelated	Yes	No
	2	Nausea			Unrelated	Yes	No
	3	Vomiting			Unrelated	Yes	No
0853	1	Cystitis			Unrelated	Yes	No
	2	Prostatectomy			Unrelated	Yes	No
0854	1	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
	2	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
	3	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
	4	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
	5	Enterobacter infection			Unrelated	Yes	No
	6	Hyperthyroidism			Unrelated	Yes	No
	7	Nausea			Unrelated	Yes	No
	8	Urinary tract infection			Unrelated	Yes	No
	9	Weight decreased			Unrelated	Yes	No
0857	1	Anaemia			Unrelated	Yes	No
	2	Cancer pain			Unrelated	Yes	No
	3	Cancer pain			Unrelated	Yes	No
	4	Constipation			Unrelated	Yes	No
	5	Constipation			Unrelated	Yes	No
	6	Constipation			Unrelated	Yes	No
	7	Neoplasm progression			Unrelated	Yes	No
	8	Pain			Unrelated	Yes	No
	9	Pain			Unrelated	Yes	No
	10	Pyrexia			Unrelated	Yes	No
0858	1	Dehydration			Unrelated	Yes	Yes
	2	Epilepsy			Unrelated	Yes	Yes
	3	Hypoglycaemia			Unrelated	Yes	No
	4	Hypoglycaemia			Unrelated	Yes	No
	5	Hypoglycaemia			Unrelated	Yes	Yes
	6	Renal impairment			Unrelated	Yes	Yes
	7	Stupor			Unrelated	Yes	Yes
0865	1	Abdominal pain			Unlikely related	Yes	No
	2	Abdominal pain			Unlikely related	Yes	No
	3	Ileus			Unlikely related	Yes	No
	4	Subileus			Unlikely related	Yes	No
	5	Vomiting			Unrelated	Yes	No

表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0866	1	Blood catecholamines			Unrelated	No	No
	2	Blood catecholamines			Possibly related	Yes	No
	3	Blood catecholamines			Possibly related	Yes	No
	4	Orthostatic hypotension			Unrelated	No	No
	5	Orthostatic hypotension			Unrelated	Yes	No
	6	Orthostatic hypotension			Possibly related	Yes	No
	7	Orthostatic hypotension			Possibly related	Yes	No
0867	1	Chest pain			Possibly related	Yes	No
	2	Haematemesis			Possibly related	Yes	No
	3	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	4	Transfusion			Possibly related	Yes	No
	5	Transfusion			Possibly related	Yes	No
0878	1	Dehydration			Probably related	Yes	No
0884	1	Anaemia			Unrelated	Yes	No
	2	Atrial fibrillation			Unrelated	Yes	No
	3	Malaise			Unrelated	Yes	No
	4	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	5	Tricuspid valve disease			Unrelated	Yes	No
0886	1	Abdominal pain			Unrelated	Yes	No
	2	Dyspnoea			Unrelated	Yes	No
	3	Jaundice			Unrelated	Yes	No
0887	1	Constipation			Possibly related	Yes	No
	2	Hypercalcaemia			Unrelated	Yes	No
	3	Nausea			Possibly related	Yes	No
0891	1	Biopsy bone marrow			Possibly related	Yes	No
	2	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
	3	Myelodysplastic syndrome			Possibly related	Yes	No
0892	1	Ascites			Unrelated	Yes	No
	2	Hydronephrosis			Unrelated	Yes	No
	3	Osteoporosis			Unrelated	Yes	No
	4	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
0894	1	Abscess drainage			Unrelated	Yes	No
	2	Colectomy			Unrelated	Yes	No
	3	Gallbladder perforation			Unrelated	Yes	No
	4	Hepatectomy			Unrelated	Yes	No
	5	Hernia			Unrelated	Yes	No
	6	Ileus			Unrelated	Yes	No
	7	Pulmonary sepsis			Unrelated	Yes	No
	8	Pyrexia			Unrelated	Yes	No

表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0896	1	Jaundice			Unrelated	Yes	No
	2	Jaundice			Unrelated	Yes	No
0900	1	Angioplasty			Unrelated	Yes	No
	2	Coronary arterial stent insertion			Unrelated	Yes	No
	3	Empyema			Unrelated	Yes	No
	4	Myocardial infarction			Unrelated	Yes	No
	5	Pneumonia			Unrelated	Yes	No
0901	1	High frequency ablation			Unrelated	Yes	Yes
	2	Malaise			Unrelated	Yes	Yes
0908	1	Death			Unrelated	Yes	Yes
	2	Decreased appetite			Unrelated	Yes	Yes
	3	Dehydration			Unrelated	Yes	No
	4	Diarrhoea			Unrelated	Yes	Yes
	5	Nausea			Unrelated	Yes	Yes
	6	Vomiting			Unrelated	Yes	Yes
0909	1	Cholelithiasis			Unrelated	Yes	No
	2	Interstitial lung disease			Unrelated	Yes	No
0911	1	Uterine prolapse			Unrelated	Yes	No
0912	1	Diarrhoea			Probably related	Yes	No
	2	Flushing			Probably related	Yes	No
	3	Malaise			Probably related	Yes	No
0913	1	Cholangitis			Unrelated	Yes	No
	2	Cholecystectomy			Unrelated	Yes	No
	3	Cholecystitis infective			Unrelated	Yes	No
	4	Mass excision			Unrelated	Yes	No
	5	Transient ischaemic attack			Unrelated	Yes	No
0918	1	Condition aggravated			Unlikely related	Yes	No
0920	1	Loss of consciousness			Unlikely related	Yes	No
	2	Malaise			Unlikely related	Yes	No
0924	1	Tendon rupture			Unrelated	Yes	No
0926	1	Brain tumour operation			Unrelated	Yes	No
	2	Cerebral ischaemia			Unrelated	Yes	No
	3	Hypernatraemia			Unrelated	Yes	No
	4	Pneumocephalus			Unrelated	Yes	No
	5	Urinary tract infection			Unrelated	Yes	No
0927	1	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
	2	Fatigue			Unrelated	Yes	No
	3	Flushing			Unrelated	Yes	No
	4	Syncope			Unrelated	Yes	No
	5	Vomiting			Unrelated	Yes	No

表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0932	1	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
0934	1	Pancytopenia			Possibly related	Yes	No
0935	1	Ascites			Unlikely related	Yes	No
	2	Bone marrow tumour cell infiltration			Unlikely related	Yes	No
	3	Flank pain			Unlikely related	Yes	No
	4	Haematemesis			Unlikely related	Yes	No
	5	Hypophagia			Unlikely related	Yes	No
	6	Oedema			Unlikely related	Yes	No
0939	1	Cholecystectomy			Unrelated	Yes	No
0940	1	Pneumonia			Unrelated	No	No
	2	Pneumonia			Unrelated	Yes	No
0942	1	Abdominal cavity drainage			Unrelated	Yes	No
	2	Abdominal cavity drainage			Unrelated	Yes	No
	3	Abdominal pain upper			Unrelated	Yes	No
	4	Constipation			Unrelated	Yes	No
	5	Decreased appetite			Unrelated	Yes	No
	6	Malignant neoplasm progression			Unrelated	Yes	No
	7	Pain			Unrelated	Yes	No
	8	Tumour compression			Unrelated	Yes	No
0943	1	Foot fracture			Unrelated	Yes	No
	2	Hip fracture			Unrelated	Yes	No
0945	1	Cholelithiasis			Unrelated	Yes	No
0949	1	Abdominal pain			Unrelated	Yes	No
	2	Malignant neoplasm progression			Unrelated	Yes	No
0952	1	Ascites			Unrelated	Yes	No
	2	Myelodysplastic syndrome			Probably related	Yes	No
	3	Oedema peripheral			Unrelated	Yes	No
	4	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	5	Pulmonary valve replacement			Unrelated	Yes	No
	6	Tricuspid valve replacement			Unrelated	Yes	No
0954	1	Haemoglobin decreased			Probably related	Yes	No
	2	Platelet count decreased			Probably related	Yes	No
	3	Transfusion			Probably related	Yes	No
0957	1	Gastrointestinal infection			Unrelated	Yes	No
0959	1	Anaemia			Possibly related	Yes	No
0961	1	Gastric ulcer			Unrelated	Yes	Yes
0964	1	Decreased appetite			Unrelated	Yes	No
	2	Dehydration			Unrelated	Yes	No
	3	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
	4	Malaise			Unrelated	Yes	No

表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
	5	Malignant neoplasm progression			Unlikely related	Yes	No
	6	Nausea			Unrelated	Yes	No
	7	Renal impairment			Unrelated	Yes	No
0965	1	Metastases to central nervous system			Unrelated	Yes	No
0966	1	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
0967	1	Abdominal pain			Unrelated	Yes	No
0968	1	Pneumonia pneumococcal			Unrelated	Yes	No
0973	1	Aortic valve incompetence			Unrelated	Yes	No
	2	Aortic valve replacement			Unrelated	Yes	No
	3	Atrial septal defect			Unrelated	Yes	No
	4	Atrial septal defect repair			Unrelated	Yes	No
	5	Cardiac failure			Unrelated	Yes	No
	6	Cardiac failure			Unrelated	Yes	No
	7	Cardiac failure			Unrelated	Yes	No
	8	Constipation			Unrelated	Yes	No
	9	Diagnostic procedure			Unrelated	Yes	No
	10	Diarrhoea			Unlikely related	Yes	No
	11	Dizziness			Unlikely related	Yes	No
	12	Dyspnoea			Unrelated	Yes	No
	13	Orthopnoea			Unrelated	Yes	No
	14	Pleural effusion			Unrelated	Yes	No
	15	Renal impairment			Unlikely related	Yes	No
	16	Tricuspid valve incompetence			Unrelated	Yes	No
	17	Tricuspid valve replacement			Unrelated	Yes	No
0974	1	Myelodysplastic syndrome			Probably related	Yes	No
0992	1	Catheterisation cardiac			Unrelated	Yes	No
	2	Palpitations			Unrelated	Yes	No
0993	1	Atrial fibrillation			Unrelated	Yes	No
	2	Thrombocytopenia			Probably related	Yes	No
	3	Transfusion			Probably related	Yes	No
0995	1	Abdominal pain lower			Possibly related	Yes	No
	2	Constipation			Unrelated	Yes	No
0996	1	Ecchymosis			Unlikely related	Yes	No
	2	Inferior vena cava syndrome			Unrelated	Yes	No
	3	Pulmonary embolism			Unrelated	Yes	No
	4	Subileus			Unrelated	Yes	No
	5	Thrombocytopenia			Unlikely related	Yes	No
	6	Thrombocytopenia			Unrelated	Yes	No

表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
0997	1	Abdominal discomfort			Unrelated	Yes	No
	2	Abdominal pain			Unrelated	Yes	No
	3	Abdominal pain			Unrelated	Yes	No
	4	Diagnostic procedure			Unrelated	Yes	No
	5	Escherichia urinary tract infection			Unrelated	Yes	No
	6	Inappropriate antidiuretic hormone secretion			Unrelated	Yes	No
	7	Metastatic pain			Unrelated	Yes	No
	8	Normochromic normocytic anaemia			Unrelated	Yes	No
	9	Transient ischaemic attack			Unrelated	Yes	No
0999	1	Fall			Unrelated	Yes	No
	2	Jaw fracture			Unrelated	Yes	No
	3	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	4	Skull fracture			Unrelated	Yes	No
	5	Upper limb fracture			Unrelated	Yes	No
	6	Upper limb fracture			Unrelated	Yes	No
1001	1	Ankle fracture			Unrelated	Yes	No
	2	Fall			Unrelated	Yes	No
	3	Fall			Unrelated	Yes	No
	4	Hypotension			Unrelated	Yes	No
	5	Syncope			Unrelated	Yes	No
1004	1	Pain			Unrelated	Yes	No
1007	1	Nausea			Probably related	Yes	Yes
	2	Nausea			Possibly related	Yes	Yes
	3	Pain			Probably related	Yes	Yes
	4	Pain			Possibly related	Yes	Yes
	5	Transient ischaemic attack			Unrelated	Yes	No
	6	Vomiting			Probably related	Yes	Yes
1009	1	Diarrhoea			Unrelated	No	No
	2	Hypoglycaemia			Unrelated	No	No
	3	Nausea			Unrelated	No	No
1011	1	Malaise			Possibly related	Yes	No
1012	1	Hepatic embolisation			Unrelated	Yes	Yes
	2	Hepatic embolisation			Unrelated	Yes	Yes
	3	Pyrexia			Unrelated	Yes	Yes
	4	Sepsis			Unrelated	Yes	Yes
1013	1	Death			Unrelated	Yes	No
1014	1	Colitis			Unrelated	Yes	No
1015	1	Vascular encephalopathy			Unlikely related	Yes	No

表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
1016	1	Anaemia			Unrelated	Yes	Yes
	2	Blood glucose abnormal			Unrelated	Yes	Yes
	3	Bronchopneumonia			Unrelated	Yes	Yes
	4	Diarrhoea			Unrelated	Yes	Yes
	5	Fall			Unrelated	Yes	No
	6	Injury			Unrelated	Yes	No
	7	Lobar pneumonia			Unrelated	Yes	Yes
	8	Necrolytic migratory erythema			Unrelated	Yes	Yes
	9	Renal failure			Unrelated	Yes	Yes
	10	Rib fracture			Unrelated	No	No
	11	Thrombocytopenia			Unrelated	Yes	Yes
	12	Visual field defect			Unrelated	Yes	No
1019	1	Abdominal pain			Unrelated	Yes	No
	2	Epilepsy			Unlikely related	Yes	No
	3	Flushing			Unrelated	Yes	No
	4	Localised oedema			Unlikely related	Yes	No
	5	Oedema peripheral			Unlikely related	Yes	No
	6	Tumour lysis syndrome			Probably related	Yes	No
1024	1	Aspiration pleural cavity			Unrelated	Yes	No
	2	Pleural effusion			Unrelated	Yes	No
	3	Pleural effusion			Unrelated	Yes	No
	4	Thoracic cavity drainage			Unrelated	Yes	No
1026	1	Abdominal hernia			Unrelated	Yes	No
1029	1	Thrombocytopenia			Probably related	Yes	No
1034	1	Anaemia			Probably related	Yes	Yes
	2	Colonoscopy			Unrelated	Yes	Yes
	3	Melaena			Possibly related	Yes	Yes
	4	Myelodysplastic syndrome			Probably related	Yes	Yes
	5	Transfusion			Probably related	Yes	Yes
	6	Transfusion			Possibly related	Yes	Yes
	7	Transfusion			Possibly related	Yes	Yes
	8	Transfusion			Possibly related	Yes	Yes
	9	Transfusion			Possibly related	Yes	Yes
	10	Transfusion			Probably related	Yes	Yes
	11	Transfusion			Probably related	Yes	Yes
	12	Transfusion			Possibly related	Yes	Yes
1038	1	Appendicitis			Unrelated	Yes	No
1040	1	Pneumonitis			Unrelated	Yes	Yes

表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
1043	1	Cholangitis			Unrelated	Yes	No
	2	Cholangitis			Unrelated	Yes	No
	3	Duodenal sphincterotomy			Unrelated	Yes	No
	4	Myelodysplastic syndrome			Unrelated	Yes	No
	5	Pancytopenia			Possibly related	Yes	No
	6	Sepsis			Unrelated	Yes	No
	7	Sepsis			Unrelated	Yes	No
	8	Sepsis			Unrelated	Yes	No
1046	1	Abdominal pain			Unrelated	Yes	No
1048	1	Cholangitis			Unrelated	Yes	No
	2	Cholestasis			Unrelated	Yes	No
	3	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
	4	Duodenal sphincterotomy			Unrelated	Yes	No
	5	Pancreatic stent placement			Unrelated	Yes	No
	6	Pancreatic stent placement			Unrelated	Yes	No
	7	Sepsis			Unrelated	Yes	No
1052	1	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
1053	1	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
1058	1	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	2	Urosepsis			Unlikely related	Yes	No
1066	1	Pancytopenia			Possibly related	Yes	No
1068	1	Death			Possibly related	Yes	No
	2	Hepatic failure			Possibly related	Yes	No
1069	1	Abdominal pain			Unrelated	Yes	No
	2	Abdominal pain			Unrelated	Yes	Yes
	3	Bradycardia			Unrelated	Yes	Yes
	4	Cholangitis			Unrelated	Yes	Yes
	5	Device occlusion			Unrelated	Yes	No
	6	Gastroenteritis			Unrelated	Yes	Yes
	7	Infected neoplasm			Unrelated	Yes	Yes
	8	Nausea			Unrelated	Yes	No
	9	Nausea			Unrelated	Yes	Yes
	10	Pain			Unrelated	Yes	Yes
	11	Pneumonia			Unrelated	Yes	Yes
	12	Pyrexia			Unrelated	Yes	No
	13	Pyrexia			Unrelated	Yes	Yes
	14	Renal impairment			Unrelated	Yes	No
	15	Renal impairment			Unrelated	Yes	No
	16	Vomiting			Unrelated	Yes	No
	17	Vomiting			Unrelated	Yes	Yes

表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
	18	Vomiting			Unrelated	Yes	Yes
1078	1	Decreased appetite			Possibly related	Yes	Yes
	2	Diarrhoea			Possibly related	Yes	Yes
	3	Nausea			Possibly related	Yes	Yes
	4	Ophthalmic herpes zoster			Possibly related	Yes	Yes
	5	Weight decreased			Possibly related	Yes	Yes
1079	1	Back pain			Unrelated	Yes	No
	2	Musculoskeletal pain			Unrelated	Yes	No
	3	Pain in extremity			Unrelated	Yes	No
	4	Pain in extremity			Unrelated	Yes	No
1084	1	Cholestasis			Unrelated	Yes	Yes
	2	Lip and/or oral cavity cancer			Unrelated	Yes	No
	3	Oral surgery			Unrelated	Yes	No
1089	1	Constipation			Unrelated	Yes	No
1090	1	Abdominal pain upper			Unrelated	Yes	Yes
	2	Dyspnoea			Unrelated	Yes	Yes
	3	Gastric ulcer perforation			Unrelated	Yes	No
1091	1	Dehydration			Unrelated	Yes	No
	2	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
1093	1	Dizziness			Unlikely related	Yes	No
	2	Malaise			Unlikely related	Yes	No
1098	1	Constipation			Unrelated	Yes	No
	2	Pyrexia			Unrelated	Yes	No
	3	Urinary incontinence			Unrelated	Yes	No
1100	1	Constipation			Unrelated	Yes	No
	2	Haemoglobin decreased			Unrelated	Yes	No
	3	Liver function test abnormal			Unrelated	Yes	No
	4	Pyrexia			Unrelated	Yes	No
1104	1	Abdominal pain upper			Unrelated	Yes	Yes
	2	Diarrhoea			Unrelated	Yes	Yes
	3	Nausea			Unrelated	Yes	Yes
1105	1	Diarrhoea			Unrelated	Yes	Yes
	2	Pneumonia			Unrelated	Yes	Yes
1106	1	Craniotomy			Unrelated	Yes	Yes
	2	Metastases to central nervous system			Unrelated	Yes	Yes
1117	1	Ascites			Unrelated	Yes	No
	2	Dialysis			Possibly related	Yes	No
	3	Hypercalcaemia			Possibly related	Yes	No
	4	Myocardial infarction			Unrelated	Yes	No
	5	Pancytopenia			Possibly related	Yes	No

表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
	6	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	7	Somnolence			Unrelated	Yes	No
1123	1	Abdominal cavity drainage			Unrelated	Yes	No
	2	Ascites			Unrelated	Yes	No
	3	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
	4	Medical observation			Unrelated	Yes	No
	5	Oedema peripheral			Unrelated	Yes	No
	6	Social stay hospitalisation			Unrelated	Yes	No
	7	Vomiting			Unrelated	Yes	No
1124	1	Cardiac failure			Unrelated	Yes	No
	2	Cardiac failure			Unlikely related	Yes	No
	3	Cardiac failure			Unrelated	Yes	No
	4	Tricuspid valve replacement			Unrelated	Yes	No
1126	1	Constipation			Unrelated	Yes	No
	2	Vomiting			Unrelated	Yes	No
1133	1	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
	2	Hyponatraemia			Unrelated	Yes	No
	3	Pain			Unrelated	Yes	No
	4	Pyrexia			Unrelated	Yes	No
1136	1	Angina pectoris			Probably related	Yes	No
	2	Arthritis			Unrelated	Yes	No
	3	Myelodysplastic syndrome			Probably related	Yes	No
	4	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	5	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	6	Renal haemorrhage			Unrelated	Yes	No
	7	Transfusion			Probably related	Yes	No
1140	1	Abdominal pain			Unrelated	Yes	No
	2	Eating disorder			Unrelated	Yes	No
	3	Hyperbilirubinaemia			Unrelated	Yes	Yes
	4	Ileus			Unrelated	Yes	No
	5	Vascular graft			Unrelated	Yes	No
1141	1	Cerebrovascular disorder			Unrelated	Yes	No
	2	Gait disturbance			Unrelated	Yes	No
	3	Memory impairment			Unrelated	Yes	No
1142	1	Carcinoid crisis			Possibly related	Yes	No
1143	1	Flushing			Unrelated	Yes	No
	2	Malaise			Unrelated	Yes	No
1145	1	Thrombocytopenia			Probably related	Yes	No

表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
1146	1	Diarrhoea			Unrelated	Yes	Yes
	2	Pyrexia			Unrelated	Yes	Yes
	3	Vomiting			Unrelated	Yes	Yes
1150	1	Hepatectomy			Unrelated	Yes	No
	2	High frequency ablation			Unrelated	Yes	No
	3	High frequency ablation			Unrelated	Yes	No
	4	Pancreatectomy			Unrelated	Yes	No
	5	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	6	Procedural pain			Unrelated	Yes	No
	7	Splenectomy			Unrelated	Yes	No
1157	1	Coordination abnormal			Unlikely related	Yes	No
	2	Hydronephrosis			Unrelated	Yes	No
	3	Intestinal obstruction			Unrelated	Yes	No
	4	Intestinal obstruction			Unrelated	Yes	No
	5	Mastitis			Unrelated	Yes	No
1158	1	Transient ischaemic attack			Unrelated	Yes	No
1161	1	Confusional state			Unrelated	Yes	No
	2	Pruritus			Unrelated	Yes	No
	3	Pruritus			Unrelated	Yes	No
	4	Tremor			Unrelated	Yes	No
1163	1	Mastoiditis			Unrelated	Yes	No
	2	Otitis media acute			Unrelated	Yes	No
	3	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
1164	1	Anaemia			Possibly related	Yes	No
	2	Tumour excision			Unrelated	Yes	No
1167	1	Exomphalos			Unrelated	Yes	No
	2	Varicose vein			Unrelated	Yes	Yes
1169	1	Abdominal pain			Unrelated	Yes	No
	2	Abnormal behaviour			Unrelated	Yes	No
	3	Hypercalcaemia			Unrelated	Yes	No
	4	Hypercalcaemia			Unrelated	Yes	No
	5	Jaundice			Unrelated	Yes	No
	6	Pyrexia			Unrelated	Yes	No
	7	Pyrexia			Unrelated	Yes	No
	8	Tumour compression			Unrelated	Yes	No
1172	1	Constipation			Unrelated	Yes	No
	2	Haemoglobin decreased			Unrelated	Yes	No
	3	Malignant neoplasm progression			Unrelated	Yes	No
	4	Oedema peripheral			Unrelated	Yes	No

表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
1174	1	Abdominal pain			Unrelated	Yes	No
	2	Abdominal pain			Unrelated	Yes	No
	3	Constipation			Unrelated	Yes	No
	4	Constipation			Unrelated	Yes	No
	5	Vomiting			Unrelated	Yes	No
	6	Vomiting			Unrelated	Yes	No
1176	1	Anaemia			Probably related	Yes	No
	2	Malaise			Probably related	Yes	No
	3	Myelodysplastic syndrome			Probably related	Yes	No
	4	Pain			Probably related	Yes	No
	5	Pain in extremity			Unrelated	Yes	No
	6	Pneumonia			Unlikely related	Yes	No
	7	Vomiting			Unrelated	Yes	No
1180	1	Spinal fracture			Unrelated	Yes	No
1186	1	Abdominal pain			Unrelated	Yes	Yes
	2	Malaise			Unrelated	Yes	Yes
1187	1	Ileus			Unrelated	Yes	No
1195	1	Abdominal cavity drainage			Unrelated	Yes	No
	2	Abdominal cavity drainage			Possibly related	Yes	No
	3	Abdominal pain			Probably related	Yes	No
	4	Anaemia			Possibly related	Yes	No
	5	Dizziness			Probably related	Yes	No
	6	Flushing			Probably related	Yes	No
	7	Nausea			Probably related	Yes	No
1196	1	Abdominal pain			Possibly related	Yes	No
	2	Constipation			Possibly related	Yes	No
	3	Gastrointestinal tube insertion			Possibly related	Yes	No
	4	Vomiting			Possibly related	Yes	No
1197	1	Fatigue			Unrelated	Yes	No
	2	Jaundice			Unrelated	Yes	No
1199	1	Abdominal pain			Probably related	Yes	No
	2	Candida infection			Unrelated	Yes	No
	3	Cystitis			Probably related	Yes	No
	4	Diarrhoea			Probably related	Yes	No
	5	Diarrhoea			Probably related	Yes	No
	6	Haematuria			Unrelated	Yes	No
	7	Jaundice			Unrelated	Yes	No
1206	1	Abscess			Unrelated	Yes	No
	2	Ascites			Unrelated	Yes	No
	3	Cholecystectomy			Unrelated	Yes	No

表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
	4	Gallbladder operation			Unrelated	Yes	No
	5	Stent placement			Unrelated	Yes	No
	6	Stent removal			Unrelated	Yes	No
	7	Stent removal			Unrelated	Yes	No
1207	1	Acute myocardial infarction			Unrelated	Yes	No
	2	Coronary arterial stent insertion			Unrelated	Yes	No
	3	Malaise			Unrelated	Yes	No
1208	1	Pyrexia			Possibly related	Yes	No
1210	1	Hypokalaemia			Unrelated	Yes	No
1214	1	Parkinsonism			Unrelated	Yes	No
	2	Thrombocytopenia			Unrelated	Yes	No
1215	1	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
1217	1	Lymphadenectomy			Unrelated	Yes	No
	2	Mastectomy			Unrelated	Yes	No
1219	1	Abdominal pain			Unrelated	Yes	No
	2	Subileus			Unrelated	Yes	No
1220	1	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
	2	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
	3	Hypocalcaemia			Unrelated	Yes	No
	4	Hypokalaemia			Unrelated	Yes	No
	5	Hypomagnesaemia			Unrelated	Yes	No
	6	Hypophagia			Unrelated	Yes	No
	7	Malaise			Unrelated	Yes	No
	8	Weight decreased			Unrelated	Yes	No
1223	1	Abdominal abscess			Unrelated	Yes	No
	2	Pancreatic carcinoma			Unrelated	Yes	No
1225	1	Device occlusion			Unrelated	Yes	No
	2	Sepsis			Unrelated	Yes	No
1228	1	Cerebral haemorrhage			Unrelated	Yes	No
	2	Epilepsy			Unrelated	Yes	No
	3	Epilepsy			Unrelated	Yes	No
1229	1	Fall			Unrelated	Yes	No
	2	Hip fracture			Unrelated	Yes	No
	3	Wrist fracture			Unrelated	Yes	No
1231	1	Dehydration			Unrelated	Yes	No
	2	Malnutrition			Unrelated	Yes	No
	3	Neoplasm progression			Unrelated	Yes	No

表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
1232	1	Dehydration			Unrelated	Yes	No
	2	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
	3	Hypotension			Unrelated	Yes	No
	4	Vomiting			Unrelated	Yes	No
1233	1	Cardiac operation			Unrelated	Yes	No
1235	1	Cholecystectomy			Unrelated	Yes	No
	2	Cholecystitis acute			Unrelated	Yes	No
1240	1	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	2	Slow speech			Unrelated	Yes	No
	3	VIIth nerve paralysis			Unrelated	Yes	No
1245	1	Dehydration			Possibly related	Yes	No
1246	1	Anaemia			Probably related	Yes	Yes
	2	Delirium			Unlikely related	Yes	No
	3	Influenza			Probably related	Yes	Yes
	4	Staphylococcal infection			Probably related	Yes	Yes
	5	Thrombocytopenia			Probably related	Yes	Yes
	6	Thrombosis			Unrelated	Yes	No
	7	Venous stent insertion			Unrelated	Yes	Yes
1248	1	Abdominal cavity drainage			Unrelated	Yes	No
	2	Anaemia			Possibly related	Yes	No
	3	Ascites			Unrelated	Yes	No
	4	Ileocolic bypass			Unrelated	Yes	No
	5	Pleural effusion			Unrelated	Yes	No
	6	Pleural fluid analysis			Unrelated	Yes	No
	7	Pleurodesis			Unrelated	Yes	No
	8	Transfusion			Unlikely related	Yes	No
1256	1	Abdominal pain upper			Unlikely related	Yes	No
	2	Anaemia			Possibly related	Yes	No
	3	Cough			Unlikely related	Yes	No
	4	Flank pain			Unlikely related	Yes	No
	5	Ileus			Probably related	Yes	No
	6	Malaise			Unlikely related	Yes	No
	7	Pyrexia			Unlikely related	Yes	No
	8	Streptococcal bacteraemia			Probably related	Yes	No
	9	Tumour lysis syndrome			Probably related	Yes	No
1258	1	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
	2	Fatigue			Unrelated	Yes	No
	3	Malaise			Unrelated	Yes	No

表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
1259	1	Diarrhoea			Possibly related	Yes	Yes
	2	Nausea			Possibly related	Yes	Yes
	3	Vomiting			Possibly related	Yes	Yes
1261	1	Pancreaticoduodenectomy			Unrelated	Yes	No
	2	Venous haemorrhage			Unrelated	Yes	No
1262	1	Renal stone removal			Unrelated	Yes	No
1264	1	Abdominal cavity drainage			Unrelated	Yes	No
1266	1	Diabetes mellitus			Unrelated	Yes	No
	2	Viral infection			Unrelated	Yes	No
1267	1	Aneurysm			Unrelated	Yes	Yes
	2	Aneurysm repair			Unrelated	Yes	Yes
	3	Cerebrospinal fluid drainage			Unrelated	Yes	Yes
	4	Cerebrovascular disorder			Unrelated	Yes	No
	5	Pancreaticoduodenectomy			Unrelated	Yes	No
	6	Stent placement			Unrelated	Yes	No
	7	Urosepsis			Unrelated	Yes	Yes
1269	1	Abdominal cavity drainage			Unrelated	Yes	No
	2	Cholecystectomy			Unrelated	Yes	No
	3	Death			Unrelated	Yes	Yes
	4	Malaise			Unrelated	Yes	Yes
	5	Pain			Unrelated	Yes	Yes
1271	1	Anaemia			Possibly related	Yes	No
	2	Bile duct stent insertion			Unrelated	Yes	No
	3	Bile duct stent insertion			Unrelated	Yes	No
	4	Bile duct stent insertion			Unrelated	Yes	No
	5	Chills			Unrelated	Yes	No
	6	Chills			Unrelated	Yes	No
	7	Cholangitis			Unrelated	Yes	No
	8	Cholangitis			Unrelated	Yes	No
	9	Cholangitis			Unrelated	Yes	No
	10	Cholangitis			Unrelated	Yes	No
	11	Cholecystectomy			Unrelated	Yes	No
	12	Device occlusion			Unrelated	Yes	No
	13	Device occlusion			Unrelated	Yes	No
	14	Device occlusion			Unrelated	Yes	No
	15	Device occlusion			Unrelated	Yes	No
	16	Device occlusion			Unrelated	Yes	No
	17	Device occlusion			Unrelated	Yes	No
	18	Device occlusion			Unrelated	Yes	No
	19	Hepatic steatosis			Unrelated	Yes	No

表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
	20	Hypercalcaemia			Unrelated	Yes	No
	21	Pneumonia			Unrelated	Yes	No
	22	Pyrexia			Unrelated	Yes	No
	23	Pyrexia			Unrelated	Yes	No
	24	Transfusion			Possibly related	Yes	No
1273	1	Fall			Unrelated	Yes	No
	2	Wrist fracture			Unrelated	Yes	No
1278	1	Diarrhoea			Unrelated	No	No
	2	Diarrhoea			Unrelated	No	No
	3	Malignant neoplasm progression			Unrelated	No	No
	4	Metastases to bone			Unrelated	Yes	No
	5	Prostate cancer			Unrelated	Yes	No
1280	1	Carcinoid syndrome			Unrelated	Yes	No
	2	Chronic obstructive pulmonary disease			Unrelated	Yes	No
	3	Dehydration			Unrelated	Yes	No
	4	Diarrhoea			Unrelated	Yes	No
	5	Leukopenia			Unrelated	Yes	No
	6	Malaise			Unrelated	Yes	No
	7	Malaise			Unrelated	Yes	No
	8	Pain in extremity			Unrelated	Yes	No
	9	Weight decreased			Unrelated	Yes	No
1282	1	Myelodysplastic syndrome			Probably related	Yes	No
	2	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
1285	1	Partial lung resection			Unrelated	Yes	No
1286	1	Cholecystectomy			Unrelated	Yes	No
	2	Cholecystitis			Unrelated	Yes	No
1289	1	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
1291	1	Escherichia bacteraemia			Unlikely related	Yes	No
	2	Myelodysplastic syndrome			Unlikely related	Yes	No
	3	Pancytopenia			Unlikely related	Yes	No
	4	Tricuspid valve incompetence			Unrelated	Yes	No
1295	1	Cardiac failure			Unrelated	Yes	No
1298	1	Ascites			Unrelated	Yes	Yes
	2	Feeding tube complication			Unrelated	Yes	Yes
	3	Feeding tube complication			Unrelated	Yes	Yes
	4	Gastrointestinal tube insertion			Unrelated	Yes	Yes
	5	Malaise			Unrelated	Yes	Yes
	6	Malaise			Unrelated	Yes	Yes
	7	Nausea			Unrelated	Yes	Yes
	8	Renal failure			Unassessable	Yes	No

表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
	9	Salpingo-oophorectomy			Unrelated	Yes	Yes
	10	Urinary tract infection			Unrelated	Yes	Yes
	11	Vomiting			Unrelated	Yes	Yes
1299	1	Hepatic embolisation			Unrelated	Yes	Yes
	2	Infection			Unrelated	Yes	Yes
	3	Septic shock			Unrelated	Yes	Yes
	4	Vitreous detachment			Unrelated	Yes	Yes
1302	1	Drain placement			Unrelated	Yes	No
	2	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
1312	1	Lung infection			Unrelated	Yes	No
1320	1	Intestinal ischaemia			Unlikely related	Yes	No
	2	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	3	Surgery			Unlikely related	Yes	No
1324	1	Abdominal pain			Unrelated	Yes	No
	2	Acute kidney injury			Unrelated	Yes	No
	3	Constipation			Unrelated	Yes	No
	4	Delirium			Unrelated	Yes	No
1330	1	Thrombocytopenia			Probably related	Yes	No
1336	1	Upper gastrointestinal haemorrhage			Unlikely related	Yes	No
1337	1	Metastases to central nervous system			Unrelated	Yes	No
	2	Spinal laminectomy			Unrelated	Yes	Yes
1338	1	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	2	Thrombosis			Unrelated	Yes	No
	3	Transfusion			Probably related	Yes	No
	4	Transfusion			Probably related	Yes	No
1339	1	Ascites			Unrelated	Yes	No
	2	Malaise			Unlikely related	Yes	No
	3	Melaena			Unlikely related	Yes	No
	4	Oedema peripheral			Unrelated	Yes	No
	5	Pain			Unrelated	Yes	No
1340	1	Rib fracture			Unrelated	Yes	No
	2	Road traffic accident			Unrelated	Yes	No
1341	1	Aspiration			Unrelated	Yes	No
	2	Pneumonia			Unrelated	Yes	No
1343	1	Jaundice cholestatic			Unrelated	Yes	No
	2	Pancytopenia			Probably related	Yes	No
	3	Resuscitation			Unrelated	Yes	No
	4	Stent placement			Unrelated	Yes	No
1344	1	Jaundice			Unrelated	Yes	No

表 2.7.4.7-6 重篤な有害事象一覧 (Erasmus MC 試験 : SAF, オランダ人) (続き)

Subject	AEID	Preferred Term	Start date	End date	Relation	Treatment emergent <sup>1</sup>	After re-treatment visit
1347	1	Delirium			Unrelated	Yes	No
	2	Malaise			Unrelated	Yes	No
	3	Nausea			Unrelated	Yes	No
	4	Pain			Unrelated	Yes	No
	5	Syncope			Unlikely related	Yes	No
	6	Urinary retention			Unrelated	Yes	No
1348	1	Hypercalcaemia			Unrelated	Yes	No
	2	Thrombocytopenia			Possibly related	Yes	No
1349	1	Hypercalcaemia			Unrelated	Yes	No
	2	Hypercalcaemia			Unrelated	Yes	No
	3	Hypercalcaemia			Unrelated	Yes	No
1350	1	Abdominal cavity drainage			Unrelated	Yes	No
	2	Abdominal cavity drainage			Unrelated	Yes	No
1351	1	Haematemesis			Unrelated	Yes	No
	2	Haematemesis			Unlikely related	Yes	No
	3	Melaena			Unrelated	Yes	No
	4	Pulmonary embolism			Unlikely related	Yes	No
1352	1	Hip arthroplasty			Unrelated	Yes	No
	2	Hip fracture			Unrelated	Yes	No
	3	Road traffic accident			Unrelated	Yes	No
1353	1	Pancytopenia			Probably related	Yes	No

<sup>1</sup> Adverse events (AEs) starting after the first treatment are considered treatment emergent.

AEs with incomplete start dates that are insufficient to determine treatment emergence are considered treatment emergent.

(添付資料 5.3.5.2.2 の Listing 16.2.7.2 より抜粋, 改変)

表 2.7.4.7-7 重篤な有害事象一覧 (P-1515-12 試験 : SAF)

Subject ID	Sex	Study drug		Adverse event				Outcome <sup>2</sup>	Action taken <sup>4</sup>	Comments
		Date	Dose		Reported term	Preferred term (PT)	Onset date			
	Age (years)		F-1515	F-1520			Timing of onset <sup>1</sup>	Severity <sup>3</sup>	Causality <sup>5</sup>	
	Weight (kg)		(GBq)	(mL)			End date	Seriousness	Related study drug <sup>6</sup>	
FL12-02-01	Male		7.400	1000	インフルエンザ	Influenza		1	1	
	4		7.522	1000			58 days	Grade 2	0	
	7		7.490	1000				Yes		
			7.537	1000						
FL12-02-02	Female		7.406	1000	小腸閉塞	Small intestinal obstruction		3	1	
	4		7.371	1000			74 days	Grade 3	0	
	6							Yes		

-: Missing

Adverse event term: MedDRA ver.23.0

<sup>1</sup> Days from the first administration. "Day 1" is the first day of administration.<sup>2</sup> 1: Recovered/Resolved, 2: Recovering/Resolving, 3: Not recovered/Not resolved, 4: Recovered/Resolving with sequelae, 5: Fatal, 6: Unknown<sup>3</sup> Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE), Japanese translation JCOG Edition<sup>4</sup> 1: Dose not changed, 2: Dose reduced in the next course, 3: Administration delayed in the next course, 4: Drug withdrawn after the next course, 5: Not applicable, 6: Unknown<sup>5</sup> 0: Not related, 1: Related<sup>6</sup> 1: F-1515, 2: F-1520, 3: Not distinguishable

(添付資料 5.3.5.2.1 の表 14.3.3-1 より抜粋, 改変)

#### 2.7.4.8 参考文献

1. Schonbrunn A. Glucocorticoids down-regulate somatostatin receptors on pituitary cells in culture. *Endocrinology*. 1982;110(4):1147-54.
2. van der Hoek J, Waaijers M, van Koetsveld PM, Sprij-Mooij D, Feelders RA, Schmid HA, et al. Distinct functional properties of native somatostatin receptor subtype 5 compared with subtype 2 in the regulation of ACTH release by corticotroph tumor cells. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2005;289(2):E278-87.
3. de Bruin C, Feelders RA, Waaijers AM, van Koetsveld PM, Sprij-Mooij DM, Lamberts SW, et al. Differential regulation of human dopamine D2 and somatostatin receptor subtype expression by glucocorticoids in vitro. *Journal of molecular endocrinology*. 2009;42(1):47-56.

## 2.7.5 参考文献

### 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

[【2.7.1「参考文献」参照】](#)

### 2.7.2 臨床薬理試験

[【2.7.2「参考文献」参照】](#)

### 2.7.3 臨床の有効性

[【2.7.3「参考文献」参照】](#)

### 2.7.4 臨床的安全性

[【2.7.4「参考文献」参照】](#)