重症度で継続した場合、最大重症度を報告した最初の Visit でのみ集計した。最大重症度の有害事象を報告した患者の割合を表 2.7.4-91 に示す。

IC351 の投与期間が 4 週、8 週、12 週と経過しても、有害事象（最大重症度）を報告した患者の割合に増加傾向は見られなかった。いずれの事象についても、半数以上の患者が治験薬投与後の最初の Visit でこれらの有害事象を報告しており（投与開始後 4 週間以内に発現する傾向にあり）、IC351 投与の継続により有害事象が重症化する傾向は認められなかった。

表 2.7.4-91 外国プラセボ対照二重盲検比較試験で認められた有害事象の投与期間別表示（13 試験の併合解析）

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		群	N	Visit 3 (4 週)		Visit 4 (8 週)		Visit 5 (12 週)		計	
				n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1 件以上の有害事象が認められた症例数		プラセボ	738	137	(18.6)	111	(15.0)	76	(10.3)	251	(34.0)
		IC 2.5mg	74	25	(33.8)	15	(20.3)	13	(17.6)	38	(51.4)
		IC 5mg	151	50	(33.1)	29	(19.2)	16	(10.6)	68	(45.0)
		IC 10mg	329	121	(36.8)	74	(22.5)	54	(16.4)	185	(56.2)
		IC 20mg	1493	562	(37.6)	223	(14.9)	158	(10.6)	744	(49.8)
		ALL IC	2047	758	(37.0)	341	(16.7)	241	(11.8)	1035	(50.6)
頭痛	Headache	プラセボ	738	28	(3.8)	5	(0.7)	6	(0.8)	39	(5.3)
		IC 2.5mg	74	5	(6.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(6.8)
		IC 5mg	151	13	(8.6)	3	(2.0)	0	(0.0)	16	(10.6)
		IC 10mg	329	28	(8.5)	14	(4.3)	0	(0.0)	42	(12.8)
		IC 20mg	1493	208	(13.9)	28	(1.9)	16	(1.1)	252	(16.9)
		ALL IC	2047	254	(12.4)	45	(2.2)	16	(0.8)	315	(15.4)
消化不良	Dyspepsia	プラセボ	738	5	(0.7)	2	(0.3)	1	(0.1)	8	(1.1)
		IC 2.5mg	74	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)
		IC 5mg	151	3	(2.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	5	(3.3)
		IC 10mg	329	18	(5.5)	5	(1.5)	6	(1.8)	29	(8.8)
		IC 20mg	1493	103	(6.9)	25	(1.7)	16	(1.1)	144	(9.6)
		ALL IC	2047	124	(6.1)	32	(1.6)	23	(1.1)	179	(8.7)
背部痛	Back pain	プラセボ	738	6	(0.8)	12	(1.6)	1	(0.1)	19	(2.6)
		IC 2.5mg	74	2	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.7)
		IC 5mg	151	2	(1.3)	3	(2.0)	0	(0.0)	5	(3.3)
		IC 10mg	329	6	(1.8)	5	(1.5)	3	(0.9)	14	(4.3)
		IC 20mg	1493	64	(4.3)	8	(0.5)	10	(0.7)	82	(5.5)
		ALL IC	2047	74	(3.6)	16	(0.8)	13	(0.6)	103	(5.0)
筋痛	Myalgia	プラセボ	738	3	(0.4)	5	(0.7)	1	(0.1)	9	(1.2)
		IC 2.5mg	74	2	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.7)
		IC 5mg	151	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	2	(1.3)
		IC 10mg	329	8	(2.4)	3	(0.9)	1	(0.3)	12	(3.6)
		IC 20mg	1493	43	(2.9)	9	(0.6)	2	(0.1)	54	(3.6)
		ALL IC	2047	53	(2.6)	13	(0.6)	4	(0.2)	70	(3.4)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	プラセボ	738	9	(1.2)	7	(0.9)	5	(0.7)	21	(2.8)
		IC 2.5mg	74	0	(0.0)	2	(2.7)	0	(0.0)	2	(2.7)
		IC 5mg	151	4	(2.6)	1	(0.7)	0	(0.0)	5	(3.3)
		IC 10mg	329	11	(3.3)	10	(3.0)	4	(1.2)	25	(7.6)
		IC 20mg	1493	16	(1.1)	6	(0.4)	5	(0.3)	27	(1.8)
		ALL IC	2047	31	(1.5)	19	(0.9)	9	(0.4)	59	(2.9)
四肢痛	Pain in extremity	プラセボ	738	3	(0.4)	1	(0.1)	1	(0.1)	5	(0.7)
		IC 2.5mg	74	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
		IC 5mg	151	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	2	(1.3)
		IC 10mg	329	4	(1.2)	2	(0.6)	1	(0.3)	7	(2.1)
		IC 20mg	1493	40	(2.7)	5	(0.3)	2	(0.1)	47	(3.1)
		ALL IC	2047	45	(2.2)	8	(0.4)	4	(0.2)	57	(2.8)
潮紅	Flushing	プラセボ	738	3	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)	4	(0.5)
		IC 2.5mg	74	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
		IC 5mg	151	3	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.0)
		IC 10mg	329	9	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(2.7)
		IC 20mg	1493	36	(2.4)	5	(0.3)	2	(0.1)	43	(2.9)
		ALL IC	2047	49	(2.4)	5	(0.2)	2	(0.1)	56	(2.7)
鼻閉	Nasal congestion	プラセボ	738	1	(0.1)	0	(0.0)	2	(0.3)	3	(0.4)
		IC 2.5mg	74	2	(2.7)	1	(1.4)	0	(0.0)	3	(4.1)
		IC 5mg	151	3	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.0)
		IC 10mg	329	6	(1.8)	1	(0.3)	1	(0.3)	8	(2.4)
		IC 20mg	1493	27	(1.8)	5	(0.3)	5	(0.3)	37	(2.5)
		ALL IC	2047	38	(1.9)	7	(0.3)	6	(0.3)	51	(2.5)
インフルエンザ	Influenza	プラセボ	738	15	(2.0)	8	(1.1)	4	(0.5)	27	(3.7)
		IC 2.5mg	74	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
		IC 5mg	151	2	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.7)	3	(2.0)
		IC 10mg	329	7	(2.1)	4	(1.2)	4	(1.2)	15	(4.6)
		IC 20mg	1493	13	(0.9)	11	(0.7)	4	(0.3)	28	(1.9)
		ALL IC	2047	22	(1.1)	15	(0.7)	9	(0.4)	46	(2.2)

比較的よく見られた有害事象について、それぞれの有害事象の各患者における最大重症度が最初に報告された Visit を集計した。有害事象が同じ重症度で継続した場合、最大重症度を報告した最初の Visit でのみ集計した。

対象とした試験：LVBN 試験、LVCE 試験、LVCQ 試験（3 ヵ月データ）、LVDJ 試験、[redacted]C7*試験、[redacted]C8*試験、[redacted]C9*試験、[redacted]C10*試験、[redacted]C11*試験、[redacted]C12*試験、[redacted]C13*試験、LVBK 試験、[redacted]C5*試験

2.7.4.2.1.1.2.3.2 因果関係を否定できない有害事象

ALL_IC 群での発現率が 2%以上であった 5 つの有害事象（頭痛、消化不良、背部痛、筋痛、潮紅）について、各患者においてそれぞれの有害事象の最大重症度が最初に報告された Visit を集計した。有害事象が同じ重症度で継続した場合には、最大重症度を報告した最初の Visit でのみ集計した。最大重症度の有害事象を報告した患者の割合を表 2.7.4-92 に示す。

因果関係を否定できない有害事象（最大重症度）を報告した患者の割合は、IC351 の投与期間が長くなるのに伴って減少した。半数以上の患者が治験薬投与後の最初の Visit でこれらの有害事象を報告しており（投与開始後 4 週間以内に発現する傾向にあり）、IC351 投与の継続により有害事象が重症化する傾向は認められなかった。この傾向は有害事象で認められたもの（表 2.7.4-91）と同様であった。

表 2.7.4-92 外国プラセボ対照二重盲検比較試験で認められた因果関係を否定できない有害事象の投与期間別表示（13 試験の併合解析）

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		群	N	Visit 3 (4 週)		Visit 4 (8 週)		Visit 5 (12 週)		計	
				n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1 件以上の有害事象が認められた症例数		プラセボ	738	38	(5.1)	18	(2.4)	8	(1.1)	59	(8.0)
		IC_2.5mg	74	10	(13.5)	4	(5.4)	0	(0.0)	14	(18.9)
		IC_5mg	151	18	(11.9)	2	(1.3)	1	(0.7)	18	(11.9)
		IC_10mg	329	69	(21.0)	19	(5.8)	11	(3.3)	91	(27.7)
		IC_20mg	1493	388	(26.0)	84	(5.6)	46	(3.1)	476	(31.9)
		ALL_IC	2047	485	(23.7)	109	(5.3)	58	(2.8)	599	(29.3)
頭痛	Headache	プラセボ	738	19	(2.6)	2	(0.3)	2	(0.3)	23	(3.1)
		IC_2.5mg	74	4	(5.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(5.4)
		IC_5mg	151	10	(6.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(6.6)
		IC_10mg	329	24	(7.3)	10	(3.0)	0	(0.0)	34	(10.3)
		IC_20mg	1493	176	(11.8)	23	(1.5)	11	(0.7)	210	(14.1)
		ALL_IC	2047	214	(10.5)	33	(1.6)	11	(0.5)	258	(12.6)
消化不良	Dyspepsia	プラセボ	738	3	(0.4)	2	(0.3)	0	(0.0)	5	(0.7)
		IC_2.5mg	74	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)
		IC_5mg	151	2	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)
		IC_10mg	329	17	(5.2)	4	(1.2)	3	(0.9)	24	(7.3)
		IC_20mg	1493	82	(5.5)	21	(1.4)	9	(0.6)	112	(7.5)
		ALL_IC	2047	101	(4.9)	26	(1.3)	12	(0.6)	139	(6.8)
背部痛	Back pain	プラセボ	738	3	(0.4)	3	(0.4)	0	(0.0)	6	(0.8)
		IC_2.5mg	74	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
		IC_5mg	151	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
		IC_10mg	329	3	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.3)	4	(1.2)
		IC_20mg	1493	49	(3.3)	4	(0.3)	4	(0.3)	57	(3.8)
		ALL_IC	2047	54	(2.6)	4	(0.2)	5	(0.2)	63	(3.1)
筋痛	Myalgia	プラセボ	738	2	(0.3)	1	(0.1)	1	(0.1)	4	(0.5)
		IC_2.5mg	74	2	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.7)
		IC_5mg	151	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.7)
		IC_10mg	329	6	(1.8)	2	(0.6)	1	(0.3)	9	(2.7)
		IC_20mg	1493	37	(2.5)	6	(0.4)	2	(0.1)	45	(3.0)
		ALL_IC	2047	45	(2.2)	8	(0.4)	4	(0.2)	57	(2.8)
潮紅	Flushing	プラセボ	738	3	(0.4)	1	(0.1)	0	(0.0)	4	(0.5)
		IC_2.5mg	74	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
		IC_5mg	151	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
		IC_10mg	329	9	(2.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(2.7)
		IC_20mg	1493	34	(2.3)	5	(0.3)	1	(0.1)	40	(2.7)
		ALL_IC	2047	45	(2.2)	5	(0.2)	1	(0.0)	51	(2.5)

比較的よく見られた因果関係を否定できない有害事象について、それぞれの有害事象の各患者における最大重症度が最初に報告された Visit を集計した。有害事象が同じ重症度で継続した場合、最大重症度を報告した最初の Visit でのみ集計した。
対象とした試験：LVBN 試験、LVCE 試験、LVCQ 試験（3 ヵ月データ）、LVDJ 試験、[redacted]C7*試験、[redacted]C8*試験、[redacted]C9*試験、[redacted]C10*試験、[redacted]C11*試験、[redacted]C12*試験、[redacted]C13*試験、LVBK 試験、[redacted]C5*試験

2.7.4.2.1.1.3 長期投与試験

LVBL 試験及び [redacted]C26*試験は他の IC351 臨床試験に参加した ED 患者を対象とした。LVBL 試験においては IC351 5 mg、10 mg 又は 20 mg を最長 2 年間必要時投与し、[redacted]C26*試験では IC351 20 mg を 6 ヵ月間必要時投与した。LVCQ 試験では、プラセボ又は IC351 20 mg を 6 ヵ月間必要時投与した。LVBL 試験及び [redacted]C26*試験は以前に他の IC351 試験に参加していた患者を対象に実施し、LVCQ 試験は投与経験のない患者を対象に試験を実施した。各試験における治験薬の曝露状況は、第 2.7.4.1.2.3 項に記載した（第 2.7.4.1.2.3 項参照）。

なお、精子及び精液性状への影響を検討した [redacted]C6*試験及び LVCZ 試験では、健康成人男性及び軽度の ED を有する患者を対象に、IC351 10 mg 又は 20 mg を 6 ヵ月（26 週）間連日経口投与した。これら 2 試験の結果は第2.7.4.2.1.1.5 項に示した。

2.7.4.2.1.1.3.1 比較的よく見られた有害事象の投与群別の検討

2.7.4.2.1.1.3.1.1 有害事象

LVBL 試験、[redacted]C26*試験、LVCQ 試験の各試験において、発現率 2%以上で認められた有害事象を表 2.7.4-93～表 2.7.4-95 に示す。

最長 2 年間の長期投与を行った LVBL 試験では、1173 例中 840 例（71.6%）に 1 件以上の有害事象が認められた。最長 6 ヵ月の投与を行った [redacted]C26*試験、LVCQ 試験では、それぞれ 331 例中 187 例（56.5%）、93 例中 83 例（89.2%）に 1 件以上の有害事象が認められたが、LVCQ 試験で同時に実施したプラセボ群においても 47 例中 38 例（80.9%）に有害事象が認められた。

LVBL 試験において 5%以上の発現率で認められた有害事象は、頭痛（15.7%）、消化不良（11.5%）、鼻咽頭炎（11.4%）、背部痛（8.2%）、インフルエンザ（6.6%）であり、[redacted]C26*試験において 5%以上の発現率で認められた有害事象は、頭痛（11.5%）、消化不良（9.1%）であった。LVCQ 試験において 5%以上の発現率で認められた有害事象は、頭痛（43.0%）、消化不良（20.4%）、背部痛（16.1%）、関節痛（8.6%）、四肢痛（8.6%）、上気道感染（8.6%）、筋痛（6.5%）、鼻咽頭炎（6.5%）、予想外の薬剤治療効果（6.5%）、咳嗽（5.4%）、潮紅（5.4%）、鼻閉（5.4%）、悪心（5.4%）、皮膚病変切除（5.4%）であったが、このうちプラセボ群よりも統計学的に有意に多く見られたのは頭痛及び消化不良のみであった。長期投与試験において 5%以上の発現率で認められた有害事象は、概して、13 試験の併合解析で認められた有害事象と同様であった。

13 試験の併合解析では 2%以上の発現率で認められなかった事象は、LVBL 試験の高血圧、関節痛、咳嗽、気管支炎、下痢、浮動性めまい、上腹部痛、悪心、[redacted]C26*試験での上気道感染、下痢、浮動性めまい、関節痛であった。LVCQ 試験では被験者数が 150 例と少なかったため、2%以上の発現率で認められた有害事象の種類は増加したが、プラセボ群よりも有意に高率で発現したのは頭痛及び消化不良のみであった。

表 2.7.4-93 長期投与試験（LVBL 試験）試験で認められた有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		ALL_IC (N=1173)	
		n	(%)
1件以上の有害事象が認められた症例数		840	(71.6)
有害事象が認められなかった症例数		333	(28.4)
頭痛	Headache	184	(15.7)
消化不良	Dyspepsia	135	(11.5)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	134	(11.4)
背部痛	Back pain	96	(8.2)
インフルエンザ	Influenza	77	(6.6)
高血圧	Hypertension	48	(4.1)
関節痛	Arthralgia	42	(3.6)
潮紅	Flushing	42	(3.6)
鼻閉	Nasal congestion	41	(3.5)
咳嗽	Cough	39	(3.3)
筋痛	Myalgia	34	(2.9)
気管支炎	Bronchitis	32	(2.7)
下痢	Diarrhoea	30	(2.6)
浮動性めまい	Dizziness	28	(2.4)
上腹部痛	Abdominal pain upper	27	(2.3)
悪心	Nausea	25	(2.1)

ALL_IC 群で 2%以上の患者に認められた有害事象を頻度の高い順から示した。

表 2.7.4-94 長期投与試験（[redacted]C26*試験）試験で認められた有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		IC_20mg (N=331)	
		n	(%)
1件以上の有害事象が認められた症例数		187	(56.5)
有害事象が認められなかった症例数		144	(43.5)
頭痛	Headache	38	(11.5)
消化不良	Dyspepsia	30	(9.1)
潮紅	Flushing	14	(4.2)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	14	(4.2)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	12	(3.6)
鼻閉	Nasal congestion	10	(3.0)
背部痛	Back pain	9	(2.7)
下痢	Diarrhoea	8	(2.4)
浮動性めまい	Dizziness	8	(2.4)
関節痛	Arthralgia	7	(2.1)

IC_20mg 群で 2%以上の患者に認められた有害事象を頻度の高い順から示した。

表 2.7.4-95 長期投与試験（LVCQ 試験）試験で認められた有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		プラセボ (N=47)		IC_20mg (N=93)		p 値*
		n	(%)	n	(%)	
1件以上の有害事象が認められた症例数		38	(80.9)	83	(89.2)	0.196
有害事象が認められなかった症例数		9	(19.1)	10	(10.8)	0.196
頭痛	Headache	4	(8.5)	40	(43.0)	<0.001
消化不良	Dyspepsia	0	(0.0)	19	(20.4)	<0.001
背部痛	Back pain	6	(12.8)	15	(16.1)	0.803
関節痛	Arthralgia	6	(12.8)	8	(8.6)	0.552
四肢痛	Pain in extremity	0	(0.0)	8	(8.6)	0.052
上気道感染	Upper respiratory tract infection	2	(4.3)	8	(8.6)	0.495
筋痛	Myalgia	0	(0.0)	6	(6.5)	0.098
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	3	(6.4)	6	(6.5)	1.000
予想外の薬剤治療効果	Unexpected therapeutic drug effect	0	(0.0)	6	(6.5)	0.098
咳嗽	Cough	2	(4.3)	5	(5.4)	1.000
潮紅	Flushing	0	(0.0)	5	(5.4)	0.168
鼻閉	Nasal congestion	1	(2.1)	5	(5.4)	0.664
悪心	Nausea	0	(0.0)	5	(5.4)	0.168
皮膚病変切除	Skin lesion excision	0	(0.0)	5	(5.4)	0.168
気管支炎	Bronchitis	1	(2.1)	4	(4.3)	0.664
下痢	Diarrhoea	4	(8.5)	4	(4.3)	0.442
インフルエンザ	Influenza	2	(4.3)	4	(4.3)	1.000
軟便	Loose stools	0	(0.0)	4	(4.3)	-
筋骨格硬直	Musculoskeletal stiffness	1	(2.1)	4	(4.3)	0.664
関節炎	Arthritis	0	(0.0)	3	(3.2)	-
結腸内視鏡検査	Colonoscopy	1	(2.1)	3	(3.2)	-
眼痛	Eye pain	0	(0.0)	3	(3.2)	-
疲労	Fatigue	0	(0.0)	3	(3.2)	-
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	0	(0.0)	3	(3.2)	-
痛風	Gout	0	(0.0)	3	(3.2)	-
不眠症	Insomnia	0	(0.0)	3	(3.2)	-
疼痛	Pain	2	(4.3)	3	(3.2)	1.000
嘔吐	Vomiting	0	(0.0)	3	(3.2)	-
腹痛	Abdominal pain	1	(2.1)	2	(2.2)	-
眼の異常感	Abnormal sensation in eye	0	(0.0)	2	(2.2)	-
無力症	Asthenia	1	(2.1)	2	(2.2)	-
喘息	Asthma	1	(2.1)	2	(2.2)	-
内視鏡検査	Endoscopy	0	(0.0)	2	(2.2)	-
勃起増強	Erection increased	0	(0.0)	2	(2.2)	-
心拍数増加	Heart rate increased	0	(0.0)	2	(2.2)	-
関節捻挫	Joint sprain	2	(4.3)	2	(2.2)	-
嗜眠	Lethargy	0	(0.0)	2	(2.2)	-
リンパ節症	Lymphadenopathy	0	(0.0)	2	(2.2)	-
筋挫傷	Muscle strain	0	(0.0)	2	(2.2)	-
食道炎	Oesophagitis	0	(0.0)	2	(2.2)	-
咽喉頭疼痛	Pharyngolaryngeal pain	1	(2.1)	2	(2.2)	-
前立腺炎	Prostatitis	0	(0.0)	2	(2.2)	-
そう痒症	Pruritus	0	(0.0)	2	(2.2)	-
逆流性食道炎	Reflux oesophagitis	0	(0.0)	2	(2.2)	-
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	0	(0.0)	2	(2.2)	-
交通事故	Road traffic accident	0	(0.0)	2	(2.2)	-
季節性アレルギー	Seasonal allergy	2	(4.3)	2	(2.2)	-
外科手術	Surgery	1	(2.1)	2	(2.2)	-
ウイルス感染	Viral infection	0	(0.0)	2	(2.2)	-

IC_20mg 群で 2%以上の患者に認められた有害事象を頻度の高い順から示した。
*Fisher の直接確率計算法
予想外の薬剤治療効果については、第 2.7.4.7 項、表 2.7.4.7-9 参照。

2.7.4.2.1.1.3.1.2 因果関係を否定できない有害事象

LVBL 試験、[redacted]C26*試験、LVCQ 試験の各試験において、発現率 2%以上で認められた因果関係を否定できない有害事象を表 2.7.4-96～表 2.7.4-98 に示す。

LVBL 試験では、1173 例中 371 例（31.6%）に因果関係を否定できない有害事象が認められた。[redacted]C26*試験、LVCQ 試験では、それぞれ 331 例中 79 例（23.9%）、93 例中 53 例（57.0%）に因果関係を否定できない有害事象が認められた。LVCQ 試験のプラセボ群での因果関係を否定できない有害事象の発現率は 10.6%（47 例中 5 例）であった。

比較的よく認められた因果関係を否定できない有害事象として、長期投与試験においても頭痛、消化不良、潮紅、鼻閉、背部痛が認められた。長期投与試験において比較的よく認められた因果関係を否定できない有害事象は、おおむね 13 試験の併合解析でも認められた事象であった。LVCQ 試験では被験者数が 150 例と少なかったため、2%以上の発現率で認められた因果関係を否定できない有害事象の種類が増加し、軟便、予想外の薬剤治療効果（以上各 4 例）、眼痛（3 例）、眼の異常感、勃起増強、胃食道逆流性疾患、悪心（以上各 2 例）が報告された。

表 2.7.4-96 長期投与試験（LVBL 試験）で認められた
因果関係を否定できない有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		ALL_IC (N=1173)	
		n	(%)
1 件以上の有害事象が認められた症例数		371	(31.6)
有害事象が認められなかった症例数		802	(68.4)
頭痛	Headache	154	(13.1)
消化不良	Dyspepsia	94	(8.0)
潮紅	Flushing	37	(3.2)

ALL_IC 群で 2%以上の患者に認められた因果関係を否定できない有害事象を頻度の高い順から示した。

表 2.7.4-97 長期投与試験（[redacted]C26*試験）で認められた
因果関係を否定できない有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		IC_20mg (N=331)	
		n	(%)
1 件以上の有害事象が認められた症例数		79	(23.9)
有害事象が認められなかった症例数		252	(76.1)
頭痛	Headache	31	(9.4)
消化不良	Dyspepsia	25	(7.6)
潮紅	Flushing	14	(4.2)
鼻閉	Nasal congestion	8	(2.4)

IC_20mg 群で 2%以上の患者に認められた因果関係を否定できない有害事象を頻度の高い順から示した。

表 2.7.4-98 長期投与試験（LVCQ 試験）で認められた
因果関係を否定できない有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		プラセボ (N=47)		IC_20mg (N=93)		p 値*
		n	(%)	n	(%)	
1 件以上の有害事象が認められた症例数		5	(10.6)	53	(57.0)	<0.001
有害事象が認められなかった症例数		42	(89.4)	40	(43.0)	<0.001
頭痛	Headache	2	(4.3)	29	(31.2)	<0.001
消化不良	Dyspepsia	0	(0.0)	17	(18.3)	<0.001
背部痛	Back pain	1	(2.1)	7	(7.5)	0.267
潮紅	Flushing	0	(0.0)	5	(5.4)	0.168
鼻閉	Nasal congestion	0	(0.0)	5	(5.4)	0.168
軟便	Loose stools	0	(0.0)	4	(4.3)	-
筋痛	Myalgia	0	(0.0)	4	(4.3)	-
予想外の薬剤治療効果	Unexpected therapeutic drug effect	0	(0.0)	4	(4.3)	-
眼痛	Eye pain	0	(0.0)	3	(3.2)	-
眼の異常感	Abnormal sensation in eye	0	(0.0)	2	(2.2)	-
勃起増強	Erection increased	0	(0.0)	2	(2.2)	-
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	0	(0.0)	2	(2.2)	-
悪心	Nausea	0	(0.0)	2	(2.2)	-
四肢痛	Pain in extremity	0	(0.0)	2	(2.2)	-

IC_20mg 群で 2%以上の患者に認められた因果関係を否定できない有害事象を頻度の高い順から示した。
*Fisher の直接確率計算法
予想外の薬剤治療効果については、第 2.7.4.7 項、表 2.7.4.7-9 参照。

2.7.4.2.1.1.3.2 比較的よく見られた有害事象の投与期間での検討

2.7.4.2.1.1.3.2.1 LVBL 試験

LVBL 試験において発現率が 2%以上であった有害事象について、試験開始後 6 ヵ月以内、6～12 ヵ月、12 ヵ月以上の期間の有病率を表 2.7.4-99 に、発現率が 2%以上であった因果関係を否定できない有害事象の投与期間別の有病率を表 2.7.4-100 に示す。また、試験期間に認められたすべての有害事象について投与期間別の有病率を、第 2.7.4.7 項に添付した（第 2.7.4.7 項、表 2.7.4.7-5 参照）。

長期投与に伴って発現する傾向のある有害事象は認められなかった。

IC351 を 12 ヵ月以上投与した患者の有害事象有病率が投与 6 ヵ月以内の有病率よりも 2%以上増加した有害事象は鼻咽頭炎（25 例、4.7%の増加）及び高血圧（21 例、3.2%の増加）であり、背部痛では有病率が 1.5%増加した。LVBL 試験では対照群をおいていなかったが、因果関係が否定できないと判断されたこれら 3 事象の発現率はいずれも 2%未満であった（表 2.7.4-100）。なお、血圧については、試験期間が異なるが 13 試験併合解析の結果からは、収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインから最終観察時までの平均変化量に臨床的に問題となる変化は認められなかった（第 2.7.4.4.1.2 項参照）。LVBL 試験においては 29.5%の患者がベースラインで高血圧を合併しておりコントロール不良の患者が含まれた可能性が考えられる（第 2.7.4.1.3.3.2 項参照）。

気管支炎と悪心は、有病率自体が高くなかったが、単調な増加傾向が認められた。その他の事象については、長期投与に伴う有病率の明らかな増加傾向は認められなかった。

頭痛の有病率は投与開始 6 ヵ月以内に最も高く、長期投与に伴って有病率が減少し、これは因果関係を否定できない有害事象（頭痛）についても同様であった。

2%以上の有病率で認められた因果関係を否定できない有害事象は、頭痛、消化不良、潮紅であり、有病率の明らかな増加傾向は認められなかった。

表 2.7.4-99 比較的よく見られた有害事象の投与期間別の有病率（LVBL 試験）

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		<6 ヵ月 (N=1173) n (%)	6-12 ヵ月 (N=956) n (%)	>12 ヵ月 (N=834) n (%)	計 (N=1173) n (%)
1 件以上の有害事象が認められた症例数		639 (54.5)	566 (59.2)	540 (64.7)	840 (71.6)
有害事象が認められなかった症例数		534 (45.5)	390 (40.8)	294 (35.3)	333 (28.4)
頭痛	Headache	142 (12.1)	92 (9.6)	79 (9.5)	184 (15.7)
消化不良	Dyspepsia	100 (8.5)	77 (8.1)	76 (9.1)	135 (11.5)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	48 (4.1)	48 (5.0)	73 (8.8)	134 (11.4)
背部痛	Back pain	53 (4.5)	42 (4.4)	50 (6.0)	96 (8.2)
インフルエンザ	Influenza	43 (3.7)	25 (2.6)	24 (2.9)	77 (6.6)
高血圧	Hypertension	18 (1.5)	28 (2.9)	39 (4.7)	48 (4.1)
関節痛	Arthralgia	22 (1.9)	24 (2.5)	22 (2.6)	42 (3.6)
潮紅	Flushing	30 (2.6)	22 (2.3)	22 (2.6)	42 (3.6)
鼻閉	Nasal congestion	30 (2.6)	26 (2.7)	19 (2.3)	41 (3.5)
咳嗽	Cough	12 (1.0)	22 (2.3)	18 (2.2)	39 (3.3)
筋痛	Myalgia	23 (2.0)	18 (1.9)	16 (1.9)	34 (2.9)
気管支炎	Bronchitis	10 (0.9)	12 (1.3)	15 (1.8)	32 (2.7)
下痢	Diarrhoea	14 (1.2)	11 (1.2)	12 (1.4)	30 (2.6)
浮動性めまい	Dizziness	17 (1.4)	8 (0.8)	10 (1.2)	28 (2.4)
上腹部痛	Abdominal pain upper	16 (1.4)	12 (1.3)	12 (1.4)	27 (2.3)
悪心	Nausea	10 (0.9)	10 (1.0)	11 (1.3)	25 (2.1)

Visit ごとの有害事象の表示
<6 ヵ月＝Visit 4； 6-12 ヵ月＝Visit 4 – Visit 6；>12 ヵ月＝Visit 7 以降

表 2.7.4-100 比較的よく見られた因果関係を否定できない有害事象の投与期間別の有病率（LVBL 試験）

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		<6 ヵ月 (N=1173) n (%)	6-12 ヵ月 (N=956) n (%)	>12 ヵ月 (N=834) n (%)	計 (N=1173) n (%)
1 件以上の有害事象が認められた症例数		292 (24.9)	198 (20.7)	166 (19.9)	371 (31.6)
有害事象が認められなかった症例数		881 (75.1)	758 (79.3)	668 (80.1)	802 (68.4)
頭痛	Headache	123 (10.5)	71 (7.4)	60 (7.2)	154 (13.1)
消化不良	Dyspepsia	70 (6.0)	51 (5.3)	53 (6.4)	94 (8.0)
潮紅	Flushing	26 (2.2)	19 (2.0)	21 (2.5)	37 (3.2)

Visit ごとの有害事象の表示
<6 ヵ月＝Visit 4； 6-12 ヵ月＝Visit 4 – Visit 6；>12 ヵ月＝Visit 7 以降

2.7.4.2.1.1.3.2.2 [redacted]C26*試験

[redacted]C26*試験において発現率が 2%以上であった有害事象について、試験開始後 2 ヵ月以内及び 2～6 ヵ月の期間の有病率を表 2.7.4-101 に、発現率が 2%以上であった因果関係を否定できない有害事象の同期間での有病率を表 2.7.4-102 に示す。また、試験期間に認められたすべての有害事象について投与期間別の有病率を、第 2.7.4.7 項に添付した（第 2.7.4.7 項、表 2.7.4.7-7 参照）。

長期投与に伴って発現する傾向のある有害事象は認められなかった。

2-6 ヵ月の期間での報告が 2 ヵ月以内での報告よりも増加した有害事象は、上気道感染（11 例、3.6%の増加）、関節痛（4 例、1.4%の増加）、鼻咽頭炎（2 例、0.8%の増加）であった。

因果関係を否定できない有害事象では、2～6 ヵ月の期間で報告数が増加したものは認められなかった。

表 2.7.4-101 比較的よく見られた有害事象の投与期間別の有病率（[redacted]C26*試験）

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		0-2 ヵ月 (N=331) n (%)	2-6 ヵ月 (N=311) n (%)	計 (N=331) n (%)
1 件以上の有害事象が認められた症例数		148 (44.7)	151 (48.6)	187 (56.5)
有害事象が認められなかった症例数		183 (55.3)	160 (51.4)	144 (43.5)
頭痛	Headache	34 (10.3)	28 (9.0)	38 (11.5)
消化不良	Dyspepsia	27 (8.2)	22 (7.1)	30 (9.1)
潮紅	Flushing	12 (3.6)	11 (3.5)	14 (4.2)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	2 (0.6)	13 (4.2)	14 (4.2)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	7 (2.1)	9 (2.9)	12 (3.6)
鼻閉	Nasal congestion	8 (2.4)	8 (2.6)	10 (3.0)
背部痛	Back pain	9 (2.7)	4 (1.3)	9 (2.7)
下痢	Diarrhoea	6 (1.8)	2 (0.6)	8 (2.4)
浮動性めまい	Dizziness	6 (1.8)	3 (1.0)	8 (2.4)
関節痛	Arthralgia	3 (0.9)	7 (2.3)	7 (2.1)

Visit ごとの有害事象の表示
0-2 ヵ月：Visit 2、2-6 ヵ月：Visit 3

表 2.7.4-102 比較的よく見られた因果関係を否定できない有害事象の投与期間別の有病率（[redacted]C26*試験）

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		0-2 ヵ月 (N=331) n (%)	2-6 ヵ月 (N=311) n (%)	計 (N=331) n (%)
1 件以上の有害事象が認められた症例数		72 (21.8)	59 (19.0)	79 (23.9)
有害事象が認められなかった症例数		259 (78.2)	252 (81.0)	252 (76.1)
頭痛	Headache	28 (8.5)	22 (7.1)	31 (9.4)
消化不良	Dyspepsia	24 (7.3)	17 (5.5)	25 (7.6)
潮紅	Flushing	12 (3.6)	11 (3.5)	14 (4.2)
鼻閉	Nasal congestion	7 (2.1)	7 (2.3)	8 (2.4)

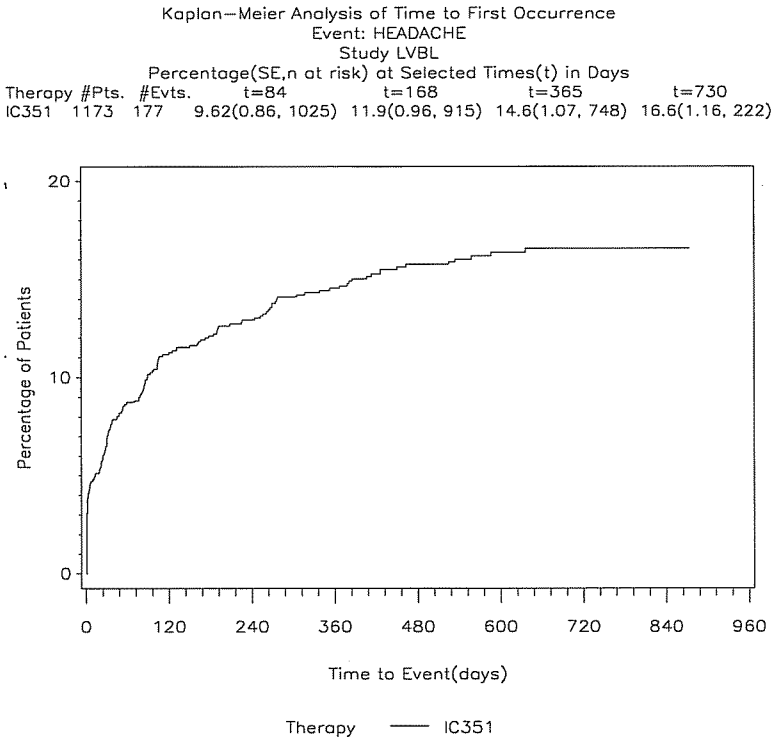
Visit ごとの有害事象の表示
0-2 ヵ月：Visit 2、2-6 ヵ月：Visit 3

2.7.4.2.1.1.3.3 比較的よく見られた有害事象の発現までの期間の検討

各長期投与試験において発現率が 10%以上で認められた有害事象について、事象の初発までの投与期間を解析し、Kaplan-Meier 法により累積発現率を推定した。LVBL 試験の 3 事象（頭痛、消化不良、鼻咽頭炎）、[redacted]C26*試験の 1 事象（頭痛）、LVCQ 試験の 3 事象（頭痛、消化不良、背部痛）について、累積発現率をそれぞれ図 2.7.4-3～図 2.7.4-9 に示す。

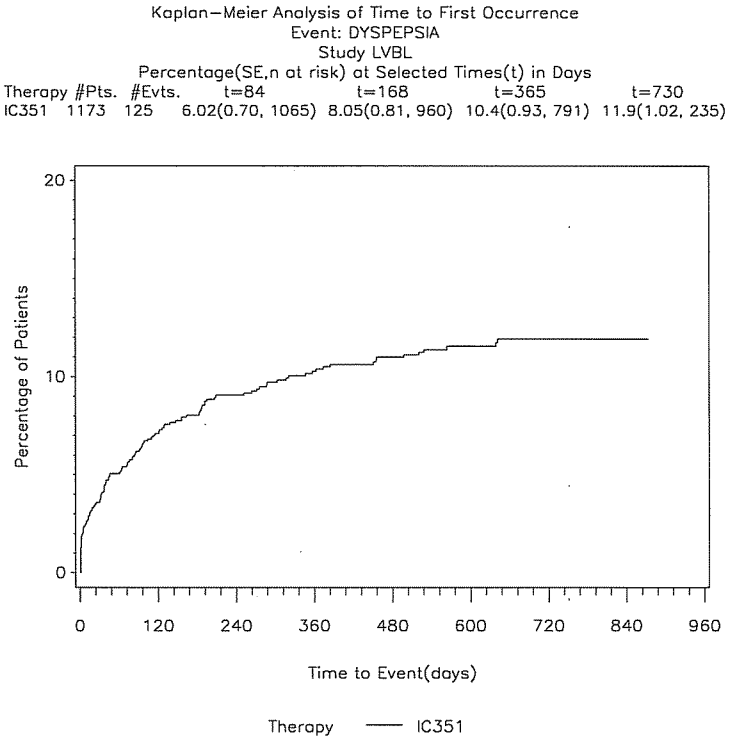
いずれの試験の結果からも、頭痛と消化不良は投与後初期の発現が多く、その後事象の新たな発現は減少することが示された。これは、2.7.4.2.1.1.3.2 項の結果とも一致する

結果であり、長期投与時において、頭痛と消化不良に対して忍容性を示すことが示唆された。一方、LVBL 試験で認められた鼻咽頭炎は一定の割合で発現し、IC351 の投与との関連は示唆されなかった。また、頭痛及び消化不良と同様に、LVCQ 試験の背部痛も投与後初期の発現が多く、その後事象の新たな発現は減少することが示された。



Program: RMP.H6DSJAPS.SASPGM(JPKM102) QCA700
Data: RMP.SAS.H6DM.MCLVBLSW.FINAL

図 2.7.4-3 Kaplan-Meier 法により推定された頭痛の累積発現率（LVBL 試験）

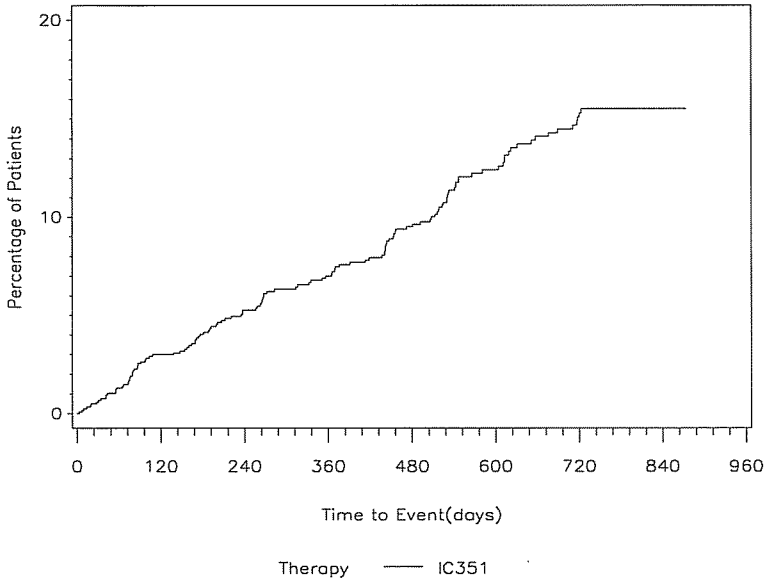


Program: RMP.H6DSJAPS.SASPGM(JPKM102) QCA700
Data: RMP.SAS.H6DM.MCLVBLSW.FINAL

図 2.7.4-4 Kaplan-Meier 法により推定された消化不良の累積発現率（LVBL 試験）

Kaplan−Meier Analysis of Time to First Occurrence
Event: NASOPHARYNGITIS
Study LVBL
Percentage(SE,n at risk) at Selected Times(t) in Days

Therapy	#Pts.	#Evts.	t=84	t=168	t=365	t=730
IC351	1173	132	2.26(0.44, 1107)	3.55(0.55, 1007)	7.12(0.80, 818)	15.5(1.31, 227)

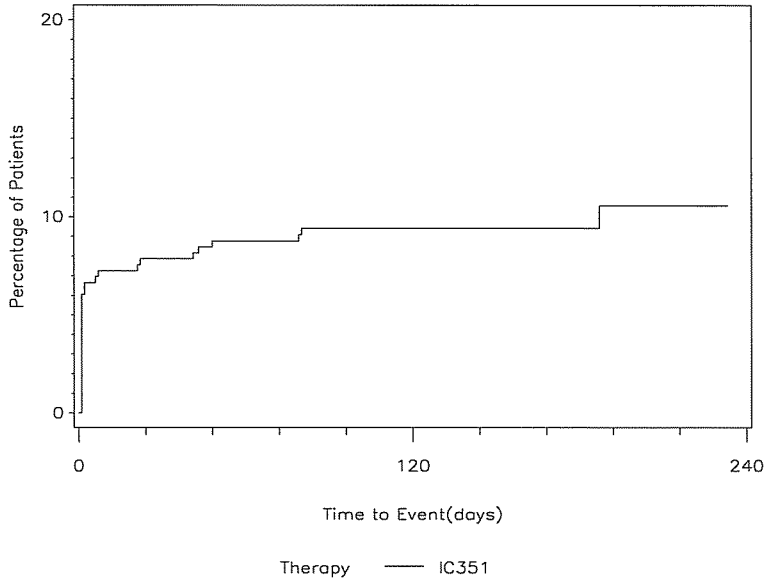


Program: RMP.H6DSJAPS.SASPGM(JPKM102) QCA700
Data: RMP.SAS.H6DM.MCLVBLSW.FINAL

図 2.7.4-5　Kaplan-Meier 法により推定された
鼻咽頭炎の累積発現率（LVBL 試験）

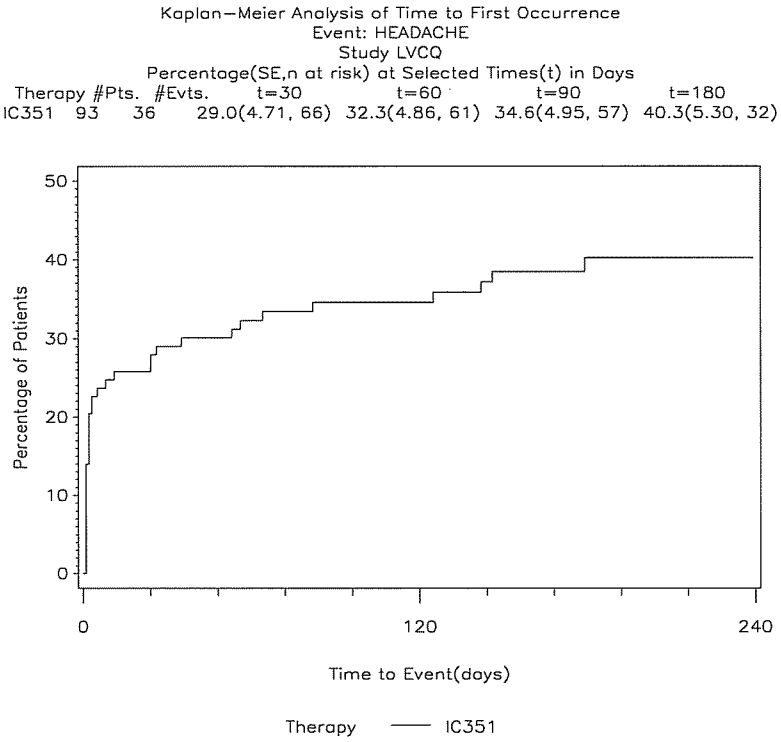
Kaplan−Meier Analysis of Time to First Occurrence
Event: HEADACHE
Study LVDR
Percentage(SE,n at risk) at Selected Times(t) in Days

Therapy	#Pts.	#Evts.	t=30	t=60	t=90	t=180
IC351	331	32	7.85(1.48, 304)	8.77(1.56, 294)	9.41(1.61, 282)	9.41(1.61, 171)



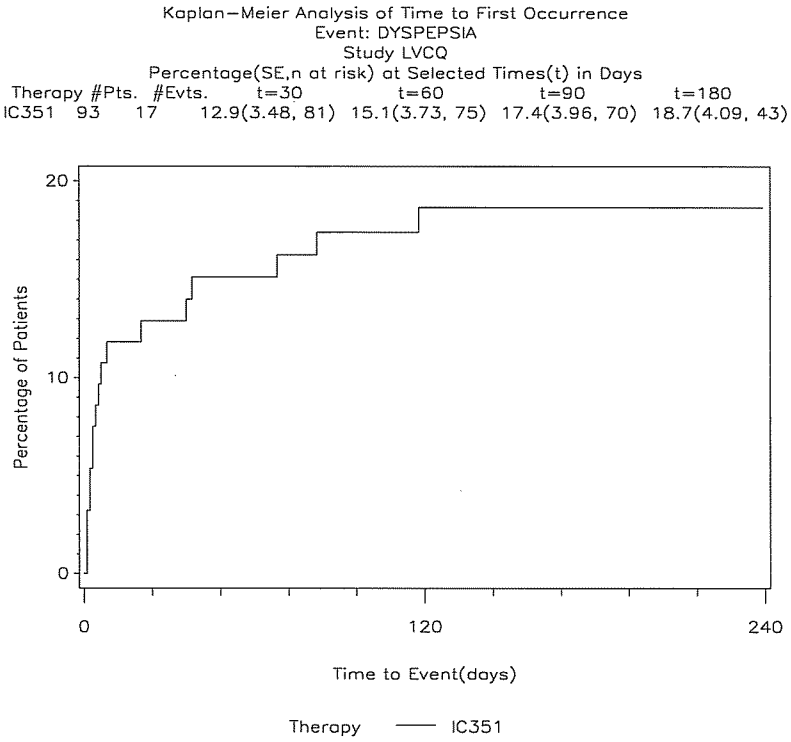
Program: RMP.H6DSJAPS.SASPGM(JPKM103) QCA700
Data: RMP.SAS.H6DM.MCLVDRSW.FINAL

図 2.7.4-6　Kaplan-Meier 法により推定された頭痛の累積発現率
（[redacted]C26*試験）



Program: RMP.H6DSJAPS.SASPGM(JPKM101) QCA700
Data: RMP.SAS.H6DM.MCLVCQSW.FINAL

図 2.7.4-7　Kaplan-Meier 法により推定された頭痛の累積発現率（LVCQ 試験）



Program: RMP.H6DSJAPS.SASPGM(JPKM101) QCA700
Data: RMP.SAS.H6DM.MCLVCQSW.FINAL

図 2.7.4-8　Kaplan-Meier 法により推定された消化不良の累積発現率（LVCQ 試験）

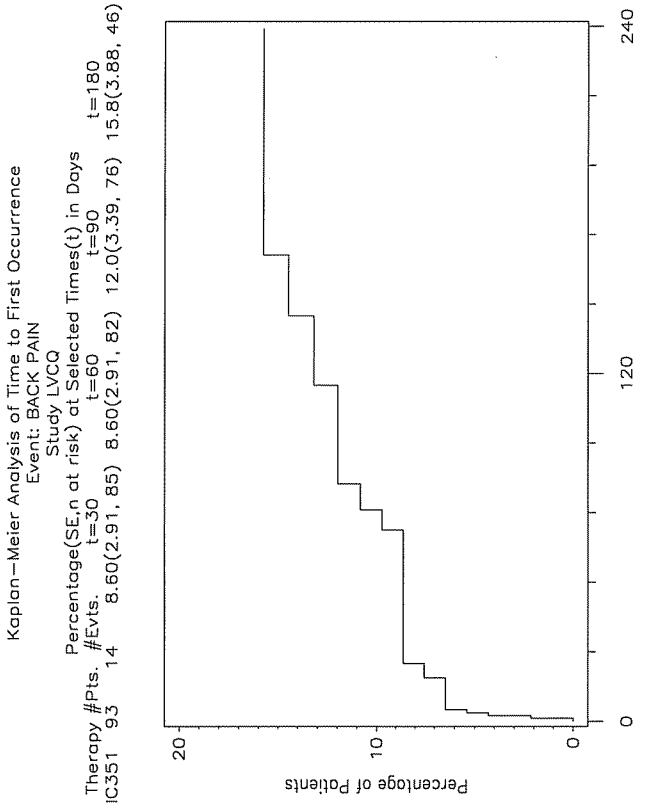


図 2.7.4-9 Kaplan-Meier 法により推定された背部痛の累積発現率（LVCQ 試験）

2.7.4.2.1.1.4 実薬対照試験

2.7.4.2.1.1.4.1 [redacted]C21*試験、[redacted]C23*試験、[redacted]C22*試験の併合解析

[redacted]C21*試験では、IC351 10 mg とクエン酸シルデナフィル 50 mg を、[redacted]C23*試験では、IC351 20 mg とクエン酸シルデナフィル 50 mg を、[redacted]C22*試験では、IC351 20 mg とクエン酸シルデナフィル 50 mg 及び 100 mg の比較を行った。3 試験はいずれも二重盲検クロスオーバー投与群間比較試験であり、各投与期は 4 週間であった。3 試験の併合解析において、IC351 投与期又はシルデナフィル投与期での発現率が 2%以上であった有害事象を表 2.7.4-103 に示す。

IC351 投与期には 363 例中 149 例（41.0%）、シルデナフィル投与期には 363 例中 139 例（38.3%）に 1 件以上の有害事象が認められた。両投与期の有害事象の発現率に統計学的に有意な差は認められなかった。

IC351 投与期に 2%以上の発現率で認められた有害事象は、頭痛、消化不良、鼻咽頭炎、潮紅、鼻閉、筋痛であり、外国プラセボ対照二重盲検比較試験の併合解析で認められた事象と同様であった。

シルデナフィル投与期に比較して、IC351 投与期に有意に高頻度に発現した有害事象は認められなかった。一方、潮紅はシルデナフィル投与期に有意に高頻度に発現した。

表 2.7.4-103 実薬対照試験で認められた有害事象（3 試験の併合解析）

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		ALL_IC (N=363) n	(%)	シルデナフィル (N=363) n	(%)	p 値*
1 件以上の有害事象が認められた症例数		149	(41.0)	139	(38.3)	0.387
有害事象が認められなかった症例数		214	(59.0)	224	(61.7)	0.387
頭痛	Headache	39	(10.7)	40	(11.0)	1.000
消化不良	Dyspepsia	16	(4.4)	12	(3.3)	0.481
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	10	(2.8)	6	(1.7)	0.388
潮紅	Flushing	9	(2.5)	20	(5.5)	0.027
鼻閉	Nasal congestion	9	(2.5)	13	(3.6)	0.481
筋痛	Myalgia	8	(2.2)	2	(0.6)	0.070

対象とした試験：[redacted]C21*試験、[redacted]C23*試験、[redacted]C22*試験
いずれかの群で 2%以上の患者に認められた有害事象を頻度の高い順から示した。
ALL_IC：IC351 の全用量群を併合した。
シルデナフィル：クエン酸シルデナフィルの全用量群を併合した。
*McNemar 検定：McNemar 検定は当該事象を有する患者が 4 例以上の場合に実施した。

発現率が 2%以上であった因果関係を否定できない有害事象を表 2.7.4-104 に示す。IC351 投与期では 363 例中 96 例（26.4%）、シルデナフィル投与期では 363 例中 101 例（27.8%）に 1 件以上の因果関係を否定できない有害事象が認められた。両投与期での因果関係を否定できない有害事象の発現率に統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.4-104 実薬対照試験で認められた因果関係を否定できない有害事象
（3 試験の併合解析）

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		ALL_IC (N=363)		シルデナフィル (N=363)		p 値*
		n	(%)	n	(%)	
1 件以上の有害事象が認められた症例数		96	(26.4)	101	(27.8)	0.672
有害事象が認められなかった症例数		267	(73.6)	262	(72.2)	0.672
頭痛	Headache	34	(9.4)	35	(9.6)	1.000
消化不良	Dyspepsia	14	(3.9)	11	(3.0)	0.629
潮紅	Flushing	9	(2.5)	18	(5.0)	0.064
筋痛	Myalgia	8	(2.2)	2	(0.6)	0.070
鼻閉	Nasal congestion	6	(1.7)	13	(3.6)	0.118

対象とした試験：[redacted]C21*試験、[redacted]C23*試験、[redacted]C22*試験
いずれかの群で 2%以上の患者に認められた因果関係を否定できない有害事象を頻度の高い順から示した。
ALL_IC：IC351 の全用量群を併合した。
シルデナフィル：クエン酸シルデナフィルの全用量群を併合した。
*McNemar 検定：McNemar 検定は当該事象を有する患者が 4 例以上の場合に実施した。

2.7.4.2.1.1.4.2 [redacted]C4*試験

[redacted]C4*試験は投与期間 12 週間のプラセボ及びクエン酸シルデナフィル対照二重盲検比較試験であった。IC351 は 5 mg（又は 10 mg に増量可）、クエン酸シルデナフィルは 50 mg（又は 100 mg に増量可）の用量で投与された。

[redacted]C4*試験において、IC351 群又はシルデナフィル群での発現率が 2%以上であった有害事象を表 2.7.4-105 に示す。

IC351 群の 56 例（40.0%）、シルデナフィル群の 73 例（52.1%）、プラセボ群の 44 例（33.3%）に 1 件以上の有害事象が認められた。プラセボ群と IC351 群との間の有害事象発現率に統計学的に有意な差は認められなかったものの、シルデナフィル群との間には統計学的に有意な差が認められた。また、シルデナフィル群と IC351 群との比較では、有害事象の発現はシルデナフィル群に多い傾向が認められた（p=0.055）。

IC351 群に 2%以上の発現率で認められた有害事象は、頭痛、インフルエンザ、背部痛、鼻咽頭炎、消化不良、潮紅、鼻閉であり、外国プラセボ対照二重盲検比較試験の併合解析で認められた事象と同様であった。

シルデナフィル群に比較して、IC351 群に有意に高頻度に発現した有害事象は認められなかった。一方、潮紅はシルデナフィル群に高頻度に発現する傾向が認められた（p=0.051）。

表 2.7.4-105 実薬対照試験（[redacted]C4*試験）で認められた有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		プラセボ (N=132) n (%)	IC351 (N=140) n (%)	ｼﾙﾃﾞﾅﾌｨﾙ (N=140) n (%)	p値* IC351 vs プラセボ	p値* ｼﾙﾃﾞﾅﾌｨﾙ vs プラセボ	p値* IC351 vs ｼﾙﾃﾞﾅﾌｨﾙ
1件以上の有害事象が認められた症例数		44 (33.3)	56 (40.0)	73 (52.1)	0.261	0.002	0.055
有害事象が認められなかった症例数		88 (66.7)	84 (60.0)	67 (47.9)	0.261	0.002	0.055
頭痛	Headache	6 (4.5)	11 (7.9)	19 (13.6)	0.320	0.011	0.175
インフルエンザ	Influenza	14 (10.6)	7 (5.0)	7 (5.0)	0.111	0.111	1.000
背部痛	Back pain	2 (1.5)	6 (4.3)	4 (2.9)	0.283	0.685	0.749
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	6 (4.5)	5 (3.6)	4 (2.9)	0.764	0.531	1.000
消化不良	Dyspepsia	0 (0.0)	4 (2.9)	7 (5.0)	0.123	0.015	0.541
潮紅	Flushing	0 (0.0)	3 (2.1)	11 (7.9)	0.248	<0.001	0.051
鼻閉	Nasal congestion	0 (0.0)	3 (2.1)	7 (5.0)	0.248	0.015	0.335
上腹部痛	Abdominal pain upper	0 (0.0)	2 (1.4)	3 (2.1)	0.499	0.248	1.000
ほてり	Hot flush	0 (0.0)	1 (0.7)	3 (2.1)	1.000	0.248	0.622
高血圧	Hypertension	3 (2.3)	1 (0.7)	0 (0.0)	0.358	0.113	1.000

*Fisher の直接確率計算法

発現率が 2%以上であった因果関係を否定できない有害事象を表 2.7.4-106 に示す。IC351 群の 28 例（20.0%）、シルデナフィル群の 49 例（35.0%）に 1 件以上の因果関係を否定できない有害事象が認められた。1 件以上の因果関係を否定できない有害事象が報告された症例数はシルデナフィル群で統計学的に有意に高く、また、潮紅の発現率はシルデナフィル群に高い傾向が認められた（p=0.051）。

表 2.7.4-106 実薬対照試験（[redacted]C4*試験）で認められた
因果関係を否定できない有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		プラセボ (N=132) n (%)	IC351 (N=140) n (%)	ｼﾙﾃﾞﾅﾌｨﾙ (N=140) n (%)	p値* IC351 vs プラセボ	p値* ｼﾙﾃﾞﾅﾌｨﾙ vs プラセボ	p値* IC351 vs ｼﾙﾃﾞﾅﾌｨﾙ
1件以上の有害事象が認められた症例数		5 (3.8)	28 (20.0)	49 (35.0)	<0.001	<0.001	0.007
有害事象が認められなかった症例数		127 (96.2)	112 (80.0)	91 (65.0)	<0.001	<0.001	0.007
頭痛	Headache	3 (2.3)	9 (6.4)	16 (11.4)	0.139	0.003	0.208
背部痛	Back pain	0 (0.0)	3 (2.1)	1 (0.7)	0.248	1.000	0.622
潮紅	Flushing	0 (0.0)	3 (2.1)	11 (7.9)	0.248	<0.001	0.051
鼻閉	Nasal congestion	0 (0.0)	3 (2.1)	7 (5.0)	0.248	0.015	0.335
消化不良	Dyspepsia	0 (0.0)	2 (1.4)	6 (4.3)	0.499	0.030	0.282
ほてり	Hot flush	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.1)	-	0.248	0.247

*Fisher の直接確率計算法

2.7.4.2.1.1.4.3 [redacted]C25*試験

[redacted]C25*試験は、治験開始前にクエン酸シルデナフィル投与（25 mg、50 mg 又は 100 mg）を 6 週間以上受けていた患者を対象に、非盲検下で IC351 20 mg 投与へ変更し、治療の好みを検討した一元配置クロスオーバー試験であった。

3 週間のクエン酸シルデナフィル評価期（以下、シルデナフィル投与期）あるいは、6 週間の IC351 投与開始期及び 3 週間の IC351 評価期（以下、IC351 投与期）において、発現率が 2%以上であった有害事象を表 2.7.4-107 に示す。

シルデナフィル投与期 30 例（19.4%）、IC351 投与期 63 例（40.6%）に 1 件以上の有害事象が認められた。1 件以上の有害事象が報告された症例は、IC351 投与期で統計学

的に有意に多く認められた。本試験では、クエン酸シルデナフィルを 3 週間、IC351 を 9 週間投与されており、各薬剤の投与期間の違いが各薬剤で認められた有害事象発現率の差に寄与したものと考えられた。

IC351 投与期に 2%以上の発現率で認められた有害事象は、外国プラセボ対照二重盲検比較試験の併合解析あるいは長期投与試験において認められた事象と同様であった。シルデナフィル投与期に比し、IC351 投与期に有意に多く認められた有害事象は消化不良と背部痛であった。予想外の薬剤治療効果も IC351 投与期の 5 例（3.2%）に認められた。予想外の薬剤治療効果については、第 2.7.4.7 項に記載した（第 2.7.4.7 項、表 2.7.4.7-9 参照）。

表 2.7.4-107 実薬対照試験（[redacted]C25*試験）で認められた有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		IC351*1 (N=155)		ｼﾙﾃﾞﾅﾌｨﾙ*1 (N=155)		p 値*2
		n	(%)	n	(%)	
1 件以上の有害事象が認められた症例数		63	(40.6)	30	(19.4)	<0.001
有害事象が認められなかった症例数		92	(59.4)	125	(80.6)	<0.001
頭痛	Headache	14	(9.0)	7	(4.5)	0.118
消化不良	Dyspepsia	9	(5.8)	2	(1.3)	0.039
背部痛	Back pain	8	(5.2)	0	(0.0)	0.008
潮紅	Flushing	8	(5.2)	11	(7.1)	0.629
鼻閉	Nasal congestion	8	(5.2)	10	(6.5)	0.754
筋痛	Myalgia	5	(3.2)	1	(0.6)	0.219
予想外の薬剤治療効果	Unexpected therapeutic drug effect	5	(3.2)	0	(0.0)	0.063
上腹部痛	Abdominal pain upper	4	(2.6)	1	(0.6)	0.375
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	1	(0.6)	5	(3.2)	0.125

投与期において（継続投与期前まで）、いずれかの群で 2%以上の患者に認められた有害事象を頻度の高い順から示した。
*1 IC351 投与期は 9 週間、シルデナフィル投与期は 3 週間の評価期間であった。
*2 McNemar 検定：McNemar 検定は当該事象を有する患者が 4 例以上の場合に実施した。
予想外の薬剤治療効果については、第 2.7.4.7 項、表 2.7.4.7-9 参照。

発現率が 2%以上であった因果関係を否定できない有害事象を表 2.7.4-108 に示す。IC351 投与期 45 例（29.0%）、シルデナフィル投与期 23 例（14.8%）に 1 件以上の因果関係を否定できない有害事象が認められ、IC351 投与期で統計学的に有意に多かった。シルデフィル投与期に比し、IC351 群に有意に多く認められた有害事象は背部痛と消化不良であった。予想外の薬剤治療効果が IC351 投与期の 5 例（3.2%）に認められた。

表 2.7.4-108 実薬対照試験（[redacted]C25*試験）で認められた因果関係を否定できない有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		IC351*1 (N=155)		ｼﾙﾃﾞﾅﾌｨﾙ*1 (N=155)		p 値*2
		n	(%)	n	(%)	
1 件以上の有害事象が認められた症例数		45	(29.0)	23	(14.8)	<0.001
有害事象が認められなかった症例数		110	(71.0)	132	(85.2)	<0.001
頭痛	Headache	14	(9.0)	7	(4.5)	0.118
鼻閉	Nasal congestion	8	(5.2)	10	(6.5)	0.754
背部痛	Back pain	7	(4.5)	0	(0.0)	0.016
消化不良	Dyspepsia	7	(4.5)	1	(0.6)	0.031
潮紅	Flushing	7	(4.5)	11	(7.1)	0.454
予想外の薬剤治療効果	Unexpected therapeutic drug effect	5	(3.2)	0	(0.0)	0.063
筋痛	Myalgia	4	(2.6)	1	(0.6)	0.375

投与期において（継続投与期前まで）、いずれかの群で 2%以上の患者に認められた因果関係を否定できない有害事象を頻度の高い順から示した。
*1IC351 投与期は 9 週間、シルデナフィル投与期は 3 週間の評価期間であった。
*2McNemar 検定：McNemar 検定は当該事象を有する患者が 4 例以上の場合に実施した。
予想外の薬剤治療効果については、第 2.7.4.7 項、表 2.7.4.7-9 参照。

2.7.4.2.1.1.4.4 [redacted]C24*試験

[redacted]C24*試験は 2 期クロスオーバー二重盲検比較試験であり、IC351 20 mg 又はクエン酸シルデナフィル 50 mg（医師が適切と判断した場合は 100 mg に変更可能）を各 12 週間投与した。

219 例の患者は、IC351 投与期とシルデナフィル投与期を有するクロスオーバー群に割り付けられた。各薬剤は、それぞれの服薬指示書との組み合わせで投与した（IC351 と IC351 の服薬指示書セット A[1]との組み合わせを「I-A」とし、クエン酸シルデナフィルとクエン酸シルデナフィルの服薬指示書セット B[2]の組み合わせを「S-B」とした）。IC351 投与期あるいはシルデナフィル投与期での発現率が 2%以上であった有害事象を表 2.7.4-109 に示す。

IC351 投与期に 1 件以上の有害事象を発現したのは 87 例（39.7%）、シルデナフィル投与期に 1 件以上の有害事象を発現したのは 75 例（34.2%）であり、両投与期での有害事象の発現率に統計学的に有意な差は認められなかった。筋痛は、シルデナフィル投与期に比し、IC351 投与期に有意に多くの患者で認められた。IC351 群に 2%以上の発現率で認められた有害事象は、外国プラセボ対照二重盲検比較試験の併合解析で認められた事象と同様であった。

一方、46 例の患者は、いずれの期間も IC351 を投与され、投与方法のみをクロスオーバー法により変更された。服薬指示書セット A 又は B による IC351 投与期において、発現率が 2%以上であった有害事象を表 2.7.4-110 に示す。

[1] 服用指示書セット A：性行為を行う可能性のある時点よりも 24 時間前から 30 分前までの間に投与
[2] 服用指示書セット B：性行為を行う可能性のある時点よりも約 1 時間前（ただし 4 時間以上前であってはならない）に投与

服薬指示書セットAによるIC351投与期には18例（39.1%）の患者に、服薬指示書セットBによるIC351投与期には19例（41.3%）の患者に1件以上の有害事象を認めた。投与方法の違いは有害事象の発現に影響を与えていなかった。

表 2.7.4-109 実薬対照試験（[redacted]C24*試験）で認められた有害事象-1
IC351投与期とシルデナフィル投与期の比較

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		IC_20mg (N=219) n	(%)	シルデナフィル (N=219) n	(%)	p値*
1件以上の有害事象が認められた症例数		87	(39.7)	75	(34.2)	0.169
有害事象が認められなかった症例数		132	(60.3)	144	(65.8)	0.169
頭痛	Headache	26	(11.9)	17	(7.8)	0.136
消化不良	Dyspepsia	14	(6.4)	10	(4.6)	0.388
背部痛	Back pain	9	(4.1)	4	(1.8)	0.125
筋痛	Myalgia	9	(4.1)	1	(0.5)	0.008
潮紅	Flushing	6	(2.7)	8	(3.7)	0.727
鼻閉	Nasal congestion	6	(2.7)	10	(4.6)	0.424
インフルエンザ	Influenza	4	(1.8)	10	(4.6)	0.180

いずれかの群で2%以上の患者に認められた有害事象をIC351群の発現頻度の高い順から示した。
治療期（Visit 1 – Visit 7）において治療順序（I-A/S-BあるいはS-B/I-A）に割り付けられた患者を対象とした
*McNemar検定：McNemar検定は当該事象を有する患者が4例以上の場合に実施した。

表 2.7.4-110 実薬対照試験（[redacted]C24*試験）で認められた有害事象-2
IC351の投与方法による比較

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		I-A (N=46) n	(%)	I-B (N=46) n	(%)	p値*
1件以上の有害事象が認められた症例数		18	(39.1)	19	(41.3)	1.000
有害事象が認められなかった症例数		28	(60.9)	27	(58.7)	1.000
消化不良	Dyspepsia	3	(6.5)	5	(10.9)	0.500
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	2	(4.3)	0	(0.0)	-
上腹部痛	Abdominal pain upper	1	(2.2)	0	(0.0)	-
関節炎	Arthritis	1	(2.2)	1	(2.2)	-
関節鏡検査	Arthroscopy	1	(2.2)	0	(0.0)	-
背部痛	Back pain	1	(2.2)	1	(2.2)	-
良性前立腺肥大症	Benign prostatic hyperplasia	1	(2.2)	1	(2.2)	-
結腸内視鏡検査	Colonoscopy	1	(2.2)	0	(0.0)	-
皮膚炎	Dermatitis	1	(2.2)	0	(0.0)	-
耳感染	Ear infection	1	(2.2)	1	(2.2)	-
上部消化管内視鏡検査	Endoscopy upper gastrointestinal tract	1	(2.2)	0	(0.0)	-
胃炎	Gastritis	1	(2.2)	0	(0.0)	-
細菌性胃炎	Gastritis bacterial	1	(2.2)	0	(0.0)	-
頭痛	Headache	1	(2.2)	2	(4.3)	-
関節捻挫	Joint sprain	1	(2.2)	1	(2.2)	-
倦怠感	Malaise	1	(2.2)	1	(2.2)	-
食道炎	Oesophagitis	1	(2.2)	0	(0.0)	-
骨髄炎	Osteomyelitis	1	(2.2)	0	(0.0)	-
四肢痛	Pain in extremity	1	(2.2)	0	(0.0)	-
膝蓋骨骨折	Patella fracture	1	(2.2)	0	(0.0)	-
鼻炎	Rhinitis	1	(2.2)	1	(2.2)	-
胃不快感	Stomach discomfort	1	(2.2)	1	(2.2)	-
下痢	Diarrhoea	0	(0.0)	1	(2.2)	-
眼の炎症	Eye inflammation	0	(0.0)	1	(2.2)	-
痛風	Gout	0	(0.0)	1	(2.2)	-
ほてり	Hot flush	0	(0.0)	1	(2.2)	-
インフルエンザ	Influenza	0	(0.0)	2	(4.3)	-

（続く）

表 2.7.4-110 実薬対照試験（[redacted]C24*試験）で認められた有害事象-2
IC351 の投与方法による比較（続き）

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		I-A (N=46)		I-B (N=46)		p 値*
		n	(%)	n	(%)	
軟便	Loose stools	0	(0.0)	1	(2.2)	-
筋痛	Myalgia	0	(0.0)	1	(2.2)	-
鼻乾燥	Nasal dryness	0	(0.0)	1	(2.2)	-
疼痛	Pain	0	(0.0)	1	(2.2)	-
副鼻腔うっ血	Sinus congestion	0	(0.0)	1	(2.2)	-
抜歯	Tooth extraction	0	(0.0)	1	(2.2)	-

いずれかの群で 2%以上の患者に認められた有害事象を I-A 群での頻度の高い順から示した。
治療期（Visit 1 – Visit 7）において治療順序（I-A/I-B 及び I-B/I-A）に割り付けられた患者を対象とした。
*McNemar 検定：McNemar 検定は当該事象を有する患者が 4 例以上の場合に実施した。

発現率が 2%以上であった因果関係を否定できない有害事象を表 2.7.4-111、表 2.7.4-112 に示す。

クエン酸シルデナフィル及び IC351 の投与を受けた 219 例の患者において、IC351 投与期に 1 件以上の因果関係を否定できない有害事象を発現したのは 55 例（25.1%）、シルデナフィル投与期に発現したのは 46 例（21.0%）であり、統計学的に有意な差は認められなかった。また、シルデナフィル投与期に比し、IC351 投与期に有意に多くの患者で発現した事象は認められなかった。

一方、IC351 のみの投与を受けた 46 例の患者については、服薬指示書セット A による IC351 投与期には 4 例（8.7%）に、服薬指示書セット B による IC351 投与期には 7 例（15.2%）に 1 件以上の因果関係を否定できない有害事象を認めた。投与方法による有害事象の発現率の違いに統計学的な差は認められなかった。

表 2.7.4-111 実薬対照試験（[redacted]C24*試験）で認められた
因果関係を否定できない有害事象-1：IC351 投与期とシルデナフィル投与期の比較

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		IC_20mg (N=219)		シルデナフィル (N=219)		p 値*
		n	(%)	n	(%)	
1 件以上の有害事象が認められた症例数		55	(25.1)	46	(21.0)	0.289
有害事象が認められなかった症例数		164	(74.9)	173	(79.0)	0.289
頭痛	Headache	24	(11.0)	15	(6.8)	0.122
消化不良	Dyspepsia	12	(5.5)	9	(4.1)	0.549
背部痛	Back pain	6	(2.7)	2	(0.9)	0.125
潮紅	Flushing	6	(2.7)	8	(3.7)	0.727
鼻閉	Nasal congestion	5	(2.3)	7	(3.2)	0.774

いずれかの群で 2%以上の患者に認められた因果関係を否定できない有害事象を IC351 群の発現頻度の高い順から示した。
治療期（Visit 1 – Visit 7）において治療順序（I-A/S-B 及び S-B/I-A）に割り付けられた患者を対象とした。
* McNemar 検定

表 2.7.4-112 実薬対照試験（[redacted]C24*試験）で認められた
因果関係を否定できない有害事象-2：IC351 の投与方法による比較

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		I-A (N=46) n	(%)	I-B (N=46) n	(%)	p 値*
1 件以上の有害事象が認められた症例数		4	(8.7)	7	(15.2)	0.250
有害事象が認められなかった症例数		42	(91.3)	39	(84.8)	0.250
消化不良	Dyspepsia	2	(4.3)	4	(8.7)	0.500
頭痛	Headache	1	(2.2)	2	(4.3)	-
鼻炎	Rhinitis	1	(2.2)	1	(2.2)	-
ほてり	Hot flush	0	(0.0)	1	(2.2)	-
筋痛	Myalgia	0	(0.0)	1	(2.2)	-
鼻乾燥	Nasal dryness	0	(0.0)	1	(2.2)	-

いずれかの群で 2%以上の患者に認められた因果関係を否定できない有害事象を I-A 群での発現頻度の高い順から示した。
治療期において治療順序（I-A/I-B 及び I-B/I-A）に割り付けられた患者を対象とした。
* McNemar 検定：McNemar 検定は当該事象を有する患者が 4 例以上の場合に実施した。

2.7.4.2.1.1.5 精子及び精液性状への影響を検討した臨床試験

2.7.4.2.1.1.5.1 [redacted]C6*試験

[redacted]C6*試験は、プラセボ対照二重盲検比較試験として実施し、健康成人被験者あるいは軽症の ED を有する患者を対象に、プラセボ又は IC351 10 mg を 1 日 1 回、6 ヵ月（26 週）間連日投与した。

[redacted]C6*試験において IC_10mg 群での発現率が 2%以上であった有害事象を表 2.7.4-113 に、発現率が 2%以上であった因果関係を否定できない有害事象を表 2.7.4-114 に示す。

[redacted]C6*試験において、IC_10mg 群の 63 例（61.2%）、プラセボ群の 44 例（43.6%）に 1 件以上の有害事象が認められ、両群の有害事象の発現率に統計学的に有意な差が認められた。IC_10mg 群に 2%以上の発現率で認められた有害事象は、自発陰茎勃起、便秘、筋痙攣を除いて、外国プラセボ対照二重盲検比較試験の併合解析あるいは長期投与試験において認められた事象と同様であった

IC_10mg 群での発現率が 2%以上かつプラセボ群よりも有意に多く認められた有害事象は、消化不良 17.5%（プラセボ群 1.0%）、頭痛 17.5%（プラセボ群 5%）、自発陰茎勃起 6.8%（プラセボ群 0%）であった。また、予想外の薬剤治療効果も 8.7%（プラセボ群 1.0%）に認められた。自発陰茎勃起が 7 例に認められたが、これらの患者にも持続勃起症は認められなかった。

表 2.7.4-113 精子及び精液性状への影響を検討した臨床試験（[redacted]C6*試験）で認められた有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		プラセボ (N=101) n	(%)	IC_10mg (N=103) n	(%)	p 値*
1件以上の有害事象が認められた症例数		44	(43.6)	63	(61.2)	0.017
有害事象が認められなかった症例数		57	(56.4)	40	(38.8)	0.017
消化不良	Dyspepsia	1	(1.0)	18	(17.5)	<0.001
頭痛	Headache	5	(5.0)	18	(17.5)	0.007
背部痛	Back pain	3	(3.0)	10	(9.7)	0.082
予想外の薬剤治療効果	Unexpected therapeutic drug effect	1	(1.0)	9	(8.7)	0.019
自発陰茎勃起	Spontaneous penile erection	0	(0.0)	7	(6.8)	0.014
関節痛	Arthralgia	1	(1.0)	5	(4.9)	0.212
筋痛	Myalgia	0	(0.0)	5	(4.9)	0.060
鼻閉	Nasal congestion	3	(3.0)	4	(3.9)	1.000
便秘	Constipation	1	(1.0)	3	(2.9)	-
疲労	Fatigue	0	(0.0)	3	(2.9)	-
潮紅	Flushing	0	(0.0)	3	(2.9)	-
筋痙攣	Muscle cramp	0	(0.0)	3	(2.9)	-
悪心	Nausea	2	(2.0)	3	(2.9)	1.000
前立腺炎	Prostatitis	0	(0.0)	3	(2.9)	-
上気道感染	Upper respiratory tract infection	1	(1.0)	3	(2.9)	-

IC_10mg 群で 2%以上の患者に認められた有害事象を頻度の高い順から示した。
*Fisher の直接確率計算法
予想外の薬剤治療効果については、第 2.7.4.7 項、表 2.7.4.7-9 参照。

表 2.7.4-114 精子及び精液性状へ影響を検討した臨床試験（[redacted]C6*試験）で認められた因果関係を否定できない有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		プラセボ (N=101) n	(%)	IC_10mg (N=103) n	(%)	p 値*
1件以上の有害事象が認められた症例数		8	(7.9)	44	(42.7)	<0.001
有害事象が認められなかった症例数		93	(92.1)	59	(57.3)	<0.001
消化不良	Dyspepsia	0	(0.0)	17	(16.5)	<0.001
頭痛	Headache	2	(2.0)	16	(15.5)	<0.001
背部痛	Back pain	0	(0.0)	7	(6.8)	0.014
自発陰茎勃起	Spontaneous penile erection	0	(0.0)	7	(6.8)	0.014
予想外の薬剤治療効果	Unexpected therapeutic drug effect	1	(1.0)	7	(6.8)	0.065
関節痛	Arthralgia	0	(0.0)	3	(2.9)	-
疲労	Fatigue	0	(0.0)	3	(2.9)	-
潮紅	Flushing	0	(0.0)	3	(2.9)	-
筋痙攣	Muscle cramp	0	(0.0)	3	(2.9)	-
筋痛	Myalgia	0	(0.0)	3	(2.9)	-

IC_10mg 群で 2%以上の患者に認められた因果関係を否定できない有害事象を頻度の高い順から示した。
*Fisher の直接確率計算法
予想外の薬剤治療効果については、第 2.7.4.7 項、表 2.7.4.7-9 参照。

2.7.4.2.1.1.5.2 LVCZ試験

LVCZ 試験は、プラセボ対照二重盲検比較試験として実施し、健康成人被験者あるいは軽症の ED を有する患者を対象に、プラセボ又は IC351 20 mg を 1 日 1 回、6 ヵ月（26 週）間連日投与した。

LVCZ 試験において IC_20mg 群での発現率が 2%以上であった有害事象を表 2.7.4-115 に、発現率が 2%以上であった因果関係を否定できない有害事象を表 2.7.4-116 に示す。

LVCZ 試験において、IC_20mg 群の 77 例（69.4%）、プラセボ群の 60 例（56.6%）に 1 件以上の有害事象が認められ、両群の有害事象の発現率に統計学的な差は認められなかった。IC_20mg 群に 2%以上の発現率で認められた有害事象は、自発陰茎勃起を除き、外国プラセボ対照二重盲検比較試験の併合解析あるいは長期投与試験において認められた事象と同様であった。

IC_20mg 群での発現率が 2%以上かつプラセボ群よりも有意に多く認められた有害事象は消化不良 19.8%（プラセボ群 2.8%）、頭痛 18.0%（プラセボ群 4.7%）、背部痛 9.0%（プラセボ群 1.9%）、筋痛 8.1%（プラセボ群 0.9%）、自発陰茎勃起 5.4%（プラセボ群 0%）であった。自発陰茎勃起が 6 例に認められたが、これらの患者にも持続勃起症は認められなかった。

表 2.7.4-115 精子及び精液性状への影響を検討した臨床試験（LVCZ 試験）で認められた有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		プラセボ (N=106)		IC_20mg (N=111)		p 値*
		n	(%)	n	(%)	
1 件以上の有害事象が認められた症例数		60	(56.6)	77	(69.4)	0.067
有害事象が認められなかった症例数		46	(43.4)	34	(30.6)	0.067
消化不良	Dyspepsia	3	(2.8)	22	(19.8)	<0.001
頭痛	Headache	5	(4.7)	20	(18.0)	0.002
背部痛	Back pain	2	(1.9)	10	(9.0)	0.034
予想外の薬剤治療効果	Unexpected therapeutic drug effect	6	(5.7)	10	(9.0)	0.439
筋痛	Myalgia	1	(0.9)	9	(8.1)	0.019
上気道感染	Upper respiratory tract infection	2	(1.9)	7	(6.3)	0.172
自発陰茎勃起	Spontaneous penile erection	0	(0.0)	6	(5.4)	0.029
不眠症	Insomnia	3	(2.8)	5	(4.5)	0.722
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	5	(4.7)	5	(4.5)	1.000
咳嗽	Cough	6	(5.7)	4	(3.6)	0.531
鼻閉	Nasal congestion	3	(2.8)	4	(3.6)	1.000
関節痛	Arthralgia	0	(0.0)	3	(2.7)	-
下痢	Diarrhoea	2	(1.9)	3	(2.7)	1.000
浮動性めまい	Dizziness	1	(0.9)	3	(2.7)	-
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	1	(0.9)	3	(2.7)	-
咽喉頭疼痛	Pharyngolaryngeal pain	1	(0.9)	3	(2.7)	-

IC_20mg 群で 2%以上の患者に認められた有害事象を頻度の高い順から示した。
*Fisher の直接確率計算法
予想外の薬剤治療効果については、第 2.7.4.7 項、表 2.7.4.7-9 参照。

表 2.7.4-116 精子及び精液性状への影響を検討した臨床試験（LVCZ 試験）で認められた因果関係を否定できない有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		プラセボ (N=106) n	(%)	IC_20mg (N=111) n	(%)	p 値*
1 件以上の有害事象が認められた症例数		23	(21.7)	50	(45.0)	<0.001
有害事象が認められなかった症例数		83	(78.3)	61	(55.0)	<0.001
消化不良	Dyspepsia	2	(1.9)	21	(18.9)	<0.001
頭痛	Headache	4	(3.8)	17	(15.3)	0.005
予想外の薬剤治療効果	Unexpected therapeutic drug effect	6	(5.7)	10	(9.0)	0.439
背部痛	Back pain	1	(0.9)	6	(5.4)	0.120
自発陰茎勃起	Spontaneous penile erection	0	(0.0)	6	(5.4)	0.029
筋痛	Myalgia	0	(0.0)	5	(4.5)	0.060
不眠症	Insomnia	1	(0.9)	3	(2.7)	-

IC_20mg 群で 2%以上の患者に認められた有害事象を頻度の高い順から示した。
*Fisher の直接確率計算法
予想外の薬剤治療効果については、第 2.7.4.7 項、表 2.7.4.7-9 参照。

2.7.4.2.1.1.6 反応時間を検討した臨床試験

2.7.4.2.1.1.6.1 LVBJ 試験

LVBJ 試験は、ダブルダミー法を用いたプラセボ対照二重盲検比較試験であり、IC351 [redacted] B 処方* [redacted] 10 mg、IC351 市販処方製剤 10 mg、プラセボを単回投与した。

LVBJ 試験において IC351 群での発現率が 2%以上であった有害事象を表 2.7.4-117 に、発現率が 2%以上であった因果関係を否定できない有害事象を表 2.7.4-118 に示す。

プラセボ群 7 例（17.1%）、IC351 市販処方製剤（[redacted] C 処方* [redacted]、以下、10mg_MI）群 6 例（14.6%）、IC351 [redacted] B 処方* [redacted]（以下、10mg_CP）群 5 例（12.5%）に 1 件以上の有害事象を認めた。他の試験でも比較的よく見られた頭痛、筋痛、下痢のほかに、霧視が 10mg_MI を投与された 1 例に、羞明と喘鳴音が 10mg_CP を投与された各 1 例に認められた。

表 2.7.4-117 反応時間を検討した臨床試験（LVBJ 試験）で認められた有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		プラセボ (N=41) n	(%)	10mg_MI (N=41) n	(%)	10mg_CP (N=40) n	(%)
1 件以上の有害事象が認められた症例数		7	(17.1)	6	(14.6)	5	(12.5)
有害事象が認められなかった症例数		34	(82.9)	35	(85.4)	35	(87.5)
頭痛	Headache	3	(7.3)	5	(12.2)	2	(5.0)
下痢	Diarrhoea	0	(0.0)	2	(4.9)	1	(2.5)
筋痛	Myalgia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
羞明	Photophobia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)
霧視	Vision blurred	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
喘鳴音	Wheezing	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.5)

いずれかの IC351 群で 2%以上の患者に認められた有害事象を頻度の高い順から示した。
MI＝IC351 [redacted] C 処方* [redacted]（市販処方製剤）；CP＝IC351 [redacted] B 処方* [redacted]

表 2.7.4-118 反応時間を検討した臨床試験（LVBJ 試験）で認められた因果関係を否定できない有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		プラセボ (N=41)		10mg_MI (N=41)		10mg_CP (N=40)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
1件以上の有害事象が認められた症例数		3	(7.3)	4	(9.8)	2	(5.0)
有害事象が認められなかった症例数		38	(92.7)	37	(90.2)	38	(95.0)
頭痛	Headache	2	(4.9)	4	(9.8)	2	(5.0)
霧視	Vision blurred	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)

いずれかの IC351 群で 2%以上の患者に認められた有害事象を頻度の高い順から示した。
MI＝IC351 [redacted] C 処方*[redacted]（市販処方製剤）；CP＝IC351 [redacted] B 処方*[redacted]

2.7.4.2.1.1.6.2 [redacted] C1*試験

[redacted] C1*試験はプラセボ対照二重盲検比較試験であり、8～10 日間ごとに 1 回、計 4 回プラセボ、IC351 10 mg 又は 20 mg を投与した。

[redacted] C1*試験において ALL_IC 群での発現率が 2%以上であった有害事象を表 2.7.4-119 に、発現率が 2%以上であった因果関係を否定できない有害事象を表 2.7.4-120 に示す。

プラセボ群 10 例（13.5%）、IC_10mg 群 13 例（17.6%）、IC_20mg 群 19 例（25.3%）に 1 件以上の有害事象を認めた。外国プラセボ対照二重盲検比較試験の併合解析あるいは長期投与試験において認められた事象と同様の事象が認められた。

表 2.7.4-119 反応時間を検討した臨床試験（[redacted] C1*試験）で認められた有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		プラセボ (N=74)		IC_10mg (N=74)		IC_20mg (N=75)		ALL_IC (N=149)		p 値*
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
1件以上の有害事象が認められた症例数		10	(13.5)	13	(17.6)	19	(25.3)	32	(21.5)	0.065
有害事象が認められなかった症例数		64	(86.5)	61	(82.4)	56	(74.7)	117	(78.5)	0.065
頭痛	Headache	0	(0.0)	4	(5.4)	6	(8.0)	10	(6.7)	0.019
消化不良	Dyspepsia	0	(0.0)	1	(1.4)	2	(2.7)	3	(2.0)	-
潮紅	Flushing	0	(0.0)	1	(1.4)	2	(2.7)	3	(2.0)	-
筋痛	Myalgia	0	(0.0)	2	(2.7)	1	(1.3)	3	(2.0)	-
悪心	Nausea	0	(0.0)	1	(1.4)	2	(2.7)	3	(2.0)	-

ALL_IC 群で 2%以上の患者に認められた有害事象を頻度の高い順から示した。
*Mantel-Haenszel 連関統計量によるカイ 2 乗検定

表 2.7.4-120 反応時間を検討した臨床試験（[redacted] C1*試験）で認められた因果関係を否定できない有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		プラセボ (N=74)		IC_10mg (N=74)		IC_20mg (N=75)		ALL_IC (N=149)		p 値*
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
1件以上の有害事象が認められた症例数		1	(1.4)	4	(5.4)	8	(10.7)	12	(8.1)	0.015
有害事象が認められなかった症例数		73	(98.6)	70	(94.6)	67	(89.3)	137	(91.9)	0.015
頭痛	Headache	0	(0.0)	3	(4.1)	5	(6.7)	8	(5.4)	0.029
潮紅	Flushing	0	(0.0)	1	(1.4)	2	(2.7)	3	(2.0)	-

ALL_IC 群で 2%以上の患者に認められた因果関係を否定できない有害事象を頻度の高い順から示した。
*Mantel-Haenszel 連関統計量によるカイ 2 乗検定

2.7.4.2.1.1.6.3 [redacted]C3*試験

[redacted]C3*試験はプラセボ対照二重盲検比較試験であり、8～10 日間ごとに 1 回、8 週間で計 4 回、プラセボ又は IC351 20 mg を投与した。

[redacted]C3*試験において IC_20mg 群での発現率が 2%以上であった有害事象を表 2.7.4-121 に、発現率が 2%以上であった因果関係を否定できない有害事象を表 2.7.4-122 に示す。

プラセボ群 20 例（11.6%）、IC_20mg 群 54 例（30.9%）に 1 件以上の有害事象が認められた。2%以上の発現率で認められた事象は、外国プラセボ対照二重盲検比較試験の併合解析あるいは長期投与試験において認められた事象と同様であった。

表 2.7.4-121 反応時間を検討した臨床試験（[redacted]C3*試験）で認められた有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		プラセボ (N=173) n	(%)	IC_20mg (N=175) n	(%)	p 値*
1 件以上の有害事象が認められた症例数		20	(11.6)	54	(30.9)	<0.001
有害事象が認められなかった症例数		153	(88.4)	121	(69.1)	<0.001
頭痛	Headache	2	(1.2)	14	(8.0)	0.003
潮紅	Flushing	0	(0.0)	10	(5.7)	0.002
消化不良	Dyspepsia	0	(0.0)	7	(4.0)	0.015
筋痛	Myalgia	0	(0.0)	6	(3.4)	0.030
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	4	(2.3)	5	(2.9)	1.000
上腹部痛	Abdominal pain upper	0	(0.0)	4	(2.3)	-

IC_20mg 群で 2%以上の患者に認められた有害事象を頻度の高い順から示した。
*Fisher の直接確率計算法

表 2.7.4-122 反応時間を検討した臨床試験（[redacted]C3*試験）で認められた因果関係を否定できない有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		プラセボ (N=173) n	(%)	IC_20mg (N=175) n	(%)	p 値*
1 件以上の有害事象が認められた症例数		3	(1.7)	36	(20.6)	<0.001
有害事象が認められなかった症例数		170	(98.3)	139	(79.4)	<0.001
頭痛	Headache	2	(1.2)	12	(6.9)	0.011
潮紅	Flushing	0	(0.0)	10	(5.7)	0.002
消化不良	Dyspepsia	0	(0.0)	6	(3.4)	0.030
筋痛	Myalgia	0	(0.0)	5	(2.9)	0.061

IC_20mg 群で 2%以上の患者に認められた因果関係を否定できない有害事象を頻度の高い順から示した。
*Fisher の直接確率計算法

2.7.4.2.1.1.6.4 [redacted]C2*試験

[redacted]C2*試験はプラセボ対照二重盲検比較試験であり、投与開始時から 2～4 週間はプラセボ、IC351 10 mg 又は 20 mg を必要時投与（導入期間）し、投与開始時から 4～6 週間（評価期間）に割り付けられた治験薬を各 7 日間以上の間隔をあけ 4 回投与した。

投与開始時から評価期間（継続投与期前まで）において、ALL_IC 群での発現率が 2%以上であった有害事象を表 2.7.4-123 に、発現率が 2%以上であった因果関係を否定できない有害事象を表 2.7.4-124 に示す。

プラセボ群 50 例（31.1%）、IC_10mg 群 70 例（43.5%）、IC_20mg 群 74 例（46.0%）に 1 件以上の有害事象が認められた。2%以上の発現率で認められた事象は、外国プラセボ対照二重盲検比較試験の併合解析あるいは長期投与試験において認められた事象と同様であった。

表 2.7.4-123 反応時間を検討した臨床試験（[redacted]C2*試験）で認められた有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		プラセボ (N=161)		IC_10mg (N=161)		IC_20mg (N=161)		ALL_IC (N=322)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1 件以上の有害事象が認められた症例数		50	(31.1)	70	(43.5)	74	(46.0)	144	(44.7)
有害事象が認められなかった症例数		111	(68.9)	91	(56.5)	87	(54.0)	178	(55.3)
頭痛	Headache	1	(0.6)	10	(6.2)	17	(10.6)	27	(8.4)
背部痛	Back pain	2	(1.2)	11	(6.8)	10	(6.2)	21	(6.5)
消化不良	Dyspepsia	1	(0.6)	5	(3.1)	8	(5.0)	13	(4.0)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	5	(3.1)	8	(5.0)	5	(3.1)	13	(4.0)
鼻閉	Nasal congestion	0	(0.0)	3	(1.9)	6	(3.7)	9	(2.8)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	3	(1.9)	4	(2.5)	5	(3.1)	9	(2.8)
インフルエンザ	Influenza	3	(1.9)	4	(2.5)	4	(2.5)	8	(2.5)
筋痛	Myalgia	0	(0.0)	2	(1.2)	6	(3.7)	8	(2.5)

投与開始時から 4～6 週間の評価期間（継続投与期前まで）において、ALL_IC 群で 2%以上の患者に認められた有害事象を頻度の高い順から示した。

表 2.7.4-124 反応時間を検討した臨床試験（[redacted]C2*試験）で認められた因果関係を否定できない有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		プラセボ (N=161)		IC_10mg (N=161)		IC_20mg (N=161)		ALL_IC (N=322)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1 件以上の有害事象が認められた症例数		4	(2.5)	22	(13.7)	30	(18.6)	52	(16.1)
有害事象が認められなかった症例数		157	(97.5)	139	(86.3)	131	(81.4)	270	(83.9)
頭痛	Headache	1	(0.6)	7	(4.3)	12	(7.5)	19	(5.9)
背部痛	Back pain	0	(0.0)	6	(3.7)	5	(3.1)	11	(3.4)
消化不良	Dyspepsia	0	(0.0)	4	(2.5)	5	(3.1)	9	(2.8)

投与開始時から 4～6 週間の評価期間（継続投与期前まで）において、ALL_IC 群で 2%以上の患者に認められた因果関係を否定できない有害事象を頻度の高い順から示した。

2.7.4.2.1.1.7 アジアで実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験

LVCO 試験、[redacted]C15*試験、[redacted]C17*試験、[redacted]C18*試験及び [redacted]C19*試験の 5 試験は、日本以外のアジア地域で実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験で、プラセボ、IC351 10 mg 又は 20 mg を 12 週間、1 日 1 回必要時投与した。

アジアで実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験 5 試験において、発現率 2%以上で認められた有害事象を表 2.7.4-125 に、発現率 2%以上で認められた因果関係を否定できない有害事象を表 2.7.4-126 に示す。

プラセボ群 99 例（28.2%）、IC_10mg 群 55 例（29.7%）、IC_20mg 群 202 例（39.6%）に 1 件以上の有害事象が認められた。

アジアで実施された 5 試験において比較的よく見られた有害事象、比較的よく見られた因果関係を否定できない有害事象は、主に白色人種を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験の併合解析、長期投与試験などで認められている事象であった。浮動性

めまい、胃炎、咳嗽は、他の試験では 2%以上の発現頻度ではあまり認められない事象であった。

表 2.7.4-125 アジアで実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験で認められた有害事象（5 試験の併合解析）

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		プラセボ (N=351)		IC_10mg (N=185)		IC_20mg (N=510)		ALL_IC (N=695)		p 値*
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
1 件以上の有害事象が認められた症例数		99	(28.2)	55	(29.7)	202	(39.6)	257	(37.0)	0.001
有害事象が認められなかった症例数		252	(71.8)	130	(70.3)	308	(60.4)	438	(63.0)	0.001
頭痛	Headache	10	(2.8)	9	(4.9)	55	(10.8)	64	(9.2)	<0.001
背部痛	Back pain	8	(2.3)	8	(4.3)	26	(5.1)	34	(4.9)	0.052
筋痛	Myalgia	0	(0.0)	5	(2.7)	16	(3.1)	21	(3.0)	0.003
浮動性めまい	Dizziness	6	(1.7)	6	(3.2)	13	(2.5)	19	(2.7)	0.329
潮紅	Flushing	4	(1.1)	5	(2.7)	14	(2.7)	19	(2.7)	0.123
消化不良	Dyspepsia	1	(0.3)	3	(1.6)	12	(2.4)	15	(2.2)	0.024
胃炎	Gastritis	2	(0.6)	0	(0.0)	15	(2.9)	15	(2.2)	0.025
鼻閉	Nasal congestion	3	(0.9)	4	(2.2)	11	(2.2)	15	(2.2)	0.090
咳嗽	Cough	10	(2.8)	6	(3.2)	8	(1.6)	14	(2.0)	0.222

ALL_IC 群で 2%以上の患者に認められた有害事象を頻度の高い順から示した。
対象とした試験：LVCO 試験、[redacted]C15*試験、[redacted]C17*試験、[redacted]C18*試験、[redacted]C19*試験
*CMH Nonzero Correlation 検定

表 2.7.4-126 アジアで実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験で認められた因果関係を否定できない有害事象（5 試験の併合解析）

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		プラセボ (N=351)		IC_10mg (N=185)		IC_20mg (N=510)		ALL_IC (N=695)		p 値*
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
1 件以上の有害事象が認められた症例数		35	(10.0)	33	(17.8)	127	(24.9)	160	(23.0)	<0.001
有害事象が認められなかった症例数		316	(90.0)	152	(82.2)	383	(75.1)	535	(77.0)	<0.001
頭痛	Headache	6	(1.7)	7	(3.8)	47	(9.2)	54	(7.8)	<0.001
背部痛	Back pain	3	(0.9)	6	(3.2)	21	(4.1)	27	(3.9)	0.007
潮紅	Flushing	4	(1.1)	5	(2.7)	14	(2.7)	19	(2.7)	0.123
浮動性めまい	Dizziness	3	(0.9)	5	(2.7)	10	(2.0)	15	(2.2)	0.129
消化不良	Dyspepsia	0	(0.0)	2	(1.1)	12	(2.4)	14	(2.0)	0.007
筋痛	Myalgia	0	(0.0)	3	(1.6)	11	(2.2)	14	(2.0)	0.012

ALL_IC 群で 2%以上の患者に認められた因果関係を否定できない有害事象を頻度の高い順から示した。
対象とした試験：LVCO 試験、[redacted]C15*試験、[redacted]C17*試験、[redacted]C18*試験、[redacted]C19*試験
*CMH Nonzero Correlation 検定

2.7.4.2.1.1.8 連日投与試験（[redacted]C14*試験）

[redacted]C14*試験は、プラセボ、IC351 5 mg 又は 10 mg を 1 日 1 回、12 週間連日投与したプラセボ対照二重盲検比較試験である。

[redacted]C14*試験において 2%以上の発現率で認められた有害事象を表 2.7.4-127 に、2%以上の発現率で認められた因果関係を否定できない有害事象を表 2.7.4-128 に示す。

プラセボ群 16 例（29.6%）、IC_5mg 群 46 例（42.2%）、IC_10mg 群 60 例（57.1%）に 1 件以上の有害事象が認められた。

[redacted]C14*試験では、プラセボ対照二重盲検比較試験の併合解析において IC351 を必要時投与した際に認められた有害事象と同様の事象が認められた。1 日 1 回連日投与した際

に特有な比較的良く見られる有害事象はなく、連日投与と必要時投与との投与方法の違いによる有害事象の発現の違いは示唆されなかった。

表 2.7.4-127 連日投与試験（[redacted]C14*試験）で認められた有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		プラセボ (N=54)		IC_5mg (N=109)		IC_10mg (N=105)		ALL_IC (N=214)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1件以上の有害事象が認められた症例数		16	(29.6)	46	(42.2)	60	(57.1)	106	(49.5)
有害事象が認められなかった症例数		38	(70.4)	63	(57.8)	45	(42.9)	108	(50.5)
消化不良	Dyspepsia	2	(3.7)	7	(6.4)	14	(13.3)	21	(9.8)
頭痛	Headache	4	(7.4)	7	(6.4)	11	(10.5)	18	(8.4)
背部痛	Back pain	2	(3.7)	4	(3.7)	10	(9.5)	14	(6.5)
上腹部痛	Abdominal pain upper	0	(0.0)	3	(2.8)	10	(9.5)	13	(6.1)
筋痛	Myalgia	0	(0.0)	3	(2.8)	7	(6.7)	10	(4.7)
四肢痛	Pain in extremity	0	(0.0)	4	(3.7)	3	(2.9)	7	(3.3)
潮紅	Flushing	0	(0.0)	3	(2.8)	3	(2.9)	6	(2.8)
インフルエンザ	Influenza	1	(1.9)	2	(1.8)	4	(3.8)	6	(2.8)
関節痛	Arthralgia	0	(0.0)	4	(3.7)	1	(1.0)	5	(2.3)

12週間の治療期間（継続投与期前まで）において、ALL_IC群で2%以上の患者に認められた有害事象を頻度の高い順から示した。

表 2.7.4-128 連日投与試験（[redacted]C14*試験）で認められた因果関係を否定できない有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		プラセボ (N=54)		IC_5mg (N=109)		IC_10mg (N=105)		ALL_IC (N=214)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1件以上の有害事象が認められた症例数		7	(13.0)	23	(21.1)	36	(34.3)	59	(27.6)
有害事象が認められなかった症例数		47	(87.0)	86	(78.9)	69	(65.7)	155	(72.4)
消化不良	Dyspepsia	1	(1.9)	4	(3.7)	13	(12.4)	17	(7.9)
頭痛	Headache	3	(5.6)	6	(5.5)	11	(10.5)	17	(7.9)
上腹部痛	Abdominal pain upper	0	(0.0)	2	(1.8)	9	(8.6)	11	(5.1)
背部痛	Back pain	0	(0.0)	3	(2.8)	6	(5.7)	9	(4.2)
筋痛	Myalgia	0	(0.0)	1	(0.9)	7	(6.7)	8	(3.7)
潮紅	Flushing	0	(0.0)	3	(2.8)	3	(2.9)	6	(2.8)
四肢痛	Pain in extremity	0	(0.0)	3	(2.8)	2	(1.9)	5	(2.3)

12週間の治療期間（継続投与期前まで）において、ALL_IC群で2%以上の患者に認められた因果関係を否定できない有害事象を頻度の高い順から示した。

2.7.4.2.1.1.9 [redacted]B処方*錠剤を用いた臨床試験

2.7.4.2.1.1.9.1 LVAC試験

LVAC試験は、プラセボ、IC351 [redacted]B処方*錠剤2 mg、5 mg、10 mg又は25 mgを8週間、1日1回を超えないよう必要時投与した、プラセボ対照二重盲検比較試験である。

LVAC試験において2%以上の発現率で認められた有害事象を表2.7.4-129に、2%以上の発現率で認められた因果関係を否定できない有害事象を表2.7.4-130に示す。

プラセボ群20例（48.8%）、IC_2mg群18例（42.9%）、IC_5mg群24例（54.5%）、IC_10mg群32例（76.2%）、IC_25mg群31例（72.1%）に1件以上の有害事象が認められた。認められた有害事象の種類は市販処方製剤を用いて実施した外国プラセボ対照二重盲検比較試験の併合解析、長期投与試験などで認められた事象と同様であった。

表 2.7.4-129 [redacted]B処方*錠剤を用いた臨床試験（LVAC試験）で認められた有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		プラセボ (N=41) n (%)	IC_2mg (N=42) n (%)	IC_5mg (N=44) n (%)	IC_10mg (N=42) n (%)	IC_25mg (N=43) n (%)	ALL_IC (N=171) n (%)
1件以上の有害事象が認められた症例数		20 (48.8)	18 (42.9)	24 (54.5)	32 (76.2)	31 (72.1)	105 (61.4)
有害事象が認められなかった症例数		21 (51.2)	24 (57.1)	20 (45.5)	10 (23.8)	12 (27.9)	66 (38.6)
頭痛	Headache	7 (17.1)	6 (14.3)	7 (15.9)	15 (35.7)	15 (34.9)	43 (25.1)
消化不良	Dyspepsia	4 (9.8)	1 (2.4)	5 (11.4)	7 (16.7)	8 (18.6)	21 (12.3)
背部痛	Back pain	2 (4.9)	1 (2.4)	2 (4.5)	4 (9.5)	6 (14.0)	13 (7.6)
悪心	Nausea	3 (7.3)	3 (7.1)	2 (4.5)	1 (2.4)	4 (9.3)	10 (5.8)
筋痛	Myalgia	2 (4.9)	0 (0.0)	2 (4.5)	3 (7.1)	2 (4.7)	7 (4.1)
疲労	Fatigue	1 (2.4)	2 (4.8)	2 (4.5)	0 (0.0)	2 (4.7)	6 (3.5)
胃不快感	Stomach discomfort	0 (0.0)	1 (2.4)	2 (4.5)	1 (2.4)	1 (2.3)	5 (2.9)
関節痛	Arthralgia	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.4)	2 (4.7)	4 (2.3)
潮紅	Flushing	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (4.8)	1 (2.3)	4 (2.3)
鼻閉	Nasal congestion	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)	4 (2.3)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	3 (7.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)	2 (4.7)	4 (2.3)

12週間の治療期間（継続投与期前まで）において、ALL_IC群で2%以上の患者に認められた有害事象を頻度の高い順から示した。

表 2.7.4-130 [redacted]B処方*錠剤を用いた臨床試験（LVAC試験）で認められた因果関係を否定できない有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		プラセボ (N=41) N (%)	IC_2mg (N=42) n (%)	IC_5mg (N=44) n (%)	IC_10mg (N=42) n (%)	IC_25mg (N=43) n (%)	ALL_IC (N=171) n (%)
1件以上の有害事象が認められた症例数		12 (29.3)	9 (21.4)	14 (31.8)	20 (47.6)	20 (46.5)	63 (36.8)
有害事象が認められなかった症例数		29 (70.7)	33 (78.6)	30 (68.2)	22 (52.4)	23 (53.5)	108 (63.2)
頭痛	Headache	6 (14.6)	6 (14.3)	7 (15.9)	10 (23.8)	13 (30.2)	36 (21.1)
消化不良	Dyspepsia	3 (7.3)	0 (0.0)	3 (6.8)	6 (14.3)	7 (16.3)	16 (9.4)
背部痛	Back pain	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.5)	3 (7.1)	2 (4.7)	7 (4.1)
筋痛	Myalgia	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.3)	3 (7.1)	2 (4.7)	6 (3.5)
悪心	Nausea	3 (7.3)	2 (4.8)	1 (2.3)	0 (0.0)	3 (7.0)	6 (3.5)
疲労	Fatigue	1 (2.4)	1 (2.4)	2 (4.5)	0 (0.0)	2 (4.7)	5 (2.9)

12週間の治療期間（継続投与期前まで）において、ALL_IC群で2%以上の患者に認められた因果関係を否定できない有害事象を頻度の高い順から示した。

2.7.4.2.1.1.9.2 LVBG試験

LVBG試験は、IC351 [redacted]B処方*錠剤 10 mg、25 mg、50 mg又は100 mgを、1日1回、3週間（21日間）連日投与したプラセボ対照二重盲検比較試験である。

LVBG試験において、IC351群のいずれかの用量群で6%以上（4例以上）の発現率で認められた有害事象を表2.7.4-131に、6%以上（4例以上）の発現率で認められた因果関係を否定できない有害事象を表2.7.4-132に示す。

プラセボ群15例（25.9%）、IC_10mg群34例（56.7%）、IC_25mg群40例（69.0%）、IC_50mg群38例（64.4%）、IC_100mg群48例（81.4%）に1件以上の有害事象が認められた。認められた有害事象の種類は市販処方製剤を用いて実施した外国プラセボ対照二重盲検比較試験の併合解析、長期投与試験などで認められた事象と同様であった。IC351の用量が増加するのに伴って有害事象の発現率が増加する傾向が認められたが、報告された有害事象のほとんどが軽度あるいは中等度であった（第5.3.5.1.1.2.1項、治験総括報告書参照）。

表 2.7.4-131 [redacted]B処方*錠剤を用いた臨床試験（LVBG試験）で認められた有害事象

器官大分類 COSTART基本語 (Preferred Term)		プラセボ (N=58) n (%)	IC_10mg (N=60) n (%)	IC_25mg (N=58) n (%)	IC_50mg (N=59) n (%)	IC_100mg (N=59) n (%)	ALL_IC (N=236) n (%)
1件以上の有害事象が認められた症例数		15 (25.9)	34 (56.7)	40 (69.0)	38 (64.4)	48 (81.4)	160 (67.8)
全身	Body as a Whole	8 (13.8)	25 (41.7)	26 (44.8)	31 (52.5)	33 (55.9)	115 (48.7)
無力症	Asthenia	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (8.6)	3 (5.1)	3 (5.1)	11 (4.7)
背部痛	Back Pain	3 (5.2)	14 (23.3)	13 (22.4)	14 (23.7)	14 (23.7)	55 (23.3)
頭痛	Headache	5 (8.6)	11 (18.3)	18 (31.0)	22 (37.3)	27 (45.8)	78 (33.1)
心血管系	Cardiovascular	2 (3.4)	3 (5.0)	4 (6.9)	6 (10.2)	8 (13.6)	21 (8.9)
潮紅	Flushing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.1)	4 (6.8)	7 (3.0)
消化器系	Digestive System	4 (6.9)	11 (18.3)	15 (25.9)	15 (25.4)	24 (40.7)	65 (27.5)
下痢	Diarrhea	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	2 (3.4)	4 (6.8)	7 (3.0)
消化不良	Dyspepsia	3 (5.2)	9 (15.0)	14 (24.1)	12 (20.3)	15 (25.4)	50 (21.2)
悪心	Nausea	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (3.4)	4 (6.8)	8 (3.4)
嘔吐	Vomiting	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	4 (6.8)	5 (2.1)
筋骨格系	Musculoskeletal	1 (1.7)	9 (15.0)	19 (32.8)	12 (20.3)	19 (32.2)	59 (25.0)
筋痛	Myalgia	0 (0.0)	8 (13.3)	18 (31.0)	12 (20.3)	17 (28.8)	55 (23.3)

IC351の各用量群あるいはプラセボ群において、基本語レベルで4例以上に認められた有害事象を示した。
各群での患者数に対する割合（%）を示した。

表 2.7.4-132 [redacted]B処方*錠剤を用いた臨床試験（LVBG試験）で認められた因果関係を否定できない有害事象

器官大分類 COSTART基本語 (Preferred Term)		プラセボ (N=58) n (%)	IC_10mg (N=60) n (%)	IC_25mg (N=58) n (%)	IC_50mg (N=59) n (%)	IC_100mg (N=59) n (%)	ALL_IC (N=236) n (%)
1件以上の有害事象が認められた症例数		10 (17.2)	28 (46.7)	38 (65.5)	34 (57.6)	45 (76.3)	145 (61.4)
全身	Body as a Whole	5 (8.6)	19 (31.7)	25 (43.1)	27 (45.8)	33 (55.9)	104 (44.1)
無力症	Asthenia	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (8.6)	2 (3.4)	3 (5.1)	10 (4.2)
背部痛	Back Pain	3 (5.2)	13 (21.7)	13 (22.4)	14 (23.7)	14 (23.7)	54 (22.9)
頭痛	Headache	2 (3.4)	8 (13.3)	18 (31.0)	21 (35.6)	27 (45.8)	74 (31.4)
心血管系	Cardiovascular	1 (1.7)	3 (5.0)	3 (5.2)	6 (10.2)	6 (10.2)	18 (7.6)
潮紅	Flushing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.1)	4 (6.8)	7 (3.0)
消化器系	Digestive System	2 (3.4)	8 (13.3)	15 (25.9)	13 (22.0)	22 (37.3)	58 (24.6)
下痢	Diarrhea	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	4 (6.8)	6 (2.5)
消化不良	Dyspepsia	2 (3.4)	8 (13.3)	14 (24.1)	11 (18.6)	14 (23.7)	47 (19.9)
筋骨格系	Musculoskeletal	1 (1.7)	8 (13.3)	19 (32.8)	12 (20.3)	18 (30.5)	57 (24.2)
筋痛	Myalgia	0 (0.0)	8 (13.3)	18 (31.0)	12 (20.3)	16 (27.1)	54 (22.9)

IC351の各用量群あるいはプラセボ群において、基本語レベルで4例以上に認められた因果関係を否定できない有害事象を示した。
各群での患者数に対する割合（%）を示した。

2.7.4.2.1.1.9.3 LVBD試験

LVBD試験は、他のIC351に関する2つの臨床試験に参加していた患者を対象に実施した非盲検長期投与試験である。IC351 [redacted]B処方*錠剤 5 mg、10 mg、25 mg又は50 mg、あるいは市販処方製剤5 mg、10 mg又は20 mgを最長2年間、1日1回を超えないように必要時投与した。

LVBD試験において、IC351群で2%以上の発現率で認められた有害事象を表2.7.4-133に、2%以上の発現率で認められた因果関係を否定できない有害事象を表2.7.4-134に示す。

IC351 を投与された 203 例中 140 例（69.0%）に 1 件以上の有害事象が認められた。2%以上の発現率で認められた有害事象は、市販処方製剤を用いて実施した外国プラセボ対照二重盲検比較試験の併合解析、長期投与試験などで認められた事象と同様であった。

表 2.7.4-133 [redacted]B処方*錠剤を用いた臨床試験（LVBD試験）で認められた有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		ALL_IC (N=203)	
		n	(%)
1件以上の有害事象が認められた症例数		140	(69.0)
有害事象が認められなかった症例数		63	(31.0)
消化不良	Dyspepsia	33	(16.3)
頭痛	Headache	26	(12.8)
背部痛	Back pain	24	(11.8)
インフルエンザ	Influenza	14	(6.9)
上腹部痛	Abdominal pain upper	10	(4.9)
筋痛	Myalgia	10	(4.9)
予想外の薬剤治療効果	Unexpected therapeutic drug effect	7	(3.4)
疲労	Fatigue	5	(2.5)
潮紅	Flushing	5	(2.5)

ALL_IC 群で 2%以上の患者に認められた有害事象を頻度の高い順から示した。
予想外の薬剤治療効果については、第 2.7.4.7 項、表 2.7.4.7-9 参照。

表 2.7.4-134 [redacted]B処方*錠剤を用いた臨床試験（LVBD試験）で認められた因果関係を否定できない有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		ALL_IC (N=203)	
		n	(%)
1件以上の有害事象が認められた症例数		76	(37.4)
有害事象が認められなかった症例数		127	(62.6)
消化不良	Dyspepsia	26	(12.8)
頭痛	Headache	20	(9.9)
背部痛	Back pain	13	(6.4)
上腹部痛	Abdominal pain upper	9	(4.4)
筋痛	Myalgia	7	(3.4)
予想外の薬剤治療効果	Unexpected therapeutic drug effect	7	(3.4)
潮紅	Flushing	5	(2.5)

ALL_IC 群で 2%以上の患者に認められた因果関係を否定できない有害事象を頻度の高い順から示した。
予想外の薬剤治療効果については、第 2.7.4.7 項、表 2.7.4.7-9 参照。

2.7.4.2.1.1.10 女性を対象とした臨床試験

2.7.4.2.1.1.10.1 [redacted]C27*試験

[redacted]C27*試験は、健康な女性及び FSAD を有する女性を対象に IC351 10 mg を単回投与した、プラセボ対照クロスオーバー二重盲検比較試験である。

[redacted]C27*試験において 2%以上の発現率で認められた有害事象を表 2.7.4-135 に、2%以上の発現率で認められた因果関係を否定できない有害事象を表 2.7.4-136 に示す。

プラセボ群 6 例（11.3%）、IC_10mg 群 12 例（22.6%）に 1 件以上の有害事象が認められた。また、因果関係を否定できない有害事象は、プラセボ群 4 例（7.5%）、

IC_10mg 群 9 例（17.0%）に認められた。2%以上の発現率で認められた有害事象、因果関係を否定できない有害事象は、頭痛のみであり、その発現率には IC_10mg 群とプラセボ群との間で統計学的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.4-135 女性を対象とした臨床試験（[redacted]C27*試験）で認められた有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		プラセボ (N=53)		IC_10mg (N=53)		p 値*
		n	(%)	n	(%)	
1 件以上の有害事象が認められた症例数		6	(11.3)	12	(22.6)	0.146
有害事象が認められなかった症例数		47	(88.7)	41	(77.4)	0.146
頭痛	Headache	3	(5.7)	7	(13.2)	0.219

IC_10mg 群で 2%以上の患者に認められた有害事象を頻度の高い順から示した。
*McNemar 検定：McNemar 検定は当該事象を有する患者が 4 例以上の場合に実施した。

表 2.7.4-136 女性を対象とした臨床試験（[redacted]C27*試験）で認められた因果関係を否定できない有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		プラセボ (N=53)		IC_10mg (N=53)		p 値*
		n	(%)	n	(%)	
1 件以上の有害事象が認められた症例数		4	(7.5)	9	(17.0)	0.125
有害事象が認められなかった症例数		49	(92.5)	44	(83.0)	0.125
頭痛	Headache	2	(3.8)	6	(11.3)	0.125

IC_10mg 群で 2%以上の患者に認められた有害事象を頻度の高い順から示した。
*McNemar 検定：McNemar 検定は当該事象を有する患者が 4 例以上の場合に実施した。

2.7.4.2.1.1.10.2 [redacted]C28*試験

[redacted]C28*試験は、FSAD 患者を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験である。本試験では、IC351 5 mg、10 mg 及び 20 mg を 1 日 1 回を超えないように、12 週間必要時投与した。

[redacted]C28*試験において 2%以上の発現率で認められた有害事象を表 2.7.4-137 に、2%以上の発現率で認められた因果関係を否定できない有害事象を表 2.7.4-138 に示す。

プラセボ群 27 例（54.0%）、IC_5mg 群 30 例（57.7%）、IC_10mg 群 40 例（70.2%）、IC_20mg 群 34 例（61.8%）に 1 件以上の有害事象が認められた。また、因果関係を否定できない有害事象がプラセボ群 10 例（20.0%）、IC_5mg 群 15 例（28.8%）、IC_10mg 群 25 例（43.9%）、IC_20mg 群 19 例（34.5%）に認められた。

男性患者を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験で認められた有害事象と比較して、頭痛はより高い頻度で認められる傾向にあったが、プラセボ群においても高い頻度で認められた。概して、2%以上の発現率で認められた有害事象は、男性患者を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験などで認められた事象と同様であり、女性患者に特異的に認められた比較的よく見られた有害事象はなかった。

表 2.7.4-137 女性を対象とした臨床試験（[redacted]C28*試験）で認められた有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		プラセボ (N=50)		IC_5mg (N=52)		IC_10mg (N=57)		IC_20mg (N=55)		ALL_IC (N=164)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1件以上の有害事象が認められた症例数		27	(54.0)	30	(57.7)	40	(70.2)	34	(61.8)	104	(63.4)
有害事象が認められなかった症例数		23	(46.0)	22	(42.3)	17	(29.8)	21	(38.2)	60	(36.6)
頭痛	Headache	9	(18.0)	10	(19.2)	16	(28.1)	14	(25.5)	40	(24.4)
背部痛	Back pain	4	(8.0)	2	(3.8)	7	(12.3)	2	(3.6)	11	(6.7)
インフルエンザ	Influenza	2	(4.0)	3	(5.8)	2	(3.5)	5	(9.1)	10	(6.1)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	7	(14.0)	4	(7.7)	3	(5.3)	3	(5.5)	10	(6.1)
悪心	Nausea	1	(2.0)	3	(5.8)	1	(1.8)	2	(3.6)	6	(3.7)
消化不良	Dyspepsia	2	(4.0)	2	(3.8)	1	(1.8)	2	(3.6)	5	(3.0)
浮動性めまい	Dizziness	0	(0.0)	2	(3.8)	1	(1.8)	1	(1.8)	4	(2.4)
潮紅	Flushing	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	3	(5.5)	4	(2.4)

ALL_IC 群で 2%以上の患者に認められた有害事象を頻度の高い順から示した。

表 2.7.4-138 女性を対象とした臨床試験（[redacted]C28*試験）で認められた因果関係を否定できない有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		プラセボ (N=50)		IC_5mg (N=52)		IC_10mg (N=57)		IC_20mg (N=55)		ALL_IC (N=164)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1件以上の有害事象が認められた症例数		10	(20.0)	15	(28.8)	25	(43.9)	19	(34.5)	59	(36.0)
有害事象が認められなかった症例数		40	(80.0)	37	(71.2)	32	(56.1)	36	(65.5)	105	(64.0)
頭痛	Headache	7	(14.0)	8	(15.4)	12	(21.1)	13	(23.6)	33	(20.1)
背部痛	Back pain	1	(2.0)	1	(1.9)	6	(10.5)	2	(3.6)	9	(5.5)
消化不良	Dyspepsia	1	(2.0)	2	(3.8)	1	(1.8)	2	(3.6)	5	(3.0)
潮紅	Flushing	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.8)	3	(5.5)	4	(2.4)

ALL_IC 群で 2%以上の患者に認められた有害事象を頻度の高い順から示した。

2.7.4.2.1.1.11 その他の臨床試験

2.7.4.2.1.1.11.1 [redacted]C16*試験

[redacted]C16*試験はプラセボを対照薬とした無作為化二重盲検探索的試験であり、IC351 20 mg を 4 週間、1 日 1 回を超えないように必要時投与した。試験のデータはインターネットを介して電子的に集積された。

[redacted]C16*試験において 2%以上の発現率で認められた有害事象を表 2.7.4-139 に示す。IC_20mg 群 4 例（10.0%）、プラセボ群 2 例（4.7%）に 1 件以上の有害事象が認められ、他の試験で認められたのと同様の事象が認められた。また、いずれの群においても、発現率 2%以上の因果関係を否定できない有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-139 [redacted]C16*試験で認められた有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		プラセボ (N=43) n	(%)	IC_20mg (N=40) n	(%)	p 値*
1件以上の有害事象が認められた症例数		2	(4.7)	4	(10.0)	0.422
有害事象が認められなかった症例数		41	(95.3)	36	(90.0)	0.422
関節痛	Arthralgia	0	(0.0)	1	(2.5)	-
関節炎	Arthritis	0	(0.0)	1	(2.5)	-
背部痛	Back pain	0	(0.0)	1	(2.5)	-
消化不良	Dyspepsia	0	(0.0)	1	(2.5)	-
頭痛	Headache	0	(0.0)	1	(2.5)	-

IC_20mg 群で 2%以上の患者に認められた有害事象を頻度の高い順から示した。
*Fisher の直接確率計算法

2.7.4.2.1.1.11.2 [redacted]C20*試験

[redacted]C20*試験はプラセボ対照二重盲検比較試験として実施し、プラセボ又は IC351 20 mg を 12 週間、1 日 1 回を超えないように必要時投与した。

[redacted]C20*試験において 2%以上の発現率で認められた有害事象を表 2.7.4-140 に示す。

IC_20mg 群 76 例（24.9%）、プラセボ群 13 例（12.5%）に 1 件以上の有害事象が認められた。他の試験で認められたのと同様の事象が認められた。また、いずれの群においても、発現率 2%以上の因果関係を否定できない有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-140 [redacted]C20*試験で認められた有害事象

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		プラセボ (N=104) n	(%)	IC_20mg (N=305) n	(%)	p 値*
1件以上の有害事象が認められた症例数		13	(12.5)	76	(24.9)	0.009
有害事象が認められなかった症例数		91	(87.5)	229	(75.1)	0.009
頭痛	Headache	2	(1.9)	22	(7.2)	0.053
潮紅	Flushing	0	(0.0)	13	(4.3)	0.045
背部痛	Back pain	1	(1.0)	7	(2.3)	0.686

IC_20mg 群で 2%以上の患者に認められた有害事象を頻度の高い順から示した。
*Fisher の直接確率計算法

2.7.4.2.1.1.12 臨床薬理試験

評価対象の有害事象は、治験薬初回投与後に発現又は悪化を認めた有害事象とした。因果関係を否定できない有害事象の集計は、治験医師が症例報告書に記録したデータに基づいて行った。同一事象に対して 2 回以上報告されている場合、有害事象の集計には最大の重症度を使用した。なお、有害事象の収集については第 2.7.4.1.1.2.1 項に記載した（第 2.7.4.1.1.2.1 項参照）。

2.7.4.2.1.1.12.1 臨床薬理試験（59 試験の併合解析）

2.7.4.2.1.1.12.1.1 比較的よく見られた有害事象

臨床薬理試験 59 試験の結果を併合し、ALL_IC 群で 2%以上の発現率で認められた有害事象の一覧を表 2.7.4-141 に、ALL_IC 群で 2%以上の発現率で認められた因果関係を否定できない有害事象の一覧を表 2.7.4-142 に示した。

IC351 を投与された被験者 1857 例中 1367 例（73.6%）、プラセボを投与された被験者 1282 例中 572 例（44.6%）に 1 件以上の有害事象が認められた。最も多く認められた有害事象は頭痛 42.8%（794/1857）であり、次いで背部痛 25.2%（468/1857）、筋痛 22.5%（418/1857）が多く認められた。LVDI 試験では頭痛 12.1%（31/257）、背部痛 2.7%（7/257）、筋痛 1.2%（3/257）であり、13 試験の併合解析では頭痛 15.4%（315/2047）、背部痛 5.0%（103/2047）、筋痛 3.4%（70/2047）であった。比較的よく見られた有害事象は、健康成人あるいは ED を有さない被験者を対象に実施した臨床薬理試験においても、LVDI 試験あるいは 13 試験の併合解析で見られたものと同様であった。

IC351 の用量別では、IC_2.5mg 群 75.0%（12/16）、IC_5mg 群 41.8%（79/189）、IC_10mg 群 65.8%（531/807）、IC_20mg 群 71.0%（660/929）、IC_40mg 群 73.1%（76/104）、IC_50mg 群 91.7%（11/12）、IC_80mg 群 87.5%（7/8）、IC_100mg 群 91.9%（102/111）に 1 件以上の有害事象が認められた。いくつかの臨床薬理試験では、異なる剤型の治験薬が用いられており用量の単純な比較が難しいことや、単回投与試験のほか反復投与試験が含まれているなど、試験デザインの異なる試験を含むことなどの限界はあるが、用量の増加により有害事象の発現が増加する傾向が認められた（臨床薬理の概要 第 2.7.2 項参照）。

なお、臨床薬理試験 59 試験で認められたすべての有害事象及びすべての因果関係を否定できない有害事象を MedDRA SOC 別に第 2.7.4.7 項に示した（第 2.7.4.7 項、表 2.7.4.7-10 及び表 2.7.4.7-11 参照）。

表 2.7.4-141　臨床薬理試験で認められた有害事象（59 試験の併合解析）

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		有害事象を発現した被験者数 [有害事象を発現した被験者の割合]																	
		プラセボ (N=1282)		IC_2.5mg (N=16)		IC_5mg (N=189)		IC_10mg (N=807)		IC_20mg (N=929)		IC_40mg (N=104)		IC_50mg (N=12)		IC_80mg (N=8)		IC_100mg (N=111)		ALL_IC (N=1857)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1件以上の有害事象が認められた症例数		572	(44.6)	12	(75.0)	79	(41.8)	531	(65.8)	660	(71.0)	76	(73.1)	11	(91.7)	7	(87.5)	102	(91.9)	1367	(73.6)
有害事象が認められなかった症例数		710	(55.4)	4	(25.0)	110	(58.2)	276	(34.2)	269	(29.0)	28	(26.9)	1	(8.3)	1	(12.5)	9	(8.1)	490	(26.4)
頭痛	Headache	244	(19.0)	7	(43.8)	30	(15.9)	278	(34.4)	377	(40.6)	56	(53.8)	5	(41.7)	5	(62.5)	80	(72.1)	794	(42.8)
背部痛	Back pain	55	(4.3)	2	(12.5)	24	(12.7)	156	(19.3)	239	(25.7)	24	(23.1)	3	(25.0)	3	(37.5)	31	(27.9)	468	(25.2)
筋痛	Myalgia	47	(3.7)	0		5	(2.6)	135	(16.7)	229	(24.7)	7	(6.7)	5	(41.7)	0		44	(39.6)	418	(22.5)
浮動性めまい	Dizziness	73	(5.7)	3	(18.8)	12	(6.3)	58	(7.2)	80	(8.6)	3	(2.9)	2	(16.7)	2	(25.0)	10	(9.0)	161	(8.7)
悪心	Nausea	39	(3.0)	3	(18.8)	3	(1.6)	40	(5.0)	49	(5.3)	3	(2.9)	0		2	(25.0)	10	(9.0)	108	(5.8)
消化不良	Dyspepsia	16	(1.2)	0		1	(0.5)	48	(5.9)	69	(7.4)	0		2	(16.7)	0		5	(4.5)	125	(6.7)
潮紅	Flushing	23	(1.8)	0		1	(0.5)	22	(2.7)	46	(5.0)	1	(1.0)	0		0		16	(14.4)	82	(4.4)
疲労	Fatigue	26	(2.0)	0		3	(1.6)	32	(4.0)	37	(4.0)	1	(1.0)	1	(8.3)	0		4	(3.6)	78	(4.2)
鼻閉	Nasal congestion	20	(1.6)	0		3	(1.6)	20	(2.5)	39	(4.2)	0		0		0		19	(17.1)	81	(4.4)
関節痛	Arthralgia	18	(1.4)	0		2	(1.1)	38	(4.7)	25	(2.7)	3	(2.9)	1	(8.3)	0		9	(8.1)	78	(4.2)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	27	(2.1)	0		1	(0.5)	27	(3.3)	26	(2.8)	1	(1.0)	0		0		2	(1.8)	57	(3.1)
自発陰茎勃起	Spontaneous penile erection	8	(0.6)	0		4	(2.1)	25	(3.1)	29	(3.1)	1	(1.0)	2	(16.7)	0		9	(8.1)	67	(3.6)
咽喉頭疼痛	Pharyngolaryngeal pain	18	(1.4)	2	(12.5)	6	(3.2)	19	(2.4)	21	(2.3)	3	(2.9)	0		0		2	(1.8)	52	(2.8)
下痢	Diarrhoea	22	(1.7)	0		3	(1.6)	9	(1.1)	25	(2.7)	1	(1.0)	0		0		2	(1.8)	40	(2.2)
眼痛	Eye pain	7	(0.5)	1	(6.3)	2	(1.1)	22	(2.7)	21	(2.3)	1	(1.0)	0		0		6	(5.4)	52	(2.8)
嘔吐	Vomiting	12	(0.9)	0		2	(1.1)	16	(2.0)	13	(1.4)	2	(1.9)	1	(8.3)	1	(12.5)	3	(2.7)	38	(2.0)

ALL_IC 群において 2%以上の発現率で認められた有害事象を、発現率の高いものから用量群ごとに示した。
被験者 1 例に 1 回以上の有害事象が同用量内で生じた場合には、1 回として集計した。
IC351 を複数の用量で投与された被験者は、ALL_IC 群では 1 例として集計した。

表 2.7.4-142　臨床薬理試験で認められた因果関係を否定できない有害事象（59 試験の併合解析）

有害事象名 MedDRA PT (Ver 7.0)		有害事象を発現した被験者数 [有害事象を発現した被験者の割合]																	
		プラセボ (N=1282)		IC_2.5mg (N=16)		IC_5mg (N=189)		IC_10mg (N=807)		IC_20mg (N=929)		IC_40mg (N=104)		IC_50mg (N=12)		IC_80mg (N=8)		IC_100mg (N=111)		ALL_IC (N=1857)	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1件以上の有害事象が認められた症例数		317	(24.7)	10	(62.5)	46	(24.3)	462	(57.2)	580	(62.4)	69	(66.3)	10	(83.3)	6	(75.0)	97	(87.4)	1206	(64.9)
有害事象が認められなかった症例数		965	(75.3)	6	(37.5)	143	(75.7)	345	(42.8)	349	(37.6)	35	(33.7)	2	(16.7)	2	(25.0)	14	(12.6)	651	(35.1)
頭痛	Headache	166	(12.9)	7	(43.8)	20	(10.6)	247	(30.6)	339	(36.5)	54	(51.9)	5	(41.7)	5	(62.5)	78	(70.3)	720	(38.8)
背部痛	Back pain	45	(3.5)	2	(12.5)	20	(10.6)	151	(18.7)	219	(23.6)	23	(22.1)	3	(25.0)	3	(37.5)	30	(27.0)	438	(23.6)
筋痛	Myalgia	32	(2.5)	0		4	(2.1)	128	(15.9)	215	(23.1)	5	(4.8)	4	(33.3)	0		41	(36.9)	390	(21.0)
浮動性めまい	Dizziness	41	(3.2)	3	(18.8)	9	(4.8)	43	(5.3)	59	(6.4)	2	(1.9)	1	(8.3)	2	(25.0)	9	(8.1)	121	(6.5)
消化不良	Dyspepsia	7	(0.5)	0		1	(0.5)	44	(5.5)	52	(5.6)	0		2	(16.7)	0		4	(3.6)	103	(5.5)
悪心	Nausea	23	(1.8)	3	(18.8)	1	(0.5)	28	(3.5)	35	(3.8)	1	(1.0)	0		2	(25.0)	7	(6.3)	75	(4.0)
潮紅	Flushing	15	(1.2)	0		1	(0.5)	19	(2.4)	37	(4.0)	1	(1.0)	0		0		16	(14.4)	70	(3.8)
自発陰茎勃起	Spontaneous penile erection	7	(0.5)	0		4	(2.1)	24	(3.0)	29	(3.1)	1	(1.0)	2	(16.7)	0		9	(8.1)	66	(3.6)
疲労	Fatigue	11	(0.9)	0		1	(0.5)	16	(2.0)	27	(2.9)	0		0		0		2	(1.8)	46	(2.5)
鼻閉	Nasal congestion	9	(0.7)	0		1	(0.5)	11	(1.4)	20	(2.2)	0		0		0		16	(14.4)	48	(2.6)
関節痛	Arthralgia	4	(0.3)	0		1	(0.5)	25	(3.1)	12	(1.3)	1	(1.0)	1	(8.3)	0		8	(7.2)	48	(2.6)
眼痛	Eye pain	4	(0.3)	0		2	(1.1)	19	(2.4)	15	(1.6)	1	(1.0)	0		0		6	(5.4)	43	(2.3)

ALL_IC 群において 2%以上の発現率で認められた因果関係を否定できない有害事象を、発現率の高いものから用量群ごとに示した。
被験者 1 例に 1 回以上の有害事象が同用量内で生じた場合には、1 回として集計した。
IC351 を複数の用量で投与された被験者は、ALL_IC 群では 1 例として集計した。

2.7.4.2.1.1.12.1.2 比較的よく見られた有害事象の重症度別での検討

臨床薬理試験 59 試験で認められた有害事象及び因果関係を否定できない有害事象の重症度別の要約を、それぞれ表 2.7.4-143 及び表 2.7.4-144 に示す。なお、臨床薬理試験 59 試験において 2%以上の発現率で認められた有害事象（16 事象）及び 2%以上の発現率で認められた因果関係を否定できない有害事象（12 事象）を重症度別に第 2.7.4.7 項に示した（第 2.7.4.7 項、表 2.7.4.7-12 及び表 2.7.4.7-13 参照）。

IC351 投与を受け 1 件以上の有害事象が認められた被験者 1367 例中、有害事象の重症度が軽度及び中等度であった被験者は 94.4%（1290 例）を占め、高度の事象を発現した被験者は 5.5%（75 例）と少数であった。

表 2.7.4-143　臨床薬理試験で認められた有害事象の重症度別の要約（59 試験の併合解析）

有害事象の重症度	有害事象を発現した被験者数 [有害事象を発現した被験者の割合]																	
	プラセボ (N=1282)		IC_2.5mg (N=16)		IC_5mg (N=189)		IC_10mg (N=807)		IC_20mg (N=929)		IC_40mg (N=104)		IC_50mg (N=12)		IC_80mg (N=8)		IC_100mg (N=111)		ALL_IC (N=1857)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
軽度	357	(27.8)	6	(37.5)	43	(22.8)	268	(33.2)	261	(28.1)	33	(31.7)	4	(33.3)	3	(37.5)	50	(45.0)	589	(31.7)
中等度	184	(14.4)	6	(37.5)	29	(15.3)	239	(29.6)	359	(38.6)	40	(38.5)	7	(58.3)	3	(37.5)	48	(43.2)	701	(37.7)
高度	25	(2.0)	0		5	(2.6)	23	(2.9)	40	(4.3)	2	(1.9)	0		1	(12.5)	4	(3.6)	75	(4.0)
NK	2	(0.2)	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
NA	4	(0.3)	0		2	(1.1)	1	(0.1)	0		1	(1.0)	0		0		0		2	(0.1)
合計	572	(44.6)	12	(75.0)	79	(41.8)	531	(65.8)	660	(71.0)	76	(73.1)	11	(91.7)	7	(87.5)	102	(91.9)	1367	(73.6)

被験者 1 例に 1 回以上の有害事象が同用量内で生じた場合には、1 回として集計した。
IC351 を複数の用量で投与された被験者の場合、各用量で有害事象を集計しているが、ALL_IC 群では 1 例として集計した。
NK：症例報告書への未記載（Not Known）
NA：重症度で示せない臨床検査値異常に適用（Not Applicable）

表 2.7.4-144　臨床薬理試験で認められた因果関係を否定できない有害事象の重症度別の要約（59 試験の併合解析）

有害事象の重症度	有害事象を発現した被験者数 [有害事象を発現した被験者の割合]																	
	プラセボ (N=1282)		IC_2.5mg (N=16)		IC_5mg (N=189)		IC_10mg (N=807)		IC_20mg (N=929)		IC_40mg (N=104)		IC_50mg (N=12)		IC_80mg (N=8)		IC_100mg (N=111)		ALL_IC (N=1857)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
軽度	201	(15.7)	4	(25.0)	25	(13.2)	242	(30.0)	241	(25.9)	35	(33.7)	3	(25.0)	2	(25.0)	50	(45.0)	551	(29.7)
中等度	103	(8.0)	6	(37.5)	18	(9.5)	205	(25.4)	302	(32.5)	32	(30.8)	7	(58.3)	3	(37.5)	44	(39.6)	594	(32.0)
高度	12	(0.9)	0		3	(1.6)	15	(1.9)	36	(3.9)	2	(1.9)	0		1	(12.5)	3	(2.7)	60	(3.2)
NK	1	(0.1)	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
NA	0		0		0		0		1	(0.1)	0		0		0		0		1	(0.1)
合計	317	(24.7)	10	(62.5)	46	(24.3)	462	(57.2)	580	(62.4)	69	(66.3)	10	(83.3)	6	(75.0)	97	(87.4)	1206	(64.9)

被験者 1 例に 1 回以上の有害事象が同用量内で生じた場合には、1 回として集計した。
IC351 を複数の用量で投与された被験者の場合、各用量で有害事象を集計しているが、ALL_IC 群では 1 例として集計した。
NK：症例報告書への未記載（Not Known）
NA：重症度で示せない臨床検査値異常に適用（Not Applicable）

2.7.4.2.1.1.12.2 初期の臨床薬理試験（3試験の併合解析）

初期の臨床薬理試験 3 試験（[redacted]CP54*試験、[redacted]CP53*試験、[redacted]CP56*試験）は、初期に開発された製剤を用いて[redacted]社により実施された。[redacted]CP54*試験は健康成人男性 17 例に[redacted]A処方*[redacted]1～500 mg（プラセボを含む 10 用量）を、[redacted]CP53*試験では健康成人男性 13 例に[redacted]A処方*[redacted]及び[redacted]B処方*[redacted]（いずれも 100 mg）を、[redacted]CP56*試験では健康成人男性 27 例に[redacted]B処方*[redacted]（IC351 50 mg 又はプラセボ）を用いて実施した。[redacted]CP56*試験では単回投与及び 8 日間の反復投与を行った。

これら 3 試験において、1%以上の発現率で認められた有害事象を表 2.7.4-145 に、1%以上の発現率で認められた因果関係を否定できない有害事象を表 2.7.4-146 に示す。

初期の臨床薬理試験において、IC351 群に最も多く認められた有害事象は頭痛（70.5%）であった。また、自発勃起（20.5%）、悪心（15.9%）、疲労/傾眠/嗜眠（11.4%）なども高頻度（発現率 10%以上）に報告された。

表 2.7.4-145 初期の臨床薬理試験で認められた有害事象（3 試験の併合解析）

有害事象名 報告用語		有害事象を発現した被験者数 [有害事象を発現した被験者の割合]										
		プラセボ (N=29)	IC_1mg (N=4)	IC_2mg (N=4)	IC_5mg (N=9)	IC_10mg (N=4)	IC_25mg (N=8)	IC_50mg (N=18)	IC_100mg (N=21)	IC_250mg (N=4)	IC_500mg (N=4)	ALL_IC (N=44)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全身	**Body as a whole**											
頭痛	Headache	2 (6.9)	2 (50.0)	0	0	0	3 (37.5)	11 (61.1)	16 (76.2)	0	1 (25.0)	31 (70.5)
疲労/嗜眠/ 疲労/傾眠	Tiredness/Lethargy/ Fatigue/Drowsy	3 (10.3)	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (5.6)	3 (14.3)	0	0	5 (11.4)
ほてり	Hot flush	0	1 (25.0)	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	2 (4.5)
頭部ふらふら感	Lightheadedness	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	1 (2.3)
事故による外傷	Accidental injury	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)
疼痛	Aching	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	1 (2.3)
感冒	Cold	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	1 (2.3)
集中力障害	Impaired concentration	1 (3.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
消化器系	**Digestive system**											
悪心	Nausea	0	0	0	0	0	0	5 (27.8)	2 (9.5)	0	0	7 (15.9)
胸やけ	Heartburn	0	0	0	0	0	0	3 (16.7)	1 (4.8)	0	0	4 (9.1)
腹痛	Abdominal Pain	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (4.8)	0	0	2 (4.5)
咽喉痛	Sore throat	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	2 (4.5)
嘔吐	Vomiting	0	0	0	0	0	0	2 (11.1)	0	0	0	2 (4.5)
下痢	Diarrhoea	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)
胃腸炎	Gastroenteritis	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	1 (2.3)
口腔乾燥	Oral dryness	1 (3.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系	**Musculo skeletal system**											
背部痛	Back pain	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	3 (14.3)	0	0	4 (9.1)
両足の痛み	Aching both legs	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (4.8)	0	0	2 (4.5)
膝関節痛	Aching knee joints	1 (3.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節痛	Arthralgia	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (2.3)
頚部硬直	Neck stiffness	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	1 (2.3)
左肩部痛	Pain left shoulder	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)
下肢の脱力	Weak leg muscles	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	1 (2.3)

（続く）

表 2.7.4-145　初期の臨床薬理試験で認められた有害事象（3 試験の併合解析）（続き）

有害事象名 報告用語		有害事象を発現した被験者数 [有害事象を発現した被験者の割合]										
		プラセボ (N=29)	IC_1mg (N=4)	IC_2mg (N=4)	IC_5mg (N=9)	IC_10mg (N=4)	IC_25mg (N=8)	IC_50mg (N=18)	IC_100mg (N=21)	IC_250mg (N=4)	IC_500mg (N=4)	ALL_IC (N=44)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
呼吸器系	**Respiratory system**											
上気道感染	Upper respiratory tract infection	0	0	0	0	0	0	0	3 (14.3)	0	0	3 (6.8)
鼻閉	Nasal congestion	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	1 (2.3)
皮膚付属器	**Skin & appendages**											
疼痛/腫脹/カニューレ部位挫傷	Pain/swelling/ bruising at cannula site	0	0	0	0	0	0	0	3 (14.3)	0	1 (25.0)	3 (6.8)
皮膚過敏症/心電図電極部位の刺激感	Sensitive skin/ irritation under ECG electrodes	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	2 (4.5)
発疹	Rash	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	1 (2.3)
発汗	Sweating	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (2.3)
特殊感覚器	**Special senses**											
耳鳴	Tinnitus	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (2.3)
泌尿生殖系	**Urogenital system**											
自発勃起	Spontaneous erection	2 (6.9)	0	0	0	0	1 (12.5)	8 (44.4)	0	0	0	9 (20.5)

N=被験者数、対象とした試験：[redacted]CP54*試験、[redacted]CP53*試験、[redacted]CP56*試験
被験者 1 名に同一用量で 1 回以上の有害事象が発現した場合には 1 件として集計した
ALL_IC 群で 1%以上の発現率で認められた有害事象を頻度の高い順から示した。

表 2.7.4-146 初期の臨床薬理試験で認められた因果関係を否定できない有害事象（3試験の併合解析）

有害事象名 報告用語		有害事象を発現した被験者数 [有害事象を発現した被験者の割合]										
		プラセボ N=29	IC_1mg (N=4)	IC_2mg (N=4)	IC_5mg (N=9)	IC_10mg (N=4)	IC_25mg (N=8)	IC_50mg (N=18)	IC_100mg (N=21)	IC_250mg (N=4)	IC_500mg (N=4)	ALL_IC (N=44)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全身	**Body as a whole**											
頭痛	Headache	2 (6.9)	1 (25.0)	0	0	0	3 (37.5)	11 (61.1)	13 (61.9)	0	1 (25.0)	28 (63.6)
疲労/嗜眠/ 疲労/傾眠	Tiredness/Lethargy/ Fatigue/Drowsy	3 (10.3)	0	0	0	0	0	1 (5.6)	3 (14.3)	0	0	4 (9.1)
ほてり	Hot flush	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (2.3)
頭部ふらふら感	Lightheadedness	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	1 (2.3)
疼痛	Aching	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	1 (2.3)
集中力障害	Impaired concentration	1 (3.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
消化器系	**Digestive system**											
悪心	Nausea	0	0	0	0	0	0	5 (27.8)	1 (4.8)	0	0	6 (13.6)
胸やけ	Heartburn	0	0	0	0	0	0	3 (16.7)	0	0	0	3 (6.8)
腹痛	Abdominal Pain	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	1 (2.3)
嘔吐	Vomiting	0	0	0	0	0	0	2 (11.1)	0	0	0	2 (4.5)
下痢	Diarrhoea	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)
口腔乾燥	Oral dryness	1 (3.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系	**Musculo skeletal system**											
背部痛	Back pain	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (2.3)
膝関節痛	Aching knee joints	1 (3.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節痛	Arthralgia	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (2.3)
呼吸器系	**Respiratory system**											
上気道感染	Upper respiratory tract infection	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	1 (2.3)
鼻閉	Nasal congestion	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	1 (2.3)
皮膚付属器	**Skin & appendages**											
発疹	Rash	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	0	0	1 (2.3)
発汗	Sweating	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (2.3)

（続く）

表 2.7.4-146　初期の臨床薬理試験で認められた因果関係を否定できない有害事象（3 試験の併合解析）（続き）

有害事象名 報告用語		有害事象を発現した被験者数 [有害事象を発現した被験者の割合]										
		プラセボ N=29	IC_1mg (N=4)	IC_2mg (N=4)	IC_5mg (N=9)	IC_10mg (N=4)	IC_25mg (N=8)	IC_50mg (N=18)	IC_100mg (N=21)	IC_250mg (N=4)	IC_500mg (N=4)	ALL_IC (N=44)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
特殊感覚器	**Special senses**											
耳鳴	Tinnitus	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	1 (2.3)
泌尿生殖系	**Urogenital system**											
自発勃起	Spontaneous erection	2 (6.9)	0	0	0	0	1 (12.5)	8 (44.4)	0	0	0	9 (20.5)

N=被験者数、対象とした試験：[redacted]CP54*試験、[redacted]CP53*試験、[redacted]CP56*試験
被験者 1 名に同一用量で 1 回以上の有害事象が発現した場合には 1 件として集計した
ALL_IC 群で 1%以上の被験者に認められた有害事象を頻度の高い順から示した。

2.7.4.2.1.1.12.3 日本人及び外国人健康成人を対象とした単回投与試験（[redacted]CP8*試験）

[redacted]CP8*試験では、日本人健康成人男性 36 例及び外国人健康成人男性 36 例において、プラセボ及び IC351 5、10、20、40 mg を単回投与した際の安全性を検討した。

[redacted]CP8*試験において、日本人被験者に認められた因果関係を否定できない有害事象を表 2.7.4-147 に、外国人被験者に認められた因果関係を否定できない有害事象を表 2.7.4-148 に示した。

本試験で認められた因果関係を否定できない有害事象は、他の臨床薬理試験で認められた有害事象と同様であった。IC351 群で最も多く認められた有害事象は頭痛であり、次いで背部痛が多く認められた。また、日本人被験者 36 例中 8 例、外国人被験者 36 例中 4 例には、何らの有害事象も認められなかった。

日本人及び外国人共に、因果関係を否定できない有害事象の発現件数は、5 mg 及び 10 mg 投与に比して、20 mg 及び 40 mg 投与で増加した。発現例数についても、5 mg 及び 10 mg 投与に比し、20 mg 及び 40 mg 投与でその割合が高かった。

因果関係を否定できない有害事象の発現件数及び発現例数は、すべての投与量で、日本人に比し、外国人の方が多かった。IC351 5 mg 投与時の有害事象の発現率（発現例数／投与例数）は日本人で 12.5%、外国人で 45.8%であり、IC351 40 mg 投与時の有害事象の発現率は日本人で 43.5%、外国人で 81.8%であり、外国人での発現率が明らかに高値であった。また、プラセボ投与時の有害事象の発現頻度は、日本人では 1 例 3 件であったが、外国人では 4 例 10 件とプラセボ投与においても治験薬投与時と同様の傾向が認められた。

なお、因果関係を否定された重篤な有害事象として、IC_40mg 投与時に自然気胸が 1 例認められた（第2.7.4.2.1.3.12 項、表 2.7.4-186 参照）。

本試験において因果関係を否定できない有害事象による中止は認められず（第 2.7.4.2.1.4.12 項、表 2.7.4-208）、日本人健康成人男性及び外国人健康成人男性において、本剤 40 mg までの単回投与時の忍容性は良好であった。

表 2.7.4-147 日本人健康成人に認められた因果関係を否定できない有害事象（[redacted]CP8*試験）

有害事象名 MedDRA PT (Ver 3.2)		有害事象件数 (有害事象を発現した被験者数)				
		プラセボ (N=12)	IC_5mg (N=24)	IC_10mg (N=23)	IC_20mg (N=24)	IC_40mg (N=23)
頭痛ＮＯＳ	Headache NOS	3 (1)	1 (1)	1 (1)	11 (10)	12 (10)
背部痛	Back Pain	0	2 (2)	7 (2)	1 (1)	0
嘔気	Nausea	0	1 (1)	0	3 (1)	0
四肢痛	Pain in limb	0	0	0	2 (2)	2 (2)
嘔吐ＮＯＳ	Vomiting NOS	0	1 (1)	0	1 (1)	0
脱力	Weakness	0	1 (1)	1 (1)	0	0
下痢ＮＯＳ	Diarrhoea NOS	0	1 (1)	0	0	0
動悸	Palpitations	0	1(1)	0	0	0
合計	Total	3 (1)	8 (3)	9 (3)	18 (11)	14 (10)

N=被験者数
NOS=Not otherwise specified

表 2.7.4-148 外国人健康成人に認められた因果関係を否定できない有害事象
([redacted]CP8*試験)

有害事象名 MedDRA PT (Ver 3.2)		有害事象件数 (有害事象を発現した被験者数)				
		プラセボ N=12	IC_5mg N=24	IC_10mg N=24	IC_20mg N=24)	IC_40mg N=22
頭痛ＮＯＳ	Headache NOS	2 (2)	4 (3)	4 (4)	11 (7)	17 (13)
背部痛	Back Pain	1 (1)	7 (6)	2 (1)	3 (3)	11 (8)
筋痛	Myalgia	0	3 (3)	1 (1)	1 (1)	4 (3)
勃起増強（持続勃起症を除く）	Erection increased (exc priapism)	0	1 (1)	2 (2)	3 (2)	2 (1)
浮動性めまい（回転性眩暈を除く）	Dizziness (exc vertigo)	0	2 (2)	1 (1)	0	1 (1)
腹痛ＮＯＳ	Abdominal pain NOS	2 (2)	0	0	1 (1)	0
嘔気	Nausea	2 (1)	0	0	1 (1)	0
上腹部痛	Abdominal pain upper	0	0	0	1 (1)	1 (1)
脱力	Weakness	0	0	1 (1)	0	1 (1)
嘔吐ＮＯＳ	Vomiting NOS	2 (1)	0	0	0	0
食欲不振	Anorexia	1 (1)	0	0	0	0
関節痛	Arthralgia	0	0	1 (1)	0	0
皮膚炎ＮＯＳ	Dermatitits NOS	0	1 (1)	0	0	0
注意力障害ＮＥＣ	Disturbance in attention NEC	0	0	0	0	1 (1)
眼の障害ＮＯＳ	Eye disorder NOS	0	0	0	1 (1)	0
眼痛	Eye pain	0	0	0	0	1 (1)
疲労	Fatigue	0	0	0	1 (1)	0
冷感	Feeling cold	0	0	0	1 (1)	0
熱感	Feeling hot	0	0	0	0	1 (1)
潮紅	Flushing	0	0	0	0	1 (1)
鼻閉	Nasal congestion	0	0	0	1 (1)	0
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	0	0	1 (1)	0	0
頚部痛	Neck pain	0	0	0	1 (1)	0
鱗屑性皮疹	Rash scaly	0	0	1 (1)	0	0
戦慄	Shivering	0	0	0	0	1 (1)
多汗	Sweating increased	0	0	0	1 (1)	0
合計	Total	10 (4)	18 (11)	14 (8)	27 (13)	42 (18)

N=被験者数
NEC=Not elsewhere classified
NOS=Not otherwise specified

2.7.4.2.1.1.12.4 日本人健康成人を対象とした反復投与試験([redacted]CP9*試験)

[redacted]CP9*試験では、日本人健康成人男性 24 例を対象にプラセボあるいは IC351 20 mg の 1 日 1 回 10 日間反復投与を行った。本試験において認められた因果関係を否定できない有害事象を表 2.7.4-149 に示した。

IC351 群 18 例中 14 例、プラセボ群 6 例中 2 例に 1 件以上の有害事象が認められた。IC351 群で最も多く認められた有害事象は頭痛 49 件（8 例）であり、次いで、背部痛 20 件（8 例）、四肢痛 12 件（4 例）が多く認められた。

プラセボ群に比し、IC351 群での因果関係を否定できない有害事象発現率は、高かったが、認められた有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、高度な事象は認められなかった。有害事象による中止も認められず、日本人健康成人男性において IC351 の反復投与時の忍容性は良好であった。

表 2.7.4-149 日本人健康成人に認められた因果関係を否定できない有害事象
([redacted]CP9*試験)

有害事象名 MedDRA PT (Ver 3.2)		有害事象件数 (有害事象を発現した被験者数)	
		プラセボ N=6	IC_20mg N=18
頭痛ＮＯＳ	Headache NOS	0	49 (8)
背部痛	Back Pain	1 (1)	20 (8)
四肢痛	Pain in limb	0	12 (4)
嘔気	Nausea	0	3 (3)
腹痛ＮＯＳ	Abdominal pain NOS	2 (1)	0
浮動性めまい（回転性眩暈を除く）	Dizziness (exc vertigo)	0	2 (2)
熱感	Feeling hot	0	2 (1)
尿異常ＮＯＳ	Urine abnormal NOS	0	2 (1)
脱力	Weakness	0	2 (2)
下痢ＮＯＳ	Diarrhoea NOS	1 (1)	0
軟便	Loose stools	0	1 (1)
合計	Total	4 (2)	93 (14)

N=被験者数
NOS=Not otherwise specified

2.7.4.2.1.1.12.5 外国人健康成人を対象とした反復投与試験([redacted]CP10*試験)

[redacted]CP10*試験では、外国人健康成人男性 80 例を対象に、IC351 10 mg 又は 20 mg、あるいはプラセボを 1 日 1 回 10 日間反復投与した際の安全性を評価した。本試験において認められた因果関係を否定できない有害事象を表 2.7.4-150 に示した。

因果関係を否定できない有害事象は、IC_10 mg 群に 130 件（29 例）、IC_20 mg 群に 179 件（32 例）、プラセボ群に 27 件（8 例）認められ、IC351 10 mg 及び 20 mg 群の因果関係を否定できない有害事象の発現頻度はプラセボ群に比して明らかに高かった。本試験で多く認められた因果関係を否定できない有害事象は、頭痛、背部痛、筋痛であり、他の臨床薬理試験で認められた有害事象と同様であった。