

4) 臨床薬理試験

非臨床試験において、フドステインは亜硫酸ガス曝露による慢性気管支炎病態モデル動物に対し、痰中のフコース／シアル酸比の調整作用を有することが確認された。そこで、慢性気管支炎及び気管支拡張症の患者を対象として臨床推奨用量である1.2g/日（分3）、2週間投与により有効性、安全性及び有用性を検討するとともに、フドステイン投与前後の痰を採取し、粘液成分の化学的性状の検討と去痰作用の直接的な指標である痰の物理的性状及び線毛による輸送速度の検討を行った（表ト-178）。その結果、フドステイン投与前後で粘液成分の化学的性状については変化を認めなかったが、カエル口蓋粘膜の線毛による痰の輸送速度及び痰の空洞化面積を増加させ、臨床症状を改善することが示唆された。最終全般改善度は「中等度改善」以上で61%、安全度の「安全である」以上で97%、有用度の「有用」以上では61%であった。副作用については、31例中1例（3.2%）に「体がほてる感じ」がみられたが、投与終了後に軽快した。臨床検査においては、本剤に起因すると思われる異常はみられなかった。

表ト-178 臨床薬理試験の試験方法の概略

項目	内容																																											
試験の目的	フドステイン投与前後における臨床痰の物理・化学的性状及び線毛による輸送能の検討を行い、去痰薬としての有効性、安全性、有用性及び位置付けを検討する。																																											
試験の種類	オープン試験																																											
対象	<p>(1) 対象患者選択基準</p> <p>1) 病態が比較的安定しており、喀痰喀出困難を表明する慢性呼吸器疾患患者（慢性気管支炎、気管支拡張症）を対象とする。ただし、気管支喘息、びまん性汎細気管支炎を合併している患者は除く。</p> <p>※試験薬剤投与前の症状（「痰が胸につかえている感じ」と「痰の出しにくさ（痰のきれにくさ）」の程度が、下記の表に示した指標に該当するものを対象とする。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">※</th> <th colspan="5">痰が胸につかえている感じ</th> <th rowspan="2">痰が胸につかえている感じ 1. 感じない 2. 少し感じる 3. かなり感じる 4. 強く感じる 5. 非常に強く感じる</th> </tr> <tr> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>×</td> <td>×</td> <td>×</td> <td>×</td> <td>×</td> <td rowspan="5">痰の出しにくさ（痰のきれにくさ） 1. 非常に出し（きれ）やすい 2. 出し（きれ）やすい 3. やや出し（きれ）にくい 4. 出し（きれ）にくい 5. 非常に出し（きれ）にくい</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>×</td> <td>×</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>×</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>×</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>×</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> </tbody> </table> <p>○：対象，×：対象外</p> <p>2) 年齢は、20歳から原則として80歳未満とする（80歳以上でも本試験の内容と方法が理解でき、的確に試験が実施できると推定される患者は対象とし得る）。</p> <p>3) 性別は不問とする。</p> <p>4) 生活環境と生活様式の変動及び基礎疾患の病状の軽微な変化の把握が可能な患者（入院患者が望ましいが、この条件に合致すれば外来患者でもよい）。</p>	※	痰が胸につかえている感じ					痰が胸につかえている感じ 1. 感じない 2. 少し感じる 3. かなり感じる 4. 強く感じる 5. 非常に強く感じる	1	2	3	4	5	1	×	×	×	×	×	痰の出しにくさ（痰のきれにくさ） 1. 非常に出し（きれ）やすい 2. 出し（きれ）やすい 3. やや出し（きれ）にくい 4. 出し（きれ）にくい 5. 非常に出し（きれ）にくい	2	×	×	○	○	○	3	×	○	○	○	○	4	×	○	○	○	○	5	×	○	○	○	○
	※		痰が胸につかえている感じ						痰が胸につかえている感じ 1. 感じない 2. 少し感じる 3. かなり感じる 4. 強く感じる 5. 非常に強く感じる																																			
1		2	3	4	5																																							
1	×	×	×	×	×	痰の出しにくさ（痰のきれにくさ） 1. 非常に出し（きれ）やすい 2. 出し（きれ）やすい 3. やや出し（きれ）にくい 4. 出し（きれ）にくい 5. 非常に出し（きれ）にくい																																						
2	×	×	○	○	○																																							
3	×	○	○	○	○																																							
4	×	○	○	○	○																																							
5	×	○	○	○	○																																							

対 象	(2) 除外基準 ^{注1)} 1) 試験薬剤投与前の症状（「痰が胸につかえている感じ」と「痰の出しにくさ（痰のきれにくさ）」の2項目が、前記「(1)対象患者選択基準」を満たさない患者。 2) 気管支喘息、びまん性汎細気管支炎を合併している患者。 3) 病状が不安定な患者。 4) 線毛の構造や機能が著しく障害されていると推定されるか、咳が思うようにできない患者。 5) 重篤な肝、腎、循環器疾患、糖尿病、その他重篤な合併症を有している患者。 6) 主治医の説明に対する理解が不十分で、主治医の質問に的確に回答できない患者。 7) 妊娠中（妊娠している可能性も含む）及び授乳中の女性。 8) 日本人以外の患者。 9) その他、主治医が不適と判断した患者。
同意取得方法	原則として文書同意
例 数	1施設あたり6症例とし、目標症例数は50症例
使 用 薬 剤	1錠中フドステインを0.2g含有する白色のフィルムコーティング錠（観察期用プラセボ：フドステインと外観上識別可能な黄色フィルムコーティング錠）
併用薬剤及び併用療法	(1) 去痰剤、去痰作用を示す酵素製剤及び漢方薬、吸入式抗コリン剤の併用は禁止する。これらの薬物を使用中の患者は、試験薬剤投与1～2週間前より中止し、wash-outする。 (2) 気管支拡張剤、化学療法剤を含む抗生物質、鎮咳剤、抗結核剤、副腎皮質ホルモン剤を使用中の患者は、試験薬剤投与4週間前より常用し、定期的に使用していたものに限り変量変質しないことを条件に治療期間中の併用は認めることとする。 (3) その他の薬物（吸入及び補液を含む）については試験薬剤投与2週間前より常用していたものに限り、変量変質しないことを条件に治療期間中の併用を認める。 (4) 併用薬を使用した場合は、その薬剤名、投与量、投与期間を治療経過調査表に記入する。
用 法 ・ 用 量	観察期にプラセボ、1日3回（1回2錠）食後投与する。 フドステイン、1日3回（1回2錠）食後投与する。
投 与 期 間	観察期間：1～2週間、治療期間：2週間
検 査 ・ 観 察 項 目	(1) 患者背景：性別、年齢、体重、入院・外来の別、主疾患の診断名、喫煙歴、合併症、既往歴、重症度 ^{注2)} 、罹病期間、試験薬剤投与前4週間の治療状況及び併用薬 (2) 臨床痰の物理・化学的性状：痰の性状（S；漿液性痰、M；粘液性痰、PM；粘膿性痰、P；膿性痰）、カエルの口蓋粘膜による、線毛による痰の輸送速度、痰のレオロジー（粘弾性（静的粘性、静的弾性）、曳糸性、流動性、降伏値、粘着性、応力緩和時間）、痰の化学的組成（pH、フコース濃度、フコース・シアル酸比、フコース・アルブミン比、乾燥重量）、痰の分析（CRP、エラスターゼ活性、エラスターゼインヒビター濃度）、痰の走査型電子顕微鏡所見 (3) 患者の症状 ^{注3)} ： 観察期間：観察期間中、症状観察を随時行い、対象患者選択基準を満たす患者を選び、試験薬剤投与前3～4日間の状態を把握してベースラインとする。 治療期間：各評価日の前3～4日間の状態を把握して評価する。 「痰が胸につかえている感じ」：5段階で評価する。 1. 感じない。2. 少し感じる。3. かなり感じる。4. 強く感じる。 5. 非常に強く感じる。 「痰の出しにくさ（痰のきれにくさ）」：5段階で評価する。 1. 非常に出し（きれ）やすい。2. 出し（きれ）やすい。 3. やや出し（きれ）にくい。4. 出し（きれ）にくい。 5. 非常に出し（きれ）にくい。 「咳（咳ばらいも含める）の頻度」：3段階で評価する。 1. 1～2回の咳で痰が出る。2. 痰を出すのに3回以上の咳を必要とする。 3. 何回咳をしても痰を思うように出しきれない。 「咳の強度」：3段階で評価する。 1. 咳ばらい程度の軽い咳。2. かなりの強い咳。 3. 胸が痛くなるような強い咳。 「痰の肉眼的性状」：5つに分類する。 1. 漿液性（泡っぽくつばのよう）。2. 粘液性。 3. 粘液膿性（粘液に膿がまじる）。4. 膿性。5. 血がまじる。 「痰の性質」：4つに分類する。 1. 塊状をしている。2. 口の中で粘っこい感じがするが糸は曳かない。 3. 口の中で粘っこい感じがして糸を曳く。 4. 唾液のようにサラッとしている。

検査・観察項目	<p>(4) 副作用・随伴症状：試験薬剤との関連性を5段階で評価する。 1. なし。2. 多分なし。3. どちらともいえない。4. 多分あり。5. あり。</p> <p>(5) 臨床検査：血液一般検査（赤血球数，白血球数，ヘモグロビン量，ヘマトクリット値，血小板数，白血球分画（好中球，好酸球，好塩基球，リンパ球，単球）），血液生化学検査（総ビリルビン，直接ビリルビン，γ-GTP，GOT，GPT，Al-p，TTT，ZTT，LAP，総蛋白，アルブミン，BUN，クレアチニン，総コレステロール，トリグリセライド，血糖，尿酸，Na，K，Cl），尿検査（蛋白，糖，ウロビリノーゲン） 臨床的に問題とすべき異常が出現した場合，試験薬剤との関連性を5段階で判定し，引き続き追跡調査を行う。 1. なし。2. 多分なし。3. どちらともいえない。4. 多分あり。5. あり。</p>
検査・観察時期	<p>(1) 患者背景：試験薬剤投与前 (2) 臨床痰の物理・化学的性状：試験薬剤投与前及び治療期間終了時（中止した場合は中止時），臨床痰を採取 (3) 患者の症状：観察期間と投与1，2週の最終日（中止した場合は中止時） (4) 副作用・随伴症状：試験開始後随時 (5) 臨床検査：観察期間と治療期間の最終日（中止した場合は中止時）</p>
評価方法及び評価基準	<p>(1) 全般改善度 各臨床症状について観察期間と比較して，投与1，2週後（中止した場合は中止時）における全般改善度を下記の5段階で評価する。 1. 著明改善：「痰が胸につかえている感じ」又は「痰の出しにくさ（痰のきれにくさ）」が2段階改善した場合。 2. 中等度改善：「痰が胸につかえている感じ」又は「痰の出しにくさ（痰のきれにくさ）」が1段階改善した場合。 *両者のうちひとつが1段階改善し，他のひとつが悪化した場合には，下記の如く判定する。 i) 「痰が胸につかえている感じ」が1段階改善を示した状態で，「痰の出しにくさ（痰のきれにくさ）」が1段階悪化した場合は中等度改善とし，2段階悪化した場合には，咳の状態を斟酌して軽度改善又は不変とする。 ii) 「痰が胸につかえている感じ」が悪化を示し，「痰の出しにくさ（痰のきれにくさ）」が改善を示した場合には，前者に重点を置いた両者の変動の程度の差により判定する。例えば，(-2)+(+1)=悪化とする。ただし，咳に関する症状が改善した場合には不変とする。 iii) その他の組み合わせの判定は上記の基準に準ずる。 3. 軽度改善：「痰が胸につかえている感じ」及び「痰の出しにくさ（痰のきれにくさ）」は改善を示さないが，咳に関する症状が改善した場合。 4. 不変：いずれの症状も改善しなかった場合。 5. 悪化：「痰が胸につかえている感じ」及び「痰の出しにくさ（痰のきれにくさ）」が悪化した場合。</p> <p>(2) 患者の印象²⁴⁾ 観察期間と比較して投与1，2週後（中止した場合は中止時）における患者の印象を下記の5段階で評価する。 1. 非常に良くなった，2. 良くなった，3. 少し良くなった， 4. 変わらない，5. 悪くなった</p> <p>(3) 最終全般改善度 試験終了時（中止した場合は中止時）の全般改善度を最終全般改善度として下記の5段階で評価する。 1. 著明改善，2. 中等度改善，3. 軽度改善，4. 不変，5. 悪化</p> <p>(4) 安全度 試験薬剤と関連性があると思われる副作用及び臨床検査結果より，試験の終了時（中止した場合は中止時）に，試験薬剤の安全度を下記の4段階で評価する。 1. 安全である（副作用なし） 2. ほぼ安全である（例えば，副作用はあったが，医師の判断で試験薬剤の継続投与が可能であった） 3. 安全性が疑わしい（例えば，副作用はあったが，医師の判断で投与量の変更あるいは処置により，試験薬剤の継続投与が可能であった） 4. 安全でない（例えば，副作用のため試験薬剤の投与中止，あるいは中止すべきであった）</p> <p>(5) 有用度 試験終了時（中止した場合は中止時）に，最終全般改善度と安全度を総合して，試験薬剤の有用度を下記の5段階で評価する。 1. 非常に有用，2. 有用，3. やや有用，4. 有用とは思えない， 5. 好ましくない</p>

検 定 方 法	解析方法は、評価尺度や分布の特性に応じてSigned rank test及び対応のある t 検定などを用いる。
治験総括医師	
実 施 施 設	計 9 施設
治 験 期 間	年 月 年 月

注 1)：喫煙は種々の痰の発生因子の一つであり、試験開始前より試験期間中も継続して同様に喫煙している場合は、試験期間中の喫煙による影響は少ないものと考え、治験実施計画書では特に喫煙に関する除外基準を設けなかった。

注 2)：重症度は、試験薬剤投与前の痰に関する症状ではなく、主疾患である各種慢性呼吸器疾患の病態の程度を示している。各種慢性呼吸器疾患の病態は、喀痰喀出困難を伴う点では共通しているが、その他の病態に関しては異なる点もあり、その重症度に統一した診断基準を設定することは困難であるため、特に明確な診断基準は設けずに（気管支喘息を除く）、各担当医師に判定を委ねた。

注 3)：患者の症状は、担当医師が問診を行う際に、治験実施計画書と同一の評価段階が記載されている「患者日記」を補助として使用し、患者の評価を基に一定の評価基準に従い評価した。また、記載された患者日記の信頼性については、患者はあらかじめ設定した評価基準に基づき記載し、次の来院時に担当医師が問診を行い確認しており、問題ないものと考えられる。

注 4)：評価方法は、評価基準を設けずに担当医師が患者からの問診により行った。

症例数設定根拠：臨床痰の物理・化学的性状について、おおよその評価が可能な例数として50例を設定した。

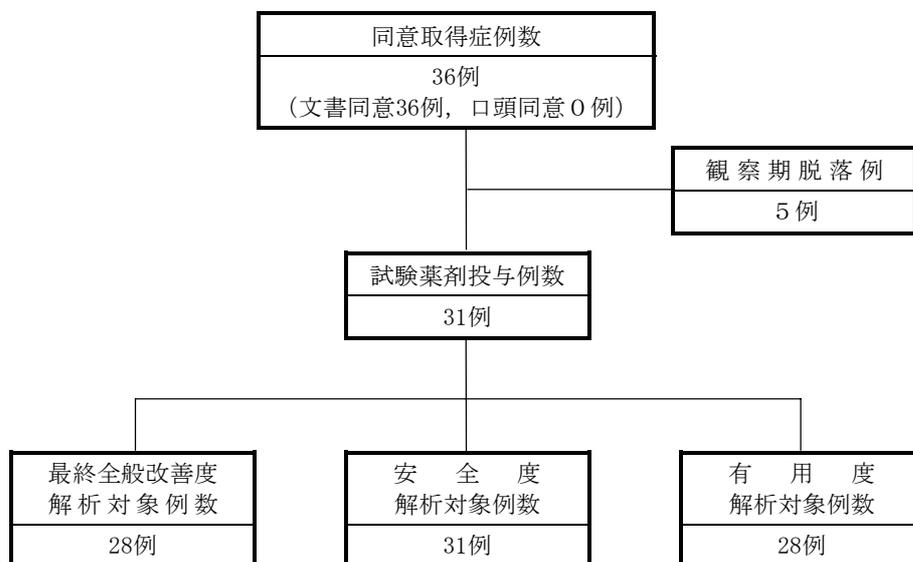
観察期プラセボの設定根拠：本試験は観察期間終了時（試験薬剤投与前）に、患者の自覚症状の把握とともに喀痰を採取して痰の物理的性質・化学的成分の基準値とした。したがって、観察期間前に使用していた痰の物理的性質・化学的成分に影響を与えられ得る去痰薬は、観察期間中にwash-outする必要があったため、観察期プラセボを設定した。また、調剤時の誤用を避けるため、実薬と異なる黄色とした。観察期と治療期で錠剤の色が異なることは、試験結果へのバイアスが懸念されるが、本試験の目的である臨床痰の検討には影響はないものとする。また、有効性、安全性、有用性に対しては、観察期にプラセボを服用することを同意取得時の説明文書に明記していることより、バイアスは少ないものとする。

第 相二重盲検比較試験（342頁）から臨床薬理試験へ移行時の追加・変更点
（臨床薬理試験の治験実施計画書作成時、第 相二重盲検比較試験を参考とした）

項 目	追 加 ・ 変 更 点 及 び 理 由
対 象 患 者 選 択 基 準	・ 本試験は、試験薬剤投与前後の臨床痰の物理・化学的性状の変動を検討することを目的とすることから、試験期間中の喀痰の状態が病態の変動等の要因により変動することを避ける必要がある。フドステインの適応症として予定する9疾患中、病状が類似した5疾患（慢性気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、非活動性肺結核、塵肺症）の中で特に病態の変動の少ない慢性気管支炎と気管支拡張症を選択した。
観 察 期 間	・ 第 相二重盲検比較試験では、試験前の病態の変動を十分に観察できる期間として2週間を設けた。そして、本試験も病態が安定した状態の痰を採取するために、2週間が望ましかったが、オープン試験であり、患者の負担も考え、薬効評価可能な1～2週間の観察期間とした。
併 用 薬	・ Wash-out期間は観察期間と同一の期間としたため、本試験では観察期間を1～2週間に変更したことに伴い変更した。なお、本試験のwash-out期間が1週間でも可とした理由は、第 相二重盲検比較試験では十分にwash-out期間を設ける必要があると考え2週間としたが、オープン試験である本試験は、市販されている去痰薬の半減期を参考に検討した結果、血中からの消失には3日程度あれば十分と考えられたこと、更に外来患者の訪院の間隔及びその後の自覚症状の観察期間を考慮し、1週間あれば試験における投与前の状態を把握し、その後の薬効評価が行えると判断したためである。
肺 機 能 検 査	・ 臨床痰の物理・化学的性状の検討を目的とする本試験では、薬効評価の指標となり得ない肺機能検査を実施する理由がないことから削除した。

(1) 症例の内訳

症例の構成を図ト-8, 症例の内訳とその理由及び取扱いを表ト-179に示した。



図ト-8 症例の構成

表ト-179 症例の内訳とその理由及び取扱い

症例の内訳		症例数	最終全般改善度	安全度	有用度
プロトコール遵守例		17	○	○	○
プロトコール不遵守例で採用基準により全項目を採用とした症例		11	○	○	○
試験規約違反例	試験開始前の症状違反 「痰が胸につかえている感じ」が1, 「痰の出しにくさ」が2	1	×	○	×
	服薬不足 1週目の服薬率71.4%, 2週目の服薬率42.9% (累計57.1%)	1	×	○	×
	併用薬違反 併用可能薬(抗生剤)を途中併用	1	×	○	×
不採用例数			3	0	3
計		31			

○：採用，×：不採用

(2) 患者背景

最終全般改善度解析対象例の患者背景を表ト-180に示した。

表ト-180 患者背景（最終全般改善度解析対象例）

項 目		症例数	項 目		症例数
解 析 症 例 数		28	解 析 症 例 数		28
性 別	男	22	重 症 度	軽 症	12
	女	6		中 等 症	16
年 齢	40～49歳	2	罹 病 期 間	重 症	0
	50～59歳	5		1年未満	1
	60～69歳	9		1～5年	13
	70～79歳	10		6～10年	5
	80～82歳	2		11年以上	9
体 重	38～39kg	2	合 併 症	な し	5
	40～49kg	5		あ り	23
	50～59kg	14	既 往 歴	な し	15
	60～69kg	3		あ り	13
	70～74kg	4		喫 煙 歴	な し
入 院 ・ 外 来 の 区 分	外 来	22	中 止	13	
	入 院	5	喫 煙 中	3	
	入院→外来	1	前 治 療	な し	2
主 疾 患 の 診 断 名	慢性気管支炎	12		あ り	26
	気管支拡張症	14			
	そ の 他*	2			

*：塵肺症

(3) 臨床痰の物理・化学的性状

①痰の性状，②カエルの口蓋粘膜による，線毛による痰の輸送速度，③痰のレオロジー，④痰の化学的組成，⑤痰の分析，⑥痰の走査型電子顕微鏡所見の各測定項目について，痰の分析が可能であった25例を対象に検討した結果，フドステイン投与前の痰に対して投与後の痰では，カエルの口蓋粘膜の線毛による痰の輸送速度が有意（ $p=0.002$ ，対応のある t 検定）な増加を示し改善した（表ト-181）。また，走査型電子顕微鏡所見について，画像解析処理を行い，線維状部分に対してメッシュ構造の空洞部分（オープンスペース）の面積化率を計測した結果，フドステイン投与後の痰が投与前の痰に対して有意（ $p=0.003$ ，対応のある t 検定）な増加を示した（表ト-182）。

有意差のみられたカエル口蓋粘膜の線毛による痰の輸送速度と痰の空洞化面積について，変化量別の最終全般改善度を表ト-183，184に示した。痰の輸送速度の変化量別の「中等度改善」以上の改善率は増加した症例が71%であったのに対し，不変又は減少した症例では43%であった。痰の空洞化面積変化量別の「中等度改善」以上の改善率は増加した症例が88%であったのに対し，減少した症例はみられなかった。また，カエル口蓋粘膜の線毛による痰の輸送速度と痰の空洞化面積がともに測定された最終全般改善度解析対象例の改善度を表ト-185に示した。カエルの口蓋粘膜の線毛による痰の輸送速度と痰の空洞化面積がともに増加した症例の「中等度改善」以上の改善率は92%，いずれか一方が増加した症例では60%であり，ともに減少した症例は改善例が

みられなかった。

以上より、フドステインはカエル口蓋粘膜の線毛による痰の輸送速度を増加させるとともに、痰の空洞化面積を増加させた。

生体内で産生された痰の喀出機序は気道部位により異なり、末梢気道では線毛運動により、中樞気道では咳を主体に線毛運動と咳により排出される。また、線毛運動による輸送速度に影響を及ぼす痰のレオロジカルな因子としては、粘・弾性、曳糸性、粘着性、塑性等があり、これらの因子が変動することにより輸送速度は変化するとされている。このように、痰の喀出過程には線毛運動と咳が関与しており、特に末梢気道では線毛運動が重要な役割を担っている。

線毛による痰の輸送速度は、呼吸器疾患患者の痰の性状に関する研究に用いられ^{7,8)}、粘液線毛クリアランスの検討には確立した試験方法で、末梢気道における喀出過程の改善を示唆するものである。

一方、本試験の結果からは、痰のレオロジカルな因子に対する影響は特定できないが、フドステインを投与することにより、ムチン過分泌の抑制、杯細胞の過形成抑制による線毛細胞の増化、ムチンのフコース/シアル酸比の低下、漿液性気道分泌の亢進等の作用によりこれらの因子を変動させていることが推察され、線毛運動により喀出されやすい性状への変化の一つとして、痰の空洞化面積化率の有意な増加も関与しているものと推察しているが、確立されてはいない。

その他の観察項目については、フドステインの投与前後で有意な変動はみられなかった。

表ト-181 カエル口蓋粘膜の線毛による痰の輸送速度の検定結果

符号検定	輸送速度増加例	18
	輸送速度減少例	4
	輸送速度不変例	3
	p 値	0.003
t 検定	例 数	25
	前：輸送速度平均値±標準誤差 (mm/min)	19.12±1.11
	後：輸送速度平均値±標準誤差 (mm/min)	22.20±1.22
	p 値	0.002

表ト-182 痰の空洞化面積化率の検定結果

符号検定	空洞化面積化率増加例	17
	空洞化面積化率減少例	3
	空洞化面積化率不変例	0
	p 値	0.002
t 検定	例 数	20
	前：空洞化面積化率平均値±標準誤差 (%)	34.54±1.99
	後：空洞化面積化率平均値±標準誤差 (%)	39.85±1.72
	p 値	0.003

7) Zahm, J-M. et al : Eur. Respir. J., 8, 381 (1995)

8) Puchelle, E. and Zahm, J-M. : Biorheology, 21, 265 (1984)

表ト-183 カエル口蓋粘膜の線毛による痰の輸送速度の変化量別最終全般改善度

		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	中等度改善以上
変化量	増加	2 (12)	10 (59)	1 (6)	4 (24)	0	17	12 (71)
	不変 又は 減少	1 (14)	2 (29)	1 (14)	2 (29)	1 (14)	7	3 (43)

(%)

表ト-184 痰の空洞化面積（オープンスペース）の変化量別最終全般改善度

		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	中等度改善以上
変化量	増加	3 (19)	11 (69)	0	2 (13)	0	16	14 (88)
	減少	0	0	2 (67)	0	1 (33)	3	0

(%)

表ト-185 カエル口蓋粘膜の線毛による痰の輸送速度及び痰の空洞化面積（オープンスペース）の変化量別最終全般改善度

		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	中等度改善以上
変化量	「カエル口蓋粘膜の線毛による痰の輸送速度」と「痰の空洞化面積」がともに増加	2 (17)	9 (75)	0	1 (8)	0	12	11 (92)
	「カエル口蓋粘膜の線毛による痰の輸送速度」と「痰の空洞化面積」のいずれか一方が増加	1 (20)	2 (40)	1 (20)	1 (20)	0	5	3 (60)
	「カエル口蓋粘膜の線毛による痰の輸送速度」と「痰の空洞化面積」がともに減少	0	0	1 (50)	0	1 (50)	2	0

(%)

(4) 患者の症状

「痰が胸につかえている感じ」, 「痰の出しにくさ (きれにくさ)」, 「咳の頻度」, 「咳の強度」について, 投与前と比較した1週及び2週後の改善段階を表ト-186~189に示した。

評価に際し, 全般改善度の評価基準において, 「痰が胸につかえている感じ」又は「痰の出しにくさ (きれにくさ)」が1段階改善した場合を「中等度改善」と規定したことから, 患者の症状である「痰が胸につかえている感じ」, 「痰の出しにくさ (きれにくさ)」の評価が1段階以上改善した場合, 全般改善度の「中等度改善」以上に相当するものとし, 有効例として解析した。

i) 「痰が胸につかえている感じ」

1段階以上の改善率は, 1週後で30% (8/27例), 2週後で44% (12/27例) であった。

表ト-186 患者の症状 (痰が胸につかえている感じ)

	改善度								計	1段階改善以上
	4段階改善	3段階改善	2段階改善	1段階改善	不変	1段階悪化	2段階悪化	3段階悪化		
1週後	0	0	0	8(30)	19(70)	0	0	0	27	8(30)
2週後	0	0	1(4)	11(41)	14(52)	1(4)	0	0	27	12(44)

(%)

ii) 「痰の出しにくさ (きれにくさ)」

1段階以上の改善率は、1週後で44% (12/27例)、2週後で59% (16/27例)であった。

表ト-187 患者の症状 (痰の出しにくさ)

	改 善 度								計	1段階 改善 以上
	4段階 改善	3段階 改善	2段階 改善	1段階 改善	不 変	1段階 悪化	2段階 悪化	3段階 悪化		
1週後	0	0	5(19)	7(26)	15(56)	0	0	0	27	12(44)
2週後	0	1(4)	2(7)	13(48)	10(37)	1(4)	0	0	27	16(59)

(%)

iii) 「咳の頻度」

1段階以上の改善率は、1週後で38% (8/21例)、2週後で45% (9/20例)であった。

表ト-188 患者の症状 (咳の頻度)

	改 善 度					計	1段階 改善 以上
	2段階 改善	1段階 改善	不 変	1段階 悪化	2段階 悪化		
1週後	0	8(38)	12(57)	1(5)	0	21	8(38)
2週後	0	9(45)	10(50)	1(5)	0	20	9(45)

(%)

iv) 「咳の強度」

1段階以上の改善率は、1週後で16% (3/19例)、2週後で33% (6/18例)であった。

表ト-189 患者の症状 (咳の強度)

	改 善 度					計	1段階 改善 以上
	2段階 改善	1段階 改善	不 変	1段階 悪化	2段階 悪化		
1週後	1(5)	2(11)	15(79)	1(5)	0	19	3(16)
2週後	0	6(33)	11(61)	1(6)	0	18	6(33)

(%)

(5) 週別全般改善度

週別全般改善度を表ト-190に示した。1週及び2週後の「中等度改善」以上の改善率は、それぞれ44%、59%であった。

表ト-190 週別全般改善度

	著明改善	中等度 改善	軽度改善	不 変	悪 化	計	中 等 度 改善以上
1週後	5(19)	7(26)	3(11)	12(44)	0	27	12(44)
2週後	4(15)	12(44)	3(11)	7(26)	1(4)	27	16(59)

(%)

(6) 患者の印象

患者の印象を表ト-191に示した。1週及び2週後の「良くなった」以上の評価は、それぞれ37%、44%であった。

表ト-191 患者の印象

	非常に良くなった	良くなった	少し良くなった	変わらない	悪くなった	計	良くなった以上
1週後	1 (4)	9 (33)	5 (19)	12 (44)	0	27	10 (37)
2週後	3 (11)	9 (33)	7 (26)	7 (26)	1 (4)	27	12 (44)

(%)

(7) 患者の症状及び全般改善度の欠測状況

最終全般改善度解析対象例28例における各評価週ごとの患者の症状①痰が胸につかえている感じ、②痰の出しにくさ、③咳の頻度、④咳の強度及び⑤全般改善度（患者の印象）の項目別欠測状況とその理由を表ト-192に示した。

表ト-192 患者の症状及び全般改善度の欠測状況

		①	②	③	④	⑤
1週後	除外による不採用症例	1 ^{*1}				
	集計上の不採用症例	0	0	6	8	—
	解析対象例数	27	27	21	19	27
2週後	途中中止による欠測症例	1	1	1	1	1
	集計上の不採用症例	0	0	7	9	—
	解析対象例数	27	27	20	18	27

*1：1週目の服薬率が71.4%であり、服薬不足のため1週後の評価は不採用。2週間の累積服薬率は75%以上であるので2週後の評価は採用し、最終判定としても採用（症例番号）。

(8) 患者の印象と全般改善度の関係

全般改善度は、治験実施計画書に規定された主要な「痰の症状」と副次的な「咳の症状」の段階的指標を基に、患者がスコアリングした評価から判定されている。これに対し、患者の印象は痰の症状に関する明確な基準を規定せず評価が行われている。このため、両評価とも患者の意見に基づき評価が行われているが、評価方法が異なっている。しかしながら、両評価間に2段階以上の乖離がみられた症例はみられなかった（表ト-193）。また、表ト-193で、全般改善度が「中等度改善」以上であるにも拘らず、患者の印象が「少し良くなった」以下として評価された症例（以下、乖離例）について、症例ごとに主要2症状である「痰が胸につかえている感じ」、「痰の出しにくさ」と副次的な「咳の頻度」、「咳の強度」の症状の推移を検討した。

その結果、乖離例は4例で、「2症状が改善した症例」、「1症状が改善した症例」がそれぞれみられた。そのうち半数以上の症例は「2症状が改善した症例」であり、副作用・随伴症状の発

現もなく、特に患者の印象が悪くなる原因も考えられなかった。よって、痰の症状が改善しているにも拘らず、患者の印象が「少し良くなった」以下と評価されたことの要因として、患者の印象の評価に明確な基準を規定しなかったため、基礎疾患に関する他の要因が患者の印象に加味された可能性が高いと考えられた。

しかしながら、Spearmanの相関係数による相関性の検討の結果、1週間後 $r=0.96$, $p=0.000$, 2週間後 $r=0.93$, $p=0.000$ であり、いずれも相関性が認められ全体的に大きな相違はないものと考えられた。

表ト-193 患者の印象と全般改善度の関係

		患者の印象					計
		1	2	3	4	5	
週別 全般 改善 度	1	1	4	0	0	0	5
	2	0	5	2	0	0	7
	3	0	0	3	0	0	3
	4	0	0	0	12	0	12
	5	0	0	0	0	0	0
計		1	9	5	12	0	27

		患者の印象					計
		1	2	3	4	5	
週別 全般 改善 度	1	3	1	0	0	0	4
	2	0	8	4	0	0	12
	3	0	0	3	0	0	3
	4	0	0	0	7	0	7
	5	0	0	0	0	1	1
計		3	9	7	7	1	27

Spearman Correlation $r=0.96$, $p=0.000$

Spearman Correlation $r=0.93$, $p=0.000$

- ・全般改善度：1. 著明改善, 2. 中等度改善, 3. 軽度改善, 4. 不変, 5. 悪化
- ・患者の印象：1. 非常に良くなった, 2. 良くなった, 3. 少し良くなった, 4. 変わらない, 5. 悪くなった

(9) 最終全般改善度

最終全般改善度を表ト-194に示した。「中等度改善」以上の改善率は、61%であった。

表ト-194 最終全般改善度

著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	中等度改善以上
5 (18)	12 (43)	3 (11)	7 (25)	1 (4)	28	17 (61)

(%)

(10) 安全度

安全度を表ト-195に示した。「安全である」30例、「ほぼ安全である」1例であった。

表ト-195 安全度

安全である	ほぼ安全である	安全性が疑わしい	安全でない	計	安全である以上
30 (97)	1 (3)	0	0	31	30 (97)

(%)

(11) 有用度

有用度を表ト-196に示した。「有用」以上の有用率は、61%であった。

表ト-196 有用度

非常に有用	有用	やや有用	有用とは思えない	好ましくない	計	有用以上
4 (14)	13 (46)	3 (11)	8 (29)	0	28	17 (61)

(%)

(12) 副作用・随伴症状

副作用・随伴症状の有無及び内訳を表ト-197に、副作用発現例の詳細を表ト-198に示した。安全度解析対象例31例中、副作用・随伴症状は3例にみられた。このうち副作用として1例(3.2%)に「体がほてる感じ」がみられた。

この症例は、投与2日目より発現し、15日間持続、処置なしで投与終了後に軽快したもので、程度は「軽度」、本剤との関連性は「多分あり」であった。また、安全度は「ほぼ安全である」であった。

なお、随伴症状（「関連なし」と判定された症例）の一覧表は、に示した。

表ト-197 副作用・随伴症状（自他覚症状）

安全度解析対象例数	31				
副作用・随伴症状発現例数	3 (9.7)				
副作用発現例数	1 (3.2)				—
因果関係	あり、多分あり	どちらともいえない	多分なし	計	なし
発現件数	1	0	0	1	2
症状					
体がほてる感じ	1 (3.2)			1 (3.2)	
続発性気胸					1
下肢浮腫					1

(%)

表ト-198 副作用発現症例

症 例 番 号	イニシャル 性 別 年 齢	主 疾 患	併 用 薬	症 状	発 現 日 (投 与)	持 続 期 間	程 度	処 置
		合 併 症						
	男 7□	慢性気管支炎	な し	体がほてる感じ	2日目	15日間	軽 度	な し
		椎間板ヘルニア 変形性脊椎症						

関連性	安全度	経 過
多分あり	ほぼ安全である	投与2日目に体がほてる感が出現。処置なく，服用終了後軽快。

(13) 臨床検査値異常

臨床検査値異常を表ト-199に示した。臨床検査実施例27例中、臨床検査値異常は22例75件にみられた。このうち本剤に起因すると思われる臨床検査値異常例はなかった。

なお、臨床検査値異常のうち「関連なし」と判定された症例の一覧表は、に示した。

表ト-199 臨床検査値異常

安全度解析対象例数	31					
臨床検査実施例数	27 (87.1)					
臨床検査値異常発現例数	22 (81.5)					
異常変動発現例数	0 (0.0)					—
因果関係	測定例数	あり, 多分あり	どちらともいえない	多分なし	計	なし ^{注1}
異常変動発現件数		0	0	0	0	75
異常変動発現項目						
赤血球数増加	27					1
赤血球数減少					2	1
白血球数増加	27					2
白血球数減少					1	2
ヘモグロビン量増加	27					3
ヘモグロビン量減少					1	1 ^{*1}
ハマトクリット値増加	27					2
ハマトクリット値減少					1	1
血小板数減少	27					1
好中球増多	27				1	1
好酸球増多	27				1	
リンパ球数増多	27					1
リンパ球数減少					1	1
単球増多	27				1	
単球減少						1
総ビリルビン減少	27					1
γ-GTP上昇	24					2
GOT上昇	27				1	
GPT上昇	27				1	
Al-p上昇	27					1
Al-p減少						1
TTT上昇	19				1	1
TTT減少						2
ZTT上昇	22					4
ZTT減少						1

* 1 : うち 1 例は検査値に変動なし (%)
 注 1 : 左から順に, 正常→異常の変動, 異常→異常の変動 (異常化方向), 異常→異常の変動 (正常化方向)

表ト-199 臨床検査値異常変動 (続き)

安全度解析対象例数	31						
臨床検査実施例数	27 (87.1)						
異常変動発現例数	0 (0.0)					-	
因果関係	測定例数	あり, 多分あり	どちらともいえない	多分なし	計	なし ^{注1}	
異常変動発現項目							
LAP上昇	19						1
LAP減少						1	
アルブミン上昇	25						1
アルブミン減少						1	1*1
BUN減少	27					1	
総コレステロール上昇	26						1
総コレステロール減少							1
トリグリセライド ^注 上昇	25					2	
血糖上昇	22					4	2
Na上昇	26						2
Na減少						2	
Cl上昇	26					1	1
Cl減少							2
尿蛋白陽性	28					2	
尿糖陽性	28					1	

* 1 : うち 1 例は検査値に変動なし

(%)

* 2 : うち 2 例は検査値に変動なし

注 1 : 左から順に, 正常→異常の変動, 異常→異常の変動 (異常化方向), 異常→異常の変動 (正常化方向)

2. 初回申請時及び再申請時の臨床試験成績

フドステインは、承認申請後のGCP実地調査において、一部不適合の結果であったことより、承認申請資料の信頼性を確保するため、症例報告書と原資料（カルテ）との照合を行う自主調査を実施し承認申請資料を訂正するとともに、申請を一旦取下げ再申請に至った。

以下に、各試験の初回申請時及び再申請時のprimary endpoint（最終全般改善度，安全度，有用度）を示した。

各試験成績は、初回申請時と再申請時ではほぼ同じ結果を示した（表ト-200～220）。

1) 前期第Ⅱ相試験

表ト-200 前期第Ⅱ相試験の最終全般改善度の比較

	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	中等度改善以上
初回申請時	14 (30)	17 (37)	9 (20)	5 (11)	1 (2)	46	31 (67)
再申請時	9 (25)	14 (39)	8 (22)	5 (14)	0	36	23 (64)

(%)

表ト-201 前期第Ⅱ相試験の安全度の比較

	安全である	ほぼ安全である	安全性が疑わしい	安全でない	計	安全である以上
初回申請時	52 (98)	1 (2)	0	0	53	52 (98)
再申請時	40 (98)	1 (2)	0	0	41	40 (98)

(%)

表ト-202 前期第Ⅱ相試験の有用度の比較

	非常に有用	有用	やや有用	有用とは思えない	好ましくない	計	有用以上
初回申請時	14 (30)	17 (37)	8 (17)	6 (13)	1 (2)	46	31 (67)
再申請時	9 (25)	14 (39)	7 (19)	6 (17)	0	36	23 (64)

(%)

2) 後期第Ⅱ相試験

表ト-203 後期第Ⅱ相試験の最終全般改善度の比較

		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	中等度改善以上	Schefféの多重比較
初回申請時	0.6g群	6(11)	25(45)	6(11)	16(29)	2(4)	55	31(56)	0.6g群：1.2g群 p=0.017* 0.6g群：1.8g群 p=0.006** 1.2g群：1.8g群 p=0.919
	1.2g群	18(30)	28(47)	4(7)	9(15)	1(2)	60	46(77)	
	1.8g群	19(35)	23(43)	3(6)	8(15)	1(2)	54	42(78)	
再申請時	0.6g群	6(14)	15(36)	4(10)	15(36)	2(5)	42	21(50)	0.6g群：1.2g群 p=0.014* 0.6g群：1.8g群 p=0.009** 1.2g群：1.8g群 p=0.933
	1.2g群	15(31)	23(48)	3(6)	6(13)	1(2)	48	38(79)	
	1.8g群	14(39)	14(39)	2(6)	6(17)	0	36	28(78)	

* : p<0.05, ** : p<0.01 (%)

表ト-204 後期第Ⅱ相試験の安全度の比較

		安全である	ほぼ安全である	安全性が疑わしい	安全でない	計	安全である以上	Schefféの多重比較
初回申請時	0.6g群	64(97)	1(2)	1(2)	0	66	64(97)	0.6g群:1.2g群 p=0.528 0.6g群:1.8g群 p=0.090 1.2g群:1.8g群 p=0.541
	1.2g群	66(92)	3(4)	2(3)	1(1)	72	66(92)	
	1.8g群	57(86)	5(8)	3(5)	1(2)	66	57(86)	
再申請時	0.6g群	55(96)	1(2)	1(2)	0	57	55(96)	0.6g群:1.2g群 p=0.560 0.6g群:1.8g群 p=0.048* 1.2g群:1.8g群 p=0.347
	1.2g群	58(91)	3(5)	2(3)	1(2)	64	58(91)	
	1.8g群	47(82)	6(11)	3(5)	1(2)	57	47(82)	

*: p<0.05 (%)

表ト-205 後期第Ⅱ相試験の有用度の比較

		非常に有用	有用	やや有用	有用とは思えない	好ましくない	計	有用以上	Schefféの多重比較
初回申請時	0.6g群	6(11)	25(45)	6(11)	15(27)	3(5)	55	31(56)	0.6g群:1.2g群 p=0.067 0.6g群:1.8g群 p=0.122 1.2g群:1.8g群 p=0.974
	1.2g群	17(27)	27(44)	6(10)	11(18)	1(2)	62	44(71)	
	1.8g群	16(28)	23(40)	6(11)	9(16)	3(5)	57	39(68)	
再申請時	0.6g群	6(14)	15(36)	4(10)	14(33)	3(7)	42	21(50)	0.6g群:1.2g群 p=0.056 0.6g群:1.8g群 p=0.186 1.2g群:1.8g群 p=0.906
	1.2g群	14(28)	22(44)	5(10)	8(16)	1(2)	50	36(72)	
	1.8g群	12(31)	13(33)	5(13)	6(15)	3(8)	39	25(64)	

(%)

3) 第Ⅲ相二重盲検比較試験

表ト-206 第Ⅲ相二重盲検比較試験の最終全般改善度の比較

		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	中等度改善以上	Wilcoxonの順位和検定
初回申請時	ﾌﾞｽﾃｲﾝ群	15(20)	34(46)	6(8)	19(26)	0	74	49(66)	t(∞)=4.965 p≐0.000**
	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群	3(4)	16(23)	9(13)	36(51)	6(9)	70	19(27)	
再申請時	ﾌﾞｽﾃｲﾝ群	13(20)	29(45)	6(9)	17(26)	0	65	42(65)	t(∞)=4.915 p≐0.000**
	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群	2(3)	12(20)	7(12)	33(56)	5(8)	59	14(24)	

** : p<0.01 (%)

表ト-207 第Ⅲ相二重盲検比較試験の安全度の比較

		安全である	ほぼ安全である	安全性が疑わしい	安全でない	計	安全である以上	Wilcoxonの順位和検定
初回申請時	ﾌﾞｽﾃｲﾝ群	79(93)	4(5)	2(2)	0	85	79(93)	t(∞)=0.062 p=0.951
	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群	74(93)	6(8)	0	0	80	74(93)	
再申請時	ﾌﾞｽﾃｲﾝ群	73(92)	4(5)	2(3)	0	79	73(92)	t(∞)=0.067 p=0.947
	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群	68(92)	6(8)	0	0	74	68(92)	

(%)

表ト-208 第Ⅲ相二重盲検比較試験の有用度の比較

		非常に有用	有用	やや有用	有用とは思えない	好ましくない	計	有用以上	Wilcoxonの順位和検定
初回申請時	ﾌﾞｽﾃｲﾝ群	15(20)	33(44)	7(9)	17(23)	3(4)	75	48(64)	t(∞)=4.677 p≐0.000**
	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群	3(4)	15(21)	10(14)	34(49)	8(11)	70	18(26)	
再申請時	ﾌﾞｽﾃｲﾝ群	13(20)	28(42)	7(11)	15(23)	3(5)	66	41(62)	t(∞)=4.516 p≐0.000**
	ﾌﾟﾗｾﾎﾞ群	2(3)	12(20)	7(12)	31(53)	7(12)	59	14(24)	

** : p<0.01 (%)

4) 第Ⅲ相一般臨床試験・長期投与試験

(1) 一般臨床試験

表ト-209 第Ⅲ相一般臨床試験・長期投与試験（一般臨床試験）の最終全般改善度の比較

	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	中等度改善以上
初回申請時	13 (21)	26 (42)	4 (6)	15 (24)	4 (6)	62	39 (63)
再申請時	12 (21)	25 (44)	3 (5)	13 (23)	4 (7)	57	37 (65)

(%)

表ト-210 第Ⅲ相一般臨床試験・長期投与試験（一般臨床試験）の安全度の比較

	安全である	ほぼ安全である	安全性が疑わしい	安全でない	計	安全である以上
初回申請時	62 (81)	10 (13)	5 (6)	0	77	62 (81)
再申請時	58 (79)	10 (14)	5 (7)	0	73	58 (79)

(%)

表ト-211 第Ⅲ相一般臨床試験・長期投与試験（一般臨床試験）の有用度の比較

	非常に有用	有用	やや有用	有用とは思えない	好ましくない	計	有用以上
初回申請時	12 (19)	21 (33)	10 (16)	17 (27)	4 (6)	64	33 (52)
再申請時	11 (19)	20 (34)	9 (15)	15 (25)	4 (7)	59	31 (53)

(%)

(2) 長期投与試験

表ト-212 第Ⅲ相一般臨床試験・長期投与試験（長期投与試験）の最終全般改善度の比較

	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	中等度改善以上
初回申請時	39 (45)	31 (36)	9 (10)	5 (6)	2 (2)	86	70 (81)
再申請時	33 (45)	28 (38)	8 (11)	5 (7)	0	74	61 (82)

(%)

表ト-213 第Ⅲ相一般臨床試験・長期投与試験（長期投与試験）の最終安全度の比較

	安全である	ほぼ安全である	安全性が疑わしい	安全でない	計	安全である以上
初回申請時	77 (87)	9 (10)	3 (3)	0	89	77 (87)
再申請時	70 (85)	9 (11)	3 (4)	0	82	70 (85)

(%)

表ト-214 第Ⅲ相一般臨床試験・長期投与試験（長期投与試験）の最終有用度の比較

	非常に有用	有用	やや有用	有用とは思えない	好ましくない	計	有用以上
初回申請時	32 (37)	35 (41)	10 (12)	6 (7)	3 (3)	86	67 (78)
再申請時	26 (35)	32 (43)	9 (12)	6 (8)	1 (1)	74	58 (78)

(%)

5) 第Ⅲ相一般臨床試験

表ト-215 第Ⅲ相一般臨床試験の最終全般改善度の比較

	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	中等度改善以上
初回申請時	44 (30)	65 (44)	6 (4)	33 (22)	1 (1)	149	109 (73)
再申請時	37 (32)	50 (43)	4 (3)	24 (21)	1 (1)	116	87 (75)

(%)

表ト-216 第Ⅲ相一般臨床試験の安全度の比較

	安全である	ほぼ安全である	安全性が疑わしい	安全でない	計	安全である以上
初回申請時	140 (86)	13 (8)	9 (6)	0	162	140 (86)
再申請時	128 (85)	14 (9)	8 (5)	0	150	128 (85)

(%)

表ト-217 第Ⅲ相一般臨床試験の有用度の比較

	非常に有用	有用	やや有用	有用とは思えない	好ましくない	計	有用以上
初回申請時	38 (25)	61 (40)	17 (11)	31 (20)	6 (4)	153	99 (65)
再申請時	31 (26)	47 (39)	14 (12)	21 (18)	6 (5)	119	78 (66)

(%)

6) 臨床薬理試験

表ト-218 臨床薬理試験の最終全般改善度の比較

	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	中等度改善以上
初回申請時	6 (20)	13 (43)	3 (10)	7 (23)	1 (3)	30	19 (63)
再申請時	5 (18)	12 (43)	3 (11)	7 (25)	1 (4)	28	17 (61)

(%)

表ト-219 臨床薬理試験の安全度の比較

	安全である	ほぼ安全である	安全性が疑わしい	安全でない	計	安全である以上
初回申請時	31 (97)	1 (3)	0	0	32	31 (97)
再申請時	30 (97)	1 (3)	0	0	31	30 (97)

(%)

表ト-220 臨床薬理試験の有用度の比較

	非常に有用	有用	やや有用	有用とは思えない	好ましくない	計	有用以上
初回申請時	5 (17)	14 (47)	3 (10)	8 (27)	0	30	19 (63)
再申請時	4 (14)	13 (46)	3 (11)	8 (29)	0	28	17 (61)

(%)