

審査報告書

平成 18 年 2 月 6 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名]	ヒューマトロープ C6mg、同 C12mg
[一般名]	ソマトロピン (遺伝子組換え)
[申請者]	日本イーライリリー株式会社
[申請年月日]	平成 15 年 12 月 19 日
[剤型・含量]	1 筒中にソマトロピン(遺伝子組換え)として 6.56mg 又は 13.13mg を含有するキット製剤
[申請区分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[化学構造]	
分子式	C ₉₉₀ H ₁₅₂₈ N ₂₆₂ O ₃₀₀ S ₇
分子量	22,125.07
構造式	別紙の通り
化学名	(日本名) ヒト成長ホルモン (遺伝子組換え) (英名) growth hormone human (genetical recombination)
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

別 紙

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
NH ₂ -	Phe	Pro	Thr	Ile	Pro	Leu	Ser	Arg	Leu	Phe	Asp	
12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
Asn	Ala	Met	Leu	Arg	Ala	His	Arg	Leu	His	Gln	Leu	
24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	
Ala	Phe	Asp	Thr	Tyr	Gln	Glu	Phe	Glu	Glu	Ala	Tyr	
36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	
Ile	Pro	Lys	Glu	Gln	Lys	Tyr	Ser	Phe	Leu	Gln	Asn	
48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	
Pro	Gln	Thr	Ser	Leu	Cys	Phe	Ser	Glu	Ser	Ile	Pro	
60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	
Thr	Pro	Ser	Asn	Arg	Glu	Glu	Thr	Gln	Gln	Lys	Ser	
72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	
Asn	Leu	Glu	Leu	Leu	Arg	Ile	Ser	Leu	Leu	Leu	Ile	
84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	S
Gln	Ser	Trp	Leu	Glu	Pro	Val	Gln	Phe	Leu	Arg	Ser	
96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	
Val	Phe	Ala	Asn	Ser	Leu	Val	Tyr	Gly	Ala	Ser	Asp	
108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	
Ser	Asn	Val	Tyr	Asp	Leu	Leu	Lys	Asp	Leu	Glu	Glu	
120	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	S
Gly	Ile	Gln	Thr	Leu	Met	Gly	Arg	Leu	Glu	Asp	Gly	
132	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	
Ser	Pro	Arg	Thr	Gly	Gln	Ile	Phe	Lys	Gln	Thr	Tyr	
144	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154	155	
Ser	Lys	Phe	Asp	Thr	Asn	Ser	His	Asn	Asp	Asp	Ala	
156	157	158	159	160	161	162	163	164	165	166	167	
Leu	Leu	Lys	Asn	Tyr	Gly	Leu	Leu	Tyr	Cys	Phe	Arg	
168	169	170	171	172	173	174	175	176	177	178	179	
Lys	Asp	Met	Asp	Lys	Val	Glu	Thr	Phe	Leu	Aeg	Ile	
180	181	182	183	184	185	186	187	188	189	190	191	
Val	Gln	Cys	Arg	Ser	Val	Glu	Gly	Ser	Cys	Gly	Phe - COOH	

審査結果

平成 18 年 2 月 6 日

[販 売 名] ヒューマトロープ C6mg、同 C12mg
[一 般 名] ソマトロピン（遺伝子組換え）
[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 平成 15 年 12 月 19 日
[特 記 事 項] なし
[審 査 結 果]

提出された資料から本剤の成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）に対する有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、日本人の重症と分類される成人成長ホルモン分泌不全症（以下、AGHD）患者を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験において、主要評価項目である治験薬投与後 24 週の除脂肪体重の変化率について、本剤のプラセボに対する優越性が検証され、体組成の改善効果が示唆された。

安全性については、脳腫瘍の発現リスクを上昇させるおそれもあるが、現時点でリスクを上昇させている兆候は海外の市販後の調査からも認められておらず、その他の有害事象については、特に臨床的に問題となるものはみられなかった。製造販売後、脳腫瘍を始めとする発癌リスクについて調査を行うことが必要であると考える。

以上から、本剤の投与対象を重症 AGHD 患者とし、さらに成人期発症の重症 AGHD 患者については、効能・効果に関連する使用上の注意において「器質性疾患の既往・合併がある患者」に限定した上で、製造販売後に海外も含めた長期的な調査を行うことを前提に、本剤を承認して差し支えないと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

【効能・効果】 骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症
骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長
骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症（軟骨無形成症・軟骨低形成症）における低身長
成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）
(下線部追加)

【用法・用量】 骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症

通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として 0.175mg を 2~4 回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは 6~7 回に分けて皮下に注射する。

骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長

通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として 0.35mg を 2~4 回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは 6~7 回に分けて皮下に注射する。

骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症(軟骨無形成症・軟骨低形成症)における低身長

通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として 0.35mg を 6~7 回に分けて皮下に注射する。

成人成長ホルモン分泌不全症(重症に限る)

通常開始用量として、1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン(遺伝子組換え)として 0.021mg を 6~7 回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて1週間に体重 kg 当たり 0.084mg を上限として漸増し、1週間に 6~7 回に分けて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I (IGF-I) 濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1日量として 1mg を超えないこと。

(下線部追加)

審査報告 (1)

平成 17 年 12 月 20 日作成

I. 申請品目

[販売名]	ヒューマトロップ 1.33mg、同 C6mg、同 C12mg
[一般名]	ソマトロピン (遺伝子組換え)
[申請者名]	日本イーライリリー株式会社
[申請年月日]	平成 15 年 12 月 19 日
[剤型・含量]	1 バイアル中にソマトロピン (遺伝子組換え) として 1.33mg を含有する注射剤、1 筒中にソマトロピン (遺伝子組換え) として 6.56mg 又は 13.13mg を含有するキット製剤
[申請時効能・効果]	骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症 骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長 骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症 (軟骨無形成症・軟骨低形成症) における低身長 <u>成人成長ホルモン分泌不全症</u>

(下線部追加)

[申請時用法・用量]	骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症 通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン (遺伝子組換え) として 0.175mg を 2~4 回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは 6~7 回に分けて皮下に注射する。 骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長 通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン (遺伝子組換え) として 0.35mg を 2~4 回に分けて筋肉内に注射するか、あるいは 6~7 回に分けて皮下に注射する。 骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症 (軟骨無形成症・軟骨低形成症) における低身長 通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン (遺伝子組換え) として 0.35mg を 6~7 回に分けて皮下に注射する。 <u>成人成長ホルモン分泌不全症</u> <u>通常開始用量として、1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン (遺伝子組換え) として 0.021mg を 6~7 回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて 1 週間に体重 kg 当たり 0.084mg を上限として漸増し、1 週間に 6~7 回に分けて皮下に注射する。なお、投与量は副作用の発現及び血清 IGF-I 濃度に応じて適宜増減する。ただし、1 日量とし</u>
------------	--

て 1mg を超えないこと。

(下線部追加)

[特記事項]

特になし

II. 提出された資料の概略及び審査の概要

本品目にかかる審査は国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（審査センター）において開始されたが、平成 16 年 4 月 1 日に医薬品医療機器総合機構（機構）が設立され、その審査が移行されたことから、本審査報告(1)においては、審査センターにおける照会・判断等についても機構の名称に統一し、記載している。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

ヒューマトロープ C6mg 及び同 C12mg（以下、本剤）は、遺伝子組換え技術により生合成された、内因性ヒト成長ホルモン（ソマトロピン）と同じ 191 個のアミノ酸を有効成分として含有する注射剤である。日本イーライリリー株式会社が、19 年 から下垂体性小人症を対象として本邦での臨床開発を開始し、1989 年 2 月に「骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症」の承認を取得した後、1991 年 9 月に「成長ホルモン分泌不全を示す骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長」、1999 年 6 月に「骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症（軟骨無形成症・軟骨低形成症）における低身長」、2000 年 11 月に「骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長」についての承認を取得している。

成長ホルモン（Growth Hormone；以下、GH）は、小児期のみならず、成人においても継続して分泌されており、蛋白質、脂質、糖質及び骨の代謝、並びに体液貯留を制御し、その結果正常な体組成の維持など、各組織における代謝の調節において重要な役割を果たしていることが知られている。一方、成人成長ホルモン分泌不全症（Adult Growth Hormone Deficiency；以下、AGHD）は、易疲労感、スタミナ低下、集中力低下、気力低下、うつ状態、性欲低下などの自覚症状及び除脂肪体重（Lean Body Mass；以下、LBM）の低下、骨量の低下、筋力低下、体脂肪（Fat Mass；以下、FM）の増加などの身体所見等、様々な臨床症候を有することが知られている。

本申請は AGHD 患者に対する GH 補充療法に係る効能追加の申請であり、AGHD 患者に GH を補充することにより、GH の生物学的作用が発揮され、種々の代謝機能が改善し、LBM の増加を始めとする体組成が正常化し、易疲労感の解消、エネルギーやスタミナの獲得により、積極的、活動的になり、健康的な生活を送ることが可能となり、結果的に「生活の質」が改善する。同時に、血中脂質の異常が改善することにより、GH の欠乏に起因する心血管疾患発現のリスクが軽減され、長期的には心血管疾患による死亡の減少が期待されるとして、開発されたものである。

海外においては、米国を始め、2005 年 11 月現在、62 カ国で、AGHD の効能に対する承認を取得している。

なお、ヒューマトロープ 1.33mg については、本品目の承認整理に伴い、平成 ■ 年 ■ 月 ■ 日に取下げ願が提出されている。

2. 品質に関する資料

本申請は AGHD 患者に対する GH 補充療法に係る効能追加の申請であり、新たな資料は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

1) 薬理試験成績の概要

AGHD は本来分泌されるべき GH が欠乏する病態であり、GH の生物活性については既承認時に評価されているとして、新たな資料は提出されていない。

2) 薬物動態試験成績の概要

薬物動態については既承認時に評価されているとして、新たな資料は提出されていない。

3) 毒性試験成績の概要

毒性については既承認時に評価されているとして、新たな資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

1) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された臨床試験結果の概略>

本申請にあたり、国内臨床試験として第Ⅲ相試験 1 試験 (■■■■ K01A) 及び引き続いて実施された長期継続投与試験 1 試験 (■■■■ K02A<申請時には 24 週後の中間解析結果が提出され、審査の過程で 48 週の最終解析結果が提出された>) の 2 試験の成績が評価資料として、海外で実施された第Ⅲ相試験 4 試験 (■■■■ E003、E004、E005、E006) 並びに市販後臨床試験 2 試験 (■■■■ GDED、■■■■ T002) の成績が参考資料として提出された。

なお、国内試験の対象は、「AGHD の診断と治療のための国際コンセンサス・ガイドライン」(J Clin Endocrinol Metab 1998;83:379-381) で重症の AGHD に相当する「GH 分泌刺激試験において血清中 GH 頂値 3ng/mL 未満の患者」とされた (GH 分泌刺激試験はインスリン負荷試験<実施困難な場合は、アルギニン又はグルカゴン負荷試験>とされた)。

(I) 国内第Ⅲ相試験 (■■■■ K01A<20■■年■■月~20■■年■■月> : 5.3.5.1-1)

AGHD 患者 (目標症例数 68 例) を対象に GH 補充療法の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が国内 25 施設で実施された。用法・用量は、本剤 0.021mg/kg/週を開始用量として 4 週間、その後 8 週間は 0.042mg/kg/

週、最後の 12 週間は 0.084mg/kg/週まで漸増し、通算で 24 週間皮下投与とされた。なお、プラセボ群はプラセボが 24 週間投与された。

総投与症例 65 例のうち治験終了後に除外基準違反（抗うつ薬の併用）と判明したプラセボ群 1 例を除く 64 例（本剤群 33 例、プラセボ群 31 例）が FAS (Full Analysis Set) 及び安全性解析対象集団とされ、さらに治験実施計画書逸脱 11 例（中止・脱落 5 例、治験薬投与遵守不良 6 例）を除いた 53 例（本剤群 29 例、プラセボ群 24 例）が PPS (Per Protocol Set) とされた。なお、発症時期（成人期発症型（ ≥ 18 歳）、小児期発症型（ < 18 歳）、性別、年齢、施設を層別因子とした最小化法による割付が実施され、発症時期による分類では、FAS で成人期発症型が 27 例（本剤群 14 例、プラセボ群 13 例）、小児期発症型が 37 例（本剤群 19 例、プラセボ群 18 例）であった。

有効性について、主要評価項目である FAS における LOCF (Last Observation Carried Forward) を用いた治験薬投与後 24 週におけるベースラインからの二重エネルギー X 線吸収法 (DEXA : Dual Energy X-ray Absorptiometry) により測定された Lean Body Mass (LBM) 変化率 (平均値 \pm SD) は、本剤群 4.7 \pm 3.88%、プラセボ群 -0.5 \pm 4.10%、本剤群とプラセボ群との LBM 変化率の差の点推定値は 5.2% (95%信頼区間 [3.2%, 7.2%]) であり、統計学的有意差が認められた ($p < 0.001$ 、対応のない t 検定)。なお、PPS での LBM 変化率の差の 95%信頼区間は [4.0%, 8.3%] であった。

副次評価項目の治験薬投与後 24 週におけるベースラインからの血清 Insulin-like growth factor I (IGF-I) 値の変化量 (平均値 \pm SD) は、本剤群 175 \pm 107.6 ng/mL、プラセボ群 -8 \pm 25.3 ng/mL であり、両群間に統計学的有意差が認められた ($p < 0.001$ 、Wilcoxon 順位和検定)。さらに QOL について、SF-36 < MOS Short-Form 36-Item Health Survey ; 身体機能、日常役割機能 (身体)、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能 (精神)、心の健康の 8 項目で評価 > では、いずれの項目においても本剤投与前後及び本剤群とプラセボ群との間に統計学的有意差は認められなかった。

その他の有効性評価として、血清脂質の変化 (総コレステロール値、LDL コレステロール値) が示された (24 週後データ欠測の場合、LOCF により補填)。総コレステロール値 (平均値 \pm SD) は、本剤群では投与前 220 \pm 43 mg/dL が 24 週後 206 \pm 38 mg/dL と統計学的に有意な低下が認められたが ($p = 0.025$ 、Wilcoxon 符号付順位和検定)、プラセボ群では投与前 209 \pm 39 mg/dL が 24 週後 216 \pm 44 mg/dL であり統計学的に有意な低下は認められなかった ($p = 0.585$ 、Wilcoxon 符号付順位和検定)。LDL コレステロール値 (平均値 \pm SD) は、本剤群では投与前 128 \pm 38 mg/dL が 24 週後 120 \pm 34 mg/dL、プラセボ群では投与前 123 \pm 39 mg/dL が 24 週後 131 \pm 36 mg/dL であり、いずれにおいても統計学的有意差は認められなかったが (本剤群 $p = 0.151$ 、プラセボ群 $p = 0.138$: Wilcoxon 符号付順位和検定)、本剤群とプラセボ群との変化量の差には統計学的有意差が認められた ($p = 0.040$ 、Wilcoxon 順位和検定)。以上より申請者は、本剤により LBM の改善及び血中 IGF-I 濃度が有意に上昇し、体組成の異常に有効であること、並びに総コレステロールの有意な低下が認められ、

脂質代謝の異常を改善することが示唆されたと考える旨を説明した。

安全性について、有害事象の発現率は、本剤群 84.8% (28/33 例) 173 件、プラセボ群 83.9% (26/31 例) 170 件であり、5 例以上に発現した事象は、鼻咽頭炎<本剤群 33.3% (11/33 例)、プラセボ群 54.8% (17/31 例)、以下同順>、鼻漏<21.2% (7/33 例)、19.4% (6/31 例)>、咳嗽<21.2% (7/33 例)、19.4% (6/31 例)>、咽喉頭疼痛<18.2% (6/33 例)、16.1% (5/31 例)>、上気道の炎症<15.2% (5/33 例)、12.9% (4/31 例)>、発熱<21.2% (7/33 例)、38.7% (12/31 例)>、関節痛<18.2% (6/33 例)、12.9% (4/31 例)>、頭痛<18.2% (6/33 例)、12.9% (4/31 例)>、下痢 NOS<6.1% (2/33 例)、16.1% (5/31 例)>、悪心<9.1% (3/33 例)、16.1% (5/31 例)>、食欲不振<3.0% (1/33 例)、16.1% (5/31 例)>であり、いずれも軽度または中等度であった。また、因果関係の否定できない有害事象 (以下、副作用) の発現率は、本剤群 42.4% (14/33 例) 38 件、プラセボ群 22.6% (7/31 例) 11 件であった。有害事象による投与中止 (重篤な有害事象を除く) は、本剤群が 1 例 (関節痛)、プラセボ群が 1 例 (良性下垂体腫瘍 NOS)、有害事象による減量・休薬は、本剤群が 5 例 (関節痛、浮腫 NOS、胃腸炎 NOS、蕁麻疹 NOS、筋骨格硬直各 1 例)、プラセボ群が 1 例 (インフルエンザ) であり、本剤群でみられた蕁麻疹 NOS 及び胃腸炎 NOS の各 1 例、プラセボ群でみられたインフルエンザの 1 例は、治験薬との因果関係は否定された。また、死亡例は認められず、重篤な有害事象が本剤群 1 例 (脳梗塞)、プラセボ群 1 例 (交通事故) に認められたが、治験薬との因果関係はいずれも否定され、脳梗塞 1 例のみ投与が中止された。

臨床検査値異常変動について、本剤群で認められた主な変動は、Al-P 異常高値が投与前 3 例から 24 週後 7 例に増加、リン異常高値が投与前 1 例から 24 週後 9 例に増加、LDH 異常高値が投与前 11 例から 24 週後 5 例に減少、遊離チロキシン異常高値が投与前 7 例から 24 週後 2 例に減少したが、いずれの変動も臨床的に問題となる変動ではなかった。HbA_{1c} (平均値±SD) は投与前 4.6±0.35%から 24 週後 4.8±0.35%と統計学的に有意な上昇が認められたが (p<0.001、Wilcoxon 符号付順位和検定)、基準値範囲内の変動であり、投与 24 週後に異常高値を示した症例は認められなかった。

以上より申請者は、本剤により LBM の改善と血中 IGF-I 濃度が有意に上昇し、安全性についても海外臨床試験において既にみられている事象であったこと及び GH の薬理作用として予測されるものであったことより、本剤は AGHD 患者に対して有効かつ安全であることが示されたと考える旨を説明した。

(2)長期投与試験 (████████ K02A<20██年██月~20██月██月> : 5.3.5.2-1)

国内第Ⅲ相試験 (████████ K01A) に参加した AGHD 患者のうち、治験責任医師又は分担医師によって安全性の観点から長期投与への移行が問題ないと判断され、長期投与移行の同意が得られた患者を対象に、本剤の 48 週間治療における安全性の評価を目的として、非対照非盲検 (オープン) 試験が国内 25 施設で実施された。用法・用量は、0.021mg/kg/

週で8週間投与した後、前回来院時の血清 IGF-I 濃度に基づき、0.021~0.084mg/kg/週の範囲で適宜増減（最大投与量は1日1mg）し、同一の副作用が2週間以上継続して認められた場合に25~50%減量を検討することとし、第Ⅲ相試験から通算で48週間皮下投与とされた。

総登録例数は60例<先行試験本剤群（以下、H/H群）31例、プラセボ群（以下、P/H群）29例>で、先行試験において除外基準違反とされたプラセボ群1例を除く59例（H/H群31例、P/H群28例）が、FAS解析対象集団とされた。治験を中止した症例は、H/H群1例（重篤な有害事象）、P/H群2例（先行試験において除外基準違反の1例、最終観察時に患者が来院せず1例）であった。

有効性について、長期投与試験開始時からLOCFを用いた48週後におけるLBM変化率（平均値±SD）は、H/H群は $1.2 \pm 4.91\%$ で、先行試験で認められたLBMの変化は長期投与試験48週後においても維持され、P/H群は $4.5 \pm 5.25\%$ で、投与前後で統計学的有意差が認められた（ $p < 0.001$ 、対応のあるt検定）。

血清IGF-I値について、本試験開始時にH/H群31例中22例が基準範囲内、6例が基準範囲より高値、3例が基準範囲より低値を示し、48週後では30例中27例が基準範囲内、3例が基準範囲より高値を示した。P/H群では、本試験開始時に28例中11例が基準範囲内、17例が基準範囲より低値を示し、48週後では27例中22例が基準範囲内、3例が基準範囲より高値、2例が基準範囲より低値を示し、血清IGF-I値を基に本剤の投与量を調節することにより、生理的必要用量を投与することが可能であったと申請者は考察している。

QOLについてSF-36では、本試験開始時に比べて、48週後にH/H群では8項目中5項目上昇し、3項目低下、P/H群では8項目すべての項目で低下したが、いずれの項目でも統計学的有意差は認められなかった。

安全性について、有害事象の発現率は、H/H群96.8%（30/31例）266件、P/H群92.9%（26/28例）214件であり、主な事象は、鼻咽頭炎<H/H群61.3%（19/31例）、P/H群39.3%（11/28例）、以下同順>、発熱<38.7%（12/31例）、28.6%（8/28例）>、鼻漏<32.3%（10/31例）、25.0%（7/28例）>、関節痛<25.8%（8/31例）、21.4%（6/28例）>、頭痛<25.8%（8/31例）、21.4%（6/28例）>、咳嗽<19.4%（6/31例）、35.7%（10/28例）>であった。また、副作用発現率は、H/H群48.4%（15/31例）31件、P/H群53.6%（15/28例）27件であり、主な副作用は、関節痛<12.9%（4/31例）、10.7%（3/28例）>、末梢腫脹<9.7%（3/31例）、0%（0/28例）>、背部痛<9.7%（3/31例）、0%（0/28例）>、感覚減退<6.5%（2/31例）、3.6%（1/28例）>、高血圧NOS<6.5%（2/31例）、3.6%（1/28例）>、浮腫NOS<0%（0/31例）、7.1%（2/28例）>、末梢性浮腫<3.2%（1/31例）、7.1%（2/28例）>であった。有害事象による減量（重篤な有害事象を除く）は、H/H群が4例（関節痛2例、高血圧NOS、鼻咽頭炎各1例）、P/H群が3例（浮腫NOS、末梢性浮腫、関節痛各1例）で、H/H群の鼻咽頭炎1例を除き、治験薬との因果関係は否定されなかった。死亡例は認められなかったが、重篤な有害事象がH/H群2例（高度の回転性眩暈、頭