

トピラマートの概要

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性の概要

協和醗酵工業株式会社

略号一覧表

本資料に用いた略号又は略称は次のとおりである。

略号 (略称)	解説
ALP	アルカリ性リン酸分解酵素
BMI	体重指数
¹⁴ C-トピラマート	トピラマートの ¹⁴ C 標識体
CBZ	抗てんかん薬のカルバマゼピン
CCDS	企業中核データシート
CIOMS	医科学国際組織委員会
CIOMS I	安全性情報に関する個別症例報告様式
CPK	クレアチンーリン酸分解酵素
CPS	複雑部分発作
GOT	グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
ICH	薬事規制のハーモナイゼーションに関する国際会議 (医薬品許認可のための調和に関する国際会議)
J&J PR&D	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C
LDH	乳酸脱水素酵素
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
PHT	抗てんかん薬のフェニトイン
PL 群	プラセボ群
PSUR	定期的安全性最新情報
SGTC	二次性全般化強直間代発作
SPS	単純部分発作
TPM	トピラマート
TPM 群	トピラマート 400mg/日群
VPA	抗てんかん薬のバルプロ酸
WBC	白血球
WHO	世界保健機構
WHOART	WHO の国際医薬品モニタリング制度で使用する副作用用語集
γ-GTP	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ

目次

2.7.4 臨床的安全性の概要	5
2.7.4.1 医薬品への曝露	5
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	5
2.7.4.1.2 全体的な曝露状況	7
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	12
2.7.4.2 有害事象	17
2.7.4.2.1 有害事象の解析	17
2.7.4.2.1.1 比較的良好に見られる有害事象	17
2.7.4.2.1.2 死亡	52
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象	53
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の有害事象の解析	71
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明	85
2.7.4.3 臨床検査値の評価	86
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その他の観察項目	96
2.7.4.5 特別な集団及び状況における安全性	113
2.7.4.5.1 内因性要因	113
2.7.4.5.2 外因性要因	113
2.7.4.5.3 薬物相互作用	116
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用	118
2.7.4.5.5 過量投与	118
2.7.4.5.6 薬物乱用	119
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象	119
2.7.4.5.8 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	119
2.7.4.6 市販後データ（海外）	121
2.7.4 付録	165

2.7.4 臨床的安全性の概要

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

安全性評価の対象とした臨床試験の一覧を表 2.7.4.1.1-1 に示した。

健康成人における安全性は、国内で実施した単回投与試験（試験 No. 9101）、食事の影響試験（試験 No. 9102）、反復投与試験（試験 No. 9203）、生物学的同等性試験（試験 No. 9808）の 4 試験と、米国で実施した単回投与試験（試験 No. MS-210）、反復投与試験（試験 No. YB）、バイオアベイラビリティ試験（試験 No. MS-174）、マスバランス試験（試験 No. MS-177）、ジゴキシン併用時の薬物相互作用試験（試験 No. MS-219）、メトホルミン併用時の薬物相互作用試験（試験 No. TOPMAT-PHI-369）、経口避妊薬併用時の薬物相互作用試験（試験 No. TOPMAT-PHI-384）、リチウム（試験 No. TOPMAT-PHI-365）、リスペリドン（試験 No. TOPMAT-PHI-367）、アミトリプチリン（試験 No. TOPMAT-PHI-377）、ヒドロクロロチアジド（試験 No. TOPMAT-PHI-381）、ピオグリタゾン（試験 No. TOPMAT-PHI-390）の 12 試験、計 16 試験を対象として評価した。

臨床薬理試験での患者における安全性は、カナダで実施したフェニトイン（PHT）との薬物相互作用試験（試験 No. MS-215）、カルバマゼピン（CBZ）との薬物相互作用試験（試験 No. MS-216）、米国で実施したバルプロ酸（VPA）との薬物相互作用試験（試験 No. MS-218）、VPA/経口避妊薬との薬物相互作用試験（試験 No. MS-220）、リチウム（試験 No. TOPMAT-PHI-374）の計 5 試験を対象として評価した。

また、特殊集団における安全性は、米国で実施した男性および女性被験者ならびに高齢および非高齢被験者を対象とした試験（試験 No. TOPMAT-PHI-362）、腎機能障害を有する被験者を対象とした試験（試験 No. MS-191A および MS-221）、肝機能障害を有する被験者を対象とした試験（試験 No. MS-209）の計 4 試験を対象として評価した。

国内での成人てんかん患者における安全性は、前期第Ⅱ相試験その 1（試験 No. 9204）、前期第Ⅱ相試験その 2（試験 No. 9305）、後期第Ⅱ相用量検討試験（試験 No. 9406）、第Ⅲ相比較試験（試験 No. 9809）、第Ⅱ相長期投与試験（試験 No. 9407）および第Ⅲ相比較試験延長投与^注（試験 No. 9809 long）の計 6 試験を対象として評価した。なお国内全体の統合集計における解析対象集団は、前期第Ⅱ相試験その 1 に参加した 1 例（投与 2 日後に被験者希望により中止し、かつ「副作用および随伴症状」の認められなかった症例（No. 401））を除き、本剤を服用した患者全てとした。

注）第Ⅲ相比較試験延長投与（試験 No. 9809 long）は、第Ⅲ相比較試験（試験 No. 9809）終了後に引き続き延長投与であり、第Ⅲ相比較試験と同一プロトコールで計画・実施された。

海外での成人てんかん患者における安全性は、米国で実施したピボタル試験（試験 No. YD および YE）、トピラマート群延長投与試験（試験 No. YKT）およびプラセボ群延長投与試験（試験 No. YKP）の計 4 試験を対象として評価した。なお海外全体の統合集計における解析対象集団は、臨床薬理試験である YZW/YZT 試験から YKT 試験に移行した 9 例を除き、本剤

を服用した患者全てとした。

また市販後における安全性は、
から CIOMS I によって報告された市販後データ、および定期的安全性最新報告（PSUR、国際誕生日の 1995 年 7 月 18 日から最新 PSUR データロックポイントの 20 年 月 日までの報告）に基づき評価した。

表 2.7.4.1.1-1 安全性評価対象試験の一覧

項 目		国 内		海 外	
臨床薬理試験	健康成人	単回	単回投与試験（9101） 食事の影響試験（9102） 生物学的同等性試験（9808）	単回	単回投与試験（MS-210） バイオアベイラビリティ試験（MS-174） マスバランス試験（MS-177）
		反復	反復投与試験（9203）	反復	反復投与試験（YB） 薬物相互作用試験 （MS-219、TOPMAT-PHI-365、TOPMAT-PHI-367、 TOPMAT-PHI-369、TOPMAT-PHI-377、 TOPMAT-PHI-381、TOPMAT-PHI-384、 TOPMAT-PHI-390）
	患者	—	反復	薬物相互作用試験 （MS-215、MS-216、MS-218、MS-220、 TOPMAT-PHI-374）	
	特殊集団	—	単回	年齢別（高齢者、非高齢者）・性別検討試験 （TOPMAT-PHI-362） 腎機能障害患者投与試験（MS-191A、MS-221） 肝機能障害患者投与試験（MS-209）	
と して 臨 床 試 験 を 対 象 と す る 人 間 試 験	第Ⅱ相	前期第Ⅱ相試験その1（9204） 前期第Ⅱ相試験その2（9305） 後期第Ⅱ相用量検討試験（9406）		米国ピボタル試験（YD、YE）	
	第Ⅲ相	第Ⅲ相比較試験（9809）			
	長期投与試験	第Ⅱ相長期投与試験（9407）※ 第Ⅲ相比較試験延長投与（9809 long）※※		米国トピラマート群延長投与試験（YKT） 米国プラセボ群延長投与試験（YKP）	

※：安全性評価対象期間は、20 年 月以降の初回来院日までとした。

※※：評価対象例数は、第Ⅲ相比較試験において本剤群に割り付けられた 62 例、およびプラセボ群に割り付けられ延長投与期へ移行した 63 例の計 125 例とした。また安全性評価対象期間は、症例報告書単位での投与終了日を 20 年 月 日までとして集計した。

2.7.4.1.2 全体的な曝露状況

1. 臨床薬理試験における曝露

トピラマートの臨床薬理試験での最大用量別被験者数を表 2.7.4.1.2-1 に示した。

表 2.7.4.1.2-1 最大用量別被験者数

		最大用量別被験者数								
投与期間	資料番号	投与量 (mg/day)								
		25	50	100	200	300	400	500	600～	TPM 投与 被験者数
日本人	単回	9101 ^{a)}	6 (6)	6 (6)	6 (6)	6 (6)	6 (6)	6 (6)	－	25 (25)
		9102	－	－	7 (7)	－	－	－	－	7 (7)
		9808	－	－	20 (20)	－	－	－	－	20 (20)
		小計	6 (6)	6 (6)	33 (33)	6 (6)	6 (6)	6 (6)	－	52 (52)
	反復	9203	－	－	6 (6)	－	－	－	－	6 (6)
		小計	－	－	6 (6)	－	－	－	－	6 (6)
	単回	MS-174	－	－	21 (21)	－	－	－	－	21 (21)
		MS-177	－	－	6 (6)	－	－	－	－	6 (6)
		MS-191A	－	－	32 (15) ^{b)}	－	－	－	－	32 (15)
		MS-209	－	－	11 (6)	－	－	－	－	11 (6)
		MS-210 ^{a)}	－	－	27 (27)	25 (25)	－	25 (25)	－	27 (27)
		MS-221	－	－	8 (0)	－	－	－	－	8 (0)
		TOPMAT-PHI-362 ^{c)}	－	－	32 (16)	－	－	－	－	32 (16)
		小計	－	－	137 (91)	25 (25)	－	25 (25)	－	137 (91)
	反復	YB	－	1 (1)	9 (9)	20 (20)	－	－	－	30 (30)
		MS-215	－	－	－	1 (0)	－	1 (0)	－	12 (0)
		MS-216	－	－	－	－	－	1 (0)	－	12 (0)
		MS-218	－	－	－	－	－	－	12 (0)	12 (0)
		MS-219	－	－	－	12 (12)	－	－	－	12 (12)
		MS-220	－	－	－	－	1 (0)	－	11 (0)	12 (0)
		TOPMAT-PHI-369	－	2 (2)	－	20 (20)	－	－	－	22 (22)
		TOPMAT-PHI-384 ^{d)}	－	11 (11)	10 (10)	24 (12)	－	－	－	45 (33)
		TOPMAT-PHI-365	－	－	－	12 (12)	－	－	－	12 (12)
		TOPMAT-PHI-367	－	－	－	12 (12)	－	－	－	12 (12)
		TOPMAT-PHI-374	1 (0)	－	－	18 (0) ^{e)}	3 (0) ^{f)}	1 (0)	2 (0)	31 (0)
		TOPMAT-PHI-377	－	－	－	18 (18)	－	－	－	18 (18)
		TOPMAT-PHI-381	－	－	－	13 (13) ^{g)}	－	－	－	13 (13)
		TOPMAT-PHI-390	－	1 (1) ^{h)}	－	57 (57) ⁱ⁾	－	－	－	58 (58)
		小計	1 (0)	15 (15)	19 (19)	207 (176)	4 (0)	3 (0)	2 (0)	301 (210)

() : TPM 投与被験者数中の健康被験者数。

a) 被験者数の重複あり。

b) 組み入れ例数は 36(18)であったが、レポート作成時に治験が終了していた例数は 32(15)であった。

c) 健康高齢者を健康被験者数には加えない。

d) 肥満女性を健康被験者数には加えない。

e) 18 例中 1 例は 150mg/日。

f) 3 例とも 250mg/日。

g) 12 例(192mg/日)は完結、1 例は 1 日目(128mg/日)で投与中止。

h) 48mg/日

i) 57 例中 56 例は 192mg/日、1 例は 160mg/日

試験 No. 9101 では、健康成人男性を対象として、プラセボ対照単盲検法により本剤 25 mg、50 mg、100 mg、200 mg、300 mg および 400 mg を単回経口投与時の安全性および体内動態を検討した。

試験 No. 9102 では、健康成人男性を対象として、2 期クロスオーバー法により本剤 100 mg を単回経口投与時の食事の影響を検討した。

試験 No. 9808 では、健康成人男性を対象として、非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー法により本剤 50 mg 錠 2 錠および 100 mg 錠 1 錠を単回経口投与時の生物学的同等性を検討した。

試験 No. 9203 では、健康成人男性を対象として、プラセボ対照単盲検法により本剤 50 mg を 1 日 2 回 (100 mg/日) 13 日間 (計 25 回投与) 反復経口投与時 (反復経口投与に先立ち同一被験者に単回経口投与) の安全性および体内動態を検討した。

試験 No. MS-174 では、健康成人男性を対象として、非盲検、3 期クロスオーバー法によりトピラマート 100 mg 錠空腹時単回経口投与、100 mg 水溶液空腹時単回経口投与、100 mg 錠食後単回経口投与時のバイオアベイラビリティおよび食事の影響を検討した。

試験 No. MS-177 では、健康成人男性を対象として、非盲検試験により ^{14}C -トピラマート 100 mg を単回経口投与時の吸収、代謝および排泄を検討した。

試験 No. MS-191A では、中等度 (クレアチニンクリアランス 30~69 mL/min/1.73 m²) から重度 (クレアチニンクリアランス 30 mL/min/1.73 m² 未満) の腎機能障害患者と、性別、体重、年齢を対応させた正常腎機能者を対象として、非盲検試験によりトピラマート 100 mg を単回経口投与時の体内動態を検討した。

試験 No. MS-209 では、中等度から重度の肝機能障害患者および性別、体重、年齢を対応させた健康成人を対象として、非盲検試験によりトピラマート 100 mg を単回経口投与時の体内動態を検討した。

試験 No. MS-210 では、健康成人男性を対象として、非盲検、無作為化、3 期クロスオーバー法によりトピラマート 100 mg、200 mg および 400 mg を単回経口投与時のバイオアベイラビリティを検討した。

試験 No. MS-221 では、血液透析患者を対象として、非盲検試験によりトピラマート 100 mg を単回経口投与時の体内動態に及ぼす血液透析の影響を検討した。

試験 No. TOPMAT-PHI-362 では、健康高齢者 (65~81 歳) および健康成人 (18~38 歳) を対象として、非盲検試験によりトピラマート 100 mg を単回経口投与時の体内動態を検討した。

試験 No. YB では、健康成人男性を対象として、プラセボ対照、二重盲検、平行群間法によりトピラマート 50 mg または 100 mg を 1 日 2 回 14 日間反復経口投与、トピラマート 200 mg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与時 (反復経口投与に先立ち同一被験者に単回経口投与) の安全性、忍容性および体内動態を検討した。

試験 No. MS-215 では、PHT 単剤 (130~300 mg を 1 日 2 回もしくは 360~480 mg を 1 日 1 回) で治療を受けている部分てんかん患者を対象として、非盲検試験によりトピラマートを PHT と併用時 (トピラマート 100 mg、200 mg および 400 mg を 1 日 2 回) および PHT を

1 週間で 25%ずつ減量した 4 週間後のトピラマート単独投与時（400 mg を 1 日 2 回）の体内動態を検討した。

試験 No. MS-216 では、CBZ 単剤（300～800 mg を 1 日 3 回）で治療を受けている部分てんかん患者を対象として、非盲検試験によりトピラマートを CBZ と併用時（トピラマート 100 mg、200 mg および 400 mg を 1 日 2 回）および CBZ を 1 週間で 25%ずつ減量した 4 週間後のトピラマート単独投与時（400 mg を 1 日 2 回）の体内動態を検討した。

試験 No. MS-218 では、VPA 単剤（500～2250 mg を 1 日 2 回）で治療を受けている部分てんかん患者を対象として、非盲検試験によりトピラマートを VPA と併用時（トピラマート 100 mg、200 mg および 400 mg を 1 日 2 回）および VPA を 1 週間で 25%ずつ減量後のトピラマート単独投与時（400 mg を 1 日 2 回）の体内動態を検討した。

試験 No. MS-219 では、健康成人男性を対象として、非盲検試験によりジゴキシン 0.6 mg を単回経口投与時のジゴキシンの体内動態に及ぼすトピラマート（100 mg を 1 日 2 回）の影響を検討した。

試験 No. MS-220 では、VPA 単剤（375～1250 mg を 1 日 2 回）で治療を受けているてんかん患者を対象として、非盲検試験によりノルエチンドロン（1 mg/日）およびエチニルエストラジオール（0.035 mg/日）を反復経口投与時のノルエチンドロンおよびエチニルエストラジオールの体内動態に及ぼすトピラマート（100 mg、200 mg および 400 mg を 1 日 2 回）の影響を検討した。

試験 No. TOPMAT-PHI-365 では、健康成人男性または女性を対象として、非盲検試験により炭酸リチウム 300 mg を 1 日 3 回反復投与時の体内動態に及ぼすトピラマート（50～100 mg を 1 日 2 回）の影響を検討した。

試験 No. TOPMAT-PHI-367 では、健康成人男性または女性を対象として、非盲検試験によりリスペリドン 2 mg を単回投与後の薬物動態に及ぼすトピラマート（50～100 mg を 1 日 2 回）の影響を検討した。

試験 No. TOPMAT-PHI-369 では、健康成人男性および女性を対象として、非盲検試験によりメトホルミン 500 mg を 1 日 2 回反復投与時のメトホルミンの体内動態に及ぼすトピラマート（100 mg を 1 日 2 回）の影響を検討した。

試験 No. TOPMAT-PHI-374 では、双極性障害患者を対象として、非盲検試験により炭酸リチウムを反復投与時の体内動態に及ぼすトピラマート併用の影響を 600 mg/日までの投与量で検討した。

試験 No. TOPMAT-PHI-377 では、健康成人男性または女性を対象として、非盲検試験によりアミトリプチリン 25 mg を 1 日 1 回反復投与時の薬物動態に及ぼすトピラマート（20～100 mg を 1 日 2 回）の影響を検討した。

試験 No. TOPMAT-PHI-381 では、健康成人男性または女性を対象として、無作為化、非盲検試験によりヒドロクロロチアジド 25 mg を 1 日 1 回反復投与時の薬物動態に及ぼすトピラマート（64～96mg を 1 日 2 回）の影響、およびトピラマート（64～96 mg を 1 日 2 回）反復投与時のヒドロクロロチアジド 25mg（1 日 1 回）の影響を検討した。

試験 No. TOPMAT-PHI-384 では、健康成人女性を対象として、非盲検、無作為化、平行群

間法によりノルエチンドロン（1 mg/日）およびエチニルエストラジオール（0.035 mg/日）を反復経口投与時のノルエチンドロンおよびエチニルエストラジオールの体内動態に及ぼすトピラマート（25、50 および 100 mg を 1 日 2 回）の影響を検討した。

試験 No. TOPMAT-PHI-390 では、健康成人男性または女性を対象として、無作為化、非盲検試験によるピオグリタゾン 30 mg/日を 1 日 1 回反復投与時の薬物動態に及ぼすトピラマート（16 mg～96 mg を 1 日 2 回）の影響、およびトピラマート（16 mg～96 mg を 1 日 2 回）反復投与時のピオグリタゾン（30 mg 1 日 1 回）の影響を検討した。

2. 国内臨床試験および海外臨床試験における曝露

各患者の最大用量と投与日数を集計し、表 2.7.4.1.2-2 に示した。

国内臨床試験における各患者の最大用量は、200 mg/日以下が 303 例中 53 例（17.5%）、200 mg/日超～400 mg/日以下が 125 例（41.3%）、400 mg/日超～600 mg/日以下が 123 例（40.6%）、600 mg/日超が 2 例（0.7%）であった。また海外臨床試験においては、200 mg/日以下が 349 例中 33 例（9.5%）、200 mg/日超～400 mg/日以下が 41 例（11.7%）、400 mg/日超～600 mg/日以下が 58 例（16.6%）、600 mg/日超が 217 例（62.2%）であった。

国内臨床試験における各患者の投与日数は、1 ヶ月（31 日）以上が 303 例中 274 例（90.4%）、6 ヶ月（183 日）以上が 303 例中 168 例（55.4%）、1 年（366 日）以上が 303 例中 128 例（42.2%）であった。また海外臨床試験においては、1 ヶ月以上が 349 例中 326 例（93.4%）、6 ヶ月以上が 349 例中 272 例（77.9%）、1 年以上が 349 例中 223 例（63.9%）であった。

なお、国内と海外の合計においては、1 ヶ月以上が 652 例中 600 例（92.0%）、6 ヶ月以上が 652 例中 440 例（67.5%）、1 年以上が 652 例中 351 例（53.8%）であった。

表 2.7.4.1.2-2 最大用量と投与日数（国内および海外臨床試験）

		投与終了日 day ^{a)}							合計	
		1D	2D-7D	1W-1M	1M-6M	6M-12M	1Y-2Y	2Y-		
全体		5	14	33	160	89	95	256	652	
		(0.8%)	(2.1%)	(5.1%)	(24.5%)	(13.7%)	(14.6%)	(39.3%)		
国内		2	8	19	106	40	30	98	303	
		(0.7%)	(2.6%)	(6.3%)	(35.0%)	(13.2%)	(9.9%)	(32.3%)		
海外		3	6	14	54	49	65	158	349	
		(0.9%)	(1.7%)	(4.0%)	(15.5%)	(14.0%)	(18.6%)	(45.3%)		
全体	～200mg	5	14	26	23	7	4	7	86	
	200<～400mg	0	0	6	69	29	14	48	166	
	400<～600mg	0	0	1	49	31	26	74	181	
	600mg<～	0	0	0	19	22	51	127	219	
最大 用量	国内	～200mg	2	8	17	13	6	3	4	53
		200<～400mg	0	0	2	58	16	10	39	125
		400<～600mg	0	0	0	35	16	17	55	123
		600mg<～	0	0	0	0	2	0	0	2
海外	～200mg	3	6	9	10	1	1	3	33	
		200<～400mg	0	0	4	11	13	4	9	41
		400<～600mg	0	0	1	14	15	9	19	58
		600mg<～	0	0	0	19	20	51	127	217

day : 投与終了日－投与開始日+1

a) 1D : day=1、2D-7D : $2 \leq \text{day} \leq 7$ 、1W-1M : $8 \leq \text{day} \leq 30$ 、1M-6M : $31 \leq \text{day} \leq 182$ 、6M-12M : $183 \leq \text{day} \leq 365$ 、1Y-2Y : $366 \leq \text{day} \leq 730$ 、2Y- : day ≥ 731

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

1. 人口統計学的特性

1) 国内臨床試験

国内臨床試験における患者背景について、表 2.7.4.1.3-1 に示した。

性別は、男性が 303 例中 153 例 (50.5%)、女性 150 例 (49.5%) であった。平均年齢±標準偏差は、31.5±10.9 歳 (範囲: 13~63 歳) であった。また身長、体重、Body Mass Index (BMI) の平均値±標準偏差は、それぞれ 163.09±8.70 cm、60.15±13.72 kg、22.55±4.23 kg/m² であった。

表 2.7.4.1.3-1 患者背景 (国内臨床試験)

背景	試験	9204	9305	9406	9809		国内全体
					TPM群	PL群 ^{a)}	
	例数	38	18	122	62	63	303
性別	男	22 (57.9%)	10 (55.6%)	58 (47.5%)	31 (50.0%)	32 (50.8%)	153 (50.5%)
	女	16 (42.1%)	8 (44.4%)	64 (52.5%)	31 (50.0%)	31 (49.2%)	150 (49.5%)
年齢 (歳)	平均値	32.2	29.9	31.0	31.8	32.3	31.5
	標準偏差	10.1	9.5	11.3	10.2	11.8	10.9
	中央値	31.0	28.0	28.0	30.5	28.0	29.0
	min-max	13-63	18-47	14-61	18-59	18-62	13-63
	~19	2 (5.3%)	3 (16.7%)	17 (13.9%)	8 (12.9%)	7 (11.1%)	37 (12.2%)
	20~29	16 (42.1%)	8 (44.4%)	47 (38.5%)	22 (35.5%)	29 (46.0%)	122 (40.3%)
	30~39	9 (23.7%)	4 (22.2%)	29 (23.8%)	19 (30.6%)	11 (17.5%)	72 (23.8%)
	40~49	9 (23.7%)	3 (16.7%)	21 (17.2%)	9 (14.5%)	9 (14.3%)	51 (16.8%)
	50~64	2 (5.3%)	0 (0.0%)	8 (6.6%)	4 (6.5%)	7 (11.1%)	21 (6.9%)
	65~	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
身長 (cm)	例数	32	12	95	62	63	264
	平均値	161.88	159.75	162.69	164.30	163.77	163.09
	標準偏差	9.01	6.77	8.40	9.23	8.76	8.70
	中央値	162.55	160.00	162.00	164.75	163.50	162.40
	min-max	140.0-177.0	150.0-170.0	143.5-187.0	147.6-182.0	145.5-181.8	140.0-187.0
体重 (kg)	例数	38	18	121	62	63	302
	平均値	57.88	55.68	59.93	61.53	61.83	60.15
	標準偏差	12.38	10.73	14.10	15.36	12.62	13.72
	中央値	58.00	55.50	56.50	58.25	61.00	57.80
	min-max	36.0-94.0	38.0-75.0	42.0-105.8	41.0-120.0	38.5-97.6	36.0-120.0
BMI (kg/m ²)	例数	32	12	95	62	63	264
	平均値	21.83	21.36	22.58	22.63	23.00	22.55
	標準偏差	3.51	4.04	4.48	4.31	4.19	4.23
	中央値	21.70	20.75	21.70	22.15	22.70	21.90
	min-max	15.8-30.7	16.7-27.3	16.2-37.5	15.1-37.9	16.5-40.7	15.1-40.7

a) 9809 long に移行し、本剤服用後のデータが回収された患者のみが対象

2) 海外臨床試験

海外臨床試験における患者背景について、表 2.7.4.1.3-2 に示した。

性別は、男性が 349 例中 280 例 (80.2%)、女性 69 例 (19.8%) であり、男性の割合が高かった。これは海外臨床試験において、女性の組入れ基準を閉経後または妊娠不可能な女性に限定したためと考えられた。平均年齢±標準偏差は、36.2±11.0 歳 (範囲: 18~68 歳) であった。身長、体重、Body Mass Index (BMI) の平均値±標準偏差は、それぞれ 174.20 ±9.87 cm、79.93±17.67 kg、26.27±5.33 kg/m² であった。

表 2.7.4.1.3-2 患者背景 (海外臨床試験)

背景	試験	YD	YE	YKP	海外全体
		TPM群	TPM群		
	例数	136	143	70	349
性別	男	107 (78.7%)	119 (83.2%)	54 (77.1%)	280 (80.2%)
	女	29 (21.3%)	24 (16.8%)	16 (22.9%)	69 (19.8%)
年齢 (歳)	平均値	37.1	35.4	36.0	36.2
	標準偏差	10.9	11.4	10.1	11.0
	中央値	35.0	32.0	35.5	34.0
	min-max	19-67	18-67	19-68	18-68
	~19	3 (2.2%)	8 (5.6%)	2 (2.9%)	13 (3.7%)
	20~29	31 (22.8%)	40 (28.0%)	16 (22.9%)	87 (24.9%)
	30~39	50 (36.8%)	49 (34.3%)	27 (38.6%)	126 (36.1%)
	40~49	34 (25.0%)	28 (19.6%)	18 (25.7%)	80 (22.9%)
身長 (cm)	50~64	17 (12.5%)	16 (11.2%)	6 (8.6%)	39 (11.2%)
	65~	1 (0.7%)	2 (1.4%)	1 (1.4%)	4 (1.1%)
	例数	136	142	70	348
	平均値	173.51	175.21	173.52	174.20
	標準偏差	9.31	9.16	12.06	9.87
	中央値	174.00	175.65	174.65	175.30
	min-max	129.5- 195.6	149.9- 195.6	132.0- 195.6	129.5- 195.6
体重 (kg)	例数	136	143	70	349
	平均値	79.71	81.82	76.49	79.93
	標準偏差	17.06	18.61	16.50	17.67
	中央値	78.65	80.20	77.30	79.10
	min-max	45.5- 129.4	38.6- 141.8	41.8- 125.0	38.6- 141.8
BMI (kg/m ²)	例数	136	142	70	348
	平均値	26.46	26.46	25.51	26.27
	標準偏差	5.41	4.99	5.84	5.33
	中央値	25.65	26.25	24.10	25.45
	min-max	17.9-50.5	14.2-42.4	16.9-49.1	14.2-50.5

2. 原疾患に関連する背景因子による特性

1) 国内臨床試験

その他、原疾患に関連する背景因子について、表 2.7.4.1.3-3 に示した。

発病年齢の平均値±標準偏差は、12.25±9.30 歳であった。罹病期間の平均値±標準偏差は、19.70±9.81 年であった。また解剖学的局在については、側頭葉てんかんの患者が 303 例中 194 例 (64.0%) と最も多かった。

観察期のてんかん発作型については、複雑部分発作 (CPS) を単独あるいは他の発作型と複合してもつ患者が 303 例中 258 例 (85.1%) と最も多く、単純部分発作 (SPS) は、303 例中 128 例 (42.2%)、二次性全般化強直間代発作 (SGTC) は、303 例中 54 例 (17.8%) であった。

観察期の発作発現頻度 (中央値) は、9.30 回/4 週 (範囲: 1.5~616.0 回/4 週) であった。また発作発現頻度が月単位 (4 回未満/4 週) の患者は、303 例中 41 例 (13.5%) であり、週単位または日単位 (4 回以上/4 週) の患者は、303 例中 262 例 (86.5%) であった。

抗てんかん薬の併用薬剤数は、2 剤併用が 303 例中 222 例 (73.3%) と最も多く、1 剤併用が 303 例中 52 例 (17.2%)、3 剤併用が 303 例中 27 例 (8.9%)、4 剤併用が 303 例中 2 例 (0.7%) であった。

表 2.7.4.1.3-3 原疾患に関連する背景因子の分布（国内臨床試験）

背景	試験	9204	9305	9406	9809		国内全体
					TPM群	PL群 ^{a)}	
	例数	38	18	122	62	63	303
解剖学的 局在	側頭葉	30 (78.9%)	10 (55.6%)	74 (60.7%)	41 (66.1%)	39 (61.9%)	194 (64.0%)
	前頭葉	6 (15.8%)	1 (5.6%)	20 (16.4%)	10 (16.1%)	9 (14.3%)	46 (15.2%)
	頭頂葉	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.6%)	4 (6.5%)	3 (4.8%)	9 (3.0%)
	後頭葉	1 (2.6%)	0 (0.0%)	2 (1.6%)	3 (4.8%)	7 (11.1%)	13 (4.3%)
	多葉	0 (0.0%)	2 (11.1%)	2 (1.6%)	4 (6.5%)	4 (6.3%)	12 (4.0%)
	特定不能	1 (2.6%)	1 (5.6%)	14 (11.5%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	17 (5.6%)
	全般的性	0 (0.0%)	4 (22.2%)	8 (6.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	12 (4.0%)
発病年齢 (歳)	平均値	15.07	9.82	12.11	12.63	11.13	12.25
	標準偏差	11.58	8.45	8.51	9.81	8.80	9.30
	中央値	12.50	8.50	11.00	11.50	10.20	11.00
	min-max	0.6-48.0	0.3-36.0	0.1-41.2	0.3-44.4	0.0-37.0	0.0-48.0
	0～<4	5 (13.2%)	4 (22.2%)	20 (16.4%)	11 (17.7%)	15 (23.8%)	55 (18.2%)
	4～<10	7 (18.4%)	6 (33.3%)	36 (29.5%)	14 (22.6%)	11 (17.5%)	74 (24.4%)
	10～<20	17 (44.7%)	7 (38.9%)	45 (36.9%)	25 (40.3%)	27 (42.9%)	121 (39.9%)
	20～	9 (23.7%)	1 (5.6%)	21 (17.2%)	12 (19.4%)	10 (15.9%)	53 (17.5%)
	平均値	17.62	20.48	19.32	19.57	21.59	19.70
	標準偏差	10.02	10.32	9.11	10.71	9.94	9.81
罹病期間 (年)	中央値	14.75	18.45	18.35	18.85	19.60	18.80
	min-max	4.4-38.9	3.3-39.3	1.8-42.6	2.4-44.8	5.7-52.1	1.8-52.1
	～<10	10 (26.3%)	2 (11.1%)	14 (11.5%)	13 (21.0%)	6 (9.5%)	45 (14.9%)
	10～<15	10 (26.3%)	5 (27.8%)	31 (25.4%)	9 (14.5%)	9 (14.3%)	64 (21.1%)
	15～<20	5 (13.2%)	4 (22.2%)	27 (22.1%)	14 (22.6%)	17 (27.0%)	67 (22.1%)
	20～<25	4 (10.5%)	2 (11.1%)	23 (18.9%)	9 (14.5%)	13 (20.6%)	51 (16.8%)
	25～<30	4 (10.5%)	1 (5.6%)	11 (9.0%)	6 (9.7%)	7 (11.1%)	29 (9.6%)
	30～	5 (13.2%)	4 (22.2%)	16 (13.1%)	11 (17.7%)	11 (17.5%)	47 (15.5%)
観察期 てんかん 発作型 (重複有)	SPS	11 (28.9%)	3 (16.7%)	37 (30.3%)	41 (66.1%)	36 (57.1%)	128 (42.2%)
	CPS	32 (84.2%)	14 (77.8%)	98 (80.3%)	57 (91.9%)	57 (90.5%)	258 (85.1%)
	SGTC	3 (7.9%)	0 (0.0%)	22 (18.0%)	15 (24.2%)	14 (22.2%)	54 (17.8%)
	平均値	12.38	18.43	19.36	36.29	27.68	23.62
観察期 発作発現 頻度 (回/4週)	標準偏差	14.95	15.29	60.55	62.77	38.13	51.63
	中央値	7.00	13.45	6.70	15.55	13.00	9.30
	min-max	1.8-60.8	4.0-57.0	1.5-616.0	4.0-350.7	4.0-225.7	1.5-616.0
	0～<4	9 (23.7%)	0 (0.0%)	32 (26.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	41 (13.5%)
併用抗 てんかん 薬剤数	4～	29 (76.3%)	18 (100%)	90 (73.8%)	62 (100%)	63 (100%)	262 (86.5%)
	1剤	6 (15.8%)	3 (16.7%)	22 (18.0%)	12 (19.4%)	9 (14.3%)	52 (17.2%)
	2剤	25 (65.8%)	14 (77.8%)	79 (64.8%)	50 (80.6%)	54 (85.7%)	222 (73.3%)
	3剤	6 (15.8%)	1 (5.6%)	20 (16.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	27 (8.9%)
	4剤	1 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)

a) 9809 long に移行し、本剤服用後のデータが回収された患者のみが対象

2) 海外臨床試験

海外臨床試験における原疾患に関連する背景因子について、表 2.7.4.1.3-4 に示した。

観察期のでんかん発作型については、CPS を単独あるいは他の発作型と複合してもつ患者が 349 例中 312 例 (89.4%) と最も多く、SPS については、349 例中 165 例 (47.3%)、SGTC については、349 例中 104 例 (29.8%) であった。

観察期の発作発現頻度 (中央値) は、10.80 回/4 週 (範囲: 1.0~437.8 回/4 週) であった。また発作発現頻度が月単位 (4 回未満/4 週) の患者は、349 例中 7 例 (2.0%) であり、週単位または日単位 (4 回以上/4 週) の患者は、349 例中 342 例 (98.0%) であった。

抗てんかん薬の併用薬剤数は、全例が 2 剤以内であり、1 剤併用が 349 例中 143 例 (41.0%)、2 剤併用が 349 例中 206 例 (59.0%) であった。

表 2.7.4.1.3-4 原疾患に関連する背景因子の分布 (海外臨床試験)

背景	試験	YD	YE	YKP	海外全体
		TPM群	TPM群		
	例数	136	143	70	349
観察期 てんかん 発作型 (重複有)	SPS	66 (48.5%)	69 (48.3%)	30 (42.9%)	165 (47.3%)
	CPS	125 (91.9%)	128 (89.5%)	59 (84.3%)	312 (89.4%)
	SGTC	42 (30.9%)	40 (28.0%)	22 (31.4%)	104 (29.8%)
観察期 発作発現 頻度 (回/4週)	平均値	29.25	29.34	16.88	26.80
	標準偏差	56.39	43.81	22.49	46.28
	中央値	11.15	11.70	9.15	10.80
	min-max	1.0-437.8	2.3-305.0	4.0-131.7	1.0-437.8
	0~<4	1 (0.7%)	6 (4.2%)	0 (0.0%)	7 (2.0%)
	4~	135 (99.3%)	137 (95.8%)	70 (100%)	342 (98.0%)
併用抗 てんかん 薬剤数	1剤	47 (34.6%)	61 (42.7%)	35 (50.0%)	143 (41.0%)
	2剤	89 (65.4%)	82 (57.3%)	35 (50.0%)	206 (59.0%)
	3剤	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	4剤	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的良好に見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 臨床薬理試験における安全性評価

1. 有害事象の解析

1) 日本人を対象とした試験

(1) 単回投与試験（試験 No. 9101）

健康成人男性 25 例を対象として、本剤 25 mg、50 mg、100 mg、200 mg、300 mg および 400 mg を単回経口投与時における安全性および体内動態をクロスオーバー法により検討した。なお、安全性は各群 6 例（被験者数の重複有り）で検討した。

安全性については、被験者が記入する「精神身体症状調査票」、および治験担当医師が問診時に記入する「個人調査票」を元に、「精神身体症状」として集計、検討を行った。その結果、25 mg 投与群では 15 件、50 mg 投与群では 38 件、100 mg 投与群では 70 件、200 mg 投与群では 88 件、300 mg 投与群では 52 件、400 mg 投与群では 182 件の精神身体症状認められた。主なものは「ねむけ」で、25 mg 投与群で 6 件、50 mg 投与群で 6 件、100 mg 投与群で 5 件、200 mg 投与群で 6 件、300 mg 投与群で 4 件および 400 mg 投与群で 5 件であった。なお、プラセボ投与群では 8 件認められた（付表 1.1）。また、血圧・脈拍および心電図などのバイタルサインにおいて、400 mg 投与群で感冒による発熱が認められたほかは、特に問題とすべき変化は認められなかった。臨床検査において 25 mg 投与群 1 例に GOT および GPT の軽度増加、100 mg 投与群 1 例で尿潜血反応陽性、400 mg 投与群 1 例で感冒のため WBC の増加が認められた。

(2) 食事の影響試験（試験 No. 9102）

健康成人男性 7 例を対象として、2 期クロスオーバー法により本剤 100 mg を単回経口投与時における食事の影響を検討した。

安全性については、被験者が記入する「精神身体症状調査票」、および治験担当医師が問診時に記入する「個人調査票」を元に、「精神身体症状」として集計、検討を行った。その結果、精神身体症状は空腹時投与で 7 例中 5 例、食後投与で 7 例中 6 例に認められ、発現件数は空腹時投与に 49 件、食後投与に 44 件認められた。主なものは空腹時投与で「頭がぼっとする」が 5 件、「ねむけ」が 4 件、食後投与で「頭がぼっとする」、「ねむけ」が各 6 件であった（付表 1.2）。また、血圧・脈拍、心電図およびタッピング検査において特に問題とすべき変化は認められなかった。臨床検査において 1 例に GPT のわずかな増加が認められた。

(3) 反復投与試験（試験 No. 9203）

健康成人男性 8 例を対象として、本剤 50 mg を 1 日 2 回（100 mg/日）13 日間（計 25 回投与）反復経口投与時（反復経口投与に先立ち同一被験者に単回経口投与）の安全性および体内動態を検討した。

安全性については、被験者が記入する「精神身体症状調査票」、および治験担当医師が問診時に記入する「個人調査票」を元に、「精神身体症状」として集計、検討を行った。その結果、精神身体症状は本剤を投与した 6 例中 6 例に 59 件認められ、主なものは「ねむけ」、「本が読めない」が各 4 件、「頭がぼっとする」、「鼻がつまる」、「だるい」が各 3 件であった。なお、これらの精神身体症状はプラセボを投与した 2 例でも認められ、「ねむけ」および「だるい」は各 2 件であった（付表 1.3）。また、血圧・脈拍、呼吸数、体温、体重および心電図検査において特に問題とすべき変化は認められなかった。生理学的検査においてほとんど変化は認められなかった。心理作業検査において変化はさほど認められなかったが、メモリー・ドラム検査では試行回数の増加、メモリー・スキャン検査では反応時間の延長、内田・クレペリン検査では平均作業量の抑制効果が認められた。尿検査において 3 例に軽度の尿蛋白異常が認められた。血液学的検査においては特に問題とすべき変化は認められなかった。血液生化学的検査においては 1 例で CPK、LDH、GOT の著明な増加が退院時に認められた。

(4) 生物学的同等性試験（試験 No. 9808）

健康成人男性 20 例を対象として、2 期クロスオーバー法により本剤 50 mg 錠 2 錠および 100 mg 錠 1 錠を単回経口投与時における生物学的同等性を検討した。

有害事象は 20 例中 15 例に 31 件認められ、主なものは「ぼんやり」、「眠気」が各 10 件であった（付表 1.4）。

2) 外国人を対象とした試験

(1) 単回投与試験（試験 No. MS-210）

健康成人男性 27 例を対象として、3 期クロスオーバー法によりトピラマート 100 mg、200 mg および 400 mg を空腹時単回経口投与におけるバイオアベイラビリティを検討した。なお、3 例が治験を中止したため、100 mg 投与群、200 mg 投与群および 400 mg 投与群の例数はそれぞれ 27 例、25 例および 25 例であった。

有害事象はトピラマート 100 mg 投与群で 27 例中 22 例に 55 件、200 mg 投与群で 25 例中 23 例に 66 件、400 mg 投与群で 25 例中 24 例に 87 件認められた。主なものは 100 mg 投与群で「浮動性めまい」が 17 件、「傾眠」、「錯感覚」が各 6 件、200 mg 投与群で「浮動性めまい」が 18 件、「錯感覚」、「認知障害」が各 9 件、400 mg 投与群で「浮動性めまい」が 19 件、「錯感覚」が 17 件、「認知障害」が 14 件であった（付表 1.5）。

(2) 反復経口投与（試験 No. YB）

健康成人男性にトピラマート 50 mg または 100 mg を 1 日 1 回 14 日間、その後 1 日 2 回 14 日間（計 43 回、それぞれ 100 mg/日 1 日 2 回投与群、200 mg/日 1 日 2 回投与群）、もしくは 200 mg を 1 日 1 回 21 日間（200 mg/日 1 日 1 回投与群）反復経口投与したときのトピラマートの体内動態、安全性および忍容性を検討した。例数は、各群 14 例の計 42 例（各群本剤投与 10 例、プラセボ投与 4 例）であった。なお、反復投与に先立ち同一被験者にそれぞれの対象用量で単回投与を行った。

有害事象は本剤を投与した全ての被験者で認められ、100 mg/日 1 日 2 回投与群、200 mg/日 1 日 2 回投与群および 200 mg/日 1 日 1 回投与群でそれぞれ 79 件、122 件および 172 件認められた。主なものは 100 mg/日 1 日 2 回投与群で「頭痛」が 11 件、「浮動性めまい」、「認知障害」が各 7 件、200 mg/日 1 日 2 回投与群で「認知障害」が 14 件、「頭痛」、「浮動性めまい」が各 10 件、200 mg/日 1 日 1 回投与群で「振戦」、「認知障害」が各 11 件、「浮動性めまい」が 10 件であった。また、有害事象はプラセボを投与した全ての被験者で 90 件認められ、主なものは「頭痛」が 9 件、「認知障害」が 7 件、「睡眠障害」が 6 件であった（付表 1.6）。

(3) バイオアベイラビリティ試験（試験 No. MS-174）

健康成人男性 21 例を対象に、3 期クロスオーバー法によりトピラマート 100 mg 錠のバイオアベイラビリティをトピラマート水溶液を対照として検討した。また、クロスオーバー法によりトピラマート 100 mg 錠を空腹時と食後に経口投与し、トピラマートのバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を検討した。なお、3 例が治験を中止したため、空腹時投与は 18 例、水溶液投与は 19 例、食後投与では 20 例であった。

有害事象はトピラマート錠空腹時投与で 18 例中 13 例に 22 件、トピラマート水溶液投与で 19 例中 13 例 30 件、トピラマート錠食後投与で 20 例中 12 例に 24 件認められた。主なものはトピラマート錠空腹時投与で「浮動性めまい」が 5 件、「無力症」が 4 件であった。トピラマート水溶液投与で「無力症」が 6 件、「頭痛」、「浮動性めまい」が各 5 件であった。トピラマート錠食後投与で「無力症」が 7 件、「浮動性めまい」が 4 件であった（付表 1.7）。

(4) マスバランス試験（試験 No. MS-177）

健康成人男性 6 例を対象として ^{14}C -トピラマート 100 mg を単回経口投与し、吸収、代謝および排泄を検討した。

有害事象は 6 例中 2 例に 3 件認められ、「浮動性めまい」、「精巣上体炎」、「肝機能検査異常」が各 1 件であった（付表 1.8）。

(5) 腎機能の影響（試験 No. MS-191A、MS-221）

中等度（クレアチニンクリアランス 30～69 mL/min/1.73 m²）から重度（クレアチニンクリアランス 30 mL/min/1.73 m²未満）の腎機能障害患者 17 例と、性別、体重、年齢を対応させた正常腎機能者 15 例を対象として、トピラマート 100 mg を単回経口投与後の体内動態を検討した（MS-191A）。

有害事象は 32 例中 6 例に 8 件認められ、「高血圧」が 3 件、「痛風」、「関節炎」、「浮動性めまい」、「呼吸困難」、「血尿」が各 1 件であった（付表 1.9）。

また、血液透析患者 8 例を対象としてトピラマート 100 mg を単回経口投与後の体内動態に及ぼす血液透析の影響を検討した（MS-221）。

有害事象は 8 例中 2 例に 2 件が認められ、「頭痛」、「動脈瘤」が各 1 件であった（付表 1.10）。

(6) 肝機能の影響（試験 No. MS-209）

中等度から重度（Child-Pugh スコア 5～9）の肝機能障害患者 5 例および性別、体重、年齢を対応させた健康成人 6 例を対象として、トピラマート 100 mg を単回経口投与後の体内動態を検討した。

有害事象は 11 例中 5 例に 9 件認められた。主なものは「浮動性めまい」が 3 件、「頭痛」が 2 件であった（付表 1.11）。

(7) 年齢の影響（試験 No. TOPMAT-PHI-362）

健康高齢者 16 例（65～81 歳）および健康成人 16 例（18～38 歳）を対象として、トピラマート 100 mg を単回経口投与後の体内動態を検討した。

有害事象は高齢者では認められず、健康成人のみに 16 例中 6 例に 11 件認められた。主なものは「浮動性めまい」が 5 件、「潮紅」が 3 件であった（付表 1.12）。

(8) 薬物相互作用試験

a) フェニトイン（PHT）（試験 No. MS-215）

PHT 単剤（130～300 mg を 1 日 2 回もしくは 360～480 mg を 1 日 1 回）で治療を受けている部分てんかん患者 12 例を対象として、トピラマートを PHT と併用時（トピラマート 100 mg、200 mg および 400 mg を 1 日 2 回）および PHT を 1 週間で 25%ずつ減量した 4 週間後のトピラマート単独投与時（400 mg を 1 日 2 回）の体内動態を検討した。なお、8 例はトピラマート単独投与不可能であったため、トピラマート単独投与時の例数は 4 例であった。

有害事象はトピラマート単独投与時で 4 例中 2 例に 8 件、併用時で 12 例中 11 例に 97 件認められた。主なものはトピラマート単独投与時で「錯感覚」が 2 件、併用時で「無力症」が 8 件、「錯感覚」、「認知障害」、「錯乱状態」が各 7 件であった（付表 1.13）。

b) カルバマゼピン (CBZ) (試験 No. MS-216)

CBZ 単剤 (300～800 mg を 1 日 3 回) で治療を受けている部分てんかん患者 12 例を対象として、トピラマートを CBZ と併用時 (トピラマート 100 mg、200 mg および 400 mg を 1 日 2 回) および CBZ を 1 週間で 25% ずつ減量した 4 週間後のトピラマート単独投与時 (400 mg を 1 日 2 回) の体内動態を検討した。なお、10 例はトピラマート単独投与不可能であったため、トピラマート単独投与時の例数は 2 例であった。

有害事象はトピラマート単独投与時で 2 例中 2 例に 11 件、併用時に 12 例中 12 例に 96 件、CBZ 単独投与時に 12 例中 2 例に 2 件認められた。主なものはトピラマート単独投与時で「錯感覚」が 4 件、併用時に「無力症」、「頭痛」、「錯感覚」が各 7 件、CBZ 単独投与時で「便秘」、「白血球減少症」が各 1 件であった (付表 1.14)。

c) バルプロ酸 (VPA) (試験 No. MS-218)

VPA 単剤 (500～2250 mg を 1 日 2 回) で治療を受けている部分てんかん患者 12 例を対象として、トピラマートを VPA と併用時 (トピラマート 100 mg、200 mg および 400 mg を 1 日 2 回) および VPA を 1 週間で 25% ずつ減量後のトピラマート単独投与時 (400 mg を 1 日 2 回) の体内動態を検討した。なお、1 例はトピラマート単独投与不可能であったため、トピラマート単独投与時の例数は 11 例であった。

有害事象はトピラマート単独投与時で 11 例中 9 例に 52 件、併用時で 12 例中 12 例に 88 件、VPA 単独投与時で 12 例中 1 例に 1 件認められた。主なものとしてトピラマート単独投与時に「認知障害」が 7 件、「味覚異常」が 5 件、併用時に「認知障害」が 8 件、「無力症」、「傾眠」が各 6 件、VPA 単独投与時に「無食欲および大食症候群」が 1 件であった (付表 1.15)。

d) ジゴキシシン (試験 No. MS-219)

健康成人男性 12 例を対象として、ジゴキシシン 0.6 mg を単回経口投与時のジゴキシシンの体内動態に及ぼすトピラマート (100 mg を 1 日 2 回) の影響を検討した。

有害事象はジゴキシシン単独投与時で 12 例中 2 例に 4 件、併用時で 12 例中 11 例に 62 件認められた。主なものはジゴキシシン単独投与時に「頭痛」、「口内乾燥」、「浮動性めまい」、「耳鳴り」が各 1 件、併用時に「浮動性めまい」が 14 件、「錯感覚」が 6 件、「無力症」が 5 件であった (付表 1.16)。

e) 経口避妊薬 (試験 No. TOPMAT-PHI-384、MS-220)

健康成人女性 60 例を対象として、ノルエチンドロン (1 mg/日) およびエチニルエストラジオール (0.035 mg/日) を反復経口投与時のノルエチンドロンおよびエチニルエストラジオールの体内動態に及ぼすトピラマート (25 mg (グループ 1)、50 mg (グループ 2) および 100 mg (グループ 3) を 1 日 2 回) およびカルバマゼピン (600 mg/日 (グループ 5)) の影響を検討した。また、肥満女性 12 例を対象として、ノルエチンドロン (1 mg/日) お

よびエチニルエストラジオール (0.035 mg/日) を反復経口投与時のノルエチンドロンおよびエチニルエストラジオールの体内動態に及ぼすトピラマート (100 mg (グループ 4) を 1 日 2 回) の影響を検討した (試験 No. TOPMAT-PHI-384)。なお、5 例が治験を中止したためグループ 1、グループ 2 およびグループ 5 の例数はそれぞれ 11 例、10 例および 10 例であった。

有害事象はグループ 1 で 11 例中 11 例に 33 件、グループ 2 で 10 例中 10 例に 28 件、グループ 3 で 12 例中 11 例に 49 件、グループ 4 で 12 例中 12 例に 40 件、グループ 5 で 10 例中 10 例に 31 件認められた。主なものはグループ 1 で「傾眠」が 8 件、「頭痛」が 6 件、グループ 2 で「傾眠」が 7 件、「頭痛」が 5 件、グループ 3 で「傾眠」が 9 件、「頭痛」が 6 件、グループ 4 で「傾眠」が 11 件、「頭痛」が 6 件、グループ 5 で「傾眠」が 7 件、「悪心」が 5 件であった (付表 1.17)。

また、VPA 単剤 (375~1250 mg を 1 日 2 回) で治療を受けているてんかん患者 12 例を対象として、ノルエチンドロン (1 mg/日) およびエチニルエストラジオール (0.035 mg/日) を反復経口投与時のノルエチンドロンおよびエチニルエストラジオールの体内動態に及ぼすトピラマート (100、200 および 400 mg を 1 日 2 回) の影響を検討した (試験 No. MS-220)。

有害事象は 12 例中 12 例に 90 件認められ、主なものは「無力症」、「認知障害」が各 9 件、「無食欲および大食症候群」が 7 件であった (付表 1.18)。

f) その他

(a) メトホルミン (試験 No. TOPMAT-PHI-369)

健康成人男性および女性 25 例を対象として、メトホルミン 500 mg を 1 日 2 回反復投与時のメトホルミンの体内動態に及ぼすトピラマート (100 mg を 1 日 2 回) の影響を検討した。なお、メトホルミン単剤投与時に有害事象により 3 例が治験を中止したため、併用時の例数は 22 例であった。

有害事象はメトホルミン単剤投与時で 25 例中 15 例に 30 件、併用時で 22 例中 17 例に 63 件認められた。主なものはメトホルミン単剤投与時で「悪心」が 5 件、「頭痛」、「無食欲および大食症候群」が各 3 件、併用時で「悪心」が 8 件、「頭痛」が 5 件であった (付表 1.19)。

(b) リチウム (試験 No. TOPMAT-PHI-365)

健康成人男性および女性 12 例を対象として、リチウム 300 mg を 1 日 3 回反復投与時のリチウムの体内動態に及ぼすトピラマート (50 mg~100mg を 1 日 2 回) の影響を標準的な薬物動態試験で検討した。本試験は、非盲検試験で実施した。

有害事象は、リチウム単剤投与時では 25% (3/12 例、3 件)、トピラマートとの併用時では 75% (9/12 例、24 件) に認められた。主なものは、リチウム単剤投与時では「頭痛」2 例 (2 件)、「歯痛」1 例 (1 件) で、トピラマートとの併用時では「感覚鈍麻」、「頭痛」、「悪心」各 3 例 (3 件)、「浮動性めまい」2 例 (3 件)、「動悸」、「歯痛」各 2

例（2件）であった（付表 1.20）。

(c) リチウム（試験 No. TOPMAT-PHI-374）

リチウムで治療を受けている双極性障害患者 32 例を対象として、リチウムの体内動態に及ぼすトピラマート（低用量：200 mg/日、高用量：～600 mg/日）の影響を検討した。本試験は、非盲検試験で実施した。

有害事象は、200mg/日群では 75%（15/20 例、62 件）、600mg/日群では 83%（10/12 例、41 件）に認められた。主なものは、200mg/日群では「浮動性めまい」5 例（6 件）、「味覚異常」5 例（5 件）、「無食欲および大食症候群」、「錯感覚」、「悪心」各 4 例（4 件）、「振戦」、「疲労」各 3 例（3 件）で、600mg/日群では「味覚異常」4 例（5 件）、「無食欲および大食症候群」、「下痢」各 3 例（3 件）、「神経過敏」、「頭痛」、「感覚鈍麻」、「鼓腸」、「光視症」、「体重減少」各 2 例（2 件）であった。（付表 1.21）。

(d) リスペリドン（試験 No. TOPMAT-PHI-367）

健康成人男性および女性 12 例を対象として、リスペリドン 2 mg を単回投与時のリスペリドンの体内動態に及ぼすトピラマート（50 mg～100mg を 1 日 2 回）の影響を検討した。本試験は、非盲検試験で実施した。

有害事象は、トピラマート単剤投与時では 50%（6/12 例、9 件）、リスペリドンとの併用時では 25%（3/12 例、3 件）に認められた。主なものは、トピラマート単剤投与時では「頭痛」4 例（4 件）、「浮動性めまい」3 例（3 件）で、リスペリドンとの併用時では「浮動性めまい」3 例（3 件）であった。（付表 1.22）。

(e) アミトリプチリン（試験 No. TOPMAT-PHI-377）

健康成人男性および女性 18 例を対象として、アミトリプチリン 25 mg/日を反復投与時のアミトリプチリンの体内動態に及ぼすトピラマート（25 mg～100mg を 1 日 2 回）の影響を検討した。本試験は、非盲検試験で実施した。

有害事象は、トピラマート非併用時で 28%（5/18 例、5 件）、トピラマート併用時で 28%（5/18 例、7 件）に認められた。主なものは、トピラマート非併用時では「浮動性めまい」4 例（4 件）で、トピラマート併用時では、「頭痛」2 例（2 件）、「便秘」2 例（2 件）であった（付表 1.23）。

(f) ヒドロクロロチアジド（試験 No. TOPMAT-PHI-381）

健康成人男性および女性 25 例を対象として、ヒドロクロロチアジド 25 mg/日を反復投与時のヒドロクロロチアジドの体内動態に及ぼすトピラマート（64 mg～96 mg を 1 日 2 回）の影響、およびトピラマート（64 mg～96 mg を 1 日 2 回）反復投与時のトピラマートの体内動態に及ぼすヒドロクロロチアジド（25 mg/日）の影響を検討した。本試験は、非盲検

試験で実施した。

有害事象は、グループ 1 のヒドロクロロチアジド単剤投与時で 58% (7/12 例、10 件)、トピラマート併用時で 75% (9/12 例、37 件)、グループ 2 のトピラマート単剤投与時で 85% (11/13 例、53 件)、ヒドロクロロチアジド併用時で 75% (9/12 例、26 件) に認められた。主なものは、グループ 1 のヒドロクロロチアジド単剤投与時で「浮動性めまい」3 例 (3 件)、トピラマート併用時で「錯感覚」7 例 (7 件)、「浮動性めまい」5 例 (6 件)、「錯乱状態」4 例 (4 件)、「注意集中困難」3 例 (3 件)、「情動不安定」、「疲労」各 2 例 (2 件)、グループ 2 のトピラマート単剤投与時で「錯乱状態」、「傾眠」各 5 例 (5 件)、「錯感覚」、「便秘」各 4 例 (4 件)、「浮動性めまい」、「頭痛」、「注意集中困難」、「無食欲および大食症候群」各 3 例 (3 件)、「皮膚乾燥」2 例 (2 件)、ヒドロクロロチアジド併用時で「頭痛」、「体重減少」各 3 例 (3 件)、「傾眠」、「悪心」、「嘔吐」「発疹」「低カリウム血症」「筋痛」各 2 例 (2 件) であった (付表 1.23)。

(g) ピオグリタゾン (試験 No. TOPMAT-PHI-390)

健康成人男性および女性 52 例を対象として、ピオグリタゾン 30 mg/日を反復投与時のピオグリタゾンの体内動態に及ぼすトピラマート (16 mg～96 mg を 1 日 2 回) の影響、およびトピラマート (16 mg～96 mg を 1 日 2 回) 反復投与時のトピラマートの体内動態に及ぼすピオグリタゾン (30 mg 1 日 1 回) の影響を検討した。本試験は、非盲検試験で実施した。

治験薬との因果関係を問わない有害事象は、グループ 1 のピオグリタゾン単剤投与時で 52% (17/33 例、38 件)、トピラマート併用時で 76% (22/29 例、78 件)、グループ 2 のトピラマート単剤投与時で 66% (19/29 例、95 件)、ピオグリタゾン併用時で 70% (19/27 例、63 件) に認められた。主なものは、グループ 1 のピオグリタゾン単剤投与時には「頭痛」6 例 (7 件) で、トピラマート併用時には「頭痛」8 例 (9 件)、「錯感覚」8 例 (8 件)、「浮動性めまい」、「悪心」、「腹痛」各 6 例 (6 件)、「感覚鈍麻」、「無食欲および大食症候群」各 4 例 (4 件) で、グループ 2 のトピラマート単剤投与時には「錯感覚」9 例 (11 件)、「浮動性めまい」7 例 (9 件)、「悪心」7 例 (7 件)、「頭痛」、「咽頭炎」各 5 例 (5 件)、「嘔吐」、「ほてり」、「咳嗽」各 4 例 (4 件) で、ピオグリタゾン併用時には「頭痛」7 例 (8 件)、「嘔吐」5 例 (5 件)、「悪心」、「感覚鈍麻」、「腹痛」「下痢」各 4 例 (4 件) であった (付表 1.23)。

2.7.4.2.1.1.2 成人てんかん患者に対する安全性評価

成人てんかん患者を対象とした臨床試験で発現した有害事象を統合して集計する際には、すべての有害事象を MedDRA/J (Version6.1J) ^{注)} の下層語に読み替え、集計した。

集計の対象とする有害事象は、投与開始日から投与終了日までに発現した有害事象とした。また、米国で実施したピボタル試験（試験 No. YD および YE）は、治験実施時の取り扱いに従い、上記有害事象のうち treatment emergent adverse event（投与後初めて出現した有害事象、あるいは投与開始前より程度が1段階以上悪化した有害事象）を対象とした。

注)有害事象の読み替えについて

海外の有害事象については WHOART コードをベースに作成された治験実施元企業の有害事象辞書コードから対応する MedDRA/J (Version6.1J) への読み替えを行い、下層語、基本語、器官別大分類を得た（読み替え MedDRA 用語と称する）。その際、MedDRA 用語に対応しないオリジナルコードがあるため、読み替え MedDRA 用語を持たない有害事象が発生する。また、読み替え MedDRA 用語の器官別大分類と WHOART の器官分類が一致しない場合がある。対応する MedDRA 用語がない有害事象への読み替えを補完し、WHOART の器官分類と集計結果の整合性をとる目的で、読み替え MedDRA 用語から一覧表および集計に用いる MedDRA 用語（変換後 MedDRA 用語と称する）への変換を行った。変換後 MedDRA 用語は、読み替え MedDRA 用語を持たない有害事象に対しては治験実施元企業から提供された対応表にしたがって用語を割り当て、用語の妥当性を治験実施元企業担当者に確認した。また、読み替え MedDRA 用語の器官別大分類と WHOART の器官分類が一致しない場合は、その MedDRA 用語の基本語が有する Primary 以外の器官別大分類で WHOART の器官分類と一致するものに対応付けるか、新たに器官別大分類が一致する基本語を選択した。新たに基本語を選択した場合には治験実施元企業担当者にその妥当性を確認した。読み替え MedDRA 用語の器官別大分類と WHOART の器官分類が一致する有害事象については読み替え MedDRA 用語と変換後 MedDRA 用語は同一のものとした。

国内の有害事象については、医師記載名から下層語への読み替えを行い、対応する基本語、器官別大分類を得た（読み替え MedDRA 用語）。次に、海外の変換後 MedDRA 用語と整合性を取った変換後 MedDRA 用語への変換を行った。変換後 MedDRA 用語は基本的には読み替え MedDRA 用語と一致するが、読み替え MedDRA 用語の基本語と海外の読み替え MedDRA 用語の基本語が一致する場合は、海外の変換後 MedDRA 用語の基本語および対応する器官別大分類と一致させるものとした。

1. 国内および海外臨床試験全体に対する安全性評価

国内および海外臨床試験において発現した有害事象（治験薬との因果関係を問わない）と副作用（治験薬との因果関係が否定できない有害事象）について、MedDRA/J の器官別大分類ごとの発現頻度を、表 2.7.4.2.1.1.2-1 に示した。

国内臨床試験全体においては、有害事象は 303 例中 246 例（81.2%）に認められ、副作用は 228 例（75.2%）に認められた。発現例数が多かった副作用は、「臨床検査」145 例（47.9%）であり、次いで「精神障害」134 例（44.2%）、「神経系障害」107 例（35.3%）、「全身障害および投与局所様態」44 例（14.5%）、「胃腸障害」42 例（13.9%）などであった。

海外臨床試験全体においては、有害事象は 349 例中 347 例（99.4%）に認められ、副作用は 349 例中 345 例（98.9%）に認められた。発現例数が多かった副作用は、「神経系障害」が 349 例中 300 例（86.0%）であり、次いで「精神障害」298 例（85.4%）、「全身障害および投与局所様態」162 例（46.4%）、「胃腸障害」160 例（45.8%）、「眼障害」152 例（43.6%）などであった。

表 2.7.4.2.1.1.2-1 国内および海外臨床試験における器官別大分類ごとの有害事象・副作用発現頻度

器官別大分類	有害事象				副作用			
	国内全体 ^{a)}		海外全体 ^{a)}		国内全体 ^{a)}		海外全体 ^{a)}	
	発現 例数	発現 率 (%)	発現 例数	発現 率 (%)	発現 例数	発現 率 (%)	発現 例数	発現 率 (%)
対象例数	303	—	349	—	303	—	349	—
発現例数	246	81.2	347	99.4	228	75.2	345	98.9
血液およびリンパ系障害	45	14.9	27	7.7	10	3.3	24	6.9
心臓障害	10	3.3	12	3.4	6	2.0	10	2.9
耳および迷路障害	19	6.3	68	19.5	9	3.0	44	12.6
内分泌障害	1	0.3	4	1.1	0	0.0	4	1.1
眼障害	71	23.4	167	47.9	34	11.2	152	43.6
胃腸障害	115	38.0	203	58.2	42	13.9	160	45.8
全身障害および投与局所様態	90	29.7	214	61.3	44	14.5	162	46.4
肝胆道系障害	6	2.0	6	1.7	5	1.7	4	1.1
免疫系障害	1	0.3	13	3.7	0	0.0	4	1.1
感染症および寄生虫症	114	37.6	47	13.5	1	0.3	12	3.4
傷害、中毒および処置合併症	63	20.8	127	36.4	5	1.7	43	12.3
臨床検査	156	51.5	89	25.5	145	47.9	82	23.5
代謝および栄養障害	26	8.6	11	3.2	21	6.9	7	2.0
筋骨格系および結合組織障害	57	18.8	104	29.8	12	4.0	44	12.6
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)	5	1.7	8	2.3	2	0.7	3	0.9
神経系障害	149	49.2	315	90.3	107	35.3	300	86.0
精神障害	167	55.1	302	86.5	134	44.2	298	85.4
腎および尿路障害	30	9.9	64	18.3	14	4.6	38	10.9
生殖系および乳房障害	14	4.6	23	6.6	4	1.3	11	3.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	81	26.7	190	54.4	10	3.3	59	16.9
皮膚および皮下組織障害	68	22.4	101	28.9	17	5.6	70	20.1
社会環境	1	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
外科および内科処置	3	1.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血管障害	17	5.6	35	10.0	7	2.3	23	6.6

a) 複数の試験にまたがる被験者の重複は排除する。

2. 国内臨床試験

1) 頻度の高い有害事象（治験薬との因果関係を問わない）

国内全体で発現率 5%以上の有害事象（MedDRA/J 基本語）について、表 2.7.4.2.1.1.2-2 に示した。また全ての有害事象について、付表 2.1 に示した。

試験別の有害事象発現頻度は、前期第Ⅱ相試験その 1（試験 No. 9204）が 38 例中 15 例（39.5%）、前期第Ⅱ相試験その 2（試験 No. 9305）が 18 例中 10 例（55.6%）、後期第Ⅱ相用量検討試験（試験 No. 9406）が 122 例中 82 例（67.2%）、第Ⅲ相比較試験（試験 No. 9809）が 62 例中 59 例（95.2%）であった。長期投与においては、第Ⅱ相長期投与試験（試験 No. 9407）が 58 例中 52 例（89.7%）、第Ⅲ相比較試験延長投与（試験 No. 9809 long）が 125 例中 125 例（100%）であり、国内臨床試験全体では 303 例中 246 例（81.2%）に認められた。

頻度の高かった有害事象は、「傾眠」が 303 例中 110 例（36.3%）、「鼻咽頭炎」100 例（33.0%）、「体重減少」90 例（29.7%）、「浮動性めまい」65 例（21.5%）、「頭痛」57 例（18.8%）、「無食欲および大食症候群」50 例（16.5%）、「感覚減退」45 例（14.9%）、「下痢」43 例（14.2%）などであった。

有害事象の程度は「軽度」または「中等度」のものが多く、「高度」の有害事象が発現した症例数は、26 例であった。国内全体で発現率 5%以上の有害事象で「高度」と判定されたものは「幻覚」と「傾眠」で、それぞれ 15 例中 2 例、110 例中 2 例に認められた。なお「高度」と判定された有害事象の詳細については、本項 3)「程度が高度と判定された有害事象」に記載した。

表 2.7.4.2.1.1.2-2 主な有害事象（国内全体で発現率 5%以上）

器官別大分類/基本語	9204		9305		9406		9407		9809		9809 long		国内全体 ^{a)}				
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	程度		
															軽度	中等 度	高度
対象例数	38	—	18	—	122	—	58	—	62	—	125	—	303	—	—	—	—
発現例数	15	39.5	10	55.6	82	67.2	52	89.7	59	95.2	125	100	246	81.2	107	113	26
血液およびリンパ系障害																	
紫斑	0	0.0	0	0.0	0	0.0	6	10.3	7	11.3	28	22.4	34	11.2	31	3	0
眼障害																	
複視	0	0.0	0	0.0	4	3.3	5	8.6	4	6.5	20	16.0	27	8.9	23	4	0
胃腸障害																	
腹痛	0	0.0	0	0.0	1	0.8	7	12.1	9	14.5	28	22.4	36	11.9	32	4	0
便秘	0	0.0	0	0.0	1	0.8	12	20.7	8	12.9	26	20.8	38	12.5	36	2	0
下痢	0	0.0	0	0.0	1	0.8	10	17.2	8	12.9	32	25.6	43	14.2	39	4	0
悪心	1	2.6	1	5.6	3	2.5	6	10.3	5	8.1	21	16.8	32	10.6	25	7	0
嘔吐	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	6.9	2	3.2	12	9.6	16	5.3	15	1	0
全身障害および投与局所状態																	
倦怠感	3	7.9	0	0.0	9	7.4	3	5.2	8	12.9	28	22.4	41	13.5	30	11	0
発熱	0	0.0	0	0.0	2	1.6	8	13.8	3	4.8	17	13.6	25	8.3	23	2	0
感染症および寄生虫症																	
鼻咽頭炎	0	0.0	0	0.0	6	4.9	23	39.7	23	37.1	75	60.0	100	33.0	91	9	0
臨床検査																	
血中重炭酸塩減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	5.2	0	0.0	16	12.8	19	6.3	19	0	0
血中塩化物増加	0	0.0	0	0.0	7	5.7	5	8.6	1	1.6	13	10.4	23	7.6	23	0	0
γ-グルタミルトランス フェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	5	4.1	8	13.8	2	3.2	17	13.6	26	8.6	26	0	0
体重減少	2	5.3	2	11.1	9	7.4	18	31.0	10	16.1	63	50.4	90	29.7	81	9	0
白血球数減少	0	0.0	0	0.0	2	1.6	3	5.2	3	4.8	11	8.8	16	5.3	12	4	0
血中リン減少	0	0.0	0	0.0	7	5.7	3	5.2	3	4.8	8	6.4	17	5.6	14	3	0
尿沈渣陽性	0	0.0	0	0.0	0	0.0	8	13.8	3	4.8	11	8.8	19	6.3	18	1	0
筋骨格系および結合組織障害																	
関節痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.4	3	4.8	22	17.6	24	7.9	23	1	0
背部痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	7	12.1	4	6.5	23	18.4	30	9.9	28	2	0
神経系障害																	
浮動性めまい	0	0.0	1	5.6	8	6.6	12	20.7	12	19.4	47	37.6	65	21.5	52	13	0
体位性めまい	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	4	6.5	16	12.8	17	5.6	16	1	0
頭痛	1	2.6	1	5.6	6	4.9	14	24.1	13	21.0	36	28.8	57	18.8	46	11	0
感覚減退	3	7.9	1	5.6	5	4.1	5	8.6	15	24.2	33	26.4	45	14.9	39	6	0
精神障害																	
無欲および食欲不振	0	0.0	1	5.6	8	6.6	8	13.8	10	16.1	33	26.4	50	16.5	42	8	0
幻覚	0	0.0	0	0.0	1	0.8	5	8.6	3	4.8	9	7.2	15	5.0	4	9	2
不眠症	1	2.6	0	0.0	0	0.0	10	17.2	4	6.5	17	13.6	28	9.2	25	3	0
易刺激性	0	0.0	1	5.6	1	0.8	0	0.0	8	12.9	17	13.6	19	6.3	15	4	0
傾眠	5	13.2	1	5.6	28	23.0	20	34.5	21	33.9	63	50.4	110	36.3	81	27	2
呼吸器 胸膜および喉頭障害																	
咳嗽	0	0.0	0	0.0	0	0.0	5	8.6	1	1.6	13	10.4	18	5.9	18	0	0
咽喉炎	0	0.0	0	0.0	1	0.8	3	5.2	3	4.8	24	19.2	28	9.2	28	0	0
鼻炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	4	6.5	16	12.8	17	5.6	17	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	16	12.8	16	5.3	15	1	0
上気道感染	0	0.0	0	0.0	1	0.8	6	10.3	3	4.8	14	11.2	21	6.9	20	1	0

a) 複数の試験にまたがる被験者の重複は排除する。

2) 頻度の高い副作用（治験薬との因果関係が否定できない有害事象）

国内全体で発現率 5%以上の副作用（MedDRA/J 基本語）について、表 2.7.4.2.1.1.2-3 に示した。また全ての副作用について、付表 2.2 に示した。

試験別の副作用発現頻度は、前期第Ⅱ相試験その 1（試験 No. 9204）が 38 例中 13 例（34.2%）、前期第Ⅱ相試験その 2（試験 No. 9305）が 18 例中 7 例（38.9%）、後期第Ⅱ相用量検討試験（試験 No. 9406）が 122 例中 70 例（57.4%）、第Ⅲ相比較試験（試験 No. 9809）が 62 例中 50 例（80.6%）であった。長期投与においては、第Ⅱ相長期投与試験（試験 No. 9407）が 58 例中 42 例（72.4%）、第Ⅲ相比較試験延長投与（試験 No. 9809 long）が 125 例中 122 例（97.6%）であり、国内臨床試験全体で 303 例中 228 例（75.2%）に認められた。

頻度の高かった副作用は、「傾眠」303 例中 90 例 (29.7%)、「体重減少」75 例 (24.8%)、「浮動性めまい」44 例 (14.5%)、「無食欲および大食症候群」32 例 (10.6%)、「感覚減退」と「倦怠感」各 29 例 (9.6%)、「頭痛」25 例 (8.3%) などであった。これらの副作用は、一般的に頻用されている抗てんかん薬に特徴的な副作用として報告されている中枢神経系由来の症状^{24,25)}が主であったが、海外においてトピラマートに特徴的な副作用として報告されている²⁶⁾体重減少や腎・尿路結石が国内臨床試験においても認められた(付表 2.2)。

副作用の程度は「軽度」または「中等度」のものが多く、「高度」の副作用が発現した症例数は、16 例であった。国内全体で発現率 5%以上の副作用で「高度」と判定された副作用は「傾眠」で、90 例中 2 例であった。なお「高度」と判定された副作用の詳細については、本項 4)「程度が高度と判定された副作用」に記載した。

表 2.7.4.2.1.1.2-3 主な副作用（国内全体で発現率 5%以上）

器官別大分類/基本語	9204		9305		9406		9407		9809		9809 long		国内全体 ^{a)}				
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	程度 軽度	中等 度	高度
対象例数	38	—	18	—	122	—	58	—	62	—	125	—	303	—	—	—	—
発現例数	13	34.2	7	38.9	70	57.4	42	72.4	50	80.6	122	97.6	228	75.2	128	84	16
眼障害																	
複視	0	0.0	0	0.0	3	2.5	2	3.4	3	4.8	14	11.2	18	5.9	14	4	0
胃腸障害																	
腹痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	4	6.5	14	11.2	15	5.0	12	3	0
全身障害																	
倦怠感	2	5.3	0	0.0	9	7.4	1	1.7	7	11.3	18	14.4	29	9.6	18	11	0
臨床検査																	
血中重炭酸塩減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	5.2	0	0.0	16	12.8	19	6.3	19	0	0
血中塩化物増加	0	0.0	0	0.0	7	5.7	5	8.6	1	1.6	12	9.6	22	7.3	22	0	0
γ-グルタミルトランス フェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	5	4.1	8	13.8	2	3.2	15	12.0	24	7.9	24	0	0
体重減少	2	5.3	2	11.1	9	7.4	8	13.8	10	16.1	58	46.4	75	24.8	68	7	0
血中リン減少	0	0.0	0	0.0	7	5.7	3	5.2	2	3.2	7	5.6	16	5.3	14	2	0
神経系障害																	
浮動性めまい	0	0.0	0	0.0	8	6.6	7	12.1	11	17.7	32	25.6	44	14.5	33	11	0
頭痛	1	2.6	1	5.6	3	2.5	2	3.4	8	12.9	19	15.2	25	8.3	19	6	0
感覚減退	2	5.3	0	0.0	4	3.3	2	3.4	11	17.7	22	17.6	29	9.6	24	5	0
精神障害																	
無食欲および大食症候群	0	0.0	1	5.6	7	5.7	2	3.4	9	14.5	22	17.6	32	10.6	26	6	0
易刺激性	0	0.0	1	5.6	1	0.8	0	0.0	7	11.3	13	10.4	15	5.0	11	4	0
傾眠	4	10.5	1	5.6	23	18.9	10	17.2	19	30.6	56	44.8	90	29.7	62	26	2

a) 複数の試験にまたがる被験者の重複は排除する。

3) 程度が高度と判定された有害事象

程度が「高度」と判定された有害事象について、その種類と頻度（MedDRA/J 器官別大分類）を表 2.7.4.2.1.1.2-4 に示した。

「高度」の有害事象は、303 例中 26 例 (8.6%) に発現した。個々の発現頻度においては、「精神障害」が 303 例中 8 例 (2.6%) と最も高かった。また基本語においては、「てんかん」、「幻覚」および「傾眠」について、複数の患者（303 例中各 2 例）で「高度」と判定された（付表 2.3）。

表 2.7.4.2.1.1.2-4 器官別大分類ごとの高度な有害事象発現頻度（国内臨床試験）

器官別大分類	発現 例数	発現率 (%)
対象例数	303	—
発現例数	26	8.6
心臓障害	1	0.3
全身障害および投与局所様態	3	1.0
肝胆道系障害	1	0.3
感染症および寄生虫症	2	0.7
傷害、中毒および処置合併症	4	1.3
臨床検査	3	1.0
筋骨格系および結合組織障害	1	0.3
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）	1	0.3
神経系障害	3	1.0
精神障害	8	2.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	0.3
血管障害	1	0.3

4) 程度が「高度」と判定された副作用

程度が「高度」と判定された副作用について、その種類と頻度（MedDRA/J 器官別大分類）を表 2.7.4.2.1.1.2-5 に示した。

「高度」の副作用は、303 例中 16 例（5.3%）に発現した。個々の発現頻度においては、「精神障害」が 303 例中 8 例（2.6%）と最も高かった。また基本語においては、「てんかん」、「幻覚」および「傾眠」について、複数の患者（303 例中各 2 例）で「高度」と判定された（付表 2.4）。

表 2.7.4.2.1.1.2-5 器官別大分類ごとの高度な副作用発現頻度（国内臨床試験）

器官別大分類	発現 例数	発現率 (%)
対象例数	303	—
発現例数	16	5.3
全身障害および投与局所様態	2	0.7
肝胆道系障害	1	0.3
傷害、中毒および処置合併症	1	0.3
臨床検査	2	0.7
神経系障害	3	1.0
精神障害	8	2.6
血管障害	1	0.3

5) 発現時期別の有害事象

国内全体で発現率 5%以上の有害事象の初回発現時期について、表 2.7.4.2.1.1.2-6 に示した。また全ての有害事象の初回発現時期について、付表 2.5 に示した。

有害事象が発現した 246 例のうち、投与開始 6 ヶ月以内に最初の有害事象が発現していたのは 232 例であり、投与開始 6 ヶ月以降では 14 例であった。

表 2.7.4.2.1.1.2-6 主な有害事象の初回発現時期（国内全体で発現率 5%以上）

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現日 day ^{a)}						
				1D	2D- 7D	1W- 1M	1M- 6M	6M- 12M	1Y- 2Y	2Y-
対象例数 ^{b)}		303	—	303	301	293	274	168	128	98
発現例数		246	81.2	26	62	85	59	8	3	3
血液およびリンパ系障害	紫斑	34	11.2	0	1	3	12	4	7	7
	眼障害	27	8.9	0	3	5	9	3	4	3
胃腸障害	腹痛	36	11.9	1	2	6	8	7	5	7
	便秘	38	12.5	0	2	7	9	5	4	11
全身障害および投与局所状態	下痢	43	14.2	0	5	6	8	8	8	8
	悪心	32	10.6	2	3	3	10	4	4	6
	嘔吐	16	5.3	0	2	0	2	4	3	5
	倦怠感	41	13.5	4	6	9	8	6	6	2
	発熱	25	8.3	0	2	1	6	3	7	6
	感染症および寄生虫症	100	33.0	1	12	13	25	15	24	10
	臨床検査	19	6.3	0	0	0	0	2	6	11
筋骨格系および結合組織障害	血中重炭酸塩減少	19	6.3	0	0	0	0	2	6	11
	血中塩化物増加	23	7.6	0	0	5	9	0	6	3
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	26	8.6	1	0	6	5	3	1	10
	体重減少	90	29.7	1	0	8	36	22	13	10
	白血球数減少	16	5.3	0	0	2	4	4	6	0
	血中リン減少	17	5.6	0	0	6	6	1	1	3
	尿沈渣陽性	19	6.3	0	0	3	1	5	2	8
	関節痛	24	7.9	0	0	4	5	3	9	3
	背部痛	30	9.9	0	1	1	5	4	10	9
	神経系障害	65	21.5	6	5	7	16	15	9	7
精神障害	浮動性めまい	17	5.6	0	3	1	4	3	4	2
	頭痛	57	18.8	2	8	9	12	10	8	8
	感覚減退	45	14.9	1	2	18	16	1	3	4
	無食欲および大食症候群	50	16.5	0	1	10	19	4	7	9
	幻覚	15	5.0	0	1	3	4	1	3	3
	不眠症	28	9.2	0	1	4	5	4	7	7
	易刺激性	19	6.3	0	1	9	7	1	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	傾眠	110	36.3	9	14	27	37	8	7	8
	咳嗽	18	5.9	0	1	3	4	0	5	5
	咽頭炎	28	9.2	0	1	5	7	5	8	2
	鼻炎	17	5.6	0	2	2	3	4	3	3
	アレルギー性鼻炎	16	5.3	0	1	1	5	3	4	2
	上気道感染	21	6.9	0	0	3	6	6	1	5

day : 発現日 - 投与開始日 + 1

a) 1D : day=1、2D-7D : $2 \leq \text{day} \leq 7$ 、1W-1M : $8 \leq \text{day} \leq 30$ 、1M-6M : $31 \leq \text{day} \leq 182$ 、

6M-12M : $183 \leq \text{day} \leq 365$ 、1Y-2Y : $366 \leq \text{day} \leq 730$ 、2Y- : day ≥ 731

b) 投与日数 (day : 投与終了日 - 投与開始日 + 1) がその期間にかかった例数

6) 発現時期別の副作用

国内全体で発現率 5%以上の副作用の初回発現時期について、表 2.7.4.2.1.1.2-7 に示した。また全ての副作用の初回発現時期について、付表 2.6 に示した。

副作用が発現した 228 例のうち、投与開始 6 ヶ月以内に最初の副作用が発現していたのは 200 例であり、投与開始 6 ヶ月以降では 28 例であった。

国内全体で発現頻度が高かった「傾眠（90 例）」、「体重減少（75 例）」および「浮動性めまい（44 例）」について、投与 6 ヶ月以内に最初の発現が認められた症例は、それぞれ 75 例、44 例、27 例であり、投与 6 ヶ月以降がそれぞれ 15 例、31 例、17 例であった。

表 2.7.4.2.1.1.2-7 主な副作用の初回発現時期（国内全体で発現率 5%以上）

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現日 day ^{a)}						
				1D	2D- 7D	1W- 1M	1M- 6M	6M- 12M	1Y- 2Y	2Y-
対象例数 ^{b)}		303	—	303	301	293	274	168	128	98
発現例数		228	75.2	22	37	80	61	11	9	8
眼障害	複視	18	5.9	0	1	5	7	1	1	3
胃腸障害	腹痛	15	5.0	0	1	4	3	4	2	1
全身障害および投与局所状態	倦怠感	29	9.6	3	6	9	6	4	0	1
臨床検査	血中重炭酸塩減少	19	6.3	0	0	0	0	2	6	11
	血中塩化物増加	22	7.3	0	0	5	9	0	5	3
	γ-グルタミルトランス フェラーゼ増加	24	7.9	1	0	6	5	3	1	8
	体重減少	75	24.8	1	0	8	35	20	9	2
神経系障害	血中リン減少	16	5.3	0	0	6	5	1	1	3
	浮動性めまい	44	14.5	6	4	7	10	8	4	5
	頭痛	25	8.3	2	3	7	5	5	3	0
	感覚減退	29	9.6	1	2	14	7	1	2	2
精神障害	無食欲および大食症候群	32	10.6	0	0	8	17	3	1	3
	易刺激性	15	5.0	0	1	8	5	0	0	1
	傾眠	90	29.7	8	12	25	30	7	3	5

day：発現日－投与開始日+1

a) 1D：day=1、2D-7D：2≤day≤7、1W-1M：8≤day≤30、1M-6M：31≤day≤182、6M-12 M：183≤day≤365、1Y-2Y：366≤day≤730、2Y-：day≥731

b) 投与日数(day：投与終了日－投与開始日+1)がその期間にかかった例数

また発現率0.5%以上で、かつ投与6ヵ月以降のみに発現していた副作用は、「血中重炭酸塩減少」が303例中19例(6.3%)、「尿潜血陽性」が7例(2.3%)、「代謝性アシドーシス」、「四肢痛」が各6例(2.0%)、「アンモニア増加」、「腎結石症」が各5例(1.7%)、「胃炎」、「血中塩化物減少」、「リンパ球百分率増加」、「関節痛」、「背部痛」、「自傷行動」、「血尿」、「脱毛症」、「末梢冷感」が各2例(0.7%)であった(表2.7.4.2.1.1.2-8)。なお海外の安全性情報をもとに、第Ⅱ相長期投与試験(試験No. 9407)および第Ⅲ相比較試験延長投与(試験No. 9809 long)の治験期間中において、重炭酸イオン濃度(20██年██月██日付)と血中アンモニア(20██年██月██日付)の測定がそれぞれ新たに規定された。これに関連して「血中重炭酸塩減少」、「代謝性アシドーシス」、「アンモニア増加」の副作用が投与6ヵ月以降で報告された。個々の副作用については、投与6ヵ月以内から発現している事象が多く、投与6ヵ月以降の長期投与により新規に発現する副作用は少ないことが示唆された。

表 2.7.4.2.1.1.2-8 投与6ヵ月以降のみに発現した主な副作用の発現時期（国内全体で発現率0.5%以上）

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現日 day ^{a)}						
				1D	2D- 7D	1W- 1M	1M- 6M	6M- 12M	1Y- 2Y	2Y-
	対象例数 ^{b)}	303	—	303	301	293	274	168	128	98
	発現例数	228	75.2	22	37	80	61	11	9	8
胃腸障害	胃炎	2	0.7	0	0	0	0	0	0	2
臨床検査	アンモニア増加	5	1.7	0	0	0	0	0	1	4
	血中重炭酸塩減少	19	6.3	0	0	0	0	2	6	11
	血中塩化物減少	2	0.7	0	0	0	0	0	1	1
	リンパ球百分率増加	2	0.7	0	0	0	0	0	1	1
	尿潜血陽性	7	2.3	0	0	0	0	1	1	5
	代謝性アシドーシス	6	2.0	0	0	0	0	0	4	2
代謝および栄養障害	代謝性アシドーシス	6	2.0	0	0	0	0	0	4	2
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	2	0.7	0	0	0	0	0	2	0
	背部痛	2	0.7	0	0	0	0	0	2	0
	四肢痛	6	2.0	0	0	0	0	1	3	2
	自傷行動	2	0.7	0	0	0	0	1	0	1
精神障害	自傷行動	2	0.7	0	0	0	0	1	0	1
腎および尿路障害	血尿	2	0.7	0	0	0	0	1	0	1
	腎結石症	5	1.7	0	0	0	0	1	0	4
皮膚および皮下組織障害	脱毛症	2	0.7	0	0	0	0	2	0	0
血管障害	末梢冷感	2	0.7	0	0	0	0	0	1	1

day : 発現日－投与開始日+1

a) 1D : day=1、2D-7D : $2 \leq \text{day} \leq 7$ 、1W-1M : $8 \leq \text{day} \leq 30$ 、1M-6M : $31 \leq \text{day} \leq 182$ 、
6M-12 M : $183 \leq \text{day} \leq 365$ 、1Y-2Y : $366 \leq \text{day} \leq 730$ 、2Y- : $\text{day} \geq 731$

b) 投与日数(day : 投与終了日－投与開始日+1)がその期間にかかった例数

7) 発現時用量別の有害事象

国内全体で発現率 5%以上の有害事象の初回発現時用量別頻度について、表 2.7.4.2.1.1.2-9 に示した。また全ての有害事象の初回発現時用量別頻度について、付表 2.7 に示した。

有害事象が発現した 246 例のうち、初回発現が 200 mg/日までの用量であった症例は、177 例であった。また、400 mg/日を超えて 600 mg/日までの用量を経験していたのは対象 303 例中 125 例であったが、この用量範囲で初めて有害事象が発現していたのは 17 例であった。

表 2.7.4.2.1.1.2-9 初回発現時用量別の主な有害事象発現頻度（国内全体で発現率 5%以上）

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	初回発現時用量			
				～ 200mg	200<～ 400mg	400<～ 600mg	600mg< ～
	対象例数 ^{a)}	303	—	303	250	125	2
	発現例数 ^{b)}	246	81.2	177	52	17	0
血液およびリンパ系障害	紫斑	34	11.2	3	25	6	0
眼障害	複視	27	8.9	6	13	8	0
胃腸障害	腹痛	36	11.9	11	17	8	0
	便秘	38	12.5	13	17	8	0
	下痢	43	14.2	14	18	11	0
	悪心	32	10.6	13	12	7	0
	嘔吐	16	5.3	5	4	7	0
全身障害および投与局所様態	倦怠感	41	13.5	16	21	4	0
	発熱	25	8.3	5	13	7	0
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	100	33.0	27	49	24	0
臨床検査	血中重炭酸塩減少	19	6.3	2	8	9	0
	血中塩化物増加	23	7.6	9	7	7	0
	γ-グルタミルトランス フェラーゼ増加	26	8.6	11	10	5	0
	体重減少	90	29.7	18	47	25	0
	白血球数減少	16	5.3	5	6	5	0
	血中リン減少	17	5.6	9	5	3	0
	尿沈渣陽性	19	6.3	6	6	7	0
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	24	7.9	4	10	10	0
	背部痛	30	9.9	8	13	9	0
神経系障害	浮動性めまい	65	21.5	24	30	11	0
	体位性めまい	17	5.6	5	10	2	0
	頭痛	57	18.8	21	23	13	0
	感覚減退	45	14.9	17	22	6	0
精神障害	無食欲および大食症候群	50	16.5	12	24	14	0
	幻覚	15	5.0	5	7	3	0
	不眠症	28	9.2	6	13	9	0
	易刺激性	19	6.3	9	10	0	0
	傾眠	110	36.3	45	51	14	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	18	5.9	5	7	6	0
	咽頭炎	28	9.2	6	18	4	0
	鼻炎	17	5.6	6	10	1	0
	アレルギー性鼻炎	16	5.3	4	8	4	0
	上気道感染	21	6.9	4	11	6	0

a) その用量範囲を経験した例数。

b) その用量範囲で初めて有害事象/副作用が発現した例数。

8) 発現時用量別の副作用

国内全体で発現率 5%以上の副作用の初回発現時用量別頻度について、表 2.7.4.2.1.1.2-10 に示した。また全ての副作用の初回発現時用量別頻度について、付表 2.8 に示した。

副作用が発現した 228 例のうち、初回発現が 200 mg/日までの用量であった症例は、138 例であった。また、400 mg/日を超えて 600 mg/日までの用量を経験していたのは対象 303 例中 125 例であったが、この用量範囲で初めて副作用が発現していたのは 24 例であった。

国内全体で発現頻度が高かった「傾眠 (90 例)」、「体重減少 (75 例)」および「浮動性めまい (44 例)」については、200 mg/日までの用量で初めて発現が認められた症例は、それぞれ 39 例、15 例、20 例であった。

表 2.7.4.2.1.1.2-10 初回発現時用量別の主な副作用発現頻度 (国内全体で発現率 5%以上)

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	初回発現時用量			
				～ 200mg	200<～ 400mg	400<～ 600mg	600mg< ～
	対象例数 ^{a)}	303	—	303	250	125	2
	発現例数 ^{b)}	228	75.2	138	66	24	0
眼障害	複視	18	5.9	3	11	4	0
胃腸障害	腹痛	15	5.0	2	11	2	0
全身障害および投与局所状態	倦怠感	29	9.6	15	13	1	0
臨床検査	血中重炭酸塩減少	19	6.3	2	8	9	0
	血中塩化物増加	22	7.3	9	6	7	0
	γ-グルタミルトランス フェラーゼ増加	24	7.9	11	8	5	0
	体重減少	75	24.8	15	42	18	0
	血中リン減少	16	5.3	9	4	3	0
神経系障害	浮動性めまい	44	14.5	20	20	4	0
	頭痛	25	8.3	12	10	3	0
	感覚減退	29	9.6	13	11	5	0
精神障害	無食欲および大食症候群	32	10.6	9	15	8	0
	易刺激性	15	5.0	8	7	0	0
	傾眠	90	29.7	39	41	10	0

a) その用量範囲を経験した例数。

b) その用量範囲で初めて副作用が発現した例数。

3. 海外臨床試験

1) 頻度の高い有害事象（治験薬との因果関係を問わない）

海外全体で発現率 5%以上の有害事象（MedDRA/J 基本語）について、表 2.7.4.2.1.1.2-11 に示した。また全ての有害事象について、付表 2.9 に示した。

試験別の有害事象発現頻度は、YD 試験（試験 No. YD）が 136 例中 132 例（97.1%）、YE 試験（試験 No. YE）が 143 例中 142 例（99.3%）、トピラマート群延長投与試験（試験 No. YKT）が 215 例中 214 例（99.5%）、プラセボ群延長投与試験（試験 No. YKP）が 70 例中 69 例（98.6%）であり、海外臨床試験全体で 349 例中 347 例（99.4%）に認められた。

頻度の高かった有害事象は、「頭痛」が 349 例中 194 例（55.6%）、「浮動性めまい」164 例（47.0%）、「傾眠」158 例（45.3%）、「上気道感染」134 例（38.4%）、「損傷」126 例（36.1%）、「精神運動制止遅滞」121 例（34.7%）、「眼振」115 例（33.0%）などであった。

有害事象の程度については、「軽度」または「中等度」のみの有害事象を発現した例が 195 例と全体の半数以上であったが、「高度（不明(not reported)を含む）」の有害事象を発現した症例数が 152 例であり、国内臨床試験の結果と比べ高い割合であった。なお「高度」と判定された有害事象の詳細については、本項 3)「程度が高度と判定された有害事象」に記載した。

表 2.7.4.2.1.1.2-11 主な有害事象（海外全体で発現率 5%以上）

器官別大分類／基本語	YD		YE		YKT		YKP		海外全体 ^{a)}				
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	程度		
											軽度	中等 度 ^{b)}	高度
対象例数	136	—	143	—	215	—	70	—	349	—	—	—	—
発現例数	132	97.1	142	99.3	214	99.5	69	98.6	347	99.4	21	174	152
耳および迷路障害													
耳の障害	1	0.7	3	2.1	13	6.0	4	5.7	19	5.4	10	7	2
聴力低下	0	0.0	2	1.4	24	11.2	8	11.4	33	9.5	23	9	1
眼障害													
複視	15	11.0	30	21.0	56	26.0	16	22.9	98	28.1	54	35	9
視覚障害	15	11.0	17	11.9	41	19.1	16	22.9	77	22.1	57	17	3
胃腸障害													
腹痛	6	4.4	13	9.1	26	12.1	7	10.0	48	13.8	28	15	5
便秘	7	5.1	5	3.5	18	8.4	4	5.7	30	8.6	18	8	4
下痢	8	5.9	18	12.6	40	18.6	12	17.1	70	20.1	40	22	8
消化不良	10	7.4	8	5.6	20	9.3	9	12.9	43	12.3	29	12	2
悪心	20	14.7	21	14.7	30	14.0	18	25.7	77	22.1	42	30	5
歯痛	0	0.0	3	2.1	13	6.0	3	4.3	18	5.2	10	7	1
嘔吐	13	9.6	13	9.1	24	11.2	6	8.6	52	14.9	24	22	6
全身障害および投与局所様態													
無力症	7	5.1	6	4.2	8	3.7	4	5.7	24	6.9	14	8	2
胸痛	5	3.7	5	3.5	18	8.4	9	12.9	35	10.0	19	15	1
疲労	18	13.2	40	28.0	53	24.7	17	24.3	103	29.5	57	38	8
インフルエンザ様疾患	5	3.7	4	2.8	26	12.1	13	18.6	46	13.2	24	20	2

a) 複数の試験にまたがる被験者の重複は排除する。

b) 「不明(not reported)」を含む。

表 2.7.4.2.1.1.2-11 主な有害事象（海外全体で発現率 5%以上、つづき）

器官別大分類／基本語	YD		YE		YKT		YKP		海外全体 ^{a)}				
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	程度		
											軽度	中等 度 ^{b)}	高度
対象例数	136	—	143	—	215	—	70	—	349	—	—	—	—
発現例数	132	97.1	142	99.3	214	99.5	69	98.6	347	99.4	21	174	152
全身障害および投与局所様態（つづき）													
疼痛	3	2.2	11	7.7	52	24.2	9	12.9	70	20.1	40	26	4
発熱	4	2.9	3	2.1	18	8.4	11	15.7	34	9.7	16	16	2
傷害、中毒および処置合併症													
損傷	19	14.0	17	11.9	81	37.7	30	42.9	126	36.1	40	67	19
臨床検査													
体重減少	6	4.4	16	11.2	51	23.7	13	18.6	70	20.1	25	39	6
筋骨格系および結合組織障害													
関節痛	1	0.7	1	0.7	13	6.0	5	7.1	19	5.4	12	6	1
背部痛	8	5.9	2	1.4	39	18.1	9	12.9	54	15.5	24	24	6
四肢痛	3	2.2	4	2.8	22	10.2	4	5.7	31	8.9	16	12	3
神経系障害													
失調	30	22.1	25	17.5	56	26.0	18	25.7	102	29.2	51	36	15
痙攣	2	1.5	4	2.8	17	7.9	8	11.4	30	8.6	5	16	9
協調運動異常	8	5.9	5	3.5	17	7.9	8	11.4	38	10.9	29	9	0
浮動性めまい	47	34.6	49	34.3	79	36.7	29	41.4	164	47.0	98	50	16
頭痛	38	27.9	39	27.3	108	50.2	46	65.7	194	55.6	97	72	25
運動低下	0	0.0	8	5.6	10	4.7	3	4.3	18	5.2	13	5	0
眼振	23	16.9	26	18.2	62	28.8	23	32.9	115	33.0	92	18	5
錯感覚	21	15.4	26	18.2	32	14.9	14	20.0	79	22.6	54	21	4
会話障害	18	13.2	26	18.2	36	16.7	11	15.7	81	23.2	57	20	4
振戦	17	12.5	20	14.0	53	24.7	14	20.0	85	24.4	60	18	7
精神障害													
感情障害	4	2.9	18	12.6	22	10.2	9	12.9	47	13.5	21	22	4
激越	6	4.4	7	4.9	7	3.3	5	7.1	22	6.3	9	8	5
無食欲および大食症候群	7	5.1	18	12.6	26	12.1	14	20.0	59	16.9	35	21	3
不安	4	2.9	15	10.5	14	6.5	7	10.0	37	10.6	15	18	4
錯乱状態	12	8.8	28	19.6	23	10.7	12	17.1	66	18.9	33	20	13
うつ病	10	7.4	21	14.7	46	21.4	12	17.1	80	22.9	45	28	7
注意力障害	6	4.4	19	13.3	22	10.2	8	11.4	48	13.8	28	16	4
不眠症	5	3.7	12	8.4	19	8.8	11	15.7	45	12.9	28	16	1
記憶障害	17	12.5	18	12.6	58	27.0	15	21.4	88	25.2	42	41	5
神経過敏	22	16.2	33	23.1	42	19.5	18	25.7	92	26.4	43	38	11
精神運動制止遅滞	26	19.1	43	30.1	63	29.3	21	30.0	121	34.7	64	44	13
傾眠	39	28.7	36	25.2	91	42.3	30	42.9	158	45.3	94	46	18
認知障害	7	5.1	10	7.0	21	9.8	5	7.1	35	10.0	12	18	5
コミュニケーション障害	12	8.8	18	12.6	20	9.3	12	17.1	53	15.2	28	20	5
腎および尿路障害													
尿路感染	2	1.5	1	0.7	15	7.0	5	7.1	23	6.6	8	12	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害													
咳嗽	2	1.5	7	4.9	31	14.4	12	17.1	50	14.3	27	22	1
咽頭炎	5	3.7	5	3.5	17	7.9	7	10.0	32	9.2	19	12	1
鼻炎	12	8.8	10	7.0	41	19.1	17	24.3	71	20.3	53	17	1
副鼻腔炎	7	5.1	7	4.9	31	14.4	13	18.6	50	14.3	26	17	7
上気道感染	17	12.5	17	11.9	91	42.3	29	41.4	134	38.4	74	52	8
皮膚および皮下組織障害													
発疹	5	3.7	6	4.2	14	6.5	8	11.4	29	8.3	23	4	2

a) 複数の試験にまたがる被験者の重複は排除する。

b) 「不明(not reported)」を含む。

2) 頻度の高い副作用（治験薬との因果関係が否定できない有害事象）

海外全体で発現率 5%以上の副作用（MedDRA/J 基本語）について、表 2.7.4.2.1.1.2-12 に示した。また全ての副作用について、付表 2.10 に示した。

試験別の副作用発現頻度は、YD 試験（試験 No. YD）が 136 例中 124 例（91.2%）、YE 試験（試験 No. YE）が 143 例中 140 例（97.9%）、トピラマート群延長投与試験（試験 No. YKT）が 215 例中 210 例（97.7%）、プラセボ群延長投与試験（試験 No. YKP）が 70 例中 69 例（98.6%）であり、海外臨床試験全体で 349 例中 345 例（98.9%）に認められた。

頻度の高かった副作用は、「浮動性めまい」が 349 例中 153 例（43.8%）、「傾眠」150 例（43.0%）、「頭痛」131 例（37.5%）、「精神運動制止遅滞」116 例（33.2%）などであり、器官別大分類における精神障害や神経系障害が主であった。また国内と海外臨床試験の副作用の発現率を比較すると、国内よりも海外の方が相対的に高い傾向を示したものの、「体重減少」を除けば、「浮動性めまい」および「傾眠」が共に上位 2 つの副作用として一致していた。

副作用の程度については、「軽度」または「中等度」のみの副作用を発現した例が 217 例と全体の半数以上であったが、「高度（不明(not reported)を含む）」の有害事象を発現した症例数が 128 例であり、国内臨床試験の結果と比べ高い割合であった。なお「高度」と判定された副作用の詳細については、本項 4)「程度が高度と判定された副作用」に記載した。

表 2.7.4.2.1.1.2-12 主な副作用（海外全体で発現率 5%以上）

器官別大分類／基本語	YD		YE		YKT		YKP		海外全体 ^{a)}				
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	程度		
											軽度	中等 度 ^{b)}	高度
対象例数	136	—	143	—	215	—	70	—	349	—	—	—	—
発現例数	124	91.2	140	97.9	210	97.7	69	98.6	345	98.9	42	175	128
耳および迷路障害													
聴力低下	0	0.0	2	1.4	21	9.8	6	8.6	28	8.0	18	9	1
眼障害													
複視	12	8.8	29	20.3	47	21.9	16	22.9	89	25.5	50	30	9
視覚障害	14	10.3	15	10.5	37	17.2	14	20.0	70	20.1	52	16	2
胃腸障害													
腹痛	3	2.2	10	7.0	19	8.8	6	8.6	36	10.3	19	14	3
下痢	3	2.2	14	9.8	27	12.6	7	10.0	45	12.9	22	18	5
消化不良	6	4.4	8	5.6	15	7.0	6	8.6	31	8.9	20	10	1
悪心	16	11.8	20	14.0	24	11.2	14	20.0	63	18.1	35	23	5
嘔吐	9	6.6	8	5.6	15	7.0	4	5.7	32	9.2	16	12	4
全身障害および投与局所様態													
無力症	7	5.1	5	3.5	7	3.3	2	2.9	20	5.7	10	8	2
胸痛	4	2.9	3	2.1	8	3.7	6	8.6	19	5.4	12	6	1
疲労	16	11.8	40	28.0	45	20.9	17	24.3	98	28.1	54	36	8
疼痛	0	0.0	7	4.9	16	7.4	5	7.1	26	7.4	15	11	0
傷害、中毒および処置合併症													
損傷	4	2.9	4	2.8	28	13.0	8	11.4	42	12.0	19	21	2

a) 複数の試験にまたがる被験者の重複は排除する。

b) 「不明(not reported)」を含む。

表 2.7.4.2.1.1.2-12 主な副作用（海外全体で発現率 5%以上、つづき）

器官別大分類／基本語	YD		YE		YKT		YKP		海外全体 ^{a)}					
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	程度			
											軽度	中等 度 ^{b)}	高度	
対象例数	136	—	143	—	215	—	70	—	349	—	—	—	—	
発現例数	124	91.2	140	97.9	210	97.7	69	98.6	345	98.9	42	175	128	
臨床検査														
体重減少	5	3.7	15	10.5	48	22.3	13	18.6	67	19.2	24	37	6	
筋骨格系および結合組織障害														
背部痛	2	1.5	0	0.0	13	6.0	4	5.7	19	5.4	8	7	4	
神経系障害														
失調	28	20.6	24	16.8	52	24.2	15	21.4	94	26.9	47	33	14	
痙攣	2	1.5	3	2.1	14	6.5	6	8.6	24	6.9	4	11	9	
協調運動異常	7	5.1	5	3.5	14	6.5	6	8.6	32	9.2	24	8	0	
浮動性めまい	42	30.9	46	32.2	68	31.6	28	40.0	153	43.8	93	45	15	
頭痛	26	19.1	33	23.1	63	29.3	33	47.1	131	37.5	63	49	19	
眼振	21	15.4	23	16.1	57	26.5	18	25.7	101	28.9	79	17	5	
錯感覚	19	14.0	25	17.5	28	13.0	14	20.0	75	21.5	54	17	4	
会話障害	18	13.2	25	17.5	34	15.8	11	15.7	78	22.3	54	20	4	
振戦	16	11.8	17	11.9	52	24.2	13	18.6	81	23.2	58	17	6	
精神障害														
感情障害	4	2.9	18	12.6	21	9.8	9	12.9	46	13.2	20	22	4	
激越	6	4.4	7	4.9	6	2.8	4	5.7	20	5.7	8	7	5	
無食欲および大食症候群	4	2.9	17	11.9	22	10.2	12	17.1	51	14.6	28	20	3	
不安	2	1.5	13	9.1	12	5.6	5	7.1	30	8.6	13	14	3	
錯乱状態	12	8.8	27	18.9	20	9.3	12	17.1	62	17.8	31	19	12	
うつ病	10	7.4	20	14.0	41	19.1	12	17.1	75	21.5	43	26	6	
注意力障害	6	4.4	19	13.3	20	9.3	8	11.4	47	13.5	29	15	3	
不眠症	3	2.2	10	7.0	16	7.4	10	14.3	39	11.2	24	15	0	
記憶障害	16	11.8	18	12.6	57	26.5	14	20.0	86	24.6	41	40	5	
神経過敏	20	14.7	33	23.1	38	17.7	17	24.3	90	25.8	42	37	11	
精神運動制止遅滞	25	18.4	42	29.4	61	28.4	20	28.6	116	33.2	59	46	11	
傾眠	37	27.2	32	22.4	84	39.1	30	42.9	150	43.0	93	44	13	
認知障害	7	5.1	10	7.0	20	9.3	5	7.1	35	10.0	12	18	5	
コミュニケーション障害	12	8.8	17	11.9	18	8.4	12	17.1	50	14.3	25	20	5	
呼吸器、胸郭および縦隔障害														
鼻炎	3	2.2	1	0.7	10	4.7	5	7.1	18	5.2	15	3	0	
上気道感染	3	2.2	3	2.1	14	6.5	5	7.1	22	6.3	13	9	0	

a) 複数の試験にまたがる被験者の重複は排除する。

b) 「不明(not reported)」を含む。

3) 程度が高度と判定された有害事象

程度が「高度（不明(not reported)を含む）」と判定された有害事象について、その種類と頻度（MedDRA/J 器官別大分類）を表 2.7.4.2.1.1.2-13 に示した。

「高度」の有害事象は、349 例中 152 例（43.6%）に発現した。

個々の発現頻度は、「神経系障害」と「精神障害」がそれぞれ 349 例中 67 例（19.2%）と最も高く、次いで「胃腸障害」28 例（8.0%）、「全身障害および投与局所様態」25 例（7.2%）などであった。また基本語においては、「頭痛」が 349 例中 25 例（7.2%）と最も高く、次いで「損傷」19 例（5.4%）、「傾眠」18 例（5.2%）などであった（付表 2.11）。

表 2.7.4.2.1.1.2-13 器官別大分類ごとの高度な有害事象発現頻度（海外臨床試験）

器官別大分類	発現 例数 ^{a)}	発現率 (%)
対象例数	349	—
発現例数	152	43.6
血液およびリンパ系障害	3	0.9
耳および迷路障害	4	1.1
眼障害	15	4.3
胃腸障害	28	8.0
全身障害および投与局所様態	25	7.2
肝胆道系障害	2	0.6
免疫系障害	1	0.3
感染症および寄生虫症	2	0.6
傷害、中毒および処置合併症	19	5.4
臨床検査	8	2.3
代謝および栄養障害	3	0.9
筋骨格系および結合組織障害	14	4.0
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）	3	0.9
神経系障害	67	19.2
精神障害	67	19.2
腎および尿路障害	11	3.2
生殖系および乳房障害	1	0.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14	4.0
皮膚および皮下組織障害	7	2.0
血管障害	1	0.3

a) 「不明(not reported)」を含む。

4) 程度が高度と判定された副作用

程度が「高度(不明(not reported)を含む)」と判定された副作用について、その種類と頻度(MedDRA/J 器官別大分類)を表 2.7.4.2.1.1.2-14 に示した。

「高度」の有害事象は、349 例中 128 例(36.7%)に発現した。

個々の発現頻度は、「神経系障害」と「精神障害」がそれぞれ 349 例中 61 例(17.5%)と最も高く、次いで「胃腸障害」19 例(5.4%)、「全身障害および投与局所様態」17 例(4.9%)などであった。また基本語においては、「頭痛」が 349 例中 19 例(5.4%)と最も高く、次いで「浮動性めまい」15 例(4.3%)、「失調」14 例(4.0%)、「傾眠」13 例(3.7%)、「錯乱状態」12 例(3.4%)、「神経過敏」、「精神運動制止遅滞」各 11 例(3.2%)などであった(付表 2.12)。

表 2.7.4.2.1.1.2-14 器官別大分類ごとの高度な副作用発現頻度(海外臨床試験)

器官別大分類	発現 例数 ^{a)}	発現率 (%)
対象例数	349	—
発現例数	128	36.7
血液およびリンパ系障害	3	0.9
耳および迷路障害	2	0.6
眼障害	14	4.0
胃腸障害	19	5.4
全身障害および投与局所様態	17	4.9
肝胆道系障害	1	0.3
傷害、中毒および処置合併症	2	0.6
臨床検査	7	2.0
代謝および栄養障害	3	0.9
筋骨格系および結合組織障害	8	2.3
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)	2	0.6
神経系障害	61	17.5
精神障害	61	17.5
腎および尿路障害	9	2.6
生殖系および乳房障害	1	0.3
皮膚および皮下組織障害	4	1.1
血管障害	1	0.3

a) 「不明(not reported)」を含む。

5) 発現時期別の有害事象

海外全体で発現率 5%以上の有害事象の初回発現時期について、表 2.7.4.2.1.1.2-15 に示した。また全ての有害事象の初回発現時期について、付表 2.13 に示した。

有害事象が発現した 347 例のうち、投与開始 6 ヶ月以内に最初の有害事象が発現していたのは 344 例であり、投与開始 6 ヶ月以降では 3 例であった。

表 2.7.4.2.1.1.2-15 主な有害事象の初回発現時期（海外全体で発現率 5%以上）

器官別大分類／基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現日 day ^{a)}						
			1D	2D- 7D	1W- 1M	1M- 6M	6M- 12M	1Y- 2Y	2Y-
対象例数 ^{b)}	349	—	349	346	340	326	272	223	158
発現例数	347	99.4	101	109	108	26	1	2	0
耳および迷路障害									
耳の障害	19	5.4	0	1	2	3	3	6	4
聴力低下	33	9.5	1	0	1	13	9	5	4
眼障害									
複視	98	28.1	3	7	19	34	17	17	1
視覚障害	77	22.1	1	3	13	33	15	9	3
胃腸障害									
腹痛	48	13.8	2	1	9	18	5	9	4
便秘	30	8.6	1	0	5	10	6	7	1
下痢	70	20.1	1	2	15	21	15	13	3
消化不良	43	12.3	2	5	5	12	8	7	4
悪心	77	22.1	6	10	21	25	4	10	1
歯痛	18	5.2	0	1	0	4	6	4	3
嘔吐	52	14.9	2	1	11	19	7	9	3
全身障害および投与局所様態									
無力症	24	6.9	3	1	4	7	3	4	2
胸痛	35	10.0	0	2	5	6	10	7	5
疲労	103	29.5	4	19	28	27	14	5	6
インフルエンザ様疾患	46	13.2	0	1	3	11	7	13	11
疼痛	70	20.1	1	2	7	12	18	20	10
発熱	34	9.7	0	3	3	8	7	11	2
傷害、中毒および処置合併症									
損傷	126	36.1	3	2	16	36	27	24	18
臨床検査									
体重減少	70	20.1	3	1	8	25	18	10	5
筋骨格系および結合組織障害									
関節痛	19	5.4	0	0	1	5	4	5	4
背部痛	54	15.5	1	3	2	8	20	12	8
四肢痛	31	8.9	0	3	2	7	9	6	4
神経系障害									
失調	102	29.2	5	9	31	30	11	11	5
痙攣	30	8.6	1	0	2	6	13	6	2
協調運動異常	38	10.9	4	2	9	6	8	6	3
浮動性めまい	164	47.0	20	28	48	36	14	10	8
頭痛	194	55.6	8	17	39	69	26	29	6
運動低下	18	5.2	0	0	2	8	3	4	1
眼振	115	33.0	8	3	23	46	19	9	7

day : 発現日－投与開始日+1

a) 1D : day=1、2D-7D : $2 \leq \text{day} \leq 7$ 、1W-1M : $8 \leq \text{day} \leq 30$ 、1M-6M : $31 \leq \text{day} \leq 182$ 、
6M-12M : $183 \leq \text{day} \leq 365$ 、1Y-2Y : $366 \leq \text{day} \leq 730$ 、2Y- : $\text{day} \geq 731$

b) 投与日数(day : 投与終了日－投与開始日+1)がその期間にかかった例数

表 2.7.4.2.1.1.2-15 主な有害事象の初回発現時期（海外全体で発現率 5%以上、つづき）

器官別大分類／基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現日 day ^{a)}						
			1D	2D- 7D	1W- 1M	1M- 6M	6M- 12M	1Y- 2Y	2Y-
対象例数 ^{b)}	349	—	349	346	340	326	272	223	158
発現例数	347	99.4	101	109	108	26	1	2	0
神経系障害（つづき）									
錯感覚	79	22.6	7	9	21	24	6	8	4
会話障害	81	23.2	3	10	24	26	8	7	3
振戦	85	24.4	4	3	14	37	14	9	4
精神障害									
感情障害	47	13.5	1	4	10	14	13	3	2
激越	22	6.3	0	1	6	11	2	2	0
無食欲および大食症候群	59	16.9	1	4	14	19	12	9	0
不安	37	10.6	2	4	3	14	4	2	8
錯乱状態	66	18.9	4	9	20	19	8	4	2
うつ病	80	22.9	1	3	14	22	22	11	7
注意力障害	48	13.8	0	3	15	12	12	4	2
不眠症	45	12.9	0	2	9	17	4	11	2
記憶障害	88	25.2	1	7	14	28	14	17	7
神経過敏	92	26.4	3	14	30	30	7	7	1
精神運動制止遅滞	121	34.7	8	14	36	36	10	9	8
傾眠	158	45.3	11	18	42	37	20	19	11
認知障害	35	10.0	2	2	8	12	5	5	1
コミュニケーション障害	53	15.2	5	9	15	12	6	3	3
腎および尿路障害									
尿路感染	23	6.6	0	0	1	3	7	9	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害									
咳嗽	50	14.3	0	1	2	13	14	13	7
咽頭炎	32	9.2	0	0	2	13	6	7	4
鼻炎	71	20.3	2	1	10	23	12	21	2
副鼻腔炎	50	14.3	0	4	6	8	9	15	8
上気道感染	134	38.4	1	5	16	39	32	27	14
皮膚および皮下組織障害									
発疹	29	8.3	0	2	3	9	6	6	3

day：発現日－投与開始日+1

a) 1D：day=1、2D-7D：2≤day≤7、1W-1M：8≤day≤30、1M-6M：31≤day≤182、
6M-12M：183≤day≤365、1Y-2Y：366≤day≤730、2Y-：day≥731

b) 投与日数(day：投与終了日－投与開始日+1)がその期間にかかった例数

6) 発現時期別の副作用

(1) 副作用の初回発現時期

海外全体で発現率 5%以上の副作用の初回発現時期について、表 2.7.4.2.1.1.2-16 に示した。また全ての副作用の初回発現時期について、付表 2.14 に示した。

副作用が発現した 345 例のうち、投与開始 6 ヶ月以内に最初の副作用が発現していたのは 338 例であり、投与開始 6 ヶ月以降では 7 例であった。

海外全体で発現頻度の高かった「浮動性めまい (153 例)」と「傾眠 (150 例)」について、投与 6 ヶ月以内に最初の発現が認められた症例は、それぞれ 122 例、102 例であり、投与 6 ヶ月以降がそれぞれ 31 例、48 例であった。

また発現率 0.5%以上で、かつ投与 6 ヶ月以降のみに発現していた副作用は、「筋力低下」が 349 例中 6 例 (1.7%)、「気管支炎」、「皮膚真菌感染」が各 4 例 (1.1%)、「甲状腺腫」、「直腸出血」が各 3 例 (0.9%)、「房室ブロック」、「胃腸障害」、「治療効果増強」、「真菌感染」、「基底細胞癌」、「昏睡」、「精神病性障害」、「皮膚炎」が各 2 例 (0.6%) であった (表 2.7.4.2.1.1.2-17)。個々の副作用については、発現時期の分布に若干の違いはあるものの、比較的投与早期から発現している事象が多く、長期投与により新規に発現する副作用は少ないことが示唆された。

表 2.7.4.2.1.1.2-16 主な副作用の初回発現時期 (海外全体で発現率 5%以上)

器官別大分類／基本語	発現例数	発現率 (%)	発現日 day ^{a)}						
			1D	2D-7D	1W-1M	1M-6M	6M-12M	1Y-2Y	2Y-
対象例数 ^{b)}	349	—	349	346	340	326	272	223	158
発現例数	345	98.9	74	98	119	47	3	4	0
耳および迷路障害									
聴力低下	28	8.0	1	0	1	11	7	5	3
眼障害									
複視	89	25.5	2	7	16	34	18	12	0
視覚障害	70	20.1	1	3	12	30	13	7	4
胃腸障害									
腹痛	36	10.3	1	1	5	14	5	6	4
下痢	45	12.9	1	1	8	16	8	9	2
消化不良	31	8.9	2	5	3	8	5	5	3
悪心	63	18.1	6	10	18	17	4	7	1
嘔吐	32	9.2	2	1	8	10	4	5	2
全身障害および投与局所様態									
無力症	20	5.7	3	1	4	6	2	2	2
胸痛	19	5.4	0	2	2	6	5	1	3
疲労	98	28.1	4	19	27	24	12	6	6
疼痛	26	7.4	0	1	5	3	10	5	2
傷害、中毒および処置合併症									
損傷	42	12.0	0	1	3	10	11	9	8
臨床検査									
体重減少	67	19.2	3	1	7	25	17	9	5

day : 発現日－投与開始日+1

a) 1D : day=1、2D-7D : 2≤day≤7、1W-1M : 8≤day≤30、1M-6M : 31≤day≤182、

6M-12M : 183≤day≤365、1Y-2Y : 366≤day≤730、2Y- : day≥731

b) 投与日数(day : 投与終了日－投与開始日+1)がその期間にかかった例数

表 2.7.4.2.1.1.2-16 主な副作用の初回発現時期（海外全体で発現率 5%以上、つづき）

器官別大分類／基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現日 day ^{a)}						
			1D	2D- 7D	1W- 1M	1M- 6M	6M- 12M	1Y- 2Y	2Y-
対象例数 ^{b)}	349	—	349	346	340	326	272	223	158
発現例数	345	98.9	74	98	119	47	3	4	0
筋骨格系および結合組織障害									
背部痛	19	5.4	0	0	1	3	9	4	2
神経系障害									
失調	94	26.9	4	9	29	28	9	11	4
痙攣	24	6.9	1	0	1	6	11	4	1
協調運動異常	32	9.2	1	2	9	6	5	7	2
浮動性めまい	153	43.8	19	27	45	31	11	13	7
頭痛	131	37.5	6	12	30	50	13	13	7
眼振	101	28.9	2	3	20	44	18	7	7
錯感覚	75	21.5	6	9	21	21	4	9	5
会話障害	78	22.3	3	10	23	26	7	6	3
振戦	81	23.2	1	3	14	35	13	10	5
精神障害									
感情障害	46	13.2	1	4	10	14	13	2	2
激越	20	5.7	0	1	6	10	2	1	0
無食欲および大食症候群	51	14.6	1	3	13	17	11	6	0
不安	30	8.6	2	4	2	10	4	2	6
錯乱状態	62	17.8	4	9	19	18	7	4	1
うつ病	75	21.5	1	3	13	22	22	9	5
注意力障害	47	13.5	0	3	15	12	11	4	2
不眠症	39	11.2	0	1	9	12	5	11	1
記憶障害	86	24.6	1	7	13	28	14	17	6
神経過敏	90	25.8	3	14	28	30	6	7	2
精神運動制止遅滞	116	33.2	8	14	33	36	10	8	7
傾眠	150	43.0	11	17	37	37	20	18	10
認知障害	35	10.0	2	2	8	12	5	5	1
コミュニケーション障害	50	14.3	4	9	15	12	4	3	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害									
鼻炎	18	5.2	1	1	3	5	3	4	1
上気道感染	22	6.3	0	0	1	7	7	6	1

day : 発現日－投与開始日+1

a) 1D : day=1、2D-7D : $2 \leq \text{day} \leq 7$ 、1W-1M : $8 \leq \text{day} \leq 30$ 、1M-6M : $31 \leq \text{day} \leq 182$ 、
6M-12M : $183 \leq \text{day} \leq 365$ 、1Y-2Y : $366 \leq \text{day} \leq 730$ 、2Y- : day ≥ 731

b) 投与日数 (day : 投与終了日－投与開始日+1) がその期間にかかった例数

表 2.7.4.2.1.1.2-17 投与6ヵ月以降のみに発現した主な副作用の発現時期（海外全体で発現率0.5%以上）

器官別大分類／基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現日 day ^{a)}						
			1D	2D- 7D	1W- 1M	1M- 6M	6M- 12M	1Y- 2Y	2Y-
対象例数 ^{b)}	349	—	349	346	340	326	272	223	158
心臓障害									
房室ブロック	2	0.6	0	0	0	0	2	0	0
内分泌障害									
甲状腺腫	3	0.9	0	0	0	0	1	1	1
胃腸障害									
胃腸障害	2	0.6	0	0	0	0	1	1	0
直腸出血	3	0.9	0	0	0	0	3	0	0
全身障害および投与局所様態									
治療効果増強	2	0.6	0	0	0	0	1	1	0
感染症および寄生虫症									
気管支炎	4	1.1	0	0	0	0	1	2	1
真菌感染	2	0.6	0	0	0	0	1	1	0
筋骨格系および結合組織障害									
筋力低下	6	1.7	0	0	0	0	3	2	1
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）									
基底細胞癌	2	0.6	0	0	0	0	0	1	1
神経系障害									
昏睡	2	0.6	0	0	0	0	0	2	0
精神障害									
精神病的障害	2	0.6	0	0	0	0	0	1	1
皮膚および皮下組織障害									
皮膚炎	2	0.6	0	0	0	0	1	0	1
皮膚真菌感染	4	1.1	0	0	0	0	1	2	1

day：発現日－投与開始日+1

a) 1D：day=1、2D-7D：2≤day≤7、1W-1M：8≤day≤30、1M-6M：31≤day≤182、
6M-12M：183≤day≤365、1Y-2Y：366≤day≤730、2Y-：day≥731

b) 投与日数(day：投与終了日－投与開始日+1)がその期間にかかった例数

(2) 国内と海外の試験における副作用発現時期の比較

国内および海外臨床試験別に、各症例で副作用が初めて発現した日をイベントとして、副作用が発現しなかった症例は投与終了時点で右打ち切り例として扱い、発現日 day の基本統計量（平均値、標準誤差、25%点、50%点、75%点）をカプラン・マイヤー法を用いて推定した。その結果を表 2.7.4.2.1.1.2-18 に示した。また推定された生存関数を描画し、図 2.7.4.2.1.1.2-1 に示した。

カプラン・マイヤー推定量の 50%点は、国内で 50.0 日、海外で 8.0 日であり、平均値±標準誤差は、国内臨床試験で 284.4±39.3 日、海外臨床試験で 28.5±4.1 日であった。海外臨床試験における副作用初回発現日は、国内臨床試験と比べ短期間であることが示唆された。

表 2.7.4.2.1.1.2-18 副作用初回発現日 day のカプラン・マイヤー推定量

器官別大分類	対象 例数 ^{a)}	初回副作用発現日 day				
		平均値	標準 誤差	25%点	50%点	75%点
	国内全体 303 (75)	284.4	39.3	10.0	50.0	232.0
	海外全体 349 (4)	28.5	4.1	2.0	8.0	19.0
神経系障害	国内全体 303 (196)	1977.8	147.0	98.0	2668.0	—
	海外全体 349 (49)	163.1	18.8	7.0	21.0	118.0
精神障害	国内全体 303 (169)	946.6	71.6	57.0	458.0	—
	海外全体 349 (51)	175.3	17.6	5.0	23.0	169.0

a) ()内打ち切り例数

発現日 day : 初副作用発現日-投与開始日+1

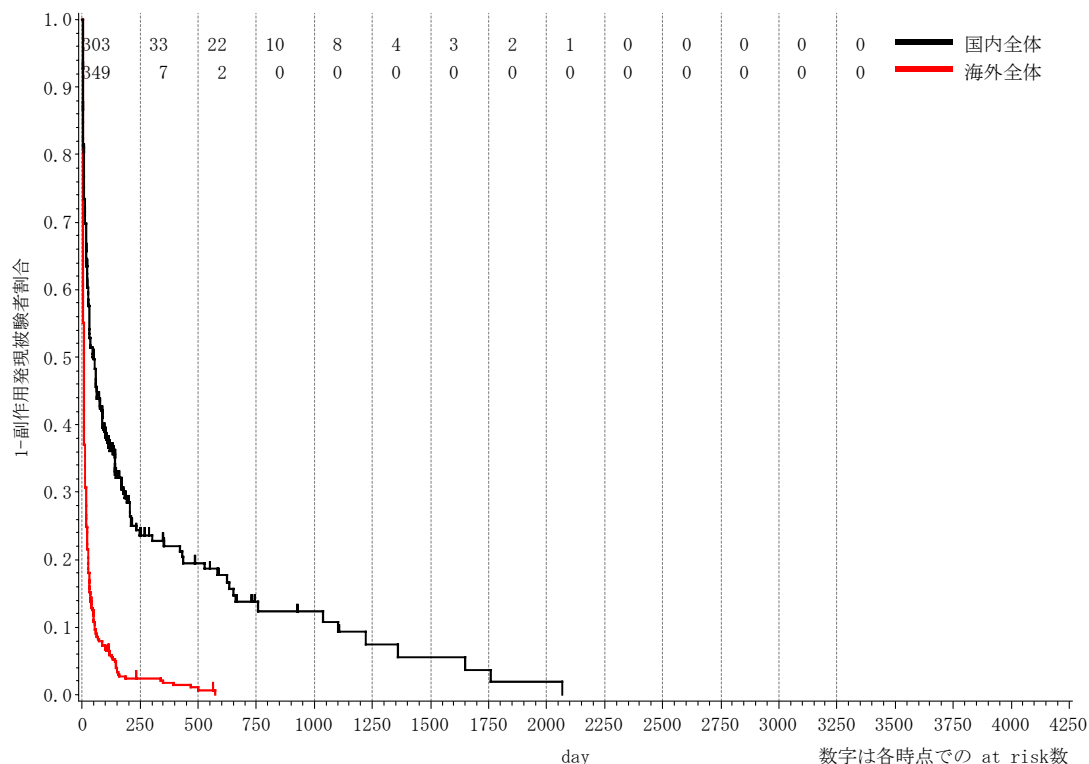


図 2.7.4.2.1.1.2-1 初回副作用発現日 day のカプラン・マイヤー・プロット

7) 発現時用量別の有害事象

海外全体で発現率 5%以上の有害事象の初回発現時用量別頻度について、表 2.7.4.2.1.1.2-19 に示した。また全ての有害事象の初回発現時用量別頻度について、付表 2.15 に示した。

有害事象が発現した 347 例のうち、初回発現が 200 mg/日までの用量であった症例は、294 例であった。また、600 mg/日を超えた用量を経験していたのは対象 349 例中 217 例であったが、この用量範囲で初めて有害事象が発現していたのは 14 例であった。

表 2.7.4.2.1.1.2-19 初回発現時用量別の主な有害事象発現頻度（海外全体で発現率 5%以上）

器官別大分類／基本語	発現 例数	発現率 (%)	初回発現時用量			
			～ 200mg	200<～ 400mg	400<～ 600mg	600mg< ～
対象例数 ^{a)}	349	—	349	316	274	217
発現例数 ^{b)}	347	99.4	294	27	12	14
耳および迷路障害						
耳の障害	19	5.4	3	3	4	9
聴力低下	33	9.5	3	7	7	16
眼障害						
複視	98	28.1	29	22	18	29
視覚障害	77	22.1	16	22	17	22
胃腸障害						
腹痛	48	13.8	12	10	13	13
便秘	30	8.6	6	6	6	12
下痢	70	20.1	17	11	14	28
消化不良	43	12.3	18	6	9	10
悪心	77	22.1	34	18	11	14
歯痛	18	5.2	3	3	6	6
嘔吐	52	14.9	13	7	12	20
全身障害および投与局所様態						
無力症	24	6.9	6	7	6	5
胸痛	35	10.0	9	9	7	10
疲労	103	29.5	44	15	21	23
インフルエンザ様疾患	46	13.2	7	9	15	15
疼痛	70	20.1	14	9	15	32
発熱	34	9.7	8	7	8	11
傷害、中毒および処置合併症						
損傷	126	36.1	25	23	27	51
臨床検査						
体重減少	70	20.1	16	7	17	30
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	19	5.4	0	6	5	8
背部痛	54	15.5	9	9	11	25
四肢痛	31	8.9	7	6	5	13
神経系障害						
失調	102	29.2	36	19	17	30
痙攣	30	8.6	4	4	8	14
協調運動異常	38	10.9	12	6	7	13
浮動性めまい	164	47.0	87	25	27	25
頭痛	194	55.6	69	32	46	47
運動低下	18	5.2	3	1	3	11

a) その用量範囲を経験した例数。

b) その用量範囲で初めて有害事象が発現した例数。

表 2.7.4.2.1.1.2-19 初回発現時用量別の主な有害事象発現頻度（海外全体で発現率5%以上、つづき）

器官別大分類／基本語	発現 例数	発現率 (%)	初回発現時用量			
			～ 200mg	200<～ 400mg	400<～ 600mg	600mg< ～
対象例数 ^{a)}	349	—	349	316	274	217
発現例数 ^{b)}	347	99.4	294	27	12	14
神経系障害（つづき）						
眼振	115	33.0	34	24	18	39
錯感覚	79	22.6	30	19	13	17
会話障害	81	23.2	29	16	18	18
振戦	85	24.4	26	10	16	33
精神障害						
感情障害	47	13.5	15	4	8	20
激越	22	6.3	6	6	5	5
無食欲および大食症候群	59	16.9	17	10	13	19
不安	37	10.6	13	7	7	10
錯乱状態	66	18.9	27	14	10	15
うつ病	80	22.9	15	16	18	31
注意力障害	48	13.8	9	6	15	18
不眠症	45	12.9	13	12	6	14
記憶障害	88	25.2	26	15	20	27
神経過敏	92	26.4	37	21	12	22
精神運動制止遅滞	121	34.7	45	21	22	33
傾眠	158	45.3	68	26	23	41
認知障害	35	10.0	11	1	12	11
コミュニケーション障害	53	15.2	25	10	4	14
腎および尿路障害						
尿路感染	23	6.6	2	2	7	12
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	50	14.3	5	7	10	28
咽頭炎	32	9.2	11	3	6	12
鼻炎	71	20.3	17	11	20	23
副鼻腔炎	50	14.3	8	7	10	25
上気道感染	134	38.4	29	23	33	49
皮膚および皮下組織障害						
発疹	29	8.3	7	5	7	10

a) その用量範囲を経験した例数。

b) その用量範囲で初めて有害事象が発現した例数。

8) 発現時用量別の副作用

海外全体で発現率 5%以上の副作用の初回発現時用量別頻度について、表 2.7.4.2.1.1.2-20 に示した。また全ての副作用の初回発現時用量別頻度について、付表 2.16 に示した。

副作用が発現した 345 例のうち、初回発現が 200 mg/日までの用量であった症例は、255 例であった。また、600 mg/日を超えた用量を経験していたのは対象 349 例中 217 例であったが、この用量範囲で初めて副作用が発現していたのは 19 例であった。

海外全体で発現頻度が高かった「浮動性めまい（153 例）」および「傾眠（150 例）」については、200 mg/日までの用量で初めて発現が認められた症例は、それぞれ 80 例、63 例であった。また、600 mg/日を超えた用量で初めて発現が認められた症例は、それぞれ 24 例、41 例であった。

表 2.7.4.2.1.1.2-20 初回発現時用量別の主な副作用発現頻度（海外全体で発現率 5%以上）

器官別大分類／基本語	発現 例数	発現率 (%)	初回発現時用量			
			～ 200mg	200<～ 400mg	400<～ 600mg	600mg< ～
対象例数 ^{a)}	349	—	349	316	274	217
発現例数 ^{b)}	345	98.9	255	42	29	19
耳および迷路障害						
聴力低下	28	8.0	3	6	4	15
眼障害						
複視	89	25.5	26	20	18	25
視覚障害	70	20.1	17	18	17	18
胃腸障害						
腹痛	36	10.3	7	9	10	10
下痢	45	12.9	9	4	11	21
消化不良	31	8.9	14	5	5	7
悪心	63	18.1	30	11	10	12
嘔吐	32	9.2	10	4	7	11
全身障害および投与局所様態						
無力症	20	5.7	5	6	4	5
胸痛	19	5.4	7	4	5	3
疲労	98	28.1	43	14	19	22
疼痛	26	7.4	4	3	9	10
傷害、中毒および処置合併症						
損傷	42	12.0	7	7	6	22
臨床検査						
体重減少	67	19.2	15	6	16	30
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	19	5.4	2	3	6	8
神経系障害						
失調	94	26.9	33	17	14	30
痙攣	24	6.9	2	4	6	12
協調運動異常	32	9.2	8	6	6	12
浮動性めまい	153	43.8	80	25	24	24
頭痛	131	37.5	46	23	28	34
眼振	101	28.9	26	20	17	38
錯感覚	75	21.5	29	16	15	15

a) その用量範囲を経験した例数。

b) その用量範囲で初めて有害事象が発現した例数。

表 2.7.4.2.1.1.2-20 初回発現時用量別の主な副作用発現頻度（海外全体で発現率 5%以上、つづき）

器官別大分類／基本語	発現 例数	発現率 (%)	初回発現時用量			
			～ 200mg	200<～ 400mg	400<～ 600mg	600mg< ～
対象例数 ^{a)}	349	—	349	316	274	217
発現例数 ^{b)}	345	98.9	255	42	29	19
神経系障害（つづき）						
会話障害	78	22.3	29	15	17	17
振戦	81	23.2	22	10	16	33
精神障害						
感情障害	46	13.2	15	4	8	19
激越	20	5.7	5	5	5	5
無食欲および大食症候群	51	14.6	13	7	11	20
不安	30	8.6	12	4	5	9
錯乱状態	62	17.8	25	14	8	15
うつ病	75	21.5	13	16	18	28
注意力障害	47	13.5	9	5	16	17
不眠症	39	11.2	12	10	4	13
記憶障害	86	24.6	24	14	21	27
神経過敏	90	25.8	35	21	12	22
精神運動制止遅滞	116	33.2	44	18	23	31
傾眠	150	43.0	63	25	21	41
認知障害	35	10.0	11	1	12	11
コミュニケーション障害	50	14.3	24	9	4	13
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
鼻炎	18	5.2	6	4	5	3
上気道感染	22	6.3	4	2	7	9

a) その用量範囲を経験した例数。

b) その用量範囲で初めて有害事象が発現した例数。

2.7.4.2.1.2 死亡

1) 国内臨床試験

国内臨床試験における死亡例は、4例であった（表 2.7.4.2.1.2-1）。前期第Ⅱ相試験その 1（試験 No. 9204）終了後の治験薬の継続提供期間中において入浴中の溺れにより死亡した 1 例、第Ⅱ相長期投与試験（試験 No. 9407）において階段から転落による頭部外傷、脳内出血により入院し、5 ヶ月後に頭部損傷により死亡した 1 例、および溺死により死亡した 1 例の計 3 例はともに因果関係は否定された。第Ⅲ相比較試験（試験 No. 9809）において肺の悪性新生物により試験中止 76 日後に死亡した 1 例は、因果関係は否定されなかったがプラセボ群の症例であった。

表 2.7.4.2.1.2-1 死亡症例一覧（国内臨床試験）

試験 No.	症例 No.	性別	年齢 (歳)	死亡の原因	投与期間 (日)	死亡日 (日 目)	最終用量 (mg/日)	因果関係
9204	503	男	53	入浴中の溺れ ^{a)}	263	263	600	関連なし
9407	12-L1	女	47	頭部損傷 (階段から転落による 頭部外傷、脳内出血)	27 ^{b)}	187 ^{b)}	400	関連なし
9407	7-1L	女	33	溺死	3392 ^{b)}	3392 ^{b)}	400	関連なし
9809	26-1	女	39	肺の悪性新生物 (左無気肺、左胸水、リンパ節腫大疑い、左肺小結節疑い、肺癌の疑い)	63	139	0 (プラセボ)	関連がほとんどなし

a) 前期第Ⅱ相試験終了後の治験薬の継続提供期間中に発現

b) 第Ⅱ相長期投与試験移行日からの投与日数

2) 海外臨床試験

海外臨床試験における死亡例は、延長投与試験 YKT における 5 例であった（表 2.7.4.2.1.2-2）。死因は、突然死 2 例、肺塞栓症 1 例、癌 1 例、溺死 1 例であった。突然死および肺塞栓症では、因果関係が否定されなかった。

表 2.7.4.2.1.2-2 死亡症例一覧（海外臨床試験）

試験 No.	症例 No.	性別	年齢 (歳)	死亡の原因	投与期間 (日) ^{a)}	死亡日 (日 目) ^{a)}	最終用量 (mg/日)	因果関係
YKT	012005	男	24	突然死	57	57	600	関連がほとんどなし
YKT	016018	男	40	肺塞栓症	255	256	1300	関連がほとんどなし
YKT	024022	男	64	癌	466	466	400	関連なし
YKT	031016	男	28	突然死	442	443	400	関連がほとんどなし
YKT	043006 ^{b)}	男	30	溺死	117	117	600	関連なし

a) YKT 試験移行日を起算日としており、YD、YE 試験における投与日数を含めない。

b) YD、YE 試験以外から YKT へ移行した症例。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

1) 国内臨床試験

国内臨床試験において、死亡以外の重篤な有害事象（プラセボ投与例を除く）は、51 例で計 90 件報告された（表 2.7.4.2.1.3-1）。そのうち本剤との因果関係が否定できないと判定された重篤な有害事象は、20 例に 27 件認められたが、全て回復（消失）または軽快した。

表 2.7.4.2.1.3-1 重篤な有害事象発現症例一覧（国内臨床試験）

試験 No.	症例 No.	性別	年齢	有害事象名 上段：医師記載語 ＜下段：MedDRA/J 基本語＞	程度	発現日 (日目)	発現時 用量 (mg/日)	転帰 ^{d)}	因果関係 ^{e)}
9406	2-5	男	30	膀胱癌 ＜膀胱癌＞	軽度	61	200	消失	関連なし
9406	18-2	女	32	左下肢痛 ＜四肢痛＞	中等度	6	100	不変	関連なし
9406	24-1	男	26	発作による脊椎骨折 ＜脊椎骨折＞	高度	184	400	消失	関連なし
9406	32-1	男	28	副睾丸炎 ＜精巣上体炎＞	中等度	117	600	消失	関連なし
9406	35-1	男	28	被害関係妄想の出現 ＜被害妄想＞	高度	71	400	軽快	関連の疑いあり
9407	2-4L	女	49	体重減少 ＜体重減少＞	中等度	139 ^{a)}	400	消失	関連なし
				不眠 ＜不眠症＞	中等度	139 ^{a)}	400	消失	関連なし
				抑うつ ＜抑うつ気分＞	中等度	139 ^{a)}	400	消失	関連なし
				不安 ＜不安＞	中等度	139 ^{a)}	400	消失	関連なし
				胆石 ＜胆石症＞	中等度	241 ^{a)}	400	消失	関連不明
9407	3-L1	男	47	肝硬変 ＜肝硬変＞	中等度	2800 ^{a)}	600	不変	関連なし
				肝細胞癌 ＜肝の悪性新生物＞	高度	3387 ^{a)}	600	消失	関連なし
9407	3-L2	女	55	感冒に伴う嘔気 ＜悪心＞	中等度	983 ^{a)}	600	消失	関連なし
				感冒に伴う食欲不振 ＜無食欲および大食症候群＞	中等度	983 ^{a)}	600	消失	関連なし
				食欲不振 ＜無食欲および大食症候群＞	中等度	2228 ^{a)}	600	消失	関連なし
				全身のしびれ感 ＜感覚減退＞	中等度	2228 ^{a)}	600	消失	関連なし
				急性腸炎 ＜腸炎＞	中等度	3071 ^{a)}	600	消失	関連の疑いあり
9407	16-1L	男	24	左下肢骨折 ＜下肢骨折＞	高度	3075 ^{a)}	400	消失	関連なし

a) 9407 試験移行日を起算日とした。

b) 9809 試験における投与開始日を起算日とした。

c) 投与終了日以降に発現した有害事象。

d) 「消失」と「回復」ならびに「不変」と「未回復」は同義であり、9809 試験以降「回復」、「未回復」と表記を変更した。

e) 因果関係判定が複数回なされている場合には、治験薬との関連性が最も高い判定を優先した。

表 2.7.4.2.1.3-1 重篤な有害事象発現症例一覧（国内臨床試験、つづき）

試験 No.	症例 No.	性別	年齢	有害事象名 上段：医師記載語 ＜下段：MedDRA/J 基本語＞	程度	発現日 (日 目)	発現時 用量 (mg/日)	転帰 ^{d)}	因果関係 ^{e)}
9407	19-2L	男	15	発熱 ＜発熱＞	中等度	307 ^{a)}	500	消失	関連なし
				頭痛 ＜頭痛＞	中等度	307 ^{a)}	500	消失	関連なし
9407	20-1L	男	31	自殺企図 ＜自殺企図＞	高度	2450 ^{a)}	200	消失	関連なし
				腹部刺傷 ＜腹部損傷＞	高度	3225 ^{a)}	200	消失	関連の疑いあり
				自殺企図 ＜自殺企図＞	高度	3225 ^{a)}	200	消失	関連の疑いあり
9407	20-2L	女	47	急性胃腸炎 ＜胃腸炎＞	中等度	3321 ^{a)}	200	消失	関連なし
				てんかん発作頻発 ＜てんかん＞	中等度	3542 ^{a)}	200	消失	関連なし
9407	21-L1	女	31	神経症的徴候 ＜神経症＞	中等度	630 ^{a)}	600	軽快	関連なし
				幻覚 ＜幻覚＞	高度	3228 ^{a)}	400	軽快	関連の疑いあり
				妄想状態 ＜妄想性障害、被害型＞	高度	3228 ^{a)}	400	軽快	関連の疑いあり
9407	21-L2	女	22	幻聴 ＜幻聴＞	中等度	3399 ^{a)}	600	消失	関連なし
9407	23-L1	男	36	自転車転倒による頭部外傷 ＜頭部損傷＞	中等度	167 ^{a)}	400	軽快	関連なし
				自転車による脳震盪 ＜脳震盪＞	中等度	167 ^{a)}	400	消失	関連なし
				自転車転倒による顔面擦過傷 ＜擦過傷＞	軽度	167 ^{a)}	400	軽快	関連なし
9407	23-L2	男	39	肋骨骨折 ＜肋骨骨折＞	高度	1278 ^{a)}	400	消失	関連なし
9407	24-2L	女	48	肋骨骨折 ＜肋骨骨折＞	軽度	962 ^{a)}	200	消失	関連なし
				総胆管結石 ＜胆管結石＞	高度	1210 ^{a)}	200	消失	関連の疑いあり
9407	25-1L	女	41	白内障 ＜白内障＞	中等度	2684 ^{a)}	400	消失	関連不明
9407	27-1L	女	31	打撲（右頬骨骨折） ＜顔面骨骨折＞	中等度	1431 ^{a)}	400	消失	関連なし
9407	27-2L	女	25	発作増加 ＜てんかん＞	中等度	232 ^{a)}	600	消失	関連なし
9407	27-3L	女	48	てんかん発作 ＜てんかん＞	中等度	106 ^{a)}	300	消失	関連なし
				痔核 ＜痔核＞	中等度	1058 ^{a)}	300	消失	関連なし
9407	27-5L	男	25	外傷（顔面） ＜顔面損傷＞	中等度	1254 ^{a)}	600	消失	関連なし
9407	29-2L	女	36	けいれん発作重積状態 ＜てんかん重積状態＞	中等度	491 ^{a)}	600	消失	関連なし

a) 9407 試験移行日を起算日とした。

b) 9809 試験における投与開始日を起算日とした。

c) 投与終了日以降に発現した有害事象。

d) 「消失」と「回復」ならびに「不変」と「未回復」は同義であり、9809 試験以降「回復」、「未回復」と表記を変更した。

e) 因果関係判定が複数回なされている場合には、治験薬との関連性が最も高い判定を優先した。

表 2.7.4.2.1.3-1 重篤な有害事象発現症例一覧（国内臨床試験、つづき）

試験 No.	症例 No.	性別	年齢	有害事象名 上段：医師記載語 ＜下段：MedDRA/J 基本語＞	程度	発現日 (日 目)	発現時 用量 (mg/日)	転帰 ^{d)}	因果関係 ^{e)}
9407	37-1L	女	38	幻覚の再燃 ＜幻覚＞	中等度	267 ^{a)}	400	軽快	関連なし
				妄想の再燃 ＜妄想＞	中等度	267 ^{a)}	400	軽快	関連なし
9809 9809 long	32-2	女	21	胸部圧迫感 ＜胸痛＞	中等度	22 ^{b)}	300	回復	関連の可能性あり
				右手足のふるえ ＜振戦＞	中等度	23 ^{b)}	300	回復	おそらく関連あり
9809 9809 long	38-3	男	20	てんかん発作の群発による体調不良 ＜無力症＞	高度	31 ^{b)}	400	回復	おそらく関連あり
9809 9809 long	48-2	男	33	Dystonia の悪化 ＜ジストニー＞	中等度	15 ^{b)}	100	軽快	関連の可能性あり
				左足のひきつれ（筋緊張の亢進） ＜筋緊張亢進＞	中等度	14 ^{b)}	100	回復	関連の可能性あり
				筋力低下の悪化 ＜筋力低下＞	中等度	15 ^{b)}	100	軽快	関連の可能性あり
9809 long	3-1	男	46	てんかん精神病 ＜てんかん精神病＞	中等度	330	400	回復	関連の可能性あり
9809 long	3-2	女	31	ふらつきの悪化 ＜浮動性めまい＞	中等度	591	400	回復	関連の可能性あり
9809 long	7-1	女	37	（左肩関節拘縮）左肩痛 ＜関節拘縮＞	中等度	927	600	回復	関連がほとんどなし
9809 long	7-3	男	26	脱水 ＜脱水＞	軽度	881	500	回復	関連の可能性あり
				左第 5 中足骨頸部骨折 ＜足骨折＞	中等度	881	500	回復	関連がほとんどなし
9809 long	7-4	男	38	感冒 ＜鼻咽頭炎＞	中等度	1433	400	回復	関連なし
9809 long	8-1	男	28	左下肢深部静脈血栓症 ＜深部静脈血栓症＞	高度	336	300	軽快	おそらく関連あり
9809 long	8-3	女	19	下痢 ＜胃腸炎＞	中等度	224	0 ^{c)}	回復	関連なし
				急性胃腸炎 ＜胃腸炎＞	中等度	224	0 ^{c)}	回復	関連なし
				食欲不振 ＜胃腸炎＞	中等度	226	0 ^{c)}	回復	関連なし
9809 long	10-3	女	49	心筋梗塞 ＜心筋梗塞＞	高度	223	400	軽快	関連なし
9809 long	17-3	男	43	突然の転倒発作による頭部裂傷 ＜皮膚裂傷＞	中等度	236	400	回復	関連の可能性あり
9809 long	19-1	女	50	クモ膜下出血 ＜くも膜下出血＞	高度	249	400	回復	関連がほとんどなし
9809 long	21-2	男	31	上気道炎 ＜上気道感染＞	中等度	140	400	回復	関連なし
9809 long	23-2	女	34	二次性全般化を伴う部分発作 ＜てんかん＞	高度	753	500	回復	関連がほとんどなし
9809 long	31-4	女	37	うつ症状（病因鑑別診断 のための入院） ＜うつ病＞	中等度	693	600	回復	関連なし

a) 9407 試験移行日を起算日とした。

b) 9809 試験における投与開始日を起算日とした。

c) 投与終了日以降に発現した有害事象。

d) 「消失」と「回復」ならびに「不変」と「未回復」は同義であり、9809 試験以降「回復」、「未回復」と表記を変更した。

e) 因果関係判定が複数回なされている場合には、治験薬との関連性が最も高い判定を優先した。

表 2.7.4.2.1.3-1 重篤な有害事象発現症例一覧（国内臨床試験、つづき）

試験 No.	症例 No.	性別	年齢	有害事象名 上段：医師記載語 ＜下段：MedDRA/J 基本語＞	程度	発現日 (日目)	発現時 用量 (mg/日)	転帰 ^{d)}	因果関係 ^{e)}
9809 long	32-3	男	52	発作頻発 ＜てんかん＞	中等度	141	400	回復	関連なし
				痔核手術 ＜痔核手術＞	中等度	212	500	回復	関連なし
				右足関節両踝骨折 ＜足関節部骨折＞	中等度	1153	400	回復	関連なし
				頭頂部裂傷 ＜皮膚裂傷＞	軽度	1257	400	回復	関連なし
9809 long	35-1	女	28	錯乱 ＜錯乱状態＞	高度	771	0 ^{c)}	軽快	関連なし
				妄想 ＜妄想＞	高度	771	0 ^{c)}	軽快	関連なし
				拒食 ＜拒食＞	高度	767	0 ^{c)}	回復	関連なし
				幻覚 ＜幻覚＞	高度	771	0 ³⁾	軽快	関連なし
				精神症状の悪化（幻聴） ＜幻聴＞	高度	771	0 ^{c)}	軽快	関連なし
9809 long	37-1	男	50	痔核の根治手術 ＜痔核手術＞	中等度	483	200	回復	関連なし
9809 long	43-2	女	35	発作の増悪 ＜てんかん＞	高度	130	400	回復	関連の可能性あり
				発作の増悪 ＜てんかん＞	高度	225	300	回復	関連の可能性あり
				気管支喘息 ＜喘息＞	高度	229	300	回復	関連なし
				発作の増悪 ＜てんかん＞	中等度	399	200	回復	関連なし
9809 long	43-3	女	53	左肩腱板損傷 ＜肩回旋筋腱板症候群＞	高度	266	500	回復	関連なし
9809 long	44-1	女	32	幻覚 ＜幻覚＞	中等度	518	600	回復	関連なし
				不穏 ＜落ち着きのなさ＞	中等度	518	600	回復	関連なし
				幻覚 ＜幻覚＞	中等度	623	600	回復	関連なし
				不穏 ＜落ち着きのなさ＞	軽度	623	600	回復	関連なし
9809 long	49-2	女	23	口唇下顎部裂傷 ＜皮膚裂傷＞	中等度	425	400	回復	関連なし
9809 long	50-3	女	47	細菌性肺炎 ＜細菌性肺炎＞	高度	331	300	回復	関連なし
9809 long	54-2	男	42	左鎖骨骨折 ＜鎖骨骨折＞	中等度	383	600	回復	関連なし
9809 long	56-1	女	24	幻聴の悪化 ＜幻聴＞	中等度	138	200	軽快	おそらく関連あり
9809 long	59-3	男	18	感染性腸炎の悪化 ＜感染性腸炎＞	高度	584	600	回復	関連なし

a) 9407 試験移行日を起算日とした。

b) 9809 試験における投与開始日を起算日とした。

c) 投与終了日以降に発現した有害事象。

d) 「消失」と「回復」ならびに「不変」と「未回復」は同義であり、9809 試験以降「回復」、「未回復」と表記を変更した。

e) 因果関係判定が複数回なされている場合には、治験薬との関連性が最も高い判定を優先した。

2) 海外臨床試験

海外臨床試験において、死亡以外の重篤な有害事象（プラセボ投与例を除く）は15例で計17件報告された（表2.7.4.2.1.3-2）。そのうちトピラマートとの因果関係が否定できないと判定された重篤な有害事象は、10例に12件認められた。

表 2.7.4.2.1.3-2 重篤な有害事象発現症例一覧（海外臨床試験）

試験 No.	症例 No.	性別	年齢	有害事象名 MedDRA/J 基本語	程度 ^{a)}	発現日 (日目)	発現時 用量 (mg/日)	転帰	因果関係
YD	024002	男	59	脳血管障害	軽度	53	400	回復	関連なし
YD	024003	男	45	人格障害	高度	33	400	未回復	関連なし
YE	041003	女	44	損傷	高度	51	600	回復	関連なし
YE	030014	男	25	腹痛	軽度	35	600	未回復	関連の可能性あり
YE	039003	男	58	呼吸困難	中等度	8	200	回復	関連の可能性あり
YKT	012007	男	38	損傷	高度	393 ^{b)}	1000	未回復	関連なし
YKT	021006	男	44	基底細胞癌	中等度	726 ^{b)}	1600	未回復	関連がほとんどなし
YKT	025009	男	47	昏睡	高度	343 ^{b)}	800	未回復	関連の可能性あり
YKT	027007	女	32	妄想症	高度	524 ^{b)}	1100	未回復	関連の可能性あり
YKT	027008	男	24	うつ病	中等度	718 ^{b)}	900	未回復	関連の可能性あり
				自殺企図	高度	726 ^{b)}	900	回復	関連の可能性あり
YKT	027011	男	21	うつ病	中等度	359 ^{b)}	400	未回復	関連の可能性あり
YKT	030001	女	33	自殺企図	高度	236 ^{b)}	700	回復	関連の可能性あり
YKT	114005	男	56	うつ病	高度	462 ^{b)}	700	未回復	関連の可能性あり
				自殺企図	高度	482 ^{b)}	700	未回復	関連の可能性あり
YKP	017005	男	40	損傷	高度	1347	300	未回復	関連なし
YKP	023005	男	26	人格障害	中等度	778	1300 ^{c)}	未回復	関連の可能性あり

a) 程度判定が複数回なされている場合には、最も重症度の高い判定を優先した。

b) YD, YE 試験における投与日数を含めない。YKT および YKP 試験における投与日数で、中止後の漸減を含む。

c) 発現日当日に、トピラマート 1100mg/日に減量。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

投与中止に至った有害事象、および海外においてトピラマートに特徴的な副作用として報告されている体重減少と腎・尿路結石²⁶⁾は、特に重要な有害事象と考え、その詳細を本項に示した。

1. 投与中止に至った有害事象

1) 国内臨床試験

(1) 中止に至った有害事象発現頻度

国内臨床試験における、本剤の投与中止に至った有害事象の種類と発現頻度について表 2.7.4.2.1.4.1-1 に示した。

投与中止に至った有害事象は、303 例中 70 例（23.1%）に認められた。

器官別大分類では、「精神障害」が 303 例中 41 例（13.5%）と最も多く、次いで「神経系障害」24 例（7.9%）、「全身障害および投与局所様態」13 例（4.3%）などであった。一方、基本語では、「傾眠」が 303 例中 15 例（5.0%）と最も多く、次いで「倦怠感」9 例（3.0%）、「感覚減退」、「精神的機能障害」、「幻覚」が各 6 例（2.0%）などであった。

表 2.7.4.2.1.4.1-1 中止に至った有害事象発現頻度（国内臨床試験）

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)
	対象例数	303	—
	発現例数	70	23.1
心臓障害		1	0.3
	動悸	1	0.3
眼障害		1	0.3
	眼の異常感	1	0.3
胃腸障害		5	1.7
	便秘	1	0.3
	悪心	3	1.0
	口の感覚鈍麻	1	0.3
全身障害および投与局所様態		13	4.3
	無力症	1	0.3
	胸痛	1	0.3
	溺死	1	0.3
	疲労	1	0.3
	熱感	1	0.3
	倦怠感	9	3.0
	発熱	1	0.3
傷害、中毒および処置合併症		1	0.3
	腹部損傷	1	0.3

9204、9305、9406、9407：処置に「中止」という言葉が含まれている。

9809、9809 long：処置として「4. 治験薬中止」が選択されている。

以上に該当する有害事象を抽出。

表 2.7.4.2.1.4.1-1 中止に至った有害事象発現頻度（国内臨床試験、つづき）

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)
	対象例数	303	—
	発現例数	70	23.1
臨床検査		5	1.7
	血中塩化物増加	1	0.3
	体重減少	3	1.0
	血中アルカリホスファターゼ増加	1	0.3
代謝および栄養障害		3	1.0
	代謝性アシドーシス	2	0.7
	口渇	1	0.3
筋骨格系および結合組織障害		1	0.3
	筋骨格硬直	1	0.3
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)		1	0.3
	肝の悪性新生物	1	0.3
神経系障害		24	7.9
	運動緩慢	1	0.3
	協調運動異常	1	0.3
	注意力障害	1	0.3
	浮動性めまい	5	1.7
	体位性めまい	1	0.3
	てんかん	1	0.3
	加速歩行	1	0.3
	頭痛	3	1.0
	知覚過敏	1	0.3
	筋緊張亢進	1	0.3
	感覚減退	6	2.0
	判断力低下	1	0.3
	精神的機能障害	6	2.0
	くも膜下出血	1	0.3
	振戦	1	0.3
	計算力障害	1	0.3

9204、9305、9406、9407：処置に「中止」という言葉が含まれている。

9809、9809 long：処置として「4. 治験薬中止」が選択されている。

以上に該当する有害事象を抽出。

表 2.7.4.2.1.4.1-1 中止に至った有害事象発現頻度（国内臨床試験、つづき）

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)
	対象例数	303	—
	発現例数	70	23.1
精神障害		41	13.5
	激越	1	0.3
	無食欲および大食症候群	5	1.7
	不安	2	0.7
	妄想	4	1.3
	離人症	1	0.3
	抑うつ気分	2	0.7
	うつ病	3	1.0
	不快気分	1	0.3
	幻覚	6	2.0
	関連念慮	1	0.3
	易刺激性	3	1.0
	記憶障害	4	1.3
	悪夢	1	0.3
	記憶錯誤	1	0.3
	被害妄想	1	0.3
	傾眠	15	5.0
	自殺企図	1	0.3
	思考異常	1	0.3
	精神緩慢	1	0.3
	自傷行動	2	0.7
	妄想性障害、被害型	1	0.3
	てんかん精神病	1	0.3
	精神症状	1	0.3
	適応障害	1	0.3
	精神病性障害	1	0.3
腎および尿路障害		1	0.3
	頻尿	1	0.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害		2	0.7
	呼吸困難	1	0.3
	過換気	1	0.3
皮膚および皮下組織障害		1	0.3
	ざ瘡	1	0.3
血管障害		1	0.3
	深部静脈血栓症	1	0.3

9204、9305、9406、9407：処置に「中止」という言葉が含まれている。

9809、9809 long：処置として「4. 治験薬中止」が選択されている。

以上に該当する有害事象を抽出。

(2) 中止に至った副作用発現頻度

国内臨床試験における、本剤の投与中止に至った副作用の種類と発現頻度について表 2.7.4.2.1.4.1-2 に示した。

投与中止に至った副作用は、303 例中 62 例（20.5%）に認められた。

器官別大分類では、「精神障害」が 303 例中 38 例（12.5%）と最も多く、次いで「神経系障害」21 例（6.9%）、「全身障害および投与局所様態」12 例（4.0%）などであった。一方、基本語では、「傾眠」が 303 例中 15 例（5.0%）と最も多く、次いで「倦怠感」9 例（3.0%）、「感覚減退」6 例（2.0%）などであった。

表 2.7.4.2.1.4.1-2 中止に至った副作用発現頻度（国内臨床試験）

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)
	対象例数	303	—
	発現例数	62	20.5
心臓障害		1	0.3
	動悸	1	0.3
眼障害		1	0.3
	眼の異常感	1	0.3
胃腸障害		5	1.7
	便秘	1	0.3
	悪心	3	1.0
	口の感覚鈍麻	1	0.3
全身障害および投与局所様態		12	4.0
	無力症	1	0.3
	胸痛	1	0.3
	疲労	1	0.3
	熱感	1	0.3
	倦怠感	9	3.0
	発熱	1	0.3
傷害、中毒および処置合併症		1	0.3
	腹部損傷	1	0.3
臨床検査		5	1.7
	血中塩化物増加	1	0.3
	体重減少	3	1.0
	血中アルカリホスファターゼ増加	1	0.3
代謝および栄養障害		3	1.0
	代謝性アシドーシス	2	0.7
	口渇	1	0.3
筋骨格系および結合組織障害		1	0.3
	筋骨格硬直	1	0.3

9204、9305、9406、9407：処置に「中止」という言葉が含まれている。

9809、9809 long：処置として「4. 治験薬中止」が選択されている。

以上に該当する有害事象を抽出。

表 2.7.4.2.1.4.1-2 中止に至った副作用発現頻度（国内臨床試験、つづき）

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)
	対象例数	303	—
	発現例数	62	20.5
神経系障害		21	6.9
	運動緩慢	1	0.3
	協調運動異常	1	0.3
	浮動性めまい	5	1.7
	体位性めまい	1	0.3
	加速歩行	1	0.3
	頭痛	3	1.0
	知覚過敏	1	0.3
	筋緊張亢進	1	0.3
	感覚減退	6	2.0
	判断力低下	1	0.3
	精神的機能障害	4	1.3
	くも膜下出血	1	0.3
	振戦	1	0.3
精神障害		38	12.5
	激越	1	0.3
	無食欲および大食症候群	5	1.7
	不安	2	0.7
	妄想	2	0.7
	離人症	1	0.3
	抑うつ気分	2	0.7
	うつ病	3	1.0
	不快気分	1	0.3
	幻覚	3	1.0
	関連念慮	1	0.3
	易刺激性	3	1.0
	記憶障害	4	1.3
	悪夢	1	0.3
	記憶錯誤	1	0.3
	被害妄想	1	0.3
	傾眠	15	5.0
	自殺企図	1	0.3
	思考異常	1	0.3
	精神緩慢	1	0.3
	自傷行動	2	0.7
	妄想性障害、被害型	1	0.3
	てんかん精神病	1	0.3
	精神症状	1	0.3
	適応障害	1	0.3
	精神病性障害	1	0.3
腎および尿路障害		1	0.3
	頻尿	1	0.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害		2	0.7
	呼吸困難	1	0.3
	過換気	1	0.3
血管障害		1	0.3
	深部静脈血栓症	1	0.3

9204、9305、9406、9407：処置に「中止」という言葉が含まれている。

9809、9809 long：処置として「4. 治験薬中止」が選択されている。

以上に該当する副作用を抽出。

2) 海外臨床試験

(1) 中止に至った有害事象発現頻度

海外臨床試験における、本剤の投与中止に至った有害事象の種類と発現頻度について表 2.7.4.2.1.4.1-3 に示した。

投与中止に至った有害事象は、349 例中 74 例 (21.2%) に認められた。

器官別大分類では、「精神障害」が 349 例中 51 例 (14.6%) と最も多く、次いで「神経系障害」23 例 (6.6%)、「眼障害」9 例 (2.6%)、「全身障害および投与局所様態」7 例 (2.0%) などであった。一方、基本語では、「精神運動制止遅滞」、「傾眠」がそれぞれ 349 例中 11 例 (3.2%) で最も多く、次いで「浮動性めまい」8 例 (2.3%)、「失調」、「錯乱状態」、「記憶障害」、「神経過敏」各 7 例 (2.0%) などであった。

表 2.7.4.2.1.4.1-3 中止に至った有害事象発現頻度（海外臨床試験）

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)
	対象例数	349	—
	発現例数	74	21.2
耳および迷路障害		1	0.3
	耳鳴	1	0.3
眼障害		9	2.6
	複視	4	1.1
	虹彩炎	1	0.3
	散瞳	1	0.3
	近視	1	0.3
	視覚障害	2	0.6
胃腸障害		6	1.7
	腹痛	1	0.3
	下痢	1	0.3
	悪心	5	1.4
	嘔吐	2	0.6
全身障害および投与局所様態		7	2.0
	無力症	1	0.3
	胸痛	1	0.3
	死亡	2	0.6
	疲労	1	0.3
	倦怠感	1	0.3
	治療効果増強	1	0.3
肝胆道系障害		1	0.3
	肝炎	1	0.3
傷害、中毒および処置合併症		1	0.3
	損傷	1	0.3
臨床検査		5	1.4
	体重減少	5	1.4
筋骨格系および結合組織障害		2	0.6
	背部痛	2	0.6
神経系障害		23	6.6
	失行症	1	0.3
	失調	7	2.0
	昏睡	1	0.3

処置に” DRUG STOPPED PERMANENT” という言葉が含まれている有害事象を抽出

表 2.7.4.2.1.4.1-3 中止に至った有害事象発現頻度（海外臨床試験、つづき）

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)
		対象例数	—
	発現例数	74	21.2
神経系障害（つづき）	痙攣	2	0.6
	協調運動異常	3	0.9
	浮動性めまい	8	2.3
	味覚異常	1	0.3
	頭痛	6	1.7
	不随意性筋収縮	1	0.3
	錯感覚	4	1.1
	会話障害	5	1.4
	振戦	3	0.9
	回転性眩暈	1	0.3
精神障害		51	14.6
	感情障害	5	1.4
	攻撃性	2	0.6
	激越	1	0.3
	無食欲および大食症候群	3	0.9
	不安	3	0.9
	無感情	2	0.6
	錯乱状態	7	2.0
	うつ病	5	1.4
	注意力障害	1	0.3
	多幸気分	1	0.3
	幻覚	1	0.3
	不眠症	1	0.3
	記憶障害	7	2.0
	神経過敏	7	2.0
	人格障害	4	1.1
	精神運動制止遅滞	11	3.2
	傾眠	11	3.2
	自殺企図	2	0.6
	感情不安定	2	0.6
	認知障害	6	1.7
	コミュニケーション障害	5	1.4
	勃起不全	1	0.3
腎および尿路障害		4	1.1
	血尿	1	0.3
	腎結石症	2	0.6
	尿失禁	1	0.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1	0.3
	呼吸困難	1	0.3
皮膚および皮下組織障害		3	0.9
	脱毛症	1	0.3
	多汗症	1	0.3
	そう痒症	1	0.3
	発疹	1	0.3
血管障害		2	0.6
	肺塞栓症	1	0.3
	血管痙攣	1	0.3

処置に” DRUG STOPPED PERMANENT” という言葉が含まれている有害事象を抽出

(2) 中止に至った副作用発現頻度

海外臨床試験における、本剤の投与中止に至った副作用の種類と発現頻度について表 2.7.4.2.1.4.1-4 に示した。

投与中止に至った副作用は、349 例中 71 例（20.3%）に認められた。

器官別大分類では、「精神障害」が 349 例中 50 例（14.3%）と最も多く、次いで「神経系障害」23 例（6.6%）、「眼障害」8 例（2.3%）、「全身障害および投与局所様態」7 例（2.0%）などであった。一方、基本語では、「精神運動制止遅滞」、「傾眠」がそれぞれ 349 例中 11 例（3.2%）で最も多く、次いで「浮動性めまい」8 例（2.3%）、「失調」、「錯乱状態」、「記憶障害」、「神経過敏」各 7 例（2.0%）などであった。

表 2.7.4.2.1.4.1-4 中止に至った副作用発現頻度（海外臨床試験）

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)
	対象例数	349	—
	発現例数	71	20.3
耳および迷路障害		1	0.3
	耳鳴	1	0.3
眼障害		8	2.3
	複視	3	0.9
	虹彩炎	1	0.3
	散瞳	1	0.3
	近視	1	0.3
	視覚障害	2	0.6
胃腸障害		6	1.7
	腹痛	1	0.3
	下痢	1	0.3
	悪心	5	1.4
	嘔吐	2	0.6
全身障害および投与局所様態		7	2.0
	無力症	1	0.3
	胸痛	1	0.3
	死亡	2	0.6
	疲労	1	0.3
	倦怠感	1	0.3
	治療効果増強	1	0.3
臨床検査		5	1.4
	体重減少	5	1.4
筋骨格系および結合組織障害		2	0.6
	背部痛	2	0.6
神経系障害		23	6.6
	失行症	1	0.3
	失調	7	2.0
	昏睡	1	0.3
	痙攣	2	0.6
	協調運動異常	3	0.9
	浮動性めまい	8	2.3
	味覚異常	1	0.3
	頭痛	6	1.7
	不随意性筋収縮	1	0.3

処置に”DRUG STOPPED PERMANENT”という言葉が含まれている副作用を抽出

表 2.7.4.2.1.4.1-4 中止に至った副作用発現頻度（海外臨床試験、つづき）

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)
	対象例数	349	—
	発現例数	71	20.3
神経系障害（つづき）	錯感覚	4	1.1
	会話障害	5	1.4
	振戦	3	0.9
	回転性眩暈	1	0.3
精神障害		50	14.3
	感情障害	5	1.4
	攻撃性	2	0.6
	激越	1	0.3
	無食欲および大食症候群	3	0.9
	不安	3	0.9
	無感情	2	0.6
	錯乱状態	7	2.0
	うつ病	5	1.4
	注意力障害	1	0.3
	多幸気分	1	0.3
	幻覚	1	0.3
	不眠症	1	0.3
	記憶障害	7	2.0
	神経過敏	7	2.0
	人格障害	3	0.9
	精神運動制止遅滞	11	3.2
	傾眠	11	3.2
	自殺企図	2	0.6
	感情不安定	2	0.6
	認知障害	6	1.7
	コミュニケーション障害	5	1.4
	勃起不全	1	0.3
腎および尿路障害		4	1.1
	血尿	1	0.3
	腎結石症	2	0.6
	尿失禁	1	0.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1	0.3
	呼吸困難	1	0.3
皮膚および皮下組織障害		3	0.9
	脱毛症	1	0.3
	多汗症	1	0.3
	そう痒症	1	0.3
	発疹	1	0.3
血管障害		2	0.6
	肺塞栓症	1	0.3
	血管痙攣	1	0.3

処置に” DRUG STOPPED PERMANENT” という言葉が含まれている副作用を抽出

2. 体重減少

1) 国内臨床試験

国内臨床試験において、体重減少は 303 例中 90 例（29.7%）に認められた。いずれも程度は「軽度」または「中等度」で、「高度」と判定されるものはなかった（2.7.4.2.1.1.2 成人てんかん患者に対する安全性評価 参照）。

本剤との因果関係が否定できないと判定された体重減少は、303 例中 75 例（24.8%）に認められた。発現時期別でみると、投与 1 ヶ月目までに体重減少が発現していた例数は 75 例中 9 例（12.0%）、投与 6 ヶ月目までに発現していた例数は 75 例中 44 例（58.7%）であった（表 2.7.4.2.1.4.2-1）。

また体重減少の発現により、投与中止に至った症例は 3 例であり、いずれも本剤投与中止後、回復傾向が認められた（表 2.7.4.2.1.4.2-2）。

表 2.7.4.2.1.4.2-1 体重減少の初回発現時期（副作用、国内臨床試験）

器官別大分類／基本語	発現例数	発現率 (%)	発現日 day ^{a)}						
			1D	2D-7D	1W-1M	1M-6M	6M-12M	1Y-2Y	2Y-
対象例数 ^{b)}	303	—	303	301	293	274	168	128	98
臨床検査									
体重減少	75	24.8	1	0	8	35	20	9	2

day：発現日－投与開始日+1

a) 1D：day=1、2D-7D：2≤day≤7、1W-1M：8≤day≤30、1M-6M：31≤day≤182、6M-12M：183≤day≤365、1Y-2Y：366≤day≤730、2Y-：day≥731

b) 投与日数(day：投与終了日－投与開始日+1)がその期間にかかった例数

表 2.7.4.2.1.4.2-2 体重減少により、投与中止に至った症例一覧（国内臨床試験）

試験 No.	症例No.	性別	年齢	有害事象名 MedDRA/J 基本語	程度	発現日 (日 月)	発現時 用量 (mg/日)	転帰 ^{a)}	因果関係
9204	404	女	21	体重減少	中等度	28	300	体重漸増	関連あり
9406	6-1	男	38	体重減少	中等度	56	200	消失	関連あり
9809 long	11-3	男	47	体重減少	軽度	204	200	回復	関連の可能性あり

9204、9305、9406、9407：処置に「中止」という言葉が含まれている。

9809、9809 long：処置として「4. 治験薬中止」が選択されている。

以上に該当する有害事象（体重減少）を抽出。

a) 「消失」と「回復」は同義であり、9809 試験以降「回復」と表記を変更した。

2) 海外臨床試験

海外臨床試験において、体重減少は349例中70例(20.1%)に認められた。程度は、「軽度」から「中等度」のものがほとんどであったが、70例中6例は「高度」と判定された(2.7.4.2.1.1.2 成人てんかん患者に対する安全性評価 参照)。

本剤との因果関係が否定できないと判定された体重減少は、349例中67例(19.2%)に認められた。発現時期別でみると、投与1ヵ月目までに体重減少が発現していた例数は67例中11例(16.4%)、投与6ヵ月目までに発現していた例数は67例中36例(53.7%)であった(表2.7.4.2.1.4.2-3)。

表 2.7.4.2.1.4.2-3 体重減少の初回発現時期(副作用、海外臨床試験)

器官別大分類／基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現日 day ^{a)}						
			1D	2D- 7D	1W- 1M	1M- 6M	6M- 12M	1Y- 2Y	2Y-
対象例数 ^{b)}	349	—	349	346	340	326	272	223	158
臨床検査									
体重減少	67	19.2	3	1	7	25	17	9	5

day : 発現日－投与開始日+1

a) 1D : day=1、2D-7D : $2 \leq \text{day} \leq 7$ 、1W-1M : $8 \leq \text{day} \leq 30$ 、1M-6M : $31 \leq \text{day} \leq 182$ 、
6M-12M : $183 \leq \text{day} \leq 365$ 、1Y-2Y : $366 \leq \text{day} \leq 730$ 、2Y- : day ≥ 731

b) 投与日数(day : 投与終了日－投与開始日+1)がその期間にかかった例数

3. 腎・尿路結石

1) 国内臨床試験

国内臨床試験において、腎・尿路結石は8例11件に認められた（表2.7.4.2.1.4.3-1）。いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。腎・尿路結石発現により、中止に至った症例はなかった。程度は「軽度」または「中等度」で、「高度」と判定されるものはなかった。なお総症例数に占める腎・尿路結石の発現例数の割合は、2.6%（303例中8例）であった。

表 2.7.4.2.1.4.3-1 腎・尿路結石の発現症例一覧（国内臨床試験）

試験 No.	症例 No.	性別	年齢	有害事象名 上段：医師記載語 <下段：MedDRA/J基本語>	程度	発現日 (日 月)	発現時 用量 (mg/日)	処置	転帰 ^{d)}	因果関係 ^{e)}
9407	3-L3	男	15	左尿管結石 <尿管結石>	中等度	1583 ^{a)}	600	他科受診 処置薬投与	消失	関連あり
				左腎結石 <腎結石症>	中等度	3127 ^{a)}	600	他院にて ESWL施行 他科受診	軽快	関連あり
				左尿管結石 <尿管結石>	中等度	3436 ^{a)}	600	他院にて ESWL施行 他科受診	消失	関連あり
9407	20-1L	男	31	尿路結石 <尿管結石>	中等度	284 ^{a)}	200	治験薬投与 一時中断 処置薬投与	消失	関連不明
9407	13-5L	女	22	腎結石の悪化 <腎結石症>	軽度	608 ^{a)}	600	処置なし	不変	関連の疑いあり
9407	16-1L	男	24	腎結石(エコー上) <腎結石症>	軽度	785 ^{a)}	600	治験薬減量	消失	関連の疑いあり
				腎結石(エコー所見) <腎結石症>	軽度	1880 ^{a)}	400	処置なし	消失	関連の疑いあり
9809 9809 long	3-2	女	31	尿路結石 <尿管結石>	軽度	136 ^{b)}	300	処置なし	未回復 ^{c)}	おそらく 関連あり
9809 long	3-4	男	46	腎結石の疑い <腎結石症>	軽度	743	500	処置なし	回復	関連の可能性あり
9809 long	7-4	男	38	尿路結石の疑い <尿管結石>	軽度	1267	400	処置なし	回復	おそらく 関連あり
9809 long	43-2	女	35	腎微小結石の疑い <腎結石症>	軽度	336	300	処置なし	回復	関連の可能性あり

a) 9407 試験移行日を起算日とした。

b) 9809 試験における投与開始日を起算日とした。

c) 試験継続中。

d) 「消失」と「回復」ならびに「不変」と「未回復」は同義であり、9809 試験以降「回復」、「未回復」と表記を変更した。

e) 因果関係判定が複数回なされている場合には、治験薬との関連性が最も高い判定を優先した。

2) 海外臨床試験

海外臨床試験において、腎・尿路結石は10例11件に認められた(表2.7.4.2.1.4.3-2)。
いずれもトピラマートとの因果関係は否定されなかった。「高度」と判定された症例は、
4例であったが、いずれも回復した。なお総症例数に占める腎・尿路結石の発現例数の割合は、2.9% (349例中10例) であった。

表 2.7.4.2.1.4.3-2 腎・尿路結石の発現症例一覧 (海外臨床試験)

試験 No.	症例No.	性別	年齢	有害事象名 (MedDRA/J 基本語)	程度 ^{b)}	発現日 ^{c)} (日付)	発現時 用量 (mg/日)	転帰	因果関係
YD	021002 ^{a)}	男	20	腎結石症	中等度	112	400	未回復	関連の可能性あり
YKT	012007	男	38	腎結石症	軽度	439	1000	未回復	関連の可能性あり
YKT	013006	男	34	腎結石症	高度	137	800	回復	おそらく関連あり
YKT	014009	男	37	腎結石症	高度	17	300	回復	関連の可能性あり
YKT	017021	男	32	腎結石症	高度	294	1000	回復	おそらく関連あり
YKT	017022	男	40	腎結石症	中等度	953	800	未回復	おそらく関連あり
YKT	021015 ^{a)}	男	37	腎結石症	高度	893	1600	回復	関連の可能性あり
YKT	024001	男	34	腎結石症	中等度	561	900	未回復	関連の可能性あり
YKT	031005	男	43	腎結石症	中等度	1066	800	回復	関連の可能性あり
YKP	017005	男	40	腎結石症	軽度	225	200	回復	関連の可能性あり
				腎結石症	中等度	1155	300	回復	おそらく関連あり

a) 発現日がトピラマート投与終了日以降の症例(計2例)であるため、当該事象は有害事象の集計には含まれない。

b) 程度判定が複数回なされている場合には、最も重症度の高い判定を優先した。

c) YD, YE 試験における投与日数を含めない。YKT および YKP 試験における投与日数で、中止後の漸減を含む。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別の有害事象の解析

国内および海外臨床試験において発現した有害事象（治験薬との因果関係を問わない）、または副作用（治験薬との因果関係が否定できない有害事象）について、MedDRA/Jの器官別大分類によって集計、検討を行った。

1. 国内臨床試験

1) 有害事象発現頻度

器官別大分類ごとの有害事象発現例数について表 2.7.4.2.1.5-1 に示した。

有害事象は、国内臨床試験全体で 303 例中 246 例（81.2%）に認められた。

器官別大分類では、「精神障害」が 303 例中 167 例（55.1%）と最も多く、次いで「臨床検査」156 例（51.5%）、「神経系障害」149 例（49.2%）、「胃腸障害」115 例（38.0%）などであった。

表 2.7.4.2.1.5-1 器官別大分類ごとの有害事象発現頻度（国内臨床試験）

器官別大分類	9204		9305		9406		9407		9809		9809 long		国内全体 ^{a)}				
	発現	発現率	発現	発現率	発現	発現率	発現	発現率	発現	発現率	発現	発現率	発現	発現率	程度		
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	軽度	中等度	高度
対象例数	38	—	18	—	122	—	58	—	62	—	125	—	303	—	—	—	—
発現例数	15	39.5	10	55.6	82	67.2	52	89.7	59	95.2	125	100	246	81.2	107	113	26
血液およびリンパ系障害	0	0.0	0	0.0	4	3.3	9	15.5	8	12.9	34	27.2	45	14.9	41	4	0
心臓障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.4	2	3.2	8	6.4	10	3.3	9	0	1
耳および迷路障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.4	4	6.5	17	13.6	19	6.3	16	3	0
内分泌障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0
眼障害	0	0.0	0	0.0	7	5.7	11	19.0	10	16.1	57	45.6	71	23.4	62	9	0
胃腸障害	1	2.6	1	5.6	8	6.6	24	41.4	30	48.4	85	68.0	115	38.0	95	20	0
全身障害および投与局所状態	3	7.9	0	0.0	13	10.7	17	29.3	14	22.6	61	48.8	90	29.7	72	15	3
肝胆道系障害	0	0.0	0	0.0	1	0.8	3	5.2	0	0.0	2	1.6	6	2.0	3	2	1
免疫系障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0	0
感染症および寄生虫症	0	0.0	0	0.0	7	5.7	25	43.1	25	40.3	86	68.8	114	37.6	97	15	2
傷害、中毒および処置合併症	0	0.0	0	0.0	1	0.8	17	29.3	8	12.9	46	36.8	63	20.8	36	23	4
臨床検査	2	5.3	2	11.1	37	30.3	33	56.9	32	51.6	98	78.4	156	51.5	130	23	3
代謝および栄養障害	0	0.0	0	0.0	4	3.3	8	13.8	4	6.5	15	12.0	26	8.6	25	1	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0.0	0	0.0	2	1.6	11	19.0	9	14.5	44	35.2	57	18.8	49	7	1
良生、悪生および原因不明の病状 (腫瘍およびポリープを含む)	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	1.7	0	0.0	3	2.4	5	1.7	4	0	1
神経系障害	9	23.7	4	22.2	24	19.7	31	53.4	34	54.8	92	73.6	149	49.2	99	47	3
精神障害	6	15.8	4	22.2	43	35.2	29	50.0	34	54.8	101	80.8	167	55.1	103	56	8
腎および尿路障害	1	2.6	0	0.0	1	0.8	8	13.8	4	6.5	21	16.8	30	9.9	27	3	0
生殖系および乳房障害	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	1.7	2	3.2	12	9.6	14	4.6	12	2	0
呼吸器、胸膜および縦隔障害	0	0.0	1	5.6	2	1.6	16	27.6	15	24.2	63	50.4	81	26.7	76	4	1
皮膚および皮下組織障害	0	0.0	0	0.0	3	2.5	12	20.7	11	17.7	53	42.4	68	22.4	61	7	0
社会環境	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0
外科および内科処置	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	2.4	3	1.0	1	2	0
血管障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	5	8.6	2	3.2	12	9.6	17	5.6	16	0	1

a) 複数の試験にまたがる被験者の重複は排除する。

2) 副作用発現頻度

器官別大分類ごとの副作用発現例数について表 2.7.4.2.1.5-2 に示した。

副作用は、国内臨床試験全体で 303 例中 228 例（75.2%）に認められた。

器官別大分類では、「臨床検査」が 145 例（47.9%）と最も多く、次いで「精神障害」134 例（44.2%）、「神経系障害」107 例（35.3%）、「全身障害および投与局所様態」44 例（14.5%）、「胃腸障害」42 例（13.9%）などであった。

国内臨床試験全体で「高度」の副作用が発現した症例数は 16 例であり、「精神障害」が 8 例と最も多かった。

表 2.7.4.2.1.5-2 器官別大分類ごとの副作用発現頻度（国内臨床試験）

器官別大分類	9204		9305		9406		9407		9809		9809 long		国内全体 ^{a)}				
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	程度		
															軽度	中等度	高度
対象例数	38	—	18	—	122	—	58	—	62	—	125	—	303	—	—	—	—
発現例数	13	34.2	7	38.9	70	57.4	42	72.4	50	80.6	122	97.6	228	75.2	128	84	16
血液およびリンパ系障害	0	0.0	0	0.0	4	3.3	2	3.4	0	0.0	5	4.0	10	3.3	9	1	0
心臓障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.6	5	4.0	6	2.0	6	0	0
耳および迷路障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	4.8	9	7.2	9	3.0	7	2	0
眼障害	0	0.0	0	0.0	5	4.1	3	5.2	6	9.7	28	22.4	34	11.2	26	8	0
胃腸障害	0	0.0	1	5.6	2	1.6	4	6.9	10	16.1	35	28.0	42	13.9	33	9	0
全身障害および投与局所様態	2	5.3	0	0.0	12	9.8	2	3.4	10	16.1	29	23.2	44	14.5	29	13	2
肝胆道系障害	0	0.0	0	0.0	1	0.8	3	5.2	0	0.0	1	0.8	5	1.7	2	2	1
感染症および寄生虫症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0.0	0	0.0	1	0.8	3	5.2	0	0.0	2	1.6	5	1.7	1	3	1
臨床検査	2	5.3	2	11.1	37	30.3	30	51.7	26	41.9	89	71.2	145	47.9	124	19	2
代謝および栄養障害	0	0.0	0	0.0	3	2.5	5	8.6	3	4.8	13	10.4	21	6.9	21	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	2	3.2	11	8.8	12	4.0	8	4	0
良性悪性および原因不明の新生物 (腫瘍およびポリープを含む)	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	1	0.8	2	0.7	1	1	0
神経系障害	8	21.1	2	11.1	19	15.6	13	22.4	29	46.8	72	57.6	107	35.3	68	36	3
精神障害	5	13.2	3	16.7	36	29.5	12	20.7	29	46.8	85	68.0	134	44.2	82	44	8
腎および尿路障害	1	2.6	0	0.0	0	0.0	4	6.9	2	3.2	9	7.2	14	4.6	11	3	0
生殖系および乳房障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.2	4	3.2	4	1.3	4	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	1	5.6	0	0.0	1	1.7	4	6.5	8	6.4	10	3.3	7	3	0
皮膚および皮下組織障害	0	0.0	0	0.0	1	0.8	2	3.4	1	1.6	14	11.2	17	5.6	15	2	0
血管障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	6	4.8	7	2.3	6	0	1

a) 複数の試験にまたがる被験者の重複は排除する。

3) 発現時期別の有害事象

器官別大分類ごとの有害事象の初回発現時期について、表 2.7.4.2.1.5-3 に示した。

有害事象が発現した 246 例のうち、投与開始 6 ヶ月以内に最初の有害事象が発現したのは 232 例であり、投与開始 6 ヶ月以降では 14 例であった。

表 2.7.4.2.1.5-3 器官別大分類ごとの有害事象の初回発現時期（国内臨床試験）

器官別大分類	発現 例数	発現率 (%)	初回発現日 day ^{a)}						
			1D	2D- 7D	1W- 1M	1M- 6M	6M- 12M	1Y- 2Y	2Y-
対象例数 ^{b)}	303	—	303	301	293	274	168	128	98
発現例数	246	81.2	26	62	85	59	8	3	3
血液およびリンパ系障害	45	14.9	0	1	6	16	7	8	7
心臓障害	10	3.3	0	0	2	2	2	1	3
耳および迷路障害	19	6.3	0	1	3	2	7	1	5
内分泌障害	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0
眼障害	71	23.4	1	5	13	24	14	6	8
胃腸障害	115	38.0	5	15	24	27	15	16	13
全身障害および投与局所様態	90	29.7	4	9	14	21	11	14	17
肝胆道系障害	6	2.0	0	0	1	1	1	1	2
免疫系障害	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0
感染症および寄生虫症	114	37.6	1	12	18	29	16	27	11
傷害、中毒および処置合併症	63	20.8	0	1	4	19	9	14	16
臨床検査	156	51.5	2	1	43	57	24	14	15
代謝および栄養障害	26	8.6	0	0	4	8	1	7	6
筋骨格系および結合組織障害	57	18.8	0	4	7	12	9	12	13
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	1.7	0	0	0	1	0	2	2
神経系障害	149	49.2	11	16	37	40	22	13	10
精神障害	167	55.1	11	18	47	59	11	13	8
腎および尿路障害	30	9.9	1	0	1	8	6	4	10
生殖系および乳房障害	14	4.6	0	1	2	7	0	3	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	81	26.7	0	5	14	20	16	14	12
皮膚および皮下組織障害	68	22.4	0	1	7	21	16	8	15
社会環境	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0
外科および内科処置	3	1.0	0	0	0	0	1	2	0
血管障害	17	5.6	0	0	0	6	3	5	3

day：発現日－投与開始日+1

a) 1D：day=1、2D-7D：2≤day≤7、1W-1M：8≤day≤30、1M-6M：31≤day≤182、
6M-12M：183≤day≤365、1Y-2Y：366≤day≤730、2Y-：day≥731

b) 投与日数(day：投与終了日－投与開始日+1)がその期間にかかった例数

4) 発現時期別の副作用

器官別大分類ごとの副作用の初回発現時期について、表 2.7.4.2.1.5-4 に示した。

副作用が発現した 228 例のうち、投与開始 6 ヶ月以内に最初の副作用が発現していたのは 200 例であり、投与 6 ヶ月以降では 28 例であった。

また器官別大分類において発現例数が最も多かった「臨床検査」は、1 ヶ月～6 ヶ月で副作用の発現例数の割合が最も高かった（145 例中 55 例）。次いで発現例数が多かった「精神障害」では 1 ヶ月～6 ヶ月（134 例中 49 例）、「神経系障害」では 1 週間～1 ヶ月（107 例中 33 例）で最も高かった。

表 2.7.4.2.1.5-4 器官別大分類ごとの副作用の初回発現時期（国内臨床試験）

器官別大分類	発現 例数	発現率 (%)	初回発現日 day ^{a)}						
			1D	2D- 7D	1W- 1M	1M- 6M	6M- 12M	1Y- 2Y	2Y-
対象例数 ^{b)}	303	—	303	301	293	274	168	128	98
発現例数	228	75.2	22	37	80	61	11	9	8
血液およびリンパ系障害	10	3.3	0	0	4	2	3	1	0
心臓障害	6	2.0	0	0	1	0	1	1	3
耳および迷路障害	9	3.0	0	0	3	2	3	0	1
眼障害	34	11.2	1	1	9	15	4	1	3
胃腸障害	42	13.9	4	6	8	9	7	4	4
全身障害および投与局所様態	44	14.5	3	8	11	10	7	1	4
肝胆道系障害	5	1.7	0	0	1	1	0	1	2
感染症および寄生虫症	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1
傷害、中毒および処置合併症	5	1.7	0	0	0	1	1	0	3
臨床検査	145	47.9	2	1	38	55	19	15	15
代謝および栄養障害	21	6.9	0	0	3	7	0	6	5
筋骨格系および結合組織障害	12	4.0	0	1	1	0	3	5	2
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）	2	0.7	0	0	0	0	0	1	1
神経系障害	107	35.3	10	11	33	28	12	7	6
精神障害	134	44.2	10	15	39	49	10	4	7
腎および尿路障害	14	4.6	1	0	0	2	3	2	6
生殖系および乳房障害	4	1.3	0	1	2	0	0	1	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10	3.3	0	3	3	2	1	0	1
皮膚および皮下組織障害	17	5.6	0	0	0	7	6	1	3
血管障害	7	2.3	0	0	0	2	1	3	1

day：発現日－投与開始日+1

a) 1D：day=1、2D-7D：2≤day≤7、1W-1M：8≤day≤30、1M-6M：31≤day≤182、
6M-12M：183≤day≤365、1Y-2Y：366≤day≤730、2Y-：day≥731

b) 投与日数(day：投与終了日－投与開始日+1)がその期間にかかった例数

5) 発現時用量別の有害事象

有害事象の初回発現時用量別頻度について、表 2.7.4.2.1.5-5 に示した。

有害事象が発現した 246 例のうち、初回発現が 200 mg/日までの用量であった症例は、177 例であった。また、400 mg/日を超えて 600 mg/日までの用量を経験していたのは対象 303 例中 125 例であったが、この用量範囲で初めて有害事象が発現していたのは 17 例であった。

表 2.7.4.2.1.5-5 器官別大分類ごとの初回発現時用量別の有害事象発現頻度（国内臨床試験）

器官別大分類	発現 例数	発現率 (%)	初回発現時用量			
			～ 200mg	200<～ 400mg	400<～ 600mg	< ～
対象例数 ^{a)}	303	—	303	250	125	2
発現例数 ^{b)}	246	81.2	177	52	17	0
血液およびリンパ系障害	45	14.9	7	30	8	0
心臓障害	10	3.3	3	5	2	0
耳および迷路障害	19	6.3	3	14	2	0
内分泌障害	1	0.3	0	0	1	0
眼障害	71	23.4	19	39	13	0
胃腸障害	115	38.0	45	49	21	0
全身障害および投与局所様態	90	29.7	27	46	17	0
肝胆道系障害	6	2.0	2	3	1	0
免疫系障害	1	0.3	0	1	0	0
感染症および寄生虫症	114	37.6	32	56	26	0
傷害、中毒および処置合併症	63	20.8	8	39	16	0
臨床検査	156	51.5	64	62	30	0
代謝および栄養障害	26	8.6	7	9	10	0
筋骨格系および結合組織障害	57	18.8	17	28	12	0
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	1.7	1	1	3	0
神経系障害	149	49.2	61	65	23	0
精神障害	167	55.1	70	74	23	0
腎および尿路障害	30	9.9	6	13	11	0
生殖系および乳房障害	14	4.6	3	9	2	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	81	26.7	20	45	16	0
皮膚および皮下組織障害	68	22.4	14	34	20	0
社会環境	1	0.3	0	1	0	0
外科および内科処置	3	1.0	1	0	2	0
血管障害	17	5.6	0	9	8	0

a) その用量範囲を経験した例数。

b) その用量範囲で初めて有害事象/副作用が発現した例数。

6) 発現時用量別の副作用

副作用の初回発現時用量別頻度について、表 2.7.4.2.1.5-6 に示した。

副作用が発現した 228 例のうち、初回発現が 200 mg/日までの用量であった症例は、138 例であった。また、400 mg/日を超えて 600 mg/日までの用量を経験していたのは、対象 303 例中 125 例であったが、この用量範囲で初めて副作用が発現していたのは 24 例であった。

また器官別大分類において発現例数が多かった「臨床検査（145 例）」、「精神障害（134 例）」、「神経系障害（107 例）」については、200 mg/日までの用量で初めて発現が認められた症例は、それぞれ 55 例、57 例、49 例であった。

表 2.7.4.2.1.5-6 器官別大分類ごとの初回発現時用量別の副作用発現頻度（国内臨床試験）

器官別大分類	発現 例数	発現率 (%)	初回発現時用量			
			～ 200mg	200<～ 400mg	400<～ 600mg	600mg< ～
対象例数 ^{a)}	303	—	303	250	125	2
発現例数 ^{b)}	228	75.2	138	66	24	0
血液およびリンパ系障害	10	3.3	3	5	2	0
心臓障害	6	2.0	2	2	2	0
耳および迷路障害	9	3.0	1	8	0	0
眼障害	34	11.2	6	22	6	0
胃腸障害	42	13.9	18	18	6	0
全身障害および投与局所様態	44	14.5	19	19	6	0
肝胆道系障害	5	1.7	2	2	1	0
感染症および寄生虫症	1	0.3	0	1	0	0
傷害、中毒および処置合併症	5	1.7	1	2	2	0
臨床検査	145	47.9	55	61	29	0
代謝および栄養障害	21	6.9	5	7	9	0
筋骨格系および結合組織障害	12	4.0	2	4	6	0
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）	2	0.7	0	0	2	0
神経系障害	107	35.3	49	44	14	0
精神障害	134	44.2	57	59	18	0
腎および尿路障害	14	4.6	2	6	6	0
生殖系および乳房障害	4	1.3	2	2	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10	3.3	5	4	1	0
皮膚および皮下組織障害	17	5.6	2	12	3	0
血管障害	7	2.3	0	5	2	0

a) その用量範囲を経験した例数。

b) その用量範囲で初めて有害事象/副作用が発現した例

2. 海外臨床試験

1) 有害事象発現頻度

器官別大分類ごとの有害事象発現頻度について表 2.7.4.2.1.5-7 に示した。

有害事象は、海外臨床試験全体で 349 例中 347 例（99.4%）に認められた。

器官別大分類では、「神経系障害」が 349 例中 315 例（90.3%）と最も多く、次いで「精神障害」302 例（86.5%）、「全身障害および投与局所様態」214 例（61.3%）、「胃腸障害」203 例（58.2%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」190 例（54.4%）、「眼障害」167 例（47.9%）などが多かった。

表 2.7.4.2.1.5-7 器官別大分類ごとの有害事象発現頻度（海外臨床試験）

器官別大分類	YD		YE		YKT		YKP		海外全体 ^{a)}				
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	程度		
											軽度	中等 度 ^{b)}	高度
対象例数	136	—	143	—	215	—	70	—	349	—	—	—	—
発現例数	132	97.1	142	99.3	214	99.5	69	98.6	347	99.4	21	174	152
血液およびリンパ系障害	5	3.7	5	3.5	16	7.4	5	7.1	27	7.7	12	12	3
心臓障害	1	0.7	1	0.7	9	4.2	1	1.4	12	3.4	8	4	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0.0	0	0.0	4	1.9	1	1.4	5	1.4	3	2	0
耳および迷路障害	2	1.5	13	9.1	47	21.9	14	20.0	68	19.5	45	19	4
内分泌障害	0	0.0	1	0.7	4	1.9	0	0.0	4	1.1	3	1	0
眼障害	31	22.8	51	35.7	92	42.8	33	47.1	167	47.9	97	55	15
胃腸障害	53	39.0	59	41.3	114	53.0	40	57.1	203	58.2	90	85	28
全身障害および投与局所様態	39	28.7	60	42.0	127	59.1	42	60.0	214	61.3	87	102	25
肝胆道系障害	0	0.0	1	0.7	4	1.9	1	1.4	6	1.7	0	4	2
免疫系障害	1	0.7	5	3.5	8	3.7	2	2.9	13	3.7	11	1	1
感染症および寄生虫症	3	2.2	5	3.5	32	14.9	7	10.0	47	13.5	23	22	2
傷害、中毒および処置合併症	19	14.0	17	11.9	81	37.7	31	44.3	127	36.4	40	68	19
臨床検査	8	5.9	20	14.0	61	28.4	18	25.7	89	25.5	32	49	8
代謝および栄養障害	2	1.5	2	1.4	6	2.8	1	1.4	11	3.2	4	4	3
筋骨格系および結合組織障害	16	11.8	13	9.1	77	35.8	16	22.9	104	29.8	50	40	14
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	0.0	0	0.0	6	2.8	2	2.9	8	2.3	3	2	3
神経系障害	104	76.5	117	81.8	184	85.6	65	92.9	315	90.3	105	143	67
精神障害	87	64.0	112	78.3	184	85.6	55	78.6	302	86.5	82	153	67
腎および尿路障害	9	6.6	4	2.8	43	20.0	11	15.7	64	18.3	31	22	11
生殖系および乳房障害	5	3.7	3	2.1	10	4.7	7	10.0	23	6.6	12	10	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	38	27.9	41	28.7	121	56.3	43	61.4	190	54.4	95	81	14
皮膚および皮下組織障害	15	11.0	18	12.6	56	26.0	26	37.1	101	28.9	59	35	7
血管障害	7	5.1	9	6.3	16	7.4	5	7.1	35	10.0	23	11	1

a) 複数の試験にまたがる被験者の重複は排除する。

b) 「不明(not reported)」を含む。

2) 副作用発現頻度

器官別大分類ごとの副作用発現頻度について表 2.7.4.2.1.5-8 に示した。

副作用は、海外臨床試験全体で 349 例中 345 例 (98.9%) に認められた。

器官別大分類では、「神経系障害」が 349 例中 300 例 (86.0%) と最も多く、次いで「精神障害」298 例 (85.4%)、「全身障害および投与局所様態」162 例 (46.4%)、「胃腸障害」160 例 (45.8%)、「眼障害」152 例 (43.6%) などが多かった。

表 2.7.4.2.1.5-8 器官別大分類ごとの副作用発現頻度 (海外臨床試験)

器官別大分類	YD		YE		YKT		YKP		海外全体 ^{a)}					
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	程度			
											軽度	中等 度 ^{b)}	高度	
対象例数	136	—	143	—	215	—	70	—	349	—	—	—	—	—
発現例数	124	91.2	140	97.9	210	97.7	69	98.6	345	98.9	42	175	128	
血液およびリンパ系障害	5	3.7	5	3.5	12	5.6	5	7.1	24	6.9	9	12	3	
心臓障害	1	0.7	1	0.7	7	3.3	1	1.4	10	2.9	7	3	0	
耳および迷路障害	1	0.7	9	6.3	29	13.5	9	12.9	44	12.6	29	13	2	
内分泌障害	0	0.0	0	0.0	4	1.9	0	0.0	4	1.1	3	1	0	
眼障害	28	20.6	47	32.9	79	36.7	31	44.3	152	43.6	92	46	14	
胃腸障害	38	27.9	47	32.9	83	38.6	30	42.9	160	45.8	76	65	19	
全身障害および投与局所様態	29	21.3	56	39.2	81	37.7	30	42.9	162	46.4	77	68	17	
肝胆道系障害	0	0.0	0	0.0	4	1.9	0	0.0	4	1.1	0	3	1	
免疫系障害	0	0.0	1	0.7	2	0.9	1	1.4	4	1.1	4	0	0	
感染症および寄生虫症	0	0.0	1	0.7	9	4.2	2	2.9	12	3.4	4	8	0	
傷害、中毒および処置合併症	4	2.9	4	2.8	28	13.0	9	12.9	43	12.3	19	22	2	
臨床検査	7	5.1	19	13.3	56	26.0	16	22.9	82	23.5	30	45	7	
代謝および栄養障害	1	0.7	2	1.4	3	1.4	1	1.4	7	2.0	2	2	3	
筋骨格系および結合組織障害	4	2.9	5	3.5	32	14.9	7	10.0	44	12.6	19	17	8	
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	0.0	0	0.0	2	0.9	1	1.4	3	0.9	0	1	2	
神経系障害	97	71.3	112	78.3	167	77.7	61	87.1	300	86.0	110	129	61	
精神障害	82	60.3	110	76.9	174	80.9	54	77.1	298	85.4	88	149	61	
腎および尿路障害	8	5.9	2	1.4	25	11.6	4	5.7	38	10.9	18	11	9	
生殖系および乳房障害	3	2.2	2	1.4	5	2.3	2	2.9	11	3.2	7	3	1	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	5.1	12	8.4	34	15.8	14	20.0	59	16.9	34	25	0	
皮膚および皮下組織障害	8	5.9	16	11.2	36	16.7	17	24.3	70	20.1	43	23	4	
血管障害	4	2.9	8	5.6	9	4.2	3	4.3	23	6.6	15	7	1	

a) 複数の試験にまたがる被験者の重複は排除する。

b) 「不明(not reported)」を含む。

3) 発現時期別の有害事象

有害事象の初回発現時期について、表 2.7.4.2.1.5-9 に示した。

有害事象が発現した 347 例のうち、投与 6 ヶ月以内に最初の有害事象が発現していたのは 344 例であり、投与開始 6 ヶ月以降では 3 例であった。

表 2.7.4.2.1.5-9 器官別大分類ごとの有害事象の初回発現時期（海外臨床試験）

器官別大分類	発現 例数	発現率 (%)	初回発現日 day ^{a)}						
			1D	2D- 7D	1W- 1M	1M- 6M	6M- 12M	1Y- 2Y	2Y-
対象例数 ^{b)}	349	—	349	346	340	326	272	223	158
発現例数	347	99.4	101	109	108	26	1	2	0
血液およびリンパ系障害	27	7.7	0	1	5	8	6	6	1
心臓障害	12	3.4	0	0	1	5	4	1	1
先天性、家族性および遺伝性障害	5	1.4	0	0	0	1	1	2	1
耳および迷路障害	68	19.5	1	3	8	17	14	17	8
内分泌障害	4	1.1	0	0	1	0	1	1	1
眼障害	167	47.9	8	13	32	60	28	23	3
胃腸障害	203	58.2	12	20	54	66	22	21	8
全身障害および投与局所様態	214	61.3	8	26	51	47	45	22	15
肝胆道系障害	6	1.7	0	0	0	2	2	2	0
免疫系障害	13	3.7	1	2	2	3	2	2	1
感染症および寄生虫症	47	13.5	0	0	3	10	5	22	7
傷害、中毒および処置合併症	127	36.4	3	2	16	36	27	25	18
臨床検査	89	25.5	4	1	10	30	18	18	8
代謝および栄養障害	11	3.2	0	0	1	5	1	4	0
筋骨格系および結合組織障害	104	29.8	1	7	7	29	32	16	12
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)	8	2.3	0	0	0	0	1	5	2
神経系障害	315	90.3	56	53	107	81	11	7	0
精神障害	302	86.5	31	63	105	66	21	10	6
腎および尿路障害	64	18.3	1	1	4	16	15	19	8
生殖系および乳房障害	23	6.6	1	0	2	10	5	4	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	190	54.4	6	11	34	66	38	27	8
皮膚および皮下組織障害	101	28.9	1	6	15	32	22	15	10
血管障害	35	10.0	1	1	7	9	4	8	5

day : 発現日－投与開始日+1

a) 1D : day=1、2D-7D : $2 \leq \text{day} \leq 7$ 、1W-1M : $8 \leq \text{day} \leq 30$ 、1M-6M : $31 \leq \text{day} \leq 182$ 、
6M-12M : $183 \leq \text{day} \leq 365$ 、1Y-2Y : $366 \leq \text{day} \leq 730$ 、2Y- : day ≥ 731

b) 投与日数(day : 投与終了日－投与開始日+1)がその期間にかかった例数

4) 発現時期別の副作用

副作用の初回発現時期について、表 2.7.4.2.1.5-10 に示した。

副作用が発現した 345 例のうち、投与開始 6 ヶ月以内に最初の副作用が発現していたのは 338 例であり、投与開始 6 ヶ月以降では 7 例であった。

また器官別大分類において発現例数が多かった「神経系障害」や「精神障害」については、いずれも 1 週間～1 ヶ月で有害事象の発現例数の割合が最も高かった（それぞれ 300 例中 108 例、298 例中 100 例）。

表 2.7.4.2.1.5-10 器官別大分類ごとの副作用の初回発現時期（海外臨床試験）

器官別大分類	発現 例数	発現率 (%)	初回発現日 day ^{a)}						
			1D	2D- 7D	1W- 1M	1M- 6M	6M- 12M	1Y- 2Y	2Y-
対象例数 ^{b)}	349	—	349	346	340	326	272	223	158
発現例数	345	98.9	74	98	119	47	3	4	0
血液およびリンパ系障害	24	6.9	0	1	5	8	4	5	1
心臓障害	10	2.9	0	0	1	5	2	1	1
耳および迷路障害	44	12.6	1	2	6	13	9	9	4
内分泌障害	4	1.1	0	0	0	1	1	1	1
眼障害	152	43.6	6	13	28	58	24	18	5
胃腸障害	160	45.8	9	17	40	52	20	16	6
全身障害および投与局所様態	162	46.4	7	25	45	35	28	11	11
肝胆道系障害	4	1.1	0	0	0	1	1	2	0
免疫系障害	4	1.1	0	1	1	0	1	1	0
感染症および寄生虫症	12	3.4	0	0	0	2	3	3	4
傷害、中毒および処置合併症	43	12.3	0	1	3	10	11	10	8
臨床検査	82	23.5	4	1	9	30	17	14	7
代謝および栄養障害	7	2.0	0	0	1	4	0	2	0
筋骨格系および結合組織障害	44	12.6	0	2	4	9	14	11	4
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)	3	0.9	0	0	0	0	0	2	1
神経系障害	300	86.0	40	50	108	83	11	4	4
精神障害	298	85.4	30	62	100	67	24	10	5
腎および尿路障害	38	10.9	0	1	3	11	9	10	4
生殖系および乳房障害	11	3.2	1	0	1	5	2	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	59	16.9	1	2	11	15	12	13	5
皮膚および皮下組織障害	70	20.1	1	6	12	20	14	9	8
血管障害	23	6.6	1	0	6	6	2	5	3

day : 発現日－投与開始日+1

a) 1D : day=1、2D-7D : $2 \leq \text{day} \leq 7$ 、1W-1M : $8 \leq \text{day} \leq 30$ 、1M-6M : $31 \leq \text{day} \leq 182$ 、
6M-12M : $183 \leq \text{day} \leq 365$ 、1Y-2Y : $366 \leq \text{day} \leq 730$ 、2Y- : day ≥ 731

b) 投与日数(day : 投与終了日－投与開始日+1)がその期間にかかった例数

5) 発現時用量別の有害事象

有害事象の初回発現時用量について、表 2.7.4.2.1.5-11 に示した。

有害事象が発現した 347 例のうち、初回発現が 200 mg/日までの用量であった症例は、294 例であった。また、600 mg/日を超えた用量を経験していたのは対象 349 例中 217 例であったが、この用量範囲で初めて有害事象が発現していたのは 14 例であった。

表 2.7.4.2.1.5-11 器官別大分類ごとの初回発現時用量別の有害事象発現頻度（海外臨床試験）

器官別大分類	発現 例数	発現率 (%)	初回発現時用量			
			～ 200mg	200<～ 400mg	400<～ 600mg	600mg< ～
対象例数 ^{a)}	349	—	349	316	274	217
発現例数 ^{b)}	347	99.4	294	27	12	14
血液およびリンパ系障害	27	7.7	4	7	4	12
心臓障害	12	3.4	2	0	5	5
先天性、家族性および遺伝性障害	5	1.4	1	0	0	4
耳および迷路障害	68	19.5	12	12	17	27
内分泌障害	4	1.1	0	1	1	2
眼障害	167	47.9	54	37	32	44
胃腸障害	203	58.2	78	38	41	46
全身障害および投与局所様態	214	61.3	75	37	47	55
肝胆道系障害	6	1.7	0	1	1	4
免疫系障害	13	3.7	4	2	3	4
感染症および寄生虫症	47	13.5	4	7	10	26
傷害、中毒および処置合併症	127	36.4	25	23	27	52
臨床検査	89	25.5	18	8	22	41
代謝および栄養障害	11	3.2	2	2	5	2
筋骨格系および結合組織障害	104	29.8	21	23	19	41
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)	8	2.3	0	4	1	3
神経系障害	315	90.3	193	50	41	31
精神障害	302	86.5	174	46	38	44
腎および尿路障害	64	18.3	11	14	12	27
生殖系および乳房障害	23	6.6	7	7	3	6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	190	54.4	59	32	43	56
皮膚および皮下組織障害	101	28.9	26	18	26	31
血管障害	35	10.0	10	5	5	15

a) その用量範囲を経験した例数。

b) その用量範囲で初めて有害事象/副作用が発現した例数。

6) 発現時用量別の副作用

副作用の初回発現時用量について、表 2.7.4.2.1.5-12 に示した。

副作用が発現した 345 例のうち、初回発現が 200 mg/日までの用量であった症例は、255 例であった。また、600 mg/日を超えた用量を経験していたのは対象 349 例中 217 例であったが、この用量範囲で初めて副作用が発現していたのは 19 例であった。

器官別大分類でみると、「耳および迷路障害」、「傷害、中毒および処置合併症」、「臨床検査」、「筋骨格系および結合組織障害」などの項目では、投与量 600 mg/日を超えた用量で副作用が発現している症例の割合が高かった。

表 2.7.4.2.1.5-12 器官別大分類ごとの初回発現時用量別の副作用発現頻度（海外臨床試験）

器官別大分類	発現 例数	発現率 (%)	初回発現時用量			
			～ 200mg	200<～ 400mg	400<～ 600mg	600mg< ～
対象例数 ^{a)}	349	—	349	316	274	217
発現例数 ^{b)}	345	98.9	255	42	29	19
血液およびリンパ系障害	24	6.9	3	7	4	10
心臓障害	10	2.9	2	0	3	5
耳および迷路障害	44	12.6	7	9	7	21
内分泌障害	4	1.1	0	0	1	3
眼障害	152	43.6	49	33	32	38
胃腸障害	160	45.8	59	26	29	46
全身障害および投与局所様態	162	46.4	65	23	38	36
肝胆道系障害	4	1.1	0	0	1	3
免疫系障害	4	1.1	2	1	0	1
感染症および寄生虫症	12	3.4	1	0	4	7
傷害、中毒および処置合併症	43	12.3	7	7	6	23
臨床検査	82	23.5	17	7	21	37
代謝および栄養障害	7	2.0	2	1	3	1
筋骨格系および結合組織障害	44	12.6	6	8	11	19
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)	3	0.9	0	2	0	1
神経系障害	300	86.0	170	53	44	33
精神障害	298	85.4	167	43	42	46
腎および尿路障害	38	10.8	7	7	9	15
生殖系および乳房障害	11	3.2	4	4	0	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	59	16.9	19	6	12	22
皮膚および皮下組織障害	70	20.1	19	8	16	27
血管障害	23	6.6	6	2	4	11

a) その用量範囲を経験した例数。

b) その用量範囲で初めて有害事象/副作用が発現した例数。

3. 国内第Ⅲ相比較試験における発現頻度の比較

1) 有害事象発現頻度の比較

国内第Ⅲ相比較試験（試験 No. 9809）における、器官別大分類ごとの有害事象発現頻度を表 2.7.4.2.1.5-13 に示した。また、基本語ごとの有害事象発現頻度を付表 2.17 に示した。

有害事象は、本剤 400mg/日群（TPM 群）で 62 例中 59 例（95.2%）、プラセボ群（PL 群）で 65 例中 57 例（87.7%）に認められた。Fisher の直接確率法による両群の発現率の比較では、 $p=0.207$ と有意な差は認められなかった。

器官別大分類において、TPM 群で最も発現率が高かったのは「神経系障害」と「精神障害」で、TPM 群でそれぞれ 54.8%(34/62 例)、PL 群で 36.9%(24/65 例、神経系障害)、35.4%(23/65 例、精神障害)の症例に発現した。次いで「臨床検査」TPM 群 51.6%(32/62 例)、PL 群 35.4%(23/65 例)、「胃腸障害」TPM 群 48.4%(30/62 例)、PL 群 32.3%(21/65 例)、「感染症および寄生虫症」TPM 群 40.3%(25/62 例)、PL 群 33.8%(22/65 例)などであった。なお Fisher の直接確率法により探索的な解析を行った結果、有意水準 5%を目安に発現率を投与群間で比較すると、「精神障害」 ($p=0.033$) で差が認められた。

表 2.7.4.2.1.5-13 9809 試験の器官別大分類ごとの有害事象発現頻度

器官別大分類	9809					Fisherの 直接確率法
	TPM群 ^{a)}		PL群 ^{b)}			
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)		
対象例数	62	—	65	—	—	
発現例数	59	95.2	57	87.7	0.207	
血液およびリンパ系障害	8	12.9	8	12.3	1.000	
心臓障害	2	3.2	3	4.6	1.000	
耳および迷路障害	4	6.5	2	3.1	0.433	
眼障害	10	16.1	10	15.4	1.000	
胃腸障害	30	48.4	21	32.3	0.073	
全身障害および投与局所様態	14	22.6	10	15.4	0.367	
肝胆道系障害	0	0.0	1	1.5	1.000	
感染症および寄生虫症	25	40.3	22	33.8	0.468	
傷害、中毒および処置合併症	8	12.9	9	13.8	1.000	
臨床検査	32	51.6	23	35.4	0.075	
代謝および栄養障害	4	6.5	4	6.2	1.000	
筋骨格系および結合組織障害	9	14.5	12	18.5	0.636	
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	0.0	1	1.5	1.000	
神経系障害	34	54.8	24	36.9	0.051	
精神障害	34	54.8	23	35.4	0.033	
腎および尿路障害	4	6.5	2	3.1	0.433	
生殖系および乳房障害	2	3.2	3	4.6	1.000	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15	24.2	14	21.5	0.833	
皮膚および皮下組織障害	11	17.7	9	13.8	0.630	
血管障害	2	3.2	4	6.2	0.680	

a) 本剤 400mg/日群

b) プラセボ群

2) 副作用発現頻度の比較

国内第Ⅲ相比較試験（試験 No. 9809）における、器官別大分類ごとの副作用発現頻度を表 2.7.4.2.1.5-14 に示した。また、基本語ごとの副作用発現頻度を付表 2.18 に示した。

有害事象は、TPM 群で 62 例中 50 例（80.6%）、PL 群で 65 例中 38 例（58.5%）に認められた。Fisher の直接確率法による両群の発現率の比較では、TPM 群の方が PL 群と比べて有意に発現率が高いという結果であった（ $p=0.008$ ）。

器官別大分類において、TPM 群で最も発現率が高かったのは「神経系障害」と「精神障害」で、TPM 群でそれぞれ 46.8%(29/62 例)、PL 群で 16.9%(11/65 例、神経系障害)、21.5%(14/65 例、精神障害)の症例に発現した。次いで「臨床検査」TPM 群 41.9%(26/62 例)、PL 群 30.8%(20/65 例)などであった。なお Fisher の直接確率法により探索的な解析を行った結果、有意水準 5%を目安に発現率を投与群間で比較すると、「神経系障害」（ $p<0.001$ ）、「精神障害」（ $p=0.005$ ）、「全身障害および投与局所様態」（ $p=0.041$ ）で差が認められた。

表 2.7.4.2.1.5-14 9809 試験の器官別大分類ごとの副作用発現頻度

器官別大分類	9809				Fisherの 直接確率法
	TPM群 ^{a)}		PL群 ^{b)}		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	
対象例数	62	—	65	—	—
発現例数	50	80.6	38	58.5	0.008 **
血液およびリンパ系障害	0	0.0	2	3.1	0.496
心臓障害	1	1.6	3	4.6	0.619
耳および迷路障害	3	4.8	2	3.1	0.675
眼障害	6	9.7	3	4.6	0.317
胃腸障害	10	16.1	5	7.7	0.174
全身障害および投与局所様態	10	16.1	3	4.6	0.041
臨床検査	26	41.9	20	30.8	0.202
代謝および栄養障害	3	4.8	2	3.1	0.675
筋骨格系および結合組織障害	2	3.2	3	4.6	1.000
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	0.0	1	1.5	1.000
神経系障害	29	46.8	11	16.9	<0.001
精神障害	29	46.8	14	21.5	0.005
腎および尿路障害	2	3.2	2	3.1	1.000
生殖系および乳房障害	2	3.2	0	0.0	0.236
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	6.5	2	3.1	0.433
皮膚および皮下組織障害	1	1.6	2	3.1	1.000
血管障害	0	0.0	1	1.5	1.000

**： $p<0.01$ ， *： $p<0.05$ ， +： $p<0.10$ 器官別大分類ごとの検定では表示せず

a) 本剤 400mg/日群

b) プラセボ群

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡、その他の重篤な有害事象および他の重要な有害事象については、それぞれ当該治験の治験総括報告書に記述した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

1. 国内臨床試験

国内臨床試験における臨床検査値の推移を表 2.7.4.3-1 に、推移図を付表 3.1 に示した。また、尿検査項目に関する有害事象発現頻度を表 2.7.4.3-2 に示した。

血液学的検査および血液生化学的検査の各項目について、投与開始時と、短期試験投与終了時、投与 6 ヶ月後および投与 1 年後の数値（平均値±標準偏差）を比較すると、付表 3.1 の推移図からも明らかなように、血清クロール値（mEq/L）が投与開始時 101.7 ± 4.2 に対して短期試験投与終了時 106.4 ± 3.8 、6 ヶ月後 105.9 ± 3.9 、1 年後 105.2 ± 3.8 と投与後に上昇傾向が認められた。その他の項目において臨床上問題となるような変動は認められなかった。

有害事象として報告された主な臨床検査値として、「 γ -GTP 増加」が 26 例（8.6%）、「血中塩化物増加」23 例（7.6%）および「血中リン減少」17 例（5.6%）、「白血球数減少」が 16 例（5.3%）、「ALP 増加」が 14 例（4.6%）に認められたものの（付表 2.1）、上述したように血清クロール値に投与後の上昇傾向が認められた以外は、投与開始前後の数値（平均値）の推移を比較すると、臨床上問題となるような変動は認められなかった。なお海外の安全性情報をもとに、第Ⅱ相長期投与試験（試験 No. 9407）および第Ⅲ相比較試験延長投与（試験 No. 9809 long）の治験期間中において、重炭酸イオン濃度（20 年 月 日付）と血中アンモニア（20 年 月 日付）の測定がそれぞれ新たに規定された。これに関連して「血中重炭酸塩減少」、「アンモニア増加」の有害事象がそれぞれ 19 例と 5 例に認められたが、その程度はいずれも軽度であった（付表 2.1）。

尿検査項目においては、有害事象として報告された主な事象として「尿沈渣陽性」が 303 例中 19 例（6.3%）、「尿潜血陽性」が 8 例（2.6%）、「尿中蛋白陽性」が 6 例（2.0%）、「尿中ウロビリן陽性」が 5 例（1.7%）に認められたが、その程度はいずれも軽度あるいは中等度であり、高度のものはなかった。

表 2.7.4.3-1 国内臨床試験における臨床検査値の推移

検査項目		測定値				投与開始時－投与後		
		投与 開始時	短期試験 ^{a)} 投与終了時	投与開始 6ヵ月	投与開始 1年	短期試験 ^{a)} 投与終了時	投与開始 6ヵ月	投与開始 1年
赤血球数 ($10^4/\text{mm}^3$)	測定例数	295	225	264	155	219	259	151
	平均値	449.5	445.1	442.9	437.4	4.9	8.1	13.2
	標準偏差	45.0	46.4	46.6	45.2	25.8	24.7	23.5
	最小値	356	338	347	337	-67	-62	-67
	中央値	446.0	438.0	439.0	432.0	6.0	10.0	12.0
	最大値	592	607	581	586	62	71	70
白血球数 (mm^3)	測定例数	295	225	264	155	219	259	151
	平均値	5211.5	5023.7	5098.6	4903.6	161.0	167.7	271.3
	標準偏差	1624.8	1540.7	1499.8	1447.9	1331.8	1303.0	1312.7
	最小値	2360	2320	2350	1900	-4500	-3960	-4250
	中央値	4990.0	4700.0	4960.0	4630.0	200.0	100.0	150.0
	最大値	13480	10800	11500	9100	8410	8410	6350
好中球 (%)	測定例数	289	221	259	153	212	252	149
	平均値	54.48	55.14	55.16	53.85	-1.51	-0.98	0.59
	標準偏差	10.84	10.92	11.14	10.85	9.69	9.17	10.36
	最小値	25.0	30.0	20.0	25.0	-36.9	-25.3	-25.0
	中央値	54.70	55.00	55.00	53.90	-1.50	-0.50	0.70
	最大値	75.4	82.0	82.0	83.2	36.6	28.3	44.2
リンパ球 (%)	測定例数	289	221	259	153	212	252	149
	平均値	35.04	35.24	35.07	35.79	0.71	0.27	-0.83
	標準偏差	9.77	9.79	10.03	9.96	8.67	8.25	9.45
	最小値	13.0	12.6	12.2	0.0	-34.5	-26.0	-42.8
	中央値	34.90	35.00	34.80	35.70	0.40	0.05	0.10
	最大値	61.0	57.0	71.0	62.0	26.3	25.6	27.7
単球 (%)	測定例数	289	221	259	153	212	252	149
	平均値	6.44	5.80	5.95	6.22	0.48	0.55	0.36
	標準偏差	2.69	2.73	2.68	2.60	2.58	2.49	2.64
	最小値	0.0	1.0	1.0	1.2	-6.0	-12.0	-12.0
	中央値	6.40	5.70	5.80	5.80	0.40	0.45	0.70
	最大値	15.0	14.8	14.2	17.0	10.0	10.0	7.2
好酸球 (%)	測定例数	289	221	259	153	212	252	149
	平均値	3.03	2.66	2.84	3.16	0.41	0.19	0.12
	標準偏差	2.74	2.35	2.77	3.00	2.36	2.51	2.65
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	-10.0	-13.9	-9.8
	中央値	2.10	2.00	2.00	2.30	0.20	0.10	0.20
	最大値	18.5	14.0	19.0	21.4	9.4	8.3	15.8
好塩基球 (%)	測定例数	289	221	259	153	212	252	149
	平均値	0.67	0.78	0.71	0.60	-0.07	-0.03	0.01
	標準偏差	0.60	0.69	0.67	0.46	0.68	0.62	0.50
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	-3.0	-3.0	-1.4
	中央値	0.50	0.70	0.60	0.50	0.00	0.00	0.00
	最大値	4.4	5.1	5.1	2.0	3.0	3.0	2.0
血小板数 ($10^4/\text{mm}^3$)	測定例数	294	225	264	155	218	258	151
	平均値	21.99	21.87	21.75	21.73	0.17	0.30	1.02
	標準偏差	5.30	5.26	5.23	6.05	3.02	3.44	3.45
	最小値	9.2	8.7	8.1	2.7	-7.6	-24.8	-18.4
	中央値	21.60	21.60	21.75	21.70	0.00	0.35	1.20
	最大値	39.5	38.4	42.4	37.8	12.7	12.7	11.9

a) 短期試験：9204、9305、9406 および 9809 試験

表 2.7.4.3-1 国内臨床試験における臨床検査値の推移（つづき）

検査項目		測定値				投与開始時－投与後		
		投与開始時	短期試験 ^{a)} 投与終了時	投与開始 6ヵ月	投与開始 1年	短期試験 ^{a)} 投与終了時	投与開始 6ヵ月	投与開始 1年
ヘモグロビン量 (g/dL)	測定例数	295	225	264	155	219	259	151
	平均値	14.06	14.02	14.00	13.82	0.06	0.11	0.30
	標準偏差	1.48	1.50	1.50	1.43	0.79	0.75	0.82
	最小値	8.6	10.2	9.1	10.2	-3.8	-1.8	-3.8
	中央値	14.10	14.00	14.00	14.00	0.10	0.20	0.30
	最大値	17.9	18.8	17.9	18.4	2.2	2.2	2.2
ヘマトクリット値 (%)	測定例数	295	225	264	155	219	259	151
	平均値	42.15	41.97	41.81	41.50	0.24	0.46	0.67
	標準偏差	4.10	4.20	4.16	3.92	2.62	2.36	2.42
	最小値	28.1	31.1	29.8	32.5	-9.4	-7.5	-9.4
	中央値	42.30	41.90	41.85	41.70	0.30	0.50	0.70
	最大値	54.9	53.5	53.5	50.7	11.8	6.6	7.0
GOT (IU)	測定例数	301	227	270	158	225	268	156
	平均値	19.8	18.1	18.2	17.3	1.8	1.6	2.1
	標準偏差	7.9	8.0	7.1	6.5	6.1	6.7	5.9
	最小値	8	6	6	9	-19	-30	-12
	中央値	18.0	16.0	17.0	15.5	2.0	1.0	2.0
	最大値	94	85	52	56	33	42	38
GPT (IU)	測定例数	301	227	270	158	225	268	156
	平均値	21.8	21.3	20.2	18.8	1.3	1.8	2.4
	標準偏差	13.2	13.1	10.9	11.5	9.6	9.6	9.0
	最小値	3	4	5	3	-25	-28	-28
	中央値	19.0	19.0	18.0	16.0	2.0	1.0	1.0
	最大値	120	120	78	78	55	58	42
ALP (IU)	測定例数	300	226	268	158	224	266	156
	平均値	210.9	218.7	219.8	217.3	-2.9	-6.2	-6.1
	標準偏差	118.3	101.2	103.5	81.6	80.7	78.6	74.9
	最小値	48	8	8	103	-185	-248	-159
	中央値	188.5	203.5	201.0	192.0	-8.0	-8.5	-8.0
	最大値	1353	809	960	594	837	837	759
LDH (IU)	測定例数	297	226	269	156	220	263	153
	平均値	296.2	282.9	291.3	293.6	4.1	6.9	16.5
	標準偏差	82.1	89.4	96.5	68.2	76.9	93.7	72.4
	最小値	90	90	90	113	-500	-913	-248
	中央値	290.0	278.0	281.0	281.0	5.0	7.0	12.0
	最大値	613	851	1136	530	259	266	306
γ-GTP (IU)	測定例数	297	227	269	158	221	265	155
	平均値	82.3	89.9	84.2	72.5	0.0	-0.3	4.4
	標準偏差	74.8	74.8	70.3	62.0	29.8	32.4	34.1
	最小値	6	1	8	6	-116	-202	-140
	中央値	59.0	68.0	67.0	54.0	0.0	-1.0	1.0
	最大値	484	451	451	331	139	169	197
CPK (IU)	測定例数	261	199	248	151	184	234	145
	平均値	112.5	99.2	99.1	87.9	-3.3	3.1	17.1
	標準偏差	150.5	96.7	88.2	41.5	88.5	89.8	64.9
	最小値	20	33	28	27	-831	-831	-129
	中央値	83.0	78.0	78.5	78.0	3.0	3.0	12.0
	最大値	1675	902	902	318	228	470	422

a) 短期試験：9204、9305、9406 および 9809 試験

表 2.7.4.3-1 国内臨床試験における臨床検査値の推移（つづき）

検査項目		測定値				投与開始時－投与後		
		投与 開始時	短期試験 ^{a)} 投与終了時	投与開始 6ヵ月	投与開始 1年	短期試験 ^{a)} 投与終了時	投与開始 6ヵ月	投与開始 1年
総ビリルビン (mg/dL)	測定例数	295	225	267	157	219	262	154
	平均値	0.32	0.33	0.31	0.29	0.00	0.01	0.01
	標準偏差	0.13	0.12	0.13	0.13	0.12	0.13	0.11
	最小値	0.1	0.1	0.1	0.1	-0.4	-0.4	-0.3
	中央値	0.30	0.30	0.30	0.30	0.00	0.00	0.00
	最大値	0.9	0.8	0.9	1.0	0.4	0.4	0.5
直接ビリルビ (mg/dL)	測定例数	281	218	261	153	202	247	147
	平均値	0.11	0.11	0.10	0.10	0.01	0.01	0.00
	標準偏差	0.09	0.08	0.08	0.09	0.08	0.08	0.09
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	-0.2	-0.2	-0.2
	中央値	0.10	0.10	0.10	0.10	0.00	0.00	0.00
	最大値	0.6	0.5	0.5	0.6	0.3	0.3	0.4
総コレステロ ール (mg/dL)	測定例数	297	226	269	157	220	264	154
	平均値	190.8	180.6	181.8	180.3	8.9	7.4	9.3
	標準偏差	35.1	33.2	33.8	32.4	21.2	21.9	21.1
	最小値	114	112	110	105	-48	-70	-44
	中央値	189.0	179.0	179.0	178.0	8.5	7.0	9.5
	最大値	284	296	326	286	64	66	59
中性脂肪 (mg/dL)	測定例数	281	215	261	156	204	251	150
	平均値	105.1	102.2	102.3	96.7	5.4	3.6	6.9
	標準偏差	74.8	68.4	65.2	45.5	48.9	54.6	51.9
	最小値	27	30	24	25	-140	-281	-108
	中央値	86.0	85.0	85.0	88.0	3.0	2.0	-2.0
	最大値	708	659	659	263	244	347	323
総蛋白 (g/dL)	測定例数	301	227	270	158	225	268	156
	平均値	7.08	6.97	6.99	6.96	0.11	0.09	0.08
	標準偏差	0.45	0.47	0.49	0.47	0.45	0.44	0.43
	最小値	5.7	5.7	5.5	5.6	-1.2	-1.3	-0.9
	中央値	7.10	7.00	7.00	7.00	0.10	0.10	0.10
	最大値	8.1	8.2	9.1	8.1	1.9	1.4	1.2
アルブミン (g/dL)	測定例数	292	226	268	156	216	259	152
	平均値	4.43	4.39	4.39	4.40	0.06	0.06	0.07
	標準偏差	0.32	0.33	0.32	0.30	0.31	0.28	0.27
	最小値	3.4	3.5	3.5	3.5	-1.2	-1.2	-0.5
	中央値	4.40	4.40	4.40	4.40	0.10	0.10	0.00
	最大値	5.9	5.3	5.3	5.1	1.0	1.0	1.0
A/G比	測定例数	125	62	117	102	62	117	102
	平均値	1.78	1.80	1.79	1.79	-0.01	0.00	0.02
	標準偏差	0.32	0.27	0.31	0.30	0.16	0.17	0.18
	最小値	0.9	1.3	1.0	1.2	-0.3	-0.5	-0.4
	中央値	1.80	1.80	1.80	1.80	0.00	0.00	0.00
	最大値	2.8	2.4	2.6	2.8	0.7	0.6	0.7
BUN (mg/dL)	測定例数	299	227	270	158	223	266	156
	平均値	11.8	12.2	12.2	11.9	-0.4	-0.4	-0.3
	標準偏差	3.3	3.2	3.4	3.3	3.3	3.4	2.9
	最小値	4	6	4	5	-14	-14	-9
	中央値	12.0	12.0	12.0	11.0	-1.0	-1.0	0.0
	最大値	24	23	23	24	11	11	7

a) 短期試験：9204、9305、9406 および 9809 試験

表 2.7.4.3-1 国内臨床試験における臨床検査値の推移（つづき）

検査項目		測定値				投与開始時－投与後		
		投与 開始時	短期試験 ^{a)} 投与終了時	投与開始 6ヵ月	投与開始 1年	短期試験 ^{a)} 投与終了時	投与開始 6ヵ月	投与開始 1年
クレアチニン (mg/dL)	測定例数	300	226	269	158	223	266	156
	平均値	0.74	0.78	0.79	0.76	-0.05	-0.05	-0.02
	標準偏差	0.16	0.17	0.16	0.15	0.12	0.12	0.10
	最小値	0.3	0.3	0.4	0.3	-0.4	-0.4	-0.3
	中央値	0.70	0.80	0.80	0.80	-0.04	-0.02	0.00
	最大値	1.2	1.3	1.3	1.1	0.4	0.3	0.2
尿酸 (mg/dL)	測定例数	285	222	266	155	209	254	151
	平均値	4.18	4.22	4.28	4.23	0.01	-0.03	-0.04
	標準偏差	1.41	1.28	1.31	1.36	0.68	0.68	0.66
	最小値	1.3	1.7	1.7	1.7	-2.0	-2.0	-2.1
	中央値	4.00	4.10	4.20	4.10	-0.10	-0.20	0.00
	最大値	8.3	7.9	8.0	7.6	3.2	3.1	1.5
Na (mEq/L)	測定例数	298	226	268	158	222	265	156
	平均値	139.2	140.6	140.0	139.5	-0.8	-0.9	-1.2
	標準偏差	3.7	3.4	3.3	3.5	3.6	3.3	3.9
	最小値	122	121	128	124	-11	-12	-17
	中央値	140.0	141.0	140.0	140.0	-0.9	0.0	-1.0
	最大値	149	149	151	147	17	8	11
K (mEq/L)	測定例数	298	226	268	158	222	265	156
	平均値	4.15	4.03	3.99	3.96	0.13	0.16	0.17
	標準偏差	0.38	0.49	0.47	0.42	0.48	0.47	0.44
	最小値	2.1	2.2	1.9	1.7	-3.4	-3.4	-1.5
	中央値	4.15	4.00	3.90	3.90	0.20	0.20	0.20
	最大値	5.7	8.5	8.5	5.3	1.2	1.2	1.6
Cl (mEq/L)	測定例数	298	226	268	158	222	265	156
	平均値	101.7	106.4	105.9	105.2	-4.1	-4.3	-4.5
	標準偏差	4.2	3.8	3.9	3.8	4.0	4.0	4.4
	最小値	89	89	88	85	-14	-15	-22
	中央値	102.0	106.5	106.0	105.0	-4.0	-4.0	-4.5
	最大値	111	117	117	117	8	8	8
Ca (mg/dL)	測定例数	284	214	257	152	205	249	148
	平均値	9.09	8.90	8.89	8.88	0.16	0.23	0.27
	標準偏差	0.51	0.48	0.63	0.43	0.49	0.58	0.47
	最小値	7.4	7.7	2.1	7.9	-1.8	-0.8	-1.4
	中央値	9.05	8.85	8.90	8.80	0.20	0.20	0.30
	最大値	11.7	10.3	10.3	10.0	1.9	6.6	1.6
P (mg/dL)	測定例数	283	214	258	151	203	248	146
	平均値	3.26	3.04	3.03	3.13	0.19	0.21	0.18
	標準偏差	0.56	0.57	0.64	0.65	0.48	0.63	0.60
	最小値	1.9	1.7	1.8	1.6	-1.4	-5.1	-2.2
	中央値	3.30	3.00	3.00	3.10	0.20	0.20	0.10
	最大値	4.6	4.5	7.9	5.9	1.5	1.7	1.9

a) 短期試験：9204、9305、9406 および 9809 試験

表 2.7.4.3-2 尿検査項目に関する有害事象発現頻度（国内）

基本語	9204		9305		9406		9407		9809		9809 long		国内全体 ^{a)}				
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	程度		
対象例数	38	—	18	—	122	—	58	—	62	—	125	—	303	—	—	—	—
尿中ブドウ糖陽性	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	1	0.8	2	0.7	2	0	0
尿pH上昇	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	0.8	1	0.3	1	0	0
尿沈渣陽性	0	0.0	0	0.0	0	0.0	8	13.8	3	4.8	11	8.8	19	6.3	18	1	0
尿潜血陽性	0	0.0	0	0.0	0	0.0	5	8.6	0	0.0	3	2.4	8	2.6	7	1	0
尿中蛋白陽性	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	1.7	0	0.0	4	3.2	6	2.0	6	0	0
尿中ウロビリゲン陽性	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.6	4	3.2	5	1.7	4	1	0

a) 複数の試験にまたがる被験者の重複は排除する。

2. 海外臨床試験

海外臨床試験における臨床検査値の推移を表 2.7.4.3-3 に、および推移図を付表 3.2 に示した。また、尿検査項目に関する有害事象発現頻度を表 2.7.4.3-4 に示した。

血液学的検査および血液生化学的検査の各項目について、投与開始時と、短期試験投与終了時、投与 6 ヶ月後および投与 1 年後の数値（平均値±標準偏差）を比較すると、付表 3.2 の推移図からも明らかなように、血清クロール値（mEq/L）が投与開始時 104.3 ± 3.6 に対して短期試験投与終了時 109.0 ± 3.4 、6 ヶ月後 109.0 ± 3.3 、1 年後 110.7 ± 3.7 と投与後に上昇傾向が認められた。その他の項目において臨床上問題となるような変動は認められなかった。

臨床検査値に関連する有害事象として報告された事象はほとんどなく、尿検査項目においても、「尿検査異常」が 349 例中 4 例（1.1%）に認められたのみであった。その程度はいずれも軽度あるいは中等度であり、高度のものはなかった。

表 2.7.4.3-3 海外臨床試験における臨床検査値の推移

検査項目		測定値				投与開始時－投与後		
		投与開始時	短期試験 ^{a)} 投与終了時	投与開始 6ヶ月	投与開始 1年	短期試験 投与終了時	投与開始 6ヶ月	投与開始 1年
赤血球数 ($10^4/\text{mm}^3$)	測定例数	279	272	255	1	272	255	1
	平均値	467.7	458.4	457.8	380.0	9.2	10.2	10.0
	標準偏差	43.3	43.1	43.1		30.3	30.2	
	最小値	340	320	320	380	-170	-170	10
	中央値	470.0	460.0	460.0	380.0	10.0	10.0	10.0
	最大値	610	640	640	380	90	90	10
白血球数 (mm^3)	測定例数	279	272	257	17	272	256	17
	平均値	5830.1	5680.9	5716.0	6117.6	179.8	145.3	-505.9
	標準偏差	2104.7	1807.8	1830.2	1395.2	1774.1	1883.4	2417.5
	最小値	2300	2700	2700	3600	-5700	-5900	-5100
	中央値	5400.0	5400.0	5400.0	6400.0	0.0	0.0	-800.0
	最大値	16300	14100	14100	8400	9900	9100	7700
好中球 (%)	測定例数	280	273	257	17	273	256	17
	平均値	57.44	56.87	56.59	57.94	0.64	0.57	-1.66
	標準偏差	10.17	9.56	9.82	8.03	8.42	8.66	9.11
	最小値	30.0	30.0	31.0	38.0	-38.0	-38.0	-30.0
	中央値	58.00	57.00	57.00	59.00	1.00	1.00	-2.00
	最大値	87.0	90.0	90.0	71.0	33.0	33.0	10.0
リンパ球 (%)	測定例数	280	273	257	17	273	256	17
	平均値	33.22	33.89	34.17	32.06	-0.74	-0.73	2.18
	標準偏差	9.20	9.08	9.36	7.66	7.70	7.85	8.98
	最小値	8.0	5.0	5.0	22.0	-29.0	-29.0	-7.0
	中央値	32.00	34.00	34.00	31.00	-1.00	-1.00	0.00
	最大値	62.0	58.0	59.0	51.0	32.0	32.0	31.0
単球 (%)	測定例数	280	273	257	17	273	256	17
	平均値	6.23	6.03	6.05	6.00	0.19	0.20	-0.11
	標準偏差	2.05	1.94	1.92	1.50	2.19	2.32	2.32
	最小値	0.0	1.0	1.0	4.0	-11.0	-11.0	-4.0
	中央値	6.00	6.00	6.00	6.00	0.00	0.00	0.00
	最大値	13.0	12.0	12.0	9.0	7.0	9.0	4.0
好酸球 (%)	測定例数	280	273	256	17	273	255	17
	平均値	2.20	2.26	2.25	3.00	-0.04	0.00	-0.24
	標準偏差	1.78	1.64	1.68	1.90	1.75	1.72	2.25
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	-8.0	-8.0	-4.0
	中央値	2.00	2.00	2.00	3.00	0.00	0.00	0.00
	最大値	15.0	14.0	14.0	7.0	11.0	9.0	3.0
好塩基球 (%)	測定例数	280	272	256	17	272	255	17
	平均値	0.91	0.93	0.96	0.94	-0.03	-0.07	-0.06
	標準偏差	0.55	0.59	0.62	0.56	0.66	0.66	0.56
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	-3.0	-3.0	-1.0
	中央値	1.00	1.00	1.00	1.00	0.00	0.00	0.00
	最大値	3.0	4.0	4.0	2.0	2.0	2.0	1.0
血小板数 ($10^4/\text{mm}^3$)	測定例数	279	272	257	17	272	256	17
	平均値	23.71	24.85	24.43	22.58	-1.04	-0.78	-1.99
	標準偏差	7.10	7.54	7.82	3.93	4.70	4.75	4.68
	最小値	7.6	2.8	2.8	16.1	-22.0	-22.0	-11.0
	中央値	22.80	23.65	23.10	22.90	-1.05	-0.65	-2.60
	最大値	59.3	56.2	57.4	29.6	16.9	18.7	8.8
ヘマトクリン量 (g/dL)	測定例数	279	272	257	17	272	256	17
	平均値	14.53	14.31	14.26	13.96	0.23	0.28	0.14
	標準偏差	1.23	1.23	1.23	1.31	0.88	0.86	1.09
	最小値	11.4	10.7	10.7	11.7	-5.3	-2.4	-1.2
	中央値	14.50	14.20	14.20	14.10	0.25	0.20	-0.20
	最大値	17.9	19.6	17.5	15.7	2.9	2.9	3.4

a) 短期試験：YDおよびYE試験

表 2.7.4.3-3 海外臨床試験における臨床検査値の推移（つづき）

検査項目		測定値				投与開始時－投与後		
		投与 開始時	短期試験 ^{a)} 投与終了時	投与開始 6ヶ月	投与開始 1年	短期試験 投与終了時	投与開始 6ヶ月	投与開始 1年
ヘマトクリット値 (%)	測定例数	279	272	257	17	272	256	17
	平均値	43.59	43.14	42.95	42.13	0.48	0.68	-0.31
	標準偏差	3.64	3.57	3.50	3.51	2.90	2.78	3.11
	最小値	33.7	33.3	33.3	35.5	-16.3	-6.5	-5.3
	中央値	43.80	43.00	43.00	43.60	0.35	0.40	-0.80
	最大値	53.6	58.7	51.9	46.0	9.4	9.4	8.8
GOT (IU)	測定例数	280	273	257	17	273	256	17
	平均値	22.0	21.5	21.2	20.2	0.5	0.8	3.4
	標準偏差	6.6	21.6	22.3	4.8	22.0	22.7	8.9
	最小値	9	8	9	15	-340	-340	-11
	中央値	21.0	19.0	18.0	19.0	2.0	2.0	5.0
	最大値	51	356	356	34	30	30	29
GPT (IU)	測定例数	280	273	257	17	273	256	17
	平均値	26.1	23.2	23.1	22.5	3.1	3.2	3.0
	標準偏差	14.8	15.3	15.6	10.7	16.1	16.6	9.4
	最小値	5	2	2	10	-179	-179	-11
	中央値	22.0	20.0	20.0	19.0	2.0	2.5	3.0
	最大値	100	195	195	50	81	77	25
ALP (IU)	測定例数	280	273	257	17	273	256	17
	平均値	108.7	115.2	116.7	114.2	-6.5	-8.5	-12.4
	標準偏差	35.1	40.1	39.3	32.5	22.2	22.2	13.9
	最小値	26	44	44	68	-223	-223	-39
	中央値	105.0	109.0	111.0	110.0	-6.0	-7.0	-9.0
	最大値	242	315	315	170	53	48	10
総ビリルビン (mg/dL)	測定例数	280	273	257	17	273	256	17
	平均値	0.37	0.35	0.35	0.35	0.01	0.01	0.01
	標準偏差	0.10	0.09	0.10	0.11	0.10	0.10	0.12
	最小値	0.2	0.1	0.1	0.2	-0.4	-0.4	-0.3
	中央値	0.40	0.40	0.40	0.30	0.00	0.00	0.00
	最大値	0.7	0.6	0.7	0.5	0.3	0.3	0.2
総コレステロール (mg/dL)	測定例数	280	272	257	17	272	256	17
	平均値	213.6	204.4	204.0	197.5	9.0	10.1	17.8
	標準偏差	41.5	41.5	42.0	42.3	25.0	24.0	15.7
	最小値	122	107	107	131	-77	-77	-16
	中央値	212.0	199.5	201.0	194.0	9.0	10.0	24.0
	最大値	353	326	337	311	100	86	40
総蛋白 (g/dL)	測定例数	280	273	257	17	273	256	17
	平均値	6.94	6.86	6.86	6.76	0.08	0.08	0.12
	標準偏差	0.46	0.47	0.45	0.33	0.38	0.37	0.33
	最小値	5.8	5.6	5.8	6.3	-1.2	-1.2	-0.5
	中央値	7.00	6.80	6.80	6.70	0.10	0.10	0.00
	最大値	8.4	8.9	8.4	7.6	1.3	1.1	0.7
アルブミン (g/dL)	測定例数	280	273	257	17	273	256	17
	平均値	4.48	4.40	4.38	4.22	0.08	0.10	0.24
	標準偏差	0.30	0.31	0.30	0.33	0.27	0.27	0.26
	最小値	3.5	3.5	3.5	3.6	-0.7	-0.7	-0.3
	中央値	4.50	4.40	4.40	4.20	0.10	0.10	0.20
	最大値	5.2	5.3	5.3	4.8	0.9	1.1	0.6
BUN (mg/dL)	測定例数	280	273	257	17	273	256	17
	平均値	12.6	13.0	13.0	13.9	-0.4	-0.3	-0.6
	標準偏差	3.9	4.1	3.8	5.1	3.6	3.4	3.8
	最小値	4	3	3	7	-11	-11	-9
	中央値	12.5	13.0	13.0	12.0	0.0	-1.0	0.0
	最大値	28	27	27	23	9	9	5

a) 短期試験：YDおよびYE試験

表 2.7.4.3-3 海外臨床試験における臨床検査値の推移（つづき）

検査項目		測定値				投与開始時－投与後		
		投与開始時	短期試験 ^{a)} 投与終了時	投与開始 6ヶ月	投与開始 1年	短期試験 投与終了時	投与開始 6ヶ月	投与開始 1年
クレアチニン (mg/dL)	測定例数	280	273	257	17	273	256	17
	平均値	0.91	0.96	0.96	0.96	-0.05	-0.05	-0.06
	標準偏差	0.15	0.17	0.17	0.19	0.13	0.13	0.12
	最小値	0.5	0.4	0.4	0.5	-0.4	-0.4	-0.3
	中央値	0.90	1.00	1.00	1.00	-0.10	0.00	-0.10
	最大値	1.5	1.5	1.6	1.4	0.4	0.4	0.2
尿酸 (mg/dL)	測定例数	280	272	257	17	272	256	17
	平均値	4.72	4.69	4.67	4.88	0.04	0.06	0.18
	標準偏差	1.36	1.25	1.21	1.40	0.75	0.80	0.62
	最小値	1.9	2.0	2.0	2.2	-1.9	-1.9	-1.2
	中央値	4.60	4.60	4.60	5.10	0.10	0.10	0.20
	最大値	9.1	8.0	8.0	7.6	2.9	2.9	1.2
Na (mEq/L)	測定例数	280	273	257	17	273	256	17
	平均値	141.1	142.2	142.3	143.9	-1.1	-1.1	-1.6
	標準偏差	3.9	3.4	3.2	2.8	3.7	3.6	3.0
	最小値	118	130	131	140	-21	-23	-7
	中央値	142.0	142.0	142.0	143.0	-1.0	-1.0	-2.0
	最大値	152	158	158	151	13	8	4
K (mEq/L)	測定例数	280	273	257	17	273	256	17
	平均値	4.55	4.28	4.28	4.28	0.28	0.29	0.12
	標準偏差	1.29	0.50	0.41	0.51	1.36	1.34	0.50
	最小値	3.4	3.5	3.3	3.7	-4.6	-1.3	-1.1
	中央値	4.40	4.20	4.20	4.10	0.20	0.20	0.30
	最大値	25.2	9.4	5.6	5.4	20.9	20.6	0.7
Cl (mEq/L)	測定例数	280	273	257	17	273	256	17
	平均値	104.3	109.0	109.0	110.7	-4.7	-4.7	-4.5
	標準偏差	3.6	3.4	3.3	3.7	3.4	3.3	4.5
	最小値	90	94	99	102	-19	-19	-12
	中央値	105.0	109.0	109.0	111.0	-5.0	-5.0	-4.0
	最大値	113	119	119	118	5	3	5
Ca (mg/dL)	測定例数	280	273	257	17	273	256	17
	平均値	9.42	9.20	9.19	9.24	0.21	0.24	0.18
	標準偏差	0.37	0.37	0.35	0.39	0.37	0.35	0.30
	最小値	8.3	8.4	8.1	8.7	-1.0	-0.8	-0.3
	中央値	9.40	9.20	9.20	9.20	0.20	0.20	0.10
	最大値	10.6	10.8	10.6	10.0	1.6	1.3	0.8
P (mg/dL)	測定例数	280	273	257	17	273	256	17
	平均値	3.50	3.31	3.35	3.49	0.20	0.16	0.14
	標準偏差	0.60	0.63	0.64	0.48	0.64	0.67	0.59
	最小値	1.9	1.5	1.5	2.8	-2.6	-2.6	-0.8
	中央値	3.50	3.30	3.30	3.60	0.20	0.10	0.10
	最大値	5.6	5.6	5.6	4.3	2.0	2.0	1.2

a) 短期試験：YDおよびYE試験

表 2.7.4.3-4 尿検査項目に関する有害事象発現頻度（海外）

基本語	YD (N=136)		YE (N=143)		YKT (N=215)		YKP (N=70)		海外全体 ^{a)} (N=349)	
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
尿検査異常	1	0.7	0	0.0	2	0.9	1	1.4	4	1.1

a) 複数の試験にまたがる被験者の重複は排除する。

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その他の観察項目

1. バイタルサイン

1) 国内臨床試験

国内臨床試験におけるバイタルサイン（血圧、脈拍数）の推移を、表 2.7.4.4-1、2、3 に示した。

血圧（立位および臥位）の推移について、第Ⅲ相比較試験（試験No.9809）の TPM 群の投与開始前後の数値（平均値）を比較すると、立位測定時では、収縮期が投与開始時 116.1 mmHg に対して投与終了時 111.4 mmHg、拡張期が 74.3 mmHg に対して 72.8 mmHg、臥位測定時では、収縮期が 116.9 mmHg に対して 114.4 mmHg、拡張期が 69.3 mmHg に対して 70.0 mmHg であり、いずれの測定方法においても臨床上問題となるような変動は認められなかった。

脈拍数（立位および臥位）の推移について、同様に比較すると、立位測定時では 81.6 回/分に対して 79.5 回/分、臥位測定時は 73.3 回/分に対して 71.2 回/分であり、いずれの測定方法においても臨床上問題となるような変動は認められなかった。

また、いずれの項目においても、PL 群でも同様な推移を示した。

長期投与時の血圧（立位/臥位）の推移について、第Ⅲ相比較試験延長投与（試験No.9809 long）の投与開始時と、投与開始～6 ヶ月目および投与 6 ヶ月目～1 年目の数値（平均値）を比較すると、立位測定時では、収縮期が開始時 117.5 mmHg に対して投与開始～6 ヶ月目 113.1 mmHg、投与 6 ヶ月目～1 年目 110.6 mmHg、拡張期が 75.7 mmHg に対して 71.7 mmHg、71.3 mmHg、臥位測定時では、収縮期が 118.8 mmHg に対して 113.1 mmHg、112.2 mmHg、拡張期が 71.7 mmHg に対して 68.3 mmHg、68.3 mmHg であり、いずれの測定方法においても臨床上問題となるような変動は認められなかった。

長期投与時の脈拍数（立位および臥位）の推移について同様に比較すると、立位測定時では 81.2 回/分に対して 82.3 回/分、79.5 回/分、臥位測定時は 73.4 回/分に対して 71.9 回/分、70.2 回/分であり、いずれの測定方法においても臨床上問題となるような変動は認められなかった。

また、第Ⅱ相長期投与試験（試験No.9407）においても同様の傾向が認められ、血圧および脈拍数の推移に臨床上問題となるような変動は認められなかった。

以上、これら国内臨床試験成績より、いずれの試験においてもバイタルサイン（血圧、脈拍数）の推移に臨床上問題となるような変動は認められなかった。

表 2.7.4.4-1 国内臨床試験におけるバイタルサインの推移

検査項目		9809				P 値 ^{c)}
		TPM ^{a)} 群		PL ^{b)} 群		
		開始時	終了時	開始時	終了時	
立位	収縮期血圧 (mmHg)					
	例数	60	58	65	64	-
	中央値	117.0	110.5	118.0	115.0	-
	最小値	85	76	86	74	-
	最大値	165	142	172	158	-
	平均値	116.1	111.4	118.8	117.4	-
	(±SD)	15.4	13.5	16.5	17.0	-
	差の平均	-	-4.9	-	-1.1	0.235
	(±SD)	-	14.0	-	13.5	-
	拡張期血圧 (mmHg)					
	例数	60	58	65	64	-
	中央値	74.0	72.5	77.0	75.5	-
	最小値	54	42	46	46	-
	最大値	102	99	110	110	-
	平均値	74.3	72.8	77.0	74.4	-
	(±SD)	10.7	12.0	12.5	13.4	-
	差の平均	-	-1.6	-	-2.5	0.564
	(±SD)	-	13.1	-	13.7	-
	脈拍数 (回/分)					
	例数	60	58	65	64	-
	中央値	81.5	78.0	81.0	82.0	-
	最小値	60	48	60	59	-
	最大値	122	114	103	111	-
	平均値	81.6	79.5	81.1	82.7	-
	(±SD)	13.6	13.4	10.4	10.9	-
	差の平均	-	-1.9	-	1.8	0.131
	(±SD)	-	15.1	-	11.5	-
臥位	収縮期血圧 (mmHg)					
	例数	62	59	65	64	-
	中央値	117.0	112.0	119.0	116.0	-
	最小値	86	90	80	80	-
	最大値	153	143	184	176	-
	平均値	116.9	114.4	120.4	119.3	-
	(±SD)	15.0	13.7	15.7	17.1	-
	差の平均	-	-3.0	-	-1.0	0.552
	(±SD)	-	12.3	-	12.4	-
	拡張期血圧 (mmHg)					
	例数	62	59	65	64	-
	中央値	70.0	70.0	73.0	69.0	-
	最小値	40	41	38	40	-
	最大値	96	94	110	108	-
	平均値	69.3	70.0	74.1	69.8	-
	(±SD)	10.3	10.6	12.0	12.4	-
	差の平均	-	0.7	-	-4.2	0.039
	(±SD)	-	11.3	-	12.6	-
	脈拍数 (回/分)					
	例数	62	59	65	64	-
	中央値	72.0	72.0	73.0	73.0	-
	最小値	56	47	57	54	-
	最大値	102	98	108	111	-
	平均値	73.3	71.2	73.7	73.5	-
	(±SD)	10.8	11.1	9.2	10.9	-
	差の平均	-	-2.0	-	0.1	0.333
	(±SD)	-	12.0	-	9.3	-

a) TPM: トピラマート 400mg/日

b) PL: プラセボ

c) P 値: Wilcoxon の 2 標本検定 (TPM 群 vs PL 群)

表 2.7.4.4-2 国内臨床試験におけるバイタルサインの推移

検査項目		統計量	9809 long			
			投与 開始時	投与開始 ～6ヵ月目	6ヵ月目 ～1年目	1年目～ 2年目
立位収縮期 血圧 (/mmHg)	測定値	測定例数	123	122	99	35
		平均値	117.5	113.1	110.6	110.7
		標準偏差	15.9	13.1	13.1	16.2
		最小値	85	84	77	78
		中央値	118.0	112.0	108.0	110.0
		最大値	172	148	146	151
	投与後－ 投与開始時	測定例数	－	122	99	35
		平均値	－	4.1	6.8	7.4
		標準偏差	－	13.9	12.7	13.8
		最小値	－	-42	-36	-14
		中央値	－	4.0	7.0	8.0
		最大値	－	49	37	39
		p値 ^{a)}	－	0.000	0.000	0.006
立位拡張期 血圧 (/mmHg)	測定値	測定例数	123	122	99	35
		平均値	75.7	71.7	71.3	74.5
		標準偏差	11.8	10.2	10.6	10.9
		最小値	46	46	41	60
		中央値	76.0	72.0	70.0	72.0
		最大値	110	92	94	96
	投与後－ 投与開始時	測定例数	－	122	99	35
		平均値	－	3.9	4.3	2.1
		標準偏差	－	11.6	11.0	8.5
		最小値	－	-26	-28	-16
		中央値	－	4.0	6.0	0.0
		最大値	－	40	30	18
		p値 ^{a)}	－	0.000	0.000	0.324
立位脈拍数 (回/分)	測定値	測定例数	123	122	99	35
		平均値	81.2	82.3	79.5	79.9
		標準偏差	12.0	13.5	12.3	12.9
		最小値	60	46	60	52
		中央値	81.0	80.0	78.0	78.0
		最大値	122	126	114	112
	投与後－ 投与開始時	測定例数	－	122	99	35
		平均値	－	-1.1	0.2	0.3
		標準偏差	－	13.1	12.7	17.3
		最小値	－	-52	-42	-40
		中央値	－	-1.0	0.0	-2.0
		最大値	－	33	31	39
		p値 ^{a)}	－	0.326	0.696	0.887

a) Wilcoxon の 1 標本検定

表 2.7.4.4-2 国内臨床試験におけるバイタルサインの推移（つづき）

検査項目		統計量	9809 long			
			投与 開始時	投与開始 ～6ヵ月目	6ヵ月目 ～1年目	1年目～ 2年目
臥位収縮期 血圧 (/mmHg)	測定値	測定例数	125	124	101	36
		平均値	118.8	113.1	112.2	112.5
		標準偏差	15.4	12.7	12.5	13.2
		最小値	80	80	76	88
		中央値	118.0	111.0	112.0	111.0
		最大値	184	158	140	148
	投与後－ 投与開始時	測定例数	－	124	101	36
		平均値	－	5.5	6.9	5.5
		標準偏差	－	12.9	12.6	14.0
		最小値	－	-32	-16	-24
		中央値	－	6.0	6.0	5.0
		最大値	－	36	44	44
		p値 ^{a)}	－	0.000	0.000	0.015
臥位拡張期 血圧 (/mmHg)	測定値	測定例数	125	124	101	36
		平均値	71.7	68.3	68.3	68.9
		標準偏差	11.4	9.9	10.6	11.0
		最小値	38	50	39	42
		中央値	71.0	68.0	68.0	69.0
		最大値	110	92	94	86
	投与後－ 投与開始時	測定例数	－	124	101	36
		平均値	－	3.3	3.6	0.6
		標準偏差	－	11.7	10.5	10.1
		最小値	－	-34	-20	-24
		中央値	－	1.5	4.0	0.0
		最大値	－	35	40	22
		p値 ^{a)}	－	0.004	0.001	0.681
臥位脈拍数 (回/分)	測定値	測定例数	125	124	101	36
		平均値	73.4	71.9	70.2	69.6
		標準偏差	9.9	10.6	9.8	10.6
		最小値	56	47	49	52
		中央値	72.0	70.5	69.0	69.0
		最大値	108	103	99	100
	投与後－ 投与開始時	測定例数	－	124	101	36
		平均値	－	1.6	1.8	1.5
		標準偏差	－	9.2	10.0	9.8
		最小値	－	-20	-24	-21
		中央値	－	1.0	3.0	3.5
		最大値	－	26	31	20
		p値 ^{a)}	－	0.061	0.025	0.278

a) Wilcoxon の 1 標本検定

表 2.7.4.4-3 国内臨床試験におけるバイタルサインの推移

検査項目	9407			
	延長移行 開始時 ^{a)}	延長移行 6ヵ月後	延長移行 1年後	延長移行 2年後
収縮期血圧 (mmHg)				
例数	28	21	15	11
中央値	114	110	112	112
最小値	99	86	100	100
最大値	140	130	125	137
平均値	115.8	108.9	112.3	114.7
(±SD)	10.8	11.0	6.8	12.0
差の平均	-	-7.2	-0.8	2.0
(±SD)	-	11.4	10.1	15.5
拡張期血圧 (mmHg)				
例数	28	21	15	11
中央値	70	66	68	80
最小値	50	40	50	60
最大値	85	90	85	89
平均値	70.9	66.7	66.9	74.4
(±SD)	9.5	12.3	8.5	9.7
差の平均	-	-3.1	-2.7	2.3
(±SD)	-	10.3	10.6	15.9
脈拍数 (回/分)				
例数	23	18	14	11
中央値	72	70	72	74
最小値	56	60	57	60
最大値	108	93	84	92
平均値	75.3	71.7	72.1	75.8
(±SD)	11.5	9.6	7.3	10.3
差の平均	-	-7.5	-3.7	1.7
(±SD)	-	12.1	13.9	15.1

a) 開始時：第Ⅱ相長期投与試験(試験No.9407)開始時

2) 海外臨床試験

海外臨床試験におけるバイタルサイン（血圧、脈拍数）の推移を、表 2.7.4.4-4、5、6 に示した。

血圧（立位および坐位）の推移について、比較試験の投与開始前後の数値（平均値）を、国内第Ⅲ相比較試験（試験No.9809）での目標用量と同用量である YD 試験の TPM400mg/日群で比較すると、立位測定時では、収縮期が投与開始時 119.33 mmHg に対して終了時 115.52 mmHg、拡張期が 77.31 mmHg に対して 76.50 mmHg、坐位測定時では、収縮期が 118.69 mmHg に対して 115.78 mmHg、拡張期が 75.29 mmHg に対して 74.67 mmHg であり、いずれの測定方法においても臨床上問題となるような変動は認められなかった。

脈拍数（立位および坐位）の推移について同様に比較すると、立位測定時では 78.56 回/分に対して 75.27 回/分、坐位測定時では 72.73 回/分に対して 69.91 回/分であり、いずれの測定方法においても臨床上問題となるような変動は認められなかった。

YD 試験の他用量群（TPM200mg/日群、600mg/日群）、および YE 試験の各用量群（TPM600mg/日群、800mg/日群、1000mg/日群）においても同様に、血圧、脈拍数の推移に臨床上問題となるような変動は認められなかった。

長期投与時の血圧（坐位）の推移について、トピラマート群延長投与試験（試験No.YKT）の延長投与移行開始時と、投与 6 ヶ月後および投与 1 年後の数値（平均値）を比較すると、収縮期が 116.17 mmHg に対して 116.03 mmHg、116.20 mmHg、拡張期が 73.67 mmHg に対して 74.02 mmHg、74.16 mmHg であり、いずれも臨床上問題となるような変動は認められなかった。

長期投与時の脈拍数（坐位）の推移について同様に比較すると、73.01 回/分に対して 73.66 回/分、72.25 回/分であり、臨床上問題となるような変動は認められなかった。

プラセボ群延長投与試験（試験No.YKP）においても同様の傾向が認められ、血圧および脈拍数の推移に臨床上問題となるような変動は認められなかった。

以上、これら海外臨床試験成績においても、国内臨床試験と同様に、いずれの試験においてもバイタルサイン（血圧、脈拍数）の推移に臨床上問題となるような変動は認められなかった。

表 2.7.4.4-4 海外比較試験におけるバイタルサインの推移

検査項目		YD							
		PL ^{a)} 群		TPM ^{b)} 200mg 群		TPM 400mg 群		TPM 600mg 群	
		開始時	終了時	開始時	終了時	開始時	終了時	開始時	終了時
立位	収縮期血圧 (mmHg)								
	例数	42	42	41	41	42	42	37	37
	中央値	119.0	118.0	118.0	118.0	120.0	113.0	120.0	116.0
	最小値	106	98	90	94	90	80	94	88
	最大値	150	150	144	142	168	174	160	160
	平均値	120.60	118.83	117.29	115.22	119.33	115.52	121.84	117.89
	(±SD)	10.92	10.91	11.52	10.55	15.51	16.71	14.50	15.27
	差の平均	-	-1.76	-	-2.07	-	-3.81	-	-3.95
	(±SD)	-	8.65	-	11.99	-	11.36	-	17.10
	拡張期血圧 (mmHg)								
例数	42	42	41	41	42	42	37	37	
中央値	80.0	80.0	80.0	78.0	78.5	76.0	80.0	80.0	
最小値	62	62	58	60	60	60	52	58	
最大値	100	98	98	96	110	118	102	110	
平均値	80.31	80.07	78.15	77.07	77.31	76.50	78.62	77.46	
(±SD)	7.82	7.19	8.28	8.82	10.44	11.48	10.51	11.35	
差の平均	-	-0.24	-	-1.07	-	-0.81	-	-1.16	
(±SD)	-	7.74	-	8.74	-	9.36	-	11.21	
	脈拍数 (回/分)								
	例数	42	42	41	41	41	41	37	37
	中央値	80.0	80.0	80.0	76.0	80.0	74.0	80.0	78.0
	最小値	61	64	56	52	54	56	60	44
	最大値	96	106	104	104	120	118	96	100
	平均値	78.98	80.02	79.02	76.07	78.56	75.27	80.65	78.78
	(±SD)	6.89	9.64	9.27	11.02	11.39	11.10	9.94	11.73
	差の平均	-	1.05	-	-2.95	-	-3.29	-	-1.86
	(±SD)	-	9.95	-	11.50	-	14.56	-	9.94
	坐位	収縮期血圧 (mmHg)							
例数		45	45	43	43	45	45	46	46
中央値		120.0	118.0	116.0	112.0	116.0	112.0	120.0	120.0
最小値		92	94	100	80	92	90	94	70
最大値		150	150	140	150	166	160	150	170
平均値		120.16	118.56	116.65	113.07	118.69	115.78	120.67	117.70
(±SD)		13.62	12.49	11.02	14.14	14.64	16.08	13.01	16.94
差の平均		-	-1.60	-	-3.58	-	-2.91	-	-2.98
(±SD)		-	11.82	-	11.81	-	13.31	-	17.97
拡張期血圧 (mmHg)									
例数	45	45	43	43	45	45	46	46	
中央値	80.0	76.0	76.0	72.0	76.0	72.0	80.0	77.0	
最小値	56	60	56	60	58	50	54	30	
最大値	102	98	94	92	90	114	110	108	
平均値	78.58	77.09	75.42	74.19	75.29	74.67	78.26	74.76	
(±SD)	8.93	7.60	8.88	8.64	8.66	12.60	10.36	12.18	
差の平均	-	-1.49	-	-1.23	-	-0.62	-	-3.50	
(±SD)	-	9.23	-	9.24	-	9.59	-	10.18	
	脈拍数 (回/分)								
	例数	45	45	43	43	45	45	46	46
	中央値	76.0	74.0	74.0	70.0	72.0	66.0	73.0	72.0
	最小値	50	56	52	50	52	52	60	40
	最大値	96	88	100	102	108	102	90	92
	平均値	74.58	74.07	73.47	71.98	72.73	69.91	74.09	72.07
	(±SD)	8.77	8.35	8.38	10.95	10.31	10.51	8.52	10.76
	差の平均	-	-0.51	-	-1.49	-	-2.82	-	-2.02
	(±SD)	-	8.75	-	11.74	-	13.12	-	8.38

a) PL：プラセボ

b) TPM：トピラマート

表 2.7.4.4-5 海外比較試験におけるバイタルサインの推移

検査項目		YE							
		PL ^{a)} 群		TPM ^{b)} 600mg 群		TPM 800mg 群		TPM 1000mg 群	
		開始時	終了時	開始時	終了時	開始時	終了時	開始時	終了時
立位	収縮期血圧 (mmHg)								
	例数	41	41	36	35	36	35	39	39
	中央値	120.0	120.0	120.0	120.0	124.0	120.0	122.0	118.0
	最小値	80	90	100	98	90	100	90	90
	最大値	144	155	160	140	160	164	172	150
	平均値	118.22	118.68	121.14	118.54	125.53	122.37	121.28	116.36
	(±SD)	11.20	14.36	12.03	11.25	15.69	14.91	17.34	13.84
	差の平均	-	0.46	-	-2.46	-	-3.60	-	-4.92
	(±SD)	-	14.04	-	11.91	-	12.03	-	14.35
	拡張期血圧 (mmHg)								
例数	41	41	36	35	36	35	39	39	
中央値	80.0	78.0	78.0	80.0	77.0	80.0	80.0	78.0	
最小値	50	60	68	64	50	60	60	60	
最大値	96	110	100	104	100	100	100	94	
平均値	77.66	77.73	78.14	78.46	78.44	78.26	79.95	76.28	
(±SD)	9.04	9.80	8.03	8.68	10.42	9.22	9.03	9.08	
差の平均	-	0.07	-	0.26	-	-0.43	-	-3.67	
(±SD)	-	11.06	-	9.03	-	9.29	-	6.57	
	脈拍数 (回/分)								
	例数	41	41	35	34	35	34	38	38
	中央値	80.0	76.0	76.0	76.0	76.0	80.0	76.0	72.0
	最小値	56	56	48	56	56	58	60	52
	最大値	94	104	96	104	100	96	96	92
	平均値	79.12	78.07	74.46	76.21	77.49	79.41	75.08	73.84
	(±SD)	9.15	11.86	11.56	11.52	10.29	9.52	9.19	9.82
	差の平均	-	-1.05	-	1.32	-	2.00	-	-1.24
	(±SD)	-	12.21	-	10.10	-	11.63	-	10.68
		収縮期血圧 (mmHg)							
例数		45	42	44	43	44	43	46	44
中央値		120.0	120.0	120.0	120.0	121.0	120.0	122.0	120.0
最小値		88	94	96	88	100	98	90	90
最大値		168	160	160	138	165	190	172	150
平均値		119.18	120.10	122.96	117.56	125.16	122.86	122.20	120.34
(±SD)		13.04	15.17	15.66	12.02	14.95	19.17	16.29	14.11
差の平均		-	1.50	-	-5.00	-	-2.33	-	-2.82
(±SD)		-	14.95	-	12.93	-	17.71	-	11.51
拡張期血圧 (mmHg)									
例数	45	42	44	43	44	43	46	44	
中央値	75.0	74.0	76.0	72.0	79.5	75.0	72.0	74.5	
最小値	50	60	60	50	54	50	60	46	
最大値	90	94	100	90	100	112	100	98	
平均値	74.67	75.90	77.25	74.28	76.95	75.81	75.02	74.68	
(±SD)	8.22	8.21	9.93	9.36	8.78	11.96	9.83	10.06	
差の平均	-	1.48	-	-2.53	-	-0.98	-	-0.57	
(±SD)	-	10.62	-	10.22	-	11.58	-	10.92	
	脈拍数 (回/分)								
	例数	44	41	45	44	44	42	46	44
	中央値	73.0	72.0	72.0	72.0	72.0	72.0	70.0	72.0
	最小値	52	58	48	52	52	56	52	50
	最大値	92	88	92	88	100	96	88	100
	平均値	72.50	71.83	72.98	73.45	72.86	73.95	70.37	71.32
	(±SD)	8.82	8.47	10.59	9.11	9.34	10.01	8.34	10.95
	差の平均	-	-0.02	-	0.77	-	1.43	-	1.20
	(±SD)	-	11.25	-	11.19	-	10.14	-	11.69

a) PL：プラセボ

b) TPM：トピラマート

表 2.7.4.4-6 海外長期投与試験におけるバイタルサインの推移

検査項目		YKT				YKP			
		開始時 ^{a)}	6ヵ月後	1年後	2年後	開始時 ^{b)}	6ヵ月後	1年後	2年後
坐位	収縮期血圧 (mmHg)								
	例数	115	187	164	100	62	57	50	36
	中央値	118.00	116.00	116.00	117.50	120.00	120.00	113.00	118.00
	最小値	90.00	86.00	90.00	90.00	90.00	90.00	90.00	80.00
	最大値	165.00	160.00	156.00	180.00	142.00	160.00	160.00	152.00
	平均値	116.17	116.03	116.20	117.17	119.05	119.11	118.20	118.25
	(±SD)	12.70	13.13	13.02	14.14	12.96	14.62	16.65	14.89
	差の平均	-	-0.44	1.07	0.63	-	-0.47	-0.77	-1.39
	(±SD)	-	13.54	14.39	16.04	-	12.30	13.93	13.34
	拡張期血圧 (mmHg)								
	例数	115	187	164	100	62	57	50	36
	中央値	72.00	74.00	74.00	74.00	80.00	76.00	71.00	74.00
	最小値	48.00	54.00	44.00	56.00	60.00	56.00	56.00	60.00
	最大値	97.00	102.00	90.00	100.00	100.00	100.00	100.00	90.00
	平均値	73.67	74.02	74.16	74.37	76.98	76.11	74.16	73.69
	(±SD)	10.09	9.28	8.89	9.23	10.94	9.54	11.34	6.98
	差の平均	-	-0.01	0.80	1.00	-	-1.16	-1.30	-2.58
	(±SD)	-	11.09	11.69	10.01	-	9.51	11.49	9.98
脈拍数 (回/分)									
例数	115	186	164	100	62	56	50	36	
中央値	72.00	74.00	72.00	72.00	74.00	73.00	72.00	72.00	
最小値	52.00	48.00	22.00	50.00	56.00	52.00	48.00	56.00	
最大値	102.00	100.00	96.00	100.00	105.00	93.00	100.00	108.00	
平均値	73.01	73.66	72.25	72.06	74.73	74.04	73.72	73.17	
(±SD)	9.68	9.35	9.83	9.46	10.17	9.99	11.90	12.15	
差の平均	-	0.05	-1.24	0.60	-	-0.22	0.25	2.26	
(±SD)	-	10.30	11.61	9.40	-	11.05	12.02	13.19	

a) 開始時：YD、YE 試験終了時（YKT 試験開始時）

b) 開始時：YD、YE 試験終了時（YKP 試験開始時）

2. その他の観察項目（体重、眼科検査、心電図、腹部エコーまたは腹部単純X線検査）

1) 体重

(1) 国内臨床試験

国内臨床試験における体重の推移を、表 2.7.4.4-7、8、9 に示した。

体重の推移について、第Ⅲ相比較試験（試験No.9809）の投与開始前後の数値（平均値）を比較すると、PL 群では投与開始時 61.58 kg に対して終了時 61.95 kg、TPM400mg/日群では投与開始時 61.53 kg に対して終了時 59.60 kg であり、PL 群に比べて TPM400mg/日群では有意な減少が認められた（ $p<0.001$ ）。

長期投与時の体重の推移について、第Ⅲ相比較試験延長投与（試験No.9809 long）の投与開始時と、投与開始～6 ヶ月目および投与 6 ヶ月目～1 年目の数値（平均値）を比較すると、投与開始時 61.68 kg に対して投与開始～6 ヶ月目 58.94 kg、投与 6 ヶ月目～1 年目 59.11 kg であり、第Ⅲ相比較試験（試験No.9809）と同様に減少傾向が認められた。

また、第Ⅱ相長期投与試験（試験No.9407）においても、投与開始時（平均値）57.3 kg に対して延長移行 6 ヶ月後 54.8 kg、1 年後 54.7 kg であり、上記 2 試験と同様に減少傾向が認められた。

本剤に特徴的な有害事象として報告されている「体重減少」は、国内臨床試験では 303 例中 90 例（29.7%）において認められ、いずれもその程度が軽度あるいは中等度であり、高度の症例は認められなかった（表 2.7.4.2.1.1.2-2）。

以上、これら国内臨床試験成績より、本剤の服用により体重が減少することが示唆された。また、「体重減少」の有害事象発現率は 29.7%であり、その程度が高度のものはなかったが、本剤に特徴的な有害事象として注意する必要があると考えられた。

表 2.7.4.4-7 国内臨床試験における体重の推移

検査項目	9809				P 値 ^{c)}
	TPM ^{a)} 群		PL ^{b)} 群		
	開始時	終了時	開始時	終了時	
体重 (kg)					
例数	62	60	65	64	－
中央値	58.25	56.90	59.40	59.00	－
最小値	41.0	40.0	38.5	38.0	－
最大値	120.0	115.0	97.6	102.6	－
平均値	61.53	59.60	61.58	61.95	－
(±SD)	15.36	14.85	12.51	13.08	－
差の平均	－	－1.95	－	0.21	0.000
(±SD)	－	2.60	－	2.21	－

a) TPM: トピラマート 400mg/日

b) PL: プラセボ

c) P 値: Wilcoxon の 2 標本検定 (TPM 群 vs PL 群)

表 2.7.4.4-8 国内臨床試験における体重の推移

検査項目		統計量	9809 long			
			投与 開始時	投与開始 ～6ヵ月目	6ヵ月目 ～1年目	1年目～ 2年目
体重 (kg)	測定値	測定例数	125	125	101	78
		平均値	61.68	58.94	59.11	60.50
		標準偏差	13.99	13.37	13.80	13.57
		最小値	38.5	37.0	36.0	39.5
		中央値	59.40	56.50	57.80	58.60
		最大値	120.0	116.0	115.0	113.0
	投与後～ 投与開始時	測定例数	—	125	101	78
		平均値	—	2.74	3.99	4.42
		標準偏差	—	3.48	4.60	5.30
		最小値	—	-12.0	-7.3	-8.6
		中央値	—	2.40	3.50	3.80
		最大値	—	15.2	28.2	29.2
		p 値 ¹⁾	—	0.000	0.000	0.000

a) Wilcoxon の 1 標本検定

表 2.7.4.4-9 国内臨床試験における体重の推移

検査項目	9407			
	開始時 ^{a)}	延長移行 6ヵ月後	延長移行 1年後	延長移行 2年後
体重 (kg)				
例数	58	29	22	12
中央値	54.8	54	51.5	50.5
最小値	36	34	41	44
最大値	105	80	80	83
平均値	57.3	54.8	54.7	55.5
($\pm$ SD)	12.8	10.1	10.5	12.4
差の平均	-	-2.8	-4.2	-1.9
($\pm$ SD)	-	3.7	4.7	4.3

a) 開始時: 前期第 II 相試験 (試験No.9204、9305) および後期第 II 相試験 (試験No.9406) 開始時

(2) 海外臨床試験

海外臨床試験における体重の推移を、表 2.7.4.4-10、11、12 に示した。

体重の推移について、比較試験の投与開始前後の数値（平均値）を、国内第Ⅲ相比較試験（試験No.9809）での目標用量と同用量である YD 試験の TPM400mg/日群で比較すると、PL 群では投与開始時 77.46 kg に対して終了時 78.09 kg、TPM400mg/日群では投与開始時 80.10 kg に対して終了時 77.65 kg であり、PL 群に比べて TPM400mg/日群で減少傾向が認められた。また、他用量群（TPM200mg/日群、600mg/日群）においても同様に減少傾向が認められた。各用量群での減少の程度を、投与前後の差（投与後-投与前）の平均値で比較すると、TPM400mg/日群の-2.46 kg に対して、TPM200mg/日群では-2.73 kg と同程度であったが、TPM600mg/日群では-3.89 kg と高かった。

YE 試験においても同様に、PL 群に比べて TPM 各用量群（TPM600mg/日群、800mg/日群、1000mg/日群）で減少傾向が認められ、高用量になるほどその傾向は強かった。

長期投与時の体重の推移について、トピラマート群延長投与試験（試験No.YKT）の延長投与移行開始時と、投与 6 ヶ月後および投与 1 年後の数値（平均値）を比較すると、開始時 77.60 kg に対して 6 ヶ月後 73.00 kg、1 年後 77.03 kg であり、比較試験と同様に減少傾向が示唆された。

また、プラセボ群延長投与試験（試験No.YKP）においても同様の傾向が示唆された。

本剤に特徴的な有害事象として報告されている「体重減少」は、海外臨床試験では 349 例中 70 例（20.1%）において認められ、その程度はほとんどの症例で軽度あるいは中等度であったが、高度が 6 例に認められた（表 2.7.4.2.1.1.2-11）。

以上、これら海外臨床試験成績より、国内臨床試験と同様に、本剤の服用により体重が減少することが示唆された。また、有害事象としての「体重減少」の発現頻度も国内臨床試験と同程度であった。

表 2.7.4.4-10 海外比較試験における体重の推移

検査項目	YD							
	PL ^{a)} 群		TPM ^{b)} 200mg 群		TPM 400mg 群		TPM 600mg 群	
	開始時	終了時	開始時	終了時	開始時	終了時	開始時	終了時
体重 (kg)								
例数	40	40	38	38	41	41	38	38
中央値	78.64	78.86	77.05	74.77	79.09	75.91	79.77	76.59
最小値	40.00	41.82	47.18	43.64	52.45	52.05	45.45	43.41
最大値	124.55	125.00	129.36	127.50	126.82	117.27	120.45	116.82
平均値	77.46	78.09	78.91	76.17	80.10	77.65	82.37	78.48
(±SD)	17.49	17.67	17.77	17.13	16.90	16.31	17.43	17.48
差の平均	-	0.64	-	-2.73	-	-2.46	-	-3.89
(±SD)	-	2.41	-	3.34	-	3.07	-	3.71

a) PL：プラセボ

b) TPM：トピラマート

表 2.7.4.4-11 海外比較試験における体重の推移

検査項目	YE							
	PL ^{a)} 群		TPM ^{b)} 600mg 群		TPM 800mg 群		TPM 1000mg 群	
	開始時	終了時	開始時	終了時	開始時	終了時	開始時	終了時
体重 (kg)								
例数	39	39	39	38	33	32	39	39
中央値	77.27	75.00	79.32	73.04	86.36	75.91	82.67	79.00
最小値	46.59	45.23	47.05	44.55	50.00	46.82	52.73	51.21
最大値	121.45	121.75	141.82	142.73	132.27	123.18	123.64	124.09
平均値	75.11	74.70	81.96	78.59	81.74	75.97	84.30	79.62
(±SD)	15.64	16.05	21.15	21.27	17.89	16.78	17.30	16.24
差の平均	-	-0.41	-	-3.51	-	-5.57	-	-4.68
(±SD)	-	1.74	-	3.16	-	4.14	-	4.33

a) PL：プラセボ

b) TPM：トピラマート

表 2.7.4.4-12 海外長期投与試験における体重の推移

検査項目	YKT				YKP			
	開始時 ^{a)}	6ヵ月後	1年後	2年後	開始時 ^{b)}	6ヵ月後	1年後	2年後
体重 (kg)								
例数	203	14	39	71	64	4	10	28
中央値	75.91	75.00	75.91	72.09	77.43	77.52	75.07	75.41
最小値	43.41	54.25	42.50	40.91	41.82	72.27	46.36	40.68
最大値	142.73	87.27	120.45	133.64	125.00	90.68	93.18	106.59
平均値	77.60	73.00	77.03	75.73	77.29	79.50	75.07	73.52
(±SD)	17.27	9.87	17.78	17.39	16.65	8.12	14.06	16.66
差の平均	-	-3.20	-3.28	-2.85	-	-4.42	-4.27	-4.93
(±SD)	-	4.03	5.40	7.39	-	5.23	2.20	6.83

a) 開始時：YD、YE 試験終了時（YKT 試験延長移行開始時）

b) 開始時：YD、YE 試験終了時（YKP 試験延長移行開始時）

2) 眼科検査

国内第Ⅲ相比較試験（試験No.9809）における眼科検査結果を表 2.7.4.4-13、14 に示した。

眼科専門医による詳細な眼科検査は TPM 群 36 例、PL 群 39 例において実施され、TPM 群において治験薬投与後に「悪化有り」と判定された項目は「視野」の 3 例（8.3%）、「視力」、「色覚」、「輻輳反射」の各 1 例（2.8%）、PL 群においては「視野」の 3 例（7.7%）、「視力」、「眼圧」、「角膜」の各 1 例（2.6%）であった。いずれの項目においても、両群間の悪化率に有意差は認められなかった。

簡易法による眼科検査は TPM 群 26 例、PL 群 25 例において実施され、治験薬投与後に「悪化有り」と判定された項目は、TPM 群における「視力」の 1 例（3.8%）のみであった。

国内第Ⅲ相比較試験（試験No.9809）の眼科検査において、臨床上問題となるような変化は認められなかった。

海外臨床試験（YD、YE 試験）の眼科検査においても、臨床上問題となるような変化は認められなかった。

表 2.7.4.4-13 国内臨床試験における眼科詳細検査結果

検査項目		9809			
		投与群	対象例数	悪化有り	悪化率(%)
視力	TPM ^{a)} 群		36	1	2.8
	PL ^{b)} 群		39	1	2.6
色覚	TPM群		36	1	2.8
	PL群		39	0	0.0
眼圧	TPM群		36	0	0.0
	PL群		39	1	2.6
視野	TPM群		36	3	8.3
	PL群		39	3	7.7
眼位、眼球運動	TPM群		36	0	0.0
	PL群		39	0	0.0
対光反射	TPM群		36	0	0.0
	PL群		39	0	0.0
輻輳反射	TPM群		36	1	2.8
	PL群		39	0	0.0
細 隙 灯 所 見	角膜	TPM群	36	0	0.0
		PL群	39	1	2.6
	前房深度	TPM群	36	0	0.0
		PL群	39	0	0.0
	前房フラアとセル	TPM群	36	0	0.0
		PL群	39	0	0.0
	虹彩	TPM群	36	0	0.0
		PL群	39	0	0.0
	水晶体	TPM群	36	0	0.0
		PL群	39	0	0.0

a) TPM：トピラマート400mg/日

b) PL：プラセボ

c) P値：Fisherの直接確率法

表 2.7.4. 4-13 国内臨床試験における眼科詳細検査結果（つづき）

検査項目		9809			
		投与群	対象例数	悪化有り	悪化率(%)
眼底所見 (散瞳下)	水晶体	TPM ^{a)} 群	36	0	0.0
		PL ^{b)} 群	39	0	0.0
	中心窩反射	TPM群	36	0	0.0
		PL群	39	0	0.0
	黄斑反射	TPM群	36	0	0.0
		PL群	39	0	0.0
	視神経乳頭	TPM群	36	0	0.0
		PL群	39	0	0.0
	色素変化	TPM群	36	0	0.0
		PL群	39	0	0.0
	網膜血管	TPM群	36	0	0.0
		PL群	39	0	0.0

a) TPM：トビラマート400mg/日

b) PL：プラセボ

c) P値：Fisherの直接確率法

表 2.7.4. 4-14 国内臨床試験における眼科簡易検査結果

検査項目		9809			
		投与群	対象例数	悪化有り	悪化率(%)
視力	TPM ^{a)} 群	26	1	3.8	1.000
	PL ^{b)} 群	25	0	0.0	
色覚	TPM群	26	0	0.0	—
	PL群	25	0	0.0	
視野	TPM群	26	0	0.0	—
	PL群	25	0	0.0	
眼位、眼球運動	TPM群	26	0	0.0	—
	PL群	25	0	0.0	
対光反射	TPM群	26	0	0.0	—
	PL群	25	0	0.0	
輻輳反射	TPM群	26	0	0.0	—
	PL群	25	0	0.0	

a) TPM：トビラマート400mg/日

b) PL：プラセボ

c) P値：Fisherの直接確率法

3) 心電図

国内臨床試験における心電図の投与前後の診断結果を表 2.7.4.4-15 に示した。

心電図は、第Ⅲ相比較試験（試験No.9809）では臨床上問題となるような変化は認められなかった。

第Ⅲ相比較試験延長投与（試験No.9809 long）では投与前後で「正常」から「異常」となった症例は、投与開始～投与 6 ヶ月目に 3 例、6 ヶ月目～1 年目に 2 例、1 年目～2 年目に 3 例認められた。これら所見のうち、トピラマート投与後の有害事象と判断された症例は 2 例であった。その内容は「心電図異常」と「心筋虚血」が各 1 例で、程度はいずれも軽度と判定された。トピラマートとの因果関係については、「心電図異常」は「関連がほとんどなし」、「心筋虚血」は「関連の可能性あり」と判定された。

また、投与前後で「異常」であった症例のうち、トピラマート投与後に悪化が認められた症例が 6 ヶ月目～1 年目に 1 例認められたが、「心筋梗塞」のためでありトピラマートとの因果関係は否定された。

また、海外臨床試験（YD、YE 試験）およびその延長投与試験（YKT、YKP 試験）では、臨床上問題となるような心電図の変化は認められなかった。

表 2.7.4.4-15 国内臨床試験における心電図の推移

検査項目			9809		9809 long					
			投与終了時		投与開始～ 6 ヶ月目		6 ヶ月目～ 1 年目		1 年目～ 2 年目	
			正常	異常	正常	異常	正常	異常	正常	異常
心電図	投与 開始時	正常	56	0	115	3	92	2	70	3
		異常	2	4	3	4	6	1	5	1

4) 腹部画像診断（腹部エコーまたは腹部単純X線検査）

国内臨床試験における腹部画像診断の投与前後の診断結果を表 2.7.4.4-16 に示した。

腹部画像診断は、第Ⅲ相比較試験（試験No.9809）では投与前後で「正常」から「異常」となった症例は、1 例のみであった。

また、第Ⅲ相比較試験延長投与（試験No.9809 long）では投与前後で「正常」から「異常」となった症例は、投与開始～投与 6 ヶ月目に 2 例、6 ヶ月目～1 年目に 2 例、1 年目～2 年目に 5 例認められた。また、投与前後で「異常」であった症例のうち、トピラマート投与後に悪化が認められた症例が 6 ヶ月目～1 年目に 1 例認められた。

これらは「肝胆道系障害（胆石症）」、「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）（子宮平滑筋腫）」、あるいは「腎および尿路障害（尿路結石・水腎症・腎結石症）」であり、いずれも軽度でトピラマートとの因果関係は否定されなかった。

表 2.7.4.4-16 国内臨床試験における腹部エコーまたは腹部単純X線検査の推移

検査項目			9809		9809 long					
			投与終了時		投与開始～ 6 ヶ月目		6 ヶ月目～ 1 年目		1 年目～ 2 年目	
			正常	異常	正常	異常	正常	異常	正常	異常
腹部エコー・	投与	正常	59	1 ^{a)}	117	2 ^{a)}	95	2	70	5
腹部単純x線検査	開始時	異常	2	0	4	2	2	2	3	1

a) 内 1 例同一症例

2.7.4.5 特別な集団及び状況における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

(2.7.4.5.2 外因性要因 参照)

2.7.4.5.2 外因性要因

トピラマートの安全性に及ぼす内因性要因および外因性要因の影響を検討するため、国内・海外臨床試験における背景因子別による有害事象発現頻度について検討した。

1. 国内臨床試験

1) 性別、年齢別による有害事象発現頻度

国内臨床試験における、性別または年齢層別による有害事象および副作用の発現頻度について、表 2.7.4.5.2-1 に示した。

有害事象の発現率は、男性患者で 153 例中 122 例 (79.7%)、女性患者で 150 例中 124 例 (82.7%) であった。また年齢層別の有害事象発現率は、各層で 74.5~85.7%の範囲であった。一方、副作用の発現率は、男性患者で 153 例中 113 例 (73.9%)、女性患者で 150 例中 115 例 (76.7%) であった。また年齢層別の副作用発現率は、各層で 68.6~81.1%の範囲であった。男女間または年齢によって有害事象および副作用の発現頻度に明らかな差は認められなかった。

表 2.7.4.5.2-1 性別、年齢別による有害事象および副作用発現頻度 (国内臨床試験)

		対象例数	有害事象		副作用	
		計303	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
性別	男	153	122	79.7	113	73.9
	女	150	124	82.7	115	76.7
年齢 (歳)	～19	37	31	83.8	30	81.1
	20～29	122	99	81.1	93	76.2
	30～39	72	60	83.3	53	73.6
	40～49	51	38	74.5	35	68.6
	50～64	21	18	85.7	17	81.0
	65～	0				

2) 原疾患に関連する背景因子による有害事象発現頻度

国内臨床試験における、原疾患に関連する背景因子による有害事象および副作用の発現頻度について、表 2.7.4.5.2-2 に示した。

解剖学的局在別では、側頭葉てんかんが 303 例中 194 例、前頭葉てんかんが 46 例であり、両者で被験者全体の約 80%を占めていた。解剖学的局在別による有害事象および副作用の発現率は、それぞれ 66.7%~100%、47.1%~100%の範囲であった。

発病年齢別では、10 歳以上 20 歳未満が 303 例中 121 例 (39.9%) と最も多かった。発病

年齢別による有害事象および副作用の発現率は、それぞれ 74.3%～84.9%、70.3%～81.1%の範囲であった。

罹病期間別では、15 年以上 20 年未満が 303 例中 67 例（22.1%）と最も多かった。罹病期間別による有害事象および副作用の発現率は、それぞれ 74.5%～84.3%、68.1%～80.4%の範囲であった。

てんかん発作型別の対象例数は、SPS が 128 例、CPS が 258 例、SGTC が 54 例であった。有害事象発現率はそれぞれ、92.2%、82.2%、88.9%であった。また副作用発現率はそれぞれ、85.9%、76.0%、87.0%であった。

観察期発作発現頻度別の対象症例は、4 回未満/4 週が 41 例、4 回以上/4 週が 262 例であった。有害事象発現率はそれぞれ、68.3%、83.2%であった。また副作用発現率はそれぞれ、61.0%、77.5%であった。

併用抗てんかん薬剤数別の対象症例は、1 剤が 52 例、2 剤が 222 例、3 剤が 27 例、4 剤が 2 例であった。有害事象発現率は、それぞれ 86.5%、82.4%、63.0%、50.0%であった。また副作用発現率は、84.6%、75.7%、55.6%、50.0%であった。

いずれの項目においても、発現率に明らかな差は認められなかった。

表 2.7.4.5.2-2 原疾患に関連する背景因子別の有害事象および副作用発現頻度（国内臨床試験）

		対象例数	有害事象		副作用	
		計 303	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
解剖学的 局在	側頭葉てんかん	194	157	80.9	147	75.8
	前頭葉てんかん	46	35	76.1	33	71.7
	頭頂葉てんかん	9	9	100	9	100
	後頭葉てんかん	13	13	100	13	100
	多葉てんかん	12	12	100	11	91.7
	特定不能	17	12	70.6	8	47.1
	全般性	12	8	66.7	7	58.3
発病年齢 (歳)	0～<4	55	45	81.8	44	80.0
	4～<10	74	55	74.3	52	70.3
	10～<20	121	101	83.5	89	73.6
	20～	53	45	84.9	43	81.1
罹病期間 (年)	～<10	45	37	82.2	34	75.6
	10～<15	64	53	82.8	49	76.6
	15～<20	67	54	80.6	50	74.6
	20～<25	51	43	84.3	41	80.4
	25～<30	29	24	82.8	22	75.9
	30～	47	35	74.5	32	68.1
観察期 てんかん発作型 (重複有)	SPS	128	118	92.2	110	85.9
	CPS	258	212	82.2	196	76.0
	SGTC	54	48	88.9	47	87.0
観察期発作発現 頻度(回/4週)	0～<4	41	28	68.3	25	61.0
	4～	262	218	83.2	203	77.5
併用抗てんかん 薬剤数	1剤	52	45	86.5	44	84.6
	2剤	222	183	82.4	168	75.7
	3剤	27	17	63.0	15	55.6
	4剤	2	1	50.0	1	50.0

2. 海外臨床試験

1) 性別、年齢別による有害事象発現頻度

海外臨床試験における、性別または年齢別による有害事象および副作用の発現頻度について、表 2.7.4.5.2-3 に示した。

有害事象の発現率は、男性患者で 280 例中 278 例(99.3%)、女性患者で 69 例中 69 例(100%)であった。また年齢層別の有害事象発現率は、各層で 98.8~100%の範囲であった。一方、副作用の発現率は、男性患者で 280 例中 276 例(98.6%)、女性患者で 69 例中 69 例(100%)であった。また年齢層別の副作用発現率は、各層で 97.7~100%の範囲であった。

以上より、国内臨床試験と同様、男女間または年齢によって有害事象および副作用の発現頻度に明らかな差は認められなかった。

表 2.7.4.5.2-3 性別、年齢別による有害事象および副作用発現頻度（海外臨床試験）

			有害事象		副作用	
			発現 例数	発現 率(%)	発現 例数	発現 率(%)
対象 例数 計349						
性別	男	280	278	99.3	276	98.6
	女	69	69	100	69	100
年齢 (歳)	～19	13	13	100	13	100
	20～29	87	86	98.9	85	97.7
	30～39	126	126	100	125	99.2
	40～49	80	79	98.8	79	98.8
	50～64	39	39	100	39	100
	65～	4	4	100	4	100

2) 原疾患に関連する背景因子による有害事象発現頻度

海外臨床試験における、原疾患に関連する背景因子による有害事象および副作用の発現頻度について、表 2.7.4.5.2-4 に示した。

てんかん発作型別の対象例数は、SPS が 165 例、CPS が 312 例、SGTC が 104 例であった。観察期発作発現頻度別の対象症例は、4 回未満/4 週が 7 例、4 回以上/4 週が 342 例であった。併用抗てんかん薬剤数別の対象症例は、1 剤が 143 例、2 剤が 206 例であった。

いずれの項目においても、98.0%以上と高い発現率を示しており、発現率に明らかな差は認められなかった。

表 2.7.4.5.2-4 原疾患に関連する背景因子別の有害事象および副作用発現頻度（海外臨床試験）

			有害事象		副作用	
			発現 例数	発現 率 (%)	発現 例数	発現 率 (%)
計349						
観察期	SPS	165	164	99.4	164	99.4
てんかん発作型 (重複有)	CPS	312	311	99.7	309	99.0
	SGTC	104	104	100	104	100
観察期発作発現 頻度 (回/4週)	0～<4	7	7	100	7	100
	4～	342	340	99.4	338	98.8
併用抗てんかん 薬剤数	1剤	143	143	100	143	100
	2剤	206	204	99.0	202	98.1
	3剤	0				
	4剤	0				

2.7.4.5.3 薬物相互作用

外国人を対象に薬物動態学的相互作用が検討された。

1. トピラマートに対する併用抗てんかん薬の影響^[5.3.3.4-1,2]

フェニトイン (PHT) およびカルバマゼピン (CBZ) との併用によって、トピラマートの定常状態時の投与間隔における AUC はそれぞれ単独投与と比較して 48% および 40% 低下した。したがって、トピラマートで治療を受けている患者に PHT もしくは CBZ を投与する場合や PHT もしくは CBZ 投与を中止する場合は、トピラマートの用量を調整することが推奨される。

2. 併用抗てんかん薬に対するトピラマートの影響^[5.3.3.4-1]

トピラマートは PHT の血漿中濃度に対して全般的にはほとんど影響を及ぼさなかったが、12 人の患者のうち 6 人においては PHT の血漿中濃度が 25% 程度上昇した。したがって、PHT と併用する際には、場合により PHT の用量調整が必要と考えられる。

3. ジゴキシシン^[5.3.3.4-4]

健康成人男性を対象とした薬物相互作用試験において、ジゴキシシンの $AUC_{0-\infty}$ はトピラマートとの併用により 12% 低下した。したがって、ジゴキシシンで治療を受けている患者にトピラマートを投与する場合、もしくはトピラマートの投与を中止する場合は、血中ジゴキシシン濃度を注意深くモニタリングするべきである。

4. 経口避妊薬^[5.3.3.4-5,7]

健康成人女性にノルエチンドロン (1 mg/日) およびエチニルエストラジオール (0.035 mg/日) とトピラマート (25、50 および 100 mg を 1 日 2 回) を併用した場合、ノルエチンドロンおよびエチニルエストラジオールの血漿中濃度に変化は認められなかった。

一方、バルプロ酸で治療を受けている患者を対象として、ノルエチンドロン（1 mg/日）およびエチニルエストラジオール（0.035 mg/日）とトピラマート（100、200 および 400 mg を 1 日 2 回）を併用した場合、トピラマートはノルエチンドロンの血漿中濃度に影響を及ぼさなかったが、エチニルエストラジオールの血漿中濃度はトピラマート（100、200 および 400 mg を 1 日 2 回）の投与によりそれぞれ 18、21、30%低下した。経口避妊薬の効果に対するトピラマートの影響は明らかとなっていないが、トピラマートとの併用により経口避妊薬の効果が減弱する可能性が考えられる。

6. メトホルミン [5.3.3.4-6]

健康成人男性および女性を対象とした薬物相互作用試験において、トピラマートとの併用によりメトホルミンの $C_{\max}$ と AUC_{0-12} はそれぞれ 18%および 25%増加し、 CL/F は 20%低下した。 $t_{\max}$ には影響を及ぼさなかった。したがって、メトホルミンで治療を受けている患者にトピラマートを投与する場合、もしくはトピラマートの投与を中止する場合は、糖尿病を適切に管理できるよう日常のモニタリングを十分注意して行うべきである。

7. リチウム [5.3.3.4-8, 9]

健康成人男性および女性を対象とした薬物相互作用試験において、トピラマートとの併用によりリチウムの全身クリアランスおよび腎クリアランスは、それぞれ 21.7%および 15.6%増加し、リチウムの全身曝露は低下した。また、リチウムで治療を受けている双極性障害患者を対象とした薬物相互作用試験において、高用量（～600 mg/日）のトピラマートの投与によりリチウムの全身曝露は増加した。リチウムの体内動態変化に対するトピラマートの作用機序は不明であるが、トピラマートとリチウムを併用する場合は、臨床効果や血清リチウム濃度をモニタリングしながらリチウムの投与量を調整するべきである。

8. リスペリドン [5.3.3.4-10, 参考 5.3.3.4-19]

健康成人男性および女性を対象とした薬物相互作用試験において、トピラマートとの併用により、リスぺリドンの $C_{\max}$ および $AUC_{0-\infty}$ は、それぞれ 29%および 23%低下した。リスぺリドンで治療を受けている双極性障害あるいは統合失調性感情障害患者を対象とした薬物相互作用試験において、投与量で補正したリスぺリドンの $C_{\max}$ および AUC_{0-12} は、それぞれ 24%および 33%低下した。リスぺリドンで治療を受けている患者にトピラマートを投与する場合、もしくはトピラマートの投与を中止する場合は、臨床効果のモニタリングを十分注意して行うべきである。

9. アミトリプチリン [5.3.3.4-11]

健康成人男性および女性を対象とした薬物相互作用試験において、トピラマートとの併用により、アミトリプチリンの $C_{\max}$ および AUC_{0-24} は、それぞれ 12%および 13%増加した。ア

ミトリプチリンとトピラマートを併用する場合は、臨床症状に応じてアミトリプチリンの用量を調整することが望ましい。

10. ヒドロクロロチアジド^[5.3.3.4-12]

健康成人男性および女性を対象とした薬物相互作用試験において、トピラマートはヒドロクロロチアジドの体内動態に影響を及ぼさなかった。一方、ヒドロクロロチアジドとの併用により、トピラマートの C_{max} および AUC_{0-12} は、それぞれ27%および29%増加した。トピラマート投与中にヒドロクロロチアジドを併用する場合には、臨床効果をモニタリングしながら、トピラマートの用量調整を考慮すべきである。

11. ピオグリタゾン^[5.3.3.4-13]

健康成人男性および女性を対象とした薬物相互作用試験において、トピラマートとの併用により、ピオグリタゾンの C_{max} は変化しなかったが、 AUC_{0-24} は15%低下し、 CL/F は18%増加した。活性代謝物であるケトン体 (M-III) の C_{max} および AUC_{0-24} はいずれも60%低下し、水酸化体 (M-IV) の C_{max} および AUC_{0-24} はそれぞれ13%および16%低下した。一方、ピオグリタゾンはトピラマートの体内動態に影響を及ぼさなかった。トピラマートとピオグリタゾンを併用する場合には、糖尿病を適切に管理できるよう日常のモニタリングを十分注意して行うべきである。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

国内臨床試験においては、妊娠及び授乳中の女性を安全性上除外すべき患者と規定したため、妊娠及び授乳時における安全性に関する成績は得られていない。

外国において、妊娠中に本剤を投与された患者が奇形（男児の尿道下裂）を有する児を出産したとの報告があるが、本剤との因果関係は明らかではない。

動物実験（ラット、ウサギ）において、胎児の欠指、口蓋裂、血管系の異常および骨格異常などが報告されていることから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性（母体のてんかん発作頻発を防ぎ、胎児を低酸素状態から守る）が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すべきである。

また、動物実験（ラット）において、胎盤を通過することが認められており、乳汁中への移行が報告されていることから、授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせることが必要と考える。

2.7.4.5.5 過量投与

国内臨床試験において過量投与の報告例はなかった。

外国において、過量投与により痙攣、傾眠、精神障害、昏迷、激越、めまい、抑うつ、会話障害、代謝性アシドーシス、協調運動異常、霧視、複視、低血圧、腹痛等を起こした

例が報告されている。

過量投与により上記症状等が発現したと考えられる場合には、過量投与後早期の場合は、胃洗浄、催吐等、十分な水分補給による尿排泄の促進等の一般的な支持・対症療法を行う。また必要に応じて血液透析を行う必要がある。

2.7.4.5.6 薬物乱用

ヒトを対象とした試験による依存性の評価は実施されていない。

本剤はサルおよびラットを用いた依存性試験において陰性であった。したがって、トピラマートがヒトにおいて依存性を発現する可能性は低いと考えられる。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

第Ⅲ相比較試験（試験 No. 9809）および第Ⅲ相比較試験延長投与（試験 No. 9809 long）において、漸減せず中止した症例（16 例）を投与終了後 4～8 週間観察した結果、てんかん発作の重積状態は認められなかった。

しかし、一般的に抗てんかん薬を中止する場合は、てんかん発作発現頻度が増加する危険性を最小限にするために、徐々に減量し、中止することが望ましいと考える。

2.7.4.5.8 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

トピラマートは、他の抗てんかん薬と同様に、中枢神経系に作用し、傾眠、めまい、その他の関連症状を引き起こすことがある。したがって、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意を喚起することが必要と考える。

国内臨床試験において発現した器官別大分類における神経系障害、精神障害の基本語ごとの有害事象発現頻度を表 2.7.4.5.8-1 に示した。

表 2.7.4.5.8-1 基本語ごとの有害事象発現頻度（国内臨床試験、神経系障害および精神障害）

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)
	対象例数	303	—		対象例数	303	—
神経系障害	無嗅覚	1	0.3	精神障害	激越	1	0.3
	失語症	5	1.7		無食欲および大食症候群	50	16.5
	失調	1	0.3		不安	11	3.6
	自律神経失調	1	0.3		無感情	1	0.3
	運動緩慢	4	1.3		活動性低下	1	0.3
	協調運動異常	1	0.3		妄想	6	2.0
	意識レベルの低下	1	0.3		離人症	8	2.6
	注意力障害	4	1.3		抑うつ気分	8	2.6
	浮動性めまい	65	21.5		うつ病	10	3.3
	体位性めまい	17	5.6		希死念慮を有するうつ病	1	0.3
	構語障害	4	1.3		不快気分	1	0.3
	味覚異常	3	1.0		情動障害	1	0.3
	構音障害	1	0.3		表出性言語障害	1	0.3
	発声障害	1	0.3		幻覚	15	5.0
	ジストニー	1	0.3		幻味	1	0.3
	てんかん	6	2.0		心気症	2	0.7
	てんかんの前兆	1	0.3		軽躁	1	0.3
	加速歩行	14	4.6		関連念慮	4	1.3
	頭痛	57	18.8		初期不眠症	1	0.3
	不全片麻痺	1	0.3		不眠症	28	9.2
	知覚過敏	1	0.3		易刺激性	19	6.3
	筋緊張亢進	10	3.3		自発発語の減少	2	0.7
	感覚減退	45	14.9		躁病	1	0.3
	味覚減退	1	0.3		記憶障害	11	3.6
	企図振戦	1	0.3		神経症	2	0.7
	判断力低下	2	0.7		悪夢	1	0.3
	精神的機能障害	13	4.3		強迫観念	1	0.3
	不随意性筋収縮	1	0.3		強迫性障害	1	0.3
	末梢ニューロパシー	1	0.3		パニック障害	1	0.3
	眼振	5	1.7		記憶錯誤	1	0.3
	錯感覚	1	0.3		被害妄想	3	1.0
	麻痺	1	0.3		人格障害	1	0.3
	坐骨神経痛	1	0.3		傾眠	110	36.3
	感覚障害	4	1.3		自殺企図	1	0.3
	会話障害	8	2.6		思考異常	2	0.7
	てんかん重積状態	1	0.3		精神緩慢	5	1.7
	くも膜下出血	1	0.3		自傷行動	2	0.7
	振戦	7	2.3		妄想性障害、被害型	1	0.3
	計算力障害	8	2.6		感情不安定	2	0.7
	平衡障害	2	0.7		不安障害	1	0.3
	肋間神経痛	3	1.0		てんかん精神病	1	0.3
	嗅覚減退	1	0.3		精神障害	4	1.3
					精神症状	1	0.3
					適応障害	1	0.3
					精神病性障害	1	0.3

2.7.4.6 市販後データ（海外） [5.3.6-1~7]

トピラマートは1995年7月18日に英国で承認されて以来世界102カ国で承認、84カ国で販売されており、[REDACTED]では発売以来収集された市販後データを定期的安全性最新報告（以下、PSUR）として規制当局に提出している。トピラマートの市販後データについてPSURに基づき以下に示した。

1. 曝露量

PSURより19[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日までの全世界の販売量は、錠剤およびカプセル剤併せて[REDACTED]錠であり、トピラマートの通常の1日投与量が[REDACTED]～[REDACTED]錠であることより、1日投与量を[REDACTED]錠として計算すると患者日数（patients-days）は約[REDACTED]日、患者人年は[REDACTED]万人年となる。

また、最近3年間（20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日）の全世界の販売数量、同様に推定された患者日数および20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～[REDACTED]月[REDACTED]日の地域ごとの販売数量、同様に推定された患者日数を表2.7.4.6-1に示した。トピラマートの販売数量は、20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～[REDACTED]月[REDACTED]日の販売量が20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～[REDACTED]月[REDACTED]日の販売量よりおよそ1.8%減少した。

表 2.7.4.6-1 トピラマート販売数量（20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日）および
20[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]月までの地域別トピラマート販売数量

報告日		錠剤／カプセル数 ^{a)}	患者日数 (patients-days)
20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日		[REDACTED]	[REDACTED]
20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日		[REDACTED]	[REDACTED]
20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日		[REDACTED]	[REDACTED]
20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日		[REDACTED]	[REDACTED]
20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日		[REDACTED]	[REDACTED]
20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日		[REDACTED]	[REDACTED]
合 計		[REDACTED]	[REDACTED]
地 域	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

a) サンプルを含む

2. 市販後データ

市販後データとして、発売以来、定期的に規制当局に提出しているPSURには、1) 自発報告、2) 重大な文献報告、3) 臨床試験における重大な報告、4) 市販後臨床試験による報告、5) 規制当局からの報告が含まれる。

市販後に報告が集積されたため注意が喚起された事象としては、20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日に「続発性閉塞隅角緑内障および急性近視」が、20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日に「乏汗症および高熱」が、

2.7.4 臨床的安全性の概要

20■年■月に「代謝性アシドーシス」が、20■年■月に「自殺企図」および「気分障害／抑うつ」が、20■年■月に「精神系／行動障害」が、20■年■月■日に「発作増加のリスクを低減する漸減中止」が企業中核データシート (CCDS) あるいは米国およびその他トピラマート販売国の添付文書の警告欄に記載されている。

今回、トピラマートの作用より発現が予測される重要な事象について、国内臨床試験 (9204、9305、9406、9407、9809、9809long)、海外臨床試験 (YD、YE、YKT、YKP)、PSUR および CIOMS 別に以下に述べる。

なお、データ集積期間については、国内臨床試験では前期第Ⅱ相試験 (9204) の治験開始日 19■年■月■日から第Ⅱ相長期投与試験 (9407) のデータカットオフ日 20■年■月■日とした。海外臨床試験では YD 試験の治験開始日 19■年■月■日から YKT および YKP 試験のデータカットオフ日 19■年■月■日とした。PSUR では国際誕生日の 1995 年 7 月 18 日から最新 PSUR データロックポイントの 20■年■月■日とした。また、CIOMS の集計は導入元 (■) から弊社が情報入手を開始した 19■年■月■日から 20■年■月■日までとした。また、有害事象の発現頻度については、国内臨床試験では安全性評価対象例 303 例、海外臨床試験では安全性評価対象例 349 例、PSUR では全世界の販売数量から推定された投与症例数 ■ 万人年をもとに算出した。

1) 死亡 (突然死)

トピラマートの発売以来、累積された死亡例はてんかんによる死亡または突然死が最も多く、それ以外では心血管系および心拍障害による死亡、自然流産および胎児・新生児の死亡、自殺による死亡が報告されている。

突然死は、国内臨床試験では報告例はなく、海外臨床試験では 349 例中 2 例 (0.6%) に認められた。海外市販後は PSUR の集計では 32 件 (重篤 22 件、非重篤 10 件) であり、推定発現頻度は 0.7 例/10 万人年であった。また、CIOMS の集計では 60 件であった。

2) 代謝性アシドーシス

高クロール性の非アニオンギャップ性代謝性アシドーシス (慢性呼吸性アルカローシスがない状態で、基準値以下の血清重炭酸イオン濃度減少) については、トピラマートが有する炭酸脱水酵素阻害作用により腎臓において重炭酸イオンが失われることにより発現する有害事象である。この事象については市販後データにおいても認められており、治療中のどの時点においても発現する可能性があるが、通常は治療の早い段階で発現する。主な症例の重炭酸イオン濃度の減少は軽度から中等度 (成人の場合、1 日 100 mg 投与以上、小児の場合、1 日 6 mg/kg 投与で平均 4 mEq/L の減少) であるが、10 mEq/L 以下に減少した例も報告されている。

本事象は、国内臨床試験では 303 例中 6 例 (2.0%)、海外臨床試験では 349 例中 1 例 (0.3%) であった。海外市販後は PSUR の集計では 186 件 (重篤 92 件、非重篤 94 件) であり、推定発現頻度は 4.0 件/10 万人年であった。また、CIOMS の集計では 122 件であった。

3) 続発性閉塞隅角緑内障

国内および海外臨床試験での報告はなかった。海外市販後は PSUR の集計では 322 件（重篤 188 件、非重篤 134 件）であり、推定発現頻度は 6.9 件/10 万人年であった。また、CIOMS の集計では 231 件であった。

4) 尿路結石

トピラマートは炭酸脱水酵素阻害作用を有することより、腎および尿路結石の発現のリスクを増加させることがわかっている。

国内臨床試験では 303 例中 8 例（2.6%）、海外臨床試験では 349 例中 8 例（2.3%）に認められた。海外市販後は PSUR の集計では 347 件（重篤 165 件、非重篤 182 件）であり、推定発現頻度は 7.4 件/10 万人年であった。また、CIOMS の集計では 238 件であった。

5) 乏汗症

国内臨床試験では報告はなく、海外臨床試験では 349 例中 2 例（0.6%）であった。海外市販後は PSUR の集計では 187 件（重篤 52 件、非重篤 135 件）であり、推定発現頻度は 4.0 件/10 万人年であった。また、CIOMS の集計では 81 件であった。

6) 体重減少

国内臨床試験では 303 例中 90 例（29.7%）、海外臨床試験では 349 例中 70 例（20.1%）に認められた。海外市販後は PSUR の集計では 623 件（重篤 117 件、非重篤 506 件）であり、推定発現頻度は 13.3 件/10 万人年であった。また、CIOMS の集計では 374 件であった。

7) 精神障害

国内臨床試験では 303 例中 167 例（55.1%）、海外臨床試験では 349 例中 302 件（86.5%）に認められた。海外市販後は PSUR の集計では 2861 件（重篤 1001 件、非重篤 1860 件）であり、推定発現頻度は 61.3 件/10 万人年であった。また、CIOMS の集計では 2365 件であった。

8) 神経系障害

国内臨床試験では 303 例中 149 例（49.2%）、海外臨床試験では 349 例中 315 例（90.3%）に認められた。海外市販後は PSUR の集計では 4028 件（重篤 1115 件、非重篤 2913 件）であり、推定発現頻度は 86.3 件/10 万人年であった。また、CIOMS の集計では 3347 件であった。

9) 心疾患

国内臨床試験では 303 例中 10 例（3.3%）、海外臨床試験では 349 例中 12 例（3.4%）に認められた。海外市販後は PSUR の集計では 255 件（重篤 148 件、非重篤 107 件）であり、推定発現頻度は 5.5 例/10 万人年であった。また、CIOMS の集計では 372 件であった。

10) 無食欲・大食症候群

国内臨床試験では 303 例中 50 例（16.5%）、海外臨床試験では 349 例中 59 例（16.9%）に認められ、海外市販後は PSUR の集計では 282 件（重篤 61 件、非重篤 221 件）であり、推定発現頻度は 6.0 件/10 万人年であった。また、CIOMS の集計では 193 件であった。

11) その他の報告

(1) バルプロ酸併用下における高アンモニア血症および脳症

本剤とバルプロ酸を併用した患者に高アンモニア血症が認められた。脳症の併発を伴うことがある。単剤投与時には高アンモニア血症の発現は認められていなかった。高アンモニア血症は両薬剤の薬物動態に係る相互作用に起因するものではない。

本事象については 2004 年 8 月 11 日に米国添付文書の重要な基本的注意に新たに記載され、注意が喚起された。

(2) 肝機能異常

肝機能異常はトピラマート服用時にみられる事象であるが、報告されたうちの多くの症例で肝機能異常を起こすその他の要因があった。また、トピラマート使用時に発現した肝炎、肝不全については肝毒性のある薬剤との併用時に報告される場合が多かった。

(3) その他

海外の市販後に報告されたその他の事象として、水疱性皮膚反応（多形紅斑、ステイーンブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症）があり、これらの事象は現時点では本剤との因果関係は明確ではない。

3. 重篤な有害事象報告

J&J PR&D から CIOMS で入手した重篤な有害事象は、J&J PR&D から情報入手を開始した 1994 年 3 月 16 日から 2006 年 10 月 31 日までに合計 31804 件あり、そのうち、神経系障害 3347 件、精神障害 2365 件などの中樞神経系の有害事象が多く報告された。表 2.7.4.6-2 に報告された重篤な有害事象の件数を MedDRA/J (Version 9.1) の器官別大分類ごとに示し、表 2.7.4.6-3 に基本語ごとの件数を示した。

また、これらの重篤な有害事象報告のうち、薬物相互作用として報告された事象は 63 件あり、そのうちバルプロ酸との薬物相互作用が最も多く報告されたが、それらの症例には「2. 市販後データ」で述べた高アンモニア血症または脳症を併せて発現した例が多く含まれていた。

表 2.7.4.6-2 市販後に報告された重篤な有害事象 (MedDRA 器官別大分類)

MedDRA 器官別大分類	件数
感染症および寄生虫症	726
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)	196
血液およびリンパ系障害	244
免疫系障害	33
内分泌障害	37
代謝および栄養障害	629
精神障害	2365
神経系障害	3347
眼障害	927
耳および迷路障害	90
心臓障害	372
血管障害	298
呼吸器、胸郭および縦隔障害	530
胃腸障害	908
肝胆道系障害	199
皮膚および皮下組織障害	378
筋骨格系および結合組織障害	301
腎および尿路障害	475
妊娠、産褥および周産期の状態	175
生殖系および乳房障害	117
先天性、家族性および遺伝性障害	217
全身障害および投与局所様態	1739
臨床検査	920
傷害、中毒および処置合併症	577
外科および内科処置	84
社会環境	18
合計	31804

表 2.7.4.6-3 市販後に報告された重篤な有害事象 (MedDRA 基本語)

(件)

感染症および寄生虫症	
腹部敗血症	1
感染性流産	1
膿瘍	15
炭疽	1
虫垂炎	27
細菌感染	21
乳房膿瘍	1
気管支拡張症	1
細気管支炎	2
気管支炎	24
急性気管支炎	1
急性ウイルス性気管支炎	1
細菌性気管支炎	1
慢性気管支炎	2
気管支肺炎	12
カンジダ症	3
蜂巣炎	19
子宮頸管炎	1
感染性胆嚢炎	2
クロストリジウム感染	1
感染性クループ	1
膀胱炎	6
憩室炎	7
耳感染	5
ウイルス性脳炎	1
末期エイズ	1
心内膜炎	1
細菌性心内膜炎	2
エプスタイン・バーウイルス感染	2
伝染性紅斑	1
大腸菌感染	1
大腸菌性尿路感染	3
眼感染	2
熱性感染症	1
毛包炎	2
真菌血症	2
真菌感染	1
せつ	1
壊疽	1
胃腸炎	28
ロタウイルス胃腸炎	1
ウイルス性胃腸炎	1

表 2.7.4.6-3 市販後に報告された重篤な有害事象（MedDRA 基本語、つづき）

	(件)
血腫感染	1
A型肝炎	1
C型肝炎	3
ウイルス性肝炎	2
単純ヘルペス	2
帯状疱疹	3
感染	35
寄生虫感染	1
インフルエンザ	10
クレブシエラ感染	1
迷路炎	1
喉頭炎	1
喉頭気管炎	1
大葉性肺炎	2
下気道感染	9
肺膿瘍	1
肺感染	1
乳腺炎	2
髄膜炎	4
エンテロウイルス性髄膜炎	1
ウイルス性髄膜炎	1
鼻咽頭炎	1
神経囊虫症	1
院内感染	1
臍炎	1
口腔カンジダ症	2
骨髄炎	2
外耳炎	1
中耳炎	14
爪囲炎	1
骨盤内炎症性疾患	2
肛門周囲膿瘍	2
咽頭炎	10
咽頭扁桃炎	1
毛巣嚢胞	2
肺炎	157
細菌性肺炎	1
マイコプラズマ性肺炎	2
原発性異型肺炎	1
レンサ球菌性肺炎	1
術後感染	1
術後創感染	3
偽膜性大腸炎	1
肺敗血症	1
腎盂腎炎	5
腎膿瘍	1

表 2.7.4.6-3 市販後に報告された重篤な有害事象（MedDRA 基本語、つづき）

	(件)
R S ウイルス感染	1
気道感染	5
ウイルス性気道感染	3
鼻炎	3
サルモネラ症	1
敗血症	36
敗血症性ショック	4
シャント感染	1
副鼻腔炎	21
皮膚感染	1
ブドウ球菌感染	1
ブドウ球菌性敗血症	1
レンサ球菌性敗血症	1
頭部白癬	1
扁桃炎	5
歯膿瘍	1
歯感染	1
中毒性ショック症候群	1
気管炎	1
気管気管支炎	1
結核	2
上気道感染	29
尿路感染	52
腸球菌性尿路感染	1
尿路性敗血症	1
膣感染	3
水痘	1
ウイルス感染	39
ウイルス性上気道感染	2
合計	726
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）	
急性白血病	2
急性リンパ性白血病	1
腺癌	3
良性腺腫	1
副腎腺腫	1
退形成星細胞腫	1
星細胞腫	3
基底細胞癌	12
副腎の良性新生物	1
卵巣良性腫瘍	4
膀胱癌	5
膀胱乳頭腫	1

表 2.7.4.6-3 市販後に報告された重篤な有害事象（MedDRA 基本語、つづき）

	(件)
脳新生物	2
脳の良性新生物	2
脳の悪性新生物	4
乳癌	5
女性乳癌	3
乳房新生物	1
気管支癌	1
子宮頸部癌	1
慢性リンパ性白血病	1
結腸癌	10
子宮内膜癌	2
男性生殖器の悪性新生物	1
神経膠芽細胞腫	1
血管腫	1
肝新生物	1
肝の悪性新生物	2
インスリノーマ	1
頭蓋内血管腫	1
喉頭癌	1
喉頭癌第0期	1
白血病	1
顆粒球白血病	1
口唇および口腔内癌	1
脂肪腫	2
転移性肺癌	1
肺の悪性新生物	8
リンパ性白血病	1
リンパ腫	1
悪性黒色腫	3
眼の悪性新生物	1
悪性新生物進行	2
髄膜腫	1
肝転移	2
転移	2
転移性新生物	1
多発性骨髄腫	2
骨髄異形成症候群	1
新生物	14
悪性新生物	16
新生物再発	1
神経芽腫	1
神経腫	1
非ホジキンリンパ腫	1
食道腺癌	1
希突起神経膠腫	1
骨腫	1

表 2.7.4.6-3 市販後に報告された重篤な有害事象（MedDRA 基本語、つづき）

(件)	
卵巣癌	2
膀胱癌	5
咽頭癌、病期不明	1
咽頭新生物	1
下垂体腫瘍	3
前立腺癌	3
直腸癌	2
再発癌	2
腎細胞癌、病期不明	2
肉腫	1
皮膚癌	3
肺小細胞癌、病期不明	1
小腸癌	1
扁平上皮癌	1
甲状腺腺腫	2
甲状腺新生物	1
子宮上皮内癌	1
子宮平滑筋腫	17
子宮新生物	2
合計	196
血液およびリンパ系障害	
無顆粒球症	5
貧血	32
大球性貧血	1
巨赤芽球性貧血	1
新生児貧血	1
ビタミンB12欠乏性貧血	1
赤芽球癆	1
再生不良性貧血	5
骨髓機能不全	5
凝血異常	7
播種性血管内凝固	7
好酸球増加症	3
顆粒球減少症	5
溶血	1
溶血性貧血	1
低色素性貧血	2
鉄欠乏性貧血	3
白血球増加症	4
白血球減少症	44
リンパ節炎	1
リンパ節症	10
リンパ球減少症	3
小球性貧血	1
単球増加症	1
好中球減少症	26

表 2.7.4.6-3 市販後に報告された重篤な有害事象（MedDRA 基本語、つづき）

(件)	
汎血球減少症	15
脾臓障害	2
脾静脈血栓症	1
脾腫	2
血小板血症	2
血小板減少症	50
白血球障害	1
合計	244
免疫系障害	
アレルギー性浮腫	1
アナフィラキシー反応	2
アナフィラキシーショック	1
薬物過敏症	4
過敏症	19
結節性多発動脈炎	1
サルコイドーシス	3
血清病	2
合計	33
内分泌障害	
先端肥大症	1
副腎機能不全	3
副腎腫瘍	1
自己免疫性甲状腺炎	1
バセドウ病	2
クッシング症候群	2
尿崩症	3
甲状腺腫	2
副腎皮質機能亢進症	1
甲状腺機能亢進症	4
甲状腺機能低下症	7
抗利尿ホルモン不適合分泌	2
副甲状腺障害	1
思春期早発症	3
甲状腺嚢腫	1
甲状腺障害	2
甲状腺炎	1
合計	37
代謝および栄養障害	
アシドーシス	24
高クロール血性アシドーシス	2
アルコール不耐性	1
アルカローシス	1
食欲不振	141
食欲障害	1
悪液質	2
牛乳不耐症	1

表 2.7.4.6-3 市販後に報告された重篤な有害事象（MedDRA 基本語、つづき）

	(件)
食欲減退	46
脱水	97
糖尿病	19
コントロール不良の糖尿病	1
インスリン依存性糖尿病	1
インスリン非依存性糖尿病	2
糖尿病性ケトアシドーシス	5
電解質失調	3
酵素異常	1
成長障害	4
栄養補給障害	3
新生児哺乳障害	3
体液貯留	1
妊娠糖尿病	1
耐糖能障害	1
痛風	2
高アンモニア血症	33
高カルシウム血症	1
高コレステロール血症	3
高血糖	9
高インスリン血症	1
高インスリン症	1
高カリウム血症	3
高脂血症	1
高ナトリウム血症	1
高浸透圧状態	1
高トリグリセリド血症	2
低アルブミン血症	1
低カルシウム血症	4
低血糖症	28
低血糖性痙攣	1
低カリウム血症	38
低マグネシウム血症	1
低ナトリウム血症	20
低蛋白血症	1
血液量減少症	4
食欲亢進	1
ケトアシドーシス	2
ケトーシス	2
乳酸アシドーシス	2
栄養障害	1
代謝性アシドーシス	90
代謝障害	1
経口摂取減少	1
多飲症	2
テタニー	4

表 2.7.4.6-3 市販後に報告された重篤な有害事象（MedDRA 基本語、つづき）

	(件)
過少体重	2
ビタミンB 1 2 欠乏	1
ビタミンD 欠乏	1
体重増加不良	2
合計	629
精神障害	
異常行動	17
異常な夢	4
急性精神病	4
適応障害	1
感情不安定	29
攻撃性	125
激越性うつ病	2
激越	104
アルコールに関連する問題	1
アルコール離脱症候群	1
アルコールによる宿酔	1
アルコール症	1
怒り	8
神経性無食欲症	3
無オルガスム症	1
不安	98
不安障害	1
無感情	23
自動症	1
双極性障害	47
双極 1 型障害	7
身体醜形障害	1
精神緩慢	7
息こらえ	1
歯ざしり	1
神経性過食症	2
燃え尽き症候群	1
カタトニー	5
閉所恐怖症	1
コミュニケーション障害	1
自殺既遂	37
錯乱状態	185
転換性障害	8
泣き	16
気分循環性障害	1
既視感	1
譫妄	22
妄想	38
妄想性障害、被害型	8
妄想性障害、詳細不明	1

表 2.7.4.6-3 市販後に報告された重篤な有害事象（MedDRA 基本語、つづき）

	(件)
離人症	10
抑うつ気分	13
うつ病	291
希死念慮を有するうつ病	1
抑うつ症状	1
脱抑制	2
失見当識	19
解離	2
解離性障害	1
薬物依存	1
論理障害	1
ディスフェミア	6
摂食障害	1
情動障害	5
感情的苦悩	4
多幸気分	5
表出性言語障害	6
絶望感	4
フラッシュバック	2
感情の平板化	1
食物嫌悪	1
幻覚	94
幻聴	20
幻視	20
混合性幻覚	4
殺人念慮	6
軽躁	4
錯覚	1
衝動行為	2
不相応な情動	2
不眠症	67
故意の自傷行為	1
学習障害	1
リビドー減退	2
リビドー亢進	1
気力低下	2
言葉もれ	2
リビドー消失	1
大うつ病	10
躁病	64
精神障害	14
身体疾患による精神障害	1
精神状態変化	9
気分変動	9
気分動揺	22
病的思考	1

表 2.7.4.6-3 市販後に報告された重篤な有害事象（MedDRA 基本語、つづき）

	(件)
神経過敏	31
神経症	1
悪夢	5
強迫性障害	5
パニック発作	13
パニック障害	1
パニック反応	6
記憶錯誤	1
妄想症	48
性嗜好異常	1
被害妄想	1
人格変化	11
人格障害	40
恐怖症	1
外傷後ストレス障害	1
談話促迫	1
精神症状	3
精神運動制止遅滞	7
精神病性障害	253
身体疾患による精神病性障害	1
浄化行動	1
退行行動	1
落ち着きのなさ	14
統合失調感情障害	1
統合失調症	2
統合失調症、妄想型	2
統合失調症様障害	6
登校拒否	1
絶叫	1
自傷行動	1
自傷念慮	2
睡眠障害	11
睡眠時遊行症	1
社会逃避行動	2
身体妄想	2
昏眠	4
自殺行為	1
自殺念慮	111
自殺企図	142
疑い深さ	1
緊張	3
思考異常	70
チック	1
合計	2365
神経系障害	
味覚消失	8

表 2.7.4.6-3 市販後に報告された重篤な有害事象（MedDRA 基本語、つづき）

	(件)
認知不能症	1
アカシジア	3
無動（症）	3
健忘	58
失語症	37
失行症	3
固定姿勢保持困難	2
脱力発作	1
前兆	2
自閉症	2
平衡障害	22
良性頭蓋内圧亢進	3
運動緩慢	2
脳腫瘍	2
脳浮腫	8
脳幹症候群	3
球麻痺	1
灼熱感	8
頸動脈閉塞	1
頸動脈血栓症	1
手根管症候群	6
馬尾症候群	2
小脳出血	1
小脳梗塞	1
小脳症候群	3
大脳動脈閉塞	1
大脳萎縮	1
脳血腫	1
脳出血	6
脳梗塞	7
脳虚血	3
脳血管発作	41
脳血管障害	18
脳血管不全	1
頸髄神経根痛	1
舞踏病	1
舞踏病アテトーゼ	2
概日リズム睡眠障害	1
間代性痙攣	7
不器用	1
認知障害	35
昏睡	40
複雑部分発作	18
複雑型片頭痛	1
痙攣	902
新生児痙攣	1

表 2.7.4.6-3 市販後に報告された重篤な有害事象（MedDRA 基本語、つづき）

	(件)
協調運動異常	80
脳ニューロパシー	1
認知症	8
脱髄性多発ニューロパシー	1
意識レベルの低下	20
協調運動発達障害	1
糖尿病性昏睡	2
注意力障害	70
浮動性めまい	114
よだれ	5
転倒発作	2
薬物離脱性痙攣	15
異常感覚	4
構語障害	25
味覚異常	34
ジスキネジー	18
不全失語症	3
起立障害	2
ジストニー	11
脳炎	7
脳症	46
てんかん	55
てんかんの前兆	3
錐体外路障害	5
顔面神経麻痺	2
顔面不全麻痺	1
熱性痙攣	3
蟻走感	2
前頭葉てんかん	1
非痙攣性全般てんかん	1
全健忘	1
大発作痙攣	142
ギラン・バレー症候群	1
頭蓋内出血	8
頭部不快感	1
頭痛	123
半盲	1
同名性半盲	2
不全片麻痺	17
片麻痺	3
肝性脳症	1
水頭症	1
知覚過敏	2
運動過多	8
過眠症	4
筋緊張亢進	7

表 2.7.4.6-3 市販後に報告された重篤な有害事象（MedDRA 基本語、つづき）

	(件)
感覚鈍麻	47
低血糖昏睡	1
運動低下	17
反射減弱	2
筋緊張低下	15
思考散乱	4
點頭てんかん	4
頭蓋内動脈瘤	1
頭蓋内圧上昇	3
判断力低下	2
嗜眠	26
閉じ込め症候群	1
意識消失	37
仮面状顔貌	1
咀嚼障害	1
記憶障害	78
精神的機能障害	14
精神発達遅滞、程度不明	1
代謝性脳症	6
片頭痛	49
前兆を伴う片頭痛	3
不全単麻痺	1
単麻痺	1
運動機能障害	1
運動障害	3
多発性硬化症	11
不随意性筋収縮	8
筋痙直	1
無言症	1
重症筋無力症	2
脊髄炎	1
ミオクローヌス性てんかん	3
ミオクローヌス	9
粘液水腫性昏睡	1
神経根病変	3
神経系障害	5
神経痛	2
神経炎	1
向精神薬悪性症候群	5
神経学的症状	1
ニューロパシー	13
末梢性ニューロパシー	10
眼振	11
弓なり緊張	2
視神経炎	4
錯感覚	167

表 2.7.4.6-3 市販後に報告された重篤な有害事象（MedDRA 基本語、つづき）

	(件)
麻痺	4
弛緩性麻痺	2
パーキンソン病	1
嗅覚錯誤	3
部分発作	6
二次性全般化を伴う部分発作	3
末梢性運動ニューロパシー	1
末梢性感覚ニューロパシー	1
脳室周囲白質軟化症	1
腓骨神経麻痺	2
小発作てんかん	21
多発ニューロパシー	5
精神運動亢進	13
精神運動発作	1
精神運動機能障害	10
四肢麻痺	1
反射異常	1
反復言語	3
下肢静止不能症候群	2
鎮静	9
感覚障害	3
感覚消失	1
単純部分発作	6
副鼻腔炎に伴う頭痛	2
傾眠	157
会話障害	93
発達性会話障害	1
脊髄圧迫	2
てんかん重積状態	91
昏迷	22
くも膜下出血	1
硬膜下滲出液	1
失神	38
血管迷走神経性失神	1
脊髄空洞症	1
遅発性ジスキネジー	1
緊張性頭痛	1
舌の麻痺	1
強直性痙攣	2
毒物誘発脳症	1
一過性脳虚血発作	9
振戦	82
三叉神経痛	1
トンネル状視野	4
血管性脳症	1
椎骨動脈狭窄	1

表 2.7.4.6-3 市販後に報告された重篤な有害事象（MedDRA 基本語、つづき）

	(件)
視野欠損	14
声帯麻痺	2
合計	3347
眼障害	
眼の異常感	8
調節障害	2
一過性黒内障	2
閉塞隅角緑内障	155
眼瞼炎	2
眼瞼痙攣	4
失明	42
一過性失明	17
片側失明	5
白内障	31
脈絡膜剥離	1
脈絡膜滲出	1
脈絡膜炎	1
色視症	1
結膜障害	1
結膜出血	2
結膜炎	12
アレルギー性結膜炎	1
角膜病変	1
角膜浮腫	2
毛様体筋麻痺	1
後天性涙道狭窄	1
糖尿病性網膜症	1
複視	35
眼乾燥	4
眼内炎	1
眼球突出症	1
外眼筋不全麻痺	1
眼の障害	14
眼の炎症	1
眼刺激	4
眼運動障害	2
眼痛	40
眼球回旋	1
眼部腫脹	4
眼瞼機能障害	1
眼瞼痛	1
眼瞼下垂	3
緑内障	76
光輪視	1
遠視	3
前房出血	1

表 2.7.4.6-3 市販後に報告された重篤な有害事象（MedDRA 基本語、つづき）

	(件)
虹彩毛様体炎	1
虹彩炎	2
角膜炎	2
流涙増加	1
水晶体障害	1
水晶体混濁	1
黄斑変性	9
黄斑症	4
散瞳	11
近視	91
夜盲	3
眼充血	7
眼毒性	1
眼血管障害	1
眼球回転運動	4
開放隅角緑内障	4
視神経萎縮	4
視神経障害	4
視神経乳頭浮腫	5
羞明	8
光視症	4
固定瞳孔	1
瞳孔不同	2
屈折障害	1
網膜動脈閉塞	1
網膜剥離	6
網膜障害	12
網膜出血	8
網膜浮腫	1
網膜静脈閉塞	1
網膜静脈血栓症	1
網膜症	4
未熟児網膜症	1
強膜出血	1
強膜炎	6
斜視	4
ブドウ膜炎	5
霧視	92
視力低下	41
一過性視力低下	1
視覚障害	76
硝子体剥離	2
硝子体障害	2
硝子体浮遊物	1
硝子体出血	1
合計	927

表 2.7.4.6-3 市販後に報告された重篤な有害事象（MedDRA 基本語、つづき）

(件)

耳および迷路障害	
難聴	6
両耳難聴	1
感音性難聴	2
耳の障害	2
耳痛	3
聴覚障害	4
聴覚過敏	2
聴力低下	8
メニエール病	1
中耳の炎症	1
耳鳴	17
回転性めまい	41
前庭障害	2
合計	90
心臓障害	
急性冠動脈症候群	1
急性左室不全	1
急性心筋梗塞	1
アダムス・ストークス症候群	1
狭心症	20
不安定狭心症	5
大動脈弁閉鎖不全症	2
不整脈	13
上室性不整脈	1
冠動脈硬化症	2
冠動脈攣縮	1
心房細動	19
心房粗動	2
房室ブロック	8
第一度房室ブロック	1
第三度房室ブロック	2
徐脈	34
新生児徐脈	1
左脚ブロック	2
心室瘤	1
心停止	29
心障害	11
心不全	13
うつ血性心不全	8
心弁膜疾患	3
心原性ショック	1
心拡大	2
心筋症	5
心肺停止	5
伝導障害	1

表 2.7.4.6-3 市販後に報告された重篤な有害事象（MedDRA 基本語、つづき）

	(件)
冠動脈疾患	22
冠動脈不全	1
冠動脈閉塞	2
冠動脈狭窄	1
チアノーゼ	9
期外収縮	3
僧帽弁閉鎖不全症	3
心筋梗塞	47
心筋虚血	8
心筋断裂	1
心筋炎	4
新生児頻脈	1
動悸	15
心嚢液貯留	4
心膜炎	1
洞不全症候群	3
洞停止	1
洞性徐脈	3
洞性頻脈	1
上室性期外収縮	1
上室性頻脈	3
頻脈	31
三尖弁閉鎖不全症	1
心室性期外収縮	3
心室細動	2
心室性頻脈	5
合計	372
血管障害	
動脈瘤	4
血管障害	3
大動脈狭窄	2
動脈出血	1
動脈閉塞性疾患	1
動脈血栓症	2
四肢動脈血栓症	1
動脈硬化症	9
循環虚脱	7
新生児循環不全	1
深部静脈血栓症	53
塞栓症	4
潮紅	13
血腫	13
出血	6
ほてり	2
高血圧	31
高血圧性クリーゼ	1
低血圧	43

2.7.4 臨床的安全性の概要

表 2.7.4.6-3 市販後に報告された重篤な有害事象（MedDRA 基本語、つづき）

	(件)
腸骨動脈塞栓症	1
腸骨動脈血栓症	1
間欠性跛行	2
頸静脈血栓症	1
不安定血圧	1
悪性高血圧	1
虚血性壊死	1
起立性低血圧	4
蒼白	6
骨盤静脈血栓症	1
末梢血管障害	4
静脈炎	9
末梢循環不良	1
レイノー現象	1
ショック	13
上大静脈閉塞	1
側頭動脈炎	1
血栓性静脈炎	15
血栓症	14
静脈瘤	6
血管炎	4
血管痙攣	2
静脈障害	1
静脈血栓症	10
合計	298
呼吸器、胸部および縦隔障害	
急性呼吸窮迫症候群	4
アレルギー性胞隔炎	2
無呼吸	8
仮死	4
誤嚥	21
喘息	33
無気肺	3
新生児無気肺	1
徐呼吸	1
気管支閉塞	2
気管支痙攣	6
息詰まり	2
慢性閉塞性肺疾患	5
咳嗽	19
発声障害	7
呼吸困難	99
労作性呼吸困難	1
肺気腫	2
好酸球性肺炎	1
鼻出血	13

表 2.7.4.6-3 市販後に報告された重篤な有害事象（MedDRA 基本語、つづき）

	(件)
喀血	2
過換気	8
低酸素症	5
乳児無呼吸発作	2
間質性肺疾患	2
喉頭浮腫	3
喉頭痙攣	2
肺障害	5
肺浸潤	1
鼻閉	3
鼻茸	2
咽頭浮腫	2
咽喉頭不快感	1
咽喉頭疼痛	3
胸水	11
胸膜炎	4
胸膜痛	3
嚥下性肺炎	16
肺臓炎	2
気胸	6
湿性咳嗽	2
肺うっ血	3
肺塞栓症	68
肺出血	2
肺高血圧症	1
肺梗塞	4
肺水腫	12
肺血栓症	1
呼吸性アルカローシス	3
呼吸停止	6
呼吸抑制	9
呼吸障害	15
新生児呼吸障害	1
呼吸窮迫	13
呼吸不全	56
呼吸系ガス交換障害	1
気道うっ血	1
副鼻腔うっ血	2
副鼻腔障害	2
睡眠時無呼吸症候群	3
くしゃみ	1
喘息発作重積	2
上気道性喘鳴	1
頻呼吸	2
気管狭窄	1
喘鳴	1

表 2.7.4.6-3 市販後に報告された重篤な有害事象（MedDRA 基本語、つづき）

	(件)
合計	530
胃腸障害	
腹部癒着	1
腹部不快感	3
腹部膨満	4
腹痛	89
下腹部痛	6
上腹部痛	13
腹部絞扼性ヘルニア	1
裂肛	2
肛門直腸障害	2
アフタ性口内炎	2
穿孔性虫垂炎	1
セリアック病	2
大腸炎	7
虚血性大腸炎	1
潰瘍性大腸炎	1
便秘	31
クローン病	1
齲歯	1
下痢	92
憩室ヘルニア	1
憩室穿孔	1
憩室	2
口内乾燥	10
十二指腸潰瘍	4
十二指腸炎	2
消化不良	13
嚥下障害	19
小腸炎	2
腸炎	2
おくび	1
便失禁	4
変色便	1
鼓腸	3
食中毒	2
排便回数増加	1
胃拡張	1
胃障害	1
胃出血	2
胃潰瘍	5
穿孔性胃潰瘍	1
胃炎	16
萎縮性胃炎	1
びらん性胃炎	3
出血性胃炎	1

表 2.7.4.6-3 市販後に報告された重篤な有害事象（MedDRA 基本語、つづき）

	(件)
胃腸障害	19
胃腸出血	11
消化管壊死	1
胃腸管閉塞	4
胃食道逆流性疾患	18
歯肉出血	3
歯肉障害	2
歯肉増殖	1
歯肉退縮	1
歯肉炎	2
舌炎	1
吐血	11
血便排泄	1
痔核	8
裂孔ヘルニア	4
口の感覚鈍麻	2
イレウス	2
麻痺性イレウス	4
胃排出不全	2
鼠径ヘルニア	4
腸管拡張症	2
腸管機能障害	2
腸梗塞	1
腸管閉塞	11
腸絞扼	1
腹腔内出血	1
腸重積症	1
過敏性腸症候群	2
大腸穿孔	2
口腔内白斑症	1
吸収不良	1
巨大結腸	2
メレナ	2
腸間膜静脈血栓症	1
口腔内潰瘍形成	5
悪心	130
胃閉塞	1
食道障害	3
食道出血	1
食道穿孔	1
食道炎	8
口腔内不快感	1
口腔粘膜障害	1
膵炎	56
急性膵炎	8
慢性膵炎	2

2.7.4 臨床的安全性の概要

表 2.7.4.6-3 市販後に報告された重篤な有害事象（MedDRA 基本語、つづき）

	(件)
出血性膵炎	1
壊死性膵炎	1
口の錯感覚	2
消化性潰瘍	1
歯周炎	1
腹膜炎	2
肛門周囲痛	1
蛋白漏出性胃腸症	1
直腸出血	5
直腸ポリープ	1
逆流性食道炎	1
レッチング	2
唾液変性	1
唾液管閉鎖	1
唾液腺結石	1
唾液腺腫大	1
唾液腺痛	1
流涎過多	7
歯の知覚過敏	1
小腸閉塞	1
胃不快感	4
口内炎	3
舌腫脹	2
黒毛舌	1
舌痙攣	1
舌潰瘍	1
歯の障害	3
歯痛	3
臍ヘルニア	1
上部消化管出血	2
嘔吐	147
合計	908
肝胆道系障害	
急性肝不全	1
自己免疫性肝炎	2
胆管狭窄	1
胆道仙痛	2
胆管拡張	1
胆道ジスキネジー	1
胆道障害	1
胆管炎	1
胆嚢炎	21
急性胆嚢炎	2
胆石症	57
胆汁うっ滞	1
肝細胞融解性肝炎	1

表 2.7.4.6-3 市販後に報告された重篤な有害事象（MedDRA 基本語、つづき）

	(件)
胆嚢障害	7
肝嚢胞	1
肝不全	20
肝機能異常	11
肝壊死	2
脂肪肝	5
肝炎	20
胆汁うっ滞性肝炎	6
中毒性肝炎	1
肝細胞障害	3
肝腫大	6
肝腎不全	1
肝腎症候群	1
肝脾腫大	2
肝毒性	2
高ビリルビン血症	4
黄疸	8
肝細胞性黄疸	1
肝障害	4
肝圧痛	1
門脈血栓症	1
合計	199
皮膚および皮下組織障害	
ざ瘡	7
急性熱性好中球性皮膚症	1
脱毛症	32
全頭脱毛症	1
血管神経性浮腫	2
無汗症	76
水疱	5
冷汗	1
皮膚サルコイドーシス	1
皮膚血管炎	1
頭部秕糠疹	1
皮膚嚢腫	1
アレルギー性皮膚炎	3
水疱性皮膚炎	3
剥脱性皮膚炎	1
薬疹	1
皮膚乾燥	2
発汗障害	1
斑状出血	1
湿疹	6
紅斑	2
多形紅斑	4
結節性紅斑	1

表 2.7.4.6-3 市販後に報告された重篤な有害事象（MedDRA 基本語、つづき）

	(件)
全身紅斑	1
毛髪変色	1
毛質異常	1
ヘノッホ・シェンライン紫斑病	2
多汗症	22
顔面感覚鈍麻	2
発汗減少症	4
爪変色	1
爪の障害	1
寝汗	4
皮膚疼痛	2
類天疱瘡	1
天疱瘡	1
眼窩周囲浮腫	2
点状出血	1
光線過敏性反応	3
色素沈着障害	1
そう痒症	27
全身性そう痒症	1
乾癬	4
紫斑	2
発疹	53
紅斑性皮疹	6
毛孔性皮疹	1
全身性皮疹	4
斑状皮疹	3
斑状丘疹状皮疹	1
丘疹	1
そう痒性皮疹	2
脂漏	1
脂漏性皮膚炎	1
皮膚灼熱感	1
ひび・あかざれ	1
皮膚変色	8
皮膚障害	4
皮膚剥脱	1
皮膚色素過剰	1
皮膚壊死	4
皮膚反応	1
皮膚潰瘍	5
スティーブンス・ジョンソン症候群	11
顔面腫脹	3
全身性エリテマトーデス様皮疹	1
中毒性表皮壊死融解症	7
中毒性皮疹	2
蕁麻疹	16

表 2.7.4.6-3 市販後に報告された重篤な有害事象（MedDRA 基本語、つづき）

	(件)
血管性紫斑病	1
合計	378
筋骨格系および結合組織障害	
強直性脊椎炎	2
関節痛	31
関節炎	10
関節障害	6
背部障害	1
背部痛	35
骨嚢腫	1
骨発育異常	1
骨障害	4
骨痛	4
滑液包炎	4
コンパートメント症候群	1
頭蓋骨癒合症	2
デュプイトラン拘縮	2
線維筋痛	1
側腹部痛	1
足変形	1
単径部痛	2
成長遅延	2
出血性関節症	1
頭部変形	1
新生児筋緊張低下	1
椎間板変性症	1
椎間板障害	4
椎間板突出	4
関節硬直	1
関節腫脹	1
靱帯障害	1
腰部脊椎管狭窄	1
運動性低下	1
単関節炎	1
筋萎縮	2
筋障害	1
筋固縮	5
筋痙縮	17
筋緊張	1
筋攣縮	9
筋力低下	23
筋骨格痛	2
筋骨格硬直	5
筋痛	15
筋膜疼痛症候群	1
ミオパシー	1

2.7.4 臨床的安全性の概要

表 2.7.4.6-3 市販後に報告された重篤な有害事象（MedDRA 基本語、つづき）

(件)	
筋炎	2
頸部痛	8
骨関節炎	12
骨軟化症	3
骨壊死	5
骨粗鬆症	2
骨粗鬆症性骨折	1
四肢痛	18
病的骨折	4
関節周囲炎	1
リウマチ性多発筋痛	1
横紋筋融解	6
リウマチ熱	1
関節リウマチ	1
肋骨の変形	1
側弯症	2
重感	3
肩関節変形	1
シェーグレン症候群	1
変形性脊椎炎	1
滑膜炎	1
全身性エリテマトーデス	7
腱障害	4
趾変形	1
斜頸	1
開口障害	1
上肢の変形	1
合計	301
腎および尿路障害	
無尿	2
無緊張性膀胱	1
膀胱障害	1
膀胱痛	1
膀胱脱	1
膀胱結石	5
尿管結石	5
尿道結石	1
尿路結石	2
着色尿	1
排尿困難	8
遺尿	5
後天性ファンコニー症候群	1
糸球体腎炎	1
膜性糸球体腎炎	1
増殖性糸球体腎炎	1
血尿	12

表 2.7.4.6-3 市販後に報告された重篤な有害事象（MedDRA 基本語、つづき）

	(件)
水腎症	7
高カルシウム尿症	3
高シュウ酸塩尿	2
失禁	1
排尿異常	3
排尿回数減少	1
尿意切迫	3
腎炎	1
間質性腎炎	3
腎石灰沈着症	5
腎性尿崩症	1
腎結石症	224
中毒性ネフロパシー	1
腎硬化症	2
ネフローゼ症候群	3
神経因性膀胱	1
乏尿	3
頻尿	5
多尿	3
蛋白尿	3
腎仙痛	21
腎皮質壊死	2
腎嚢胞	4
腎障害	5
腎不全	13
急性腎不全	30
慢性腎不全	1
腎機能障害	10
腎臓痛	15
腎尿細管性アシドーシス	6
腎尿細管障害	4
腎尿細管壊死	2
鹿角状結石	1
尿管瘤	1
尿道障害	1
尿道出血	1
切迫性尿失禁	1
排尿躊躇	1
尿失禁	16
尿閉	13
尿異常	2
尿臭異常	1
合計	475
妊娠、産褥および周産期の状態	
異常分娩	1
流産	16

2.7.4 臨床的安全性の概要

表 2.7.4.6-3 市販後に報告された重篤な有害事象（MedDRA 基本語、つづき）

	(件)
稽留流産	5
自然流産	48
分娩前出血	2
絨毛膜羊膜炎	1
子宮外妊娠	2
胎児ジストレス症候群	3
胎児発育遅延	2
胎児水腫	2
子宮内胎児死亡	15
新生児黄疸	1
羊水過少	1
前置胎盤	1
胎盤障害	2
胎盤機能不全	1
羊水過多	1
子癇前症	5
妊娠	3
経口避妊薬服用中の妊娠	3
早産児	13
早産	8
前期破水	4
胎盤早期剥離	2
妊娠週に比して小さい児	5
死産	4
臍帯頸部巻絡	1
予定外妊娠	20
妊娠時の子宮収縮	3
合計	175
生殖系および乳房障害	
無月経	5
無精液症	1
良性前立腺肥大症	1
乳房腫大	1
乳房腫瘤	1
乳房痛	5
乳房腫脹	1
子宮頸管ポリープ	1
子宮頸部障害	2
月経困難症	1
性交困難	2
子宮内膜増殖症	2
子宮内膜症	2
勃起不全	5
性器脱	1
機能性子宮出血	1
月経過多	19

表 2.7.4.6-3 市販後に報告された重篤な有害事象 (MedDRA 基本語、つづき)

	(件)
月経障害	6
不規則月経	1
不正子宮出血	5
卵巣嚢胞	16
卵巣障害	1
卵巣腫大	1
卵巣機能不全	1
陰茎障害	1
包茎	1
閉経後出血	1
月経前症候群	1
持続勃起症	1
前立腺障害	4
前立腺炎	2
陰嚢浮腫	1
精巣障害	2
精巣捻転	1
子宮障害	6
子宮出血	5
子宮ポリープ	1
子宮脱	3
膣出血	5
合計	117
先天性、家族性および遺伝性障害	
腹壁形成異常	1
無指症	1
鎖肛	2
無脳症	1
先天性外耳異常	1
アーノルド・キアリ奇形	1
心房中隔欠損症	3
房室中隔欠損	1
常染色体異常	1
大動脈二尖弁	1
小脳低形成	1
口唇裂	6
口唇口蓋裂	2
口蓋裂	12
色盲	2
先天異常	24
先天性動脈奇形	1
先天性裂手	1
先天性横隔膜異常	1
先天性横隔膜ヘルニア	2
先天性眼障害	1
先天性眼瞼奇形	1

2.7.4 臨床的安全性の概要

表 2.7.4.6-3 市販後に報告された重篤な有害事象（MedDRA 基本語、つづき）

	(件)
先天性足奇形	1
先天性性器奇形	1
先天性男性性器奇形	1
先天性泌尿生殖器異常	1
先天性手奇形	4
先天性水頭症	5
先天性水腎症	2
先天性甲状腺機能低下症	2
先天性顎奇形	1
先天性陰唇癒着	2
先天性筋骨格異常	2
先天性爪障害	1
先天性鼻奇形	1
先天性肺高血圧症	1
先天性側弯症	1
先天性膀胱尿管逆流	1
停留精巣	1
ディジョージ症候群	2
異形症	5
第X I I I 因子欠乏症	1
胎児抗痙攣剤症候群	2
胎児嚢胞性ヒグローム	1
胎児奇形	2
先天性心臓疾患	6
片側椎骨	2
先天性ヘルニア	1
股関節形成不全	6
馬蹄腎	2
陰嚢水腫	1
尿道下裂	12
先天性代謝異常症	1
腎奇形	1
先天性四肢發育不全	1
四肢奇形	3
肢欠損	2
髄膜瘤	1
髄膜脊髄瘤	2
小頭症	4
小顎症	1
多発性先天異常	2
食道閉鎖	3
動脈管開存症	3
指節骨欠損	1
指節骨形成不全	1
先天性毛嚢嚢胞	1
斜頭症	3

表 2.7.4.6-3 市販後に報告された重篤な有害事象（MedDRA 基本語、つづき）

	(件)
多指症	2
ポルフィリン症	2
肺低形成	1
幽門狭窄	3
腎無形成	1
腎發育不全	1
色素性網膜炎	1
皮膚奇形	1
二分脊椎	6
潜在性二分脊椎	1
脊椎奇形	2
脊椎すべり症	1
合指症	3
彎足	4
気管食道瘻	3
大血管転位	1
18トリソミー	2
結節性硬化症	1
単心室	1
尿路奇形	1
VACTERL 症候群	1
血管形成異常	1
心室中隔欠損症	8
XYY 症候群	1
合計	217
全身障害および投与局所様態	
歩行不能	8
有害事象	283
アルコール相互作用	1
形成不全	1
適用部位紅斑	1
適用部位刺激感	1
適用部位そう痒感	1
無力症	71
カテーテル留置部位浮腫	1
カテーテル留置部位疼痛	1
胸部不快感	13
胸痛	91
悪寒	4
状態悪化	200
嚢胞	1
死亡	89
新生児死亡	1
發育遅延	4
溺死	2
薬効低下	3

2.7.4 臨床的安全性の概要

表 2.7.4.6-3 市販後に報告された重篤な有害事象（MedDRA 基本語、つづき）

	(件)
薬効欠如	65
薬物相互作用	63
薬物不耐性	1
薬剤離脱症候群	9
顔面浮腫	4
顔面痛	2
脂肪壊死	2
疲労	128
異常感	17
冷感	4
酩酊感	1
熱感	2
びくびく感	2
体温変動感	1
歩行障害	36
全身健康状態低下	1
全身性浮腫	3
重力性浮腫	2
異常高熱	27
高熱	12
悪性高熱	8
低体温	16
治癒不良	1
炎症	2
インフルエンザ様疾患	13
易刺激性	20
局所腫脹	1
巨大児	1
倦怠感	31
腫瘤	1
微石症	1
多臓器不全	10
医薬品副作用なし	10
副作用なし	55
浮腫	10
末梢性浮腫	17
疼痛	42
穿孔性潰瘍	1
末梢冷感	3
先行疾患	1
発熱	164
圧迫感	3
不活発	4
突然死	57
てんかんにおける原因不明の突然死	3
腫脹	2

表 2.7.4.6-3 市販後に報告された重篤な有害事象（MedDRA 基本語、つづき）

(件)

全身性炎症反応症候群	1
温度変化不耐症	4
体温調節障害	2
治療効果減弱	33
治療効果増強	51
口渇	9
口渇感減少	1
潰瘍	2
合計	1739
臨床検査	
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	11
アンモニア増加	4
抗痙攣剤濃度治療量以上	3
抗痙攣剤濃度減少	1
抗痙攣剤濃度増加	4
抗核抗体陽性	4
抗精神病薬濃度増加	1
低アプガールスコア値	1
関節鏡検査	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13
気管支吸引	1
甲状腺生検異常	1
血中アルブミン減少	1
血中アルカリホスファターゼ減少	1
血中アルカリホスファターゼ増加	5
血中アミラーゼ増加	3
血中重炭酸塩減少	16
血中重炭酸塩増加	1
血中ビリルビン増加	4
血中カルシウム減少	2
血中クロール増加	8
血中コルチコトロピン増加	1
血中コルチゾール増加	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6
血中クレアチニン増加	10
血中電解質異常	1
血中フィブリノゲン減少	1
血中葉酸減少	1
血中ブドウ糖減少	2
血中ブドウ糖変動	1
血中ブドウ糖増加	6
血中免疫グロブリンE増加	1
血中乳酸増加	1
血中マグネシウム減少	3
血液浸透圧上昇	1

2.7.4 臨床的安全性の概要

表 2.7.4.6-3 市販後に報告された重篤な有害事象（MedDRA 基本語、つづき）

	(件)
血液 pH 上昇	1
血中カリウム減少	12
血圧低下	4
拡張期血圧上昇	1
血圧上昇	6
起立血圧	1
血中ナトリウム減少	1
血中ナトリウム増加	1
血中トリグリセリド増加	1
血中尿素増加	7
尿中血陽性	1
身長減少	1
体温上昇	17
骨密度減少	1
二酸化炭素減少	9
二酸化炭素増加	1
心雑音	3
凝固因子減少	2
凝固時間延長	2
C-反応性蛋白増加	1
腎クレアチニン・クリアランス減少	1
交差感受性反応	1
尿中結晶	1
C S F pH 低下	1
C S F 蛋白増加	1
診断法	9
薬物クリアランス増加	1
薬物濃度減少	2
薬物濃度増加	20
薬物スクリーニング陽性	5
駆出率減少	2
心電図異常	3
心電図QRS群延長	1
心電図QT延長	7
脳波	5
脳波異常	14
好酸球数増加	1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	11
ヘマトクリット減少	2
ヘモグロビン減少	7
心拍数減少	1
心拍数増加	11
心拍数不整	3
肝酵素上昇	47
B型肝炎陽性	1
免疫グロブリン増加	1

表 2.7.4.6-3 市販後に報告された重篤な有害事象（MedDRA 基本語、つづき）

	(件)
I N R 増加	1
眼圧上昇	35
眼圧検査	1
検査	12
臨床検査異常	8
リパーゼ増加	2
肝機能検査異常	38
リンパ球形態異常	2
乳房撮影異常	1
代謝機能検査	1
代謝機能検査異常	1
神経学的検査	1
神経学的検査異常	1
好中球数異常	1
核磁気共鳴画像異常	1
腓酵素増加	1
炭酸ガス分圧低下	3
尿 p H 異常	1
尿 p H 上昇	1
血小板凝集異常	1
血小板数減少	5
ロンベルグ徴候陽性	1
総蛋白減少	1
プロトロンビン量減少	7
プロトロンビン時間	2
プロトロンビン時間短縮	1
赤血球数減少	1
赤血球数増加	1
赤血球形態異常	1
血沈亢進	2
呼吸数減少	1
呼吸数増加	2
子宮頸部スミア異常	2
精子異常	1
精子形態異常	1
甲状腺機能検査異常	1
トランスアミナーゼ上昇	4
尿沈渣陽性	1
尿検査異常	5
尿色調異常	1
尿中ケトン体陽性	1
尿量減少	1
尿中ナトリウム増加	1
ビタミン B 1 2 減少	1
体重異常	1
体重減少	374

2.7.4 臨床的安全性の概要

表 2.7.4.6-3 市販後に報告された重篤な有害事象（MedDRA 基本語、つづき）

	(件)
体重増加	22
白血球数減少	4
白血球数増加	6
合計	920
傷害、中毒および処置合併症	
事故	4
偶発的過量投与	11
後天性色素性網膜症	1
動物咬傷	1
足関節部骨折	3
脳挫傷	1
軟骨損傷	1
化学物質中毒	1
胸部損傷	1
凍瘡	1
肺虚脱	1
脳振盪	1
造影剤反応	1
挫傷	4
麻酔からの覚醒遅延	1
薬剤誤投与	4
調剤過誤	1
妊娠時の薬物暴露	67
薬物毒性	25
眼の熱傷	1
眼外傷	1
顔面骨骨折	2
埋没不成功	1
転倒	51
大腿骨骨折	4
足骨折	3
前腕骨折	1
頭部損傷	7
熱射病	11
損傷	202
企図的薬剤誤用	8
企図的過量投与	4
椎間板損傷	1
顎の骨折	1
関節脱臼	6
関節損傷	1
四肢損傷	4
下肢骨折	2
投薬過誤	23
半月板障害	1
口腔内損傷	1

表 2.7.4.6-3 市販後に報告された重篤な有害事象（MedDRA 基本語、つづき）

	(件)
多剤過量投与	6
企図的多剤過量投与	6
多発性骨折	2
筋損傷	1
筋断裂	1
神経損傷	2
過量投与	36
膝蓋骨骨折	1
中毒	1
処置後合併症	1
処置後出血	2
橈骨骨折	1
肋骨骨折	4
交通事故	19
シャント機能不全	2
脊椎骨折	3
硬膜下血腫	4
硬膜下出血	1
サンバーン	1
腱損傷	1
腱断裂	1
治療薬毒性	1
熱傷	2
脛骨骨折	3
歯牙破折	1
外傷性脳損傷	1
外傷性血腫	2
上肢骨折	2
脳室腹腔シャント機能不全	1
むち打ち損傷	1
手首関節骨折	1
合計	577
外科および内科処置	
骨病変部切除	1
脳葉切除	1
脳手術	1
帝王切開	1
心臓手術	1
手根管除圧	2
白内障手術	1
冠動脈バイパス	1
開頭	1
糖尿病管理	1
薬物の解毒	1
足部手術	1
股関節手術	2

2.7.4 臨床的安全性の概要

表 2.7.4.6-3 市販後に報告された重篤な有害事象（MedDRA 基本語、つづき）

	(件)
入院	5
子宮摘出	5
膝関節形成	1
下肢切断	1
水晶体植込み	1
肝臓手術	1
悪性乳房腫瘍摘除	1
腫瘍切除	1
肥満手術	1
両側卵巣摘出術	1
骨接合	1
酸素補充	1
ポリープ切除	1
腎臓手術	1
鼻中隔形成	1
肩関節手術	2
皮膚新生物切除	1
外科手術	37
甲状腺摘除	1
足指切断	1
鼻甲介切除	1
子宮頸管拡張術および掻爬	1
迷走神経刺激装置埋込み	1
静脈瘤手術	1
合計	84
社会環境	
アルコール摂取	2
近親者の死	1
薬物乱用者	12
身体的暴行	1
プロテアーゼ使用者	1
性的虐待	1
合計	18

2.7.4 付録

【付表 1】（臨床薬理試験）

- 付表 1.1 単回投与時の精神身体症状(試験 No. 9101)
- 付表 1.2 食事の影響試験における精神身体症状(試験 No. 9102)
- 付表 1.3 反復投与時の精神身体症状(試験 No. 9203)
- 付表 1.4 本剤 50 mg 錠 2 錠および 100 mg 錠 1 錠を単回経口投与時の有害事象(試験 No. 9808)
- 付表 1.5 単回投与時の有害事象(試験 No. MS-210)
- 付表 1.6 反復投与時の有害事象(試験 No. YB)
- 付表 1.7 MS-174 の有害事象(試験 No. MS-174)
- 付表 1.8 ¹⁴C-トピラマート 100 mg を単回経口投与時の有害事象(試験 No. MS-177)
- 付表 1.9 腎障害患者にトピラマート 100 mg を単回経口投与時の有害事象(試験 No. MS-191A)
- 付表 1.10 血液透析患者にトピラマート 100 mg を単回経口投与時の有害事象(試験 No. MS-221)
- 付表 1.11 肝機能障害患者にトピラマート 100 mg を単回経口投与時の有害事象(試験 No. MS-209)
- 付表 1.12 トピラマート 100 mg を単回経口投与時の有害事象(試験 No. TOPMAT-PHI-362)
- 付表 1.13 トピラマート単独投与時および PHT と併用時の有害事象(試験 No. MS-215)
- 付表 1.14 トピラマート単独投与時、CBZ と併用時および CBZ 単独投与時の有害事象(試験 No. MS-216)
- 付表 1.15 トピラマート単独投与時、VPA と併用時および VPA 単独投与時の有害事象(試験 No. MS-218)
- 付表 1.16 トピラマート単独投与時およびジゴキシンと併用時の有害事象(試験 No. MS-219)
- 付表 1.17 経口避妊薬と併用時の有害事象(健康成人) (試験 No. TOPMAT-PHI-384)
- 付表 1.18 経口避妊薬と併用時の有害事象(患者) (試験 No. MS-220)
- 付表 1.19 メトホルミン単独投与時および併用時の有害事象(試験 No. TOPMAT-PHI-369)
- 付表 1.20 リチウムの定常状態におけるトピラマート併用前および反復経口併用後の有害事象 (試験 No. TOPMAT-PHI-365)
- 付表 1.21 双極性障害患者を対象としたリチウムの定常状態におけるトピラマート投与前および反復経口投与後の有害事象 (試験 No. TOPMAT-PHI-374)
- 付表 1.22 リスペリドン単回投与後のトピラマート併用前および反復経口併用時の有害事象 (試験 No. TOPMAT-PHI-367)
- 付表 1.23 アミトリプチリンの定常状態におけるトピラマート併用前および反復経口投与併用時の有害事象 (試験 No. TOPMAT-PHI-377)
- 付表 1.24 ヒドロクロロチアジドおよびトピラマートの定常状態における有害事象 (試験 No. TOPMAT-PHI-381)
- 付表 1.25 ピオグリタゾンの定常状態におけるトピラマート併用前および反復経口併用時の有害事象 (試験 No. TOPMAT-PHI-390)

【付表 2】（国内・海外臨床試験、有害事象）

- 付表 2.1 基本語ごとの有害事象発現頻度（国内）
- 付表 2.2 基本語ごとの副作用発現頻度（国内）
- 付表 2.3 基本語ごとの高度な有害事象発現頻度（国内）
- 付表 2.4 基本語ごとの高度な副作用発現頻度（国内）
- 付表 2.5 基本語ごとの有害事象の発現時期（国内）
- 付表 2.6 基本語ごとの副作用の発現時期（国内）
- 付表 2.7 基本語ごとの初回発現時用量別有害事象発現頻度（国内）
- 付表 2.8 基本語ごとの初回発現時用量別副作用発現頻度（国内）
- 付表 2.9 基本語ごとの有害事象発現頻度（海外）
- 付表 2.10 基本語ごとの副作用発現頻度（海外）
- 付表 2.11 基本語ごとの高度な有害事象発現頻度（海外）
- 付表 2.12 基本語ごとの高度な副作用発現頻度（海外）
- 付表 2.13 基本語ごとの有害事象の発現時期（海外）
- 付表 2.14 基本語ごとの副作用の発現時期（海外）
- 付表 2.15 基本語ごとの初回発現時用量別有害事象発現頻度（海外）
- 付表 2.16 基本語ごとの初回発現時用量別副作用発現頻度（海外）
- 付表 2.17 基本語ごとの有害事象発現頻度（国内第Ⅲ相比較試験）
- 付表 2.18 基本語ごとの副作用発現頻度（国内第Ⅲ相比較試験）

【付表 3】（国内・海外臨床試験、臨床検査値）

- 付表 3.1 臨床検査値の投与前後の変化（国内）
- 付表 3.2 臨床検査値の投与前後の変化（海外）

付表 1.1 単回投与時の精神身体症状（試験 No. 9101）

部位	症状	投与量 被験者数	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	200 mg	300 mg	400 mg
		発現項目数	46	10	27	42	43	30	72
		発現件数	78	15	38	70	88	52	182
頭	重い		3		1	3	3	3	5
	痛い		1		1	1	2	3	4
	のぼせる		2			2	4	3	5
	ぼっとする		6	1	1	3	5	5	6
眼	しょぼしょぼする		3	1	1	1	4	2	3
	ちかちかする		2			1	2	2	2
	かすむ		1		1	1	1	2	2
	いたい							1	2
	物が二重に見える						1		2
耳	耳鳴り				1	1	1	1	1
	聞こえにくい					1			
鼻	鼻がつまる				1	2	2		1
	鼻がスースーする					2	1	1	1
	鼻汁								1
口	口が渇く		2		1	1	1	1	3
	味覚がおかしい					1			2
	唾液が多くでる		1			1	1	1	1
四肢	だるい		3		2	3	4	1	5
	重い		1		1		2		3
	ふるえる		1				1		4
	ひえる		1	1			1		3
胸部	苦しい		1					1	2
	息切れ								1
	動悸		1					1	1
	痛い		1						1
	胸やけ		1		1				1
腹部	嘔気								2
	嘔吐								1
	腹痛		1						1
	胃がもたれる		2				1		1
	腹部膨満感		1		1				1
	鼓腸放屁				1		1		1
	便秘			1	1		1		2
	下痢		1	1	1	3	1		1
	食欲不振								2
泌尿器	頻尿		1						1
	尿閉感								1
	残尿感								1
平衡感覚	めまい		2		1	2	3	1	5
	ふらつき		2	1	1	2	3	2	5
	たちくらみ		1			2	2		5
体感	しびれる		1			3	4	2	6
	かゆい		1						3
	だるい		3	1	4	2	3	2	6
	顔がほてる		1		1	2	3	2	4
	発疹								3
	発汗		2			2	1	1	4
	脱力感		3		1	1	2		5
	疲れやすい		2			1	1		3
錐体外路系	手がふるえる					1	1		4
	口がもつれる					1	1		3

2.7.4 付録（付表 1.1）

部位	症状	投与量 被験者数	Placebo	25 mg	50 mg	100 mg	200 mg	300 mg	400 mg
		発現項目数	46	10	27	42	43	30	72
		発現件数	78	15	38	70	88	52	182
錐体外路系 (つづき)	舌がつれる					1	1		2
	眼がつりあがる					1			2
	首がまがる		1						2
	いらいらしてじっと座っ てられない		1			1	1		2
気分	気分が悪い		2			1	1	1	4
	いらいらする		2			1	1		2
	うきうきする							2	1
	不安感					1			3
	多弁							1	2
	無遠慮		1			1	1		2
	ねむけ		8	6	6	5	6	4	5
	興奮		1			1		2	2
	緊張					1			2
	ねられない				1	1	3		2
注意の集中	本が読めない		1		2	2	3	1	4
	集中できない		1	1	2	3	3	1	4
	テレビが見られない				1	2	2		2
	考えがまとまらない		1		1	2	2		2
その他	空腹感		1						
	悪夢		1						
	熱っぽい		1					1	
	夢を多くみた			1					
	蕁麻疹		1						
	歯痛				1			1	
	文字を見た時の感じが違 うような気がする								1
	頭の働きがいつもと同じでない								1
	無気力								1
	身体全体の火照り								1

付表 1.2 食事の影響試験における精神身体症状（試験 No. 9102）

部位	症状	投与量	空腹時 100 mg	食後 100 mg
		被験者数	7	7
		発現項目数	29	21
		発現件数	49	44
頭	重い		3	2
	痛い			1
	のぼせる		1	2
	ぼっとする		5	6
眼	しょぼしょぼする		2	2
	ちかちかする		1	1
	かすむ		1	
	いたい			
	物が二重に見える			
耳	耳鳴り			
	聞こえにくい			
鼻	鼻がつまる		2	2
	鼻がスースーする			
	鼻汁		1	1
口	口が渇く			
	味覚がおかしい			
	唾液が多くでる		1	
四肢	だるい		3	2
	重い			
	ふるえる			
	ひえる			
胸部	苦しい			
	息切れ			
	動悸			1
	痛い			
	胸やけ			
腹部	嘔気			
	嘔吐			
	腹痛		1	
	胃がもたれる			
	腹部膨満感			
	鼓腸放屁			
	便秘		2	
	下痢		1	
	食欲不振			
泌尿器	頻尿			
	尿閉感			
	残尿感			
平衡感覚	めまい		1	1
	ふらつき		3	2
	たちくらみ		2	
体感	しびれる		2	2
	かゆい			
	だるい		2	3
	顔がほてる		1	3
	発疹			
	発汗			
	脱力感		1	3
	疲れやすい			1
錐体外路系	手がふるえる			
	口がもつれる			

2.7.4 付録 (付表 1.2)

部位	症状	投与量	空腹時 100 mg	食後 100 mg
		被験者数	7	7
		発現項目数	29	21
		発現件数	49	44
錐体路系(つぎ)	舌がつれる			
	眼がつりあがる			
	首がまがる			1
	いらいらしてじっと座ってられない			
気分	気分が悪い		1	
	いらいらする			
	うきうきする			
	不安感			
	多弁			
	無遠慮			
	ねむけ		4	6
	興奮			
	緊張			
注意の集中	ねられない		2	
	本が読めない		1	
	集中できない		1	
	テレビが見られない			
その他	考えがまとまらない			
	両腕の筋肉が痛いような気がする		1	
	注射痕が痛い		1	
	空腹感		1	
	両眼の違和感		1	
	関節痛			1
	食欲増進			1

付表 1.3 反復投与時の精神身体症状 (試験 No. 9203)

部位	症状	投与量	Placebo	50 mg
		被験者数	2	6
		発現項目数	18	40
		発現件数	23	59
頭	重い			2
	痛い			1
	のぼせる			1
	ぼっとする		1	3
眼	かすむ		1	
	しょぼしょぼする			2
	ちかちかする			1
耳	聞こえにくい			1
鼻	鼻がつまる		1	3
	鼻がスースーする			1
	鼻汁			2
口	渴く		1	1
四肢	ひえる			1
	だるい		1	
	重い		1	
腹部	嘔気			1
	胃がもたれる			1
	食欲不振		1	1
平衡感覚	めまい			1
	ふらつき		2	2
体感	しびれる			2
	かゆい			1
	だるい		2	3
	顔がほてる		2	1
	発疹			1
	発汗			1
	脱力感		1	2
	疲れやすい		2	1
気分	気分が悪い			1
	いらいらする			1
	うきうきする			1
	不安感			1
	ねむけ		2	4
	興奮			1
	緊張			1
	ねられない		1	2
注意の集中	本が読めない		1	4
	集中できない		1	1
	考えがまとまらない			1
その他	ノドが痛い			1
	小発赤			1
	寒気			1
	Schlaf…夢ばかりみていた		1	
	nightmare		1	
	肩が張っている			1

付表 1.4 本剤 50 mg 錠 2 錠および 100 mg 錠 1 錠を単回経口投与時の有害事象（試験 No. 9808）

有害事象名	n=20
	件数
手指のしびれ (感)	1
手足のしびれ (感)	5
ぼんやり	10
眠気	10
ビリルビン値上昇	1
直接ビリルビン値上昇	1
白血球減少 (症)	1
四肢が重い	1
倦怠 (感)	1
合計 (発現件数)	31
合計 (発現例数)	15

付表 1.5 単回投与時の有害事象（試験 No. MS-210）

有害事象名	トピラマート 100 mg n=27			トピラマート 200 mg n=25			トピラマート 400 mg n=25		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
耳および迷路障害									
耳鳴	0	0	0.00	0	0	0.00	2	2	8.00
眼障害									
視覚障害	1	1	3.70	1	1	4.00	1	1	4.00
涙器障害	0	0	0.00	1	1	4.00	0	0	0.00
胃腸障害									
消化不良	0	0	0.00	1	1	4.00	1	1	4.00
悪心	3	3	11.11	0	0	0.00	1	1	4.00
食欲亢進	4	4	14.81	3	3	12.00	3	3	12.00
無食欲および大食症候群	0	0	0.00	0	0	0.00	1	1	4.00
全身障害および投与局所様態									
発熱	0	0	0.00	0	0	0.00	1	1	4.00
悪寒	0	0	0.00	0	0	0.00	1	1	4.00
無力症	0	0	0.00	1	1	4.00	2	2	8.00
熱感および冷感	0	0	0.00	1	1	4.00	1	1	4.00
感染症および寄生虫症									
ウイルス感染	0	0	0.00	0	0	0.00	1	1	4.00
神経系障害									
頭痛	5	5	18.52	5	5	20.00	4	4	16.00
浮動性めまい	17	17	62.96	18	15	60.00	19	18	72.00
失調	1	1	3.70	1	1	4.00	0	0	0.00
筋緊張亢進	1	1	3.70	0	0	0.00	2	1	4.00
振戦	0	0	0.00	1	1	4.00	0	0	0.00
錯覚	6	6	22.22	9	9	36.00	17	17	68.00
味覚異常	0	0	0.00	1	1	4.00	0	0	0.00
失神	0	0	0.00	0	0	0.00	1	1	4.00
認知障害	5	5	18.52	9	9	36.00	14	14	56.00
精神障害									
傾眠	6	6	22.22	5	5	20.00	4	4	16.00
錯覚	0	0	0.00	0	0	0.00	2	2	8.00
錯乱状態	0	0	0.00	0	0	0.00	1	1	4.00
神経過敏	0	0	0.00	1	1	4.00	1	1	4.00
多幸気分	2	2	7.41	4	4	16.00	2	2	8.00
呼吸器、胸郭および縦隔障害									
咳嗽	1	1	3.70	0	0	0.00	1	1	4.00
咽頭炎	2	2	7.41	1	1	4.00	2	2	8.00
過換気	0	0	0.00	0	0	0.00	1	1	4.00
あくび	0	0	0.00	1	1	4.00	0	0	0.00
皮膚および皮下組織障害									
多汗症	0	0	0.00	1	1	4.00	1	1	4.00
血管障害									
血管拡張	1	1	3.70	1	1	4.00	0	0	0.00
総計	55	22	81.48	66	23	92.00	87	24	96.00

付表 1.6 反復投与時の有害事象（試験 No. YB）

有害事象名	トピラマート 100 mg/日 1 日 2 回 n=10			トピラマート 200 mg/日 1 日 2 回 n=10			トピラマート 200 mg/日 1 日 1 回 n=10			プラセボ n=12		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
血液およびリンパ系障害												
リンパ節症	0	0	0.00	0	0	0.00	0	0	0.00	1	1	8.33
心臓障害												
動悸	0	0	0.00	1	1	10.00	1	1	10.00	1	1	8.33
心室性期外収縮	0	0	0.00	1	1	10.00	0	0	0.00	0	0	0.00
耳および迷路障害												
耳鳴	0	0	0.00	0	0	0.00	2	2	20.00	0	0	0.00
耳痛	0	0	0.00	0	0	0.00	1	1	10.00	0	0	0.00
ろう	0	0	0.00	0	0	0.00	1	1	10.00	0	0	0.00
聴覚過敏	0	0	0.00	0	0	0.00	1	1	10.00	0	0	0.00
眼障害												
眼の異常感	0	0	0.00	3	3	30.00	1	1	10.00	0	0	0.00
眼精疲労	1	1	10.00	0	0	0.00	0	0	0.00	0	0	0.00
涙器障害	0	0	0.00	0	0	0.00	1	1	10.00	0	0	0.00
視覚障害	1	1	10.00	4	3	30.00	1	1	10.00	0	0	0.00
結膜炎	1	1	10.00	1	1	10.00	2	1	10.00	1	1	8.33
羞明	0	0	0.00	0	0	0.00	1	1	10.00	0	0	0.00
胃腸障害												
歯の障害	0	0	0.00	0	0	0.00	1	1	10.00	0	0	0.00
消化不良	1	1	10.00	1	1	10.00	1	1	10.00	0	0	0.00
鼓腸	0	0	0.00	4	2	20.00	4	4	40.00	3	2	16.67
悪心	0	0	0.00	2	2	20.00	6	6	60.00	1	1	8.33
嘔吐	0	0	0.00	0	0	0.00	1	1	10.00	0	0	0.00
口内乾燥	0	0	0.00	0	0	0.00	1	1	10.00	0	0	0.00
無酸欠血候群	0	0	0.00	0	0	0.00	1	1	10.00	0	0	0.00
下痢	0	0	0.00	1	1	10.00	2	2	20.00	1	1	8.33
過敏性腸症候群	1	1	10.00	0	0	0.00	0	0	0.00	0	0	0.00
腹痛	3	2	20.00	0	0	0.00	3	3	30.00	5	4	33.33
便秘	0	0	0.00	3	3	30.00	2	2	20.00	0	0	0.00
舌浮腫	0	0	0.00	0	0	0.00	1	1	10.00	0	0	0.00
全身障害および投与局所様態												
悪寒	0	0	0.00	0	0	0.00	1	1	10.00	0	0	0.00
倦怠感	4	4	40.00	4	4	40.00	5	5	50.00	3	3	25.00
無力症	0	0	0.00	0	0	0.00	1	1	10.00	1	1	8.33
胸痛	1	1	10.00	0	0	0.00	1	1	10.00	0	0	0.00
感染症および寄生虫症												
膿瘍	0	0	0.00	0	0	0.00	1	1	10.00	0	0	0.00
ウイルス感染	0	0	0.00	0	0	0.00	1	1	10.00	0	0	0.00
傷害、中毒および処置合併症												
損傷	0	0	0.00	0	0	0.00	1	1	10.00	1	1	8.33
臨床検査												
肝機能検査異常	1	1	10.00	0	0	0.00	0	0	0.00	2	2	16.67
アラニン・アミ ノトランスフェ ラーゼ増加	0	0	0.00	0	0	0.00	1	1	10.00	0	0	0.00
筋骨格系および結合組織障害												
関節痛	1	1	10.00	0	0	0.00	0	0	0.00	0	0	0.00
四肢痛	0	0	0.00	1	1	10.00	0	0	0.00	1	1	8.33
筋痛	2	2	20.00	0	0	0.00	1	1	10.00	0	0	0.00
背部痛	0	0	0.00	2	2	20.00	4	3	30.00	1	1	8.33
不随意性筋収縮	0	0	0.00	0	0	0.00	1	1	10.00	0	0	0.00

有害事象名	トピラマート 100 mg/日 1 日 2 回			トピラマート 200 mg/日 1 日 2 回			トピラマート 200 mg/日 1 日 1 回			プラセボ n=12		
	n=10			n=10			n=10					
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
筋骨格系および結合組織障害(つづき)												
筋緊張亢進	0	0	0.00	1	1	10.00	0	0	0.00	0	0	0.00
関節捻挫	0	0	0.00	0	0	0.00	1	1	10.00	0	0	0.00
ミオキミア	0	0	0.00	1	1	10.00	0	0	0.00	0	0	0.00
筋攣縮	1	1	10.00	4	4	40.00	2	2	20.00	4	4	33.33
神経系障害												
頭痛	11	6	60.00	10	9	90.00	6	6	60.00	9	7	58.33
昏迷	0	0	0.00	0	0	0.00	1	1	10.00	0	0	0.00
回転性眩暈	2	2	20.00	2	2	20.00	1	1	10.00	1	1	8.33
浮動性めまい	7	7	70.00	10	10	100.00	10	9	90.00	5	5	41.67
失調	0	0	0.00	3	3	30.00	5	5	50.00	1	1	8.33
振戦	0	0	0.00	0	0	0.00	11	10	100.00	2	2	16.67
錯感覚	4	4	40.00	6	6	60.00	7	7	70.00	3	3	25.00
構語障害	1	1	10.00	0	0	0.00	3	3	30.00	1	1	8.33
健忘	1	1	10.00	0	0	0.00	2	2	20.00	0	0	0.00
血管迷走												
神経性失神	0	0	0.00	0	0	0.00	1	1	10.00	0	0	0.00
痴呆	0	0	0.00	0	0	0.00	1	1	10.00	0	0	0.00
協調運動異常	0	0	0.00	0	0	0.00	1	1	10.00	0	0	0.00
認知障害	7	5	50.00	14	8	80.00	11	10	100.00	7	6	50.00
味覚異常	0	0	0.00	0	0	0.00	5	4	40.00	1	1	8.33
精神障害												
傾眠	0	0	0.00	3	3	30.00	4	4	40.00	1	1	8.33
睡眠障害	1	1	10.00	4	4	40.00	2	2	20.00	6	6	50.00
異常な夢	1	1	10.00	0	0	0.00	1	1	10.00	1	1	8.33
錯乱状態	3	3	30.00	4	4	40.00	6	5	50.00	3	2	16.67
うつ病	1	1	10.00	2	2	20.00	0	0	0.00	1	1	8.33
神経過敏	2	2	20.00	1	1	10.00	3	3	30.00	4	4	33.33
不安	3	3	30.00	2	2	20.00	1	1	10.00	2	2	16.67
多幸気分	5	5	50.00	8	8	80.00	6	6	60.00	4	4	33.33
躁病	1	1	10.00	0	0	0.00	0	0	0.00	0	0	0.00
異常行動	0	0	0.00	1	1	10.00	0	0	0.00	0	0	0.00
妄想症	0	0	0.00	0	0	0.00	2	2	20.00	0	0	0.00
精神病性障害	0	0	0.00	0	0	0.00	1	1	10.00	1	1	8.33
感情不安定	2	2	20.00	1	1	10.00	6	6	60.00	1	1	8.33
保続	0	0	0.00	0	0	0.00	1	1	10.00	0	0	0.00
転換性障害	1	1	10.00	0	0	0.00	0	0	0.00	1	1	8.33
腎および尿路障害												
排尿困難	1	1	10.00	1	1	10.00	0	0	0.00	0	0	0.00
頻尿	0	0	0.00	0	0	0.00	1	1	10.00	0	0	0.00
腎結石症	0	0	0.00	0	0	0.00	1	1	10.00	0	0	0.00
呼吸器、胸郭および縦隔障害												
呼吸困難	0	0	0.00	0	0	0.00	1	1	10.00	1	1	8.33
鼻炎	0	0	0.00	2	2	20.00	3	3	30.00	0	0	0.00
咽頭不快感	1	1	10.00	1	1	10.00	0	0	0.00	1	1	8.33
皮膚および皮下組織障害												
発疹	0	0	0.00	3	3	30.00	2	2	20.00	1	1	8.33
ざ瘡	0	0	0.00	1	1	10.00	1	1	10.00	0	0	0.00
そう痒症	0	0	0.00	3	2	20.00	2	2	20.00	1	1	8.33
多汗症	3	2	20.00	2	2	20.00	0	0	0.00	3	3	25.00
皮膚炎	1	1	10.00	0	0	0.00	1	1	10.00	1	1	8.33
血管障害												
蒼白	0	0	0.00	0	0	0.00	1	1	10.00	0	0	0.00

2.7.4 付録（付表 1.6）

有害事象名	トピラマート 100 mg/日 1 日 2 回 n=10			トピラマート 200 mg/日 1 日 2 回 n=10			トピラマート 200 mg/日 1 日 1 回 n=10			プラセボ n=12		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
	血管障害 (つづき)											
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
鼻出血	0	0	0.00	0	0	0.00	2	2	20.00	0	0	0.00
起立性低血圧	1	1	10.00	0	0	0.00	0	0	0.00	0	0	0.00
血管拡張	1	1	10.00	4	4	40.00	3	3	30.00	1	1	8.33
総計	79	10	100.00	122	10	100.00	172	10	100.00	90	12	100.00

付表 1.7 MS-174 の有害事象 (試験 No. MS-174)

有害事象名	トピラマート (空腹時) n=18			トピラマート (水溶液) n=19			トピラマート (食後) n=20		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
血液およびリンパ系障害									
リンパ節症	1	1	5.56	0	0	0.00	0	0	0.00
胃腸障害									
歯の障害	0	0	0.00	1	1	5.26	0	0	0.00
悪心	2	2	11.11	1	1	5.26	3	3	15.00
食欲亢進	0	0	0.00	2	2	10.53	0	0	0.00
全身障害および投与局所様態									
無力症	4	4	22.22	6	6	31.58	7	7	35.00
注射部位疼痛	1	1	5.56	0	0	0.00	0	0	0.00
肝胆道系障害									
肝炎	0	0	0.00	0	0	0.00	1	1	5.00
傷害、中毒および処置合併症									
損傷	0	0	0.00	1	1	5.26	2	2	10.00
筋骨格系および結合組織障害									
四肢痛	0	0	0.00	1	1	5.26	1	1	5.00
筋痛	1	1	5.56	1	1	5.26	0	0	0.00
神経系障害									
頭痛	2	2	11.11	5	5	26.32	2	2	10.00
筋緊張亢進	0	0	0.00	1	1	5.26	2	2	10.00
浮動性めまい	5	5	27.78	5	5	26.32	4	4	20.00
錯感覚	2	2	11.11	1	1	5.26	0	0	0.00
精神障害									
神経過敏	1	1	5.56	2	2	10.53	0	0	0.00
傾眠	0	0	0.00	1	1	5.26	0	0	0.00
不安	0	0	0.00	1	1	5.26	0	0	0.00
呼吸器、胸郭および縦隔障害									
鼻炎	1	1	5.56	1	1	5.26	0	0	0.00
咽頭炎	1	1	5.56	0	0	0.00	1	1	5.00
皮膚および皮下組織障害									
発疹	1	1	5.56	0	0	0.00	1	1	5.00
総計	22	13	72.22	30	13	68.42	24	12	60.00

付表 1.8 ^{14}C -トピラマート 100 mg を単回経口投与時の有害事象 (試験 No. MS-177)

有害事象名	トピラマート n=6		
	件数	例数	%
臨床検査			
肝機能検査異常	1	1	16.67
神経系障害			
浮動性めまい	1	1	16.67
生殖系および乳房障害			
精巣上体炎	1	1	16.67
総計	3	2	33.33

付表 1.9 腎障害患者にトピラマート 100 mg を単回経口投与時の有害事象（試験 No. MS-191A）

有害事象名	トピラマート 100 mg n=32		
	件数	例数	%
代謝および栄養障害			
痛風	1	1	3.13
筋骨格系および結合組織障害			
関節炎	1	1	3.13
神経系障害			
浮動性めまい	1	1	3.13
腎および尿路障害			
血尿	1	1	3.13
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
呼吸困難	1	1	3.13
血管障害			
高血圧	3	3	9.38
総計	8	6	18.75

**付表 1.10 血液透析患者にトピラマート 100 mg を単回経口投与時の有害事象
（試験 No. MS-221）**

有害事象名	トピラマート 100 mg n=8		
	件数	例数	%
神経系障害			
頭痛	1	1	12.50
血管障害			
動脈瘤	1	1	12.50
総計	2	2	25.00

**付表 1.11 肝機能障害患者にトピラマート 100 mg を単回経口投与時の有害事象
（試験 No. MS-209）**

有害事象名	トピラマート 100 mg n=11		
	件数	例数	%
胃腸障害			
悪心	1	1	9.1
嘔吐	1	1	9.1
全身障害および投与局所様態			
無力症	1	1	9.1
神経系障害			
頭痛	2	2	18.2
浮動性めまい	3	3	27.3
認知障害	1	1	9.1
総計	9	5	45.5

付表 1.12 トピラマート 100 mg を単回経口投与時の有害事象（試験 No. TOPMAT-PHI-362）

有害事象名	高齢者 n=16		健康成人 n=16		総計 n=32	
	件数	%	件数	%	件数	%
胃腸障害						
腹痛	0	0.00	1	6	1	3
悪心	0	0.00	1	6	1	3
神経系障害						
浮動性めまい	0	0.00	5	31	5	16
錯感覚	0	0.00	1	6	1	3
血管障害						
潮紅	0	0.00	3	19	3	9
総計（発現例数）	0	0	6	38	6	19

付表 1.13 トピラマート単独投与時および PHT と併用時の有害事象（試験 No. MS-215）

有害事象名	トピラマート単独投与 n=4			PHT/トピラマート n=12		
	件数	例数	%	件数	例数	%
心臓障害						
動悸	0	0	0.00	1	1	8.33
耳および迷路障害						
耳鳴	0	0	0.00	1	1	8.33
耳の障害	0	0	0.00	1	1	8.33
眼障害						
視覚障害	0	0	0.00	1	1	8.33
胃腸障害						
舌炎	0	0	0.00	1	1	8.33
悪心	0	0	0.00	2	2	16.67
嘔吐	0	0	0.00	2	2	16.67
無食欲および大食症候群	0	0	0.00	1	1	8.33
口内炎	1	1	25.00	1	1	8.33
腹痛	0	0	0.00	2	2	16.67
全身障害および投与局所様態						
発熱	0	0	0.00	1	1	8.33
悪寒	0	0	0.00	1	1	8.33
倦怠感	0	0	0.00	2	2	16.67
無力症	1	1	25.00	8	8	66.67
疼痛	0	0	0.00	1	1	8.33
熱感および冷感	0	0	0.00	1	1	8.33
倦怠感	0	0	0.00	1	1	8.33
神経系障害						
頭痛	1	1	25.00	4	4	33.33
回転性眩暈	0	0	0.00	1	1	8.33
浮動性めまい	0	0	0.00	2	2	16.67
痙攣	0	0	0.00	1	1	8.33
錯感覚	2	2	50.00	7	6	50.00
会話障害	0	0	0.00	4	4	33.33
健忘	0	0	0.00	3	3	25.00
認知障害	0	0	0.00	7	5	41.67
注意力障害	0	0	0.00	4	4	33.33
味覚異常	1	1	25.00	2	2	16.67
精神障害						
睡眠障害	0	0	0.00	1	1	8.33
思考異常	0	0	0.00	2	2	16.67
錯乱状態	0	0	0.00	7	7	58.33
幻覚	1	1	25.00	1	1	8.33
常同症	0	0	0.00	1	1	8.33
神経過敏	0	0	0.00	4	4	33.33
不安	0	0	0.00	2	2	16.67
異常行動	0	0	0.00	2	2	16.67
妄想症	0	0	0.00	1	1	8.33
感情不安定	0	0	0.00	2	2	16.67
腎および尿路障害						
頻尿	0	0	0.00	1	1	8.33
尿失禁	0	0	0.00	1	1	8.33

2.7.4 付録（付表 1.13）

有害事象名	トピラマート単独投与 n=4			PHT/トピラマート n=12		
	件数	例数	%	件数	例数	%
生殖系および乳房障害						
月経障害	0	0	0.00	1	1	8.33
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
呼吸異常（HLT）	0	0	0.00	1	1	8.33
呼吸困難	0	0	0.00	1	1	8.33
気管支痙攣	0	0	0.00	1	1	8.33
咳嗽	0	0	0.00	1	1	8.33
喘息	1	1	25.00	1	1	8.33
皮膚および皮下組織障害						
斑状出血	0	0	0.00	1	1	8.33
発疹	0	0	0.00	1	1	8.33
脱毛症	0	0	0.00	1	1	8.33
総計	8	2	50.00	97	11	91.67

**付表 1.14 トピラマート単独投与時、CBZ と併用時および CBZ 単独投与時の有害事象
(試験 No. MS-216)**

有害事象名	トピラマート単独投与 n=2			CBZ/ トピラマート n=12			CBZ 単独投与 n=12		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
血液およびリンパ系障害									
白血球減少症	0	0	0.00	1	1	8.33	1	1	8.33
心臓障害									
動悸	0	0	0.00	1	1	8.33	0	0	0.00
耳および迷路障害									
耳痛	0	0	0.00	1	1	8.33	0	0	0.00
結膜炎	1	1	50.00	1	1	8.33	0	0	0.00
耳の障害	0	0	0.00	1	1	8.33	0	0	0.00
眼障害									
視覚障害	0	0	0.00	1	1	8.33	0	0	
胃腸障害									
消化不良	0	0	0.00	4	4	33.33	0	0	0.00
悪心	1	1	50.00	2	2	16.67	0	0	0.00
無食欲および大食症候群	1	1	50.00	1	1	8.33	0	0	0.00
下痢	1	1	50.00	4	4	33.33	0	0	0.00
腹痛	1	1	50.00	2	2	16.67	0	0	0.00
便秘	0	0	0.00	0	0	0.00	1	1	8.33
直腸出血	0	0	0.00	1	1	8.33	0	0	0.00
全身障害および投与局所様態									
無力症	0	0	0.00	7	6	50.00	0	0	0.00
熱感および冷感	0	0	0.00	1	1	8.33	0	0	0.00
筋骨格系および結合組織障害									
筋痛	0	0	0.00	1	1	8.33	0	0	0.00
骨痛	0	0	0.00	1	1	8.33	0	0	0.00
背部痛	0	0	0.00	2	2	16.67	0	0	0.00
筋攣縮	0	0	0.00	1	1	8.33	0	0	0.00
神経系障害									
頭痛	0	0	0.00	7	6	50.00	0	0	0.00
筋緊張亢進	0	0	0.00	1	1	8.33	0	0	0.00
運動障害	0	0	0.00	1	1	8.33	0	0	0.00
浮動性めまい	1	1	50.00	3	3	25.00	0	0	0.00
失調	0	0	0.00	1	1	8.33	0	0	0.00
痙攣	0	0	0.00	1	1	8.33	0	0	0.00
錯感覚	4	2	100.00	7	7	58.33	0	0	0.00
会話障害	0	0	0.00	1	1	8.33	0	0	0.00
健忘	0	0	0.00	4	4	33.33	0	0	0.00
不随意性筋収縮	0	0	0.00	1	1	8.33	0	0	0.00
精神障害									
傾眠	0	0	0.00	4	4	33.33	0	0	0.00
睡眠障害	0	0	0.00	1	1	8.33	0	0	0.00
異常な夢	0	0	0.00	1	1	8.33	0	0	0.00
思考異常	0	0	0.00	2	2	16.67	0	0	0.00
激越	0	0	0.00	1	1	8.33	0	0	0.00
錯乱状態	0	0	0.00	5	4	33.33	0	0	0.00
うつ病	0	0	0.00	2	2	16.67	0	0	0.00
神経過敏	0	0	0.00	3	3	25.00	0	0	0.00
不安	0	0	0.00	2	2	16.67	0	0	0.00
感情不安定	0	0	0.00	2	1	8.33	0	0	0.00
腎および尿路障害									
尿失禁	0	0	0.00	1	1	8.33	0	0	0.00

2.7.4 付録（付表 1.14）

有害事象名	トピラマート単独投与 n=2			CBZ/ トピラマート n=12			CBZ 単独投与 n=12		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
腎および尿路障害（つづき）									
尿路感染	0	0	0.00	1	1	8.33	0	0	0.00
呼吸器、胸郭および縦隔障害									
気管支炎	0	0	0.00	1	1	8.33	0	0	0.00
鼻炎	0	0	0.00	1	1	8.33	0	0	0.00
咳嗽	0	0	0.00	1	1	8.33	0	0	0.00
咽頭炎	0	0	0.00	1	1	8.33	0	0	0.00
上気道感染	1	1	50.00	2	2	16.67	0	0	0.00
副鼻腔炎	0	0	0.00	1	1	8.33	0	0	0.00
皮膚および皮下組織障害									
そう痒症	0	0	0.00	1	1	8.33	0	0	0.00
血管障害									
鼻出血	0	0	0.00	1	1	8.33	0	0	0.00
血管拡張	0	0	0.00	2	2	16.67	0	0	0.00
総計	11	2	100.00	96	12	100.00	2	2	16.67

**付表 1.15 トピラマート単独投与時、VPA と併用時および VPA 単独投与時の有害事象
(試験 No. MS-218)**

有害事象名	トピラマート 単独投与 n=11			VPA/ トピラマート n=12			VPA 単独投与 n=12		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
血液およびリンパ系障害									
紫斑	1	1	9.09	1	1	8.33	0	0	0.00
眼障害									
視覚障害	2	1	9.09	3	2	16.67	0	0	0.00
胃腸障害									
消化不良	1	1	9.09	1	1	8.33	0	0	0.00
悪心	1	1	9.09	4	4	33.33	0	0	0.00
嘔吐	0	0	0.00	1	1	8.33	0	0	0.00
無食欲および大食症候群	3	3	27.27	4	4	33.33	1	1	8.33
下痢	1	1	9.09	2	2	16.67	0	0	0.00
口腔内出血	1	1	9.09	1	1	8.33	0	0	0.00
全身障害および投与局所様態									
無力症	4	4	36.36	6	5	41.67	0	0	0.00
熱感および冷感	1	1	9.09	1	1	8.33	0	0	0.00
感染症および寄生虫症									
単純ヘルペス	0	0	0.00	1	1	8.33	0	0	0.00
傷害、中毒および処置合併症									
損傷	0	0	0.00	1	1	8.33	0	0	0.00
臨床検査									
体重減少	2	2	18.18	2	2	16.67	0	0	0.00
血小板減少	1	1	9.09	1	1	8.33	0	0	0.00
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0.00	1	1	8.33	0	0	0.00
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0.00	1	1	8.33	0	0	0.00
筋骨格系および結合組織障害									
関節痛	1	1	9.09	1	1	8.33	0	0	0.00
神経系障害									
頭痛	0	0	0.00	2	2	16.67	0	0	0.00
浮動性めまい	1	1	9.09	3	3	25.00	0	0	0.00
失調	1	1	9.09	2	2	16.67	0	0	0.00
振戦	1	1	9.09	4	4	33.33	0	0	0.00
会話障害	2	2	18.18	3	3	25.00	0	0	0.00
健忘	2	2	18.18	3	3	25.00	0	0	0.00
認知障害	7	7	63.64	8	8	66.67	0	0	0.00
味覚異常	5	4	36.36	4	4	33.33	0	0	0.00
精神障害									
傾眠	2	2	18.18	6	5	41.67	0	0	0.00
無感情	0	0	0.00	1	1	8.33	0	0	0.00
錯乱状態	1	1	9.09	2	2	16.67	0	0	0.00
神経過敏	3	3	27.27	3	3	25.00	0	0	0.00
多幸気分	1	1	9.09	1	1	8.33	0	0	0.00
精神病性障害	1	1	9.09	0	0	0.00	0	0	0.00
腎および尿路障害									
尿路感染	0	0	0.00	2	2	16.67	0	0	0.00
腎結石症	0	0	0.00	1	1	8.33	0	0	0.00
生殖系および乳房障害									
月経障害	1	1	9.09	1	1	8.33	0	0	0.00

2.7.4 付録（付表 1.15）

有害事象名	トピラマート 単独投与 n=11			VPA/トピラマート n=12			VPA 単独投与 n=12		
	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%
呼吸器、胸郭および縦隔障害									
呼吸困難	0	0	0.00	1	1	8.33	0	0	0.00
気管支痙攣	0	0	0.00	1	1	8.33	0	0	0.00
咽頭炎	0	0	0.00	1	1	8.33	0	0	0.00
上気道感染	0	0	0.00	1	1	8.33	0	0	0.00
皮膚および皮下組織障害									
毛髪障害	1	1	9.09	1	1	8.33	0	0	0.00
脱毛症	4	4	36.36	4	4	33.33	0	0	0.00
血管障害									
鼻出血	0	0	0.00	1	1	8.33	0	0	0.00
総計	52	9	81.82	88	12	100.00	1	1	8.33

付表 1.16 トピラマート単独投与時およびジゴキシシンと併用時の有害事象（試験 No. MS-219）

有害事象名	ジゴキシシン単独投与 n=12			ジゴキシシン/トピラマート n=12		
	件数	例数	%	件数	例数	%
心臓障害						
動悸	0	0	0.00	1	1	8.33
耳および迷路障害						
耳鳴	1	1	8.33	1	1	8.33
胃腸障害						
消化不良	0	0	0.00	3	3	25.00
悪心	0	0	0.00	4	4	33.33
口内乾燥	1	1	8.33	1	1	8.33
下痢	0	0	0.00	2	2	16.67
全身障害および投与局所様態						
無力症	0	0	0.00	5	3	25.00
疼痛	0	0	0.00	1	1	8.33
傷害、中毒および処置合併症						
損傷	0	0	0.00	1	1	8.33
筋骨格系および結合組織障害						
四肢痛	0	0	0.00	2	1	8.33
神経系傷害						
頭痛	1	1	8.33	3	3	25.00
浮動性めまい	1	1	8.33	14	10	83.33
錯感覚	0	0	0.00	6	6	50.00
認知障害	0	0	0.00	4	3	25.00
精神障害						
傾眠	0	0	0.00	3	3	25.00
睡眠障害	0	0	0.00	1	1	8.33
錯乱状態	0	0	0.00	2	2	16.67
神経過敏	0	0	0.00	1	1	8.33
多幸気分	0	0	0.00	4	4	33.33
感情不安定	0	0	0.00	1	1	8.33
腎および尿路障害						
排尿困難	0	0	0.00	1	1	8.33
血管障害						
血管拡張	0	0	0.00	1	1	8.33
総計	4	2	16.67	62	11	91.67

付表 1.17 経口避妊薬と併用時の有害事象(健康成人)（試験 No. TOPMAT-PHI-384）

有害事象名	グループ 1		グループ 2		グループ 3		グループ 4		グループ 5	
	健康女性		健康女性		健康女性		肥満女性		健康女性	
	トピラマート		トピラマート		トピラマート		トピラマート		CBZ	
	(50 mg/日)		(100 mg/日)		(200 mg/日)		(200 mg/日)		(600 mg/日)	
	n=11		n=10		n=12		n=12		n=10	
	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%
血液およびリンパ系障害										
リンパ節症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	10
心臓障害										
動悸	0	0	0	0	1	8	0	0	0	0
耳および迷路障害										
耳痛	0	0	0	0	1	8	0	0	0	0
眼障害										
視覚障害	0	0	1	10	0	0	2	17	1	10
胃腸障害										
無食欲および大食症候群	0	0	0	0	1	8	1	8	0	0
悪心	5	45	2	20	5	42	3	25	5	50
嘔吐	2	18	0	0	1	8	3	25	1	10
腹痛	1	9	0	0	2	17	0	0	1	10
下痢	0	0	1	10	0	0	0	0	0	0
消化不良	0	0	1	10	0	0	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態										
無力症	0	0	0	0	1	8	0	0	1	10
胸痛	0	0	0	0	1	8	0	0	0	0
疲労	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0
疼痛	0	0	0	0	1	8	0	0	0	0
代謝および栄養障害										
食欲亢進	0	0	1	10	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害										
筋痙攣	1	9	0	0	0	0	0	0	1	10
神経系障害										
頭痛	6	55	5	50	6	50	6	50	3	30
感覚減退	2	18	2	20	5	42	3	25	0	0
浮動性めまい	1	9	2	20	2	17	3	25	0	0
錯感覚	1	9	1	10	0	0	0	0	1	10
知覚過敏	0	0	1	10	0	0	1	8	0	0
失調	0	0	0	0	1	8	0	0	0	0
振戦	0	0	0	0	1	8	0	0	0	0
精神障害										
傾眠	8	73	7	70	9	75	11	92	7	70
不安	0	0	0	0	1	8	1	8	0	0
悪夢	0	0	0	0	1	8	1	8	0	0
錯乱状態	0	0	0	0	1	8	0	0	0	0
幻覚	0	0	0	0	1	8	0	0	0	0
不眠症	0	0	1	10	0	0	0	0	0	0
神経過敏	0	0	0	0	1	8	0	0	0	0
腎および尿路障害										
排尿困難	0	0	1	10	1	8	0	0	0	0
生殖系および乳房障害										
月経困難症	2	18	0	0	1	8	1	8	1	10
性器分泌物	0	0	0	0	0	0	0	0	1	10
呼吸器、胸郭および縦隔障害										
しゃっくり	0	0	0	0	1	8	0	0	0	0
咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	10

有害事象名	グループ 1		グループ 2		グループ 3		グループ 4		グループ 5	
	健康女性		健康女性		健康女性		肥満女性		健康女性	
	トピラマート		トピラマート		トピラマート		トピラマート		CBZ	
	(50 mg/日) n=11		(100 mg/日) n=10		(200 mg/日) n=12		(200 mg/日) n=12		(600 mg/日) n=10	
	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%
皮膚および皮下組織障害										
そう痒症	3	27	0	0	2	17	1	8	4	40
発疹	0	0	1	10	1	8	1	8	1	10
紅斑性皮疹	1	9	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害										
ほてり	0	0	0	0	0	0	0	0	1	10
血腫	0	0	0	0	0	0	1	8	0	0
潮紅	0	0	1	10	0	0	0	0	0	0
総計 (発現件数)	33	-	28	-	49	-	40	-	31	-
総計 (発現例数)	11	100	10	100	11	92	12	100	10	100

付表 1.18 経口避妊薬と併用時の有害事象(患者) (試験 No. MS-220)

有害事象名	トピラマート n=12	
	件数	%
眼障害		
視覚障害	3	25.00
眼瞼障害	1	8.33
胃腸障害		
無食欲および大食症候群	7	58.33
悪心	2	16.67
腹痛	1	8.33
消化不良	1	8.33
口内炎	1	8.33
口内乾燥	1	8.33
下痢	1	8.33
歯肉障害	1	8.33
全身障害および投与局所様態		
無力症	9	75.00
疼痛	1	8.33
歩行異常	1	8.33
感染症および寄生虫症		
真菌感染	1	8.33
傷害、中毒および処置合併症		
損傷	2	16.67
臨床検査		
薬物濃度変化	1	8.33
体重減少	3	25.00
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	1	8.33
筋痛	1	8.33
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)		
嚢胞	1	8.33
神経系障害		
頭痛	3	25.00
不随意性筋収縮	1	8.33
認知障害	9	75.00
浮動性めまい	3	25.00
錯感覚	3	25.00
健忘	1	8.33
片頭痛	1	8.33
不全失語症	1	8.33
失調	1	8.33
会話障害	1	8.33
味覚異常	1	8.33
精神障害		
傾眠	4	33.33
不安	3	25.00
錯乱状態	2	16.67
感情不安定	2	16.67
幻覚	1	8.33
多幸気分	1	8.33
保続	1	8.33
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
上気道感染	2	16.67
呼吸困難	1	8.33

有害事象名	トピラマー ト	
	n=12	
	件数	%
呼吸器、胸郭および縦隔障害(つづき)		
肺炎	1	8.33
副鼻腔炎	1	8.33
腎および尿路障害		
膀胱炎	1	8.33
排尿困難	1	8.33
生殖系および障害		
月経障害	1	8.33
膣出血	1	8.33
皮膚および皮下組織障害		
脱毛症	1	8.33
血管障害		
低血圧	1	8.33
総計(発現件数)	90	-
総計(発現例数)	12	100.00

付表 1.19 メトホルミン単独投与時および併用時の有害事象（試験 No. TOPMAT-PHI-369）

有害事象名	メトホルミン単独投与 n=25		メトホルミン /トピラマート n=22	
	件数	%	件数	%
心臓障害				
狭心症	0	0	2	9
眼障害				
結膜炎	0	0	1	5
眼痛	0	0	1	5
視覚障害	0	0	1	5
胃腸障害				
腹痛	1	4	4	18
便秘	1	4	3	14
下痢	2	8	3	14
消化不良	0	0	2	9
胃腸障害	0	0	1	5
歯肉増殖	0	0	1	5
鼓腸	1	4	0	0
歯肉炎	1	4	0	0
悪心	5	20	8	36
歯の障害	1	4	0	0
嘔吐	1	4	0	0
無食欲および大食症候群	3	12	3	14
全身障害および投与局所様態				
注射部位炎症	0	0	1	5
疲労	1	4	3	14
疼痛	0	0	1	5
傷害、中毒および処置合併症				
損傷	0	0	1	5
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	0	0	1	5
関節痛	0	0	1	5
神経系傷害				
浮動性めまい	1	4	3	14
頭痛	3	12	5	23
片頭痛	0	0	1	5
錯感覚	0	0	1	5
会話障害	0	0	1	5
回転性眩暈	1	4	0	0
運動低下	1	4	4	18
味覚異常	1	4	0	0
精神障害				
不安	0	0	1	5
気分変動	0	0	2	9
神経過敏	2	8	1	5
傾眠	0	0	3	14
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咽頭炎	1	4	0	0
鼻炎	2	8	1	5
皮膚および皮下組織障害				
斑状丘疹状皮疹	0	0	1	5
皮膚乾燥	0	0	1	5
血管障害				
鼻出血	1	4	0	0
総計（発現件数）	30	—	63	—
総計（発現例数）	15	60	17	77

付表 1.20 リチウムの定常状態におけるトピラマート併用前および反復経口併用後の有害事象
（試験 No. TOPMAT-PHI-365）

有害事象（医師記載名）／ 発現率（発現例数）＜発現件数＞	群※	計
症例数	LTM 単独	12
	LTM／TPM	12
有害事象発現例数	LTM 単独	25.0 (3)
	LTM／TPM	75.0 (9)
有害事象発現件数	LTM 単独	3
	LTM／TPM	24
全身障害および投与局所様態		
胸痛	LTM／TPM	8.3 (1) ＜1＞
疼痛	LTM／TPM	8.3 (1) ＜1＞
神経障害		
感覚鈍麻	LTM／TPM	25.0 (3) ＜3＞
浮動性めまい	LTM／TPM	16.7 (2) ＜3＞
錯感覚	LTM／TPM	8.3 (1) ＜1＞
頭痛	LTM 単独	16.7 (2) ＜2＞
	LTM／TPM	25.0 (3) ＜3＞
振戦	LTM／TPM	8.3 (1) ＜1＞
胃腸障害		
悪心	LTM／TPM	8.3 (1) ＜1＞
腹痛	LTM／TPM	8.3 (1) ＜1＞
歯痛	LTM 単独	8.3 (1) ＜1＞
	LTM／TPM	16.7 (2) ＜2＞
嘔吐	LTM／TPM	18.3 (1) ＜1＞
心臓障害		
動悸	LTM／TPM	16.7 (2) ＜2＞
皮膚および皮下組織障害		
発疹	LTM／TPM	8.3 (1) ＜1＞
眼障害		
眼痛	LTM／TPM	8.3 (1) ＜1＞

※LTM 単独（リチウム単独投与群），LTM/TPM（リチウム／トピラマート併用投与群）

付表 1.21 双極性障害患者を対象としたリチウムの定常状態におけるトピラマート投与前および反復経口投与後の有害事象 (試験 No. TOPMAT-PHI-374)

有害事象 (医師記載名) / 発現率 (発現例数) <発現件数>	群	計
症例数	TPM200	20
	TPM600	12
有害事象発現例数	TPM200	75.0 (15)
	TPM600	83.3 (10)
有害事象発現件数	TPM200	62
	TPM600	41
精神障害		
無食欲および大食症候群	TPM200	20.0 (4) <4>
	TPM600	25.0 (3) <3>
神経過敏	TPM600	16.7 (2) <2>
傾眠	TPM200	10.0 (2) <2>
	TPM600	8.3 (1) <1>
神経性過食症	TPM200	5.0 (1) <1>
運動低下	TPM200	5.0 (1) <1>
	TPM600	8.3 (1) <1>
精神運動発達障害	TPM200	5.0 (1) <1>
認知障害	TPM600	8.3 (1) <1>
不安	TPM200	5.0 (1) <1>
うつ病	TPM200	5.0 (1) <1>
睡眠障害	TPM200	5.0 (1) <1>
気分変動	TPM600	8.3 (1) <1>
神経系障害		
浮動性めまい	TPM200	25.0 (5) <6>
	TPM600	8.3 (1) <1>
錯感覚	TPM200	20.0 (4) <4>
頭痛	TPM200	5.0 (1) <1>
	TPM600	16.7 (2) <2>
振戦	TPM200	15.0 (3) <3>
感覚鈍麻	TPM600	16.7 (2) <2>
躁的反応	TPM200	5.0 (1) <1>
記憶障害	TPM200	5.0 (1) <1>
	TPM600	8.3 (1) <1>
胃腸障害		
悪心	TPM200	20.0 (4) <4>
	TPM600	8.3 (1) <1>
下痢	TPM600	25.0 (3) <3>
鼓腸	TPM600	16.7 (2) <2>
腹痛	TPM200	10.0 (2) <2>
便秘	TPM200	5.0 (1) <1>
口内乾燥	TPM600	8.3 (1) <1>
胃腸障害	TPM600	8.3 (1) <1>
特殊感覚		
味覚異常	TPM200	25.0 (5) <5>
	TPM600	33.3 (4) <5>
全身障害および投与局所状態		
疲労	TPM200	15.0 (3) <3>
	TPM600	8.3 (1) <1>
胸痛	TPM600	8.3 (1) <1>
薬物濃度増加	TPM200	5.0 (1) <2>
倦怠感	TPM600	8.3 (1) <1>

有害事象 (医師記載名) / 発現率 (発現例数) <発現件数>	群	計
眼障害		
光視症	TPM600	16.7 (2) <2>
視覚障害	TPM200	10.0 (2) <2>
	TPM600	8.3 (1) <1>
眼痛	TPM600	8.3 (1) <1>
代謝および栄養障害		
体重減少	TPM600	16.7 (2) <2>
体重増加	TPM200	5.0 (1) <1>
痛風	TPM200	5.0 (1) <1>
心臓障害		
ECG 異常	TPM200	15.0 (3) <3>
肝胆道系障害		
肝酵素増加	TPM200	5.0 (1) <1>
呼吸器、胸部および縦隔障害		
上気道感染	TPM200	5.0 (1) <1>
気管支炎	TPM200	5.0 (1) <1>
喘息	TPM200	5.0 (1) <1>
咳嗽	TPM200	5.0 (1) <1>
喉頭炎	TPM600	8.3 (1) <1>
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	TPM200	5.0 (1) <1>
座瘡	TPM600	8.3 (1) <1>
発疹	TPM200	5.0 (1) <1>
腎および尿路障害		
頻尿	TPM200	5.0 (1) <1>
生殖系および乳房障害		
性器モニリア症	TPM200	5.0 (1) <1>
射精不能	TPM600	8.3 (1) <1>
勃起不全	TPM600	8.3 (1) <1>

付表 1.22 リスペリドン単回投与後のトピラマート併用前および反復経口併用時の有害事象

（試験 No. TOPMAT-PHI-367）

有害事象（医師記載名）／ 発現率（発現例数）<発現件数>	群※	計
症例数	RIS 単独	13
	TPM 単独	12
	RIS／TPM	12
有害事象発現例数	RIS 単独	15.4 (2)
	TPM 単独	50.0 (6)
	RIS／TPM	25.0 (3)
有害事象発現件数	RIS 単独	2
	TPM 単独	9
	RIS／TPM	3
神経系障害		
浮動性めまい	TPM 単独	25.0 (3) <3>
	RIS／TPM	25.0 (3) <3>
頭痛	RIS 単独	7.7 (1) <1>
	TPM 単独	33.3 (4) <4>
錯感覚	TPM 単独	8.3 (1) <1>
胃腸障害		
胃食道逆流性疾患	TPM 単独	8.3 (1) <1>
生殖系および乳房障害		
月経困難症	RIS 単独	7.7 (1) <1>

※RIS 単独（リスペリドン単独投与群），TPM 単独（トピラマート単独投与群），
RIS/TPM（リスペリドン／トピラマート併用投与群）

付表 1.23 アミトリプチリンの定常状態におけるトピラマート併用前および反復経口投与併用時の有害事象

（試験 No. TOPMAT-PHI-377）

有害事象（医師記載名）／ 発現率（発現例数）＜発現件数＞	群※	計
症例数	AMT 単独	18
	AMT／TPM	18
有害事象発現例数	AMT 単独	27.8 (5)
	AMT／TPM	27.8 (5)
有害事象発現件数	AMT 単独	5
	AMT／TPM	7
神経系障害		
浮動性めまい	AMT 単独	22.2 (4) <4>
頭痛	AMT／TPM	11.1 (2) <2>
胃腸障害		
腹痛	AMT／TPM	5.6 (1) <1>
便秘	AMT／TPM	11.1 (2) <2>
歯痛	AMT 単独	5.6 (1) <1>
皮膚および皮下組織障害		
皮膚障害	AMT／TPM	5.6 (1) <1>
眼障害		
結膜炎	AMT／TPM	5.6 (1) <1>

※AMT 単独（アミトリプチリン単独投与群），
AMT/TPM（アミトリプチリン／トピラマート併用投与群）

付表 1.24 ヒドロクロロチアジドおよびトピラマートの定常状態における有害事象
（試験 No. TOPMAT-PHI-381）

有害事象（医師記載名）／ 発現率（発現例数）＜発現件数＞	群※	計
症例数	HCTZ 単独	12
	HCTZ/TPM	12
	TPM 単独	13
	TPM/HCTZ	12
有害事象発現例数	HCTZ 単独	58.3 (7)
	HCTZ/TPM	75.0 (9)
	TPM 単独	84.6 (11)
	TPM/HCTZ	75.0 (9)
有害事象発現件数	HCTZ 単独	10
	HCTZ/TPM	37
	TPM 単独	53
	TPM/HCTZ	26
神経系障害		
錯感覚	HCTZ/TPM	58.3 (7) <7>
	TPM 単独	30.8 (4) <4>
	TPM/HCTZ	8.3 (1) <1>
浮動性めまい	HCTZ 単独	25.0 (3) <3>
	HCTZ/TPM	41.7 (5) <6>
	TPM 単独	23.1 (3) <3>
頭痛	HCTZ 単独	8.3 (1) <1>
	HCTZ/TPM	8.3 (1) <1>
	TPM 単独	23.1 (3) <3>
	TPM/HCTZ	25.0 (3) <3>
協調運動異常	HCTZ/TPM	8.3 (1) <1>
精神障害		
錯乱状態	HCTZ/TPM	33.3 (4) <4>
	TPM 単独	38.5 (5) <5>
傾眠	HCTZ 単独	8.3 (1) <1>
	TPM 単独	38.5 (5) <5>
	TPM/HCTZ	16.7 (2) <2>
注意集中困難	HCTZ/TPM	25.0 (3) <3>
	TPM 単独	23.1 (3) <3>
無食欲および大食症候群	TPM 単独	23.1 (3) <3>
記憶障害	HCTZ 単独	8.3 (1) <1>
	HCTZ/TPM	8.3 (1) <1>
	TPM 単独	7.7 (1) <1>
情動不安定	HCTZ/TPM	16.7 (2) <2>
	TPM 単独	7.7 (1) <1>
不安	HCTZ/TPM	8.3 (1) <1>
	TPM 単独	7.7 (1) <1>
認知障害	HCTZ/TPM	8.3 (1) <1>
	TPM 単独	7.7 (1) <1>
激越	TPM 単独	7.7 (1) <1>
うつ病	HCTZ/TPM	8.3 (1) <1>
運動低下	TPM 単独	7.7 (1) <1>

※HCTZ 単独（ヒドロクロロチアジド単独投与群），HCTZ/TPM（ヒドロクロロチアジド／トピラマート併用投与群），
TPM 単独（トピラマート単独投与群），TPM/HCTZ（ヒドロクロロチアジド／トピラマート併用投与群）

有害事象 (医師記載名) / 発現率 (発現例数) <発現件数>	群※	計
胃腸障害		
便秘	TPM 単独	30.8 (4) <4>
悪心	HCTZ/TPM	8.3 (1) <1>
	TPM/HCTZ	16.7 (2) <2>
消化不良	HCTZ/TPM	8.3 (1) <1>
	TPM/HCTZ	8.3 (1) <1>
口内乾燥	TPM 単独	7.7 (1) <1>
	TPM/HCTZ	8.3 (1) <1>
嘔吐	TPM/HCTZ	16.7 (2) <2>
舌炎	TPM 単独	7.7 (1) <1>
しゃっくり	TPM 単独	7.7 (1) <1>
全身障害および投与局所状態		
疲労	HCTZ 単独	8.3 (1) <1>
	HCTZ/TPM	16.7 (2) <2>
	TPM 単独	7.7 (1) <1>
失神	HCTZ 単独	8.3 (1) <1>
	TPM 単独	7.7 (1) <1>
アレルギー	HCTZ/TPM	8.3 (1) <1>
背部痛	TPM 単独	7.7 (1) <1>
四肢痛	HCTZ 単独	8.3 (1) <1>
浮腫	TPM/HCTZ	8.3 (1) <1>
注射部位疼痛	TPM 単独	7.7 (1) <1>
皮膚および皮下組織障害		
発疹	HCTZ/TPM	8.3 (1) <1>
	TPM/HCTZ	16.7 (2) <2>
皮膚乾燥	HCTZ 単独	8.3 (1) <1>
	TPM 単独	15.4 (2) <2>
ざ瘡	TPM/HCTZ	8.3 (1) <1>
真菌性皮膚炎	TPM 単独	7.7 (1) <1>
代謝および栄養障害		
低カリウム血症	HCTZ/TPM	8.3 (1) <1>
	TPM/HCTZ	16.7 (2) <2>
体重減少	TPM/HCTZ	25.0 (3) <3>
口渇	TPM 単独	7.7 (1) <1>
心臓障害		
ECG 異常	TPM/HCTZ	8.3 (1) <1>
高血圧	TPM 単独	7.7 (1) <1>
体位性低血圧	TPM/HCTZ	8.3 (1) <1>
筋骨格系および結合組織障害		
筋痛	TPM 単独	7.7 (1) <1>
	TPM/HCTZ	16.7 (2) <2>
血管障害		
鼻出血	HCTZ/TPM	8.3 (1) <1>
	TPM/HCTZ	8.3 (1) <1>
眼障害		
眼瞼痙攣	HCTZ/TPM	8.3 (1) <1>
	TPM 単独	7.7 (1) <1>
眼痛	TPM 単独	7.7 (1) <1>
生殖系および乳房障害		
月経困難症	TPM 単独	7.7 (1) <1>
血管障害		
潮紅	TPM 単独	7.7 (1) <1>

※HCTZ 単独 (ヒドロクロロチアジド単独投与群), HCTZ/TPM (ヒドロクロロチアジド/トピラマート併用投与群),
TPM 単独 (トピラマート単独投与群), TPM/HCTZ (ヒドロクロロチアジド/トピラマート併用投与群)

付表 1.25 ピオグリタゾンの定常状態におけるトピラマート併用前および反復経口併用時の有害事象

(試験 No. TOPMAT-PHI-390)

有害事象 (医師記載名) / 発現率 (発現例数) <発現件数>	群※	計
症例数	PGT 単独	33
	PGT/TPM	29
	TPM 単独	29
	TPM/PGT	26
有害事象発現例数	PGT 単独	51.5 (17)
	PGT/TPM	75.9 (22)
	TPM 単独	65.5 (19)
	TPM/PGT	73.1 (19)
有害事象発現件数	PGT 単独	38
	PGT/TPM	78
	TPM 単独	95
	TPM/PGT	63
神経系障害		
頭痛	PGT 単独	18.2 (6) <7>
	PGT/TPM	27.6 (8) <9>
	TPM 単独	17.2 (5) <5>
	TPM/PGT	26.9 (7) <8>
錯感覚	PGT/TPM	27.6 (8) <8>
	TPM 単独	31.0 (9) <11>
	TPM/PGT	7.7 (2) <3>
浮動性めまい	PGT 単独	9.1 (3) <3>
	PGT/TPM	20.7 (6) <6>
	TPM 単独	24.1 (7) <9>
	TPM/PGT	7.7 (2) <2>
感覚鈍麻	PGT/TPM	13.8 (4) <4>
	TPM 単独	6.9 (2) <2>
	TPM/PGT	15.4 (4) <4>
振戦	PGT/TPM	6.9 (2) <2>
	TPM 単独	3.4 (1) <1>
	TPM/PGT	7.7 (2) <2>
不随意性筋収縮	TPM 単独	3.4 (1) <1>
全身痙攣	PGT/TPM	3.4 (1) <1>
会話障害	PGT 単独	3.0 (1) <1>
胃腸障害		
悪心	PGT 単独	3.0 (1) <1>
	PGT/TPM	20.7 (6) <6>
	TPM 単独	24.1 (7) <7>
	TPM/PGT	15.4 (4) <4>
腹痛	PGT 単独	6.1 (2) <2>
	PGT/TPM	20.7 (6) <6>
	TPM 単独	6.9 (2) <2>
	TPM/PGT	15.4 (4) <4>
嘔吐	PGT 単独	3.0 (2) <2>
	PGT/TPM	10.4 (3) <3>
	TPM 単独	10.3 (4) <4>
	TPM/PGT	19.2 (5) <5>
下痢	PGT 単独	3.0 (1) <1>
	PGT/TPM	6.9 (2) <2>
	TPM 単独	3.4 (1) <1>
	TPM/PGT	15.4 (4) <4>
消化不良	PGT 単独	3.0 (1) <1>
	TPM 単独	3.4 (1) <1>
	TPM/PGT	11.5 (3) <3>
鼓腸	PGT/TPM	3.4 (1) <1>
	TPM/PGT	3.8 (1) <1>
便秘	TPM/PGT	3.8 (1) <1>

※PGT 単独 (ピオグリタゾン単剤投与群), PGT/TPM (ピオグリタゾン/トピラマート併用投与群),
TPM 単独 (トピラマート単剤投与群), TPM/PGT (トピラマート/トピラマート併用投与群)

有害事象 (医師記載名) / 発現率 (発現例数) <発現件数>	群※	計
胃腸障害	TPM/PGT	3.8 (1) <1>
精神障害		
無食欲および大食症候群	PGT 単独	3.0 (1) <1>
	PGT/TPM	13.8 (4) <4>
	TPM 単独	10.3 (3) <3>
注意集中困難	PGT 単独	3.0 (1) <1>
	TPM 単独	10.3 (3) <3>
	TPM/PGT	3.8 (1) <1>
傾眠	PGT 単独	3.0 (1) <1>
	PGT/TPM	3.4 (1) <1>
	TPM 単独	6.9 (2) <2>
多幸気分	PGT/TPM	3.4 (1) <1>
	TPM 単独	6.9 (2) <2>
不安	TPM 単独	6.9 (2) <2>
異常な夢	PGT/TPM	3.4 (1) <1>
	TPM 単独	3.4 (1) <1>
睡眠障害	PGT/TPM	3.4 (1) <1>
	TPM 単独	3.4 (1) <1>
離人症	TPM 単独	3.4 (1) <1>
幻覚	TPM 単独	3.4 (1) <1>
気分変動	TPM/PGT	3.8 (1) <1>
神経過敏	TPM/PGT	3.8 (1) <1>
妄想症	TPM 単独	3.4 (1) <1>
全身障害および投与局所状態		
ほてり	PGT/TPM	3.4 (1) <1>
	TPM 単独	13.8 (4) <4>
疲労	PGT/TPM	3.4 (1) <1>
	TPM 単独	6.9 (2) <2>
	TPM/PGT	3.8 (1) <1>
疼痛	PGT 単独	9.1 (3) <3>
	TPM 単独	3.4 (1) <1>
胸痛	PGT/TPM	6.9 (2) <2>
	TPM 単独	3.4 (1) <1>
四肢痛	TPM 単独	3.4 (1) <1>
	TPM/PGT	3.8 (1) <1>
無力症	TPM/PGT	3.8 (1) <1>
背部痛	TPM 単独	3.4 (1) <1>
失神	PGT/TPM	3.4 (1) <1>
注射部位疼痛	PGT/TPM	3.4 (1) <1>
呼吸器および縦隔組織障害		
咽頭炎	PGT 単独	3.0 (1) <1>
	PGT/TPM	3.4 (1) <1>
	TPM 単独	17.2 (5) <5>
	TPM/PGT	11.5 (3) <3>
咳嗽	PGT 単独	3.0 (1) <1>
	TPM 単独	13.8 (4) <4>
呼吸障害	TPM 単独	10.3 (3) <3>
副鼻腔炎	PGT 単独	3.0 (1) <1>
	TPM 単独	3.4 (1) <1>
	TPM/PGT	3.8 (1) <1>
鼻炎	PGT 単独	3.0 (1) <1>
	TPM/PGT	3.8 (1) <1>
上気道感染	TPM 単独	3.4 (1) <1>
	TPM/PGT	3.8 (1) <1>
呼吸困難	TPM/PGT	3.8 (1) <1>

※PGT 単独 (ピオグリタゾン単剤投与群), PGT/TPM (ピオグリタゾン/トピラマート併用投与群),
TPM 単独 (トピラマート単剤投与群), TPM/PGT (トピラマート/トピラマート併用投与群)

2.7.4 付録（付表 1.25）

有害事象（医師記載名）／ 発現率（発現例数）<発現件数>	群※	計
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	PGT 単独	6.1 (2) <2>
	PGT/TPM	3.4 (1) <1>
	TPM/PGT	3.8 (1) <1>
皮膚障害	PGT 単独	6.1 (2) <2>
皮膚乾燥	PGT/TPM	3.4 (1) <1>
	TPM/PGT	3.8 (1) <1>
多汗症	PGT 単独	3.0 (1) <1>
	TPM 単独	3.4 (1) <1>
発疹	PGT/TPM	3.4 (1) <1>
眼障害		
視覚障害	PGT/TPM	10.3 (3) <3>
	TPM/PGT	3.8 (1) <1>
流涙異常	TPM/PGT	3.8 (1) <1>
耳および迷路障害		
耳の障害	PGT 単独	6.1 (2) <2>
	PGT/TPM	3.4 (1) <1>
耳痛	TPM/PGT	3.8 (1) <1>
聴覚過敏	TPM 単独	3.4 (1) <1>
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	PGT 単独	3.0 (1) <1>
	TPM/PGT	3.8 (1) <1>
関節症	TPM 単独	3.4 (1) <1>
筋力低下	PGT/TPM	3.4 (1) <1>
筋痛	PGT/TPM	3.4 (1) <1>
心臓障害		
動悸	PGT 単独	3.0 (1) <1>
	PGT/TPM	3.4 (1) <1>
頻脈	PGT 単独	3.0 (1) <1>
	PGT/TPM	3.4 (1) <1>
生殖系および乳房障害		
月経障害	PGT/TPM	3.4 (1) <1>
	TPM/PGT	3.8 (1) <1>
月経困難症	PGT/TPM	3.4 (1) <1>
白帯下	PGT/TPM	3.4 (1) <1>
腎および尿路障害		
頻尿	TPM 単独	6.9 (2) <2>
尿検査異常	TPM 単独	3.4 (1) <1>
肝胆道系障害		
SGPT 増加	PGT/TPM	3.4 (1) <1>
	TPM 単独	3.4 (1) <1>
SGOT 増加	TPM 単独	3.4 (1) <1>
感染症および寄生虫症		
単純ヘルペス	TPM/PGT	3.8 (1) <1>
感染	TPM 単独	3.4 (1) <1>
血管障害		
潮紅	TPM 単独	3.4 (1) <1>

※PGT 単独（ピオグリタゾン単剤投与群），PGT/TPM（ピオグリタゾン／トピラマート併用投与群），
TPM 単独（トピラマート単剤投与群），TPM/PGT（トピラマート／トピラマート併用投与群）

付表 2.1 基本語ごとの有害事象発現頻度 (国内)

器官別大分類	基本語	6485-9204	6485-9305	6485-9406	6485-9407	6485-9809	6485-9809 long	国内全体 ^{a)}	
		発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	程度 中等 高度
血液およびリンパ系障害	対象例数	38	—	18	—	122	—	58	—
	貧血	0	0.0	0	0.0	4	3.3	3	5.2
	低色素性貧血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	白血球減少症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7
	紫斑	0	0.0	0	0.0	0	0.0	6	10.3
心臓障害	血小板血症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	期外収縮	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	心筋梗塞	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	心筋虚血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	動悸	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	洞不全症候群	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7
	心室性期外収縮	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ウォルフ・パーキンソン・	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ホワイト症候群	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7
耳および迷路障害	ろう	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	感音性難聴	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	一過性難聴	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	複聴	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	耳の障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	耳痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	耳管閉塞	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	聴覚障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	耳閉感	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	耳鳴	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.4
	聴力低下	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
内分泌障害 眼障害	慢性甲状腺炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	眼の異常感	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7
	眼精疲労	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	1.7
	乱視	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

a) 複数の試験にまたがる被験者の重複は排除する。

器官別大分類	基本語	国内全体 ^{a)}															
		6485-9204		6485-9305		6485-9406		6485-9407		6485-9809		6485-9809					
		発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)				
対象例数		38	—	18	—	122	—	58	—	62	—	125	—	303	—	—	—
胃腸障害	眼瞼痙攣	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.6	2	0.7	2	0
	白内障	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	1	0.8	2	0.7	1	0
	結膜出血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0
	結膜炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.4	0	0.0	6	4.8	8	2.6	8	0
	アレルギー性結膜炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	7	5.6	8	2.6	8	0
	複視	0	0.0	0	0.0	4	3.3	5	8.6	4	6.5	20	16.0	27	8.9	23	4
	眼のアレルギー	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0
	眼の障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0
	眼痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.4	1	1.6	4	3.2	6	2.0	5	1
	眼の充血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	2	1.6	3	1.0	3	0
	眼瞼浮腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0
	虹彩炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0
	乾性角結膜炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0
	涙液分泌低下	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0
	眼窩周囲血腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0
	羞明	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.6	2	0.7	2	0
	光視症	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	1.7	1	1.6	1	0.8	2	0.7	2	0
	網膜色素脱失	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	0	1
	視覚障害	0	0.0	0	0.0	1	0.8	0	0.0	0	0.0	6	4.8	7	2.3	6	1
	眼そう痒症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	4	1.3	4	0
	両眼球運動障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0
	眼瞼障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.8	1	0.3	1	0
胃腸障害	腹部不快感	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	2	1.6	2	0.7	2	0
	腹部膨満	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	2	3.2	3	2.4	4	1.3	3	1
	腹痛	0	0.0	0	0.0	1	0.8	7	12.1	9	14.5	28	22.4	36	11.9	32	4
	裂肛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0
	アフタ性口内炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0
	口唇炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.6	3	2.4	4	1.3	4	0
	大腸炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0
	便秘	0	0.0	0	0.0	1	0.8	12	20.7	8	12.9	26	20.8	38	12.5	36	2
	齲歯	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	12	9.6	13	4.3	13	0

a) 複数の試験にまたがる被験者の重複は排除する。

器官別大分類	基本語	6485-9204		6485-9305		6485-9406		6485-9407		6485-9809		6485-9809 long		国内全体 ^{a)}			
		発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	程度	
																中等	高度
対象例数		38	—	18	—	122	—	58	—	62	—	125	—	303	—	—	—
	下痢	0	0.0	0	0.0	1	0.8	10	17.2	8	12.9	32	25.6	43	14.2	39	4
	消化不良	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0
	腸炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	5.2	1	1.6	1	0.8	4	1.3	3	1
	胃ポリープ	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	1	0.8	2	0.7	2	0
	胃潰瘍	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.4	0	0.0	0	0.0	2	0.7	2	0
	胃炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	5.2	0	0.0	2	1.6	5	1.7	5	0
	出血性胃炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1
	胃腸炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.6	4	3.2	5	1.7	3	2
	消化器不調	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	4	3.2	4	1.3	4	0
	歯肉出血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.6	1	0.8	2	0.7	2	0
	歯肉痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	3	2.4	3	1.0	3	0
	歯肉腫脹	0	0.0	0	0.0	1	0.8	0	0.0	0	0.0	6	4.8	7	2.3	7	0
	歯肉炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	10	8.0	10	3.3	9	1
	舌炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0
	血便排泄	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0
	痔核	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	5.2	0	0.0	4	3.2	7	2.3	5	2
	しゃっくり	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	1.7	0	0.0	1	0.8	2	0.7	2	0
	メレナ	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.3	0	1
	悪心	1	2.6	1	5.6	3	2.5	6	10.3	5	8.1	21	16.8	32	10.6	25	7
	歯周病	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0
	歯周炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.6	2	0.7	2	0
	逆流性食道炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0
	胃不快感	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.4	0	0.0	5	4.0	7	0
	口内炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	2	3.2	6	4.8	7	0
	歯痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.4	2	3.2	2	3.2	9	7.2	11	0
嘔吐	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	6.9	2	3.2	2	3.2	12	9.6	16	0	
口唇のひび割れ	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	
口唇出血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0	
心窩部不快感	0	0.0	0	0.0	1	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.3	1	0	
痔出血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.6	1	1.6	2	1.0	3	0	
日の感嘗鈍麻	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.2	5	1.7	5	0	

a) 複数の試験にまたがる被験者の重複は排除する。

器官別大分類	基本語	国内全体 ^{a)}																
		6485-9204		6485-9305		6485-9406		6485-9407		6485-9809		6485-9809 long						
		発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)					
対象例数		38	—	18	—	122	—	58	—	62	—	125	—	303	—	—	—	
全身障害および投与局所状態	無力症	0	0.0	0	0.0	1	0.8	0	0.0	1	1.6	7	5.6	8	2.6	7	0	1
	胸痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	2	3.2	13	10.4	14	4.6	12	2	0
	溺死	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	0	1
	疲労	0	0.0	0	0.0	1	0.8	3	5.2	1	1.6	4	3.2	8	2.6	8	0	0
	熱感	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	2	1.6	3	1.0	2	1	0
	注射部位紅斑	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0
	注射部位出血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0
	注射部位疼痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0
	注射部位反応	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0
	足のもつれ	0	0.0	0	0.0	2	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	0.7	2	0	0
	倦怠感	3	7.9	0	0.0	9	7.4	3	5.2	8	12.9	28	22.4	41	13.5	30	11	0
	浮腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0
	末梢性浮腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	10	8.0	10	3.3	9	0	1
	疼痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.2	5	4.0	5	1.7	5	0	0
	発熱	0	0.0	0	0.0	2	1.6	8	13.8	3	4.8	17	13.6	25	8.3	23	2	0
	悪寒	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	1	0.8	2	0.7	2	0	0
	腫脹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	2	1.6	2	0.7	2	0	0
	圧痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0
	治療効果増強	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	0.7	2	0	0
	注射部位腫脹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0
肝胆道系障害	胆管結石	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	0	1
	胆石症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.4	0	0.0	1	0.8	3	1.0	1	2	0
	肝硬変	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
	肝機能異常	0	0.0	0	0.0	1	0.8	0	0.0	0	0.0	1	0.8	2	0.7	2	0	0
免疫系障害	季節性アレルギー	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0	0
	急性扁桃炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.6	2	0.7	1	1	0
	アデノウイルス結膜炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0
	細菌尿	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0	0
	気管支炎	0	0.0	0	0.0	1	0.8	0	0.0	0	0.0	2	1.6	3	1.0	3	0	0
	急性気管支炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.6	2	1.6	3	1.0	3	0	0
	感染性皮膚炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	1	0.8	2	0.7	2	0	0

a) 複数の試験にまたがる被験者の重複は排除する。

器官別大分類	基本語	国内全体 ^{a)}																
		6485-9204		6485-9305		6485-9406		6485-9407		6485-9809		6485-9809 long						
		発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)					
対象例数		38	—	18	—	122	—	58	—	62	—	125	—	303	—	—	—	
傷害、中毒および置合併症	ウイルス性胃腸炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	2.4	3	1.0	3	0	
	単純ヘルペス	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	1	0.8	2	0.7	2	0	
	帯状疱疹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	
	麦粒腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.2	4	3.2	4	1.3	3	1	
	膿疱疹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	
	インフルエンザ	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	10	8.0	10	3.3	5	0	
	爪白癬	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	2.4	3	1.0	3	0	
	鼻咽頭炎	0	0.0	0	0.0	6	4.9	23	39.7	23	37.1	75	60.0	100	33.0	91	9	
	外耳炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	1.0	3	0	
	爪囲炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	3.2	4	1.3	4	0	
	膿疱性皮疹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	
	白癬	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	1	0.8	2	0.7	2	0	
	足部白癬	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	2	3.2	7	5.6	8	2.6	8	0	
	扁桃炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	2.4	3	1.0	3	0	
	新生児尿路感染症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0	
	腔カンジダ症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	
	水痘	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	
	眼瞼毛包炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	
	歯肉感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	
	感染性小腸結腸炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.6	2	0.7	0	1	
	細菌性肺炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	0	1	
	咽喉頭炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	
	化膿	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0	
	傷害、中毒および置合併症	足関節部骨折	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	0	1
		節足動物刺傷	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	3	2.4	4	1.3	4	0
		背部損傷	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.6	5	4.0	6	2.0	5	1
		水疱	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0
凍瘡		0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	1	0.8	2	0.7	1	1	
鎖骨骨折		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	0	1	
脳振盪		0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	
結膜擦過傷		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	0	1	
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	

器官別大分類	基本語	国内全体 ^{a)}																
		6485-9204		6485-9305		6485-9406		6485-9407		6485-9809								
		発現 発現率 例数 (%)	38	—	18	—	122	—	58	—	62	—						
対象例数		38	—	18	—	122	—	58	—	62	—							
	角膜びらん	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0	0
	上顎炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.6	2	0.7	1	1	0
	顔面骨折	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.4	0	0.0	0	0.0	2	0.7	0	2	0
	転倒	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	1	0.8	2	0.7	2	0	0
	足骨折	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.4	0	0.0	4	3.2	6	2.0	4	2	0
	前腕骨折	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
	手骨折	0	0.0	0	0.0	1	0.8	2	3.4	0	0.0	2	1.6	4	1.3	0	4	0
	頭部損傷	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.4	0	0.0	1	0.8	3	1.0	1	1	1
	熱射病	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0
	人による咬傷	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0
	損傷	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.4	0	0.0	1	0.8	3	1.0	2	0	1
	関節脱臼	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	0	1	0
	関節捻挫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	5.2	0	0.0	10	8.0	13	4.3	13	0	0
	裂傷	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.2	5	1.7	4	1	0
	橈骨骨折	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	0	1	0
	肋骨骨折	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.4	0	0.0	1	0.8	3	1.0	2	0	1
	交通事故	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.6	2	0.7	2	0	0
	肩甲骨骨折	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	0	1	0
	皮下血腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0
	歯牙損傷	0	0.0	0	0.0	1	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
	口腔内損傷	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	5	1.7	5	0	0
	擦過傷	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.4	1	1.6	12	9.6	14	4.6	14	0	0
	顔面損傷	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
	創傷	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.2	7	2.3	7	0	0
	熱傷	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.2	9	3.0	9	0	0
	蛇昆虫の分泌毒液中毒	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0
	皮膚裂傷	0	0.0	0	0.0	1	0.8	0	0.0	0	0.0	10	8.0	11	3.6	6	5	0
	腹部損傷	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	0	1
	眼外傷	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	0	1	0
	下肢骨折	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	0	1

a) 複数の試験にまたがる被験者の重複は排除する。

器官別大分類	基本語	国内全体 ^{a)}															
		6485-9204		6485-9305		6485-9406		6485-9407		6485-9809		6485-9809					
		発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)				
臨床検査	対象例数	38	—	18	—	122	—	58	—	62	—	125	—	303	—	—	—
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.4	1	1.6	3	2.4	5	1.7	5	0
	アルブミン・グロブリン比増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	0.8	1	0.3	1	0
	アンモニア増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	4	3.2	5	1.7	5	0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.6	5	4.0	6	2.0	6	0
	血中重炭酸塩減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	5.2	0	0.0	16	12.8	19	6.3	19	0
	血中塩化物異常	0	0.0	0	0.0	1	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0
	血中塩化物減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.6	2	0.7	2	0
	血中塩化物増加	0	0.0	0	0.0	7	5.7	5	8.6	1	1.6	13	10.4	23	7.6	23	0
	血中コレステロール増加	0	0.0	0	0.0	2	1.6	3	5.2	0	0.0	0	0.0	4	1.3	4	0
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0.0	0	0.0	3	2.5	4	6.9	0	0.0	7	5.6	12	4.0	10	1
	血中乳酸脱水素酵素減少	0	0.0	0	0.0	1	0.8	2	3.4	0	0.0	0	0.0	2	0.7	2	0
	血中乳酸脱水素酵素増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.6	4	3.2	5	1.7	4	1
	血圧低下	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	2	1.6	2	0.7	2	0
	血中ナトリウム減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	5	4.0	5	1.7	5	0
	血中ナトリウム増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0
	血中トリグリセリド増加	0	0.0	0	0.0	4	3.3	2	3.4	1	1.6	7	5.6	13	4.3	11	2
	血中尿素増加	0	0.0	0	0.0	1	0.8	0	0.0	0	0.0	1	0.8	2	0.7	2	0
	血中尿酸減少	0	0.0	0	0.0	2	1.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	0.7	2	0
	C-反応性蛋白増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0
	色覚検査異常	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	0	1
	クレアチンホスホキナーゼ減少	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	1.7	0	0.0	0	0.0	2	0.7	2	0
	心電図異常	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0
	心電図ST部分上昇	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	5	4.1	8	13.8	2	3.2	17	13.6	26	8.6	26	0
	尿中ブドウ糖陽性	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	1	0.8	2	0.7	2	0
	ヘマトクリット減少	0	0.0	0	0.0	3	2.5	1	1.7	0	0.0	4	3.2	7	2.3	7	0
尿pH上昇	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	0.8	1	0.3	1	0	

a) 複数の試験にまたがる被験者の重複は排除する。

器官別大分類	基本語	国内全体 ^{a)}															
		6485-9204		6485-9305		6485-9406		6485-9407		6485-9809		6485-9809					
		発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)				
対象例数		38	—	18	—	122	—	58	—	62	—	303	—	—	—	—	
代謝および栄養障害	血小板数減少	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	1.7	0	0.0	6	4.8	8	2.6	6	1
	総蛋白減少	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	1.7	0	0.0	2	1.6	4	1.3	4	0
	視力検査異常	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.2	3	2.4	3	1.0	3	0
	視野検査異常	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	6.5	4	3.2	4	1.3	4	0
	体重減少	2	5.3	2	11.1	9	7.4	18	31.0	10	16.1	63	50.4	90	29.7	81	9
	体重増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0
	白血球数減少	0	0.0	0	0.0	2	1.6	3	5.2	3	4.8	11	8.8	16	5.3	12	4
	白血球数増加	0	0.0	0	0.0	1	0.8	0	0.0	1	1.6	9	7.2	10	3.3	9	0
	血中リン減少	0	0.0	0	0.0	7	5.7	3	5.2	3	4.8	8	6.4	17	5.6	14	3
	尿沈渣陽性	0	0.0	0	0.0	0	0.0	8	13.8	3	4.8	11	8.8	19	6.3	18	1
	血中リン増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.6	2	0.7	2	0
	好塩基球百分率増加	0	0.0	0	0.0	1	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0
	好酸球百分率減少	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	1.7	0	0.0	2	1.6	4	1.3	4	0
	好酸球百分率増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	5.2	1	1.6	6	4.8	9	3.0	9	0
	好中球百分率減少	0	0.0	0	0.0	1	0.8	3	5.2	0	0.0	3	2.4	6	2.0	6	0
	好中球百分率増加	0	0.0	0	0.0	2	1.6	0	0.0	1	1.6	4	3.2	6	2.0	5	0
	単球百分率減少	0	0.0	0	0.0	1	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0
	単球百分率増加	0	0.0	0	0.0	2	1.6	2	3.4	0	0.0	2	1.6	4	1.3	3	1
	リンパ球百分率減少	0	0.0	0	0.0	2	1.6	0	0.0	1	1.6	7	5.6	9	3.0	8	1
	リンパ球百分率増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	1	0.8	2	0.7	2	0
	尿潜血陽性	0	0.0	0	0.0	0	0.0	5	8.6	0	0.0	3	2.4	8	2.6	7	1
	尿中蛋白陽性	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	1.7	0	0.0	4	3.2	6	2.0	6	0
	尿中ウロビリン陽性	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.6	4	3.2	5	1.7	4	1
	抗痙攣剤濃度増加	0	0.0	0	0.0	2	1.6	0	0.0	2	3.2	11	8.8	13	4.3	11	2
	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0.0	0	0.0	3	2.5	5	8.6	2	3.2	6	4.8	14	4.6	13	1
	喀痰検査	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.8	1	0.3	1	0
	脱水	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.8	2	0.7	2	0
	高カリウム血症	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	1.7	0	0.0	0	0.0	2	0.7	2	0
	低カルシウム血症	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	1.7	0	0.0	1	0.8	3	1.0	3	0
	低クロール血症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.8	1	0.3	1	0

a) 複数の試験にまたがる被験者の重複は排除する。

器官別大分類	基本語	6485-9204	6485-9305	6485-9406	6485-9407	6485-9809	6485-9809 long	国内全体 ^{a)}								
		発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	程度 中等 高度						
対象例数		38	—	122	—	62	—	125	—	303	—	—	—	—		
筋骨格系および結合組織障害	低カリウム血症	0	0.0	1	0.8	1	1.7	0	0.0	1	0.8	3	1.0	3	0	0
	低ナトリウム血症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0
	代謝性アシドーシス	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	6	4.8	6	2.0	6	0	0
	口渇	0	0.0	1	0.8	1	1.7	2	3.2	3	2.4	5	1.7	5	0	0
	代謝障害	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0	0
	栄養障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0
	食欲減退	0	0.0	0	0.0	3	5.2	1	1.6	1	0.8	4	1.3	4	0	0
	高脂血症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	2	1.6	2	0.7	1	1	0
	関節痛	0	0.0	0	0.0	2	3.4	3	4.8	22	17.6	24	7.9	23	1	0
	関節炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0
	背部痛	0	0.0	0	0.0	7	12.1	4	6.5	23	18.4	30	9.9	28	2	0
	胸壁痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0
	筋膜炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0
	出血性関節症	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0	0
	関節拘縮	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	0	1	0
	限局性骨関節炎	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0	0
	単関節炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	0	1	0
	筋力低下	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	0.8	1	0.3	0	1	0
	筋痛	0	0.0	0	0.0	4	6.9	1	1.6	4	3.2	8	2.6	8	0	0
	骨粗鬆症	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0	0
	四肢痛	0	0.0	2	1.6	1	1.7	1	1.6	5	4.0	6	2.0	6	0	0
	関節周囲炎	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0
	足底筋膜炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	0	0	1
	肩回旋筋腱板症候群	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	0	0	0
	重症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	3	2.4	3	1.0	3	0	0
	腱障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0
	殿部痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0
筋緊張	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0	
筋骨格硬直	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	0	1	0	
四肢不快感	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0	
椎間板障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0	

a) 複数の試験にまたがる被験者の重複は排除する。

器官別大分類	基本語	6485-9204		6485-9305		6485-9406		6485-9407		6485-9809		6485-9809 long		国内全体 ^{a)}				
		発現 発現率 例数 (%)	38 —	0 0.0	0 0.0	122 —	58 —	62 —	0 0.0	125 —	303 —	0 0.0	1 0.3	0 1	0 1	0 0		
対象例数																		
良性、悪性および詳細不明の新生物 (臓器および部位アブを含む)	胆道新生物	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
	膀胱癌	0	0.0	0	0.0	1	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0	0
	乳癌	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0
	肝の悪性新生物	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	0	1
	皮膚乳頭腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0
	子宮平滑筋腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0
	無嗅覚	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0
	失語症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.6	4	3.2	5	1.7	5	0	0
	失調	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	0	1	0
	自律神経失調	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0	0
	運動緩慢	2	5.3	1	5.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	4	1.3	3	1	0
	協調運動異常	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0
	意識レベルの低下	0	0.0	0	0.0	1	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
	注意力障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	4	1.3	4	0	0
	浮動性めまい	0	0.0	1	5.6	8	6.6	12	20.7	12	19.4	47	37.6	65	21.5	52	13	0
	体位性めまい	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	4	6.5	16	12.8	17	5.6	16	1	0
	構語障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	2	3.2	3	2.4	4	1.3	4	0	0
	味覚異常	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.2	3	2.4	3	1.0	3	0	0
	構音障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0	0
	発声障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0
ジストニー	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	0.3	0	1	0	
てんかん	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	5.2	0	0.0	3	2.4	6	2.0	0	4	2	
てんかんの前兆	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0	
加速歩行	0	0.0	1	5.6	0	0.0	3	5.2	3	4.8	10	8.0	14	4.6	9	5	0	
頭痛	1	2.6	1	5.6	6	4.9	14	24.1	13	21.0	36	28.8	57	18.8	46	11	0	
不全片麻痺	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0	
知覚過敏	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0	
筋緊張亢進	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	5.2	1	1.6	7	5.6	10	3.3	8	2	0	
感覚減退	3	7.9	1	5.6	5	4.1	5	8.6	15	24.2	33	26.4	45	14.9	39	6	0	
味覚減退	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0	

a) 複数の試験にまたがる被験者の重複は排除する。

器官別大分類	基本語	国内全体 ^{a)}																
		6485-9204		6485-9305		6485-9406		6485-9407		6485-9809		6485-9809 long		程度				
		発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	軽度	中等	高度
対象例数		38	—	18	—	122	—	58	—	62	—	125	—	303	—	—	—	—
精神障害	企図振戦	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0	0
	判断力低下	1	2.6	0	0.0	1	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	0.7	2	0	0
	精神の機能障害	2	5.3	0	0.0	5	4.1	2	3.4	1	1.6	5	4.0	13	4.3	7	6	0
	不随意性筋収縮	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0
	末梢性ニューロパシー	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0	0
	眼振	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	1.7	1	1.6	4	3.2	5	1.7	3	2	0
	錯感覚	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0
	麻痺	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0	0
	坐骨神経痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	0	1	0
	感覚障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.4	1	1.6	2	1.6	4	1.3	3	1	0
	会話障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	5	8.1	8	6.4	8	2.6	8	0	0
	てんかん重積状態	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
	くも膜下出血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	0	0	1
	振戦	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.4	2	3.2	5	4.0	7	2.3	6	1	0
	計算力障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	8	6.4	8	2.6	8	0	0
	平衡障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.6	2	0.7	2	0	0
	肋間神経痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.4	0	0.0	1	0.8	3	1.0	3	0	0
	嗅覚減退	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0	0
	激越	0	0.0	0	0.0	1	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.3	0	1	0
	無食慾および大食慾障害	0	0.0	1	5.6	8	6.6	8	13.8	10	16.1	33	26.4	50	16.5	42	8	0
	不安	0	0.0	1	5.6	2	1.6	3	5.2	1	1.6	7	5.6	11	3.6	6	5	0
	無感情	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0
	活動性低下	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0
	妄想	0	0.0	0	0.0	1	0.8	2	3.4	0	0.0	3	2.4	6	2.0	0	6	0
	離人症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	4.8	8	6.4	8	2.6	8	0	0
	抑うつ気分	1	2.6	0	0.0	1	0.8	1	1.7	2	3.2	5	4.0	8	2.6	4	3	1
	うつ病	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.6	9	7.2	10	3.3	7	3	0
	希死念慮を有するうつ病	0	0.0	0	0.0	1	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	0	1
	不快気分	0	0.0	0	0.0	1	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
	情動障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0
	表出性言語障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0	0

a) 複数の試験にまたがる被験者の重複は排除する。

器官別大分類	基本語	6485-9204		6485-9305		6485-9406		6485-9407		6485-9809		6485-9809		国内全体 ^{a)}				
		対象例数	発現 発現率 例数 (%)	18	—	122	—	58	—	62	—	125	—	303	—	—	—	—
		0	0.0	0	0.0	1	0.8	5	8.6	3	4.8	9	7.2	15	5.0	4	9	2
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	0.8	1	0.3	1	0	0
		0	0.0	0	0.0	1	0.8	0	0.0	1	1.6	1	0.8	2	0.7	1	1	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	0.8	1	0.3	0	1	0
		0	0.0	0	0.0	2	1.6	2	3.4	0	0.0	1	0.8	4	1.3	3	0	1
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0
		1	2.6	0	0.0	0	0.0	10	17.2	4	6.5	17	13.6	28	9.2	25	3	0
		0	0.0	1	5.6	1	0.8	0	0.0	8	12.9	17	13.6	19	6.3	15	4	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.6	2	0.7	2	0	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0
		1	2.6	1	5.6	0	0.0	1	1.7	4	6.5	8	6.4	11	3.6	8	3	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.4	0	0.0	0	0.0	2	0.7	1	1	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	0.8	1	0.3	1	0	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	0	1	0
		5	13.2	1	5.6	28	23.0	20	34.5	21	33.9	63	50.4	110	36.3	81	27	2
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	0	1
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.6	2	0.7	0	2	0
		0	0.0	0	0.0	3	2.5	0	0.0	1	1.6	2	1.6	5	1.7	3	2	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.6	2	0.7	1	1	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	0	1
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.6	1	0.8	2	0.7	2	0	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	0	1	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	3	2.4	4	1.3	3	1	0
		0	0.0	0	0.0	1	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	0	1
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	0	1	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	0	1	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0									

a) 複数の試験にまたがる被験者の重複は排除する。

器官別大分類	基本語	国内全体 ^{a)}																	
		6485-9204		6485-9305		6485-9406		6485-9407		6485-9809		6485-9809 long							
		発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)						
対象例数		38	—	18	—	122	—	58	—	62	—	125	—	303	—	—	—		
腎および尿路障害	精神病的障害																		
	膀胱痛																		
	尿管結石																		
	尿路結石																		
	膀胱炎																		
	慢性膀胱炎																		
	排尿困難																		
	血尿																		
	水腎症																		
	排尿異常																		
	尿意切迫																		
	腎結石症																		
	神経因性膀胱																		
	頻尿																		
	多尿																		
	尿失禁																		
	尿路感染																		
生殖系および乳房障害	残尿																		
	乳房痛																		
	月経困難症																		
	精巣上体炎																		
	不規則月経																		
	不正子宮出血																		
	頻発月経																		
	前立腺肥大																		
	呼吸器 胸郭および縦隔障害	喘息																	
		咳嗽																	
発声障害																			
呼吸困難																			
咯血																			
過換気																			

a) 複数の試験にまたがる被験者の重複は排除する。

器官別大分類	基本語	6485-9204		6485-9305		6485-9406		6485-9407		6485-9809		6485-9809		6485-9809		国内全体 ^{a)}							
		対象例数	発現 発現率 例数 (%)	18	—	122	—	58	—	62	—	125	—	303	—	—	—	—					
皮膚および皮下組織障害	基本語	対象例数	38	—	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0	0		
		鼻茸	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.8	24	19.2	28	9.2	28	0	0
		咽喉炎	0	0.0	0	0.0	1	0.8	3	5.2	3	4.8	3	4.8	24	19.2	28	9.2	28	9.2	28	0	0
		咽頭不快感	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0	0	
		肺炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0	0	
		鼻炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	4	6.5	16	12.8	17	5.6	17	5.6	17	0	0
		アレルギー性鼻炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	16	12.8	16	5.3	15	1	0	0	
		副鼻腔炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.6	3	2.4	4	1.3	4	0	0	0	
		咽喉刺激感	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0	0	0	
		上気道感染	0	0.0	0	0.0	1	0.8	6	10.3	3	4.8	14	11.2	21	6.9	20	1	0	0	0	0	
		咽頭紅斑	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.6	2	1.6	2	0.7	2	0	0	0	
		痰貯留	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.6	2	1.6	3	1.0	3	0	0	0	0	0	
		皮膚および皮下組織障害	ざ瘡	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	6	4.8	6	2.0	5	1	0	0
			脱毛症	0	0.0	0	0.0	1	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.6	3	1.0	3	0	0	0
			無汗症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.6	2	0.7	2	0	0	0
			面皰	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	3	2.4	3	1.0	3	0	0	0
			褥瘡性潰瘍	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0	0
			皮膚囊腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.4	0	0.0	0	0.0	1	0.8	3	1.0	2	1	0	0
			皮膚炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0	0
			アトピー性皮膚炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	3.2	4	3.2	4	1.3	3	1	0	0
			接触性皮膚炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.6	8	6.4	9	3.0	8	1	0	0	0	0
			剥脱性皮膚炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.8	1	0.3	1	0	0	0
		皮膚および皮下組織障害	薬剤性皮膚炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.8	1	0.3	1	0	0	0
			皮膚乾燥	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	3	2.4	3	2.4	3	1.0	3	0	0	0
			発汗障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.8	1	0.3	1	0	0	0
			湿疹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	6.9	2	3.2	9	7.2	13	4.3	13	0	0	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	0		0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.8	1	0.3	1	0	0	0		
紅斑	0		0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.4	0	0.0	6	4.8	8	2.6	8	0	0	0	0	0		
発疹	0		0.0	0	0.0	2	1.6	1	1.7	0	0.0	1	0.8	4	1.3	2	2	0	0	0	0		
毛包炎	0		0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0	0	0	0		
皮下出血	0		0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	2.4	3	1.0	3	0	0	0	0	0		
紅色汗疹	0		0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	2.4	3	1.0	3	0	0	0	0	0		

a) 複数の試験にまたがる被験者の重複は排除する。

器官別大分類	基本語	国内全体 ^{a)}																	
		6485-9204		6485-9305		6485-9406		6485-9407		6485-9809 long									
		発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)								
対象例数		38	—	18	—	122	—	58	—	62	—	125	—	303	—	—	—		
社会環境 外科および内科処置	過角化	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	2	1.6	3	1.0	3	0	0	
	多毛症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.6	2	0.7	2	0	0	
	嵌入爪	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0	
	間擦疹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0	
	爪の障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.6	2	0.7	2	0	0	
	寝汗	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0	
	そう痒症	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	1.7	2	3.2	8	6.4	10	3.3	9	1	0	
	陰部そう痒症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	0	1	0	
	発疹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	1.7	0	0.0	2	1.6	3	1.0	3	0	0	
	そう痒性皮膚疹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0	
	脂漏性皮膚炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0	
	ひび・あかざれ	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0	
	皮膚潰瘍	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0	0	
	蕁麻疹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	3.2	4	1.3	4	0	0	
	乾皮症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0	
	色素沈着障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0	0	
	タンニンダ	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.8	1	0.3	1	0	0	
	外科および内科処置	痔核手術	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.6	2	0.7	0	2	0
		脳手術	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0
血管障害	鼻出血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	5.2	1	1.6	4	3.2	7	2.3	7	0	0	
	起立性低血圧	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	3	2.4	4	1.3	4	0	0	
	末梢冷感	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.6	3	2.4	4	1.3	4	0	0	
	点状出血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0	
	末梢循環不良	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0	
	深部静脈血栓症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	0	0	1	

a) 複数の試験にまたがる被験者の重複は排除する。

付表 2.2 基本語ごとの副作用発現頻度 (国内)

器官別大分類	基本語	6485-9204 6485-9305 6485-9406 6485-9407 6485-9809 6485-9809 long 国内全体 ^{a)}									
		対象例数									
		発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)
血液およびリンパ系障害	貧血	38 ー	0 0.0	18 ー	4 3.3	1 1.7	0 0.0	62 ー	3 2.4	7 2.3	7 2.3
	白血球減少症	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	1 1.7	0 0.0	0 0.0	0 0.0	1 0.3	0 1 0
	紫斑	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	1 0.8	1 0.3	1 0 0
	血小板血症	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	1 0.8	1 0.3	1 0 0
	期外収縮	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	1 0.8	1 0.3	1 0 0
心臓障害	心筋虚血	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	1 0.8	1 0.3	1 0 0
	動悸	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	1 1.6	2 1.6	2 0.7	2 0 0
	心室性期外収縮	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	1 0.8	1 0.3	1 0 0
	ウォルフ・パーキンソン・	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	1 0.3	1 0 0
	ホワイト頭痙攣	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	1 1.7	0 0.0	0 0.0	0 0.0	1 0.3	1 0 0
耳および迷路障害	感音性難聴	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	1 1.6	1 1.6	1 0.8	1 0.3	1 0 0
	複聴	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	1 0.8	1 0.3	1 0 0
	耳痛	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	1 1.6	1 1.6	1 0.8	1 0.3	1 0 0
	聴覚障害	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	1 0.8	1 0.3	1 0 0
	耳閉感	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	1 0.8	1 0.3	1 0 0
眼障害	耳鳴	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	5 4.0	5 1.7	4 1 0
	聴力低下	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	1 1.6	1 1.6	1 0.8	1 0.3	0 1 0
	眼の異常感	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	1 1.7	0 0.0	0 0.0	5 4.0	6 2.0	5 1 0
	眼精疲労	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	2 1.6	2 0.7	2 0 0
	眼瞼痙攣	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	1 0.8	1 0.3	1 0 0
	白内障	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	1 1.7	0 0.0	0 0.0	0 0.0	1 0.3	0 1 0
	複視	0 0.0	0 0.0	0 0.0	3 2.5	2 3.4	3 4.8	3 4.8	14 11.2	18 5.9	14 4 0
	眼痛	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	1 1.6	1 1.6	4 3.2	4 1.3	3 1 0
	乾性角結膜炎	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	1 0.8	1 0.3	1 0 0
	涙液分泌低下	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	1 0.8	1 0.3	1 0 0
	羞明	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	2 1.6	2 0.7	2 0 0
	光視症	0 0.0	0 0.0	0 0.0	1 0.8	1 1.7	1 1.6	1 1.6	1 0.8	2 0.7	2 0 0
	視覚障害	0 0.0	0 0.0	0 0.0	1 0.8	0 0.0	0 0.0	0 0.0	2 1.6	3 1.0	2 1 0

器官別大分類	基本語	国内全体 ^{a)}																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
		6485-9204		6485-9305		6485-9406		6485-9407		6485-9809 long																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
		発現 発現率 例数 (%)	38 —	18 —	122 —	発現 発現率 例数 (%)	58 —	62 —	発現 発現率 例数 (%)	125 —	303 —	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)

器官別大分類	基本語	国内全体 ^{a)}														
		6485-9204		6485-9305		6485-9406		6485-9407		6485-9809 long		発現 発現率 例数 (%) 軽度 中等 高度				
		対象例数	38	18	122	58	62	125	303	—	—	—	—			
感染症および寄生虫症 傷害、中毒および処置合併症	細菌尿	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0	0
	水疱	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0	0
	足骨折	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	0	1	0
	手骨折	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
	熱射病	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0
	皮膚裂傷	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	0	1	0
	腹部損傷	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
	アラニン・アミノ	0	0.0	0	0.0	2	3.4	1	1.6	2	1.6	4	1.3	4	0	0
	トランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	0.8	1	0.3	1	0	0
	アルブミン・グロブリン比増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	3	2.4	4	1.3	4	0	0
臨床検査	アンモニア増加	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	4	3.2	5	1.7	5	0	0
	アスパラギン酸アミノ	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.6	3	2.4	4	1.3	4	0	0
	トランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	3	5.2	0	0.0	16	12.8	19	6.3	19	0	0
	血中重炭酸塩減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0	0
	血中塩化物異常	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.6	2	0.7	2	0	0
	血中塩化物減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	12	9.6	22	7.3	22	0	0
	血中塩化物増加	0	0.0	0	0.0	5	8.6	3	5.2	0	0.0	4	1.3	4	0	0
	血中コレステロール増加	0	0.0	0	0.0	3	5.2	0	0.0	2	1.6	7	2.3	5	1	1
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0.0	0	0.0	4	6.9	0	0.0	0	0.0	2	0.7	2	0	0
	血中尿酸減少	0	0.0	0	0.0	2	3.4	0	0.0	0	0.0	2	0.7	2	0	0
	血中尿酸増加	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.6	2	1.6	3	1.0	2	1	0
	血圧低下	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0
	血中ナトリウム減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	3	2.4	3	1.0	3	0	0
	血中トリグリセリド増加	0	0.0	0	0.0	2	3.4	0	0.0	2	1.6	8	2.6	7	1	0
	血中尿酸増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0	0
	血中尿酸減少	0	0.0	0	0.0	2	1.6	0	0.0	0	0.0	2	0.7	2	0	0
	C-反応性蛋白増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0
	色覚検査異常	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	0.8	1	0.3	0	1	0
	クレアチンホスホキナーゼ減少	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	2	0.7	2	0	0

器官別大分類	基本語	6485-9204		6485-9305		6485-9406		6485-9407		6485-9809		6485-9809 long		国内全体 ^{a)}						
		発現 例数	発現率 (%)	38	—	18	—	122	—	58	—	62	—	125	—	303	—	—	—	—
対象例数		38	—	18	—	122	—	58	—	62	—	125	—	303	—	—	—	—	—	
	心電図異常	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0.3	1	0	0
	心電図ST部分上昇	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0.3	1	0	0
	γ-グロタミルトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	5	4.1	8	13.8	2	3.2	15	12.0	24	7.9	24	7.9	24	0	0
	尿中ブドウ糖陽性	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0.3	1	0	0
	ヘマトクリット減少	0	0.0	0	0.0	3	2.5	1	1.7	0	0.0	2	1.6	5	1.7	5	1.7	5	0	0
	尿pH上昇	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	0.8	1	0.3	1	0.3	1	0	0
	血小板数減少	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	1.7	0	0.0	4	3.2	6	2.0	6	2.0	6	0	0
	総蛋白減少	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	1.7	0	0.0	1	0.8	3	1.0	3	1.0	3	0	0
	視力検査異常	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.2	3	1.0	3	1.0	3	0	0
	視野検査異常	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	4.8	3	1.0	3	1.0	3	0	0
	体重減少	2	5.3	2	11.1	9	7.4	8	13.8	10	16.1	58	46.4	75	24.8	68	24.8	68	7	0
	体重増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0.3	1	0	0
	白血球数減少	0	0.0	0	0.0	2	1.6	3	5.2	3	4.8	8	6.4	13	4.3	10	4.3	10	3	0
	白血球数増加	0	0.0	0	0.0	1	0.8	0	0.0	1	1.6	2	1.6	3	1.0	2	1.0	2	0	1
	血中リン減少	0	0.0	0	0.0	7	5.7	3	5.2	2	3.2	7	5.6	16	5.3	14	5.3	14	2	0
	尿沈渣陽性	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	8	13.8	2	3.2	6	4.6	13	4.6	13	1	0
	血中リン増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	0.7	2	0.7	2	0	0
	好塩基球百分率増加	0	0.0	0	0.0	1	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0.3	1	0	0
	好酸球百分率減少	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	1.7	1	1.7	0	0.0	2	0.7	2	0.7	2	0	0
	好酸球百分率増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	5.2	3	5.2	0	0.0	3	2.0	6	2.0	6	0	0
	好中球百分率減少	0	0.0	0	0.0	1	0.8	3	5.2	3	5.2	0	0.0	3	2.0	6	2.0	6	0	0
	好中球百分率増加	0	0.0	0	0.0	2	1.6	0	0.0	1	1.6	1	0.8	3	1.0	2	1.0	2	0	1
	単球百分率減少	0	0.0	0	0.0	1	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0.3	1	0	0
	単球百分率増加	0	0.0	0	0.0	2	1.6	2	3.4	2	3.4	0	0.0	2	0.7	1	0.7	1	1	0
	リンパ球百分率減少	0	0.0	0	0.0	2	1.6	0	0.0	1	1.6	1	0.8	4	1.3	3	1.3	3	1	0
リンパ球百分率増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	1	0.8	2	0.7	2	0.7	2	0	0	
尿潜血陽性	0	0.0	0	0.0	0	0.0	5	8.6	5	8.6	0	0.0	2	2.3	6	2.3	6	1	0	
尿中蛋白陽性	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	1.7	1	1.7	0	0.0	3	1.7	5	1.7	5	0	0	
尿中ウロビリן陽性	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.7	1	1.6	4	1.7	4	1.7	4	1	0	
抗痙攣剤濃度増加	0	0.0	0	0.0	2	1.6	0	0.0	2	3.2	11	8.8	13	4.3	11	4.3	11	2	0	

器官別大分類	基本語	国内全体 ^{a)}															
		6485-9204	6485-9305	6485-9406	6485-9407	6485-9809	6485-9809 long	程度									
		発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	軽度	中等	高度						
対象例数		38	—	122	—	58	—	62	—	125	—	303	—	—	—	—	
血中アルカリホスファターゼ 増加		0	0.0	3	2.5	5	8.6	2	3.2	6	4.8	14	4.6	13	1	0	
代謝および栄養障害	脱水	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0	
	高カリウム血症	0	0.0	1	0.8	1	1.7	0	0.0	0	0.0	2	0.7	2	0	0	
	低カルシウム血症	0	0.0	1	0.8	1	1.7	0	0.0	1	0.8	3	1.0	3	0	0	
	低クロール血症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0	
	低カリウム血症	0	0.0	1	0.8	1	1.7	0	0.0	1	0.8	3	1.0	3	0	0	
	低ナトリウム血症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0	
	代謝性アシドーシス	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	6	4.8	6	2.0	6	0	0	
	口渇	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	2.4	3	1.0	3	0	0	
	代謝障害	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0	0	
	食欲減退	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.6	1	0.8	2	0.7	2	0	0	
	筋骨格系および結合組織障害	関節痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.6	2	0.7	2	0	0
		背部痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.6	2	0.7	2	0	0
		関節拘縮	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	0	1	0
筋力低下		0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	0.8	1	0.3	0	1	0	
骨粗鬆症		0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0	0	
四肢痛		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	6	4.8	6	2.0	5	1	0	
足底筋膜炎		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0	
重感		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.6	2	0.7	2	0	0	
筋骨格硬直		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	0	1	0	
椎間板障害		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0	
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびボリープを含む)		胆道新生物	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
		子宮平滑筋腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0
神経系障害		失語症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	4	3.2	4	1.3	4	0	0
	失調	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	0	1	0	
	運動緩慢	2	5.3	1	5.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	1.0	2	1	0	
	協調運動異常	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0	
	意識レベルの低下	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0	
	注意力障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0	

器官別大分類	基本語	国内全体 ^{a)}															
		6485-9204		6485-9305		6485-9406		6485-9407		6485-9809 long							
		発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)						
精神障害	対象例数	38	—	18	—	122	—	58	—	62	—	125	—	303	—	—	—
	浮動性めまい	0	0.0	0	0.0	8	6.6	7	12.1	11	17.7	32	25.6	44	14.5	33	11
	体位性めまい	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	4.8	11	8.8	11	3.6	10	1
	構語障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.2	3	2.4	3	1.0	3	0
	味覚異常	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.2	2	1.6	2	0.7	2	0
	構音障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0
	ジストニー	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	0.8	1	0.3	0	1
	てんかん	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.6	2	0.7	0	2
	加速歩行	0	0.0	1	5.6	0	0.0	2	3.4	3	4.8	8	6.4	11	3.6	6	5
	頭痛	1	2.6	1	5.6	3	2.5	2	3.4	8	12.9	19	15.2	25	8.3	19	6
	不全片麻痺	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0
	知覚過敏	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0
	筋緊張亢進	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.6	3	2.4	4	1.3	2	2
	感覚減退	2	5.3	0	0.0	4	3.3	2	3.4	11	17.7	22	17.6	29	9.6	24	5
	味覚減退	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	0.8	1	0.3	1	0
	判断力低下	1	2.6	0	0.0	1	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	0.7	2	0
	精神の機能障害	2	5.3	0	0.0	4	3.3	1	1.7	1	1.6	3	2.4	9	3.0	3	6
	不随意性筋収縮	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0
	末梢性ニューロパシー	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0
	眼振	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	1.7	1	1.6	3	2.4	4	1.3	2	2
	錯感覚	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0
	感覚障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	2	1.6	2	0.7	1	1
	会話障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	5	8.1	8	6.4	8	2.6	8	0
	くも膜下出血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	0	1
	振戦	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	2	3.2	4	3.2	5	1.7	4	1
	計算力障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	7	5.6	7	2.3	7	0
	平衡障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.6	2	0.7	2	0
	激越	0	0.0	0	0.0	1	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.3	0	1
	無食慾および大食症候群	0	0.0	1	5.6	7	5.7	2	3.4	9	14.5	22	17.6	32	10.6	26	6
	不安	0	0.0	0	0.0	1	0.8	0	0.0	1	1.6	4	3.2	5	1.7	4	1
	無感情	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0
活動性低下	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.8	1	0.3	1	0	

器官別大分類	基本語	国内全体 ^{a)}															
		6485-9204		6485-9305		6485-9406		6485-9407		6485-9809 long							
		発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)	発現 発現率 例数 (%)						
対象例数		38	—	18	—	122	—	58	—	62	—	125	—	303	—	—	—
	妄想	0	0.0	0	0.0	1	0.8	0	0.0	0	0.0	1	0.8	2	0.7	0	2
	離人症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	4.8	4	3.2	4	1.3	4	0
	抑うつ気分	1	2.6	0	0.0	1	0.8	0	0.0	2	3.2	4	3.2	6	2.0	3	2
	うつ病	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	7	5.6	7	2.3	5	2
	希死念慮を有するうつ病	0	0.0	0	0.0	1	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	0
	不快気分	0	0.0	0	0.0	1	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1
	情動障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0
	幻覚	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	1.7	2	3.2	4	3.2	6	2.0	2	2
	幻味	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	0.8	1	0.3	1	0
	心気症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	0.8	1	0.3	1	0
	軽躁	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	0.8	1	0.3	0	1
	関連念慮	0	0.0	0	0.0	2	1.6	0	0.0	0	0.0	1	0.8	3	1.0	2	0
	初期不眠症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0
	不眠症	1	2.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	2	3.2	8	3.3	8	2
	易刺激性	0	0.0	1	5.6	1	0.8	0	0.0	7	11.3	13	10.4	15	5.0	11	4
	自発発語の減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	0.7	2	0
	躁病	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0
	記憶障害	1	2.6	1	5.6	0	0.0	0	0.0	3	4.8	5	4.0	7	2.3	5	2
	悪夢	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	0.8	1	0.3	1	0
	強迫性障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0
	記憶錯誤	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1
	被害妄想	0	0.0	0	0.0	0	0.8	1	0.8	0	0.0	0	0.0	1	0.8	2	0
	人格障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0
	傾眠	4	10.5	1	5.6	23	18.9	10	17.2	19	30.6	56	44.8	90	29.7	62	26
	自殺企図	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.3	0	0
	思考異常	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.6	2	0.7	0	2
	精神緩慢	0	0.0	0	0.0	3	2.5	0	0.0	1	1.6	1	0.8	4	1.3	2	2
自傷行動	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.6	2	0.7	1	1	
妄想性障害、被害型	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	0	
感情不安定	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	0.8	1	0.3	1	0	
不安障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.3	0	1	

器官別大分類	基本語	6485-9204		6485-9305		6485-9406		6485-9407		6485-9809		6485-9809 long		国内全体 ^{a)}	
		対象例数		18		122		58		62		125		303	
		発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
腎および尿路障害	てんかん	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3
	精神障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	2	1.6	3	1.0
	精神症状	0	0.0	0	0.0	1	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3
	適応障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3
	精神病的障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3
	膀胱痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	0.8	1	0.3
	尿管結石	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3
	尿路結石	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.6	2	1.6	3	1.0
	血尿	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.6	2	0.7
	水腎症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3
生殖系および乳房障害	尿意切迫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3
	腎結石症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	5.2	0	0.0	2	1.6	5	1.7
	頻尿	1	2.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3
	月経困難症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.6	2	0.7
	不規則月経	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	2	1.6	2	0.7
呼吸器、胸部および縦隔障害	頻発月経	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	0.8	1	0.3
	喘息	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	0.8	1	0.3
	咳嗽	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	2	1.6	3	1.0
	発声障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	1	0.8	1	0.3
	呼吸困難	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	3.2	2	1.6	2	0.7
	過換気	0	0.0	1	5.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3
	咽頭不快感	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3
	鼻炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3
	アレルギー性鼻炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3
	ざ瘡	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3
皮膚および皮下組織障害	脱毛症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.6	2	0.7
	無汗症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.6	2	0.7
	アトピー性皮膚炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3
	皮膚乾燥	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3
	湿疹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	1	1.6	3	2.4	4	1.3
	紅斑	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3

器官別大分類	基本語	国内全体 ^{a)}																
		6485-9204		6485-9305		6485-9406		6485-9407		6485-9809		6485-9809 long		程度				
		発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	軽度	中等	高度		
	対象例数	38	—	18	—	122	—	58	—	62	—	125	—	303	—	—	—	
血管障害	発疹	0	0.0	0	0.0	1	0.8	0	0.0	0	0.0	1	0.8	2	0.7	0	2	0
	多毛症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0
	爪の障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0
	寝汗	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0
	そう痒症	0	0.0	0	0.0	1	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
	蕁麻疹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.3	1	0	0
	起立性低血圧	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	3	2.4	4	1.3	4	0	0
	末梢冷感	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.6	2	0.7	2	0	0
	深部静脈血栓症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	0	1

付表 2.3 基本語ごとの高度な有害事象発現頻度（国内）

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)
	対象例数	303	—
心臓障害	心筋梗塞	1	0.3
全身障害および投与局所様態	無力症	1	0.3
	溺死	1	0.3
	末梢性浮腫	1	0.3
肝胆道系障害	胆管結石	1	0.3
感染症および寄生虫症	感染性小腸結腸炎	1	0.3
	細菌性肺炎	1	0.3
傷害、中毒および処置合併症	頭部損傷	1	0.3
	損傷	1	0.3
	肋骨骨折	1	0.3
	腹部損傷	1	0.3
	下肢骨折	1	0.3
臨床検査	血中クレアチン	1	0.3
	ホスホキナーゼ増加		
	血小板数減少	1	0.3
	白血球数増加	1	0.3
	好中球百分率増加	1	0.3
筋骨格系および結合組織障害	肩回旋筋腱板症候群	1	0.3
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)	肝の悪性新生物	1	0.3
神経系障害	てんかん	2	0.7
	くも膜下出血	1	0.3
精神障害	抑うつ気分	1	0.3
	希死念慮を有するうつ病	1	0.3
	幻覚	2	0.7
	関連念慮	1	0.3
	被害妄想	1	0.3
	傾眠	2	0.7
	自殺企図	1	0.3
	妄想性障害、被害型	1	0.3
	精神症状	1	0.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	1	0.3
血管障害	深部静脈血栓症	1	0.3

付表 2.4 基本語ごとの高度な副作用発現頻度（国内）

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)
	対象例数	303	—
全身障害および投与局所様態	無力症	1	0.3
	末梢性浮腫	1	0.3
肝胆道系障害	胆管結石	1	0.3
傷害、中毒および処置合併症	腹部損傷	1	0.3
臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0.3
	白血球数増加	1	0.3
	好中球百分率増加	1	0.3
神経系障害	てんかん	2	0.7
	くも膜下出血	1	0.3
精神障害	抑うつ気分	1	0.3
	希死念慮を有するうつ病	1	0.3
	幻覚	2	0.7
	関連念慮	1	0.3
	被害妄想	1	0.3
	傾眠	2	0.7
	自殺企図	1	0.3
	妄想性障害、被害型	1	0.3
	精神症状	1	0.3
血管障害	深部静脈血栓症	1	0.3

付表 2.5 基本語ごとの有害事象の発現時期 (国内)

器官別大分類	基本語	発現 発現率		発現日 day ^{a)}											
		例数	(%)	1D	2D-7D	1W-1M	1M-6M	6M-12M	1Y-2Y						
				303	—	303	301	293	274	168	128	98			
血液およびリンパ系障害	対象例数 ^{b)}	303	—	303	—	303	301	293	274	168	128	98			
	貧血	11	3.6	0	0	0	0	3	3	1	3	1			
	低色素性貧血	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0	0	0			
	白血球減少症	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1	0	0			
	紫斑	34	11.2	0	1	3	12	4	7	7	7	7			
	血小板血症	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0	0	0			
心臓障害	期外収縮	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	1			
	心筋梗塞	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1	0	0			
	心筋虚血	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1	0			
	動悸	4	1.3	0	0	2	1	1	1	0	0	0			
	洞不全症候群	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0	0			
	心室性期外収縮	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	1			
	ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	1			
	ろう	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
	感音性難聴	1	0.3	0	0	1	0	0	0	0	0	0			
	一過性難聴	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1	0			
	複聴	1	0.3	0	0	1	0	0	0	0	0	0			
	耳の障害	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	1			
内分泌障害	耳痛	2	0.7	0	0	0	0	0	1	0	0	1			
	耳管閉塞	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1	0			
	聴覚障害	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0	0	0			
	耳閉感	3	1.0	0	1	0	0	0	0	1	0	1			
	耳鳴	11	3.6	0	0	0	0	0	1	7	0	3			
	聴力低下	3	1.0	0	0	1	0	2	0	0	0	0			
	慢性甲状腺炎	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1	0			
	眼の異常感	10	3.3	0	0	2	4	3	0	1	0	1			
	眼精疲労	8	2.6	0	1	3	1	0	1	2	0	0			
	乱視	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0	0			
	眼瞼痙攣	2	0.7	0	0	0	1	1	0	0	0	0			
	白内障	2	0.7	0	0	0	1	0	1	0	0	1			

day : 発現日 - 投与開始日 + 1
a) 1D : day = 1, 2D-7D : 2 ≤ day ≤ 7, 1W-1M : 8 ≤ day ≤ 30, 1M-6M : 31 ≤ day ≤ 182, 6M-12M : 183 ≤ day ≤ 365, 1Y-2Y : 366 ≤ day ≤ 730, 2Y- : day ≥ 731
b) 投与日数 (day : 投与終了日 - 投与開始日 + 1) がその期間にわたった例数

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現日(day ^{a)})											
				1D		2D-7D		1W-1M		1M-6M		6M-12M		1Y-2Y	
				303	—	303	301	293	274	274	168	168	128	98	
対象例数 ^{b)}															
胃腸障害	結膜出血	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	結膜炎	8	2.6	0	0	0	0	2	0	3	0	3	3	3	3
	アレルギー性結膜炎	8	2.6	0	1	0	0	0	3	0	3	0	4	4	4
	複視	27	8.9	0	3	5	9	3	3	4	3	3	4	3	3
	眼のアレルギー	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	眼の障害	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
	眼痛	6	2.0	0	0	1	1	2	0	2	0	2	0	2	2
	眼の充血	3	1.0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1	0	1
	眼瞼浮腫	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
	虹彩炎	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	乾性角結膜炎	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
	涙液分泌低下	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
	眼窩周囲血腫	1	0.3	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	羞明	2	0.7	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	光視症	2	0.7	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	網膜色素脱失	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
	視覚障害	7	2.3	1	0	0	3	3	3	3	0	0	0	0	0
	眼そう痒症	4	1.3	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0
	両眼球運動障害	1	0.3	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	眼瞼障害	1	0.3	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	腹部不快感	2	0.7	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1
	腹部膨満	4	1.3	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	2	2
	腹痛	36	11.9	1	2	6	8	7	5	7	5	7	5	7	7
	裂肛	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
アフタ性口内炎	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
口唇炎	4	1.3	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2	2	
大腸炎	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
便秘	38	12.5	0	2	7	9	5	4	11	4	11	4	11	11	
齲歯	13	4.3	0	0	0	1	3	3	6	3	6	3	6	6	
下痢	43	14.2	0	5	6	8	8	8	8	8	8	8	8	8	
消化不良	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	
腸炎	4	1.3	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	2	2	

day : 発現日 - 投与開始日 + 1

a) 1D : day = 1, 2D-7D : 2 ≤ day ≤ 7, 1W-1M : 8 ≤ day ≤ 30, 1M-6M : 31 ≤ day ≤ 182, 6M-12M : 183 ≤ day ≤ 365, 1Y-2Y : 366 ≤ day ≤ 730, 2Y- : day ≥ 731

b) 投与日数 (day : 投与終了日 - 投与開始日 + 1) がその期間であった例数

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現日 day ^{a)}															
				1D	2D- 7D	1W- 1M	1M- 6M	6M- 12M	1Y- 2Y	2Y-									
対象例数 ^{b)}				303	—	303	301	293	274	168	128	98							
全身障害および投与局所様態	胃ポリープ	2	0.7	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1						
	胃潰瘍	2	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1						
	胃炎	5	1.7	0	0	0	0	0	1	1	0	0	3						
	出血性胃炎	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1						
	胃腸炎	5	1.7	0	0	0	0	0	1	2	0	0	2						
	消化器不調	4	1.3	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0						
	歯肉出血	2	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1						
	歯肉痛	3	1.0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0						
	歯肉腫脹	7	2.3	0	0	0	0	0	2	2	2	0	1						
	歯肉炎	10	3.3	0	0	0	0	0	2	0	6	2	0						
	舌炎	1	0.3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0						
	血便排泄	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0						
	痔核	7	2.3	0	0	0	0	0	1	0	1	2	3						
	しゃっくり	2	0.7	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1						
	メレナ	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0						
	悪心	32	10.6	2	3	3	3	10	4	4	4	6	1						
	歯周病	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1						
	歯周炎	2	0.7	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0						
	逆流性食道炎	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0						
	胃不快感	7	2.3	0	1	1	2	0	0	0	0	3	2						
	口内炎	7	2.3	0	1	1	1	1	1	1	2	1	0						
	歯痛	11	3.6	0	1	2	3	0	3	0	3	2	5						
	嘔吐	16	5.3	0	2	0	2	4	3	3	5	0	0						
	口唇のひび割れ	1	0.3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0						
	口唇出血	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0						
	心窩部不快感	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0						
	痔出血	3	1.0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2						
	口の感覚鈍麻	5	1.7	1	1	2	0	0	1	0	1	0	0						
無力症	8	2.6	0	2	0	3	1	0	2	3	1	0							
胸痛	14	4.6	0	1	2	0	3	3	5	0	0	2							
溺死	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1							
疲労	8	2.6	0	1	1	1	0	2	3	1	0	2							

day : 発現日ー投与開始日+1

a) 1D : day=1, 2D-7D : 2≤day≤7, 1W-1M : 8≤day≤30, 1M-6M : 31≤day≤182, 6M-12M : 183≤day≤365, 1Y-2Y : 366≤day≤730, 2Y- : day≥731

b) 投与日数(day : 投与終了日ー投与開始日+1)がその期間にわたった例数

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現日(day ^{a)})											
				1D		2D-7D		1W-1M		6M-12M		1Y-2Y			
				303	—	303	301	293	274	168	128	98			
対象例数 ^{b)}															
肝胆道系障害	熱感	3	1.0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	1		
	注射部位紅斑	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		
	注射部位出血	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		
	注射部位疼痛	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0		
	注射部位反応	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0		
	足のもつれ	2	0.7	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0		
	倦怠感	41	13.5	4	6	9	8	6	6	6	2	2			
	浮腫	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1		
	末梢性浮腫	10	3.3	0	0	0	3	4	1	2	1	2	2		
	疼痛	5	1.7	0	0	1	2	0	1	1	1	1	1		
	発熱	25	8.3	0	2	1	6	3	7	6	3	7	6		
	悪寒	2	0.7	0	0	0	1	0	1	0	0	1	1		
	腫脹	2	0.7	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0		
	圧痛	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		
	治療効果増強	2	0.7	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0		
	注射部位腫脹	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0		
	免疫系障害 感染症および寄生虫症	胆管結石	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
		胆石症	3	1.0	0	0	0	1	0	1	0	1	1	1	
		肝硬変	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
		肝機能異常	2	0.7	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	
季節性アレルギー		1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0		
急性扁桃炎		2	0.7	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1		
アデノウイルス結膜炎		1	0.3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0		
細菌尿		1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1		
気管支炎		3	1.0	0	0	0	1	0	1	0	1	1	1		
急性気管支炎		3	1.0	0	0	1	0	0	1	0	1	1	1		
感染性皮膚炎		2	0.7	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0		
ウイルス性胃腸炎		3	1.0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1		
単純ヘルペス	2	0.7	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1			
帯状疱疹	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0			
麦粒腫	4	1.3	0	0	1	1	1	0	0	0	2	2			
膿痂疹	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0			

day : 発現日ー投与開始日+1

a) 1D : day=1, 2D-7D : 2≤day≤7, 1W-1M : 8≤day≤30, 6M-12M : 31≤day≤182, 6M-12M : 183≤day≤365, 1Y-2Y : 366≤day≤730, 2Y- : day≥731

b) 投与日数(day : 投与終了日ー投与開始日+1)がその期間こなかった例数

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現日(day ^{a)})											
				1D	2D- 7D	1W- 1M	1M- 6M	6M- 12M	1Y- 2Y	2Y-					
対象例数 ^{b)}				303	—	303	301	293	274	168	128	98			
傷害、中毒および処置合併症	インフルエンザ	10	3.3	0	0	0	2	2	6	0					
	爪白癬	3	1.0	0	0	0	1	0	1	1					
	鼻咽頭炎	100	33.0	1	12	13	25	15	24	10					
	外耳炎	3	1.0	0	0	2	0	0	1	0					
	爪囲炎	4	1.3	0	0	1	0	0	2	1					
	膿疱性皮疹	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0					
	白癬	2	0.7	0	0	0	0	0	1	1					
	足部白癬	8	2.6	0	0	2	1	0	3	2					
	扁桃炎	3	1.0	0	0	0	1	1	0	1					
	新生児尿路感染症	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1					
	腔カンジダ症	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0					
	水痘	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0					
	眼瞼毛包炎	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0					
	歯肉感染	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0					
	感染性小腸結腸炎	2	0.7	0	0	0	0	0	1	1					
	細菌性肺炎	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0					
	咽喉頭炎	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0					
	化膿	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0					
	足関節部骨折	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1					
	節足動物刺傷	4	1.3	0	0	0	0	0	2	2					
	背部損傷	6	2.0	0	0	0	3	0	1	2					
	水疱	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1					
	凍瘡	2	0.7	0	0	0	0	0	1	1					
	鎖骨骨折	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0					
	脳振盪	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0					
	結膜擦過傷	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0					
	角膜びらん	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1					
	上顎炎	2	0.7	0	0	0	0	1	0	1					
	顔面骨骨折	2	0.7	0	0	0	0	0	0	2					
	転倒	2	0.7	0	0	0	0	0	1	1					
	足骨折	6	2.0	0	0	0	0	2	1	3					
	前腕骨折	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1					

day : 発現日ー投与開始日+1
a) 1D : day=1、2D-7D : 2≤day≤7、1W-1M : 8≤day≤182、1M-6M : 31≤day≤182、6M-12M : 183≤day≤365、1Y-2Y : 366≤day≤730、2Y- : day≥731
b) 投与日数(day : 投与終了日ー投与開始日+1)がその期間であった例数

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現日day ^{a)}																	
				1D			2D- 7D			1W- 1M			1M- 6M			6M- 12M			1Y- 2Y		98
				303	—	303	301	301	7D	293	1M	274	274	168	128	128	2Y				
				対象例数 ^{b)}																	
臨床検査	手骨折	4	1.3	0	0	0	0	0	0	2	0	0	1	1	1	1					
	頭部損傷	3	1.0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0					
	熱射病	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1					
	人による咬傷	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0					
	損傷	3	1.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	2					
	関節脱臼	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0					
	関節捻挫	13	4.3	0	0	0	0	0	0	3	5	2	2	3	3	3					
	裂傷	5	1.7	0	0	0	0	2	0	0	0	1	2	1	2	2					
	橈骨骨折	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1					
	肋骨骨折	3	1.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3					
	交通事故	2	0.7	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	1					
	肩甲骨骨折	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0					
	皮下血腫	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0					
	歯牙損傷	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0					
	口腔内損傷	5	1.7	0	0	0	0	0	0	1	2	0	2	0	0	0					
	擦過傷	14	4.6	0	1	0	3	4	3	4	3	3	3	3	3	3					
	顔面損傷	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1					
	創傷	7	2.3	0	0	0	2	2	0	2	2	2	2	2	2	2					
	熱傷	9	3.0	0	0	0	0	0	0	3	2	2	2	2	2	2					
	蛇昆虫の分泌毒液中中毒	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0					
	皮膚裂傷	11	3.6	0	0	0	0	0	0	4	4	3	0	3	0	0					
	腹部損傷	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1					
	眼外傷	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1					
下肢骨折	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1						
アラニン・アミノトランス	5	1.7	0	0	0	0	0	0	2	0	1	2	0	2	2						
フェアラゼ増加																					
アルブミン・グロブリン比増加	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0						
アンモニア増加	5	1.7	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	1	4	4						
アスパラギン酸アミノトランス	6	2.0	0	0	0	2	2	0	2	0	1	1	1	1	1						
フェアラゼ増加																					
血中重炭酸塩減少	19	6.3	0	0	0	0	0	0	0	2	6	11	6	11	11						
血中塩化物異常	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0						

day : 発現日ー投与開始日+1

a) 1D : day=1, 2D-7D : 2≤day≤7, 1W-1M : 8≤day≤7, 1M-6M : 31≤day≤182, 6M-12M : 183≤day≤365, 1Y-2Y : 366≤day≤730, 2Y- : day≥731

b) 投与日数(day : 投与終了日ー投与開始日+1)がその期間であった例数

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現日day ^{a)}											
				1D		2D- 7D		1W- 1M		1M- 6M		6M- 12M		1Y- 2Y	
				303	—	303	301	293	274	168	128	98	1Y- 2Y	2Y- 3Y	
対象例数 ^{b)}				303	—	303	301	293	274	168	128	98			
血液	血中塩化物減少	2	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1		
	血中塩化物増加	23	7.6	0	0	5	9	0	6	3					
	血中コレステロール増加	4	1.3	0	0	0	2	1	0	1	0	0	1		
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	12	4.0	0	0	2	2	2	2	1	5				
	血中乳酸脱水素酵素減少	2	0.7	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0		
	血中乳酸脱水素酵素増加	5	1.7	0	0	3	0	1	0	1	0	1	1		
	血圧低下	2	0.7	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0		
	血中ナトリウム減少	5	1.7	0	0	0	1	0	2	2	2				
	血中ナトリウム増加	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0		
	血中トリグリセリド増加	13	4.3	0	0	5	0	1	5	2	2				
	血中尿素増加	2	0.7	0	0	0	1	0	0	1	0	1	1		
	血中尿酸減少	2	0.7	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0		
	C-反応性蛋白増加	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1		
	色覚検査異常	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0		
	クレアチンホスホキナーゼ減少	2	0.7	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0		
	心電図異常	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1		
	心電図ST部分上昇	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	26	8.6	1	0	6	5	3	1	10					
	尿	尿中ブドウ糖陽性	2	0.7	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	
		ヘマトクリット減少	7	2.3	0	0	1	3	0	2	1	1	1	1	
尿pH上昇		1	0.3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0		
血小板数減少		8	2.6	0	0	0	1	2	2	3					
総蛋白減少		4	1.3	0	0	0	1	0	3	0	0	0	0		
視力検査異常		3	1.0	0	0	0	2	0	0	1	1	1	1		
視野検査異常		4	1.3	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0		
体重減少		90	29.7	1	0	8	36	22	13	10					
体重増加		1	0.3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0		
白血球数減少		16	5.3	0	0	2	4	4	6	0	0	0	0		
白血球数増加		10	3.3	0	0	0	3	3	3	1	1	1	1		
血中リン減少		17	5.6	0	0	6	6	1	1	3					

day : 発現日ー投与開始日+1

a) 1D : day=1, 2D-7D : 2≤day≤7, 1W-1M : 8≤day≤7, 1M-6M : 31≤day≤82, 6M-12M : 183≤day≤365, 1Y-2Y : 366≤day≤730, 2Y- : day≥731

b) 投与日数(day : 投与終了日ー投与開始日+1)がその期間にわたった例数

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現日(day ^{a)})												
				1D		2D-7D		1W-1M		1M-6M		6M-12M		1Y-2Y		
				303	—	303	0	0	0	3	1	5	2	128	98	
対象例数 ^{b)}																
代謝および栄養障害	尿沈渣陽性	19	6.3	0	0	0	0	3	1	5	2	8				
	血中リン増加	2	0.7	0	0	0	0	0	1	1	0	0				
	好塩基球百分率増加	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0	0	0				
	好酸球百分率減少	4	1.3	0	0	0	0	0	1	0	0	0				
	好酸球百分率増加	9	3.0	0	0	0	0	3	1	1	1	3				
	好中球百分率減少	6	2.0	0	0	0	0	0	1	2	2	1				
	好中球百分率増加	6	2.0	0	0	0	0	0	3	1	1	1				
	単球百分率減少	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0	0	0				
	単球百分率増加	4	1.3	0	0	0	0	2	0	1	1	0				
	リンパ球百分率減少	9	3.0	0	0	0	0	1	2	3	2	1				
	リンパ球百分率増加	2	0.7	0	0	0	0	0	0	0	1	1				
	尿潜血陽性	8	2.6	0	0	0	0	0	0	3	1	4				
	尿中蛋白陽性	6	2.0	0	0	0	0	0	1	2	1	2				
	尿中ウロビリן陽性	5	1.7	0	0	0	0	2	0	0	2	1				
	抗痙攣剤濃度増加	13	4.3	0	1	3	4	2	1	2	1	2				
	血中アルカリホスファターゼ増加	14	4.6	0	0	0	0	5	4	1	1	3				
	喀痰検査	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1	0	0				
	代謝および栄養障害	脱水	2	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	2			
		高カリウム血症	2	0.7	0	0	0	0	1	0	0	0	1			
		低カルシウム血症	3	1.0	0	0	0	0	3	0	0	0	0			
		低クロール血症	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1	0			
		低カリウム血症	3	1.0	0	0	0	0	1	0	1	1	1			
		低ナトリウム血症	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1	0			
		代謝性アシドーシス	6	2.0	0	0	0	0	0	0	0	4	2			
		口渇	5	1.7	0	0	0	0	2	2	0	1	0			
		代謝障害	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	1			
		栄養障害	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	1			
		食欲減退	4	1.3	0	0	0	1	1	1	0	0	2			
		高脂血症	2	0.7	0	0	0	1	0	1	0	1	0			
関節痛		24	7.9	0	0	0	4	5	3	9	3	3				
関節炎		1	0.3	0	0	0	0	0	1	0	0	0				

day : 発現日ー投与開始日+1

a) ID : day=1, 2D-7D : 2≤day≤7, 1W-1M : 8≤day≤30, 1M-6M : 31≤day≤182, 6M-12M : 183≤day≤365, 1Y-2Y : 366≤day≤730, 2Y- : day≥731

b) 投与日数(day : 投与終了日ー投与開始日+1)がその期間であった例数

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現日 day ^{a)}											
				1D	2D-7D		1W-1M		1M-6M		6M-12M		1Y-2Y		
					303	301	293	274	274	274	12M	12M	128	2Y	
対象例数 ^{b)}				303	—	303	301	293	1M	6M	12M	168	128	98	
良性、悪性および詳細不明の新生物 (臓器およびボリーブを含む)	背部痛	30	9.9	0	1	1	1	1	5	4	10	9			
	胸壁痛	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1	0	0			
	筋膜炎	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	1			
	出血性関節症	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	1			
	関節拘縮	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	1			
	限局性骨関節炎	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	1			
	単関節炎	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0	0	0			
	筋力低下	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0	0	0			
	筋痛	8	2.6	0	0	0	0	0	2	1	0	0	5		
	骨粗鬆症	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		
	四肢痛	13	4.3	0	1	1	1	1	1	1	1	6	3		
	関節周囲炎	6	2.0	0	1	0	1	0	1	1	1	1	2		
	足底筋膜炎	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0		
	肩回旋筋腱板症候群	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0		
	重感	3	1.0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1		
	腱障害	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		
	殿部痛	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0		
	筋緊張	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0		
	筋骨格硬直	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0		
	四肢不快感	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		
	椎間板障害	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0		
神経系障害	胆道新生物	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		
	膀胱癌	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0		
	乳癌	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		
	肝の悪性新生物	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0		
	皮膚乳頭腫	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0		
	子宮平滑筋腫	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0		
	無嗅覚	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0		
	失語症	5	1.7	0	0	0	0	0	3	1	0	0	1		
	失調	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0		
	自律神経失調	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		

day : 発現日ー投与開始日+1
a) 1D : day=1, 2D-7D : 2≤day≤7, 1W-1M : 8≤day≤182, 1M-6M : 31≤day≤182, 6M-12M : 183≤day≤365, 1Y-2Y : 366≤day≤730, 2Y- : day≥731
b) 投与日数(day : 投与終了日ー投与開始日+1)がその期間であった例数

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現日(day ^{a)})													
				1D	2D- 7D	1W- 1M	1M- 6M	6M- 12M	1Y- 2Y	2Y- 98							
対象例数 ^{b)}				303	—	303	301	293	274	168	128	98					
器	運動緩慢	4	1.3	0	0	0	3	0	0	0	0	1					
	協調運動異常	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0	0					
	意識レベルの低下	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0	0					
	注意力障害	4	1.3	1	0	1	1	0	1	0	1	0					
	浮動性めまい	65	21.5	6	5	7	16	15	9	7	7	7					
	体位性めまい	17	5.6	0	3	1	4	3	4	2	2	2					
	構語障害	4	1.3	0	0	2	1	1	0	0	0	0					
	味覚異常	3	1.0	0	0	2	1	0	0	0	0	0					
	構音障害	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1	0					
	発声障害	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1	0	0					
	ジストニー	1	0.3	0	0	1	0	0	0	0	0	0					
	てんかん	6	2.0	0	0	0	2	1	1	1	2	2					
	てんかんの前兆	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0	0					
	加速歩行	14	4.6	1	1	5	2	3	1	1	1	1					
	頭痛	57	18.8	2	8	9	12	10	8	8	8	8					
	不全片麻痺	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1	0					
	知覚過敏	1	0.3	0	0	1	0	0	0	0	0	0					
	筋緊張亢進	10	3.3	0	0	1	0	2	4	3	3	4					
	感覚減退	45	14.9	1	2	18	16	1	3	4	4	4					
	味覚減退	1	0.3	0	0	1	0	0	0	0	0	0					
	企図振戦	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1	0	0					
	判断力低下	2	0.7	0	0	1	1	0	0	0	0	0					
	精神的機能障害	13	4.3	2	1	3	5	0	1	1	1	1					
	不随意性筋収縮	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	1					
	末梢性ニューロパシー	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1	1					
	眼振	5	1.7	0	0	1	2	1	1	0	0	0					
錯感覚	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1	1	0						
麻痺	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1	0						
坐骨神経痛	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1	0						
感覚障害	4	1.3	0	0	2	1	1	1	0	0	0						
会話障害	8	2.6	0	0	5	2	0	0	1	0	0						
てんかん重積状態	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1	1	0						

day : 発現日ー投与開始日+1
a) 1D : day=1、2D-7D : 2≤day≤7、1W-1M : 8≤day≤182、1M-6M : 31≤day≤182、6M-12M : 183≤day≤365、1Y-2Y : 366≤day≤730、2Y- : day≥731
b) 投与日数(day : 投与終了日ー投与開始日+1)がその期間であった例数

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現日(day ^{a)})											
				1D		2D-7D		1W-1M		1M-6M		6M-12M		1Y-2Y	
				303	—	303	301	293	274	168	128	98			
対象例数 ^{b)}															
精神障害	くも膜下出血	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	振戦	7	2.3	0	0	1	2	0	1	3	0	1	3	0	3
	計算力障害	8	2.6	0	0	0	3	3	3	2	0	2	0	0	0
	平衡障害	2	0.7	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
	肋間神経痛	3	1.0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0
	嗅覚減退	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	激越	1	0.3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	無食欲および大食症候群	50	16.5	0	1	10	19	4	7	9	4	7	9	0	0
	不安	11	3.6	1	0	2	3	1	3	1	3	1	3	1	0
	無感情	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
	活動性低下	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	妄想	6	2.0	0	1	0	2	0	3	1	1	0	3	0	0
	離人症	8	2.6	0	0	2	3	1	1	1	1	1	1	1	0
	抑うつ気分	8	2.6	0	0	2	4	1	1	1	1	1	1	1	0
	うつ病	10	3.3	0	0	1	2	3	2	2	2	3	2	2	2
	希死念慮を有するうつ病	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	不快気分	1	0.3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	情動障害	1	0.3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	表出性言語障害	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	幻覚	15	5.0	0	1	3	4	1	3	4	1	3	3	3	3
	幻味	1	0.3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	心気症	2	0.7	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	軽躁	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	関連念慮	4	1.3	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
	初期不眠症	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	不眠症	28	9.2	0	1	4	5	4	7	4	7	7	7	7	7
	易刺激性	19	6.3	0	1	9	7	1	0	1	0	1	0	1	1
	自発発語の減少	2	0.7	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0
	躁病	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	記憶障害	11	3.6	0	1	0	7	1	1	1	1	1	1	1	1
	神経症	2	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	悪夢	1	0.3	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0

day : 発現日 - 投与開始日 + 1

a) 1D : day = 1, 2D-7D : 2 ≤ day ≤ 7, 1W-1M : 8 ≤ day ≤ 30, 1M-6M : 31 ≤ day ≤ 182, 6M-12M : 183 ≤ day ≤ 365, 1Y-2Y : 366 ≤ day ≤ 730, 2Y- : day ≥ 731

b) 投与日数 (day : 投与終了日 - 投与開始日 + 1) がその期間にわたった例数

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現日(day ^{a)})												
				1D		2D-7D		1W-1M		6M-12M		1Y-2Y-				
				303	—	303	301	293	274	168	128	128	98			
対象例数 ^{b)}																
腎および尿路障害	強迫観念	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	強迫性障害	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	パニック障害	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	記憶錯誤	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	被害妄想	3	1.0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1	
	人格障害	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	
	傾眠	110	36.3	9	14	27	37	8	7	8	7	8	7	8	8	
	自殺企図	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	思考異常	2	0.7	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	
	精神緩慢	5	1.7	0	0	2	2	0	1	0	1	0	1	0	0	
	自傷行動	2	0.7	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	
	妄想性障害、被害型	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	感情不安定	2	0.7	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	不安障害	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	
	てんかん精神病	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	精神障害	4	1.3	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	
	精神症状	1	0.3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	適応障害	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	
	精神病性障害	1	0.3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	腎および尿路障害	膀胱痛	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		尿管結石	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		尿路結石	3	1.0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	1
		膀胱炎	3	1.0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	2	2
		慢性膀胱炎	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
		排尿困難	2	0.7	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
		血尿	3	1.0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	1
		水腎症	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		排尿異常	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		尿意切迫	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		腎結石症	5	1.7	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	4	4
		神経因性膀胱	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
		頻尿	4	1.3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2

day : 発現日 - 投与開始日 + 1

a) 1D : day=1, 2D-7D : 2≤day≤7, 1W-1M : 8≤day≤182, 6M-12M : 183≤day≤365, 1Y-2Y : 366≤day≤730, 2Y- : day≥731

b) 投与日数(day : 投与終了日 - 投与開始日 + 1)がその期間であった例数

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現日(day ^{a)})											
				1D	2D- 7D	1W- 1M	1M- 6M	6M- 12M	1Y- 2Y	2Y-					
対象例数 ^{b)}				303	—	303	301	293	274	168	128	98			
生殖系および乳房障害	多尿	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0		
	尿失禁	5	1.7	0	0	0	0	3	0	0	0	0	2		
	尿路感染	4	1.3	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0		
	残尿	2	0.7	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1		
	乳房痛	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0		
	月経困難症	7	2.3	0	1	0	0	6	0	0	0	0	2		
	精巣上体炎	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0		
	不規則月経	4	1.3	0	0	1	0	0	0	1	1	2	2		
	不正子宮出血	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0		
	頻発月経	1	0.3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	前立腺肥大	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0		
	喘息	3	1.0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	1		
	咳嗽	18	5.9	0	1	3	4	0	0	5	5	5	5		
	発声障害	1	0.3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0		
	呼吸困難	4	1.3	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0		
	咯血	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1		
	過換気	1	0.3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0		
	鼻茸	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0		
	咽頭炎	28	9.2	0	1	5	7	5	8	2	0	0	0		
	咽頭不快感	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0		
皮膚および皮下組織障害	肺炎	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1		
	鼻炎	17	5.6	0	2	2	3	4	3	3	3	3	3		
	アレルギー性鼻炎	16	5.3	0	1	1	5	3	4	2	2	4	2		
	副鼻腔炎	4	1.3	0	0	1	0	2	1	0	1	0	0		
	咽喉刺激感	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0		
	上気道感染	21	6.9	0	0	3	6	6	1	5	1	5	5		
	咽頭紅斑	2	0.7	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0		
	痰貯留	3	1.0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	1		
	ざ瘡	6	2.0	0	0	1	1	3	0	0	1	0	1		
	脱毛症	3	1.0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0		
	無汗症	2	0.7	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0		
	面皰	3	1.0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0		

day : 発現日ー投与開始日+1
a) 1D : day=1, 2D-7D : 2≤day≤7, 1W-1M : 8≤day≤182, 6M-12M : 183≤day≤365, 1Y-2Y : 366≤day≤730, 2Y- : day≥731
b) 投与日数(day : 投与終了日ー投与開始日+1)がその期間であった例数

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現日(day ^{a)})													
				1D		2D-7D		1W-1M		1M-6M		6M-12M		1Y-2Y			
				303	—	303	0	0	0	0	0	0	0	0	0	128	98
対象例数 ^{b)}				303	—	303	0	0	0	0	0	0	0	0	0	128	98
	褥瘡性潰瘍	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	皮膚嚢腫	3	1.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2
	皮膚炎	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	アトピー性皮膚炎	4	1.3	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	1	0	1
	接触性皮膚炎	9	3.0	0	0	0	0	1	0	0	2	4	2	0	0	0	2
	剥脱性皮膚炎	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	薬剤性皮膚炎	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	皮膚乾燥	3	1.0	0	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	発汗障害	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	湿疹	13	4.3	0	0	0	0	0	0	7	2	0	0	0	0	4	4
	皮脂欠乏性湿疹	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	紅斑	8	2.6	0	0	0	0	0	0	1	1	3	0	0	0	1	3
	発疹	4	1.3	0	0	0	0	0	2	1	0	0	1	0	0	0	1
	毛包炎	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	皮下出血	3	1.0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
	紅色汗疹	3	1.0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0
	過角化	3	1.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
	多毛症	2	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
	嵌入爪	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	間擦疹	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	爪の障害	2	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	寝汗	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	そう痒症	10	3.3	0	0	0	0	3	4	0	0	1	0	0	0	0	2
	陰部そう痒症	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	発疹	3	1.0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2
	そう痒性皮疹	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	脂漏性皮膚炎	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	ひび・あかざれ	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚潰瘍	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	蕁麻疹	4	1.3	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1
乾皮症	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
色素沈着障害	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

day : 発現日 - 投与開始日 + 1

a) 1D : day = 1, 2D-7D : 2 ≤ day ≤ 7, 1W-1M : 8 ≤ day ≤ 30, 1M-6M : 31 ≤ day ≤ 182, 6M-12M : 183 ≤ day ≤ 365, 1Y-2Y : 366 ≤ day ≤ 730, 2Y- : day ≥ 731

b) 投与日数 (day : 投与終了日 - 投与開始日 + 1) がその期間にわたった例数

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現日 day ^{a)}													
				1D		303		2D- 7D		1W- 1M		1M- 6M		6M- 12M		1Y- 2Y	
				対象例数 ^{b)}													
社会環境	タニング	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0		
	痔核手術	2	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0		
血管障害	脳手術	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0		
	鼻出血	7	2.3	0	0	0	0	0	0	2	1	2	2	2	2		
	起立性低血圧	4	1.3	0	0	0	0	0	0	2	0	2	0	2	0		
	末梢冷感	4	1.3	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	2		
	点状出血	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0		
	末梢循環不良	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0		
	深部静脈血栓症	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0		

day : 発現日ー投与開始日+1
a) 1D : day=1, 2D-7D : 2≤day≤7, 1W-1M : 8≤day≤30, 1M-6M : 31≤day≤182, 6M-12M : 183≤day≤365, 1Y-2Y : 366≤day≤730, 2Y- : day≥731
b) 投与日数(day : 投与終了日ー投与開始日+1)がその期間に含まれた例数

付表 2. 6 基本語ごとの副作用の発現時期 (国内)

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現日 day ^{a)}											
				1D			2D-7D			1W-1M			6M-12M		
				—	303	301	—	303	301	—	293	274	168	128	98
血液およびリンパ系障害	貧血	7	2.3	0	0	0	3	2	1	1	0	0	0	0	0
	白血球減少症	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	紫斑	1	0.3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	血小板血症	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	期外収縮	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
心臓障害	心筋虚血	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	動悸	2	0.7	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	心室性期外収縮	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	感音性難聴	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	複聴	1	0.3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	耳痛	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	聴覚障害	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	耳閉感	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	耳鳴	5	1.7	0	0	0	0	1	4	0	0	0	0	0	0
眼障害	聴力低下	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	眼の異常感	6	2.0	0	0	0	1	3	1	0	0	0	0	0	1
	眼精疲労	2	0.7	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	眼瞼痙攣	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	白内障	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	複視	18	5.9	0	1	5	7	1	1	1	3	0	0	0	0
	眼痛	4	1.3	0	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0
	乾性角結膜炎	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	涙液分泌低下	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	羞明	2	0.7	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	光視症	2	0.7	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	視覚障害	3	1.0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	眼そう痒症	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

day: 発現日—投与開始日

a) 1D: day=1, 2D-7D: 2≤day≤7, 1W-1M: 8≤day≤30, 6M-12M: 183≤day≤365, 1Y-2Y: 366≤day≤730, 2Y-: day≥731

b) 投与日数(day: 投与終了日—投与開始日)がその期間であった例

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現日day ^{a)}												
				1D	2D- 7D	1W- 1M	1M- 6M	6M- 12M	1Y- 2Y							
				303	—	303	301	293	274	168	128	98				
対象例数 ^{b)}																
胃腸障害	両眼球運動障害	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	眼瞼障害	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	腹部膨満	3	1.0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1	1	
	腹痛	15	5.0	0	1	4	3	4	2	1	1	1	1	1	1	
	口唇炎	2	0.7	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	
	便秘	10	3.3	0	1	2	3	2	2	2	0	0	0	1	1	
	下痢	9	3.0	0	1	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	
	腸炎	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
	胃ポリープ	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
	胃炎	2	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	
	消化器不調	1	0.3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	歯肉出血	1	0.3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	歯肉腫脹	2	0.7	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	
	舌炎	1	0.3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	悪心	11	3.6	2	3	2	2	1	0	1	0	1	0	1	1	
	胃不快感	2	0.7	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
	嘔吐	6	2.0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	2	2	
	口の感覚鈍麻	4	1.3	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	全身障害および投与局所状態	無力症	6	2.0	0	2	0	1	1	0	0	2	0	2	0	2
胸痛		5	1.7	0	1	1	0	2	1	0	1	0	0	1	0	
疲労		2	0.7	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
熱感		3	1.0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
足のもつれ		2	0.7	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	
倦怠感		29	9.6	3	6	9	6	4	0	1	1	1	1	1	1	
浮腫		1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
末梢性浮腫		4	1.3	0	0	0	1	2	1	2	1	0	0	1	0	
発熱		6	2.0	0	1	0	1	2	0	2	0	2	0	2	2	
肝胆道系障害		胆管結石	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
		胆石症	3	1.0	0	0	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1
		肝機能異常	1	0.3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	細菌尿	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	

day : 発現日-投与開始日+1

a) 1D : day=1, 2D-7D : 2≤day≤7, 1W-1M : 8≤day≤30, 1M-6M : 31≤day≤182, 6M-12M : 183≤day≤365, 1Y-2Y : 366≤day≤730, 2Y- : day≥731

b) 投与日数(day : 投与終了日-投与開始日+1)がその期間であった例

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現日 day ^{a)}											
				1D			2D-7D			1W-1M			6M-1Y		
				303	—	303	301	301	7D	293	1M	6M	12M	1Y-2Y	2Y-98
傷害、中毒および処置合併症	対象例数 ^{b)}	303	—	303	—	303	301	301	7D	293	1M	6M	12M	1Y-2Y	2Y-98
	水疱	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	足骨折	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	手骨折	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	熱射病	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	皮膚裂傷	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	腹部損傷	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4	1.3	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2
	アルブミン・グロブリン比増加	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	アンモニア増加	5	1.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4
臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	1.3	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	1
	血中重炭酸塩減少	19	6.3	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	6	11
	血中塩化物異常	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	血中塩化物減少	2	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	血中塩化物増加	22	7.3	0	0	0	0	0	0	5	9	0	0	5	3
	血中コレステロール増加	4	1.3	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	1
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7	2.3	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	4
	血中尿酸脱水素増減少	2	0.7	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
	血中尿酸脱水素増増加	3	1.0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1
	血圧低下	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	血中ナトリウム減少	3	1.0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
	血中トリグリセリド増加	8	2.6	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	3	1
	血中尿素増加	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	血中尿酸減少	2	0.7	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	C-反応性蛋白増加	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	色覚検査異常	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	クレアチンホスホキナーゼ減少	2	0.7	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
	心電図異常	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

day: 発現日-投与開始日+1

a) 1D: day=1, 2D-7D: 2≤day≤7, 1W-1M: 8≤day≤30, 6M-1Y: 31≤day≤182, 6M-12M: 183≤day≤365, 1Y-2Y: 366≤day≤730, 2Y-: day≥731

b) 投与日数(day: 投与終了日-投与開始日+1)がその期間であった例

器官別大分類	基本語	発現日 day ^{a)}													
		発現率													
		例数	(%)	1D	2D-7D	1W-1M	1M-6M	6M-12M	1Y-2Y	2Y-98					
対象例数 ^{b)}		303	—	303	301	293	274	168	128	98					
心電図 S T 部分上昇 γ-グロタミルトランス フェラーゼ増加 尿中ブドウ糖陽性 ヘマトクリット減少 尿 pH 上昇 血小板数減少 総蛋白減少 視力検査異常 視野検査異常 体重減少 体重増加 白血球数減少 白血球数増加 血中リン減少 尿沈渣陽性 血中リン増加 好塩基球百分率増加 好酸球百分率減少 好酸球百分率増加 好中球百分率減少 好中球百分率増加 単球百分率減少 単球百分率増加 リンパ球百分率減少 リンパ球百分率増加 尿潜血陽性 尿中蛋白陽性 尿中ウロビリノ陽性 抗痙攣剤濃度増加	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1					
	24	7.9	1	0	6	5	3	1	8						
	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1					
	5	1.7	0	0	1	3	0	1	0	0	1				
	1	0.3	0	0	1	0	0	0	0	0	0				
	6	2.0	0	0	0	1	1	2	2						
	3	1.0	0	0	0	1	0	2	0	0	1				
	3	1.0	0	0	0	2	0	0	0	1					
	3	1.0	0	0	0	3	0	0	0	0	0				
	75	24.8	1	0	8	35	20	9	2						
	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0	0					
	13	4.3	0	0	2	4	3	3	1						
	3	1.0	0	0	0	2	1	0	0	0	0				
	16	5.3	0	0	6	5	1	1	3						
	14	4.6	0	0	2	0	3	2	7						
	2	0.7	0	0	0	1	1	0	0	0	0				
	1	0.3	0	0	1	0	0	0	0	0	0				
	2	0.7	0	0	0	1	0	0	1						
	6	2.0	0	0	1	1	0	1	3						
	6	2.0	0	0	0	1	2	2	1						
	3	1.0	0	0	0	3	0	0	0	0	0				
	1	0.3	0	0	1	0	0	0	0	0	0				
	2	0.7	0	0	2	0	0	0	0	0	0				
	4	1.3	0	0	1	2	1	0	0	0	0				
	2	0.7	0	0	0	0	0	1	1	1	1				
	7	2.3	0	0	0	0	1	1	5						
5	1.7	0	0	0	1	1	0	3							
5	1.7	0	0	2	0	0	2	1	2	1					
13	4.3	0	1	3	4	2	1	2	1	2					

day : 発現日-投与開始日+1

a) 1D : day=1, 2D-7D : 2≤day≤7, 1W-1M : 8≤day≤18, 1M-6M : 31≤day≤182, 6M-12M : 183≤day≤365, 1Y-2Y : 366≤day≤730, 2Y- : day≥731

b) 投与日数(day : 投与終了日-投与開始日+1)がその期間であった例

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現日 day ^{a)}											
				1D	2D- 7D	1W- 1M	1M- 6M	6M- 12M	1Y- 2Y	2Y-					
対象例数 ^{b)}		303	—	303	301	293	274	168	128	98					
代謝および栄養障害	血中アルカリホスファターゼ増加	14	4.6	0	0	5	4	1	1	3					
	脱水	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1				
	高カリウム血症	2	0.7	0	0	0	1	0	0	0	1				
	低カルシウム血症	3	1.0	0	0	0	3	0	0	0	0	1			
	低クロール血症	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1	0	0			
	低カリウム血症	3	1.0	0	0	0	1	0	1	1	1				
	低ナトリウム血症	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0	0				
	代謝性アシドーシス	6	2.0	0	0	0	0	0	0	4	2				
	口渇	3	1.0	0	0	2	1	0	0	0	0	0			
	代謝障害	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1				
	食欲減退	2	0.7	0	0	1	1	0	0	0	0	0			
	筋骨格系および結合組織障害	関節痛	2	0.7	0	0	0	0	0	0	2	0	0		
		背部痛	2	0.7	0	0	0	0	0	0	2	0	0		
		関節拘縮	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1			
筋力低下		1	0.3	0	0	1	0	0	0	0	0	0			
骨粗鬆症		1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1				
四肢痛		6	2.0	0	0	0	0	1	3	2					
足底筋膜炎		1	0.3	0	0	0	0	0	1	0	0				
重感		2	0.7	0	1	0	0	0	1	0	0				
筋骨格硬直		1	0.3	0	0	0	0	1	0	0	0	0			
椎間板障害		1	0.3	0	0	0	0	1	0	0	0	0			
胆道新生物		1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1				
神経系障害		子宮平滑筋腫	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0	0			
		失語症	4	1.3	0	0	0	3	1	0	0	0			
		失調	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0			
	運動緩慢	3	1.0	0	0	0	3	0	0	0	0				
	協調運動異常	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0				
	意識レベルの低下	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0				
	注意力障害	1	0.3	1	0	0	0	0	0	0	0	0			

day : 発現日-投与開始日+1
a) 1D : day=1, 2D-7D : 2≤day≤7, 1W-1M : 8≤day≤7, 1M-6M : 31≤day≤182, 6M-12M : 183≤day≤365, 1Y-2Y : 366≤day≤730, 2Y- : day≥731
b) 投与日数(day : 投与終了日-投与開始日+1)がその期間であった例

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現日 day ^{a)}													
				1D	2D- 7D	1W- 1M	1M- 6M	6M- 12M	1Y- 2Y	2Y- 98							
				対象例数 ^{b)}													
精神障害	浮動性めまい	44	14.5	6	4	7	10	8	4	5							
	体位性めまい	11	3.6	0	3	1	1	3	2	1							
	構語障害	3	1.0	0	0	2	1	0	0	0							
	味覚異常	2	0.7	0	0	1	1	0	0	0							
	構音障害	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1							
	ジストニー	1	0.3	0	0	1	0	0	0	0							
	てんかん	2	0.7	0	0	0	1	0	0	1							
	加速歩行	11	3.6	1	1	5	1	0	2	1							
	頭痛	25	8.3	2	3	7	5	5	3	0							
	不全片麻痺	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1							
	知覚過敏	1	0.3	0	0	1	0	0	0	0							
	筋緊張亢進	4	1.3	0	0	1	0	1	2	0							
	感覚減退	29	9.6	1	2	14	7	1	2	2							
	味覚減退	1	0.3	0	0	1	0	0	0	0							
	判断力低下	2	0.7	0	0	1	1	0	0	0							
	精神的機能障害	9	3.0	1	1	3	4	0	0	0							
	不随意性筋収縮	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1							
	末梢性ニューロパシー	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1							
	眼振	4	1.3	0	0	1	2	0	1	0							
	錯感覚	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0							
	感覚障害	2	0.7	0	0	2	0	0	0	0							
	会話障害	8	2.6	0	0	5	2	0	1	0							
	くも膜下出血	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0							
	振戦	5	1.7	0	0	1	2	0	1	1							
	計算力障害	7	2.3	0	0	0	2	3	2	0							
	平衡障害	2	0.7	0	0	0	1	1	0	0							
	激越	1	0.3	0	1	0	0	0	0	0							
	無食慾および大食症候群	32	10.6	0	0	8	17	3	1	3							
	不安	5	1.7	1	0	2	1	0	1	0							
	無感情	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0							
	活動性低下	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1							

day: 発現日-投与開始日+1

a) 1D: day=1, 2D-7D: 2≤day≤7, 1W-1M: 8≤day≤7, 1M-6M: 31≤day≤182, 6M-12M: 183≤day≤365, 1Y-2Y: 366≤day≤730, 2Y-: day≥731

b) 投与日数(day: 投与終了日-投与開始日+1)がその期間であった例

器官別大分類	基本語	発現日(day ^{a)}															
		発現例数		発現率(%)													
		303	—	1D	2D-7D	1W-1M	1M-6M	6M-12M	1Y-2Y	1Y-2Y	1Y-2Y	1Y-2Y	1Y-2Y	1Y-2Y			
対象例数 ^{b)}		303	—	303	301	293	274	168	128	98							
器	妄想	2	0.7	0	1	0	1	0	0	0	0						
	離人症	4	1.3	0	0	1	2	0	0	0	1						
	抑うつ気分	6	2.0	0	0	2	4	0	0	0	0						
	うつ病	7	2.3	0	0	1	2	3	0	1	0						
	希死念慮を有するうつ病	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0						
	不快気分	1	0.3	1	0	0	0	0	0	0	0						
	情動障害	1	0.3	0	0	1	0	0	0	0	0						
	幻覚	6	2.0	0	1	2	2	0	0	0	1						
	幻味	1	0.3	0	1	0	0	0	0	0	0						
	心気症	1	0.3	0	1	0	0	0	0	0	0						
	軽躁	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0						
	関連念慮	3	1.0	0	0	1	1	0	1	0	1						
	初期不眠症	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0	0						
	不眠症	10	3.3	0	1	2	3	1	1	2	1						
	易刺激性	15	5.0	0	1	8	5	0	0	0	1						
	自発発語の減少	2	0.7	0	0	0	1	1	1	0	0						
	躁病	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0						
	記憶障害	7	2.3	0	1	0	5	0	0	0	1						
	悪夢	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0						
	強迫性障害	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0						
記憶錯誤	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0	0							
被害妄想	2	0.7	0	0	0	1	1	1	0	0							
人格障害	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0	0							
傾眠	90	29.7	8	12	25	30	7	3	5	3							
自殺企図	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0							
思考異常	2	0.7	0	0	0	1	1	1	0	0							
精神緩慢	4	1.3	0	0	2	2	0	0	0	0							
自傷行動	2	0.7	0	0	0	0	0	1	0	1							
妄想性障害、被害型	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0							
感情不安定	1	0.3	0	0	1	0	0	0	0	0							
不安障害	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0	0							

day: 発現日—投与開始日+1

a) 1D: day=1, 2D-7D: 2≤day≤7, 1W-1M: 8≤day≤18, 6M-12M: 183≤day≤365, 1Y-2Y: 366≤day≤730, 2Y-: day≥731

b) 投与日数(day: 投与終了日—投与開始日+1)がその期間にわたった例

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現日 day ^{a)}											
				1D	2D- 7D	1W- 1M	1M- 6M	6M- 12M	1Y- 2Y	2Y- 98					
対象例数 ^{b)}				303	—	303	301	293	274	168	128	98			
腎および尿路障害	てんかん精神病	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0		
	精神障害	3	1.0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0		
	精神症状	1	0.3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0		
	適応障害	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0		
	精神病性障害	1	0.3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0		
	膀胱痛	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0		
	尿管結石	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0		
	尿路結石	3	1.0	0	0	0	1	0	1	0	1	1	0		
	血尿	2	0.7	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0		
	水腎症	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0		
	尿意切迫	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0		
	腎結石症	5	1.7	0	0	0	0	1	0	1	0	0	4		
	頻尿	1	0.3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	生殖系および乳房障害	月経困難症	2	0.7	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	
不規則月経		2	0.7	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0		
頻発月経		1	0.3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0		
	咳嗽	3	1.0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0		
	発声障害	1	0.3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0		
	呼吸困難	2	0.7	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0		
	過換気	1	0.3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0		
	咽頭不快感	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0		
	鼻炎	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0		
	アレルギー性鼻炎	1	0.3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0		
	皮膚および皮下組織障害	ざ瘡	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
		脱毛症	2	0.7	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	
		無汗症	2	0.7	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	
アトピー性皮膚炎		1	0.3	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0		
皮膚乾燥		1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0		
湿疹		4	1.3	0	0	0	3	1	0	0	1	0	0		
紅斑	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1			

day : 発現日—投与開始日+1
a) 1D : day=1, 2D-7D : 2≤day≤7, 1W-1M : 8≤day≤30, 1M-6M : 31≤day≤182, 6M-12M : 183≤day≤365, 1Y-2Y : 366≤day≤730, 2Y- : day≥731
b) 投与日数(day : 投与終了日—投与開始日+1)がその期間であった例

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現日 day ^{a)}									
				1D	2D- 7D	1W- 1M	1M- 6M	6M- 12M	1Y- 2Y	1Y- 2Y	2Y- 2Y		
対象例数 ^{b)}		303	—	303	301	293	274	168	128	128	98		
血管障害	発疹	2	0.7	0	0	0	1	1	0	0	0		
	多毛症	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0	0		
	爪の障害	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0	0		
	寝汗	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0		
	そう痒症	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0		
	蕁麻疹	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1		
	起立性低血圧	4	1.3	0	0	0	2	0	2	0	0		
	末梢冷感	2	0.7	0	0	0	0	0	1	1	1		
	深部静脈血栓症	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0	0		

day : 発現日—投与開始日+1
a) 1D : day=1, 2D-7D : 2≤day≤7, 1W-1M : 8≤day≤30, 1M-6M : 31≤day≤182, 6M-12M : 183≤day≤365, 1Y-2Y : 366≤day≤730, 2Y- : day≥731
b) 投与日数(day : 投与終了日—投与開始日+1)の期間ごとの例

付表 2.7 基本語ごとの初回発現時用量別有害事象発現頻度（国内）

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	初回発現時用量			
				～ 200mg	200<～ 400mg	400<～ 600mg	600mg< ～
	対象例数 ^{a)}	303	—	303	250	125	2
血液およびリンパ系障害	貧血	11	3.6	4	4	3	0
	低色素性貧血	1	0.3	0	1	0	0
	白血球減少症	1	0.3	0	1	0	0
	紫斑	34	11.2	3	25	6	0
	血小板血症	1	0.3	0	1	0	0
心臓障害	期外収縮	1	0.3	0	0	1	0
	心筋梗塞	1	0.3	0	1	0	0
	心筋虚血	1	0.3	1	0	0	0
	動悸	4	1.3	2	2	0	0
	洞不全症候群	1	0.3	0	1	0	0
	心室性期外収縮	1	0.3	0	0	1	0
	ウォルフ・パーキンソン・ ホワイト症候群	1	0.3	0	1	0	0
耳および迷路障害	ろう	1	0.3	0	1	0	0
	感音性難聴	1	0.3	0	1	0	0
	一過性難聴	1	0.3	1	0	0	0
	複聴	1	0.3	1	0	0	0
	耳の障害	1	0.3	1	0	0	0
	耳痛	2	0.7	0	2	0	0
	耳管閉塞	1	0.3	0	1	0	0
	聴覚障害	1	0.3	1	0	0	0
	耳閉感	3	1.0	1	1	1	0
	耳鳴	11	3.6	1	8	2	0
	聴力低下	3	1.0	0	2	1	0
内分泌障害	慢性甲状腺炎	1	0.3	0	0	1	0
眼障害	眼の異常感	10	3.3	1	9	0	0
	眼精疲労	8	2.6	3	3	2	0
	乱視	1	0.3	0	1	0	0
	眼瞼痙攣	2	0.7	0	2	0	0
	白内障	2	0.7	0	2	0	0
	結膜出血	1	0.3	0	0	1	0
	結膜炎	8	2.6	1	4	3	0
	アレルギー性結膜炎	8	2.6	2	4	2	0
	複視	27	8.9	6	13	8	0
	眼のアレルギー	1	0.3	0	1	0	0
	眼の障害	1	0.3	1	0	0	0
	眼痛	6	2.0	3	2	1	0
	眼の充血	3	1.0	2	1	0	0
	眼瞼浮腫	1	0.3	1	0	0	0
	虹彩炎	1	0.3	0	1	0	0
	乾性角結膜炎	1	0.3	0	1	0	0
	涙液分泌低下	1	0.3	0	0	1	0
	眼窩周囲血腫	1	0.3	0	1	0	0
	羞明	2	0.7	1	1	0	0
	光視症	2	0.7	1	1	0	0
	網膜色素脱失	1	0.3	0	1	0	0
	視覚障害	7	2.3	2	3	2	0
	眼そう痒症	4	1.3	0	4	0	0
	両眼球運動障害	1	0.3	0	1	0	0
	眼瞼障害	1	0.3	0	1	0	0
胃腸障害	腹部不快感	2	0.7	0	2	0	0

a) その用量範囲を経験した例数。

2.7.4 付録（付表 2.7）

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	初回発現時用量			
				～	200<～	400<～	600mg<
				200mg	400mg	600mg	～
	対象例数 ^{a)}	303	—	303	250	125	2
	腹部膨満	4	1.3	1	2	1	0
	腹痛	36	11.9	11	17	8	0
	裂肛	1	0.3	0	1	0	0
	アフタ性口内炎	1	0.3	0	0	1	0
	口唇炎	4	1.3	0	2	2	0
	大腸炎	1	0.3	1	0	0	0
	便秘	38	12.5	13	17	8	0
	齲歯	13	4.3	1	7	5	0
	下痢	43	14.2	14	18	11	0
	消化不良	1	0.3	0	0	1	0
	腸炎	4	1.3	0	2	2	0
	胃ポリープ	2	0.7	0	1	1	0
	胃潰瘍	2	0.7	1	1	0	0
	胃炎	5	1.7	0	3	2	0
	出血性胃炎	1	0.3	0	0	1	0
	胃腸炎	5	1.7	1	4	0	0
	消化器不調	4	1.3	1	1	2	0
	歯肉出血	2	0.7	1	1	0	0
	歯肉痛	3	1.0	2	0	1	0
	歯肉腫脹	7	2.3	2	2	3	0
	歯肉炎	10	3.3	1	6	3	0
	舌炎	1	0.3	1	0	0	0
	血便排泄	1	0.3	0	0	1	0
	痔核	7	2.3	0	5	2	0
	しゃっくり	2	0.7	1	1	0	0
	メレナ	1	0.3	1	0	0	0
	悪心	32	10.6	13	12	7	0
	歯周病	1	0.3	0	0	1	0
	歯周炎	2	0.7	0	2	0	0
	逆流性食道炎	1	0.3	0	1	0	0
	胃不快感	7	2.3	3	1	3	0
	口内炎	7	2.3	2	4	1	0
	歯痛	11	3.6	1	7	3	0
	嘔吐	16	5.3	5	4	7	0
	口唇のひび割れ	1	0.3	1	0	0	0
	口唇出血	1	0.3	0	1	0	0
	心窩部不快感	1	0.3	1	0	0	0
	痔出血	3	1.0	0	1	2	0
	口の感覚鈍麻	5	1.7	3	2	0	0
全身障害および投与局所状態	無力症	8	2.6	3	3	2	0
	胸痛	14	4.6	2	6	6	0
	溺死	1	0.3	0	1	0	0
	疲労	8	2.6	3	2	3	0
	熱感	3	1.0	0	3	0	0
	注射部位紅斑	1	0.3	1	0	0	0
	注射部位出血	1	0.3	1	0	0	0
	注射部位疼痛	1	0.3	1	0	0	0
	注射部位反応	1	0.3	0	0	1	0
	足のもつれ	2	0.7	1	0	1	0
	倦怠感	41	13.5	16	21	4	0
	浮腫	1	0.3	0	1	0	0
	末梢性浮腫	10	3.3	1	6	3	0
	疼痛	5	1.7	0	4	1	0
	発熱	25	8.3	5	13	7	0

a) その用量範囲を経験した例数。

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	初回発現時用量			
				～	200<～	400<～	600mg<
				200mg	400mg	600mg	～
	対象例数 ^{a)}	303	—	303	250	125	2
	悪寒	2	0.7	1	1	0	0
	腫脹	2	0.7	0	1	1	0
	圧痛	1	0.3	0	0	1	0
	治療効果増強	2	0.7	0	1	1	0
	注射部位腫脹	1	0.3	1	0	0	0
肝胆道系障害	胆管結石	1	0.3	1	0	0	0
	胆石症	3	1.0	0	2	1	0
	肝硬変	1	0.3	0	0	1	0
	肝機能異常	2	0.7	1	1	0	0
免疫系障害	季節性アレルギー	1	0.3	0	1	0	0
感染症および寄生虫症	急性扁桃炎	2	0.7	0	2	0	0
	アデノウイルス結膜炎	1	0.3	0	1	0	0
	細菌尿	1	0.3	0	1	0	0
	気管支炎	3	1.0	1	2	0	0
	急性気管支炎	3	1.0	1	0	2	0
	感染性皮膚炎	2	0.7	0	2	0	0
	ウイルス性胃腸炎	3	1.0	0	3	0	0
	単純ヘルペス	2	0.7	0	1	1	0
	帯状疱疹	1	0.3	1	0	0	0
	麦粒腫	4	1.3	0	3	1	0
	膿痂疹	1	0.3	0	1	0	0
	インフルエンザ	10	3.3	1	6	3	0
	爪白癬	3	1.0	0	2	1	0
	鼻咽頭炎	100	33.0	27	49	24	0
	外耳炎	3	1.0	2	0	1	0
	爪囲炎	4	1.3	1	2	1	0
	膿疱性皮疹	1	0.3	0	0	1	0
	白癬	2	0.7	0	1	1	0
	足部白癬	8	2.6	2	5	1	0
	扁桃炎	3	1.0	0	1	2	0
	新生児尿路感染症	1	0.3	0	1	0	0
	膣カンジダ症	1	0.3	0	1	0	0
	水痘	1	0.3	0	0	1	0
	眼瞼毛包炎	1	0.3	0	0	1	0
	歯肉感染	1	0.3	0	0	1	0
	感染性小腸結腸炎	2	0.7	0	1	1	0
	細菌性肺炎	1	0.3	0	1	0	0
	咽喉頭炎	1	0.3	0	0	1	0
	化膿	1	0.3	0	1	0	0
傷害、中毒および処置合併症	足関節部骨折	1	0.3	0	1	0	0
	節足動物刺傷	4	1.3	1	2	1	0
	背部損傷	6	2.0	1	4	1	0
	水疱	1	0.3	0	1	0	0
	凍瘡	2	0.7	1	0	1	0
	鎖骨骨折	1	0.3	0	0	1	0
	脳振盪	1	0.3	0	1	0	0
	結膜擦過傷	1	0.3	0	0	1	0
	角膜びらん	1	0.3	1	0	0	0
	上顎炎	2	0.7	1	0	1	0
	顔面骨骨折	2	0.7	0	2	0	0
	転倒	2	0.7	0	0	2	0
	足骨折	6	2.0	0	2	4	0
	前腕骨折	1	0.3	0	0	1	0
	手骨折	4	1.3	0	2	2	0

a) その用量範囲を経験した例数。

2.7.4 付録（付表 2.7）

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	初回発現時用量			
				～ 200mg	200<～ 400mg	400<～ 600mg	600mg< ～
	対象例数 ^{a)}	303	—	303	250	125	2
	頭部損傷	3	1.0	0	3	0	0
	熱射病	1	0.3	0	0	1	0
	人による咬傷	1	0.3	0	1	0	0
	損傷	3	1.0	2	1	0	0
	関節脱臼	1	0.3	0	1	0	0
	関節捻挫	13	4.3	0	8	5	0
	裂傷	5	1.7	2	1	2	0
	橈骨骨折	1	0.3	0	0	1	0
	肋骨骨折	3	1.0	1	2	0	0
	交通事故	2	0.7	0	0	2	0
	肩甲骨骨折	1	0.3	0	1	0	0
	皮下血腫	1	0.3	0	0	1	0
	歯牙損傷	1	0.3	0	1	0	0
	口腔内損傷	5	1.7	0	2	3	0
	擦過傷	14	4.6	2	10	2	0
	顔面損傷	1	0.3	0	0	1	0
	創傷	7	2.3	3	4	0	0
	熱傷	9	3.0	1	5	3	0
	蛇昆虫の分泌毒液中毒	1	0.3	1	0	0	0
	皮膚裂傷	11	3.6	0	8	3	0
	腹部損傷	1	0.3	1	0	0	0
	眼外傷	1	0.3	0	0	1	0
	下肢骨折	1	0.3	0	1	0	0
臨床検査	アラニン・アミノトランス フェラーゼ増加	5	1.7	1	2	2	0
	アルブミン・グロブリン比 増加	1	0.3	1	0	0	0
	アンモニア増加	5	1.7	1	2	2	0
	アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	6	2.0	1	4	1	0
	血中重炭酸塩減少	19	6.3	2	8	9	0
	血中塩化物異常	1	0.3	1	0	0	0
	血中塩化物減少	2	0.7	0	1	1	0
	血中塩化物増加	23	7.6	9	7	7	0
	血中コレステロール増加	4	1.3	2	1	1	0
	血中クレアチンホスホキナー ゼ増加	12	4.0	3	4	5	0
	血中乳酸脱水素酵素減少	2	0.7	1	0	1	0
	血中乳酸脱水素酵素増加	5	1.7	1	3	1	0
	血圧低下	2	0.7	1	1	0	0
	血中ナトリウム減少	5	1.7	0	4	1	0
	血中ナトリウム増加	1	0.3	0	1	0	0
	血中トリグリセリド増加	13	4.3	6	4	3	0
	血中尿素増加	2	0.7	1	0	1	0
	血中尿酸減少	2	0.7	2	0	0	0
	C－反応性蛋白増加	1	0.3	0	1	0	0
	色覚検査異常	1	0.3	0	1	0	0
	クレアチンホスホキナーゼ 減少	2	0.7	0	1	1	0
	心電図異常	1	0.3	0	1	0	0
	心電図S T部分上昇	1	0.3	0	0	1	0
	γ－グルタミルトランス フェラーゼ増加	26	8.6	11	10	5	0
	尿中ブドウ糖陽性	2	0.7	0	0	2	0

a) その用量範囲を経験した例数。

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	初回発現時用量			
				～ 200mg	200<～ 400mg	400<～ 600mg	600mg< ～
	対象例数 ^{a)}	303	—	303	250	125	2
	ヘマトクリット減少	7	2.3	3	3	1	0
	尿pH上昇	1	0.3	1	0	0	0
	血小板数減少	8	2.6	2	2	4	0
	総蛋白減少	4	1.3	1	2	1	0
	視力検査異常	3	1.0	0	2	1	0
	視野検査異常	4	1.3	0	4	0	0
	体重減少	90	29.7	18	47	25	0
	体重増加	1	0.3	0	1	0	0
	白血球数減少	16	5.3	5	6	5	0
	白血球数増加	10	3.3	2	6	2	0
	血中リン減少	17	5.6	9	5	3	0
	尿沈渣陽性	19	6.3	6	6	7	0
	血中リン増加	2	0.7	1	1	0	0
	好塩基球百分率増加	1	0.3	1	0	0	0
	好酸球百分率減少	4	1.3	1	2	1	0
	好酸球百分率増加	9	3.0	4	4	1	0
	好中球百分率減少	6	2.0	2	2	2	0
	好中球百分率増加	6	2.0	3	3	0	0
	単球百分率減少	1	0.3	1	0	0	0
	単球百分率増加	4	1.3	2	1	1	0
	リンパ球百分率減少	9	3.0	4	3	2	0
	リンパ球百分率増加	2	0.7	0	1	1	0
	尿潜血陽性	8	2.6	0	3	5	0
	尿中蛋白陽性	6	2.0	0	3	3	0
	尿中ウロビリן陽性	5	1.7	1	2	2	0
	抗痙攣剤濃度増加	13	4.3	6	7	0	0
	血中アルカリホスファターゼ増加	14	4.6	4	5	5	0
	喀痰検査	1	0.3	0	0	1	0
代謝および栄養障害	脱水	2	0.7	0	0	2	0
	高カリウム血症	2	0.7	1	0	1	0
	低カルシウム血症	3	1.0	2	1	0	0
	低クロール血症	1	0.3	0	1	0	0
	低カリウム血症	3	1.0	0	2	1	0
	低ナトリウム血症	1	0.3	0	1	0	0
	代謝性アシドーシス	6	2.0	0	2	4	0
	口渇	5	1.7	3	2	0	0
	代謝障害	1	0.3	0	0	1	0
	栄養障害	1	0.3	1	0	0	0
	食欲減退	4	1.3	1	1	2	0
	高脂血症	2	0.7	1	1	0	0
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	24	7.9	4	10	10	0
	関節炎	1	0.3	0	0	1	0
	背部痛	30	9.9	8	13	9	0
	胸壁痛	1	0.3	0	0	1	0
	筋膜炎	1	0.3	0	1	0	0
	出血性関節症	1	0.3	1	0	0	0
	関節拘縮	1	0.3	0	0	1	0
	限局性骨関節炎	1	0.3	0	0	1	0
	単関節炎	1	0.3	0	1	0	0
	筋力低下	1	0.3	1	0	0	0
	筋痛	8	2.6	4	4	0	0
	骨粗鬆症	1	0.3	0	0	1	0
	四肢痛	13	4.3	2	6	5	0

a) その用量範囲を経験した例数。

2.7.4 付録（付表 2.7）

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	初回発現時用量			
				～ 200mg	200<～ 400mg	400<～ 600mg	600mg< ～
	対象例数 ^{a)}	303	—	303	250	125	2
	関節周囲炎	6	2.0	2	1	3	0
	足底筋膜炎	1	0.3	0	0	1	0
	肩回旋筋腱板症候群	1	0.3	0	0	1	0
	重感	3	1.0	1	2	0	0
	腱障害	1	0.3	1	0	0	0
	殿部痛	1	0.3	0	1	0	0
	筋緊張	1	0.3	0	1	0	0
	筋骨格硬直	1	0.3	0	1	0	0
	四肢不快感	1	0.3	0	0	1	0
	椎間板障害	1	0.3	0	0	1	0
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)	胆道新生物	1	0.3	0	0	1	0
	膀胱癌	1	0.3	1	0	0	0
	乳癌	1	0.3	0	0	1	0
	肝の悪性新生物	1	0.3	0	0	1	0
	皮膚乳頭腫	1	0.3	0	1	0	0
	子宮平滑筋腫	1	0.3	0	0	1	0
神経系障害	無嗅覚	1	0.3	0	1	0	0
	失語症	5	1.7	0	4	1	0
	失調	1	0.3	0	1	0	0
	自律神経失調	1	0.3	0	0	1	0
	運動緩慢	4	1.3	0	3	1	0
	協調運動異常	1	0.3	0	1	0	0
	意識レベルの低下	1	0.3	0	0	1	0
	注意力障害	4	1.3	1	3	0	0
	浮動性めまい	65	21.5	24	30	11	0
	体位性めまい	17	5.6	5	10	2	0
	構語障害	4	1.3	3	1	0	0
	味覚異常	3	1.0	1	2	0	0
	構音障害	1	0.3	0	1	0	0
	発声障害	1	0.3	1	0	0	0
	ジストニー	1	0.3	1	0	0	0
	てんかん	6	2.0	1	3	2	0
	てんかんの前兆	1	0.3	0	0	1	0
	加速歩行	14	4.6	6	5	3	0
	頭痛	57	18.8	21	23	13	0
	不全片麻痺	1	0.3	0	0	1	0
	知覚過敏	1	0.3	1	0	0	0
	筋緊張亢進	10	3.3	3	4	3	0
	感覚減退	45	14.9	17	22	6	0
	味覚減退	1	0.3	0	1	0	0
	企図振戦	1	0.3	1	0	0	0
	判断力低下	2	0.7	2	0	0	0
	精神的機能障害	13	4.3	5	4	4	0
	不随意性筋収縮	1	0.3	0	1	0	0
	末梢性ニューロパシー	1	0.3	0	0	1	0
	眼振	5	1.7	2	2	1	0
	錯感覚	1	0.3	0	0	1	0
	麻痺	1	0.3	0	0	1	0
	坐骨神経痛	1	0.3	0	0	1	0
	感覚障害	4	1.3	1	1	2	0
	会話障害	8	2.6	3	5	0	0
	てんかん重積状態	1	0.3	0	0	1	0
	くも膜下出血	1	0.3	0	1	0	0

a) その用量範囲を経験した例数。

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	初回発現時用量			
				～	200<～	400<～	600mg<
				200mg	400mg	600mg	～
	対象例数 ^{a)}	303	—	303	250	125	2
	振戦	7	2.3	1	3	3	0
	計算力障害	8	2.6	0	4	4	0
	平衡障害	2	0.7	0	2	0	0
	肋間神経痛	3	1.0	1	2	0	0
	嗅覚減退	1	0.3	0	1	0	0
精神障害	激越	1	0.3	1	0	0	0
	無食欲および大食症候群	50	16.5	12	24	14	0
	不安	11	3.6	5	3	3	0
	無感情	1	0.3	1	0	0	0
	活動性低下	1	0.3	0	0	1	0
	妄想	6	2.0	3	2	1	0
	離人症	8	2.6	4	3	1	0
	抑うつ気分	8	2.6	2	6	0	0
	うつ病	10	3.3	2	5	3	0
	希死念慮を有するうつ病	1	0.3	0	1	0	0
	不快気分	1	0.3	1	0	0	0
	情動障害	1	0.3	1	0	0	0
	表出性言語障害	1	0.3	0	1	0	0
	幻覚	15	5.0	5	7	3	0
	幻味	1	0.3	1	0	0	0
	心気症	2	0.7	2	0	0	0
	軽躁	1	0.3	0	1	0	0
	関連念慮	4	1.3	1	2	1	0
	初期不眠症	1	0.3	0	0	1	0
	不眠症	28	9.2	6	13	9	0
	易刺激性	19	6.3	9	10	0	0
	自発発語の減少	2	0.7	0	2	0	0
	躁病	1	0.3	0	1	0	0
	記憶障害	11	3.6	3	8	0	0
	神経症	2	0.7	0	0	2	0
	悪夢	1	0.3	0	1	0	0
	強迫観念	1	0.3	1	0	0	0
	強迫性障害	1	0.3	0	1	0	0
	パニック障害	1	0.3	0	0	1	0
	記憶錯誤	1	0.3	0	1	0	0
	被害妄想	3	1.0	1	2	0	0
	人格障害	1	0.3	0	0	1	0
	傾眠	110	36.3	45	51	14	0
	自殺企図	1	0.3	1	0	0	0
	思考異常	2	0.7	0	2	0	0
	精神緩慢	5	1.7	2	1	2	0
	自傷行動	2	0.7	0	2	0	0
	妄想性障害、被害型	1	0.3	0	1	0	0
	感情不安定	2	0.7	1	0	1	0
	不安障害	1	0.3	0	0	1	0
	てんかん精神病	1	0.3	0	1	0	0
	精神障害	4	1.3	0	4	0	0
	精神症状	1	0.3	1	0	0	0
	適応障害	1	0.3	0	1	0	0
	精神病性障害	1	0.3	0	1	0	0
腎および尿路障害	膀胱痛	1	0.3	0	1	0	0
	尿管結石	1	0.3	0	0	1	0
	尿路結石	3	1.0	1	2	0	0
	膀胱炎	3	1.0	2	1	0	0

a) その用量範囲を経験した例数。

2.7.4 付録（付表 2.7）

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	初回発現時用量			
				～	200<～	400<～	600mg<
				200mg	400mg	600mg	～
	対象例数 ^{a)}	303	—	303	250	125	2
	慢性膀胱炎	1	0.3	0	0	1	0
	排尿困難	2	0.7	1	1	0	0
	血尿	3	1.0	0	1	2	0
	水腎症	1	0.3	0	0	1	0
	排尿異常	1	0.3	0	1	0	0
	尿意切迫	1	0.3	0	1	0	0
	腎結石症	5	1.7	0	1	4	0
	神経因性膀胱	1	0.3	0	0	1	0
	頻尿	4	1.3	2	2	0	0
	多尿	1	0.3	1	0	0	0
	尿失禁	5	1.7	1	2	2	0
	尿路感染	4	1.3	1	2	1	0
	残尿	2	0.7	1	1	0	0
生殖系および乳房障害	乳房痛	1	0.3	1	0	0	0
	月経困難症	7	2.3	1	5	1	0
	精巣上体炎	1	0.3	0	0	1	0
	不規則月経	4	1.3	1	3	0	0
	不正子宮出血	1	0.3	0	1	0	0
	頻発月経	1	0.3	1	0	0	0
	前立腺肥大	1	0.3	0	1	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	3	1.0	0	1	2	0
	咳嗽	18	5.9	5	7	6	0
	発声障害	1	0.3	0	1	0	0
	呼吸困難	4	1.3	3	0	1	0
	喀血	1	0.3	1	0	0	0
	過換気	1	0.3	1	0	0	0
	鼻茸	1	0.3	1	0	0	0
	咽頭炎	28	9.2	6	18	4	0
	咽頭不快感	1	0.3	0	1	0	0
	肺炎	1	0.3	1	0	0	0
	鼻炎	17	5.6	6	10	1	0
	アレルギー性鼻炎	16	5.3	4	8	4	0
	副鼻腔炎	4	1.3	1	3	0	0
	咽喉刺激感	1	0.3	0	1	0	0
	上気道感染	21	6.9	4	11	6	0
	咽頭紅斑	2	0.7	2	0	0	0
	痰貯留	3	1.0	0	1	2	0
皮膚および皮下組織障害	ざ瘡	6	2.0	1	4	1	0
	脱毛症	3	1.0	1	2	0	0
	無汗症	2	0.7	1	0	1	0
	面皰	3	1.0	0	2	1	0
	褥瘡性潰瘍	1	0.3	0	1	0	0
	皮膚囊腫	3	1.0	0	1	2	0
	皮膚炎	1	0.3	0	1	0	0
	アトピー性皮膚炎	4	1.3	1	1	2	0
	接触性皮膚炎	9	3.0	0	6	3	0
	剥脱性皮膚炎	1	0.3	1	0	0	0
	薬剤性皮膚炎	1	0.3	1	0	0	0
	皮膚乾燥	3	1.0	1	2	0	0
	発汗障害	1	0.3	0	0	1	0
	湿疹	13	4.3	3	7	3	0
	皮脂欠乏性湿疹	1	0.3	0	1	0	0
	紅斑	8	2.6	3	3	2	0
	発疹	4	1.3	1	1	2	0

a) その用量範囲を経験した例数。

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	初回発現時用量			
				～	200<～	400<～	600mg<
				200mg	400mg	600mg	～
	対象例数 ^{a)}	303	—	303	250	125	2
	毛包炎	1	0.3	0	0	1	0
	皮下出血	3	1.0	1	1	1	0
	紅色汗疹	3	1.0	1	1	1	0
	過角化	3	1.0	0	1	2	0
	多毛症	2	0.7	0	1	1	0
	嵌入爪	1	0.3	0	0	1	0
	間擦疹	1	0.3	0	1	0	0
	爪の障害	2	0.7	0	1	1	0
	寝汗	1	0.3	0	1	0	0
	そう痒症	10	3.3	3	5	2	0
	陰部そう痒症	1	0.3	0	1	0	0
	発疹	3	1.0	0	2	1	0
	そう痒性皮疹	1	0.3	0	1	0	0
	脂漏性皮膚炎	1	0.3	0	0	1	0
	ひび・あかぎれ	1	0.3	0	1	0	0
	皮膚潰瘍	1	0.3	0	1	0	0
	蕁麻疹	4	1.3	0	3	1	0
	乾皮症	1	0.3	0	1	0	0
	色素沈着障害	1	0.3	0	0	1	0
社会環境	タンニング	1	0.3	0	1	0	0
外科および内科処置	痔核手術	2	0.7	1	0	1	0
	脳手術	1	0.3	0	0	1	0
血管障害	鼻出血	7	2.3	0	3	4	0
	起立性低血圧	4	1.3	0	2	2	0
	末梢冷感	4	1.3	0	4	0	0
	点状出血	1	0.3	0	0	1	0
	末梢循環不良	1	0.3	0	0	1	0
	深部静脈血栓症	1	0.3	0	1	0	0

a) その用量範囲を経験した例数。

付表 2.8 基本語ごとの初回発現時用量別副作用発現頻度（国内）

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	初回発現時用量			
				～ 200mg	200<～ 400mg	400<～ 600mg	600mg< ～
	対象例数 ^{a)}	303	—	303	250	125	2
血液およびリンパ系障害	貧血	7	2.3	3	2	2	0
	白血球減少症	1	0.3	0	1	0	0
	紫斑	1	0.3	0	1	0	0
	血小板血症	1	0.3	0	1	0	0
心臓障害	期外収縮	1	0.3	0	0	1	0
	心筋虚血	1	0.3	1	0	0	0
	動悸	2	0.7	1	1	0	0
	心室性期外収縮	1	0.3	0	0	1	0
	ウォルフ・パーキンソン・ ホワイト症候群	1	0.3	0	1	0	0
耳および迷路障害	感音性難聴	1	0.3	0	1	0	0
	複聴	1	0.3	1	0	0	0
	耳痛	1	0.3	0	1	0	0
	聴覚障害	1	0.3	1	0	0	0
	耳閉感	1	0.3	0	1	0	0
	耳鳴	5	1.7	0	5	0	0
	聴力低下	1	0.3	0	1	0	0
眼障害	眼の異常感	6	2.0	0	6	0	0
	眼精疲労	2	0.7	0	2	0	0
	眼瞼痙攣	1	0.3	0	1	0	0
	白内障	1	0.3	0	1	0	0
	複視	18	5.9	3	11	4	0
	眼痛	4	1.3	1	2	1	0
	乾性角結膜炎	1	0.3	0	1	0	0
	涙液分泌低下	1	0.3	0	0	1	0
	羞明	2	0.7	1	1	0	0
	光視症	2	0.7	1	1	0	0
	視覚障害	3	1.0	1	1	1	0
	眼そう痒症	1	0.3	0	1	0	0
	両眼球運動障害	1	0.3	0	1	0	0
	眼瞼障害	1	0.3	0	1	0	0
胃腸障害	腹部膨満	3	1.0	1	2	0	0
	腹痛	15	5.0	2	11	2	0
	口唇炎	2	0.7	0	1	1	0
	便秘	10	3.3	2	7	1	0
	下痢	9	3.0	5	4	0	0
	腸炎	1	0.3	0	0	1	0
	胃ポリープ	1	0.3	0	0	1	0
	胃炎	2	0.7	0	1	1	0
	消化器不調	1	0.3	0	1	0	0
	歯肉出血	1	0.3	0	1	0	0
	歯肉腫脹	2	0.7	0	1	1	0
	舌炎	1	0.3	1	0	0	0
	悪心	11	3.6	8	3	0	0
	胃不快感	2	0.7	1	0	1	0
	嘔吐	6	2.0	2	1	3	0
	口の感覚鈍麻	4	1.3	3	1	0	0
全身障害および投与局所様態	無力症	6	2.0	2	2	2	0
	胸痛	5	1.7	1	3	1	0
	疲労	2	0.7	2	0	0	0
	熱感	3	1.0	0	3	0	0

a) その用量範囲を経験した例数。

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	初回発現時用量			
				～ 200mg	200<～ 400mg	400<～ 600mg	600mg< ～
	対象例数 ^{a)}	303	—	303	250	125	2
	足のもつれ	2	0.7	1	0	1	0
	倦怠感	29	9.6	15	13	1	0
	浮腫	1	0.3	0	1	0	0
	末梢性浮腫	4	1.3	0	3	1	0
	発熱	6	2.0	2	2	2	0
肝胆道系障害	胆管結石	1	0.3	1	0	0	0
	胆石症	3	1.0	0	2	1	0
	肝機能異常	1	0.3	1	0	0	0
感染症および寄生虫症	細菌尿	1	0.3	0	1	0	0
傷害、中毒および処置合併症	水疱	1	0.3	0	1	0	0
	足骨折	1	0.3	0	0	1	0
	手骨折	1	0.3	0	0	1	0
	熱射病	1	0.3	0	0	1	0
	皮膚裂傷	1	0.3	0	1	0	0
	腹部損傷	1	0.3	1	0	0	0
臨床検査	アラニン・アミノトランス フェラーゼ増加	4	1.3	1	2	1	0
	アルブミン・グロブリン比 増加	1	0.3	1	0	0	0
	アンモニア増加	5	1.7	1	2	2	0
	アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	4	1.3	1	3	0	0
	血中重炭酸塩減少	19	6.3	2	8	9	0
	血中塩化物異常	1	0.3	1	0	0	0
	血中塩化物減少	2	0.7	0	1	1	0
	血中塩化物増加	22	7.3	9	6	7	0
	血中コレステロール増加	4	1.3	2	1	1	0
	血中クレアチンホスホキナー ゼ増加	7	2.3	2	1	4	0
	血中尿酸減少	2	0.7	1	0	1	0
	血中尿酸増加	3	1.0	0	2	1	0
	血圧低下	1	0.3	1	0	0	0
	血中ナトリウム減少	3	1.0	0	2	1	0
	血中トリグリセリド増加	8	2.6	4	2	2	0
	血中尿素増加	1	0.3	1	0	0	0
	血中尿酸減少	2	0.7	2	0	0	0
	C－反応性蛋白増加	1	0.3	0	1	0	0
	色覚検査異常	1	0.3	0	1	0	0
	クレアチンホスホキナーゼ 減少	2	0.7	0	1	1	0
	心電図異常	1	0.3	0	1	0	0
	心電図ST部分上昇	1	0.3	0	0	1	0
	γ－グルタミルトランスフェ ラーゼ増加	24	7.9	11	8	5	0
	尿中ブドウ糖陽性	1	0.3	0	0	1	0
	ヘマトクリット減少	5	1.7	2	2	1	0
	尿pH上昇	1	0.3	1	0	0	0
	血小板数減少	6	2.0	2	1	3	0
	総蛋白減少	3	1.0	0	2	1	0
	視力検査異常	3	1.0	0	2	1	0
	視野検査異常	3	1.0	0	3	0	0
	体重減少	75	24.8	15	42	18	0
	体重増加	1	0.3	0	1	0	0
	白血球数減少	13	4.3	5	4	4	0

a) その用量範囲を経験した例数。

2.7.4 付録（付表 2.8）

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	初回発現時用量			
				～ 200mg	200<～ 400mg	400<～ 600mg	600mg< ～
	対象例数 ^{a)}	303	—	303	250	125	2
	白血球数増加	3	1.0	1	2	0	0
	血中リン減少	16	5.3	9	4	3	0
	尿沈渣陽性	14	4.6	4	4	6	0
	血中リン増加	2	0.7	1	1	0	0
	好塩基球百分率増加	1	0.3	1	0	0	0
	好酸球百分率減少	2	0.7	1	1	0	0
	好酸球百分率増加	6	2.0	2	3	1	0
	好中球百分率減少	6	2.0	2	2	2	0
	好中球百分率増加	3	1.0	2	1	0	0
	単球百分率減少	1	0.3	1	0	0	0
	単球百分率増加	2	0.7	2	0	0	0
	リンパ球百分率減少	4	1.3	3	1	0	0
	リンパ球百分率増加	2	0.7	0	1	1	0
	尿潜血陽性	7	2.3	0	2	5	0
	尿中蛋白陽性	5	1.7	0	2	3	0
	尿中ウロビリリン陽性	5	1.7	1	2	2	0
	抗痙攣剤濃度増加	13	4.3	6	7	0	0
	血中アルカリホスファターゼ増加	14	4.6	4	5	5	0
代謝および栄養障害	脱水	1	0.3	0	0	1	0
	高カリウム血症	2	0.7	1	0	1	0
	低カルシウム血症	3	1.0	2	1	0	0
	低クロール血症	1	0.3	0	1	0	0
	低カリウム血症	3	1.0	0	2	1	0
	低ナトリウム血症	1	0.3	0	1	0	0
	代謝性アシドーシス	6	2.0	0	2	4	0
	口渇	3	1.0	2	1	0	0
	代謝障害	1	0.3	0	0	1	0
	食欲減退	2	0.7	0	1	1	0
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	2	0.7	0	0	2	0
	背部痛	2	0.7	0	1	1	0
	関節拘縮	1	0.3	0	0	1	0
	筋力低下	1	0.3	1	0	0	0
	骨粗鬆症	1	0.3	0	0	1	0
	四肢痛	6	2.0	0	2	4	0
	足底筋膜炎	1	0.3	0	0	1	0
	重感	2	0.7	1	1	0	0
	筋骨格硬直	1	0.3	0	1	0	0
	椎間板障害	1	0.3	0	0	1	0
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)	胆道新生物	1	0.3	0	0	1	0
	子宮平滑筋腫	1	0.3	0	0	1	0
神経系障害	失語症	4	1.3	0	3	1	0
	失調	1	0.3	0	1	0	0
	運動緩慢	3	1.0	0	3	0	0
	協調運動異常	1	0.3	0	1	0	0
	意識レベルの低下	1	0.3	0	0	1	0
	注意力障害	1	0.3	1	0	0	0
	浮動性めまい	44	14.5	20	20	4	0
	体位性めまい	11	3.6	3	7	1	0
	構語障害	3	1.0	2	1	0	0
	味覚異常	2	0.7	0	2	0	0
	構音障害	1	0.3	0	1	0	0
	ジストニー	1	0.3	1	0	0	0

a) その用量範囲を経験した例数。

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	初回発現時用量			
				～ 200mg	200<～ 400mg	400<～ 600mg	600mg< ～
	対象例数 ^{a)}	303	—	303	250	125	2
精神障害	てんかん	2	0.7	0	1	1	0
	加速歩行	11	3.6	5	4	2	0
	頭痛	25	8.3	12	10	3	0
	不全片麻痺	1	0.3	0	0	1	0
	知覚過敏	1	0.3	1	0	0	0
	筋緊張亢進	4	1.3	2	2	0	0
	感覚減退	29	9.6	13	11	5	0
	味覚減退	1	0.3	0	1	0	0
	判断力低下	2	0.7	2	0	0	0
	精神的機能障害	9	3.0	4	4	1	0
	不随意性筋収縮	1	0.3	0	1	0	0
	末梢性ニューロパシー	1	0.3	0	0	1	0
	眼振	4	1.3	2	2	0	0
	錯感覚	1	0.3	0	0	1	0
	感覚障害	2	0.7	1	1	0	0
	会話障害	8	2.6	3	5	0	0
	くも膜下出血	1	0.3	0	1	0	0
	振戦	5	1.7	0	3	2	0
	計算力障害	7	2.3	0	3	4	0
	平衡障害	2	0.7	0	2	0	0
	激越	1	0.3	1	0	0	0
	無食慾および大食症候群	32	10.6	9	15	8	0
	不安	5	1.7	3	2	0	0
	無感情	1	0.3	1	0	0	0
	活動性低下	1	0.3	0	0	1	0
	妄想	2	0.7	2	0	0	0
	離人症	4	1.3	2	2	0	0
	抑うつ気分	6	2.0	1	5	0	0
	うつ病	7	2.3	2	4	1	0
	希死念慮を有するうつ病	1	0.3	0	1	0	0
	不快気分	1	0.3	1	0	0	0
	情動障害	1	0.3	1	0	0	0
	幻覚	6	2.0	3	3	0	0
	幻味	1	0.3	1	0	0	0
	心気症	1	0.3	1	0	0	0
	軽躁	1	0.3	0	1	0	0
	関連念慮	3	1.0	1	2	0	0
	初期不眠症	1	0.3	0	0	1	0
	不眠症	10	3.3	2	6	2	0
	易刺激性	15	5.0	8	7	0	0
	自発発語の減少	2	0.7	0	2	0	0
	躁病	1	0.3	0	1	0	0
	記憶障害	7	2.3	2	5	0	0
	悪夢	1	0.3	0	1	0	0
	強迫性障害	1	0.3	0	1	0	0
	記憶錯誤	1	0.3	0	1	0	0
	被害妄想	2	0.7	0	2	0	0
	人格障害	1	0.3	0	0	1	0
	傾眠	90	29.7	39	41	10	0
	自殺企図	1	0.3	1	0	0	0
	思考異常	2	0.7	0	2	0	0
	精神緩慢	4	1.3	2	1	1	0
	自傷行動	2	0.7	0	2	0	0
	妄想性障害、被害型	1	0.3	0	1	0	0

a) その用量範囲を経験した例数。

2.7.4 付録（付表 2.8）

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	初回発現時用量			
				～	200<～	400<～	600mg<
				200mg	400mg	600mg	～
	対象例数 ^{a)}	303	—	303	250	125	2
	感情不安定	1	0.3	1	0	0	0
	不安障害	1	0.3	0	0	1	0
	てんかん精神病	1	0.3	0	1	0	0
	精神障害	3	1.0	0	3	0	0
	精神症状	1	0.3	1	0	0	0
	適応障害	1	0.3	0	1	0	0
	精神病性障害	1	0.3	0	1	0	0
腎および尿路障害	膀胱痛	1	0.3	0	1	0	0
	尿管結石	1	0.3	0	0	1	0
	尿路結石	3	1.0	1	2	0	0
	血尿	2	0.7	0	1	1	0
	水腎症	1	0.3	0	0	1	0
	尿意切迫	1	0.3	0	1	0	0
	腎結石症	5	1.7	0	1	4	0
	頻尿	1	0.3	1	0	0	0
生殖系および乳房障害	月経困難症	2	0.7	1	1	0	0
	不規則月経	2	0.7	0	2	0	0
	頻発月経	1	0.3	1	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	1	0.3	0	1	0	0
	咳嗽	3	1.0	1	1	1	0
	発声障害	1	0.3	0	1	0	0
	呼吸困難	2	0.7	2	0	0	0
	過換気	1	0.3	1	0	0	0
	咽頭不快感	1	0.3	0	1	0	0
	鼻炎	1	0.3	0	1	0	0
	アレルギー性鼻炎	1	0.3	1	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	ざ瘡	1	0.3	0	1	0	0
	脱毛症	2	0.7	0	2	0	0
	無汗症	2	0.7	1	0	1	0
	アトピー性皮膚炎	1	0.3	0	0	1	0
	皮膚乾燥	1	0.3	0	1	0	0
	湿疹	4	1.3	0	4	0	0
	紅斑	1	0.3	0	0	1	0
	発疹	2	0.7	1	1	0	0
	多毛症	1	0.3	0	1	0	0
	爪の障害	1	0.3	0	1	0	0
	寝汗	1	0.3	0	1	0	0
	そう痒症	1	0.3	1	0	0	0
	蕁麻疹	1	0.3	0	1	0	0
血管障害	起立性低血圧	4	1.3	0	2	2	0
	末梢冷感	2	0.7	0	2	0	0
	深部静脈血栓症	1	0.3	0	1	0	0

a) その用量範囲を経験した例数。

付表 2.9 基本語ごとの有害事象発現頻度 (海外)

器官別大分類	基本語	YD		YE		YKT		YKP		海外全体 ^{a)}		
		発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	程度 中等 高度 度 ^{b)}
血液およびリンパ系障害	対象例数	136	—	143	—	215	—	70	—	349	—	—
	貧血	1	0.7	0	0.0	6	2.8	3	4.3	10	2.9	7 2 1
	凝血異常	1	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1 0 0
	白血球減少症	3	2.2	4	2.8	5	2.3	1	1.4	10	2.9	2 8 0
	リンパ節症	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1 0 0
	リンパ球減少症	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0 1 0
	好中球減少症	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0 1 0
	紫斑	0	0.0	0	0.0	1	0.5	1	1.4	2	0.6	2 0 0
	血小板血症	0	0.0	1	0.7	2	0.9	0	0.0	2	0.6	0 0 2
	血小板減少症	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0 1 0
心臓障害	狭心症	0	0.0	0	0.0	1	0.5	1	1.4	2	0.6	1 1 0
	不整脈	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0 1 0
	上室性不整脈	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0 1 0
	房室ブロック	0	0.0	0	0.0	2	0.9	0	0.0	2	0.6	2 0 0
	徐脈	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1 0 0
	脚ブロック	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1 0 0
	冠動脈疾患	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	0.3	0 1 0
	チアノーゼ	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1 0 0
	動悸	1	0.7	1	0.7	0	0.0	0	0.0	2	0.6	1 1 0
	頻脈	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1 0 0
先天性、家族性および遺伝性障害	皮膚奇形	0	0.0	0	0.0	4	1.9	0	0.0	4	1.1	3 1 0
	先天性動脈奇形	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	0.3	0 1 0
耳および迷路障害	耳の障害	1	0.7	3	2.1	13	6.0	4	5.7	19	5.4	10 7 2
	耳痛	1	0.7	3	2.1	6	2.8	2	2.9	12	3.4	9 3 0
	耳鳴	0	0.0	5	3.5	9	4.2	3	4.3	17	4.9	15 1 1
	聴力低下	0	0.0	2	1.4	24	11.2	8	11.4	33	9.5	23 9 1
内分泌障害	甲状腺腫	0	0.0	0	0.0	3	1.4	0	0.0	3	0.9	3 0 0
	甲状腺機能低下症	0	0.0	1	0.7	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0 1 0
眼障害	調節障害	1	0.7	1	0.7	4	1.9	2	2.9	8	2.3	7 1 0
	眼瞼炎	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1 0 0

a) 複数の試験にまたがる被験者の重複は排除する。

b) 「不明 (not reported)」を含む。

器官別大分類	基本語	YD		YE		YKT		YKP		海外全体 ^{a)}				
		発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	程度				
										中等	高度 ^{b)}			
対象例数		136	—	143	—	215	—	70	—	349	—	—	—	
眼障害 (つづき)	白内障	1	0.7	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1	0	0
	色盲	0	0.0	0	0.0	1	0.5	2	2.9	3	0.9	3	0	0
	結膜出血	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1	0	0
	結膜炎	0	0.0	1	0.7	8	3.7	2	2.9	11	3.2	5	5	1
	角膜混濁	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	0.3	1	0	0
	複視	15	11.0	30	21.0	56	26.0	16	22.9	98	28.1	54	35	9
	眼の障害	0	0.0	4	2.8	12	5.6	1	1.4	15	4.3	11	4	0
	眼痛	1	0.7	5	3.5	5	2.3	1	1.4	11	3.2	7	4	0
	虹彩炎	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0	1	0
	散瞳	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	0.3	1	0	0
	近視	0	0.0	1	0.7	0	0.0	1	1.4	2	0.6	1	0	1
	羞明	1	0.7	2	1.4	3	1.4	0	0.0	5	1.4	4	0	1
	網膜出血	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1	0	0
	網膜静脈血栓症	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0	1	0
	暗点	1	0.7	1	0.7	0	0.0	1	1.4	3	0.9	3	0	0
	斜視	0	0.0	2	1.4	0	0.0	1	1.4	3	0.9	3	0	0
	視覚障害	15	11.0	17	11.9	41	19.1	16	22.9	77	22.1	57	17	3
	角膜潰瘍	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1	0	0
	涙器障害	2	1.5	0	0.0	1	0.5	1	1.4	4	1.1	4	0	0
胃腸障害	腹痛	6	4.4	13	9.1	26	12.1	7	10.0	48	13.8	28	15	5
	肛門直腸障害	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1	0	0
	アフタ性口内炎	0	0.0	1	0.7	1	0.5	0	0.0	2	0.6	1	1	0
	便秘	7	5.1	5	3.5	18	8.4	4	5.7	30	8.6	18	8	4
	齲歯	0	0.0	2	1.4	2	0.9	1	1.4	5	1.4	2	3	0
	下痢	8	5.9	18	12.6	40	18.6	12	17.1	70	20.1	40	22	8
	憩室炎	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1	0	0
	口内乾燥	3	2.2	2	1.4	5	2.3	0	0.0	10	2.9	8	1	1
	十二指腸潰瘍	1	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0
	消化不良	10	7.4	8	5.6	20	9.3	9	12.9	43	12.3	29	12	2
	嚥下障害	0	0.0	1	0.7	1	0.5	1	1.4	3	0.9	2	1	0
	腸炎	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0	1	0
	鼓腸	0	0.0	2	1.4	4	1.9	2	2.9	8	2.3	5	3	0
a) 複数の試験にまたがる被験者の重複は排除する。														
b) 「不明 (not reported)」を含む。														

器官別大分類	基本語	YD		YE		YKT		YKP		海外全体 ^{a)}			
		発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	程度 中等 高度 ^{b)}	
対象例数		136	—	143	—	215	—	70	—	349	—	—	
胃腸障害 (つづき)	胃食道逆流性疾患	0	0.0	0	0.0	2	0.9	0	0.0	2	0.6	1	0
	胃腸炎	2	1.5	1	0.7	7	3.3	4	5.7	14	4.0	8	5
	胃腸障害	0	0.0	0	0.0	5	2.3	1	1.4	6	1.7	2	4
	歯肉出血	0	0.0	1	0.7	2	0.9	0	0.0	2	0.6	2	0
	歯肉増殖	1	0.7	0	0.0	2	0.9	3	4.3	5	1.4	1	2
	歯肉炎	1	0.7	1	0.7	6	2.8	1	1.4	8	2.3	3	5
	痔核	0	0.0	1	0.7	4	1.9	1	1.4	5	1.4	2	1
	口臭	1	0.7	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1	0
	しゃっくり	0	0.0	1	0.7	1	0.5	1	1.4	2	0.6	0	2
	腸管閉塞	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0	0
	メレナ	1	0.7	0	0.0	2	0.9	1	1.4	4	1.1	3	0
	悪心	20	14.7	21	14.7	30	14.0	18	25.7	77	22.1	42	30
	直腸出血	0	0.0	0	0.0	4	1.9	2	2.9	6	1.7	5	1
	唾液腺腫大	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	0.3	1	0
	流涎過多	0	0.0	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0
	口内炎	0	0.0	0	0.0	1	0.5	1	1.4	2	0.6	0	2
	舌浮腫	1	0.7	0	0.0	1	0.5	0	0.0	2	0.6	1	0
	歯の障害	0	0.0	2	1.4	8	3.7	2	2.9	12	3.4	7	3
	歯痛	0	0.0	3	2.1	13	6.0	3	4.3	18	5.2	10	7
	嘔吐	13	9.6	13	9.1	24	11.2	6	8.6	52	14.9	24	22
全身障害および投与局所状態	無力症	7	5.1	6	4.2	8	3.7	4	5.7	24	6.9	14	8
	胸痛	5	3.7	5	3.5	18	8.4	9	12.9	35	10.0	19	15
	死亡	0	0.0	0	0.0	2	0.9	0	0.0	2	0.6	0	2
	疲労	18	13.2	40	28.0	53	24.7	17	24.3	103	29.5	57	38
	治癒不良	1	0.7	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0	0
	インフルエンザ様疾患	5	3.7	4	2.8	26	12.1	13	18.6	46	13.2	24	20
	注射部位疼痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	0.3	1	0
	倦怠感	0	0.0	4	2.8	4	1.9	1	1.4	9	2.6	4	5
	浮腫	2	1.5	2	1.4	7	3.3	2	2.9	13	3.7	5	7
	末梢性浮腫	0	0.0	1	0.7	8	3.7	2	2.9	11	3.2	5	3
	疼痛	3	2.2	11	7.7	52	24.2	9	12.9	70	20.1	40	26
	発熱	4	2.9	3	2.1	18	8.4	11	15.7	34	9.7	16	16

a) 複数の試験にまたがる被験者の重複は排除する。
b) 「不明 (not reported)」を含む。

器官別大分類	基本語	YD		YE		YKT		YKP		海外全体 ^{a)}			
		発現 発現率		発現 発現率		発現 発現率		発現 発現率		発現 発現率	程度		
		例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)		軽度	中等 高度	
対象例数		136	—	143	—	215	—	70	—	349	—	—	—
全身障害および投与局所様態 (つづき)	悪寒	1	0.7	1	0.7	5	2.3	1	1.4	7	2.0	5	2
	治療効果増強	0	0.0	0	0.0	1	0.5	1	1.4	2	0.6	0	1
	胆嚢障害	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0	0
	肝機能異常	0	0.0	0	0.0	3	1.4	1	1.4	4	1.1	0	3
	肝炎	0	0.0	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1
免疫系障害	過敏症	1	0.7	5	3.5	8	3.7	2	2.9	13	3.7	11	1
	気管支炎	0	0.0	1	0.7	12	5.6	3	4.3	16	4.6	6	10
	カンジダ症	1	0.7	0	0.0	1	0.5	2	2.9	4	1.1	2	2
	蜂巣炎	0	0.0	0	0.0	2	0.9	0	0.0	2	0.6	1	1
	真菌感染	0	0.0	0	0.0	3	1.4	1	1.4	4	1.1	2	2
感染症および寄生虫症	単純ヘルペス	0	0.0	1	0.7	1	0.5	0	0.0	2	0.6	1	1
	帯状疱疹	0	0.0	0	0.0	2	0.9	0	0.0	2	0.6	0	2
	感染	0	0.0	3	2.1	4	1.9	1	1.4	8	2.3	5	2
	外耳炎	0	0.0	0	0.0	1	0.5	1	1.4	2	0.6	0	2
	中耳炎	0	0.0	0	0.0	5	2.3	1	1.4	6	1.7	2	3
	ウイルス感染	2	1.5	0	0.0	6	2.8	0	0.0	8	2.3	8	0
	細菌感染	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0	1
	損傷	19	14.0	17	11.9	81	37.7	30	42.9	126	36.1	40	67
	移植拒絶反応	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	0.3	0	1
	鼓膜穿孔	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1	0
臨床検査	アラニン・アミノトラ	1	0.7	1	0.7	0	0.0	0	0.0	2	0.6	1	1
	ンスフェラーゼ増加												
	アスパラギン酸アミノ	0	0.0	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1
	ランスフェラーゼ増加												
	血中尿素増加	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0	1
	薬物濃度増加	0	0.0	4	2.8	1	0.5	2	2.9	6	1.7	1	3
	心電図異常	0	0.0	0	0.0	2	0.9	2	2.9	4	1.1	3	1
	プロトロンビン量減少	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0	1
	体重減少	6	4.4	16	11.2	51	23.7	13	18.6	70	20.1	25	39
	体重増加	1	0.7	0	0.0	4	1.9	1	1.4	5	1.4	2	3
	尿検査異常	1	0.7	0	0.0	2	0.9	1	1.4	4	1.1	3	1
	アシドーシス	0	0.0	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0

a) 複数の試験にまたがる被験者の重複は排除する。

b) 「不明 (not reported)」を含む。

器官別大分類	基本語	YD		YE		YKT		YKP		海外全体 ^{a)}		
		発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	程度		
										軽度	中等 高度 ^{b)}	
代謝および栄養障害 (つづき)	対象例数	136	—	143	—	215	—	70	—	349	—	—
	脱水	0	0.0	1	0.7	1	0.5	1	1.4	3	0.9	1
	高コレステロール血症	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0
	高カリウム血症	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1
	低血糖症	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0
	低カリウム血症	0	0.0	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1
	低リン酸血症	1	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0
	低蛋白血症	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0
	鉄代謝障害	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0
	口渇	1	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1
	筋骨格系および結合組織障害	1	0.7	1	0.7	13	6.0	5	7.1	19	5.4	12
	関節痛	1	0.7	1	0.7	3	1.4	2	2.9	6	1.7	4
	背部痛	8	5.9	2	1.4	39	18.1	9	12.9	54	15.5	24
	骨障害	0	0.0	0	0.0	2	0.9	0	0.0	2	0.6	0
	滑液包炎	0	0.0	0	0.0	2	0.9	2	2.9	4	1.1	1
デュブイトラン拘縮	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0	
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)	筋萎縮	0	0.0	1	0.7	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0
	筋痙攣	0	0.0	0	0.0	3	1.4	1	1.4	4	1.1	3
	筋力低下	2	1.5	1	0.7	9	4.2	0	0.0	11	3.2	8
	筋痛	2	1.5	2	1.4	7	3.3	1	1.4	12	3.4	9
	四肢痛	3	2.2	4	2.8	22	10.2	4	5.7	31	8.9	16
	腱炎	0	0.0	2	1.4	1	0.5	1	1.4	3	0.9	2
	基底細胞癌	0	0.0	0	0.0	1	0.5	1	1.4	2	0.6	0
	結腸癌	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0
	新生物	0	0.0	0	0.0	2	0.9	0	0.0	2	0.6	1
	皮膚の新生物	0	0.0	0	0.0	2	0.9	0	0.0	2	0.6	2
	卵巣嚢胞	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	0.3	0
	味覚消失	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	0.3	1
	失行症	0	0.0	0	0.0	2	0.9	2	2.9	4	1.1	3
	失調	30	22.1	25	17.5	56	26.0	18	25.7	102	29.2	51
	前兆	0	0.0	1	0.7	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0
運動緩慢	1	0.7	2	1.4	4	1.9	3	4.3	9	2.6	6	

a) 複数の試験にまたがる被験者の重複は排除する。

b) 「不明 (not reported)」を含む。

器官別大分類	基本語	YD		YE		YKT		YKP		海外全体 ^{a)}				
		発現 発現率		発現 発現率		発現 発現率		発現 発現率		発現 発現率		程度 中等 高度 ^{b)}		
		例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)			
対象例数		136	—	143	—	215	—	70	—	349	—	—	—	
神経系障害 (つづき)	手根管症候群	0	0.0	0	0.0	2	0.9	1	1.4	3	0.9	3	0	0
	昏睡	0	0.0	0	0.0	2	0.9	0	0.0	2	0.6	0	0	2
	痙攣	2	1.5	4	2.8	17	7.9	8	11.4	30	8.6	5	16	9
	協調運動異常	8	5.9	5	3.5	17	7.9	8	11.4	38	10.9	29	9	0
	浮動性めまい	47	34.6	49	34.3	79	36.7	29	41.4	164	47.0	98	50	16
	味覚異常	2	1.5	11	7.7	5	2.3	2	2.9	16	4.6	8	6	2
	ジスキネジー	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	1.4	2	0.6	0	1	1
	発声障害	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1	0	0
	ジストニー	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	0.3	0	1	0
	脳症	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0	1	0
	眼瞼下垂	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	0.3	1	0	0
	便失禁	1	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0	1
	加速歩行	2	1.5	4	2.8	12	5.6	1	1.4	17	4.9	8	6	3
	頭痛	38	27.9	39	27.3	108	50.2	46	65.7	194	55.6	97	72	25
	知覚過敏	1	0.7	1	0.7	1	0.5	0	0.0	3	0.9	1	2	0
	運動過多	0	0.0	1	0.7	2	0.9	0	0.0	3	0.9	1	2	0
	反射亢進	0	0.0	1	0.7	2	0.9	1	1.4	4	1.1	2	1	1
	筋緊張亢進	0	0.0	4	2.8	9	4.2	1	1.4	13	3.7	9	4	0
	感覚減退	1	0.7	2	1.4	5	2.3	2	2.9	9	2.6	7	2	0
	運動低下	0	0.0	8	5.6	10	4.7	3	4.3	18	5.2	13	5	0
	反射減弱	1	0.7	1	0.7	4	1.9	3	4.3	7	2.0	5	1	1
	不随意性筋収縮	2	1.5	4	2.8	6	2.8	1	1.4	10	2.9	6	3	1
	ニューロパシー	0	0.0	3	2.1	7	3.3	2	2.9	10	2.9	8	2	0
	眼振	23	16.9	26	18.2	62	28.8	23	32.9	115	33.0	92	18	5
	錯覚	21	15.4	26	18.2	32	14.9	14	20.0	79	22.6	54	21	4
	麻痺	1	0.7	2	1.4	1	0.5	0	0.0	3	0.9	2	1	0
	嗅覚錯誤	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1	0	0
	感覚障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	0.3	1	0	0
	会話障害	18	13.2	26	18.2	36	16.7	11	15.7	81	23.2	57	20	4
	てんかん重積状態	0	0.0	2	1.4	1	0.5	0	0.0	3	0.9	1	2	0
	昏迷	1	0.7	2	1.4	5	2.3	1	1.4	9	2.6	5	3	1
	失神	2	1.5	0	0.0	4	1.9	0	0.0	5	1.4	2	3	0

a) 複数の試験にまたがる被験者の重複は排除する。

b) 「不明 (not reported)」を含む。

器官別大分類	基本語	YD		YE		YKT		YKP		海外全体 ^{a)}		
		発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	程度		
										中等	高度 ^{b)}	
対象例数		136	—	143	—	215	—	70	—	349	—	—
神経系障害 (つづき)	振戦	17	12.5	20	14.0	53	24.7	14	20.0	85	24.4	60
	上位運動ニューロンの病変	0	0.0	0	0.0	2	0.9	0	0.0	2	0.6	1
	回転性眩暈	2	1.5	4	2.8	4	1.9	2	2.9	11	3.2	6
	視野欠損	0	0.0	2	1.4	1	0.5	0	0.0	2	0.6	1
	異常な夢	1	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1
	感情障害	4	2.9	18	12.6	22	10.2	9	12.9	47	13.5	21
	攻撃性	3	2.2	5	3.5	5	2.3	2	2.9	15	4.3	2
	激越	6	4.4	7	4.9	7	3.3	5	7.1	22	6.3	9
	無食欲および大食症候群	7	5.1	18	12.6	26	12.1	14	20.0	59	16.9	35
	不安	4	2.9	15	10.5	14	6.5	7	10.0	37	10.6	15
	無感情	1	0.7	9	6.3	7	3.3	1	1.4	17	4.9	8
	神経性過食症	0	0.0	1	0.7	1	0.5	0	0.0	2	0.6	1
	錯乱状態	12	8.8	28	19.6	23	10.7	12	17.1	66	18.9	33
精神障害	転換性障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	0.3	1
	譫妄	0	0.0	0	0.0	2	0.9	0	0.0	2	0.6	0
	離人症	2	1.5	3	2.1	1	0.5	0	0.0	5	1.4	4
	うつ病	10	7.4	21	14.7	46	21.4	12	17.1	80	22.9	45
	注意力障害	6	4.4	19	13.3	22	10.2	8	11.4	48	13.8	28
	薬物依存	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	0.3	0
	多幸気分	0	0.0	5	3.5	3	1.4	1	1.4	7	2.0	3
	幻覚	2	1.5	5	3.5	7	3.3	0	0.0	12	3.4	3
	不眠症	5	3.7	12	8.4	19	8.8	11	15.7	45	12.9	28
	リビドー減退	1	0.7	0	0.0	2	0.9	1	1.4	3	0.9	1
	躁病	0	0.0	2	1.4	0	0.0	0	0.0	2	0.6	1
	記憶障害	17	12.5	18	12.6	58	27.0	15	21.4	88	25.2	42
	神経過敏	22	16.2	33	23.1	42	19.5	18	25.7	92	26.4	43
	妄想症	0	0.0	1	0.7	4	1.9	2	2.9	7	2.0	2
	人格障害	2	1.5	1	0.7	4	1.9	4	5.7	10	2.9	2
	精神運動制止遅滞	26	19.1	43	30.1	63	29.3	21	30.0	121	34.7	64
	睡眠障害	0	0.0	0	0.0	4	1.9	0	0.0	4	1.1	2
	睡眠時遊行症	1	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1
	傾眠	39	28.7	36	25.2	91	42.3	30	42.9	158	45.3	94

a) 複数の試験にまたがる被験者の重複は排除する。

b) 「不明 (not reported)」を含む。

器官別大分類	基本語	YD		YE		YKT		YKP		海外全体 ^{a)}		
		発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	程度		
										軽度	高度 ^{b)}	
精神障害 (つづき)	対象例数	136	—	143	—	215	—	70	—	349	—	—
	自殺企図	0	0.0	1	0.7	5	2.3	0	0.0	6	1.7	1
	感情不安定	3	2.2	4	2.8	6	2.8	5	7.1	14	4.0	8
	認知障害	7	5.1	10	7.0	21	9.8	5	7.1	35	10.0	12
	コミュニケーション障害	12	8.8	18	12.6	20	9.3	12	17.1	53	15.2	28
	勃起不全	1	0.7	5	3.5	10	4.7	1	1.4	15	4.3	4
	精神病的障害	1	0.7	0	0.0	1	0.5	1	1.4	3	0.9	1
	膀胱炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	0.3	1
	排尿困難	1	0.7	0	0.0	5	2.3	0	0.0	6	1.7	2
	血尿	4	2.9	0	0.0	7	3.3	1	1.4	11	3.2	5
腎および尿路障害	腎結石症	0	0.0	0	0.0	7	3.3	1	1.4	8	2.3	1
	乏尿	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1
	頻尿	3	2.2	1	0.7	9	4.2	2	2.9	13	3.7	9
	多尿	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0
	膿尿	0	0.0	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1
	腎臓痛	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1
	尿道障害	0	0.0	0	0.0	1	0.5	1	1.4	2	0.6	1
	尿失禁	2	1.5	1	0.7	4	1.9	2	2.9	9	2.6	5
	尿閉	0	0.0	0	0.0	2	0.9	1	1.4	3	0.9	1
	尿路感染	2	1.5	1	0.7	15	7.0	5	7.1	23	6.6	8
生殖系および乳房障害	乳房分泌	0	0.0	1	0.7	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1
	乳房痛	1	0.7	0	0.0	2	0.9	0	0.0	3	0.9	3
	月経困難症	2	1.5	0	0.0	4	1.9	2	2.9	8	2.3	3
	射精障害	0	0.0	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1
	乳腺炎	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1
	月経障害	1	0.7	0	0.0	1	0.5	1	1.4	3	0.9	1
	不正子宮出血	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1
	骨盤内炎症性疾患	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	0.3	0
	前立腺障害	2	1.5	0	0.0	0	0.0	2	2.9	4	1.1	2
	子宮出血	0	0.0	0	0.0	1	0.5	1	1.4	2	0.6	2
性器分泌物	陰出血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	0.3	0
	陰炎	0	0.0	0	0.0	2	0.9	2	2.9	4	1.1	2
	性器分泌物	0	0.0	1	0.7	0	0.0	1	1.4	2	0.6	0

a) 複数の試験にまたがる被験者の重複は排除する。

b) 「不明 (not reported)」を含む。

器官別大分類	基本語	YD		YE		YKT		YKP		海外全体 ^{a)}					
		発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	程度 中等 高度 ^{b)}			
対象例数		136	—	143	—	215	—	70	—	349	—	—			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	1	0.7	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0	1	0	
	気管支痙攣	0	0.0	2	1.4	0	0.0	0	0.0	2	0.6	2	0	0	
	咳嗽	2	1.5	7	4.9	31	14.4	12	17.1	50	14.3	27	22	1	
	呼吸困難	2	1.5	8	5.6	7	3.3	0	0.0	14	4.0	11	3	0	
	咯血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	0.3	0	1	0	
	咽頭炎	5	3.7	5	3.5	17	7.9	7	10.0	32	9.2	19	12	1	
	肺炎	0	0.0	2	1.4	8	3.7	2	2.9	12	3.4	3	7	2	
	肺臓炎	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1	0	0	
	呼吸障害	1	0.7	1	0.7	1	0.5	0	0.0	3	0.9	3	0	0	
	鼻炎	12	8.8	10	7.0	41	19.1	17	24.3	71	20.3	53	17	1	
	副鼻腔炎	7	5.1	7	4.9	31	14.4	13	18.6	50	14.3	26	17	7	
	上気道感染	17	12.5	17	11.9	91	42.3	29	41.4	134	38.4	74	52	8	
	皮膚および皮下組織障害	ざ瘡	0	0.0	1	0.7	6	2.8	4	5.7	10	2.9	5	4	1
		脱毛症	1	0.7	1	0.7	7	3.3	3	4.3	11	3.2	8	3	0
		血管神経性浮腫	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1	0	0
		無汗症	0	0.0	2	1.4	1	0.5	0	0.0	2	0.6	1	1	0
		肝斑	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0	1	0
皮膚炎		0	0.0	0	0.0	4	1.9	3	4.3	7	2.0	1	5	1	
皮膚乾燥		0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	0.3	1	0	0	
湿疹		0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1	0	0	
紅斑		1	0.7	0	0.0	1	0.5	0	0.0	2	0.6	1	1	0	
顔面浮腫		0	0.0	1	0.7	2	0.9	0	0.0	3	0.9	3	0	0	
毛包炎		0	0.0	1	0.7	5	2.3	2	2.9	7	2.0	6	1	0	
皮膚真菌感染		0	0.0	0	0.0	3	1.4	1	1.4	4	1.1	3	1	0	
多汗症		2	1.5	0	0.0	2	0.9	0	0.0	4	1.1	3	1	0	
過角化		0	0.0	0	0.0	1	0.5	2	2.9	3	0.9	3	0	0	
爪の障害		1	0.7	1	0.7	4	1.9	1	1.4	7	2.0	4	2	1	
光線過敏性反応		2	1.5	1	0.7	0	0.0	1	1.4	4	1.1	0	3	1	
そう痒症		2	1.5	7	4.9	5	2.3	4	5.7	15	4.3	10	5	0	
陰部そう痒症		0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	0.3	0	1	0	
発疹		5	3.7	6	4.2	14	6.5	8	11.4	29	8.3	23	4	2	
脂漏		0	0.0	1	0.7	0	0.0	1	1.4	2	0.6	2	0	0	

a) 複数の試験にまたがる被験者の重複は排除する。

b) 「不明 (not reported)」を含む。

器官別大分類	基本語	YD		YE		YKT		YKP		海外全体 ^{a)}					
		発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	程度 中等 高度 ^{b)}			
対象例数		136	—	143	—	215	—	70	—	349	—	—	—		
皮膚および皮下組織障害 (つづき)	皮膚萎縮	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1	0	0	
	皮膚変色	0	0.0	0	0.0	2	0.9	0	0.0	2	0.6	2	0	0	
	皮膚障害	1	0.7	1	0.7	8	3.7	4	5.7	14	4.0	8	6	0	
	皮膚小結節	0	0.0	1	0.7	2	0.9	0	0.0	2	0.6	1	1	0	
	皮膚異常臭	2	1.5	0	0.0	2	0.9	0	0.0	2	0.6	1	0	1	
	皮膚潰瘍	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0	1	0	
	蕁麻疹	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0	1	0	
	血管障害	動脈硬化症	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0	1	0
		脳血管障害	1	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0	0
		鼻出血	3	2.2	1	0.7	4	1.9	1	1.4	8	2.3	8	0	0
		潮紅	0	0.0	1	0.7	1	0.5	0	0.0	2	0.6	2	0	0
		血腫	0	0.0	0	0.0	3	1.4	0	0.0	3	0.9	2	1	0
		高血圧	0	0.0	3	2.1	3	1.4	1	1.4	6	1.7	2	4	0
低血圧		1	0.7	1	0.7	0	0.0	0	0.0	2	0.6	1	1	0	
静脈炎		0	0.0	0	0.0	1	0.5	1	1.4	2	0.6	2	0	0	
肺塞栓症		0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0	0	1	
毛細血管拡張症		0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1	0	0	
血管痙攣		0	0.0	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	0	
静脈障害		0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1	0	0	
深部静脈血栓症		0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0	1	0	
ほてり	3	2.2	2	1.4	0	0.0	2	2.9	7	2.0	5	2	0		

a) 複数の試験にまたがる被験者の重複は排除する。

b) 「不明 (not reported)」を含む。

付表 2.10 基本語ごとの副作用発現頻度 (海外)

器官別大分類	基本語	YD		YE		YKT		YKP		海外全体 ^{a)}				
		発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	程度				
										中等	高度 ^{b)}			
	対象例数	136	—	143	—	215	—	70	—	349	—	—	—	
血液およびリンパ系障害	貧血	1	0.7	0	0.0	4	1.9	3	4.3	8	2.3	5	2	
	凝血異常	1	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0	
	白血球減少症	3	2.2	4	2.8	4	1.9	1	1.4	10	2.9	2	8	
	リンパ節症	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1	0	
	リンパ球減少症	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0	1	
	好中球減少症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	0.3	1	0	
	紫斑	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	0.3	1	0	
	血小板血症	0	0.0	1	0.7	2	0.9	0	0.0	2	0.6	0	2	
	血小板減少症	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0	1	
心臓障害	狭心症	0	0.0	0	0.0	1	0.5	1	1.4	2	0.6	1	1	
	上室性不整脈	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0	1	
	房室ブロック	0	0.0	0	0.0	2	0.9	0	0.0	2	0.6	2	0	
	徐脈	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1	0	
	脚ブロック	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1	0	
	動悸	1	0.7	1	0.7	0	0.0	0	0.0	2	0.6	1	1	
	頻脈	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1	0	
	耳および迷路障害	耳の障害	0	0.0	3	2.1	4	1.9	1	1.4	7	2.0	4	3
		耳痛	1	0.7	0	0.0	1	0.5	0	0.0	2	0.6	2	0
耳鳴		0	0.0	4	2.8	7	3.3	3	4.3	14	4.0	12	1	
聴力低下		0	0.0	2	1.4	21	9.8	6	8.6	28	8.0	18	9	
内分泌障害	甲状腺腫	0	0.0	0	0.0	3	1.4	0	0.0	3	0.9	3	0	
	甲状腺機能低下症	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0	1	
眼障害	調節障害	0	0.0	1	0.7	4	1.9	2	2.9	7	2.0	6	1	
	眼瞼炎	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1	0	
	白内障	1	0.7	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1	0	
	色盲	0	0.0	0	0.0	1	0.5	2	2.9	3	0.9	3	0	
	結膜炎	0	0.0	1	0.7	1	0.5	1	1.4	3	0.9	1	1	
	角膜混濁	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	0.3	1	0	
	複視	12	8.8	29	20.3	47	21.9	16	22.9	89	25.5	50	30	

a) 複数の試験にまたがる被験者の重複は排除する。

b) 「不明(not reported)」を含む。

器官別大分類	基本語	YD		YE		YKT		YKP		海外全体 ^{a)}				
		発現 発現率 例数 (%)		発現 発現率 例数 (%)		発現 発現率 例数 (%)		発現 発現率 例数 (%)		発現 発現率 例数 (%)	程度			
								軽度	中等		高度 ^{b)}			
対象例数		136	—	143	—	215	—	70	—	349	—	—	—	
眼障害 (つづき)	眼の障害	0	0.0	4	2.8	8	3.7	0	0.0	10	2.9	7	3	
	眼痛	1	0.7	3	2.1	5	2.3	0	0.0	8	2.3	4	4	
	虹彩炎	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0	1	
	散瞳	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	0.3	1	0	
	近視	0	0.0	1	0.7	0	0.0	1	1.4	2	0.6	1	0	
	羞明	1	0.7	2	1.4	3	1.4	0	0.0	5	1.4	4	0	
	網膜静脈血栓症	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0	1	
	暗点	1	0.7	1	0.7	0	0.0	1	1.4	3	0.9	3	0	
	斜視	0	0.0	2	1.4	0	0.0	0	0.0	2	0.6	2	0	
	視覚障害	14	10.3	15	10.5	37	17.2	14	20.0	70	20.1	52	16	
	涙器障害	2	1.5	0	0.0	0	0.0	1	1.4	3	0.9	3	0	
	胃腸障害	腹痛	3	2.2	10	7.0	19	8.8	6	8.6	36	10.3	19	14
		肛門直腸障害	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1	0
		アフタ性口内炎	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1	0
		便秘	6	4.4	3	2.1	7	3.3	2	2.9	15	4.3	10	4
		齲歯	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	0.3	1	0
		下痢	3	2.2	14	9.8	27	12.6	7	10.0	45	12.9	22	18
		憩室炎	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1	0
		口内乾燥	3	2.2	2	1.4	3	1.4	0	0.0	8	2.3	6	1
消化不良		6	4.4	8	5.6	15	7.0	6	8.6	31	8.9	20	10	
嚥下障害		0	0.0	1	0.7	0	0.0	1	1.4	2	0.6	2	0	
腸炎		0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0	1	
鼓腸		0	0.0	1	0.7	2	0.9	1	1.4	4	1.1	1	3	
胃食道逆流性疾患		0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1	0	
胃腸炎		0	0.0	1	0.7	5	2.3	1	1.4	7	2.0	4	2	
胃腸障害		0	0.0	0	0.0	1	0.5	1	1.4	2	0.6	1	1	
歯肉出血		0	0.0	1	0.7	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1	0	
歯肉増殖		0	0.0	0	0.0	1	0.5	3	4.3	4	1.1	1	2	
歯肉炎		1	0.7	0	0.0	2	0.9	1	1.4	4	1.1	3	1	
痔核		0	0.0	1	0.7	2	0.9	1	1.4	3	0.9	0	2	
口臭	1	0.7	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1	0		
しゃっくり	0	0.0	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0		

a) 複数の試験にまたがる被験者の重複は排除する。

b) 「不明 (not reported)」を含む。

器官別大分類	基本語	YD		YE		YKT		YKP		海外全体 ^{a)}				
		発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	程度				
										軽度	中等	高度 ^{b)}		
対象例数														
胃腸障害 (つづき)	メレナ	136	—	143	—	215	—	70	—	349	—	—	—	
	悪心	16	11.8	20	14.0	24	11.2	14	20.0	63	18.1	35	23	
	直腸出血	0	0.0	0	0.0	3	1.4	0	0.0	3	0.9	2	1	
	唾液腺腫大	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	0.3	1	0	
	流涎過多	0	0.0	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0	
	口内炎	0	0.0	0	0.0	1	0.5	1	1.4	2	0.6	0	2	
	舌浮腫	1	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0	
	歯の障害	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0	1	
	歯痛	0	0.0	1	0.7	2	0.9	1	1.4	3	0.9	2	1	
	嘔吐	9	6.6	8	5.6	15	7.0	4	5.7	32	9.2	16	12	
	全身障害および投与局所様態	無力症	7	5.1	5	3.5	7	3.3	2	2.9	20	5.7	10	8
		胸痛	4	2.9	3	2.1	8	3.7	6	8.6	19	5.4	12	6
		死亡	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0	0
		疲労	16	11.8	40	28.0	45	20.9	17	24.3	98	28.1	54	36
治癒不良		0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0	0	
インフルエンザ様疾患		1	0.7	1	0.7	3	1.4	1	1.4	6	1.7	3	3	
倦怠感		0	0.0	3	2.1	3	1.4	1	1.4	7	2.0	4	3	
浮腫		1	0.7	2	1.4	4	1.9	2	2.9	9	2.6	1	1	
末梢性浮腫		0	0.0	1	0.7	3	1.4	1	1.4	5	1.4	3	2	
疼痛		0	0.0	7	4.9	16	7.4	5	7.1	26	7.4	15	11	
発熱		1	0.7	2	1.4	4	1.9	7	10.0	14	4.0	7	5	
悪寒		0	0.0	1	0.7	3	1.4	1	1.4	5	1.4	3	2	
治療効果増強		0	0.0	0	0.0	1	0.5	1	1.4	2	0.6	0	1	
肝胆道系障害		胆嚢障害	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0	0
	肝機能異常	0	0.0	0	0.0	3	1.4	0	0.0	3	0.9	0	3	
免疫系障害	過敏症	0	0.0	1	0.7	2	0.9	1	1.4	4	1.1	4	0	
	気管支炎	0	0.0	0	0.0	3	1.4	1	1.4	4	1.1	0	4	
感染症および寄生虫症	蜂巣炎	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1	0	
	真菌感染	0	0.0	0	0.0	2	0.9	0	0.0	2	0.6	1	1	
	带状疱疹	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0	1	
	感染	0	0.0	1	0.7	0	0.0	1	1.4	2	0.6	1	1	
	中耳炎	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0	1	

a) 複数の試験にまたがる被験者の重複は排除する。

b) 「不明 (not reported)」を含む。

器官別大分類	基本語	YD		YE		YKT		YKP		海外全体 ^{a)}				
		発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	程度				
										軽度	高度			
対象例数 136 — 143 — 215 — 70 — 349 — — —														
感染症および寄生虫症(つづき) ウイルス感染	傷害	4	2.9	4	2.8	28	13.0	8	11.4	42	12.0	19	21	
	移植拒絶反応	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	0.3	0	1	
	アラニン・アミノトラ	1	0.7	1	0.7	0	0.0	0	0.0	2	0.6	1	1	
	ンスフェラーゼ増加													
	アスパラギン酸アミノト	0	0.0	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	
	ランスフェラーゼ増加													
	血中尿素増加	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0	1	
	薬物濃度増加	0	0.0	3	2.1	1	0.5	1	1.4	4	1.1	1	2	
	心電図異常	0	0.0	0	0.0	2	0.9	2	2.9	4	1.1	3	1	
	体重減少	5	3.7	15	10.5	48	22.3	13	18.6	67	19.2	24	37	
	体重増加	1	0.7	0	0.0	3	1.4	1	1.4	4	1.1	2	2	
	尿検査異常	1	0.7	0	0.0	2	0.9	0	0.0	3	0.9	2	1	
	代謝および栄養障害	アシドーシス	0	0.0	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0
		脱水	0	0.0	1	0.7	0	0.0	1	1.4	2	0.6	0	1
		高コレステロール血症	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0	1
低血糖症		0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0	1	
低カリウム血症		0	0.0	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0	
鉄代謝障害		0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0	1	
口渇		1	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0	
筋骨格系および結合組織障害		関節痛	0	0.0	1	0.7	4	1.9	1	1.4	6	1.7	2	4
		関節炎	1	0.7	0	0.0	1	0.5	2	2.9	3	0.9	2	0
		背部痛	2	1.5	0	0.0	13	6.0	4	5.7	19	5.4	8	7
		骨障害	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0	1
		筋痙攣	0	0.0	0	0.0	3	1.4	0	0.0	3	0.9	2	1
		筋力低下	0	0.0	0	0.0	6	2.8	0	0.0	6	1.7	3	2
		筋痛	1	0.7	0	0.0	1	0.5	0	0.0	2	0.6	1	1
		四肢痛	0	0.0	3	2.1	6	2.8	1	1.4	10	2.9	5	4
	腱炎	0	0.0	1	0.7	1	0.5	1	1.4	2	0.6	1	1	
	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)	基底細胞癌	0	0.0	0	0.0	1	0.5	1	1.4	2	0.6	0	1
		結腸癌	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0	1

a) 複数の試験にまたがる被験者の重複は排除する。

b) 「不明(not reported)」を含む。

器官別大分類	基本語	YD		YE		YKT		YKP		海外全体 ^{a)}		
		発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	程度 中等 高度 ^{b)}
神経系障害	対象例数	136	—	143	—	215	—	70	—	349	—	—
	味覚消失	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	0.3	1
	失行症	0	0.0	0	0.0	2	0.9	2	2.9	4	1.1	3
	失調	28	20.6	24	16.8	52	24.2	15	21.4	94	26.9	47
	前兆	0	0.0	1	0.7	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0
	運動緩慢	1	0.7	2	1.4	4	1.9	3	4.3	9	2.6	6
	昏睡	0	0.0	0	0.0	2	0.9	0	0.0	2	0.6	0
	痙攣	2	1.5	3	2.1	14	6.5	6	8.6	24	6.9	4
	協調運動異常	7	5.1	5	3.5	14	6.5	6	8.6	32	9.2	24
	浮動性めまい	42	30.9	46	32.2	68	31.6	28	40.0	153	43.8	93
	味覚異常	2	1.5	11	7.7	5	2.3	2	2.9	16	4.6	8
	ジスキネジー	1	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0
	ジストニー	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	0.3	0
	脳症	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0
	眼瞼下垂	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	0.3	1
	便失禁	1	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0
	加速歩行	1	0.7	4	2.8	11	5.1	1	1.4	15	4.3	6
	頭痛	26	19.1	33	23.1	63	29.3	33	47.1	131	37.5	63
	知覚過敏	1	0.7	1	0.7	1	0.5	0	0.0	3	0.9	1
	運動過多	0	0.0	1	0.7	2	0.9	0	0.0	3	0.9	1
	反射亢進	0	0.0	1	0.7	2	0.9	1	1.4	4	1.1	2
	筋緊張亢進	0	0.0	1	0.7	5	2.3	1	1.4	7	2.0	7
	感覚減退	0	0.0	2	1.4	5	2.3	1	1.4	7	2.0	5
	運動低下	0	0.0	6	4.2	9	4.2	2	2.9	15	4.3	11
	反射減弱	1	0.7	1	0.7	4	1.9	3	4.3	7	2.0	5
	不随意性筋収縮	1	0.7	2	1.4	4	1.9	0	0.0	6	1.7	4
	ニューロパシー	0	0.0	3	2.1	5	2.3	2	2.9	9	2.6	7
	眼振	21	15.4	23	16.1	57	26.5	18	25.7	101	28.9	79
	錯感覚	19	14.0	25	17.5	28	13.0	14	20.0	75	21.5	54
	麻痺	0	0.0	2	1.4	1	0.5	0	0.0	3	0.9	2
	会話障害	18	13.2	25	17.5	34	15.8	11	15.7	78	22.3	54
	てんかん重積状態	0	0.0	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1
	昏迷	1	0.7	2	1.4	4	1.9	1	1.4	8	2.3	4

a) 複数の試験にまたがる被験者の重複は排除する。

b) 「不明 (not reported)」を含む。

器官別大分類	基本語	YD		YE		YKT		YKP		海外全体 ^{a)}		
		発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	程度 中等 高度 ^{b)}
神経系障害 (つづき)	対象例数	136	—	143	—	215	—	70	—	349	—	—
	失神	2	1.5	0	0.0	3	1.4	0	0.0	4	1.1	1
	振戦	16	11.8	17	11.9	52	24.2	13	18.6	81	23.2	58
	上位運動ニューロンの病変	0	0.0	0	0.0	2	0.9	0	0.0	2	0.6	1
	回転性眩暈	2	1.5	4	2.8	3	1.4	1	1.4	9	2.6	4
精神障害	視野欠損	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0
	異常な夢	1	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1
	感情障害	4	2.9	18	12.6	21	9.8	9	12.9	46	13.2	20
	攻撃性	3	2.2	5	3.5	5	2.3	2	2.9	15	4.3	2
	激越	6	4.4	7	4.9	6	2.8	4	5.7	20	5.7	8
	無食欲および大食症候群	4	2.9	17	11.9	22	10.2	12	17.1	51	14.6	28
	不安	2	1.5	13	9.1	12	5.6	5	7.1	30	8.6	13
	無感情	1	0.7	9	6.3	6	2.8	1	1.4	16	4.6	7
	神経性過食症	0	0.0	1	0.7	1	0.5	0	0.0	2	0.6	1
	錯乱状態	12	8.8	27	18.9	20	9.3	12	17.1	62	17.8	31
	譫妄	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0
	離人症	1	0.7	3	2.1	1	0.5	0	0.0	4	1.1	3
	うつ病	10	7.4	20	14.0	41	19.1	12	17.1	75	21.5	43
	注意力障害	6	4.4	19	13.3	20	9.3	8	11.4	47	13.5	29
	多幸気分	0	0.0	5	3.5	3	1.4	1	1.4	7	2.0	3
	幻覚	2	1.5	5	3.5	5	2.3	0	0.0	10	2.9	2
	不眠症	3	2.2	10	7.0	16	7.4	10	14.3	39	11.2	24
	リビドー減退	1	0.7	0	0.0	2	0.9	1	1.4	3	0.9	1
	躁病	0	0.0	2	1.4	0	0.0	0	0.0	2	0.6	1
	記憶障害	16	11.8	18	12.6	57	26.5	14	20.0	86	24.6	41
	神経過敏	20	14.7	33	23.1	38	17.7	17	24.3	90	25.8	42
	妄想症	0	0.0	1	0.7	4	1.9	2	2.9	7	2.0	2
	人格障害	1	0.7	1	0.7	4	1.9	4	5.7	9	2.6	2
	精神運動制止遅滞	25	18.4	42	29.4	61	28.4	20	28.6	116	33.2	59
	睡眠障害	0	0.0	0	0.0	3	1.4	0	0.0	3	0.9	1
	睡眠時遊行症	1	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1
	傾眠	37	27.2	32	22.4	84	39.1	30	42.9	150	43.0	93
	自殺企図	0	0.0	1	0.7	5	2.3	0	0.0	6	1.7	1

a) 複数の試験にまたがる被験者の重複は排除する。

b) 「不明 (not reported)」を含む。

器官別大分類	基本語	YD		YE		YKT		YKP		海外全体 ^{a)}				
		発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	程度 中等 高度 ^{b)}		
精神障害 (つづき)	対象例数	136	—	143	—	215	—	70	—	349	—	—	—	
	感情不安定	3	2.2	4	2.8	4	1.9	5	7.1	12	3.4	6	4	
	認知障害	7	5.1	10	7.0	20	9.3	5	7.1	35	10.0	12	18	
	コミュニケーション障害	12	8.8	17	11.9	18	8.4	12	17.1	50	14.3	25	20	
	勃起不全	1	0.7	5	3.5	10	4.7	1	1.4	15	4.3	4	7	
	精神病的障害	0	0.0	0	0.0	1	0.5	1	1.4	2	0.6	0	0	
	排尿困難	1	0.7	0	0.0	4	1.9	0	0.0	5	1.4	2	2	
	血尿	4	2.9	0	0.0	5	2.3	1	1.4	10	2.9	4	3	
	腎結石症	0	0.0	0	0.0	7	3.3	1	1.4	8	2.3	1	4	
	乏尿	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1	0	
腎および尿路障害	頻尿	3	2.2	1	0.7	6	2.8	1	1.4	10	2.9	6	4	
	多尿	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0	1	
	腎臓痛	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1	0	
	尿失禁	2	1.5	1	0.7	1	0.5	1	1.4	5	1.4	4	0	
	尿閉	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0	1	
	尿路感染	1	0.7	0	0.0	2	0.9	1	1.4	4	1.1	0	2	
	生殖系および乳房障害	乳房分泌	0	0.0	1	0.7	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1	0
		乳房痛	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1	0
		月経困難症	1	0.7	0	0.0	1	0.5	0	0.0	2	0.6	1	0
		射精障害	0	0.0	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0
乳腺炎		0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1	0	
月経障害		1	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	1	
前立腺障害		1	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	0	
子宮出血		0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	0.3	1	0	
膣出血		0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	0.3	0	1	
膣炎		0	0.0	0	0.0	1	0.5	2	2.9	3	0.9	1	2	
呼吸器、胸部および縦隔障害	性器分泌物	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	0.3	0	1	
	咳嗽	0	0.0	0	0.0	9	4.2	4	5.7	13	3.7	3	10	
	呼吸困難	1	0.7	8	5.6	5	2.3	0	0.0	11	3.2	8	3	
	咯血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	0.3	0	1	
	咽頭炎	1	0.7	1	0.7	6	2.8	1	1.4	9	2.6	4	5	
	肺炎	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0	1	
呼吸障害	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1	0		

a) 複数の試験にまたがる被験者の重複は排除する。

b) 「不明 (not reported)」を含む。

器官別大分類	基本語	YD		YE		YKT		YKP		海外全体 ^{a)}		
		発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	程度		
										中等	高度 ^{b)}	
対象例数		136	—	143	—	215	—	70	—	349	—	—
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (つづき)	鼻炎	3	2.2	1	0.7	10	4.7	5	7.1	18	5.2	3
	副鼻腔炎	0	0.0	1	0.7	5	2.3	4	5.7	10	2.9	5
	上気道感染	3	2.2	3	2.1	14	6.5	5	7.1	22	6.3	9
	ざ瘡	0	0.0	0	0.0	5	2.3	3	4.3	8	2.3	5
	脱毛症	0	0.0	1	0.7	6	2.8	3	4.3	10	2.9	7
	血管神経性浮腫	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1
	無汗症	0	0.0	2	1.4	1	0.5	0	0.0	2	0.6	1
	肝斑	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0
	皮膚炎	0	0.0	0	0.0	2	0.9	0	0.0	2	0.6	1
	湿疹	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1
	紅斑	1	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0
	顔面浮腫	0	0.0	1	0.7	1	0.5	0	0.0	2	0.6	2
	毛包炎	0	0.0	1	0.7	3	1.4	1	1.4	4	1.1	4
	皮膚真菌感染	0	0.0	0	0.0	3	1.4	1	1.4	4	1.1	3
	多汗症	2	1.5	0	0.0	1	0.5	0	0.0	3	0.9	2
	爪の障害	0	0.0	1	0.7	3	1.4	1	1.4	5	1.4	2
	光線過敏性反応	2	1.5	1	0.7	0	0.0	1	1.4	4	1.1	0
	そう痒症	1	0.7	7	4.9	5	2.3	3	4.3	13	3.7	9
	発疹	1	0.7	5	3.5	6	2.8	5	7.1	16	4.6	13
	脂漏	0	0.0	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1
皮膚変色	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1	
皮膚障害	0	0.0	1	0.7	6	2.8	0	0.0	7	2.0	3	
皮膚小結節	0	0.0	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	1	
皮膚異常臭	2	1.5	0	0.0	2	0.9	0	0.0	2	0.6	1	
血管障害	動脈硬化症	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0
	鼻出血	2	1.5	1	0.7	3	1.4	1	1.4	7	2.0	7
	潮紅	0	0.0	1	0.7	1	0.5	0	0.0	2	0.6	2
	血腫	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1
	高血圧	0	0.0	3	2.1	1	0.5	0	0.0	3	0.9	0
	低血圧	1	0.7	1	0.7	0	0.0	0	0.0	2	0.6	1
	静脈炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	0.3	1
	肺塞栓症	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	0

a) 複数の試験にまたがる被験者の重複は排除する。

b) 「不明 (not reported)」を含む。

器官別大分類	基本語	YD		YE		YKT		YKP		海外全体 ^{a)}		
		発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	程度 ^{b)}
												中等 度
血管障害 (つづき)	対象例数	136	—	143	—	215	—	70	—	349	—	—
	血管痙攣	0	0.0	1	0.7	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0
	静脈障害 (ぼてり)	0	0.0	0	0.0	1	0.5	0	0.0	1	0.3	1
		2	1.5	1	0.7	0	0.0	1	1.4	4	1.1	3
												1
												0

a) 複数の試験にまたがる被験者の重複は排除する。
b) 「不明 (not reported)」を含む。

付表 2.11 基本語ごとの高度な有害事象発現頻度（海外）

器官別大分類	基本語	発現 例数 ^{a)}	発現率 (%)
	対象例数	349	—
血液およびリンパ系障害	貧血	1	0.3
	血小板血症	2	0.6
耳および迷路障害	耳の障害	2	0.6
	耳鳴	1	0.3
	聴力低下	1	0.3
眼障害	結膜炎	1	0.3
	複視	9	2.6
	近視	1	0.3
	羞明	1	0.3
	視覚障害	3	0.9
胃腸障害	腹痛	5	1.4
	便秘	4	1.1
	下痢	8	2.3
	口内乾燥	1	0.3
	消化不良	2	0.6
	胃腸炎	1	0.3
	歯肉増殖	2	0.6
	痔核	1	0.3
	腸管閉塞	1	0.3
	メレナ	1	0.3
	悪心	5	1.4
	舌浮腫	1	0.3
	歯の障害	2	0.6
	歯痛	1	0.3
	嘔吐	6	1.7
全身障害および投与局所様態	無力症	2	0.6
	胸痛	1	0.3
	死亡	2	0.6
	疲労	8	2.3
	治癒不良	1	0.3
	インフルエンザ様疾患	2	0.6
	浮腫	1	0.3
	末梢性浮腫	3	0.9
	疼痛	4	1.1
	発熱	2	0.6
	治療効果増強	1	0.3
肝胆道系障害	胆嚢障害	1	0.3
	肝機能異常	1	0.3
免疫系障害	過敏症	1	0.3
感染症および寄生虫症	感染	1	0.3
	中耳炎	1	0.3
傷害、中毒および処置合併症	損傷	19	5.4
臨床検査	薬物濃度増加	2	0.6
	体重減少	6	1.7
代謝および栄養障害	脱水	1	0.3
	高コレステロール血症	1	0.3
	鉄代謝障害	1	0.3
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	1	0.3
	関節炎	1	0.3
	背部痛	6	1.7
	骨障害	1	0.3
	滑液包炎	1	0.3

a) 「不明(not reported)」を含む。

器官別大分類	基本語	発現 例数 ^{a)}	発現率 (%)
	対象例数	349	—
筋骨格系および結合組織障害（つづき）	筋力低下	1	0.3
	四肢痛	3	0.9
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）	基底細胞癌	1	0.3
	結腸癌	1	0.3
	新生物	1	0.3
神経系障害	失調	15	4.3
	昏睡	2	0.6
	痙攣	9	2.6
	浮動性めまい	16	4.6
	味覚異常	2	0.6
	ジスキネジー	1	0.3
	便失禁	1	0.3
	加速歩行	3	0.9
	頭痛	25	7.2
	反射亢進	1	0.3
	反射減弱	1	0.3
	不随意性筋収縮	1	0.3
	眼振	5	1.4
	錯感覚	4	1.1
	会話障害	4	1.1
	昏迷	1	0.3
	振戦	7	2.0
	回転性眩暈	1	0.3
精神障害	感情障害	4	1.1
	攻撃性	6	1.7
	激越	5	1.4
	無食欲および大食症候群	3	0.9
	不安	4	1.1
	錯乱状態	13	3.7
	譫妄	1	0.3
	うつ病	7	2.0
	注意力障害	4	1.1
	薬物依存	1	0.3
	多幸気分	1	0.3
	幻覚	4	1.1
	不眠症	1	0.3
	記憶障害	5	1.4
	神経過敏	11	3.2
	妄想症	3	0.9
	人格障害	3	0.9
	精神運動制止遅滞	13	3.7
	傾眠	18	5.2
	自殺企図	4	1.1
	感情不安定	2	0.6
	認知障害	5	1.4
	コミュニケーション障害	5	1.4
	勃起不全	4	1.1
	精神病性障害	2	0.6
腎および尿路障害	排尿困難	1	0.3
	血尿	3	0.9
	腎結石症	3	0.9
	尿失禁	2	0.6
	尿路感染	3	0.9
生殖系および乳房障害	月経困難症	1	0.3

a) 「不明(not reported)」を含む。

2.7.4 付録（付表 2.11）

器官別大分類	基本語	発現 例数 ^{a)}	発現率 (%)
	対象例数	349	—
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	1	0.3
	咽頭炎	1	0.3
	肺炎	2	0.6
	鼻炎	1	0.3
	副鼻腔炎	7	2.0
	上気道感染	8	2.3
皮膚および皮下組織障害	ざ瘡	1	0.3
	皮膚炎	1	0.3
	爪の障害	1	0.3
	光線過敏性反応	1	0.3
	発疹	2	0.6
	皮膚異常臭	1	0.3
血管障害	肺塞栓症	1	0.3

a) 「不明(not reported)」を含む。

付表 2.12 基本語ごとの高度な副作用発現頻度（海外）

器官別大分類	基本語	発現 例数 ^{a)}	発現率 (%)
	対象例数	349	—
血液およびリンパ系障害	貧血	1	0.3
	血小板血症	2	0.6
耳および迷路障害	耳鳴	1	0.3
	聴力低下	1	0.3
眼障害	結膜炎	1	0.3
	複視	9	2.6
	近視	1	0.3
	羞明	1	0.3
	視覚障害	2	0.6
胃腸障害	腹痛	3	0.9
	便秘	1	0.3
	下痢	5	1.4
	口内乾燥	1	0.3
	消化不良	1	0.3
	胃腸炎	1	0.3
	歯肉増殖	1	0.3
	痔核	1	0.3
	メレナ	1	0.3
	悪心	5	1.4
	嘔吐	4	1.1
全身障害および投与局所様態	無力症	2	0.6
	胸痛	1	0.3
	死亡	1	0.3
	疲労	8	2.3
	治癒不良	1	0.3
	浮腫	1	0.3
	発熱	2	0.6
	治療効果増強	1	0.3
肝胆道系障害	胆嚢障害	1	0.3
傷害、中毒および処置合併症	損傷	2	0.6
臨床検査	薬物濃度増加	1	0.3
	体重減少	6	1.7
代謝および栄養障害	脱水	1	0.3
	高コレステロール血症	1	0.3
	鉄代謝障害	1	0.3
筋骨格系および結合組織障害	関節炎	1	0.3
	背部痛	4	1.1
	骨障害	1	0.3
	筋力低下	1	0.3
	四肢痛	1	0.3
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）	基底細胞癌	1	0.3
	結腸癌	1	0.3
神経系障害	失調	14	4.0
	昏睡	2	0.6
	痙攣	9	2.6
	浮動性めまい	15	4.3
	味覚異常	2	0.6
	ジスキネジー	1	0.3
	便失禁	1	0.3
	加速歩行	3	0.9
	頭痛	19	5.4

a) 「不明(not reported)」を含む。

器官別大分類	基本語	発現 例数 ^{a)}	発現率 (%)
	対象例数	349	—
神経系障害（つづき）	反射亢進	1	0.3
	反射減弱	1	0.3
	不随意性筋収縮	1	0.3
	眼振	5	1.4
	錯感覚	4	1.1
	会話障害	4	1.1
	昏迷	1	0.3
	振戦	6	1.7
	回転性眩暈	1	0.3
精神障害	感情障害	4	1.1
	攻撃性	6	1.7
	激越	5	1.4
	無食欲および大食症候群	3	0.9
	不安	3	0.9
	錯乱状態	12	3.4
	譫妄	1	0.3
	うつ病	6	1.7
	注意力障害	3	0.9
	多幸気分	1	0.3
	幻覚	4	1.1
	記憶障害	5	1.4
	神経過敏	11	3.2
	妄想症	3	0.9
	人格障害	2	0.6
	精神運動制止遅滞	11	3.2
	傾眠	13	3.7
	自殺企図	4	1.1
	感情不安定	2	0.6
	認知障害	5	1.4
	コミュニケーション障害	5	1.4
	勃起不全	4	1.1
	精神病性障害	2	0.6
腎および尿路障害	排尿困難	1	0.3
	血尿	3	0.9
	腎結石症	3	0.9
	尿失禁	1	0.3
	尿路感染	2	0.6
生殖系および乳房障害	月経困難症	1	0.3
皮膚および皮下組織障害	爪の障害	1	0.3
	光線過敏性反応	1	0.3
	発疹	1	0.3
	皮膚異常臭	1	0.3
血管障害	肺塞栓症	1	0.3

a) 「不明(not reported)」を含む。

付表 2.13 基本語ごとの有害事象の発現時期 (海外)

器官別大分類	基本語	発現 発現率		発現日 day ^{a)}												
		例数	(%)	1D	2D-7D	1M-1M	6M-6M	1Y-1Y	2Y-2Y							
				349	—	349	346	340	326	272	223	158				
対象例数 ^{b)}		349	—	349	346	340	326	272	223	158						
血液およびリンパ系障害	貧血	10	2.9	0	0	0	3	2	4	1						
	凝血異常	1	0.3	0	0	1	0	0	0	0						
	白血球減少症	10	2.9	0	1	4	3	1	1	0						
	リンパ節症	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0						
	リンパ球減少症	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0						
	好中球減少症	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0						
	紫斑	2	0.6	0	0	0	1	1	0	0						
	血小板血症	2	0.6	0	0	0	1	0	1	0						
	血小板減少症	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0						
	心臓障害	狭心症	2	0.6	0	0	0	1	0	1	0					
不整脈		1	0.3	0	0	0	0	1	0	0						
上室性不整脈		1	0.3	0	0	0	1	0	0	0						
房室ブロック		2	0.6	0	0	0	0	2	0	0						
徐脈		1	0.3	0	0	0	1	0	0	0						
脚ブロック		1	0.3	0	0	0	0	0	0	1						
冠動脈疾患		1	0.3	0	0	0	0	0	1	0						
チアノーゼ		1	0.3	0	0	0	0	1	0	0						
動悸		2	0.6	0	0	1	1	0	0	0						
頻脈		1	0.3	0	0	0	1	0	0	0						
先天性、家族性および遺伝性障害	皮膚奇形	4	1.1	0	0	0	0	1	2	1						
	先天性動脈奇形	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0						
耳および迷路障害	耳の障害	19	5.4	0	1	2	3	3	6	4						
	耳痛	12	3.4	0	1	2	2	4	2	1						
	耳鳴	17	4.9	0	1	3	4	3	5	1						
	聴力低下	33	9.5	1	0	1	13	9	5	4						
内分泌障害	甲状腺腫	3	0.9	0	0	0	0	1	1	1						
	甲状腺機能低下症	1	0.3	0	0	1	0	0	0	0						
眼障害	調節障害	8	2.3	0	1	1	1	2	3	0						
	眼瞼炎	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0						
	白内障	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0						

day : 発現日 - 投与開始日 +1

a) 1D : day=1、2D-7D : 2 ≤ day ≤ 7、1M-6M : 31 ≤ day ≤ 182、6M-12M : 183 ≤ day ≤ 365、1Y-2Y : 366 ≤ day ≤ 730、2Y- : day ≥ 731

b) 投与日数 (day : 投与終了日 - 投与開始日 +1) がその期間にかかった例数

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現日 day ^{a)}											
				1D	2D- 7D	1W- 1M	1M- 6M	6M- 12M	1Y- 2Y	2Y-					
対象例数 ^{b)}		349	—	349	346	340	326	272	223	158					
眼障害 (つづき)	色盲	3	0.9	0	0	0	1	1	0	1					
	結膜出血	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0					
	結膜炎	11	3.2	0	0	0	3	5	1	2					
	角膜混濁	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0					
	複視	98	28.1	3	7	19	34	17	17	1					
	眼の障害	15	4.3	0	2	1	1	6	4	1					
	眼痛	11	3.2	1	0	1	5	2	1	1					
	虹彩炎	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0					
	散瞳	1	0.3	0	1	0	0	0	0	0					
	近視	2	0.6	1	0	0	0	1	0	0					
	羞明	5	1.4	1	0	0	2	1	1	0					
	網膜出血	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0					
	網膜静脈血栓症	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0					
	暗点	3	0.9	0	0	2	1	0	0	0					
	斜視	3	0.9	1	0	1	1	0	0	0					
	視覚障害	77	22.1	1	3	13	33	15	9	3					
	角膜潰瘍	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0					
	涙器障害	4	1.1	0	0	2	0	1	1	0					
胃腸障害	腹痛	48	13.8	2	1	9	18	5	9	4					
	肛門直腸障害	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0					
	アフタ性口内炎	2	0.6	0	1	0	0	1	0	0					
	便秘	30	8.6	1	0	5	10	6	7	1					
	齦歯	5	1.4	0	0	1	3	0	0	1					
	下痢	70	20.1	1	2	15	21	15	13	3					
	憩室炎	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1					
	口内乾燥	10	2.9	0	1	3	2	3	1	0					
	十二指腸潰瘍	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0					
	消化不良	43	12.3	2	5	5	12	8	7	4					
	嚥下障害	3	0.9	0	0	1	1	0	1	0					
	腸炎	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0					
	鼓腸	8	2.3	0	0	2	3	2	1	0					
	胃食道逆流性疾患	2	0.6	0	0	0	0	1	0	1					
	胃腸炎	14	4.0	0	0	0	4	3	6	1					
	day : 発現日 - 投与開始日 +1														
	a) 1D : day=1、2D-7D : 2≦day≦7、1W-1M : 8≦day≦30、1M-6M : 31≦day≦182、6M-12M : 183≦day≦365、1Y-2Y : 366≦day≦730、2Y- : day≧731														
	b) 投与日数 (day : 投与終了日 - 投与開始日 +1) がその期間にかかった例数														

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現日day ^{a)}															
				1D	2D- 7D	1W- 1M	1M- 6M	6M- 12M	1Y- 2Y	2Y-									
				対象例数 ^{b)}							349	—	349	346	340	326	272	223	158
胃腸障害 (つづき)	胃腸障害	6	1.7	0	0	0	0	0	2	3	1								
	歯肉出血	2	0.6	0	0	1	0	1	0	1	0	0							
	歯肉増殖	5	1.4	0	0	0	2	0	0	3	0								
	歯肉炎	8	2.3	1	0	0	3	3	0	1	0	1							
	痔核	5	1.4	0	0	0	2	1	1	1	1	1							
	口臭	1	0.3	0	0	1	0	0	0	0	0	0							
	しゃっくり	2	0.6	0	0	1	1	0	0	0	0	0							
	腸管閉塞	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1	0	0							
	メレナ	4	1.1	0	0	0	3	0	1	0	1	0							
	悪心	77	22.1	6	10	21	25	4	10	1	1								
	直腸出血	6	1.7	0	0	0	0	5	0	1	0	0							
	唾液腺腫大	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0	0							
	流涎過多	1	0.3	0	0	1	0	0	0	0	0	0							
	口内炎	2	0.6	0	0	0	1	1	0	0	0	0							
	舌浮腫	2	0.6	0	1	0	0	0	0	0	0	0							
	歯の障害	12	3.4	0	1	0	2	2	3	4	3								
	歯痛	18	5.2	0	1	0	4	6	4	3									
	嘔吐	52	14.9	2	1	11	19	7	9	3									
全身障害および投与局所状態	無力症	24	6.9	3	1	4	7	3	4	2									
	胸痛	35	10.0	0	2	5	6	10	7	5									
	死亡	2	0.6	0	0	0	1	0	1	0									
	疲労	103	29.5	4	19	28	27	14	5	6									
	治癒不良	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0									
	インフルエンザ様疾患	46	13.2	0	1	3	11	7	13	11									
	注射部位疼痛	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0									
	倦怠感	9	2.6	0	0	2	2	1	2	2									
	浮腫	13	3.7	0	1	3	0	1	2	6									
	末梢性浮腫	11	3.2	0	0	2	1	2	4	2									
	疼痛	70	20.1	1	2	7	12	18	20	10									
	発熱	34	9.7	0	3	3	8	7	11	2									
	悪寒	7	2.0	0	0	1	2	4	0	0									
	治療効果増強	2	0.6	0	0	0	0	1	1	0									
	肝胆道系障害	胆嚢障害	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0								
		day : 発現日 - 投与開始日+1 a) 1D : day=1、2D-7D : 2≦day≦7、1W-1M : 8≦day≦30、1M-6M : 31≦day≦182、6M-12M : 183≦day≦365、1Y-2Y : 366≦day≦730、2Y- : day≧731 b) 投与日数(day : 投与終了日 - 投与開始日+1)がその期間にかかった例数																	

day : 発現日 - 投与開始日 +1
a) 1D : day=1, 2D-7D : 2 ≤ day ≤ 7, 1W-1M : 8 ≤ day ≤ 30, 1M-6M : 31 ≤ day ≤ 182, 6M-12M : 183 ≤ day ≤ 365, 1Y-2Y : 366 ≤ day ≤ 730, 2Y- : day ≥ 731
b) 投与日数 (day : 投与終了日 - 投与開始日 +1) がその期間にかかった例数

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現日day ^{a)}											
				1D	2D- 7D	1W- 1M	1M- 6M	6M- 12M	1Y- 2Y	2Y-					
				対象例数 ^{b)}											
肝胆道系障害 (つづき)	肝機能異常	349	—	349	346	340	326	272	223	158					
	肝炎	4	1.1	0	0	0	1	1	2	0					
免疫系障害	肝炎	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0					
	過敏症	13	3.7	1	2	2	3	2	2	1					
感染症および寄生虫症	気管支炎	16	4.6	0	0	0	1	3	9	3					
	カンジダ症	4	1.1	0	0	1	1	0	1	1					
	蜂巣炎	2	0.6	0	0	0	0	0	0	2					
	真菌感染	4	1.1	0	0	0	0	1	3	0					
	単純ヘルペス	2	0.6	0	0	0	1	0	0	1					
	带状疱疹	2	0.6	0	0	0	0	0	1	1					
	感染	8	2.3	0	0	1	4	0	3	0					
	外耳炎	2	0.6	0	0	0	1	0	1	0					
	中耳炎	6	1.7	0	0	1	1	1	2	1					
	ウイルス感染	8	2.3	0	0	0	2	1	3	2					
	細菌感染	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1					
	傷害、中毒および処置合併症	損傷	126	36.1	3	2	16	36	27	24	18				
		移植拒絶反応	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0				
		鼓膜穿孔	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0				
		アラニン・アミノトラン スフェラーゼ増加	2	0.6	0	0	1	1	0	0	0				
臨床検査	アスパラギン酸アミノト ランスフェラーゼ増加	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0					
	血中尿素増加	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0					
	薬物濃度増加	6	1.7	0	0	1	3	0	2	0					
	心電図異常	4	1.1	1	0	0	0	0	2	1					
	プロトロンビン量減少	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0					
	体重減少	70	20.1	3	1	8	25	18	10	5					
	体重増加	5	1.4	0	0	0	2	0	0	3					
	尿検査異常	4	1.1	0	0	0	2	0	2	0					
	代謝および栄養障害	アシドーシス	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0				
		脱水	3	0.9	0	0	1	1	0	1	0				
		高コレステロール血症	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0				
		高カリウム血症	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0				
低血糖症		1	0.3	0	0	0	0	0	1	0					
day：発現日－投与開始日+1															
a) 1D：day=1、2D-7D：2≦day≦7、1W-1M：8≦day≦30、1M-6M：31≦day≦182、6M-12M：183≦day≦365、1Y-2Y：366≦day≦730、2Y-：day≧731															

day : 発現日 - 投与開始日 +1

a) 1D : day=1, 2D-7D : 2 ≤ day ≤ 7, 1W-1M : 8 ≤ day ≤ 30, 1M-6M : 31 ≤ day ≤ 182, 6M-12M : 183 ≤ day ≤ 365, 1Y-2Y : 366 ≤ day ≤ 730, 2Y- : day ≥ 731

b) 投与日数 (day : 投与終了日 - 投与開始日 +1) がその期間にかかった例数

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現日day ^{a)}													
				1D	2D- 7D	1W- 1M	1M- 6M	6M- 12M	1Y- 2Y	2Y-							
				対象例数 ^{b)}							349	—	349	346	340	326	272
代謝および栄養障害 (つづき)	低カリウム血症	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	低リン酸血症	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	低蛋白血症	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	鉄代謝障害	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	口渇	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	関節痛	19	5.4	0	0	1	5	4	5	4	5	4	5	4	5	4	4
	関節炎	6	1.7	0	0	1	1	1	1	0	3	8	20	12	8	3	3
	背部痛	54	15.5	1	3	2	8	20	12	8	20	12	8	20	12	8	8
	骨障害	2	0.6	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1
	滑液包炎	4	1.1	0	0	1	0	2	0	1	0	2	0	1	0	1	1
	デュブイトラン拘縮	1	0.3	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	筋萎縮	1	0.3	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	筋痙攣	4	1.1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	筋力低下	11	3.2	0	0	1	2	4	2	4	2	4	2	2	2	2	2
	筋痛	12	3.4	0	1	0	7	2	0	7	2	0	2	0	2	0	2
	四肢痛	31	8.9	0	3	2	7	9	6	4	6	4	6	4	6	4	4
腱炎	3	0.9	0	0	0	2	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	
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)	基底細胞癌	2	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
	結腸癌	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	新生物	2	0.6	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0
	皮膚の新生物	2	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1
	卵巣嚢胞	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	味覚消失	1	0.3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	失行症	4	1.1	0	1	0	0	0	2	1	0	2	1	0	0	0	0
	失調	102	29.2	5	9	31	30	11	11	11	5	11	5	11	5	5	5
	前兆	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	運動緩慢	9	2.6	1	1	1	4	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1
	手根管症候群	3	0.9	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	昏睡	2	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
	痙攣	30	8.6	1	0	2	6	13	6	13	6	13	6	2	0	2	0
	協調運動異常	38	10.9	4	2	9	6	8	6	8	6	8	6	3	3	3	3
	浮動性めまい	164	47.0	20	28	48	36	14	10	10	8	14	10	8	8	8	8
	神経系障害	基底細胞癌	2	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
結腸癌		1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
新生物		2	0.6	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0
皮膚の新生物		2	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1
卵巣嚢胞		1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
味覚消失		1	0.3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
失行症		4	1.1	0	1	0	0	0	2	1	0	2	1	0	0	0	0
失調		102	29.2	5	9	31	30	11	11	11	5	11	5	11	5	5	5
前兆		1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
運動緩慢		9	2.6	1	1	1	4	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1
手根管症候群		3	0.9	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
昏睡		2	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
痙攣		30	8.6	1	0	2	6	13	6	13	6	13	6	2	0	2	0
協調運動異常		38	10.9	4	2	9	6	8	6	8	6	8	6	3	3	3	3
浮動性めまい		164	47.0	20	28	48	36	14	10	10	8	14	10	8	8	8	8

day : 発現日 - 投与開始日 + 1

a) 1D : day=1, 2D-7D : 2≤day≤7, 1W-1M : 8≤day≤30, 1M-6M : 31≤day≤182, 6M-12M : 183≤day≤365, 1Y-2Y : 366≤day≤730, 2Y- : day≥731

b) 投与日数 (day : 投与終了日 - 投与開始日 + 1) がその期間にかかった例数

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現日day ^{a)}											
				1D	2D- 7D	1W- 1M	1M- 6M	6M- 12M	1Y- 2Y	2Y-					
				349	—	349	346	340	326	272	223	158			
神経系障害 (つづき)	対象例数 ^{b)}	349	—	349	346	340	326	272	223	158					
	味覚異常	16	4.6	2	5	6	1	2	0	0					
	ジスキネジー	2	0.6	0	0	1	0	0	1	0					
	発声障害	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0					
	ジストニー	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0					
	脳症	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0					
	眼瞼下垂	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0					
	便失禁	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0					
	加速歩行	17	4.9	1	0	1	7	4	2	2					
	頭痛	194	55.6	8	17	39	69	26	29	6					
	知覚過敏	3	0.9	1	0	1	0	1	0	0					
	運動過多	3	0.9	0	0	0	2	1	0	0					
	反射亢進	4	1.1	0	0	0	1	0	2	1					
	筋緊張亢進	13	3.7	0	0	2	2	4	5	0					
	感覚減退	9	2.6	0	0	0	6	2	1	0					
	運動低下	18	5.2	0	0	2	8	3	4	1					
	反射減弱	7	2.0	0	0	0	2	1	4	0					
	不随意性筋収縮	10	2.9	0	0	1	8	0	1	0					
	ニューロパシー	10	2.9	1	0	1	5	0	1	2					
	眼振	115	33.0	8	3	23	46	19	9	7					
	錯感覚	79	22.6	7	9	21	24	6	8	4					
	麻痺	3	0.9	0	1	0	2	0	0	0					
	嗅覚錯誤	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0					
	感覚障害	1	0.3	0	0	1	0	0	0	0					
	会話障害	81	23.2	3	10	24	26	8	7	3					
	てんかん重積状態	3	0.9	0	0	1	2	0	0	0					
	昏迷	9	2.6	1	2	1	0	2	3	0					
	失神	5	1.4	0	0	0	3	0	1	1					
	振戦	85	24.4	4	3	14	37	14	9	4					
	上位運動ニューロンの病変	2	0.6	0	0	0	1	0	1	0					
	回転性眩暈	11	3.2	1	0	4	1	0	1	4					
視野欠損	2	0.6	0	0	1	1	0	0	0						
精神障害	異常な夢	1	0.3	0	0	1	0	0	0						
	感情障害	47	13.5	1	4	10	14	13	3						

day : 発現日ー投与開始日+1

a) 1D : day=1、2D-7D : 2≤day≤7、1W-1M : 8≤day≤30、1M-6M : 31≤day≤182、6M-12M : 183≤day≤365、1Y-2Y : 366≤day≤730、2Y- : day≥731

b) 投与日数(day : 投与終了日ー投与開始日+1)がその期間にかかった例数

day : 発現日 - 投与開始日 + 1

a) 1D : day=1、2D-7D : 2 ≤ day ≤ 7、1W-1M : 8 ≤ day ≤ 30、1M-6M : 31 ≤ day ≤ 182、6M-12M : 183 ≤ day ≤ 365、1Y-2Y : 366 ≤ day ≤ 730、2Y- : day ≥ 731

b) 投与日数 (day : 投与終了日 - 投与開始日 + 1) がその期間にかかった例数

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現日 day ^{a)}													
				1D	2D- 7D	1W- 1M	6M- 12M	1Y- 2Y									
				349	—	349	346	340	326	272	223	158					
対象例数 ^{b)}																	
精神障害 (つづき)	攻撃性	15	4.3	0	1	4	4	1	2	3							
	激越	22	6.3	0	1	6	11	2	2	0							
	無食欲および大食症候群	59	16.9	1	4	14	19	12	9	0							
	不安	37	10.6	2	4	3	14	4	2	8							
	無感情	17	4.9	0	1	3	7	5	0	1							
	神経性過食症	2	0.6	0	0	1	1	0	0	0							
	錯乱状態	66	18.9	4	9	20	19	8	4	2							
	転換性障害	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0							
	譫妄	2	0.6	0	0	0	0	0	2	0							
	離人症	5	1.4	1	2	1	1	0	0	0							
	うつ病	80	22.9	1	3	14	22	22	11	7							
	注意力障害	48	13.8	0	3	15	12	12	4	2							
	薬物依存	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0							
	多幸気分	7	2.0	1	2	2	2	0	0	0							
	幻覚	12	3.4	0	1	5	1	3	1	1							
	不眠症	45	12.9	0	2	9	17	4	11	2							
	リビドー減退	3	0.9	1	0	0	0	1	1	0							
	躁病	2	0.6	0	0	1	1	0	0	0							
	記憶障害	88	25.2	1	7	14	28	14	17	7							
	神経過敏	92	26.4	3	14	30	30	7	7	1							
	妄想症	7	2.0	0	0	0	4	1	2	0							
	人格障害	10	2.9	0	0	1	4	1	1	3							
	精神運動制止遅滞	121	34.7	8	14	36	36	10	9	8							
	睡眠障害	4	1.1	0	0	0	1	2	1	0							
	睡眠時遊行症	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0							
	傾眠	158	45.3	11	18	42	37	20	19	11							
	自殺企図	6	1.7	0	0	0	1	1	2	2							
	感情不安定	14	4.0	1	1	5	3	2	2	0							
	認知障害	35	10.0	2	2	8	12	5	5	1							
	コミュニケーション障害	53	15.2	5	9	15	12	6	3	3							
	勃起不全	15	4.3	0	0	2	6	3	3	1							
	精神病性障害	3	0.9	0	0	1	0	0	1	1							
腎および尿路障害																	
膀胱炎		1	0.3	0	0	0	0	0	1								

day : 発現日 - 投与開始日 +1

a) 1D : day=1、2D-7D : 2≦day≦7、1W-1M : 8≦day≦30、1M-6M : 31≦day≦182、6M-12M : 183≦day≦365、1Y-2Y : 366≦day≦730、2Y- : day≧731

b) 投与日数 (day : 投与終了日 - 投与開始日 +1) がその期間にかかった例数

day : 発現日 - 投与開始日 +1

a) 1D : day=1、2D-7D : 2 ≤ day ≤ 7、1W-1M : 8 ≤ day ≤ 30、6M-12M : 31 ≤ day ≤ 182、1Y-2Y : 366 ≤ day ≤ 730、2Y- : day ≥ 731

b) 投与日数 (day : 投与終了日 - 投与開始日 +1) がその期間にかかった例数

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現日day ^{a)}											
				1D	2D- 7D	1W- 1M	1M- 6M	6M- 12M	1Y- 2Y-	2Y-					
				349	—	349	346	340	326	272	223	158			
対象例数 ^{b)}															
腎および尿路障害 (つづき)	排尿困難	6	1.7	0	0	0	2	1	2	1	2	1			
	血尿	11	3.2	1	0	1	4	2	3	0	3	0			
	腎結石症	8	2.3	0	0	0	1	2	3	2	3	2			
	乏尿	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0	1	0			
	頻尿	13	3.7	0	0	3	3	3	2	2	2	2			
	多尿	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0	0	0			
	膿尿	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0	0			
	腎臓痛	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0	0			
	尿道障害	2	0.6	0	0	0	1	0	1	0	1	0			
	尿失禁	9	2.6	0	1	0	3	0	5	0	5	0			
	尿閉	3	0.9	0	0	0	1	0	2	0	2	0			
	尿路感染	23	6.6	0	0	1	3	7	9	3	3	3			
生殖系および乳房障害	乳房分泌	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0	0			
	乳房痛	3	0.9	0	0	0	2	1	0	0	0	0			
	月経困難症	8	2.3	1	0	1	2	1	3	0	3	0			
	射精障害	1	0.3	0	0	1	0	0	0	0	0	0			
	乳腺炎	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1	0			
	月経障害	3	0.9	0	0	0	2	0	0	0	1	0			
	不正子宮出血	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0	1	0			
	骨盤内炎症性疾患	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1	0	0			
	前立腺障害	4	1.1	0	0	0	2	2	0	0	0	0			
	子宮出血	2	0.6	0	0	0	0	1	1	0	1	0			
	膣出血	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0	1	0			
	膣炎	4	1.1	0	0	0	1	2	1	0	1	0			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	性器分泌物	2	0.6	0	0	0	2	0	0	0	0	0			
	喘息	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0	0			
	気管支痙攣	2	0.6	2	0	0	0	0	0	0	0	0			
	咳嗽	50	14.3	0	1	2	13	14	13	7	13	7			
	呼吸困難	14	4.0	0	1	7	2	1	3	0	3	0			
	咯血	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1	0	1			
	咽頭炎	32	9.2	0	0	2	13	6	7	4	7	4			
	肺炎	12	3.4	0	0	0	3	4	2	3	2	3			
	肺臓炎	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0	0	0			

day : 発現日一投与開始日+1

a) 1D : day=1、2D-7D : 2≤day≤7、1W-1M : 8≤day≤30、1M-6M : 31≤day≤182、6M-12M : 183≤day≤365、1Y-2Y : 366≤day≤730、2Y- : day≥731

b) 投与日数(day : 投与終了日 - 投与開始日+1)がその期間にのみあった例数

day : 発現日 - 投与開始日+1

a) 1D : day=1, 2D-7D : 2 ≤ day ≤ 7, 1W-1M : 8 ≤ day ≤ 30, 1M-6M : 31 ≤ day ≤ 182, 6M-12M : 183 ≤ day ≤ 365, 1Y-2Y : 366 ≤ day ≤ 730, 2Y- : day ≥ 731

b) 投与日数 (day : 投与終了日 - 投与開始日+1) がその期間にかかった例数

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現日day ^{a)}													
				1D	2D- 7D	1W- 1M	1M- 6M	6M- 12M	1Y- 2Y-								
				349	—	349	346	340	326	272	223	158					
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (つづき)	対象例数 ^{b)}	349	—	349	346	340	326	272	223	158							
	呼吸障害	3	0.9	2	0	0	1	0	0	0	0						
	鼻炎	71	20.3	2	1	10	23	12	21	21	2						
	副鼻腔炎	50	14.3	0	4	6	8	9	15	15	8						
皮膚および皮下組織障害	上気道感染	134	38.4	1	5	16	39	32	27	27	14						
	ざ瘡	10	2.9	0	0	1	6	1	1	1	1						
	脱毛症	11	3.2	0	0	0	2	7	1	1	1						
	血管神経性浮腫	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0	0						
	無汗症	2	0.6	0	0	1	1	0	0	0	0						
	肝斑	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1						
	皮膚炎	7	2.0	0	0	0	0	2	3	2	2						
	皮膚乾燥	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1						
	湿疹	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0						
	紅斑	2	0.6	0	0	1	0	1	0	0	0						
	顔面浮腫	3	0.9	0	0	0	2	1	0	0	0						
	毛包炎	7	2.0	0	1	0	3	1	1	1	1						
	皮膚真菌感染	4	1.1	0	0	0	0	1	2	1	1						
	多汗症	4	1.1	1	0	1	0	2	0	0	0						
	過角化	3	0.9	0	0	0	1	0	1	1	1						
	爪の障害	7	2.0	0	0	2	1	1	1	1	2						
	光線過敏性反応	4	1.1	0	0	1	2	1	0	0	0						
	そう痒症	15	4.3	0	3	3	4	3	1	1	1						
	陰部そう痒症	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0						
	発疹	29	8.3	0	2	3	9	6	6	3	3						
	脂漏	2	0.6	0	1	0	0	0	1	0	0						
	皮膚萎縮	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1						
	皮膚変色	2	0.6	0	0	0	1	0	0	0	1						
	皮膚障害	14	4.0	0	0	2	5	0	5	2	2						
	皮膚小結節	2	0.6	0	0	0	1	0	0	0	1						
	皮膚異常臭	2	0.6	0	0	2	0	0	0	0	0						
	皮膚潰瘍	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1	0						
蕁麻疹	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0	0							
血管障害	動脈硬化症	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0	0						
	脳血管障害	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0						

day：発現日ー投与開始日+1

a) 1D：day=1、2D-7D：2≦day≦7、1W-1M：8≦day≦30、1M-6M：31≦day≦182、6M-12M：183≦day≦365、1Y-2Y：366≦day≦730、2Y-：day≧731

b) 投与日数(day：投与終了日ー投与開始日+1)がその期間にかかった例数

day : 発現日 - 投与開始日+1

a) 1D : day=1, 2D-7D : 2 ≤ day ≤ 7, 1W-1M : 8 ≤ day ≤ 30, 1M-6M : 31 ≤ day ≤ 182, 6M-12M : 183 ≤ day ≤ 365, 1Y-2Y : 366 ≤ day ≤ 730, 2Y- : day ≥ 731

b) 投与日数 (day : 投与終了日 - 投与開始日+1) がその期間にかかった例数

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現日 day ^{a)}											
				1D	2D- 7D	1W- 1M	1M- 6M	6M- 12M	1Y- 2Y	2Y- 3Y	3Y- 4Y	4Y- 5Y	5Y- 6Y	6Y- 7Y	
				349	349	349	349	349	349	349	349	349	349	349	349
対象例数 ^{b)}				349	—	349	—	349	346	340	326	272	223	158	
血管障害 (つづき)	鼻出血	8	2.3	0	0	1	4	0	2	1					
	潮紅	2	0.6	0	0	1	0	1	0	0					
	血腫	3	0.9	0	0	0	0	0	3	0					
	高血圧	6	1.7	0	0	2	2	0	0	2					
	低血圧	2	0.6	0	0	0	2	0	0	0					
	静脈炎	2	0.6	0	0	0	0	1	1	0					
	肺塞栓症	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0					
	毛細血管拡張症	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1					
	血管痙攣	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0					
	静脈障害	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0					
	深部静脈血栓症	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1					
	ほてり	7	2.0	1	1	3	0	1	1	1					

day : 発現日 - 投与開始日 + 1

a) 1D : day=1、2D-7D : 2 ≤ day ≤ 7、1W-1M : 8 ≤ day ≤ 30、1M-6M : 31 ≤ day ≤ 182、6M-12M : 183 ≤ day ≤ 365、1Y-2Y : 366 ≤ day ≤ 730、2Y- : day ≥ 731

b) 投与日数 (day : 投与終了日 - 投与開始日 + 1) がその期間にかかった例数

付表 2.14 基本語ごとの副作用の発現時期 (海外)

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現日(day ^{a)})											
				1D	2D-		1W-	1M-		6M-	1Y-		2Y-		
					7D	1M		6M	12M		2Y				
対象例数 ^{b)}		349	—	349	346	340	340	326	272	223	158				
血液およびリンパ系障害	貧血	8	2.3	0	0	0	0	3	1	3	1				
	凝血異常	1	0.3	0	0	1	0	0	0	0	0				
	白血球減少症	10	2.9	0	1	4	3	1	1	1	0				
	リンパ節症	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0	0				
	リンパ球減少症	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0	0				
	好中球減少症	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1	0				
	紫斑	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0	0				
	血小板血症	2	0.6	0	0	0	0	1	0	1	0				
	血小板減少症	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0	0				
心臓障害	狭心症	2	0.6	0	0	0	0	1	0	1	0				
	上室性不整脈	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0	0				
	房室ブロック	2	0.6	0	0	0	0	0	2	0	0				
	徐脈	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0	0				
	脚ブロック	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1				
	動悸	2	0.6	0	0	1	1	1	0	0	0				
	頻脈	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0	0				
耳および迷路障害	耳の障害	7	2.0	0	1	2	1	1	1	1	1				
	耳痛	2	0.6	0	0	0	0	1	1	0	0				
	耳鳴	14	4.0	0	1	3	3	3	3	3	1				
	聴力低下	28	8.0	1	0	1	11	7	5	3					
内分泌障害	甲状腺腫	3	0.9	0	0	0	0	0	1	1	1				
	甲状腺機能低下症	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0	0				
眼障害	調節障害	7	2.0	0	1	0	0	1	2	3	0				
	眼瞼炎	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1	0				
	白内障	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0	0				
	色盲	3	0.9	0	0	0	0	1	1	0	1				
	結膜炎	3	0.9	0	0	0	0	1	1	1	0				
	角膜混濁	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0	0				
	複視	89	25.5	2	7	16	34	18	12	0					
	眼の障害	10	2.9	0	2	1	1	1	3	2	1				

day：発現日－投与開始日+1

a) 1D：day=1、2D-7D：2≤day≤7、1W-1M：8≤day≤30、1M-6M：31≤day≤182、6M-12M：183≤day≤365、1Y-2Y：366≤day≤730、2Y-：day≥731

b) 投与日数(day：投与終了日－投与開始日+1)がその期間にかかった例数

day : 発現日 - 投与開始日 +1

a) 1D : day=1、2D-7D : 2 ≤ day ≤ 7、1W-1M : 8 ≤ day ≤ 30、1M-6M : 31 ≤ day ≤ 182、6M-12M : 183 ≤ day ≤ 365、1Y-2Y : 366 ≤ day ≤ 730、2Y- : day ≥ 731

b) 投与日数 (day : 投与終了日 - 投与開始日 +1) がその期間にかかった例数

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現日 day ^{a)}											
				1D	2D- 7D	1W- 1M	1M- 6M	6M- 12M	1Y- 2Y	2Y-					
				349	—	349	346	340	326	272	223	158			
眼障害 (つづき)	対象例数 ^{b)}	349	—	349	346	340	326	272	223	158					
	眼痛	8	2.3	0	0	1	4	1	1	1	1				
	虹彩炎	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0				
	散瞳	1	0.3	0	1	0	0	0	0	0	0				
	近視	2	0.6	1	0	0	0	1	0	0	0				
	羞明	5	1.4	1	0	0	2	1	1	1	0				
	網膜静脈血栓症	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0	0				
	暗点	3	0.9	0	0	2	1	0	0	0	0				
	斜視	2	0.6	1	0	1	0	0	0	0	0				
	視覚障害	70	20.1	1	3	12	30	13	7	4	7	4			
胃腸障害	涙器障害	3	0.9	0	0	2	0	0	1	0	1	0			
	腹痛	36	10.3	1	1	5	14	5	6	4	4				
	肛門直腸障害	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0	1	0			
	アフタ性口内炎	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0	0				
	便秘	15	4.3	0	0	3	8	1	2	1	2	1			
	齦歯	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0	0			
	下痢	45	12.9	1	1	8	16	8	9	2	2				
	憩室炎	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1	0	1			
	口内乾燥	8	2.3	0	1	3	1	2	1	1	0	0			
	消化不良	31	8.9	2	5	3	8	5	5	3	5	3			
	嚥下障害	2	0.6	0	0	1	1	0	0	0	0	0			
	腸炎	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0	0	0			
	鼓腸	4	1.1	0	0	1	2	1	0	0	0	0			
	胃食道逆流性疾患	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1	1			
	胃腸炎	7	2.0	0	0	0	2	3	1	1	1	0			
	胃腸障害	2	0.6	0	0	0	0	1	1	1	0	0			
	歯肉出血	1	0.3	0	0	1	0	0	0	0	0	0			
	歯肉増殖	4	1.1	0	0	0	1	0	0	3	0	0			
	歯肉炎	4	1.1	0	0	0	2	2	0	0	0	0			
	痔核	3	0.9	0	0	0	2	0	1	0	0	0			
	口臭	1	0.3	0	0	1	0	0	0	0	0	0			
	しゃっくり	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0	0			
	メレナ	2	0.6	0	0	0	2	0	0	0	0	0			
悪心	63	18.1	6	10	18	17	4	7	1	4	1				

day : 発現日 - 投与開始日 +1

a) 1D : day=1、2D-7D : 2 ≤ day ≤ 7、1W-1M : 8 ≤ day ≤ 30、1M-6M : 31 ≤ day ≤ 182、6M-12M : 183 ≤ day ≤ 365、1Y-2Y : 366 ≤ day ≤ 730、2Y- : day ≥ 731

b) 投与日数 (day : 投与終了日 - 投与開始日 +1) がその期間にかかった例数

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現日 day ^{a)}													
				1D	2D- 7D	1W- 1M	1M- 6M	6M- 12M	1Y- 2Y	2Y- 3Y	3Y- 4Y	4Y- 5Y	5Y- 6Y	6Y- 7Y			
対象例数 ^{b)}		349	—	349	346	340	326	272	223	158							
胃腸障害 (つづき)	直腸出血	3	0.9	0	0	0	0	0	3	0	0						
	唾液腺腫大	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0						
	流涎過多	1	0.3	0	0	1	0	0	0	0	0						
	口内炎	2	0.6	0	0	0	1	1	1	0	0						
	舌浮腫	1	0.3	0	1	0	0	0	0	0	0						
	歯の障害	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0						
	歯痛	3	0.9	0	1	0	2	0	0	0	0						
	嘔吐	32	9.2	2	1	8	10	4	5	2							
	全身障害および投与局所状態	無力症	20	5.7	3	1	4	6	2	2	2						
		胸痛	19	5.4	0	2	2	6	5	1	3						
死亡		1	0.3	0	0	0	1	0	0	0							
疲労		98	28.1	4	19	27	24	12	6	6							
治癒不良		1	0.3	0	0	0	1	0	0	0							
インフルエンザ様疾患		6	1.7	0	1	2	1	1	1	0	1						
倦怠感		7	2.0	0	0	2	1	1	2	1							
浮腫		9	2.6	0	1	2	0	1	2	3							
末梢性浮腫		5	1.4	0	0	1	1	2	1	0							
疼痛		26	7.4	0	1	5	3	10	5	2							
発熱		14	4.0	0	1	2	4	3	4	0							
悪寒		5	1.4	0	0	1	2	2	0	0							
治療効果増強		2	0.6	0	0	0	0	1	1	0							
肝胆道系障害		胆嚢障害	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0						
		肝機能異常	3	0.9	0	0	0	1	0	2	0						
免疫系障害		過敏症	4	1.1	0	1	1	0	1	1	0						
		気管支炎	4	1.1	0	0	0	0	1	2	1						
		蜂巣炎	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1						
	真菌感染	2	0.6	0	0	0	0	1	1	0							
	帯状疱疹	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1							
	感染	2	0.6	0	0	0	2	0	0	0							
	中耳炎	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1							
	ウイルス感染	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0							
	傷害、中毒および処置合併症	損傷	42	12.0	0	1	3	10	11	9	8						
		移植拒絶反応	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0						

day : 発現日ー投与開始日+1

a) 1D : day=1, 2D-7D : 2≦day≦7, 1W-1M : 8≦day≦30, 1M-6M : 31≦day≦182, 6M-12M : 183≦day≦365, 1Y-2Y : 366≦day≦730, 2Y- : day≧731

b) 投与日数(day : 投与終了日ー投与開始日+1)がその期間にかかった例数

day : 発現日 - 投与開始日 +1

a) 1D : day=1, 2D-7D : 2 ≤ day ≤ 7, 1W-1M : 8 ≤ day ≤ 30, 1M-6M : 31 ≤ day ≤ 182, 6M-12M : 183 ≤ day ≤ 365, 1Y-2Y : 366 ≤ day ≤ 730, 2Y- : day ≥ 731

b) 投与日数 (day : 投与終了日 - 投与開始日 +1) がその期間にかかった例数

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現日day ^{a)}											
				1D	1W- 1M	2D- 7D	1M- 6M	6M- 12M	1Y- 2Y	2Y-					
対象例数 ^{b)}		349	—	349	340	346	340	326	272	223	223	158			
臨床検査	アラニン・アミノトラン	2	0.6	0	1	0	1	0	0	0	0	0			
	スフェラーゼ増加	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0	0			
	アスパラギン酸アミノト	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0	0			
	ランスフェラーゼ増加	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1	0			
	血中尿素増加	4	1.1	0	0	0	1	2	0	0	1	0			
	薬物濃度増加	4	1.1	1	0	0	0	0	0	0	2	1			
	心電図異常	67	19.2	3	1	7	25	17	9	5	5	5			
	体重減少	4	1.1	0	0	0	2	0	0	0	0	2			
	体重増加	3	0.9	0	0	0	2	0	0	1	0	0			
	尿検査異常	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0	0			
	アシドーシス	2	0.6	0	0	0	1	0	0	0	0	0			
	脱水	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
	高コレステロール血症	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1	0	0			
	低血糖症	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1	0			
	低カリウム血症	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0	0			
代謝および栄養障害	鉄代謝障害	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0	0	0			
	口渇	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0	0	0			
	関節痛	6	1.7	0	0	0	1	1	0	3	1	1			
	関節炎	3	0.9	0	0	0	1	0	1	0	1	1			
	背部痛	19	5.4	0	0	0	1	3	9	4	2	2			
	骨障害	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1	0			
	筋痙攣	3	0.9	0	0	0	0	1	1	1	0	1			
	筋力低下	6	1.7	0	0	0	0	0	3	2	1	1			
	筋痛	2	0.6	0	0	0	0	1	1	0	0	0			
	四肢痛	10	2.9	0	2	1	3	1	2	1	2	1			
	腱炎	2	0.6	0	0	0	0	1	0	1	0	0			
	基底細胞癌	2	0.6	0	0	0	0	0	0	1	1	1			
	神経系障害	結腸癌	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	1	0		
		味覚消失	1	0.3	0	1	0	0	0	0	0	0	0		
		失行症	4	1.1	0	1	0	0	0	2	1	0	0		
失調		94	26.9	4	9	29	28	9	11	4	4	4			
前兆		1	0.3	0	0	0	0	1	0	0	0	0			

day：発現日ー投与開始日+1

a) 1D：day=1、2D-7D：2≤day≤7、1W-1M：8≤day≤30、1M-6M：31≤day≤182、6M-12M：183≤day≤365、1Y-2Y：366≤day≤730、2Y-：day≥731

b) 投与日数(1週間)毎に投与された薬剤の発現日を含む。本例数

day : 発現日 - 投与開始日 + 1

a) 1D : day=1, 2D-7D : 2 ≤ day ≤ 7, 1W-1M : 8 ≤ day ≤ 30, 1M-6M : 31 ≤ day ≤ 182, 6M-12M : 183 ≤ day ≤ 365, 1Y-2Y : 366 ≤ day ≤ 730, 2Y- : day ≥ 731

b) 投与日数 (day : 投与終了日 - 投与開始日 + 1) がその期間にかかった例数

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現日(day ^{a)})													
				1D	2D- 7D	1W- 1M	1M- 6M	6M- 12M	1Y- 2Y	2Y-							
				349	—	349	346	340	326	272	223	158					
対象例数 ^{b)}																	
神経系障害 (つづき)	運動緩慢	9	2.6	1	1	1	4	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	昏睡	2	0.6	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
	痙攣	24	6.9	1	0	1	6	11	4	1	4	1	4	1	1	4	1
	協調運動異常	32	9.2	1	2	9	6	5	7	2	7	2	7	2	7	2	7
	浮動性めまい	153	43.8	19	27	45	31	11	13	7	13	7	13	7	13	7	13
	味覚異常	16	4.6	2	5	6	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ジスキネジー	1	0.3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ジストニー	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	脳症	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	眼瞼下垂	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	便失禁	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	加速歩行	15	4.3	0	0	0	7	4	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	頭痛	131	37.5	6	12	30	50	13	13	13	7	13	7	13	7	13	7
	知覚過敏	3	0.9	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	運動過多	3	0.9	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	反射亢進	4	1.1	0	0	0	1	0	2	1	0	2	1	0	2	1	0
	筋緊張亢進	7	2.0	0	0	0	1	4	2	1	4	2	1	0	2	0	0
	感覚減退	7	2.0	0	0	0	4	2	1	4	2	1	0	0	2	1	0
	運動低下	15	4.3	0	0	1	6	3	4	1	4	0	0	0	2	1	0
	反射減弱	7	2.0	0	0	0	2	1	4	0	0	0	0	0	2	1	0
	不随意性筋収縮	6	1.7	0	0	1	3	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0
	ニューロパシー	9	2.6	1	0	1	5	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0
	眼振	101	28.9	2	3	20	44	18	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	錯感覚	75	21.5	6	9	21	21	4	9	5	5	5	5	5	5	5	5
	麻痺	3	0.9	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	会話障害	78	22.3	3	10	23	26	7	6	3	6	3	6	3	6	3	6
	てんかん重積状態	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	昏迷	8	2.3	1	2	1	0	2	2	0	2	0	2	0	2	0	0
	失神	4	1.1	0	0	0	3	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0
	振戦	81	23.2	1	3	14	35	13	10	5	10	5	10	5	10	5	10
	上位運動ニューロンの病変	2	0.6	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0
	回転性眩暈	9	2.6	1	0	4	1	0	0	3	0	0	3	0	0	3	0
	視野欠損	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

day : 発現日 - 投与開始日 + 1

a) 1D : day=1、2D-7D : 2 ≤ day ≤ 7、1W-1M : 8 ≤ day ≤ 30、1M-6M : 31 ≤ day ≤ 182、6M-12M : 183 ≤ day ≤ 365、1Y-2Y : 366 ≤ day ≤ 730、2Y- : day ≥ 731

b) 投与日数 (day : 投与終了日 - 投与開始日 + 1) がその期間にかかった例数

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現日 day ^{a)}											
				1D	2D- 7D	1W- 1M	1M- 6M	6M- 12M	1Y- 2Y	2Y- 3Y	3Y- 4Y	4Y- 5Y	5Y- 6Y	6Y- 7Y	7Y- 8Y
				349	—	349	346	340	326	272	223	158	158	158	158
精神障害	対象例数 ^{b)}	349	—	349	346	340	326	272	223	158	158	158	158	158	158
	異常な夢	1	0.3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	感情障害	46	13.2	1	4	10	14	13	2	2	2	2	2	2	2
	攻撃性	15	4.3	0	1	4	4	1	2	3	3	3	3	3	3
	激越	20	5.7	0	1	6	10	2	1	0	1	0	1	0	0
	無食欲および大食症候群	51	14.6	1	3	13	17	11	6	0	6	0	6	0	0
	不安	30	8.6	2	4	2	10	4	2	6	2	6	2	6	6
	無感情	16	4.6	0	1	3	7	4	0	1	0	1	0	1	1
	神経性過食症	2	0.6	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	錯乱状態	62	17.8	4	9	19	18	7	4	1	4	1	4	1	1
	譫妄	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0
	離人症	4	1.1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	うつ病	75	21.5	1	3	13	22	22	9	5	9	5	9	5	5
	注意力障害	47	13.5	0	3	15	12	11	4	2	4	2	4	2	2
	多幸気分	7	2.0	1	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	幻覚	10	2.9	0	1	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	不眠症	39	11.2	0	1	9	12	5	11	1	11	1	11	1	1
	リビドー減退	3	0.9	1	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0
	躁病	2	0.6	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	記憶障害	86	24.6	1	7	13	28	14	17	6	17	6	17	6	6
	神経過敏	90	25.8	3	14	28	30	6	7	2	7	2	7	2	2
	妄想症	7	2.0	0	0	0	4	1	2	0	2	0	2	0	0
	人格障害	9	2.6	0	0	1	3	1	1	3	1	3	1	3	3
	精神運動制止遅滞	116	33.2	8	14	33	36	10	8	7	8	7	8	7	7
	睡眠障害	3	0.9	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0
	睡眠時遊行症	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	傾眠	150	43.0	11	17	37	37	20	18	10	18	10	18	10	10
	自殺企図	6	1.7	0	0	0	1	1	2	2	2	2	2	2	2
	感情不安定	12	3.4	1	1	5	3	0	2	0	2	0	2	0	0
	認知障害	35	10.0	2	2	8	12	5	5	1	5	1	5	1	1
	コミュニケーション障害	50	14.3	4	9	15	12	4	3	3	3	3	3	3	3
	勃起不全	15	4.3	0	0	2	6	3	3	1	3	1	3	1	1
	精神病性障害	2	0.6	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1
腎および尿路障害	排尿困難	5	1.4	0	0	0	2	1	1	1	1	1	1	1	1
	day : 発現日 - 投与開始日 + 1	5	1.4	0	0	0	2	1	1	1	1	1	1	1	1

day : 発現日 - 投与開始日 + 1

a) 1D : day=1, 2D-7D : 2 ≤ day ≤ 7, 1W-1M : 8 ≤ day ≤ 30, 1M-6M : 31 ≤ day ≤ 182, 6M-12M : 183 ≤ day ≤ 365, 1Y-2Y : 366 ≤ day ≤ 730, 2Y- : day ≥ 731

b) 投与日数 (day : 投与終了日 - 投与開始日 + 1) がその期間にかかった例数

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現日 day ^{a)}											
				1D	2D- 7D	1W- 1M	6M- 12M	1Y- 2Y							
				349	—	349	346	340	326	272	223	158			
対象例数 ^{b)}															
腎および尿路障害 (つづき)	血尿	10	2.9	0	0	1	5	2	2	0					
	腎結石症	8	2.3	0	0	0	1	2	3	2					
	乏尿	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0					
	頻尿	10	2.9	0	0	3	2	2	2	1					
	多尿	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0					
	腎臓痛	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0					
	尿失禁	5	1.4	0	1	0	3	0	1	0					
	尿閉	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0					
	尿路感染	4	1.1	0	0	0	1	2	1	0					
	乳房分泌	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0					
生殖系および乳房障害	乳房痛	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0					
	月経困難症	2	0.6	1	0	0	0	0	1	0					
	射精障害	1	0.3	0	0	1	0	0	0	0					
	乳腺炎	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1					
	月経障害	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0					
	前立腺障害	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0					
	子宮出血	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0					
	陰出血	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0					
	陰炎	3	0.9	0	0	0	1	2	0	0					
	性器分泌物	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0					
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	13	3.7	0	0	0	1	4	5	3					
	呼吸困難	11	3.2	0	1	6	2	1	1	0					
	咯血	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1					
	咽頭炎	9	2.6	0	0	1	3	1	3	1					
	肺炎	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0					
	呼吸障害	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0					
	鼻炎	18	5.2	1	1	3	5	3	4	1					
	副鼻腔炎	10	2.9	0	0	1	2	1	3	3					
	上気道感染	22	6.3	0	0	1	7	7	6	1					
	ざ瘡	8	2.3	0	0	1	6	0	0	1					
皮膚および皮下組織障害	脱毛症	10	2.9	0	0	0	1	7	1	1					
	血管神経性浮腫	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0					
	無汗症	2	0.6	0	0	1	1	0	0	0					

day : 発現日 - 投与開始日 + 1

a) 1D : day=1, 2D-7D : 2 ≤ day ≤ 7, 1W-1M : 8 ≤ day ≤ 30, 6M-12M : 183 ≤ day ≤ 365, 1Y-2Y : 366 ≤ day ≤ 730, 2Y- : day ≥ 731

b) 投与日数 (day : 投与終了日 - 投与開始日 + 1) がその期間にかかった例数

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	発現日 day ^{a)}														
				1D	7D	1W-1M	1M-6M	6M-12M	1Y-2Y-	2Y-	2Y-	2Y-	2Y-	2Y-	2Y-			
対象例数 ^{b)}		349	—	349	346	340	326	272	223	223	158							
皮膚および皮下組織障害 (つづき)	肝斑	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	1						
	皮膚炎	2	0.6	0	0	0	0	1	0	1	0	1						
	湿疹	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0	0						
	紅斑	1	0.3	0	0	1	0	0	0	0	0	0						
	顔面浮腫	2	0.6	0	0	0	1	1	0	1	0	0						
	毛包炎	4	1.1	0	1	0	2	0	0	0	0	1						
	皮膚真菌感染	4	1.1	0	0	0	0	1	2	1	2	1						
	多汗症	3	0.9	1	0	1	0	1	0	1	0	0						
	爪の障害	5	1.4	0	0	1	0	1	1	1	1	2						
	光線過敏性反応	4	1.1	0	0	1	2	1	0	0	0	0						
	そう痒症	13	3.7	0	3	3	3	2	1	1	1	1						
	発疹	16	4.6	0	2	2	5	3	3	1	1	1						
	脂漏	1	0.3	0	1	0	0	0	0	0	0	0						
	皮膚変色	1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0	1						
	皮膚障害	7	2.0	0	0	1	4	0	0	1	1	1						
	皮膚小結節	1	0.3	0	0	0	1	0	0	0	0	0						
	皮膚異常臭	2	0.6	0	0	2	0	0	0	0	0	0						
	血管障害	動脈硬化症	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1	0	0					
		鼻出血	7	2.0	0	0	1	3	0	1	2	2						
		潮紅	2	0.6	0	0	1	0	1	0	0	0						
		血腫	1	0.3	0	0	0	0	0	0	1	0						
		高血圧	3	0.9	0	0	2	1	0	0	0	0						
		低血圧	2	0.6	0	0	0	2	0	0	0	0						
		静脈炎	1	0.3	0	0	0	0	1	0	0	0						
		肺塞栓症	1	0.3	0	0	0	0	0	1	0	0						
血管痙攣		1	0.3	0	0	0	1	0	0	1	0							
静脈障害		1	0.3	0	0	0	0	0	0	0	0							
ほてり		4	1.1	1	0	2	0	0	1	1	0							
day : 発現日 - 投与開始日 + 1																		
a) 1D : day=1, 2D-7D : 2≦day≦7, 1W-1M : 8≦day≦30, 1M-6M : 31≦day≦182, 6M-12M : 183≦day≦365, 1Y-2Y : 366≦day≦730, 2Y- : day≧731																		
b) 投与日数 (day : 投与終了日 - 投与開始日 + 1) がその期間にかかった例数																		

付表 2.15 基本語ごとの初回発現時用量別有害事象発現頻度（海外）

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	初回発現時用量			
				～ 200mg	200<～ 400mg	400<～ 600mg	600mg< ～
	対象例数 ^{a)}	349	—	349	316	274	217
血液およびリンパ系障害	貧血	10	2.9	1	1	2	6
	凝血異常	1	0.3	1	0	0	0
	白血球減少症	10	2.9	2	4	2	2
	リンパ節症	1	0.3	0	0	1	0
	リンパ球減少症	1	0.3	0	1	0	0
	好中球減少症	1	0.3	0	0	0	1
	紫斑	2	0.6	0	1	0	1
	血小板血症	2	0.6	0	0	0	2
	血小板減少症	1	0.3	0	0	0	1
心臓障害	狭心症	2	0.6	1	0	0	1
	不整脈	1	0.3	0	0	1	0
	上室性不整脈	1	0.3	0	0	0	1
	房室ブロック	2	0.6	0	0	1	1
	徐脈	1	0.3	0	0	1	0
	脚ブロック	1	0.3	0	0	0	1
	冠動脈疾患	1	0.3	0	0	0	1
	チアノーゼ	1	0.3	0	0	1	0
	動悸	2	0.6	1	0	1	0
先天性、家族性および遺伝性障害	皮膚奇形	4	1.1	0	0	0	4
	先天性動脈奇形	1	0.3	1	0	0	0
耳および迷路障害	耳の障害	19	5.4	3	3	4	9
	耳痛	12	3.4	4	1	3	4
	耳鳴	17	4.9	2	3	4	8
	聴力低下	33	9.5	3	7	7	16
内分泌障害	甲状腺腫	3	0.9	0	0	1	2
	甲状腺機能低下症	1	0.3	0	1	0	0
眼障害	調節障害	8	2.3	3	2	3	0
	眼瞼炎	1	0.3	0	0	0	1
	白内障	1	0.3	0	1	0	0
	色盲	3	0.9	0	0	2	1
	結膜出血	1	0.3	0	0	1	0
	結膜炎	11	3.2	2	3	2	4
	角膜混濁	1	0.3	1	0	0	0
	複視	98	28.1	29	22	18	29
	眼の障害	15	4.3	4	1	2	8
	眼痛	11	3.2	2	0	2	7
	虹彩炎	1	0.3	0	1	0	0
	散瞳	1	0.3	1	0	0	0
	近視	2	0.6	1	0	0	1
	羞明	5	1.4	2	0	0	3
	網膜出血	1	0.3	1	0	0	0
	網膜静脈血栓症	1	0.3	0	0	1	0
	暗点	3	0.9	1	2	0	0
	斜視	3	0.9	3	0	0	0
	視覚障害	77	22.1	16	22	17	22
	角膜潰瘍	1	0.3	0	0	0	1
	涙器障害	4	1.1	3	0	0	1
胃腸障害	腹痛	48	13.8	12	10	13	13
	肛門直腸障害	1	0.3	0	0	1	0
	アフタ性口内炎	2	0.6	1	0	0	1

a) その用量範囲を経験した例数。

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	初回発現時用量			
				～ 200mg	200<～ 400mg	400<～ 600mg	600mg< ～
	対象例数 ^{a)}	349	—	349	316	274	217
胃腸障害 (つづき)	便秘	30	8.6	6	6	6	12
	齲歯	5	1.4	1	0	1	3
	下痢	70	20.1	17	11	14	28
	憩室炎	1	0.3	0	0	0	1
	口内乾燥	10	2.9	1	3	4	2
	十二指腸潰瘍	1	0.3	0	0	1	0
	消化不良	43	12.3	18	6	9	10
	嚥下障害	3	0.9	1	2	0	0
	腸炎	1	0.3	0	0	0	1
	鼓腸	8	2.3	3	3	1	1
	胃食道逆流性疾患	2	0.6	0	0	0	2
	胃腸炎	14	4.0	3	1	3	7
	胃腸障害	6	1.7	0	0	2	4
	歯肉出血	2	0.6	0	2	0	0
	歯肉増殖	5	1.4	1	0	2	2
	歯肉炎	8	2.3	4	1	3	0
	痔核	5	1.4	2	1	2	0
	口臭	1	0.3	1	0	0	0
	しゃっくり	2	0.6	1	0	0	1
	腸管閉塞	1	0.3	0	0	0	1
	メレナ	4	1.1	0	2	1	1
	悪心	77	22.1	34	18	11	14
	直腸出血	6	1.7	1	1	0	4
	唾液腺腫大	1	0.3	0	1	0	0
	流涎過多	1	0.3	0	1	0	0
	口内炎	2	0.6	0	0	1	1
	舌浮腫	2	0.6	1	0	0	1
	歯の障害	12	3.4	1	3	3	5
	歯痛	18	5.2	3	3	6	6
	嘔吐	52	14.9	13	7	12	20
全身障害および投与局所様態	無力症	24	6.9	6	7	6	5
	胸痛	35	10.0	9	9	7	10
	死亡	2	0.6	0	1	1	0
	疲労	103	29.5	44	15	21	23
	治癒不良	1	0.3	1	0	0	0
	インフルエンザ様疾患	46	13.2	7	9	15	15
	注射部位疼痛	1	0.3	0	0	1	0
	倦怠感	9	2.6	1	0	3	5
	浮腫	13	3.7	3	1	4	5
	末梢性浮腫	11	3.2	1	0	3	7
	疼痛	70	20.1	14	9	15	32
	発熱	34	9.7	8	7	8	11
	悪寒	7	2.0	2	0	2	3
	治療効果増強	2	0.6	0	0	0	2
肝胆道系障害	胆嚢障害	1	0.3	0	0	1	0
	肝機能異常	4	1.1	0	1	0	3
	肝炎	1	0.3	0	0	0	1
免疫系障害	過敏症	13	3.7	4	2	3	4
感染症および寄生虫症	気管支炎	16	4.6	0	1	3	12
	カンジダ症	4	1.1	0	2	2	0
	蜂巣炎	2	0.6	0	0	2	0
	真菌感染	4	1.1	0	1	0	3
	単純ヘルペス	2	0.6	0	1	0	1
	带状疱疹	2	0.6	1	0	1	0

a) その用量範囲を経験した例数。

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	初回発現時用量			
				～ 200mg	200<～ 400mg	400<～ 600mg	600mg< ～
	対象例数 ^{a)}	349	—	349	316	274	217
感染症および寄生虫症（つづき）	感染	8	2.3	1	3	2	2
	外耳炎	2	0.6	1	0	0	1
	中耳炎	6	1.7	1	0	2	3
	ウイルス感染	8	2.3	1	1	1	5
	細菌感染	1	0.3	0	0	0	1
傷害、中毒および処置合併症	損傷	126	36.1	25	23	27	51
	移植拒絶反応	1	0.3	0	0	0	1
	鼓膜穿孔	1	0.3	0	0	0	1
臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2	0.6	1	0	0	1
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.3	0	0	0	1
	血中尿素増加	1	0.3	0	0	0	1
	薬物濃度増加	6	1.7	0	0	3	3
	心電図異常	4	1.1	1	0	1	2
	プロトロンビン量減少	1	0.3	0	0	0	1
	体重減少	70	20.1	16	7	17	30
	体重増加	5	1.4	0	2	1	2
	尿検査異常	4	1.1	0	1	1	2
代謝および栄養障害	アシドーシス	1	0.3	1	0	0	0
	脱水	3	0.9	1	0	0	2
	高コレステロール血症	1	0.3	0	0	1	0
	高カリウム血症	1	0.3	0	0	1	0
	低血糖症	1	0.3	0	0	1	0
	低カリウム血症	1	0.3	1	0	0	0
	低リン酸血症	1	0.3	0	0	1	0
	低蛋白血症	1	0.3	0	1	0	0
	鉄代謝障害	1	0.3	0	0	1	0
	口渇	1	0.3	0	1	0	0
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	19	5.4	0	6	5	8
	関節炎	6	1.7	1	1	2	2
	背部痛	54	15.5	9	9	11	25
	骨障害	2	0.6	0	1	1	0
	滑液包炎	4	1.1	2	0	1	1
	デュプイトラン拘縮	1	0.3	0	0	1	0
	筋萎縮	1	0.3	0	0	1	0
	筋痙攣	4	1.1	0	0	0	4
	筋力低下	11	3.2	2	4	0	5
	筋痛	12	3.4	3	1	2	6
	四肢痛	31	8.9	7	6	5	13
	腱炎	3	0.9	0	1	2	0
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）	基底細胞癌	2	0.6	0	1	0	1
	結腸癌	1	0.3	0	1	0	0
	新生物	2	0.6	0	1	1	0
	皮膚の新生物	2	0.6	0	1	0	1
	卵巣嚢胞	1	0.3	0	0	0	1
神経系障害	味覚消失	1	0.3	1	0	0	0
	失行症	4	1.1	2	0	0	2
	失調	102	29.2	36	19	17	30
	前兆	1	0.3	0	0	0	1
	運動緩慢	9	2.6	2	2	2	3
	手根管症候群	3	0.9	0	1	1	1
	昏睡	2	0.6	0	0	0	2

a) その用量範囲を経験した例数。

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	初回発現時用量			
				～ 200mg	200<～ 400mg	400<～ 600mg	600mg< ～
	対象例数 ^{a)}	349	—	349	316	274	217
神経系障害（つづき）	痙攣	30	8.6	4	4	8	14
	協調運動異常	38	10.9	12	6	7	13
	浮動性めまい	164	47.0	87	25	27	25
	味覚異常	16	4.6	9	2	3	2
	ジスキネジー	2	0.6	1	0	0	1
	発声障害	1	0.3	0	0	0	1
	ジストニー	1	0.3	0	0	0	1
	脳症	1	0.3	0	0	0	1
	眼瞼下垂	1	0.3	0	0	0	1
	便失禁	1	0.3	0	0	1	0
	加速歩行	17	4.9	2	1	3	11
	頭痛	194	55.6	69	32	46	47
	知覚過敏	3	0.9	1	0	1	1
	運動過多	3	0.9	0	0	1	2
	反射亢進	4	1.1	0	1	1	2
	筋緊張亢進	13	3.7	1	3	3	6
	感覚減退	9	2.6	0	5	0	4
	運動低下	18	5.2	3	1	3	11
	反射減弱	7	2.0	0	4	1	2
	不随意性筋収縮	10	2.9	2	1	4	3
	ニューロパシー	10	2.9	3	2	1	4
	眼振	115	33.0	34	24	18	39
	錯感覚	79	22.6	30	19	13	17
	麻痺	3	0.9	2	0	1	0
	嗅覚錯誤	1	0.3	0	1	0	0
	感覚障害	1	0.3	1	0	0	0
	会話障害	81	23.2	29	16	18	18
	てんかん重積状態	3	0.9	0	1	2	0
	昏迷	9	2.6	4	1	2	2
	失神	5	1.4	0	0	4	1
	振戦	85	24.4	26	10	16	33
	上位運動ニューロンの病変	2	0.6	0	1	0	1
	回転性眩暈	11	3.2	6	0	3	2
	視野欠損	2	0.6	1	0	1	0
精神障害	異常な夢	1	0.3	1	0	0	0
	感情障害	47	13.5	15	4	8	20
	攻撃性	15	4.3	4	1	6	4
	激越	22	6.3	6	6	5	5
	無食欲および大食症候群	59	16.9	17	10	13	19
	不安	37	10.6	13	7	7	10
	無感情	17	4.9	3	0	5	9
	神経性過食症	2	0.6	1	1	0	0
	錯乱状態	66	18.9	27	14	10	15
	転換性障害	1	0.3	0	0	0	1
	譫妄	2	0.6	0	0	0	2
	離人症	5	1.4	4	0	1	0
	うつ病	80	22.9	15	16	18	31
	注意力障害	48	13.8	9	6	15	18
	薬物依存	1	0.3	1	0	0	0
	多幸気分	7	2.0	4	0	2	1
	幻覚	12	3.4	2	3	5	2
	不眠症	45	12.9	13	12	6	14
	リビドー減退	3	0.9	1	0	1	1
	躁病	2	0.6	0	1	1	0

a) その用量範囲を経験した例数。

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	初回発現時用量			
				～ 200mg	200<～ 400mg	400<～ 600mg	600mg< ～
	対象例数 ^{a)}	349	—	349	316	274	217
精神障害（つづき）	記憶障害	88	25.2	26	15	20	27
	神経過敏	92	26.4	37	21	12	22
	妄想症	7	2.0	2	2	1	2
	人格障害	10	2.9	2	3	2	3
	精神運動制止遅滞	121	34.7	45	21	22	33
	睡眠障害	4	1.1	2	0	0	2
	睡眠時遊行症	1	0.3	0	1	0	0
	傾眠	158	45.3	68	26	23	41
	自殺企図	6	1.7	0	0	1	5
	感情不安定	14	4.0	4	4	1	5
	認知障害	35	10.0	11	1	12	11
	コミュニケーション障害	53	15.2	25	10	4	14
	勃起不全	15	4.3	2	0	4	9
	精神病性障害	3	0.9	0	3	0	0
腎および尿路障害	膀胱炎	1	0.3	0	0	0	1
	排尿困難	6	1.7	0	3	0	3
	血尿	11	3.2	3	4	2	2
	腎結石症	8	2.3	1	1	0	6
	乏尿	1	0.3	0	0	1	0
	頻尿	13	3.7	3	1	3	6
	多尿	1	0.3	0	0	0	1
	膿尿	1	0.3	0	0	0	1
	腎臓痛	1	0.3	1	0	0	0
	尿道障害	2	0.6	1	0	0	1
	尿失禁	9	2.6	1	4	1	3
	尿閉	3	0.9	0	1	0	2
	尿路感染	23	6.6	2	2	7	12
生殖系および乳房障害	乳房分泌	1	0.3	0	0	0	1
	乳房痛	3	0.9	1	1	1	0
	月経困難症	8	2.3	2	2	2	2
	射精障害	1	0.3	1	0	0	0
	乳腺炎	1	0.3	0	0	0	1
	月経障害	3	0.9	2	0	1	0
	不正子宮出血	1	0.3	0	1	0	0
	骨盤内炎症性疾患	1	0.3	0	0	0	1
	前立腺障害	4	1.1	1	2	0	1
	子宮出血	2	0.6	0	2	0	0
	膣出血	1	0.3	0	0	0	1
	膣炎	4	1.1	0	2	0	2
	性器分泌物	2	0.6	1	1	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	1	0.3	1	0	0	0
	気管支痙攣	2	0.6	2	0	0	0
	咳嗽	50	14.3	5	7	10	28
	呼吸困難	14	4.0	7	2	2	3
	喀血	1	0.3	0	0	0	1
	咽頭炎	32	9.2	11	3	6	12
	肺炎	12	3.4	0	2	3	7
	肺臓炎	1	0.3	0	0	0	1
	呼吸障害	3	0.9	2	0	0	1
	鼻炎	71	20.3	17	11	20	23
	副鼻腔炎	50	14.3	8	7	10	25
	上気道感染	134	38.4	29	23	33	49
皮膚および皮下組織障害	ざ瘡	10	2.9	1	4	2	3
	脱毛症	11	3.2	0	1	2	8

a) その用量範囲を経験した例数。

2.7.4 付録 (付表 2.15)

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	初回発現時用量			
				～	200<～	400<～	600mg<
				200mg	400mg	600mg	～
	対象例数 ^{a)}	349	—	349	316	274	217
皮膚および皮下組織障害 (つづき)	血管神経性浮腫	1	0.3	0	0	0	1
	無汗症	2	0.6	0	0	1	1
	肝斑	1	0.3	0	0	0	1
	皮膚炎	7	2.0	0	0	2	5
	皮膚乾燥	1	0.3	1	0	0	0
	湿疹	1	0.3	1	0	0	0
	紅斑	2	0.6	1	0	1	0
	顔面浮腫	3	0.9	1	0	1	1
	毛包炎	7	2.0	1	0	5	1
	皮膚真菌感染	4	1.1	0	0	0	4
	多汗症	4	1.1	2	0	2	0
	過角化	3	0.9	0	1	2	0
	爪の障害	7	2.0	1	1	2	3
	光線過敏性反応	4	1.1	1	0	1	2
	そう痒症	15	4.3	7	3	4	1
	陰部そう痒症	1	0.3	0	1	0	0
	発疹	29	8.3	7	5	7	10
	脂漏	2	0.6	2	0	0	0
	皮膚萎縮	1	0.3	0	0	0	1
	皮膚変色	2	0.6	0	1	0	1
	皮膚障害	14	4.0	3	1	7	3
	皮膚小結節	2	0.6	0	0	0	2
	皮膚異常臭	2	0.6	1	1	0	0
	皮膚潰瘍	1	0.3	0	0	0	1
	蕁麻疹	1	0.3	0	0	0	1
血管障害	動脈硬化症	1	0.3	1	0	0	0
	脳血管障害	1	0.3	0	1	0	0
	鼻出血	8	2.3	2	2	1	3
	潮紅	2	0.6	0	1	0	1
	血腫	3	0.9	0	0	0	3
	高血圧	6	1.7	2	0	2	2
	低血圧	2	0.6	0	0	2	0
	静脈炎	2	0.6	0	0	0	2
	肺塞栓症	1	0.3	0	0	0	1
	毛細血管拡張症	1	0.3	0	0	1	0
	血管痙攣	1	0.3	0	0	0	1
	静脈障害	1	0.3	0	0	0	1
	深部静脈血栓症	1	0.3	0	0	0	1
	ほてり	7	2.0	5	1	0	1

a) その用量範囲を経験した例数。

付表 2.16 基本語ごとの初回発現時用量別副作用発現頻度 (海外)

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	初回発現時用量			
				～ 200mg	200<～ 400mg	400<～ 600mg	600mg< ～
	対象例数 ^{a)}	349	—	349	316	274	217
血液およびリンパ系障害	貧血	8	2.3	0	1	2	5
	凝血異常	1	0.3	1	0	0	0
	白血球減少症	10	2.9	2	4	2	2
	リンパ節症	1	0.3	0	0	1	0
	リンパ球減少症	1	0.3	0	1	0	0
	好中球減少症	1	0.3	0	0	0	1
	紫斑	1	0.3	0	1	0	0
	血小板血症	2	0.6	0	0	0	2
	血小板減少症	1	0.3	0	0	0	1
心臓障害	狭心症	2	0.6	1	0	0	1
	上室性不整脈	1	0.3	0	0	0	1
	房室ブロック	2	0.6	0	0	1	1
	徐脈	1	0.3	0	0	1	0
	脚ブロック	1	0.3	0	0	0	1
	動悸	2	0.6	1	0	1	0
	頻脈	1	0.3	0	0	0	1
耳および迷路障害	耳の障害	7	2.0	1	1	2	3
	耳痛	2	0.6	1	0	0	1
	耳鳴	14	4.0	2	3	2	7
	聴力低下	28	8.0	3	6	4	15
内分泌障害	甲状腺腫	3	0.9	0	0	1	2
	甲状腺機能低下症	1	0.3	0	0	0	1
眼障害	調節障害	7	2.0	2	2	3	0
	眼瞼炎	1	0.3	0	0	0	1
	白内障	1	0.3	0	1	0	0
	色盲	3	0.9	0	0	2	1
	結膜炎	3	0.9	1	0	1	1
	角膜混濁	1	0.3	1	0	0	0
	複視	89	25.5	26	20	18	25
	眼の障害	10	2.9	3	1	1	5
	眼痛	8	2.3	1	0	2	5
	虹彩炎	1	0.3	0	1	0	0
	散瞳	1	0.3	1	0	0	0
	近視	2	0.6	1	0	0	1
	羞明	5	1.4	2	0	0	3
	網膜静脈血栓症	1	0.3	0	0	1	0
	暗点	3	0.9	1	2	0	0
	斜視	2	0.6	2	0	0	0
	視覚障害	70	20.1	17	18	17	18
	涙器障害	3	0.9	2	0	0	1
胃腸障害	腹痛	36	10.3	7	9	10	10
	肛門直腸障害	1	0.3	0	0	1	0
	アフタ性口内炎	1	0.3	0	0	0	1
	便秘	15	4.3	4	3	3	5
	齲歯	1	0.3	0	0	0	1
	下痢	45	12.9	9	4	11	21
	憩室炎	1	0.3	0	0	0	1
	口内乾燥	8	2.3	1	2	3	2
	消化不良	31	8.9	14	5	5	7
	嚥下障害	2	0.6	1	1	0	0
	腸炎	1	0.3	0	0	0	1

a) その用量範囲を経験した例数。

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	初回発現時用量			
				～ 200mg	200<～ 400mg	400<～ 600mg	600mg< ～
	対象例数 ^{a)}	349	—	349	316	274	217
胃腸障害（つづき）	鼓腸	4	1.1	1	2	0	1
	胃食道逆流性疾患	1	0.3	0	0	0	1
	胃腸炎	7	2.0	1	0	2	4
	胃腸障害	2	0.6	0	0	1	1
	歯肉出血	1	0.3	0	1	0	0
	歯肉増殖	4	1.1	0	0	2	2
	歯肉炎	4	1.1	2	0	1	1
	痔核	3	0.9	1	1	1	0
	口臭	1	0.3	1	0	0	0
	しゃっくり	1	0.3	0	0	0	1
	メレナ	2	0.6	0	1	1	0
	悪心	63	18.1	30	11	10	12
	直腸出血	3	0.9	0	0	0	3
	唾液腺腫大	1	0.3	0	1	0	0
	流涎過多	1	0.3	0	1	0	0
	口内炎	2	0.6	0	0	1	1
	舌浮腫	1	0.3	1	0	0	0
	歯の障害	1	0.3	0	1	0	0
	歯痛	3	0.9	2	0	1	0
	嘔吐	32	9.2	10	4	7	11
全身障害および投与局所様態	無力症	20	5.7	5	6	4	5
	胸痛	19	5.4	7	4	5	3
	死亡	1	0.3	0	0	1	0
	疲労	98	28.1	43	14	19	22
	治癒不良	1	0.3	1	0	0	0
	インフルエンザ様疾患	6	1.7	2	2	2	0
	倦怠感	7	2.0	1	0	2	4
	浮腫	9	2.6	2	0	3	4
	末梢性浮腫	5	1.4	0	0	2	3
	疼痛	26	7.4	4	3	9	10
	発熱	14	4.0	4	2	4	4
	悪寒	5	1.4	2	0	1	2
	治療効果増強	2	0.6	0	0	0	2
肝胆道系障害	胆嚢障害	1	0.3	0	0	1	0
	肝機能異常	3	0.9	0	0	0	3
免疫系障害	過敏症	4	1.1	2	1	0	1
感染症および寄生虫症	気管支炎	4	1.1	0	0	0	4
	蜂巣炎	1	0.3	0	0	1	0
	真菌感染	2	0.6	0	0	0	2
	带状疱疹	1	0.3	0	0	1	0
	感染	2	0.6	1	0	1	0
	中耳炎	1	0.3	0	0	1	0
	ウイルス感染	1	0.3	0	0	0	1
傷害、中毒および処置合併症	損傷	42	12.0	7	7	6	22
	移植拒絶反応	1	0.3	0	0	0	1
臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2	0.6	1	0	0	1
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.3	0	0	0	1
	血中尿素増加	1	0.3	0	0	0	1
	薬物濃度増加	4	1.1	0	0	2	2
	心電図異常	4	1.1	1	0	1	2
	体重減少	67	19.2	15	6	16	30
	体重増加	4	1.1	0	2	1	1

a) その用量範囲を経験した例数。

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	初回発現時用量			
				～ 200mg	200<～ 400mg	400<～ 600mg	600mg< ～
	対象例数 ^{a)}	349	—	349	316	274	217
臨床検査（つづき）	尿検査異常	3	0.9	0	1	1	1
代謝および栄養障害	アシドーシス	1	0.3	1	0	0	0
	脱水	2	0.6	1	0	0	1
	高コレステロール血症	1	0.3	0	0	1	0
	低血糖症	1	0.3	0	0	1	0
	低カリウム血症	1	0.3	1	0	0	0
	鉄代謝障害	1	0.3	0	0	1	0
	口渇	1	0.3	0	1	0	0
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	6	1.7	0	3	2	1
	関節炎	3	0.9	1	0	1	1
	背部痛	19	5.4	2	3	6	8
	骨障害	1	0.3	0	0	1	0
	筋痙攣	3	0.9	0	0	0	3
	筋力低下	6	1.7	0	1	0	5
	筋痛	2	0.6	1	0	0	1
	四肢痛	10	2.9	3	2	1	4
	腱炎	2	0.6	0	0	2	0
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）	基底細胞癌	2	0.6	0	1	0	1
	結腸癌	1	0.3	0	1	0	0
神経系障害	味覚消失	1	0.3	1	0	0	0
	失行症	4	1.1	2	0	0	2
	失調	94	26.9	33	17	14	30
	前兆	1	0.3	0	0	0	1
	運動緩慢	9	2.6	2	2	2	3
	昏睡	2	0.6	0	0	0	2
	痙攣	24	6.9	2	4	6	12
	協調運動異常	32	9.2	8	6	6	12
	浮動性めまい	153	43.8	80	25	24	24
	味覚異常	16	4.6	9	2	3	2
	ジスキネジー	1	0.3	1	0	0	0
	ジストニー	1	0.3	0	0	0	1
	脳症	1	0.3	0	0	0	1
	眼瞼下垂	1	0.3	0	0	0	1
	便失禁	1	0.3	0	0	1	0
	加速歩行	15	4.3	1	0	3	11
	頭痛	131	37.5	46	23	28	34
	知覚過敏	3	0.9	1	0	1	1
	運動過多	3	0.9	0	0	1	2
	反射亢進	4	1.1	0	1	1	2
	筋緊張亢進	7	2.0	0	0	2	5
	感覚減退	7	2.0	0	3	0	4
	運動低下	15	4.3	2	1	3	9
	反射減弱	7	2.0	0	4	1	2
	不随意性筋収縮	6	1.7	0	1	4	1
	ニューロパシー	9	2.6	3	2	0	4
	眼振	101	28.9	26	20	17	38
	錯感覚	75	21.5	29	16	15	15
	麻痺	3	0.9	1	0	2	0
	会話障害	78	22.3	29	15	17	17
	てんかん重積状態	1	0.3	0	0	1	0
	昏迷	8	2.3	4	1	2	1
	失神	4	1.1	0	0	3	1
	振戦	81	23.2	22	10	16	33

a) その用量範囲を経験した例数。

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	初回発現時用量			
				～ 200mg	200<～ 400mg	400<～ 600mg	600mg< ～
	対象例数 ^{a)}	349	—	349	316	274	217
神経系障害（つづき）	上位運動ニューロンの病変	2	0.6	0	1	0	1
	回転性眩暈	9	2.6	6	0	2	1
	視野欠損	1	0.3	0	0	1	0
精神障害	異常な夢	1	0.3	1	0	0	0
	感情障害	46	13.2	15	4	8	19
	攻撃性	15	4.3	4	1	6	4
	激越	20	5.7	5	5	5	5
	無食欲および大食症候群	51	14.6	13	7	11	20
	不安	30	8.6	12	4	5	9
	無感情	16	4.6	3	0	4	9
	神経性過食症	2	0.6	1	1	0	0
	錯乱状態	62	17.8	25	14	8	15
	譫妄	1	0.3	0	0	0	1
	離人症	4	1.1	3	0	1	0
	うつ病	75	21.5	13	16	18	28
	注意力障害	47	13.5	9	5	16	17
	多幸気分	7	2.0	4	0	2	1
	幻覚	10	2.9	2	2	5	1
	不眠症	39	11.2	12	10	4	13
	リビドー減退	3	0.9	1	0	1	1
	躁病	2	0.6	0	1	1	0
	記憶障害	86	24.6	24	14	21	27
	神経過敏	90	25.8	35	21	12	22
	妄想症	7	2.0	2	2	1	2
	人格障害	9	2.6	2	2	2	3
	精神運動制止遅滞	116	33.2	44	18	23	31
	睡眠障害	3	0.9	2	0	0	1
	睡眠時遊行症	1	0.3	0	1	0	0
	傾眠	150	43.0	63	25	21	41
	自殺企図	6	1.7	0	0	1	5
	感情不安定	12	3.4	4	4	1	3
	認知障害	35	10.0	11	1	12	11
	コミュニケーション障害	50	14.3	24	9	4	13
	勃起不全	15	4.3	2	0	4	9
	精神病性障害	2	0.6	0	2	0	0
腎および尿路障害	排尿困難	5	1.4	0	2	0	3
	血尿	10	2.9	2	3	3	2
	腎結石症	8	2.3	1	1	0	6
	乏尿	1	0.3	0	0	1	0
	頻尿	10	2.9	3	0	3	4
	多尿	1	0.3	0	0	0	1
	腎臓痛	1	0.3	1	0	0	0
	尿失禁	5	1.4	1	3	0	1
	尿閉	1	0.3	0	0	0	1
	尿路感染	4	1.1	0	0	3	1
生殖系および乳房障害	乳房分泌	1	0.3	0	0	0	1
	乳房痛	1	0.3	0	1	0	0
	月経困難症	2	0.6	1	1	0	0
	射精障害	1	0.3	1	0	0	0
	乳腺炎	1	0.3	0	0	0	1
	月経障害	1	0.3	1	0	0	0
	前立腺障害	1	0.3	1	0	0	0
	子宮出血	1	0.3	0	1	0	0
	膣出血	1	0.3	0	0	0	1

a) その用量範囲を経験した例数。

器官別大分類	基本語	発現 例数	発現率 (%)	初回発現時用量			
				～ 200mg	200<～ 400mg	400<～ 600mg	600mg< ～
	対象例数 ^{a)}	349	—	349	316	274	217
生殖系および乳房障害 (つづき)	陰炎	3	0.9	0	2	0	1
	性器分泌物	1	0.3	0	0	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	13	3.7	0	2	3	8
	呼吸困難	11	3.2	7	1	2	1
	咯血	1	0.3	0	0	0	1
	咽頭炎	9	2.6	2	1	2	4
	肺炎	1	0.3	0	0	0	1
	呼吸障害	1	0.3	0	0	0	1
	鼻炎	18	5.2	6	4	5	3
	副鼻腔炎	10	2.9	1	1	0	8
	上気道感染	22	6.3	4	2	7	9
皮膚および皮下組織障害	ざ瘡	8	2.3	1	3	2	2
	脱毛症	10	2.9	0	0	2	8
	血管神経性浮腫	1	0.3	0	0	0	1
	無汗症	2	0.6	0	0	1	1
	肝斑	1	0.3	0	0	0	1
	皮膚炎	2	0.6	0	0	1	1
	湿疹	1	0.3	1	0	0	0
	紅斑	1	0.3	1	0	0	0
	顔面浮腫	2	0.6	1	0	0	1
	毛包炎	4	1.1	1	0	2	1
	皮膚真菌感染	4	1.1	0	0	0	4
	多汗症	3	0.9	2	0	1	0
	爪の障害	5	1.4	0	1	2	2
	光線過敏性反応	4	1.1	1	0	1	2
	そう痒症	13	3.7	7	2	3	1
	発疹	16	4.6	4	1	6	5
	脂漏	1	0.3	1	0	0	0
	皮膚変色	1	0.3	0	0	0	1
	皮膚障害	7	2.0	1	0	4	2
	皮膚小結節	1	0.3	0	0	0	1
	皮膚異常臭	2	0.6	1	1	0	0
血管障害	動脈硬化症	1	0.3	1	0	0	0
	鼻出血	7	2.0	1	1	2	3
	潮紅	2	0.6	0	1	0	1
	血腫	1	0.3	0	0	0	1
	高血圧	3	0.9	1	0	1	1
	低血圧	2	0.6	0	0	2	0
	静脈炎	1	0.3	0	0	0	1
	肺塞栓症	1	0.3	0	0	0	1
	血管痙攣	1	0.3	0	0	0	1
	静脈障害	1	0.3	0	0	0	1
	ほてり	4	1.1	3	0	0	1

a) その用量範囲を経験した例数

付表 2.17 基本語ごとの有害事象発現頻度 (国内第Ⅲ相比較試験)

器官別大分類	基本語	9809			
		TPM群 ^{a)}		PL群 ^{b)}	
		発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
	対象例数	62	—	65	—
血液およびリンパ系障害	貧血	1	1.6	1	1.5
	リンパ節炎	0	0.0	1	1.5
	紫斑	7	11.3	6	9.2
	血小板血症	0	0.0	1	1.5
心臓障害	不整脈	0	0.0	1	1.5
	動悸	2	3.2	2	3.1
耳および迷路障害	感音性難聴	1	1.6	1	1.5
	耳痛	1	1.6	0	0.0
	耳閉感	1	1.6	1	1.5
	聴力低下	1	1.6	1	1.5
眼障害	眼の異常感	0	0.0	2	3.1
	調節障害	0	0.0	1	1.5
	眼精疲労	2	3.2	0	0.0
	眼瞼痙攣	0	0.0	1	1.5
	アレルギー性結膜炎	0	0.0	2	3.1
	角膜混濁	0	0.0	1	1.5
	複視	4	6.5	0	0.0
	眼痛	1	1.6	1	1.5
	眼窩周囲血腫	1	1.6	0	0.0
	羞明	0	0.0	1	1.5
	光視症	1	1.6	0	0.0
	暗点	0	0.0	1	1.5
	視覚障害	0	0.0	1	1.5
	眼そう痒症	1	1.6	0	0.0
	両眼球運動障害	1	1.6	0	0.0
胃腸障害	腹部不快感	1	1.6	1	1.5
	腹部膨満	2	3.2	1	1.5
	腹痛	9	14.5	8	12.3
	口唇炎	1	1.6	1	1.5
	便秘	8	12.9	4	6.2
	下痢	8	12.9	2	3.1
	腸炎	1	1.6	0	0.0
	胃腸炎	1	1.6	0	0.0
	消化器不調	1	1.6	1	1.5
	歯肉出血	1	1.6	0	0.0
	歯肉痛	1	1.6	0	0.0
	歯肉炎	0	0.0	1	1.5
	舌炎	1	1.6	0	0.0
	口腔内出血	0	0.0	1	1.5
	悪心	5	8.1	3	4.6
	流涎過多	0	0.0	1	1.5
	口内炎	2	3.2	2	3.1
	歯痛	2	3.2	2	3.1
	嘔吐	2	3.2	2	3.1
	口唇のひび割れ	1	1.6	1	1.5
	口唇水疱	0	0.0	1	1.5
	痔出血	1	1.6	0	0.0
	口の感覚鈍麻	2	3.2	0	0.0
全身障害および投与局所様態	無力症	1	1.6	1	1.5
	胸痛	2	3.2	2	3.1

a) 本剤 400mg/日群
b) プラセボ群

器官別大分類	基本語	9809			
		TPM群 ^{a)}		PL群 ^{b)}	
		発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
	対象例数	62	—	65	—
全身障害および投与局所様態 (つづき)	疲労	1	1.6	0	0.0
	熱感	0	0.0	1	1.5
	倦怠感	8	12.9	3	4.6
	末梢性浮腫	1	1.6	0	0.0
	疼痛	2	3.2	2	3.1
	発熱	3	4.8	4	6.2
	悪寒	0	0.0	1	1.5
	腫脹	1	1.6	0	0.0
	有害事象	0	0.0	1	1.5
肝胆道系障害	脂肪肝	0	0.0	1	1.5
感染症および寄生虫症	急性気管支炎	1	1.6	0	0.0
	麦粒腫	2	3.2	0	0.0
	インフルエンザ	0	0.0	1	1.5
	鼻咽頭炎	23	37.1	16	24.6
	膿疱性皮疹	0	0.0	1	1.5
	足部白癬	2	3.2	2	3.1
	扁桃炎	0	0.0	2	3.1
傷害、中毒および処置合併症	背部損傷	1	1.6	0	0.0
	水疱	0	0.0	1	1.5
	損傷	0	0.0	1	1.5
	関節捻挫	0	0.0	2	3.1
	裂傷	2	3.2	2	3.1
	口腔内損傷	1	1.6	1	1.5
	擦過傷	1	1.6	1	1.5
	創傷	2	3.2	0	0.0
	熱傷	2	3.2	1	1.5
	蛇昆虫の分泌毒液中毒	1	1.6	0	0.0
臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	1.6	0	0.0
	アルブミン・グロブリン比減少	0	0.0	1	1.5
	アルブミン・グロブリン比増加	1	1.6	0	0.0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1.6	2	3.1
	血中アルブミン減少	0	0.0	1	1.5
	血中塩化物減少	0	0.0	2	3.1
	血中塩化物増加	1	1.6	0	0.0
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0.0	3	4.6
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	1.6	2	3.1
	血圧低下	1	1.6	0	0.0
	血中ナトリウム減少	1	1.6	4	6.2
	血中トリグリセリド増加	1	1.6	4	6.2
	色覚検査異常	1	1.6	0	0.0
	心電図異常	0	0.0	1	1.5
	心電図QT補正間隔延長	0	0.0	1	1.5
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	3.2	2	3.1
	尿中ブドウ糖陽性	0	0.0	2	3.1
	眼圧上昇	0	0.0	1	1.5
	尿pH上昇	1	1.6	1	1.5
	血小板数減少	0	0.0	1	1.5
	総蛋白減少	0	0.0	1	1.5
	視力検査異常	2	3.2	1	1.5

a) 本剤 400mg/日群

b) プラセボ群

器官別大分類	基本語	9809			
		TPM群 ^{a)}		PL群 ^{b)}	
		発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
	対象例数	62	—	65	—
臨床検査 (つづき)	視野検査異常	4	6.5	2	3.1
	体重減少	10	16.1	4	6.2
	白血球数減少	3	4.8	0	0.0
	白血球数増加	1	1.6	3	4.6
	血中リン減少	3	4.8	2	3.1
	尿沈渣陽性	3	4.8	0	0.0
	好酸球百分率増加	1	1.6	1	1.5
	好中球百分率減少	0	0.0	1	1.5
	好中球百分率増加	1	1.6	1	1.5
	リンパ球百分率減少	1	1.6	1	1.5
	リンパ球百分率増加	0	0.0	1	1.5
	尿中蛋白陽性	0	0.0	1	1.5
	尿中ウロビリן陽性	1	1.6	0	0.0
	抗痙攣剤濃度増加	2	3.2	0	0.0
	血中アルカリホスファターゼ増加	2	3.2	1	1.5
代謝および栄養障害	高カリウム血症	0	0.0	3	4.6
	口渇	2	3.2	1	1.5
	食欲減退	1	1.6	0	0.0
	高脂血症	1	1.6	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	3	4.8	4	6.2
	背部痛	4	6.5	7	10.8
	筋痙攣	0	0.0	1	1.5
	筋力低下	1	1.6	0	0.0
	筋痛	1	1.6	1	1.5
	四肢痛	0	0.0	1	1.5
	関節周囲炎	1	1.6	0	0.0
	重感	1	1.6	0	0.0
	腱障害	0	0.0	1	1.5
	筋肉疲労	0	0.0	1	1.5
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)	肺の悪性新生物	0	0.0	1	1.5
神経系障害	失語症	1	1.6	1	1.5
	協調運動異常	0	0.0	1	1.5
	注意力障害	1	1.6	1	1.5
	浮動性めまい	12	19.4	11	16.9
	体位性めまい	4	6.5	2	3.1
	構語障害	2	3.2	0	0.0
	味覚異常	2	3.2	0	0.0
	発声障害	0	0.0	2	3.1
	ジストニー	1	1.6	0	0.0
	てんかん	0	0.0	1	1.5
	加速歩行	3	4.8	1	1.5
	頭部不快感	0	0.0	1	1.5
	頭痛	13	21.0	8	12.3
	筋緊張亢進	1	1.6	0	0.0
	感覚減退	15	24.2	3	4.6
	味覚減退	1	1.6	0	0.0
	精神的機能障害	1	1.6	0	0.0
	不随意性筋収縮	0	0.0	1	1.5
	眼振	1	1.6	0	0.0
	感覚障害	1	1.6	0	0.0
	会話障害	5	8.1	1	1.5

a) 本剤 400mg/日群

b) プラセボ群

器官別大分類	基本語	9809			
		TPM群 ^{a)}		PL群 ^{b)}	
		発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
	対象例数	62	—	65	—
神経系障害 (つづき)	振戦	2	3.2	2	3.1
	脳浮腫	0	0.0	1	1.5
	計算力障害	1	1.6	0	0.0
	嗅覚減退	0	0.0	1	1.5
精神障害	無食欲および大食症候群	10	16.1	1	1.5
	不安	1	1.6	1	1.5
	離人症	3	4.8	0	0.0
	抑うつ気分	2	3.2	0	0.0
	うつ病	1	1.6	1	1.5
	幻覚	3	4.8	0	0.0
	幻味	1	1.6	0	0.0
	心気症	1	1.6	0	0.0
	軽躁	1	1.6	0	0.0
	不眠症	4	6.5	2	3.1
	易刺激性	8	12.9	2	3.1
	記憶障害	4	6.5	2	3.1
	悪夢	1	1.6	1	1.5
	傾眠	21	33.9	16	24.6
	思考異常	0	0.0	1	1.5
	精神緩慢	1	1.6	1	1.5
	感情不安定	1	1.6	0	0.0
腎および尿路障害	膀胱痛	1	1.6	0	0.0
	尿路結石	1	1.6	0	0.0
	膀胱炎	1	1.6	0	0.0
	排尿困難	1	1.6	0	0.0
	夜間頻尿	0	0.0	1	1.5
	尿失禁	1	1.6	0	0.0
	残尿	0	0.0	1	1.5
生殖系および乳房障害	月経困難症	0	0.0	2	3.1
	不規則月経	1	1.6	0	0.0
	頻発月経	1	1.6	1	1.5
	乳頭腫脹	0	0.0	1	1.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	1	1.6	0	0.0
	息詰まり感	0	0.0	2	3.1
	咳嗽	1	1.6	3	4.6
	発声障害	1	1.6	0	0.0
	呼吸困難	2	3.2	0	0.0
	喀血	0	0.0	1	1.5
	喉頭痛	0	0.0	1	1.5
	咽頭炎	3	4.8	3	4.6
	鼻炎	4	6.5	3	4.6
	アレルギー性鼻炎	1	1.6	3	4.6
	副鼻腔炎	1	1.6	0	0.0
	上気道感染	3	4.8	2	3.1
	咽頭紅斑	0	0.0	1	1.5
	痰貯留	1	1.6	1	1.5
皮膚および皮下組織障害	ざ瘡	1	1.6	0	0.0
	冷汗	0	0.0	1	1.5
	面皰	1	1.6	1	1.5
	接触性皮膚炎	1	1.6	0	0.0
	皮膚乾燥	1	1.6	2	3.1
	湿疹	2	3.2	3	4.6
	皮脂欠乏性湿疹	0	0.0	1	1.5

a) 本剤 400mg/日群

b) プラセボ群

2.7.4 付録（付表 2.17）

器官別大分類	基本語	9809			
		TPM群 ^{a)}		PL群 ^{b)}	
		発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
		対象例数		62	—
皮膚および皮下組織障害（つづき）	発疹	0	0.0	1	1.5
	顔面浮腫	0	0.0	1	1.5
	毛包炎	0	0.0	1	1.5
	皮下出血	2	3.2	2	3.1
	そう痒症	2	3.2	0	0.0
	ひび・あかざれ	1	1.6	0	0.0
	爪甲縦裂症	0	0.0	1	1.5
血管障害	鼻出血	1	1.6	0	0.0
	潮紅	0	0.0	1	1.5
	蒼白	0	0.0	1	1.5
	末梢冷感	1	1.6	0	0.0
	出血	0	0.0	2	3.1
a) 本剤 400mg/日群					
b) プラセボ群					

付録 2.18 基本語ごとの副作用発現頻度（国内第Ⅲ相比較試験）

器官別大分類	基本語	9809			
		TPM群 ^{a)}		PL群 ^{b)}	
		発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
	対象例数	62	—	65	—
血液およびリンパ系障害	貧血	0	0.0	1	1.5
	血小板血症	0	0.0	1	1.5
心臓障害	不整脈	0	0.0	1	1.5
	動悸	1	1.6	2	3.1
耳および迷路障害	感音性難聴	1	1.6	1	1.5
	耳痛	1	1.6	0	0.0
	耳閉感	0	0.0	1	1.5
	聴力低下	1	1.6	1	1.5
眼障害	眼瞼痙攣	0	0.0	1	1.5
	角膜混濁	0	0.0	1	1.5
	複視	3	4.8	0	0.0
	眼痛	1	1.6	0	0.0
	光視症	1	1.6	0	0.0
	暗点	0	0.0	1	1.5
	両眼球運動障害	1	1.6	0	0.0
胃腸障害	腹部膨満	2	3.2	1	1.5
	腹痛	4	6.5	2	3.1
	口唇炎	1	1.6	1	1.5
	便秘	2	3.2	1	1.5
	下痢	2	3.2	0	0.0
	消化器不調	1	1.6	1	1.5
	歯肉出血	1	1.6	0	0.0
	舌炎	1	1.6	0	0.0
	悪心	4	6.5	0	0.0
	流涎過多	0	0.0	1	1.5
	嘔吐	1	1.6	1	1.5
	口の感覚鈍麻	2	3.2	0	0.0
全身障害および投与局所様態	無力症	1	1.6	1	1.5
	胸痛	2	3.2	1	1.5
	疲労	1	1.6	0	0.0
	倦怠感	7	11.3	2	3.1
	疼痛	0	0.0	1	1.5
	発熱	1	1.6	2	3.1
臨床検査	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	1.6	0	0.0
	アルブミン・グロブリン比減少	0	0.0	1	1.5
	アルブミン・グロブリン比増加	1	1.6	0	0.0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1.6	0	0.0
	血中アルブミン減少	0	0.0	1	1.5
	血中塩化物減少	0	0.0	2	3.1
	血中塩化物増加	1	1.6	0	0.0
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0.0	1	1.5
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	1.6	2	3.1
	血中ナトリウム減少	1	1.6	4	6.2
	血中トリグリセリド増加	0	0.0	1	1.5
	色覚検査異常	1	1.6	0	0.0
	心電図異常	0	0.0	1	1.5
	心電図QT補正間隔延長	0	0.0	1	1.5

a) 本剤 400mg/日群
b) プラセボ群

2.7.4 付録 (付表 2.18)

器官別大分類	基本語	9809			
		TPM群 ^{a)}		PL群 ^{b)}	
		発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
	対象例数	62	—	65	—
臨床検査 (つづき)	γ-グルタミルトラン スフェラーゼ増加	2	3.2	2	3.1
	尿中ブドウ糖陽性	0	0.0	2	3.1
	尿pH上昇	1	1.6	1	1.5
	血小板数減少	0	0.0	1	1.5
	総蛋白減少	0	0.0	1	1.5
	視力検査異常	2	3.2	0	0.0
	視野検査異常	3	4.8	1	1.5
	体重減少	10	16.1	4	6.2
	白血球数減少	3	4.8	0	0.0
	白血球数増加	1	1.6	1	1.5
	血中リン減少	2	3.2	2	3.1
	尿沈渣陽性	2	3.2	0	0.0
	好酸球百分率増加	0	0.0	1	1.5
	好中球百分率減少	0	0.0	1	1.5
	好中球百分率増加	1	1.6	0	0.0
	リンパ球百分率減少	1	1.6	0	0.0
	リンパ球百分率増加	0	0.0	1	1.5
	尿中ウロビリן陽性	1	1.6	0	0.0
	抗痙攣剤濃度増加	2	3.2	0	0.0
	血中アルカリホスファ ターゼ増加	2	3.2	1	1.5
代謝および栄養障害	高カリウム血症	0	0.0	1	1.5
	口渇	2	3.2	1	1.5
	食欲減退	1	1.6	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	0	0.0	1	1.5
	筋痙攣	0	0.0	1	1.5
	筋力低下	1	1.6	0	0.0
	重感	1	1.6	0	0.0
	筋肉疲労	0	0.0	1	1.5
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)	肺の悪性新生物	0	0.0	1	1.5
神経系障害	失語症	1	1.6	0	0.0
	協調運動異常	0	0.0	1	1.5
	注意力障害	0	0.0	1	1.5
	浮動性めまい	11	17.7	3	4.6
	体位性めまい	3	4.8	1	1.5
	構語障害	2	3.2	0	0.0
	味覚異常	2	3.2	0	0.0
	ジストニー	1	1.6	0	0.0
	てんかん	0	0.0	1	1.5
	加速歩行	3	4.8	0	0.0
	頭部不快感	0	0.0	1	1.5
	頭痛	8	12.9	5	7.7
	筋緊張亢進	1	1.6	0	0.0
	感覚減退	11	17.7	2	3.1
	味覚減退	1	1.6	0	0.0
	精神的機能障害	1	1.6	0	0.0
	眼振	1	1.6	0	0.0
	感覚障害	1	1.6	0	0.0
	会話障害	5	8.1	1	1.5
	振戦	2	3.2	2	3.1
	計算力障害	1	1.6	0	0.0

a) 本剤 400mg/日群

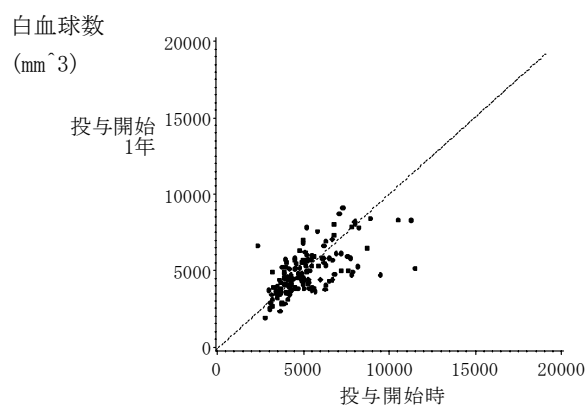
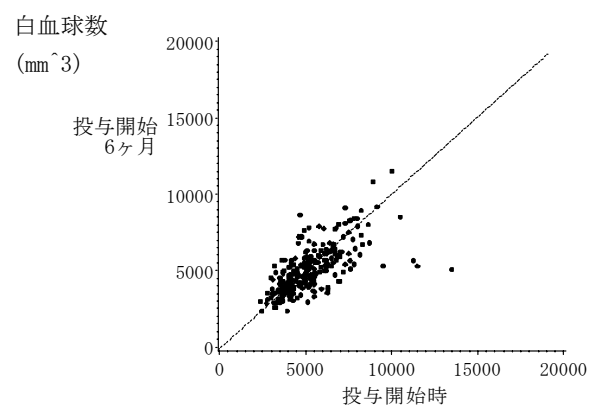
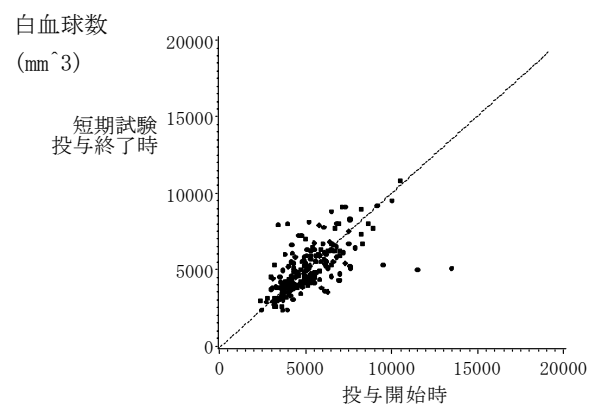
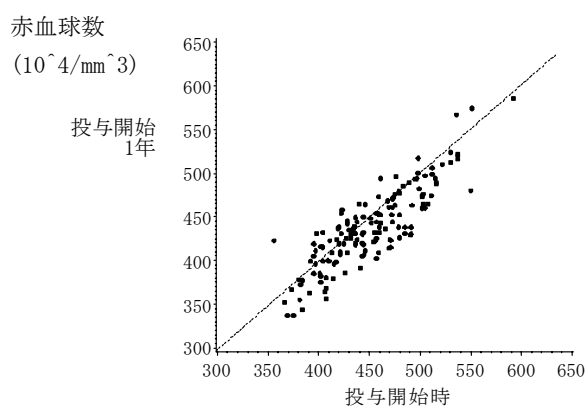
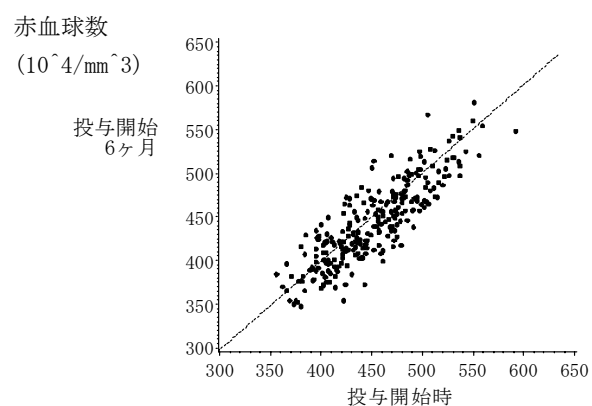
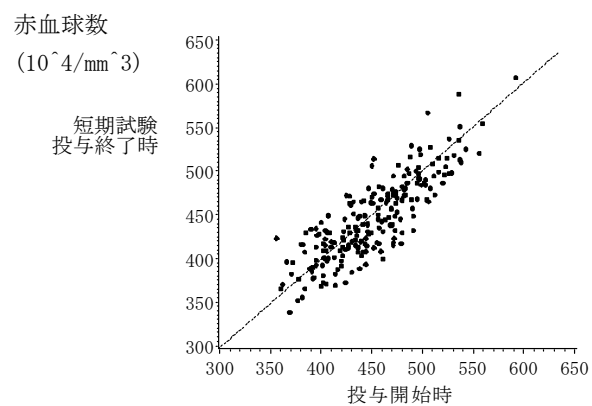
b) プラセボ群

器官別大分類	基本語	9809			
		TPM群 ^{a)}		PL群 ^{b)}	
		発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
	対象例数	62	—	65	—
神経系障害（つづき）	嗅覚減退	0	0.0	1	1.5
精神障害	無食欲および大食症候群	9	14.5	1	1.5
	不安	1	1.6	1	1.5
	離人症	3	4.8	0	0.0
	抑うつ気分	2	3.2	0	0.0
	うつ病	1	1.6	1	1.5
	幻覚	2	3.2	0	0.0
	幻味	1	1.6	0	0.0
	心気症	1	1.6	0	0.0
	軽躁	1	1.6	0	0.0
	不眠症	2	3.2	0	0.0
	易刺激性	7	11.3	1	1.5
	記憶障害	3	4.8	2	3.1
	悪夢	1	1.6	1	1.5
	傾眠	19	30.6	10	15.4
	思考異常	0	0.0	1	1.5
	精神緩慢	1	1.6	0	0.0
	感情不安定	1	1.6	0	0.0
腎および尿路障害	膀胱痛	1	1.6	0	0.0
	尿路結石	1	1.6	0	0.0
	夜間頻尿	0	0.0	1	1.5
	残尿	0	0.0	1	1.5
生殖系および乳房障害	不規則月経	1	1.6	0	0.0
	頻発月経	1	1.6	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	1	1.6	0	0.0
	息詰まり感	0	0.0	2	3.1
	咳嗽	0	0.0	1	1.5
	発声障害	1	1.6	0	0.0
	呼吸困難	2	3.2	0	0.0
	咯血	0	0.0	1	1.5
	痰貯留	0	0.0	1	1.5
皮膚および皮下組織障害	湿疹	1	1.6	0	0.0
	顔面浮腫	0	0.0	1	1.5
	爪甲縦裂症	0	0.0	1	1.5
血管障害	潮紅	0	0.0	1	1.5
a) 本剤 400mg/日群					
b) プラセボ群					

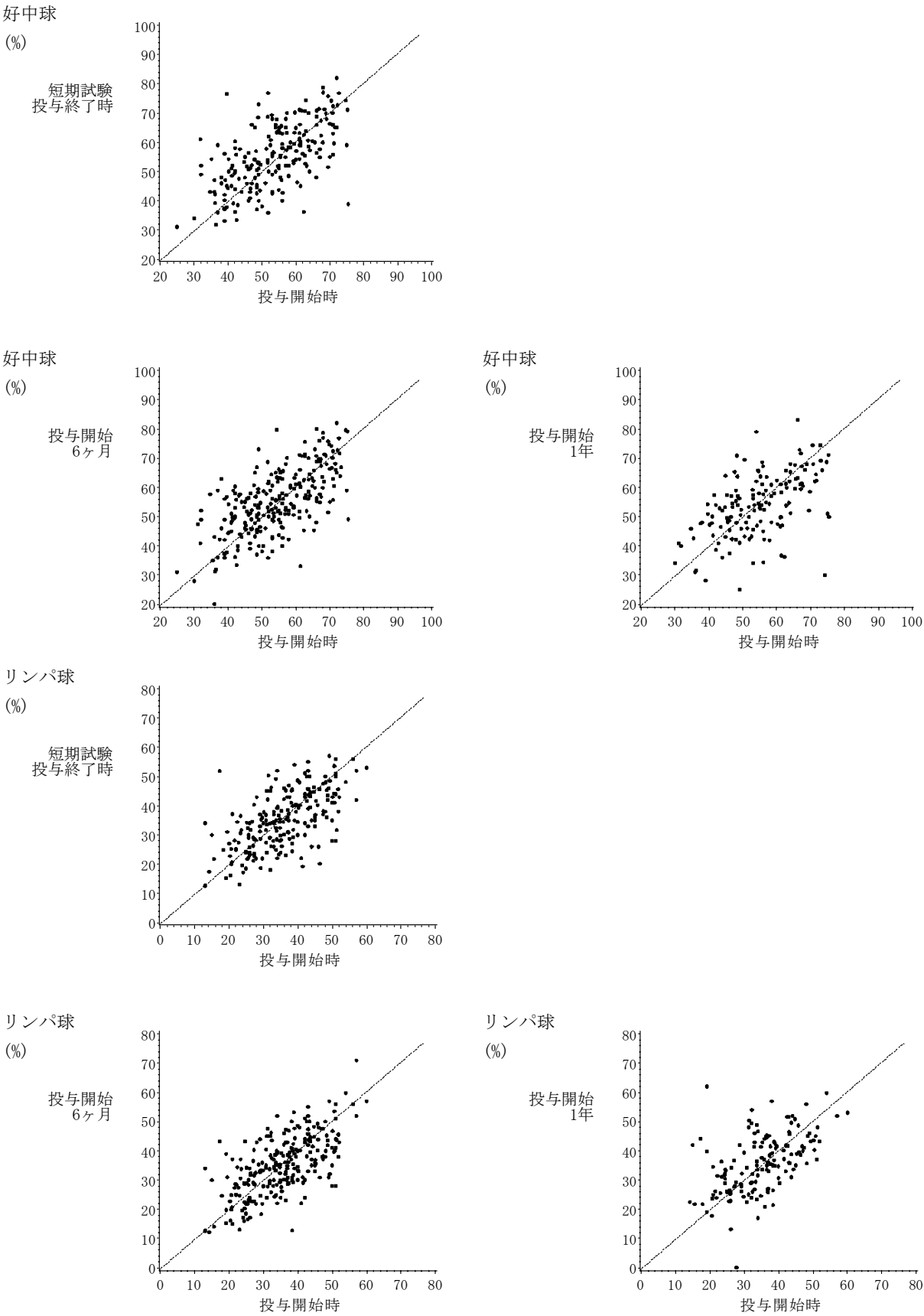
a) 本剤 400mg/日群

b) プラセボ群

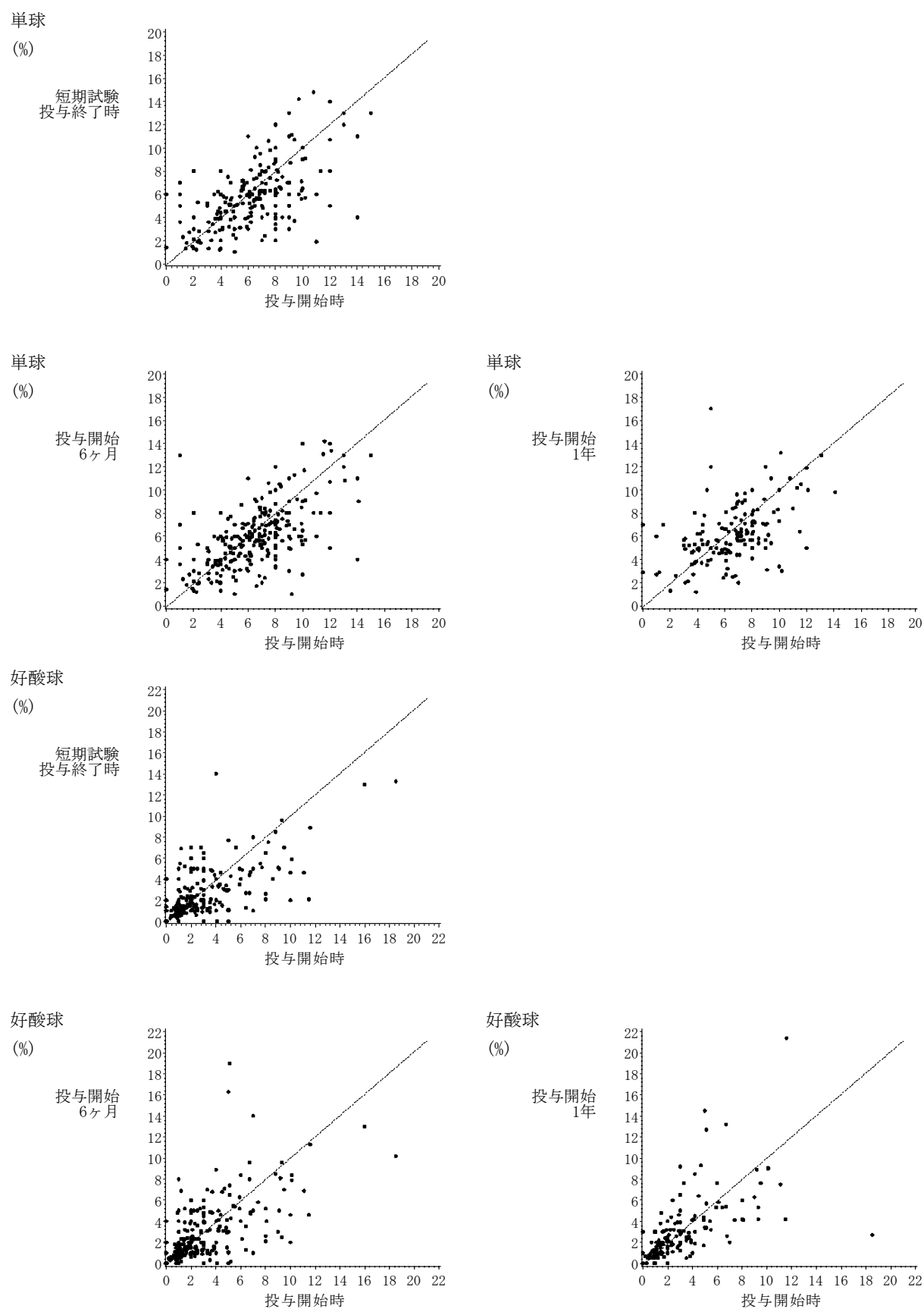
付表 3.1 臨床検査値の投与前後の変化（国内）



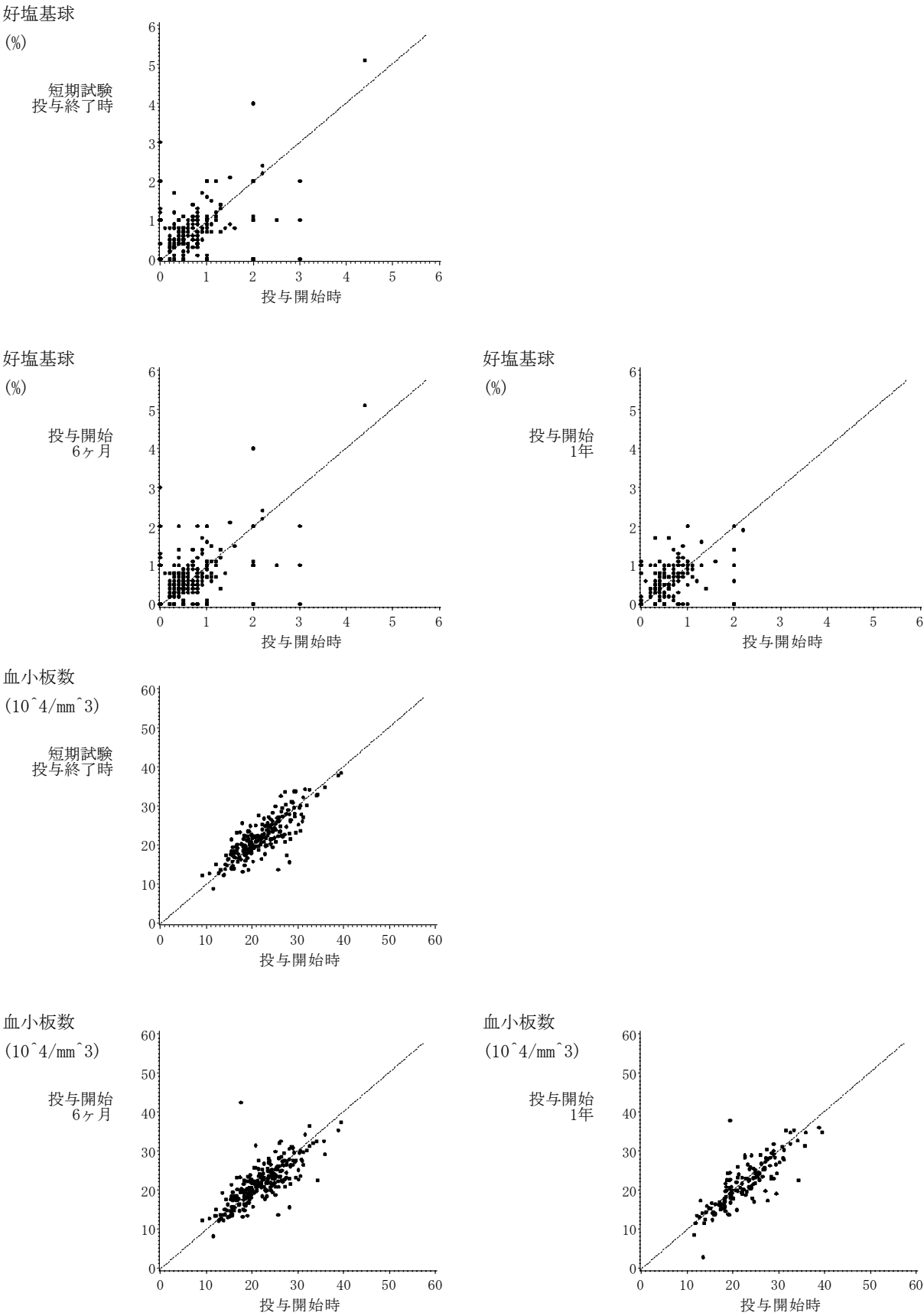
付表 3.1 臨床検査値の投与前後の変化 (国内)



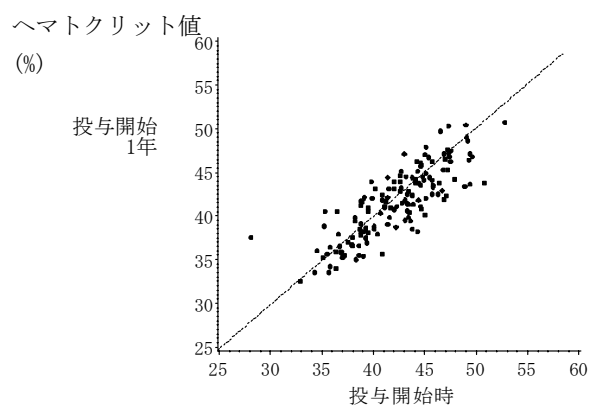
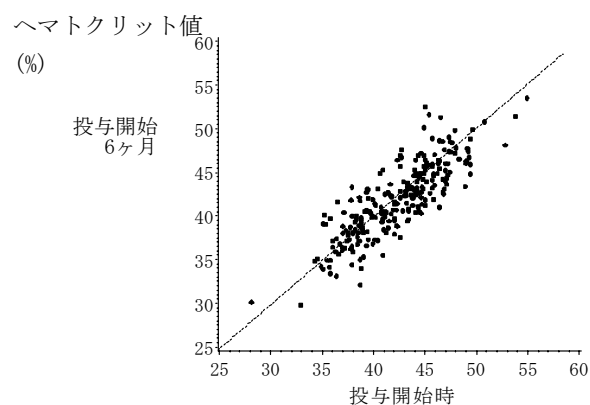
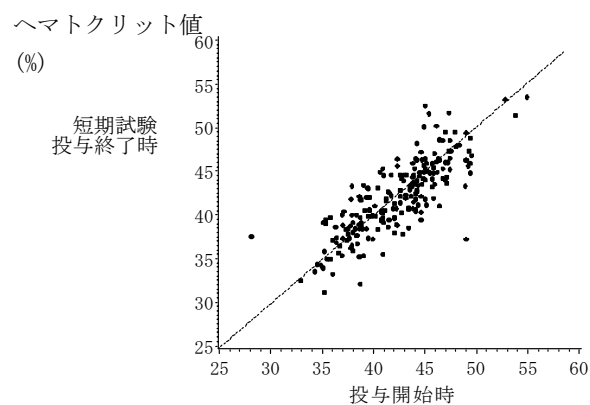
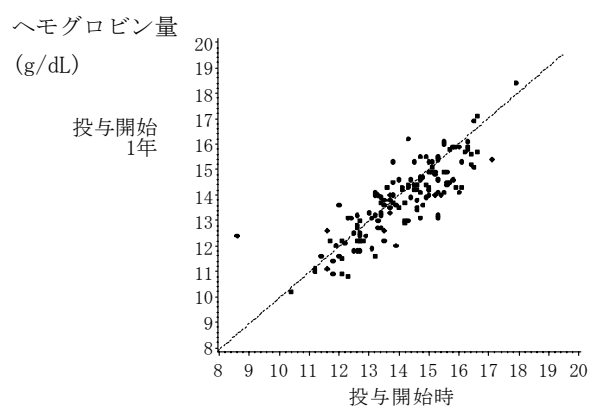
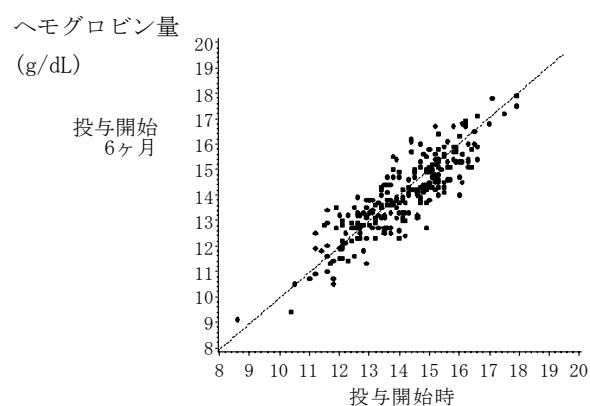
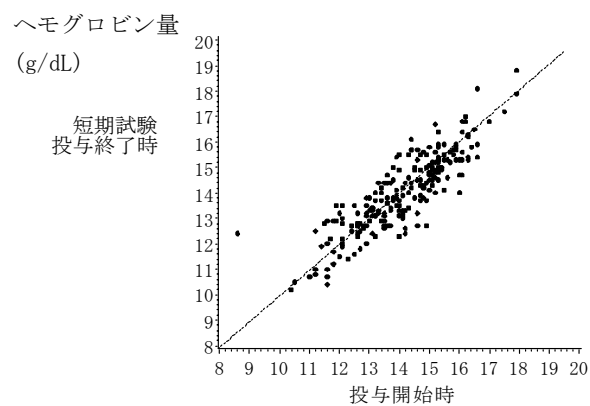
付表 3.1 臨床検査値の投与前後の変化（国内）



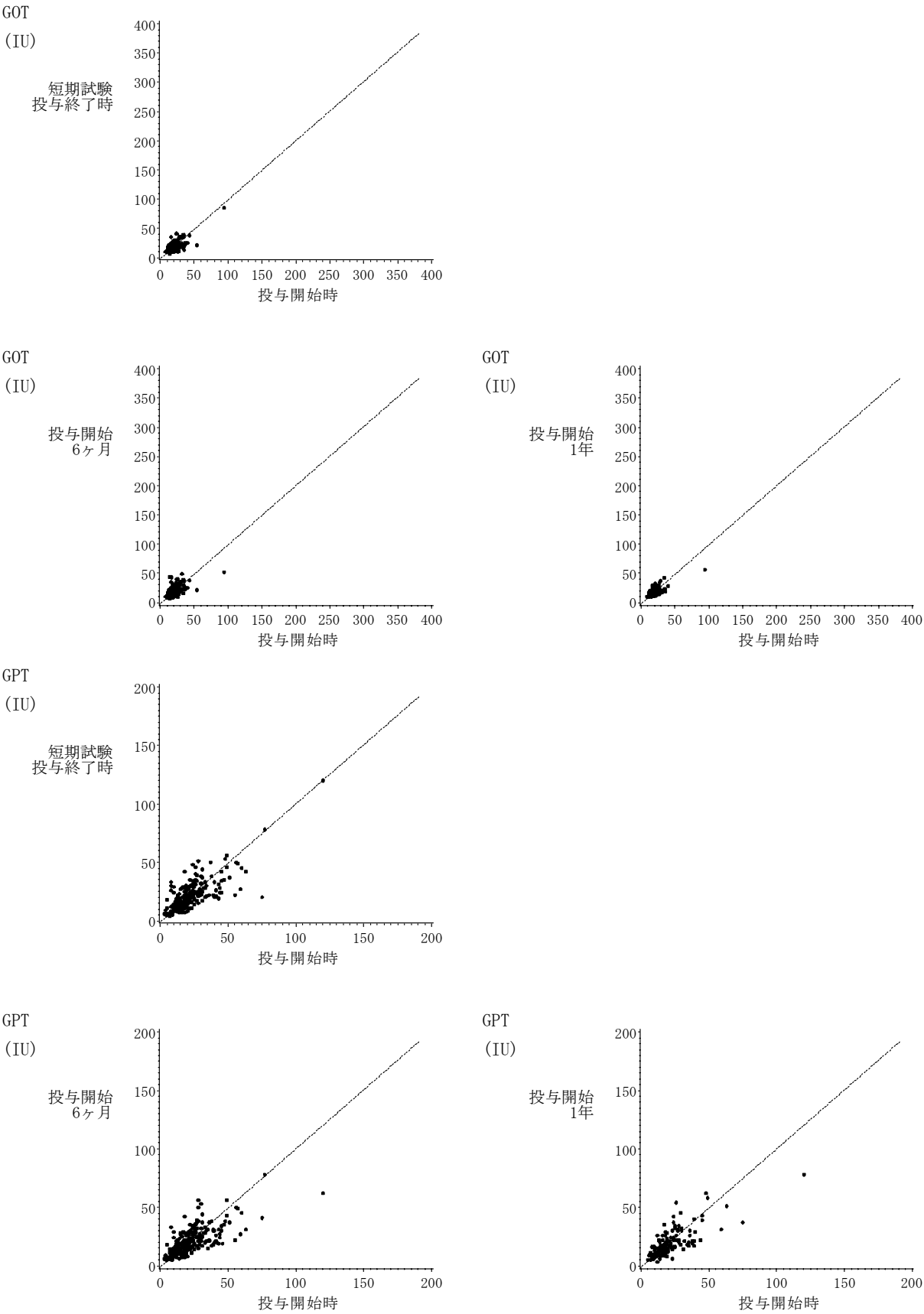
付表 3.1 臨床検査値の投与前後の変化 (国内)



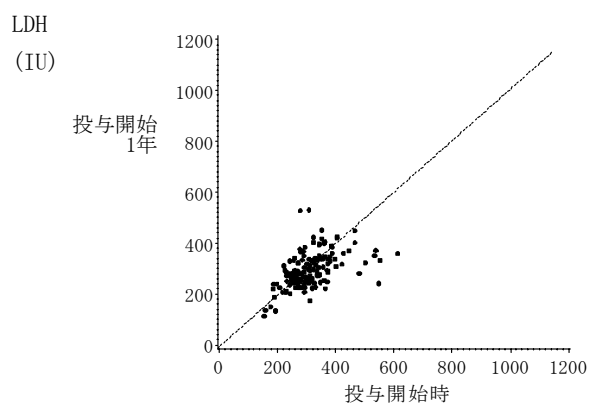
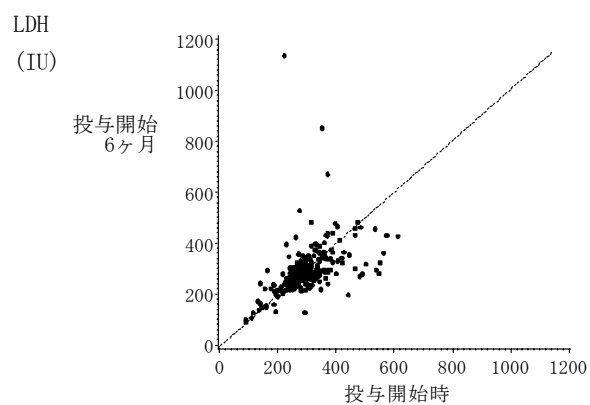
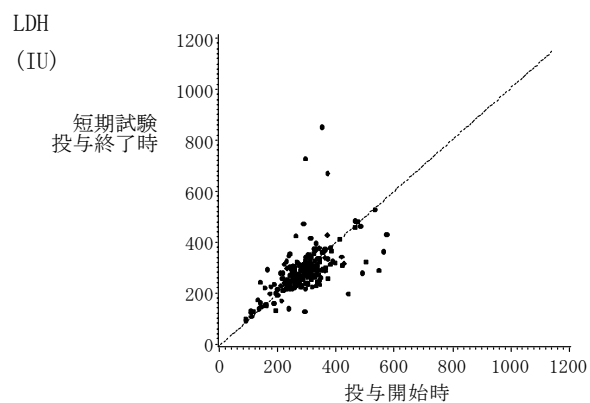
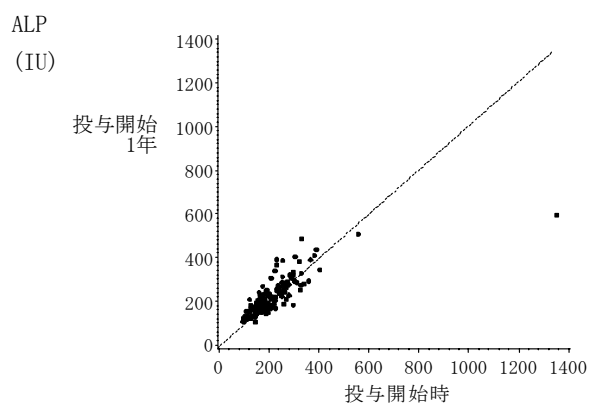
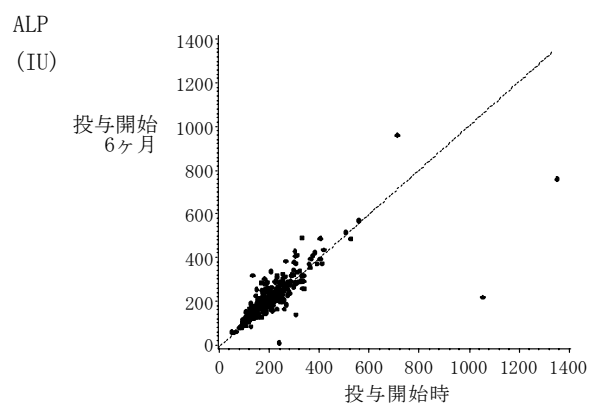
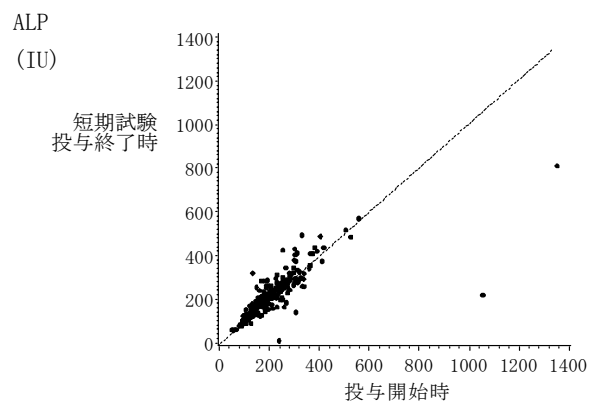
付表 3.1 臨床検査値の投与前後の変化（国内）



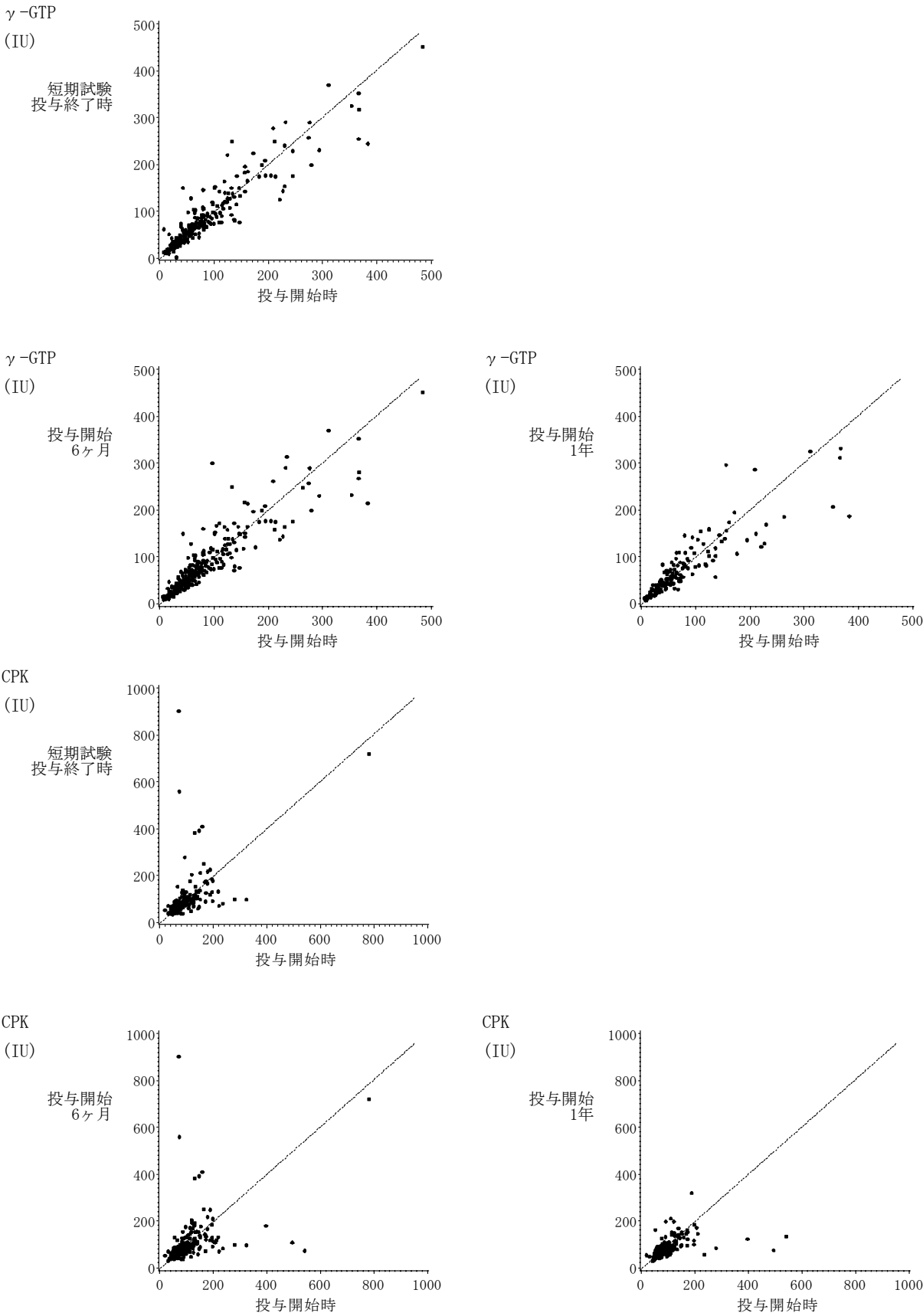
付表 3.1 臨床検査値の投与前後の変化 (国内)



付表 3.1 臨床検査値の投与前後の変化（国内）



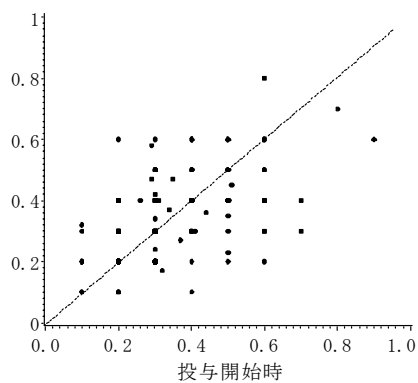
付表 3.1 臨床検査値の投与前後の変化（国内）



付表 3.1 臨床検査値の投与前後の変化（国内）

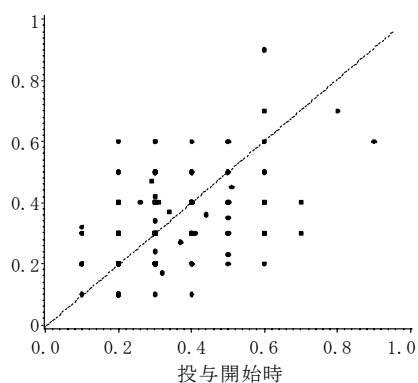
総ビリルビン
(mg/dL)

短期試験
投与終了時



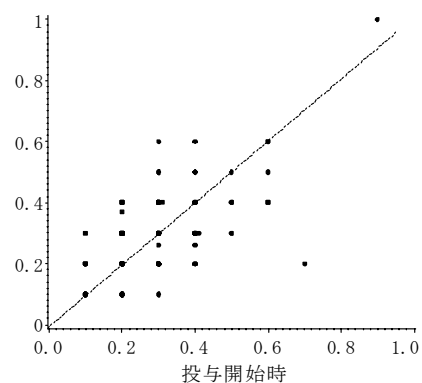
総ビリルビン
(mg/dL)

投与開始
6ヶ月



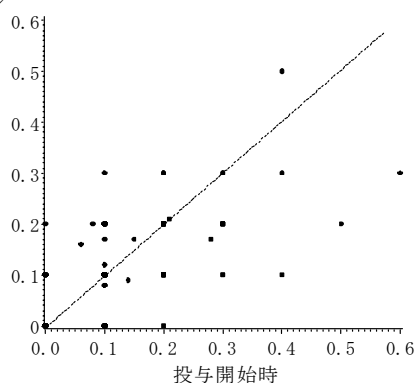
総ビリルビン
(mg/dL)

投与開始
1年



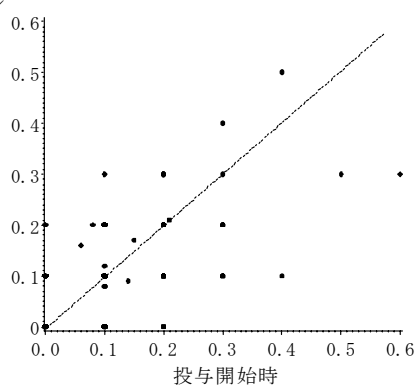
直接ビリルビン
(mg/dL)

短期試験
投与終了時



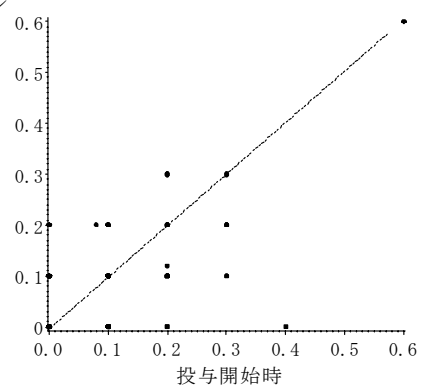
直接ビリルビン
(mg/dL)

投与開始
6ヶ月

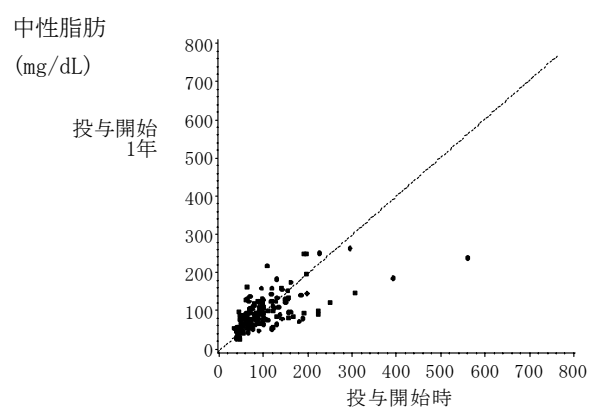
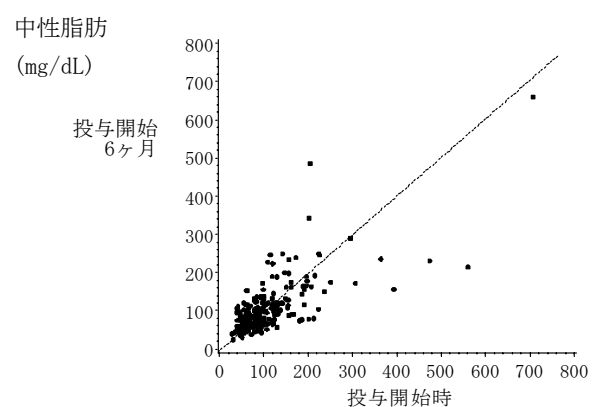
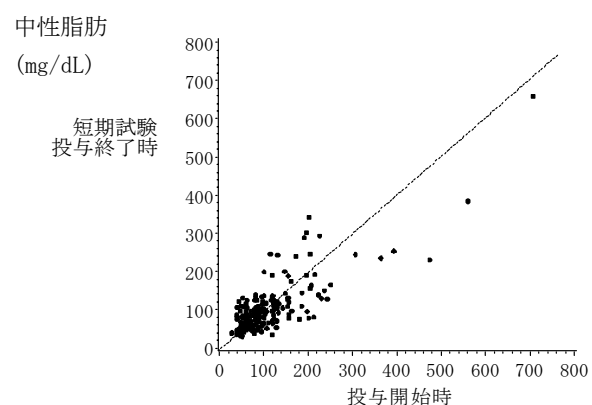
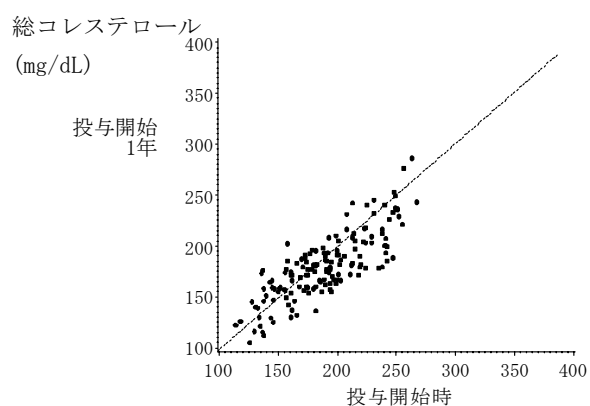
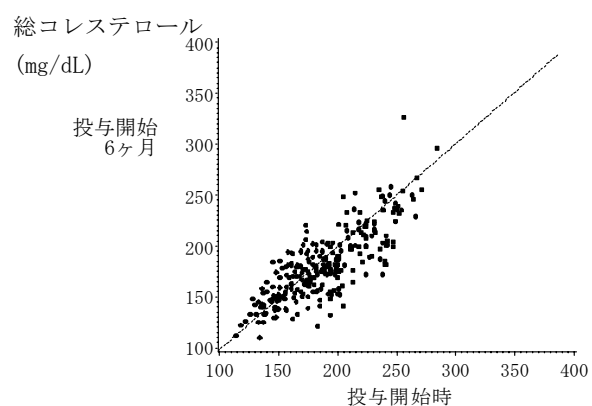
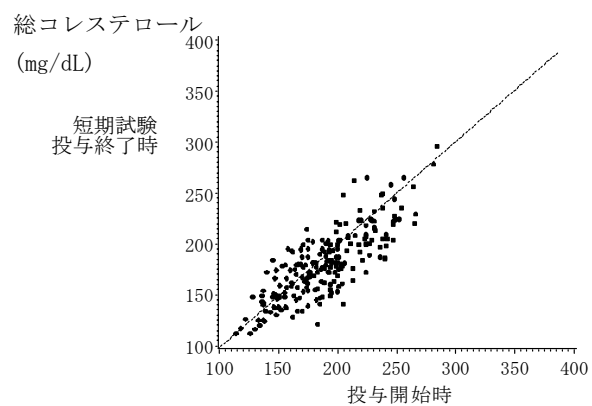


直接ビリルビン
(mg/dL)

投与開始
1年



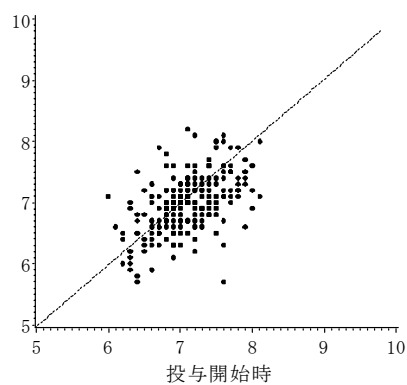
付表 3.1 臨床検査値の投与前後の変化 (国内)



付表 3.1 臨床検査値の投与前後の変化（国内）

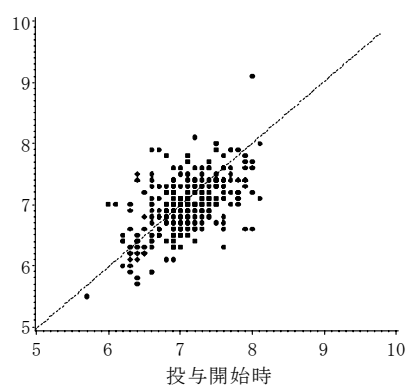
総蛋白
(g/dL)

短期試験
投与終了時



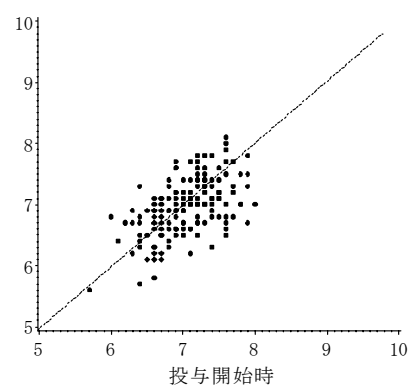
総蛋白
(g/dL)

投与開始
6ヶ月



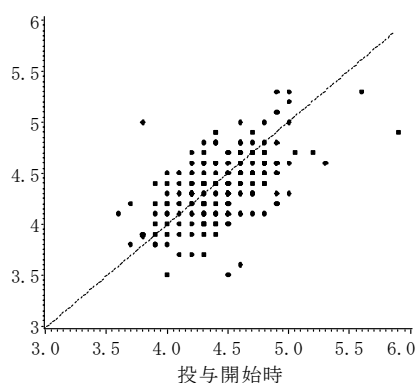
総蛋白
(g/dL)

投与開始
1年



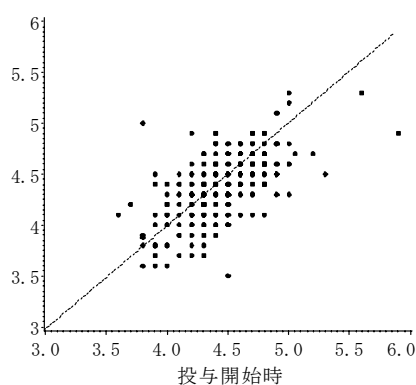
アルブミン
(g/dL)

短期試験
投与終了時



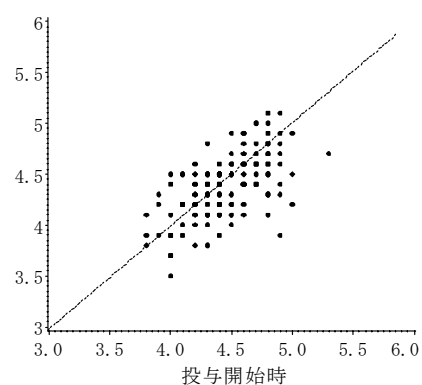
アルブミン
(g/dL)

投与開始
6ヶ月



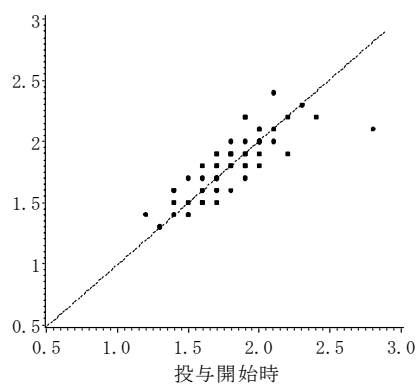
アルブミン
(g/dL)

投与開始
1年

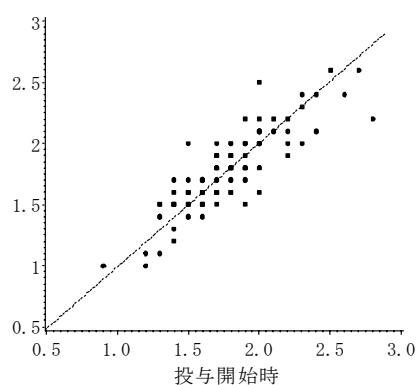


付表 3.1 臨床検査値の投与前後の変化 (国内)

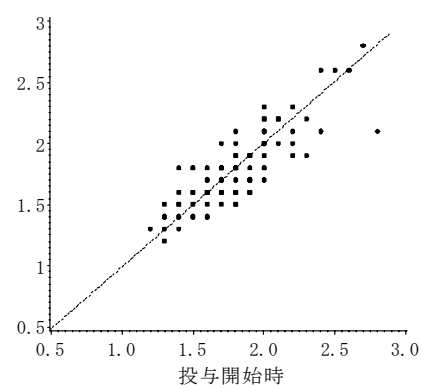
A/G比

短期試験
投与終了時

A/G比

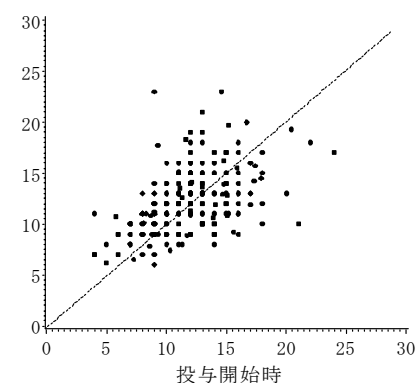
投与開始
6ヶ月

A/G比

投与開始
1年

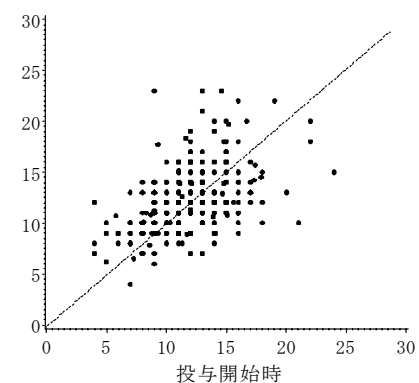
BUN

(mg/dL)

短期試験
投与終了時

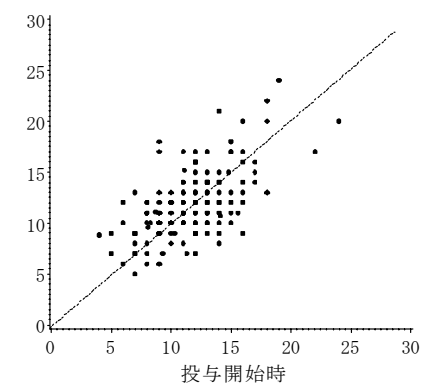
BUN

(mg/dL)

投与開始
6ヶ月

BUN

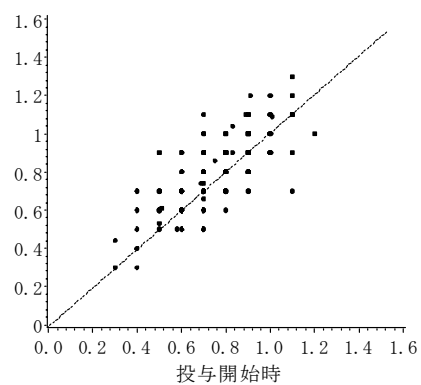
(mg/dL)

投与開始
1年

付表 3.1 臨床検査値の投与前後の変化（国内）

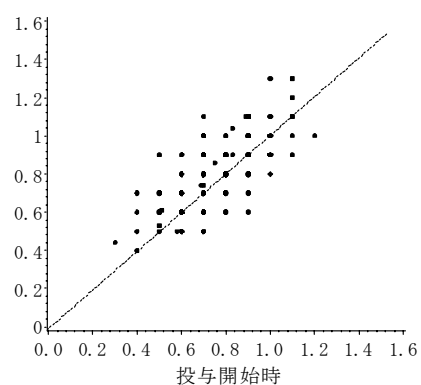
クレアチニン
(mg/dL)

短期試験
投与終了時



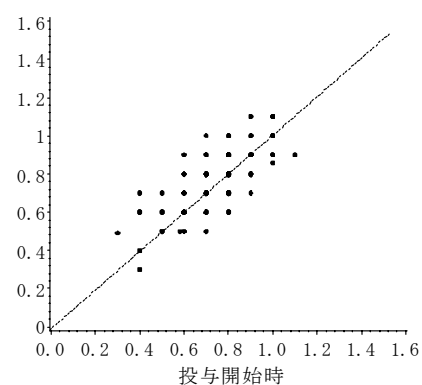
クレアチニン
(mg/dL)

投与開始
6ヶ月



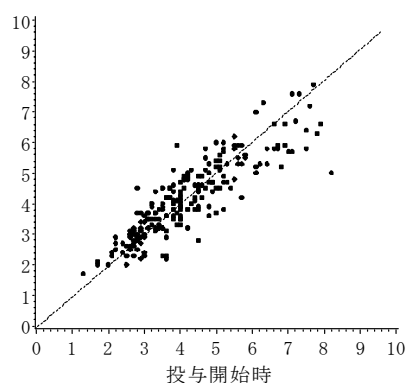
クレアチニン
(mg/dL)

投与開始
1年



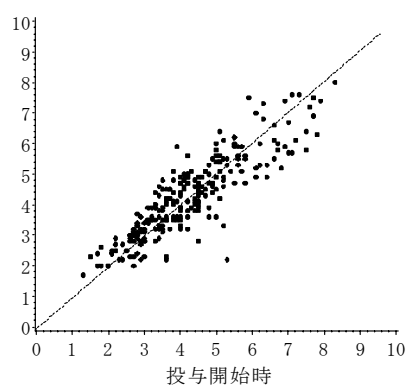
尿酸
(mg/dL)

短期試験
投与終了時



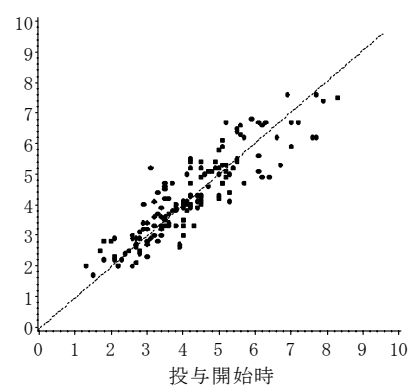
尿酸
(mg/dL)

投与開始
6ヶ月

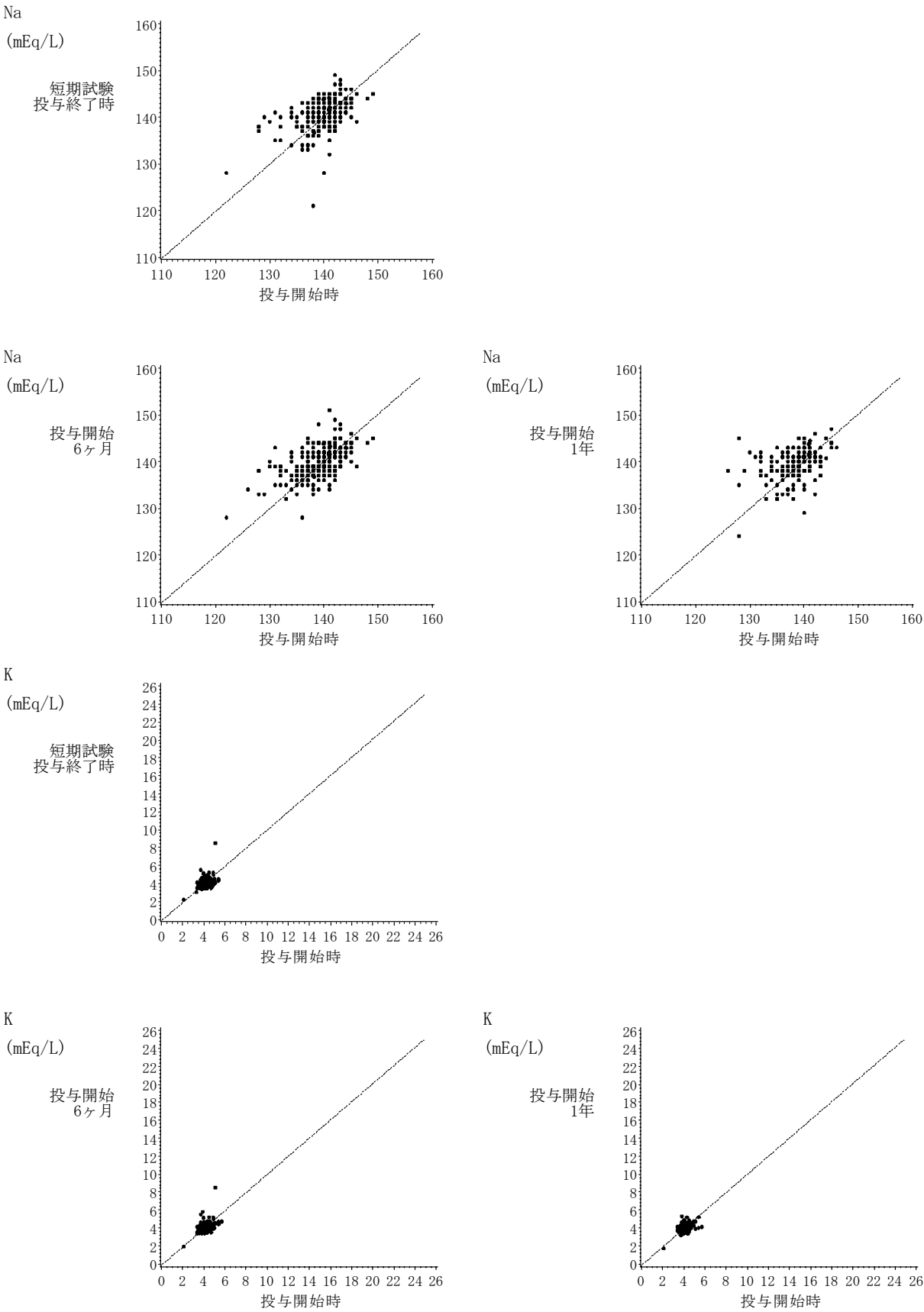


尿酸
(mg/dL)

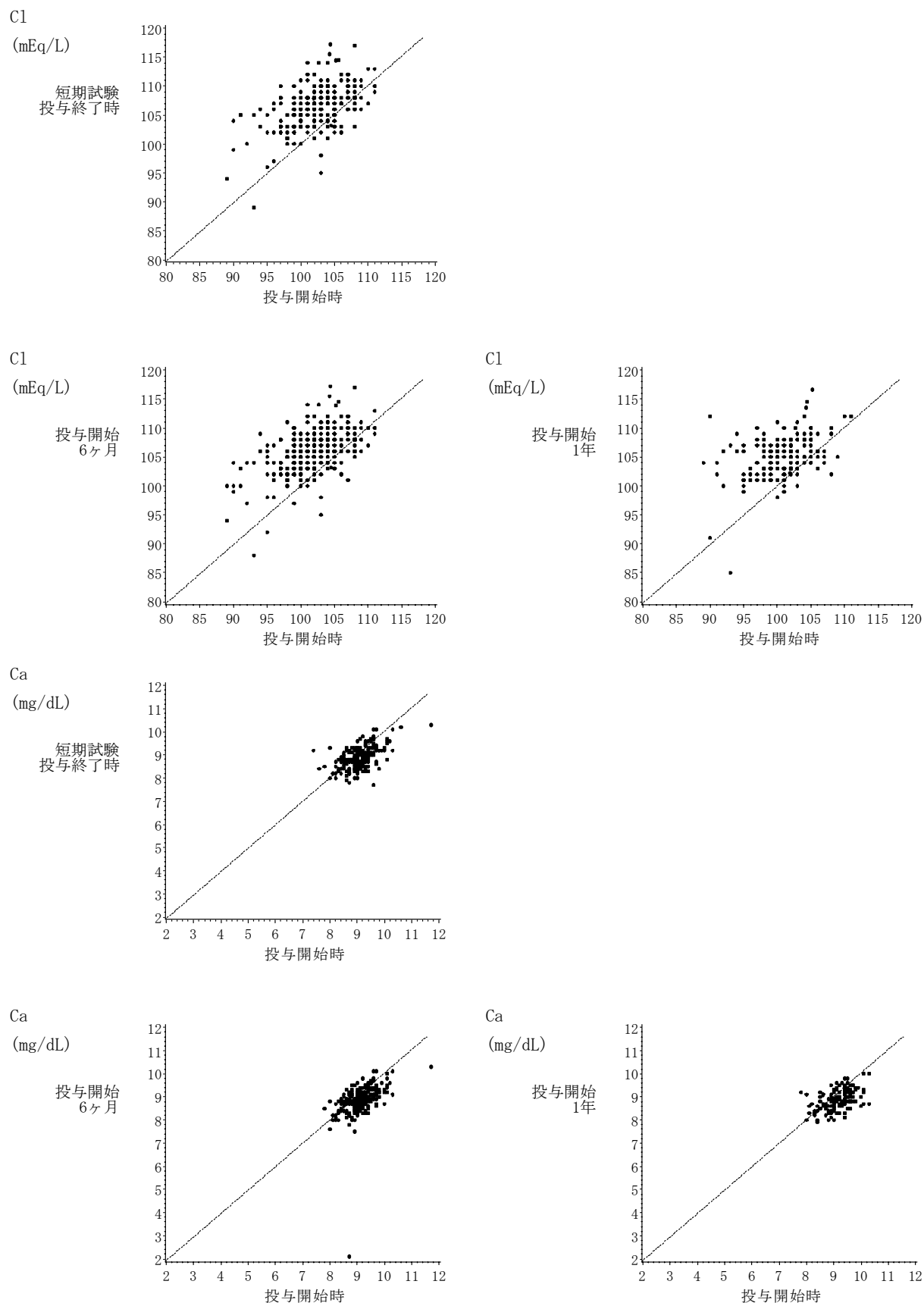
投与開始
1年



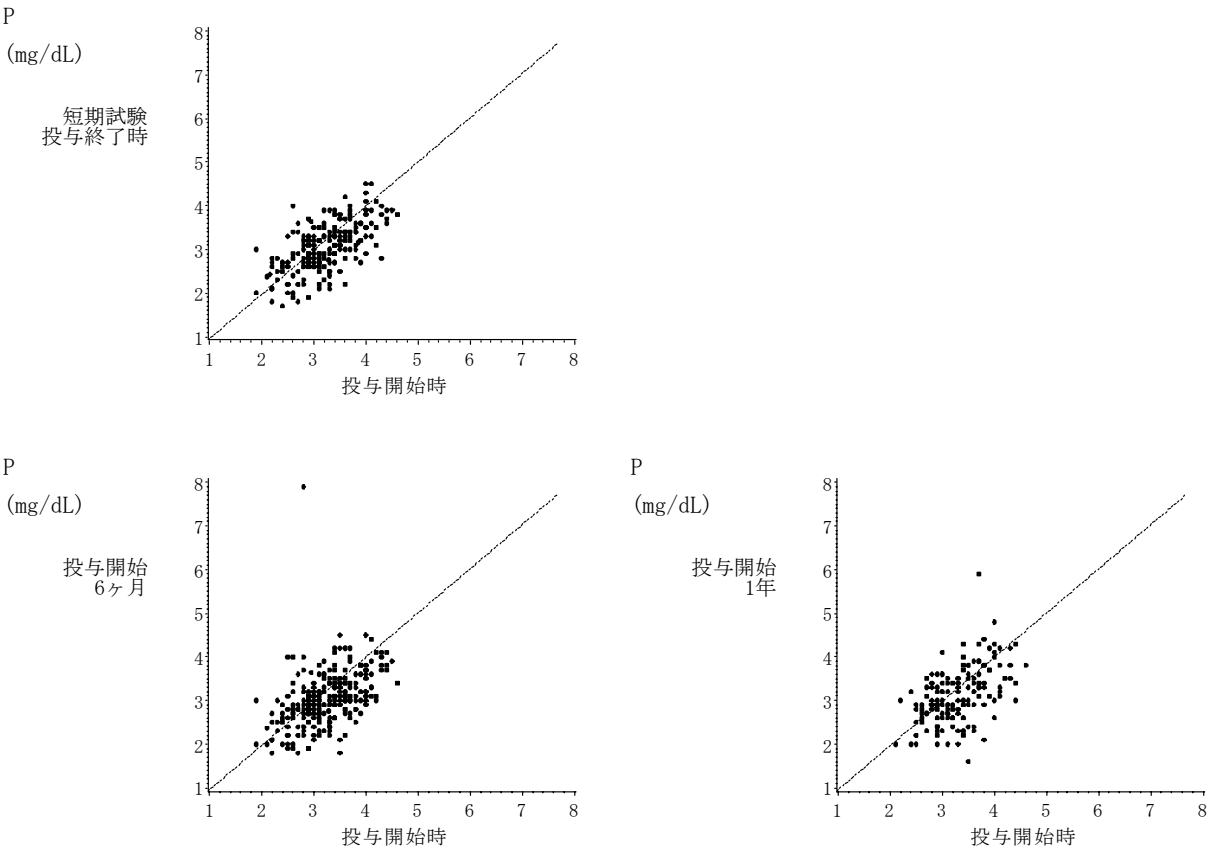
付表 3.1 臨床検査値の投与前後の変化 (国内)



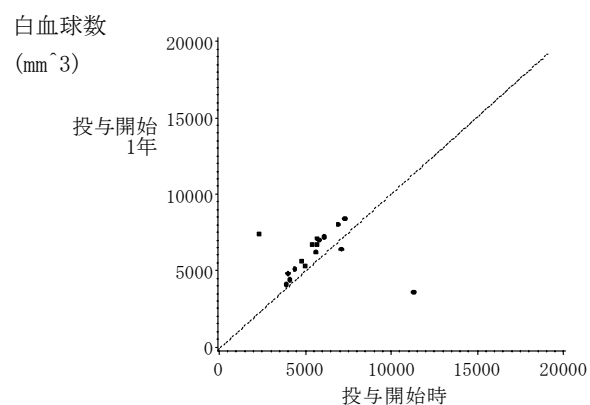
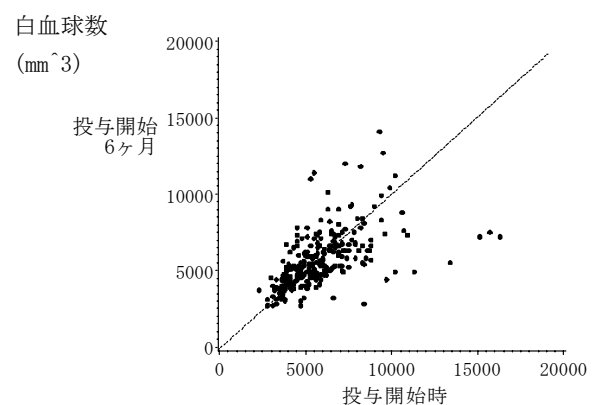
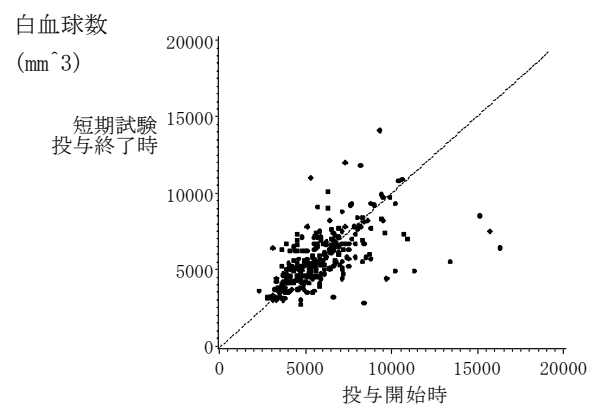
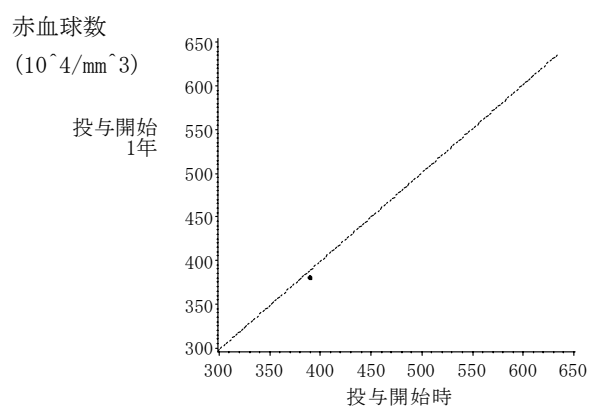
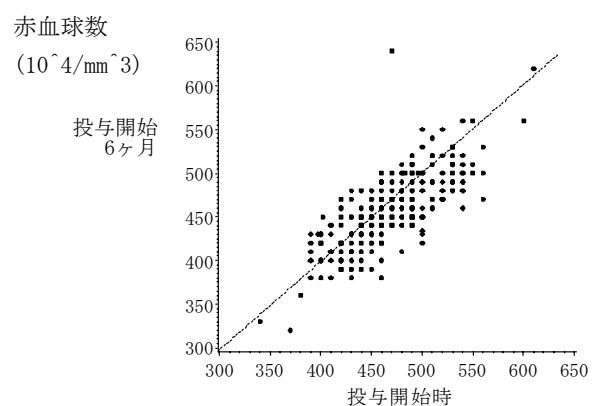
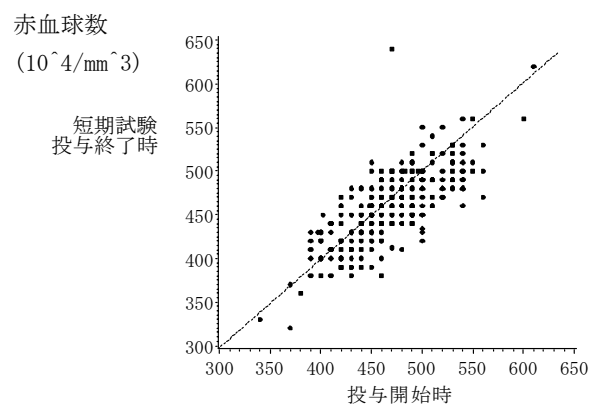
付表 3.1 臨床検査値の投与前後の変化（国内）



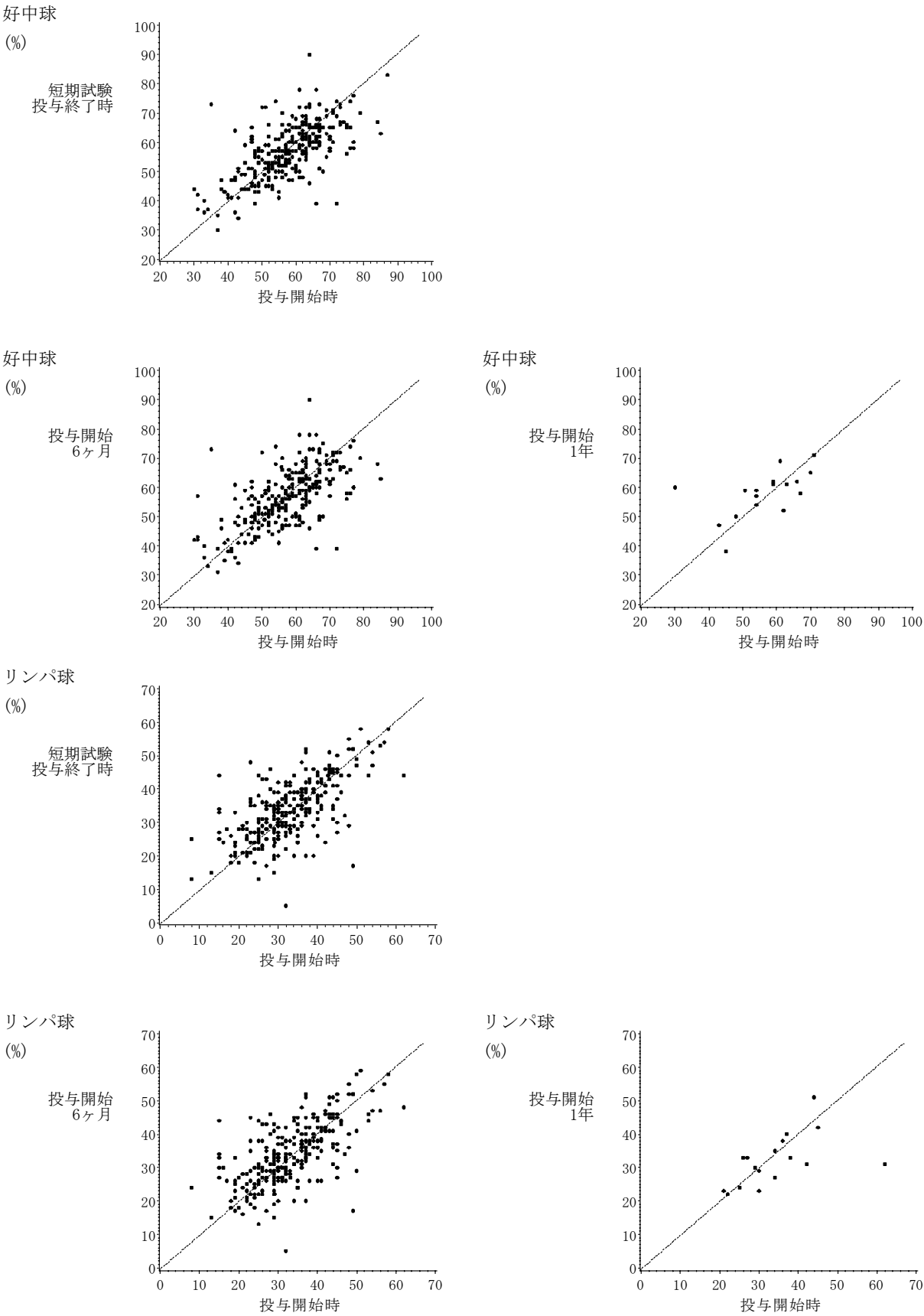
付表 3.1 臨床検査値の投与前後の変化（国内）



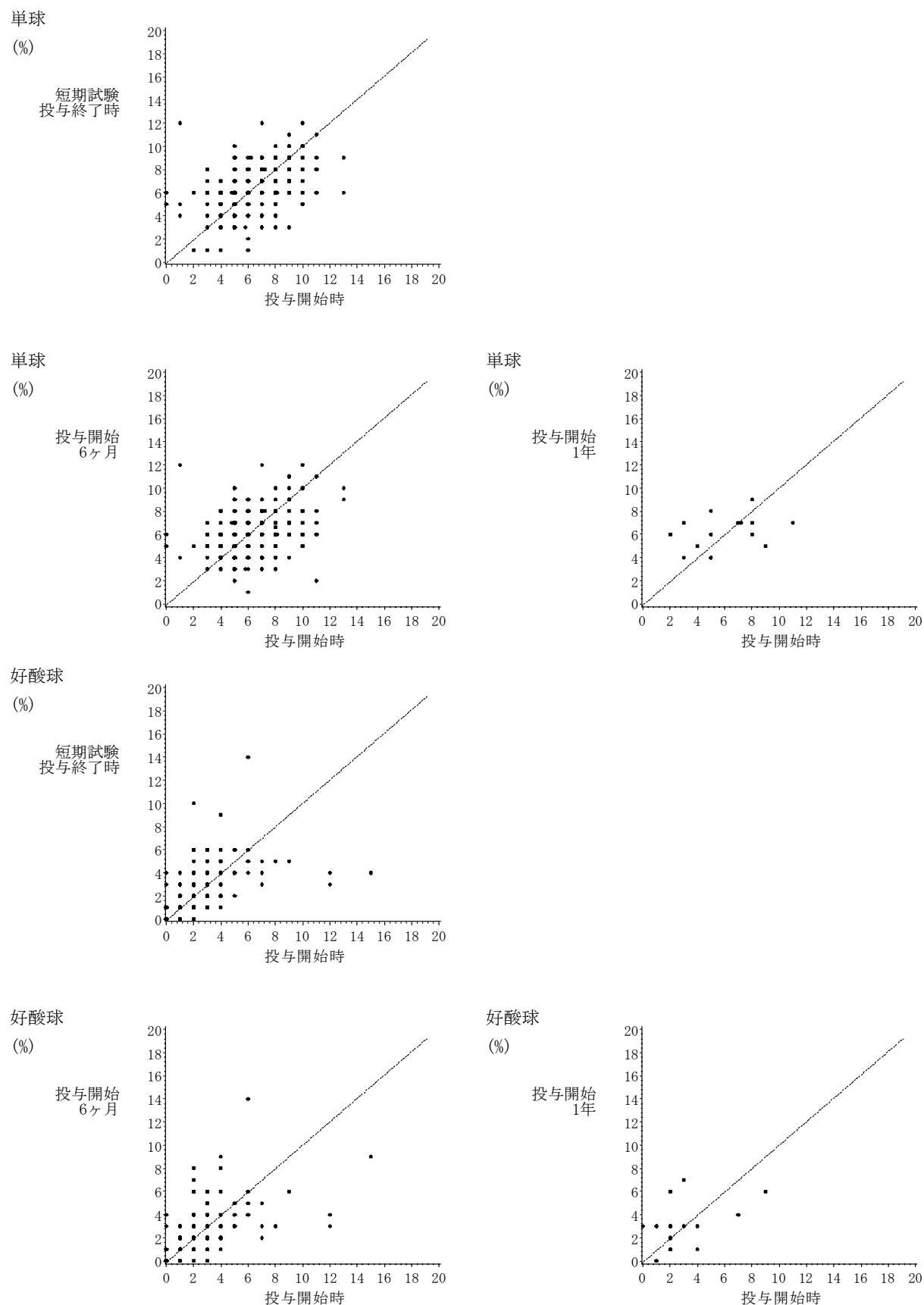
付表 3.2 臨床検査値の投与前後の変化（海外）



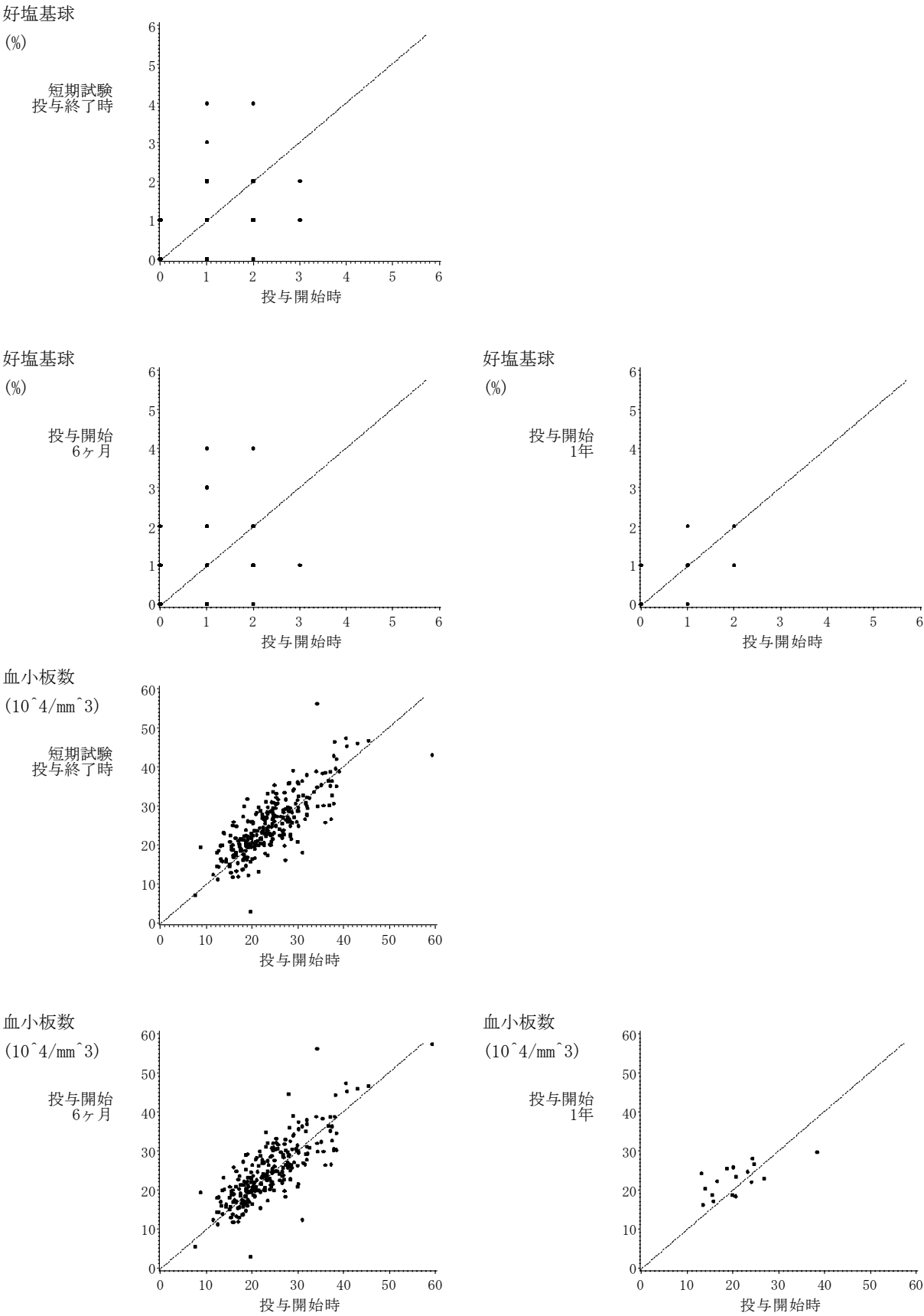
付表 3.2 臨床検査値の投与前後の変化 (海外)



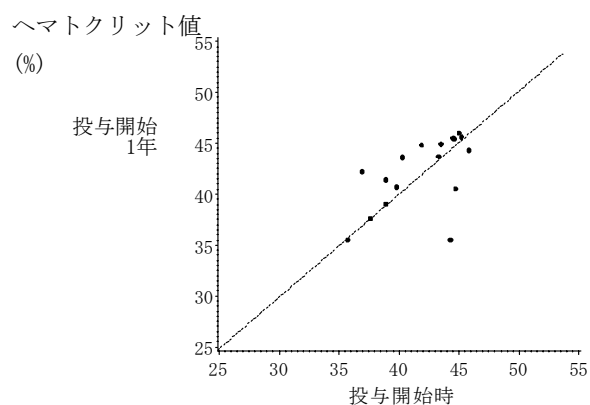
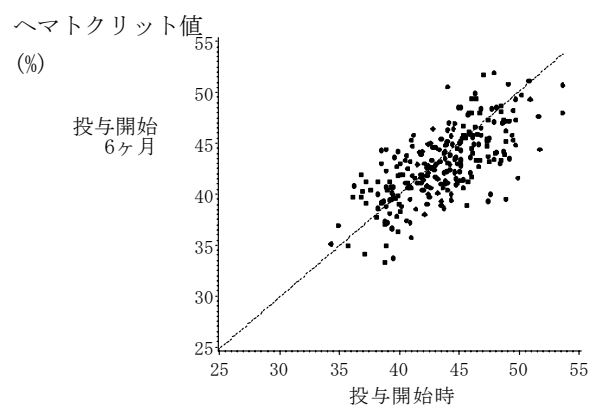
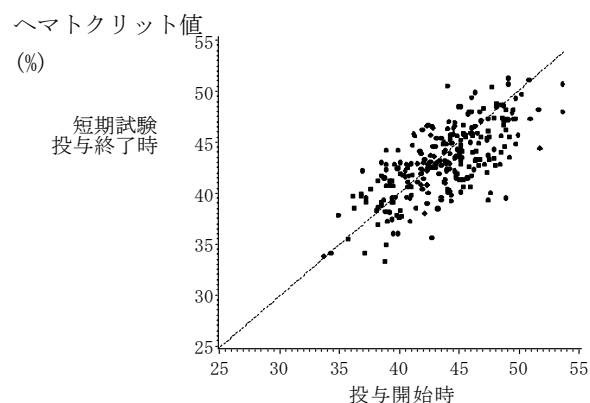
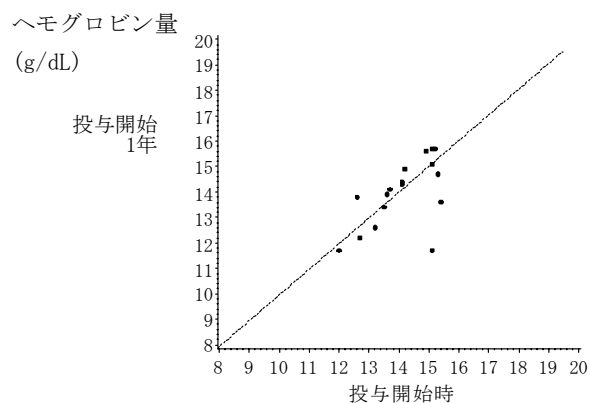
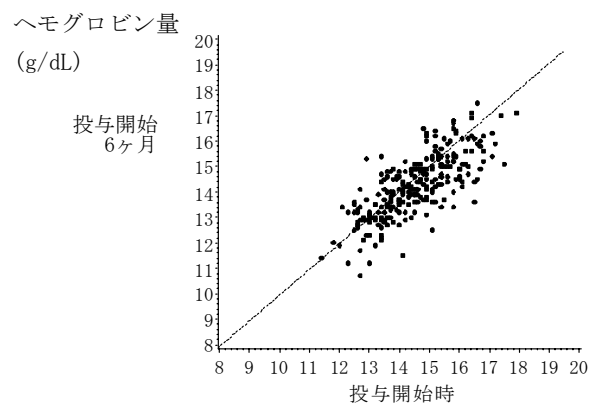
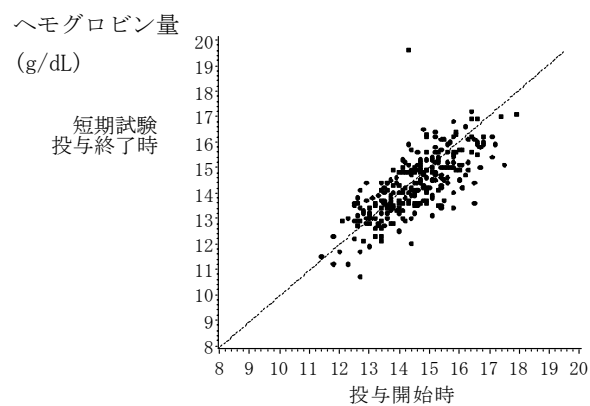
付表 3.2 臨床検査値の投与前後の変化（海外）



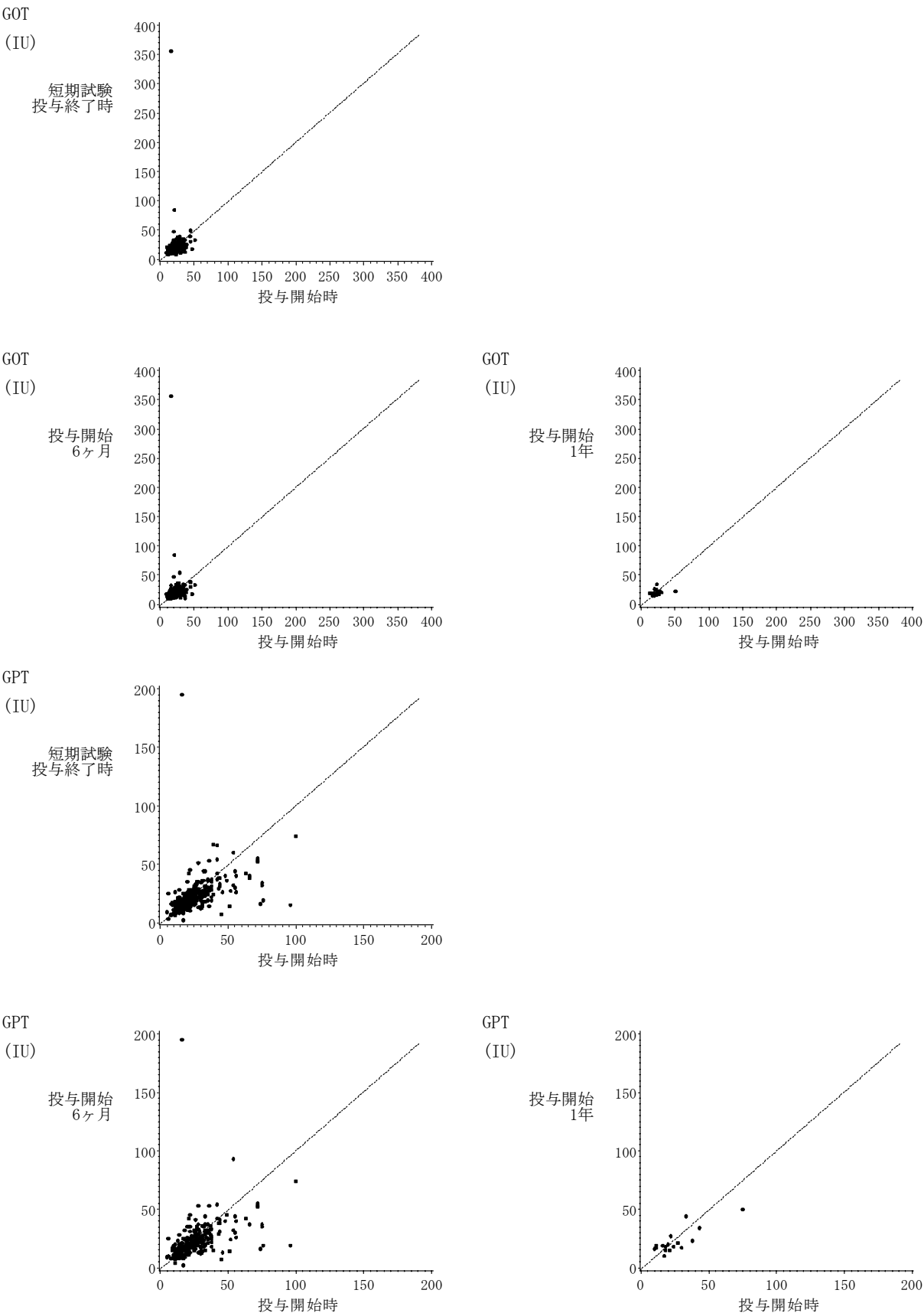
付表 3.2 臨床検査値の投与前後の変化 (海外)



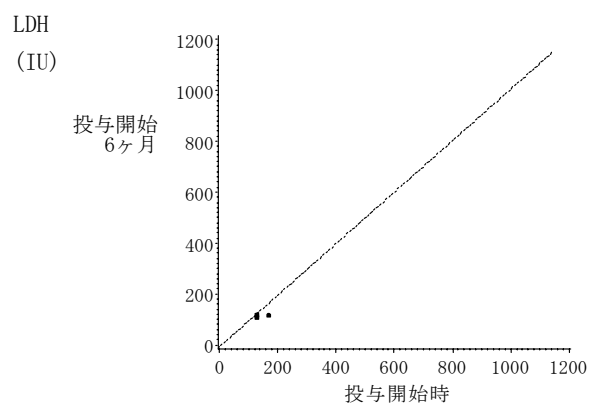
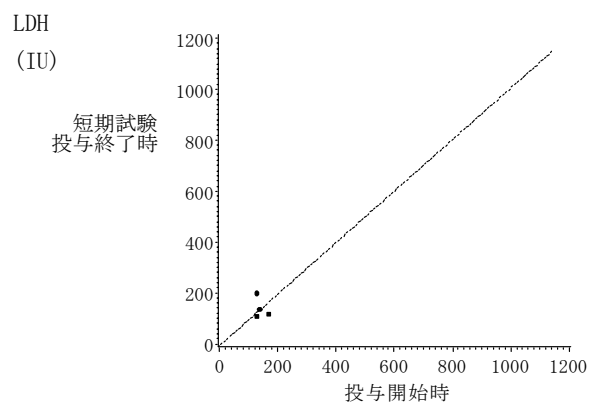
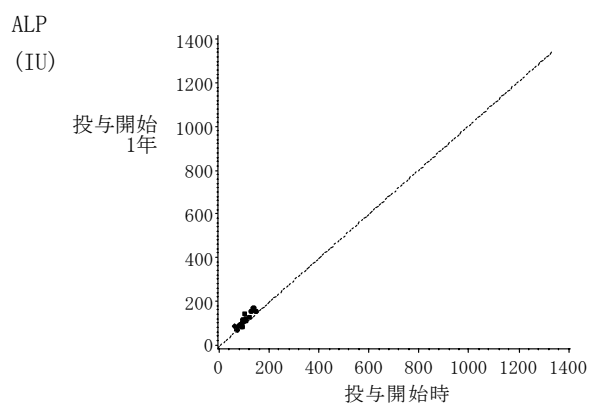
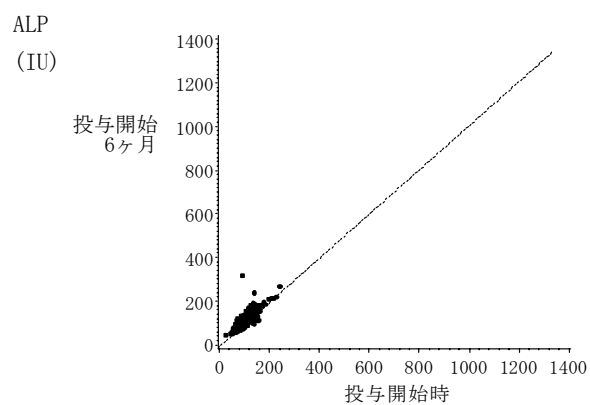
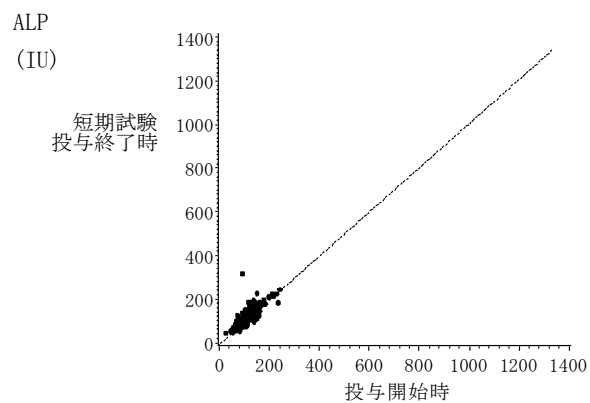
付表 3.2 臨床検査値の投与前後の変化（海外）



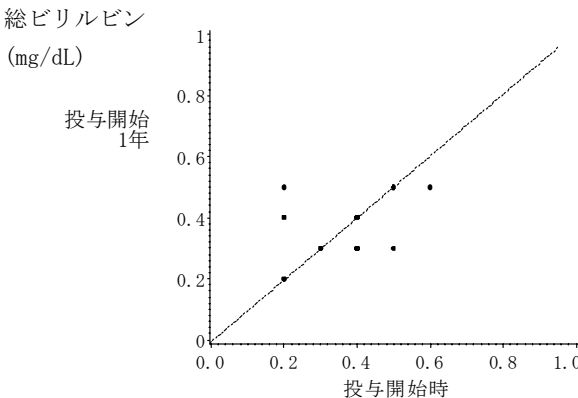
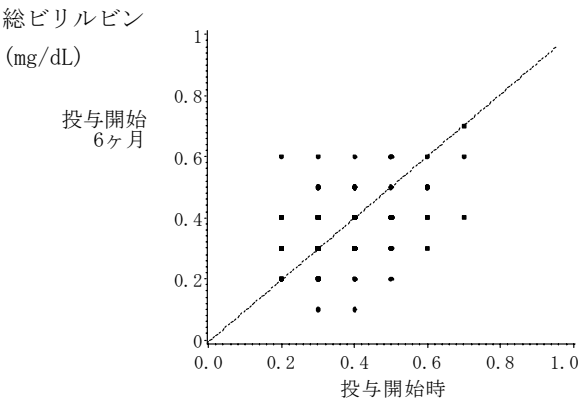
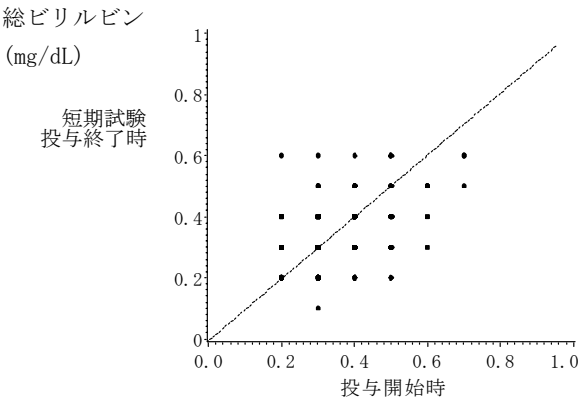
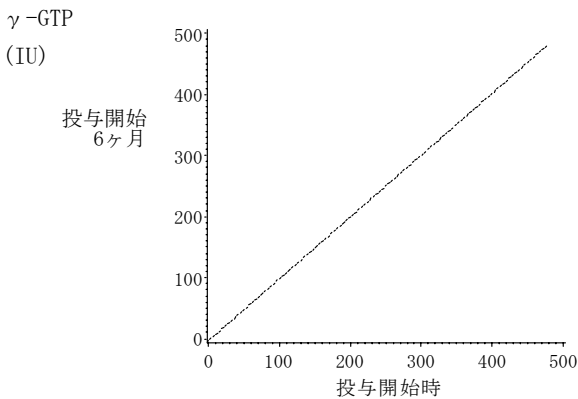
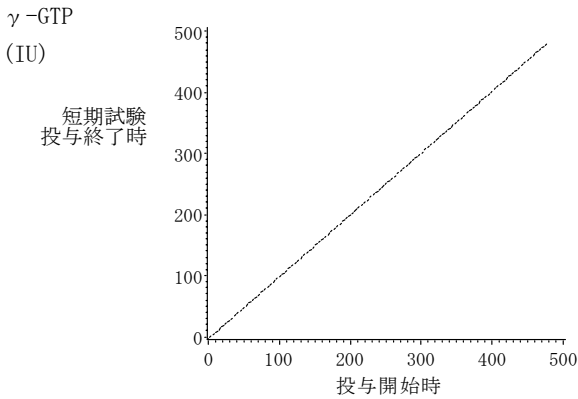
付表 3.2 臨床検査値の投与前後の変化 (海外)



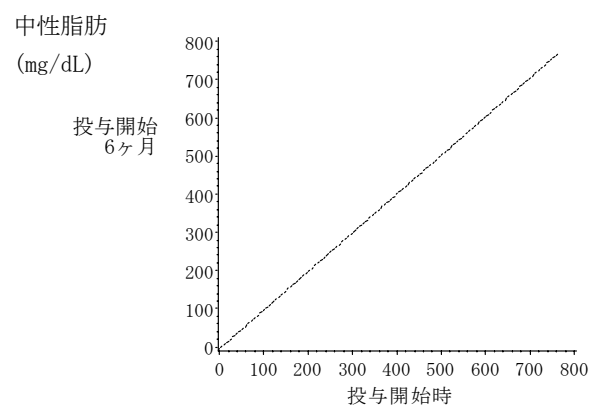
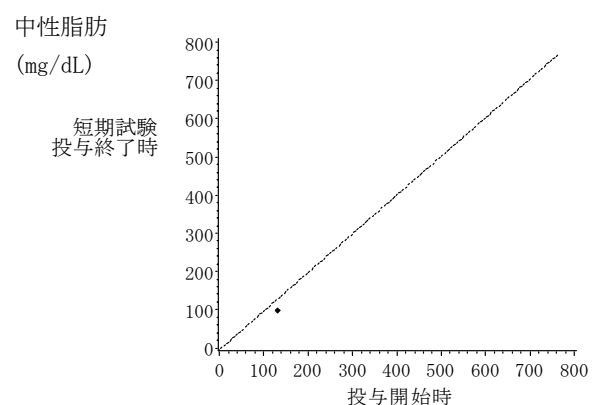
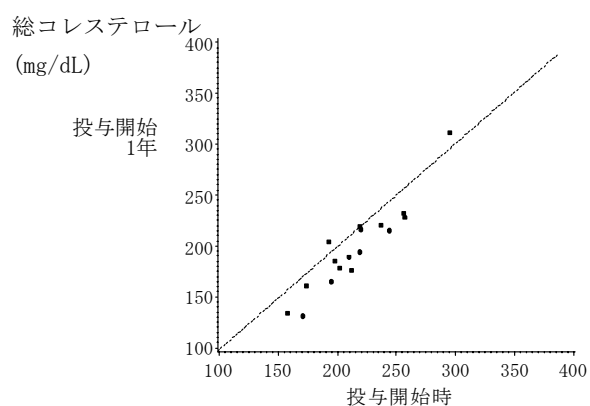
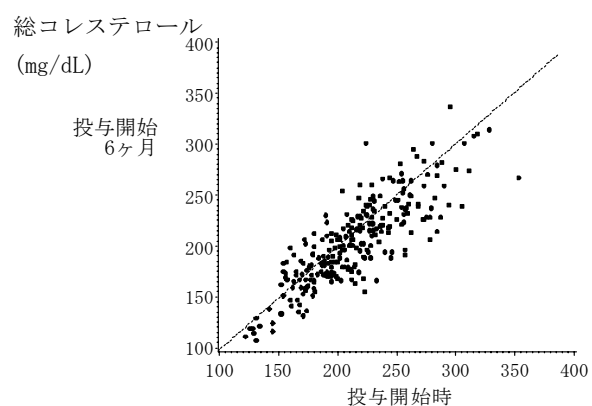
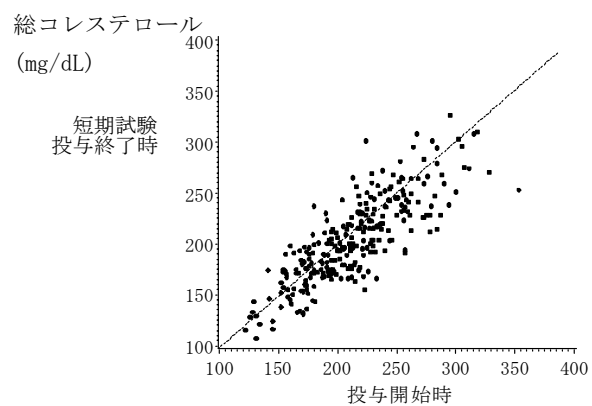
付表 3.2 臨床検査値の投与前後の変化（海外）



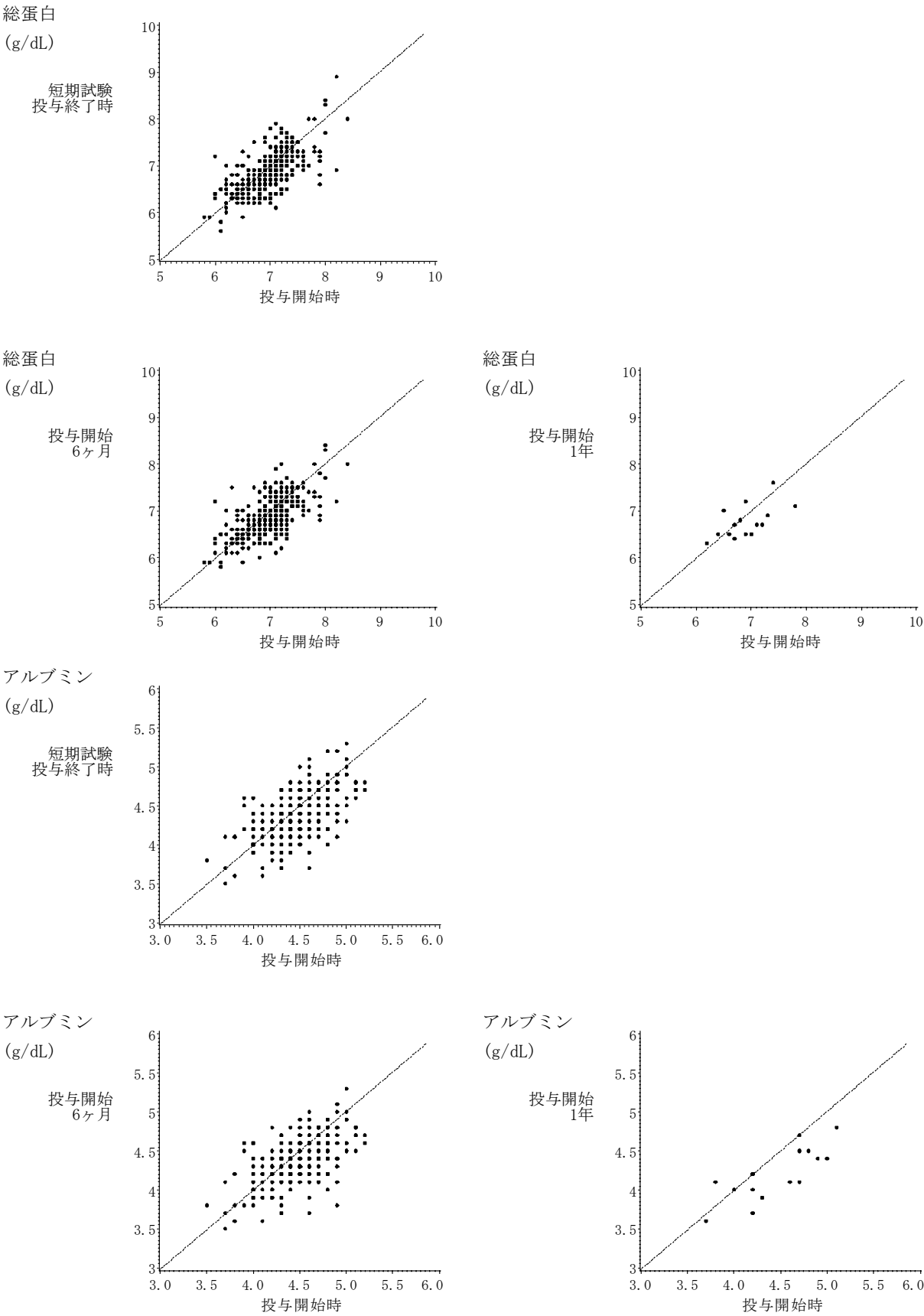
付表 3.2 臨床検査値の投与前後の変化（海外）



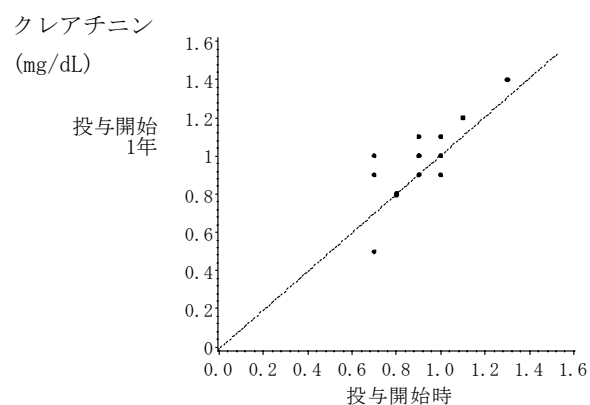
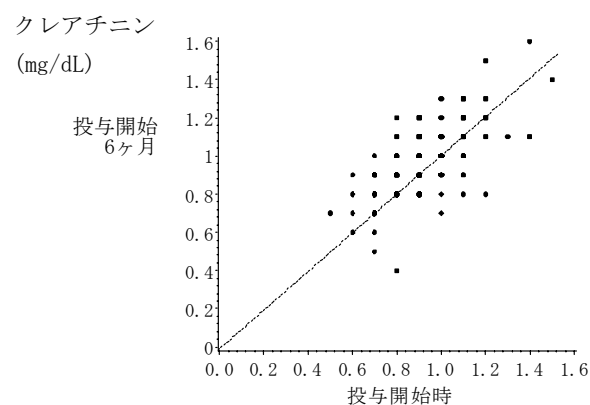
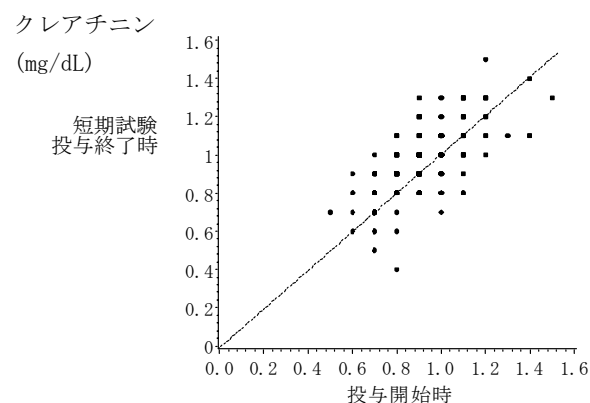
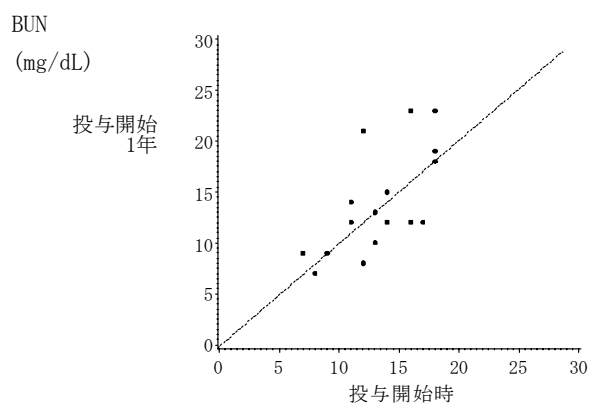
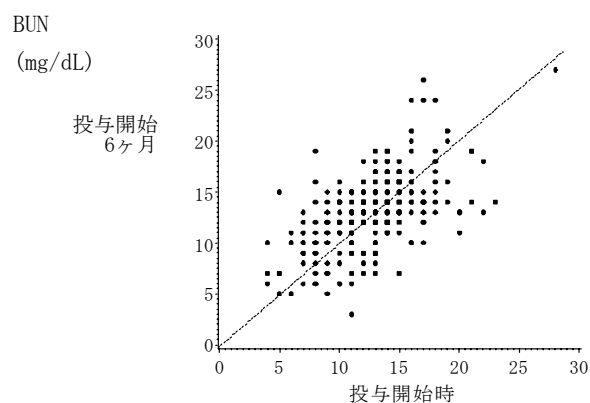
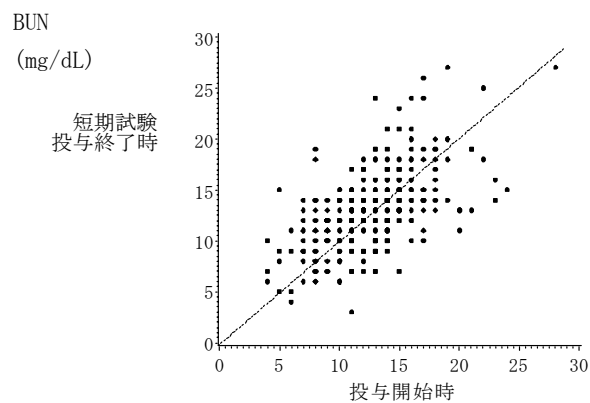
付表 3.2 臨床検査値の投与前後の変化（海外）



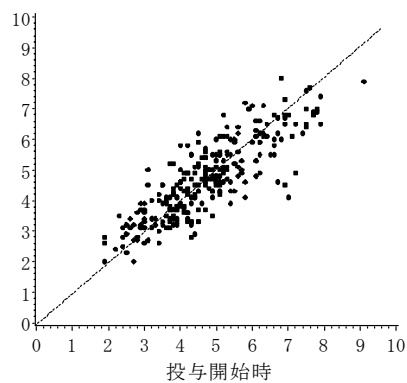
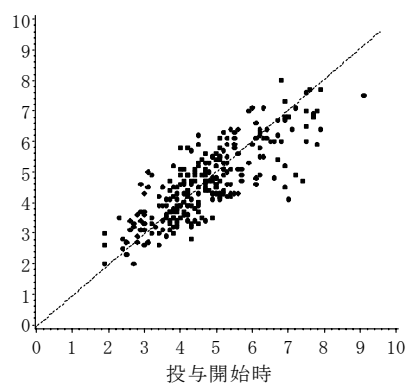
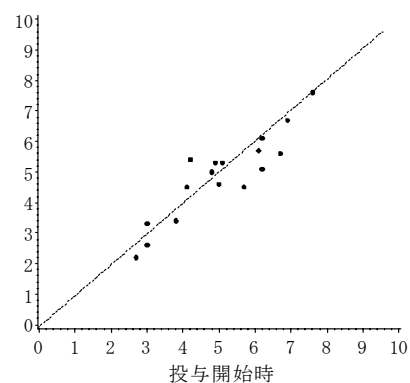
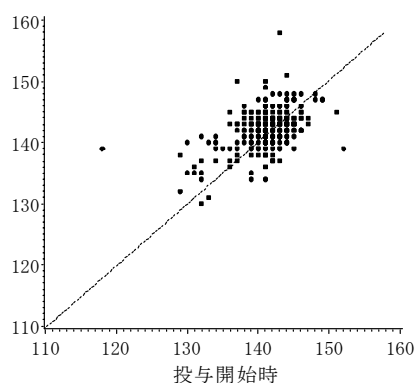
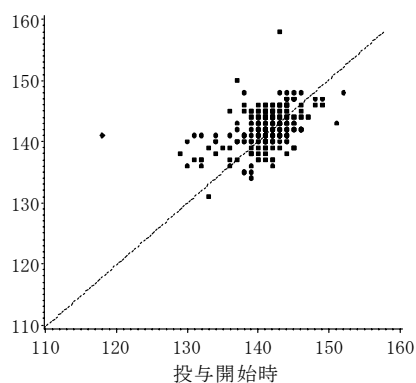
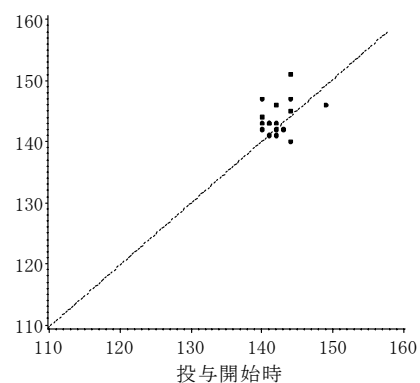
付表 3.2 臨床検査値の投与前後の変化 (海外)



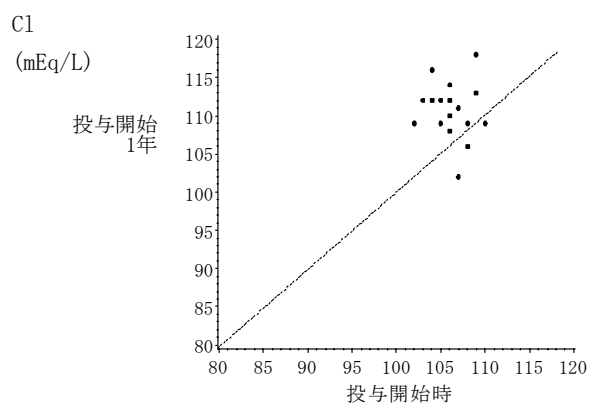
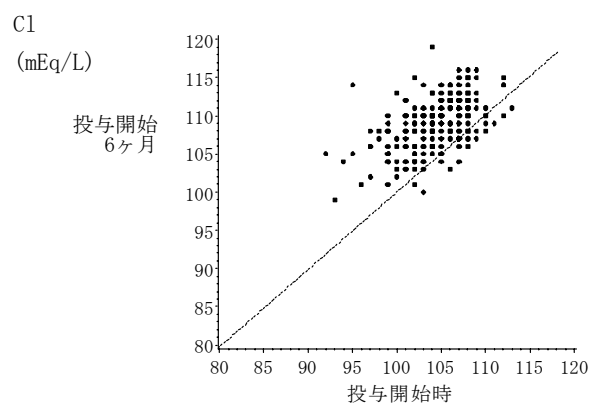
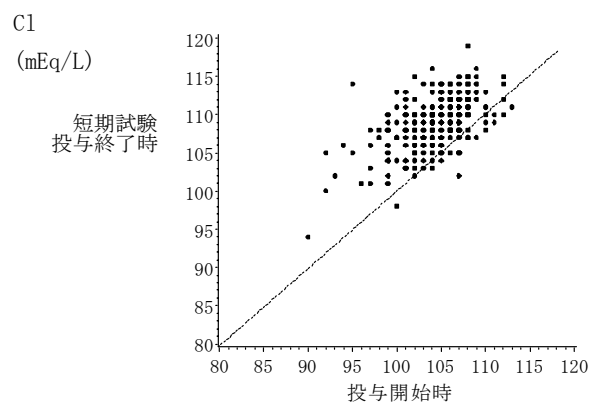
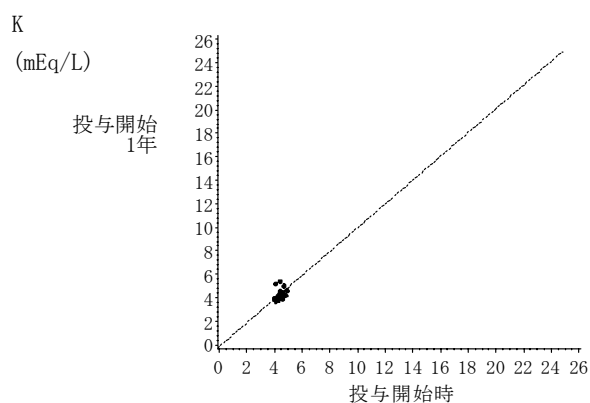
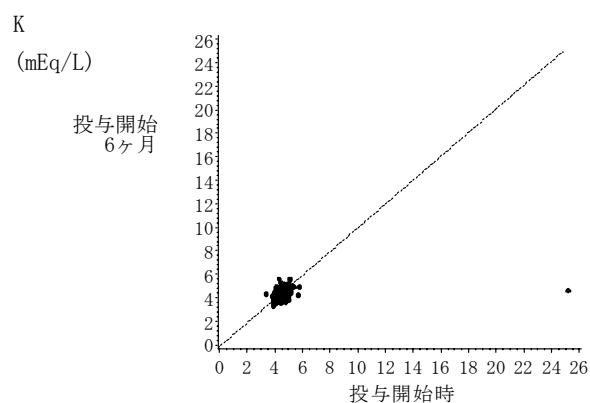
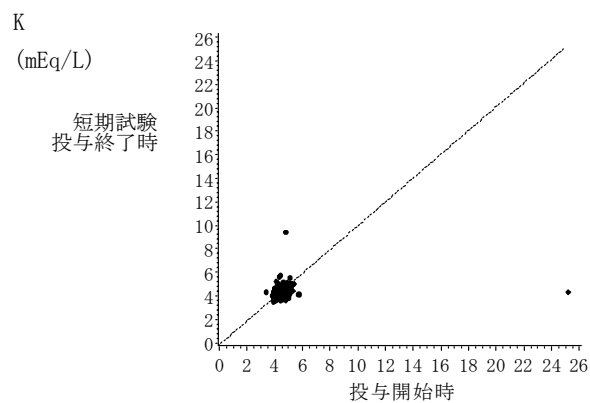
付表 3.2 臨床検査値の投与前後の変化（海外）



付表 3.2 臨床検査値の投与前後の変化 (海外)

尿酸
(mg/dL)短期試験
投与終了時尿酸
(mg/dL)投与開始
6ヶ月尿酸
(mg/dL)投与開始
1年Na
(mEq/L)短期試験
投与終了時Na
(mEq/L)投与開始
6ヶ月Na
(mEq/L)投与開始
1年

付表 3.2 臨床検査値の投与前後の変化（海外）



付表 3.2 臨床検査値の投与前後の変化 (海外)

