

治験依頼者名：アステラス製薬株式会社		
商品名：ゴナックス®		
有効成分名：デガレリクス酢酸塩（一般名）		

総括報告書 概要

試験の標題：

ASP3550 第 III 相試験－前立腺癌患者を対象としたゴセレリン酢酸塩対照非盲検群間比較試験－

治験調整医師：

■■■■■■■■■■ ■■■■ ■■■■
■■■■■■■■■■ ■■■ ■■■■■■
■■■■■■■■■■ ■■■ ■■■■■■
■■■■■■■■■■ ■■■■ ■■■■

治験実施施設：国内 46 施設

公表文献：なし

試験期間

試験開始日（最初の同意日）：2013 年 8 月 13 日

試験終了日（最終の評価日）：2016 年 8 月 8 日

開発のフェーズ：3

目的：

主目的

前立腺癌患者を対象として ASP3550 の 3 カ月レジメン又はゴセレリン酢酸塩を投与し、投与後 28 日目（Day 28）から投与後 364 日目（Day 364）までの血清テストステロン値に基づく累積去勢率について、ASP3550 の 3 カ月レジメン維持用量のゴセレリン酢酸塩に対する非劣性を検証する。

副次目的

PART 1（検証試験パート）

- 血清テストステロン、血清 PSA、血清 luteinizing hormone（LH）及び血清 follicle-stimulating hormone（FSH）に対する ASP3550 の効果をゴセレリン酢酸塩と比較検討する。

- Day 28 から Day 364 までの ASP3550 の血清テストステロン抑制及び維持効果をゴセレリン酢酸塩と比較検討する。
- Day 56 から Day 364 までの ASP3550 の血清テストステロン抑制及び維持効果をゴセレリン酢酸塩と比較検討する。
- 初回投与日 (Day 0) から Day 3, Day 7, Day 28 までの ASP3550 の血清テストステロン抑制及び維持効果をゴセレリン酢酸塩と比較検討する。
- 測定可能病変を有する患者において, response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) ガイドライン version 1.1 [Eisenhauer et al, 2009 ; 渡辺他, 2009] に基づく ASP3550 の腫瘍縮小効果をゴセレリン酢酸塩と比較検討する。
- Day 28 から Day 364 までの国際前立腺症状スコア (international prostate symptom score : IPSS) [本間他, 2003] における ASP3550 の応答性をゴセレリン酢酸塩と比較検討する。
- ASP3550 の血清 PSA に基づいて病勢進行した患者の割合をゴセレリン酢酸塩と比較検討する。
- ASP3550 の安全性と忍容性のプロファイルをゴセレリン酢酸塩と比較検討する。
- ASP3550 の薬物動態及び濃度・応答性を検討する。
- 抗 ASP3550 抗体価・陽性率を検討する。

PART 2 (継続投与パート)

- Day 364 を超えて ASP3550 の 3 カ月レジメンを投与した際の安全性, 忍容性及び薬物動態を検討する。
- 血清テストステロン, 血清 PSA, 血清 LH 及び血清 FSH に対する ASP3550 の効果を検討する。

試験方法 :

本試験は, 検証試験パート (PART 1) 及び継続投与パート (PART 2) から構成された。PART 1 では, ASP3550 の 3 カ月レジメンのゴセレリン 10.8 mg (ゴセレリン酢酸塩として 11.3 mg) に対する非劣性を検証するため, 多施設共同, ランダム化, 非盲検, 並行群間比較試験を実施した。PART 2 では, ASP3550 投与群の患者は, Day 364 までの PART 1 の評価期間終了後も投与を継続し, 1 年 (364 日) を超えた長期投与時の安全性, 忍容性及び薬物動態を検討した。

被験者数 (目標, 登録及び解析対象) :

目標例数

- PART 1 230 例 (ASP3550 投与群, ゴセレリン酢酸塩投与群 各群 115 例)
- PART 2 ASP3550 投与群 最大 115 例

治験薬投与例数

- PART 1 234 例 (ASP3550 投与群, ゴセレリン酢酸塩投与群 各群 117 例)
- PART 2 80 例

診断及び主要な組み入れ基準：

選択基準

以下の基準を全て満たす患者を本試験の対象とした。

1. 組織学的に前立腺癌 (adenocarcinoma) であることが確認されている男性患者 (すべての病期)。
2. 前立腺癌への内分泌療法が必要と判断される患者。根治目的で前立腺全摘除術又は放射線治療を受けた後に血清 PSA 値が上昇 (スクリーニング検査で血清 PSA 値が 2 ng/mL 以上) した患者は組み入れてよいこととした。
3. スクリーニング検査で血清テストステロン値が 2.2 ng/mL を超えた患者。
4. スクリーニング検査で Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) の performance status が 2 以下の患者。
5. スクリーニング検査で血清 PSA 値が 2 ng/mL 以上の患者。
6. 12 カ月以上の生存が期待できる患者。
7. 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者。
8. 文書による本人の同意が得られている患者。
9. 治験期間中に適切なバリア法 (コンドーム又はペッサリー) により避妊することに同意が得られている患者。

除外基準

以下の基準のいずれかに該当する患者は本試験の対象としなかった。

1. 過去に前立腺癌に対する内分泌療法を受けていた患者又は現在受けている患者 (例えば、除睾術, GnRH アゴニスト, GnRH アンタゴニスト, 抗アンドロゲン剤, エストロゲン剤, 5 α -リダクターゼ阻害剤等)。ただし、根治目的で前立腺全摘除術又は放射線治療を受け、ネオアジュバント/アジュバント内分泌療法の施行期間が 6 カ月以内であり、かつスクリーニングのための来院の 6 カ月前までに終了している患者は除外基準の対象とはしなかった。
2. スクリーニング時より過去 25 週以内に 5 α -リダクターゼ阻害剤の服用を受けていた患者。
3. スクリーニング時より 12 カ月以内に前立腺全摘除術又は放射線療法等の根治療法を予定している患者。
4. コントロール不良の重度な喘息, アナフィラキシー反応, 重度な蕁麻疹, 血管浮腫の合併又は既往のある患者。
5. マンニトールに対して過敏症のある患者。
6. スクリーニング検査で顕著な QT/QTc 間隔の延長 (再検査において, 2 回連続で QTc 間隔 450 ms を超える) がみられる患者。
7. Torsade de Pointes を引き起こす危険性のある疾患 (心不全, 低カリウム血症, QT 延長症候群の家族歴等) の合併又は既往のある患者。
8. 同意取得後, スクリーニング検査開始までに QT/QTc 間隔を延長させる薬剤を中止できない患者。

9. 活動性の重複癌を有する患者。過去5年以内に前立腺癌以外の悪性腫瘍の既往のある患者は活動性重複癌を有するとみなした。ただし、根治療法が施された基底細胞癌又は表在性の扁平上皮細胞癌はこの限りではないとした。
10. 臨床的に重要な肝疾患又は症候性の肝胆道系疾患の合併あるいは疑いのある患者。
11. 適切な理解又は協力の妨げとなる精神障害又は言語障壁のある患者。
12. スクリーニング検査のための来院前28日以内に他の治験薬、治験用医療機器又は製造販売後臨床試験薬を使用した患者。若しくはそれ以前に本試験に影響を及ぼすと考えられる他の治験薬、治験用医療機器又は製造販売後臨床試験薬を使用した患者。
13. 過去にASP3550又はゴセレリン酢酸塩の投与を受けた患者。
14. その他、治験責任医師等が治験参加に不相当と考えた患者。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

被験薬は、ASP3550 120 mg バイアル、240 mg バイアル及び溶解液としての注射用水 5 mL アンプルから構成された。ASP3550 の初回用量 240 mg (40 mg/mL) を皮下投与し、Day 28 以降 84 日間隔で、ASP3550 の維持用量 480 mg (60 mg/mL) を皮下投与した。

ロット番号：

120 mg バイアル (初回投与用) [REDACTED]

240 mg バイアル (維持投与用) [REDACTED]

治療期間：

PART 1：364 日間

PART 2：治験終了の基準に該当するまで

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号：

対照薬は、ゴセレリン 3.6 mg (ゴセレリン酢酸塩として 3.8 mg) 及びゴセレリン 10.8 mg (ゴセレリン酢酸塩として 11.3 mg) のデポ剤を含有する専用注入器付きの注射筒 1 筒から構成された。ゴセレリンを初回用量として 3.6 mg (ゴセレリン酢酸塩として 3.8 mg) を皮下投与し、Day 28 以降 84 日間隔で、ゴセレリン 10.8 mg (ゴセレリン酢酸塩として 11.3 mg) を計 4 回皮下投与した。

ロット番号：

3.6 mg 注射筒 (初回投与用) [REDACTED]

10.8 mg 注射筒 (維持投与用) [REDACTED]

評価基準：

主要評価項目

Day 28 から Day 364 (又は試験終了) までの血清テストステロン値に基づく累積去勢率

副次評価項目

PART 1

- Day 28 から Day 364 までの血清テストステロン値に基づく去勢割合
- Day 56 から Day 364 までの血清テストステロン値に基づく累積去勢率及び去勢割合
- Day 0 から Day 3, Day 7, Day 28 までの血清テストステロン値に基づく去勢割合
- 血清テストステロン値, 血清 LH 値, 血清 FSH 値及び血清 PSA 値の経時的変化
- 血清 PSA 再燃[†]の発現割合及び累積発現抑制率
- Day 364 までの IPSS の変化量
- Day 280 に対する Day 283 及び Day 287 の血清テストステロン値の濃度幅及び増加の有無
- RECIST ガイドライン version 1.1 における腫瘍縮小効果 (総合効果) 奏効率

PART 2

- 各評価時点での血清テストステロン値に基づく去勢割合
- Day 28 から Day 532 までの血清テストステロン値に基づく去勢割合
- 血清テストステロン値, 血清 LH 値, 血清 FSH 値及び血清 PSA 値の経時的変化
- 血清 PSA 再燃[†]の発現割合及び累積発現抑制率

†: 血清 PSA 再燃日は, 投与開始日を基準とし, 実測値で血清 PSA の最低値 (nadir) を示した測定ポイントから 5 ng/mL 以上の上昇, かつ nadir の 50%以上の上昇が 2 回連続で認められた 2 回目の測定日とした。なお, 測定間隔は 2 週間以上空けることとした。

統計手法:

有効性

主要評価項目及び非劣性の検証

- Day 28 から Day 364 までの血清テストステロン値に基づく累積去勢率
FAS を対象に, Day 28 から Day 364 までに血清テストステロン値が 0.5 ng/mL を超えることをイベントとして, Kaplan-Meier 法を用いて累積去勢率を推定し, プロットを作成した。また, Greenwood の公式を用いて, 両側 95%信頼区間 (95% CI) を算出した。
非劣性マージンを 10%とし, ゴセレリン酢酸塩投与群と ASP3550 投与群の Day 28 から Day 364 までの群間の累積去勢率の差 (ASP3550 投与群の累積去勢率-ゴセレリン酢酸塩投与群の累積去勢率) の信頼区間の下限が-10%よりも大きい場合に, 非劣性が検証されたと判断することとした。

主要な解析として計画した上記の方法では, イベント数が 0 件の場合に累積去勢率の信頼区間を適切に算出できないことから, 本結果を補完する目的で, 以下の追加解析を行った。

- Day 28 から Day 364 までの血清テストステロン値に基づく去勢割合
FAS を対象に、SAS の DATA STEP 及び SAS V9.4 の FREQ プロシジャで計算可能な 13 通りの方法 [飯塚他, 2014 ; Newcombe, 1998] を用いて、去勢割合の差の 95% CI を算出した。去勢割合の差の 95% CI の下限が -10% 以上であれば、非劣性が成立したと解釈することとした。更に、被覆確率及び第一種の過誤を用いて各方法の性能を評価した上で、ASP3550 のゴゼレリン酢酸塩に対する非劣性の検証結果を解釈することとした。

その他の有効性評価項目

- 血清テストステロン値に基づく累積去勢率
血清テストステロン値が 0.5 ng/mL を超えることをイベントとして、Kaplan-Meier 法を用いて累積去勢率を推定し、Greenwood の公式を用いて両側 95% CI を算出した。
- 血清テストステロン値に基づく去勢割合
血清テストステロン値を 0.5 ng/mL 以下に抑制した患者の割合及びその 95% CI (Clopper-Pearson の信頼区間) を算出した。
- 血清テストステロン値、血清 LH 値、血清 FSH 値及び血清 PSA 値の経時的変化
各項目について、評価時点の実測値及び変化率の要約統計量を算出した。
- 血清 PSA 再燃
血清 PSA を再燃した患者の割合及びその両側 95% CI を算出した。また、血清 PSA 再燃をイベントとして、Kaplan-Meier 法を用いて累積発現抑制率を推定した。
- IPSS の経時的変化
評価時点の実測値及び変化量の要約統計量を算出した。
- 血清テストステロン値の濃度幅及び増加の有無
Day 280 に対する Day 283 及び Day 287 の血清テストステロン値の増加の有無及びその程度を解析した。血清テストステロン値の変化量の要約統計量を算出した。また、血清テストステロン値の変化量をカテゴリ分けして度数集計を行った。
- 腫瘍縮小効果 (総合効果) の奏効率
RECIST ガイドライン version 1.1 の腫瘍縮小効果 (総合効果) 判定で CR 又は PR の患者を奏効例として、腫瘍縮小効果 (総合効果) の奏効率を算出した。

薬物動態

- 実測値に基づき、 C_{max} 、 t_{max} 、AUC 及び ASP3550 の血漿中トラフ濃度 (C_{trough}) を算出した。
- ASP3550 の血漿中トラフ濃度の時間推移のケースプロット及び平均プロットを作成した。
ASP3550 の血漿中トラフ濃度について、評価時点ごとに幾何平均比 (GMR) 及びその 90% CI を算出した。
- 血漿中 ASP3550 濃度と血清テストステロン値の関係を検討した。

安全性

- 有害事象及び副作用について、評価期間ごとに度数集計を行った。ICH 国際医薬品用語集 (MedDRA) version 16.0 を用いて、器官分類 (SOC) 別及び症状 (PT) 別に、有害事象及び副作用について度数集計を行った。
- 臨床検査値、バイタルサイン及び体重では、計量値項目に対して評価時点ごとに実測値及び変化量の要約統計量を算出し、計数値項目に対してベースライン × 各評価時点のクロス表を作成した。12 誘導心電図では、心電図記録の正異判定に対して評価時点ごとにクロス表を作成した。また、計量値項目に対して評価時点ごとに実測値及び変化量の要約統計量を算出し、QTc 間隔についてはカテゴリ分けして度数集計を行った。
- 抗 ASP3550 抗体について、評価時点ごとに実測値をカテゴリ分けして度数集計を行った。また、血清テストステロン値と抗 ASP3550 抗体濃度のプロットを作成した。

結果の要約／結論：

試験対象：

試験参加に同意した 290 例のうち、234 例が ASP3550 群又はゴセレリン酢酸塩群に無作為に割り付けられた。ASP3550 群の 117 例及びゴセレリン酢酸塩群の 117 例が PART 1 の治験薬の投与を受けた。PART 1 を完了した患者は、ASP3550 群 98 例及びゴセレリン酢酸塩群 94 例であり、中止した患者は、ASP3550 群 19 例及びゴセレリン酢酸塩群 23 例であった。主な中止理由は、ASP3550 群では有害事象 (8 例) 及び病勢進行 (5 例)、ゴセレリン酢酸塩群では病勢進行 (10 例) 及び有害事象 (9 例) であり、病勢進行による中止例がゴセレリン酢酸塩群が多かった。PART 1 では、ASP3550 群及びゴセレリン酢酸塩群ともに、治験薬を投与された全例が SAF 及び FAS に含まれた。Completers-FAS は、ASP3550 群 100 例及びゴセレリン酢酸塩群 94 例であった。ASP3550 群では、PKAS から除外された患者はいなかった。

PART 1 を完了した患者のうち、ASP3550 群の 80 例が PART 2 に移行し、ASP3550 (480 mg) の投与を継続した。試験終了までに 25 例が PART 2 を中止した。主な中止理由は病勢進行 (10 例) であった [図 1](#)。PART 2 に移行した ASP3550 群 80 例全例が SAF 及び FAS に含まれた。0.5 ng/mL を超える血清テストステロン値がなく、Day 532 までに試験を中止した患者 8 例が、Completers-FAS から除外された。

人口統計学的及び他のベースラインの特性：

FAS でのスクリーニング時の患者背景は、投与群間で同様であった。年齢の平均値は、ASP3550 群 75.5 歳及びゴセレリン酢酸塩群 75.9 歳であり、75 歳未満の患者の割合は、ASP3550 群 35.0% 及びゴセレリン酢酸塩群 35.9% であった。BMI の平均値は、ASP3550 群 23.47 kg/m² 及びゴセレリン酢酸塩群 23.62 kg/m² であった。ECOG performance status スコアでは、両投与群ともに 94% 以上の患者が、「全く問題なく活動できる (ECOG 0)」であった [表 1](#)。

治験薬投与前の前立腺癌の病期は、両投与群ともに、50%以上の患者が限局性前立腺癌であった。前立腺癌の各病期の割合は、投与群間で同様であった。前立腺癌の診断時及び治験薬投与前のTNM分類の各因子（原発腫瘍の大きさと浸潤、所属リンパ節転移、遠隔転移）についても、患者の分布は投与群間でほぼ同様であった。治験薬投与前の前立腺癌の組織学的分類では、両投与群ともに、Gleason スコア 7～10 の低分化の患者が 85%以上を占め、Gleason スコア 2～4 の高分化の患者はいなかった。各 Gleason スコアの患者の割合は、投与群間で同様であった **表 2**。

有効性の結果：

PART 1

主要評価項目

- Day 28 から Day 364 までの血清テストステロン値に基づく累積去勢率
 - FAS を対象に、Kaplan-Meier 法を用いて、Day 28 から Day 364 までの累積去勢率を算出した。Day 28 から Day 364 までの累積去勢率は、ASP3550 群で 95.1%、ゴセレリン酢酸塩群で 100.0%であり、累積去勢率の差は-4.9%と推定された **表 3**。
 - Greenwood の公式を用いて算出された累積去勢率の差の 95% CI の下限は-9.0%であった。しかし、イベント数が 0 件となる状況下では、Greenwood の公式が適切に機能せず、投与群間の累積去勢率の差の信頼区間を過小推定するため、非劣性が過度に検証されやすくなっている。そのため、本結果を補完する目的で追加解析を行った。

有効性の追加解析

- Day 28 から Day 364 までの血清テストステロン値に基づく去勢割合
 - FAS を対象に、SAS の DATA STEP 及び SAS V9.4 の FREQ プロシジャで計算可能な 13 通りの方法を用いて、Day 28 から Day 364 までの血清テストステロン値に基づく去勢割合の差及びその 95% CI を算出した **表 4**。
 - 各方法の性能を評価するため、信頼区間の被覆確率及び各投与群の去勢割合が 90%付近となる状況下で第一種の過誤を算出した。非劣性が成立しなかった 2 つの方法（EXACT 及び Newcombe [連続修正]）では過度に保守的な信頼区間が算出されており、第一種の過誤が過度に小さい方法であると考えられた。また、被覆確率及び第一種の過誤の観点から、最も適切な方法と思われる方法（Miettinen & Nurminen 及び EXACT [FM スコア]）では、非劣性が成立していた。

副次評価項目

- 血清テストステロン値に基づく去勢割合
 - ASP3550 群では、99%の患者で、Day 3 までに血清テストステロン値が去勢レベル（ ≤ 0.5 ng/mL）に達した。一方で、ゴセレリン酢酸塩群では、Day 7 までに血清テストステロン値が去勢レベル（ ≤ 0.5 ng/mL）となった患者はいなかった。両投与群とも、Day 28 までの去勢割合は 100%であった。

- 血清テストステロン値の経時的変化
 - ASP3550 群では、初回投与後速やかに血清テストステロン値（平均値）が低下し、Day 3 には 99%の患者で血清テストステロン値が去勢レベルに達した。一方、ゴセレリン酢酸塩群では、初回投与後に血清テストステロン値（平均値）に一過性の上昇がみられ、Day 3 のベースラインからの平均変化率は 50%超であった。また、Day 7 までに血清テストステロン値が去勢レベルに達した患者はいなかった。
 - Day 280 の維持用量投与 3 日後に、Day 280 よりも血清テストステロン濃度が上昇した患者の割合は、ASP3550 群では約 20%であったのに対して、ゴセレリン酢酸塩群では約 60%に上った。
- 血清 LH 値、血清 FSH 値及び血清 PSA 値の経時的変化
 - ASP3550 群では、血清テストステロン値と同様に、初回投与後速やかに血清 LH 値（平均値）及び血清 FSH 値（平均値）が低下した。一方、ゴセレリン酢酸塩群では、初回投与後の血清 LH 値及び血清 FSH 値に一過性の上昇がみられ、その後低下した。
 - 血清 PSA 値（平均値）は、ゴセレリン酢酸塩群よりも、ASP3550 群で速やかに低下した。Day 3 では、ASP3550 群の血清 PSA 値は平均で約 18%低下したが、ゴセレリン酢酸塩群では平均で約 3%の低下にとどまった。
- 血清 PSA 再燃
 - 両投与群ともに Day 364 までに血清 PSA 再燃を認めた患者は少なく、血清 PSA 再燃の累積発現抑制率は投与群間で大きな違いはみられなかった。
- その他の有効性評価項目
 - IPSS トータルスコア及び RECIST に基づく腫瘍縮小効果に、投与群間で明らかな差はみられなかった。

PART 2

- Day 28 から試験終了までの累積去勢率は 94.6% (95% CI: 86.1%, 97.9%) と推定され、PART 1 の結果 (95.1%) と類似していた。
- 血清テストステロン値の平均値は、Day 364 以降も去勢レベル (≤ 0.5 ng/mL) を維持した。
- 血清 LH 値（平均値）及び血清 FSH 値（平均値）は、Day 364 以降にわずかに上昇したものの、Day 0 と比べて血清 LH 値は約 90%、血清 FSH 値は約 80%の低下を維持した。
- 血清 PSA 値（平均値）は、Day 364 以降も、Day 0 と比べて 90%以上の低下を維持した。

薬物動態の結果：

- [REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

安全性の結果：

- PART 1 終了時までの有害事象の発現割合は ASP3550 群で 100.0% (117/117 例) 及びゴセレリン酢酸塩群で 90.6% (106/117 例) であり、多くの有害事象は Grade 1 又は Grade 2 であった。投与群間の発現割合の違いは、注射部位反応の発現割合の違いによるものと考えられる。注射部位反応を除き、比較的好くみられた有害事象は、鼻咽頭炎 (ASP3550 群 29.1%, ゴセレリン酢酸塩群 21.4%), ほてり (ASP3550 群 23.1%, ゴセレリン酢酸塩群 32.5%), 発熱 (ASP3550 群 15.4%, ゴセレリン酢酸塩群 0.9%), 便秘 (ASP3550 群 10.3%, ゴセレリン酢酸塩群 9.4%) 及び貧血 (ASP3550 群 2.6%, ゴセレリン酢酸塩群 10.3%) であった。ASP3550 群では、鼻咽頭炎及び発熱の発現割合がゴセレリン酢酸塩群よりも高く、ほてり及び貧血の発現割合はゴセレリン酢酸塩群よりも低かった (表 5)。
- PART 1 では ASP3550 群の 94.9% の患者に注射部位反応関連の有害事象がみられ、そのほとんどが Grade 1 又は Grade 2 と判定された。ASP3550 群の 1 例が注射部位反応 (疼痛及び硬結) により投与中止に至った。注射部位反応は、初回用量 (240 mg) 投与後 27 日間の発現割合が最も高く、維持用量 (480 mg) 投与後の期間では発現割合が減少する傾向がみられた。よくみられた注射部位反応は、疼痛、紅斑、硬結、腫脹及びそう痒感であり、これらの事象は、硬結を除き、80%以上の患者で発現後 2 カ月以内に消失した。
- PART 1 ではゴセレリン酢酸塩群の 1 例が大動脈瘤により死亡したが、治験薬との関連性は否定された。重篤な有害事象は、ASP3550 群で 15/117 例 (12.8%) 及びゴセレリン酢酸塩群で 16/117 例 (13.7%) にみられた。ASP3550 群では、器官別大分類の「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)」の重篤な有害事象の発現割合がゴセレリン酢酸塩群よりもやや高かったが、ほとんどの事象で ASP3550 との関連性が否定された。その他、投与群間で重篤な有害事象の発現割合に明らかな違いはみられなかった。
- PART 1 では投与中止に至った有害事象は、ASP3550 群で 8/117 例 (6.8%) 及びゴセレリン酢酸塩群で 9/117 例 (7.7%) にみられた。投与群間で発現割合は同様であった。
- PART 1 では臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び体重の経時的変化に、投与群間で明らかな差はみられなかった。
- PART 2 での有害事象の発現割合は 90.0% (72/80 例) であり、ほとんどの有害事象が Grade 1 又は Grade 2 であった。PART 2 で比較的好くみられた注射部位反応以外の有害事象は、鼻咽

頭炎 (21.3%), 発熱 (17.5%), 上気道感染 (8.8%), 体重増加 (8.8%), 倦怠感 (7.5%) 及び貧血 (5.0%) であった。PART 2 でみられた有害事象の種類及び発現割合は、PART 1 と類似していた **表 6**。

- PART 2 では、76.3%の患者に注射部位反応関連の有害事象がみられ、いずれも Grade 1 又は Grade 2 と判定された。よくみられた注射部位反応は、疼痛、硬結、紅斑及び腫脹であった。PART 2 開始後にみられた注射部位反応の発現割合が PART 1 よりも高くなる傾向はみられなかった。
- PART 2 開始後に死亡例はなかった。重篤な有害事象は 13/80 例 (16.3%) に、投与中止に至った有害事象は 5/80 例 (6.3%) にみられた。
- PART 2 開始後、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図に臨床的に意義のある変化はみられなかった。体重はベースラインからわずかに増加したものの、Day 364 以降の平均値に大きな変化はみられなかった。
- 抗 ASP3550 抗体陽性の患者は、Day 112 (ASP3550 投与開始後約 4 カ月) に初めて確認され、その後は投与期間に伴って、抗 ASP3550 抗体が陽性の患者の割合は増加した。しかし、抗 ASP3550 抗体濃度は、抗体陽性転化後 1 年ではほぼ安定し、上昇し続けることはなかった。
- 血清テストステロン値と抗 ASP3550 抗体濃度に明らかな相関はみられなかった。

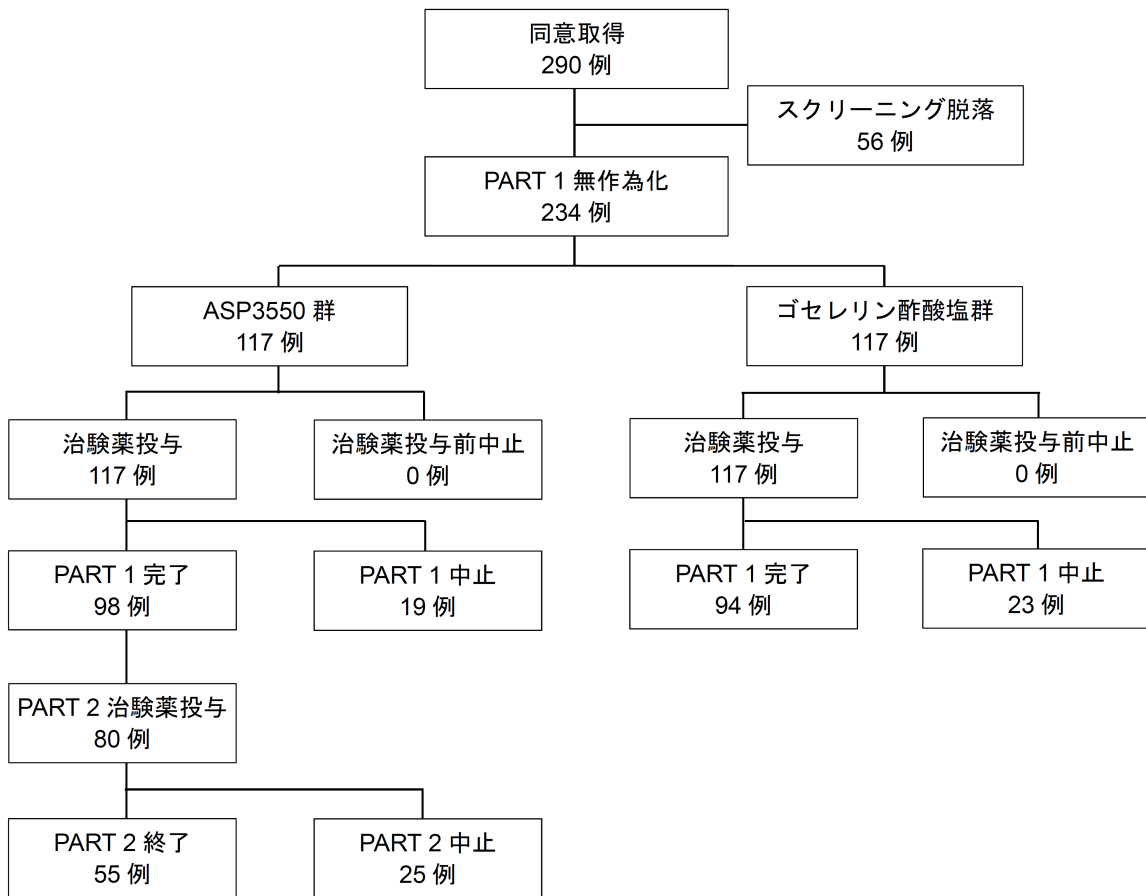
結論：

- ASP3550 は、血清テストステロン抑制効果において、ゴセレリン酢酸塩に対する非劣性を示した。
- ASP3550 は、ゴセレリン酢酸塩にみられる一過性の上昇を示すことなく、投与後速やかに血清テストステロン値を低下させた。また、Day 364 以降も ASP3550 による血清テストステロン抑制効果は持続し、血清テストステロン値は去勢レベルに維持された。
- ASP3550 は、ゴセレリン酢酸塩よりも速やかに、血清 LH 値、血清 FSH 値及び血清 PSA 値を低下させ、Day 364 以降も低下を維持した。
- 抗 ASP3550 抗体産生によって血漿中 ASP3550 濃度に影響を受けることが示唆された。抗 ASP3550 抗体が陽性の患者では、血漿中 ASP3550 トラフ濃度が徐々に上昇する傾向がみられたが、その多くの患者は、抗体陽性転化から 1 年程度で血漿中 ASP3550 トラフ濃度は安定した。一方、ASP3550 抗体が陰性の患者では、血漿中 ASP3550 トラフ濃度は投与期間を通じてほぼ一定で推移した。
- 有害事象の発現割合は、ゴセレリン酢酸塩群よりも ASP3550 群で高く、その差異は注射部位反応の発現割合の違いによるものと考えられた。多くの有害事象は Grade 1 又は Grade 2 であり、投与期間に伴って発現割合が明らかに増加する事象はなかった。PART 1 及び PART 2 を通じて、ASP3550 群に比較的好くみられた副作用は、注射部位反応、ほてり、発熱、体重増加、倦怠感及び便秘であり、これまでに確認されている安全性プロファイルと類似していた。

- ASP3550 投与後に注射部位反応が高頻度で発現したものの、ほとんどの事象が Grade 2 以下であり、ほとんどの患者で ASP3550 の投与継続が可能であった。ASP3550 による注射部位反応は、初回用量 (240 mg) 投与後 27 日間の発現割合が最も高く、維持用量 (480 mg) 投与後の期間では発現割合が増加することはなかった。
- 臨床検査値、バイタルサイン、体重及び心電図の所見に、ゴセレリン酢酸塩と明らかな差はなかった。また、1 年を超えて ASP3550 を投与したときのこれらの安全性パラメータに、明らかな変化はみられなかった。
- 抗 ASP3550 抗体陽性の患者は Day 112 (ASP3550 投与開始後約 4 カ月) に初めて確認された。抗体陽性患者の割合は投与期間とともに増加したが、抗体濃度は抗体陽性転化後 1 年程度でほぼ安定し、上昇し続けることはなかった。また、血清テストステロン値と抗 ASP3550 抗体濃度に明らかな相関はみられなかった。

報告書の日付 : 2017 年 5 月 19 日

図 1 患者の内訳



Source: Table A.12.1.1.1, Table A.12.1.1.2, Table A.12.1.1.3.2, Table B.12.1.1.1, Table B.12.1.1.3.1

表 1 PART 1 : スクリーニング時の患者背景 (FAS)

	ASP3550 群 (n=117)	ゴセリン酢酸塩群 (n=117)	合計 (n=234)
年齢†, 歳			
n	117	117	234
平均値 (SD)	75.5 (6.1)	75.9 (5.9)	75.7 (6.0)
中央値	77.0	77.0	77.0
最小値, 最大値	61, 88	52, 85	52, 88
年齢層†, n (%)			
< 75 歳	41 (35.0)	42 (35.9)	83 (35.5)
≥ 75 歳	76 (65.0)	75 (64.1)	151 (64.5)
身長, cm			
n	117	117	234
平均値 (SD)	163.48 (6.27)	163.13 (5.64)	163.31 (5.95)
中央値	163.50	163.60	163.55
最小値, 最大値	144.0, 178.5	151.5, 176.0	144.0, 178.5
体重, kg			
n	117	117	234
平均値 (SD)	62.83 (10.05)	62.93 (8.18)	62.88 (9.14)
中央値	61.60	62.10	61.95
最小値, 最大値	43.0, 90.6	44.9, 89.0	43.0, 90.6
BMI, kg/m²			
n	117	117	234
平均値 (SD)	23.47 (3.24)	23.62 (2.61)	23.55 (2.94)
中央値	23.07	23.52	23.28
最小値, 最大値	15.2, 32.4	18.1, 32.7	15.2, 32.7
BSA, m²			
n	117	117	234
平均値 (SD)	1.68 (0.14)	1.68 (0.12)	1.68 (0.13)
中央値	1.66	1.68	1.66
最小値, 最大値	1.3, 2.1	1.4, 2.0	1.3, 2.1
ECOG P.S., n (%)			
0 : 全く問題なく活動できる	110 (94.0)	114 (97.4)	224 (95.7)
1 : 制限されるが歩行可能	6 (5.1)	3 (2.6)	9 (3.8)
2 : 歩行可能であるが作業はできない	1 (0.9)	0	1 (0.4)
3 : 限られた自分の身の回りのことしかできない	0	0	0
4 : 全く動けない	0	0	0

BMI : body mass index, BSA : body surface area = 体重 (kg) ^{0.425} × 身長 (cm) ^{0.725} × 0.007184

† : 同意取得時の年齢

Source: Table A.12.1.2.1.1.1

表 2 PART 1 : 治験薬投与前の前立腺癌の状況 (FAS)

	ASP3550 群 (n=117)	ゴセレリン酢酸塩群 (n=117)	合計 (n=234)
前立腺癌に対する前治療, n (%)			
前治療あり	9 (7.7)	12 (10.3)	21 (9.0)
前立腺全摘出術	2 (1.7)	1 (0.9)	3 (1.3)
放射線療法	3 (2.6)	3 (2.6)	6 (2.6)
ネオアジュバント/アジュバント療法	1 (0.9)	0	1 (0.4)
待機療法	5 (4.3)	9 (7.7)	14 (6.0)
前立腺癌の病期†, n (%)			
限局性	62 (53.0)	62 (53.0)	124 (53.0)
局所進行性	30 (25.6)	33 (28.2)	63 (26.9)
転移性	23 (19.7)	21 (17.9)	44 (18.8)
分類不能	2 (1.7)	1 (0.9)	3 (1.3)
組織学的ステージ, n (%)			
高分化 (Gleason スコア 2~4)	0	0	0
中分化 (Gleason スコア 5~6)	15 (12.8)	17 (14.5)	32 (13.7)
低分化 (Gleason スコア 7~10)	102 (87.2)	100 (85.5)	202 (86.3)

† : 限局性, T1/2・(NX 又は N0)・M0 ; 局所進行性, (T3/4・[NX 又は N0]・M0) 又は (N1・M0) ; 転移性, M1
Source: Table A.12.1.2.1.2.1, Table A.12.1.2.1.3.1

表 3 PART 1 : Day 28 から Day 364 までの血清テストステロン値に基づく累積去勢率 - Kaplan-Meier 推定値 (FAS)

	ASP3550 群 (n=117)	ゴセレリン酢酸塩群 (n=117)
累積去勢率, %	95.1	100.0
累積去勢率の 95% CI (下限, 上限), %	88.7, 97.9	100.0, 100.0†
統計解析		
累積去勢率の差, %	-4.9	
差の 95% CI (下限, 上限), %	-9.0, -0.7†	

95% CI は, Greenwood の公式を用いて算出した。

† : ゴセレリン酢酸塩群では血清テストステロン値が 0.5 ng/mL を超える患者がいなかったため, Greenwood の公式が適切に機能せず, 累積去勢率及び差の信頼区間は適切に評価されていない。

Source: Table A.12.3.1.1.1

表 4 PART 1: Day 28 から Day 364 までの血清テストステロン値に基づく去勢割合の差 (FAS)

No.	方法	去勢割合の差 (%)	差の 95% CI (%) (下限, 上限)	非劣性の成否†
1	Wald	-4.3	-7.94, -0.61	Yes
2	Wald (連続修正)	-4.3	-8.80, 0.25	Yes
3	Beal's Haldane	-4.3	-7.83, -0.55	Yes
4	Beal's Jeffreys-Perks	-4.3	-8.16, -0.22	Yes
5	Mee	-4.3	-9.62, -0.97	Yes
6	Miettinen & Nurminen	-4.3	-9.63, -0.96	Yes
7	EXACT	-4.3	-17.19, 8.84	No
8	EXACT (FM スコア)	-4.3	-9.84, -0.72	Yes
9	Newcombe	-4.3	-9.62, -0.23	Yes
10	Newcombe (連続修正)	-4.3	-10.18, 0.57	No
11	Farrington-Manning	-4.3	-8.01, -0.54	Yes
12	Hauck-Anderson	-4.3	-8.39, -0.16	Yes
13	Agresti-Caffo	-4.3	-8.46, 0.08	Yes

†: 非劣性マージンは-10%とした。

Source: Table A.12.3.2.2, Table A.12.3.20.3

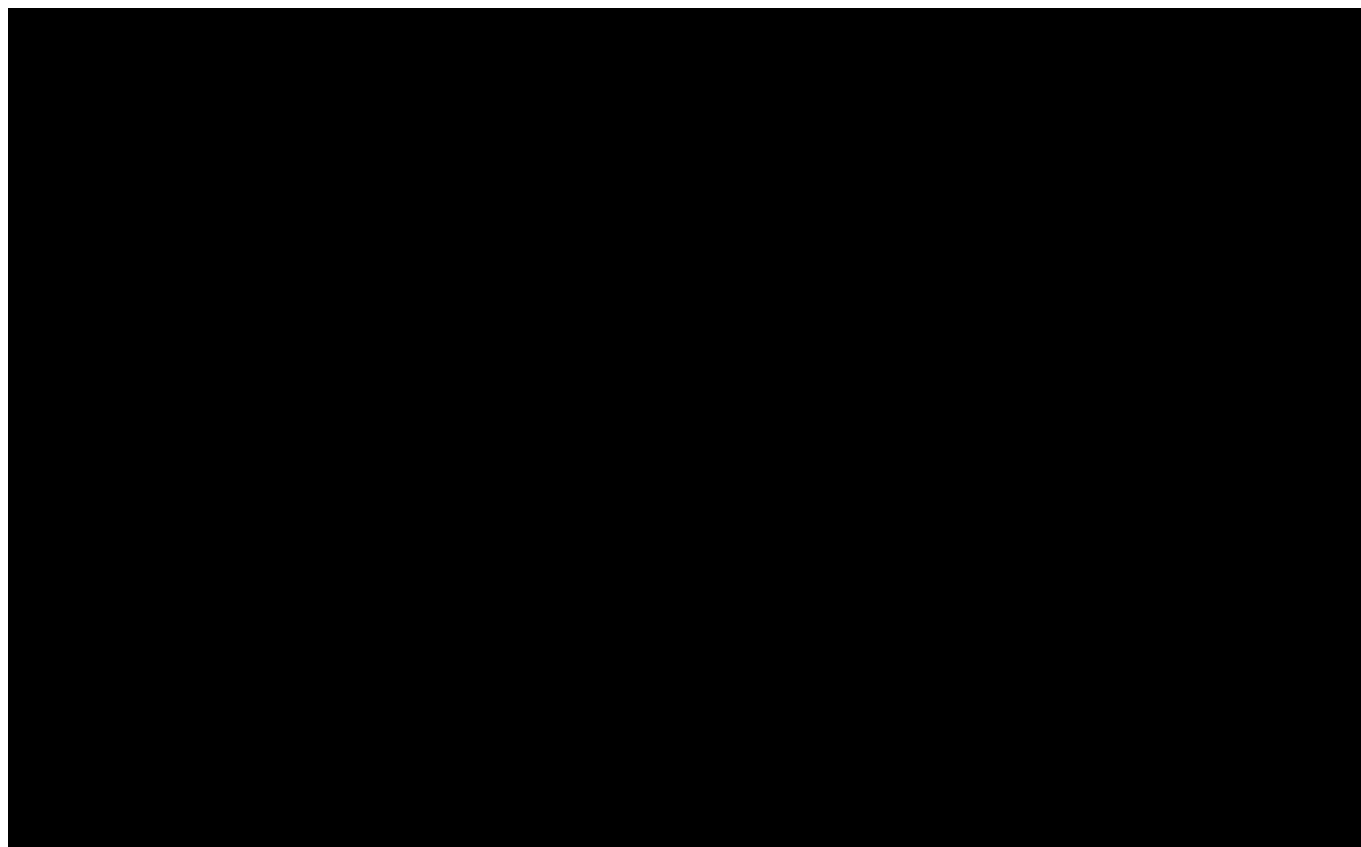


表 5 PART 1 : 有害事象の程度別発現割合 (Grade 3 未満, Grade 3 以上) (SAF)

MedDRA/J v16.0 器官別大分類 基本語	ASP3550 群 (n=117) n (%)			ゴセレリン酢酸塩群 (n=117) n (%)		
	Grade 3 未満	Grade 3 以上	合計	Grade 3 未満	Grade 3 以上	合計
全ての有害事象	94 (80.3)	23 (19.7)	117 (100.0)	88 (75.2)	18 (15.4)	106 (90.6)
血液およびリンパ系障害	3 (2.6)	0	3 (2.6)	11 (9.4)	2 (1.7)	13 (11.1)
貧血	3 (2.6)	0	3 (2.6)	11 (9.4)	1 (0.9)	12 (10.3)
脾臓梗塞	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
心臓障害	1 (0.9)	2 (1.7)	3 (2.6)	2 (1.7)	4 (3.4)	6 (5.1)
不安定狭心症	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0
心房細動	0	0	0	4 (3.4)	0	4 (3.4)
心不全	0	0	0	0	3 (2.6)	3 (2.6)
冠動脈狭窄	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
心筋梗塞	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
洞不全症候群	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0
上室性期外収縮	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
頻脈性不整脈	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
耳および迷路障害	3 (2.6)	0	3 (2.6)	8 (6.8)	0	8 (6.8)
耳痛	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
聴力低下	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
内耳障害	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
耳鳴	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
回転性めまい	1 (0.9)	0	1 (0.9)	4 (3.4)	0	4 (3.4)
頭位性回転性めまい	0	0	0	2 (1.7)	0	2 (1.7)
内分泌障害	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
慢性甲状腺炎	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
眼障害	8 (6.8)	4 (3.4)	12 (10.3)	4 (3.4)	1 (0.9)	5 (4.3)
加齢黄斑変性	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0
白内障	1 (0.9)	3 (2.6)	4 (3.4)	2 (1.7)	1 (0.9)	3 (2.6)
結膜炎	2 (1.7)	0	2 (1.7)	0	0	0
アレルギー性結膜炎	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
結膜弛緩症	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
角膜落屑	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
後天性涙腺炎	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
眼乾燥	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
眼の炎症	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
眼痛	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
黄斑線維症	0	0	0	2 (1.7)	0	2 (1.7)
黄斑円孔	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0
黄斑浮腫	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
正常眼圧緑内障	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
眼部不快感	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
翼状片	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
網膜剥離	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0
網膜出血	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
胃腸障害	30 (25.6)	1 (0.9)	31 (26.5)	35 (29.9)	2 (1.7)	37 (31.6)
腹部不快感	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
腹部膨満	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
腹痛	2 (1.7)	0	2 (1.7)	0	0	0
上腹部痛	2 (1.7)	0	2 (1.7)	2 (1.7)	0	2 (1.7)
腹水	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0

MedDRA/J v16.0 器官別大分類 基本語	ASP3550 群 (n=117) n (%)			ゴセレリン酢酸塩群 (n=117) n (%)		
	Grade 3 未満	Grade 3 以上	合計	Grade 3 未満	Grade 3 以上	合計
口唇炎	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
便秘	12 (10.3)	0	12 (10.3)	10 (8.5)	1 (0.9)	11 (9.4)
齲歯	2 (1.7)	0	2 (1.7)	4 (3.4)	0	4 (3.4)
下痢	4 (3.4)	0	4 (3.4)	4 (3.4)	0	4 (3.4)
口内乾燥	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
消化不良	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
嚥下障害	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
腸炎	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
胃炎	1 (0.9)	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
消化管穿孔	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
胃食道逆流性疾患	1 (0.9)	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
歯肉痛	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
痔核	1 (0.9)	0	1 (0.9)	2 (1.7)	0	2 (1.7)
イレウス	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
麻痺性イレウス	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
腸閉塞	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0
腸潰瘍	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
大腸ポリープ	2 (1.7)	0	2 (1.7)	2 (1.7)	0	2 (1.7)
下部消化管出血	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
口腔嚢胞	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
口腔内出血	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
悪心	1 (0.9)	0	1 (0.9)	2 (1.7)	0	2 (1.7)
歯周病	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
肛門周囲炎	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
直腸ポリープ	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
口内炎	2 (1.7)	0	2 (1.7)	3 (2.6)	0	3 (2.6)
歯痛	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
嘔吐	1 (0.9)	0	1 (0.9)	3 (2.6)	0	3 (2.6)
一般・全身障害および投与部位 の状態	112 (95.7)	1 (0.9)	113 (96.6)	24 (20.5)	0	24 (20.5)
胸部不快感	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
悪寒	2 (1.7)	0	2 (1.7)	0	0	0
疲労	3 (2.6)	0	3 (2.6)	4 (3.4)	0	4 (3.4)
異常感	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
冷感	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
注射部位内出血	0	0	0	4 (3.4)	0	4 (3.4)
注射部位変色	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
注射部位紅斑	81 (69.2)	0	81 (69.2)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
注射部位血腫	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
注射部位硬結	77 (65.8)	0	77 (65.8)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
注射部位刺激感	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
注射部位結節	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
注射部位浮腫	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
注射部位疼痛	87 (74.4)	1 (0.9)	88 (75.2)	7 (6.0)	0	7 (6.0)
注射部位そう痒感	17 (14.5)	0	17 (14.5)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
注射部位腫脹	26 (22.2)	0	26 (22.2)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
注射部位小水疱	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
注射部位熱感	7 (6.0)	0	7 (6.0)	0	0	0
倦怠感	10 (8.5)	0	10 (8.5)	4 (3.4)	0	4 (3.4)

MedDRA/J v16.0 器官別大分類 基本語	ASP3550 群 (n=117) n (%)			ゴセレリン酢酸塩群 (n=117) n (%)		
	Grade 3 未満	Grade 3 以上	合計	Grade 3 未満	Grade 3 以上	合計
浮腫	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
心疾患による浮腫	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
末梢性浮腫	3 (2.6)	0	3 (2.6)	3 (2.6)	0	3 (2.6)
疼痛	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
発熱	18 (15.4)	0	18 (15.4)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
口渇	1 (0.9)	0	1 (0.9)	2 (1.7)	0	2 (1.7)
肝胆道系障害	1 (0.9)	2 (1.7)	3 (2.6)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.7)
胆管炎	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0
肝機能異常	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.7)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.7)
免疫系障害	1 (0.9)	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
造影剤アレルギー	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
季節性アレルギー	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
感染症および寄生虫症	45 (38.5)	1 (0.9)	46 (39.3)	39 (33.3)	1 (0.9)	40 (34.2)
細菌性前立腺炎	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
膀胱炎	2 (1.7)	0	2 (1.7)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
感染性腸炎	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
真菌感染	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
細菌性胃腸炎	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
歯肉炎	1 (0.9)	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
帯状疱疹	3 (2.6)	1 (0.9)	4 (3.4)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
感染性皮膚嚢腫	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
インフルエンザ	1 (0.9)	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
鼻咽頭炎	34 (29.1)	0	34 (29.1)	25 (21.4)	0	25 (21.4)
口腔ヘルペス	1 (0.9)	0	1 (0.9)	2 (1.7)	0	2 (1.7)
外耳炎	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
中耳炎	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
爪囲炎	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
会陰感染	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
歯周炎	2 (1.7)	0	2 (1.7)	2 (1.7)	0	2 (1.7)
腹膜炎	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
咽頭炎	0	0	0	3 (2.6)	0	3 (2.6)
歯髄炎	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	2 (1.7)	0	2 (1.7)
白癬感染	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
足部白癬	0	0	0	2 (1.7)	0	2 (1.7)
扁桃炎	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
上気道感染	4 (3.4)	0	4 (3.4)	4 (3.4)	0	4 (3.4)
尿路感染	1 (0.9)	0	1 (0.9)	3 (2.6)	0	3 (2.6)
傷害、中毒および処置合併症	13 (11.1)	1 (0.9)	14 (12.0)	9 (7.7)	1 (0.9)	10 (8.5)
節足動物咬傷	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
節足動物刺傷	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
圧迫骨折	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
挫傷	2 (1.7)	0	2 (1.7)	2 (1.7)	0	2 (1.7)
擦過傷	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
顔面の圧挫	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
顔面損傷	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
大腿骨骨折	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0
前腕骨折	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
尾骨骨折	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)

MedDRA/J v16.0 器官別大分類 基本語	ASP3550 群 (n=117) n (%)			ゴゼレリン酢酸塩群 (n=117) n (%)		
	Grade 3 未満	Grade 3 以上	合計	Grade 3 未満	Grade 3 以上	合計
損傷	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
顎の骨折	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
靭帯捻挫	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
処置による高血圧	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
処置による疼痛	0	0	0	2 (1.7)	0	2 (1.7)
肋骨骨折	1 (0.9)	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
脊椎圧迫骨折	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
硬膜下血腫	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
腱損傷	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
熱傷	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
歯牙損傷	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
臨床検査	27 (23.1)	4 (3.4)	31 (26.5)	21 (17.9)	5 (4.3)	26 (22.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (6.0)	0	7 (6.0)	5 (4.3)	0	5 (4.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (5.1)	0	6 (5.1)	5 (4.3)	0	5 (4.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.9)	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
血中コレステロール増加	2 (1.7)	0	2 (1.7)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
血中クレアチニン増加	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
血圧低下	3 (2.6)	0	3 (2.6)	0	0	0
血圧上昇	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.7)	3 (2.6)
血中ナトリウム減少	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0
血中尿素増加	0	0	0	2 (1.7)	0	2 (1.7)
血中尿酸増加	2 (1.7)	0	2 (1.7)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
骨密度減少	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
心電図 QT 延長	4 (3.4)	0	4 (3.4)	4 (3.4)	1 (0.9)	5 (4.3)
好酸球数増加	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.7)	0	2 (1.7)	3 (2.6)	1 (0.9)	4 (3.4)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
ヘモグロビン減少	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
肝酵素上昇	2 (1.7)	0	2 (1.7)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
肝機能検査異常	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
好中球数減少	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
体重減少	1 (0.9)	0	1 (0.9)	2 (1.7)	1 (0.9)	3 (2.6)
体重増加	11 (9.4)	0	11 (9.4)	7 (6.0)	0	7 (6.0)
白血球数減少	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0
代謝および栄養障害	14 (12.0)	1 (0.9)	15 (12.8)	6 (5.1)	5 (4.3)	11 (9.4)
中心性肥満	3 (2.6)	0	3 (2.6)	0	0	0
食欲減退	4 (3.4)	0	4 (3.4)	1 (0.9)	2 (1.7)	3 (2.6)
脱水	1 (0.9)	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.7)
糖尿病	3 (2.6)	1 (0.9)	4 (3.4)	2 (1.7)	0	2 (1.7)
脂質異常症	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
耐糖能障害	1 (0.9)	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
痛風	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
高血糖	1 (0.9)	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
高脂血症	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0

MedDRA/J v16.0 器官別大分類 基本語	ASP3550 群 (n=117) n (%)			ゴセレリン酢酸塩群 (n=117) n (%)		
	Grade 3 未満	Grade 3 以上	合計	Grade 3 未満	Grade 3 以上	合計
高尿酸血症	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
低アルブミン血症	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
低血糖症	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
低カリウム血症	0	0	0	0	3 (2.6)	3 (2.6)
低ナトリウム血症	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
栄養障害	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
2型糖尿病	0	0	0	2 (1.7)	0	2 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	23 (19.7)	0	23 (19.7)	32 (27.4)	2 (1.7)	34 (29.1)
関節痛	3 (2.6)	0	3 (2.6)	4 (3.4)	0	4 (3.4)
関節炎	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
背部痛	6 (5.1)	0	6 (5.1)	5 (4.3)	0	5 (4.3)
骨痛	2 (1.7)	0	2 (1.7)	2 (1.7)	0	2 (1.7)
筋膜炎	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
単径部痛	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
椎間板突出	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.7)
腰部脊柱管狭窄症	2 (1.7)	0	2 (1.7)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
筋痙縮	2 (1.7)	0	2 (1.7)	4 (3.4)	0	4 (3.4)
筋力低下	3 (2.6)	0	3 (2.6)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
筋骨格痛	1 (0.9)	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
筋骨格硬直	3 (2.6)	0	3 (2.6)	4 (3.4)	0	4 (3.4)
筋肉痛	2 (1.7)	0	2 (1.7)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
頸部痛	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
変形性関節症	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
四肢痛	0	0	0	5 (4.3)	0	5 (4.3)
関節周囲炎	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
脊柱管狭窄症	0	0	0	2 (1.7)	1 (0.9)	3 (2.6)
変形性脊椎症	2 (1.7)	0	2 (1.7)	0	0	0
腱炎	1 (0.9)	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
腱鞘炎	0	0	0	3 (2.6)	0	3 (2.6)
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）	0	7 (6.0)	7 (6.0)	0	3 (2.6)	3 (2.6)
基底細胞癌	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0
ボーエン病	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0
結腸癌	0	2 (1.7)	2 (1.7)	0	1 (0.9)	1 (0.9)
びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
胆嚢癌	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0
胃癌	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0
喉頭癌	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0
骨髄異形成症候群	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
神経系障害	8 (6.8)	4 (3.4)	12 (10.3)	16 (13.7)	2 (1.7)	18 (15.4)
手根管症候群	2 (1.7)	0	2 (1.7)	0	0	0
頸髄症	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
認知障害	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
認知症	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	2 (1.7)	0	2 (1.7)
体位性めまい	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)

MedDRA/J v16.0 器官別大分類 基本語	ASP3550 群 (n=117) n (%)			ゴセレリン酢酸塩群 (n=117) n (%)		
	Grade 3 未満	Grade 3 以上	合計	Grade 3 未満	Grade 3 以上	合計
味覚異常	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
頭痛	2 (1.7)	0	2 (1.7)	3 (2.6)	0	3 (2.6)
感覚鈍麻	0	0	0	3 (2.6)	0	3 (2.6)
意識消失	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.7)
神経痛	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
末梢性ニューロパチー	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
嗅覚錯誤	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
失神寸前の状態	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
坐骨神経痛	2 (1.7)	0	2 (1.7)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
傾眠	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
失神	0	2 (1.7)	2 (1.7)	0	0	0
一過性脳虚血発作	0	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
精神障害	4 (3.4)	0	4 (3.4)	9 (7.7)	0	9 (7.7)
無為	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
激越	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
不安	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
譫妄	0	0	0	2 (1.7)	0	2 (1.7)
抑うつ気分	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
不眠症	2 (1.7)	0	2 (1.7)	5 (4.3)	0	5 (4.3)
リビドー減退	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
気力低下	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
落ち着きのなさ	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
腎および尿路障害	13 (11.1)	0	13 (11.1)	11 (9.4)	3 (2.6)	14 (12.0)
尿管結石	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
排尿困難	1 (0.9)	0	1 (0.9)	4 (3.4)	0	4 (3.4)
血尿	1 (0.9)	0	1 (0.9)	2 (1.7)	0	2 (1.7)
緊張性膀胱	5 (4.3)	0	5 (4.3)	2 (1.7)	0	2 (1.7)
尿意切迫	2 (1.7)	0	2 (1.7)	0	0	0
腎結石症	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
夜間頻尿	4 (3.4)	0	4 (3.4)	0	0	0
頻尿	1 (0.9)	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
腎機能障害	0	0	0	0	2 (1.7)	2 (1.7)
腎梗塞	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
尿管間質性腎炎	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
尿道出血	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
外尿道口狭窄	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
尿道痛	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
尿失禁	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
尿路閉塞	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
生殖系および乳房障害	7 (6.0)	0	7 (6.0)	8 (6.8)	0	8 (6.8)
良性前立腺肥大症	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
乳房痛	1 (0.9)	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
射精障害	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
勃起不全	1 (0.9)	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
女性化乳房	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
陰茎浮腫	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
包皮灸	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
前立腺炎	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
陰部そう痒症	1 (0.9)	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	1 (0.9)

MedDRA/J v16.0 器官別大分類 基本語	ASP3550 群 (n=117) n (%)			ゴセレリン酢酸塩群 (n=117) n (%)		
	Grade 3 未満	Grade 3 以上	合計	Grade 3 未満	Grade 3 以上	合計
精巣萎縮	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
精巣痛	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
外陰部出血	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
外陰腫そう痒症	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (6.0)	0	7 (6.0)	9 (7.7)	3 (2.6)	12 (10.3)
喘息	2 (1.7)	0	2 (1.7)	0	0	0
慢性気管支炎	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
咳嗽	2 (1.7)	0	2 (1.7)	2 (1.7)	0	2 (1.7)
呼吸困難	1 (0.9)	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
鼻出血	0	0	0	2 (1.7)	0	2 (1.7)
血胸	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
上顎洞仮性嚢胞	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
口腔咽頭痛	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
咽頭の炎症	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
ピックウィック症候群	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
胸水	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
肺臓炎	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	14 (12.0)	0	14 (12.0)	32 (27.4)	0	32 (27.4)
水疱	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
冷汗	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
皮膚炎	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
水疱性皮膚炎	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
接触性皮膚炎	1 (0.9)	0	1 (0.9)	3 (2.6)	0	3 (2.6)
薬疹	1 (0.9)	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
皮膚乾燥	2 (1.7)	0	2 (1.7)	4 (3.4)	0	4 (3.4)
湿疹	3 (2.6)	0	3 (2.6)	5 (4.3)	0	5 (4.3)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.9)	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
貨幣状湿疹	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
皮下出血	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
毛髪成長異常	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
多汗症	2 (1.7)	0	2 (1.7)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
過角化	0	0	0	2 (1.7)	0	2 (1.7)
皮膚疼痛	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
そう痒症	1 (0.9)	0	1 (0.9)	2 (1.7)	0	2 (1.7)
全身性そう痒症	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
乾癬	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
老人性紫斑	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
発疹	0	0	0	3 (2.6)	0	3 (2.6)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
そう痒性皮疹	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
痂皮	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
老人性そう痒症	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
皮膚剥脱	1 (0.9)	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	1 (0.9)
皮膚潰瘍	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
蕁麻疹	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
血管障害	30 (25.6)	2 (1.7)	32 (27.4)	39 (33.3)	3 (2.6)	42 (35.9)
大動脈瘤	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)

MedDRA/J v16.0 器官別大分類 基本語	ASP3550 群 (n=117) n (%)			ゴセレリン酢酸塩群 (n=117) n (%)		
	Grade 3 未満	Grade 3 以上	合計	Grade 3 未満	Grade 3 以上	合計
循環虚脱	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)
血腫	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	0	0
ほてり	27 (23.1)	0	27 (23.1)	38 (32.5)	0	38 (32.5)
高血圧	5 (4.3)	2 (1.7)	7 (6.0)	2 (1.7)	0	2 (1.7)
低血圧	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
起立性低血圧	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)
出血性ショック	0	0	0	0	1 (0.9)	1 (0.9)

同一患者で複数の有害事象がみられた場合は、最も重い程度で集計した。

Grade 1 (軽度), Grade 2 (中等度), Grade 3 (高度), Grade 4 (生命を脅かす又は活動不能/動作不能となる), Grade 5 (死亡)

Source: Table A.12.6.1.4.2.1

表 6 PART 2 : 有害事象の程度別発現割合 (Grade 3 未満, Grade 3 以上) (SAF)

MedDRA/J v16.0 器官別大分類 基本語	ASP3550 群 (n=80) n (%)		
	Grade 3 未満	Grade 3 以上	合計
全ての有害事象	60 (75.0)	12 (15.0)	72 (90.0)
血液およびリンパ系障害	4 (5.0)	0	4 (5.0)
貧血	4 (5.0)	0	4 (5.0)
心臓障害	2 (2.5)	0	2 (2.5)
心房細動	1 (1.3)	0	1 (1.3)
心房粗動	1 (1.3)	0	1 (1.3)
心室性不整脈	1 (1.3)	0	1 (1.3)
耳および迷路障害	2 (2.5)	0	2 (2.5)
老人性難聴	1 (1.3)	0	1 (1.3)
回転性めまい	1 (1.3)	0	1 (1.3)
眼障害	4 (5.0)	1 (1.3)	5 (6.3)
加齢黄斑変性	1 (1.3)	0	1 (1.3)
白内障	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (2.5)
結膜炎	1 (1.3)	0	1 (1.3)
高眼圧症	1 (1.3)	0	1 (1.3)
胃腸障害	16 (20.0)	3 (3.8)	19 (23.8)
腹部不快感	2 (2.5)	0	2 (2.5)
腹部膨満	1 (1.3)	0	1 (1.3)
上腹部痛	1 (1.3)	0	1 (1.3)
便秘	3 (3.8)	0	3 (3.8)
齲歯	1 (1.3)	0	1 (1.3)
下痢	1 (1.3)	0	1 (1.3)
出血性腸憩室	0	1 (1.3)	1 (1.3)
十二指腸潰瘍	0	1 (1.3)	1 (1.3)
十二指腸炎	1 (1.3)	0	1 (1.3)
胃粘膜病変	0	1 (1.3)	1 (1.3)
胃炎	2 (2.5)	0	2 (2.5)
痔核	2 (2.5)	0	2 (2.5)
裂孔ヘルニア	1 (1.3)	0	1 (1.3)
イレウス	0	1 (1.3)	1 (1.3)
大腸ポリープ	1 (1.3)	0	1 (1.3)
歯周病	1 (1.3)	0	1 (1.3)
口内炎	1 (1.3)	0	1 (1.3)
歯痛	1 (1.3)	0	1 (1.3)
嘔吐	2 (2.5)	0	2 (2.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	63 (78.8)	0	63 (78.8)
悪寒	1 (1.3)	0	1 (1.3)
廃用症候群	1 (1.3)	0	1 (1.3)
注射部位変色	1 (1.3)	0	1 (1.3)
注射部位紅斑	27 (33.8)	0	27 (33.8)
注射部位硬結	44 (55.0)	0	44 (55.0)
注射部位疼痛	45 (56.3)	0	45 (56.3)

MedDRA/J v16.0 器官別大分類 基本語	ASP3550 群 (n=80) n (%)		
	Grade 3 未満	Grade 3 以上	合計
注射部位そう痒感	6 (7.5)	0	6 (7.5)
注射部位発疹	1 (1.3)	0	1 (1.3)
注射部位腫脹	17 (21.3)	0	17 (21.3)
注射部位小水疱	1 (1.3)	0	1 (1.3)
注射部位熱感	1 (1.3)	0	1 (1.3)
倦怠感	6 (7.5)	0	6 (7.5)
末梢性浮腫	1 (1.3)	0	1 (1.3)
発熱	14 (17.5)	0	14 (17.5)
乾燥症	1 (1.3)	0	1 (1.3)
肝胆道系障害	1 (1.3)	0	1 (1.3)
肝機能異常	1 (1.3)	0	1 (1.3)
感染症および寄生虫症	35 (43.8)	0	35 (43.8)
気管支炎	1 (1.3)	0	1 (1.3)
膀胱炎	3 (3.8)	0	3 (3.8)
憩室炎	1 (1.3)	0	1 (1.3)
胃腸炎	1 (1.3)	0	1 (1.3)
ウイルス性胃腸炎	1 (1.3)	0	1 (1.3)
歯肉炎	1 (1.3)	0	1 (1.3)
帯状疱疹	1 (1.3)	0	1 (1.3)
インフルエンザ	1 (1.3)	0	1 (1.3)
肺感染	1 (1.3)	0	1 (1.3)
鼻咽頭炎	17 (21.3)	0	17 (21.3)
爪真菌症	1 (1.3)	0	1 (1.3)
外耳炎	1 (1.3)	0	1 (1.3)
歯周炎	1 (1.3)	0	1 (1.3)
肺炎	1 (1.3)	0	1 (1.3)
細菌性肺炎	1 (1.3)	0	1 (1.3)
気管炎	1 (1.3)	0	1 (1.3)
上気道感染	7 (8.8)	0	7 (8.8)
尿路感染	2 (2.5)	0	2 (2.5)
ウイルス感染	1 (1.3)	0	1 (1.3)
傷害、中毒および処置合併症	9 (11.3)	2 (2.5)	11 (13.8)
節足動物咬傷	1 (1.3)	0	1 (1.3)
節足動物刺傷	1 (1.3)	0	1 (1.3)
挫傷	1 (1.3)	0	1 (1.3)
転倒	3 (3.8)	0	3 (3.8)
足骨折	2 (2.5)	0	2 (2.5)
上腕骨骨折	0	1 (1.3)	1 (1.3)
関節脱臼	0	1 (1.3)	1 (1.3)
処置による疼痛	1 (1.3)	0	1 (1.3)
橈骨骨折	0	1 (1.3)	1 (1.3)
肋骨骨折	3 (3.8)	0	3 (3.8)
脊椎圧迫骨折	1 (1.3)	0	1 (1.3)

MedDRA/J v16.0 器官別大分類 基本語	ASP3550 群 (n=80) n (%)		
	Grade 3 未満	Grade 3 以上	合計
創傷	1 (1.3)	0	1 (1.3)
臨床検査	14 (17.5)	0	14 (17.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.5)	0	2 (2.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.5)	0	2 (2.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.3)	0	1 (1.3)
血圧上昇	1 (1.3)	0	1 (1.3)
血中尿酸増加	1 (1.3)	0	1 (1.3)
骨密度減少	1 (1.3)	0	1 (1.3)
心電図 QT 延長	1 (1.3)	0	1 (1.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	0	1 (1.3)
体重減少	1 (1.3)	0	1 (1.3)
体重増加	7 (8.8)	0	7 (8.8)
代謝および栄養障害	2 (2.5)	1 (1.3)	3 (3.8)
脱水	1 (1.3)	0	1 (1.3)
糖尿病	1 (1.3)	0	1 (1.3)
低血糖症	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (2.5)
筋骨格系および結合組織障害	20 (25.0)	1 (1.3)	21 (26.3)
関節痛	3 (3.8)	0	3 (3.8)
関節炎	1 (1.3)	0	1 (1.3)
背部痛	3 (3.8)	0	3 (3.8)
外骨腫	1 (1.3)	0	1 (1.3)
椎間板突出	1 (1.3)	0	1 (1.3)
腰部脊柱管狭窄症	1 (1.3)	0	1 (1.3)
筋痙縮	3 (3.8)	0	3 (3.8)
筋攣縮	1 (1.3)	0	1 (1.3)
筋力低下	1 (1.3)	0	1 (1.3)
筋骨格硬直	3 (3.8)	0	3 (3.8)
頸部痛	1 (1.3)	0	1 (1.3)
変形性関節症	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (2.5)
四肢痛	1 (1.3)	0	1 (1.3)
変形性脊椎症	3 (3.8)	0	3 (3.8)
脊椎すべり症	1 (1.3)	0	1 (1.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (6.3)	2 (2.5)	7 (8.8)
大腸腺腫	1 (1.3)	0	1 (1.3)
胃癌	0	1 (1.3)	1 (1.3)
唾液腺新生物	0	1 (1.3)	1 (1.3)
シュワン細胞腫	1 (1.3)	0	1 (1.3)
脂漏性角化症	2 (2.5)	0	2 (2.5)
皮膚乳頭腫	1 (1.3)	0	1 (1.3)
神経系障害	3 (3.8)	3 (3.8)	6 (7.5)
脳梗塞	1 (1.3)	0	1 (1.3)
認知症	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (2.5)

MedDRA/J v16.0 器官別大分類 基本語	ASP3550 群 (n=80) n (%)		
	Grade 3 未満	Grade 3 以上	合計
浮動性めまい	2 (2.5)	0	2 (2.5)
てんかん	0	1 (1.3)	1 (1.3)
頭痛	1 (1.3)	0	1 (1.3)
くも膜下出血	0	1 (1.3)	1 (1.3)
失神	1 (1.3)	0	1 (1.3)
精神障害	3 (3.8)	0	3 (3.8)
譫妄	1 (1.3)	0	1 (1.3)
不眠症	1 (1.3)	0	1 (1.3)
気力低下	1 (1.3)	0	1 (1.3)
腎および尿路障害	4 (5.0)	0	4 (5.0)
非感染性膀胱炎	1 (1.3)	0	1 (1.3)
腎仙痛	1 (1.3)	0	1 (1.3)
尿閉	1 (1.3)	0	1 (1.3)
尿異常	1 (1.3)	0	1 (1.3)
生殖系および乳房障害	2 (2.5)	0	2 (2.5)
精巣萎縮	1 (1.3)	0	1 (1.3)
精巣痛	1 (1.3)	0	1 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (6.3)	2 (2.5)	7 (8.8)
喘息	0	1 (1.3)	1 (1.3)
気管支拡張症	1 (1.3)	0	1 (1.3)
咳嗽	1 (1.3)	0	1 (1.3)
口腔咽頭不快感	1 (1.3)	0	1 (1.3)
口腔咽頭痛	1 (1.3)	0	1 (1.3)
誤嚥性肺炎	0	1 (1.3)	1 (1.3)
アレルギー性鼻炎	1 (1.3)	0	1 (1.3)
上気道の炎症	1 (1.3)	0	1 (1.3)
皮膚および皮下組織障害	11 (13.8)	0	11 (13.8)
皮膚嚢腫	1 (1.3)	0	1 (1.3)
接触性皮膚炎	3 (3.8)	0	3 (3.8)
湿疹	3 (3.8)	0	3 (3.8)
睫毛眉毛脱落症	1 (1.3)	0	1 (1.3)
そう痒症	1 (1.3)	0	1 (1.3)
老人性そう痒症	1 (1.3)	0	1 (1.3)
顔面腫脹	1 (1.3)	0	1 (1.3)
血管障害	5 (6.3)	2 (2.5)	7 (8.8)
ほてり	3 (3.8)	0	3 (3.8)
高血圧	1 (1.3)	2 (2.5)	3 (3.8)
静脈瘤性静脈炎	1 (1.3)	0	1 (1.3)

同一患者で複数の有害事象がみられた場合は、最も重い程度で集計した。

Grade 1 (軽度), Grade 2 (中等度), Grade 3 (高度), Grade 4 (生命を脅かす又は活動不能/動作不能となる), Grade 5 (死亡)

Source: Table B.12.6.1.4.2.1