エスシタロプラムシュウ酸塩

レクサプロ®錠 10mg

第 2 部（モジュール 2）
CTD の概要（サマリー）

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

持田製薬株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性 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および安全性試験の記述 5
2.7.4.1.1.1 試験の概要 5
2.7.4.1.1.2 安全性情報の取り扱い方法 7
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 12
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性 13
2.7.4.2 有害事象 19
2.7.4.2.1 有害事象の解析 19
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 26
2.7.4.2.1.2 死亡 81
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 82
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 89
2.7.4.2.1.5 器官別または症候群別有害事象の解析 103
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 154
2.7.4.3 臨床検査値の評価 155
2.7.4.3.1 要約統計量 155
2.7.4.3.2 臨床検査値異常 156
2.7.4.3.3 HbA1c、尿糖に関する検討 162
2.7.4.3.3.1 HbA1c 162
2.7.4.3.3.2 尿糖 166
2.7.4.4 バイタルサイン、身体所見および安全性に関連する他の観察項目 167
2.7.4.4.1 バイタルサイン 167
2.7.4.4.2 体重 167
2.7.4.4.3 心電図 168
2.7.4.4.3.1 心電図異常 168
2.7.4.4.3.2 心電図パラメータ 169
2.7.4.5 特別な患者集団および状況下における安全性 182
2.7.4.5.1 内因性要因 182
2.7.4.5.1.1 小児および高齢者 182
2.7.4.5.1.2 糖尿病 182
2.7.4.5.2 外因性要因 185
2.7.4.5.3 薬物相互作用 185
2.7.4.5.4 妊娠および授乳時の使用 185
2.7.4.5.5 過量投与 186
2.7.4.5.6 薬物乱用 186

2.7.4.5.7 離脱症状および反跳現象 186
2.7.4.5.8 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害 198
2.7.4.6 市販後データ 199
2.7.4.6.1 推定曝露患者数 199
2.7.4.6.2 海外および国内で報告された重篤な副作用 199
2.7.4.7 付録 200

略語一覧（1/2）

略号・用語	英語	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT (GPT)	Alanine aminotransferase (glutamic-pyruvic transaminase)	アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）
AST (GOT)	Aspartate aminotransferase (glutamic-oxaloacetic transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）
BMI	Body Mass Index	ボディマス指数
CGI-S	Clinical Global Impression-Severity Scale	臨床全般重症度
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences	国際医学団体協議会
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	コクランマンテルヘンツェル
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition	米国精神医学会（APA）が発行した精神疾患の診断・統計マニュアル、第 4 版
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition-Text Revision-	米国精神医学会（APA）が発行した精神疾患の診断・統計マニュアル、第 4 版－解説部分の改訂－
ECG	Electrocardiogram	心電図
EM	Extensive Metabolizer	CYP2C19 遺伝子型を野生型アリルのホモ（*1/*1）または野生型アリルと変異型アリルのヘテロ接合体 (*1/*2 および *1/*3）として有する被験者 正常の代謝酵素活性を有するヒト
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
γ-GTP	γ-Glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
HbA1c	Glycosylated Hemoglobin	グリコシル化ヘモグロビン
HDL	High-Density Lipoprotein	高比重（高密度）リポ蛋白
HLT	High Level Term	ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の 5 階層構造の一つである基本語
IM	Intermediate Metabolizer	CYP2C19 遺伝子型の変異型アリルを野生型アリル（*1）とのヘテロ接合体（*1/*2、*1/*3）として有する被験者
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
JSCO	Japan Society of Clinical Oncology	日本癌治療学会
LDL	Low-Density Lipoprotein	低比重リポ蛋白
LSAS	Liebowitz Social Anxiety Scale	Liebowitz 社会不安（社交不安）尺度

略語一覧（2/2）

略号・用語	英語	日本語
LSAS-J	Liebowitz Social Anxiety Scale-J	Liebowitz 社会不安（社交不安）尺度日本語版
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH（日米欧州連合医薬品規制調和国際会議）国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/J	ICH（日米欧州連合医薬品規制調和国際会議）国際医薬用語集　日本語版
NEC	Not Elsewhere Classified	ICH 国際医薬用語集（MedDRA）で用いられる用語で、HLT 以上の階層でのみ使用される、他に分類されないもののこと
PAR	Paroxetine hydrochloride hydrate	パロキセチン塩酸塩水和物
PCS	Potentially clinically significant	予め設定した変動範囲
PM	Poor Metabolizer	CYP2C19 遺伝子型の変異型アリルをホモまたは複合ヘテロ接合体（*2/*2、*2/*3 および*3/*3）として有する被験者代謝酵素が欠損または著しく低い代謝酵素活性を有するヒト
PT	Preferred Term	ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の 5 階層構造の一つである基本語
QTcB	Bazett’s Corrected QT Interval	Bazett 補正法により補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia’s Corrected QT Interval	Fridericia 補正法により補正した QT 間隔
SmPC	Summary of Product Characteristics	製品特性概要
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式、一つ以上の SOC に属する用語のグループ化
SOC	System Organ Class	ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の 5 階層構造の一つである器官別大分類
TEAE	Treatment Emergent Adverse Events	治験薬投与後に、新たに発現もしくは悪化した有害事象
WHOART	WHO Adverse Reactions Terminology	WHO 副作用用語集

2.7.4 臨床的安全性

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および安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 試験の概要

MLD-55 の安全性の検討に用いた臨床試験を表 2.7.4.1-1 に示した。被験者の内訳については、2.7.3.3.1 項に示した［国内プラセボ対照固定用量試験（試験番号 MLD5511S31）：2.7.3.3.1.1.1 項、国内長期投与試験（試験番号 MLD5511S41）：2.7.3.3.1.1.2 項、海外プラセボ対照可変用量試験（試験番号 99012）：2.7.3.3.1.2.2 項、海外プラセボ対照固定用量試験（試験番号 99270）：2.7.3.3.1.2.1 項、海外プラセボ対照再燃予防試験（試験番号 99269）：2.7.3.3.1.2.3 項］。

MLD-55 の安全性は、持田製薬が国内で実施した 2 試験（MLD5511S31 試験、MLD5511S41 試験）を評価資料とし、H.Lundbeck A/S が海外で実施した 3 試験（99012 試験、99270 試験、99269 試験）を参考資料とした。

社交不安障害患者における短期投与（12 週間）の安全性は、MLD5511S31 試験および 99012 試験の成績に基づき検討した。

長期投与（24 週間以上）の安全性は、MLD5511S41 試験、99270 試験および 99269 試験の成績に基づき検討した。

市販後の安全性は、2003 年 1 月以降 H.Lundbeck A/S から持田製薬に提供された「SUSPECT ADVERSE REACTION REPORT」（CIOMS フォーム）と国内で発売が開始された 2011 年 8 月以降に集積した国内市販後データの情報に基づいて検討した。なお、海外においては大うつ病性障害、パニック障害、社交不安障害、全般性不安障害、強迫性障害および月経前不快気分障害、国内においてはうつ病・うつ状態の適応で発売されており、市販後データにはこれらの適応症に対する情報が含まれる。

社交不安障害患者対象試験で MLD-55 に曝露された被験者数は国内で 549 例、海外で 1202 例であった（各試験の曝露状況の詳細は 2.7.4.1.2 項参照）。なお、社交不安障害以外の患者も含め、国内の市販後に 2013 年 12 月 31 日までに MLD-55 に曝露された人数は約 40 万人、海外の市販後に 2013 年 12 月 31 日までに MLD-55 に曝露された人数は、3 億 3 千万人以上と推定されている。

表 2.7.4.1-1 臨床試験一覧

分類	試験番号	試験の種類	対象	用法・用量	投与期間	安全性解析対象例数	資料区分
国内短期	MLD55 11S31	プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間固定用量多施設共同試験	DSM-IV-TR により社交不安障害と診断された LSAS-J 合計点が 60 点以上かつ CGI-S が 4 点以上の外来患者（18～64 歳）	MLD-55：10 mg/日、20 mg/日 プラセボ （固定用量） 1 日 1 回、経口投与	12 週間	プラセボ群：196 例 MLD-55 10 mg 群：198 例 MLD-55 20 mg 群：193 例	評価資料
国内長期	MLD55 11S41	非ランダム化非盲検可変用量多施設共同試験	DSM-IV-TR により社交不安障害と診断された LSAS-J 合計点が 60 点以上かつ CGI-S が 4 点以上の外来患者（18～64 歳）	MLD-55： 10～20 mg/日 （可変用量） 1 日 1 回、経口投与	52 週間	MLD-55 群：158 例	評価資料
海外短期	99012	プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間可変用量多施設共同試験	DSM-IV により社交不安障害と診断された LSAS 合計点が 70 点以上の外来患者（18～65 歳、オーストリアのみ 19～65 歳）	MLD-55： 10～20 mg/日 プラセボ （可変用量） 1 日 1 回、経口投与	12 週間	合計：358 例 プラセボ群：177 例 MLD-55 群：181 例	参考資料
海外長期	99270	プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間固定用量多施設共同試験	DSM-IV により社交不安障害と診断された LSAS 合計点が 70 点以上の外来患者（18～65 歳）	MLD-55：5 mg/日、10 mg/日、20 mg/日 PAR：20 mg/日 プラセボ （固定用量） 1 日 1 回、経口投与	24 週間	合計：839 例 プラセボ群：166 例 MLD-55 5 mg 群：167 例 MLD-55 10 mg 群：167 例 MLD-55 20 mg 群：170 例 PAR（参照薬）群：169 例	参考資料
海外長期再燃予防	99269	プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間固定用量多施設共同試験	DSM-IV により社交不安障害と診断された LSAS 合計点が 70 点以上の外来患者（18～80 歳、オーストリアのみ 19～80 歳）	非盲検治療期 MLD-55：10～20 mg/日（可変用量） 二重盲検治療期 MLD-55：非盲検治療期終了時における投与量 プラセボ （固定用量） 1 日 1 回、経口投与	非盲検治療期 12 週間 二重盲検治療期 24 週間	非盲検治療期： MLD-55 群：517 例 二重盲検治療期： 合計： 371 例 プラセボ群：181 例 MLD-55 群：190 例	参考資料
国内合計例数（安全性解析対象例数）						プラセボ群：196 例 MLD-55 群：549 例	
海外合計例数（安全性解析対象例数） [a]						プラセボ群：343 例 MLD-55 群：1202 例 PAR 群：169 例	

a： 99269 試験は非盲検治療期の例数で算出

2.7.4.1.1.2 安全性情報の取り扱い方法

国内臨床試験は持田製薬株式会社が、海外臨床試験は H.Lundbeck A/S が実施した。

主な安全性情報の取り扱い方法を以下に記載した。

（1） データ管理

1） 有害事象の表示

国内臨床試験はすべて MedDRA/J Ver.16.0、海外臨床試験は MedDRA/J Ver.11.0 または各試験の総括報告書で使用した MedDRA または WHOART を用いた。

国内外ともに有害事象名は、下層語（LLT : lowest level terms）または慣用語（included term）に対応する基本語（PT : preferred term）および器官別大分類（SOC : system organ class）で表示した。

2） 重篤な有害事象

重篤な有害事象の定義は（4）1）（a）項に示した。

3） 臨床検査

国内外の臨床試験とも、血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査は集中測定した。

4） 心電図

国内臨床試験では心電図異常所見については心臓専門医が、心電図異常所見と有害事象の関係については担当医師が評価を行った。海外臨床試験では心電図異常所見および有害事象との関連は、心臓専門医もしくは担当医師が評価を行った。心電図パラメータは、集中測定機関において解析した。

（2） 安全性解析対象集団

国内臨床試験の安全性解析対象集団は、観察期または投与期に治験薬が一度でも投与され、投与開始後の安全性評価に関するデータがある被験者とし、海外臨床試験の安全性解析対象集団は、治験薬を一度でも投与した被験者とした。

（3） 用量

国内臨床試験の MLD-55 の投与量は、10 mg および 20 mg の固定用量または 10 mg～20 mg の可変用量であった。海外臨床試験の MLD-55 の投与量は、5 mg、10 mg および 20 mg の固定用量または 10 mg～20 mg の可変用量であった。

（4） 安全性の評価項目

1） 有害事象

(a) 有害事象の定義

国内外において、有害事象とは、治験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくないまたは意図しない徴候（臨床検査の検査値異常を含む)、症状または病気のことであり、治験薬との因果関係の有無は問わない。

国内外において、重篤な有害事象は下記の通り定義した。

a） 死亡
b） 死亡につながるおそれのある事象
c） 治療のために病院または診療所への入院または入院期間の延長が必要とされる事象
d） 障害
e） 障害につながるおそれのある事象
f） a)～e)までに揚げる事象に準じて重篤である事象
g） 後世代における先天性の疾病または異常に至った事象

国内臨床試験では、重要な有害事象は、重篤な有害事象以外で下記の条件に該当したものとした。重要であるか否かの判断は医学専門家の助言を得た。

a） 著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常
b） 治験薬の休薬、減量または投与中止に至った有害事象
c） 重要な併用治療の追加に至った有害事象
d） その他医学的に重要と判断された有害事象

なお、国内臨床試験では、著しい血液学的異常および臨床検査の検査異常値については、CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版、医薬品等の副作用の重篤度分類について（平成 4 年 6 月 29 日　薬安第 80 号　厚生省薬務局安全課長通知)、臨床検査データブック（医学書院）を基に、重要な有害事象か否か判断した。

(a) 有害事象の評価方法

a） 重症度

国内外の臨床試験において、有害事象の重症度は「軽度」、「中等度」または「重度」の 3 段階で担当医師が評価した。

b） 治験薬との因果関係

国内臨床試験では、「否定できる」または「否定できない」で担当医師が評価し、「否定できない」を副作用（因果関係あり）とした。海外臨床試験では、「Not related（関連なし）」、「Possible（関連あるかもしれない）」または「Probable（多分関連あり）」の 3 段階で担当医師が評価し、「Not related（関連なし）」以外を副作用（因果関係あり）とした。

c） 転帰

国内臨床試験では、有害事象の転帰は「回復」、「軽快」、「未回復」、「回復したが後遺症あり」または「死亡」の 5 段階で、担当医師が評価した。

海外臨床試験では、重篤な有害事象の転帰は「Recovered」、「Recovering」、「Recovered with sequelae」、「Not recovered」または「Death」の 5 段階で、担当医師が評価した。

d） 有害事象の調査方法

国内臨床試験では、有害事象は各来院時（観察時）に担当医師による評価および被験者からの自発報告により調査し、担当医師が重症度および治験薬との因果関係を評価した。臨床検査、バイタルサインおよび心電図に関する検査結果で、担当医師が臨床的に重要であると判断した場合には、有害事象とした。担当医師は重篤な有害事象を治験依頼者に連絡してから 7 日以内のできるだけ早い時期に、重篤な有害事象に関する報告書を依頼者に提出した。

海外臨床試験においても国内臨床試験と同様の調査方法であった。なお、担当医師は重篤な有害事象を知った時点から 24 時間以内に、依頼者に重篤な有害事象に関する報告書を提出した。治験期間中に被験者の妊娠が確認された場合にも、重篤な有害事象と同様の期限内に依頼者に報告した。

e） 有害事象の経過観察

国内臨床試験では、重篤な有害事象および治験薬との因果関係を否定できない有害事象が消失しなかった場合は、有害事象の消失または発現前の状態へ回復するまで原則、後観察期 12 週後まで追跡調査を実施した。治験薬との因果関係を否定された有害事象が消失しなかった場合は、後観察期来院時まで調査した。

海外臨床試験では、重篤な有害事象は回復、症状安定または後遺症の回復に至るまで追跡調査を実施した。その他の有害事象は回復、症状安定または後観察期来院まで追跡調査を実施した。なお、妊娠例については、妊娠の転帰を分娩後の 1 ヵ月間に少なくとも 1 回以上追跡調査し、依頼者へ報告した。妊娠は、重篤な有害事象とは定義していないが、重篤な有害事象のいずれかの基準に合致または転帰が自然流産の場合には重篤な有害事象とした。

f) 有害事象の解析

国内臨床試験では、有害事象は前観察期または投与期から後観察期の調査終了までに発現した有害事象を評価した。海外試験では、有害事象の主な分析は、治験薬投与後新たに発現もしくは悪化した有害事象である TEAE（Treatment Emergent Adverse Events）で行った。

有害事象は特記しない限り、観察期または投与期における集計に基づき検討した。

国内臨床試験では、有害事象の要約、各有害事象および副作用の発現率について、群間比較および用量反応関係の検定を行った。海外臨床試験では、検定を行っていない。

2） その他の安全性項目

（a） C-SSRS

国内臨床試験では、C-SSRS はスクリーニング時、投与開始前、投与終了時に加え、規定した観察時に実施した。海外臨床試験では、C-SSRS は実施しなかった。

（b） バイタルサイン、体重

国内臨床試験では、バイタルサイン（血圧、脈拍数）および体重は、スクリーニング時、投与開始前および投与終了時に加え、規定した観察時に測定した。海外試験では、バイタルサイン（血圧、脈拍数）および体重は、スクリーニング時、治験薬投与前および最終規定来院時に測定した。

（c） 臨床検査

国内臨床試験では、臨床検査はスクリーニング時および投与終了時に加え、規定した観察時に実施した。海外試験では、臨床検査はスクリーニング時および最終規定来院時に実施した。

（d） 心電図

国内臨床試験では、標準 12 誘導心電図はスクリーニング時、投与開始前および投与終了時に加え、規定した観察時に測定した。海外臨床試験では、標準 12 誘導心電図は、スクリーニング時および最終規定来院時に測定した。

（e） 被験者背景、併用療法

国内臨床試験では、被験者背景および治療歴はスクリーニング期に、治験期間中に使用された併用薬は各来院時に調査した。人口統計学的因子（年齢、性別）およびその他の被験者背景（体重、身長等）は要約統計量（連続変数）または度数分布（分類変数）を用いて集計した。

海外臨床試験では被験者背景および治療歴はスクリーニング期来院時に、治験期間中に使用された併用薬剤は各来院時に調査した。人口統計学的因子（年齢、性別および人種）およびその他の被験者背景（体重および身長）は、要約統計量（連続変数）または度数分布（分類変数）を用いて集計した。

（f） 臨床検査、バイタルサイン、体重、心電図データの解析

国内臨床試験では、臨床検査、バイタルサイン、体重および心電図の各観察時の要約統計量の推移および基準値外値について集計した。

海外臨床試験では、臨床検査、バイタルサイン、体重および心電図の実測値およびベースラインからの変化量の要約統計量を集計した。予め設定した臨床的に意義のある変動範囲（PCS）に該当した被験者は項目ごとに集計した。臨床検査、バイタルサイン、体重および心電図パラメータの集計結果および PCS の定義については、2.7.6 項の個々の試験ごとに示した。なお、臨床検査、バイタルサイン、体重および心電図パラメータが複数回測定された場合、すべてのデータについて、基準値外値または PCS に該当するか否かを評価した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

臨床試験における曝露の程度を表 2.7.4.1-2 に、国内臨床試験（MLD5511S31 試験、MLD5511S41 試験）における治験薬の服薬日数別の被験者数の集計を表 2.7.4.1-3 および表 2.7.4.1-4 に示した。

MLD5511S31 試験において、投与期間の平均値±標準偏差はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 78.7±14.92 日、76.9±20.55 日および 77.8±17.77 日であった。

MLD5511S41 試験において、投与期間の平均値±標準偏差は 310.6±110.79 日であった。

99012 試験において、投与期間の平均値±標準偏差はプラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ 78±19 日および 77±23 日であった。

99270 試験において、投与期間の平均値±標準偏差はプラセボ群、MLD-55 5 mg 群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群および PAR 群で、それぞれ 145±47 日、151±47 日、142±55 日、141±58 日および 145±57 日であった。

99269 試験において、投与期間の平均値±標準偏差は、非盲検治療期で 54±35 日、二重盲検治療期のプラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ 105±66 日、139±54 日であった。

表 2.7.4.1-2 臨床試験における投与例数および投与期間（安全性解析対象）

試験名（投与期間）				投与群	例数[a]	投与期間（日）				
						平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
国内	短期投与	固定用量試験（12 週間）MLD5511S31		プラセボ群	196	78.7	14.92	7	84.0	87
				MLD-55 10 mg 群	198	76.9	20.55	1	84.0	87
				MLD-55 20 mg 群	193	77.8	17.77	1	84.0	87
	長期投与	長期投与試験（52 週間）MLD5511S41		MLD-55 群（10～20 mg）	158	310.6	110.79	1	358.0	371
海外	短期投与	可変用量試験（12 週間）99012		プラセボ群	172	78	19	2	84	99
				MLD-55 群（10～20 mg）	174	77	23	1	84	109
	長期投与	固定用量試験（24 週間）99270		プラセボ群	158	145	47	10	168	196
				MLD-55 5 mg 群	158	151	47	7	168	205
				MLD-55 10 mg 群	154	142	55	1	168	217
				MLD-55 20 mg 群	164	141	58	1	168	202
				PAR 群	158	145	57	1	168	197
		再燃予防試験 99269	非盲検治療期間（12 週間）[b]	MLD-55 群（10～20 mg）	130	54	35	1	64	123
			二重盲検治療期間（24 週間）	プラセボ群	177	105	66	5	112	190
				MLD-55 群	184	139	54	7	168	194

a：海外試験においては曝露の程度が不明であった被験者を除いたデータを記載

b：二重盲検治療期に移行しなかった被験者のデータを記載

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.1-5、資料番号 5.3.5.1.2：Panel 11、資料番号 5.3.5.1.3：Panel 13、資料番号 5.3.5.1.4：Panel 21、Panel 22、資料番号 5.3.5.2.1：表 11.3-1 より作成）

表 2.7.4.1-3 治験薬の服薬日数別の被験者数：MLD5511S31 試験

治験薬の服薬日数	プラセボ群 (196例)	MLD-55 10 mg群 (198例)	MLD-55 20 mg群 (193例)	全体 (587例)
1-7日	1 (0.5%)	9 (4.5%)	5 (2.6%)	15 (2.6%)
8-14日	2 (1.0%)	3 (1.5%)	1 (0.5%)	6 (1.0%)
15-28日	5 (2.6%)	4 (2.0%)	6 (3.1%)	15 (2.6%)
29-42日	5 (2.6%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	9 (1.5%)
43-56日	4 (2.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	7 (1.2%)
57-84日	151 (77.0%)	149 (75.3%)	153 (79.3%)	453 (77.2%)
85日以上	28 (14.3%)	30 (15.2%)	24 (12.4%)	82 (14.0%)
判定不能	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.1-7）

表 2.7.4.1-4 治験薬の服薬日数別の被験者数：MLD5511S41 試験

治験薬の服薬日数	全体 (158例)
1-7日	4 (2.5%)
8-14日	4 (2.5%)
15-28日	5 (3.2%)
29-56日	2 (1.3%)
57-84日	3 (1.9%)
85-168日	3 (1.9%)
169-252日	5 (3.2%)
253-364日	112 (70.9%)
365日以上	20 (12.7%)

（資料番号 5.3.5.2.1：表 11.3-2）

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性

（1） MLD5511S31 試験

MLD5511S31 試験の安全性解析対象集団における人口統計学的および他の基準値のうち、主な項目を表 2.7.4.1-5 に示した。

性別の割合は全体で男性 44.3%（260/587 例）、女性 55.7%（327/587 例）、年齢の平均値±標準偏差は 33.0±9.76 歳、体重の平均値±標準偏差は 58.57±12.052 kg、LSAS-J 合計点の平均値±標準偏差は 94.4±18.14 であった。また、投与群間の不均衡について検討した結果、いずれの項目においても統計学的に有意な不均衡は認められなかった（有意水準　両側 15%）。

表 2.7.4.1-5 被験者背景：MLD5511S31 試験（安全性解析対象）

項目		分類	プラセボ群	MLD-55 10 mg 群	MLD-55 20 mg 群	全体	p値
			(196例)	(198例)	(193例)	(587例)	
性別	例数(%)	男性	87 (44.4)	86 (43.4)	87 (45.1)	260 (44.3)	p=0.947 [a]
		女性	109 (55.6)	112 (56.6)	106 (54.9)	327 (55.7)	
年齢(歳) (同意取得時)	例数		196	198	193	587	p=0.546 [b]
	平均値		33.0	33.6	32.5	33.0	
	標準偏差		9.64	9.73	9.92	9.76	
	最大値		63	62	64	64	
	中央値		31.0	33.0	31.0	31.0	
	最小値		18	18	18	18	
身長(cm) (一次登録時)	例数		196	198	193	587	p=0.961 [b]
	平均値		163.85	164.08	163.96	163.96	
	標準偏差		7.985	8.391	8.483	8.275	
	最大値		185.0	188.0	185.5	188.0	
	中央値		162.60	164.20	163.30	164.00	
	最小値		144.2	146.2	140.0	140.0	
体重(kg) (開始時)	例数		196	198	193	587	p=0.777 [b]
	平均値		58.21	58.45	59.06	58.57	
	標準偏差		11.787	11.331	13.042	12.052	
	最大値		93.6	93.5	116.0	116.0	
	中央値		56.15	56.50	55.70	56.10	
	最小値		38.6	35.7	37.6	35.7	
BMI(kg/m^2) (開始時)	例数		196	198	193	587	p=0.704 [b]
	平均値		21.56	21.65	21.86	21.69	
	標準偏差		3.365	3.497	3.862	3.575	
	最大値		37.4	32.7	37.9	37.9	
	中央値		20.79	20.98	20.97	20.92	
	最小値		15.0	15.0	15.5	15.0	
CYP2C19 遺伝子型	例数(%)	EM	158 (80.6)	164 (82.8)	152 (78.8)	474 (80.7)	p=0.593 [a]
		PM	38 (19.4)	34 (17.2)	41 (21.2)	113 (19.3)	
LSAS-J合計点 (開始時)	例数		196	198	193	587	p=0.564 [b]
	平均値		95.3	94.5	93.4	94.4	
	標準偏差		18.48	18.17	17.79	18.14	
	最大値		133	142	136	142	
	中央値		94.0	95.0	91.0	94.0	
	最小値		61	60	61	60	

a：χ^2検定

b：分散分析

投与群間(プラセボ群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群)の不均衡の確認

計量値と計数値の両方で評価している因子について、不均衡の確認は計量値で判断する

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.1-1、表 14.1-3 より作成）

（2） MLD5511S41 試験

MLD5511S41 試験の安全性解析対象集団における人口統計学的および他の基準値のうち、主な項目を表 2.7.4.1-6 に示した。

性別の割合は、男性 50.0%（79/158 例）、女性 50.0%（79/158 例）、年齢の平均値±標準偏差は 33.3±10.83 歳、体重の平均値±標準偏差は 60.12 ±13.026 kg、LSAS-J 合計点の平均値±標準偏差は 95.3±19.52 であった。

表 2.7.4.1-6 被験者背景：MLD5511S41 試験（安全性解析対象）

項目		分類	全体 (158例)
性別	例数(%)	男性	79 (50.0)
		女性	79 (50.0)
年齢(歳) (同意取得時)	例数		158
	平均値		33.3
	標準偏差		10.83
	最大値		64
	中央値		31.0
	最小値		18
身長(cm) (一次登録時)	例数		158
	平均値		164.04
	標準偏差		8.415
	最大値		182.3
	中央値		164.55
	最小値		146.2
体重(kg) (開始時)	例数		158
	平均値		60.12
	標準偏差		13.026
	最大値		99.1
	中央値		58.90
	最小値		39.5
BMI(kg/m^2) (開始時)	例数		158
	平均値		22.23
	標準偏差		4.014
	最大値		38.7
	中央値		21.44
	最小値		15.4
CYP2C19 遺伝子型	例数(%)	EM	137 (86.7)
		PM	21 (13.3)
LSAS-J合計点 (開始時)	例数		158
	平均値		95.3
	標準偏差		19.52
	最大値		144
	中央値		94.0
	最小値		60

（資料番号 5.3.5.2.1：表 11.2-1、表 11.2-3 より作成）

（3） 99012 試験

99012 試験の安全性解析対象集団における人口統計学的およびその他の基準値の特性を表 2.7.4.1-7 に示した。

性別の割合は全体で男性 54.5%（195/358 例）、女性 45.5%（163/358 例）、年齢の平均値±標準偏差は 38±11 歳、体重の平均値±標準偏差は 74±16 kg、LSAS 合計点の平均値は各群で 95.4～96.3 であった。人口統計学的およびその他の基準値の特性（性別、年齢、体重、身長、BMI、LSAS 合計点）について、投与群間の不均衡を検討した結果、年齢においてプラセボ群と MLD-55 群間に不均衡が認められた（ANOVA、p=0.016）。その他の項目に不均衡は認められなかった（有意水準　両側 5%）。

表 2.7.4.1-7　被験者背景：99012 試験（安全性解析対象）

項目＼投与群		プラセボ群（177 例）		MLD-55 群（181 例）		全体（358 例）	
		例数	%	例数	%	例数	%
性別	男性	94	53.1	101	55.8	195	54.5
	女性	83	46.9	80	44.2	163	45.5
年齢（歳）	平均値±標準偏差	36±11		39±11		38±11	
人種	白人	162	91.5	164	90.6	326	91.1
	黒人	6	3.4	7	3.9	13	3.6
	アジア人	3	1.7	5	2.8	8	2.2
	その他	6	3.4	5	2.8	11	3.1
体重（kg）	平均値±標準偏差	73±14		75±18		74±16	
身長（cm）	平均値±標準偏差	172±9		173±10		172±10	
BMI（kg/m^2）	平均値±標準偏差	25±4		25±5		25±5	
LSAS 合計点[a]	平均値±標準偏差	95.4±16.4		96.3±17.4		—*[1]	

a：FAS 解析対象(プラセボ群 176 例、MLD-55 群 177 例)

*1：総括報告書では未集計

（資料番号 5.3.5.1.2：Panel 9、Panel 10、Table 18 より作成）

（4） 99270 試験

99270 試験の安全性解析対象集団における人口統計学的およびその他の基準値の特性を表 2.7.4.1-8 に示した。

性別の割合は全体で男性 47.0%（394/839 例）、女性 53.0%（445/839 例）、年齢の平均値±標準偏差は 37±11.2 歳、体重の平均値±標準偏差は 71±14.8 kg、LSAS 合計点の平均値は各群で 92.4～96.0 であった。人口統計学的およびその他の基準値の特性（性別、体重、身長、BMI、LSAS 合計点）について、投与群間の不均衡を検討した結果、いずれの項目においても不均衡は認められなかった（有意水準　両側 5%）。

表 2.7.4.1-8 被験者背景：99270 試験（安全性解析対象）

項目＼投与群		プラセボ群（166 例）		MLD-55 5 mg 群（167 例）		MLD-55 10 mg 群（167 例）		MLD-55 20 mg 群（170 例）		PAR 群（169 例）		全体（839 例）	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
性別	男性	81	48.8	84	50.3	71	42.5	80	47.1	78	46.2	394	47.0
	女性	85	51.2	83	49.7	96	57.5	90	52.9	91	53.8	445	53.0
年齢（歳）	平均値±標準偏差	37±11.8		36.3±10.9		37.2±11.3		37±10.6		37.4±11.4		37±11.2	
人種	白人	166	100	166	99.4	165	98.8	170	100	166	98.2	833	99.3
	黒人	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	1	0.1
	アジア人	0	0	1	0.6	1	0.6	0	0	0	0	2	0.2
	その他	0	0	0	0	1	0.6	0	0	2	1.2	3	0.4
体重[a]（kg）	平均値±標準偏差	71.5±14.6		71.5±15.1		70.4±13.7		70.3±15.4		71.1±15.2		71±14.8	
身長[a]（cm）	平均値±標準偏差	172±9		172±10		171±10		171±10		171±10		172±10	
BMI[a]（kg/m^2）	平均値±標準偏差	24.1±4.2		24.1±4		23.9±3.7		23.8±4.5		24.2±4		24±4.1	
LSAS 合計点[b]	平均値±標準偏差	96.0±14.5		94.3±16.3		92.4±14.9		94.0±14.0		94.1±14.9		—*1	

a：プラセボ群 166 例、MLD-55 5 mg 群 167 例、MLD-55 10 mg 群 167 例、MLD-55 20 mg 群 170 例、PAR 群 168 例

b：FAS 解析対象(プラセボ群 165 例、MLD-55 5 mg 群 166 例、MLD-55 10 mg 群 164 例、MLD-55 20 mg 群 163 例、PAR 群 167 例)

*1：総括報告書では未集計

（資料番号 5.3.5.1.3：Panel 11、Panel 12、Table 27 より作成）

（5） 99269 試験

99269 試験の安全性解析対象集団における人口統計学的およびその他の基準値の特性を表 2.7.4.1-9 に示した。

二重盲検治療期の人口統計学的およびその他の基準値の特性において、性別の割合は全体で男性 52.8%（196/371 例）、女性 47.2%（175/371 例）、年齢の平均値±標準偏差は 37.4±11.1 歳、体重の平均値±標準偏差は 71.6±15 kg、LSAS 合計点の平均値は各群で 43.2～44.3 であった。人口統計学的およびその他の基準値の特性（性別、年齢、体重、身長、BMI、LSAS 合計点）について、投与群間の不均衡を検討した結果、いずれの項目においても不均衡は認められなかった（有意水準　両側 5%）。

表 2.7.4.1-9 被験者背景：99269 試験（安全性解析対象）

項目		非盲検治療期（517 例）	二重盲検治療期		
			プラセボ群（181 例）	MLD-55 群（190 例）	全体（371 例）
		例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）
性別	男性	275（53.2）	93（51.4）	103（54.2）	196（52.8）
	女性	242（46.8）	88（48.6）	87（45.8）	175（47.2）
年齢（歳）	平均値±標準偏差	37.8±11.2	38.3±10.8	36.6±11.3	37.4±11.1
人種	白人	492（95.2）	172（95.0）	180（94.7）	352（94.9）
	黒人	14（2.7）	4（2.2）	8（4.2）	12（3.2）
	アジア人	1（0.2）	1（0.6）	0（0）	1（0.3）
	その他	10（1.9）	4（2.2）	2（1.1）	6（1.6）
体重（kg）[a]	平均値±標準偏差	72.6±15	71.8±15.1	71.5±15	71.6±15
身長（cm）[a]	平均値±標準偏差	172±9	172±9	171±10	172±10
BMI（kg/m^2）[a]	平均値±標準偏差	24.5±4.3	24.2±4.2	24.2±3.9	24.2±4.1
LSAS 合計点（各期のベースライン時）	平均値±標準偏差	94.8±15.3	43.2±19.9	44.3±20.8	—*[1]

a：非盲検治療期 515 例、プラセボ群 181 例、MLD-55 群 189 例、全体 370 例

*1：総括報告書では未集計

（資料番号 5.3.5.1.4：Table 8、Table 10、Table 13、Table 15、Table 31、Table 60 より作成）

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

有害事象の解析を国内臨床試験（MLD5511S31 試験、MLD5511S41 試験）および海外臨床試験（99012 試験、99270 試験、99269 試験）を用いて行った。

治験薬の投与開始時から終了時（または中止時）における有害事象の要約について、以下に記載した。

（1） 国内臨床試験

1） 短期投与（MLD5511S31 試験）

観察期における有害事象の要約を表 2.7.4.2-1 に示した。なお、本臨床試験の治験実施計画書では、主要エンドポイントの解析として、観察期および後観察期におけるプラセボ群、MLD-55 10 g 群、MLD-55 20 mg 群および MLD-55 併合群の有害事象の発現率および両側 95%信頼区間を算出するとともに、用量反応関係について検討する旨が記載されているが、本項では観察期における群間比較および用量反応関係の結果について記述した。なお、観察期および後観察期における有害事象の要約は表 2.7.6.1.1-47 に、有害事象および副作用の発現率の両側 95%信頼区間は表 2.7.6.1.1-45 および表 2.7.6.1.1-46 に示した。

観察期における有害事象の発現率は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 56.1%（110/196 例）、64.1%（127/198 例）および 65.3%（126/193 例）であった。副作用の発現率は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 27.6%（54/196 例）、47.5%（94/198 例）および 52.8%（102/193 例）であり、プラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意に高値（Fisher の正確検定、$p<0.001$ および $p<0.001$）であった。また、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群において、副作用の発現率に統計学的に有意な用量反応関係が認められた［相関統計量に基づく CMH 検定（rank スコア）、$p<0.001$］。

いずれの群においても有害事象のほとんどが軽度または中等度であり、重度の有害事象の発現率は、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 1.5%（3/198 例）および 1.0%（2/193 例）であり、プラセボ群では認められなかった。その内訳は、MLD-55 10 mg 群で急性腎盂腎炎、社交恐怖症、頚椎骨折・腰椎骨折および胸椎骨折（各 1 例）、MLD-55 20 mg 群で虫垂炎および糖尿病（各 1 例）であった（資料番号 5.3.7.2.1 : 表 16.2-14）。MLD-55 20 mg 群の糖尿病（医師記載名：糖尿病の悪化）を除き、いずれの事象も因果関係は否定され、回復した。糖尿病は重篤な有害事象であり、詳細を 2.7.4.2.1.3 項に記載した。

死亡に関する有害事象および副作用はいずれの群でも認められなかった。

その他の重篤な有害事象の発現率は、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 1.5%（3/198 例）および 1.6%（3/193 例）であり、プラセボ群では認められなかった。因果関係が否定されなかった事象は、MLD-55 10 mg 群で痙攣 1 例および MLD-55 20 mg 群で糖尿病 1 例であり、いずれも既知の事象であった（表 2.7.4.2-43）。痙攣は治験薬の投与を中止し、治験薬以外の処置を受けて回復した。痙攣および糖尿病の詳細は 2.7.4.2.1.3 項に記載した。

重要な有害事象の発現率は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 5.1%（10/196 例）、9.1%（18/198 例）および 7.8%（15/193 例）であり、重要な副作用の発現率は、それぞれ 4.1%（8/196 例）、8.1 %（16/198 例）および 6.2 %（12/193 例）であった（表 2.7.4.2-1）。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で 3.6 %（7/196 例）、6.6%（13/198 例）および 7.3%（14/193 例）であり、治験薬の投与中止に至った副作用の発現率は、それぞれ 3.1%（6/196 例）、5.1%（10/198 例）および 5.2%（10/193 例）であった。

表 2.7.4.2-1　有害事象の要約：MLD5511S31 試験（観察期）（1/2）

	プラセボ群 (196例)			MLD-55 10 mg 群 (198例)			MLD-55 20 mg 群 (193例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
有害事象	110	(56.1)	171	127	(64.1)	306	126	(65.3)	258
副作用	54	(27.6)	75	94	(47.5)	198	102	(52.8)	188
重度の有害事象	0	(0.0)	0	3	(1.5)	5	2	(1.0)	2
重度の副作用	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.5)	1
死亡に関する有害事象	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
死亡に関する副作用	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
その他の重篤な有害事象[a]	0	(0.0)	0	3	(1.5)	5	3	(1.6)	3
その他の重篤な副作用[a]	0	(0.0)	0	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
重要な有害事象	10	(5.1)	12	18	(9.1)	30	15	(7.8)	16
重要な副作用	8	(4.1)	9	16	(8.1)	25	12	(6.2)	13
投与中止に至った有害事象	7	(3.6)	8	13	(6.6)	22	14	(7.3)	15
投与中止に至った副作用	6	(3.1)	7	10	(5.1)	17	10	(5.2)	11

a：死亡に関する有害事象(副作用)を除いた重篤な有害事象(副作用)を指す

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-3）

表 2.7.4.2-1 有害事象の要約：MLD5511S31 試験（観察期）（2/2）

	対比較 (Fisherの正確検定)		用量反応関係の検討 (CMH検定)[b]
	MLD-55 10 mg 群 vs. プラセボ群	MLD-55 20 mg 群 vs. プラセボ群	
有害事象	p=0.123	p=0.078	p=0.062
副作用	p<0.001	p<0.001	p<0.001
重度の有害事象	p=0.248	p=0.246	p=0.263
重度の副作用	p= -	p=0.496	p=0.218
死亡に関する有害事象	p= -	p= -	p= -
死亡に関する副作用	p= -	p= -	p= -
その他の重篤な有害事象[a]	p=0.248	p=0.121	p=0.126
その他の重篤な副作用[a]	p=1.000	p=0.496	p=0.379
重要な有害事象	p=0.169	p=0.308	p=0.309
重要な副作用	p=0.139	p=0.368	p=0.375
投与中止に至った有害事象	p=0.251	p=0.121	p=0.119
投与中止に至った副作用	p=0.445	p=0.319	p=0.308

a：死亡に関する有害事象(副作用)を除いた重篤な有害事象(副作用)を指す

b：相関統計量に基づくCochran-Mantel-Haenszel検定(rankスコア)

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-3）

2） 長期投与（MLD5511S41 試験）

投与期における有害事象の要約を表 2.7.4.2-2 に示した。

投与期における有害事象の発現率は 82.9%（131/158 例）であり、副作用の発現率は 57.6%（91/158 例）であった。

有害事象のほとんどが軽度または中等度であり、重度の有害事象の発現率は 0.6%（1/158 例）であった。

死亡に関する有害事象は認められなかった。その他の重篤な有害事象の発現率は 1.3%（2/158 例）であった。いずれの事象も因果関係は否定され、回復した（表 2.7.4.2-44）。

重要な有害事象の発現率は 25.9%（41/158 例）であり、重要な副作用の発現率は 17.7%（28/158 例）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 11.4.%（18/158 例）であり、治験薬の投与中止に至った副作用の発現率は 5.7%（9/158 例）であった。

表 2.7.4.2-2 有害事象の要約：MLD5511S41 試験（投与期）

	全体 (158例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数
有害事象	131	(82.9)	451
副作用	91	(57.6)	202
重度の有害事象	1	(0.6)	1
重度の副作用	0	(0.0)	0
死亡に関する有害事象	0	(0.0)	0
死亡に関する副作用	0	(0.0)	0
その他の重篤な有害事象[a]	2	(1.3)	2
その他の重篤な副作用[a]	0	(0.0)	0
重要な有害事象	41	(25.9)	70
重要な副作用	28	(17.7)	49
投与中止に至った有害事象	18	(11.4)	25
投与中止に至った副作用	9	(5.7)	16

a：死亡に関する有害事象(副作用)を除いた重篤な有害事象(副作用)を指す

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-1）

（2） 海外臨床試験

1） 短期投与（99012 試験）

有害事象の要約を表 2.7.4.2-3 に示した。

有害事象の発現率は、プラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ 58.2%（103/177 例）および 75.1%（136/181 例）であり、副作用の発現率は、それぞれ 37.3%（66/177 例）および 55.2%（100/181 例）であった。

いずれの群においても有害事象の多くが軽度または中等度であり、重度の有害事象の発現率はプラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ 5.6%（10/177 例）および 9.9%（18/181 例）であった。また、重度の副作用の発現率は、それぞれ 3.4%（6/177 例）および 6.6%（12/181 例）であった。

重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ 1.7%（3/177 例）および 0.6%（1/181 例）であり、いずれの事象も因果関係は「関連なし」と判断された。

中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ 4.5%（8/177 例）および 8.8%（16/181 例）であり、中止に至った副作用の発現率は、それぞれ 4.0%（7/177 例）および 7.2%（13/181 例）であった。

表 2.7.4.2-3 有害事象の要約：99012 試験

投与群 / 項目	プラセボ群（177 例） 発現例数（%）	MLD-55 群（181 例） 発現例数 (%)
有害事象	103（58.2）	136（75.1）
副作用	66（37.3）	100（55.2）
重度の有害事象	10（5.6）	18（9.9）
重度の副作用	6（3.4）	12（6.6）
重篤な有害事象	3（1.7）	1（0.6）
重篤な副作用	0（0）	0（0）
中止に至った有害事象	8（4.5）	16（8.8）
中止に至った副作用	7（4.0）	13（7.2）

（資料番号 5.3.5.1.2：Panel 29、Table 80、資料番号 5.3.7.1.2：Listing A.2、資料番号 5.3.7.3.2：Listing A.15 より作成）

2） 長期投与

（a） 99270 試験

24 週時（治療期）における有害事象の要約を表 2.7.4.2-4 に示した。

24 週時（治療期）における有害事象の発現率は、プラセボ群で 60.8%（101/166 例）、MLD-55 5 mg 群で 68.9%（115/167 例）、MLD-55 10 mg 群で 72.5%（121/167 例）、MLD-55 20 mg 群で 78.2%（133/170 例）および PAR 群で 79.3%（134/169 例）であった。

重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群で 2.4%（4/166 例）、MLD-55 5 mg 群で 1.2%（2/167 例）、MLD-55 10 mg 群で 1.2%（2/167 例）、MLD-55 20 mg 群で 2.4%（4/170 例）および PAR 群で 1.8%（3/169 例）であった。また、重篤な副作用の発現率は、プラセボ群で 0.6%（1/166 例）、MLD-55 10 mg 群で 0.6%（1/167 例）および MLD-55 20 mg 群で 1.8%（3/170 例）であり、MLD-55 5 mg 群および PAR 群では認められなかった。

中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群で 6.0%（10/166 例）、MLD-55 5 mg 群で 4.8%（8/167 例）、MLD-55 10 mg 群で 9.6%（16/167 例）、MLD-55 20 mg 群で 11.8%（20/170 例）および PAR 群で 13.6%（23/169 例）であり、中止に至った副作用の発現率は、プラセボ群では 4.8%（8/166 例）、MLD-55 5 mg 群では 3.0%（5/167 例）、MLD-55 10 mg 群では 9.0%（15/167 例）、MLD-55 20 mg 群では 10.6%（18/170 例）および PAR 群では 12.4%（21/169 例）であった。

表 2.7.4.2-4 有害事象の要約：99270 試験（治療期）

投与群 / 項目	プラセボ群（166 例）	MLD-55 5 mg 群（167 例）	MLD-55 10 mg 群（167 例）	MLD-55 20 mg 群（170 例）	PAR 群（169 例）
	発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）	発現例数（%）
有害事象	101（60.8）	115（68.9）	121（72.5）	133（78.2）	134（79.3）
副作用 [a]	—	—	—	—	—
重度の有害事象 [a]	—	—	—	—	—
重度の副作用 [a]	—	—	—	—	—
重篤な有害事象	4（2.4）	2（1.2）	2（1.2）	4（2.4）	3（1.8）
重篤な副作用	1（0.6）	0（0）	1（0.6）	3（1.8）	0（0）
中止に至った有害事象	10（6.0）	8（4.8）	16（9.6）	20（11.8）	23（13.6）
中止に至った副作用	8（4.8）	5（3.0）	15（9.0）	18（10.6）	21（12.4）

a：総括報告書では未集計
（資料番号 5.3.5.1.3：Panel 28、資料番号 5.3.7.1.3：Listing II.2、資料番号 5.3.7.3.3：Listing II.239、資料番号 5.3.7.1.3：Listing II.54～Listing II.99 より作成）

（b） 99269 試験

a） 非盲検治療期

有害事象の要約を表 2.7.4.2-5 に示した。

有害事象の発現率は 75.0%（388/517 例）であり、副作用の発現率は 58.2%（301/517 例）であった。

有害事象の多くが軽度または中等度であり、重度の有害事象の発現率は 8.1%（42/517 例）であった。

重篤な有害事象の発現率は 1.2%（6/517 例）であり、重篤な副作用の発現率は 0.4%（2/517 例）であった。

中止に至った有害事象の発現率は 9.3%（48/517 例）であり、中止に至った副作用の発現率は 8.7%（45/517 例）であった。

表 2.7.4.2-5　有害事象の要約：99269 試験（非盲検治療期）

項目	安全性解析対象（517 例） 発現例数（%）
有害事象	388（75.0）
副作用	301（58.2）
重度の有害事象	42（8.1）
重度の副作用	29（5.6）
重篤な有害事象	6（1.2）
重篤な副作用	2（0.4）
中止に至った有害事象	48（9.3）
中止に至った副作用	45（8.7）

（資料番号 5.3.5.1.4：Amendment No.1 Table 4A、資料番号 5.3.7.1.4：Listing A.2、資料番号 5.3.7.3.4：Listing A.19 より作成）

b） 二重盲検治療期

有害事象の要約を表 2.7.4.2-6 に示した。

有害事象の発現率は、プラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ 71.8%（130/181 例）および 62.6%（119/190 例）であり、副作用の発現率は、それぞれ 41.4%（75/181 例）および 30.5%（58/190 例）であった。

いずれの群においても有害事象の多くが軽度または中等度であり、重度の有害事象の発現率はプラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ 10.5%（19/181 例）および 7.4%（14/190 例）であった。また、重度の副作用の発現率は、それぞれ 5.5%（10/181 例）および 2.6%（5/190 例）であった。

重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ 1.7%（3/181 例）および 1.6%（3/190 例）であり、重篤な副作用の発現率は、それぞれ 0.6%（1/181 例）および 0.5%（1/190 例）であった。

中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ 7.2%（13/181 例）および 4.2%（8/190 例）であり、中止に至った副作用の発現率は、それぞれ 5.0%（9/181 例）および 2.6%（5/190 例）であった。

表 2.7.4.2-6 有害事象の要約：99269 試験（二重盲検治療期）

投与群 / 項目	プラセボ群（181 例） 発現例数（%）	MLD-55 群（190 例） 発現例数（%）
有害事象	130 (71.8)	119 (62.6)
副作用	75 (41.4)	58 (30.5)
重度の有害事象	19 (10.5)	14 (7.4)
重度の副作用	10 (5.5)	5 (2.6)
重篤な有害事象	3 (1.7)	3 (1.6)
重篤な副作用	1 (0.6)	1 (0.5)
中止に至った有害事象	13 (7.2)	8 (4.2)
中止に至った副作用	9 (5.0)	5 (2.6)

（資料番号 5.3.5.1.4：Panel 37、Table 125、Table 126、資料番号 5.3.7.1.4：Listing A.2、資料番号 5.3.7.3.4：Listing A.19 より作成）

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 発現率

比較的よく見られる有害事象および副作用の発現率について、国内臨床試験（MLD5511S31 試験、MLD5511S41 試験）および海外臨床試験（99012 試験、99270 試験、99269 試験）を用いて検討を行った。

（1） 国内臨床試験

1） 短期投与（MLD5511S31 試験）

観察期において、いずれかの群で発現率が 2%以上の有害事象を表 2.7.4.2-7 に、いずれかの群で発現率が 2%以上の副作用を表 2.7.4.2-8 に示した。

観察期において発現率が 10%以上の有害事象は、プラセボ群で鼻咽頭炎、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で傾眠、鼻咽頭炎および悪心であった。また、発現率が 10%以上の副作用は、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で傾眠および悪心であり、プラセボ群では認められなかった。

発現率がプラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群で統計学的に有意に高値であった有害事象は、傾眠、悪心、射精障害、下痢および浮動性めまい（Fisher の正確検定、p=0.007、p=0.008、p=0.029、p=0.004 および p=0.037）であった。また、発現率がプラセボ群に比し MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意に高値であった有害事象は傾眠、悪心、倦怠感、浮動性めまい、食欲減退および多汗症（Fisher の正確検定、p<0.001、p=0.002、p=0.035、p=0.019、p=0.029 および p=0.029）であった。また、傾眠、悪心、腹部不快感、倦怠感、浮動性めまい、食欲減退および多汗症の有害事象の発現率において、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な用量反応関係が認められた［相関統計量に基づく CMH 検定（rank スコア）、p<0.001、p=0.003、p=0.042、p=0.032、p=0.032、p=0.037 および p=0.011］。

発現率がプラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群で統計学的に有意に高値であった副作用は傾眠、悪心、射精障害、下痢および浮動性めまい（Fisher の正確検定、p=0.002、p＜0.001、p=0.029、p=0.004 および p=0.037）であった。また、発現率がプラセボ群に比し MLD-55 20 mg 群で統

計学的に有意に高値であった副作用は傾眠、悪心、倦怠感、浮動性めまい、食欲減退および多汗症（Fisher の正確検定、p<0.001、p<0.001、p=0.035、p=0.036、p=0.029 および p=0.029）であった。また、傾眠、悪心、腹部不快感、倦怠感、食欲減退および多汗症の副作用の発現率において、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な用量反応関係が認められた［相関統計量に基づく CMH 検定（rank スコア）、p<0.001、p<0.001、p=0.032、p=0.028、p=0.037 および p=0.011］。

表 2.7.4.2-7　いずれかの群で 2%以上発現した有害事象の集計：MLD5511S31 試験（観察期）（1/2）

PT(基本語)	有害事象								
	プラセボ群 (196例) (男/女：87/109例)			MLD-55 10 mg 群 (198例) (男/女：86/112例)			MLD-55 20 mg 群 (193例) (男/女：87/106例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	110	(56.1)	171	127	(64.1)	306	126	(65.3)	258
傾眠	17	(8.7)	18	36	(18.2)	36	43	(22.3)	43
鼻咽頭炎	35	(17.9)	38	33	(16.7)	40	32	(16.6)	34
悪心	12	(6.1)	12	29	(14.6)	30	31	(16.1)	35
腹部不快感	4	(2.0)	4	4	(2.0)	4	11	(5.7)	11
頭痛	15	(7.7)	17	10	(5.1)	10	9	(4.7)	11
倦怠感	2	(1.0)	2	6	(3.0)	6	9	(4.7)	9
浮動性めまい	1	(0.5)	1	8	(4.0)	8	8	(4.1)	8
食欲減退	0			4	(2.0)	4	5	(2.6)	5
多汗症	0			1	(0.5)	1	5	(2.6)	5
射精障害[a]	0			5	(5.8)	5	2	(2.3)	2
口渇	4	(2.0)	4	6	(3.0)	6	4	(2.1)	4
不眠症	2	(1.0)	2	5	(2.5)	5	4	(2.1)	4
嘔吐	1	(0.5)	1	2	(1.0)	2	4	(2.1)	4
下痢	0			9	(4.5)	11	3	(1.6)	3
上腹部痛	2	(1.0)	3	6	(3.0)	6	3	(1.6)	3
便秘	0			5	(2.5)	5	3	(1.6)	3
背部痛	5	(2.6)	5	2	(1.0)	2	1	(0.5)	1

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-8）

表 2.7.4.2-7 いずれかの群で 2%以上発現した有害事象の集計：MLD5511S31 試験（観察期）（2/2）

PT(基本語)	有害事象		
	対比較 (Fisherの正確検定)		用量反応関係の検討 (CMH検定)[b]
	MLD-55 10 mg 群 vs. プラセボ群	MLD-55 20 mg 群 vs. プラセボ群	
全体	p=0.123	p=0.078	p=0.062
傾眠	p=0.007	p<0.001	p<0.001
鼻咽頭炎	p=0.791	p=0.789	p=0.737
悪心	p=0.008	p=0.002	p=0.003
腹部不快感	p=1.000	p=0.069	p=0.042
頭痛	p=0.309	p=0.292	p=0.206
倦怠感	p=0.284	p=0.035	p=0.032
浮動性めまい	p=0.037	p=0.019	p=0.032
食欲減退	p=0.123	p=0.029	p=0.037
多汗症	p=1.000	p=0.029	p=0.011
射精障害[a]	p=0.029	p=0.497	p=0.350
口渇	p=0.751	p=1.000	p=0.980
不眠症	p=0.449	p=0.446	p=0.441
嘔吐	p=1.000	p=0.213	p=0.157
下痢	p=0.004	p=0.121	p=0.270
上腹部痛	p=0.284	p=0.683	p=0.691
便秘	p=0.061	p=0.121	p=0.183
背部痛	p=0.283	p=0.215	p=0.083

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

b：相関統計量に基づくCochran-Mantel-Haenszel検定(rankスコア)

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-8）

表 2.7.4.2-8　いずれかの群で 2%以上発現した副作用の集計：MLD5511S31 試験（観察期）（1/2）

PT(基本語)	副作用								
	プラセボ群 (196例) (男/女：87/109例)			MLD-55 10 mg 群 (198例) (男/女：86/112例)			MLD-55 20 mg 群 (193例) (男/女：87/106例)		
	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
全体	54	(27.6)	75	94	(47.5)	198	102	(52.8)	188
傾眠	15	(7.7)	16	36	(18.2)	36	42	(21.8)	42
悪心	7	(3.6)	7	27	(13.6)	28	30	(15.5)	33
腹部不快感	3	(1.5)	3	4	(2.0)	4	10	(5.2)	10
倦怠感	2	(1.0)	2	5	(2.5)	5	9	(4.7)	9
頭痛	10	(5.1)	12	9	(4.5)	9	8	(4.1)	10
浮動性めまい	1	(0.5)	1	8	(4.0)	8	7	(3.6)	7
食欲減退	0			4	(2.0)	4	5	(2.6)	5
多汗症	0			1	(0.5)	1	5	(2.6)	5
射精障害[a]	0			5	(5.8)	5	2	(2.3)	2
口渇	4	(2.0)	4	6	(3.0)	6	4	(2.1)	4
不眠症	2	(1.0)	2	4	(2.0)	4	4	(2.1)	4
下痢	0			9	(4.5)	9	2	(1.0)	2
便秘	0			5	(2.5)	5	2	(1.0)	2

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-9）

表 2.7.4.2-8 いずれかの群で 2%以上発現した副作用の集計：MLD5511S31 試験（観察期）（2/2）

PT(基本語)	副作用		
	対比較 (Fisherの正確検定)		用量反応関係の検討 (CMH検定)[b]
	MLD-55 10 mg 群 vs. プラセボ群	MLD-55 20 mg 群 vs. プラセボ群	
全体	p<0.001	p<0.001	p<0.001
傾眠	p=0.002	p<0.001	p<0.001
悪心	p<0.001	p<0.001	p<0.001
腹部不快感	p=1.000	p=0.052	p=0.032
倦怠感	p=0.449	p=0.035	p=0.028
頭痛	p=0.819	p=0.810	p=0.652
浮動性めまい	p=0.037	p=0.036	p=0.058
食欲減退	p=0.123	p=0.029	p=0.037
多汗症	p=1.000	p=0.029	p=0.011
射精障害[a]	p=0.029	p=0.497	p=0.350
口渇	p=0.751	p=1.000	p=0.980
不眠症	p=0.685	p=0.446	p=0.421
下痢	p=0.004	p=0.246	p=0.438
便秘	p=0.061	p=0.246	p=0.340

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

b：相関統計量に基づくCochran-Mantel-Haenszel検定(rankスコア)

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-9）

2） 長期投与（MLD5511S41 試験）

投与期において、発現率が 2%以上の有害事象を表 2.7.4.2-9 に、発現率が 2%以上の副作用を表 2.7.4.2-10 に示した。

投与期において発現率が 10%以上の有害事象は、鼻咽頭炎、傾眠および悪心であり、発現率が 10%以上の副作用は、傾眠および悪心であった。

表 2.7.4.2-9 2%以上発現した有害事象の集計：MLD5511S41 試験（投与期）

PT(基本語)	有害事象 全体 (158例) (男/女：79/79例) 発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	131	(82.9)	451
鼻咽頭炎	50	(31.6)	78
傾眠	39	(24.7)	43
悪心	34	(21.5)	43
頭痛	13	(8.2)	22
上腹部痛	11	(7.0)	16
下痢	10	(6.3)	12
腹部不快感	8	(5.1)	11
インフルエンザ	8	(5.1)	8
不眠症	8	(5.1)	8
倦怠感	8	(5.1)	9
口渇	7	(4.4)	8
気管支炎	6	(3.8)	7
齲歯	6	(3.8)	7
射精障害[a]	3	(3.8)	3
口腔咽頭痛	6	(3.8)	7
うつ病	5	(3.2)	5
咽頭炎	5	(3.2)	5
異常感	4	(2.5)	4
初期不眠症	4	(2.5)	4

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-7）

表 2.7.4.2-10　2%以上発現した副作用の集計：MLD5511S41 試験（投与期）

PT(基本語)	副作用 全体 (158例) (男/女：79/79例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	91	(57.6)	202
傾眠	39	(24.7)	43
悪心	30	(19.0)	34
頭痛	8	(5.1)	10
倦怠感	8	(5.1)	9
下痢	7	(4.4)	7
腹部不快感	6	(3.8)	7
上腹部痛	6	(3.8)	8
射精障害[a]	3	(3.8)	3
口渇	6	(3.8)	7
初期不眠症	4	(2.5)	4
不眠症	4	(2.5)	4

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-8）

（2） 海外臨床試験

1） 短期投与（99012 試験）

いずれかの群で発現率が 2%以上の有害事象を表 2.7.4.2-11 に、いずれかの群で発現率が 2%以上の副作用を表 2.7.4.2-12 に示した。

発現率が 10%以上の有害事象は、プラセボ群で頭痛、悪心、MLD-55 群で頭痛、悪心および疲労であった。また、発現率が 10%以上の副作用は、プラセボ群で頭痛、悪心、MLD-55 群で頭痛、悪心および疲労であった。

発現率がプラセボ群に比し MLD-55 群で 10%以上高値であった有害事象は認められなかった。発現率がプラセボ群に比し MLD-55 群で 10%以上高値であった副作用は悪心であった。

表 2.7.4.2-11 いずれかの群で 2%以上発現した有害事象の集計：99012 試験

PT(基本語)[a]	プラセボ群 (177例)			MLD-55群 (181例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
頭痛	45	25.4	68	45	24.9	64
悪心	21	11.9	24	39	21.5	46
疲労	14	7.9	15	23	12.7	28
下痢	8	4.5	11	17	9.4	20
不眠症	9	5.1	10	16	8.8	18
傾眠	7	4.0	7	13	7.2	15
浮動性めまい	9	5.1	9	12	6.6	13
鼻咽頭炎	9	5.1	11	12	6.6	13
射精遅延[b]	0	0.0	0	6	5.9	7
多汗症	2	1.1	3	9	5.0	10
インフルエンザ	9	5.1	10	8	4.4	9
リビドー減退	1	0.6	1	8	4.4	9
背部痛	5	2.8	7	7	3.9	7
口内乾燥	3	1.7	3	7	3.9	8
消化不良	2	1.1	2	6	3.3	7
あくび	0	0.0	0	6	3.3	6
勃起不全[b]	0	0.0	0	3	3.0	4
嘔吐	3	1.7	3	5	2.8	5
咽喉頭疼痛	4	2.3	5	4	2.2	5
性機能不全	1	0.6	1	4	2.2	4
振戦	4	2.3	5	3	1.7	3
上気道感染	5	2.8	5	2	1.1	2
上腹部痛	4	2.3	5	1	0.6	1
月経困難症[c]	2	2.4	2	0	0.0	0

a： MedDRA/J V11.0

b： 男性被験者対象（プラセボ群94例、MLD-55群101例）

c： 女性被験者対象（プラセボ群83例、MLD-55群80例）

（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99012 試験）Table 1 より作成）

表 2.7.4.2-12　いずれかの群で 2%以上発現した副作用の集計：99012 試験

PT(基本語)[a]	プラセボ群 (177例)			MLD-55群 (181例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
頭痛	34	19.2	53	41	22.7	47
悪心	19	10.7	22	38	21.0	44
疲労	11	6.2	12	23	12.7	28
不眠症	7	4.0	7	16	8.8	18
下痢	6	3.4	9	15	8.3	17
傾眠	7	4.0	7	13	7.2	15
浮動性めまい	6	3.4	6	12	6.6	13
射精遅延[b]	0	0.0	0	6	5.9	7
多汗症	2	1.1	3	9	5.0	10
リビドー減退	1	0.6	1	8	4.4	9
口内乾燥	3	1.7	3	7	3.9	8
消化不良	0	0.0	0	6	3.3	7
あくび	0	0.0	0	6	3.3	6
勃起不全[b]	0	0.0	0	3	3.0	4
性機能不全	1	0.6	1	4	2.2	4
振戦	4	2.3	5	3	1.7	3

a： MedDRA/J V11.0

b： 男性被験者対象（プラセボ群94例、MLD-55群101例）

（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99012 試験）Table 1 より作成）

2） 長期投与

（a） 99270 試験

24 週時（治療期）において、いずれかの群で発現率が 2%以上の有害事象を表 2.7.4.2-13 に、いずれかの群で発現率が 2%以上の副作用を表 2.7.4.2-14 に示した。

発現率が 10%以上の有害事象は、プラセボ群で頭痛、悪心、MLD-55 5 mg 群で悪心、頭痛、疲労、MLD-55 10 mg 群で悪心、頭痛、疲労、鼻咽頭炎、多汗症、MLD-55 20 mg 群で悪心、頭痛、疲労、鼻咽頭炎、多汗症、下痢、PAR 群で悪心、疲労、頭痛、多汗症および浮動性めまいであった。また、発現率が 10%以上の副作用は、MLD-55 5 mg 群で悪心、頭痛、疲労、MLD-55 10 mg 群で悪心、頭痛、疲労、多汗症、MLD-55 20 mg 群で悪心、頭痛、疲労、多汗症、PAR 群で悪心、疲労、頭痛、多汗症および浮動性めまいであり、プラセボ群では認められなかった。

発現率がプラセボ群に比し 10%以上高値であった有害事象は、MLD-55 5 mg 群および MLD-55 20 mg 群で悪心、頭痛、PAR 群で悪心および多汗症であり、MLD-55 10 mg 群では認められなかった。発現率がプラセボ群に比し 10%以上高値であった副作用は、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で悪心、PAR 群で悪心および多汗症であり、MLD-55 5 mg 群では認められなかった。

表 2.7.4.2-13 いずれかの群で 2%以上発現した有害事象の集計：99270 試験（治療期）（1/3）

PT(基本語)[a]	プラセボ群 (166例)			MLD-55 5 mg群 (167例)			MLD-55 10 mg群 (167例)			MLD-55 20 mg群 (170例)			PAR群 (169例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
悪心	17	10.2	18	34	20.4	37	33	19.8	38	49	28.8	53	49	29.0	54
頭痛	22	13.3	50	31	18.6	59	32	19.2	51	38	22.4	48	25	14.8	43
疲労	14	8.4	17	19	11.4	21	20	12.0	25	23	13.5	27	30	17.8	33
鼻咽頭炎	11	6.6	12	7	4.2	10	18	10.8	19	21	12.4	32	12	7.1	14
多汗症	3	1.8	3	9	5.4	9	18	10.8	18	19	11.2	20	20	11.8	20
下痢	8	4.8	8	14	8.4	16	9	5.4	11	19	11.2	21	7	4.1	7
浮動性めまい	9	5.4	11	7	4.2	7	10	6.0	10	15	8.8	15	19	11.2	23
あくび	0	0.0	0	2	1.2	2	3	1.8	3	14	8.2	15	6	3.6	6
体重増加	4	2.4	4	11	6.6	12	6	3.6	6	13	7.6	13	11	6.5	12
傾眠	2	1.2	2	7	4.2	7	15	9.0	16	11	6.5	12	9	5.3	9
射精遅延[b]	1	1.2	1	1	1.2	1	3	4.2	3	5	6.3	5	6	7.7	6
リビドー減退	2	1.2	2	4	2.4	4	4	2.4	4	10	5.9	10	14	8.3	14
射精不能[b]	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.4	1	4	5.0	4	2	2.6	2
不眠症	12	7.2	13	12	7.2	13	13	7.8	15	8	4.7	8	10	5.9	15
口内乾燥	11	6.6	11	7	4.2	7	7	4.2	8	8	4.7	8	14	8.3	15
勃起不全[b]	2	2.5	2	0	0.0	0	4	5.6	5	3	3.8	3	4	5.1	4
不安	5	3.0	5	8	4.8	9	5	3.0	5	6	3.5	6	5	3.0	5
咽喉頭疼痛	5	3.0	6	3	1.8	3	3	1.8	3	6	3.5	7	5	3.0	5
注意力障害	3	1.8	4	2	1.2	2	3	1.8	3	6	3.5	9	3	1.8	3

a： MedDRA/J V11.0

b： 男性被験者対象（プラセボ群81例、MLD-55 5 mg群84例、MLD-55 10 mg群71例、MLD-55 20 mg群80例、PAR群78例）

c： 女性被験者対象（プラセボ群85例、MLD-55 5 mg群83例、MLD-55 10 mg群96例、MLD-55 20 mg群90例、PAR群91例）

（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99270 試験）Table1 より作成）

表 2.7.4.2-13　いずれかの群で 2%以上発現した有害事象の集計：99270 試験（治療期）（2/3）

PT(基本語)[a]	プラセボ群 (166例)			MLD-55 5 mg群 (167例)			MLD-55 10 mg群 (167例)			MLD-55 20 mg群 (170例)			PAR群 (169例)		
	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
睡眠障害	3	1.8	3	2	1.2	2	2	1.2	2	6	3.5	6	3	1.8	3
パニック発作	6	3.6	6	1	0.6	1	1	0.6	1	6	3.5	6	0	0.0	0
食欲減退	1	0.6	1	3	1.8	3	5	3.0	5	5	2.9	5	4	2.4	4
嗜眠	1	0.6	2	1	0.6	1	2	1.2	3	5	2.9	5	5	3.0	5
無オルガスム症	0	0.0	0	2	1.2	2	1	0.6	1	5	2.9	5	3	1.8	3
回転性めまい	1	0.6	1	1	0.6	1	4	2.4	4	4	2.4	4	4	2.4	4
食欲不振	0	0.0	0	0	0.0	0	4	2.4	4	4	2.4	4	2	1.2	2
嘔吐	2	1.2	2	4	2.4	4	3	1.8	3	4	2.4	4	3	1.8	3
動悸	3	1.8	3	2	1.2	2	3	1.8	5	4	2.4	4	4	2.4	5
振戦	1	0.6	1	1	0.6	1	1	0.6	1	4	2.4	5	6	3.6	6
片頭痛	1	0.6	1	0	0.0	0	1	0.6	3	4	2.4	4	3	1.8	6
胃腸炎	0	0.0	0	2	1.2	3	0	0.0	0	4	2.4	4	1	0.6	1
うつ病	5	3.0	5	4	2.4	5	5	3.0	5	3	1.8	3	3	1.8	3
咳嗽	0	0.0	0	3	1.8	4	5	3.0	6	3	1.8	3	2	1.2	2
異常な夢	4	2.4	5	2	1.2	2	3	1.8	3	3	1.8	3	4	2.4	4
鎮静	1	0.6	1	1	0.6	1	3	1.8	3	3	1.8	4	5	3.0	5
落ち着きのなさ	0	0.0	0	4	2.4	4	1	0.6	3	3	1.8	3	2	1.2	2
消化不良	3	1.8	3	1	0.6	1	0	0.0	0	3	1.8	3	4	2.4	4
背部痛	0	0.0	0	4	2.4	4	4	2.4	5	2	1.2	2	5	3.0	5
上気道感染	6	3.6	6	5	3.0	5	3	1.8	3	2	1.2	2	4	2.4	4
鼻炎	4	2.4	4	2	1.2	3	2	1.2	2	2	1.2	2	2	1.2	2

a：MedDRA/J V11.0

b：男性被験者対象（プラセボ群81例、MLD-55 5 mg群84例、MLD-55 10 mg群71例、MLD-55 20 mg群80例、PAR群78例）

c：女性被験者対象（プラセボ群85例、MLD-55 5 mg群83例、MLD-55 10 mg群96例、MLD-55 20 mg群90例、PAR群91例）

（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99270 試験）Table1 より作成）

表 2.7.4.2-13　いずれかの群で 2%以上発現した有害事象の集計：99270 試験（治療期）（3/3）

PT(基本語)[a]	プラセボ群 (166例)			MLD-55 5 mg群 (167例)			MLD-55 10 mg群 (167例)			MLD-55 20 mg群 (170例)			PAR群 (169例)		
	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
便秘	1	0.6	1	1	0.6	1	2	1.2	2	2	1.2	2	10	5.9	11
上腹部痛	2	1.2	2	1	0.6	1	1	0.6	1	2	1.2	2	5	3.0	5
発熱	0	0.0	0	2	1.2	2	0	0.0	0	2	1.2	2	5	3.0	5
妊娠[c]	0	0.0	0	2	2.4	2	0	0.0	0	1	1.1	1	0	0.0	0
インフルエンザ	4	2.4	5	5	3.0	5	5	3.0	5	1	0.6	1	5	3.0	6
体重減少	3	1.8	3	1	0.6	1	4	2.4	4	1	0.6	1	4	2.4	4
寝汗	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.6	1	4	2.4	4
射精障害[b]	0	0.0	0	0	0.0	0	2	2.8	2	0	0.0	0	3	3.8	3
月経困難症[c]	1	1.2	1	1	1.2	1	0	0.0	0	0	0.0	0	2	2.2	2

a： MedDRA/J V11.0

b： 男性被験者対象（プラセボ群81例、MLD-55 5 mg群84例、MLD-55 10 mg群71例、MLD-55 20 mg群80例、PAR群78例）

c： 女性被験者対象（プラセボ群85例、MLD-55 5 mg群83例、MLD-55 10 mg群96例、MLD-55 20 mg群90例、PAR群91例）

（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99270 試験）Table1 より作成）

表 2.7.4.2-14　いずれかの群で 2%以上発現した副作用の集計：99270 試験（治療期）（1/2）

PT(基本語)[a]	プラセボ群 (166例)			MLD-55 5 mg群 (167例)			MLD-55 10 mg群 (167例)			MLD-55 20 mg群 (170例)			PAR群 (169例)		
	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
悪心	14	8.4	15	28	16.8	31	33	19.8	38	48	28.2	52	46	27.2	50
頭痛	16	9.6	25	21	12.6	36	28	16.8	39	33	19.4	37	20	11.8	32
疲労	13	7.8	15	19	11.4	21	18	10.8	23	21	12.4	25	27	16.0	30
多汗症	3	1.8	3	9	5.4	9	17	10.2	17	18	10.6	19	20	11.8	20
浮動性めまい	8	4.8	9	6	3.6	6	10	6.0	10	15	8.8	15	18	10.7	22
あくび	0	0.0	0	2	1.2	2	3	1.8	3	14	8.2	15	6	3.6	6
下痢	5	3.0	5	11	6.6	13	9	5.4	11	13	7.6	15	5	3.0	5
体重増加	3	1.8	3	10	6.0	11	5	3.0	5	13	7.6	13	10	5.9	11
傾眠	2	1.2	2	7	4.2	7	15	9.0	16	11	6.5	12	9	5.3	9
射精遅延[b]	1	1.2	1	1	1.2	1	3	4.2	3	5	6.3	5	6	7.7	6
リビドー減退	2	1.2	2	4	2.4	4	4	2.4	4	10	5.9	10	14	8.3	14
射精不能[b]	0	0.0	0	0	0.0	0	1	1.4	1	4	5.0	4	2	2.6	2
不眠症	10	6.0	11	12	7.2	13	10	6.0	11	8	4.7	8	10	5.9	14
口内乾燥	11	6.6	11	7	4.2	7	7	4.2	8	8	4.7	8	13	7.7	14
勃起不全[b]	2	2.5	2	0	0.0	0	4	5.6	5	3	3.8	3	4	5.1	4
不安	3	1.8	3	6	3.6	6	4	2.4	4	6	3.5	6	4	2.4	4
注意力障害	2	1.2	3	2	1.2	2	2	1.2	2	6	3.5	8	2	1.2	2
食欲減退	1	0.6	1	3	1.8	3	5	3.0	5	5	2.9	5	4	2.4	4
睡眠障害	3	1.8	3	2	1.2	2	2	1.2	2	5	2.9	5	3	1.8	3

a： MedDRA/J V11.0

b： 男性被験者対象（プラセボ群81例、MLD-55 5 mg群84例、MLD-55 10 mg群71例、MLD-55 20 mg群80例、PAR群78例）

（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99270 試験）Table1 より作成）

表 2.7.4.2-14 いずれかの群で 2%以上発現した副作用の集計：99270 試験（治療期）（2/2）

PT(基本語)[a]	プラセボ群 (166例)			MLD-55 5 mg群 (167例)			MLD-55 10 mg群 (167例)			MLD-55 20 mg群 (170例)			PAR群 (169例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
無オルガスム症	0	0.0	0	2	1.2	2	1	0.6	1	5	2.9	5	3	1.8	3
パニック発作	3	1.8	3	0	0.0	0	0	0.0	0	5	2.9	5	0	0.0	0
食欲不振	0	0.0	0	0	0.0	0	4	2.4	4	4	2.4	4	1	0.6	1
回転性めまい	1	0.6	1	1	0.6	1	3	1.8	3	4	2.4	4	3	1.8	3
嗜眠	1	0.6	2	1	0.6	1	2	1.2	3	4	2.4	4	5	3.0	5
振戦	1	0.6	1	1	0.6	1	1	0.6	1	4	2.4	5	6	3.6	6
動悸	3	1.8	3	2	1.2	2	3	1.8	5	3	1.8	3	4	2.4	5
鎮静	1	0.6	1	1	0.6	1	3	1.8	3	3	1.8	4	5	3.0	5
異常な夢	4	2.4	5	2	1.2	2	2	1.2	2	3	1.8	3	4	2.4	4
落ち着きのなさ	0	0.0	0	4	2.4	4	1	0.6	3	3	1.8	3	2	1.2	2
便秘	0	0.0	0	1	0.6	1	2	1.2	2	2	1.2	2	9	5.3	10
射精障害[b]	0	0.0	0	0	0.0	0	2	2.8	2	0	0.0	0	3	3.8	3

a： MedDRA/J V11.0

b： 男性被験者対象（プラセボ群81例、MLD-55 5 mg群84例、MLD-55 10 mg群71例、MLD-55 20 mg群80例、PAR群78例）

（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99270 試験）Table1 より作成）

（b） 99269 試験

本試験は再燃予防試験であり、非盲検治療期においていずれの被験者も MLD-55 を投与された後、二重盲検治療期においてプラセボまたは MLD-55 を投与された。

a） 非盲検治療期

発現率が 2%以上の有害事象を表 2.7.4.2-15 に、発現率が 2%以上の副作用を表 2.7.4.2-16 に示した。

発現率が 10%以上の有害事象は、悪心、頭痛および疲労であり、発現率が 10%以上の副作用は、悪心、疲労および頭痛であった。

表 2.7.4.2-15 2%以上発現した有害事象の集計：99269 試験（非盲検治療期）

PT(基本語)[a]	MLD-55群 (517例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数
悪心	113	21.9	119
頭痛	108	20.9	187
疲労	95	18.4	107
多汗症	46	8.9	51
浮動性めまい	38	7.4	42
口内乾燥	37	7.2	41
不眠症	35	6.8	37
下痢	34	6.6	40
傾眠	31	6.0	34
インフルエンザ	26	5.0	30
鼻咽頭炎	23	4.4	25
リビドー減退	20	3.9	21
射精遅延[b]	8	2.9	8
振戦	13	2.5	13
勃起不全[b]	7	2.5	7
背部痛	12	2.3	14
便秘	11	2.1	13
あくび	11	2.1	12
回転性めまい	11	2.1	11

a： MedDRA/J V11.0

b： 男性被験者対象（275例）

（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99269 試験）Table 1 より作成）

表 2.7.4.2-16　2%以上発現した副作用の集計：99269 試験（非盲検治療期）

PT(基本語)[a]	MLD-55群 (517例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数
悪心	110	21.3	116
疲労	91	17.6	102
頭痛	86	16.6	123
多汗症	43	8.3	47
口内乾燥	37	7.2	41
浮動性めまい	37	7.2	40
傾眠	30	5.8	33
下痢	28	5.4	31
不眠症	24	4.6	25
リビドー減退	20	3.9	21
射精遅延[b]	8	2.9	8
勃起不全[b]	7	2.5	7
振戦	12	2.3	12
あくび	11	2.1	12

a： MedDRA/J V11.0

b： 男性被験者対象（275例）

（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99269 試験）Table 1 より作成）

b） 二重盲検治療期

いずれかの群で発現率が 2%以上の有害事象を表 2.7.4.2-17 に、いずれかの群で発現率が 2%以上の副作用を表 2.7.4.2-18 に示した。

発現率が 10%以上の有害事象は、プラセボ群で浮動性めまい、頭痛、多汗症および MLD-55 群で頭痛であった。発現率が 10%以上の副作用は、プラセボ群で浮動性めまいであり、MLD-55 群では認められなかった。

発現率がプラセボ群に比し MLD-55 群で 10%以上高値であった有害事象および副作用は認められなかった。発現率が MLD-55 群に比しプラセボ群で 10%以上高値であった有害事象および副作用は、浮動性めまいであった。浮動性めまいの有害事象について、二重盲検治療期 7 日以内の発現率はプラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ 17.1%（31/181 例）および 1.1%（2/190 例）、二重盲検治療期 7 日超の発現率は、それぞれ 1.7%（3/181 例）および 3.7%（7/190 例）であった（資料番号 5.3.5.1.4：10.2 項）。

表 2.7.4.2-17 いずれかの群で 2%以上発現した有害事象の集計：99269 試験（二重盲検治療期）

PT(基本語)[a]	プラセボ群 (181例)			MLD-55群 (190例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
頭痛	27	14.9	48	32	16.8	74
疲労	14	7.7	16	14	7.4	16
インフルエンザ	9	5.0	10	14	7.4	18
鼻咽頭炎	7	3.9	9	11	5.8	11
多汗症	19	10.5	19	10	5.3	10
下痢	7	3.9	8	9	4.7	9
体重増加	7	3.9	7	8	4.2	8
不眠症	15	8.3	15	6	3.2	6
浮動性めまい	33	18.2	34	5	2.6	8
悪心	13	7.2	14	5	2.6	5
気管支炎	5	2.8	5	4	2.1	4
胃腸炎	2	1.1	2	4	2.1	4
背部痛	2	1.1	2	4	2.1	4
上気道感染	1	0.6	1	4	2.1	6
歯膿瘍	0	0.0	0	4	2.1	4
無力症	0	0.0	0	4	2.1	4
悪夢	8	4.4	8	3	1.6	3
易刺激性	13	7.2	13	2	1.1	2
異常な夢	7	3.9	7	2	1.1	2
不安	7	3.9	7	2	1.1	2
回転性めまい	6	3.3	7	2	1.1	2
副鼻腔炎	5	2.8	5	2	1.1	3
頚部痛	5	2.8	5	2	1.1	2
関節痛	4	2.2	5	2	1.1	2
咽喉頭疼痛	4	2.2	4	2	1.1	2
激越	8	4.4	8	1	0.5	1
注意力障害	7	3.9	8	1	0.5	1
現実感消失	7	3.9	7	1	0.5	1
怒り	5	2.8	5	1	0.5	1
筋痛	4	2.2	5	1	0.5	1
霧視	4	2.2	4	1	0.5	2
気分動揺	7	3.9	8	0	0.0	0
眼痛	5	2.8	5	0	0.0	0
アレルギー性鼻炎	4	2.2	4	0	0.0	0

a： MedDRA/J V11.0

（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99269 試験）Table 1 より作成）

表 2.7.4.2-18　いずれかの群で 2%以上発現した副作用一覧 : 99269 試験（二重盲検治療期）

PT(基本語)[a]	プラセボ群 (181例)			MLD-55群 (190例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
頭痛	10	5.5	19	16	8.4	24
疲労	12	6.6	13	11	5.8	11
多汗症	17	9.4	17	9	4.7	9
体重増加	6	3.3	6	7	3.7	7
浮動性めまい	31	17.1	32	4	2.1	5
不眠症	12	6.6	12	4	2.1	4
悪心	10	5.5	10	4	2.1	4
下痢	4	2.2	4	4	2.1	4
易刺激性	12	6.6	12	2	1.1	2
回転性めまい	6	3.3	7	2	1.1	2
異常な夢	5	2.8	5	2	1.1	2
悪夢	5	2.8	5	2	1.1	2
不安	6	3.3	6	1	0.5	1
怒り	5	2.8	5	1	0.5	1
現実感消失	5	2.8	5	1	0.5	1
激越	7	3.9	7	0	0.0	0
気分動揺	6	3.3	7	0	0.0	0
注意力障害	5	2.8	6	0	0.0	0

a : MedDRA/J V11.0

（資料番号 5.3.5.3.2：承認申請用海外臨床試験解析（99269 試験）Table 1 より作成）

2.7.4.2.1.1.2 重症度別、転帰別

有害事象および副作用の重症度および転帰について、国内臨床試験（MLD5511S31 試験、MLD5511S41 試験）を用いて検討を行った。

（1） 国内臨床試験

1） MLD5511S31 試験

観察期において比較的よく見られる有害事象を、重症度別および転帰別に表 2.7.4.2-19 に示した。また、観察期において比較的よく見られる副作用を、重症度別および転帰別に表 2.7.4.2-20 に示した。

比較的よく見られる有害事象のうち、重度の事象は認められず、いずれの事象も軽度または中等度であった。

表 2.7.4.2-19 比較的よく見られる有害事象の重症度別および転帰別の集計
：MLD5511S31 試験（観察期）（1/3）

PT(基本語)	有害事象													
	プラセボ群 (196例) (男/女：87/109例)												転帰	
	重症度												回復	未回復
	軽度			中等度			重度			全体				
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	件数	件数
全体	101	(51.5)	156	13	(6.6)	15	0			110	(56.1)	171	149	22
傾眠	17	(8.7)	18	0			0			17	(8.7)	18	17	1
鼻咽頭炎	34	(17.3)	37	1	(0.5)	1	0			35	(17.9)	38	38	0
悪心	11	(5.6)	11	1	(0.5)	1	0			12	(6.1)	12	12	0
腹部不快感	4	(2.0)	4	0			0			4	(2.0)	4	4	0
頭痛	15	(7.7)	17	0			0			15	(7.7)	17	17	0
倦怠感	2	(1.0)	2	0			0			2	(1.0)	2	2	0
浮動性めまい	1	(0.5)	1	0			0			1	(0.5)	1	1	0
食欲減退	0			0			0			0			0	0
多汗症	0			0			0			0			0	0
射精障害[a]	0			0			0			0			0	0
口渇	4	(2.0)	4	0			0			4	(2.0)	4	4	0
不眠症	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1	0			2	(1.0)	2	1	1
嘔吐	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.5)	1	1	0
下痢	0			0			0			0			0	0
上腹部痛	2	(1.0)	3	0			0			2	(1.0)	3	3	0
便秘	0			0			0			0			0	0
背部痛	4	(2.0)	4	1	(0.5)	1	0			5	(2.6)	5	4	1

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-12）

表 2.7.4.2-19 比較的よく見られる有害事象の重症度別および転帰別の集計
：MLD5511S31 試験（観察期）（2/3）

PT(基本語)	有害事象 MLD-55 10 mg 群 (198例) (男/女：86/112例)													
	重症度												転帰	
	軽度			中等度			重度			全体			回復	未回復
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	件数	件数
全体	123	(62.1)	282	15	(7.6)	19	3	(1.5)	5	127	(64.1)	306	290	16
傾眠	34	(17.2)	34	2	(1.0)	2	0			36	(18.2)	36	36	0
鼻咽頭炎	29	(14.6)	35	4	(2.0)	5	0			33	(16.7)	40	40	0
悪心	27	(13.6)	28	2	(1.0)	2	0			29	(14.6)	30	30	0
腹部不快感	4	(2.0)	4	0			0			4	(2.0)	4	4	0
頭痛	10	(5.1)	10	0			0			10	(5.1)	10	10	0
倦怠感	6	(3.0)	6	0			0			6	(3.0)	6	6	0
浮動性めまい	8	(4.0)	8	0			0			8	(4.0)	8	8	0
食欲減退	3	(1.5)	3	1	(0.5)	1	0			4	(2.0)	4	4	0
多汗症	1	(0.5)	1	0			0			1	(0.5)	1	1	0
射精障害[a]	5	(5.8)	5	0			0			5	(5.8)	5	5	0
口渇	6	(3.0)	6	0			0			6	(3.0)	6	6	0
不眠症	5	(2.5)	5	0			0			5	(2.5)	5	3	2
嘔吐	2	(1.0)	2	0			0			2	(1.0)	2	2	0
下痢	9	(4.5)	11	0			0			9	(4.5)	11	11	0
上腹部痛	5	(2.5)	5	1	(0.5)	1	0			6	(3.0)	6	6	0
便秘	5	(2.5)	5	0			0			5	(2.5)	5	5	0
背部痛	2	(1.0)	2	0			0			2	(1.0)	2	1	1

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-12）

表 2.7.4.2-19 比較的よく見られる有害事象の重症度別および転帰別の集計
：MLD5511S31 試験（観察期）（3/3）

PT(基本語)	有害事象 MLD-55 20 mg 群 (193例) (男/女：87/106例)													
	重症度												転帰	
	軽度			中等度			重度			全体			回復	未回復
	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	件数	件数
全体	120	(62.2)	239	15	(7.8)	17	2	(1.0)	2	126	(65.3)	258	244	14
傾眠	41	(21.2)	41	2	(1.0)	2	0			43	(22.3)	43	40	3
鼻咽頭炎	30	(15.5)	32	2	(1.0)	2	0			32	(16.6)	34	34	0
悪心	29	(15.0)	33	2	(1.0)	2	0			31	(16.1)	35	35	0
腹部不快感	11	(5.7)	11	0			0			11	(5.7)	11	11	0
頭痛	9	(4.7)	11	0			0			9	(4.7)	11	11	0
倦怠感	7	(3.6)	7	2	(1.0)	2	0			9	(4.7)	9	8	1
浮動性めまい	7	(3.6)	7	1	(0.5)	1	0			8	(4.1)	8	8	0
食欲減退	5	(2.6)	5	0			0			5	(2.6)	5	5	0
多汗症	5	(2.6)	5	0			0			5	(2.6)	5	4	1
射精障害[a]	2	(2.3)	2	0			0			2	(2.3)	2	2	0
口渇	4	(2.1)	4	0			0			4	(2.1)	4	4	0
不眠症	4	(2.1)	4	0			0			4	(2.1)	4	4	0
嘔吐	3	(1.6)	3	1	(0.5)	1	0			4	(2.1)	4	4	0
下痢	3	(1.6)	3	0			0			3	(1.6)	3	3	0
上腹部痛	3	(1.6)	3	0			0			3	(1.6)	3	3	0
便秘	3	(1.6)	3	0			0			3	(1.6)	3	3	0
背部痛	1	(0.5)	1	0			0			1	(0.5)	1	1	0

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-12）

表 2.7.4.2-20 比較的よく見られる副作用の重症度別および転帰別の集計
：MLD5511S31 試験（観察期）（1/3）

PT(基本語)	副作用													
	プラセボ群 (196例) (男/女：87/109例)													
	重症度												転帰	
	軽度			中等度			重度			全体			回復	未回復
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	件数	件数
全体	46	(23.5)	65	8	(4.1)	10	0			54	(27.6)	75	68	7
傾眠	15	(7.7)	16	0			0			15	(7.7)	16	16	0
悪心	6	(3.1)	6	1	(0.5)	1	0			7	(3.6)	7	7	0
腹部不快感	3	(1.5)	3	0			0			3	(1.5)	3	3	0
倦怠感	2	(1.0)	2	0			0			2	(1.0)	2	2	0
頭痛	10	(5.1)	12	0			0			10	(5.1)	12	12	0
浮動性めまい	1	(0.5)	1	0			0			1	(0.5)	1	1	0
食欲減退	0			0			0			0			0	0
多汗症	0			0			0			0			0	0
射精障害[a]	0			0			0			0			0	0
口渇	4	(2.0)	4	0			0			4	(2.0)	4	4	0
不眠症	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1	0			2	(1.0)	2	1	1
下痢	0			0			0			0			0	0
便秘	0			0			0			0			0	0

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-13）

表 2.7.4.2-20 比較的よく見られる副作用の重症度別および転帰別の集計
：MLD5511S31 試験（観察期）（2/3）

PT(基本語)	副作用													
	MLD-55 10 mg 群 (198例) (男/女：86/112例)													
	重症度												転帰	
	軽度			中等度			重度			全体			回復	未回復
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	件数	件数
全体	90	(45.5)	187	9	(4.5)	11	0			94	(47.5)	198	192	6
傾眠	34	(17.2)	34	2	(1.0)	2	0			36	(18.2)	36	36	0
悪心	25	(12.6)	26	2	(1.0)	2	0			27	(13.6)	28	28	0
腹部不快感	4	(2.0)	4	0			0			4	(2.0)	4	4	0
倦怠感	5	(2.5)	5	0			0			5	(2.5)	5	5	0
頭痛	9	(4.5)	9	0			0			9	(4.5)	9	9	0
浮動性めまい	8	(4.0)	8	0			0			8	(4.0)	8	8	0
食欲減退	3	(1.5)	3	1	(0.5)	1	0			4	(2.0)	4	4	0
多汗症	1	(0.5)	1	0			0			1	(0.5)	1	1	0
射精障害[a]	5	(5.8)	5	0			0			5	(5.8)	5	5	0
口渇	6	(3.0)	6	0			0			6	(3.0)	6	6	0
不眠症	4	(2.0)	4	0			0			4	(2.0)	4	3	1
下痢	9	(4.5)	9	0			0			9	(4.5)	9	9	0
便秘	5	(2.5)	5	0			0			5	(2.5)	5	5	0

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-13）

表 2.7.4.2-20 比較的よく見られる副作用の重症度別および転帰別の集計
：MLD5511S31 試験（観察期）（3/3）

PT(基本語)	副作用 MLD-55 20 mg 群 (193例) (男/女：87/106例)													
	重症度												転帰	
	軽度			中等度			重度			全体			回復	未回復
	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	件数	件数
全体	95	(49.2)	178	8	(4.1)	9	1	(0.5)	1	102	(52.8)	188	179	9
傾眠	40	(20.7)	40	2	(1.0)	2	0			42	(21.8)	42	39	3
悪心	28	(14.5)	31	2	(1.0)	2	0			30	(15.5)	33	33	0
腹部不快感	10	(5.2)	10	0			0			10	(5.2)	10	10	0
倦怠感	7	(3.6)	7	2	(1.0)	2	0			9	(4.7)	9	8	1
頭痛	8	(4.1)	10	0			0			8	(4.1)	10	10	0
浮動性めまい	6	(3.1)	6	1	(0.5)	1	0			7	(3.6)	7	7	0
食欲減退	5	(2.6)	5	0			0			5	(2.6)	5	5	0
多汗症	5	(2.6)	5	0			0			5	(2.6)	5	4	1
射精障害[a]	2	(2.3)	2	0			0			2	(2.3)	2	2	0
口渇	4	(2.1)	4	0			0			4	(2.1)	4	4	0
不眠症	4	(2.1)	4	0			0			4	(2.1)	4	4	0
下痢	2	(1.0)	2	0			0			2	(1.0)	2	2	0
便秘	2	(1.0)	2	0			0			2	(1.0)	2	2	0

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-13）

2） MLD5511S41 試験

投与期において比較的よく見られる有害事象を、重症度別および転帰別に表 2.7.4.2-21 に示した。また、投与期において比較的よく見られる副作用を、重症度別および転帰別に表 2.7.4.2-22 に示した。

比較的よく見られる有害事象のうち、重度の有害事象は認められず、いずれの事象も軽度または中等度であった。

表 2.7.4.2-21 比較的よく見られる有害事象の重症度別および転帰別の集計
：MLD5511S41 試験（投与期）

PT(基本語)	有害事象													
	全体 (158例) (男/女：79/79例)													
	重症度												転帰	
	軽度			中等度			重度			全体			回復	未回復
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	件数	件数
全体	126	(79.7)	426	17	(10.8)	24	1	(0.6)	1	131	(82.9)	451	431	20
鼻咽頭炎	50	(31.6)	78	0			0			50	(31.6)	78	78	0
傾眠	36	(22.8)	38	4	(2.5)	5	0			39	(24.7)	43	42	1
悪心	33	(20.9)	41	2	(1.3)	2	0			34	(21.5)	43	43	0
頭痛	12	(7.6)	21	1	(0.6)	1	0			13	(8.2)	22	22	0
上腹部痛	11	(7.0)	16	0			0			11	(7.0)	16	16	0
下痢	10	(6.3)	12	0			0			10	(6.3)	12	12	0
腹部不快感	8	(5.1)	11	0			0			8	(5.1)	11	11	0
インフルエンザ	5	(3.2)	5	3	(1.9)	3	0			8	(5.1)	8	8	0
不眠症	8	(5.1)	8	0			0			8	(5.1)	8	5	3
倦怠感	8	(5.1)	9	0			0			8	(5.1)	9	9	0
口渇	7	(4.4)	8	0			0			7	(4.4)	8	8	0
気管支炎	6	(3.8)	7	0			0			6	(3.8)	7	7	0
齲歯	6	(3.8)	7	0			0			6	(3.8)	7	7	0
射精障害[a]	3	(3.8)	3	0			0			3	(3.8)	3	3	0
口腔咽頭痛	6	(3.8)	7	0			0			6	(3.8)	7	7	0
うつ病	3	(1.9)	3	2	(1.3)	2	0			5	(3.2)	5	1	4
咽頭炎	5	(3.2)	5	0			0			5	(3.2)	5	5	0
異常感	4	(2.5)	4	0			0			4	(2.5)	4	4	0
初期不眠症	4	(2.5)	4	0			0			4	(2.5)	4	4	0

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-11）

表 2.7.4.2-22 比較的よく見られる副作用の重症度別および転帰別の集計
：MLD5511S41 試験（投与期）

PT(基本語)	副作用 全体 (158例) (男/女：79/79例)												転帰	
	重症度													
	軽度			中等度			重度			全体			回復	未回復
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	件数	件数
全体	89	(56.3)	192	5	(3.2)	10	0			91	(57.6)	202	196	6
傾眠	36	(22.8)	38	4	(2.5)	5	0			39	(24.7)	43	42	1
悪心	29	(18.4)	33	1	(0.6)	1	0			30	(19.0)	34	34	0
頭痛	7	(4.4)	9	1	(0.6)	1	0			8	(5.1)	10	10	0
倦怠感	8	(5.1)	9	0			0			8	(5.1)	9	9	0
下痢	7	(4.4)	7	0			0			7	(4.4)	7	7	0
腹部不快感	6	(3.8)	7	0			0			6	(3.8)	7	7	0
上腹部痛	6	(3.8)	8	0			0			6	(3.8)	8	8	0
射精障害[a]	3	(3.8)	3	0			0			3	(3.8)	3	3	0
口渇	6	(3.8)	7	0			0			6	(3.8)	7	7	0
初期不眠症	4	(2.5)	4	0			0			4	(2.5)	4	4	0
不眠症	4	(2.5)	4	0			0			4	(2.5)	4	3	1

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0
a：男性被験者対象
（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-12）

2.7.4.2.1.1.3 発現時期別

有害事象および副作用の発現時期について、国内臨床試験（MLD5511S31 試験、MLD5511S41 試験）を用いて検討を行った。

（1） MLD5511S31 試験

観察期における有害事象の発現時期別の集計を表 2.7.4.2-23 に示した。

投与開始 1 週以内の有害事象の発現率はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 16.3%（32/196 例）、31.8%（63/198 例）および 37.3%（72/193 例）であり、プラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で 10%以上高値であった。投与開始 1 週後 2 週以内の有害事象の発現率はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 9.7%（19/195 例）、18.5%（35/189 例）および 14.4%（27/188 例）であった。投与開始 2 週以降について、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群または MLD-55 20 mg 群の間で発現時期別の有害事象の発現率に大きな違いは認められなかった。

中枢系および消化器系の有害事象のうち、傾眠、悪心および腹部不快感について、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の初発の有害事象の多くは投与初期に発現した（2.7.4.2.1.5.2 項および 2.7.4.2.1.5.3 項）。このうち、投与開始 1 週までの初発の傾眠の発現率はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 4.6%（9/196 例）、12.1%（24/198 例）および 14.5%（28/193 例）であり、プラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg

群で 10%以上高値であった。投与開始 1 週までの初発の悪心の発現率は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 2.0%（4/196 例）、13.1%（26/198 例）および 11.9%（23/193 例）であり、プラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群で 10%以上高値であった。投与開始 1 週までの初発の腹部不快感の発現率は、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 1.5%（3/198 例）および 4.7%（9/193 例）であり、プラセボ群では認められなかった。

表 2.7.4.2-23　有害事象の発現時期別の集計：MLD5511S31 試験（観察期）

有害事象			発現時期[a]						
	投与群		≦1週	1週＜≦2週	2週＜≦4週	4週＜≦6週	6週＜≦8週	8週＜	全体
有害事象	プラセボ群	対象例数	196	195	193	190	186	180	196
		発現例数	32	19	21	21	15	38	110
		発現率(%)	16.3	9.7	10.9	11.1	8.1	21.1	56.1
		1週あたりの発現率(%)[b]	16.3	9.7	5.4	5.5	4.0	5.3	-
		発現件数	42	22	25	22	16	44	171
	MLD-55 10 mg 群	対象例数	198	189	187	185	180	179	198
		発現例数	63	35	27	30	21	35	127
		発現率(%)	31.8	18.5	14.4	16.2	11.7	19.6	64.1
		1週あたりの発現率(%)[b]	31.8	18.5	7.2	8.1	5.8	4.9	-
		発現件数	127	42	32	34	22	49	306
	MLD-55 20 mg 群	対象例数	193	188	187	182	181	178	193
		発現例数	72	27	28	22	17	28	126
		発現率(%)	37.3	14.4	15.0	12.1	9.4	15.7	65.3
		1週あたりの発現率(%)[b]	37.3	14.4	7.5	6.0	4.7	3.9	-
		発現件数	118	30	31	25	18	36	258

a: 発現までの日数(有害事象発現日-観察期の治験薬投与開始日+1)が1～8日を「≦1週」、9～15日を「1週＜≦2週」、16～29日を「2週＜≦4週」、30～43日を「4週＜≦6週」、44～57日を「6週＜≦8週」、58日以上を「8週＜」とした

b: 「8週＜」を4週間として発現率を4で除した値を1週あたりの発現率とした

（資料番号 5.3.7.2.1：表 16.2-14、資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 1-18 より作成）

（2） MLD5511S41 試験

投与期における有害事象の発現時期別の集計を表 2.7.4.2-24 に示した。さらに、長期投与による有害事象の発現率を検討するため、発現時期を投与開始 12 週まで、投与開始 13 週以降 24 週まで、投与開始 25 週以降に分けた比較的よく見られる有害事象の集計を表 2.7.4.2-25 に、比較的よく見られる副作用の集計を表 2.7.4.2-26 に示した。

投与開始 1 週以内の有害事象の発現率は 43.7%（69/158 例）であった。中枢系および消化器系の有害事象のうち、傾眠、倦怠感および悪心について、初発の有害事象の多くは投与初期に発現した（2.7.4.2.1.5.2 項および 2.7.4.2.1.5.3 項）。

長期投与による有害事象および副作用の発現率を検討するため、発現時期を投与開始 12 週まで、投与開始 13 週以降 24 週まで、投与開始 25 週以降 36 週まで、投与開始 37 週以降 48 週までおよび投与開始 49 週以降に分けて検討したところ、投与開始 12 週までの有害事象の発現率は 67.7%（107/158 例）、投与開始 13 週以降の有害事象の発現率は 10.9%（14/128 例）～38.7%（53/137 例）であり、投与開始 12 週までの有害事象の発現率に比し投与開始 13 週以降のいずれの期間においても有害事象の発現率は 10%以上低値であった。また、投与開始 12 週までの副作用の発現率は 52.5%（83/158 例）、投与開始 13 週以降の副作用の発現率は 3.1%（4/128 例）～10.6%（15/141 例）であり、投与開始 12 週までの副作用の発現率に比し投与開始 13 週以降のいずれの期間においても副作用の発現率は 10%以上低値であった。

投与開始 12 週までの発現率が 10%以上の有害事象は傾眠、悪心および鼻咽頭炎であり、投与開始 25 週以降 36 週までおよび投与開始 37 週以降 48 週までの発現率が 10%以上の有害事象は鼻咽頭炎であった。投与開始 13 週以降 24 週までおよび投与開始 49 週以降の発現率が 10%以上の有害事象は認められなかった。投与開始 12 週までの発現率が 10%以上の副作用は傾眠および悪心であり、投与開始 13 週以降のいずれの期間においても発現率が 10%以上の副作用は認められなかった。

投与開始 12 週までの発現率に比し発現率が 5%以上増加した有害事象および副作用はいずれの期間においても認められなかった。一方、投与開始 12 週までの発現率に比し投与開始 13 週以降のいずれの期間においても発現率が 5%以上減少した事象は、有害事象および副作用のいずれにおいても傾眠、悪心および倦怠感であった。

表 2.7.4.2-24　有害事象の発現時期別の集計：MLD5511S41 試験（投与期）

有害事象		発現時期[a]									
		≦1週	1週＜≦2週	2週＜≦4週	4週＜≦8週	8週＜≦12週	12週＜≦24週	24週＜≦36週	36週＜≦48週	48週＜	全体
有害事象	対象例数	158	155	152	147	144	141	137	133	128	158
	発現例数	69	21	20	25	21	51	53	41	14	131
	発現率(%)	43.7	13.5	13.2	17.0	14.6	36.2	38.7	30.8	10.9	82.9
	1週あたりの発現率(%)[b]	43.7	13.5	6.6	4.3	3.6	3.0	3.2	2.6	2.7	-
	発現件数	111	24	22	35	24	81	68	68	18	451

a: 発現までの日数(有害事象発現日-投与開始日+1)が
1～8日を「≦1週」、9～15日を「1週＜≦2週」、16～29日を「2週＜≦4週」、
30～57日を「4週＜≦8週」、58～85日を「8週＜≦12週」、86～169日を「12週＜≦24週」、
170～253日を「24週＜≦36週」、254～337日を「36週＜≦48週」、338日以上を「48週＜」とした
b:「48週＜」を4週間として発現率を4で除した値を1週あたりの発現率とした

（資料番号 5.3.7.2.5：表 16.2-16、資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 3-3 より作成）

表 2.7.4.2-25 発現率が 2%以上であった有害事象の発現時期別の集計
：MLD5511S41 試験（投与期）（1/2）

PT(基本語)	有害事象								
	～12週 (158例) (男/女:79/79例)			13週～24週 (141例) (男/女:72/69例)			25週～36週 (137例) (男/女:69/68例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	107	(67.7)	216	51	(36.2)	81	53	(38.7)	68
鼻咽頭炎	17	(10.8)	20	13	(9.2)	14	18	(13.1)	20
傾眠	34	(21.5)	38	5	(3.5)	5	0		
悪心	29	(18.4)	31	6	(4.3)	6	3	(2.2)	3
頭痛	6	(3.8)	7	4	(2.8)	4	4	(2.9)	5
上腹部痛	7	(4.4)	7	3	(2.1)	3	2	(1.5)	3
下痢	6	(3.8)	6	2	(1.4)	2	1	(0.7)	1
腹部不快感	5	(3.2)	5	2	(1.4)	2	1	(0.7)	1
インフルエンザ	1	(0.6)	1	0			2	(1.5)	2
不眠症	4	(2.5)	4	3	(2.1)	3	1	(0.7)	1
倦怠感	8	(5.1)	9	0			0		
口渇	6	(3.8)	6	2	(1.4)	2	0		
気管支炎	1	(0.6)	1	1	(0.7)	1	3	(2.2)	3
齲歯	3	(1.9)	3	2	(1.4)	2	1	(0.7)	1
射精障害[a]	3	(3.8)	3	0			0		
口腔咽頭痛	2	(1.3)	2	2	(1.4)	2	3	(2.2)	3
うつ病	2	(1.3)	2	2	(1.4)	2	0		
咽頭炎	2	(1.3)	2	0			1	(0.7)	1
異常感	4	(2.5)	4	0			0		
初期不眠症	4	(2.5)	4	0			0		

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-16）

表 2.7.4.2-25 発現率が 2%以上であった有害事象の発現時期別の集計
：MLD5511S41 試験（投与期）（2/2）

PT(基本語)	有害事象					
	37週～48週 (133例) (男/女:67/66例)			49週～ (128例) (男/女:65/63例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	41	(30.8)	68	14	(10.9)	18
鼻咽頭炎	17	(12.8)	19	5	(3.9)	5
傾眠	0			0		
悪心	3	(2.3)	3	0		
頭痛	4	(3.0)	5	1	(0.8)	1
上腹部痛	2	(1.5)	3	0		
下痢	3	(2.3)	3	0		
腹部不快感	2	(1.5)	3	0		
インフルエンザ	5	(3.8)	5	0		
不眠症	0			0		
倦怠感	0			0		
口渇	0			0		
気管支炎	2	(1.5)	2	0		
齲歯	1	(0.8)	1	0		
射精障害[a]	0			0		
口腔咽頭痛	0			0		
うつ病	0			1	(0.8)	1
咽頭炎	2	(1.5)	2	0		
異常感	0			0		
初期不眠症	0			0		

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-16）

表 2.7.4.2-26 発現率が 2%以上であった副作用の発現時期別の集計
：MLD5511S41 試験（投与期）（1/2）

PT(基本語)	副作用								
	～12週 (158例) (男/女:79/79例)			13週～24週 (141例) (男/女:72/69例)			25週～36週 (137例) (男/女:69/68例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	83	(52.5)	157	15	(10.6)	24	8	(5.8)	8
傾眠	34	(21.5)	38	5	(3.5)	5	0		
悪心	29	(18.4)	31	3	(2.1)	3	0		
頭痛	5	(3.2)	5	1	(0.7)	1	2	(1.5)	2
倦怠感	8	(5.1)	9	0			0		
下痢	5	(3.2)	5	1	(0.7)	1	0		
腹部不快感	5	(3.2)	5	1	(0.7)	1	0		
上腹部痛	5	(3.2)	5	1	(0.7)	1	0		
射精障害[a]	3	(3.8)	3	0			0		
口渇	6	(3.8)	6	1	(0.7)	1	0		
初期不眠症	4	(2.5)	4	0			0		
不眠症	4	(2.5)	4	0			0		

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0
a：男性被験者対象

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-17）

表 2.7.4.2-26 発現率が 2%以上であった副作用の発現時期別の集計
：MLD5511S41 試験（投与期）（2/2）

PT(基本語)	副作用					
	37週～48週 (133例) (男/女:67/66例)			49週～ (128例) (男/女:65/63例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	6	(4.5)	7	4	(3.1)	6
傾眠	0			0		
悪心	0			0		
頭痛	1	(0.8)	1	1	(0.8)	1
倦怠感	0			0		
下痢	1	(0.8)	1	0		
腹部不快感	1	(0.8)	1	0		
上腹部痛	1	(0.8)	2	0		
射精障害[a]	0			0		
口渇	0			0		
初期不眠症	0			0		
不眠症	0			0		

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0
a：男性被験者対象

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-17）

2.7.4.2.1.1.4 部分集団別

国内臨床試験（MLD5511S31 試験、MLD5511S41 試験）で発現した有害事象を、性別、年齢別および CYP2C19 遺伝子型別に解析した。

2.7.4.2.1.1.4.1 性別

有害事象を国内臨床試験ごとに性別（男性、女性）に集計した結果を以下に記載した。

（1） MLD5511S31 試験

観察期における有害事象の性別の要約を表 2.7.4.2-27 に、比較的よく見られる有害事象の性別の集計を表 2.7.4.2-28 に示した。

有害事象の発現率は、男性ではプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 49.4%（43/87 例）、57.0%（49/86 例）および 62.1%（54/87 例）であり、女性ではそれぞれ 61.5%（67/109 例）、69.6%（78/112 例）および 67.9%（72/106 例）であった。

発現率が 10%以上であった有害事象は、男性ではプラセボ群で鼻咽頭炎、MLD-55 10 mg 群で傾眠、鼻咽頭炎、MLD-55 20 mg 群で悪心、傾眠および鼻咽頭炎であり、女性ではプラセボ群で鼻咽頭炎、頭痛、傾眠、MLD-55 10 mg 群で鼻咽頭炎、悪心、傾眠、MLD-55 20 mg 群で傾眠、鼻咽頭炎および悪心であった。

表 2.7.4.2-27　有害事象の性別の要約：MLD5511S31 試験（観察期）（1/2）

	プラセボ群						MLD-55 10 mg 群					
	男性 (87例)			女性 (109例)			男性 (86例)			女性 (112例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
有害事象	43	(49.4)	60	67	(61.5)	111	49	(57.0)	105	78	(69.6)	201
副作用	19	(21.8)	22	35	(32.1)	53	36	(41.9)	66	58	(51.8)	132
重度の有害事象	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.2)	3	2	(1.8)	2
重度の副作用	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
死亡に関する有害事象	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
死亡に関する副作用	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
その他の重篤な有害事象[a]	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(2.3)	4	1	(0.9)	1
その他の重篤な副作用[a]	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(1.2)	1	0	(0.0)	0
重要な有害事象	4	(4.6)	4	6	(5.5)	8	7	(8.1)	9	11	(9.8)	21
重要な副作用	3	(3.4)	3	5	(4.6)	6	6	(7.0)	8	10	(8.9)	17
投与中止に至った有害事象	3	(3.4)	3	4	(3.7)	5	4	(4.7)	4	9	(8.0)	18
投与中止に至った副作用	3	(3.4)	3	3	(2.8)	4	3	(3.5)	3	7	(6.3)	14

a：死亡に関する有害事象(副作用)を除いた重篤な有害事象(副作用)を指す

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-17）

表 2.7.4.2-27　有害事象の性別の要約：MLD5511S31 試験（観察期）（2/2）

	MLD-55 20 mg 群					
	男性 (87例)			女性 (106例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
有害事象	54	(62.1)	97	72	(67.9)	161
副作用	42	(48.3)	70	60	(56.6)	118
重度の有害事象	2	(2.3)	2	0	(0.0)	0
重度の副作用	1	(1.1)	1	0	(0.0)	0
死亡に関する有害事象	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
死亡に関する副作用	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
その他の重篤な有害事象[a]	2	(2.3)	2	1	(0.9)	1
その他の重篤な副作用[a]	1	(1.1)	1	0	(0.0)	0
重要な有害事象	6	(6.9)	6	9	(8.5)	10
重要な副作用	5	(5.7)	5	7	(6.6)	8
投与中止に至った有害事象	7	(8.0)	7	7	(6.6)	8
投与中止に至った副作用	5	(5.7)	5	5	(4.7)	6

a：死亡に関する有害事象(副作用)を除いた重篤な有害事象(副作用)を指す

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-17）

表 2.7.4.2-28 比較的よく見られる有害事象の性別の集計
：MLD5511S31 試験（観察期）（1/2）

PT(基本語)	有害事象											
	プラセボ群						MLD-55 10 mg 群					
	男性 (87例)			女性 (109例)			男性 (86例)			女性 (112例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	28	(32.2)	36	54	(49.5)	71	32	(37.2)	55	62	(55.4)	126
傾眠	6	(6.9)	6	11	(10.1)	12	14	(16.3)	14	22	(19.6)	22
鼻咽頭炎	13	(14.9)	15	22	(20.2)	23	10	(11.6)	13	23	(20.5)	27
悪心	6	(6.9)	6	6	(5.5)	6	7	(8.1)	7	22	(19.6)	23
腹部不快感	1	(1.1)	1	3	(2.8)	3	0			4	(3.6)	4
頭痛	3	(3.4)	3	12	(11.0)	14	2	(2.3)	2	8	(7.1)	8
倦怠感	0			2	(1.8)	2	1	(1.2)	1	5	(4.5)	5
浮動性めまい	1	(1.1)	1	0			2	(2.3)	2	6	(5.4)	6
食欲減退	0			0			1	(1.2)	1	3	(2.7)	3
多汗症	0			0			0			1	(0.9)	1
射精障害[a]	0			-	-	-	5	(5.8)	5	-	-	-
口渇	1	(1.1)	1	3	(2.8)	3	0			6	(5.4)	6
不眠症	1	(1.1)	1	1	(0.9)	1	1	(1.2)	1	4	(3.6)	4
嘔吐	0			1	(0.9)	1	0			2	(1.8)	2
下痢	0			0			2	(2.3)	3	7	(6.3)	8
上腹部痛	1	(1.1)	1	1	(0.9)	2	2	(2.3)	2	4	(3.6)	4
便秘	0			0			3	(3.5)	3	2	(1.8)	2
背部痛	1	(1.1)	1	4	(3.7)	4	1	(1.2)	1	1	(0.9)	1

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-40）

表 2.7.4.2-28 比較的よく見られる有害事象の性別の集計
：MLD5511S31 試験（観察期）（2/2）

PT(基本語)	有害事象 MLD-55 20 mg 群					
	男性 (87例)			女性 (106例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	41	(47.1)	61	63	(59.4)	124
傾眠	13	(14.9)	13	30	(28.3)	30
鼻咽頭炎	12	(13.8)	13	20	(18.9)	21
悪心	13	(14.9)	14	18	(17.0)	21
腹部不快感	5	(5.7)	5	6	(5.7)	6
頭痛	1	(1.1)	1	8	(7.5)	10
倦怠感	4	(4.6)	4	5	(4.7)	5
浮動性めまい	2	(2.3)	2	6	(5.7)	6
食欲減退	1	(1.1)	1	4	(3.8)	4
多汗症	3	(3.4)	3	2	(1.9)	2
射精障害[a]	2	(2.3)	2	-	-	-
口渇	1	(1.1)	1	3	(2.8)	3
不眠症	1	(1.1)	1	3	(2.8)	3
嘔吐	1	(1.1)	1	3	(2.8)	3
下痢	0			3	(2.8)	3
上腹部痛	0			3	(2.8)	3
便秘	0			3	(2.8)	3
背部痛	0			1	(0.9)	1

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-40）

（2） MLD5511S41 試験

投与期における有害事象の性別の要約を表 2.7.4.2-29 に、比較的よく見られる有害事象の性別の集計を表 2.7.4.2-30 に示した。

有害事象の発現率は、男性では 79.7%（63/79 例）であり、女性では 86.1%（68/79 例）であった。発現率が 10%以上であった有害事象は、男性および女性ともに鼻咽頭炎、傾眠および悪心であった。

表 2.7.4.2-29　有害事象の性別の要約：MLD5511S41 試験（投与期）

	男性 (79例)			女性 (79例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
有害事象	63	(79.7)	203	68	(86.1)	248
副作用	47	(59.5)	98	44	(55.7)	104
重度の有害事象	1	(1.3)	1	0	(0.0)	0
重度の副作用	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
死亡に関する有害事象	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
死亡に関する副作用	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
その他の重篤な有害事象[a]	2	(2.5)	2	0	(0.0)	0
その他の重篤な副作用[a]	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
重要な有害事象	23	(29.1)	37	18	(22.8)	33
重要な副作用	15	(19.0)	26	13	(16.5)	23
投与中止に至った有害事象	10	(12.7)	12	8	(10.1)	13
投与中止に至った副作用	4	(5.1)	6	5	(6.3)	10

a：死亡に関する有害事象(副作用)を除いた重篤な有害事象(副作用)を指す

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-16）

表 2.7.4.2-30 比較的よく見られる有害事象の性別の集計
：MLD5511S41 試験（投与期）

PT(基本語)	有害事象					
	男性 (79例)			女性 (79例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	53	(67.1)	131	61	(77.2)	169
鼻咽頭炎	23	(29.1)	35	27	(34.2)	43
傾眠	19	(24.1)	22	20	(25.3)	21
悪心	16	(20.3)	19	18	(22.8)	24
頭痛	7	(8.9)	9	6	(7.6)	13
上腹部痛	4	(5.1)	5	7	(8.9)	11
下痢	4	(5.1)	5	6	(7.6)	7
腹部不快感	3	(3.8)	3	5	(6.3)	8
インフルエンザ	4	(5.1)	4	4	(5.1)	4
不眠症	4	(5.1)	4	4	(5.1)	4
倦怠感	5	(6.3)	6	3	(3.8)	3
口渇	2	(2.5)	2	5	(6.3)	6
気管支炎	2	(2.5)	2	4	(5.1)	5
齲歯	1	(1.3)	1	5	(6.3)	6
射精障害[a]	3	(3.8)	3	-	-	-
口腔咽頭痛	1	(1.3)	1	5	(6.3)	6
うつ病	4	(5.1)	4	1	(1.3)	1
咽頭炎	1	(1.3)	1	4	(5.1)	4
異常感	2	(2.5)	2	2	(2.5)	2
初期不眠症	3	(3.8)	3	1	(1.3)	1

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-38）

以上、有害事象を国内臨床試験ごとに性別（男性、女性）に集計した結果、性別による有害事象の発現率および種類に特筆すべき差は認められなかった。

2.7.4.2.1.1.4.2 年齢別

有害事象を国内臨床試験（MLD5511S31 試験、MLD5511S41 試験）ごとに年齢別（18-29 歳、30-39 歳、40-64 歳）に集計した結果を以下に記載した。

（1） MLD5511S31 試験

観察期における有害事象の年齢別の要約を表 2.7.4.2-31 に、比較的よく見られる有害事象の年齢別の集計を表 2.7.4.2-32 に示した。

有害事象の発現率は、18～29 歳ではプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 49.4%（41/83 例）、65.8%（52/79 例）および 69.4%（59/85 例）であり、30～39 歳では、それぞれ 61.3%（38/62 例）、59.4%（41/69 例）および 56.9%（33/58 例）であり、40～64 歳では、それぞれ 60.8%（31/51 例）、68.0%（34/50 例）および 68.0%（34/50 例）であった。

発現率が 10%以上であった有害事象は、18～29 歳ではプラセボ群で鼻咽頭炎、MLD-55 10 mg 群で悪心、鼻咽頭炎、傾眠、MLD-55 20 mg 群で傾眠、鼻咽頭炎および悪心であった。30～39 歳ではプラセボ群で鼻咽頭炎、MLD-55 10 mg 群で傾眠、鼻咽頭炎、悪心、MLD-55 20 mg 群で鼻咽頭炎、傾眠および悪心であった。40～64 歳ではプラセボ群で鼻咽頭炎、頭痛、MLD-55 10 mg 群で傾眠、鼻咽頭炎、悪心、MLD-55 20 mg 群で傾眠、悪心、鼻咽頭炎、倦怠感および浮動性めまいであった。

表 2.7.4.2-31 有害事象の年齢別の要約：MLD5511S31 試験（観察期）（1/3）

	プラセボ群								
	18-29歳 (83例)			30-39歳 (62例)			40-64歳 (51例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
有害事象	41	(49.4)	60	38	(61.3)	58	31	(60.8)	53
副作用	19	(22.9)	26	17	(27.4)	22	18	(35.3)	27
重度の有害事象	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
重度の副作用	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
死亡に関する有害事象	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
死亡に関する副作用	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
その他の重篤な有害事象[a]	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
その他の重篤な副作用[a]	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
重要な有害事象	4	(4.8)	5	4	(6.5)	5	2	(3.9)	2
重要な副作用	3	(3.6)	4	3	(4.8)	3	2	(3.9)	2
投与中止に至った有害事象	2	(2.4)	3	4	(6.5)	4	1	(2.0)	1
投与中止に至った副作用	2	(2.4)	3	3	(4.8)	3	1	(2.0)	1

a：死亡に関する有害事象(副作用)を除いた重篤な有害事象(副作用)を指す

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-22）

表 2.7.4.2-31 有害事象の年齢別の要約：MLD5511S31 試験（観察期）（2/3）

	MLD-55 10 mg 群								
	18-29歳 (79例)			30-39歳 (69例)			40-64歳 (50例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
有害事象	52	(65.8)	141	41	(59.4)	99	34	(68.0)	66
副作用	40	(50.6)	90	34	(49.3)	68	20	(40.0)	40
重度の有害事象	2	(2.5)	2	0	(0.0)	0	1	(2.0)	3
重度の副作用	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
死亡に関する有害事象	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
死亡に関する副作用	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
その他の重篤な有害事象[a]	2	(2.5)	2	0	(0.0)	0	1	(2.0)	3
その他の重篤な副作用[a]	1	(1.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
重要な有害事象	5	(6.3)	7	10	(14.5)	19	3	(6.0)	4
重要な副作用	3	(3.8)	3	10	(14.5)	18	3	(6.0)	4
投与中止に至った有害事象	6	(7.6)	8	5	(7.2)	11	2	(4.0)	3
投与中止に至った副作用	3	(3.8)	3	5	(7.2)	11	2	(4.0)	3

a：死亡に関する有害事象(副作用)を除いた重篤な有害事象(副作用)を指す

(資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-22)

表 2.7.4.2-31 有害事象の年齢別の要約：MLD5511S31 試験（観察期）（3/3）

	MLD-55 20 mg 群								
	18-29歳 (85例)			30-39歳 (58例)			40-64歳 (50例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
有害事象	59	(69.4)	117	33	(56.9)	68	34	(68.0)	73
副作用	45	(52.9)	81	27	(46.6)	49	30	(60.0)	58
重度の有害事象	1	(1.2)	1	1	(1.7)	1	0	(0.0)	0
重度の副作用	1	(1.2)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
死亡に関する有害事象	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
死亡に関する副作用	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
その他の重篤な有害事象[a]	1	(1.2)	1	1	(1.7)	1	1	(2.0)	1
その他の重篤な副作用[a]	1	(1.2)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
重要な有害事象	7	(8.2)	7	1	(1.7)	1	7	(14.0)	8
重要な副作用	4	(4.7)	4	1	(1.7)	1	7	(14.0)	8
投与中止に至った有害事象	6	(7.1)	6	1	(1.7)	1	7	(14.0)	8
投与中止に至った副作用	4	(4.7)	4	0	(0.0)	0	6	(12.0)	7

a：死亡に関する有害事象(副作用)を除いた重篤な有害事象(副作用)を指す

(資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-22)

表 2.7.4.2-32 比較的よく見られる有害事象の年齢別の集計
：MLD5511S31 試験（観察期）（1/3）

PT(基本語)	有害事象								
	プラセボ群								
	18-29歳 (83例) (男/女：41/42例)			30-39歳 (62例) (男/女：27/35例)			40-64歳 (51例) (男/女：19/32例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	30	(36.1)	36	24	(38.7)	31	28	(54.9)	40
傾眠	7	(8.4)	8	5	(8.1)	5	5	(9.8)	5
鼻咽頭炎	13	(15.7)	14	12	(19.4)	14	10	(19.6)	10
悪心	5	(6.0)	5	2	(3.2)	2	5	(9.8)	5
腹部不快感	1	(1.2)	1	0			3	(5.9)	3
頭痛	4	(4.8)	4	5	(8.1)	5	6	(11.8)	8
倦怠感	2	(2.4)	2	0			0		
浮動性めまい	0			1	(1.6)	1	0		
食欲減退	0			0			0		
多汗症	0			0			0		
射精障害[a]	0			0			0		
口渇	2	(2.4)	2	0			2	(3.9)	2
不眠症	0			2	(3.2)	2	0		
嘔吐	0			0			1	(2.0)	1
下痢	0			0			0		
上腹部痛	0			1	(1.6)	1	1	(2.0)	2
便秘	0			0			0		
背部痛	0			1	(1.6)	1	4	(7.8)	4

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-42）

表 2.7.4.2-32 比較的よく見られる有害事象の年齢別の集計
：MLD5511S31 試験（観察期）（2/3）

PT(基本語)	有害事象								
	MLD-55 10 mg 群								
	18-29歳 (79例) (男/女：33/46例)			30-39歳 (69例) (男/女：31/38例)			40-64歳 (50例) (男/女：22/28例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	38	(48.1)	76	33	(47.8)	64	23	(46.0)	41
傾眠	14	(17.7)	14	14	(20.3)	14	8	(16.0)	8
鼻咽頭炎	15	(19.0)	18	11	(15.9)	14	7	(14.0)	8
悪心	17	(21.5)	17	7	(10.1)	7	5	(10.0)	6
腹部不快感	2	(2.5)	2	1	(1.4)	1	1	(2.0)	1
頭痛	5	(6.3)	5	4	(5.8)	4	1	(2.0)	1
倦怠感	3	(3.8)	3	2	(2.9)	2	1	(2.0)	1
浮動性めまい	3	(3.8)	3	2	(2.9)	2	3	(6.0)	3
食欲減退	2	(2.5)	2	1	(1.4)	1	1	(2.0)	1
多汗症	0			1	(1.4)	1	0		
射精障害[a]	2	(6.1)	2	1	(3.2)	1	2	(9.1)	2
口渇	1	(1.3)	1	4	(5.8)	4	1	(2.0)	1
不眠症	1	(1.3)	1	3	(4.3)	3	1	(2.0)	1
嘔吐	1	(1.3)	1	0			1	(2.0)	1
下痢	3	(3.8)	3	5	(7.2)	6	1	(2.0)	2
上腹部痛	1	(1.3)	1	2	(2.9)	2	3	(6.0)	3
便秘	2	(2.5)	2	2	(2.9)	2	1	(2.0)	1
背部痛	1	(1.3)	1	0			1	(2.0)	1

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-42）

表 2.7.4.2-32 比較的よく見られる有害事象の年齢別の集計
：MLD5511S31 試験（観察期）（3/3）

PT(基本語)	有害事象								
	MLD-55 20 mg 群								
	18-29歳 (85例) (男/女：41/44例)			30-39歳 (58例) (男/女：29/29例)			40-64歳 (50例) (男/女：17/33例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	43	(50.6)	71	30	(51.7)	53	31	(62.0)	61
傾眠	19	(22.4)	19	11	(19.0)	11	13	(26.0)	13
鼻咽頭炎	13	(15.3)	14	12	(20.7)	13	7	(14.0)	7
悪心	11	(12.9)	13	10	(17.2)	10	10	(20.0)	12
腹部不快感	4	(4.7)	4	3	(5.2)	3	4	(8.0)	4
頭痛	3	(3.5)	3	3	(5.2)	4	3	(6.0)	4
倦怠感	3	(3.5)	3	1	(1.7)	1	5	(10.0)	5
浮動性めまい	3	(3.5)	3	0			5	(10.0)	5
食欲減退	1	(1.2)	1	3	(5.2)	3	1	(2.0)	1
多汗症	4	(4.7)	4	0			1	(2.0)	1
射精障害[a]	1	(2.4)	1	0			1	(5.9)	1
口渇	2	(2.4)	2	0			2	(4.0)	2
不眠症	1	(1.2)	1	1	(1.7)	1	2	(4.0)	2
嘔吐	1	(1.2)	1	1	(1.7)	1	2	(4.0)	2
下痢	0			2	(3.4)	2	1	(2.0)	1
上腹部痛	1	(1.2)	1	2	(3.4)	2	0		
便秘	1	(1.2)	1	1	(1.7)	1	1	(2.0)	1
背部痛	0			1	(1.7)	1	0		

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-42）

（2） MLD5511S41 試験

投与期における有害事象の年齢別の要約を表 2.7.4.2-33 に、比較的よく見られる有害事象の年齢別の集計を表 2.7.4.2-34 に示した。

有害事象の発現率は、18～29 歳では 76.1%（54/71 例）であり、30～39 歳では 92.7%（38/41 例）であり、40～64 歳では 84.8%（39/46 例）であった。発現率が 10%以上であった有害事象は、18～29 歳および 40～64 歳では鼻咽頭炎、傾眠および悪心であり、30～39 歳では鼻咽頭炎、傾眠、悪心、頭痛および下痢であった。

表 2.7.4.2-33 有害事象の年齢別の要約：MLD5511S41 試験（投与期）

	18-29歳 (71例)			30-39歳 (41例)			40-64歳 (46例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
有害事象	54	(76.1)	167	38	(92.7)	164	39	(84.8)	120
副作用	39	(54.9)	77	25	(61.0)	68	27	(58.7)	57
重度の有害事象	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(2.2)	1
重度の副作用	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
死亡に関する有害事象	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
死亡に関する副作用	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
その他の重篤な有害事象[a]	0	(0.0)	0	1	(2.4)	1	1	(2.2)	1
その他の重篤な副作用[a]	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
重要な有害事象	24	(33.8)	36	7	(17.1)	15	10	(21.7)	19
重要な副作用	16	(22.5)	22	5	(12.2)	11	7	(15.2)	16
投与中止に至った有害事象	11	(15.5)	13	1	(2.4)	1	6	(13.0)	11
投与中止に至った副作用	6	(8.5)	8	0	(0.0)	0	3	(6.5)	8

a：死亡に関する有害事象(副作用)を除いた重篤な有害事象(副作用)を指す

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-21）

表 2.7.4.2-34 比較的よく見られる有害事象の年齢別の集計
：MLD5511S41 試験（投与期）

PT(基本語)	有害事象								
	18-29歳 (71例) (男/女：33/38例)			30-39歳 (41例) (男/女：22/19例)			40-64歳 (46例) (男/女：24/22例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	49	(69.0)	121	34	(82.9)	108	31	(67.4)	71
鼻咽頭炎	15	(21.1)	25	21	(51.2)	32	14	(30.4)	21
傾眠	16	(22.5)	19	12	(29.3)	13	11	(23.9)	11
悪心	16	(22.5)	22	11	(26.8)	14	7	(15.2)	7
頭痛	5	(7.0)	10	5	(12.2)	8	3	(6.5)	4
上腹部痛	5	(7.0)	7	3	(7.3)	4	3	(6.5)	5
下痢	2	(2.8)	3	5	(12.2)	6	3	(6.5)	3
腹部不快感	4	(5.6)	7	3	(7.3)	3	1	(2.2)	1
インフルエンザ	4	(5.6)	4	3	(7.3)	3	1	(2.2)	1
不眠症	3	(4.2)	3	4	(9.8)	4	1	(2.2)	1
倦怠感	2	(2.8)	3	4	(9.8)	4	2	(4.3)	2
口渇	3	(4.2)	3	1	(2.4)	2	3	(6.5)	3
気管支炎	0			3	(7.3)	3	3	(6.5)	4
齲歯	2	(2.8)	2	3	(7.3)	4	1	(2.2)	1
射精障害[a]	1	(3.0)	1	0			2	(8.3)	2
口腔咽頭痛	3	(4.2)	3	2	(4.9)	3	1	(2.2)	1
うつ病	3	(4.2)	3	2	(4.9)	2	0		
咽頭炎	2	(2.8)	2	0			3	(6.5)	3
異常感	2	(2.8)	2	2	(4.9)	2	0		
初期不眠症	2	(2.8)	2	1	(2.4)	1	1	(2.2)	1

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0
a：男性被験者対象

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-40）

以上、有害事象を国内臨床試験ごとに年齢別に集計した結果、年齢別による有害事象の発現率および種類に特筆すべき差は認められなかった。

2.7.4.2.1.1.4.3 CYP2C19 遺伝子型別

有害事象を国内臨床試験（MLD5511S31 試験、MLD5511S41 試験）ごとに CYP2C19 遺伝子型別（EM、PM）に集計した結果を以下に記載した。

（1） MLD5511S31 試験

観察期における有害事象の CYP2C19 遺伝子型別の要約を表 2.7.4.2-35 に、比較的よく見られる有害事象の CYP2C19 遺伝子型別の集計を表 2.7.4.2-36 に示した。

有害事象の発現率は、EM ではプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 57.0%（90/158 例）、59.8%（98/164 例）および 65.1%（99/152 例）であり、PM ではそれぞれ 52.6%（20/38 例）、85.3%（29/34 例）および 65.9%（27/41 例）であった。

発現率が 10%以上であった有害事象は、EM ではプラセボ群で鼻咽頭炎、MLD-55 10 mg 群で傾眠、鼻咽頭炎、悪心、MLD-55 20 mg 群で傾眠、悪心および鼻咽頭炎であった。PM ではプラセボ群で鼻咽頭炎、MLD-55 10 mg 群で鼻咽頭炎、傾眠、悪心、MLD-55 20 mg 群で傾眠、鼻咽頭炎、倦怠感および悪心であった。

表 2.7.4.2-35 有害事象の CYP2C19 遺伝子型別の要約

：MLD5511S31 試験（観察期）（1/2）

	プラセボ群						MLD-55 10 mg 群					
	EM (158例)			PM (38例)			EM (164例)			PM (34例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
有害事象	90	(57.0)	138	20	(52.6)	33	98	(59.8)	245	29	(85.3)	61
副作用	45	(28.5)	63	9	(23.7)	12	75	(45.7)	165	19	(55.9)	33
重度の有害事象	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	2	(5.9)	4
重度の副作用	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
死亡に関する有害事象	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
死亡に関する副作用	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
その他の重篤な有害事象[a]	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(1.2)	2	1	(2.9)	3
その他の重篤な副作用[a]	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
重要な有害事象	7	(4.4)	8	3	(7.9)	4	13	(7.9)	22	5	(14.7)	8
重要な副作用	7	(4.4)	8	1	(2.6)	1	12	(7.3)	20	4	(11.8)	5
投与中止に至った有害事象	6	(3.8)	7	1	(2.6)	1	9	(5.5)	15	4	(11.8)	7
投与中止に至った副作用	6	(3.8)	7	0	(0.0)	0	7	(4.3)	13	3	(8.8)	4

a：死亡に関する有害事象(副作用)を除いた重篤な有害事象(副作用)を指す

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-27）

表 2.7.4.2-35 有害事象の CYP2C19 遺伝子型別の要約
：MLD5511S31 試験（観察期）（2/2）

	MLD-55 20 mg 群					
	EM (152例)			PM (41例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
有害事象	99	(65.1)	199	27	(65.9)	59
副作用	81	(53.3)	145	21	(51.2)	43
重度の有害事象	1	(0.7)	1	1	(2.4)	1
重度の副作用	1	(0.7)	1	0	(0.0)	0
死亡に関する有害事象	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
死亡に関する副作用	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
その他の重篤な有害事象[a]	2	(1.3)	2	1	(2.4)	1
その他の重篤な副作用[a]	1	(0.7)	1	0	(0.0)	0
重要な有害事象	12	(7.9)	13	3	(7.3)	3
重要な副作用	11	(7.2)	12	1	(2.4)	1
投与中止に至った有害事象	11	(7.2)	12	3	(7.3)	3
投与中止に至った副作用	9	(5.9)	10	1	(2.4)	1

a：死亡に関する有害事象(副作用)を除いた重篤な有害事象(副作用)を指す
（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-27）

表 2.7.4.2-36 比較的よく見られる有害事象の CYP2C19 遺伝子型別の集計
：MLD5511S31 試験（観察期）（1/2）

PT(基本語)	有害事象											
	プラセボ群						MLD-55 10 mg 群					
	EM (158例) (男/女:68/90例)			PM (38例) (男/女:19/19例)			EM (164例) (男/女:75/89例)			PM (34例) (男/女:11/23例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	67	(42.4)	88	15	(39.5)	19	72	(43.9)	147	22	(64.7)	34
傾眠	14	(8.9)	15	3	(7.9)	3	29	(17.7)	29	7	(20.6)	7
鼻咽頭炎	26	(16.5)	29	9	(23.7)	9	25	(15.2)	31	8	(23.5)	9
悪心	12	(7.6)	12	0			25	(15.2)	26	4	(11.8)	4
腹部不快感	3	(1.9)	3	1	(2.6)	1	2	(1.2)	2	2	(5.9)	2
頭痛	14	(8.9)	16	1	(2.6)	1	8	(4.9)	8	2	(5.9)	2
倦怠感	1	(0.6)	1	1	(2.6)	1	6	(3.7)	6	0		
浮動性めまい	0			1	(2.6)	1	6	(3.7)	6	2	(5.9)	2
食欲減退	0			0			4	(2.4)	4	0		
多汗症	0			0			0			1	(2.9)	1
射精障害[a]	0			0			4	(5.3)	4	1	(9.1)	1
口渇	3	(1.9)	3	1	(2.6)	1	5	(3.0)	5	1	(2.9)	1
不眠症	2	(1.3)	2	0			4	(2.4)	4	1	(2.9)	1
嘔吐	1	(0.6)	1	0			2	(1.2)	2	0		
下痢	0			0			9	(5.5)	11	0		
上腹部痛	2	(1.3)	3	0			5	(3.0)	5	1	(2.9)	1
便秘	0			0			3	(1.8)	3	2	(5.9)	2
背部痛	3	(1.9)	3	2	(5.3)	2	1	(0.6)	1	1	(2.9)	1

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-44）

表 2.7.4.2-36 比較的よく見られる有害事象の CYP2C19 遺伝子型別の集計
：MLD5511S31 試験（観察期）（2/2）

PT(基本語)	有害事象					
	MLD-55 20 mg 群					
	EM (152例) (男/女:66/86例)			PM (41例) (男/女:21/20例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	80	(52.6)	144	24	(58.5)	41
傾眠	33	(21.7)	33	10	(24.4)	10
鼻咽頭炎	25	(16.4)	26	7	(17.1)	8
悪心	26	(17.1)	30	5	(12.2)	5
腹部不快感	9	(5.9)	9	2	(4.9)	2
頭痛	7	(4.6)	9	2	(4.9)	2
倦怠感	3	(2.0)	3	6	(14.6)	6
浮動性めまい	6	(3.9)	6	2	(4.9)	2
食欲減退	4	(2.6)	4	1	(2.4)	1
多汗症	5	(3.3)	5	0		
射精障害[a]	1	(1.5)	1	1	(4.8)	1
口渇	4	(2.6)	4	0		
不眠症	2	(1.3)	2	2	(4.9)	2
嘔吐	3	(2.0)	3	1	(2.4)	1
下痢	3	(2.0)	3	0		
上腹部痛	2	(1.3)	2	1	(2.4)	1
便秘	3	(2.0)	3	0		
背部痛	1	(0.7)	1	0		

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-44）

（2） MLD5511S41 試験

投与期における有害事象の CYP2C19 遺伝子型別の要約を表 2.7.4.2-37 に、比較的よく見られる有害事象の CYP2C19 遺伝子型別の集計を表 2.7.4.2-38 に示した。

有害事象の発現率は、EM では 83.2%（114/137 例）であり、PM では 81.0%（17/21 例）であった。発現率が 10%以上であった有害事象は、EM では鼻咽頭炎、傾眠および悪心であり、PM では鼻咽頭炎、悪心、傾眠および下痢であった。

表 2.7.4.2-37 有害事象の CYP2C19 遺伝子型別の要約
：MLD5511S41 試験（投与期）

	EM (137例)			PM (21例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
有害事象	114	(83.2)	400	17	(81.0)	51
副作用	80	(58.4)	178	11	(52.4)	24
重度の有害事象	1	(0.7)	1	0	(0.0)	0
重度の副作用	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
死亡に関する有害事象	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
死亡に関する副作用	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
その他の重篤な有害事象[a]	1	(0.7)	1	1	(4.8)	1
その他の重篤な副作用[a]	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
重要な有害事象	36	(26.3)	63	5	(23.8)	7
重要な副作用	24	(17.5)	43	4	(19.0)	6
投与中止に至った有害事象	15	(10.9)	21	3	(14.3)	4
投与中止に至った副作用	7	(5.1)	13	2	(9.5)	3

a：死亡に関する有害事象(副作用)を除いた重篤な有害事象(副作用)を指す

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-26）

表 2.7.4.2-38 比較的よく見られる有害事象の CYP2C19 遺伝子型別の集計
：MLD5511S41 試験（投与期）

PT(基本語)	有害事象					
	EM (137例) (男/女：69/68例)			PM (21例) (男/女：10/11例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	101	(73.7)	264	13	(61.9)	36
鼻咽頭炎	44	(32.1)	72	6	(28.6)	6
傾眠	35	(25.5)	39	4	(19.0)	4
悪心	28	(20.4)	34	6	(28.6)	9
頭痛	11	(8.0)	18	2	(9.5)	4
上腹部痛	11	(8.0)	16	0		
下痢	7	(5.1)	9	3	(14.3)	3
腹部不快感	6	(4.4)	6	2	(9.5)	5
インフルエンザ	7	(5.1)	7	1	(4.8)	1
不眠症	7	(5.1)	7	1	(4.8)	1
倦怠感	8	(5.8)	9	0		
口渇	7	(5.1)	8	0		
気管支炎	6	(4.4)	7	0		
齲歯	5	(3.6)	6	1	(4.8)	1
射精障害[a]	3	(4.3)	3	0		
口腔咽頭痛	4	(2.9)	5	2	(9.5)	2
うつ病	5	(3.6)	5	0		
咽頭炎	5	(3.6)	5	0		
異常感	4	(2.9)	4	0		
初期不眠症	4	(2.9)	4	0		

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0
a：男性被験者対象

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-42）

以上、有害事象を国内臨床試験ごとに CYP2C19 遺伝子型別に集計した結果、CYP2C19 遺伝子型別による有害事象の発現率および種類に特筆すべき差は認められなかった。

2.7.4.2.1.1.5 大うつ病性障害との比較

大うつ病性障害患者を対象とした国内短期投与試験である MLD55-11MDD21 試験および MLD5511M31 試験の併合成績（以下、国内うつ病試験成績）と MLD5511S31 試験の観察期における有害事象について、比較した。なお、MLD55-11MDD21 試験および MLD5511M31 試験ではプラセボ、MLD-55 10 mg/日および MLD-55 20 mg/日を 8 週間投与した。

観察期における有害事象の発現率は、MLD5511S31 試験において、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 56.1%（110/196 例）、64.1%（127/198 例）および 65.3%（126/193 例）、国内うつ病試験成績において、それぞれ 70.2%（158/225 例）、75.5%（163/216 例）および 82.3%（181/220 例）であった（表 2.7.4.2-39）。

MLD5511S31 試験および国内うつ病試験成績ともに有害事象のほとんどが軽度または中等度であり、観察期における重度の有害事象の発現率は、MLD5511S31 試験において、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群でそれぞれ、0.0%（0/196 例）、1.5%（3/198 例）および 1.0%（2/193 例）、国内うつ病試験成績において、それぞれ 0.4%（1/225 例）、0.5%（1/216 例）および 2.3%（5/220 例）であった。

MLD5511S31 試験において、死亡は認められなかった。国内うつ病試験成績において、死亡はプラセボ群で自殺既遂 1 例および MLD-55 20 mg 群で死亡（凍死）1 例であった。

その他の重篤な有害事象の発現率は、MLD5511S31 試験において、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 0.0%（0/196 例）、1.5%（3/198 例）および 1.6%（3/193 例）、国内うつ病試験成績において、それぞれ 0.4%（1/225 例）、1.4%（3/216 例）および 0.9%（2/220 例）であり、MLD5511S31 試験および国内うつ病試験成績ともに 5%以下であった。

重要な有害事象の発現率は、MLD5511S31 試験において、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 5.1%（10/196 例）、9.1%（18/198 例）および 7.8%（15/193 例）、国内うつ病試験成績において、それぞれ 6.2%（14/225 例）、3.7%（8/216 例）および 13.2%（29/220 例）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、MLD5511S31 試験において、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 3.6 %（7/196 例）、6.6%（13/198 例）および 7.3%（14/193 例）、国内うつ病試験成績において、それぞれ 3.6%（8/225 例）、4.2%（9/216 例）および 9.5%（21/220 例）であった。いずれの試験においても投与開始 1 週時以内の MLD-55 20 mg 群の投与量は 10 mg と規定していることから、中止時期別に発現率を検討したところ、MLD5511S31 試験において、有害事象により投与開始 1 週時以内に中止した被験者の割合は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 0.0%（0/196 例）、4.0%（8/198 例）および 2.1%（4/193 例）であった。MLD-55 20 mg 群の実際の投与量は 10 mg であることから、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群を併合したところプラセボ投与および MLD-55 10 mg 投与で、それぞれ 0.0%（0/196 例）および 3.1%（12/391 例）であった（表 2.7.4.2-48）。国内うつ病試験成績において、有害事象により投与開始 1 週時以内に中止した被験者の割合は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 1.3%

（3/225 例）、1.9%（4/216 例）および 4.5%（10/220 例）であった。MLD-55 20 mg 群の実際の投与量は 10 mg であることから、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群を併合したところ、プラセボ投与および MLD-55 10 mg 投与で、それぞれ 1.3%（3/225 例）および 3.2%（14/436 例）であった（資料番号 5.3.5.3.1：COAE_020_02(3), COAE_020_03(4)および COAE_020_03(5)）。有害事象により投与開始 1 週時より後に中止した被験者の割合は、MLD5511S31 試験において、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 3.6%（7/196 例）、2.5%（5/198 例）および 5.2%（10/193 例）、国内うつ病試験成績において、それぞれ 2.2%（5/225 例）、2.3 %（5/216 例）および 5.0%（11/220 例）であり、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率に大きな違いは認められなかった。

MLD5511S31 試験において、発現率が 10%以上の有害事象は、プラセボ群で鼻咽頭炎、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で傾眠、鼻咽頭炎および悪心であった。国内うつ病試験成績において、発現率が 10 %以上の有害事象は、プラセボ群で鼻咽頭炎、傾眠、MLD-55 10 mg 群で傾眠、悪心、鼻咽頭炎、頭痛、MLD-55 20 mg 群で悪心、傾眠および鼻咽頭炎であった（表 2.7.4.2-40）。MLD5511S31 試験において発現した有害事象のうち、MLD-55 10 mg 群または MLD-55 20 mg 群において発現率が 10%以上であった傾眠、悪心および鼻咽頭炎は、国内うつ病試験成績においても 10%以上であった。

以上より、社交不安障害患者および大うつ病性障害患者における有害事象の種類に大きな違いは認められず、発現した事象のほとんどは軽度または中等度であったこと、重篤な有害事象の発現率は社交不安障害患者および大うつ病性障害患者のいずれの群においても 5%以下であったこと、社交不安障害患者および大うつ病性障害患者における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率に大きな違いは認められなかったことから、社交不安障害患者において特筆すべき事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-39　有害事象の要約：MLD55-11MDD21 試験および MLD5511M31 試験の併合成績（観察期）

	MLD5511S31試験						MLD55-11MDD21試験およびMLD5511M31試験					
	プラセボ群 (196例)			MLD-55 10 mg群 (198例)			MLD-55 20 mg群 (193例)			プラセボ群 (225例)			MLD-55 10 mg群 (216例)			MLD-55 20 mg群 (220例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
有害事象	110	(56.1)	171	127	(64.1)	306	126	(65.3)	258	158	(70.2)	331	163	(75.5)	449	181	(82.3)	477
重度の有害事象	0	(0.0)	0	3	(1.5)	5	2	(1.0)	2	1	(0.4)	1	1	(0.5)	1	5	(2.3)	8
死亡に関する有害事象	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0	1	(0.5)	1
その他の重篤な有害事象[a]	0	(0.0)	0	3	(1.5)	5	3	(1.6)	3	1	(0.4)	1	3	(1.4)	3	2	(0.9)	2
重要な有害事象	10	(5.1)	12	18	(9.1)	30	15	(7.8)	16	14	(6.2)	16	8	(3.7)	13	29	(13.2)	51
投与中止に至った有害事象	7	(3.6)	8	13	(6.6)	22	14	(7.3)	15	8	(3.6)	10	9	(4.2)	14	21	(9.5)	42

a：死亡に関する有害事象(副作用)を除いた重篤な有害事象(副作用)を指す

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-1、資料番号 5.3.5.3.1：COAE_020_02(1), COAE_020_02(2), COAE_020_03(1), COAE_020_03(2), COAE_020_03(3)より作成）

表 2.7.4.2-40 いずれかの群で 5%以上発現した有害事象の集計

：MLD5511S31 試験ならびに MLD55-11MDD21 試験および MLD5511M31 試験の併合成績（観察期）

PT(基本語)	MLD5511S31試験									MLD55-11MDD21試験およびMLD5511M31試験								
	プラセボ群 (196例) (男/女：87/109例)			MLD-55 10 mg群 (198例) (男/女：86/112例)			MLD-55 20 mg群 (193例) (男/女：87/106例)			プラセボ群 (225例) (男/女：113/112例)			MLD-55 10 mg群 (216例) (男/女：100/116例)			MLD-55 20 mg群 (220例) (男/女：107/113例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	110	(56.1)	171	127	(64.1)	306	126	(65.3)	258	158	(70.2)	331	163	(75.5)	449	181	(82.3)	477
悪心	12	(6.1)	12	29	(14.6)	30	31	(16.1)	35	18	(8.0)	19	45	(20.8)	51	55	(25.0)	59
傾眠	17	(8.7)	18	36	(18.2)	36	43	(22.3)	43	23	(10.2)	23	46	(21.3)	46	53	(24.1)	54
鼻咽頭炎	35	(17.9)	38	33	(16.7)	40	32	(16.6)	34	42	(18.7)	43	37	(17.1)	46	37	(16.8)	43
口渇	4	(2.0)	4	6	(3.0)	6	4	(2.1)	4	11	(4.9)	11	20	(9.3)	20	17	(7.7)	17
下痢	0			9	(4.5)	11	3	(1.6)	3	14	(6.2)	18	15	(6.9)	16	17	(7.7)	19
倦怠感	2	(1.0)	2	6	(3.0)	6	9	(4.7)	9	5	(2.2)	5	10	(4.6)	10	15	(6.8)	17
頭痛	15	(7.7)	17	10	(5.1)	10	9	(4.7)	11	17	(7.6)	24	22	(10.2)	33	12	(5.5)	14
射精障害[a]	0			5	(5.8)	5	2	(2.3)	2	0			4	(4.0)	4	5	(4.7)	5
腹部不快感	4	(2.0)	4	4	(2.0)	4	11	(5.7)	11	4	(1.8)	4	18	(8.3)	18	7	(3.2)	7

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0（MLD5511S31試験）
MedDRA/J Ver.12.1（MLD-11MDD21試験およびMLD5511M31試験併合）

a：男性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-8、資料番号 5.3.5.3.1：COAE_020_01(1)より作成）

2.7.4.2.1.2 死亡

死亡について、国内臨床試験（MLD5511S31 試験、MLD5511S41 試験）および海外臨床試験（99012 試験、99270 試験、99269 試験）を用いて検討を行った。

（1） 国内臨床試験

国内臨床試験（MLD5511S31 試験、MLD5511S41 試験）において死亡は認められなかった。

（2） 海外臨床試験

海外臨床試験（99012 試験、99270 試験、99269 試験）のうち、99270 試験で 1 例および 99269 試験で 1 例、死亡が認められた。

1） 99270 試験

死亡はプラセボ群に 1 例認められた（表 2.7.4.2-41）。本被験者は自殺であり、因果関係は「関連なし」と判断された（資料番号 5.3.5.1.3：10.2 項）。

表 2.7.4.2-41 死亡の有害事象一覧：99270 試験

投与群	症例番号	年齢 性別	人種 体重	投与期間	有害事象名 [a] （医師記載名）	発現時期	持続期間	処置	因果関係	重症度
プラセボ群	6420	34 男性	白人 79 kg	不明	死亡 （death）	46 日	1 日	中止	関連なし	重度

a： WHOART Ver.04/1998
（資料番号 5.3.7.3.3：Listing II.240 より作成）

2） 99269 試験

死亡は二重盲検治療期には認められず、非盲検治療期に 1 例認められた（表 2.7.4.2-42）。本被験者は MLD-55 10 mg/日を 2 週間投与後、20 mg/日を投与した被験者で、アルコール中毒により死亡した（資料番号 5.3.5.1.4：10.3 項）。本事象の因果関係は「関連なし」と判断された。

表 2.7.4.2-42 死亡の有害事象一覧：99269 試験

投与群	症例番号	年齢 性別	人種 体重	投与期間	有害事象名 a （医師記載名）	発現時期	持続期間	処置	因果関係	重症度
非盲検治療期	S1499	48 男性	白人 90 kg	不明	死亡 （death）	80 日	1 日	中止	関連なし	重度

a： WHOART Ver.04/1998
（資料番号 5.3.7.3.4：Listing A.20 より作成）

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象について、国内臨床試験（MLD5511S31 試験、MLD5511S41 試験）および海外臨床試験（99012 試験、99270 試験、99269 試験）を用いて検討を行った。

（1） 国内臨床試験

1） MLD5511S31 試験

その他の重篤な有害事象一覧を表 2.7.4.2-43 に示した。その他の重篤な有害事象の発現率は、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 1.5%（3/198 例）および 1.6%（3/193 例）であり、プラセボ群では認められなかった。その内訳は、MLD-55 10 mg 群で痙攣、急性腎盂腎炎、頚椎骨折・腰椎骨折・胸椎骨折（各 1 例）、MLD-55 20 mg 群で虫垂炎、変形性関節症および糖尿病（各 1 例）であった。

因果関係が否定されなかった事象は、MLD-55 10 mg 群で痙攣 1 例および MLD55 20 mg 群で糖尿病 1 例であり、いずれも既知の事象であった。痙攣の持続時間は 5 分程度であり、治験薬の投与を中止し、治験薬以外の処置を受けて翌日に症状は回復した（資料番号 5.3.5.1.1：12.3.1.2 項）。因果関係について、被験者が過去に経験した交通事故ならびに開頭手術に伴う脳の脆弱性が影響した可能性も考えられたが、治験薬の投与期間中に認められた事象であり、否定できないと医学専門家は判断した。糖尿病は追跡調査を実施し、投与中止 132 日後の時点で未回復の事象であった。本被験者は一次登録の 63 日前より合併症の糖尿病に対して薬剤療法および食事療法を開始していた。治験薬との因果関係については、被験者は糖尿病を合併し、血糖コントロールが不良な状態であったこと、生活習慣や食事内容は現在も改善しておらず、治験薬投与中止後、4 ヵ月以上経過しても未回復のままであることから、合併症の糖尿病の自然経過であると考えられたが、治験薬投与中の悪化であったことから、治験薬との因果関係は完全には否定できないと医学専門家は判断した。追跡調査については、他院内科への定期受診にて糖尿病の治療が継続されており、被験者の安全性担保に問題はないと考えることから、投与中止 132 日後の受診をもって終了した。

表 2.7.4.2-43 その他の重篤な有害事象一覧：MLD5511S31 試験

投与群	症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	基本語(PT)(医師記載名)	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	転帰	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	治験薬以外の処置[c]
MLD-55 10 mg 群	4129	23 男性	EM	痙攣(痙攣発作)	32	2	回復	中等度	重篤	中止(再投与なし)	否定できない	あり
MLD-55 10 mg 群	4210	23 女性	EM	急性腎盂腎炎(急性腎盂腎炎)	23	10	回復	重度	重篤	中止(再投与なし)	否定できる	あり
MLD-55 10 mg 群	4371	40 男性	PM	頚椎骨折(頚椎骨折)	59	111	回復	重度	重篤	なし	否定できる	あり
				腰椎骨折(腰椎骨折)	59	111	回復	重度	重篤	なし	否定できる	あり
				胸椎骨折(胸椎骨折)	59	111	回復	重度	重篤	なし	否定できる	あり
MLD-55 20 mg 群	4322	30 男性	PM	虫垂炎(急性虫垂炎)	83	54	回復	重度	重篤	中止(再投与なし)	否定できる	あり
MLD-55 20 mg 群	4344	50 女性	EM	変形性関節症(神経性両変形性膝関節症)	78	53	軽快	中等度	重篤	中止(再投与なし)	否定できる	あり
MLD-55 20 mg 群	4553	27 男性	EM	糖尿病(糖尿病の悪化)	15	69	未回復	重度	重篤	中止(再投与なし)	否定できない	あり

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：有害事象発現日-観察期の治験薬投与開始日+1

b：回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1

c：併用薬剤・併用療法を指す

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.3-1）

2） MLD5511S41 試験

その他の重篤な有害事象一覧を表 2.7.4.2-44 に示した。

その他の重篤な有害事象の発現率は、1.3%（2/158 例）であった。その内訳は、深部静脈血栓症および痔瘻（各 1 例）であり、いずれの事象も因果関係は否定され、回復した。

表 2.7.4.2-44 その他の重篤な有害事象一覧：MLD5511S41 試験

症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	基本語(PT)(医師記載名)	発現日前日の処方量[a]	発現までの日数[b](日)	持続期間[c](日)	転帰	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	治験薬以外の処置[d]
5068	50 男性	EM	深部静脈血栓症(深部静脈血栓症)	20 mg/日	279	35	回復	重度	重篤	中止(再投与なし)	否定できる	あり
5071	39 男性	PM	痔瘻(痔瘻)	10 mg/日	262	55	回復	中等度	重篤	なし	否定できる	あり

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：発現日以前の治験薬の最終投与量

b：有害事象発現日-投与開始日+1

c：回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1

d：併用薬剤・併用療法を指す

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.3-1）

（2） 海外臨床試験

1） 99012 試験

その他の重篤な有害事象一覧を表 2.7.4.2-45 に示した。

その他の重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ 1.7%（3/177 例）および 0.6%（1/181 例）であった。その内訳は、プラセボ群で鼻中隔弯曲、関節症・気胸、事故による外傷（各 1 例）および MLD-55 群で膿瘍・不完全瘻孔 1 例であった。

いずれもの事象も因果関係は「関連なし」と判断され、回復した。

表 2.7.4.2-45 その他の重篤な有害事象一覧：99012 試験

投与群	症例番号	年齢性別	人種体重	投与期間	有害事象名 a（医師記載名）	発現時期	持続期間	処置	因果関係	重症度
プラセボ群	1090	45 男性	白人 79 kg	90 日	鼻中隔弯曲（nasal septum deviation）	63 日	8 日	併用薬の変更	関連なし	重度
プラセボ群	1419	43 男性	白人 70 kg	85 日	関節症（shoulder arthrosis）	24 日	5 日	併用薬の変更	関連なし	中等度
					気胸（pneumothorax）	26 日	3 日	なし	関連なし	重度
プラセボ群	1330	33 女性	黒人 69 kg	81 日	事故による外傷（head injury）	121 日	不明	なし	関連なし	重度
MLD-55 群	1010	39 男性	白人 75 kg	不明	膿瘍（excision and drangge of abscess on right inner thigh and sacrum）	-1 日	2 日	なし	関連なし	重度
					不完全瘻孔（drainage and opening of fistula）	54 日	2 日	治験薬の変更 中止	関連なし	重度

a： WHOART Ver.04/1998

（資料番号 5.3.7.3.2：Listing A.15 より作成）

2） 99270 試験

その他の重篤な有害事象一覧を表 2.7.4.2-46 に示した。

その他の重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群で 2.4%（4/166 例）、MLD-55 5 mg 群で 1.2%（2/167 例）、MLD-55 10 mg 群で 1.8%（3/167 例）、MLD-55 20 mg 群で 2.9%（5/170 例）および PAR 群で 1.8%（3/169 例）であった。その内訳は、プラセボ群で不安、自殺企図、うつ病、無力症（各 1 例）、MLD-55 5 mg 群で 2 種類の感染、流産（各 1 例）、MLD-55 10 mg 群で心筋梗塞、自殺企図、膿瘍（各 1 例）、MLD-55 20 mg 群で事故による外傷、心筋虚血、発熱・斑状丘疹性皮疹、自殺企図、麻痺（各 1 例）、PAR 群で熱傷、膿瘍および 2 種類の事故による外傷（各 1 例）であった。

因果関係が「関連あるかもしれない」または「多分関連あり」と判断された事象はプラセボ群でうつ病 1 例、MLD-55 10 mg 群で自殺企図 1 例、MLD-55 20 mg 群で心筋虚血、発熱、自殺企図および麻痺（各 1 例）であり、MLD-55 5 mg 群および PAR 群には認められなかった。MLD-55 5 mg 群の感染 1 例および MLD-55 20 mg 群の麻痺 1 例は未消失であったが、その他の重篤な有害事象は消失した。

表 2.7.4.2-46 その他の重篤な有害事象一覧：99270 試験

投与群	症例番号	年齢性別	人種体重	投与期間	有害事象名 a（医師記載名）	発現時期	持続期間	処置	因果関係	重症度
プラセボ群	6212	32 男性	白人 66 kg	73 日	不安（hospitalisation due to anxiety attack）	131 日	4 日	なし	関連なし	重度
プラセボ群	6420	34 男性	白人 79 kg	不明	自殺企図（suicide gun shot wound）	46 日	1 日	中止	関連なし	重度
プラセボ群	6749	26 女性	白人 53 kg	30 日	うつ病（moderate depression）	28 日	24 日	中止	関連あるかもしれない	中等度
プラセボ群	6794	42 女性	白人 57 kg	168 日	無力症（neurological hospitalisation due to weakness）	160 日	4 日	併用薬の変更	関連なし	軽度
MLD-55 5 mg 群	6922	43 女性	白人 52 kg	59 日	感染（knee infection）	21 日	10 日	併用薬の変更	関連なし	重度
					感染（worse knee infection）	32 日	不明	併用薬の変更中止	関連なし	中等度
MLD-55 5 mg 群	7000	24 女性	白人 67 kg	205 日	流産（medical abortion）	142 日	1 日	なし	関連なし	重度
MLD-55 10 mg 群	6240	49 男性	白人 73 kg	175 日	心筋梗塞（AMI）	114 日	10 日	なし	関連なし	軽度
MLD-55 10 mg 群	6730	29 女性	白人 70 kg	101 日	自殺企図（suicide attempt）	101 日	1 日	中止	関連あるかもしれない	重度
MLD-55 10 mg 群	6155	42 女性	白人 65 kg	170 日	膿瘍（peritonsillar abscess）	181 日	12 日	併用薬の変更	関連なし	重度
MLD-55 20 mg 群	6802	45 男性	白人 90 kg	166 日	事故による外傷（fracture of left patella）	140 日	49 日	併用薬の変更	関連なし	重度
MLD-55 20 mg 群	6083	56 男性	白人 105 kg	1 日	心筋虚血（myocardial ischaemia）	4 日	1 時間	併用薬の変更中止	関連あるかもしれない	中等度
MLD-55 20 mg 群	6408	35 女性	白人 54 kg	197 日	発熱（hospitalisation due to fever 38 grades celsius）	200 日	不明	併用薬の変更中止	多分関連あり	中等度
					斑状丘疹性皮疹（hospitalisation due to macular rash）	200 日	不明	併用薬の変更中止	関連なし	重度
MLD-55 20 mg 群	6545	18 女性	白人 75 kg	27 日	自殺企図（tentamen suicidil）	26 日	1 時間	中止	多分関連あり	軽度
MLD-55 20 mg 群	6645	41 女性	白人 58 kg	2 日	麻痺（left facial paralysis）	2 日	不明	中止	関連あるかもしれない	重度
PAR 群	6144	23 男性	白人 86 kg	182 日	熱傷（burns I degree）	59 日	14 日	併用薬の変更	関連なし	中等度
PAR 群	6372	28 男性	白人 75 kg	174 日	膿瘍（peritonsillar abscess）	92 日	4 日	なし	関連なし	重度
PAR 群	7292	27 女性	白人 68 kg	184 日	事故による外傷（fracture of collar bone (right), due to a car ）	63 日	92 日	併用薬の変更	関連なし	重度
					事故による外傷（concussion due to car accident）	63 日	18 日	なし	関連なし	中等度

a： WHOART Ver.04/1998

（資料番号 5.3.7.3.3：Listing II.239 より作成）

3） 99269 試験

その他の重篤な有害事象一覧を表 2.7.4.2-47 に示した。

非盲検治療期において、その他の重篤な有害事象の発現率は、1.0%（5/517 例）であった。その内訳は、予定外妊娠、呼吸障害、精神病、心房細動および事故による外傷（各 1 例）であり、因果関係が「関連あるかもしれない」または「多分関連あり」と判断された事象は、精神病および事故による外傷（各 1 例）であった。重篤な有害事象はいずれも消失した。

二重盲検治療期において、その他の重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ 1.7%（3/181 例）および 1.6%（3/190 例）であった。その内訳は、プラセボ群で事故による外傷、うつ病、心内膜炎（各 1 例）、MLD-55 群で躁病反応、自殺企図および痙攣（各 1 例）であった。因果関係が「関連あるかもしれない」または「多分関連あり」と判断された事象はプラセボ群でうつ病 1 例および MLD-55 群で躁病反応 1 例であった。
MLD-55 群の躁病反応は未消失であったが、その他の重篤な有害事象は消失した。

表 2.7.4.2-47　その他の重篤な有害事象一覧：99269 試験

投与群	症例番号	年齢 性別	人種 体重	投与期間[a]	有害事象名[b] （医師記載名）	発現時期[c]	持続期間	処置	因果関係	重症度
非盲検治療期	S1446	20 女性	白人 54 kg	86 日	予定外妊娠 （pregnancy）	90 日	不明	なし	関連なし	軽度
非盲検治療期	S1465	59 男性	白人 76 kg	63 日	呼吸障害 （intoxication with CO. (exidental, exposure to CO)）	57 日	13 時間	なし	関連なし	軽度
非盲検治療期	S1506	48 女性	白人 83 kg	3 日	精神病 （acute psychosis）	3 日	7 時間	中止	関連あるかもしれない	重度
非盲検治療期	S1567	63 男性	白人 86 kg	15 日	心房細動 （atrial fibrilation）	27 日	44 日	なし	関連なし	軽度
非盲検治療期	S1630	25 女性	白人 55 kg	53 日	事故による外傷 （accidental injury. in a contusive state of mind limbed scaffoldings to 6. th）	54 日	87 日	併用薬の変更 中止	関連あるかもしれない	重度
プラセボ群	1201	43 男性	白人 82 kg	241 日	事故による外傷 （dog bite in the lower lip）	241 日	11 日	併用薬の変更 中止	関連なし	中等度
プラセボ群	1275	40 女性	白人 53 kg	166 日	うつ病 （major depression）	165 日	344 日	中止	関連あるかもしれない	重度
プラセボ群	1382	53 男性	白人 72 kg	278 日	心内膜炎 （endocarditis）	168 日	49 日	併用薬の変更	関連なし	重度
MLD-55 群	1184	38 男性	黒人 92 kg	240 日	躁病反応 （drug induced hypomania）	235 日	不明	中止	多分関連あり	中等度
MLD-55 群	1322	23 男性	白人 75 kg	168 日	自殺企図 （suicide attempt）	168 日	2 日	中止	関連なし	重度
MLD-55 群	1532	27 女性	白人 70 kg	112 日	痙攣 （epileptic crisis）	111 日	20 分	中止	関連なし	軽度

a：非盲検治療期の投与開始からの投与期間

b：WHOART Ver.04/1998

c：非盲検治療期の投与開始から発現までの日数

（資料番号 5.3.7.3.4：Listing A.19 より作成）

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象（著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常、治験薬の休薬、減量または投与中止、重要な併用治療の追加およびその他医学的に重要に該当する）について、国内臨床試験（MLD5511S31 試験、MLD5511S41 試験）を用いて検討を行った。さらに、中止に至った有害事象については、海外臨床試験（99012 試験、99270 試験、99269 試験）も併せて検討を行った。

（1） MLD5511S31 試験

重要な有害事象一覧を付表 2.7.4.7-1 に示した。

観察期における重要な有害事象の発現率は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 5.1 %（10/196 例）、9.1 %（18/198 例）および 7.8%（15/193 例）であった（資料番号 5.3.7.2.1 : 表 16.2-14）。後観察期における重要な有害事象の発現率は、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 0.5%（1/194 例）および 1.1%（2/189 例）であり、プラセボ群では認められなかった。

観察期において 2 例以上認められた重要な有害事象は、プラセボ群で不安、MLD-55 10 mg 群で頭痛、悪心、浮動性めまい、社交恐怖症、上腹部痛、尿中ブドウ糖陽性、MLD-55 20 mg 群で悪心および嘔吐であった。後観察期において 2 例以上認められた重要な有害事象は、いずれの群においても認められなかった。因果関係が否定されなかった事象のうち、MLD-55 10 mg 群の肝障害および高比重リポ蛋白増加（各 1 例）を除き、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の事象はいずれも回復した。肝障害は軽快であり、高比重リポ蛋白増加はデータ固定後の追跡調査により回復が確認された。

（2） MLD5511S41 試験

重要な有害事象一覧を付表 2.7.4.7-2 に示した。

投与期における重要な有害事象の発現率は 25.9%（41/158 例）であった（資料番号 5.3.7.2.5 : 表 16.2-16）。後観察期における重要な有害事象の発現率は 0.7%（1/153 例）であった。投与期において 2 例以上認められた重要な有害事象は、悪心、傾眠、倦怠感、鼻咽頭炎、うつ病、インフルエンザ、高脂血症、社交恐怖症、自殺念慮、頭痛、胃炎、嘔吐、血中トリグリセリド増加および体重増加であった。

2.7.4.2.1.4.1 中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象（重篤な有害事象を含む）について、国内臨床試験（MLD5511S31 試験、MLD5511S41 試験）および海外臨床試験（99012 試験、99270 試験、99269 試験）を用いて検討を行った。さらに、国内臨床試験（MLD5511S31 試験、MLD5511S41 試験）について、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現時期および有害事象による中止時期について検討を行った。

2.7.4.2.1.4.1.1 中止に至った有害事象の発現率

（1） 国内臨床試験

1） MLD5511S31 試験

観察期における治験薬の投与中止に至った有害事象一覧を表 2.7.4.2-48 に示した。

観察期における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 3.6 %（7/196 例）、6.6%（13/198 例）および 7.3%（14/193 例）であった。2 例以上認められた有害事象はプラセボ群で不安、MLD-55 10 mg 群で頭痛、社交恐怖症、浮動性めまい、悪心、上腹部痛および MLD-55 20 mg 群で悪心であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象のほとんどは軽度または中等度であった。重度の有害事象はプラセボ群では認められず、MLD-55 10 mg 群で急性腎盂腎炎、社交恐怖症（各 1 例）、MLD-55 20 mg 群で虫垂炎および糖尿病（各 1 例）であった。因果関係が否定されなかった有害事象のうち、MLD-55 20 mg 群の糖尿病を除き、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群の事象はいずれも回復した。なお 、セロトニン症候群が MLD-55 10 mg 群に 1 例認められた。本事象の重症度は軽度であり、治験薬中止後に回復した。

表 2.7.4.2-48 投与中止に至った有害事象一覧：MLD5511S31 試験（1/4）

投与群	症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	中止時期[a]	基本語(PT)(医師記載名)	発現までの日数[b](日)	持続期間[c](日)	転帰	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	治験薬以外の処置[d]
プラセボ群	4045	19 女性	EM	6週＜≦8週	不安 (不安感の増強)	48	129	軽快	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	あり
プラセボ群	4048	34 男性	EM	4週＜≦6週	不安 (不安感の増悪)	15	37	回復	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
プラセボ群	4100	42 女性	EM	6週＜≦8週	社交恐怖症 (原疾患の悪化)	43	127	未回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	あり
プラセボ群	4144	34 男性	EM	8週＜	不眠症 (不眠症)	59	111	軽快	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	あり
プラセボ群	4338	28 女性	EM	1週＜≦2週	うつ病 (抑うつ状態)	12	68	回復	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	あり
					自殺念慮 (自殺念慮)	12	68	回復	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	あり
プラセボ群	4454	31 男性	EM	4週＜≦6週	頭痛 (頭痛)	31	11	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
プラセボ群	4587	32 女性	PM	8週＜	妊娠時曝露 (妊娠時の薬物曝露)	71	1	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できる	なし
MLD-55 10 mg群	4097	44 女性	EM	2週＜≦4週	上腹部痛 (胃痛)	19	14	回復	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
					頭痛 (頭痛)	19	14	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
MLD-55 10 mg群	4129	23 男性	EM	4週＜≦6週	痙攣 (痙攣発作)	32	2	回復	中等度	重篤	中止(再投与なし)	否定できない	あり
MLD-55 10 mg群	4210	23 女性	EM	4週＜≦6週	急性腎盂腎炎 (急性腎盂腎炎)	23	10	回復	重度	重篤	中止(再投与なし)	否定できる	あり
MLD-55 10 mg群	4233	38 女性	EM	≦1週	社交恐怖症 (SADの悪化)	1	4	回復	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
					上腹部痛 (胃痛)	2	2	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a:中止までの日数(中止日-観察期の治験薬投与開始日+1)が1～8日を「≦1週」、9～15日を「1週＜≦2週」、16～29日を「2週＜≦4週」30～43日を「4週＜≦6週」、44～57日を「6週＜≦8週」、58日以上を「8週＜」とした

b：有害事象発現日-観察期の治験薬投与開始日+1

c：回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1

d：併用薬剤・併用療法を指す

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.3-4、資料番号 5.3.7.1.1：表 16.2-1 より作成）

表 2.7.4.2-48 投与中止に至った有害事象一覧：MLD5511S31 試験（2/4）

投与群	症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	中止時期[a]	基本語(PT)(医師記載名)	発現までの日数[b](日)	持続期間[c](日)	転帰	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	治験薬以外の処置[d]
MLD-55 10 mg群	4249	41 男性	PM	≦1週	悪心 (嘔気)	-6	17	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
					動悸 (動悸)	-6	17	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
					浮動性めまい (めまい)	7	26	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
MLD-55 10 mg群	4351	25 女性	PM	≦1週	うつ病 (うつ病)	8	29	軽快	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できる	あり
					社交恐怖症 (SADの悪化)	8	15	回復	重度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できる	なし
					自殺念慮 (自殺念慮)	8	29	軽快	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できる	なし
MLD-55 10 mg群	4354	26 男性	EM	≦1週	不安 (不安の亢進)	5	16	回復	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
MLD-55 10 mg群	4467	30 女性	EM	≦1週	悪心 (嘔気)	1	22	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	あり
					頭痛 (頭痛)	2	7	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
					下痢 (下痢症)	2	21	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	あり
MLD-55 10 mg群	4477	24 女性	EM	2週＜≦4週	心電図ＱＴ延長 (QTcF間隔の延長)	28	4	回復	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
MLD-55 10 mg群	4525	39 女性	PM	≦1週	傾眠 (傾眠)	4	4	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
					浮動性めまい (浮動性めまい)	4	4	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a:中止までの日数(中止日-観察期の治験薬投与開始日+1)が1～8日を「≦1週」、9～15日を「1週＜≦2週」、16～29日を「2週＜≦4週」30～43日を「4週＜≦6週」、44～57日を「6週＜≦8週」、58日以上を「8週＜」とした

b：有害事象発現日-観察期の治験薬投与開始日+1

c：回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1

d：併用薬剤・併用療法を指す

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.3-4、資料番号 5.3.7.1.1：表 16.2-1 より作成）

表 2.7.4.2-48 投与中止に至った有害事象一覧：MLD5511S31 試験（3/4）

投与群	症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	中止時期[a]	基本語(PT)(医師記載名)	発現までの日数[b](日)	持続期間[c](日)	転帰	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	治験薬以外の処置[d]
MLD-55 10 mg群	4538	34 女性	EM	≦1週	悪心 (嘔気)	1	7	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	あり
					不眠症 (不眠)	5	3	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
					頭痛 (頭痛の悪化)	5	3	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
MLD-55 10 mg群	4605	22 男性	EM	4週＜≦6週	抑うつ症状 (抑うつ症状)	36	15	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できる	なし
MLD-55 10 mg群	4623	36 女性	PM	≦1週	セロトニン症候群 (セロトニン症候群)	2	9	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
MLD-55 20 mg群	4001	21 男性	EM	6週＜≦8週	不安 (不安感増強)	16	31	未回復	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できる	なし
MLD-55 20 mg群	4028	42 女性	EM	2週＜≦4週	躁病 (躁転)	23	94	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	あり
MLD-55 20 mg群	4078	22 女性	PM	8週＜	交通事故 (交通事故)	55	73	未回復	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できる	なし
MLD-55 20 mg群	4102	26 男性	EM	2週＜≦4週	心電図ＱＴ延長 (QTcF時間延長)	18	5	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
MLD-55 20 mg群	4141	42 男性	EM	2週＜≦4週	悪心 (嘔気)	15	18	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
MLD-55 20 mg群	4300	49 女性	EM	≦1週	嘔吐 (嘔吐)	2	2	回復	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	あり
					浮動性めまい (浮動性めまい)	2	2	回復	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
MLD-55 20 mg群	4317	42 女性	EM	≦1週	動悸 (動悸)	1	5	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
MLD-55 20 mg群	4322	30 男性	PM	8週＜	虫垂炎 (急性虫垂炎)	83	54	回復	重度	重篤	中止(再投与なし)	否定できる	あり

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a:中止までの日数(中止日-観察期の治験薬投与開始日+1)が1～8日を「≦1週」、9～15日を「1週＜≦2週」、16～29日を「2週＜≦4週」30～43日を「4週＜≦6週」、44～57日を「6週＜≦8週」、58日以上を「8週＜」とした

b：有害事象発現日-観察期の治験薬投与開始日+1

c：回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1

d：併用薬剤・併用療法を指す

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.3-4、資料番号 5.3.7.1.1：表 16.2-1 より作成）

表 2.7.4.2-48 投与中止に至った有害事象一覧：MLD5511S31 試験（4/4）

投与群	症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	中止時期[a]	基本語(PT)(医師記載名)	発現までの日数[b](日)	持続期間[c](日)	転帰	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	治験薬以外の処置[d]
MLD-55 20 mg群	4344	50 女性	EM	8週＜	変形性関節症 (神経性両変形性膝関節症)	78	53	軽快	中等度	重篤	中止(再投与なし)	否定できる	あり
MLD-55 20 mg群	4368	25 女性	EM	≦1週	悪心 (悪心)	1	2	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	あり
MLD-55 20 mg群	4419	25 男性	EM	2週＜≦4週	易刺激性 (焦燥感)	11	28	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
MLD-55 20 mg群	4553	27 男性	EM	8週＜	糖尿病 (糖尿病の悪化)	15	69	未回復	重度	重篤	中止(再投与なし)	否定できない	あり
MLD-55 20 mg群	4579	57 男性	PM	≦1週	倦怠感 (全身倦怠感)	3	7	回復	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
MLD-55 20 mg群	4629	46 女性	EM	4週＜≦6週	傾眠 (眠気)	2	32	回復	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a:中止までの日数(中止日-観察期の治験薬投与開始日+1)が1～8日を「≦1週」、9～15日を「1週＜≦2週」、16～29日を「2週＜≦4週」30～43日を「4週＜≦6週」、44～57日を「6週＜≦8週」、58日以上を「8週＜」とした

b：有害事象発現日-観察期の治験薬投与開始日+1

c：回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1

d：併用薬剤・併用療法を指す

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.3-4、資料番号 5.3.7.1.1：表 16.2-1 より作成）

2） MLD5511S41 試験

投与期における治験薬の投与中止に至った有害事象一覧を表 2.7.4.2-49 に示した。

投与期における治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、11.4%（18/158 例）であった。

2 例以上認められた有害事象は、うつ病、傾眠、社交恐怖症および悪心であった。治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、重度の有害事象は深部静脈血栓症 1 例であり、ほとんどの事象が軽度または中等度であった。因果関係が否定されなかった事象は、いずれも回復した。

表 2.7.4.2-49 投与中止に至った有害事象一覧：MLD5511S41 試験（1/2）

症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	中止時期[a]	基本語(PT)(医師記載名)	発現日前日の処方量[b]	発現までの日数[c](日)	持続期間[d](日)	転帰	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	治験薬以外の処置[e]
5013	27 男性	EM	8週＜≦12週	傾眠 (眠気)	10 mg/日	31	206	回復	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
5015	22 女性	EM	36週＜≦48週	自殺念慮 (希死念慮)	20 mg/日	288	89	回復	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できる	あり
5024	25 男性	EM	2週＜≦4週	傾眠 (傾眠)	.	1	30	回復	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
5033	45 女性	EM	≦1週	倦怠感 (倦怠感)	10 mg/日	2	9	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	あり
				浮腫 (浮腫)	10 mg/日	2	9	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
				中期不眠症 (中途覚醒)	10 mg/日	2	9	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
				口腔内不快感 (口腔内異和感)	10 mg/日	2	9	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
5035	44 男性	PM	1週＜≦2週	悪心 (嘔気)	10 mg/日	10	7	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
				傾眠 (傾眠)	10 mg/日	10	7	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
5039	38 男性	EM	12週＜≦24週	うつ病 (うつ病)	10 mg/日	82	144	軽快	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できる	あり
5042	43 女性	EM	≦1週	不快感 (全身不快感)	.	1	8	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
				末梢冷感 (手足の冷え)	.	1	8	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
5054	20 女性	EM	1週＜≦2週	うつ病 (うつ病)	10 mg/日	15	18	未回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できる	なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a:中止までの日数(中止日-投与開始日+1)が1～8日を「≦1週」、9～15日を「1週＜≦2週」、16～29日を「2週＜≦4週」、30～57日を「4週＜≦8週」、58～85日を「8週＜≦12週」、86～169日を「12週＜≦24週」、170～253日を「24週＜≦36週」、254～337日を「36週＜≦48週」、338日以上を「48週＜」とした

b:発現日以前の治験薬の最終投与量

c：有害事象発現日-投与開始日+1

d：回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1

e：併用薬剤・併用療法を指す

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.3-7、資料番号 5.3.7.1.5：表 16.2-1 より作成）

表 2.7.4.2-49 投与中止に至った有害事象一覧：MLD5511S41 試験（2/2）

症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	中止時期[a]	基本語(PT)(医師記載名)	発現日前日の処方量[b]	発現までの日数[c](日)	持続期間[d](日)	転帰	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	治験薬以外の処置[e]
5068	50 男性	EM	36週＜≦48週	深部静脈血栓症 (深部静脈血栓症)	20 mg/日	279	35	回復	重度	重篤	中止(再投与なし)	否定できる	あり
5112	25 女性	EM	≦1週	悪心 (悪心)	.	1	9	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
5113	22 女性	EM	2週＜≦4週	易刺激性 (易刺激性)	10 mg/日	8	15	回復	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
				不安 (不安増悪)	10 mg/日	8	15	回復	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
5129	23 男性	EM	36週＜≦48週	リビドー減退 (性欲減退)	10 mg/日	8	358	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
				射精障害 (射精困難)	10 mg/日	8	358	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
5133	29 女性	EM	2週＜≦4週	異常感 (気分不良)	10 mg/日	15	1	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できる	なし
5142	22 男性	EM	24週＜≦36週	鼻咽頭炎 (感冒)	20 mg/日	195	9	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できる	あり
5146	41 男性	EM	2週＜≦4週	社交恐怖症 (社交不安障害の悪化)	20 mg/日	24	20	回復	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できる	なし
5155	22 男性	EM	12週＜≦24週	うつ病 (うつ病)	20 mg/日	87	71	軽快	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できる	あり
5163	20 女性	PM	24週＜≦36週	体重増加 (体重増加)	20 mg/日	190	99	回復	軽度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	なし
5164	53 男性	PM	≦1週	社交恐怖症 (原疾患の悪化)	10 mg/日	3	2	回復	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できる	あり

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a:中止までの日数(中止日-投与開始日+1)が1～8日を「≦1週」、9～15日を「1週＜≦2週」、16～29日を「2週＜≦4週」、30～57日を「4週＜≦8週」、58～85日を「8週＜≦12週」、86～169日を「12週＜≦24週」、170～253日を「24週＜≦36週」、254～337日を「36週＜≦48週」、338日以上を「48週＜」とした

b:発現日以前の治験薬の最終投与量

c：有害事象発現日-投与開始日+1

d：回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1

e：併用薬剤・併用療法を指す

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.3-7、資料番号 5.3.7.1.5：表 16.2-1 より作成）

（2） 海外臨床試験

1） 99012 試験

中止に至った有害事象一覧を付表 2.7.4.7-3 に示した。

中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ 4.5%（8/177 例）および 8.8%（16/181 例）であった。

2 例以上認められた事象は、プラセボ群で頭痛、MLD-55 群で下痢、頭痛、不眠（症）、悪心、傾眠および嘔吐であった。

2） 99270 試験

中止に至った有害事象一覧を付表 2.7.4.7-4 に示した。

中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群で 6.6%（11/166 例）、MLD-55 5 mg 群で 4.8%（8/167 例）、MLD-55 10 mg 群で 10.2%（17/167 例）、MLD-55 20 mg 群で 12.9%（22/170 例）および PAR 群で 14.8%（25/169 例）であった。

2 例以上認められた事象は、プラセボ群で不安、自殺企図、MLD-55 10 mg 群でうつ病、傾眠、悪心、疲労、MLD-55 20 mg 群で浮動性めまい、疲労、悪心、不安、リビドー減退、口内乾燥、PAR 群で悪心、浮動性めまい、疲労、傾眠、多汗、うつ病、頭痛および回転性めまいであり、MLD-55 5 mg 群には認められなかった。

3） 99269 試験

中止に至った有害事象一覧を付表 2.7.4.7-5 に示した。

非盲検治療期において、中止に至った有害事象の発現率は 9.3%（48/517 例）であった。2 例以上認められた事象は、悪心、疲労、頭痛、不安、浮動性めまい、傾眠、事故による外傷、嘔吐、インポテンス、腹痛、集中力障害、下痢、不眠（症）、リビドー減退、神経過敏（症）および回転性めまいであった。

二重盲検治療期において、中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群および MLD-55 群で、それぞれ 7.2%（13/181 例）および 4.2%（8/190 例）であった。2 例以上認められた事象は、プラセボ群では浮動性めまい、不安、攻撃的反応、離人症、うつ病、疲労、悪心、多汗および MLD-55 群ではリビドー減退であった。

2.7.4.2.1.4.1.2 中止に至った有害事象の発現時期

（1） MLD5511S31 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現時期別の集計を表 2.7.4.2-50 に示した。

投与開始 1 週以内に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 0.0%（0/196 例）、4.0%（8/198 例）および 2.6%（5/193 例）であり、投与開始 1 週後 2 週以内において、それぞれ 1.0%（2/195 例）、0.0%（0/189 例）および 1.6%（3/188 例）であった。

表 2.7.4.2-50 投与中止に至った有害事象の発現時期別の集計
：MLD5511S31 試験（観察期）

有害事象			発現時期[a]						
投与群			≦1週	1週＜≦2週	2週＜≦4週	4週＜≦6週	6週＜≦8週	8週＜	全体
投与中止に至った有害事象	プラセボ群	対象例数[b]	196	195	193	190	185	180	196
		発現例数	0	2	0	2	1	2	7
		発現率(%)	0.0	1.0	0.0	1.1	0.5	1.1	3.6
		1週あたりの発現率(%)[c]	0.0	1.0	0.0	0.5	0.3	0.3	-
		発現件数	0	3	0	2	1	2	8
	MLD-55 10 mg 群	対象例数[b]	198	189	187	184	180	179	198
		発現例数	8	0	3	2	0	0	13
		発現率(%)	4.0	0.0	1.6	1.1	0.0	0.0	6.6
		1週あたりの発現率(%)[c]	4.0	0.0	0.8	0.5	0.0	0.0	-
		発現件数	16	0	4	2	0	0	22
	MLD-55 20 mg 群	対象例数[b]	193	188	187	182	180	178	193
		発現例数	5	3	3	0	1	2	14
		発現率(%)	2.6	1.6	1.6	0.0	0.6	1.1	7.3
		1週あたりの発現率(%)[c]	2.6	1.6	0.8	0.0	0.3	0.3	-
		発現件数	6	3	3	0	1	2	15

a: 発現までの日数(有害事象発現日-観察期の治験薬投与開始日+1)が1～8日を「≦1週」、9～15日を「1週＜≦2週」、16～29日を「2週＜≦4週」、30～43日を「4週＜≦6週」、44～57日を「6週＜≦8週」、58日以上を「8週＜」とした

b: 中止例の終了時来院日は中止日（中止を判断した日）で補完した

c: 「8週＜」を4週間として発現率を4で除した値を1週あたりの発現率とした

（資料番号 5.3.7.2.1：表 16.2-14、資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 1-18 より作成）

（2） MLD5511S41 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現時期別の集計を表 2.7.4.2-51 に示した。

投与開始 1 週以内に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 4.4%（7/158 例）であり、投与開始 1 週後 2 週以内で 1.9%（3/155 例）であった。また、治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、72.2%（13/18 例）は投与期 12 週以内に発現した（表 2.7.4.2-49）。

表 2.7.4.2-51 投与中止に至った有害事象の発現時期別の集計：MLD5511S41 試験（投与期）

有害事象		発現時期[a]									
		≦1週	1週＜≦2週	2週＜≦4週	4週＜≦8週	8週＜≦12週	12週＜≦24週	24週＜≦36週	36週＜≦48週	48週＜	全体
投与中止に至った有害事象	対象例数[b]	158	154	152	146	144	141	137	133	128	158
	発現例数	7	3	1	1	1	1	2	2	0	18
	発現率(%)	4.4	1.9	0.7	0.7	0.7	0.7	1.5	1.5	0.0	11.4
	1週あたりの発現率(%)[c]	4.4	1.9	0.3	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1	0.0	-
	発現件数	13	4	1	1	1	1	2	2	0	25

a: 発現までの日数(有害事象発現日-投与開始日+1)が
1～8日を「≦1週」、9～15日を「1週＜≦2週」、16～29日を「2週＜≦4週」、
30～57日を「4週＜≦8週」、58～85日を「8週＜≦12週」、86～169日を「12週＜≦24週」、
170～253日を「24週＜≦36週」、254～337日を「36週＜≦48週」、338日以上を「48週＜」とした
b: 中止例の終了時来院日は中止日（中止を判断した日）で補完した
c: 「48週＜」を4週間として発現率を4で除した値を1週あたりの発現率とした

（資料番号 5.3.7.2.5：表 16.2-16、資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 3-3 より作成）

2.7.4.2.1.4.1.3 有害事象による中止時期

有害事象による中止時期について、検討した。

（1） MLD5511S31 試験

有害事象による中止時期の集計を表 2.7.4.2-52 に示した。

有害事象により投与開始 1 週以内に中止した被験者の割合はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 0.0%（0/196 例）、4.0%（8/198 例）および 2.1%（4/193 例）であり、投与開始 1 週後 2 週以内に中止した被験者の割合は、それぞれ 0.5%（1/195 例）、0.0%（0/189 例）および 0.0%（0/188 例）であった。

投与開始 1 週以内に治験薬の投与中止に至った有害事象の内訳は、MLD-55 10 mg 群において悪心・動悸・浮動性めまい、不安、セロトニン症候群、社交恐怖症・上腹部痛、うつ病・社交恐怖症・自殺念慮、悪心・頭痛・下痢、傾眠・浮動性めまい、悪心・不眠症・頭痛（各 1 例）、MLD-55 20 mg 群において嘔吐・浮動性めまい、動悸、悪心および倦怠感（各 1 例）であり、プラセボ群では認められなかった（表 2.7.4.2-48）。重度であった社交恐怖症 1 例を除き、いずれも軽度または中等度であった。社交恐怖症は非重篤の事象であり、因果関係は否定され、回復した。

投与開始 1 週後 2 週以内に治験薬の投与中止に至った有害事象の内訳は、プラセボ群においてうつ病および自殺念慮 1 例であり、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群では認められなかった。いずれの事象も中等度であった。

表 2.7.4.2-52 有害事象による中止時期の集計：MLD5511S31 試験（観察期）

投与群			中止時期[a] ≦1週	1週＜≦2週	2週＜≦4週	4週＜≦6週	6週＜≦8週	8週＜	全体
有害事象による中止	プラセボ群	対象例数[b]	196	195	193	190	185	180	196
		中止例数	0	1	0	2	2	2	7
		中止率(%)	0.0	0.5	0.0	1.1	1.1	1.1	3.6
		1週あたりの中止率(%)[c]	0.0	0.5	0.0	0.5	0.5	0.3	-
	MLD-55 10 mg 群	対象例数[b]	198	189	187	184	180	179	198
		中止例数	8	0	2	3	0	0	13
		中止率(%)	4.0	0.0	1.1	1.6	0.0	0.0	6.6
		1週あたりの中止率(%)[c]	4.0	0.0	0.5	0.8	0.0	0.0	-
	MLD-55 20 mg 群	対象例数[b]	193	188	187	182	180	178	193
		中止例数	4	0	4	1	1	4	14
		中止率(%)	2.1	0.0	2.1	0.5	0.6	2.2	7.3
		1週あたりの中止率(%)[c]	2.1	0.0	1.1	0.3	0.3	0.6	-

a: 中止までの日数(中止日(中止を判断した日)-観察期の治験薬投与開始日+1)が1～8日を「≦1週」、9～15日を「1週＜≦2週」、16～29日を「2週＜≦4週」、30～43日を「4週＜≦6週」、44～57日を「6週＜≦8週」、58日以上を「8週＜」とした

b: 中止例の終了時来院日は中止日（中止を判断した日）で補完した

c: 「8週＜」を4週間として中止率を4で除した値を1週あたりの中止率とした

（資料番号 5.3.7.1.1：表 16.2-1、資料番号 5.3.7.2.1：表 16.2-14、資料番号 5.3.5.3.1：解析結果 1-18 より作成）

（2） MLD5511S41 試験

有害事象による中止時期の集計を表 2.7.4.2-53 に示した。

有害事象により投与開始 1 週以内に中止した被験者の割合は 2.5%（4/158 例）、投与開始 1 週後 2 週以内に中止した被験者の割合は 1.3%（2/155 例）であった。

投与開始 1 週以内に治験薬の投与中止に至った有害事象の内訳は、倦怠感・浮腫・中期不眠症・口腔内不快感、不快感・末梢冷感、悪心および社交恐怖症（各 1 例）であり、いずれも軽度または中等度であった（表 2.7.4.2-49）。

投与開始 1 週後 2 週以内に治験薬の投与中止に至った有害事象の内訳は、悪心・傾眠およびうつ病（各 1 例）であり、いずれも軽度であった。

表 2.7.4.2-53 有害事象による中止時期の集計：MLD5511S41 試験（投与期）

		中止時期[a]									
		≦1週	1週＜≦2週	2週＜≦4週	4週＜≦8週	8週＜≦12週	12週＜≦24週	24週＜≦36週	36週＜≦48週	48週＜	全体
有害事象による中止	対象例数[b]	158	154	152	146	144	141	137	133	128	158
	中止例数	4	2	4	0	1	2	2	3	0	18
	中止率(%)	2.5	1.3	2.6	0.0	0.7	1.4	1.5	2.3	0.0	11.4
	1週あたりの中止率(%)[c]	2.5	1.3	1.3	0.0	0.2	0.1	0.1	0.2	0.0	-

a: 中止までの日数(中止日(中止を判断した日)-投与開始日+1)が
1～8日を「≦1週」、9～15日を「1週＜≦2週」、16～29日を「2週＜≦4週」、
30～57日を「4週＜≦8週」、58～85日を「8週＜≦12週」、86～169日を「12週＜≦24週」、
170～253日を「24週＜≦36週」、254～337日を「36週＜≦48週」、338日以上を「48週＜」とした
b: 中止例の終了時来院日は中止日（中止を判断した日）で補完した
c: 「48週＜」を4週間として発現率を4で除した値を1週あたりの発現率とした

（資料番号 5.3.7.1.5 : 表 16.2-1、資料番号 5.3.7.2.5 : 表 16.2-16、資料番号 5.3.5.3.1 : 解析結果 3-3 より作成）

2.7.4.2.1.4.2 著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常

著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常について、国内臨床試験（MLD5511S31 試験、MLD5511S41 試験）を用いて検討を行った。

（1） MLD5511S31 試験

観察期における著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常の発現率は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 1.5%（3/196 例）、3.0%（6/198 例）および 1.0%（2/193 例）であった（資料番号 5.3.7.2.1：表 16.2-14）。後観察期における著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常の発現率は、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 0.5%（1/194 例）および 0.5%（1/189 例）であり、プラセボ群では認められなかった。

観察期において 2 例以上認められた事象は、プラセボ群および MLD-55 20 mg 群では認められず、MLD-55 10 mg 群で尿中ブドウ糖陽性であった。後観察期において 2 例以上認められた事象は、いずれの群でも認められなかった。著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常において重度の事象は認められず、いずれも軽度または中等度であった。

（2） MLD5511S41 試験

投与期における著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常の発現率は、5.7%（9/158 例）であり、後観察期における著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常の発現率は、0.6%（1/158 例）であった（資料番号 5.3.7.2.5：表 16.2-16）。

投与期において 2 例以上認められた事象は、高脂血症および血中トリグリセリド増加であった。著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常において重度の有害事象は認められず、いずれも軽度または中等度であった。

2.7.4.2.1.4.3 休薬または減量に至った有害事象

休薬または減量に至った有害事象について、国内臨床試験（MLD5511S31 試験、MLD5511S41 試験）を用いて検討を行った。

（1） MLD5511S31 試験

休薬に至った有害事象の発現率は、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 0.5%（1/198 例）および 0.5%（1/193 例）であり、プラセボ群では認められなかった（資料番号 5.3.7.2.1：表 16.2-14）。

休薬に至った有害事象はいずれも軽度であり、因果関係は否定された。

（2） MLD5511S41 試験

休薬または減量に至った有害事象の発現率は 11.4%（18/158 例）であった（資料番号 5.3.7.2.5：表 16.2-16）。

2 例以上認められた有害事象は、悪心、傾眠、倦怠感、頭痛、鼻咽頭炎、胃炎および嘔吐であった。休薬または減量に至った有害事象のうち、重度の有害事象は認められず、いずれも軽度または中等度であった。

2.7.4.2.1.4.4 重要な併用治療の追加

重要な併用治療の追加について、国内臨床試験（MLD5511S31 試験、MLD5511S41 試験）を用いて検討を行った。

（1） MLD5511S31 試験

観察期における重要な併用治療の追加をした有害事象の発現率は、プラセボ群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 0.5%（1/196 例）および 0.5%（1/193 例）であり、MLD-55 10 mg 群では認められなかった（資料番号 5.3.7.2.1：表 16.2-14）。

後観察期における重要な併用治療の追加をした有害事象の発現率は、MLD-55 20 mg 群で 0.5%（1/189 例）であり、プラセボ群および MLD-55 10 mg 群では認められなかった。その内訳は、観察期においてプラセボ群で妊娠嘔吐 1 例および MLD-55 20 mg 群で創傷 1 例、後観察期において MLD-55 20 mg 群で創部膿瘍 1 例であり、いずれの事象も中等度であった。

（2） MLD5511S41 試験

投与期における重要な併用治療の追加をした有害事象の発現率は 0.6%（1/158 例）であり、その内訳はインフルエンザ 1 例であった（資料番号 5.3.7.2.5：表 16.2-16）。本事象は中等度であり、因果関係は否定され、回復した。

2.7.4.2.1.4.5 その他医学的に重要と判断された有害事象

国内臨床試験（MLD5511S31 試験、MLD5511S41 試験）において、その他医学的に重要と判断された有害事象は認められなかった（付表 2.7.4.7-1 および付表 2.7.4.7-2）。

2.7.4.2.1.5 器官別または症候群別有害事象の解析

国内臨床試験（MLD5511S31 試験、MLD5511S41 試験）における器官別または症候群別［中枢系、消化器系、自殺関連、他害行為（敵意／攻撃性）、性機能障害、出血関連および心血管系の有害事象］有害事象の解析結果を以下に示す。なお、有害事象の初発および再発について、初発は同一被験者内において最初に発現した有害事象、再発は同一被験者内において 2 番目以降に発現した有害事象（ただし、同一事象が複数件発現した場合にはその中で最初に発現した事象）とそれぞれ定義した。

2.7.4.2.1.5.1 器官別大分類別

（1） MLD5511S31 試験

観察期における器官別大分類別の有害事象の集計を表 2.7.4.2-54 に示した。

有害事象の器官別大分類について各群における発現率の上位 3 項目は、プラセボ群で、感染症および寄生虫症、神経系障害、胃腸障害、MLD-55 10 mg 群で、神経系障害、胃腸障害、感染症および寄生虫症、MLD-55 20 mg 群で、神経系障害、胃腸障害ならびに感染症および寄生虫症であった。

発現率がプラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群で統計学的に有意に高値であった有害事象に関する器官別大分類は神経系障害、胃腸障害、一般・全身障害および投与部位の状態ならびに代謝および栄養障害（Fisher の正確検定、p=0.004、p<0.001、p=0.010 および p=0.030）であった。また、発現率がプラセボ群に比し MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意に高値であった有害事象に関する器官別大分類は神経系障害、胃腸障害、一般・全身障害および投与部位の状態ならびに代謝および栄養障害（Fisher の正確検定、p=0.007、p<0.001、p=0.015 および p=0.003）であった。また、神経系障害、胃腸障害、一般・全身障害および投与部位の状態ならびに代謝および栄養障害の発現率において、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な用量反応関係が認められた［相関統計量に基づく CMH 検定（rank スコア）、p=0.007、p<0.001、p=0.022 および p=0.007］。

表 2.7.4.2-54 有害事象の器官別大分類別の集計

：MLD5511S31 試験（観察期）（1/2）

SOC(器官分類)	有害事象								
	プラセボ群 (196例) (男/女：87/109例)			MLD-55 10 mg 群 (198例) (男/女：86/112例)			MLD-55 20 mg 群 (193例) (男/女：87/106例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	110	(56.1)	171	127	(64.1)	306	126	(65.3)	258
感染症および寄生虫症	44	(22.4)	48	44	(22.2)	52	37	(19.2)	41
血液およびリンパ系障害	1	(0.5)	1	0			0		
免疫系障害	0			1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
代謝および栄養障害	0			6	(3.0)	6	8	(4.1)	8
精神障害	9	(4.6)	10	17	(8.6)	20	14	(7.3)	16
神経系障害	32	(16.3)	37	57	(28.8)	62	54	(28.0)	67
眼障害	1	(0.5)	1	3	(1.5)	5	1	(0.5)	1
耳および迷路障害	1	(0.5)	1	2	(1.0)	2	2	(1.0)	2
心臓障害	0			4	(2.0)	4	2	(1.0)	2
血管障害	0			4	(2.0)	4	1	(0.5)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	(2.0)	4	5	(2.5)	5	3	(1.6)	3
胃腸障害	21	(10.7)	26	52	(26.3)	68	53	(27.5)	63
肝胆道系障害	1	(0.5)	1	2	(1.0)	2	1	(0.5)	1
皮膚および皮下組織障害	6	(3.1)	7	5	(2.5)	5	7	(3.6)	7
筋骨格系および結合組織障害	8	(4.1)	9	6	(3.0)	7	3	(1.6)	3
腎および尿路障害	1	(0.5)	1	3	(1.5)	3	3	(1.6)	3
妊娠、産褥および周産期の状態	1	(0.5)	1	0			0		
生殖系および乳房障害	2	(1.0)	2	6	(3.0)	8	5	(2.6)	5
一般・全身障害および投与部位の状態	7	(3.6)	7	21	(10.6)	26	19	(9.8)	19
臨床検査	10	(5.1)	12	14	(7.1)	20	8	(4.1)	10
傷害、中毒および処置合併症	3	(1.5)	3	3	(1.5)	6	4	(2.1)	5

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-10）

表 2.7.4.2-54 有害事象の器官別大分類別の集計
：MLD5511S31 試験（観察期）（2/2）

SOC(器官分類)	有害事象		
	対比較 (Fisherの正確検定)		用量反応関係の検討 (CMH検定)[a]
	MLD-55 10 mg 群 vs. プラセボ群	MLD-55 20 mg 群 vs. プラセボ群	
全体	p=0.123	p=0.078	p=0.062
感染症および寄生虫症	p=1.000	p=0.455	p=0.432
血液およびリンパ系障害	p=0.497	p=1.000	p=0.221
免疫系障害	p=1.000	p=0.496	p=0.379
代謝および栄養障害	p=0.030	p=0.003	p=0.007
精神障害	p=0.154	p=0.290	p=0.294
神経系障害	p=0.004	p=0.007	p=0.007
眼障害	p=0.623	p=1.000	p=0.987
耳および迷路障害	p=1.000	p=0.621	p=0.571
心臓障害	p=0.123	p=0.246	p=0.305
血管障害	p=0.123	p=0.496	p=0.569
呼吸器、胸郭および縦隔障害	p=1.000	p=1.000	p=0.738
胃腸障害	p<0.001	p<0.001	p<0.001
肝胆道系障害	p=1.000	p=1.000	p=0.989
皮膚および皮下組織障害	p=0.770	p=0.786	p=0.749
筋骨格系および結合組織障害	p=0.599	p=0.220	p=0.138
腎および尿路障害	p=0.623	p=0.369	p=0.341
妊娠、産褥および周産期の状態	p=0.497	p=1.000	p=0.221
生殖系および乳房障害	p=0.284	p=0.281	p=0.290
一般・全身障害および投与部位の状態	p=0.010	p=0.015	p=0.022
臨床検査	p=0.528	p=0.810	p=0.684
傷害、中毒および処置合併症	p=1.000	p=0.722	p=0.681

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：相関統計量に基づくCochran-Mantel-Haenszel検定(rankスコア)

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-10）

（2） MLD5511S41 試験

投与期における器官別大分類別の有害事象の集計を表 2.7.4.2-55 に示した。

有害事象の器官別大分類における上位 3 項目は、感染症および寄生虫症、胃腸障害ならびに神経系障害の分類であった。

表 2.7.4.2-55 有害事象の器官別大分類別の集計：MLD5511S41 試験（投与期）

SOC(器官分類)	有害事象		
	全体 (158例) (男/女：79/79例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	131	(82.9)	451
感染症および寄生虫症	68	(43.0)	118
血液およびリンパ系障害	3	(1.9)	3
代謝および栄養障害	3	(1.9)	4
精神障害	29	(18.4)	37
神経系障害	49	(31.0)	71
眼障害	6	(3.8)	9
耳および迷路障害	4	(2.5)	5
心臓障害	1	(0.6)	1
血管障害	3	(1.9)	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15	(9.5)	19
胃腸障害	62	(39.2)	111
肝胆道系障害	1	(0.6)	1
皮膚および皮下組織障害	12	(7.6)	13
筋骨格系および結合組織障害	3	(1.9)	3
腎および尿路障害	1	(0.6)	1
生殖系および乳房障害	5	(3.2)	5
一般・全身障害および投与部位の状態	25	(15.8)	32
臨床検査	9	(5.7)	11
傷害、中毒および処置合併症	4	(2.5)	4

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-9）

2.7.4.2.1.5.2 中枢系の有害事象

中枢系の有害事象について、国内臨床試験（MLD5511S31 試験、MLD5511S41 試験）を用いて検討を行った。なお、中枢系の有害事象を、HLT が意識障害 NEC、神経学的徴候および症状 NEC に該当する全 PT、ならびに倦怠感と定義し、検討を行った。

（1） MLD5511S31 試験

観察期における中枢系の有害事象の重症度別および転帰別の集計結果を表 2.7.4.2-56 に、発現時期別の集計結果を表 2.7.4.2-57 に示す。

中枢系の有害事象の発現率は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 9.7%（19/196 例）、23.2%（46/198 例）および 26.9%（52/193 例）であり、プラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で 10%以上高値であった。発現率が 5%以上の有害事象は、いずれの群でも傾眠であった。MLD-55 10 mg 群の発現率がプラセボ群に比し統計学的に有意に高値であった有害事象は、傾眠および浮動性めまい（Fisher の正確検定、p=0.007 および p=0.037）であった（表 2.7.4.2-7）。また、MLD-55 20 mg 群の発現率がプラセボ群に比し統計学的に有意に高値であった有害事象は、傾眠、倦怠感および浮動性めまい（Fisher の正確検定、p<0.001、p=0.035 および p=0.019）であった。また、傾眠、倦怠感および浮動性めまいの有害事象の発現率において、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な用量反応関係が認められた［相関統計量に基づく CMH 検定（rank スコア）、p<0.001、p=0.032 および p=0.032］。

中枢系の重度の有害事象は認められず、いずれも軽度または中等度であった。

中枢系全体の初発の有害事象のうち、投与開始 1 週までの発現率はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 52.6%（10/19 例）、65.2%（30/46 例）および 69.2%（36/52 例）、投与開始 2 週までの発現率は、それぞれ 68.4%（13/19 例）、71.7%（33/46 例）および 80.8%（42/52 例）であり、いずれの群においても中枢系全体の初発の有害事象の多くは投与初期に発現した。また、いずれかの群で発現率が 5%以上であった傾眠の分布について、全体と同様の傾向を示した。投与開始 1 週までの初発の傾眠の発現率は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 4.6%（9/196 例）、12.1%（24/198 例）および 14.5%（28/193 例）であり、プラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で 10%以上高値であった。

また、中枢系の再発の有害事象は、MLD-55 10 mg 群では投与開始 1 週までに 3 例、投与開始 1 週以降 2 週までに 1 例の発現が、MLD-55 20 mg 群では投与開始 1 週まで 4 例、投与 1 週以降 2 週までに 2 例の発現が認められ、投与初期に集中して発現した。

表 2.7.4.2-56 中枢系の有害事象の重症度別および転帰別の集計
：MLD5511S31 試験（観察期）（1/3）

PT(基本語)	有害事象													
	プラセボ群 (196例) (男/女：87/109例)													
	重症度												転帰	
	軽度			中等度			重度			全体			回復	未回復
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	件数	件数
中枢系の有害事象全体	19	(9.7)	21	0			0			19	(9.7)	21	20	1
傾眠	17	(8.7)	18	0			0			17	(8.7)	18	17	1
倦怠感	2	(1.0)	2	0			0			2	(1.0)	2	2	0
浮動性めまい	1	(0.5)	1	0			0			1	(0.5)	1	1	0
体位性めまい	0			0			0			0			0	0
無為	0			0			0			0			0	0

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-25）

表 2.7.4.2-56 中枢系の有害事象の重症度別および転帰別の集計
：MLD5511S31 試験（観察期）（2/3）

PT(基本語)	有害事象													
	MLD-55 10 mg 群 (198例) (男/女：86/112例)													
	重症度												転帰	
	軽度			中等度			重度			全体			回復	未回復
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	件数	件数
中枢系の有害事象全体	45	(22.7)	49	2	(1.0)	2	0			46	(23.2)	51	51	0
傾眠	34	(17.2)	34	2	(1.0)	2	0			36	(18.2)	36	36	0
倦怠感	6	(3.0)	6	0			0			6	(3.0)	6	6	0
浮動性めまい	8	(4.0)	8	0			0			8	(4.0)	8	8	0
体位性めまい	0			0			0			0			0	0
無為	1	(0.5)	1	0			0			1	(0.5)	1	1	0

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-25）

表 2.7.4.2-56 中枢系の有害事象の重症度別および転帰別の集計
：MLD5511S31 試験（観察期）（3/3）

PT(基本語)	有害事象													
	MLD-55 20 mg 群 (193例) (男/女：87/106例)												転帰	
	重症度												回復	未回復
	軽度			中等度			重度			全体				
	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	件数	件数
中枢系の有害事象全体	47	(24.4)	56	5	(2.6)	5	0			52	(26.9)	61	57	4
傾眠	41	(21.2)	41	2	(1.0)	2	0			43	(22.3)	43	40	3
倦怠感	7	(3.6)	7	2	(1.0)	2	0			9	(4.7)	9	8	1
浮動性めまい	7	(3.6)	7	1	(0.5)	1	0			8	(4.1)	8	8	0
体位性めまい	1	(0.5)	1	0			0			1	(0.5)	1	1	0
無為	0			0			0			0			0	0

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-25）

表 2.7.4.2-57 中枢系の有害事象の初発再発別および発現時期別の集計（1/2）

：MLD5511S31 試験（観察期）

有害事象			発現時期										
PT(基本語)	投与群		＜1週	1週≦＜2週	2週≦＜3週	3週≦＜4週	4週≦＜5週	5週≦＜6週	6週≦＜7週	7週≦＜8週	8週≦＜12週	12週≦	全体
中枢系の有害事象全体	プラセボ群	対象例数	196	196	195	193	192	190	188	183	181	137	196
		初発例数	10	3	0	2	1	0	0	0	1	2	19
		再発例数	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
		合計例数	10	3	0	2	1	0	0	1	1	2	19
	MLD-55 10 mg 群	対象例数	198	195	188	187	187	181	180	180	180	136	198
		初発例数	30	3	1	3	2	2	1	1	1	2	46
		再発例数	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	4
		合計例数	30	4	1	3	2	2	1	1	1	2	46
	MLD-55 20 mg 群	対象例数	193	191	188	187	184	181	181	179	179	127	193
		初発例数	36	6	5	1	1	1	0	0	2	0	52
		再発例数	4	2	0	0	1	0	0	0	1	1	9
		合計例数	36	7	5	1	2	1	0	0	3	1	52
傾眠	プラセボ群	対象例数	196	196	195	193	192	190	188	183	181	137	196
		初発例数	9	2	0	2	1	0	0	0	1	2	17
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
		合計例数	9	2	0	2	1	0	0	1	1	2	17
	MLD-55 10 mg 群	対象例数	198	195	188	187	187	181	180	180	180	136	198
		初発例数	24	3	1	2	2	1	1	1	0	1	36
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	24	3	1	2	2	1	1	1	0	1	36
	MLD-55 20 mg 群	対象例数	193	191	188	187	184	181	181	179	179	127	193
		初発例数	28	7	5	1	1	1	0	0	0	0	43
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	28	7	5	1	1	1	0	0	0	0	43
倦怠感	プラセボ群	対象例数	196	196	195	193	192	190	188	183	181	137	196
		初発例数	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	MLD-55 10 mg 群	対象例数	198	195	188	187	187	181	180	180	180	136	198
		初発例数	4	0	0	1	0	1	0	0	0	0	6
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	4	0	0	1	0	1	0	0	0	0	6
	MLD-55 20 mg 群	対象例数	193	191	188	187	184	181	181	179	179	127	193
		初発例数	7	0	0	0	1	0	0	0	1	0	9
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	7	0	0	0	1	0	0	0	1	0	9

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-26）

表 2.7.4.2-57 中枢系の有害事象の初発再発別および発現時期別の集計（2/2）

：MLD5511S31 試験（観察期）

有害事象			発現時期										
PT(基本語)	投与群		＜1週	1週≦＜2週	2週≦＜3週	3週≦＜4週	4週≦＜5週	5週≦＜6週	6週≦＜7週	7週≦＜8週	8週≦＜12週	12週≦	全体
浮動性めまい	プラセボ群	対象例数	196	196	195	193	192	190	188	183	181	137	196
		初発例数	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	MLD-55 10 mg 群	対象例数	198	195	188	187	187	181	180	180	180	136	198
		初発例数	5	1	0	0	0	0	0	0	1	1	8
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	5	1	0	0	0	0	0	0	1	1	8
	MLD-55 20 mg 群	対象例数	193	191	188	187	184	181	181	179	179	127	193
		初発例数	4	1	0	0	0	0	0	0	2	1	8
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	4	1	0	0	0	0	0	0	2	1	8
体位性めまい	プラセボ群	対象例数	196	196	195	193	192	190	188	183	181	137	196
		初発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	MLD-55 10 mg 群	対象例数	198	195	188	187	187	181	180	180	180	136	198
		初発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	MLD-55 20 mg 群	対象例数	193	191	188	187	184	181	181	179	179	127	193
		初発例数	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
無為	プラセボ群	対象例数	196	196	195	193	192	190	188	183	181	137	196
		初発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	MLD-55 10 mg 群	対象例数	198	195	188	187	187	181	180	180	180	136	198
		初発例数	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	MLD-55 20 mg 群	対象例数	193	191	188	187	184	181	181	179	179	127	193
		初発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-26）

（2） MLD5511S41 試験

投与期における中枢系の有害事象の重症度別および転帰別の集計結果を表 2.7.4.2-58 に、発現時期別の集計結果を表 2.7.4.2-59 に示す。

中枢系の有害事象の発現率は、28.5%（45/158 例）であり、発現率が 5%以上の有害事象は、傾眠および倦怠感であった。

中枢系の重度の有害事象は認められず、いずれも軽度または中等度であった。

中枢系全体の初発の有害事象のうち、投与開始 1 週までの発現率は 55.6%（25/45 例）、投与開始 2 週までの発現率は 71.1%（32/45 例）であり、中枢系全体の初発の有害事象の多くは投与初期に発現した。また、発現率が 5%以上であった傾眠および倦怠感について、全体と同様の傾向を示した。投与開始 1 週までの初発の傾眠の発現率は、13.9%（22/158 例）であり、倦怠感の発現率は 2.5%（4/158 例）であった。

中枢系全体の再発の有害事象の発現時期に特筆すべき傾向は認められなかった。

表 2.7.4.2-58 中枢系の有害事象の重症度別および転帰別の集計
：MLD5511S41 試験（投与期）

PT(基本語)	有害事象													
	全体 (158例) (男/女：79/79例)													
	重症度												転帰	
	軽度			中等度			重度			全体			回復	未回復
	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	件数	件数
中枢系の有害事象全体	43	(27.2)	51	4	(2.5)	5	0			45	(28.5)	56	55	1
傾眠	36	(22.8)	38	4	(2.5)	5	0			39	(24.7)	43	42	1
倦怠感	8	(5.1)	9	0			0			8	(5.1)	9	9	0
浮動性めまい	3	(1.9)	3	0			0			3	(1.9)	3	3	0
失神寸前の状態	1	(0.6)	1	0			0			1	(0.6)	1	1	0

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-24）

表 2.7.4.2-59 中枢系の有害事象の初発再発別および発現時期別の集計
：MLD5511S41 試験（投与期）（1/2）

有害事象		発現時期								
PT(基本語)		＜1週	1週≦ ＜2週	2週≦ ＜3週	3週≦ ＜4週	4週≦ ＜5週	5週≦ ＜6週	6週≦ ＜7週	7週≦ ＜8週	8週≦ ＜12週
中枢系の有害事象全体	対象例数	158	156	154	149	148	147	146	146	145
	初発例数	25	7	2	0	2	0	1	1	1
	再発例数	2	2	0	0	4	0	0	0	0
	合計例数	25	8	2	0	6	0	1	1	1
傾眠	対象例数	158	156	154	149	148	147	146	146	145
	初発例数	22	6	2	0	1	0	1	1	1
	再発例数	0	1	0	0	3	0	0	0	0
	合計例数	22	7	2	0	4	0	1	1	1
倦怠感	対象例数	158	156	154	149	148	147	146	146	145
	初発例数	4	2	0	0	2	0	0	0	0
	再発例数	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	合計例数	4	2	0	0	3	0	0	0	0
浮動性めまい	対象例数	158	156	154	149	148	147	146	146	145
	初発例数	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	合計例数	1	0	0	0	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	対象例数	158	156	154	149	148	147	146	146	145
	初発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	合計例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-25）

表 2.7.4.2-59 中枢系の有害事象の初発再発別および発現時期別の集計
：MLD5511S41 試験（投与期）（2/2）

有害事象		発現時期				
PT(基本語)		12週≦<24週	24週≦<36週	36週≦<52週	52週≦	全体
中枢系の有害事象全体	対象例数	142	137	134	72	158
	初発例数	6	0	0	0	45
	再発例数	1	0	1	0	7
	合計例数	7	0	1	0	45
傾眠	対象例数	142	137	134	72	158
	初発例数	5	0	0	0	39
	再発例数	0	0	0	0	3
	合計例数	5	0	0	0	39
倦怠感	対象例数	142	137	134	72	158
	初発例数	0	0	0	0	8
	再発例数	0	0	0	0	1
	合計例数	0	0	0	0	8
浮動性めまい	対象例数	142	137	134	72	158
	初発例数	1	0	1	0	3
	再発例数	0	0	0	0	0
	合計例数	1	0	1	0	3
失神寸前の状態	対象例数	142	137	134	72	158
	初発例数	1	0	0	0	1
	再発例数	0	0	0	0	0
	合計例数	1	0	0	0	1

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-25）

2.7.4.2.1.5.3 消化器系の有害事象

消化器系の有害事象について、国内臨床試験（MLD5511S31 試験、MLD5511S41 試験）を用いて検討を行った。なお、消化器系の有害事象を、HLT が悪心および嘔吐症状、消化器徴候および症状 NEC、下痢（感染症を除く）、消化管アトニーおよび運動低下障害 NEC、胃炎（感染症を除く）、ならびに消化管痛および腹部痛（口腔内痛および咽頭痛を除く）に該当する全 PT と定義し、検討を行った。

（1） MLD5511S31 試験

観察期における消化器系の有害事象の重症度別および転帰別の集計結果を表 2.7.4.2-60 に、発現時期別の集計結果を表 2.7.4.2-61 に示す。

消化器系の有害事象の発現率は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 9.7%（19/196 例）、22.7%（45/198 例）および 26.9%（52/193 例）であり、プラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で 10%以上高値であった。発現率が 5%以上の有害事象は、プラセボ群および MLD-55 10 mg 群で悪心、MLD-55 20 mg 群で悪心および腹部不快感であった。MLD-55 10 mg 群の発現率がプラセボ群に比し統計学的に有意に高値であった有害事象は、悪心および下痢（Fisher の正確検定、p=0.008 および p=0.004）であった（表 2.7.4.2-7）。また、MLD-55 20 mg 群の発現率がプラセボ群に比し統計学的に有意に高値であった有害事象は、悪心（Fisher の正確検定、p=0.002）であった。また、悪心および腹部不快感の有害事象の発現率において、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群、MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な用量反応関係が認められた［相関統計量に基づく CMH 検定（rank スコア）、p=0.003 および p=0.042］。

消化器系の重度の有害事象は認められず、いずれも軽度または中等度であった。

消化器系全体の初発の有害事象のうち、投与開始 1 週までの発現率はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 21.1%（4/19 例）、68.9%（31/45 例）および 69.2%（36/52 例）、投与開始 2 週までの発現率は、それぞれ 36.8%（7/19 例）、75.6%（34/45 例）および 88.5%（46/52 例）であり、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群では消化器系全体の初発の有害事象は投与初期に集中して発現した。また、いずれかの群で発現率が 5%以上であった悪心および腹部不快感の分布について、全体と同様の傾向を示した。投与開始 1 週までの初発の悪心の発現率は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 2.0%（4/196 例）、13.1%（26/198 例）および 11.9%（23/193 例）であり、プラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群で 10%以上高値であった。投与開始 1 週までの初発の腹部不快感の発現率は、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 1.5%（3/198 例）および 4.7%（9/193 例）であり、プラセボ群では認められなかった。

消化器系全体の再発の有害事象の発現時期に特筆すべき傾向は認められなかった。

表 2.7.4.2-60 消化器系の有害事象の重症度別および転帰別の集計
：MLD5511S31 試験（観察期）（1/3）

PT(基本語)	有害事象													
	プラセボ群 (196例) (男/女：87/109例)													
	重症度												転帰	
	軽度			中等度			重度			全体			回復	未回復
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	件数	件数
消化器系の有害事象全体	17	(8.7)	19	2	(1.0)	3	0			19	(9.7)	22	21	1
悪心	11	(5.6)	11	1	(0.5)	1	0			12	(6.1)	12	12	0
腹部不快感	4	(2.0)	4	0			0			4	(2.0)	4	4	0
嘔吐	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.5)	1	1	0
下痢	0			0			0			0			0	0
上腹部痛	2	(1.0)	3	0			0			2	(1.0)	3	3	0
便秘	0			0			0			0			0	0
胃炎	0			0			0			0			0	0
腹痛	1	(0.5)	1	0			0			1	(0.5)	1	1	0
下腹部痛	0			0			0			0			0	0
妊娠嘔吐[a]	0			1	(0.9)	1	0			1	(0.9)	1	0	1

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：女性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-27）

表 2.7.4.2-60 消化器系の有害事象の重症度別および転帰別の集計
：MLD5511S31 試験（観察期）（2/3）

PT(基本語)	有害事象													
	MLD-55 10 mg 群 (198例) (男/女：86/112例)													
	重症度												転帰	
	軽度			中等度			重度			全体			回復	未回復
	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	件数	件数
消化器系の有害事象全体	43	(21.7)	57	3	(1.5)	3	0			45	(22.7)	60	60	0
悪心	27	(13.6)	28	2	(1.0)	2	0			29	(14.6)	30	30	0
腹部不快感	4	(2.0)	4	0			0			4	(2.0)	4	4	0
嘔吐	2	(1.0)	2	0			0			2	(1.0)	2	2	0
下痢	9	(4.5)	11	0			0			9	(4.5)	11	11	0
上腹部痛	5	(2.5)	5	1	(0.5)	1	0			6	(3.0)	6	6	0
便秘	5	(2.5)	5	0			0			5	(2.5)	5	5	0
胃炎	1	(0.5)	1	0			0			1	(0.5)	1	1	0
腹痛	0			0			0			0			0	0
下腹部痛	1	(0.5)	1	0			0			1	(0.5)	1	1	0
妊娠嘔吐[a]	0			0			0			0			0	0

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：女性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-27）

表 2.7.4.2-60 消化器系の有害事象の重症度別および転帰別の集計
：MLD5511S31 試験（観察期）（3/3）

PT(基本語)	有害事象 MLD-55 20 mg 群 (193例) (男/女：87/106例)													
	重症度												転帰	
	軽度			中等度			重度			全体			回復	未回復
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	件数	件数
消化器系の有害事象全体	49	(25.4)	58	3	(1.6)	3	0			52	(26.9)	61	61	0
悪心	29	(15.0)	33	2	(1.0)	2	0			31	(16.1)	35	35	0
腹部不快感	11	(5.7)	11	0			0			11	(5.7)	11	11	0
嘔吐	3	(1.6)	3	1	(0.5)	1	0			4	(2.1)	4	4	0
下痢	3	(1.6)	3	0			0			3	(1.6)	3	3	0
上腹部痛	3	(1.6)	3	0			0			3	(1.6)	3	3	0
便秘	3	(1.6)	3	0			0			3	(1.6)	3	3	0
胃炎	1	(0.5)	1	0			0			1	(0.5)	1	1	0
腹痛	1	(0.5)	1	0			0			1	(0.5)	1	1	0
下腹部痛	0			0			0			0			0	0
妊娠嘔吐[a]	0			0			0			0			0	0

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：女性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-27）

表 2.7.4.2-61 消化器系の有害事象の初発再発別および発現時期別の集計
：MLD5511S31 試験（観察期）（1/4）

有害事象			発現時期										
PT(基本語)	投与群		＜1週	1週≦＜2週	2週≦＜3週	3週≦＜4週	4週≦＜5週	5週≦＜6週	6週≦＜7週	7週≦＜8週	8週≦＜12週	12週≦	全体
消化器系の有害事象全体	プラセボ群	対象例数	196	196	195	193	192	190	188	183	181	137	196
		初発例数	4	3	1	1	1	1	1	0	4	3	19
		再発例数	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0	3
		合計例数	4	3	1	1	1	1	1	0	6	3	19
	MLD-55 10 mg 群	対象例数	198	195	188	187	187	181	180	180	180	136	198
		初発例数	31	3	2	2	1	2	0	2	1	1	45
		再発例数	4	1	0	2	1	1	0	0	3	0	10
		合計例数	31	4	2	3	2	3	0	2	4	1	45
	MLD-55 20 mg 群	対象例数	193	191	188	187	184	181	181	179	179	127	193
		初発例数	36	10	0	0	1	1	0	2	1	1	52
		再発例数	0	2	1	1	0	1	0	0	3	1	9
		合計例数	36	12	1	1	1	1	0	2	4	1	52
悪心	プラセボ群	対象例数	196	196	195	193	192	190	188	183	181	137	196
		初発例数	4	1	1	0	1	0	0	0	3	2	12
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	4	1	1	0	1	0	0	0	3	2	12
	MLD-55 10 mg 群	対象例数	198	195	188	187	187	181	180	180	180	136	198
		初発例数	26	1	0	1	0	0	0	0	0	1	29
		再発例数	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		合計例数	26	2	0	1	0	0	0	0	0	1	29
	MLD-55 20 mg 群	対象例数	193	191	188	187	184	181	181	179	179	127	193
		初発例数	23	6	0	0	0	0	0	1	0	1	31
		再発例数	0	0	1	0	0	0	0	0	2	1	4
		合計例数	23	6	1	0	0	0	0	1	2	1	31
腹部不快感	プラセボ群	対象例数	196	196	195	193	192	190	188	183	181	137	196
		初発例数	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1	4
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1	4
	MLD-55 10 mg 群	対象例数	198	195	188	187	187	181	180	180	180	136	198
		初発例数	3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	4
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	4
	MLD-55 20 mg 群	対象例数	193	191	188	187	184	181	181	179	179	127	193
		初発例数	9	2	0	0	0	0	0	0	0	0	11
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	9	2	0	0	0	0	0	0	0	0	11

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：女性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-28）

表 2.7.4.2-61 消化器系の有害事象の初発再発別および発現時期別の集計
：MLD5511S31 試験（観察期）（2/4）

有害事象			発現時期										
PT(基本語)	投与群		＜1週	1週≦＜2週	2週≦＜3週	3週≦＜4週	4週≦＜5週	5週≦＜6週	6週≦＜7週	7週≦＜8週	8週≦＜12週	12週≦	全体
嘔吐	プラセボ群	対象例数	196	196	195	193	192	190	188	183	181	137	196
		初発例数	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	MLD-55 10 mg 群	対象例数	198	195	188	187	187	181	180	180	180	136	198
		初発例数	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	2
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	2
	MLD-55 20 mg 群	対象例数	193	191	188	187	184	181	181	179	179	127	193
		初発例数	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	4
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	4
下痢	プラセボ群	対象例数	196	196	195	193	192	190	188	183	181	137	196
		初発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	MLD-55 10 mg 群	対象例数	198	195	188	187	187	181	180	180	180	136	198
		初発例数	5	0	0	0	1	1	0	1	1	0	9
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2
		合計例数	5	0	0	0	1	1	0	1	3	0	9
	MLD-55 20 mg 群	対象例数	193	191	188	187	184	181	181	179	179	127	193
		初発例数	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	3
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	3
上腹部痛	プラセボ群	対象例数	196	196	195	193	192	190	188	183	181	137	196
		初発例数	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	2
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
		合計例数	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	2
	MLD-55 10 mg 群	対象例数	198	195	188	187	187	181	180	180	180	136	198
		初発例数	2	0	1	0	1	1	0	0	1	0	6
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	2	0	1	0	1	1	0	0	1	0	6
	MLD-55 20 mg 群	対象例数	193	191	188	187	184	181	181	179	179	127	193
		初発例数	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	3
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	3

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：女性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-28）

表 2.7.4.2-61 消化器系の有害事象の初発再発別および発現時期別の集計
：MLD5511S31 試験（観察期）（3/4）

有害事象			発現時期										
PT(基本語)	投与群		＜1週	1週≦＜2週	2週≦＜3週	3週≦＜4週	4週≦＜5週	5週≦＜6週	6週≦＜7週	7週≦＜8週	8週≦＜12週	12週≦	全体
便秘	プラセボ群	対象例数	196	196	195	193	192	190	188	183	181	137	196
		初発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	MLD-55 10 mg 群	対象例数	198	195	188	187	187	181	180	180	180	136	198
		初発例数	0	1	1	2	0	0	0	1	0	0	5
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	0	1	1	2	0	0	0	1	0	0	5
	MLD-55 20 mg 群	対象例数	193	191	188	187	184	181	181	179	179	127	193
		初発例数	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	3
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	3
胃炎	プラセボ群	対象例数	196	196	195	193	192	190	188	183	181	137	196
		初発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	MLD-55 10 mg 群	対象例数	198	195	188	187	187	181	180	180	180	136	198
		初発例数	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	MLD-55 20 mg 群	対象例数	193	191	188	187	184	181	181	179	179	127	193
		初発例数	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
腹痛	プラセボ群	対象例数	196	196	195	193	192	190	188	183	181	137	196
		初発例数	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	MLD-55 10 mg 群	対象例数	198	195	188	187	187	181	180	180	180	136	198
		初発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	MLD-55 20 mg 群	対象例数	193	191	188	187	184	181	181	179	179	127	193
		初発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：女性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-28）

表 2.7.4.2-61 消化器系の有害事象の初発再発別および発現時期別の集計
：MLD5511S31 試験（観察期）（4/4）

有害事象			発現時期										
PT(基本語)	投与群		＜1週	1週≦＜2週	2週≦＜3週	3週≦＜4週	4週≦＜5週	5週≦＜6週	6週≦＜7週	7週≦＜8週	8週≦＜12週	12週≦	全体
下腹部痛	プラセボ群	対象例数	196	196	195	193	192	190	188	183	181	137	196
		初発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	MLD-55 10 mg 群	対象例数	198	195	188	187	187	181	180	180	180	136	198
		初発例数	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	MLD-55 20 mg 群	対象例数	193	191	188	187	184	181	181	179	179	127	193
		初発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
妊娠嘔吐[a]	プラセボ群	対象例数	109	109	108	106	105	104	103	103	102	72	109
		初発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	MLD-55 10 mg 群	対象例数	112	111	105	104	104	99	99	99	99	76	112
		初発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	MLD-55 20 mg 群	対象例数	106	104	102	102	101	100	100	100	100	69	106
		初発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0
a：女性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-28）

（2） MLD5511S41 試験

投与期における消化器系の有害事象の重症度別および転帰別の集計結果を表 2.7.4.2-62 に、発現時期別の集計結果を表 2.7.4.2-63 に示す。

消化器系の有害事象の発現率は、35.4%（56/158 例）であり、発現率が 5%以上の有害事象は、悪心、上腹部痛、下痢および腹部不快感であった。

消化器系の重度の有害事象は認められず、いずれも軽度または中等度であった。

消化器系全体の初発の有害事象のうち、投与開始 1 週までの発現率は 67.9%（38/56 例）、投与開始 2 週までの発現率は 71.4%（40/56 例）であり、消化器系全体の初発の有害事象は投与初期に集中して発現した。また、発現率が 5%以上であった事象のうち、悪心について、全体と同様の傾向を示した。投与開始 1 週までの初発の悪心の発現率は 17.1%（27/158 例）であった。

消化器系全体の再発の有害事象の発現時期に特筆すべき傾向は認められなかった。

表 2.7.4.2-62 消化器系の有害事象の重症度別および転帰別の集計：MLD5511S41 試験（投与期）

PT(基本語)	有害事象													
	全体 (158例) (男/女：79/79例)													
	重症度												転帰	
	軽度			中等度			重度			全体			回復	未回復
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	件数	件数
消化器系の有害事象全体	56	(35.4)	89	2	(1.3)	3	0			56	(35.4)	92	91	1
悪心	33	(20.9)	41	2	(1.3)	2	0			34	(21.5)	43	43	0
上腹部痛	11	(7.0)	16	0			0			11	(7.0)	16	16	0
下痢	10	(6.3)	12	0			0			10	(6.3)	12	12	0
腹部不快感	8	(5.1)	11	0			0			8	(5.1)	11	11	0
腹痛	2	(1.3)	2	1	(0.6)	1	0			3	(1.9)	3	3	0
胃炎	3	(1.9)	3	0			0			3	(1.9)	3	2	1
嘔吐	2	(1.3)	2	0			0			2	(1.3)	2	2	0
便秘	1	(0.6)	1	0			0			1	(0.6)	1	1	0
胃食道逆流性疾患	1	(0.6)	1	0			0			1	(0.6)	1	1	0

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-26）

表 2.7.4.2-63 消化器系の有害事象の初発再発別および発現時期別の集計
：MLD5511S41 試験（投与期）（1/2）

有害事象		発現時期								
PT(基本語)		＜1週	1週≦ ＜2週	2週≦ ＜3週	3週≦ ＜4週	4週≦ ＜5週	5週≦ ＜6週	6週≦ ＜7週	7週≦ ＜8週	8週≦ ＜12週
消化器系の有害事象全体	対象例数	158	156	154	149	148	147	146	146	145
	初発例数	38	2	0	0	1	0	0	0	3
	再発例数	3	0	0	0	2	0	0	0	1
	合計例数	38	2	0	0	3	0	0	0	4
悪心	対象例数	158	156	154	149	148	147	146	146	145
	初発例数	27	2	0	0	0	0	0	0	0
	再発例数	0	0	0	0	2	0	0	0	0
	合計例数	27	2	0	0	2	0	0	0	0
上腹部痛	対象例数	158	156	154	149	148	147	146	146	145
	初発例数	4	0	0	0	1	0	0	0	2
	再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	合計例数	4	0	0	0	1	0	0	0	2
下痢	対象例数	158	156	154	149	148	147	146	146	145
	初発例数	5	0	0	0	1	0	0	0	0
	再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	合計例数	5	0	0	0	1	0	0	0	0
腹部不快感	対象例数	158	156	154	149	148	147	146	146	145
	初発例数	4	0	0	0	0	0	0	0	1
	再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	合計例数	4	0	0	0	0	0	0	0	1
腹痛	対象例数	158	156	154	149	148	147	146	146	145
	初発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	合計例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃炎	対象例数	158	156	154	149	148	147	146	146	145
	初発例数	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	合計例数	1	0	0	0	0	0	0	0	1
嘔吐	対象例数	158	156	154	149	148	147	146	146	145
	初発例数	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	合計例数	1	0	0	0	0	0	0	0	0
便秘	対象例数	158	156	154	149	148	147	146	146	145
	初発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	合計例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	対象例数	158	156	154	149	148	147	146	146	145
	初発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	合計例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-27）

表 2.7.4.2-63 消化器系の有害事象の初発再発別および発現時期別の集計
：MLD5511S41 試験（投与期）（2/2）

有害事象		発現時期				
PT(基本語)		12週≦<24週	24週≦<36週	36週≦<52週	52週≦	全体
消化器系の有害事象全体	対象例数	142	137	134	72	158
	初発例数	5	3	4	0	56
	再発例数	8	7	7	0	20
	合計例数	13	8	10	0	56
悪心	対象例数	142	137	134	72	158
	初発例数	2	2	1	0	34
	再発例数	4	1	2	0	8
	合計例数	6	3	3	0	34
上腹部痛	対象例数	142	137	134	72	158
	初発例数	1	2	1	0	11
	再発例数	2	1	2	0	4
	合計例数	3	2	2	0	11
下痢	対象例数	142	137	134	72	158
	初発例数	2	1	1	0	10
	再発例数	0	0	2	0	2
	合計例数	2	1	3	0	10
腹部不快感	対象例数	142	137	134	72	158
	初発例数	2	0	1	0	8
	再発例数	0	1	1	0	1
	合計例数	2	1	2	0	8
腹痛	対象例数	142	137	134	72	158
	初発例数	2	0	1	0	3
	再発例数	0	0	0	0	0
	合計例数	2	0	1	0	3
胃炎	対象例数	142	137	134	72	158
	初発例数	0	1	0	0	3
	再発例数	0	0	0	0	0
	合計例数	0	1	0	0	3
嘔吐	対象例数	142	137	134	72	158
	初発例数	1	0	0	0	2
	再発例数	0	0	0	0	0
	合計例数	1	0	0	0	2
便秘	対象例数	142	137	134	72	158
	初発例数	0	1	0	0	1
	再発例数	0	0	0	0	0
	合計例数	0	1	0	0	1
胃食道逆流性疾患	対象例数	142	137	134	72	158
	初発例数	0	0	1	0	1
	再発例数	0	0	0	0	0
	合計例数	0	0	1	0	1

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-27）

2.7.4.2.1.5.4 自殺関連の有害事象

自殺関連の有害事象について、国内臨床試験（MLD5511S31 試験、MLD5511S41 試験）を用いて検討を行った。なお、自殺関連の有害事象を、SMQ で自殺／自傷に該当する PT と定義し、検討を行った。また、FDA のレビュー（CLINICAL REVIEW: RELATIONSHIP BETWEEN ANTIDEPRESSANT DRUGS AND SUICIDALITY IN ADULTS）[1)]を参考に、自殺傾向および自殺行動のリスクのオッズ比および両側 95%信頼区間を算出した。自殺傾向の有害事象は SMQ で自殺／自傷に該当する PT、自殺行動の有害事象は SMQ で自殺/自傷に該当する PT（自殺念慮、自傷念慮および希死念慮を有するうつ病を除く）として定義した。さらに、C-SSRS について検討を行った。

（1） 自殺関連の有害事象

1） MLD5511S31 試験

観察期および後観察期における自殺関連の有害事象を表 2.7.4.2-64 に示す。

自殺関連の有害事象の発現率は、プラセボ群および MLD-55 10 mg 群で、それぞれ 0.5%（1/196 例）および 1.5%（3/198 例）であり、MLD-55 20 mg 群では認められなかった。

プラセボ群の症例番号 4338 は 28 歳女性であり、自殺念慮が 1 件認められた。投与開始 12 日目に発現し、発現して 68 日目に回復した。非重篤、中等度の事象であり、因果関係は否定されなかった。なお、本事象により治験薬投与開始 15 日目に中止した（資料番号 5.3.7.1.1：表 16.2-1）。

MLD-55 10 mg 群の症例番号 4332 は 24 歳女性であり、自殺念慮が 1 件認められた。投与開始 24 日目に発現し、発現して 41 日目に回復した。非重篤、軽度の事象であり、因果関係は否定されなかった。症例番号 4351 は 25 歳女性であり、自殺念慮が 1 件認められた。投与開始 8 日目に発現し、発現して 29 日目に軽快した。非重篤、中等度の事象であり、因果関係は否定された。なお、本事象により治験薬投与開始 8 日目に中止した（資料番号 5.3.7.1.1：表 16.2-1）。症例番号 4504 は 29 歳女性であり、自傷行為が 1 件認められた。投与開始 51 日目に発現し、発現日と同日に回復した。非重篤、軽度の事象であり、因果関係は否定された。

表 2.7.4.2-64 自殺関連の有害事象一覧：MLD5511S31 試験（観察期および後観察期）

投与群	症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	基本語(PT)(医師記載名)	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	転帰	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	治験薬以外の処置[c]
プラセボ群	4338	28 女性	EM	自殺念慮（自殺念慮）	12	68	回復	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できない	あり
MLD-55 10 mg 群	4332	24 女性	EM	自殺念慮（自殺念慮）	24	41	回復	軽度	非重篤	なし	否定できない	なし
MLD-55 10 mg 群	4351	25 女性	PM	自殺念慮（自殺念慮）	8	29	軽快	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できる	なし
MLD-55 10 mg 群	4504	29 女性	PM	自傷行動（自傷行為）	51	1	回復	軽度	非重篤	なし	否定できる	なし

用語辞書:MedDRA/J Ver.16.0
a:有害事象発現日-観察期の治験薬投与開始日+1
b:有害事象回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1
c:併用薬剤・併用療法を指す

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-30）

2） MLD5511S41 試験

投与期および後観察期における自殺関連の有害事象を表 2.7.4.2-65 に示す。

自殺関連の有害事象の発現率は 1.9%（3/158 例）であり、自殺念慮が 3 例に認められた。

症例番号 5002 は 30 歳男性であり、自殺念慮が 2 件認められた。1 件目は投与開始 140 日目に発現し、発現して 57 日目に回復した。非重篤、軽度の事象であり、因果関係は否定されなかった。なお、本事象により治験薬は減量した。2 件目は投与開始 327 日目に再発し、発現して 8 日目に回復した。非重篤、軽度の事象であり、因果関係は否定された。

症例番号 5015 は 22 歳女性であり、自殺念慮が 1 件認められた。投与開始 288 日目に発現し、発現して 89 日目に回復した。非重篤、中等度の事象であり、因果関係は否定された。なお、本事象により治験薬投与開始 294 日目に中止した（資料番号 5.3.7.1.5：表 16.2-1）。

症例番号 5082 は 37 歳男性であり、自殺念慮が 2 件認められた。1 件目は投与開始 123 日目に発現し、発現日と同日に回復した。2 件目は投与開始 267 日目に再発し、発現して 8 日目に回復した。いずれの事象も非重篤、軽度の事象であり、因果関係は否定された。

表 2.7.4.2-65 自殺関連の有害事象一覧：MLD5511S41 試験（投与期および後観察期）

症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	基本語(PT)(医師記載名)	発現日前日の処方量[a]	発現までの日数[b](日)	持続期間[c](日)	転帰	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	治験薬以外の処置[d]
5002	30 男性	EM	自殺念慮（自殺念慮）	10 mg/日	140	57	回復	軽度	非重篤	減量	否定できない	なし
			自殺念慮（自殺念慮）	10 mg/日	327	8	回復	軽度	非重篤	なし	否定できる	なし
5015	22 女性	EM	自殺念慮（希死念慮）	20 mg/日	288	89	回復	中等度	非重篤	中止(再投与なし)	否定できる	あり
5082	37 男性	EM	自殺念慮（希死念慮）	20 mg/日	123	1	回復	軽度	非重篤	なし	否定できる	なし
			自殺念慮（希死念慮）	20 mg/日	267	8	回復	軽度	非重篤	なし	否定できる	なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0
a：発現日以前の治験薬の最終投与量
b：有害事象発現日-投与開始日+1
c：回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1
d：併用薬剤・併用療法を指す
（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-29）

（2） 自殺傾向および自殺行動の発現率およびオッズ比

1） MLD5511S31 試験

自殺傾向および自殺行動の発現率およびオッズ比を集計した結果を表 2.7.4.2-66 および表 2.7.4.2-67 に示す。

プラセボ群に対する MLD-55 10 mg 群または MLD-55 20 mg 群の自殺傾向および自殺行動のオッズ比を検討したところ、自殺傾向のオッズ比［両側 95%信頼区間］は、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 3.00［0.24, 158.28］および 0.00［0.00, 19.30］であった。

自殺傾向の性別および年齢別の比較、自殺行動については、例数が少なく評価は困難であった。

表 2.7.4.2-66 自殺傾向のオッズ比：MLD5511S31 試験（観察期および後観察期）

項目	分類	投与群	対象例数	発現例数	発現率 (%)	プラセボ群との比較 (オッズ比)	両側95%信頼区間 下限値	両側95%信頼区間 上限値
全体		プラセボ群	196	1	(0.5)			
		MLD-55 10 mg 群	198	3	(1.5)	3.00	0.24	158.28
		MLD-55 20 mg 群	193	0	(0.0)	0.00	0.00	19.30
性別	男性	プラセボ群	87	0	(0.0)			
		MLD-55 10 mg 群	86	0	(0.0)	-	-	-
		MLD-55 20 mg 群	87	0	(0.0)	-	-	-
	女性	プラセボ群	109	1	(0.9)			
		MLD-55 10 mg 群	112	3	(2.7)	2.97	0.23	157.46
		MLD-55 20 mg 群	106	0	(0.0)	0.00	0.00	19.54
年齢	18-29歳	プラセボ群	83	1	(1.2)			
		MLD-55 10 mg 群	79	3	(3.8)	3.24	0.25	171.96
		MLD-55 20 mg 群	85	0	(0.0)	0.00	0.00	18.55
	30-39歳	プラセボ群	62	0	(0.0)			
		MLD-55 10 mg 群	69	0	(0.0)	-	-	-
		MLD-55 20 mg 群	58	0	(0.0)	-	-	-
	40-64歳	プラセボ群	51	0	(0.0)			
		MLD-55 10 mg 群	50	0	(0.0)	-	-	-
		MLD-55 20 mg 群	50	0	(0.0)	-	-	-

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-31）

表 2.7.4.2-67 自殺行動のオッズ比：MLD5511S31 試験（観察期および後観察期）

項目	分類	投与群	対象例数	発現例数	発現率 (%)	プラセボ群との比較 (オッズ比)	両側95%信頼区間 下限値	両側95%信頼区間 上限値
全体		プラセボ群	196	0	(0.0)			
		MLD-55 10 mg 群	198	1	(0.5)	-	-	-
		MLD-55 20 mg 群	193	0	(0.0)	-	-	-
性別	男性	プラセボ群	87	0	(0.0)			
		MLD-55 10 mg 群	86	0	(0.0)	-	-	-
		MLD-55 20 mg 群	87	0	(0.0)	-	-	-
	女性	プラセボ群	109	0	(0.0)			
		MLD-55 10 mg 群	112	1	(0.9)	-	-	-
		MLD-55 20 mg 群	106	0	(0.0)	-	-	-
年齢	18-29歳	プラセボ群	83	0	(0.0)			
		MLD-55 10 mg 群	79	1	(1.3)	-	-	-
		MLD-55 20 mg 群	85	0	(0.0)	-	-	-
	30-39歳	プラセボ群	62	0	(0.0)			
		MLD-55 10 mg 群	69	0	(0.0)	-	-	-
		MLD-55 20 mg 群	58	0	(0.0)	-	-	-
	40-64歳	プラセボ群	51	0	(0.0)			
		MLD-55 10 mg 群	50	0	(0.0)	-	-	-
		MLD-55 20 mg 群	50	0	(0.0)	-	-	-

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-32）

（3） C-SSRS スコア

1） MLD5511S31 試験

C-SSRS の集計結果を表 2.7.4.2-68 に、シフトテーブルを表 2.7.4.2-69 に示す。

本試験において、C-SSRS における自殺行動は認められなかったため、自殺念慮について以下に示す。

開始時の C-SSRS において、「自殺念慮あり」である被験者の割合は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 3.6%（7/196 例）、2.5%（5/198 例）および 4.1%（8/193 例）であった。また、投与開始以降においては、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 5.6%（11/196 例）、5.6%（11/198 例）および 5.7%（11/193 例）であった。投与開始以降において「自殺念慮あり」であった被験者のうち、「自殺念慮 3：積極的な自殺念慮－自殺方法の考えあり（計画はなし）、実行する意思なし」はプラセボ群で 1 例および MLD-55 10 mg 群で 2 例であり、「自殺念慮 2：積極的な自殺念慮－具体性なし」はプラセボ群で 1 例であり、「自殺念慮 1：死んでしまいたいという願望」はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群でそれぞれ、9 例、9 例および 11 例であった。「自殺念慮 3：積極的な自殺念慮－自殺方法の考えあり（計画はなし）、実行する意思なし」であった 3 例（症例番号 4338、4332 および 4351）は、有害事象「自殺念慮」と判断された（表 2.7.4.2-64 および資料番号 5.3.7.1.1：表 16.2-20）。

また、投与開始以降に C-SSRS が「自殺念慮なし」から「自殺念慮あり」に悪化した被験者の割合はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 3.2%（6/189 例）、4.1%（8/193 例）および 3.8%（7/185 例）であった。

表 2.7.4.2-68 C-SSRS の集計：MLD5511S31 試験

C-SSRS 項目[a]	評価時期	プラセボ群 (196例)		MLD-55 10 mg 群 (198例)		MLD-55 20 mg 群 (193例)	
		該当例数	該当率 (%)	該当例数	該当率 (%)	該当例数	該当率 (%)
自殺念慮全体	開始時	7	(3.6)	5	(2.5)	8	(4.1)
	投与開始以降全体	11	(5.6)	11	(5.6)	11	(5.7)
自殺念慮1	開始時	6	(3.1)	5	(2.5)	8	(4.1)
	投与開始以降全体	9	(4.6)	9	(4.5)	11	(5.7)
自殺念慮2	開始時	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
	投与開始以降全体	1	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
自殺念慮3	開始時	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	投与開始以降全体	1	(0.5)	2	(1.0)	0	(0.0)
自殺念慮4	開始時	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	投与開始以降全体	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
自殺念慮5	開始時	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	投与開始以降全体	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
自殺行動全体	開始時	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	投与開始以降全体	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
自殺行動6	開始時	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	投与開始以降全体	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
自殺行動7	開始時	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	投与開始以降全体	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
自殺行動8	開始時	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	投与開始以降全体	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
自殺行動9	開始時	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	投与開始以降全体	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
自殺行動10	開始時	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	投与開始以降全体	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
自殺念慮または自殺行動	開始時	7	(3.6)	5	(2.5)	8	(4.1)
	投与開始以降全体	11	(5.6)	11	(5.6)	11	(5.7)

a：自殺念慮

1. 死んでしまいたいという願望
2. 積極的な自殺念慮－具体性なし
3. 積極的な自殺念慮－自殺方法の考えあり(計画はなし)、実行する意思なし
4. 積極的な自殺念慮－実行する意思が多少あるが、具体的な計画はない
5. 積極的な自殺念慮－具体的な計画および実行する意思あり

自殺行動

6. 予備行動
7. 中断した自殺企図
8. 中断された自殺企図
9. 自殺企図
10. 自殺既遂

複数該当する場合には、それぞれ最も高いスコアを採用する

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-33）

表 2.7.4.2-69 C-SSRS のシフトテーブル：MLD5511S31 試験

投与群	投与開始以降全体	開始時		
		自殺念慮および自殺行動なし	自殺念慮あり[a]	自殺行動あり[a]
プラセボ群	自殺念慮および自殺行動なし	183	2	0
	自殺念慮あり[a]	6	5	0
	自殺行動あり[a]	0	0	0
MLD-55 10 mg 群	自殺念慮および自殺行動なし	185	2	0
	自殺念慮あり[a]	8	3	0
	自殺行動あり[a]	0	0	0
MLD-55 20 mg 群	自殺念慮および自殺行動なし	178	4	0
	自殺念慮あり[a]	7	4	0
	自殺行動あり[a]	0	0	0

a：「自殺念慮あり」、「自殺行動あり」の両方を満たす場合には、「自殺行動あり」とする

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-34）

2） MLD5511S41 試験

C-SSRS の集計結果を表 2.7.4.2-70 に、シフトテーブルを表 2.7.4.2-71 に示す。

本試験において、C-SSRS における自殺行動は認められなかったため、自殺念慮について以下に示す。

開始時の C-SSRS において、「自殺念慮あり」である被験者の割合は、1.9%（3/158 例）であった。また、投与開始以降においては、7.6%（12/158 例）であった。投与開始以降において「自殺念慮あり」であった被験者のうち、「自殺念慮 4：積極的な自殺念慮－実行する意思が多少あるが、具体的な計画はない」は 1 例、「自殺念慮 3：積極的な自殺念慮－自殺方法の考えあり（計画はなし）、実行する意思なし」は 1 例、「自殺念慮 2：積極的な自殺念慮－具体性なし」は 2 例、「自殺念慮 1：死んでしまいたいという願望」は 8 例であった。「自殺念慮 4：積極的な自殺念慮－実行する意思が多少あるが、具体的な計画はない」であった 1 例（症例番号 5015）、「自殺念慮 3：積極的な自殺念慮－自殺方法の考えあり（計画はなし）、実行する意思なし」であった 1 例（症例番号 5082）および「自殺念慮 2：積極的な自殺念慮－具体性なし」であった 1 例（症例番号 5002）は、有害事象「自殺念慮」と判断された（表 2.7.4.2-65 および資料番号 5.3.7.1.5：表 16.2-21）。

また、投与開始以降に「自殺念慮なし」から「自殺念慮あり」に悪化した被験者の割合は 6.3%（10/158 例）であった（表 2.7.4.2-71）。

表 2.7.4.2-70 C-SSRS の集計：MLD5511S41 試験（1/3）

C-SSRS 項目[a]	評価時期	全体		
		対象例数	該当例数	該当率 (%)
自殺念慮全体	開始時	158	3	(1.9)
	～12週	158	10	(6.3)
	13週～24週	140	4	(2.9)
	25週～	137	4	(2.9)
	投与開始以降全体	158	12	(7.6)
自殺念慮1	開始時	158	2	(1.3)
	～12週	158	9	(5.7)
	13週～24週	140	2	(1.4)
	25週～	137	1	(0.7)
	投与開始以降全体	158	8	(5.1)
自殺念慮2	開始時	158	1	(0.6)
	～12週	158	1	(0.6)
	13週～24週	140	1	(0.7)
	25週～	137	1	(0.7)
	投与開始以降全体	158	2	(1.3)
自殺念慮3	開始時	158	0	(0.0)
	～12週	158	0	(0.0)
	13週～24週	140	1	(0.7)
	25週～	137	1	(0.7)
	投与開始以降全体	158	1	(0.6)
自殺念慮4	開始時	158	0	(0.0)
	～12週	158	0	(0.0)
	13週～24週	140	0	(0.0)
	25週～	137	1	(0.7)
	投与開始以降全体	158	1	(0.6)
自殺念慮5	開始時	158	0	(0.0)
	～12週	158	0	(0.0)
	13週～24週	140	0	(0.0)
	25週～	137	0	(0.0)
	投与開始以降全体	158	0	(0.0)

a：自殺念慮

1. 死んでしまいたいという願望
2. 積極的な自殺念慮－具体性なし
3. 積極的な自殺念慮－自殺方法の考えあり(計画はなし)、実行する意思なし
4. 積極的な自殺念慮－実行する意思が多少あるが、具体的な計画はない
5. 積極的な自殺念慮－具体的な計画および実行する意思あり

自殺行動

6. 予備行動
7. 中断した自殺企図
8. 中断された自殺企図
9. 自殺企図
10. 自殺既遂

複数該当する場合には、それぞれ最も高いスコアを採用する

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-30）

表 2.7.4.2-70 C-SSRS の集計：MLD5511S41 試験（2/3）

C-SSRS 項目[a]	評価時期	全体		
		対象例数	該当例数	該当率 (%)
自殺行動全体	開始時	158	0	(0.0)
	～12週	158	0	(0.0)
	13週～24週	140	0	(0.0)
	25週～	137	0	(0.0)
	投与開始以降全体	158	0	(0.0)
自殺行動 6	開始時	158	0	(0.0)
	～12週	158	0	(0.0)
	13週～24週	140	0	(0.0)
	25週～	137	0	(0.0)
	投与開始以降全体	158	0	(0.0)
自殺行動 7	開始時	158	0	(0.0)
	～12週	158	0	(0.0)
	13週～24週	140	0	(0.0)
	25週～	137	0	(0.0)
	投与開始以降全体	158	0	(0.0)
自殺行動 8	開始時	158	0	(0.0)
	～12週	158	0	(0.0)
	13週～24週	140	0	(0.0)
	25週～	137	0	(0.0)
	投与開始以降全体	158	0	(0.0)
自殺行動 9	開始時	158	0	(0.0)
	～12週	158	0	(0.0)
	13週～24週	140	0	(0.0)
	25週～	137	0	(0.0)
	投与開始以降全体	158	0	(0.0)
自殺行動 10	開始時	158	0	(0.0)
	～12週	158	0	(0.0)
	13週～24週	140	0	(0.0)
	25週～	137	0	(0.0)
	投与開始以降全体	158	0	(0.0)

a：自殺念慮

1. 死んでしまいたいという願望
2. 積極的な自殺念慮－具体性なし
3. 積極的な自殺念慮－自殺方法の考えあり(計画はなし)、実行する意思なし
4. 積極的な自殺念慮－実行する意思が多少あるが、具体的な計画はない
5. 積極的な自殺念慮－具体的な計画および実行する意思あり

自殺行動

6. 予備行動
7. 中断した自殺企図
8. 中断された自殺企図
9. 自殺企図
10. 自殺既遂

複数該当する場合には、それぞれ最も高いスコアを採用する

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-30）

表 2.7.4.2-70 C-SSRS の集計：MLD5511S41 試験（3/3）

C-SSRS 項目[a]	評価時期	全体		
		対象例数	該当例数	該当率 (%)
自殺念慮または自殺行動	開始時	158	3	(1.9)
	～12週	158	10	(6.3)
	13週～24週	140	4	(2.9)
	25週～	137	4	(2.9)
	投与開始以降全体	158	12	(7.6)

a：自殺念慮

1. 死んでしまいたいという願望
2. 積極的な自殺念慮－具体性なし
3. 積極的な自殺念慮－自殺方法の考えあり(計画はなし)、実行する意思なし
4. 積極的な自殺念慮－実行する意思が多少あるが、具体的な計画はない
5. 積極的な自殺念慮－具体的な計画および実行する意思あり

自殺行動

6. 予備行動
7. 中断した自殺企図
8. 中断された自殺企図
9. 自殺企図
10. 自殺既遂

複数該当する場合には、それぞれ最も高いスコアを採用する

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-30）

表 2.7.4.2-71 C-SSRS のシフトテーブル：MLD5511S41 試験

評価時期	項目	開始時		
		自殺念慮および自殺行動なし	自殺念慮あり[a]	自殺行動あり[a]
～12週	自殺念慮および自殺行動なし	147	1	0
	自殺念慮あり[a]	8	2	0
	自殺行動あり[a]	0	0	0
13週～24週	自殺念慮および自殺行動なし	134	2	0
	自殺念慮あり[a]	3	1	0
	自殺行動あり[a]	0	0	0
25週～	自殺念慮および自殺行動なし	130	3	0
	自殺念慮あり[a]	4	0	0
	自殺行動あり[a]	0	0	0
投与開始以降全体	自殺念慮および自殺行動なし	145	1	0
	自殺念慮あり[a]	10	2	0
	自殺行動あり[a]	0	0	0

a：「自殺念慮あり」、「自殺行動あり」の両方を満たす場合には、「自殺行動あり」とする

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-15）

2.7.4.2.1.5.5 他害行為（敵意／攻撃性）の有害事象

他害行為（敵意／攻撃性）の有害事象について、国内臨床試験（MLD5511S31 試験、MLD5511S41 試験）を用いて検討を行った。なお、他害行為（敵意／攻撃性）の有害事象を、SMQ で敵意／攻撃性およびアカシジアに該当する全 PT、ならびに FDA Talk paper[2)]に記載されている 11 項目の PT（不安、激越、パニック発作、不眠症、易刺激性、敵意、衝動行為、アカシジア、落ち着きのなさ、軽躁、躁病）と定義し、検討を行った。

（1） MLD5511S31 試験

観察期および後観察期における他害行為（敵意／攻撃性）の有害事象の重症度別および転帰別の集計結果を表 2.7.4.2-72 に示す。

他害行為（敵意／攻撃性）の有害事象の発現率は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 3.1%（6/196 例）、5.6%（11/198 例）および 6.2%（12/193 例）であった。発現率が 5%以上の有害事象はいずれの群でも認められなかった。発現率が 2%以上の有害事象はいずれの群においても不眠症であった。不眠症の発現率は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 m 群で、それぞれ 2.0%（4/196 例）、3.0%（6/198 例）および 3.1%（6/193 例）であった。

他害行為（敵意／攻撃性）の重度の有害事象は認められず、いずれも軽度または中等度であった。他害行為の顕著な例「暴力」、「叩く／殴る」および「脅す」等の行為はなかった。

表 2.7.4.2-72 他害行為（敵意／攻撃性）の有害事象の重症度別および転帰別の集計：MLD5511S31 試験（観察期および後観察期）（1/3）

PT(基本語)	有害事象 プラセボ群 (196例) (男/女：87/109例)												転帰	
	重症度													
	軽度			中等度			重度			全体			回復	未回復
	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	件数	件数
他害行為の有害事象全体	3	(1.5)	3	3	(1.5)	3	0			6	(3.1)	6	4	2
不眠症	3	(1.5)	3	1	(0.5)	1	0			4	(2.0)	4	3	1
易刺激性	0			0			0			0			0	0
不安	0			2	(1.0)	2	0			2	(1.0)	2	1	1
激越	0			0			0			0			0	0
躁病	0			0			0			0			0	0
パニック発作	0			0			0			0			0	0
アカシジア	0			0			0			0			0	0

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-35）

表 2.7.4.2-72 他害行為（敵意／攻撃性）の有害事象の重症度別および転帰別の集計：MLD5511S31 試験（観察期および後観察期）（2/3）

PT(基本語)	有害事象 MLD-55 10 mg 群 (198例) (男/女：86/112例)												転帰	
	重症度													
	軽度			中等度			重度			全体			回復	未回復
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	件数	件数
他害行為の有害事象全体	10	(5.1)	11	1	(0.5)	1	0			11	(5.6)	12	10	2
不眠症	6	(3.0)	6	0			0			6	(3.0)	6	4	2
易刺激性	3	(1.5)	3	0			0			3	(1.5)	3	3	0
不安	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.5)	1	1	0
激越	0			0			0			0			0	0
躁病	0			0			0			0			0	0
パニック発作	0			0			0			0			0	0
アカシジア	2	(1.0)	2	0			0			2	(1.0)	2	2	0

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-35）

表 2.7.4.2-72 他害行為（敵意／攻撃性）の有害事象の重症度別および転帰別の集計：MLD5511S31 試験（観察期および後観察期）（3/3）

PT(基本語)	有害事象 MLD-55 20 mg 群 (193例) (男/女：87/106例)												転帰	
	重症度													
	軽度			中等度			重度			全体			回復	未回復
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	件数	件数
他害行為の有害事象全体	12	(6.2)	12	1	(0.5)	1	0			12	(6.2)	13	10	3
不眠症	6	(3.1)	6	0			0			6	(3.1)	6	5	1
易刺激性	3	(1.6)	3	0			0			3	(1.6)	3	3	0
不安	0			1	(0.5)	1	0			1	(0.5)	1	0	1
激越	1	(0.5)	1	0			0			1	(0.5)	1	0	1
躁病	1	(0.5)	1	0			0			1	(0.5)	1	1	0
パニック発作	1	(0.5)	1	0			0			1	(0.5)	1	1	0
アカシジア	0			0			0			0			0	0

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-35）

（2） MLD5511S41 試験

投与期および後観察期における他害行為（敵意／攻撃性）の有害事象の重症度別および転帰別の集計結果を表 2.7.4.2-73 に示す。

他害行為（敵意／攻撃性）の有害事象の発現率は、8.2%（13/158 例）であり、発現率が 5%以上の事象は不眠症であった。不眠症の発現率は 5.1%（8/158 例）であった。

他害行為（敵意／攻撃性）の重度の有害事象は認められず、いずれも軽度または中等度であった。他害行為（敵意／攻撃性）の顕著な例「暴力」、「叩く／殴る」および「脅す」等の行為はなかった。なお、「裂傷」の 1 例は、ハンマーで釘を打っていたら持ち手の部分が割れており、気付かず釘を打っていたら流血していた事例であるため、他害行為（敵意／攻撃性）の顕著な例には該当しなかった（資料番号 5.3.5.2.1：12.2.3.4.4 項）。

表 2.7.4.2-73 他害行為（敵意／攻撃性）の有害事象の重症度別および転帰別の集計：MLD5511S41 試験（投与期および後観察期）

PT(基本語)	有害事象													
	全体 (158例) (男/女：79/79例)													
	重症度												転帰	
	軽度			中等度			重度			全体			回復	未回復
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	件数	件数
他害行為の有害事象全体	12	(7.6)	13	1	(0.6)	2	0			13	(8.2)	15	12	3
不眠症	8	(5.1)	8	0			0			8	(5.1)	8	5	3
不安	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0			2	(1.3)	2	2	0
易刺激性	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0			2	(1.3)	2	2	0
アカシジア	1	(0.6)	1	0			0			1	(0.6)	1	1	0
軽躁	1	(0.6)	1	0			0			1	(0.6)	1	1	0
裂傷	1	(0.6)	1	0			0			1	(0.6)	1	1	0

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-31）

2.7.4.2.1.5.6 性機能障害

性機能障害について、国内臨床試験（MLD5511S31 試験、MLD5511S41 試験）を用いて検討を行った。なお、性機能障害を、HLT がオルガズム障害、性機能不全 NEC、性衝動障害、性欲障害、性機能および生殖能障害 NEC、ならびに勃起および射精の状態および障害に該当する全 PT と定義し、検討を行った。

（1） MLD-5511S31 試験

観察期における性機能障害の有害事象の重症度別および転帰別の集計結果を表 2.7.4.2-74 に、発現時期別の集計結果を表 2.7.4.2-75 に示す。

性機能障害の有害事象の発現率は、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群でそれぞれ、2.5%（5/198 例）および 2.6%（5/193 例）であり、プラセボ群では認められなかった。発現率が 5%以上の有害事象は、MLD-55 10 mg 群で射精障害であり、MLD-55 20 mg 群では認められなかった。プラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群で発現率が統計学的に有意に高値であった有害事象は、射精障害（Fisher の正確検定、p=0.029）であった（表 2.7.4.2-7）。

性機能障害の重度の有害事象は認められず、いずれも軽度であった。

性機能障害全体の初発の有害事象のうち、投与開始 1 週までの発現率は MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 60.0%（3/5 例）および 0.0%（0/5 例）、投与開始 2 週までの発現率は、それぞれ 60.0%（3/5 例）および 20.0%（1/5 例）であった。MLD-55 10 mg 群では性機能障害全体の初発の有害事象の多くは投与初期に発現した。また、いずれかの群で発現率が 5%以上であった射精障害について、全体と同様の傾向を示した。投与開始 1 週までの初発の射精障害の発現率は MLD-55 10 mg 群で 3.5%（3/86 例）であり、MLD-55 20 mg 群では認められなかった。

また、性機能障害の再発の有害事象は、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群に各 1 例のみであったため、分布の傾向は確認できなかった。

表 2.7.4.2-74 性機能障害の有害事象の重症度別および転帰別の集計
：MLD5511S31 試験（観察期）（1/3）

PT(基本語)	有害事象													
	プラセボ群 (196例) (男/女：87/109例)													
	重症度												転帰	
	軽度			中等度			重度			全体			回復	未回復
	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	件数	件数
性機能障害の有害事象全体	0			0			0			0			0	0
射精障害[a]	0			0			0			0			0	0
射精遅延[a]	0			0			0			0			0	0
リビドー減退	0			0			0			0			0	0
リビドー亢進	0			0			0			0			0	0
勃起不全[a]	0			0			0			0			0	0

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-36）

表 2.7.4.2-74 性機能障害の有害事象の重症度別および転帰別の集計
：MLD5511S31 試験（観察期）（2/3）

PT(基本語)	有害事象 MLD-55 10 mg 群 (198例) (男/女：86/112例)												転帰	
	重症度													
	軽度			中等度			重度			全体			回復	未回復
	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	件数	件数
性機能障害の有害事象全体	5	(2.5)	6	0		0				5	(2.5)	6	6	0
射精障害[a]	5	(5.8)	5	0		0				5	(5.8)	5	5	0
射精遅延[a]	0			0		0				0			0	0
リビドー減退	0			0		0				0			0	0
リビドー亢進	0			0		0				0			0	0
勃起不全[a]	1	(1.2)	1	0		0				1	(1.2)	1	1	0

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-36）

表 2.7.4.2-74 性機能障害の有害事象の重症度別および転帰別の集計
：MLD5511S31 試験（観察期）（3/3）

PT(基本語)	有害事象 MLD-55 20 mg 群 (193例) (男/女：87/106例)												転帰	
	重症度													
	軽度			中等度			重度			全体			回復	未回復
	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	件数	件数
性機能障害の有害事象全体	5	(2.6)	6	0		0				5	(2.6)	6	6	0
射精障害[a]	2	(2.3)	2	0		0				2	(2.3)	2	2	0
射精遅延[a]	1	(1.1)	1	0		0				1	(1.1)	1	1	0
リビドー減退	2	(1.0)	2	0		0				2	(1.0)	2	2	0
リビドー亢進	1	(0.5)	1	0		0				1	(0.5)	1	1	0
勃起不全[a]	0			0		0				0			0	0

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-36）

表 2.7.4.2-75 性機能障害の有害事象の発現時期別および初発再発別の集計
：MLD5511S31 試験（観察期）（1/2）

有害事象			発現時期										
PT(基本語)	投与群		＜1週	1週≦＜2週	2週≦＜3週	3週≦＜4週	4週≦＜5週	5週≦＜6週	6週≦＜7週	7週≦＜8週	8週≦＜12週	12週≦	全体
性機能障害の有害事象全体	プラセボ群	対象例数	196	196	195	193	192	190	188	183	181	137	196
		初発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	MLD-55 10 mg 群	対象例数	198	195	188	187	187	181	180	180	180	136	198
		初発例数	3	0	2	0	0	0	0	0	0	0	5
		再発例数	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		合計例数	3	0	2	0	0	0	0	0	0	0	5
	MLD-55 20 mg 群	対象例数	193	191	188	187	184	181	181	179	179	127	193
		初発例数	0	1	2	0	0	1	1	0	0	0	5
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
		合計例数	0	1	2	0	0	1	1	0	1	0	5
射精障害[a]	プラセボ群	対象例数	87	87	87	87	87	86	85	80	79	65	87
		初発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	MLD-55 10 mg 群	対象例数	86	84	83	83	83	82	81	81	81	60	86
		初発例数	3	0	2	0	0	0	0	0	0	0	5
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	3	0	2	0	0	0	0	0	0	0	5
	MLD-55 20 mg 群	対象例数	87	87	86	85	83	81	81	79	79	58	87
		初発例数	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	2
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	2
射精遅延[a]	プラセボ群	対象例数	87	87	87	87	87	86	85	80	79	65	87
		初発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	MLD-55 10 mg 群	対象例数	86	84	83	83	83	82	81	81	81	60	86
		初発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	MLD-55 20 mg 群	対象例数	87	87	86	85	83	81	81	79	79	58	87
		初発例数	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-37）

表 2.7.4.2-75 性機能障害の有害事象の発現時期別および初発再発別の集計

：MLD5511S31 試験（観察期）（2/2）

PT(基本語)	投与群		＜1週	1週≦＜2週	2週≦＜3週	3週≦＜4週	4週≦＜5週	5週≦＜6週	6週≦＜7週	7週≦＜8週	8週≦＜12週	12週≦	全体
リビドー減退	プラセボ群	対象例数	196	196	195	193	192	190	188	183	181	137	196
		初発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	MLD-55 10 mg群	対象例数	198	195	188	187	187	181	180	180	180	136	198
		初発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	MLD-55 20 mg群	対象例数	193	191	188	187	184	181	181	179	179	127	193
		初発例数	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	2
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	2
リビドー亢進	プラセボ群	対象例数	196	196	195	193	192	190	188	183	181	137	196
		初発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	MLD-55 10 mg群	対象例数	198	195	188	187	187	181	180	180	180	136	198
		初発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	MLD-55 20 mg群	対象例数	193	191	188	187	184	181	181	179	179	127	193
		初発例数	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
勃起不全[a]	プラセボ群	対象例数	87	87	87	87	87	86	85	80	79	65	87
		初発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	MLD-55 10 mg群	対象例数	86	84	83	83	83	82	81	81	81	60	86
		初発例数	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	MLD-55 20 mg群	対象例数	87	87	86	85	83	81	81	79	79	58	87
		初発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-37）

（2） MLD5511S41 試験

投与期における性機能障害の有害事象の重症度別および転帰別の集計結果を表 2.7.4.2-76 に、発現時期別の集計結果を表 2.7.4.2-77 に示す。

性機能障害の有害事象の発現率は、全体で 3.2%（5/158 例）であり、発現率が 5%以上の有害事象は認められなかった。

性機能障害の重度の有害事象は認められず、いずれも軽度であった。

性機能障害全体の初発の有害事象の発現率は投与開始 1 週までに 60.0%（3/5 例）、投与開始 2 週までに 80.0%（4/5 例）であり、性機能障害全体の初発の有害事象は投与初期に集中して発現した。また、性機能障害の再発の有害事象は 1 例のみであったため、分布の傾向は確認できなかった。

表 2.7.4.2-76 性機能障害の有害事象の重症度別および転帰別の集計
：MLD5511S41 試験（投与期）

PT(基本語)	有害事象													
	全体 (158例) (男/女：79/79例)												転帰	
	重症度													
	軽度			中等度			重度			全体			回復	未回復
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	件数	件数
性機能障害の有害事象全体	5	(3.2)	6	0		0				5	(3.2)	6	6	0
射精障害[a]	3	(3.8)	3	0		0				3	(3.8)	3	3	0
射精遅延[a]	1	(1.3)	1	0		0				1	(1.3)	1	1	0
リビドー減退	1	(0.6)	1	0		0				1	(0.6)	1	1	0
オルガズム異常	1	(0.6)	1	0		0				1	(0.6)	1	1	0

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-32）

表 2.7.4.2-77 性機能障害の有害事象の初発再発別および発現時期別の集計
：MLD5511S41 試験（投与期）（1/2）

有害事象		発現時期								
PT(基本語)		＜1週	1週≦＜2週	2週≦＜3週	3週≦＜4週	4週≦＜5週	5週≦＜6週	6週≦＜7週	7週≦＜8週	8週≦＜12週
性機能障害の有害事象全体	対象例数	158	156	154	149	148	147	146	146	145
	初発例数	3	1	1	0	0	0	0	0	0
	再発例数	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	合計例数	3	1	1	0	0	0	0	0	0
射精障害[a]	対象例数	79	78	78	76	75	74	73	73	73
	初発例数	1	1	1	0	0	0	0	0	0
	再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	合計例数	1	1	1	0	0	0	0	0	0
射精遅延[a]	対象例数	79	78	78	76	75	74	73	73	73
	初発例数	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	合計例数	1	0	0	0	0	0	0	0	0
リビドー減退	対象例数	158	156	154	149	148	147	146	146	145
	初発例数	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	合計例数	0	1	0	0	0	0	0	0	0
オルガズム異常	対象例数	158	156	154	149	148	147	146	146	145
	初発例数	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	合計例数	1	0	0	0	0	0	0	0	0

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-33）

表 2.7.4.2-77 性機能障害の有害事象の初発再発別および発現時期別の集計
：MLD5511S41 試験（投与期）（2/2）

有害事象		発現時期				
PT(基本語)		12週≦<24週	24週≦<36週	36週≦<52週	52週≦	全体
性機能障害の有害事象全体	対象例数	142	137	134	72	158
	初発例数	0	0	0	0	5
	再発例数	0	0	0	0	1
	合計例数	0	0	0	0	5
射精障害[a]	対象例数	72	69	68	40	79
	初発例数	0	0	0	0	3
	再発例数	0	0	0	0	0
	合計例数	0	0	0	0	3
射精遅延[a]	対象例数	72	69	68	40	79
	初発例数	0	0	0	0	1
	再発例数	0	0	0	0	0
	合計例数	0	0	0	0	1
リビドー減退	対象例数	142	137	134	72	158
	初発例数	0	0	0	0	1
	再発例数	0	0	0	0	0
	合計例数	0	0	0	0	1
オルガズム異常	対象例数	142	137	134	72	158
	初発例数	0	0	0	0	1
	再発例数	0	0	0	0	0
	合計例数	0	0	0	0	1

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0
a：男性被験者対象

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-33）

2.7.4.2.1.5.7 出血関連の有害事象

出血関連の有害事象について、国内臨床試験（MLD5511S31 試験、MLD5511S41 試験）を用いて検討を行った。なお、出血関連の有害事象を、SMQ で出血に該当する全 PT と定義し、検討を行った。

（1） MLD5511S31 試験

観察期における出血関連の有害事象の重症度別および転帰別の集計結果を表 2.7.4.2-78 に、発現時期別の集計結果を表 2.7.4.2-79 に示す。

出血関連の有害事象の発現率は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 0.5%（1/196 例）、1.0%（2/198 例）および 1.0%（2/193 例）であった。発現率が 5%以上の有害事象はいずれの群でも認められなかった。

出血関連の重度の有害事象は認められず、いずれも軽度であった。

出血関連の初発および再発の有害事象について発現時期別に検討したが、いずれの群においても発現数が少ないため、分布の傾向は確認できなかった。

表 2.7.4.2-78 出血関連の有害事象の重症度別および転帰別の集計
：MLD5511S31 試験（観察期）（1/3）

PT(基本語)	有害事象													
	プラセボ群 (196例) (男/女：87/109例)													
	重症度												転帰	
	軽度			中等度			重度			全体			回復	未回復
	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	件数	件数
出血関連の有害事象全体	1	(0.5)	1	0			0			1	(0.5)	1	1	0
不正子宮出血[a]	0			0			0			0			0	0
挫傷	0			0			0			0			0	0
注射部位内出血	0			0			0			0			0	0
痔出血	1	(0.5)	1	0			0			1	(0.5)	1	1	0

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：女性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-15）

表 2.7.4.2-78 出血関連の有害事象の重症度別および転帰別の集計
：MLD5511S31 試験（観察期）（2/3）

PT(基本語)	有害事象													
	MLD-55 10 mg 群 (198例) (男/女：86/112例)													
	重症度												転帰	
	軽度			中等度			重度			全体			回復	未回復
	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	件数	件数
出血関連の有害事象全体	2	(1.0)	3	0			0			2	(1.0)	3	2	1
不正子宮出血[a]	0			0			0			0			0	0
挫傷	1	(0.5)	2	0			0			1	(0.5)	2	1	1
注射部位内出血	1	(0.5)	1	0			0			1	(0.5)	1	1	0
痔出血	0			0			0			0			0	0

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：女性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-15）

表 2.7.4.2-78 出血関連の有害事象の重症度別および転帰別の集計
：MLD5511S31 試験（観察期）（3/3）

PT(基本語)	有害事象													
	MLD-55 20 mg 群 (193例) (男/女：87/106例)													
	重症度												転帰	
	軽度			中等度			重度			全体			回復	未回復
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	件数	件数
出血関連の有害事象全体	2	(1.0)	2	0		0			2	(1.0)	2	2	0	
不正子宮出血[a]	1	(0.9)	1	0		0			1	(0.9)	1	1	0	
挫傷	1	(0.5)	1	0		0			1	(0.5)	1	1	0	
注射部位内出血	0			0		0			0			0	0	
痔出血	0			0		0			0			0	0	

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：女性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-15）

表 2.7.4.2-79 出血関連の有害事象の初発再発別および発現時期別の集計（1/2）

：MLD5511S31 試験（観察期）

有害事象			発現時期										
PT(基本語)	投与群		＜1週	1週≦＜2週	2週≦＜3週	3週≦＜4週	4週≦＜5週	5週≦＜6週	6週≦＜7週	7週≦＜8週	8週≦＜12週	12週≦	全体
出血関連の有害事象全体	プラセボ群	対象例数	196	196	195	193	192	190	188	183	181	137	196
		初発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	MLD-55 10 mg 群	対象例数	198	195	188	187	187	181	180	180	180	136	198
		初発例数	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	2
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
		合計例数	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	2
	MLD-55 20 mg 群	対象例数	193	191	188	187	184	181	181	179	179	127	193
		初発例数	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2
不正子宮出血[a]	プラセボ群	対象例数	109	109	108	106	105	104	103	103	102	72	109
		初発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	MLD-55 10 mg 群	対象例数	112	111	105	104	104	99	99	99	99	76	112
		初発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	MLD-55 20 mg 群	対象例数	106	104	102	102	101	100	100	100	100	69	106
		初発例数	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
挫傷	プラセボ群	対象例数	196	196	195	193	192	190	188	183	181	137	196
		初発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	MLD-55 10 mg 群	対象例数	198	195	188	187	187	181	180	180	180	136	198
		初発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
		合計例数	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	MLD-55 20 mg 群	対象例数	193	191	188	187	184	181	181	179	179	127	193
		初発例数	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：女性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-16）

表 2.7.4.2-79 出血関連の有害事象の初発再発別および発現時期別の集計（2/2）
：MLD5511S31 試験（観察期）

有害事象			発現時期										
PT(基本語)	投与群		＜1週	1週≦＜2週	2週≦＜3週	3週≦＜4週	4週≦＜5週	5週≦＜6週	6週≦＜7週	7週≦＜8週	8週≦＜12週	12週≦	全体
注射部位内出血	プラセボ群	対象例数	196	196	195	193	192	190	188	183	181	137	196
		初発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	MLD-55 10 mg 群	対象例数	198	195	188	187	187	181	180	180	180	136	198
		初発例数	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	MLD-55 20 mg 群	対象例数	193	191	188	187	184	181	181	179	179	127	193
		初発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痔出血	プラセボ群	対象例数	196	196	195	193	192	190	188	183	181	137	196
		初発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	MLD-55 10 mg 群	対象例数	198	195	188	187	187	181	180	180	180	136	198
		初発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	MLD-55 20 mg 群	対象例数	193	191	188	187	184	181	181	179	179	127	193
		初発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		合計例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0
a：女性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-16）

（2） MLD5511S41 試験

投与期における出血関連の有害事象の重症度別および転帰別の集計結果を表 2.7.4.2-80 に、発現時期別の集計結果を表 2.7.4.2-81 に示す。

出血関連の有害事象の発現率は、1.9%（3/158 例）であり、発現率が 5%以上の事象は認められなかった。

出血関連の重度の有害事象は認められず、いずれも軽度であった。

出血関連の初発の有害事象について発現時期別に検討したが、発現数が少ないため、分布の傾向は確認できなかった。また、出血関連の再発の有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-80 出血関連の有害事象の重症度別および転帰別の集計
：MLD5511S41 試験（投与期）

PT(基本語)	有害事象													
	全体 (158例) (男/女：79/79例)													
	重症度												転帰	
	軽度			中等度			重度			全体			回復	未回復
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	件数	件数
出血関連の有害事象全体	3	(1.9)	3	0		0				3	(1.9)	3	3	0
不正子宮出血[a]	1	(1.3)	1	0		0				1	(1.3)	1	1	0
挫傷	2	(1.3)	2	0		0				2	(1.3)	2	2	0

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：女性被験者対象

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-34）

表 2.7.4.2-81 出血関連の有害事象の初発再発別および発現時期別の集計
：MLD5511S41 試験（投与期）（1/2）

有害事象		発現時期								
PT(基本語)		＜1週	1週≦＜2週	2週≦＜3週	3週≦＜4週	4週≦＜5週	5週≦＜6週	6週≦＜7週	7週≦＜8週	8週≦＜12週
出血関連の有害事象全体	対象例数	158	156	154	149	148	147	146	146	145
	初発例数	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	合計例数	0	0	0	1	0	0	0	0	1
不正子宮出血[a]	対象例数	79	78	76	73	73	73	73	73	72
	初発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	合計例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0
挫傷	対象例数	158	156	154	149	148	147	146	146	145
	初発例数	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	再発例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	合計例数	0	0	0	1	0	0	0	0	1

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：女性被験者対象

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-35）

表 2.7.4.2-81 出血関連の有害事象の初発再発別および発現時期別の集計
：MLD5511S41 試験（投与期）（2/2）

有害事象		発現時期				
PT(基本語)		12週≦<24週	24週≦<36週	36週≦<52週	52週≦	全体
出血関連の有害事象全体	対象例数	142	137	134	72	158
	初発例数	0	1	0	0	3
	再発例数	0	0	0	0	0
	合計例数	0	1	0	0	3
不正子宮出血[a]	対象例数	70	68	66	32	79
	初発例数	0	1	0	0	1
	再発例数	0	0	0	0	0
	合計例数	0	1	0	0	1
挫傷	対象例数	142	137	134	72	158
	初発例数	0	0	0	0	2
	再発例数	0	0	0	0	0
	合計例数	0	0	0	0	2

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0
a：女性被験者対象

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-35）

2.7.4.2.1.5.8 心血管系の有害事象

心血管系の有害事象について、国内臨床試験（MLD5511S31 試験、MLD5511S41 試験）を用いて検討を行った。なお、心血管系の有害事象を、SMQ で不整脈［先天性および新生児不整脈（SMQ）を除く］に該当する PT、ならびに HLT が心室性不整脈および心停止、心伝導障害、心拍障害 NEC、心拍数および脈拍検査、血管検査 NEC（血圧測定を含む）、ならびに ECG 検査に該当する全 PT と定義し、検討を行った。

（1） MLD5511S31 試験

観察期における心血管系の有害事象の重症度別および転帰別の集計結果を表 2.7.4.2-82 に示す。

心血管系の有害事象の発現率は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 0.5%（1/196 例）、3.5%（7/198 例）および 2.1%（4/193 例）であった。発現率が 5%以上の有害事象はいずれの群でも認められなかった。

心血管系の重度の有害事象は認められず、いずれも軽度または中等度であった。

表 2.7.4.2-82 心血管系の有害事象の重症度別および転帰別の集計
：MLD5511S31 試験（観察期）（1/3）

PT(基本語)	有害事象													
	プラセボ群 (196例) (男/女：87/109例)													
	重症度												転帰	
	軽度			中等度			重度			全体			回復	未回復
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	件数	件数
心血管系の有害事象全体	1	(0.5)	1	0			0			1	(0.5)	1	0	1
動悸	0			0			0			0			0	0
心電図ＱＴ延長	0			0			0			0			0	0
血圧上昇	1	(0.5)	1	0			0			1	(0.5)	1	0	1
第一度房室ブロック	0			0			0			0			0	0
右脚ブロック	0			0			0			0			0	0
心電図ＰＲ短縮	0			0			0			0			0	0
心電図ＰＲ延長	0			0			0			0			0	0

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-38）

表 2.7.4.2-82 心血管系の有害事象の重症度別および転帰別の集計
：MLD5511S31 試験（観察期）（2/3）

PT(基本語)	有害事象													
	MLD-55 10 mg 群 (198例) (男/女：86/112例)													
	重症度												転帰	
	軽度			中等度			重度			全体			回復	未回復
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	件数	件数
心血管系の有害事象全体	6	(3.0)	7	1	(0.5)	1	0			7	(3.5)	8	7	1
動悸	2	(1.0)	2	0			0			2	(1.0)	2	2	0
心電図ＱＴ延長	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1	0			2	(1.0)	2	1	1
血圧上昇	0			0			0			0			0	0
第一度房室ブロック	1	(0.5)	1	0			0			1	(0.5)	1	1	0
右脚ブロック	1	(0.5)	1	0			0			1	(0.5)	1	1	0
心電図ＰＲ短縮	1	(0.5)	1	0			0			1	(0.5)	1	1	0
心電図ＰＲ延長	1	(0.5)	1	0			0			1	(0.5)	1	1	0

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-38）

表 2.7.4.2-82 心血管系の有害事象の重症度別および転帰別の集計
：MLD5511S31 試験（観察期）（3/3）

PT(基本語)	有害事象													
	MLD-55 20 mg 群 (193例) (男/女：87/106例)													
	重症度												転帰	
	軽度			中等度			重度			全体			回復	未回復
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	件数	件数
心血管系の有害事象全体	4	(2.1)	4	0		0				4	(2.1)	4	4	0
動悸	2	(1.0)	2	0		0				2	(1.0)	2	2	0
心電図ＱＴ延長	1	(0.5)	1	0		0				1	(0.5)	1	1	0
血圧上昇	1	(0.5)	1	0		0				1	(0.5)	1	1	0
第一度房室ブロック	0			0		0				0			0	0
右脚ブロック	0			0		0				0			0	0
心電図ＰＲ短縮	0			0		0				0			0	0
心電図ＰＲ延長	0			0		0				0			0	0

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-38）

（2） MLD5511S41 試験

投与期における心血管系の有害事象の重症度別および転帰別の集計結果を表 2.7.4.2-83 に示す。

心血管系の有害事象の発現率は、1.9%（3/158 例）であり、発現率が 5%以上の有害事象は認められなかった。

心血管系の重度の有害事象は認められず、いずれも軽度であった。

表 2.7.4.2-83 心血管系の有害事象の重症度別および転帰別の集計
：MLD5511S41 試験（投与期）

PT(基本語)	有害事象													
	全体 (158例) (男/女：79/79例)													
	重症度												転帰	
	軽度			中等度			重度			全体			回復	未回復
	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数	件数	件数
心血管系の有害事象全体	3	(1.9)	3	0		0				3	(1.9)	3	3	0
血圧上昇	1	(0.6)	1	0		0				1	(0.6)	1	1	0
心電図ＱＴ延長	1	(0.6)	1	0		0				1	(0.6)	1	1	0
動悸	1	(0.6)	1	0		0				1	(0.6)	1	1	0

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-36）

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

国内外の臨床試験で認められた死亡およびその他の重篤な有害事象の叙述は、各試験の治験総括報告書で示した。各臨床試験における叙述の記載箇所を表 2.7.4.2-84 に示す。

表 2.7.4.2-84 死亡およびその他の重篤な有害事象の叙述の記載箇所一覧

	試験番号	記載箇所
国内	MLD5511S31	資料番号 5.3.5.1.1：12.3
	MLD5511S41	資料番号 5.3.5.2.1：12.3
海外	99012	資料番号 5.3.5.1.2：10.2
	99270	資料番号 5.3.5.1.3：10.2 および 10.3
	99269	資料番号 5.3.5.1.4：10.3 および 10.4

2.7.4.3 臨床検査値の評価

臨床検査値について、国内臨床試験（MLD5511S31 試験、MLD5511S41 試験）を用いて検討を行った。

2.7.4.3.1 要約統計量

臨床検査値の要約統計量について、検討した。なお、男女で基準値の異なる項目（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、γ-GTP、クレアチニンおよび HDL-コレステロール）については、男女別で検討した。

（1） MLD5511S31 試験

臨床検査値の要約統計量を付表 2.7.4.7-6 に、男女別の臨床検査値の要約統計量を付表 2.7.4.7-7 および付表 2.7.4.7-8 に示した。

一次登録時から観察期終了時の変化量がプラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群または MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意に減少した検査項目（Wilcoxon 2 標本検定、有意水準　両側 5%）は赤血球数（女性）、ヘモグロビン（女性）、ヘマトクリット（女性）、総ビリルビン、クレアチニン（女性）、ナトリウムおよびクロールであり、統計学的に有意に増加した検査項目（Wilcoxon 2 標本検定、有意水準　両側 5%）は AST(GOT)、ALP、総コレステロール、LDL-コレステロール、HbA1c およびカリウムであった。また、赤血球数（女性）、総ビリルビン、クレアチニン（女性）、ナトリウムおよびクロールの減少、AST(GOT)、ALP、総コレステロール、LDL-コレステロールおよびカリウムの増加において、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な用量反応関係が認められた（Jonckheere-Terpstra 検定、有意水準　両側 5%）。しかしながら、統計学的な有意差が認められたいずれの項目においても、臨床的意義のある変動は認められなかった。

（2） MLD5511S41 試験

臨床検査値の要約統計量を付表 2.7.4.7-9 に、男女別の臨床検査値の要約統計量を付表 2.7.4.7-10 および付表 2.7.4.7-11 に示した。

一次登録時から投与期終了時の変化量が統計学的に有意に減少した検査項目（Wilcoxon 1 標本検定、有意水準　両側 5%）は赤血球数（女性）、ヘモグロビン（女性）、ヘマトクリット（男性、女性）、ALP、γ-GTP（女性）、総蛋白、アルブミンおよび HDL-コレステロール（女性）であり、統計学的に有意に増加した検査項目（Wilcoxon 1 標本検定、有意水準　両側 5%）は白血球数、クレアチニン（男性、女性）、総コレステロール、LDL-コレステロール、HbA1c およびクロールであったが、いずれの項目においても臨床的意義のある変動ではなかった。

2.7.4.3.2 臨床検査値異常

（1） MLD5511S31 試験

臨床検査値異常を、治験薬の投与開始以降一度でも基準値下限未満または基準値上限超だったものと定義し、臨床検査値の異常例数の前後比較（シフトテーブル）を付表 2.7.4.7-12 および付表 2.7.4.7-13 に示した。また、臨床検査値異常が認められた被験者について、基準値下限未満と基準値上限超に分けた集計を表 2.7.4.3-1 および付表 2.7.4.7-14 に示した。

一次登録時に対する観察期終了時における各カテゴリ間の変動について、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群または MLD-55 20 mg 群の間で統計学的に有意な差が認められた検査項目（Wilcoxon 2 標本検定、有意水準　両側 5%）はなかった。

基準値下限未満の検査値異常が 10%以上発現した検査項目は、プラセボ群でヘモグロビン、ヘマトクリット、総蛋白、MLD-55 10 mg 群で赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、総蛋白、尿素窒素、MLD-55 20 mg 群で赤血球数、総蛋白および尿素窒素であった。基準値上限超の検査値異常が 10%以上発現した検査項目は、プラセボ群で γ-GTP、総ビリルビン、総コレステロール、トリグリセリド、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、血糖、尿蛋白、MLD-55 10 mg 群で総コレステロール、トリグリセリド、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、血糖、尿蛋白、MLD-55 20 mg 群で ALT(GPT)、γ-GTP、総コレステロール、トリグリセリド、LDL-コレステロール、血糖および尿蛋白であった。HbA1c の基準値上限超の検査値異常の例数の割合において、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な用量反応関係が認められた［相関統計量に基づく CMH 検定（rank スコア）、p=0.019］。HbA1c の基準値上限超の検査値異常の例数の割合は、プラセボ群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 0.5%（1/196 例）および 3.1%（6/193 例）であり、MLD-55 10 mg 群では認められなかった。

表 2.7.4.3-1 臨床検査値異常：MLD5511S31 試験（1/3）

検査	項目	投与群	検査値異常				
			対象例数	異常例数	基準値[a]下限未満例数	基準値[b]上限超例数	発現率[c](%)
血液学的検査	白血球数(/μL)	プラセボ群	196	21	11	10	(10.7)
		MLD-55 10 mg 群	198	24	5	19	(12.1)
		MLD-55 20 mg 群	193	22	6	16	(11.4)
	赤血球数(×10000/μL)	プラセボ群	196	21	18	3	(10.7)
		MLD-55 10 mg 群	198	28	26	2	(14.1)
		MLD-55 20 mg 群	193	28	26	2	(14.5)
	ヘモグロビン(g/dL)	プラセボ群	196	27	25	2	(13.8)
		MLD-55 10 mg 群	198	24	22	2	(12.1)
		MLD-55 20 mg 群	193	22	17	5	(11.4)
	ヘマトクリット(%)	プラセボ群	196	23	21	2	(11.7)
		MLD-55 10 mg 群	198	23	22	1	(11.6)
		MLD-55 20 mg 群	193	22	18	4	(11.4)
	血小板数(×10000/μL)	プラセボ群	194	14	6	8	(7.2)
		MLD-55 10 mg 群	198	14	5	9	(7.1)
		MLD-55 20 mg 群	193	16	2	14	(8.3)

a：異常例数のうち、一度でも基準値の下限を下回った被験者(γ-GTP、尿蛋白、尿糖は除く)

b：異常例数のうち、一度でも基準値の上限を上回った被験者

c：対象例数に対する異常例数の割合

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.4-1）

表 2.7.4.3-1 臨床検査値異常：MLD5511S31 試験（2/3）

検査	項目	投与群	検査値異常				
			対象例数	異常例数	基準値[a]下限未満例数	基準値[b]上限超例数	発現率[c](%)
血液生化学的検査	AST(GOT) (U/L)	プラセボ群	196	7	0	7	(3.6)
		MLD-55 10 mg 群	198	11	0	11	(5.6)
		MLD-55 20 mg 群	193	14	0	14	(7.3)
	ALT(GPT) (U/L)	プラセボ群	196	17	0	17	(8.7)
		MLD-55 10 mg 群	198	12	0	12	(6.1)
		MLD-55 20 mg 群	193	20	0	20	(10.4)
	ALP (U/L)	プラセボ群	196	14	2	12	(7.1)
		MLD-55 10 mg 群	198	17	3	14	(8.6)
		MLD-55 20 mg 群	193	16	4	12	(8.3)
	γ-GTP (U/L)	プラセボ群	196	24		24	(12.2)
		MLD-55 10 mg 群	198	19		19	(9.6)
		MLD-55 20 mg 群	193	22		22	(11.4)
	総ビリルビン (mg/dL)	プラセボ群	196	21	0	21	(10.7)
		MLD-55 10 mg 群	198	18	0	18	(9.1)
		MLD-55 20 mg 群	193	18	0	18	(9.3)
	総蛋白 (g/dL)	プラセボ群	196	25	24	1	(12.8)
		MLD-55 10 mg 群	198	27	25	2	(13.6)
		MLD-55 20 mg 群	193	31	31	0	(16.1)
	アルブミン (g/dL)	プラセボ群	196	2	1	1	(1.0)
		MLD-55 10 mg 群	198	2	1	1	(1.0)
		MLD-55 20 mg 群	193	2	1	1	(1.0)
	尿素窒素 (mg/dL)	プラセボ群	196	20	19	1	(10.2)
		MLD-55 10 mg 群	198	22	20	2	(11.1)
		MLD-55 20 mg 群	193	21	20	1	(10.9)
	クレアチニン (mg/dL)	プラセボ群	196	20	16	4	(10.2)
		MLD-55 10 mg 群	198	19	16	3	(9.6)
		MLD-55 20 mg 群	193	14	12	2	(7.3)
	総コレステロール (mg/dL)	プラセボ群	196	39	2	37	(19.9)
		MLD-55 10 mg 群	198	44	3	41	(22.2)
		MLD-55 20 mg 群	193	46	5	41	(23.8)

a：異常例数のうち、一度でも基準値の下限を下回った被験者(γ-GTP、尿蛋白、尿糖は除く)

b：異常例数のうち、一度でも基準値の上限を上回った被験者

c：対象例数に対する異常例数の割合

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.4-1）

表 2.7.4.3-1 臨床検査値異常：MLD5511S31 試験（3/3）

検査	項目	投与群	検査値異常				
			対象例数	異常例数	基準値[a]下限未満例数	基準値[b]上限超例数	発現率[c](%)
血液生化学的検査	トリグリセリド (mg/dL)	プラセボ群	196	60	3	57	(30.6)
		MLD-55 10 mg 群	198	50	3	47	(25.3)
		MLD-55 20 mg 群	193	53	2	51	(27.5)
	HDL-コレステロール (mg/dL)	プラセボ群	196	33	13	20	(16.8)
		MLD-55 10 mg 群	198	31	11	20	(15.7)
		MLD-55 20 mg 群	193	30	11	19	(15.5)
	LDL-コレステロール (mg/dL)	プラセボ群	196	42	11	32	(21.4)
		MLD-55 10 mg 群	198	51	6	45	(25.8)
		MLD-55 20 mg 群	193	65	18	47	(33.7)
	血糖 (mg/dL)	プラセボ群	196	59	5	54	(30.1)
		MLD-55 10 mg 群	198	54	3	52	(27.3)
		MLD-55 20 mg 群	193	63	2	61	(32.6)
	HbA1c (%)	プラセボ群	196	2	1	1	(1.0)
		MLD-55 10 mg 群	198	1	1	0	(0.5)
		MLD-55 20 mg 群	193	6	0	6	(3.1)
	ナトリウム (mEq/L)	プラセボ群	196	0	0	0	(0.0)
		MLD-55 10 mg 群	198	5	5	0	(2.5)
		MLD-55 20 mg 群	193	1	1	0	(0.5)
	カリウム (mEq/L)	プラセボ群	196	8	8	0	(4.1)
		MLD-55 10 mg 群	198	3	0	3	(1.5)
		MLD-55 20 mg 群	193	6	4	2	(3.1)
	クロール (mEq/L)	プラセボ群	196	2	1	1	(1.0)
		MLD-55 10 mg 群	198	1	1	0	(0.5)
		MLD-55 20 mg 群	193	5	5	0	(2.6)
尿検査	尿蛋白	プラセボ群	196	26		26	(13.3)
		MLD-55 10 mg 群	198	24		24	(12.1)
		MLD-55 20 mg 群	193	32		32	(16.6)
	尿糖	プラセボ群	196	2		2	(1.0)
		MLD-55 10 mg 群	198	5		5	(2.5)
		MLD-55 20 mg 群	193	6		6	(3.1)

a：異常例数のうち、一度でも基準値の下限を下回った被験者(γ-GTP、尿蛋白、尿糖は除く)

b：異常例数のうち、一度でも基準値の上限を上回った被験者

c：対象例数に対する異常例数の割合

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.4-1）

（2） MLD5511S41 試験

臨床検査値異常を、治験薬の投与開始以降一度でも基準値下限未満または基準値上限超だったものと定義し、臨床検査値の異常例数の前後比較（シフトテーブル）を付表 2.7.4.7-15 および付表 2.7.4.7-16 示した。また、臨床検査値異常が認められた被験者について、基準値下限未満と基準値上限超に分けた集計を表 2.7.4.3-2 に示した。

一次登録時に対する投与期終了時における各カテゴリ間の変動について、統計学的に有意な減少が認められた検査項目（Wilcoxon 1 標本検定､有意水準　両側 5%）はヘマトクリット、総蛋白であり、統計学的に有意な増加が認められた検査項目（Wilcoxon 1 標本検定、有意水準　両側 5%）は総コレステロールおよび LDL-コレステロールであった。

基準値下限未満の検査値異常が 10%以上発現した検査項目は、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、総蛋白、尿素窒素および HDL-コレステロールであり、基準値上限超の検査値異常が 10%以上発現した検査項目は、白血球数、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、総コレステロール、トリグリセリド、LDL-コレステロール、血糖（随時）および尿蛋白であった。

表 2.7.4.3-2　臨床検査値異常：MLD5511S41 試験（1/3）

検査	項目	検査値異常				
		対象例数	異常例数	基準値[a]下限未満例数	基準値[b]上限超例数	発現率[c](%)
血液学的検査	白血球数(/μL)	157	21	5	16	(13.4)
	赤血球数(×10000/μL)	157	24	21	3	(15.3)
	ヘモグロビン(g/dL)	157	28	25	3	(17.8)
	ヘマトクリット(%)	157	26	23	3	(16.6)
	血小板数(×10000/μL)	157	12	5	7	(7.6)

a：異常例数のうち、一度でも基準値の下限を下回った被験者(γ-GTP、尿蛋白、尿糖は除く)

b：異常例数のうち、一度でも基準値の上限を上回った被験者

c：対象例数に対する異常例数の割合

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.4-1）

表 2.7.4.3-2 臨床検査値異常：MLD5511S41 試験（2/3）

検査	項目	検査値異常				
		対象例数	異常例数	基準値[a]下限未満例数	基準値[b]上限超例数	発現率[c](%)
血液生化学的検査	AST(GOT) (U/L)	157	18	0	18	(11.5)
	ALT(GPT) (U/L)	157	27	0	27	(17.2)
	ALP (U/L)	157	14	3	11	(8.9)
	γ-GTP (U/L)	157	18		18	(11.5)
	総ビリルビン (mg/dL)	157	14	0	14	(8.9)
	総蛋白 (g/dL)	157	25	24	1	(15.9)
	アルブミン (g/dL)	157	1	1	0	(0.6)
	尿素窒素 (mg/dL)	157	28	26	2	(17.8)
	クレアチニン (mg/dL)	157	17	13	4	(10.8)
	総コレステロール (mg/dL)	157	71	3	68	(45.2)
	トリグリセリド (mg/dL)	157	71	1	70	(45.2)
	HDL-コレステロール (mg/dL)	157	34	24	10	(21.7)
	LDL-コレステロール (mg/dL)	157	75	8	68	(47.8)
	血糖 (mg/dL)	157	69	4	67	(43.9)
	HbA1c (%)	158	6	0	6	(3.8)
	ナトリウム (mEq/L)	157	6	6	0	(3.8)
	カリウム (mEq/L)	157	7	4	3	(4.5)
	クロール (mEq/L)	157	5	3	2	(3.2)

a：異常例数のうち、一度でも基準値の下限を下回った被験者(γ-GTP、尿蛋白、尿糖は除く)

b：異常例数のうち、一度でも基準値の上限を上回った被験者

c：対象例数に対する異常例数の割合

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.4-1）

表 2.7.4.3-2 臨床検査値異常：MLD5511S41 試験（3/3）

検査	項目	検査値異常				
		対象例数	異常例数	基準値[a]下限未満例数	基準値[b]上限超例数	発現率[c](%)
尿検査	尿蛋白	158	41		41	(25.9)
	尿糖	158	7		7	(4.4)

a：異常例数のうち、一度でも基準値の下限を下回った被験者(γ-GTP、尿蛋白、尿糖は除く)
b：異常例数のうち、一度でも基準値の上限を上回った被験者
c：対象例数に対する異常例数の割合

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.4-1）

2.7.4.3.3 HbA1c、尿糖に関する検討

本剤の欧州添付文書において、本剤の投与はグルコースの制御を変化させ、インスリンまたは経口血糖降下薬の用量調節を要する可能性が示唆されている（資料番号 1.6 : Core SmPC 4.4 項）。HbA1c および尿糖の要約統計量および臨床検査値異常について、国内臨床試験（MLD5511S31 試験、MLD5511S41 試験）を用いて検討を行った。

2.7.4.3.3.1 HbA1c

（1） MLD5511S31 試験

HbA1c の要約統計量を表 2.7.4.3-3 に、異常例数の前後比較（シフトテーブル）を表 2.7.4.3-4 に、異常例数を表 2.7.4.3-1 および付表 2.7.4.7-14 に示した。

一次登録時から観察期終了時の変化量において、プラセボ群に比し MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な増加（Wilcoxon 2 標本検定、p=0.049）が認められたが、観察期終了時の変化量の平均値±標準偏差はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 0.01±0.119%、0.01±0.145%および 0.03±0.138%であり、臨床的意義のある変動ではなかった。

基準値上限超の検査値異常の例数の割合において、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な用量反応関係が認められた［相関統計量に基づく CMH 検定（rank スコア）、p=0.019］。基準値上限超の検査値異常の例数の割合は、プラセボ群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 0.5%（1/196 例）および 3.1%（6/193 例）であり、MLD-55 10 mg 群では認められなかった。

表 2.7.4.3-3 臨床検査値（HbA1c）の要約統計量：MLD5511S31 試験

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
HbA1c (%)	プラセボ群	測定値	一次登録時	196	4.97	0.244	4.2	4.90	6.6			
			2週時	195	4.98	0.242	4.2	4.90	6.5			
			12週時	175	4.99	0.247	4.2	4.90	6.7			
			終了時	196	4.98	0.244	4.2	4.90	6.7			
		変化量[a]	2週時	195	0.01	0.104	-0.3	0.00	0.5	p=0.157		p=0.064
			12週時	175	0.01	0.113	-0.3	0.00	0.4	p=0.184		p=0.084
			終了時	196	0.01	0.119	-0.3	0.00	0.5	p=0.532		p=0.053
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	198	4.96	0.243	4.3	4.90	5.8			
			2週時	189	4.96	0.234	4.3	4.90	5.8			
			12週時	177	4.97	0.240	4.2	4.90	5.7			
			終了時	198	4.97	0.237	4.2	4.90	5.7			
		変化量[a]	2週時	189	0.00	0.108	-0.4	0.00	0.2	p=0.701	p=0.130	
			12週時	177	0.01	0.149	-0.6	0.00	0.8	p=0.183	p=0.741	
			終了時	198	0.01	0.145	-0.6	0.00	0.8	p=0.288	p=0.621	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	193	4.98	0.368	4.4	4.90	8.6			
			2週時	188	4.97	0.381	4.3	4.90	8.8			
			12週時	171	4.98	0.264	4.3	4.90	6.4			
			終了時	193	5.01	0.405	4.3	4.90	9.3			
		変化量[a]	2週時	188	-0.01	0.110	-0.3	0.00	0.3	p=0.565	p=0.065	
			12週時	171	0.03	0.132	-0.4	0.00	0.4	p=0.002	p=0.076	
			終了時	193	0.03	0.138	-0.4	0.00	0.7	p=0.006	p=0.049	

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-38 より作成）

表 2.7.4.3-4 臨床検査値（HbA1c）のシフトテーブル：MLD5511S31 試験

項目	投与群	評価時期		一次登録時			一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
				基準値下限未満	基準値内	基準値上限超			
HbA1c (%)	プラセボ群	2週時	基準値下限未満	1	0	0	p= -		p=0.081
			基準値内	0	193	0			
			基準値上限超	0	0	1			
		12週時	基準値下限未満	1	0	0	p= -		p=0.065
			基準値内	0	173	0			
			基準値上限超	0	0	1			
		終了時	基準値下限未満	1	0	0	p= -		p=0.065
			基準値内	0	194	0			
			基準値上限超	0	0	1			
	MLD-55 10 mg 群	2週時	基準値下限未満	0	0	0	p= -	p=1.000	
			基準値内	0	189	0			
			基準値上限超	0	0	0			
		12週時	基準値下限未満	0	1	0	p=1.000	p=0.320	
			基準値内	0	176	0			
			基準値上限超	0	0	0			
		終了時	基準値下限未満	0	1	0	p=1.000	p=0.320	
			基準値内	0	197	0			
			基準値上限超	0	0	0			
	MLD-55 20 mg 群	2週時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.500	p=0.149	
			基準値内	0	184	0			
			基準値上限超	0	2	2			
		12週時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.250	p=0.079	
			基準値内	0	167	0			
			基準値上限超	0	3	1			
		終了時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.250	p=0.080	
			基準値内	0	188	0			
			基準値上限超	0	3	2			

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-41 より作成）

（2） MLD5511S41 試験

HbA1c の要約統計量を表 2.7.4.3-5 に、異常例数の前後比較（シフトテーブル）を表 2.7.4.3-6 に、異常例数を表 2.7.4.3-2 に示した。

一次登録時から 2 週時および 24 週時の変化量において、統計学的に有意な減少（Wilcoxon 1 標本検定、p<0.001 および p=0.025）、52 週時および投与期終了時において統計学的に有意な増加（Wilcoxon 1 標本検定、p<0.001 および p<0.001）が認められたが、2 週時、24 週時、52 週時および投与期終了時の変化量の平均値±標準偏差は、それぞれ-0.03±0.114%、-0.02±0.154%、0.10±0.361%および 0.08±0.331%であり、臨床的意義のある変動ではなかった。

臨床検査値異常の発現率は、基準値下限未満は認められず、基準値上限超が 3.8%（6/158 例）であった。

表 2.7.4.3-5 臨床検査値（HbA1c）の要約統計量：MLD5511S41 試験

項目	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
HbA1c (%)	測定値	一次登録時	158	5.03	0.287	4.6	5.00	6.7	
		2週時	158	5.00	0.274	4.4	4.90	6.6	
		12週時	141	5.03	0.283	4.5	4.90	6.5	
		24週時	138	5.03	0.328	4.4	4.90	6.6	
		52週時	126	5.14	0.547	4.5	5.00	9.4	
		終了時	158	5.11	0.508	4.5	5.00	9.4	
	変化量[a]	2週時	158	-0.03	0.114	-0.5	0.00	0.2	p<0.001
		12週時	141	-0.02	0.124	-0.4	0.00	0.3	p=0.074
		24週時	138	-0.02	0.154	-0.5	0.00	0.7	p=0.025
		52週時	126	0.10	0.361	-0.3	0.00	3.5	p<0.001
		終了時	158	0.08	0.331	-0.3	0.00	3.5	p<0.001

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.4-2）

表 2.7.4.3-6 臨床検査値（HbA1c）のシフトテーブル：MLD5511S41 試験

項目	評価時期		一次登録時			一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
			基準値下限未満	基準値内	基準値上限超	
HbA1c (%)	2週時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.250
		基準値内	0	154	3	
		基準値上限超	0	0	1	
	12週時	基準値下限未満	0	0	0	p= -
		基準値内	0	137	0	
		基準値上限超	0	0	4	
	24週時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.500
		基準値内	0	132	0	
		基準値上限超	0	2	4	
	52週時	基準値下限未満	0	0	0	p=1.000
		基準値内	0	121	0	
		基準値上限超	0	1	4	
	終了時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.500
		基準値内	0	152	0	
		基準値上限超	0	2	4	

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-37 より作成）

2.7.4.3.3.2 尿糖

（1） MLD5511S31 試験

尿糖の異常例数の前後比較（シフトテーブル）を付表 2.7.4.7-13 に、異常例数を表 2.7.4.3-1 および付表 2.7.4.7-14 に示した。

異常例数の前後比較および異常例数において、プラセボ群と MLD-55 10 mg 群または MLD-55 20 mg 群の間で観察期終了時に統計学的に有意な差は認められなかった（Willcoxon2 標本検定および Fisher の正確検定、有意水準　両側 5%）。

（2） MLD5511S41 試験

尿糖の異常例数の前後比較（シフトテーブル）を付表 2.7.4.7-16 に、異常例数を表 2.7.4.3-2 に示した。

異常例数の前後比較において、統計学的に有意な差は認められなかった（Wilcoxon 1 標本検定、有意水準　両側 5%）。

臨床検査値異常の発現率は、基準値上限超が 4.4%（7/158 例）であった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体所見および安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

バイタルサインについて、国内臨床試験（MLD5511S31 試験、MLD5511S41 試験）を用いて検討を行った。

（1） MLD5511S31 試験

バイタルサインの要約統計量を付表 2.7.4.7-17 に示した。

収縮期血圧、拡張期血圧および脈拍数における観察期開始時から観察期終了時の変化量の平均値±標準偏差は、収縮期血圧は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 0.6±10.63 mmHg、0.8±10.78 mmHg および 0.6±10.71 mmHg であり、拡張期血圧は、それぞれ-0.1±9.41 mmHg、1.6±9.72 mmHg および 1.0±8.39 mmHg であり、脈拍数は、それぞれ 0.4±10.71 拍/分、-1.6±9.34 拍/分および-2.0±10.21 拍/分であった。脈拍数において、プラセボ群に比し MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な減少（Wilcoxon 2 標本検定、p=0.008）が認められ、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な用量反応関係が認められたが（Jonckheere-Terpstra 検定、p=0.007）、臨床的意義のある変動ではなかった。

（2） MLD5511S41 試験

バイタルサインの要約統計量を付表 2.7.4.7-18 に示した。

収縮期血圧、拡張期血圧および脈拍数における投与期開始時から投与期終了時の変化量の平均値±標準偏差は、収縮期血圧は-0.5±11.35 mmHg であり、拡張期血圧は 0.0±9.76 mmHg であり、脈拍数は-1.5±10.55 拍/分であり、臨床的意義のある変動ではなかった。

2.7.4.4.2 体重

体重について、国内臨床試験（MLD5511S31 試験、MLD5511S41 試験）を用いて検討を行った。

（1） MLD5511S31 試験

体重の要約統計量を付表 2.7.4.7-19 に示した。

観察期開始時から観察期終了時の変化量の平均値±標準偏差は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 0.35±1.507 kg、0.24±1.851 kg および 0.29±1.797 kg であった。

（2） MLD5511S41 試験

体重の要約統計量を付表 2.7.4.7-20 に示した。

投与期開始時から投与期終了時の変化量の平均値±標準偏差は 1.88±3.586 kg であり、統計学的に有意な増加（Wilcoxon 1 標本検定、p<0.001）が認められたが、臨床的意義のある変動ではなかった。

2.7.4.4.3 心電図

心電図について、国内臨床試験（MLD5511S31 試験、MLD5511S41 試験）を用いて検討を行った。なお、心電図パラメータのうち、QT 間隔については、『「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」に関する Q&A について（その２）』に基づき、Fridericia 補正法（QTcF 間隔）でのデータについて記述した。

2.7.4.4.3.1 心電図異常

（1） MLD5511S31 試験

心電図異常の集計を表 2.7.4.4-1 に示した。

治験薬の投与後に一度でも心電図の異常所見が認められた被験者の割合はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 12.8%（25/196 例）、13.1%（26/198 例）および 14.5%（28/193 例）であった。

表 2.7.4.4-1 心電図異常の集計：MLD5511S31 試験

検査	投与群	評価時期	心電図異常			プラセボ群との比較 (Fisherの正確検定)	用量反応関係の検討 (CMH検定)[a]
			対象例数	異常例数	発現率 (%)		
12誘導心電図	プラセボ群	開始時	196	17	(8.7)		p=0.822
		2週時	195	23	(11.8)		p=0.825
		12週時	175	11	(6.3)		p=0.216
		終了時	196	14	(7.1)		p=0.436
		試験期間全体	196	34	(17.3)		p=0.644
		投与開始以降全体	196	25	(12.8)		p=0.614
	MLD-55 10 mg 群	開始時	198	18	(9.1)	p=1.000	
		2週時	189	15	(7.9)	p=0.234	
		12週時	177	15	(8.5)	p=0.542	
		終了時	198	17	(8.6)	p=0.709	
		試験期間全体	198	40	(20.2)	p=0.520	
		投与開始以降全体	198	26	(13.1)	p=1.000	
	MLD-55 20 mg 群	開始時	193	18	(9.3)	p=0.861	
		2週時	188	21	(11.2)	p=0.874	
		12週時	171	17	(9.9)	p=0.241	
		終了時	193	18	(9.3)	p=0.465	
		試験期間全体	193	37	(19.2)	p=0.694	
		投与開始以降全体	193	28	(14.5)	p=0.659	

a：相関統計量に基づくCochran-Mantel-Haenszel検定(rankスコア)

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.5-2）

（2） MLD5511S41 試験

心電図異常の集計を表 2.7.4.4-2 に示した。

治験薬の投与後に一度でも心電図の異常所見が認められた被験者の割合は 16.5%（26/158 例）であった。

表 2.7.4.4-2 心電図異常の集計：MLD5511S41 試験

検査	評価時期	心電図異常		
		対象例数	異常例数	発現率 (%)
12誘導心電図	開始時	158	18	(11.4)
	2週時	158	16	(10.1)
	12週時	141	10	(7.1)
	24週時	138	17	(12.3)
	52週時	126	13	(10.3)
	終了時	158	16	(10.1)
	試験期間全体	158	31	(19.6)
	投与開始以降全体	158	26	(16.5)

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.5-1）

2.7.4.4.3.2 心電図パラメータ

2.7.4.4.3.2.1 要約統計量

各試験の心電図パラメータにおいて、RR 間隔、PR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTcB 間隔、QTcF 間隔および心拍数について検討した。

（1） MLD5511S31 試験

心電図パラメータの要約統計量を付表 2.7.4.7-21 に示した。

観察期開始時から各評価時期までの RR 間隔の変化量の平均値（最小値～最大値）は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 7.4～15.5 msec、36.6～43.4 msec および 31.6～33.7 msec であり、MLD-55 10 mg 群の 2 週時、観察期終了時および MLD-55 20 mg 群の観察期終了時でプラセボ群に比し統計学的に有意な増加（Wilcoxon 2 標本検定、p=0.013、p=0.034 および p=0.032）が認められた。また、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群において、観察期終了時の変化量の平均値に統計学的に有意な用量反応関係が認められたが（Jonckheere-Terpstra 検定、p=0.030）、臨床的意義のある変動ではなかった。

観察期開始時から各評価時期までの PR 間隔の変化量の平均値（最小値～最大値）は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 0.5～0.8 msec、0.6～2.7 msec および-0.9～1.1 msec であった。

観察期開始時から各評価時期までの QRS 幅の変化量の平均値（最小値～最大値）は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 0.3～1.0 msec、0.1～0.3 msec および-0.3～0.0 msec であった。

観察期開始時から各評価時期までの QTcF 間隔の変化量の平均値（最小値～最大値）は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ-0.8～-0.2 msec、2.7～3.4 msec および 3.7～4.8 msec であり、MLD-55 10 mg の 2 週時、12 週時、MLD-55 20 mg の 2 週時、12 週時および観察期終了時でプラセボ群に比し統計学的に有意な増加（Wilcoxon 2 標本検定、p=0.003、p=0.012、p=0.002、p<0.001 および p=0.002）が認められた（表 2.7.4.4-3）。また、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群において、2 週時、12 週時および観察期終了時の変化量の平均値に統計学的に有意な用量反応関係が認められた（Jonckheere-Terpstra 検定、p=0.001、p<0.001 および p=0.002）。なお、プラセボ群との変化量の平均値の差（最小値～最大値）は MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 3.0～4.2 msec および 4.4～5.6 msec であり、観察期終了時のプラセボ群との変化量の平均値の差は、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 3.0 msec および 5.0 msec であった（表 2.7.4.4-4）。

大うつ病性障害患者を対象とした国内短期投与試験である MLD55-11MDD21 試験および MLD5511M31 試験の併合成績では、観察期終了時のプラセボ群との変化量の平均値の差は、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 3.0 msec および 6.8 msec であり、大うつ病性障害患者と社交不安障害患者で QTcF 間隔の変化量の平均値のプラセボ群との差に大きな違いは認められなかった（資料番号 1.13-1-3：大うつ病性障害申請時 CTD M2.7.4.4　表 2.7.4.4-32）。

観察期開始時から各評価時期までの心拍数の変化量の平均値（最小値～最大値）は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ-1.1～-0.4 拍/分、-3.3～-2.9 拍/分および-2.3～-2.1 拍/分であり、MLD-55 10 mg 群の 2 週時、観察期終了時、MLD-55 20 mg 群の 2 週時および観察期終了時でプラセボ群に比し統計学的に有意な減少（Wilcoxon 2 標本検定、p=0.006、p=0.025、p=0.044 および p=0.037）が認められた（付表 2.7.4.7-21）。また、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群において、観察期終了時の変化量の平均値に統計学的に有意な用量反応関係が認められたが（Jonckheere-Terpstra 検定、p=0.034）、臨床的意義のある変動ではなかった。

表 2.7.4.4-3 QTcF 間隔の要約統計量：MLD5511S31 試験

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
QTcF 間隔 (msec)	プラセボ群	測定値	開始時	196	407.6	17.87	355	409.0	453			
			2週時	195	406.8	18.60	356	408.0	466			
			12週時	175	407.0	18.62	360	407.0	470			
			終了時	196	407.4	18.40	360	407.5	470			
		変化量[a]	2週時	195	-0.7	13.19	-47	-1.0	34	p=0.337		p=0.001
			12週時	175	-0.8	13.97	-35	0.0	32	p=0.527		p<0.001
			終了時	196	-0.2	13.84	-35	0.5	32	p=0.926		p=0.002
	MLD-55 10 mg 群	測定値	開始時	198	408.3	18.78	357	408.5	486			
			2週時	189	411.2	19.70	359	410.0	488			
			12週時	177	411.1	19.19	364	410.0	471			
			終了時	198	411.0	20.41	364	410.0	486			
		変化量[a]	2週時	189	3.2	13.64	-32	2.0	42	p=0.001	p=0.003	
			12週時	177	3.4	15.09	-35	3.0	45	p=0.004	p=0.012	
			終了時	198	2.7	15.17	-35	3.0	45	p=0.014	p=0.069	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	開始時	193	408.8	18.21	359	410.0	453			
			2週時	188	412.2	19.97	358	415.0	458			
			12週時	171	413.5	19.68	354	414.0	459			
			終了時	193	413.5	19.74	354	413.0	459			
		変化量[a]	2週時	188	3.7	14.11	-48	2.0	40	p<0.001	p=0.002	
			12週時	171	4.8	14.68	-46	6.0	46	p<0.001	p<0.001	
			終了時	193	4.7	14.83	-46	5.0	60	p<0.001	p=0.002	

a：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.5-3 より作成）

表 2.7.4.4-4 QTcF 間隔のプラセボ群との変化量の平均値の差：MLD5511S31 試験

QTc間隔	項目	投与群	評価時期	評価症例数		プラセボ群との変化量の平均値の差 (msec)	両側95%信頼区間	
				プラセボ群	投与群		下限値	上限値
QTcF 間隔 (msec)	全体	MLD-55 10 mg 群	2週時	195	189	3.9	1.2	6.6
			12週時	175	177	4.2	1.1	7.2
			終了時	196	198	3.0	0.1	5.8
		MLD-55 20 mg 群	2週時	195	188	4.4	1.7	7.2
			12週時	175	171	5.6	2.5	8.6
			終了時	196	193	5.0	2.1	7.8

（資料番号 1.13.3.1.1：表 30-2）

（2） MLD5511S41 試験

心電図パラメータの要約統計量を付表 2.7.4.7-22 に示した。

1） MLD-55 群での検討

投与期開始時から各評価時期までの RR 間隔の変化量の平均値（最小値～最大値）は 21.0～37.4 msec であり、2 週時、12 週時、24 週時、52 週時および投与期終了時で統計学的に有意な増加（Wilcoxon 1 標本検定、p<0.001、p=0.011、p=0.040、p<0.001 および p<0.001）が認められたが、投与期間に依存して増加する傾向は認められなかった。

投与期開始時から各評価時期までの PR 間隔の変化量の平均値（最小値～最大値）は-2.3～0.8 msec であり、2 週時で統計学的に有意な減少（Wilcoxon 1 標本検定、p=0.049）が認められたが、投与期間に依存して減少する傾向は認められなかった。

投与期開始時から各評価時期までの QRS 幅の変化量の平均値（最小値～最大値）は 1.2～2.2 msec であり、2 週時、12 週時、24 週時、52 週時および投与期終了時で統計学的に有意な増加（Wilcoxon 1 標本検定、p=0.008、p=0.011、p=0.011、p<0.001 および p<0.001）が認められたが、投与期間に依存して増加する傾向は認められなかった。

投与期開始時から各評価時期までの QTcF 間隔の変化量の平均値（最小値～最大値）は 4.4～6.8 msec であり、2 週時、12 週時、24 週時、52 週時および投与期終了時で統計学的に有意な増加（Wilcoxon 1 標本検定、p<0.001、p<0.001、p<0.001、p<0.001 および p<0.001）が認められたが、投与期間に依存して数値的に単調に増加する傾向は認められなかった（表 2.7.4.4-5）。

投与期開始時から各評価時期までの心拍数の変化量の平均値（最小値～最大値）は-3.1～-1.7 拍/分であり、2 週時、12 週時、24 週時、52 週時および投与期終了時で統計学的に有意な減少（Wilcoxon 1 標本検定、p<0.001、p=0.011、p=0.047、p=0.001 および p<0.001）が認められたが、投与期間に依存して減少する傾向は認められなかった（付表 2.7.4.7-22）。

2） 投与量別での検討

RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、心拍数について、投与量による大きな違いは認められなかった。QTcF 間隔について、以下に結果を記載した。

投与期開始時から各評価時期までの QTcF 間隔の投与量別の変化量の平均値（最小値～最大値）は 10 mg/日投与時（49～143 例）では 2.4～6.1 msec であり、2 週時および 12 週時において、開始時に比し統計学的に有意な増加（Wilcoxon 1 標本検定、p<0.001 および p<0.001）が認められた（表 2.7.4.4-5）。20 mg/日投与時（15～91 例）の変化量の平均値（最小値～最大値）は 7.1～8.9 msec であり、2 週時、12 週時、24 週時、52 週時および投与期終了時において、開始時に比し統計学的に有意な増加（Wilcoxon 1 標本検定、p=0.013、p<0.001、p<0.001、p<0.001 および p<0.001）が認められた。

表 2.7.4.4-5 QTcF 間隔の要約統計量：MLD5511S41 試験

項目	測定日前日の処方量[a]	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
QTcF 間隔 (msec)	全体	測定値	開始時	158	405.4	19.07	353	403.0	449	
			2週時	158	409.8	19.03	370	407.0	472	
			12週時	141	412.8	19.85	363	412.0	465	
			24週時	138	411.8	19.44	357	411.0	453	
			52週時	126	412.5	19.91	367	413.0	469	
			終了時	158	410.8	19.64	367	411.0	469	
		変化量[b]	2週時	158	4.4	14.77	-42	5.0	52	p<0.001
			12週時	141	6.8	14.95	-29	7.0	56	p<0.001
			24週時	138	5.9	14.61	-26	5.0	52	p<0.001
			52週時	126	6.2	15.18	-43	6.0	68	p<0.001
			終了時	158	5.4	15.22	-43	5.0	68	p<0.001
	10 mg/日	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
			2週時	143	410.0	19.28	370	407.0	472	
			12週時	67	411.9	18.83	363	412.0	452	
			24週時	50	409.8	20.58	370	407.0	453	
			52週時	49	409.1	20.46	369	410.0	449	
			終了時	67	407.8	19.66	368	403.0	449	
		変化量[b]	2週時	143	4.0	14.95	-42	5.0	52	p<0.001
			12週時	67	6.1	12.15	-20	7.0	34	p<0.001
			24週時	50	3.9	13.24	-26	3.5	47	p=0.066
			52週時	49	2.8	12.74	-33	3.0	31	p=0.115
			終了時	67	2.4	12.02	-33	2.0	31	p=0.078
	20 mg/日	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
			2週時	15	407.9	16.89	387	404.0	444	
			12週時	74	413.6	20.82	368	412.0	465	
			24週時	88	413.0	18.78	357	414.0	450	
			52週時	77	414.6	19.38	367	417.0	469	
			終了時	91	413.0	19.44	367	414.0	469	
		変化量[b]	2週時	15	8.9	12.47	-13	13.0	29	p=0.013
			12週時	74	7.4	17.16	-29	7.0	56	p<0.001
			24週時	88	7.1	15.29	-25	6.0	52	p<0.001
			52週時	77	8.5	16.23	-43	7.0	68	p<0.001
			終了時	91	7.7	16.91	-43	6.0	68	p<0.001

a：測定日以前の治験薬の最終投与量

b：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-41 より作成）

2.7.4.4.3.2.2 部分集団における検討（QTcF 間隔および QTcB 間隔）

（1） MLD5511S31 試験

部分集団別［性別、年齢別（18～29 歳、30～39 歳、40～64 歳）および CYP2C19 遺伝子型別（EM、PM）］の QTcF 間隔のプラセボ群と MLD-55 10 mg 群およびプラセボ群と MLD-55 20 mg 群の変化量の平均値の差を表 2.7.4.4-6 に、部分集団別［性別、年齢別（18～29 歳、30～39 歳、40～64 歳）、CYP2C19 遺伝子型別（EM、PM）および CYP2C19 遺伝子型別（ホモ EM、IM、PM）］の QTcF 間隔および QTcB 間隔の要約統計量を付表 2.7.4.7-23～付表 2.7.4.7-26 に示した。

性別において、観察期開始時から各評価時期までの QTcF 間隔のプラセボ群（男性：76～87 例、女性：99～109 例）との変化量の平均値の差（最小値～最大値）は、男性では MLD-55 10 mg 群（79～86 例）および MLD-55 20 mg 群（75～87 例）で、それぞれ 0.5～2.7 msec および 4.8～5.0 msec であり、女性では MLD-55 10 mg 群（98～112 例）および MLD-55 20 mg 群（96～106 例）で、それぞれ 4.9～6.1 msec および 3.9～6.1 msec であった。

年齢別において、観察期開始時から各評価時期までの QTcF 間隔のプラセボ群（18～29 歳：74～83 例、30～39 歳：54～62 例、40～64 歳：47～51 例）との変化量の平均値の差（最小値～最大値）は、18～29 歳では MLD-55 10 mg 群（70～79 例）および MLD-55 20 mg 群（75～85 例）で、それぞれ 5.0～7.5 msec および 3.8～8.9 msec であり、30～39 歳では MLD-55 10 mg 群（62～69 例）および MLD-55 20 mg 群（55～58 例）で、それぞれ 1.2～4.9 msec および 2.7～7.0 msec であり、40～64 歳では MLD-55 10 mg 群（45～50 例）および MLD-55 20 mg 群（41～50 例）で、それぞれ 0.9～1.9 msec および 2.6～3.7 msec であった。

CYP2C19 遺伝子型別において、観察期開始時から各評価時期までの QTcF 間隔のプラセボ群（EM：139～158 例、PM：36～38 例）との変化量の平均値の差（最小値～最大値）は、EM では MLD-55 10 mg 群（149～164 例）および MLD-55 20 mg 群（133～152 例）で、それぞれ 2.6～3.4 msec および 3.9～6.0 msec であり、PM では MLD-55 10 mg 群（28～34 例）および MLD-55 20 mg 群（38～41 例）で、それぞれ 4.6～8.7 msec および 3.5～6.3 msec であった。

表 2.7.4.4-6 QTcF 間隔のプラセボ群との変化量の平均値の差（部分集団別）：MLD5511S31 試験

QTc間隔	項目	分類	投与群	評価時期	評価症例数		プラセボ群との変化量の平均値の差 (msec)	両側95%信頼区間	
					プラセボ群	投与群		下限値	上限値
QTcF 間隔 (msec)	性別	男性	MLD-55 10 mg 群	2週時	87	83	2.7	-1.1	6.5
				12週時	76	79	1.7	-2.6	5.9
				終了時	87	86	0.5	-3.6	4.5
			MLD-55 20 mg 群	2週時	87	86	5.0	0.9	9.1
				12週時	76	75	5.0	0.7	9.2
				終了時	87	87	4.8	0.7	8.9
		女性	MLD-55 10 mg 群	2週時	108	106	4.9	1.1	8.7
				12週時	99	98	6.1	1.8	10.5
				終了時	109	112	4.9	0.8	9.0
			MLD-55 20 mg 群	2週時	108	102	3.9	0.2	7.7
				12週時	99	96	6.1	1.8	10.3
				終了時	109	106	5.1	1.1	9.1
	年齢	18-29歳	MLD-55 10 mg 群	2週時	83	77	5.0	0.7	9.2
				12週時	74	70	7.5	3.0	12.0
				終了時	83	79	5.6	1.2	9.9
			MLD-55 20 mg 群	2週時	83	84	3.8	-0.6	8.2
				12週時	74	75	8.9	4.1	13.6
				終了時	83	85	7.7	3.1	12.3
		30-39歳	MLD-55 10 mg 群	2週時	61	64	4.9	0.2	9.6
				12週時	54	62	1.6	-4.5	7.7
				終了時	62	69	1.2	-4.4	6.8
			MLD-55 20 mg 群	2週時	61	58	7.0	2.0	11.9
				12週時	54	55	2.7	-3.1	8.5
				終了時	62	58	3.1	-2.2	8.4
		40-64歳	MLD-55 10 mg 群	2週時	51	48	1.0	-4.4	6.4
				12週時	47	45	1.9	-3.6	7.3
				終了時	51	50	0.9	-4.2	6.1
			MLD-55 20 mg 群	2週時	51	46	2.6	-2.5	7.6
				12週時	47	41	3.7	-1.6	9.0
				終了時	51	50	2.7	-2.2	7.6
	CYP2C19 遺伝子型	EM	MLD-55 10 mg 群	2週時	157	160	3.3	0.4	6.3
				12週時	139	149	3.4	-0.1	6.8
				終了時	158	164	2.6	-0.6	5.8
			MLD-55 20 mg 群	2週時	157	148	3.9	0.8	7.0
				12週時	139	133	6.0	2.5	9.5
				終了時	158	152	5.3	2.0	8.6
		PM	MLD-55 10 mg 群	2週時	38	29	6.8	0.2	13.4
				12週時	36	28	8.7	1.7	15.6
				終了時	38	34	4.6	-2.2	11.3
			MLD-55 20 mg 群	2週時	38	40	6.3	0.4	12.2
				12週時	36	38	4.1	-1.8	10.0
				終了時	38	41	3.5	-2.1	9.1

（資料番号 1.13.3.1.1：表 30-1）

（2） MLD5511S41 試験

部分集団別［性別、年齢（18～29 歳、30～39 歳、40～64 歳）、CYP2C19 遺伝子型別（EM、PM）および CYP2C19 遺伝子型別（ホモ EM、IM、PM）］の QTcF 間隔および QTcB 間隔の要約統計量を付表 2.7.4.7-27～付表 2.7.4.7-30 に示した。CYP2C19 遺伝子型別については、EM および PM の結果について以下に記述した。

投与期開始時から各評価時期までの QTcF 間隔の変化量の平均値（最小値～最大値）は、性別では男性（65～79 例）では 3.4～7.3 msec であり、女性（61～79 例）では 5.4～6.8 msec であった。

年齢別では 18～29 歳（49～71 例）では 4.5～7.5 msec であり、30～39 歳（39～41 例）では 2.9～6.8 msec であり、40～64 歳（38～46 例）では 2.8～7.7 msec であった。

CYP2C19 遺伝子型別（EM、PM）では EM（111～137 例）では 5.1～7.0 msec であり、PM（15～21 例）では 0.1～8.4 msec であった。

2.7.4.4.3.2.3 アウトライヤーの検討（QTcF 間隔）

「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」（ICH E14）には、QT/QTc 間隔の絶対値の閾値として 450 msec、480 msec および 500 msec、ベースラインからの変化量の閾値として 30 msec および 60 msec が挙げられており、500 msec は特に懸念すべき基準値であると記載されている。ICH E14 を参考に、QTcF 間隔の測定値の閾値を超えた被験者、QTcF 間隔の変化量の閾値を超えた被験者および測定値と変化量の両方の閾値を超えた被験者について、検討した。

（1） MLD5511S31 試験

各評価時期における QTcF 間隔異常の集計を表 2.7.4.4-7 に、QTcF 間隔異常の一覧を付表 2.7.4.7-31 に示した。

各評価時期において QTcF 間隔の測定値が 450 msec を超えた被験者の割合は、2 週時にプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 0.5%（1/195 例）、3.7%（7/189 例）および 2.7%（5/188 例）であり、12 週時に、それぞれ 1.7%（3/175 例）、3.4%（6/177 例）および 2.3%（4/171 例）であり、観察期終了時に、それぞれ 1.5%（3/196 例）、4.0%（8/198 例）および 2.6%（5/193 例）であった。測定値が 500 msec を超えた被験者は、治験期間全体を通して MLD-55 10 mg 群の規定外評価時（4 週時）の 1 例（症例番号 4477）であった。観察期開始時の測定値は 486 msec であり、規定外評価時（4 週時）の測定値は 507 msec、観察期開始時からの変化量は 21 msec であった（表 2.7.4.4-8）。観察期終了時の測定値は 486 msec であり、観察期開始時の値に回復した。

また、各評価時期において QTcF 間隔の観察期開始時からの変化量が 30 msec を超えた被験者の割合は、2 週時にプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 0.5%（1/195 例）、4.2%（8/189 例）および 3.7%（7/188 例）であり、12 週時に、それぞれ 0.6%（1/175 例）、3.4%（6/177 例）および 4.1%（7/171 例）であり、観察期終了時に、それぞれ

0.5%（1/196 例）、3.5%（7/198 例）および 4.1%（8/193 例）であった。治験期間全体を通して変化量が 60 msec を超えた被験者は認められなかった。

投与開始以降において測定値と変化量の両方の閾値を超えた被験者は全体で 6 例認められ、プラセボ群で症例番号 4542 の 2 週時（測定値：466 msec、変化量：34 msec）、MLD-55 10 mg 群で症例番号 4185 の 2 週時（測定値：453 msec、変化量：36 msec）、症例番号 4210 の観察期終了時（測定値：462 msec、変化量：32 msec）、症例番号 4492 の観察期終了時（12 週時）（測定値：452 msec、変化量：43 msec）、症例番号 4618 の規定外評価時（後観察期終了時）（測定値：453 msec、変化量：38 msec）および MLD-55 20 mg 群で症例番号 4557 の 2 週時（測定値：454 msec、変化量：32 msec）であった（表 2.7.4.4-9）。

なお、心電図関連の重篤な有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2-43）。QTc 間隔の測定値または変化量について、有害事象と判断された被験者は全体で 3 例認められ、MLD-55 10 mg 群で心電図 QT 延長 2 例（症例番号 4477、4618）および MLD-55 20 mg 群で心電図 QT 延長 1 例（症例番号 4102）であり、プラセボ群では認められなかった（表 2.7.4.4-10 および表 2.7.4.2-82）。いずれの有害事象も軽度または中等度であり、MLD-55 10 mg 群の心電図 QT 延長 1 例（症例番号 4618）を除き、いずれも回復した。転帰が未回復であった心電図 QT 延長 1 例について、治験薬の投与期間中の測定値は閾値の範囲内であった。データ固定後の追跡調査中の測定時において、QTcF 間隔の測定値は 441 msec、観察期開始時からの変化量は 26 msec であり、回復と判断された。

表 2.7.4.4-7　QTcF 間隔異常の集計：MLD5511S31 試験

項目	投与群	評価時期	例数	測定値					変化量[a]			
				≦450	450<	450< ≦480	480< ≦500	500<	≦30	30<	30< ≦60	60<
QTcF 間隔 (msec)	プラセボ群	開始時	196	194	2	2	0	0				
		2週時	195	194	1	1	0	0	194	1	1	0
		12週時	175	172	3	3	0	0	174	1	1	0
		終了時	196	193	3	3	0	0	195	1	1	0
	MLD-55 10 mg 群	開始時	198	194	4	3	1	0				
		2週時	189	182	7	6	1	0	181	8	8	0
		12週時	177	171	6	6	0	0	171	6	6	0
		終了時	198	190	8	7	1	0	191	7	7	0
	MLD-55 20 mg 群	開始時	193	191	2	2	0	0				
		2週時	188	183	5	5	0	0	181	7	7	0
		12週時	171	167	4	4	0	0	164	7	7	0
		終了時	193	188	5	5	0	0	185	8	8	0

a：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.5-5 より作成）

表 2.7.4.4-8 測定値が 500 msec を超えた被験者の QTcF 間隔一覧
：MLD5511S31 試験

投与群	症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	項目	QTcF間隔			
					開始時	2週時	規定外(4週時)	終了時
MLD-55 10 mg 群	4477	24 女性	EM	測定値 (msec)	486	488	507	486
				変化量[a] (msec)	.	2	21	0

a：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.7.1.1：表 16.2-19、表 16.2-20 より作成）

表 2.7.4.4-9 測定値と変化量の両方が閾値を超えた被験者の QTcF 間隔一覧
：MLD5511S31 試験

投与群	症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	項目	QTcF間隔				
					開始時	2週時	12週時	終了時	規定外(後観察期終了時)
プラセボ群	4542	25 男性	PM	測定値 (msec)	432	466	413	413	.
				変化量[a] (msec)	.	34	-19	-19	.
MLD-55 10 mg 群	4185	28 女性	PM	測定値 (msec)	417	453	428	428	.
				変化量[a] (msec)	.	36	11	11	.
MLD-55 10 mg 群	4210	23 女性	EM	測定値 (msec)	430	429	.	462	.
				変化量[a] (msec)	.	-1	.	32	.
MLD-55 10 mg 群	4492	35 女性	EM	測定値 (msec)	409	406	452	452	.
				変化量[a] (msec)	.	-3	43	43	.
MLD-55 10 mg 群	4618	35 女性	EM	測定値 (msec)	415	450	448	448	453
				変化量[a] (msec)	.	35	33	33	38
MLD-55 20 mg 群	4557	21 女性	EM	測定値 (msec)	422	454	430	430	.
				変化量[a] (msec)	.	32	8	8	.

a：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：12.5.3.2.4.2 項、資料番号 5.3.7.1.1：表 16.2-19 より作成）

表 2.7.4.4-10 QT 間隔の測定値または変化量について有害事象と判断された被験者の QTcF 間隔一覧：MLD5511S31 試験

投与群	症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	項目	QTcF間隔					
					開始時	2週時	規定外(4週時)	12週時	終了時	規定外(後観察期終了時)
MLD-55 10 mg 群	4477	24 女性	EM	測定値 (msec)	486	488	507	.	486	.
				変化量[a] (msec)	.	2	21	.	0	.
MLD-55 10 mg 群	4618	35 女性	EM	測定値 (msec)	415	450	.	448	448	453
				変化量[a] (msec)	.	35	.	33	33	38
MLD-55 20 mg 群	4102	26 男性	EM	測定値 (msec)	431	454	.	.	429	.
				変化量[a] (msec)	.	23	.	.	-2	.

a：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：12.5.3.2.4.2 項、資料番号 5.3.7.1.1：表 16.2-19、表 16.2-20、資料番号 5.3.7.2.1：表 16.2-14 より作成）

（2） MLD5511S41 試験

各評価時期における QTcF 間隔異常の集計を表 2.7.4.4-11 に、QTcF 間隔異常の一覧を付表 2.7.4.7-32 に示した。

各評価時期において QTcF 間隔の測定値が 450 msec を超えた被験者の割合は、2 週時に 3.2%（5/158 例）、12 週時に 2.8%（4/141 例）、24 週時に 1.4%（2/138 例）、52 週時に 2.4%（3/126 例）、投与期終了時に 1.9%（3/158 例）であった。治験期間全体を通して測定値が 500 msec を超えた被験者は認められなかった。

また、各評価時期において QTcF 間隔の投与期開始時からの変化量が 30 msec を超えた被験者の割合は、2 週時に 2.5%（4/158 例）、12 週時に 5.0%（7/141 例）、24 週時に 6.5%（9/138 例）、52 週時に 6.3%（8/126 例）、投与期終了時に 6.3%（10/158 例）であった。変化量が 60 msec を超えた被験者は、治験期間全体を通して 52 週時の 1 例（症例番号 5161）であった。投与期開始時の測定値は 401 msec であり、52 週時の測定値は 469 msec、投与期開始時からの変化量は 68 msec であった（表 2.7.4.4-12）。52 週時を除き、いずれの評価時期においても測定値は閾値の範囲内であった。なお、2 週時以降の測定日前日の処方量は 20 mg/日であった。本被験者は後観察期において、MLD-55 と成分が同一であるレクサプロ錠を 14 日間服用しており、レクサプロ錠服用中に測定値は 418 msec、変化量は 17 msec に回復した（表 2.7.4.4-12、資料番号 5.3.5.2.1：12.5.3.2.4.2 項および資料番号 5.3.7.1.5：表 16.2-22）。

投与開始以降において測定値と変化量の両方の閾値を超えた被験者は 3 例認められ、症例番号 5022 の 2 週時（測定日前日の処方量：10 mg/日、測定値：472 msec、変化量：52 msec）、症例番号 5145 の 12 週時（測定日前日の処方量：20 mg/日、測定値：465 msec、変化量：43 msec）および症例番号 5161 の 52 週時（測定日前日の処方量：20 mg/日、測定値：469 msec、変化量：68 msec）であった（表 2.7.4.4-13）。

なお、心電図関連の重篤な有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.3 項）。QT 間隔の測定値または変化量について、有害事象と判断された事象は、心電図 QT 延長 1 例（症例番号 5161）であった（資料番号 5.3.7.2.5：表 16.2-16）。重症度は軽度であり、回復した。

表 2.7.4.4-11 QTcF 間隔の異常の集計：MLD5511S41 試験

項目	評価時期	例数	測定値					変化量[a]			
			≦450	450<				≦30	30<		
					450< ≦480	480< ≦500	500<			30< ≦60	60<
QTcF 間隔 (msec)	開始時	158	158	0	0	0	0				
	2週時	158	153	5	5	0	0	154	4	4	0
	12週時	141	137	4	4	0	0	134	7	7	0
	24週時	138	136	2	2	0	0	129	9	9	0
	52週時	126	123	3	3	0	0	118	8	7	1
	終了時	158	155	3	3	0	0	148	10	9	1

a：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.5-2 より作成）

表 2.7.4.4-12 変化量が 60 msec を超えた被験者の QTcF 間隔一覧
：MLD5511S41 試験

症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19 遺伝子型	項目	QTcF間隔					
				開始時	2週時	12週時	24週時	52週時	規定外来院時
5161	57 男性	EM	測定日前日の処方量[a]	-	20 mg/日	20 mg/日	20 mg/日	20 mg/日	20 mg/日
			測定値 (msec)	401	430	441	429	469	418
			変化量[b] (msec)	-	29	40	28	68	17

a：測定日以前の治験薬の最終投与量

b：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.7.1.5：表 16.2-20 より作成）

表 2.7.4.4-13 測定値と変化量の両方が閾値を超えた被験者の QTcF 間隔一覧
：MLD5511S41 試験

症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	項目	QTcF間隔						
				開始時	2週時	12週時	規定外来院時	24週時	52週時	規定外来院時
5022	41 女性	EM	測定日前日の処方量[a]	.	10 mg/日	20 mg/日	10 mg/日	10 mg/日	10 mg/日	.
			測定値 (msec)	420	472	432	413	424	438	.
			変化量[b] (msec)	.	52	12	-7	4	18	.
5145	42 女性	EM	測定日前日の処方量[a]	.	10 mg/日	20 mg/日	.	20 mg/日	20 mg/日	.
			測定値 (msec)	422	431	465	.	441	451	.
			変化量[b] (msec)	.	9	43	.	19	29	.
5161	57 男性	EM	測定日前日の処方量[a]	.	20 mg/日	20 mg/日	.	20 mg/日	20 mg/日	20 mg/日
			測定値 (msec)	401	430	441	.	429	469	418
			変化量[b] (msec)	.	29	40	.	28	68	17

a：測定日以前の治験薬の最終投与量

b：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.5-3）

2.7.4.5 特別な患者集団および状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

小児、高齢者および糖尿病患者における安全性の検討について、以下に記載した。

2.7.4.5.1.1 小児および高齢者

国内および海外の社交不安障害患者を対象とした臨床試験において、小児および高齢者は含まれていなかったため、小児および高齢者を対象とした解析は実施していない。

2.7.4.5.1.2 糖尿病

本剤の欧州添付文書において、本剤の投与はグルコースの制御を変化させ、インスリンまたは経口血糖降下薬の用量調節を要する可能性が示唆されている（資料番号 1.6 : Core SmPC 4.4 項）。国内臨床試験（MLD5511S31 試験、MLD5511S41 試験）において、糖尿病、高血糖および糖代謝異常症を合併した被験者について、血糖（随時）、HbA1c および尿糖の臨床検査結果および発現した有害事象を検討した。

（1） MLD5511S31 試験

糖尿病、高血糖および糖代謝異常症の合併例における血糖（随時）、HbA1c および尿糖の臨床検査結果を表 2.7.4.5-1 に、被験者別の有害事象を表 2.7.4.5-2 に示す。

糖尿病、高血糖および糖代謝異常症の合併例は MLD-55 20 mg 群に 2 例（症例番号 4109 および 4553）認められた。このうち 1 例（症例番号 4553）において、血糖値（随時）の増加が認められ、有害事象（糖尿病）と判断された。他の 1 例（症例番号 4109）において、血糖（随時）、HbA1c および尿糖に有害事象と判断された変動は認められず、有害事象は傾眠および鼻咽頭炎（各 1 件）が認められたが、いずれも軽度であり、回復した。

症例番号 4553 の糖尿病（医師記載名：糖尿病の悪化）は、重度および重篤な有害事象と判断された。以下に詳細を記載する（資料番号 5.3.5.1.1：12.3.1.2 項）。

本被験者は 27 歳男性で、服薬開始 15 日後に発現した事象である。本被験者は一次登録の 63 日前より合併症の糖尿病に対して薬剤療法および食事療法を開始していた。二重盲検開始 2 週後の検査以降、血糖値および HbA1c の変化が認められたが、問題となる臨床症状および生活習慣の変化は認められなかったことから、注意深いフォローのもと治験を継続した。しかしながら、その後の問診時に、他院にて糖尿病治療の強化が必要となったことが判明したことから、本事象を重篤と判断し、治験を中止した。本事象と治験薬の因果関係については、被験者は糖尿病を合併し、血糖コントロールが不良な状態であったこと、生活習慣や食事内容は現在も改善しておらず、治験薬投与中止後、4 か月以上経過しても未回復のままであることから、合併症の糖尿病の自然経過であると考えられたが、治験薬投与中の悪化であったことから、治験薬との因果関係は完全には否定できないと医学専門家は判断した。

表 2.7.4.5-1 糖尿病等を合併した被験者の臨床検査値一覧：MLD5511S31 試験

症例番号	投与群	年齢(歳)/性別/CYP2C19遺伝子型	評価時期(解析用)	採取日	血糖(mg/dL)		HbA1c(%)		尿糖	
					基準値(男/女)		基準値(男/女)		基準値(男/女)	
					下限	上限	下限	上限	下限	上限
					70	109	4.3	5.8	.	(−)
					70	109	4.3	5.8	.	(−)
					検査値	判定[a]	検査値	判定[a]	検査値	判定[a]
4109	MLD-55 20 mg群	54 男性 EM	一次登録時	20[redacted]	109		6.7	H	(−)	
			2週時	20[redacted]	69	L	6.5	H	(−)	
			12週時	20[redacted]	85		6.4	H	(２＋)	H
			終了時	20[redacted]	85		6.4	H	(２＋)	H
			.	20[redacted]	98		.	.	(−)	
4553	MLD-55 20 mg群	27 男性 EM	一次登録時	20[redacted]	208	H	8.6	H	(５＋)	H
			.	20[redacted]	112	H	8.5	H	(５＋)	H
			2週時	20[redacted]	317	H	8.8	H	(５＋)	H
			.	20[redacted]	.	.	.	.	(２＋)	H
			.	20[redacted]	256	H	9.1	H	(５＋)	H
			.	20[redacted]	.	.	.	.	(４＋)	H
			終了時	20[redacted]	191	H	.	.	.	.
			終了時	20[redacted]	.	.	9.3	H	(５＋)	H

a:基準値上限超に"H"、基準値下限未満に"L"と併記。
検体異常の場合は"異"を併記。

（資料番号 5.3.7.1.1：表 16.2-16 より作成）

表 2.7.4.5-2 糖尿病等を合併した被験者の有害事象一覧：MLD5511S31 試験

投与群	症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	基本語(PT)(医師記載名)	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	転帰	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	治験薬以外の処置[c]
MLD-55 20 mg群	4109	54 男性	EM	傾眠(眠気)	8	39	回復	軽度	非重篤	なし	否定できない	なし
				鼻咽頭炎(感冒)	49	18	回復	軽度	非重篤	なし	否定できる	あり
MLD-55 20 mg群	4553	27 男性	EM	糖尿病(糖尿病の悪化)	15	69	未回復	重度	重篤	中止(再投与なし)	否定できない	あり

用語辞書:MedDRA/J Ver.16.0
a:有害事象発現日-観察期の治験薬投与開始日+1
b:回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1
c:併用薬剤・併用療法を指す

（資料番号 5.3.7.2.1：表 16.2-14 より作成）

（2） MLD5511S41 試験

糖尿病、高血糖および糖代謝異常症を合併した被験者は 4 例（症例番号 5031、5032、5105 および 5145）認められた。血糖（随時）、HbA1c および尿糖の臨床検査結果を表 2.7.4.5-3 に、有害事象を集計した結果を表 2.7.4.5-4 に示す。

糖尿病、高血糖および糖代謝異常症を合併した被験者のうち 1 例（症例番号 5145）に血糖（随時）の増加が認められ、有害事象（糖尿病）と判断された。糖尿病は中等度で非重篤の事象であり、因果関係は否定された。データ固定後の追跡調査の結果、転帰は軽快であった。他の被験者において、血糖（随時）、HbA1c および尿糖に有害事象と判断された変動は認められず、1 例（症例番号 5031）に悪心 2 件および鼻咽頭炎 1 件が認められたが、いずれの事象も軽度であり、回復した。

表 2.7.4.5-3 糖尿病等を合併した被験者の臨床検査値一覧：MLD5511S41 試験

症例番号	年齢(歳)/性別/CYP2C19遺伝子型	評価時期(解析用)	採取日	血糖(mg/dL)		HbA1c(%)		尿糖	
				基準値(男/女)		基準値(男/女)		基準値(男/女)	
				下限	上限	下限	上限	下限	上限
				70	109	4.3	5.8	.	(－)
				70	109	4.3	5.8	.	(－)
				検査値	判定[a]	検査値	判定[a]	検査値	判定[a]
5031	31	一次登録時	20[redacted]	86		5.9	H	(－)	
	男性	2週時	20[redacted]	156	H	5.7		(２＋)	H
	PM	12週時	20[redacted]	100		6.0	H	(－)	
		24週時	20[redacted]	92		6.0	H	(２＋)	H
		52週時	20[redacted]	104		7.3	H	(－)	
		終了時	20[redacted]	104		7.3	H	(－)	
5032	58	一次登録時	20[redacted]	103		6.7	H	(－)	
	男性	2週時	20[redacted]	171	H	6.6	H	(１＋)	H
	EM	12週時	20[redacted]	123	H	6.5	H	(－)	
		24週時	20[redacted]	145	H	6.5	H	(－)	
		52週時	20[redacted]	172	H	7.3	H	(－)	
		終了時	20[redacted]	172	H	7.3	H	(－)	
5105	24	一次登録時	20[redacted]	101		5.3		(－)	
	男性	2週時	20[redacted]	119	H	5.2		(－)	
	EM	12週時	20[redacted]	116	H	5.2		(－)	
		24週時	20[redacted]	103		5.3		(－)	
		52週時	20[redacted]	93		5.4		(－)	
		終了時	20[redacted]	93		5.4		(－)	
5145	42	一次登録時	20[redacted]	148	H	5.9	H	(－)	
	女性	2週時	20[redacted]	168	H	5.8		(－)	
	EM	12週時	20[redacted]	109		6.0	H	(－)	
		24週時	20[redacted]	117	H	6.6	H	(－)	
		52週時	20[redacted]	305	H	9.4	H	(５＋)	H
		終了時	20[redacted]	305	H	9.4	H	(５＋)	H

a：基準値上限超に"H"、基準値下限未満に"L"と併記。
検体異常の場合は"異"を併記。

（資料番号 5.3.7.1.5：表 16.2-6、表 16.2-17 より作成）

表 2.7.4.5-4 糖尿病等を合併した被験者の有害事象一覧：MLD5511S41 試験

症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	基本語(PT)(医師記載名)	発現日前日の処方量[a]	発現までの日数[b](日)	持続期間[c](日)	転帰	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係
5031	31 男性	PM	悪心（吐気）	10 mg/日	2	23	回復	軽度	非重篤	なし	否定できない
			悪心（吐気）	20 mg/日	88	8	回復	軽度	非重篤	なし	否定できない
			鼻咽頭炎（感冒）	20 mg/日	188	16	回復	軽度	非重篤	なし	否定できる
5032	58 男性	EM	–	–	–	–	–	–	–	–	–
5105	24 男性	EM	–	–	–	–	–	–	–	–	–
5145	42 女性	EM	気管支炎（急性気管支炎）	20 mg/日	218	9	回復	軽度	非重篤	なし	否定できる
			糖尿病（糖尿病の悪化）	20 mg/日	361	13	未回復	中等度	非重篤	該当しない（治験薬投与終了後の発現など）	否定できる

用語辞書:MedDRA/J Ver.16.0

a:発現日以前の治験薬の最終投与量

b:有害事象発現日-投与開始日+1

c:回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1

（資料番号 5.3.7.1.5：表 16.2-6、資料番号 5.3.7.2.5：表 16.2-16 より作成）

2.7.4.5.2 外因性要因

国内臨床試験（MLD5511S31 試験、MLD5511S41 試験）において、外因性要因に基づく安全性に関する検討は実施していない。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

本申請のために臨床薬理試験は実施しなかったため、本項に該当する新たな情報は得られていない。

2.7.4.5.4 妊娠および授乳時の使用

国内臨床試験（MLD5511S31 試験、MLD5511S41 試験）のうち、MLD5511S31 試験において、投与開始後に妊娠した被験者がプラセボ群において 1 例（症例番号 4587）認められた。本被験者への治験薬の投与は中止され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点で胎児および母体に異常は認められておらず、開鍵の結果プラセボ群であることが判明し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に追跡調査を終了した。

2.7.4.5.5 過量投与

国内臨床試験（MLD5511S31 試験、MLD5511S41 試験）において、規定された投与量を超えて服薬した被験者は認められず、本項に該当する新たな情報は得られていない。

2.7.4.5.6 薬物乱用

国内臨床試験（MLD5511S31 試験、MLD5511S41 試験）において、薬物乱用に関連した有害事象は認められず、本項に該当する新たな情報は得られていない。

2.7.4.5.7 離脱症状および反跳現象

投与中止により発現する離脱症状および反跳現象の可能性がある事象を評価するため、国内臨床試験（MLD5511S31 試験、MLD5511S41 試験）の治験薬投与終了後または中止後の評価期間である後観察期における有害事象の発現率について検討した。さらに、国内臨床試験では後観察期において他の抗うつ薬の併用を許容していたことから、他の抗うつ薬による有害事象の発現率への影響を除くため、MLD5511S31 試験の後観察期において抗うつ薬を併用しなかった被験者における後観察期の有害事象を併せて検討した。

（1） MLD5511S31 試験

後観察期における、有害事象の要約を表 2.7.4.5-5 に、いずれかの群で発現率が 2%以上の有害事象を表 2.7.4.5-6 に、副作用を表 2.7.4.5-7 に示した。また、後観察期の抗うつ薬併用の有無別での有害事象を表 2.7.4.5-8 に、副作用を表 2.7.4.5-9 に示した。

後観察期に発現した有害事象の発現率は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 12.5%（24/192 例）、20.6%（40/194 例）および 26.5%（50/189 例）であり、プラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意に高値（Fisher の正確検定、p=0.040 および p<0.001）であった。また、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群において、有害事象の発現率に統計学的に有意な用量反応関係が認められた［相関統計量に基づく CMH 検定（rank スコア）、p<0.001］。

後観察期に発現した副作用の発現率はプラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 3.6%（7/192 例）、11.3%（22/194 例）および 13.8%（26/189 例）であり、プラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意に高値（Fisher の正確検定、p=0.006 および p<0.001）であった。また、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群において、副作用の発現率に統計学的に有意な用量反応関係が認められた［相関統計量に基づく CMH 検定（rank スコア）、p<0.001］。

有害事象はいずれも軽度または中等度であり、重度の有害事象は認められなかった。

死亡およびその他の重篤な有害事象は認められなかった。重要な有害事象の発現率は、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 0.5%（1/194 例）および 1.1%（2/189 例）であり、プラセボ群では認められなかった。2 例以上認められた重要な有害事象は、いずれの群においても認められなかった（付表 2.7.4.7-1）。

発現率が 2%以上の有害事象は、プラセボ群で頭痛、浮動性めまい、悪心、MLD-55 10 mg 群で浮動性めまい、鼻咽頭炎、傾眠、頭痛、MLD-55 20 mg 群で浮動性めまい、鼻咽頭炎、悪心および傾眠であった。浮動性めまいおよび鼻咽頭炎の発現率は、プラセボ群に比し MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意に高値（Fisher の正確検定、p=0.026 および p=0.031）であり、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な用量反応関係が認められた［相関統計量に基づく CMH 検定（rank スコア）、p=0.024 および p=0.024］。

発現率が 2%以上の副作用は、MLD-55 10 mg 群で浮動性めまい、MLD-55 20 mg 群で浮動性めまいおよび悪心であり、プラセボ群では認められなかった。浮動性めまいの発現率は、プラセボ群に比し MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意に高値（Fisher の正確検定、p=0.018）であった。また、浮動性めまいおよび悪心の発現率において、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で統計学的に有意な用量反応関係が認められた［相関統計量に基づく CMH 検定（rank スコア）、p=0.019、p=0.048］。

後観察期に抗うつ薬を併用しなかった被験者における後観察期の有害事象の発現率は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 10.6%（12/113 例）、19.3%（22/114 例）および 24.1%（27/112 例）であり、プラセボ群に比し MLD-55 20 mg 群において 10%以上高値であった。また、同様に副作用の発現率は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 4.4%（5/113 例）、14.9%（17/114 例）および 17.9%（20/112 例）であり、プラセボ群に比し MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群において 10%以上高値であった。発現率がプラセボ群に比し 5%以上高値であった有害事象は、MLD-55 20 mg 群で浮動性めまいであり、MLD-55 10 mg 群では認められなかった。浮動性めまいの発現率は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 2.7%（3/113 例）、6.1%（7/114 例）および 10.7%（12/112 例）であり、いずれも副作用と判断された。

なお、後観察期に抗うつ薬を併用した被験者における後観察期の有害事象の発現率は、プラセボ群、MLD-55 10 mg 群および MLD-55 20 mg 群で、それぞれ 15.2%（12/79 例）、22.5%（18/80 例）および 29.9%（23/77 例）であり、プラセボ群に比し MLD-55 20 mg 群において 10%以上高値であった。副作用の発現率は、それぞれ 2.5%（2/79 例）、6.3%（5/80 例）および 7.8%（6/77 例）であった。

表 2.7.4.5-5 有害事象の要約：MLD5511S31 試験（後観察期）（1/2）

	プラセボ群 (192例)			MLD-55 10 mg 群 (194例)			MLD-55 20 mg 群 (189例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
有害事象	24	(12.5)	32	40	(20.6)	54	50	(26.5)	74
副作用	7	(3.6)	11	22	(11.3)	33	26	(13.8)	43
重度の有害事象	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
重度の副作用	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
死亡に関する有害事象	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
死亡に関する副作用	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
その他の重篤な有害事象[a]	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
その他の重篤な副作用[a]	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
重要な有害事象	0	(0.0)	0	1	(0.5)	1	2	(1.1)	2
重要な副作用	0	(0.0)	0	1	(0.5)	1	0	(0.0)	0

a：死亡に関する有害事象(副作用)を除いた重篤な有害事象(副作用)を指す

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-2）

表 2.7.4.5-5 有害事象の要約：MLD5511S31 試験（後観察期）（2/2）

	対比較 (Fisherの正確検定)		用量反応関係の検討 (CMH検定)[b]
	MLD-55 10 mg 群 vs. プラセボ群	MLD-55 20 mg 群 vs. プラセボ群	
有害事象	p=0.040	p<0.001	p<0.001
副作用	p=0.006	p<0.001	p<0.001
重度の有害事象	p= -	p= -	p= -
重度の副作用	p= -	p= -	p= -
死亡に関する有害事象	p= -	p= -	p= -
死亡に関する副作用	p= -	p= -	p= -
その他の重篤な有害事象[a]	p= -	p= -	p= -
その他の重篤な副作用[a]	p= -	p= -	p= -
重要な有害事象	p=1.000	p=0.245	p=0.152
重要な副作用	p=1.000	p= -	p=0.992

a：死亡に関する有害事象(副作用)を除いた重篤な有害事象(副作用)を指す

b：相関統計量に基づくCochran-Mantel-Haenszel検定(rankスコア)

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-2）

表 2.7.4.5-6 いずれかの群で 2%以上発現した有害事象の集計
：MLD5511S31 試験（後観察期）（1/2）

PT(基本語)	有害事象								
	プラセボ群 (192例) (男/女：84/108例)			MLD-55 10 mg 群 (194例) (男/女：84/110例)			MLD-55 20 mg 群 (189例) (男/女：83/106例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	24	(12.5)	32	40	(20.6)	54	50	(26.5)	74
浮動性めまい	4	(2.1)	4	9	(4.6)	9	13	(6.9)	13
鼻咽頭炎	3	(1.6)	3	6	(3.1)	6	11	(5.8)	11
悪心	4	(2.1)	4	3	(1.5)	3	8	(4.2)	8
傾眠	2	(1.0)	2	6	(3.1)	6	5	(2.6)	5
頭痛	5	(2.6)	5	4	(2.1)	4	3	(1.6)	3

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-17）

表 2.7.4.5-6 いずれかの群で 2%以上発現した有害事象の集計
：MLD5511S31 試験（後観察期）（2/2）

PT(基本語)	有害事象		
	対比較 (Fisherの正確検定)		用量反応関係の検討 (CMH検定)[c]
	MLD-55 10 mg 群 vs. プラセボ群	MLD-55 20 mg 群 vs. プラセボ群	
全体	p=0.040	p<0.001	p<0.001
浮動性めまい	p=0.259	p=0.026	p=0.024
鼻咽頭炎	p=0.503	p=0.031	p=0.024
悪心	p=0.723	p=0.256	p=0.191
傾眠	p=0.284	p=0.281	p=0.290
頭痛	p=0.750	p=0.724	p=0.488

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

b：女性被験者対象

c：相関統計量に基づくCochran-Mantel-Haenszel検定(rankスコア)

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-17）

表 2.7.4.5-7 いずれかの群で 2%以上発現した副作用の集計
：MLD5511S31 試験（後観察期）（1/2）

PT(基本語)	副作用								
	プラセボ群 (192例) (男/女：84/108例)			MLD-55 10 mg 群 (194例) (男/女：84/110例)			MLD-55 20 mg 群 (189例) (男/女：83/106例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	7	(3.6)	11	22	(11.3)	33	26	(13.8)	43
浮動性めまい	3	(1.6)	3	9	(4.6)	9	12	(6.3)	12
悪心	1	(0.5)	1	3	(1.5)	3	6	(3.2)	6

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-18）

表 2.7.4.5-7 いずれかの群で 2%以上発現した副作用の集計
：MLD5511S31 試験（後観察期）（2/2）

PT(基本語)	副作用		
	対比較 (Fisherの正確検定)		用量反応関係の検討 (CMH検定)[c]
	MLD-55 10 mg 群 vs. プラセボ群	MLD-55 20 mg 群 vs. プラセボ群	
全体	p=0.006	p<0.001	p<0.001
浮動性めまい	p=0.140	p=0.018	p=0.019
悪心	p=0.623	p=0.066	p=0.048

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：男性被験者対象

b：女性被験者対象

c：相関統計量に基づくCochran-Mantel-Haenszel検定(rankスコア)

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-18）

表 2.7.4.5-8 有害事象の抗うつ薬併用の有無別の集計

：MLD5511S31 試験（後観察期）（1/4）

PT(基本語)	有害事象											
	プラセボ群						MLD-55 10 mg 群					
	併用なし (113例) (男/女：43/70例)			併用あり (79例) (男/女：41/38例)			併用なし (114例) (男/女：53/61例)			併用あり (80例) (男/女：31/49例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	12	(10.6)	17	12	(15.2)	15	22	(19.3)	30	18	(22.5)	24
浮動性めまい	3	(2.7)	3	1	(1.3)	1	7	(6.1)	7	2	(2.5)	2
鼻咽頭炎	3	(2.7)	3	0			3	(2.6)	3	3	(3.8)	3
悪心	1	(0.9)	1	3	(3.8)	3	1	(0.9)	1	2	(2.5)	2
傾眠	0			2	(2.5)	2	1	(0.9)	1	5	(6.3)	5
頭痛	5	(4.4)	5	0			2	(1.8)	2	2	(2.5)	2
腹部不快感	0			3	(3.8)	3	1	(0.9)	1	0		
不眠症	2	(1.8)	2	0			1	(0.9)	1	0		
上腹部痛	0			0			0			0		
異常感	0			0			0			0		
易刺激性	0			0			0			0		
回転性めまい	0			0			2	(1.8)	2	1	(1.3)	1
耳鳴	0			0			1	(0.9)	1	0		
腹痛	0			0			0			0		
激越	0			0			0			0		
頚腕症候群	0			0			0			0		
胸部不快感	0			0			0			0		
息詰まり感	0			0			0			0		
抑うつ気分	0			0			0			0		
体位性めまい	0			0			0			0		
消化不良	0			0			0			0		
胃腸炎	0			0			0			0		
皮下出血	0			0			0			0		
頭部不快感	0			0			0			0		
知覚過敏	0			0			0			0		
肝機能検査異常	0			0			0			0		
末梢性感覚ニューロパチー	0			0			0			0		
羞明	0			0			0			0		
扁桃炎	0			0			0			0		
蕁麻疹	0			0			0			0		
頭位性回転性めまい	0			0			0			0		
嘔吐	0			0			0			0		
創部膿瘍	0			0			0			0		

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：女性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-23）

表 2.7.4.5-8 有害事象の抗うつ薬併用の有無別の集計
：MLD5511S31 試験（後観察期）（2/4）

PT(基本語)	有害事象					
	MLD-55 20 mg 群					
	併用なし (112例) (男/女：46/66例)			併用あり (77例) (男/女：37/40例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	27	(24.1)	44	23	(29.9)	30
浮動性めまい	12	(10.7)	12	1	(1.3)	1
鼻咽頭炎	4	(3.6)	4	7	(9.1)	7
悪心	3	(2.7)	3	5	(6.5)	5
傾眠	0			5	(6.5)	5
頭痛	2	(1.8)	2	1	(1.3)	1
腹部不快感	1	(0.9)	1	2	(2.6)	2
不眠症	2	(1.8)	2	0		
上腹部痛	1	(0.9)	1	1	(1.3)	1
異常感	2	(1.8)	2	0		
易刺激性	1	(0.9)	1	1	(1.3)	1
回転性めまい	1	(0.9)	1	0		
耳鳴	1	(0.9)	1	0		
腹痛	0			1	(1.3)	1
激越	0			1	(1.3)	1
頚腕症候群	1	(0.9)	1	0		
胸部不快感	0			1	(1.3)	1
息詰まり感	0			1	(1.3)	1
抑うつ気分	1	(0.9)	1	0		
体位性めまい	1	(0.9)	1	0		
消化不良	1	(0.9)	1	0		
胃腸炎	1	(0.9)	1	0		
皮下出血	0			1	(1.3)	1
頭部不快感	1	(0.9)	1	0		
知覚過敏	1	(0.9)	1	0		
肝機能検査異常	1	(0.9)	1	0		
末梢性感覚ニューロパチー	1	(0.9)	1	0		
羞明	1	(0.9)	1	0		
扁桃炎	0			1	(1.3)	1
蕁麻疹	1	(0.9)	1	0		
頭位性回転性めまい	1	(0.9)	1	0		
嘔吐	0			1	(1.3)	1
創部膿瘍	1	(0.9)	1	0		

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：女性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-23）

表 2.7.4.5-8 有害事象の抗うつ薬併用の有無別の集計

：MLD5511S31 試験（後観察期）（3/4）

PT(基本語)	有害事象											
	プラセボ群						MLD-55 10 mg 群					
	併用なし (113例) (男/女：43/70例)			併用あり (79例) (男/女：41/38例)			併用なし (114例) (男/女：53/61例)			併用あり (80例) (男/女：31/49例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
早朝覚醒型不眠症	0			0			0			0		
感覚鈍麻	0			0			2	(1.8)	2	0		
倦怠感	0			0			0			2	(2.5)	2
筋骨格硬直	0			0			2	(1.8)	2	0		
月経遅延[a]	0			0			0			1	(2.0)	1
下痢	0			2	(2.5)	2	0			1	(1.3)	1
ざ瘡	0			0			0			1	(1.3)	1
ヘマトクリット減少	0			0			1	(0.9)	1	0		
ヘモグロビン減少	0			0			1	(0.9)	1	0		
手骨折	0			0			0			1	(1.3)	1
麦粒腫	0			0			0			1	(1.3)	1
リビドー減退	0			0			0			1	(1.3)	1
中期不眠症	0			0			1	(0.9)	1	0		
肋骨骨折	0			0			1	(0.9)	1	0		
口内炎	0			0			0			1	(1.3)	1
上気道の炎症	0			0			1	(0.9)	1	0		
耳不快感	0			0			1	(0.9)	1	0		
ほてり	0			0			1	(0.9)	1	0		
急性精神病	0			1	(1.3)	1	0			0		
齲歯	1	(0.9)	1	0			0			0		
片頭痛	1	(0.9)	1	0			0			0		
性機能不全	0			1	(1.3)	1	0			0		
睡眠障害	1	(0.9)	1	0			0			0		
変形性脊椎症	0			1	(1.3)	1	0			0		
歯痛	0			1	(1.3)	1	0			0		

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：女性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-23）

表 2.7.4.5-8 有害事象の抗うつ薬併用の有無別の集計
：MLD5511S31 試験（後観察期）（4/4）

PT(基本語)	有害事象					
	MLD-55 20 mg 群					
	併用なし (112例) (男/女：46/66例)			併用あり (77例) (男/女：37/40例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
早朝覚醒型不眠症	1	(0.9)	1	0		
感覚鈍麻	0			0		
倦怠感	0			0		
筋骨格硬直	0			0		
月経遅延[a]	0			0		
下痢	0			0		
ざ瘡	0			0		
ヘマトクリット減少	0			0		
ヘモグロビン減少	0			0		
手骨折	0			0		
麦粒腫	0			0		
リビドー減退	0			0		
中期不眠症	0			0		
肋骨骨折	0			0		
口内炎	0			0		
上気道の炎症	0			0		
耳不快感	0			0		
ほてり	0			0		
急性精神病	0			0		
齲歯	0			0		
片頭痛	0			0		
性機能不全	0			0		
睡眠障害	0			0		
変形性脊椎症	0			0		
歯痛	0			0		

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：女性被験者対象

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-23）

表 2.7.4.5-9 副作用の抗うつ薬併用の有無別の集計

：MLD5511S31 試験（後観察期）（1/2）

PT(基本語)	副作用											
	プラセボ群						MLD-55 10 mg 群					
	併用なし (113例) (男/女：43/70例)			併用あり (79例) (男/女：41/38例)			併用なし (114例) (男/女：53/61例)			併用あり (80例) (男/女：31/49例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	5	(4.4)	9	2	(2.5)	2	17	(14.9)	24	5	(6.3)	9
浮動性めまい	3	(2.7)	3	0			7	(6.1)	7	2	(2.5)	2
悪心	1	(0.9)	1	0			1	(0.9)	1	2	(2.5)	2
頭痛	2	(1.8)	2	0			2	(1.8)	2	1	(1.3)	1
傾眠	0			0			1	(0.9)	1	0		
異常感	0			0			0			0		
易刺激性	0			0			0			0		
回転性めまい	0			0			2	(1.8)	2	1	(1.3)	1
不眠症	1	(0.9)	1	0			1	(0.9)	1	0		
耳鳴	0			0			1	(0.9)	1	0		
腹部不快感	0			0			0			0		
腹痛	0			0			0			0		
胸部不快感	0			0			0			0		
抑うつ気分	0			0			0			0		
体位性めまい	0			0			0			0		
消化不良	0			0			0			0		
胃腸炎	0			0			0			0		
頭部不快感	0			0			0			0		
知覚過敏	0			0			0			0		
末梢性感覚ニューロパチー	0			0			0			0		
羞明	0			0			0			0		
蕁麻疹	0			0			0			0		
頭位性回転性めまい	0			0			0			0		
早朝覚醒型不眠症	0			0			0			0		
感覚鈍麻	0			0			2	(1.8)	2	0		
倦怠感	0			0			0			2	(2.5)	2
筋骨格硬直	0			0			2	(1.8)	2	0		
ヘマトクリット減少	0			0			1	(0.9)	1	0		
ヘモグロビン減少	0			0			1	(0.9)	1	0		
麦粒腫	0			0			0			1	(1.3)	1
中期不眠症	0			0			1	(0.9)	1	0		
耳不快感	0			0			1	(0.9)	1	0		
ほてり	0			0			1	(0.9)	1	0		
急性精神病	0			1	(1.3)	1	0			0		
下痢	0			1	(1.3)	1	0			0		
片頭痛	1	(0.9)	1	0			0			0		
睡眠障害	1	(0.9)	1	0			0			0		

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-24）

表 2.7.4.5-9 副作用の抗うつ薬併用の有無別の集計
：MLD5511S31 試験（後観察期）（2/2）

PT(基本語)	副作用					
	MLD-55 20 mg 群					
	併用なし (112例) (男/女：46/66例)			併用あり (77例) (男/女：37/40例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	20	(17.9)	34	6	(7.8)	9
浮動性めまい	12	(10.7)	12	0		
悪心	3	(2.7)	3	3	(3.9)	3
頭痛	2	(1.8)	2	0		
傾眠	0			2	(2.6)	2
異常感	2	(1.8)	2	0		
易刺激性	1	(0.9)	1	1	(1.3)	1
回転性めまい	1	(0.9)	1	0		
不眠症	1	(0.9)	1	0		
耳鳴	1	(0.9)	1	0		
腹部不快感	0			1	(1.3)	1
腹痛	0			1	(1.3)	1
胸部不快感	0			1	(1.3)	1
抑うつ気分	1	(0.9)	1	0		
体位性めまい	1	(0.9)	1	0		
消化不良	1	(0.9)	1	0		
胃腸炎	1	(0.9)	1	0		
頭部不快感	1	(0.9)	1	0		
知覚過敏	1	(0.9)	1	0		
末梢性感覚ニューロパチー	1	(0.9)	1	0		
羞明	1	(0.9)	1	0		
蕁麻疹	1	(0.9)	1	0		
頭位性回転性めまい	1	(0.9)	1	0		
早朝覚醒型不眠症	1	(0.9)	1	0		
感覚鈍麻	0			0		
倦怠感	0			0		
筋骨格硬直	0			0		
ヘマトクリット減少	0			0		
ヘモグロビン減少	0			0		
麦粒腫	0			0		
中期不眠症	0			0		
耳不快感	0			0		
ほてり	0			0		
急性精神病	0			0		
下痢	0			0		
片頭痛	0			0		
睡眠障害	0			0		

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.2-24）

（2） MLD5511S41 試験

後観察期における、有害事象の要約を表 2.7.4.5-10 に、発現率が 2%以上の有害事象を表 2.7.4.5-11 に、副作用を表 2.7.4.5-12 に示した。

後観察期における有害事象の発現率は 13.1%（20/153 例）であり、副作用の発現率は 7.2%（11/153 例）であった。

有害事象はいずれも軽度または中等度であり、重度の有害事象は認められなかった。

死亡およびその他の重篤な有害事象は認められなかった。重要な有害事象の発現率は 0.7%（1/153 例）であった。

発現率が 10%以上であった有害事象は認められなかった。発現率が 5%以上であった有害事象は浮動性めまいであり、発現率は 5.9%（9/153 例）であった。発現率が 5%以上であった副作用は浮動性めまいであり、発現率は 5.2%（8/153 例）であった。

表 2.7.4.5-10 有害事象の要約：MLD5511S41 試験（後観察期）

	全体 (153例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数
有害事象	20	(13.1)	30
副作用	11	(7.2)	20
重度の有害事象	0	(0.0)	0
重度の副作用	0	(0.0)	0
死亡に関する有害事象	0	(0.0)	0
死亡に関する副作用	0	(0.0)	0
その他の重篤な有害事象[a]	0	(0.0)	0
その他の重篤な副作用[a]	0	(0.0)	0
重要な有害事象	1	(0.7)	1
重要な副作用	0	(0.0)	0

a：死亡に関する有害事象(副作用)を除いた重篤な有害事象(副作用)を指す

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-2）

表 2.7.4.5-11　2%以上発現した有害事象の集計：MLD5511S41 試験（後観察期）

PT(基本語)	有害事象 全体 (153例) (男/女：77/76例) 発現例数	発現率(%)	発現件数
全体	20	(13.1)	30
浮動性めまい	9	(5.9)	9
悪心	7	(4.6)	7
頭痛	5	(3.3)	5

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-18）

表 2.7.4.5-12　2%以上発現した副作用の集計：MLD5511S41 試験（後観察期）

PT(基本語)	副作用 全体 (153例) (男/女：77/76例) 発現例数	発現率(%)	発現件数
全体	11	(7.2)	20
浮動性めまい	8	(5.2)	8
悪心	6	(3.9)	6
頭痛	5	(3.3)	5

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.2-19）

2.7.4.5.8　自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害

本申請において、本項に該当する特記すべき新たな情報は得られていない。

2.7.4.6 市販後データ

2.7.4.6.1 推定曝露患者数

MLD-55（Cipralex®、Lexapro®）は、2001 年 12 月 7 日にスウェーデンで承認されたのを初めとし、2013 年 12 月末までに、全世界で 3 億 3 千万人以上に投与されたと推定されている。海外の推定曝露患者数は、卸売業者に対する販売数および配布したサンプル数が全て患者に投与されたと仮定し、平均 1 日投与量を 10 mg、平均投与期間を 3 ヶ月として算出した。

国内では、2011 年 8 月の販売開始時から 2013 年 12 月末までに、約 40 万人に投与されたと推定されている。国内の 2013 年 10 月までの推定曝露患者数はレセプトデータによる累積患者数を使用し、2013 年 10 月以降の推定曝露患者数はレセプトデータおよび調剤処方箋データを基に推定した。

2.7.4.6.2 海外および国内で報告された重篤な副作用

2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された因果関係の否定されなかった重篤な有害事象を付表 2.7.4.7-33 に、2011 年 8 月以降 2013 年 12 月 30 日までに国内市販後で報告された因果関係の否定されなかった重篤な有害事象を付表 2.7.4.7-34 に示した。

海外で報告された因果関係の否定されなかった重篤な有害事象について、発現件数が 200 件以上であった事象は自殺企図、企図的過量投与、過量投与、低ナトリウム血症、自殺念慮、薬物相互作用、悪心、自殺既遂、妊娠時の胎児の曝露、浮動性めまい、傾眠、不安、痙攣、錯乱状態、嘔吐、振戦、激越、うつ病および転倒であった。また、国内市販後で報告された因果関係の否定されなかった重篤な有害事象について、発現件数が 5 件以上であった事象は自殺既遂、セロトニン症候群、アクティベーション症候群、自殺企図、低ナトリウム血症、痙攣、抗利尿ホルモン不適合分泌、心電図 QT 延長、尿閉、悪心、薬物相互作用、意識消失、うつ病および悪性症候群であった。

2.7.4.7 付録

付表 2.7.4.7-1 その他の重要な有害事象一覧：MLD5511S31 試験（1/6）

投与群	症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	基本語(PT)(医師記載名)	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	転帰	重症度/重篤度	重要と判断した理由[c]	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	治験薬以外の処置[d]
プラセボ群	4511	25 女性	EM	白血球数減少 (白血球数減少)	83	15	回復	軽度 非重篤	1	該当しない(治験薬投与終了後の発現など)	否定できない	なし
プラセボ群	4537	19 男性	PM	血中トリグリセリド増加 (トリグリセリド上昇)	86	17	回復	軽度 非重篤	1	該当しない(治験薬投与終了後の発現など)	否定できる	なし
プラセボ群	4539	44 女性	PM	白血球数増加 (白血球数増多)	15	112	未回復	中等度 非重篤	1	なし	否定できない	なし
MLD-55 10 mg群	4013	39 男性	EM	尿中ブドウ糖陽性 (尿糖上昇)	15	29	回復	軽度 非重篤	1	なし	否定できない	なし
				尿中蛋白陽性 (尿蛋白上昇)	15	85	回復	軽度 非重篤	1	なし	否定できない	なし
MLD-55 10 mg群	4033	21 女性	EM	白血球数増加 (白血球増加)	15	97	回復	軽度 非重篤	1	なし	否定できない	なし
MLD-55 10 mg群	4133	32 男性	EM	低比重リポ蛋白増加 (LDLコレステロール上昇)	84	16	回復	軽度 非重篤	1	該当しない(治験薬投与終了後の発現など)	否定できない	なし
MLD-55 10 mg群	4396	37 男性	EM	尿中ブドウ糖陽性 (尿糖陽性)	14	29	回復	軽度 非重篤	1	なし	否定できない	なし
				肝障害 (肝障害)	84	16	軽快	軽度 非重篤	1	該当しない(治験薬投与終了後の発現など)	否定できない	なし
MLD-55 10 mg群	4435	38 女性	PM	ヘモグロビン減少 (ヘモグロビン低下)	98	86	回復	軽度 非重篤	1	該当しない(治験薬投与終了後の発現など)	否定できない	なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：有害事象発現日-観察期の治験薬投与開始日+1

b：回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1

c：1.著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常、2.治験薬の休薬または投与中止、
3.重要な併用治療の追加、4.その他医学的判断

d：併用薬剤・併用療法を指す

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-35）

付表 2.7.4.7-1 その他の重要な有害事象一覧：MLD5511S31 試験（2/6）

投与群	症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	基本語(PT)(医師記載名)	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	転帰	重症度/重篤度	重要と判断した理由[c]	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	治験薬以外の処置[d]
MLD-55 10 mg群	4571	37 女性	EM	肝機能検査異常(肝機能検査異常)	44	28	回復	軽度 非重篤	1	なし	否定できない	なし
				肝機能検査異常(肝機能検査異常)	85	1	未回復	軽度 非重篤	1	該当しない(治験薬投与終了後の発現など)	否定できる	なし
MLD-55 10 mg群	4577	37 女性	EM	高比重リポ蛋白増加(HDLコレステロール増加)	86	19	未回復	軽度 非重篤	1	該当しない(治験薬投与終了後の発現など)	否定できない	なし
MLD-55 20 mg群	4062	25 男性	EM	肝機能検査異常(肝機能検査値異常)	99	22	回復	軽度 非重篤	1	該当しない(治験薬投与終了後の発現など)	否定できる	なし
MLD-55 20 mg群	4241	23 男性	EM	血中ビリルビン増加(総ビリルビン値上昇)	16	70	回復	軽度 非重篤	1	なし	否定できない	なし
MLD-55 20 mg群	4399	43 女性	EM	肝機能検査異常(肝機能値上昇)	85	37	回復	軽度 非重篤	1	該当しない(治験薬投与終了後の発現など)	否定できない	なし
プラセボ群	4045	19 女性	EM	不安(不安感の増強)	48	129	軽快	中等度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	あり
プラセボ群	4048	34 男性	EM	不安(不安感の増悪)	15	37	回復	中等度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	なし
プラセボ群	4100	42 女性	EM	社交恐怖症(原疾患の悪化)	43	127	未回復	軽度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	あり
プラセボ群	4144	34 男性	EM	不眠症(不眠症)	59	111	軽快	中等度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	あり

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：有害事象発現日-観察期の治験薬投与開始日+1

b：回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1

c：1.著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常、2.治験薬の休薬または投与中止、
3.重要な併用治療の追加、4.その他医学的判断

d：併用薬剤・併用療法を指す

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-35）

付表 2.7.4.7-1 その他の重要な有害事象一覧：MLD5511S31 試験（3/6）

投与群	症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	基本語(PT)(医師記載名)	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	転帰	重症度/重篤度	重要と判断した理由[c]	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	治験薬以外の処置[d]
プラセボ群	4338	28 女性	EM	うつ病(抑うつ状態)	12	68	回復	中等度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	あり
				自殺念慮(自殺念慮)	12	68	回復	中等度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	あり
プラセボ群	4454	31 男性	EM	頭痛(頭痛)	31	11	回復	軽度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	なし
プラセボ群	4587	32 女性	PM	妊娠時曝露(妊娠時の薬物曝露)	71	1	回復	軽度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できる	なし
MLD-55 10 mg 群	4097	44 女性	EM	上腹部痛(胃痛)	19	14	回復	中等度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	なし
				頭痛(頭痛)	19	14	回復	軽度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	なし
MLD-55 10 mg 群	4099	47 男性	PM	全身紅斑(全身性紅斑)	82	12	回復	軽度 非重篤	2	中断(一時休薬)	否定できない	あり
MLD-55 10 mg 群	4233	38 女性	EM	社交恐怖症(SADの悪化)	1	4	回復	中等度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	なし
				上腹部痛(胃痛)	2	2	回復	軽度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	なし
MLD-55 10 mg 群	4249	41 男性	PM	悪心(嘔気)	-6	17	回復	軽度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	なし
				動悸(動悸)	-6	17	回復	軽度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	なし
				浮動性めまい(めまい)	7	26	回復	軽度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：有害事象発現日-観察期の治験薬投与開始日+1

b：回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1

c：1.著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常、2.治験薬の休薬または投与中止、
3.重要な併用治療の追加、4.その他医学的判断

d：併用薬剤・併用療法を指す

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-35）

付表 2.7.4.7-1 その他の重要な有害事象一覧：MLD5511S31 試験（4/6）

投与群	症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	基本語(PT)(医師記載名)	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	転帰	重症度/重篤度	重要と判断した理由[c]	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	治験薬以外の処置[d]
MLD-55 10 mg群	4351	25 女性	PM	うつ病 (うつ病)	8	29	軽快	中等度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できる	あり
				社交恐怖症 (SADの悪化)	8	15	回復	重度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できる	なし
				自殺念慮 (自殺念慮)	8	29	軽快	中等度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できる	なし
MLD-55 10 mg群	4354	26 男性	EM	不安 (不安の亢進)	5	16	回復	中等度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	なし
MLD-55 10 mg群	4467	30 女性	EM	悪心 (嘔気)	1	22	回復	軽度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	あり
				頭痛 (頭痛)	2	7	回復	軽度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	なし
				下痢 (下痢症)	2	21	回復	軽度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	あり
MLD-55 10 mg群	4477	24 女性	EM	心電図ＱＴ延長 (QTcF間隔の延長)	28	4	回復	中等度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	なし
MLD-55 10 mg群	4525	39 女性	PM	傾眠 (傾眠)	4	4	回復	軽度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	なし
				浮動性めまい (浮動性めまい)	4	4	回復	軽度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	なし
MLD-55 10 mg群	4538	34 女性	EM	悪心 (嘔気)	1	7	回復	軽度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	あり
				不眠症 (不眠)	5	3	回復	軽度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	なし
				頭痛 (頭痛の悪化)	5	3	回復	軽度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：有害事象発現日-観察期の治験薬投与開始日+1

b：回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1

c：1.著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常、2.治験薬の休薬または投与中止、
3.重要な併用治療の追加、4.その他医学的判断

d：併用薬剤・併用療法を指す

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-35）

付表 2.7.4.7-1 その他の重要な有害事象一覧：MLD5511S31 試験（5/6）

投与群	症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	基本語(PT)(医師記載名)	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	転帰	重症度/重篤度	重要と判断した理由[c]	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	治験薬以外の処置[d]
MLD-55 10 mg群	4605	22 男性	EM	抑うつ症状 (抑うつ症状)	36	15	回復	軽度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できる	なし
MLD-55 10 mg群	4623	36 女性	PM	セロトニン症候群 (セロトニン症候群)	2	9	回復	軽度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	なし
MLD-55 20 mg群	4001	21 男性	EM	不安 (不安感増強)	16	31	未回復	中等度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できる	なし
MLD-55 20 mg群	4028	42 女性	EM	躁病 (躁転)	23	94	回復	軽度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	あり
MLD-55 20 mg群	4078	22 女性	PM	交通事故 (交通事故)	55	73	未回復	中等度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できる	なし
MLD-55 20 mg群	4102	26 男性	EM	心電図ＱＴ延長 (QTcF時間延長)	18	5	回復	軽度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	なし
MLD-55 20 mg群	4141	42 男性	EM	悪心 (嘔気)	15	18	回復	軽度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	なし
MLD-55 20 mg群	4300	49 女性	EM	嘔吐 (嘔吐)	2	2	回復	中等度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	あり
				浮動性めまい (浮動性めまい)	2	2	回復	中等度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	なし
MLD-55 20 mg群	4317	42 女性	EM	動悸 (動悸)	1	5	回復	軽度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	なし
MLD-55 20 mg群	4324	33 女性	EM	嘔吐 (嘔吐)	9	1	回復	軽度 非重篤	2	中断(一時休薬)	否定できない	なし
MLD-55 20 mg群	4368	25 女性	EM	悪心 (悪心)	1	2	回復	軽度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	あり
MLD-55 20 mg群	4419	25 男性	EM	易刺激性 (焦燥感)	11	28	回復	軽度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：有害事象発現日-観察期の治験薬投与開始日+1

b：回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1

c：1.著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常、2.治験薬の休薬または投与中止、
3.重要な併用治療の追加、4.その他医学的判断

d：併用薬剤・併用療法を指す

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-35）

付表 2.7.4.7-1 その他の重要な有害事象一覧：MLD5511S31 試験（6/6）

投与群	症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	基本語(PT)(医師記載名)	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	転帰	重症度/重篤度	重要と判断した理由[c]	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	治験薬以外の処置[d]
MLD-55 20 mg 群	4579	57 男性	PM	倦怠感 (全身倦怠感)	3	7	回復	中等度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	なし
MLD-55 20 mg 群	4629	46 女性	EM	傾眠 (眠気)	2	32	回復	中等度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	なし
プラセボ群	4587	32 女性	PM	妊娠嘔吐 (つわり)	84	16	未回復	中等度 非重篤	3	該当しない(治験薬投与終了後の発現など)	否定できる	あり
MLD-55 20 mg 群	4322	30 男性	PM	創部膿瘍 (創部膿瘍)	90	47	回復	中等度 非重篤	3	該当しない(治験薬投与終了後の発現など)	否定できる	あり
MLD-55 20 mg 群	4596	21 女性	PM	創傷 (左下顎挫創)	37	7	回復	中等度 非重篤	3	なし	否定できる	あり

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：有害事象発現日-観察期の治験薬投与開始日+1

b：回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1

c：1.著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常、2.治験薬の休薬または投与中止、
3.重要な併用治療の追加、4.その他医学的判断

d：併用薬剤・併用療法を指す

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-35）

付表 2.7.4.7-2 その他の重要な有害事象一覧：MLD5511S41 試験（1/6）

症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	基本語(PT)(医師記載名)	発現日前日の処方量[a]	発現までの日数[b](日)	持続期間[c](日)	転帰	重症度/重篤度	重要と判断した理由[d]	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	治験薬以外の処置[e]
5004	46 女性	EM	肝機能検査異常(肝機能検査値上昇)	20 mg/日	372	110	軽快	軽度 非重篤	1	該当しない(治験薬投与終了後の発現など)	否定できない	なし
5014	24 女性	EM	貧血(貧血の悪化)	10 mg/日	78	295	回復	中等度 非重篤	1	なし	否定できる	あり
5068	50 男性	EM	鉄欠乏性貧血(鉄欠乏性貧血)	20 mg/日	85	211	回復	軽度 非重篤	1	なし	否定できない	なし
5074	46 男性	EM	高脂血症(高脂血症)	10 mg/日	15	141	軽快	軽度 非重篤	1	なし	否定できない	なし
			白血球数増加(白血球数増加)	10 mg/日	29	15	回復	軽度 非重篤	1	該当しない(治験薬投与終了後の発現など)	否定できない	なし
5102	21 男性	EM	血中トリグリセリド増加(トリグリセリド上昇)	20 mg/日	169	85	回復	軽度 非重篤	1	なし	否定できる	なし
5120	26 男性	EM	脂肪肝(脂肪肝の悪化)	20 mg/日	85	281	回復	軽度 非重篤	1	なし	否定できない	なし
5122	29 女性	EM	γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加(γ-GTP高値)	10 mg/日	162	8	回復	軽度 非重篤	1	なし	否定できる	なし
5145	42 女性	EM	糖尿病(糖尿病の悪化)	20 mg/日	361	13	未回復	中等度 非重篤	1	該当しない(治験薬投与終了後の発現など)	否定できる	あり
5148	33 男性	EM	高脂血症(高脂血症)	20 mg/日	85	299	未回復	軽度 非重篤	1	なし	否定できない	あり
5162	40 男性	EM	血中トリグリセリド増加(トリグリセリド増加)	10 mg/日	358	17	回復	軽度 非重篤	1	該当しない(治験薬投与終了後の発現など)	否定できる	なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：発現日以前の治験薬の最終投与量

b：有害事象発現日-投与開始日+1

c：回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1

d：1.著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常、2.治験薬の休薬、減量または投与中止、
3.重要な併用治療の追加、4.その他医学的判断

e：併用薬剤・併用療法を指す

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.3-4）

付表 2.7.4.7-2 その他の重要な有害事象一覧：MLD5511S41 試験（2/6）

症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	基本語(PT)(医師記載名)	発現日前日の処方量[a]	発現までの日数[b](日)	持続期間[c](日)	転帰	重症度/重篤度	重要と判断した理由[d]	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	治験薬以外の処置[e]
5002	30 男性	EM	悪心 (嘔気)	.	1	367	回復	中等度 非重篤	2	中断(一時休薬)	否定できない	あり
			頭痛 (頭痛の悪化)	10 mg/日	29	103	回復	中等度 非重篤	2	中断(一時休薬)	否定できない	あり
			傾眠 (眠気)	10 mg/日	140	57	回復	中等度 非重篤	2	減量	否定できない	なし
			無力症 (脱力感)	10 mg/日	140	57	回復	中等度 非重篤	2	中断(一時休薬)	否定できない	なし
			自殺念慮 (自殺念慮)	10 mg/日	140	57	回復	軽度 非重篤	2	減量	否定できない	なし
5006	41 男性	EM	悪心 (嘔気)	10 mg/日	2	55	回復	軽度 非重篤	2	中断(一時休薬)	否定できない	あり
			下痢 (下痢)	10 mg/日	2	3	回復	軽度 非重篤	2	中断(一時休薬)	否定できない	なし
			動悸 (動悸)	10 mg/日	3	4	回復	軽度 非重篤	2	中断(一時休薬)	否定できない	なし
			倦怠感 (倦怠感)	10 mg/日	3	5	回復	軽度 非重篤	2	中断(一時休薬)	否定できない	なし
5013	27 男性	EM	傾眠 (眠気)	20 mg/日	9	14	回復	中等度 非重篤	2	中断(一時休薬)	否定できない	なし
			傾眠 (眠気)	10 mg/日	31	206	回復	中等度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	なし
5014	24 女性	EM	鼻咽頭炎 (感冒)	10 mg/日	16	4	回復	軽度 非重篤	2	中断(一時休薬)	否定できる	あり
			悪心 (吐き気)	10 mg/日	263	62	回復	軽度 非重篤	2	中断(一時休薬)	否定できる	あり
5015	22 女性	EM	自殺念慮 (希死念慮)	20 mg/日	288	89	回復	中等度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できる	あり
5024	25 男性	EM	傾眠 (傾眠)	.	1	30	回復	中等度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：発現日以前の治験薬の最終投与量

b：有害事象発現日-投与開始日+1

c：回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1

d：1.著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常、2.治験薬の休薬、減量または投与中止、
3.重要な併用治療の追加、4.その他医学的判断

e：併用薬剤・併用療法を指す

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.3-4）

付表 2.7.4.7-2 その他の重要な有害事象一覧：MLD5511S41 試験（3/6）

症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	基本語(PT)(医師記載名)	発現日前日の処方量[a]	発現までの日数[b](日)	持続期間[c](日)	転帰	重症度/重篤度	重要と判断した理由[d]	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	治験薬以外の処置[e]
5033	45 女性	EM	倦怠感 (倦怠感)	10 mg/日	2	9	回復	軽度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	あり
			浮腫 (浮腫)	10 mg/日	2	9	回復	軽度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	なし
			中期不眠症 (中途覚醒)	10 mg/日	2	9	回復	軽度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	なし
			口腔内不快感 (口腔内異和感)	10 mg/日	2	9	回復	軽度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	なし
5035	44 男性	PM	悪心 (嘔気)	10 mg/日	10	7	回復	軽度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	なし
			傾眠 (傾眠)	10 mg/日	10	7	回復	軽度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	なし
5039	38 男性	EM	うつ病 (うつ病)	10 mg/日	82	144	軽快	中等度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できる	あり
5040	19 女性	EM	悪心 (嘔気)	20 mg/日	93	14	回復	軽度 非重篤	2	減量	否定できない	なし
			嘔吐 (嘔吐)	10 mg/日	128	252	回復	軽度 非重篤	2	中断(一時休薬)	否定できない	あり
5042	43 女性	EM	不快感 (全身不快感)	.	1	8	回復	軽度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	なし
			末梢冷感 (手足の冷え)	.	1	8	回復	軽度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	なし
5047	36 男性	EM	胃腸障害 (上部消化管症状)	10 mg/日	15	22	回復	軽度 非重篤	2	減量	否定できない	あり
5050	33 男性	EM	胃炎 (胃炎の悪化)	10 mg/日	2	406	未回復	軽度 非重篤	2	減量	否定できる	あり
5054	20 女性	EM	うつ病 (うつ病)	10 mg/日	15	18	未回復	軽度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できる	なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：発現日以前の治験薬の最終投与量

b：有害事象発現日-投与開始日+1

c：回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1

d：1.著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常、2.治験薬の休薬、減量または投与中止、
3.重要な併用治療の追加、4.その他医学的判断

e：併用薬剤・併用療法を指す

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.3-4）

付表 2.7.4.7-2 その他の重要な有害事象一覧：MLD5511S41 試験（4/6）

症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	基本語(PT)(医師記載名)	発現日前日の処方量[a]	発現までの日数[b](日)	持続期間[c](日)	転帰	重症度/重篤度	重要と判断した理由[d]	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	治験薬以外の処置[e]
5069	21 女性	EM	不眠症 (不眠症)	10 mg/日	15	53	回復	軽度 非重篤	2	減量	否定できない	あり
			鼻咽頭炎 (感冒)	10 mg/日	146	9	回復	軽度 非重篤	2	中断(一時休薬)	否定できる	あり
5070	23 女性	EM	傾眠 (眠気)	20 mg/日	10	15	回復	軽度 非重篤	2	減量	否定できない	なし
5091	19 男性	EM	倦怠感 (倦怠感)	20 mg/日	30	29	回復	軽度 非重篤	2	減量	否定できない	なし
5108	21 女性	EM	嘔吐 (嘔吐)	10 mg/日	5	1	回復	軽度 非重篤	2	中断(一時休薬)	否定できない	なし
			上腹部痛 (胃痛)	10 mg/日	6	65	回復	軽度 非重篤	2	中断(一時休薬)	否定できない	あり
5111	38 男性	EM	傾眠 (眠気)	10 mg/日	12	270	回復	中等度 非重篤	2	減量	否定できない	なし
			ノロウイルス性胃腸炎 (ノロウイルス性胃腸炎)	10 mg/日	239	6	回復	軽度 非重篤	2	中断(一時休薬)	否定できる	あり
			インフルエンザ (インフルエンザ)	10 mg/日	260	11	回復	中等度 非重篤	2	中断(一時休薬)	否定できる	あり
5112	25 女性	EM	悪心 (悪心)	.	1	9	回復	軽度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	なし
5113	22 女性	EM	易刺激性 (易刺激性)	10 mg/日	8	15	回復	中等度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	なし
			不安 (不安増悪)	10 mg/日	8	15	回復	中等度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	なし
5122	29 女性	EM	胃炎 (急性胃炎)	10 mg/日	83	8	回復	軽度 非重篤	2	中断(一時休薬)	否定できる	あり
			悪心 (嘔気)	10 mg/日	211	1	回復	軽度 非重篤	2	中断(一時休薬)	否定できる	なし
5125	21 女性	EM	抜毛癖 (抜毛)	20 mg/日	147	135	回復	軽度 非重篤	2	減量	否定できない	なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：発現日以前の治験薬の最終投与量

b：有害事象発現日-投与開始日+1

c：回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1

d：1.著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常、2.治験薬の休薬、減量または投与中止、
3.重要な併用治療の追加、4.その他医学的判断

e：併用薬剤・併用療法を指す

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.3-4）

付表 2.7.4.7-2 その他の重要な有害事象一覧：MLD5511S41 試験（5/6）

症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	基本語(PT)(医師記載名)	発現日前日の処方量[a]	発現までの日数[b](日)	持続期間[c](日)	転帰	重症度/重篤度	重要と判断した理由[d]	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	治験薬以外の処置[e]
5129	23 男性	EM	リビドー減退 (性欲減退)	10 mg/日	8	358	回復	軽度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	なし
			射精障害 (射精困難)	10 mg/日	8	358	回復	軽度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	なし
5133	29 女性	EM	異常感 (気分不良)	10 mg/日	15	1	回復	軽度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できる	なし
5138	18 男性	PM	体重増加 (体重増加)	20 mg/日	86	288	未回復	軽度 非重篤	2	減量	否定できない	なし
5141	32 女性	EM	倦怠感 (倦怠感)	20 mg/日	30	69	回復	軽度 非重篤	2	減量	否定できない	なし
			頭痛 (頭痛)	20 mg/日	30	3	回復	軽度 非重篤	2	減量	否定できない	なし
			耳鳴 (耳鳴り)	20 mg/日	30	3	回復	軽度 非重篤	2	減量	否定できない	なし
5142	22 男性	EM	軽躁 (軽躁状態)	20 mg/日	37	48	回復	軽度 非重篤	2	減量	否定できない	なし
			鼻咽頭炎 (感冒)	20 mg/日	195	9	回復	軽度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できる	あり
5146	41 男性	EM	社交恐怖症 (社交不安障害の悪化)	20 mg/日	24	20	回復	中等度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できる	なし
5153	24 女性	PM	腹部不快感 (胃不快感)	20 mg/日	60	18	回復	軽度 非重篤	2	減量	否定できない	なし
			アカシジア (アカシジア)	20 mg/日	62	10	回復	軽度 非重篤	2	減量	否定できない	なし
5155	22 男性	EM	うつ病 (うつ病)	20 mg/日	87	71	軽快	軽度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できる	あり
5163	20 女性	PM	体重増加 (体重増加)	20 mg/日	190	99	回復	軽度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できない	なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：発現日以前の治験薬の最終投与量

b：有害事象発現日-投与開始日+1

c：回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1

d：1.著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常、2.治験薬の休薬、減量または投与中止、
3.重要な併用治療の追加、4.その他医学的判断

e：併用薬剤・併用療法を指す

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.3-4）

付表 2.7.4.7-2 その他の重要な有害事象一覧：MLD5511S41 試験（6/6）

症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	基本語(PT)(医師記載名)	発現日前日の処方量[a]	発現までの日数[b](日)	持続期間[c](日)	転帰	重症度/重篤度	重要と判断した理由[d]	治験薬に対する処置	治験薬との因果関係	治験薬以外の処置[e]
5164	53 男性	PM	社交恐怖症(原疾患の悪化)	10 mg/日	3	2	回復	中等度 非重篤	2	中止(再投与なし)	否定できる	あり
5019	19 男性	EM	インフルエンザ(インフルエンザ)	10 mg/日	12	6	回復	中等度 非重篤	3	なし	否定できる	あり

用語辞書：MedDRA/J Ver.16.0

a：発現日以前の治験薬の最終投与量

b：有害事象発現日-投与開始日+1

c：回復日または転帰確認日-有害事象発現日+1

d：1.著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常、2.治験薬の休薬、減量または投与中止、
3.重要な併用治療の追加、4.その他医学的判断

e：併用薬剤・併用療法を指す

（資料番号 5.3.5.2.1：表 12.3-4）

付表 2.7.4.7-3 中止に至った有害事象一覧：99012 試験（1/2）

投与群	症例番号	年齢 性別	人種 体重	投与期間	有害事象名 [b]（医師記載名）	発現時期	持続期間	因果関係	重症度	SAE の有無
プラセボ群	1425	38 男性	白人 104 kg	19 日	うつ病（depression）	19 日	不明	関連なし	中等度	なし
プラセボ群	1122	50 女性	白人 75 kg	21 日	発疹（rash）	2 日	43 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
プラセボ群	1429	39 男性	白人 58 kg	34 日	浮動性めまい（dizziness）	12 日	30 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
					振戦（mild tremor in hands）	27 日	15 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
プラセボ群	1183	41 男性	白人 78 kg	58 日	関節痛（aching joints in legs）	9 日	56 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
プラセボ群	1007	39 女性	白人 63 kg	2 日	頭痛（headaches）	1 日	7 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
					傾眠（extreme lethargy）	1 日	7 日	関連あるかもしれない	重度	なし
プラセボ群	1023	54 男性	白人 85 kg	10 日	頭痛（headache）	11 日	不明	関連あるかもしれない	中等度	なし
プラセボ群	1109	36 女性	白人 64 kg	57 日	体重増加（weight gain）	33 日	不明	関連あるかもしれない	軽度	なし
プラセボ群	1480	34 女性	白人 59 kg	18 日	疲労（tiredness）	2 日	18 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
MLD-55 群	1225	32 女性	白人 77 kg	55 日	下痢（diarrhea）	13 日	46 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
MLD-55 群	1229	46 女性	白人 57 kg	2 日	不眠（症）（insomnia）	1 日	3 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
MLD-55 群	1125	47 女性	白人 54 kg	42 日	頭痛（headache）	15 日	57 日	多分関連あり	軽度	なし
					不眠（症）（recidive of insomnia, severe）	24 日	48 日	多分関連あり	重度	なし
MLD-55 群	1089	45 男性	白人 75 kg	9 日	心悸亢進（palpitation）	1 日	6 時間	関連なし	中等度	なし
MLD-55 群	1149	50 男性	白人 105 kg	6 日	頭痛（headache）	0 日	7 日	関連あるかもしれない	重度	なし
MLD-55 群	1440	44 男性	白人 99 kg	32 日	リビドー減退（lack of sexual desire getting worse）	19 日	23 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
MLD-55 群	1431	43 男性	白人 82 kg	2 日	多汗（sweating increased）	1 日	4 日	多分関連あり	軽度	なし
					異常感覚（paraesthesia（hands, feet））	1 日	4 日	多分関連あり	軽度	なし
					食欲不振（no appetite）	1 日	3 日	多分関連あり	中等度	なし
					下痢（diarrhoea）	1 日	4 日	多分関連あり	中等度	なし
MLD-55 群	1436	53 男性	白人 82 kg	14 日	顆粒球減少（症）（mild neutropenia（B-neutrofils decreased from 1.52 to 1.20））	12 日	4 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
MLD-55 群	1010	39 男性	白人 75 kg	不明	不完全瘻孔（drainage and opening of fistula）	54 日	2 日	関連なし	重度	あり

a： WHOART Ver.04/1998

（資料番号 5.3.7.1.2：Listing A.2 より作成）

付表 2.7.4.7-3 中止に至った有害事象一覧：99012 試験（2/2）

投与群	症例番号	年齢 性別	人種 体重	投与期間	有害事象名 [b]（医師記載名）	発現時期	持続期間	因果関係	重症度	SAE の有無
MLD-55 群	1012	42 男性	白人 73 kg	10 日	傾眠（lethargy）	9 日	6 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
MLD-55 群	1025	58 女性	白人 60 kg	3 日	頭痛（headsches）	2 日	3 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
					傾眠（lethargy）	2 日	3 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
					下痢（diarrhoea）	2 日	3 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
MLD-55 群	1098	29 女性	白人 51 kg	16 日	発疹（generalized skin rash）	16 日	58 日	関連あるかもしれない	重度	なし
MLD-55 群	1275	51 男性	白人 91 kg	27 日	不安（worsening of social anxiety）	21 日	不明	関連なし	重度	なし
MLD-55 群	1345	25 女性	白人 61 kg	1 日	錯乱（confusion）	1 日	45 分	多分関連あり	軽度	なし
					浮動性めまい（dizziness）	1 日	1 時間 30 分	多分関連あり	中等度	なし
					離人症（derealization）	1 日	12 時間	多分関連あり	重度	なし
					嘔吐（vomiting）	1 日	12 時間	多分関連あり	重度	なし
					悪心（nausea）	1 日	12 時間	多分関連あり	重度	なし
MLD-55 群	1334	54 女性	白人 67 kg	5 日	嘔吐（vommiting）	4 日	5 日	多分関連あり	中等度	なし
					悪心（nausea）	4 日	5 日	多分関連あり	中等度	なし
MLD-55 群	1397	54 男性	白人 103 kg	20 日	インポテンス（impotence）	1 日	22 日	多分関連あり	中等度	なし

a： WHOART Ver.04/1998

（資料番号 5.3.7.1.2：Listing A.2 より作成）

付表 2.7.4.7-4 中止に至った有害事象一覧：99270 試験（1/7）

投与群	症例番号	年齢 性別	人種 体重	投与期間	有害事象名[a]（医師記載名）	発現時期	持続期間	因果関係	重症度	SAE の有無
プラセボ群	6678	22 女性	白人 53 kg	43 日	不安（worsening of anxiety）	28 日	27 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
プラセボ群	6295	54 男性	白人 80 kg	148 日	不安（panic attack）	147 日	1 日	関連なし	中等度	なし
					神経症（agoraphobia）	147 日	不明	関連なし	軽度	なし
プラセボ群	6294	24 女性	白人 75 kg	不明	口内乾燥（mouth drynes）	1 日	不明	多分関連あり	軽度	なし
					不安（panick attack）	9 日	不明	多分関連あり	中等度	なし
					悪心（nausea）	9 日	不明	多分関連あり	重度	なし
					排尿頻回（pollakisuri）	9 日	2 日	多分関連あり	中等度	なし
プラセボ群	6420	34 男性	白人 79 kg	不明	自殺企図（suiside gun shot wound）	46 日	1 日	関連なし	重度	あり
					死亡（death）	46 日	1 日	関連なし	重度	あり
プラセボ群	6333	25 女性	白人 64 kg	173 日	予定外妊娠（pregnancy test positive）	174 日	不明	関連なし	重度	なし
プラセボ群	6749	26 女性	白人 53 kg	30 日	うつ病（moderate depression）	28 日	24 日	関連あるかもしれない	中等度	あり
プラセボ群	6019	50 女性	白人 63 kg	115 日	鼓腸放屁（abdominal bloating）	91 日	42 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
プラセボ群	6058	53 女性	白人 122 kg	42 日	自殺企図（suicidal thoughts）	33 日	不明	関連あるかもしれない	中等度	なし
プラセボ群	6648	40 男性	白人 95 kg	71 日	傾眠（lethargy）	45 日	不明	関連あるかもしれない	中等度	なし
プラセボ群	6750	42 男性	白人 69 kg	72 日	不眠（症）（insomnia）	1 日	93 日	多分関連あり	中等度	なし
プラセボ群	6804	36 女性	白人 69 kg	61 日	神経過敏（症）（irritability）	54 日	10 日	関連あるかもしれない	重度	なし
					頭痛（headache）	55 日	9 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
					疲労（tiredness）	55 日	9 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
MLD-55 5 mg 群	6297	49 女性	白人 59 kg	39 日	不随意筋収縮（left periorbital myocloni）	12 日	28 日	多分関連あり	中等度	なし
					悪心（nausea）	12 日	28 日	多分関連あり	中等度	なし
MLD-55 5 mg 群	6213	49 男性	白人 75 kg	69 日	うつ病（depression）	42 日	不明	関連なし	重度	なし
MLD-55 5 mg 群	6831	20 女性	白人 51 kg	24 日	予定外妊娠（pregnancy）	20 日	不明	関連なし	重度	なし
MLD-55 5 mg 群	6826	26 男性	白人 59 kg	不明	不安（inscreased anxiety）	32 日	不明	関連あるかもしれない	中等度	なし
					不眠（症）（insomnia）	32 日	116 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
MLD-55 5 mg 群	6934	57 男性	白人 71 kg	127 日	狭心症（angina）	120 日	不明	関連あるかもしれない	軽度	なし
MLD-55 5 mg 群	6960	46 男性	白人 75 kg	13 日	疲労（tiredness）	11 日	8 日	関連あるかもしれない	中等度	なし

a： WHOART Ver.04/1998

（資料番号 5.3.7.1.3：Listing II.2 より作成）

付表 2.7.4.7-4 中止に至った有害事象一覧：99270 試験（2/7）

投与群	症例番号	年齢性別	人種体重	投与期間	有害事象名[a]（医師記載名）	発現時期	持続期間	因果関係	重症度	SAE の有無
MLD-55 5 mg 群	6975	25 男性	白人 69 kg	63 日	頭痛（headaches）	48 日	25 日	関連あるかもしれない	重度	なし
MLD-55 5 mg 群	6922	43 女性	白人 52 kg	59 日	感染（worse knee infection）	32 日	不明	関連なし	中等度	あり
MLD-55 10 mg 群	6272	43 女性	白人 61 kg	52 日	口内乾燥（dry mouth）	2 日	66 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
					傾眠（sleepiness）	6 日	62 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
					体重減少（weight loss）	17 日	32 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
MLD-55 10 mg 群	6278	50 男性	白人 75 kg	20 日	射精不能（late ejaculation）	2 日	不明	関連あるかもしれない	中等度	なし
					夜間頻尿（frequent, nostunal voiding）	2 日	41 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
					下痢（diarre）	9 日	34 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
MLD-55 10 mg 群	6391	23 女性	白人 66 kg	169 日	リビドー減退（loss of libido）	148 日	不明	多分関連あり	中等度	なし
MLD-55 10 mg 群	6316	30 男性	白人 79 kg	3 日	頭痛（headache）	2 日	5 日	多分関連あり	中等度	なし
					悪心（nausea）	2 日	4 日	多分関連あり	中等度	なし
MLD-55 10 mg 群	6177	35 男性	白人 72 kg	138 日	うつ病（depression）	128 日	不明	関連なし	中等度	なし
MLD-55 10 mg 群	6730	29 女性	白人 70 kg	101 日	攻撃的反応（worsening of mood）	85 日	不明	関連なし	中等度	なし
					自殺企図（suicide attempt）	101 日	1 日	関連あるかもしれない	重度	あり
MLD-55 10 mg 群	6707	25 女性	白人 52 kg	不明	悪心（nausea）	113 日	不明	関連あるかもしれない	軽度	なし
MLD-55 10 mg 群	6850	40 男性	白人 80 kg	47 日	射精障害（ejaculation disorder）	22 日	61 日	多分関連あり	中等度	なし
MLD-55 10 mg 群	7042	44 女性	白人 71 kg	不明	うつ病（depression）	157 日	不明	関連なし	中等度	なし
MLD-55 10 mg 群	7359	29 女性	白人 68 kg	42 日	悪心（nausea）	2 日	42 日	多分関連あり	中等度	なし
MLD-55 10 mg 群	7300	52 男性	白人 75 kg	21 日	浮動性めまい（dizziness）	1 日	21 日	多分関連あり	軽度	なし
					不眠（症）（insomnia）	2 日	20 日	多分関連あり	中等度	なし
MLD-55 10 mg 群	7383	32 女性	白人 70 kg	129 日	疲労（tiredness）	0 日	148 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
					うつ病（depression）	125 日	34 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
					鼻炎（common cold）	129 日	14 日	関連なし	軽度	なし
MLD-55 10 mg 群	7386	47 女性	白人 58 kg	14 日	傾眠（somnolence）	8 日	8 日	多分関連あり	中等度	なし
MLD-55 10 mg 群	6012	36 女性	白人 54 kg	1 日	アナフィラキシー様反応（anaphylactic reaction to stude drug）	1 日	4 時間 30 分	多分関連あり	中等度	なし

a： WHOART Ver.04/1998

（資料番号 5.3.7.1.3：Listing II.2 より作成）

付表 2.7.4.7-4 中止に至った有害事象一覧：99270 試験（3/7）

投与群	症例番号	年齢性別	人種体重	投与期間	有害事象名[a]（医師記載名）	発現時期	持続期間	因果関係	重症度	SAE の有無
MLD-55 10 mg 群	6889	47 男性	アジア人 71 kg	56 日	傾眠（daytime somnolence）	33 日	42 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
MLD-55 10 mg 群	6038	47 女性	白人 84 kg	38 日	うつ病（depressed mood）	42 日	4 日	関連あるかもしれない	重度	なし
MLD-55 10 mg 群	6367	32 男性	白人 90 kg	15 日	疲労（tiredness）	14 日	7 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
					心悸亢進（palpitations）	16 日	5 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
MLD-55 20 mg 群	6545	18 女性	白人 75 kg	27 日	神経症（worsening of obsessive compulsive symptoms）	15 日	不明	多分関連あり	重度	なし
					自殺企図（tentamen suicidil）	26 日	1 時間	多分関連あり	軽度	あり
MLD-55 20 mg 群	6207	41 女性	白人 57 kg	26 日	無オルガニスム症（anorgasm）	11 日	23 日	多分関連あり	重度	なし
MLD-55 20 mg 群	6172	45 女性	白人 58 kg	37 日	口内乾燥（dry mouth）	8 日	34 日	多分関連あり	中等度	なし
					激越（restlessness）	11 日	1 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
					リビドー減退（reduced libido）	12 日	30 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
MLD-55 20 mg 群	6231	52 男性	白人 88 kg	43 日	口内乾燥（dry mouth）	1 日	55 日	多分関連あり	中等度	なし
					リビドー減退（low libido）	15 日	41 日	多分関連あり	中等度	なし
					射精不能（retarded ejaculation）	16 日	40 日	多分関連あり	中等度	なし
MLD-55 20 mg 群	6817	50 男性	白人 89 kg	72 日	浮動性めまい（withdrawal symptoms: dizziness when turning his head）	79 日	不明	関連あるかもしれない	中等度	なし
MLD-55 20 mg 群	6237	48 男性	白人 65 kg	94 日	あくび（yawning）	1 日	101 日	多分関連あり	軽度	なし
					疲労（tired）	1 日	101 日	多分関連あり	軽度	なし
MLD-55 20 mg 群	6907	31 女性	白人 52 kg	3 日	浮動性めまい（dizzing）	0 日	4 日	多分関連あり	中等度	なし
					下痢（diarrhea）	0 日	4 日	多分関連あり	軽度	なし
					腹痛（stomac spasms）	0 日	5 日	多分関連あり	重度	なし
					悪心（nausea）	0 日	5 日	多分関連あり	重度	なし
					低体温（low temperatures (35 C)）	0 日	4 日	多分関連あり	中等度	なし
					悪寒（chills）	0 日	4 日	多分関連あり	中等度	なし
MLD-55 20 mg 群	6210	34 男性	白人 56 kg	不明	神経過敏（症）（nervousness）	4 日	4 日	多分関連あり	中等度	なし

a： WHOART Ver.04/1998

（資料番号 5.3.7.1.3：Listing II.2 より作成）

付表 2.7.4.7-4 中止に至った有害事象一覧：99270 試験（4/7）

投与群	症例番号	年齢性別	人種体重	投与期間	有害事象名[a]（医師記載名）	発現時期	持続期間	因果関係	重症度	SAE の有無
MLD-55 20 mg 群	7307	43 女性	白人 62 kg	170 日	回転性めまい（vertigo (=dizziness)）	172 日	12 日	多分関連あり	中等度	なし
MLD-55 20 mg 群	7360	21 女性	白人 56 kg	95 日	副鼻腔炎（sunuitis）	41 日	88 日	多分関連あり	中等度	なし
					湿疹（eczema/allergic）	90 日	25 日	多分関連あり	中等度	なし
					好酸球増多（症）（increase of eosinophils）	90 日	25 日	多分関連あり	中等度	なし
MLD-55 20 mg 群	7321	45 男性	白人 78 kg	136 日	疲労（tiredness）	114 日	32 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
MLD-55 20 mg 群	7388	33 男性	白人 76 kg	56 日	聴力低下（inpaired hearing of left ear）	49 日	不明	関連なし	中等度	なし
MLD-55 20 mg 群	6931	60 女性	白人 55 kg	1 日	疲労（heavy leg）	0 日	2 日	多分関連あり	重度	なし
					浮動性めまい（dizziness）	1 日	16 時間	多分関連あり	軽度	なし
					食欲不振（reduced appetite）	1 日	3 日	多分関連あり	中等度	なし
					不安（panic attack）	1 日	4 時間 45 分	関連あるかもしれない	重度	なし
					悪心（nausea）	1 日	2 日	多分関連あり	軽度	なし
MLD-55 20 mg 群	6063	37 女性	白人 59 kg	1 日	アレルギー反応（hypersensitivity reaction to study medication）	0 日	5 日	多分関連あり	中等度	なし
MLD-55 20 mg 群	6083	56 男性	白人 105 kg	1 日	嘔吐（vomiting）	2 日	1 日	多分関連あり	中等度	なし
					心筋虚血（myocardial ischaemia）	4 日	1 時間	関連あるかもしれない	中等度	あり
MLD-55 20 mg 群	6645	41 女性	白人 58 kg	2 日	麻痺（left facial paralysis）	2 日	不明	関連あるかもしれない	重度	あり
MLD-55 20 mg 群	6855	41 男性	白人 98 kg	2 日	離人症（detached vague feekings）	1 日	不明	関連なし	軽度	なし
MLD-55 20 mg 群	6866	33 女性	白人 64 kg	1 日	浮動性めまい（lightheadedness）	0 日	2 日	多分関連あり	重度	なし
					頭痛（headache）	0 日	2 日	多分関連あり	重度	なし
					悪心（nausea）	0 日	2 日	多分関連あり	重度	なし
MLD-55 20 mg 群	7070	35 男性	白人 74 kg	5 日	集中力障害（lack of concentration）	1 日	不明	関連あるかもしれない	軽度	なし
MLD-55 20 mg 群	6941	60 男性	白人 74 kg	14 日	インポテンス（impotence）	8 日	10 日	多分関連あり	軽度	なし

a： WHOART Ver.04/1998

（資料番号 5.3.7.1.3：Listing II.2 より作成）

付表 2.7.4.7-4 中止に至った有害事象一覧：99270 試験（5/7）

投与群	症例番号	年齢性別	人種体重	投与期間	有害事象名[a]（医師記載名）	発現時期	持続期間	因果関係	重症度	SAE の有無
MLD-55 20 mg 群	6408	35 女性	白人 54 kg	197 日	斑状丘疹性皮疹（hospitalisation due to macular rash）	200 日	不明	関連なし	重度	あり
					発熱（hospitalisation due to fever 38 gradescelsius）	200 日	不明	多分関連あり	中等度	あり
MLD-55 20 mg 群	6340	32 女性	白人 57 kg	1 日	不安（panic anxiety）	1 日	32 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
					うつ病（depression）	1 日	32 日	多分関連あり	中等度	なし
PAR 群	6814	33 女性	白人 57 kg	1 日	浮動性めまい（dizzyness）	1 日	3 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
					腹痛（stomach pain）	1 日	13 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
					悪心（nausea）	1 日	13 日	関連あるかもしれない	重度	なし
PAR 群	6173	46 男性	白人 79 kg	127 日	うつ病（depression）	129 日	14 日	関連なし	中等度	なし
PAR 群	6274	63 男性	白人 80 kg	11 日	傾眠（sedation）	2 日	10 日	多分関連あり	中等度	なし
PAR 群	6387	61 男性	白人 82 kg	12 日	集中力障害（lack of concentration）	8 日	22 日	関連あるかもしれない	重度	なし
PAR 群	6242	49 男性	白人 85 kg	175 日	浮動性めまい（dizziness）	177 日	不明	多分関連あり	中等度	なし
PAR 群	6184	45 男性	白人 72 kg	4 日	頻脈（tachycardia）	3 日	3 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
PAR 群	6248	44 男性	白人 107 kg	27 日	射精不能（protracted ejaculation）	12 日	31 日	多分関連あり	中等度	なし
PAR 群	6178	45 女性	白人 69 kg	55 日	悪心（nausea）	2 日	64 日	多分関連あり	中等度	なし
PAR 群	6260	27 男性	白人 75 kg	30 日	疲労（tired）	2 日	4 日	多分関連あり	軽度	なし
					緊張亢進（tension in the jaws）	3 日	3 日	関連なし	軽度	なし
					振戦（tremor）	3 日	4 日	多分関連あり	軽度	なし
					便秘（constipation）	3 日	3 日	多分関連あり	軽度	なし
					インフルエンザ様症候群（influenza symptom）	3 日	4 日	多分関連あり	軽度	なし
					リビドー減退（reduced libido）	5 日	32 日	多分関連あり	軽度	なし
					疲労（tired）	8 日	29 日	多分関連あり	軽度	なし
					浮動性めまい（dizzyness）	37 日	不明	多分関連あり	中等度	なし

a： WHOART Ver.04/1998

（資料番号 5.3.7.1.3：Listing II.2 より作成）

付表 2.7.4.7-4　中止に至った有害事象一覧：99270 試験（6/7）

投与群	症例番号	年齢性別	人種体重	投与期間	有害事象名[a]（医師記載名）	発現時期	持続期間	因果関係	重症度	SAE の有無
PAR 群	6265	45 女性	白人 60 kg	4 日	疲労（tirednes）	1 日	15 日	多分関連あり	重度	なし
PAR 群	6445	39 女性	白人 59 kg	5 日	多汗（sweating）	1 日	6 日	多分関連あり	軽度	なし
					消化不良（dyspepsia）	1 日	6 日	多分関連あり	中等度	なし
					悪心（nausea）	1 日	6 日	多分関連あり	中等度	なし
PAR 群	7001	26 女性	白人 52 kg	8 日	咽頭部緊張（dyscomfort in throat（pressure））	1 日	9 日	多分関連あり	中等度	なし
PAR 群	6714	35 女性	白人 66 kg	6 日	回転性めまい（vertigo sensation）	1 日	8 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
					悪心（nausea）	1 日	8 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
					疲労（tiredness）	1 日	8 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
PAR 群	7390	22 女性	白人 55 kg	166 日	浮動性めまい（dizziness）	12 日	8 日	多分関連あり	軽度	なし
					浮動性めまい（dizziness）	167 日	3 日	多分関連あり	重度	なし
PAR 群	7324	58 女性	白人 60 kg	3 日	悪心（nausea）	1 日	4 日	多分関連あり	中等度	なし
					多汗（sweating）	2 日	3 日	多分関連あり	軽度	なし
					頭痛（headache）	2 日	3 日	多分関連あり	中等度	なし
					不眠（症）（insomnia）	2 日	3 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
PAR 群	7380	52 男性	白人 76 kg	10 日	顆粒球減少（症）（mild neutropenia（neutrophils 1.52））	2 日	16 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
					鼻炎（common cold）	12 日	11 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
PAR 群	7395	22 女性	白人 52 kg	56 日	頭痛（headache）	48 日	12 時間	多分関連あり	中等度	なし
					悪心（nausea）	48 日	12 時間	多分関連あり	軽度	なし
PAR 群	6029	29 男性	白人 76 kg	28 日	傾眠（somnolence（feeling sleepy all the time））	10 日	22 日	多分関連あり	中等度	なし
PAR 群	6045	41 女性	白人 75 kg	4 日	悪心（nausea）	2 日	4 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
PAR 群	6827	34 男性	白人 85 kg	23 日	疲労（tiredness）	1 日	27 日	多分関連あり	重度	なし
PAR 群	6664	65 男性	白人 82 kg	11 日	不安（increased anxiety）	8 日	8 日	多分関連あり	中等度	なし
					うつ病（depression）	8 日	8 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
					多汗（night sweats）	9 日	8 日	多分関連あり	中等度	なし
					眼窩周囲浮腫（puffy eyes）	12 日	5 日	関連あるかもしれない	軽度	なし

a： WHOART Ver.04/1998

（資料番号 5.3.7.1.3：Listing II.2 より作成）

付表 2.7.4.7-4　中止に至った有害事象一覧：99270 試験（7/7）

投与群	症例番号	年齢 性別	人種 体重	投与期間	有害事象名[a]（医師記載名）	発現時期	持続期間	因果関係	重症度	SAE の有無
PAR 群	6873	28 男性	その他 80 kg	55 日	湿疹（eczema under arms ）	11 日	不明	関連あるかもしれない	中等度	なし
PAR 群	6979	36 男性	白人 66 kg	12 日	浮動性めまい（dizziness）	8 日	5 日	多分関連あり	軽度	なし
					浮動性めまい（lightheaded）	8 日	5 日	多分関連あり	軽度	なし
PAR 群	6938	47 女性	白人 69 kg	71 日	傾眠（lethargy）	31 日	不明	多分関連あり	中等度	なし
PAR 群	6945	30 女性	白人 53 kg	4 日	回転性めまい（vertigo）	0 日	不明	関連なし	軽度	なし
					中耳炎（otitis media-non）	0 日	不明	関連なし	軽度	なし

a： WHOART Ver.04/1998

（資料番号 5.3.7.1.3：Listing II.2 より作成）

付表 2.7.4.7-5 中止に至った有害事象一覧：99269 試験（1/6）

投与群	症例番号	年齢 性別	人種 体重	投与期間[a]	有害事象名[b]（医師記載名）	発現時期[c]	持続期間	因果関係	重症度	SAE の有無
非盲検治療期	S1583	58 女性	白人 77 kg	14 日	神経過敏（症）（nervosity）	0 日	16 日	多分関連あり	軽度	なし
					悪心（nausea）	0 日	15 日	多分関連あり	中等度	なし
非盲検治療期	S1686	29 女性	白人 68 kg	27 日	下痢（diarrhea）	0 日	33 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
非盲検治療期	S1314	32 女性	白人 114 kg	24 日	便秘（constipation）	17 日	10 日	多分関連あり	中等度	なし
非盲検治療期	S1317	31 女性	白人 76 kg	61 日	疲労（fatigue）	8 日	74 日	多分関連あり	軽度	なし
					不眠（症）（insomnia）	14 日	68 日	多分関連あり	軽度	なし
非盲検治療期	S1567	63 男性	白人 86 kg	15 日	インポテンス（erectile dysfunction）	10 日	13 日	多分関連あり	重度	なし
					リビドー減退（loss of libido）	10 日	13 日	多分関連あり	重度	なし
非盲検治療期	S1569	56 男性	白人 74 kg	40 日	集中力障害（decreased concentration（forgetfulness））	16 日	41 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
非盲検治療期	S1572	40 女性	白人 80 kg	26 日	疲労（fatigue）	9 日	23 日	多分関連あり	中等度	なし
非盲検治療期	S1377	31 男性	白人 75 kg	10 日	悪心（nausea）	1 日	13 日	多分関連あり	重度	なし
非盲検治療期	S1378	41 女性	白人 51 kg	9 日	不安（panic attacks（worsening of））	9 日	3 日	多分関連あり	重度	なし
非盲検治療期	S1613	46 男性	黒人 88 kg	71 日	多汗（worsening of sudation）	28 日	66 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
非盲検治療期	S1672	30 男性	白人 74 kg	86 日	片頭痛（migraine）	85 日	25 分	関連あるかもしれない	中等度	なし
非盲検治療期	S1721	57 女性	白人 54 kg	31 日	悪心（nausea）	3 日	31 日	多分関連あり	軽度	なし
非盲検治療期	S1403	54 女性	白人 58 kg	26 日	紫斑（病）（bruising on legs and right arm（spontaneous））	18 日	10 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
非盲検治療期	S1509	35 女性	白人 83 kg	86 日	不安（panic attacks（less frequent, but last more longer））	64 日	25 日	関連あるかもしれない	中等度	なし

a： 非盲検治療期の投与開始からの投与期間、

b： WHOART Ver.04/1998、

c： 非盲検治療期の投与開始から発現までの日数

（資料番号 5.3.7.1.4：Listing A.2 より作成）

付表 2.7.4.7-5 中止に至った有害事象一覧：99269 試験（2/6）

投与群	症例番号	年齢 性別	人種 体重	投与期間 [a]	有害事象名 [b]（医師記載名）	発現時期 [c]	持続期間	因果関係	重症度	SAE の有無
非盲検治療期	S1559	51 女性	白人 72 kg	3 日	血管障害（lymphatic circulation disturbance at occipital region）	2 日	4 日	多分関連あり	中等度	なし
非盲検治療期	S1087	46 女性	白人 61 kg	3 日	浮腫（edemas（ankles, legs; fingers, face））	2 日	8 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
					腹痛（pain in lower abdomen during examination）	8 日	不明	関連あるかもしれない	軽度	なし
非盲検治療期	S1299	46 男性	白人 60 kg	5 日	頭痛（headache）	2 日	6 日	多分関連あり	中等度	なし
					耳鳴（tinnitus exacerbation）	2 日	6 日	多分関連あり	中等度	なし
					腹痛（stomach pain）	2 日	6 日	多分関連あり	軽度	なし
非盲検治療期	S1506	48 女性	白人 83 kg	3 日	精神病（acute psychosis）	3 日	7 時間	関連あるかもしれない	重度	あり
非盲検治療期	S1507	41 女性	白人 60 kg	8 日	浮動性めまい（dizzyness）	2 日	6 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
					疲労（lassitude）	2 日	6 日	関連あるかもしれない	重度	なし
非盲検治療期	S1508	30 女性	白人 77 kg	2 日	頭痛（headache）	0 日	3 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
					嘔吐（vomiting）	0 日	3 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
					悪心（nausea）	0 日	3 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
非盲検治療期	S1653	41 女性	白人 62 kg	2 日	回転性めまい（vertigo）	0 日	5 時間	関連あるかもしれない	中等度	なし
					疲労（tired）	0 日	5 時間	関連あるかもしれない	中等度	なし
非盲検治療期	S1646	77 女性	白人 64 kg	2 日	回転性めまい（vertigo）	3 日	12 日	多分関連あり	中等度	なし
					悪心（nausea）	3 日	12 日	多分関連あり	中等度	なし
					事故による外傷（contusio）	4 日	7 時間	多分関連あり	中等度	なし
非盲検治療期	S1629	22 女性	白人 50 kg	3 日	浮動性めまい（dizziness）	2 日	3 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
					食欲不振（appetite lost）	2 日	6 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
					嘔吐（vomiting）	2 日	3 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
					視力異常（blurred vision）	2 日	2 時間	関連あるかもしれない	中等度	なし
					悪寒（chills, unusual sensitivity of the skin）	2 日	3 日	関連あるかもしれない	中等度	なし

a：非盲検治療期の投与開始からの投与期間、

b：WHOART Ver.04/1998、

c：非盲検治療期の投与開始から発現までの日数

（資料番号 5.3.7.1.4：Listing A.2 より作成）

付表 2.7.4.7-5 中止に至った有害事象一覧：99269 試験（3/6）

投与群	症例番号	年齢性別	人種体重	投与期間[a]	有害事象名[b]（医師記載名）	発現時期[c]	持続期間	因果関係	重症度	SAE の有無
非盲検治療期	S1630	25 女性	白人 55 kg	53 日	事故による外傷（accidental injury. In a contusive state of mind limbed scaffoldings to 6. th）	54 日	87 日	関連あるかもしれない	重度	あり
					幻覚（hallunisation）	55 日	不明	関連あるかもしれない	重度	なし
					不眠（症）（insomnia）	55 日	不明	関連なし	中等度	なし
非盲検治療期	S1499	48 男性	白人 90 kg	不明	死亡（death）	80 日	1 日	関連なし	重度	あり
非盲検治療期	S1555	46 男性	白人 84 kg	61 日	不安（anxiety）	42 日	7 日	多分関連あり	重度	なし
非盲検治療期	S1222	46 男性	白人 85 kg	18 日	疲労（tiredness）	15 日	7 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
非盲検治療期	S1224	36 女性	白人 66 kg	58 日	浮動性めまい（dizzeness）	33 日	38 日	多分関連あり	中等度	なし
					両下腿痙直（calf cramps）	33 日	34 日	多分関連あり	軽度	なし
非盲検治療期	S1465	59 男性	白人 76 kg	63 日	頭痛（headache）	57 日	不明	関連なし	中等度	なし
					悪心（nausea）	57 日	不明	関連なし	中等度	なし
					事故による外傷（commotio cerebri）	57 日	10 日	関連なし	中等度	なし
非盲検治療期	S1255	34 男性	白人 57 kg	62 日	インポテンス（penis erection disorder）	2 日	63 日	多分関連あり	軽度	なし
					射精不能（delayed ejaculation）	7 日	58 日	多分関連あり	中等度	なし
非盲検治療期	S1341	45 女性	白人 53 kg	23 日	傾眠（somnolence）	17 日	8 日	多分関連あり	中等度	なし
					無力症（asthenia）	17 日	8 日	多分関連あり	中等度	なし
非盲検治療期	S1321	25 女性	白人 61 kg	不明	予定外妊娠（grossesse（pregnancy））	29 日	不明	関連なし	重度	あり
非盲検治療期	S1482	36 男性	白人 84 kg	1 日	浮動性めまい（dizziness）	0 日	3 日	多分関連あり	重度	なし
					不安（panic attack）	0 日	5 日	関連あるかもしれない	重度	なし
					嘔吐（vomiting）	0 日	3 日	多分関連あり	重度	なし
非盲検治療期	S1484	46 女性	白人 73 kg	11 日	集中力障害（impaired concentration）	1 日	12 日	多分関連あり	軽度	なし
非盲検治療期	S1469	39 男性	白人 86 kg	29 日	頭痛（headaches）	15 日	14 日	多分関連あり	中等度	なし
非盲検治療期	S1573	31 女性	白人 51 kg	41 日	浮動性めまい（light headed）	34 日	22 日	多分関連あり	軽度	なし
					悪心（nausea）	35 日	12 日	多分関連あり	中等度	なし
非盲検治療期	S1575	68 男性	白人 79 kg	25 日	骨痛（tension neck and shoulders）	11 日	16 日	多分関連あり	中等度	なし

a：非盲検治療期の投与開始からの投与期間、

b：WHOART Ver.04/1998、

c：非盲検治療期の投与開始から発現までの日数

（資料番号 5.3.7.1.4：Listing A.2 より作成）

付表 2.7.4.7-5 中止に至った有害事象一覧：99269 試験（4/6）

投与群	症例番号	年齢 性別	人種 体重	投与期間[a]	有害事象名[b]（医師記載名）	発現時期[c]	持続期間	因果関係	重症度	SAE の有無
非盲検治療期	S1762	30 男性	白人 85 kg	56 日	傾眠（lethargy）	2 日	57 日	多分関連あり	軽度	なし
					不安（panic attacks）	40 日	不明	関連あるかもしれない	中等度	なし
非盲検治療期	S1765	53 男性	白人 72 kg	9 日	疲労（tiredness）	2 日	10 日	多分関連あり	重度	なし
非盲検治療期	S1462	35 男性	白人 不明	7 日	傾眠（drowsiness）	1 日	7 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
非盲検治療期	S1706	25 男性	白人 75 kg	88 日	躁病反応（hypomanic episode）	65 日	45 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
非盲検治療期	S1004	40 男性	白人 107 kg	17 日	リビドー減退（loss of libido）	8 日	12 日	多分関連あり	中等度	なし
非盲検治療期	S1532	54 男性	白人 64 kg	5 日	悪心（nausea）	1 日	6 日	多分関連あり	中等度	なし
非盲検治療期	S1638	47 男性	白人 94 kg	5 日	頭痛（headache）	1 日	6 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
					健忘（症）（forget fulness）	1 日	7 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
					下痢（diarrhea）	1 日	6 日	多分関連あり	軽度	なし
					悪心（nausea）	1 日	6 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
					神経過敏（症）（irritability）	2 日	6 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
非盲検治療期	S1121	39 女性	その他 76 kg	14 日	離人症（detatched feeling）	3 日	14 日	多分関連あり	重度	なし
非盲検治療期	S1122	27 女性	その他 52 kg	11 日	悪心（nausea）	-29 日	42 日	多分関連あり	軽度	なし
					傾眠（sedation）	1 日	12 日	多分関連あり	中等度	なし
非盲検治療期	S1127	48 女性	白人 59 kg	53 日	疲労（fatigue）	18 日	53 日	多分関連あり	中等度	なし
非盲検治療期	S1135	49 女性	白人 64 kg	20 日	頭痛（headache）	1 日	22 日	関連あるかもしれない	重度	なし
プラセボ群	1275	40 女性	白人 53 kg	166 日	うつ病（major depression）	165 日	不明	関連あるかもしれない	重度	あり
プラセボ群	1388	33 男性	白人 73 kg	126 日	うつ病（depressiv episode）	117 日	不明	関連あるかもしれない	中等度	なし
プラセボ群	1389	22 男性	白人 78 kg	92 日	頻脈（tachykardia）	84 日	4 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
					悪心（nausea）	84 日	4 日	多分関連あり	中等度	なし
					体重増加（increase of weight more then 7%）	84 日	9 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
プラセボ群	1020	50 男性	白人 86 kg	94 日	浮動性めまい（dizziness）	92 日	4 日	多分関連あり	中等度	なし
プラセボ群	1023	31 女性	白人 94 kg	101 日	多汗（(hands + feet) increased sweating）	86 日	18 日	関連なし	軽度	なし
					異常感覚（tingling sensation（hands + feet)）	86 日	18 日	関連なし	軽度	なし

a：非盲検治療期の投与開始からの投与期間、

b：WHOART Ver.04/1998、

c：非盲検治療期の投与開始から発現までの日数

（資料番号 5.3.7.1.4：Listing A.2 より作成）

付表 2.7.4.7-5 中止に至った有害事象一覧：99269 試験（5/6）

投与群	症例番号	年齢 性別	人種 体重	投与期間[a]	有害事象名[b]（医師記載名）	発現時期[c]	持続期間	因果関係	重症度	SAE の有無
プラセボ群	1201	43 男性	白人 82 kg	241 日	事故による外傷（dog bite in the lower lip）	241 日	11 日	関連なし	中等度	あり
プラセボ群	1067	59 女性	白人 68 kg	141 日	不眠（症）（insomnia）	129 日	不明	関連なし	軽度	なし
プラセボ群	1237	46 女性	白人 54 kg	91 日	浮動性めまい（giddiness）	84 日	9 日	多分関連あり	中等度	なし
					離人症（feeling unreal）	84 日	13 日	多分関連あり	軽度	なし
					心悸亢進（palpitations）	84 日	9 日	多分関連あり	中等度	なし
					悪心（nausea）	84 日	9 日	多分関連あり	中等度	なし
					多汗（sweating）	89 日	6 日	多分関連あり	中等度	なし
プラセボ群	1503	43 女性	白人 90 kg	93 日	浮動性めまい（dizziness）	88 日	7 日	多分関連あり	軽度	なし
					激越（agitation）	88 日	13 日	多分関連あり	中等度	なし
					不安（anxiety）	88 日	13 日	多分関連あり	中等度	なし
					離人症（feeling unreal）	88 日	不明	多分関連あり	軽度	なし
					魔夢（nightmares）	88 日	13 日	多分関連あり	中等度	なし
					疲労（fatigue）	88 日	13 日	多分関連あり	中等度	なし
					悪寒（chills）	88 日	不明	多分関連あり	中等度	なし
					集中力障害（trouble concentration）	88 日	7 日	多分関連あり	中等度	なし
プラセボ群	1442	25 女性	白人 50 kg	108 日	知覚不全（burning, numbness in upper extremities）	81 日	10 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
					攻撃的反応（sudden worsening of mood）	84 日	28 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
					感情不安定（bouts of crying and tearfullness）	84 日	29 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
					感情不安定（mood swings）	84 日	28 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
					神経過敏（症）（irritability）	84 日	28 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
					疲労（fatigue）	84 日	33 日	関連あるかもしれない	軽度	なし
					不安（anxiety）	102 日	10 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
					不安（panic attac）	108 日	4 時間	関連あるかもしれない	重度	なし
プラセボ群	1209	34 女性	白人 49 kg	130 日	予定外妊娠（pregnant）	107 日	不明	関連なし	重度	あり

a：非盲検治療期の投与開始からの投与期間、

b：WHOART Ver.04/1998、

c：非盲検治療期の投与開始から発現までの日数

（資料番号 5.3.7.1.4：Listing A.2 より作成）

付表 2.7.4.7-5 中止に至った有害事象一覧：99269 試験（6/6）

投与群	症例番号	年齢性別	人種体重	投与期間[a]	有害事象名[b]（医師記載名）	発現時期[c]	持続期間	因果関係	重症度	SAE の有無
プラセボ群	1316	32 男性	白人 71 kg	88 日	浮動性めまい（lightheaded）	85 日	14 日	関連あるかもしれない	重度	なし
プラセボ群	1182	19 男性	その他 62 kg	106 日	攻撃的反応（aggressive behaviour）	83 日	44 日	関連あるかもしれない	中等度	なし
MLD-55 群	1104	37 女性	白人 56 kg	141 日	不安（anxiety）	139 日	不明	多分関連あり	中等度	なし
MLD-55 群	1014	35 女性	白人 65 kg	139 日	リビドー減退（decreased libido）	68 日	128 日	多分関連あり	中等度	なし
MLD-55 群	1504	53 男性	白人 81 kg	194 日	リビドー減退（libido problems）	12 日	204 日	多分関連あり	軽度	なし
MLD-55 群	1255	56 女性	白人 85 kg	190 日	片頭痛（headache（migraine））	161 日	不明	関連あるかもしれない	中等度	なし
MLD-55 群	1322	23 男性	白人 75 kg	168 日	自殺企図（suicide attempt）	168 日	2 日	関連なし	重度	あり
MLD-55 群	1532	27 女性	白人 70 kg	112 日	痙攣（epileptic crisis）	111 日	20 分	関連なし	軽度	あり
MLD-55 群	1096	43 女性	白人 67 kg	230 日	予定外妊娠（pregnancy）	226 日	不明	関連なし	重度	あり
MLD-55 群	1184	38 男性	黒人 92 kg	240 日	躁病反応（drug induced hypomania）	235 日	不明	多分関連あり	中等度	あり

a：非盲検治療期の投与開始からの投与期間、
b：WHOART Ver.04/1998、
c：非盲検治療期の投与開始から発現までの日数
（資料番号 5.3.7.1.4：Listing A.2 より作成）

付表 2.7.4.7-6 臨床検査の要約統計量：MLD5511S31 試験（1/12）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
白血球数 (/μL)	プラセボ群	測定値	一次登録時	194	5950.0	1544.75	2700	5800.0	11000			
			2週時	195	5725.6	1508.18	2500	5500.0	11500			
			12週時	175	5761.7	1639.80	2500	5600.0	11400			
			終了時	196	5788.3	1641.45	2500	5600.0	11400			
		変化量[a]	2週時	193	-231.1	1500.37	-6000	-200.0	4200	p=0.069		p=0.014
			12週時	173	-209.2	1656.36	-6200	-100.0	8200	p=0.068		p=0.047
			終了時	194	-158.2	1656.53	-6200	-100.0	8200	p=0.129		p=0.097
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	198	5867.7	1706.56	2600	5600.0	11900			
			2週時	189	5794.7	1827.30	2200	5400.0	11600			
			12週時	177	5833.9	1742.51	2600	5500.0	11900			
			終了時	198	5862.6	1733.73	2600	5550.0	11900			
		変化量[a]	2週時	189	-51.3	1339.09	-3300	0.0	4800	p=0.346	p=0.457	
			12週時	177	-6.2	1290.27	-2700	-100.0	3600	p=0.572	p=0.357	
			終了時	198	-5.1	1291.86	-2700	-100.0	3600	p=0.564	p=0.489	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	193	5975.1	1660.38	2800	5800.0	13000			
			2週時	188	6184.0	1935.36	2700	5800.0	16100			
			12週時	171	5943.3	1572.71	2600	5800.0	15200			
			終了時	193	5976.7	1610.29	2600	5800.0	15200			
		変化量[a]	2週時	188	194.7	1376.69	-2800	150.0	5600	p=0.116	p=0.015	
			12週時	171	15.8	1228.36	-4700	100.0	2900	p=0.368	p=0.047	
			終了時	193	1.6	1259.40	-4700	100.0	2900	p=0.475	p=0.092	
赤血球数 (×10000/μL)	プラセボ群	測定値	一次登録時	194	450.0	42.94	331	448.5	559			
			2週時	195	445.8	42.00	329	449.0	551			
			12週時	175	450.3	43.89	345	447.0	585			
			終了時	196	450.9	43.16	345	450.5	585			
		変化量[a]	2週時	193	-4.6	21.00	-59	-6.0	42	p=0.006		p=0.162
			12週時	173	0.5	22.51	-65	2.0	73	p=0.730		p=0.178
			終了時	194	0.7	22.40	-65	2.5	73	p=0.573		p=0.144
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	198	449.9	43.40	351	448.0	590			
			2週時	189	444.7	43.48	353	444.0	563			
			12週時	177	443.8	42.65	350	446.0	566			
			終了時	198	443.2	42.16	350	444.5	566			
		変化量[a]	2週時	189	-5.4	22.51	-73	-6.0	68	p=0.001	p=0.654	
			12週時	177	-7.1	23.46	-71	-7.0	50	p<0.001	p=0.003	
			終了時	198	-6.7	23.29	-71	-7.0	50	p<0.001	p=0.002	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	193	447.8	48.92	333	446.0	631			
			2週時	188	447.0	50.04	336	441.5	582			
			12週時	171	445.0	49.54	312	443.0	591			
			終了時	193	445.3	49.49	312	441.0	591			
		変化量[a]	2週時	188	-1.4	22.52	-74	-1.0	49	p=0.501	p=0.144	
			12週時	171	-2.8	21.79	-58	-3.0	57	p=0.095	p=0.157	
			終了時	193	-2.5	21.81	-58	-3.0	57	p=0.108	p=0.119	

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-38）

付表 2.7.4.7-6 臨床検査の要約統計量：MLD5511S31 試験（2/12）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
ヘモグロビン (g/dL)	プラセボ群	測定値	一次登録時	194	13.78	1.556	8.6	13.80	17.5			
			2週時	195	13.64	1.499	9.1	13.70	16.7			
			12週時	175	13.72	1.625	8.4	13.60	18.7			
			終了時	196	13.76	1.584	8.4	13.60	18.7			
		変化量[a]	2週時	193	-0.15	0.646	-1.9	-0.10	1.3	p=0.003		p=0.048
			12週時	173	-0.04	0.724	-1.8	0.00	2.3	p=0.487		p=0.913
			終了時	194	-0.03	0.709	-1.8	0.00	2.3	p=0.660		p=0.689
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	198	13.81	1.547	8.3	13.85	18.0			
			2週時	189	13.68	1.579	7.8	13.60	17.6			
			12週時	177	13.61	1.535	8.4	13.60	17.6			
			終了時	198	13.58	1.511	8.4	13.60	17.6			
		変化量[a]	2週時	189	-0.15	0.693	-1.9	-0.20	2.0	p=0.003	p=0.905	
			12週時	177	-0.25	0.798	-3.2	-0.30	2.0	p<0.001	p=0.011	
			終了時	198	-0.23	0.790	-3.2	-0.30	2.0	p<0.001	p=0.006	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	193	13.90	1.578	8.5	13.90	18.8			
			2週時	188	13.91	1.593	8.8	13.75	17.4			
			12週時	171	13.83	1.650	8.3	13.70	17.8			
			終了時	193	13.84	1.641	8.3	13.70	17.8			
		変化量[a]	2週時	188	-0.02	0.713	-1.7	0.00	1.6	p=0.954	p=0.045	
			12週時	171	-0.06	0.724	-2.7	0.00	1.6	p=0.378	p=0.875	
			終了時	193	-0.07	0.718	-2.7	-0.10	1.6	p=0.299	p=0.641	
ヘマトクリット (%)	プラセボ群	測定値	一次登録時	194	41.19	4.350	28.9	41.05	53.0			
			2週時	195	40.71	4.164	30.1	40.50	49.6			
			12週時	175	40.92	4.514	27.7	40.30	56.5			
			終了時	196	41.05	4.425	27.7	40.45	56.5			
		変化量[a]	2週時	193	-0.50	1.963	-5.4	-0.50	3.9	p=0.002		p=0.095
			12週時	173	-0.17	2.141	-6.3	-0.10	8.9	p=0.317		p=0.571
			終了時	194	-0.15	2.130	-6.3	0.00	8.9	p=0.433		p=0.431
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	198	41.22	4.263	26.6	41.10	52.6			
			2週時	189	40.80	4.399	25.3	40.30	50.9			
			12週時	177	40.56	4.268	27.7	40.50	51.9			
			終了時	198	40.49	4.206	27.7	40.35	51.9			
		変化量[a]	2週時	189	-0.46	2.083	-6.0	-0.50	6.6	p=0.002	p=0.966	
			12週時	177	-0.77	2.332	-9.3	-0.70	5.3	p<0.001	p=0.017	
			終了時	198	-0.73	2.308	-9.3	-0.75	5.3	p<0.001	p=0.011	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	193	41.45	4.473	27.7	41.20	57.0			
			2週時	188	41.38	4.521	28.4	40.80	52.4			
			12週時	171	41.14	4.662	26.4	41.00	53.4			
			終了時	193	41.15	4.637	26.4	40.90	53.4			
		変化量[a]	2週時	188	-0.13	2.121	-6.0	-0.30	4.4	p=0.475	p=0.097	
			12週時	171	-0.31	2.020	-6.9	-0.30	5.1	p=0.048	p=0.543	
			終了時	193	-0.30	2.015	-6.9	-0.30	5.1	p=0.041	p=0.392	

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-38）

付表 2.7.4.7-6 臨床検査の要約統計量：MLD5511S31 試験（3/12）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
血小板数 (×10000/μL)	プラセボ群	測定値	一次登録時	192	23.57	5.376	12.6	23.10	39.8			
			2週時	193	23.50	5.376	12.6	23.00	40.7			
			12週時	173	23.38	5.164	12.9	23.20	41.1			
			終了時	194	23.39	5.151	12.9	23.20	41.1			
		変化量[a]	2週時	191	-0.07	2.536	-10.3	0.00	7.0	p=0.871		p=0.674
			12週時	171	-0.22	2.693	-8.8	-0.20	6.9	p=0.373		p=0.113
			終了時	192	-0.22	2.656	-8.8	-0.10	6.9	p=0.374		p=0.153
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	194	23.06	4.899	13.4	22.35	42.0			
			2週時	187	23.31	5.058	13.3	22.70	50.8			
			12週時	175	23.58	4.858	13.0	23.30	43.3			
			終了時	198	23.47	5.222	12.9	23.10	50.8			
		変化量[a]	2週時	184	0.09	2.687	-8.4	0.05	10.2	p=0.826	p=0.763	
			12週時	171	0.35	3.340	-8.4	0.40	15.9	p=0.176	p=0.106	
			終了時	194	0.45	3.332	-8.4	0.40	15.9	p=0.074	p=0.056	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	193	23.88	5.726	13.9	23.30	50.7			
			2週時	188	23.74	5.502	13.7	23.15	45.1			
			12週時	170	24.15	5.859	14.2	23.10	45.9			
			終了時	193	24.12	5.897	14.2	23.00	45.9			
		変化量[a]	2週時	188	-0.15	2.586	-9.4	-0.20	10.2	p=0.460	p=0.673	
			12週時	170	0.30	2.859	-9.6	0.15	10.9	p=0.179	p=0.112	
			終了時	193	0.24	2.751	-9.6	0.10	10.9	p=0.240	p=0.145	
AST(GOT) (U/L)	プラセボ群	測定値	一次登録時	194	22.2	5.81	13	21.0	53			
			2週時	193	21.8	5.66	13	20.0	49			
			12週時	172	22.6	6.24	13	21.0	53			
			終了時	196	22.4	6.19	13	21.0	53			
		変化量[a]	2週時	191	-0.2	4.96	-34	0.0	30	p=0.526		p=0.176
			12週時	171	0.3	5.42	-32	0.0	19	p=0.242		p=0.005
			終了時	194	0.3	5.32	-32	0.0	19	p=0.320		p=0.004
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	197	22.3	7.04	14	21.0	74			
			2週時	189	21.5	7.19	12	20.0	87			
			12週時	176	23.3	9.51	13	21.5	108			
			終了時	198	23.6	10.59	13	21.0	108			
		変化量[a]	2週時	188	-0.7	5.20	-29	-1.0	38	p=0.010	p=0.201	
			12週時	176	1.1	7.35	-23	1.0	57	p=0.019	p=0.268	
			終了時	197	1.3	8.04	-23	1.0	57	p=0.047	p=0.337	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	192	22.8	8.59	13	20.0	83			
			2週時	184	21.8	6.95	13	20.0	52			
			12週時	169	24.3	8.69	15	22.0	77			
			終了時	193	24.4	8.96	15	21.0	77			
		変化量[a]	2週時	183	-1.0	5.29	-31	0.0	18	p=0.017	p=0.197	
			12週時	168	1.8	6.14	-18	1.0	22	p<0.001	p=0.006	
			終了時	192	1.6	5.97	-18	1.0	22	p<0.001	p=0.004	

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-38）

付表 2.7.4.7-6 臨床検査の要約統計量：MLD5511S31 試験（4/12）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
ALT(GPT) (U/L)	プラセボ群	測定値	一次登録時	196	19.2	11.70	5	16.0	75			
			2週時	195	20.3	14.66	6	16.0	89			
			12週時	175	20.8	14.94	6	16.0	90			
			終了時	196	20.5	14.52	6	16.0	90			
		変化量[a]	2週時	195	1.0	8.60	-21	0.0	73	p=0.273		p=0.009
			12週時	175	1.4	9.54	-25	1.0	43	p=0.168		p=0.197
			終了時	196	1.3	9.25	-25	0.5	43	p=0.191		p=0.221
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	198	20.0	13.80	6	16.0	122			
			2週時	189	18.4	11.13	7	15.0	69			
			12週時	177	21.0	13.89	6	17.0	93			
			終了時	198	20.8	13.99	6	17.0	93			
		変化量[a]	2週時	189	-1.7	7.14	-53	-1.0	13	p=0.003	p=0.003	
			12週時	177	0.8	9.29	-32	0.0	51	p=0.206	p=0.785	
			終了時	198	0.9	10.08	-32	0.0	63	p=0.280	p=0.737	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	193	21.3	18.28	6	15.0	153			
			2週時	188	19.5	14.63	6	15.0	105			
			12週時	171	22.8	20.02	7	16.0	160			
			終了時	193	23.1	20.50	7	16.0	160			
		変化量[a]	2週時	188	-1.9	9.20	-64	-1.0	22	p=0.016	p=0.011	
			12週時	171	2.1	11.03	-38	1.0	60	p<0.001	p=0.198	
			終了時	193	1.8	10.57	-38	1.0	60	p=0.001	p=0.222	
ALP (U/L)	プラセボ群	測定値	一次登録時	196	204.9	68.32	98	195.5	602			
			2週時	195	205.2	67.74	85	198.0	558			
			12週時	175	202.8	66.23	98	197.0	573			
			終了時	196	203.1	64.59	98	197.5	573			
		変化量[a]	2週時	195	-0.1	31.57	-94	-1.0	257	p=0.343		p=0.808
			12週時	175	-2.3	33.95	-121	-6.0	128	p=0.073		p=0.010
			終了時	196	-1.8	33.19	-121	-5.5	128	p=0.117		p=0.020
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	198	200.6	60.01	73	193.5	405			
			2週時	189	196.5	57.98	72	189.0	405			
			12週時	177	209.2	63.85	99	198.0	459			
			終了時	198	205.6	63.73	86	192.0	459			
		変化量[a]	2週時	189	-5.5	25.98	-117	-5.0	104	p=0.002	p=0.201	
			12週時	177	5.8	40.48	-104	2.0	281	p=0.270	p=0.033	
			終了時	198	5.0	39.04	-104	1.0	281	p=0.351	p=0.059	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	193	198.3	66.28	84	184.0	495			
			2週時	188	195.7	60.23	86	187.5	393			
			12週時	171	203.9	68.15	96	194.0	501			
			終了時	193	203.3	67.31	96	191.0	501			
		変化量[a]	2週時	188	-3.8	34.17	-233	-2.0	93	p=0.203	p=0.805	
			12週時	171	5.5	33.89	-97	2.0	196	p=0.077	p=0.011	
			終了時	193	5.0	34.31	-97	2.0	196	p=0.109	p=0.022	

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-38）

付表 2.7.4.7-6 臨床検査の要約統計量：MLD5511S31 試験（5/12）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
γ-GTP (U/L)	プラセボ群	測定値	一次登録時	196	23.2	22.16	5	17.0	197			
			2週時	195	24.9	34.14	7	16.0	392			
			12週時	175	23.3	19.93	7	16.0	131			
			終了時	196	24.4	32.58	7	16.0	392			
		変化量[a]	2週時	195	1.7	15.73	-20	0.0	195	p=0.643		p<0.001
			12週時	175	0.5	8.84	-25	0.0	45	p=0.996		p=0.611
			終了時	196	1.3	16.27	-25	0.0	195	p=0.652		p=0.465
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	198	26.0	34.96	6	17.0	343			
			2週時	189	22.5	25.60	5	15.0	216			
			12週時	177	25.3	29.56	6	17.0	255			
			終了時	198	25.5	30.33	6	17.0	255			
		変化量[a]	2週時	189	-3.5	15.13	-165	-1.0	54	p<0.001	p<0.001	
			12週時	177	0.4	14.77	-65	-1.0	140	p=0.595	p=0.579	
			終了時	198	-0.5	18.33	-165	-1.0	140	p=0.361	p=0.572	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	193	27.5	42.83	4	16.0	424			
			2週時	188	24.2	38.08	5	15.0	336			
			12週時	171	26.3	39.08	4	16.0	390			
			終了時	193	28.1	42.46	4	17.0	390			
		変化量[a]	2週時	188	-3.3	16.33	-157	-1.0	70	p<0.001	p<0.001	
			12週時	171	0.5	19.95	-157	0.0	142	p=0.494	p=0.563	
			終了時	193	0.5	19.04	-157	0.0	142	p=0.554	p=0.442	
総ビリルビン (mg/dL)	プラセボ群	測定値	一次登録時	196	0.69	0.369	0.2	0.60	3.2			
			2週時	195	0.71	0.347	0.2	0.60	2.4			
			12週時	175	0.72	0.351	0.2	0.60	2.7			
			終了時	196	0.72	0.356	0.2	0.60	2.7			
		変化量[a]	2週時	195	0.02	0.274	-1.5	0.00	1.1	p=0.329		p=0.611
			12週時	175	0.03	0.259	-0.7	0.00	1.1	p=0.095		p=0.010
			終了時	196	0.03	0.267	-0.7	0.00	1.1	p=0.204		p=0.020
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	198	0.72	0.373	0.3	0.60	3.7			
			2週時	189	0.73	0.323	0.2	0.70	2.1			
			12週時	177	0.68	0.272	0.3	0.60	2.2			
			終了時	198	0.68	0.278	0.2	0.60	2.2			
		変化量[a]	2週時	189	0.01	0.297	-1.6	0.00	0.9	p=0.489	p=0.930	
			12週時	177	-0.04	0.297	-1.5	0.00	0.8	p=0.073	p=0.012	
			終了時	198	-0.04	0.294	-1.5	0.00	0.8	p=0.128	p=0.045	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	193	0.73	0.313	0.3	0.70	1.9			
			2週時	188	0.76	0.407	0.2	0.70	4.1			
			12週時	171	0.68	0.276	0.3	0.60	1.6			
			終了時	193	0.68	0.279	0.3	0.60	1.6			
		変化量[a]	2週時	188	0.04	0.346	-0.8	0.00	2.5	p=0.172	p=0.601	
			12週時	171	-0.05	0.282	-1.2	0.00	0.6	p=0.052	p=0.012	
			終了時	193	-0.04	0.282	-1.2	0.00	0.6	p=0.051	p=0.024	

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-38）

付表 2.7.4.7-6 臨床検査の要約統計量：MLD5511S31 試験（6/12）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
総蛋白 (g/dL)	プラセボ群	測定値	一次登録時	196	7.30	0.395	6.2	7.30	8.3			
			2週時	195	7.20	0.412	6.1	7.20	8.1			
			12週時	175	7.21	0.418	5.9	7.20	8.4			
			終了時	196	7.22	0.415	5.9	7.20	8.4			
		変化量[a]	2週時	195	-0.10	0.381	-1.3	-0.10	0.9	p<0.001		p=0.802
			12週時	175	-0.10	0.372	-1.1	-0.10	1.1	p=0.001		p=0.778
			終了時	196	-0.09	0.381	-1.1	-0.10	1.1	p=0.003		p=0.920
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	198	7.29	0.452	6.1	7.30	9.0			
			2週時	189	7.19	0.422	6.2	7.20	8.6			
			12週時	177	7.19	0.398	5.9	7.20	8.2			
			終了時	198	7.18	0.414	5.5	7.20	8.2			
		変化量[a]	2週時	189	-0.12	0.374	-1.1	-0.20	1.4	p<0.001	p=0.495	
			12週時	177	-0.13	0.389	-1.5	-0.10	1.2	p<0.001	p=0.234	
			終了時	198	-0.12	0.392	-1.5	-0.10	1.2	p<0.001	p=0.248	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	193	7.27	0.447	6.0	7.20	9.1			
			2週時	188	7.18	0.421	6.2	7.20	8.3			
			12週時	171	7.18	0.414	6.3	7.10	8.3			
			終了時	193	7.19	0.418	6.3	7.20	8.3			
		変化量[a]	2週時	188	-0.10	0.378	-1.4	-0.10	1.0	p<0.001	p=0.802	
			12週時	171	-0.09	0.355	-1.3	-0.10	0.7	p=0.005	p=0.787	
			終了時	193	-0.09	0.351	-1.3	-0.10	0.7	p=0.003	p=0.956	
アルブミン (g/dL)	プラセボ群	測定値	一次登録時	196	4.56	0.254	4.0	4.50	5.2			
			2週時	195	4.50	0.258	3.8	4.50	5.1			
			12週時	175	4.49	0.266	3.7	4.50	5.4			
			終了時	196	4.51	0.265	3.7	4.50	5.4			
		変化量[a]	2週時	195	-0.07	0.233	-0.7	-0.10	0.6	p<0.001		p=0.100
			12週時	175	-0.07	0.240	-0.8	-0.10	0.6	p<0.001		p=0.417
			終了時	196	-0.06	0.243	-0.8	-0.10	0.6	p=0.002		p=0.554
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	198	4.56	0.271	3.8	4.50	5.3			
			2週時	189	4.49	0.278	3.8	4.50	5.6			
			12週時	177	4.46	0.280	3.7	4.50	5.4			
			終了時	198	4.46	0.279	3.7	4.50	5.4			
		変化量[a]	2週時	189	-0.08	0.224	-0.7	-0.10	0.7	p<0.001	p=0.612	
			12週時	177	-0.11	0.255	-0.9	-0.10	0.8	p<0.001	p=0.075	
			終了時	198	-0.10	0.257	-0.9	-0.10	0.8	p<0.001	p=0.051	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	193	4.55	0.274	3.8	4.50	5.5			
			2週時	188	4.53	0.276	3.9	4.50	5.5			
			12週時	171	4.50	0.256	3.8	4.50	5.3			
			終了時	193	4.50	0.258	3.8	4.50	5.3			
		変化量[a]	2週時	188	-0.03	0.249	-0.6	0.00	0.7	p=0.145	p=0.095	
			12週時	171	-0.05	0.248	-0.9	0.00	0.6	p=0.013	p=0.391	
			終了時	193	-0.05	0.246	-0.9	0.00	0.6	p=0.007	p=0.538	

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-38）

付表 2.7.4.7-6 臨床検査の要約統計量：MLD5511S31 試験（7/12）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
尿素窒素 (mg/dL)	プラセボ群	測定値	一次登録時	196	11.8	3.46	5	12.0	22			
			2週時	195	12.1	3.42	5	12.0	24			
			12週時	175	11.8	2.90	5	11.0	20			
			終了時	196	11.8	2.98	5	11.0	21			
		変化量[a]	2週時	195	0.3	2.68	-7	0.0	9	p=0.096		p=0.980
			12週時	175	-0.1	2.73	-8	0.0	6	p=0.968		p=0.267
			終了時	196	0.0	2.67	-8	0.0	6	p=0.678		p=0.514
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	198	12.0	3.04	5	12.0	20			
			2週時	189	12.3	3.39	6	12.0	26			
			12週時	177	12.6	3.32	5	12.0	21			
			終了時	198	12.5	3.47	5	12.0	25			
		変化量[a]	2週時	189	0.3	3.05	-9	0.0	9	p=0.312	p=0.721	
			12週時	177	0.5	2.94	-7	1.0	8	p=0.036	p=0.095	
			終了時	198	0.4	2.92	-7	0.5	8	p=0.054	p=0.209	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	193	11.8	3.12	5	11.0	21			
			2週時	188	12.1	3.37	4	12.0	26			
			12週時	171	12.1	3.02	6	12.0	22			
			終了時	193	12.0	2.99	6	12.0	22			
		変化量[a]	2週時	188	0.3	2.82	-10	0.0	12	p=0.146	p=0.951	
			12週時	171	0.2	3.10	-11	0.0	8	p=0.255	p=0.269	
			終了時	193	0.2	2.99	-11	0.0	8	p=0.328	p=0.512	
クレアチニン (mg/dL)	プラセボ群	測定値	一次登録時	196	0.663	0.1424	0.30	0.650	1.13			
			2週時	195	0.669	0.1400	0.33	0.660	1.12			
			12週時	175	0.668	0.1372	0.31	0.660	1.07			
			終了時	196	0.672	0.1422	0.31	0.660	1.12			
		変化量[a]	2週時	195	0.006	0.0641	-0.29	0.010	0.16	p=0.056		p=0.751
			12週時	175	0.009	0.0634	-0.21	0.010	0.19	p=0.061		p=0.037
			終了時	196	0.009	0.0642	-0.21	0.010	0.19	p=0.027		p=0.014
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	198	0.665	0.1331	0.41	0.640	0.98			
			2週時	189	0.674	0.1375	0.41	0.660	1.06			
			12週時	177	0.661	0.1367	0.37	0.650	0.96			
			終了時	198	0.664	0.1392	0.37	0.650	1.06			
		変化量[a]	2週時	189	0.008	0.0603	-0.15	0.000	0.20	p=0.081	p=0.826	
			12週時	177	-0.006	0.0613	-0.20	0.000	0.15	p=0.377	p=0.039	
			終了時	198	-0.001	0.0675	-0.20	0.000	0.31	p=0.799	p=0.063	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	193	0.674	0.1316	0.42	0.660	1.17			
			2週時	188	0.686	0.1313	0.41	0.670	1.04			
			12週時	171	0.668	0.1294	0.39	0.650	1.03			
			終了時	193	0.668	0.1309	0.39	0.650	1.03			
		変化量[a]	2週時	188	0.010	0.0597	-0.15	0.010	0.27	p=0.022	p=0.718	
			12週時	171	-0.006	0.0640	-0.23	-0.010	0.16	p=0.420	p=0.034	
			終了時	193	-0.006	0.0635	-0.23	-0.010	0.16	p=0.315	p=0.013	

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-38）

付表 2.7.4.7-6 臨床検査の要約統計量：MLD5511S31 試験（8/12）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
総コレステロール (mg/dL)	プラセボ群	測定値	一次登録時	196	184.8	28.80	130	183.0	275			
			2週時	195	185.0	28.68	115	183.0	270			
			12週時	175	185.0	29.18	112	183.0	249			
			終了時	196	185.5	29.71	112	183.0	249			
		変化量[a]	2週時	195	0.3	17.21	-58	1.0	55	p=0.766		p=0.669
			12週時	175	0.3	20.46	-56	0.0	66	p=0.930		p<0.001
			終了時	196	0.8	20.25	-56	0.0	66	p=0.837		p=0.002
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	198	188.4	35.86	93	185.0	347			
			2週時	189	186.2	32.51	117	182.0	340			
			12週時	177	194.2	35.66	109	191.0	353			
			終了時	198	192.9	34.86	109	190.0	353			
		変化量[a]	2週時	189	-2.8	19.49	-75	-4.0	59	p=0.045	p=0.083	
			12週時	177	4.7	19.81	-56	6.0	54	p=0.002	p=0.021	
			終了時	198	4.5	20.21	-56	6.0	59	p=0.002	p=0.033	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	193	183.1	36.66	110	177.0	349			
			2週時	188	184.4	35.99	109	180.5	290			
			12週時	171	190.3	38.37	108	183.0	320			
			終了時	193	190.2	37.35	108	184.0	320			
		変化量[a]	2週時	188	1.1	18.38	-69	1.0	46	p=0.331	p=0.614	
			12週時	171	7.9	23.32	-89	7.0	68	p<0.001	p<0.001	
			終了時	193	7.1	23.08	-89	6.0	68	p<0.001	p=0.003	
トリグリセリド (mg/dL)	プラセボ群	測定値	一次登録時	196	111.5	76.05	29	84.5	420			
			2週時	195	115.4	106.84	27	81.0	1200			
			12週時	175	110.1	76.52	25	88.0	516			
			終了時	196	109.7	76.96	25	87.0	516			
		変化量[a]	2週時	195	4.2	99.73	-215	-1.0	1041	p=0.881		p=0.424
			12週時	175	-3.2	71.71	-198	-4.0	345	p=0.285		p=0.030
			終了時	196	-1.9	70.77	-198	-3.0	345	p=0.360		p=0.068
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	198	100.8	68.84	25	84.5	554			
			2週時	189	100.8	81.74	26	78.0	669			
			12週時	177	109.1	77.45	28	82.0	433			
			終了時	198	108.9	79.04	28	80.0	433			
		変化量[a]	2週時	189	0.6	65.94	-268	-4.0	333	p=0.228	p=0.518	
			12週時	177	8.1	70.44	-295	1.0	383	p=0.401	p=0.159	
			終了時	198	8.2	71.47	-295	1.0	383	p=0.419	p=0.189	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	193	106.7	74.23	26	89.0	563			
			2週時	188	103.4	70.03	34	81.5	601			
			12週時	171	116.0	79.85	25	93.0	488			
			終了時	193	114.7	79.64	25	90.0	488			
		変化量[a]	2週時	188	-3.8	71.13	-354	-3.0	340	p=0.196	p=0.461	
			12週時	171	8.8	78.05	-462	5.0	395	p=0.055	p=0.033	
			終了時	193	8.0	75.90	-462	4.0	395	p=0.106	p=0.077	

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-38）

付表 2.7.4.7-6 臨床検査の要約統計量：MLD5511S31 試験（9/12）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
HDL-コレステロール (mg/dL)	プラセボ群	測定値	一次登録時	196	65.7	16.46	37	64.0	132			
			2週時	195	64.8	17.06	25	63.0	158			
			12週時	175	65.3	17.04	30	64.0	130			
			終了時	196	65.7	16.85	30	65.0	130			
		変化量[a]	2週時	195	-0.9	8.26	-24	0.0	26	p=0.198		p=0.111
			12週時	175	-0.1	9.59	-28	0.0	32	p=0.784		p=0.133
			終了時	196	0.0	9.64	-28	0.0	32	p=0.949		p=0.128
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	198	67.4	18.20	30	66.0	140			
			2週時	189	66.7	16.86	29	67.0	122			
			12週時	177	67.3	18.18	25	65.0	134			
			終了時	198	66.7	17.76	25	65.0	134			
		変化量[a]	2週時	189	-1.0	8.13	-39	-1.0	21	p=0.193	p=0.970	
			12週時	177	-0.7	10.08	-31	-1.0	40	p=0.350	p=0.678	
			終了時	198	-0.7	9.94	-31	-0.5	40	p=0.355	p=0.575	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	193	64.5	16.95	31	63.0	128			
			2週時	188	65.3	16.39	34	65.0	118			
			12週時	171	66.1	17.19	33	65.0	112			
			終了時	193	66.0	17.22	33	66.0	112			
		変化量[a]	2週時	188	0.8	7.96	-19	0.5	21	p=0.287	p=0.109	
			12週時	171	1.3	9.77	-28	1.0	35	p=0.065	p=0.141	
			終了時	193	1.5	9.87	-28	1.0	35	p=0.037	p=0.139	
LDL-コレステロール (mg/dL)	プラセボ群	測定値	一次登録時	196	106.6	26.49	45	103.0	205			
			2週時	195	106.9	25.09	35	106.0	184			
			12週時	175	107.0	25.67	44	104.0	181			
			終了時	196	107.1	26.41	44	105.0	181			
		変化量[a]	2週時	195	0.4	15.51	-71	0.0	43	p=0.504		p=0.910
			12週時	175	0.3	17.07	-42	1.0	48	p=0.876		p=0.001
			終了時	196	0.5	16.89	-42	1.0	48	p=0.749		p=0.006
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	198	109.1	32.23	31	103.0	241			
			2週時	189	107.8	29.58	53	103.0	237			
			12週時	177	114.3	31.65	49	110.0	241			
			終了時	198	113.6	31.30	49	108.0	241			
		変化量[a]	2週時	189	-1.7	16.57	-64	-1.0	44	p=0.162	p=0.133	
			12週時	177	4.8	18.09	-73	6.0	60	p<0.001	p=0.008	
			終了時	198	4.4	18.28	-73	6.0	60	p<0.001	p=0.011	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	193	106.1	34.56	45	98.0	279			
			2週時	188	106.9	34.74	48	100.0	237			
			12週時	171	111.3	36.37	39	107.0	244			
			終了時	193	111.3	35.33	39	106.0	244			
		変化量[a]	2週時	188	0.6	14.91	-57	0.5	37	p=0.523	p=0.948	
			12週時	171	6.2	19.91	-87	6.0	56	p<0.001	p=0.001	
			終了時	193	5.2	19.78	-87	5.0	56	p<0.001	p=0.006	

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-38）

付表 2.7.4.7-6 臨床検査の要約統計量：MLD5511S31 試験（10/12）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
血糖 (mg/dL)	プラセボ群	測定値	一次登録時	196	97.9	16.10	69	94.0	196			
			2週時	195	97.7	16.11	60	95.0	165			
			12週時	175	98.2	17.71	53	95.0	181			
			終了時	196	98.6	17.83	53	95.0	181			
		変化量[a]	2週時	195	-0.2	20.36	-91	1.0	79	p=0.788		p=0.519
			12週時	175	-0.1	19.18	-81	1.0	58	p=0.625		p=0.578
			終了時	196	0.7	19.08	-81	2.0	58	p=0.255		p=0.662
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	198	97.1	16.94	69	94.0	202			
			2週時	189	96.8	14.16	65	94.0	157			
			12週時	177	95.4	14.99	64	93.0	182			
			終了時	198	96.2	15.88	64	93.0	182			
		変化量[a]	2週時	189	-0.3	19.40	-95	1.0	54	p=0.758	p=0.994	
			12週時	177	-2.0	21.26	-85	-1.0	83	p=0.209	p=0.184	
			終了時	198	-0.9	21.25	-85	-1.0	83	p=0.503	p=0.176	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	193	96.4	15.15	59	94.0	208			
			2週時	188	98.3	22.46	69	94.0	317			
			12週時	171	96.4	16.18	62	94.0	170			
			終了時	193	97.7	18.12	62	94.0	191			
		変化量[a]	2週時	188	1.8	20.75	-67	1.0	109	p=0.229	p=0.484	
			12週時	171	0.7	19.15	-53	0.0	79	p=0.899	p=0.618	
			終了時	193	1.3	19.62	-65	0.0	79	p=0.548	p=0.697	
HbA1c (%)	プラセボ群	測定値	一次登録時	196	4.97	0.244	4.2	4.90	6.6			
			2週時	195	4.98	0.242	4.2	4.90	6.5			
			12週時	175	4.99	0.247	4.2	4.90	6.7			
			終了時	196	4.98	0.244	4.2	4.90	6.7			
		変化量[a]	2週時	195	0.01	0.104	-0.3	0.00	0.5	p=0.157		p=0.064
			12週時	175	0.01	0.113	-0.3	0.00	0.4	p=0.184		p=0.084
			終了時	196	0.01	0.119	-0.3	0.00	0.5	p=0.532		p=0.053
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	198	4.96	0.243	4.3	4.90	5.8			
			2週時	189	4.96	0.234	4.3	4.90	5.8			
			12週時	177	4.97	0.240	4.2	4.90	5.7			
			終了時	198	4.97	0.237	4.2	4.90	5.7			
		変化量[a]	2週時	189	0.00	0.108	-0.4	0.00	0.2	p=0.701	p=0.130	
			12週時	177	0.01	0.149	-0.6	0.00	0.8	p=0.183	p=0.741	
			終了時	198	0.01	0.145	-0.6	0.00	0.8	p=0.288	p=0.621	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	193	4.98	0.368	4.4	4.90	8.6			
			2週時	188	4.97	0.381	4.3	4.90	8.8			
			12週時	171	4.98	0.264	4.3	4.90	6.4			
			終了時	193	5.01	0.405	4.3	4.90	9.3			
		変化量[a]	2週時	188	-0.01	0.110	-0.3	0.00	0.3	p=0.565	p=0.065	
			12週時	171	0.03	0.132	-0.4	0.00	0.4	p=0.002	p=0.076	
			終了時	193	0.03	0.138	-0.4	0.00	0.7	p=0.006	p=0.049	

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-38）

付表 2.7.4.7-6 臨床検査の要約統計量：MLD5511S31 試験（11/12）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
ナトリウム (mEq/L)	プラセボ群	測定値	一次登録時	196	140.5	1.62	136	140.0	145			
			2週時	195	140.5	1.56	137	140.0	145			
			12週時	175	140.5	1.65	137	140.0	147			
			終了時	196	140.6	1.61	137	140.0	147			
		変化量[a]	2週時	195	0.0	1.70	-5	0.0	4	p=0.500		p<0.001
			12週時	175	0.1	1.73	-4	0.0	5	p=0.397		p=0.017
			終了時	196	0.1	1.73	-4	0.0	5	p=0.394		p=0.013
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	198	140.6	1.66	137	140.0	147			
			2週時	189	140.2	1.61	136	140.0	145			
			12週時	177	140.3	1.74	136	140.0	144			
			終了時	198	140.3	1.78	136	140.0	145			
		変化量[a]	2週時	189	-0.4	1.42	-4	0.0	3	p=0.001	p=0.003	
			12週時	177	-0.3	1.66	-4	0.0	4	p=0.013	p=0.025	
			終了時	198	-0.3	1.66	-4	0.0	4	p=0.011	p=0.022	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	193	140.4	1.58	137	140.0	145			
			2週時	188	139.9	1.58	137	140.0	145			
			12週時	171	140.1	1.64	137	140.0	145			
			終了時	193	140.1	1.66	136	140.0	145			
		変化量[a]	2週時	188	-0.5	1.68	-4	-1.0	4	p<0.001	p<0.001	
			12週時	171	-0.3	1.84	-5	0.0	5	p=0.019	p=0.020	
			終了時	193	-0.3	1.86	-5	0.0	5	p=0.017	p=0.016	
カリウム (mEq/L)	プラセボ群	測定値	一次登録時	194	4.09	0.321	3.4	4.00	5.4			
			2週時	193	4.06	0.307	3.4	4.10	5.0			
			12週時	172	4.01	0.295	3.2	4.00	4.8			
			終了時	196	4.02	0.298	3.2	4.00	4.9			
		変化量[a]	2週時	191	-0.02	0.319	-0.9	0.00	0.8	p=0.389		p=0.835
			12週時	171	-0.07	0.314	-1.1	-0.10	0.7	p=0.011		p=0.008
			終了時	194	-0.07	0.318	-1.1	-0.10	0.7	p=0.004		p=0.006
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	197	4.10	0.309	3.4	4.10	5.5			
			2週時	189	4.08	0.276	3.5	4.10	5.2			
			12週時	176	4.11	0.303	3.5	4.10	5.2			
			終了時	198	4.10	0.302	3.5	4.10	5.2			
		変化量[a]	2週時	188	-0.02	0.324	-0.9	0.00	1.2	p=0.415	p=0.947	
			12週時	176	0.01	0.352	-1.3	0.00	1.3	p=0.511	p=0.023	
			終了時	197	0.00	0.351	-1.3	0.00	1.3	p=0.844	p=0.026	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	192	4.08	0.311	3.3	4.10	4.9			
			2週時	184	4.06	0.285	3.1	4.10	4.8			
			12週時	169	4.12	0.292	3.2	4.10	5.1			
			終了時	193	4.11	0.307	3.1	4.10	5.1			
		変化量[a]	2週時	183	-0.02	0.306	-1.0	0.00	0.7	p=0.592	p=0.829	
			12週時	168	0.03	0.340	-0.9	0.00	1.1	p=0.202	p=0.008	
			終了時	192	0.03	0.336	-0.9	0.00	1.1	p=0.251	p=0.006	

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-38）

付表 2.7.4.7-6 臨床検査の要約統計量：MLD5511S31 試験（12/12）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
クロール (mEq/L)	プラセボ群	測定値	一次登録時	196	102.6	1.91	96	103.0	108			
			2週時	195	102.7	1.66	98	103.0	107			
			12週時	175	102.8	1.95	96	103.0	109			
			終了時	196	102.7	1.92	96	103.0	109			
		変化量[a]	2週時	195	0.2	1.91	-5	0.0	5	p=0.177		p=0.004
			12週時	175	0.2	2.12	-5	0.0	6	p=0.255		p=0.006
			終了時	196	0.2	2.13	-5	0.0	6	p=0.378		p=0.013
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	198	102.7	1.85	97	103.0	107			
			2週時	189	102.7	1.70	97	103.0	107			
			12週時	177	102.8	1.74	99	103.0	108			
			終了時	198	102.8	1.73	99	103.0	108			
		変化量[a]	2週時	189	0.0	1.92	-5	0.0	6	p=0.908	p=0.300	
			12週時	177	0.1	2.03	-7	0.0	5	p=0.559	p=0.776	
			終了時	198	0.1	2.06	-7	0.0	5	p=0.623	p=0.870	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	193	102.7	1.94	97	103.0	107			
			2週時	188	102.3	2.05	96	102.0	108			
			12週時	171	102.4	1.96	96	102.0	108			
			終了時	193	102.3	1.98	96	102.0	108			
		変化量[a]	2週時	188	-0.4	1.90	-6	0.0	4	p=0.010	p=0.004	
			12週時	171	-0.4	2.00	-5	-1.0	7	p=0.004	p=0.006	
			終了時	193	-0.4	1.97	-5	0.0	7	p=0.007	p=0.014	

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-38）

付表 2.7.4.7-7 臨床検査の要約統計量（男性）：MLD5511S31 試験（1/12）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
白血球数 (/μL)	プラセボ群	測定値	一次登録時	86	6153.5	1730.54	3100	5900.0	11000			
			2週時	87	5862.1	1651.30	2500	5500.0	11500			
			12週時	76	5964.5	1784.28	2600	5600.0	11400			
			終了時	87	5963.2	1774.05	2600	5600.0	11400			
		変化量[a]	2週時	86	-319.8	1756.92	-6000	-200.0	4200	p=0.110		p=0.006
			12週時	75	-265.3	2006.64	-6200	0.0	8200	p=0.187		p=0.122
			終了時	86	-198.8	1940.38	-6200	0.0	8200	p=0.325		p=0.108
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	86	5809.3	1638.55	2600	5650.0	11900			
			2週時	83	5718.1	1756.39	3100	5400.0	11200			
			12週時	79	6083.5	1644.06	3300	5900.0	11900			
			終了時	86	6058.1	1600.03	3300	5900.0	11900			
		変化量[a]	2週時	83	-77.1	1345.03	-3300	-100.0	4800	p=0.326	p=0.531	
			12週時	79	263.3	1394.42	-2400	0.0	3600	p=0.262	p=0.093	
			終了時	86	248.8	1346.43	-2400	0.0	3600	p=0.272	p=0.164	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	87	6185.1	1664.44	3400	6000.0	12900			
			2週時	86	6529.1	2092.95	3200	6000.0	16100			
			12週時	75	6326.7	1753.09	2600	6300.0	15200			
			終了時	87	6335.6	1752.60	2600	6300.0	15200			
		変化量[a]	2週時	86	330.2	1371.39	-2700	200.0	5600	p=0.030	p=0.010	
			12週時	75	105.3	1165.48	-2900	100.0	2900	p=0.301	p=0.127	
			終了時	87	150.6	1188.40	-2900	300.0	2900	p=0.138	p=0.112	
赤血球数 (×10000/μL)	プラセボ群	測定値	一次登録時	86	486.4	28.78	407	486.5	559			
			2週時	87	479.0	26.67	403	478.0	551			
			12週時	76	487.3	32.35	398	484.5	585			
			終了時	87	485.6	31.48	398	484.0	585			
		変化量[a]	2週時	86	-7.3	19.97	-54	-7.0	38	p=0.002		p=0.046
			12週時	75	-0.4	24.13	-60	-5.0	73	p=0.740		p=0.652
			終了時	86	-0.8	24.09	-60	-4.0	73	p=0.629		p=0.561
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	86	480.0	36.42	360	479.0	590			
			2週時	83	478.7	32.42	383	479.0	555			
			12週時	79	476.5	30.66	409	476.0	566			
			終了時	86	475.2	31.33	383	475.5	566			
		変化量[a]	2週時	83	-1.0	20.73	-43	-4.0	68	p=0.697	p=0.098	
			12週時	79	-5.1	23.26	-71	-6.0	48	p=0.070	p=0.344	
			終了時	86	-4.8	23.08	-71	-6.0	48	p=0.078	p=0.345	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	87	486.4	35.78	409	484.0	631			
			2週時	86	485.7	38.12	386	487.0	582			
			12週時	75	487.7	32.43	392	489.0	591			
			終了時	87	486.7	33.86	392	489.0	591			
		変化量[a]	2週時	86	-0.8	24.25	-51	1.5	49	p=0.922	p=0.046	
			12週時	75	-0.3	22.26	-57	2.0	57	p=0.945	p=0.762	
			終了時	87	0.2	22.58	-57	2.0	57	p=0.858	p=0.626	

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-39）

付表 2.7.4.7-7 臨床検査の要約統計量（男性）：MLD5511S31 試験（2/12）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
ヘモグロビン (g/dL)	プラセボ群	測定値	一次登録時	86	15.11	0.888	13.3	15.15	17.5			
			2週時	87	14.87	0.863	12.3	14.90	16.7			
			12週時	76	15.10	1.001	12.8	15.10	18.7			
			終了時	87	15.05	0.994	12.7	15.10	18.7			
		変化量[a]	2週時	86	-0.23	0.630	-1.9	-0.20	1.2	p=0.001		p=0.020
			12週時	75	-0.05	0.733	-1.8	0.00	2.3	p=0.453		p=0.228
			終了時	86	-0.06	0.724	-1.8	-0.05	2.3	p=0.375		p=0.262
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	86	15.05	0.988	12.3	15.00	18.0			
			2週時	83	15.00	0.900	12.8	15.00	17.6			
			12週時	79	14.91	0.825	13.0	14.80	17.6			
			終了時	86	14.89	0.836	12.8	14.80	17.6			
		変化量[a]	2週時	83	-0.04	0.619	-1.5	0.00	1.9	p=0.467	p=0.076	
			12週時	79	-0.18	0.737	-2.5	-0.20	1.4	p=0.051	p=0.541	
			終了時	86	-0.16	0.731	-2.5	-0.20	1.4	p=0.068	p=0.580	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	87	15.20	1.052	12.5	15.20	18.8			
			2週時	86	15.18	1.082	12.4	15.25	17.4			
			12週時	75	15.26	0.986	12.2	15.30	17.8			
			終了時	87	15.22	1.000	12.2	15.20	17.8			
		変化量[a]	2週時	86	-0.01	0.754	-1.7	0.00	1.3	p=0.909	p=0.027	
			12週時	75	0.03	0.698	-1.7	0.00	1.6	p=0.553	p=0.226	
			終了時	87	0.02	0.698	-1.7	0.00	1.6	p=0.654	p=0.263	
ヘマトクリット (%)	プラセボ群	測定値	一次登録時	86	44.95	2.626	39.7	44.75	53.0			
			2週時	87	44.21	2.506	37.3	44.20	49.6			
			12週時	76	44.81	2.980	38.7	44.85	56.5			
			終了時	87	44.70	2.946	37.3	44.80	56.5			
		変化量[a]	2週時	86	-0.72	1.961	-5.4	-0.75	3.9	p=0.001		p=0.046
			12週時	75	-0.18	2.353	-6.3	-0.40	8.9	p=0.339		p=0.489
			終了時	86	-0.23	2.347	-6.3	-0.30	8.9	p=0.264		p=0.430
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	86	44.63	2.889	35.8	44.55	52.6			
			2週時	83	44.56	2.520	37.4	44.50	50.9			
			12週時	79	44.21	2.398	39.5	44.10	51.9			
			終了時	86	44.15	2.466	37.4	44.00	51.9			
		変化量[a]	2週時	83	-0.04	1.848	-3.7	-0.10	6.2	p=0.805	p=0.035	
			12週時	79	-0.50	2.165	-6.9	-0.50	4.4	p=0.068	p=0.594	
			終了時	86	-0.48	2.140	-6.9	-0.55	4.4	p=0.069	p=0.598	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	87	45.14	3.028	38.6	45.20	57.0			
			2週時	86	45.01	3.095	36.8	44.65	52.4			
			12週時	75	45.22	2.736	37.5	45.30	53.4			
			終了時	87	45.09	2.823	37.5	45.30	53.4			
		変化量[a]	2週時	86	-0.14	2.305	-5.6	-0.05	4.2	p=0.725	p=0.065	
			12週時	75	-0.08	1.992	-5.5	0.00	4.6	p=0.860	p=0.511	
			終了時	87	-0.05	1.996	-5.5	0.00	4.6	p=0.894	p=0.455	

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-39）

付表 2.7.4.7-7 臨床検査の要約統計量（男性）: MLD5511S31 試験（3/12）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
血小板数 (×10000/μL)	プラセボ群	測定値	一次登録時	86	22.97	5.300	12.6	22.70	36.0			
			2週時	87	22.46	4.996	12.6	22.20	35.2			
			12週時	76	22.29	4.854	12.9	22.55	35.9			
			終了時	87	22.53	4.887	12.9	22.60	35.9			
		変化量[a]	2週時	86	-0.58	2.613	-7.1	-0.40	6.2	p=0.032		p=0.216
			12週時	75	-0.46	2.486	-8.1	-0.50	6.9	p=0.108		p=0.198
			終了時	86	-0.46	2.525	-8.1	-0.45	6.9	p=0.115		p=0.140
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	84	22.50	4.368	14.0	21.75	34.4			
			2週時	83	22.85	4.446	13.9	22.60	43.2			
			12週時	79	23.19	3.917	14.0	23.30	32.2			
			終了時	86	22.93	3.976	14.0	23.20	32.2			
		変化量[a]	2週時	81	0.10	2.301	-6.7	-0.10	8.8	p=0.900	p=0.095	
			12週時	77	0.43	2.496	-4.7	0.50	9.2	p=0.150	p=0.030	
			終了時	84	0.39	2.414	-4.7	0.45	9.2	p=0.152	p=0.033	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	87	23.32	5.282	13.9	23.10	41.8			
			2週時	86	23.21	5.302	14.5	22.25	44.0			
			12週時	74	23.47	5.618	15.8	22.55	43.3			
			終了時	87	23.36	5.528	15.8	22.50	43.3			
		変化量[a]	2週時	86	-0.23	2.238	-8.5	-0.20	5.5	p=0.556	p=0.230	
			12週時	74	-0.02	2.513	-6.6	0.10	4.8	p=0.998	p=0.253	
			終了時	87	0.03	2.376	-6.6	0.10	4.8	p=0.770	p=0.169	
AST(GOT) (U/L)	プラセボ群	測定値	一次登録時	87	24.1	6.45	13	23.0	53			
			2週時	85	23.5	5.98	14	22.0	44			
			12週時	74	24.7	6.68	14	23.0	45			
			終了時	87	24.6	6.66	14	23.0	45			
		変化量[a]	2週時	85	-0.5	5.81	-34	0.0	13	p=0.769		p=0.665
			12週時	74	0.4	7.07	-32	0.0	16	p=0.197		p=0.076
			終了時	87	0.4	6.88	-32	0.0	19	p=0.261		p=0.042
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	86	24.7	8.90	15	22.0	74			
			2週時	83	24.3	9.37	12	22.0	87			
			12週時	78	25.7	11.82	16	23.0	108			
			終了時	86	26.0	13.17	16	23.0	108			
		変化量[a]	2週時	83	-0.6	7.11	-29	0.0	38	p=0.355	p=0.596	
			12週時	78	1.0	9.23	-23	1.0	57	p=0.255	p=0.881	
			終了時	86	1.2	9.70	-23	1.0	57	p=0.328	p=0.977	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	86	25.3	9.74	14	22.0	83			
			2週時	82	24.3	7.91	13	22.0	52			
			12週時	73	27.7	10.47	15	26.0	77			
			終了時	87	27.7	10.72	15	26.0	77			
		変化量[a]	2週時	81	-0.8	6.45	-31	0.0	18	p=0.451	p=0.684	
			12週時	72	2.8	7.63	-18	3.0	22	p=0.002	p=0.092	
			終了時	86	2.5	7.21	-18	3.0	22	p<0.001	p=0.052	

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-39）

付表 2.7.4.7-7 臨床検査の要約統計量（男性）：MLD5511S31 試験（4/12）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
ALT(GPT) (U/L)	プラセボ群	測定値	一次登録時	87	25.2	14.06	5	21.0	75			
			2週時	87	26.6	17.30	6	21.0	88			
			12週時	76	28.1	17.40	9	24.0	90			
			終了時	87	27.4	16.86	6	24.0	90			
		変化量[a]	2週時	87	1.4	9.09	-21	0.0	35	p=0.459		p=0.141
			12週時	76	2.4	11.98	-25	1.5	43	p=0.094		p=0.257
			終了時	87	2.3	11.60	-25	1.0	43	p=0.112		p=0.284
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	86	26.2	17.49	6	22.0	122			
			2週時	83	24.2	13.28	7	20.0	69			
			12週時	79	26.1	15.54	10	21.0	93			
			終了時	86	25.8	15.10	10	21.0	93			
		変化量[a]	2週時	83	-2.2	8.97	-53	-1.0	13	p=0.055	p=0.058	
			12週時	79	-0.3	10.40	-32	0.0	30	p=0.922	p=0.205	
			終了時	86	-0.4	10.41	-32	0.0	30	p=0.959	p=0.233	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	87	28.4	21.75	7	21.0	153			
			2週時	86	25.8	17.05	6	21.0	105			
			12週時	75	32.2	25.64	7	25.0	160			
			終了時	87	32.0	25.67	7	23.0	160			
		変化量[a]	2週時	86	-2.5	11.85	-64	-1.0	22	p=0.214	p=0.149	
			12週時	75	4.1	14.75	-38	3.0	60	p=0.003	p=0.250	
			終了時	87	3.6	13.94	-38	3.0	60	p=0.004	p=0.294	
ALP (U/L)	プラセボ群	測定値	一次登録時	87	233.8	70.63	123	223.0	602			
			2週時	87	230.3	67.51	120	217.0	558			
			12週時	76	227.4	70.35	111	220.0	573			
			終了時	87	226.0	67.19	111	220.0	573			
		変化量[a]	2週時	87	-3.6	27.03	-69	-1.0	78	p=0.148		p=0.830
			12週時	76	-7.9	28.71	-74	-12.5	97	p=0.005		p=0.016
			終了時	87	-7.8	28.72	-74	-14.0	97	p=0.003		p=0.009
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	86	223.8	57.08	127	218.5	405			
			2週時	83	221.3	56.83	127	221.0	405			
			12週時	79	236.4	63.72	125	228.0	406			
			終了時	86	234.6	63.67	125	227.0	406			
		変化量[a]	2週時	83	-4.5	21.24	-65	-5.0	43	p=0.077	p=0.953	
			12週時	79	11.9	39.91	-62	3.0	153	p=0.042	p<0.001	
			終了時	86	10.8	39.24	-62	2.5	153	p=0.066	p<0.001	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	87	228.3	62.04	96	221.0	410			
			2週時	86	224.1	56.32	98	219.5	393			
			12週時	75	232.3	63.83	107	227.0	501			
			終了時	87	231.7	64.03	107	225.0	501			
		変化量[a]	2週時	86	-5.1	40.40	-233	-3.5	93	p=0.367	p=0.814	
			12週時	75	3.1	30.57	-57	0.0	97	p=0.476	p=0.020	
			終了時	87	3.4	33.38	-96	-1.0	101	p=0.445	p=0.011	

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-39）

付表 2.7.4.7-7 臨床検査の要約統計量（男性）：MLD5511S31 試験（5/12）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
γ-GTP (U/L)	プラセボ群	測定値	一次登録時	87	30.9	29.51	7	21.0	197			
			2週時	87	34.6	48.08	7	19.0	392			
			12週時	76	30.9	25.37	8	22.5	131			
			終了時	87	33.6	45.79	8	21.0	392			
		変化量[a]	2週時	87	3.8	22.76	-20	0.0	195	p=0.554		p<0.001
			12週時	76	0.9	11.53	-25	0.0	45	p=0.894		p=0.125
			終了時	87	2.7	23.52	-25	0.0	195	p=0.850		p=0.129
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	86	38.2	49.54	9	22.5	343			
			2週時	83	31.4	35.11	9	19.0	216			
			12週時	79	34.2	37.75	7	21.0	255			
			終了時	86	34.9	39.60	7	21.5	255			
		変化量[a]	2週時	83	-7.1	21.06	-165	-2.0	10	p<0.001	p<0.001	
			12週時	79	-1.3	14.45	-65	-1.0	42	p=0.509	p=0.642	
			終了時	86	-3.3	22.44	-165	-1.0	42	p=0.204	p=0.488	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	87	39.5	55.27	9	23.0	424			
			2週時	86	35.4	52.94	8	20.0	336			
			12週時	75	39.6	54.52	9	23.0	390			
			終了時	87	42.8	58.60	8	23.0	390			
		変化量[a]	2週時	86	-3.6	16.71	-88	-2.0	70	p<0.001	p<0.001	
			12週時	75	3.7	23.01	-71	2.0	142	p=0.049	p=0.112	
			終了時	87	3.3	21.89	-71	1.0	142	p=0.075	p=0.116	
総ビリルビン (mg/dL)	プラセボ群	測定値	一次登録時	87	0.79	0.405	0.3	0.70	3.2			
			2週時	87	0.79	0.389	0.3	0.70	2.4			
			12週時	76	0.82	0.411	0.3	0.70	2.7			
			終了時	87	0.82	0.422	0.3	0.70	2.7			
		変化量[a]	2週時	87	0.01	0.324	-1.5	0.00	1.1	p=0.764		p=0.184
			12週時	76	0.03	0.315	-0.7	0.00	1.1	p=0.397		p=0.366
			終了時	87	0.04	0.325	-0.7	0.00	1.1	p=0.351		p=0.323
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	86	0.81	0.421	0.4	0.80	3.7			
			2週時	83	0.84	0.314	0.4	0.80	2.1			
			12週時	79	0.77	0.314	0.3	0.70	2.2			
			終了時	86	0.77	0.313	0.3	0.70	2.2			
		変化量[a]	2週時	83	0.04	0.356	-1.6	0.10	0.9	p=0.144	p=0.254	
			12週時	79	-0.03	0.367	-1.5	0.00	0.8	p=0.639	p=0.351	
			終了時	86	-0.04	0.366	-1.5	0.00	0.8	p=0.476	p=0.247	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	87	0.79	0.340	0.3	0.70	1.9			
			2週時	86	0.88	0.504	0.3	0.80	4.1			
			12週時	75	0.75	0.304	0.3	0.70	1.5			
			終了時	87	0.77	0.304	0.3	0.70	1.5			
		変化量[a]	2週時	86	0.09	0.448	-0.8	0.10	2.5	p=0.077	p=0.211	
			12週時	75	-0.03	0.332	-1.2	0.00	0.6	p=0.590	p=0.366	
			終了時	87	-0.03	0.333	-1.2	0.00	0.6	p=0.615	p=0.328	

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-39）

付表 2.7.4.7-7 臨床検査の要約統計量（男性）：MLD5511S31 試験（6/12）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
総蛋白 (g/dL)	プラセボ群	測定値	一次登録時	87	7.43	0.374	6.6	7.40	8.3			
			2週時	87	7.29	0.390	6.4	7.30	8.1			
			12週時	76	7.27	0.392	6.6	7.20	8.4			
			終了時	87	7.27	0.392	6.5	7.20	8.4			
		変化量[a]	2週時	87	-0.14	0.372	-1.3	-0.10	0.7	p<0.001		p=0.247
			12週時	76	-0.17	0.356	-1.0	-0.15	0.5	p<0.001		p=0.038
			終了時	87	-0.16	0.353	-1.0	-0.10	0.6	p<0.001		p=0.045
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	86	7.29	0.412	6.2	7.20	8.5			
			2週時	83	7.24	0.409	6.3	7.20	8.6			
			12週時	79	7.24	0.391	6.3	7.20	8.2			
			終了時	86	7.23	0.378	6.3	7.20	8.2			
		変化量[a]	2週時	83	-0.05	0.369	-0.9	-0.10	1.4	p=0.117	p=0.180	
			12週時	79	-0.06	0.366	-1.5	-0.10	0.9	p=0.131	p=0.104	
			終了時	86	-0.06	0.360	-1.5	-0.10	0.9	p=0.160	p=0.086	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	87	7.37	0.483	6.0	7.40	9.1			
			2週時	86	7.29	0.437	6.4	7.30	8.3			
			12週時	75	7.32	0.429	6.4	7.30	8.3			
			終了時	87	7.32	0.438	6.4	7.30	8.3			
		変化量[a]	2週時	86	-0.07	0.393	-1.1	-0.10	1.0	p=0.110	p=0.261	
			12週時	75	-0.05	0.394	-1.3	-0.10	0.7	p=0.490	p=0.040	
			終了時	87	-0.05	0.379	-1.3	-0.10	0.7	p=0.360	p=0.048	
アルブミン (g/dL)	プラセボ群	測定値	一次登録時	87	4.69	0.240	4.2	4.70	5.2			
			2週時	87	4.61	0.232	4.1	4.60	5.1			
			12週時	76	4.61	0.284	4.1	4.60	5.4			
			終了時	87	4.60	0.278	4.1	4.60	5.4			
		変化量[a]	2週時	87	-0.08	0.233	-0.7	-0.10	0.6	p<0.001		p=0.055
			12週時	76	-0.09	0.242	-0.8	-0.10	0.6	p=0.001		p=0.059
			終了時	87	-0.09	0.241	-0.8	-0.10	0.6	p<0.001		p=0.069
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	86	4.66	0.251	3.8	4.70	5.3			
			2週時	83	4.62	0.269	4.0	4.60	5.6			
			12週時	79	4.58	0.256	4.0	4.60	5.4			
			終了時	86	4.59	0.255	4.0	4.60	5.4			
		変化量[a]	2週時	83	-0.03	0.235	-0.6	-0.10	0.7	p=0.155	p=0.138	
			12週時	79	-0.06	0.240	-0.8	-0.10	0.7	p=0.013	p=0.534	
			終了時	86	-0.07	0.241	-0.8	-0.10	0.7	p=0.006	p=0.631	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	87	4.66	0.274	4.0	4.60	5.5			
			2週時	86	4.66	0.283	4.0	4.60	5.5			
			12週時	75	4.63	0.234	4.1	4.60	5.3			
			終了時	87	4.63	0.229	4.1	4.60	5.3			
		変化量[a]	2週時	86	-0.01	0.261	-0.6	0.00	0.7	p=0.636	p=0.070	
			12週時	75	-0.03	0.249	-0.9	0.00	0.5	p=0.386	p=0.072	
			終了時	87	-0.03	0.240	-0.9	0.00	0.5	p=0.236	p=0.080	

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-39）

付表 2.7.4.7-7 臨床検査の要約統計量（男性）: MLD5511S31 試験（7/12）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
尿素窒素 (mg/dL)	プラセボ群	測定値	一次登録時	87	12.9	3.59	5	12.0	22			
			2週時	87	13.0	3.45	7	13.0	24			
			12週時	76	12.3	2.61	7	12.0	18			
			終了時	87	12.6	2.81	7	12.0	21			
		変化量[a]	2週時	87	0.1	2.87	-7	0.0	8	p=0.602		p=0.404
			12週時	76	-0.4	2.85	-8	0.0	5	p=0.246		p=0.969
			終了時	87	-0.3	2.77	-8	0.0	5	p=0.438		p=0.925
	MLD-5510 mg 群	測定値	一次登録時	86	12.7	2.97	6	13.0	19			
			2週時	83	13.3	3.63	6	13.0	26			
			12週時	79	13.6	3.17	5	13.0	20			
			終了時	86	13.5	3.20	5	13.0	20			
		変化量[a]	2週時	83	0.7	3.49	-8	1.0	9	p=0.107	p=0.320	
			12週時	79	0.9	2.68	-5	1.0	7	p=0.008	p=0.006	
			終了時	86	0.8	2.59	-5	1.0	7	p=0.009	p=0.014	
	MLD-5520 mg 群	測定値	一次登録時	87	12.7	2.98	6	12.0	21			
			2週時	86	13.2	3.42	7	13.0	26			
			12週時	75	12.3	3.08	7	12.0	21			
			終了時	87	12.3	2.95	7	12.0	21			
		変化量[a]	2週時	86	0.6	2.93	-10	1.0	12	p=0.051	p=0.385	
			12週時	75	-0.5	3.18	-11	0.0	8	p=0.151	p=0.930	
			終了時	87	-0.4	3.01	-11	0.0	8	p=0.219	p=0.914	
クレアチニン (mg/dL)	プラセボ群	測定値	一次登録時	87	0.778	0.1084	0.54	0.770	1.13			
			2週時	87	0.785	0.1006	0.55	0.780	1.12			
			12週時	76	0.782	0.1040	0.56	0.760	1.07			
			終了時	87	0.789	0.1110	0.56	0.770	1.12			
		変化量[a]	2週時	87	0.007	0.0685	-0.20	0.000	0.16	p=0.215		p=0.540
			12週時	76	0.011	0.0716	-0.15	0.010	0.18	p=0.276		p=0.439
			終了時	87	0.011	0.0732	-0.19	0.010	0.18	p=0.213		p=0.261
	MLD-5510 mg 群	測定値	一次登録時	86	0.780	0.0953	0.58	0.780	0.98			
			2週時	83	0.790	0.1027	0.54	0.780	1.06			
			12週時	79	0.778	0.0936	0.54	0.790	0.96			
			終了時	86	0.780	0.0991	0.54	0.790	1.06			
		変化量[a]	2週時	83	0.010	0.0631	-0.11	0.000	0.20	p=0.246	p=0.758	
			12週時	79	-0.003	0.0623	-0.13	-0.010	0.15	p=0.588	p=0.257	
			終了時	86	-0.001	0.0683	-0.13	-0.010	0.20	p=0.693	p=0.246	
	MLD-5520 mg 群	測定値	一次登録時	87	0.775	0.1056	0.42	0.770	1.17			
			2週時	86	0.789	0.0990	0.51	0.795	1.04			
			12週時	75	0.775	0.0974	0.57	0.780	1.03			
			終了時	87	0.770	0.1066	0.40	0.780	1.03			
		変化量[a]	2週時	86	0.015	0.0667	-0.15	0.025	0.14	p=0.038	p=0.467	
			12週時	75	-0.004	0.0698	-0.23	0.000	0.14	p=0.973	p=0.401	
			終了時	87	-0.005	0.0703	-0.23	0.000	0.14	p=0.787	p=0.237	

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-39）

付表 2.7.4.7-7 臨床検査の要約統計量（男性）: MLD5511S31 試験（8/12）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
総コレステロール (mg/dL)	プラセボ群	測定値	一次登録時	87	186.3	29.00	138	183.0	275			
			2週時	87	185.9	29.09	122	184.0	270			
			12週時	76	186.3	29.27	132	184.0	248			
			終了時	87	186.1	29.57	132	184.0	248			
		変化量[a]	2週時	87	-0.4	19.07	-58	-2.0	55	p=0.871		p=0.883
			12週時	76	-0.6	19.33	-41	0.5	52	p=0.894		p=0.003
			終了時	87	-0.2	19.41	-41	0.0	55	p=0.881		p=0.011
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	86	189.7	37.37	93	184.0	289			
			2週時	83	190.6	32.99	117	187.0	277			
			12週時	79	199.0	36.24	119	194.0	311			
			終了時	86	197.0	35.91	119	193.0	311			
		変化量[a]	2週時	83	0.1	20.79	-49	0.0	59	p=0.915	p=0.773	
			12週時	79	7.3	21.51	-56	10.0	54	p=0.003	p=0.009	
			終了時	86	7.3	22.06	-56	10.0	59	p=0.003	p=0.008	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	87	189.1	41.49	120	186.0	349			
			2週時	86	187.1	38.19	116	182.0	290			
			12週時	75	197.5	40.96	120	188.0	320			
			終了時	87	196.6	38.53	120	188.0	320			
		変化量[a]	2週時	86	-1.6	20.09	-69	0.0	46	p=0.669	p=0.858	
			12週時	75	9.1	27.60	-89	11.0	65	p=0.001	p=0.005	
			終了時	87	7.4	26.29	-89	7.0	65	p=0.003	p=0.014	
トリグリセリド (mg/dL)	プラセボ群	測定値	一次登録時	87	143.6	93.42	33	107.0	420			
			2週時	87	147.1	140.50	27	102.0	1200			
			12週時	76	140.3	94.81	32	117.5	516			
			終了時	87	139.6	95.65	32	115.0	516			
		変化量[a]	2週時	87	3.5	137.73	-215	-6.0	1041	p=0.375		p=0.660
			12週時	76	-6.8	96.24	-198	-9.0	345	p=0.261		p=0.232
			終了時	87	-4.0	94.13	-198	-8.0	345	p=0.315		p=0.387
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	86	124.8	83.79	34	103.0	554			
			2週時	83	123.2	107.01	38	86.0	669			
			12週時	79	143.8	95.25	28	115.0	433			
			終了時	86	143.1	96.80	28	112.0	433			
		変化量[a]	2週時	83	-2.2	84.15	-268	-9.0	333	p=0.089	p=0.667	
			12週時	79	16.2	94.44	-295	-2.0	383	p=0.479	p=0.149	
			終了時	86	18.3	95.26	-295	-2.0	383	p=0.423	p=0.141	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	87	132.3	87.54	34	109.0	563			
			2週時	86	123.5	85.88	34	99.5	601			
			12週時	75	140.7	96.12	36	116.0	488			
			終了時	87	137.2	94.31	36	112.0	488			
		変化量[a]	2週時	86	-7.9	89.35	-354	-7.0	340	p=0.121	p=0.681	
			12週時	75	6.7	101.96	-462	-1.0	395	p=0.693	p=0.236	
			終了時	87	5.0	97.24	-462	-2.0	395	p=0.945	p=0.388	

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-39）

付表 2.7.4.7-7 臨床検査の要約統計量（男性）: MLD5511S31 試験（9/12）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
HDL-コレステロール (mg/dL)	プラセボ群	測定値	一次登録時	87	59.0	14.89	38	57.0	108			
			2週時	87	57.1	14.72	25	56.0	92			
			12週時	76	56.6	15.04	30	55.0	104			
			終了時	87	57.6	15.24	30	57.0	104			
		変化量[a]	2週時	87	-1.9	7.54	-22	-1.0	15	p=0.040		p=0.007
			12週時	76	-1.2	9.19	-27	-1.0	20	p=0.215		p=0.174
			終了時	87	-1.4	9.40	-27	-1.0	20	p=0.145		p=0.092
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	86	60.0	17.32	30	57.0	140			
			2週時	83	61.0	16.80	29	58.0	122			
			12週時	79	59.9	17.04	25	57.0	110			
			終了時	86	59.4	16.57	25	56.5	110			
		変化量[a]	2週時	83	0.6	7.08	-20	0.0	21	p=0.370	p=0.049	
			12週時	79	-0.7	9.23	-30	0.0	31	p=0.724	p=0.520	
			終了時	86	-0.6	9.05	-30	0.0	31	p=0.852	p=0.369	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	87	57.8	16.31	31	53.0	128			
			2週時	86	59.4	16.26	34	55.0	118			
			12週時	75	57.6	16.07	33	55.0	108			
			終了時	87	58.5	16.58	33	55.0	108			
		変化量[a]	2週時	86	1.6	7.52	-19	1.0	20	p=0.059	p=0.008	
			12週時	75	0.5	9.52	-28	0.0	22	p=0.547	p=0.183	
			終了時	87	0.8	9.57	-28	0.0	22	p=0.394	p=0.109	
LDL-コレステロール (mg/dL)	プラセボ群	測定値	一次登録時	87	111.0	26.92	59	107.0	205			
			2週時	87	111.5	25.77	60	110.0	184			
			12週時	76	113.1	24.37	65	113.5	167			
			終了時	87	111.9	25.57	64	111.0	167			
		変化量[a]	2週時	87	0.5	18.49	-71	2.0	43	p=0.313		p=0.245
			12週時	76	0.7	17.72	-42	2.0	48	p=0.561		p=0.006
			終了時	87	0.9	17.66	-42	2.0	48	p=0.521		p=0.030
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	86	114.3	33.16	31	110.5	212			
			2週時	83	114.4	30.76	56	108.0	192			
			12週時	79	122.3	32.78	57	119.0	215			
			終了時	86	120.8	32.85	56	118.0	215			
		変化量[a]	2週時	83	-0.1	18.97	-41	0.0	44	p=0.996	p=0.599	
			12週時	79	7.1	21.85	-73	9.0	60	p=0.002	p=0.029	
			終了時	86	6.6	21.59	-73	8.5	60	p=0.002	p=0.039	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	87	115.6	37.81	57	109.0	279			
			2週時	86	113.5	36.91	51	103.0	237			
			12週時	75	123.7	36.99	70	118.0	244			
			終了時	87	122.1	35.21	70	114.0	244			
		変化量[a]	2週時	86	-1.6	16.54	-57	-2.0	31	p=0.533	p=0.224	
			12週時	75	8.3	23.93	-87	8.0	56	p<0.001	p=0.007	
			終了時	87	6.5	23.08	-87	7.0	56	p<0.001	p=0.028	

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-39）

付表 2.7.4.7-7 臨床検査の要約統計量（男性）：MLD5511S31 試験（10/12）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
血糖 (mg/dL)	プラセボ群	測定値	一次登録時	87	100.4	16.72	82	96.0	196			
			2週時	87	100.4	15.39	75	98.0	165			
			12週時	76	102.3	19.70	72	96.5	181			
			終了時	87	102.9	20.13	68	97.0	181			
		変化量[a]	2週時	87	0.0	18.63	-91	0.0	58	p=0.842		p=0.382
			12週時	76	1.6	16.99	-49	0.5	58	p=0.701		p=0.330
			終了時	87	2.5	18.01	-49	1.0	58	p=0.435		p=0.395
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	86	98.2	15.10	69	96.0	156			
			2週時	83	100.3	16.09	78	96.0	157			
			12週時	79	98.4	16.64	74	95.0	182			
			終了時	86	98.1	16.31	74	95.0	182			
		変化量[a]	2週時	83	2.0	19.50	-60	1.0	54	p=0.352	p=0.573	
			12週時	79	-0.2	22.49	-69	-1.0	83	p=0.418	p=0.328	
			終了時	86	-0.1	21.72	-69	-1.5	83	p=0.399	p=0.222	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	87	97.8	16.64	68	95.0	208			
			2週時	86	101.7	29.50	69	97.0	317			
			12週時	75	101.7	18.40	71	97.0	170			
			終了時	87	102.2	19.78	71	97.0	191			
		変化量[a]	2週時	86	3.8	23.12	-67	1.5	109	p=0.127	p=0.367	
			12週時	75	4.8	20.05	-42	4.0	79	p=0.069	p=0.270	
			終了時	87	4.4	18.89	-42	3.0	79	p=0.050	p=0.346	
HbA1c (%)	プラセボ群	測定値	一次登録時	87	4.97	0.290	4.2	4.90	6.6			
			2週時	87	4.97	0.288	4.2	4.90	6.5			
			12週時	76	4.98	0.290	4.2	4.90	6.7			
			終了時	87	4.97	0.284	4.2	4.90	6.7			
		変化量[a]	2週時	87	0.00	0.113	-0.3	0.00	0.5	p=0.525		p=0.605
			12週時	76	0.00	0.121	-0.3	0.00	0.4	p=0.844		p=0.013
			終了時	87	0.00	0.131	-0.3	0.00	0.5	p=0.533		p=0.004
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	86	4.95	0.251	4.3	4.90	5.8			
			2週時	83	4.95	0.258	4.3	4.90	5.8			
			12週時	79	4.97	0.224	4.5	4.90	5.6			
			終了時	86	4.96	0.228	4.3	4.90	5.6			
		変化量[a]	2週時	83	-0.01	0.104	-0.2	0.00	0.2	p=0.663	p=0.873	
			12週時	79	0.01	0.146	-0.6	0.00	0.3	p=0.308	p=0.382	
			終了時	86	0.01	0.142	-0.6	0.00	0.3	p=0.236	p=0.197	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	87	5.02	0.486	4.6	4.90	8.6			
			2週時	86	5.02	0.499	4.6	4.90	8.8			
			12週時	75	5.02	0.297	4.6	4.90	6.4			
			終了時	87	5.07	0.540	4.6	4.90	9.3			
		変化量[a]	2週時	86	0.00	0.105	-0.3	0.00	0.2	p=0.623	p=0.608	
			12週時	75	0.04	0.136	-0.3	0.10	0.4	p=0.004	p=0.012	
			終了時	87	0.05	0.147	-0.3	0.00	0.7	p=0.002	p=0.004	

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-39）

付表 2.7.4.7-7 臨床検査の要約統計量（男性）：MLD5511S31 試験（11/12）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
ナトリウム (mEq/L)	プラセボ群	測定値	一次登録時	87	141.1	1.56	138	141.0	145			
			2週時	87	141.0	1.62	137	141.0	145			
			12週時	76	141.2	1.55	138	141.0	145			
			終了時	87	141.3	1.50	138	141.0	145			
		変化量[a]	2週時	87	0.0	1.80	-5	0.0	4	p=0.774		p=0.002
			12週時	76	0.3	1.73	-4	0.0	5	p=0.172		p=0.084
			終了時	87	0.2	1.74	-4	0.0	5	p=0.325		p=0.130
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	86	141.2	1.71	138	141.0	147			
			2週時	83	140.9	1.53	137	141.0	145			
			12週時	79	141.0	1.77	136	141.0	144			
			終了時	86	141.1	1.83	136	141.0	145			
		変化量[a]	2週時	83	-0.3	1.46	-3	0.0	3	p=0.096	p=0.159	
			12週時	79	-0.1	1.83	-4	0.0	4	p=0.652	p=0.201	
			終了時	86	-0.2	1.80	-4	0.0	4	p=0.425	p=0.189	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	87	140.8	1.43	138	141.0	144			
			2週時	86	140.2	1.55	137	140.0	144			
			12週時	75	140.7	1.56	138	141.0	145			
			終了時	87	140.6	1.58	138	141.0	145			
		変化量[a]	2週時	86	-0.6	1.66	-4	-1.0	4	p<0.001	p=0.004	
			12週時	75	-0.2	1.76	-5	0.0	4	p=0.330	p=0.079	
			終了時	87	-0.2	1.82	-5	0.0	4	p=0.346	p=0.129	
カリウム (mEq/L)	プラセボ群	測定値	一次登録時	87	4.16	0.287	3.5	4.10	5.4			
			2週時	85	4.12	0.301	3.5	4.10	5.0			
			12週時	74	4.04	0.290	3.2	4.05	4.8			
			終了時	87	4.06	0.305	3.2	4.10	4.9			
		変化量[a]	2週時	85	-0.05	0.318	-0.9	0.00	0.8	p=0.196		p=0.893
			12週時	74	-0.10	0.323	-1.1	-0.10	0.7	p=0.009		p=0.072
			終了時	87	-0.10	0.330	-1.1	-0.10	0.7	p=0.008		p=0.047
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	86	4.14	0.334	3.6	4.10	5.5			
			2週時	83	4.11	0.314	3.5	4.10	5.2			
			12週時	78	4.12	0.346	3.5	4.10	5.2			
			終了時	86	4.13	0.340	3.5	4.10	5.2			
		変化量[a]	2週時	83	-0.03	0.349	-0.9	0.00	1.2	p=0.487	p=0.727	
			12週時	78	0.01	0.339	-0.8	0.00	0.8	p=0.795	p=0.035	
			終了時	86	-0.01	0.344	-0.9	0.00	0.8	p=0.916	p=0.054	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	86	4.15	0.313	3.3	4.10	4.9			
			2週時	82	4.08	0.284	3.4	4.10	4.8			
			12週時	73	4.15	0.288	3.2	4.10	5.0			
			終了時	87	4.14	0.304	3.2	4.10	5.0			
		変化量[a]	2週時	81	-0.06	0.304	-1.0	0.00	0.7	p=0.132	p=0.895	
			12週時	72	-0.01	0.323	-0.6	0.00	0.8	p=0.767	p=0.078	
			終了時	86	0.00	0.325	-0.6	0.00	0.8	p=0.956	p=0.054	

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-39）

付表 2.7.4.7-7 臨床検査の要約統計量（男性）：MLD5511S31 試験（12/12）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
クロール (mEq/L)	プラセボ群	測定値	一次登録時	87	102.0	1.86	98	102.0	107			
			2週時	87	102.2	1.55	99	102.0	105			
			12週時	76	102.6	2.04	96	103.0	107			
			終了時	87	102.5	1.99	96	103.0	107			
		変化量[a]	2週時	87	0.2	2.12	-5	0.0	5	p=0.402		p=0.011
			12週時	76	0.6	2.06	-4	0.0	6	p=0.015		p=0.001
			終了時	87	0.5	2.08	-5	0.0	6	p=0.028		p=0.005
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	86	102.7	1.91	98	102.5	107			
			2週時	83	102.5	1.88	99	103.0	107			
			12週時	79	102.6	1.81	99	103.0	108			
			終了時	86	102.6	1.81	99	103.0	108			
		変化量[a]	2週時	83	-0.1	1.98	-5	0.0	6	p=0.330	p=0.174	
			12週時	79	0.0	2.11	-5	0.0	4	p=0.826	p=0.136	
			終了時	86	0.0	2.12	-5	0.0	4	p=0.932	p=0.135	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	87	102.2	1.85	98	102.0	106			
			2週時	86	101.7	2.20	96	102.0	107			
			12週時	75	101.8	2.20	96	102.0	108			
			終了時	87	101.9	2.16	96	102.0	108			
		変化量[a]	2週時	86	-0.5	1.92	-6	-1.0	3	p=0.027	p=0.016	
			12週時	75	-0.5	1.94	-5	-1.0	4	p=0.027	p<0.001	
			終了時	87	-0.4	1.93	-5	-1.0	4	p=0.104	p=0.005	

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-39）

付表 2.7.4.7-8 臨床検査の要約統計量（女性）：MLD5511S31 試験（1/12）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
白血球数 (/μL)	プラセボ群	測定値	一次登録時	108	5788.0	1365.78	2700	5550.0	9400			
			2週時	108	5615.7	1380.25	2700	5500.0	9900			
			12週時	99	5606.1	1510.43	2500	5500.0	11300			
			終了時	109	5648.6	1521.31	2500	5500.0	11300			
		変化量[a]	2週時	107	-159.8	1261.24	-4400	-100.0	3100	p=0.314		p=0.366
			12週時	98	-166.3	1337.40	-3900	-150.0	3700	p=0.169		p=0.231
			終了時	108	-125.9	1398.69	-3900	-150.0	4800	p=0.200		p=0.510
	MLD-5510 mg 群	測定値	一次登録時	112	5912.5	1762.99	3100	5600.0	11100			
			2週時	106	5854.7	1887.06	2200	5450.0	11600			
			12週時	98	5632.7	1801.13	2600	5250.0	11100			
			終了時	112	5712.5	1822.59	2600	5300.0	11100			
		変化量[a]	2週時	106	-31.1	1340.46	-3300	0.0	4300	p=0.670	p=0.634	
			12週時	98	-223.5	1162.01	-2700	-250.0	2700	p=0.063	p=0.699	
			終了時	112	-200.0	1218.77	-2700	-250.0	3500	p=0.069	p=0.672	
	MLD-5520 mg 群	測定値	一次登録時	106	5802.8	1644.87	2800	5600.0	13000			
			2週時	102	5893.1	1749.75	2700	5700.0	12200			
			12週時	96	5643.8	1351.09	2800	5400.0	10100			
			終了時	106	5682.1	1425.27	2800	5400.0	10500			
		変化量[a]	2週時	102	80.4	1377.47	-2800	50.0	5600	p=0.975	p=0.356	
			12週時	96	-54.2	1277.00	-4700	100.0	2400	p=0.746	p=0.207	
			終了時	106	-120.8	1307.69	-4700	100.0	2400	p=0.734	p=0.457	
赤血球数 (×10000/μL)	プラセボ群	測定値	一次登録時	108	421.0	27.45	331	421.0	495			
			2週時	108	419.0	31.73	329	419.0	501			
			12週時	99	421.8	27.11	345	419.0	478			
			終了時	109	423.2	28.80	345	422.0	519			
		変化量[a]	2週時	107	-2.4	21.64	-59	-2.0	42	p=0.301		p=0.903
			12週時	98	1.1	21.28	-65	3.0	49	p=0.406		p=0.033
			終了時	108	1.8	21.01	-65	4.5	49	p=0.231		p=0.015
	MLD-5510 mg 群	測定値	一次登録時	112	426.9	32.99	351	428.0	544			
			2週時	106	418.2	30.71	353	419.0	563			
			12週時	98	417.4	31.16	350	416.5	515			
			終了時	112	418.7	31.64	350	418.0	529			
		変化量[a]	2週時	106	-8.9	23.34	-73	-9.5	62	p<0.001	p=0.039	
			12週時	98	-8.8	23.60	-66	-8.0	50	p<0.001	p=0.002	
			終了時	112	-8.2	23.44	-66	-10.0	50	p<0.001	p<0.001	
	MLD-5520 mg 群	測定値	一次登録時	106	416.2	32.89	333	412.5	499			
			2週時	102	414.3	32.50	336	416.5	500			
			12週時	96	411.6	31.75	312	409.5	497			
			終了時	106	411.3	30.95	312	409.0	497			
		変化量[a]	2週時	102	-2.0	21.06	-74	-1.0	42	p=0.383	p=0.860	
			12週時	96	-4.8	21.32	-58	-8.5	49	p=0.035	p=0.030	
			終了時	106	-4.8	21.00	-58	-7.0	49	p=0.023	p=0.012	

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-40）

付表 2.7.4.7-8 臨床検査の要約統計量（女性）：MLD5511S31 試験（2/12）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
ヘモグロビン (g/dL)	プラセボ群	測定値	一次登録時	108	12.73	1.093	8.6	12.80	15.4			
			2週時	108	12.65	1.117	9.1	12.80	15.1			
			12週時	99	12.65	1.140	8.4	12.80	14.9			
			終了時	109	12.73	1.151	8.4	12.80	15.8			
		変化量[a]	2週時	107	-0.09	0.655	-1.8	0.00	1.3	p=0.222		p=0.538
			12週時	98	-0.04	0.721	-1.8	0.05	1.8	p=0.944		p=0.298
			終了時	108	-0.01	0.700	-1.8	0.10	1.8	p=0.716		p=0.161
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	112	12.85	1.179	8.3	13.00	15.3			
			2週時	106	12.64	1.170	7.8	12.80	15.5			
			12週時	98	12.56	1.113	8.4	12.55	14.7			
			終了時	112	12.57	1.071	8.4	12.65	14.7			
		変化量[a]	2週時	106	-0.23	0.738	-1.9	-0.30	2.0	p=0.001	p=0.110	
			12週時	98	-0.31	0.843	-3.2	-0.30	2.0	p<0.001	p=0.006	
			終了時	112	-0.29	0.830	-3.2	-0.30	2.0	p<0.001	p=0.002	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	106	12.84	1.061	8.5	12.80	15.6			
			2週時	102	12.83	1.076	8.8	12.90	15.4			
			12週時	96	12.72	1.117	8.3	12.75	15.3			
			終了時	106	12.70	1.104	8.3	12.75	15.3			
		変化量[a]	2週時	102	-0.02	0.680	-1.7	0.00	1.6	p=0.782	p=0.532	
			12週時	96	-0.14	0.738	-2.7	-0.20	1.4	p=0.116	p=0.258	
			終了時	106	-0.14	0.729	-2.7	-0.20	1.4	p=0.086	p=0.131	
ヘマトクリット (%)	プラセボ群	測定値	一次登録時	108	38.19	2.865	28.9	38.10	45.4			
			2週時	108	37.89	2.902	30.1	37.95	44.7			
			12週時	99	37.93	2.940	27.7	38.10	44.3			
			終了時	109	38.13	3.010	27.7	38.10	47.2			
		変化量[a]	2週時	107	-0.32	1.956	-5.3	-0.20	3.7	p=0.146		p=0.602
			12週時	98	-0.17	1.975	-6.2	0.05	3.8	p=0.620		p=0.161
			終了時	108	-0.09	1.950	-6.2	0.15	3.8	p=0.947		p=0.072
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	112	38.59	3.143	26.6	38.70	45.5			
			2週時	106	37.85	3.116	25.3	37.95	45.9			
			12週時	98	37.62	2.976	27.7	37.85	44.4			
			終了時	112	37.68	2.895	27.7	37.95	44.4			
		変化量[a]	2週時	106	-0.79	2.203	-6.0	-0.75	6.6	p<0.001	p=0.077	
			12週時	98	-0.99	2.447	-9.3	-0.85	5.3	p<0.001	p=0.005	
			終了時	112	-0.91	2.422	-9.3	-0.85	5.3	p<0.001	p=0.003	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	106	38.42	2.923	27.7	38.70	46.3			
			2週時	102	38.32	3.017	28.4	38.60	45.8			
			12週時	96	37.94	3.094	26.4	38.15	46.0			
			終了時	106	37.91	3.049	26.4	38.10	46.0			
		変化量[a]	2週時	102	-0.12	1.964	-6.0	-0.30	4.4	p=0.495	p=0.580	
			12週時	96	-0.49	2.034	-6.9	-0.70	5.1	p=0.017	p=0.155	
			終了時	106	-0.52	2.016	-6.9	-0.65	5.1	p=0.009	p=0.060	

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-40）

付表 2.7.4.7-8 臨床検査の要約統計量（女性）：MLD5511S31 試験（3/12）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
血小板数 (×10000/μL)	プラセボ群	測定値	一次登録時	106	24.06	5.412	13.4	23.65	39.8			
			2週時	106	24.35	5.548	13.6	23.50	40.7			
			12週時	97	24.24	5.262	13.3	23.90	41.1			
			終了時	107	24.08	5.276	13.3	23.70	41.1			
		変化量[a]	2週時	105	0.35	2.404	-10.3	0.50	7.0	p=0.070		p=0.138
			12週時	96	-0.03	2.843	-8.8	0.05	6.7	p=0.870		p=0.300
			終了時	106	-0.03	2.755	-8.8	0.15	6.7	p=0.854		p=0.499
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	110	23.48	5.248	13.4	23.20	42.0			
			2週時	104	23.67	5.492	13.3	22.85	50.8			
			12週時	96	23.90	5.514	13.0	23.40	43.3			
			終了時	112	23.88	5.992	12.9	23.10	50.8			
		変化量[a]	2週時	103	0.09	2.966	-8.4	0.10	10.2	p=0.764	p=0.402	
			12週時	94	0.29	3.911	-8.4	0.00	15.9	p=0.548	p=0.731	
			終了時	110	0.50	3.901	-8.4	0.35	15.9	p=0.235	p=0.445	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	106	24.34	6.053	14.4	23.40	50.7			
			2週時	102	24.18	5.653	13.7	23.65	45.1			
			12週時	96	24.68	6.014	14.2	24.25	45.9			
			終了時	106	24.74	6.139	14.2	23.85	45.9			
		変化量[a]	2週時	102	-0.09	2.856	-9.4	-0.20	10.2	p=0.647	p=0.128	
			12週時	96	0.55	3.088	-9.6	0.20	10.9	p=0.099	p=0.296	
			終了時	106	0.40	3.025	-9.6	0.15	10.9	p=0.231	p=0.506	
AST(GOT) (U/L)	プラセボ群	測定値	一次登録時	107	20.6	4.66	13	19.0	39			
			2週時	108	20.5	5.05	13	19.0	49			
			12週時	98	20.9	5.36	13	19.0	53			
			終了時	109	20.7	5.20	13	19.0	53			
		変化量[a]	2週時	106	0.0	4.17	-9	0.0	30	p=0.552		p=0.155
			12週時	97	0.2	3.74	-16	0.0	19	p=0.925		p=0.018
			終了時	107	0.2	3.62	-16	0.0	19	p=0.853		p=0.035
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	111	20.4	4.35	14	20.0	34			
			2週時	106	19.3	3.59	13	19.0	31			
			12週時	98	21.4	6.63	13	20.0	59			
			終了時	112	21.7	7.63	13	20.0	61			
		変化量[a]	2週時	105	-0.8	2.94	-13	-1.0	6	p=0.006	p=0.226	
			12週時	98	1.2	5.45	-15	1.0	32	p=0.033	p=0.094	
			終了時	111	1.3	6.52	-15	1.0	41	p=0.075	p=0.207	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	106	20.8	6.95	13	19.0	62			
			2週時	102	19.7	5.28	13	18.0	46			
			12週時	96	21.7	5.89	15	20.0	46			
			終了時	106	21.7	6.01	15	20.0	46			
		変化量[a]	2週時	102	-1.1	4.19	-25	-1.0	11	p=0.007	p=0.173	
			12週時	96	1.1	4.64	-16	1.0	12	p=0.004	p=0.016	
			終了時	106	0.9	4.63	-16	1.0	12	p=0.007	p=0.027	

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-40）

付表 2.7.4.7-8 臨床検査の要約統計量（女性）：MLD5511S31 試験（4/12）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
ALT(GPT) (U/L)	プラセボ群	測定値	一次登録時	109	14.5	6.19	5	13.0	37			
			2週時	108	15.3	9.58	6	13.0	89			
			12週時	99	15.3	9.62	6	13.0	76			
			終了時	109	15.1	9.25	6	13.0	76			
		変化量[a]	2週時	108	0.8	8.22	-19	0.0	73	p=0.290		p=0.013
			12週時	99	0.6	7.10	-18	0.0	40	p=0.941		p=0.528
			終了時	109	0.6	6.80	-18	0.0	40	p=0.970		p=0.564
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	112	15.2	7.14	6	13.0	42			
			2週時	106	13.8	6.00	7	13.0	39			
			12週時	98	16.8	10.78	6	13.0	75			
			終了時	112	17.0	11.80	6	13.0	75			
		変化量[a]	2週時	106	-1.3	5.29	-26	-1.0	12	p=0.024	p=0.011	
			12週時	98	1.6	8.24	-21	0.0	51	p=0.094	p=0.351	
			終了時	112	1.8	9.75	-21	0.0	63	p=0.165	p=0.460	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	106	15.4	12.08	6	12.5	89			
			2週時	102	14.1	9.41	6	12.0	74			
			12週時	96	15.5	9.02	7	13.0	71			
			終了時	106	15.8	10.47	7	13.0	76			
		変化量[a]	2週時	102	-1.4	6.16	-49	-1.0	12	p=0.019	p=0.016	
			12週時	96	0.6	6.54	-36	0.0	18	p=0.188	p=0.524	
			終了時	106	0.4	6.38	-36	0.0	18	p=0.216	p=0.552	
ALP (U/L)	プラセボ群	測定値	一次登録時	109	181.9	56.99	98	173.0	386			
			2週時	108	185.0	61.11	85	175.5	420			
			12週時	99	183.9	56.31	98	173.0	364			
			終了時	109	184.9	56.36	98	174.0	364			
		変化量[a]	2週時	108	2.8	34.66	-94	-1.5	257	p=0.934		p=0.576
			12週時	99	2.0	37.06	-121	-2.0	128	p=0.944		p=0.196
			終了時	109	3.0	35.79	-121	0.0	128	p=0.502		p=0.502
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	112	182.7	56.18	73	174.5	377			
			2週時	106	177.0	51.29	72	169.0	374			
			12週時	98	187.3	55.18	99	175.0	459			
			終了時	112	183.3	54.30	86	174.0	459			
		変化量[a]	2週時	106	-6.2	29.24	-117	-5.0	104	p=0.010	p=0.090	
			12週時	98	0.8	40.46	-104	1.0	281	p=0.736	p=0.850	
			終了時	112	0.6	38.46	-104	1.0	281	p=0.716	p=0.509	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	106	173.8	59.41	84	160.5	495			
			2週時	102	171.8	52.74	86	162.5	381			
			12週時	96	181.7	63.25	96	166.0	484			
			終了時	106	180.0	60.91	96	166.0	484			
		変化量[a]	2週時	102	-2.6	28.02	-172	-2.0	84	p=0.388	p=0.550	
			12週時	96	7.4	36.33	-97	4.5	196	p=0.066	p=0.215	
			終了時	106	6.2	35.17	-97	2.5	196	p=0.115	p=0.530	

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-40）

付表 2.7.4.7-8 臨床検査の要約統計量（女性）：MLD5511S31 試験（5/12）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
γ-GTP (U/L)	プラセボ群	測定値	一次登録時	109	17.0	10.36	5	13.0	58			
			2週時	108	17.0	10.76	7	12.0	59			
			12週時	99	17.6	11.61	7	13.0	65			
			終了時	109	17.2	11.24	7	13.0	65			
		変化量[a]	2週時	108	0.0	5.03	-10	0.0	38	p=0.244		p=0.050
			12週時	99	0.3	6.06	-15	0.0	32	p=0.985		p=0.257
			終了時	109	0.2	5.84	-15	0.0	32	p=0.856		p=0.386
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	112	16.7	9.36	6	14.0	65			
			2週時	106	15.6	9.98	5	13.0	77			
			12週時	98	18.2	18.00	6	14.0	163			
			終了時	112	18.3	17.66	6	14.0	163			
		変化量[a]	2週時	106	-0.7	6.75	-13	-1.0	54	p<0.001	p=0.006	
			12週時	98	1.7	14.97	-15	-1.0	140	p=0.869	p=0.648	
			終了時	112	1.6	14.15	-15	-1.0	140	p=0.918	p=0.761	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	106	17.8	25.26	4	13.0	255			
			2週時	102	14.8	11.40	5	12.0	98			
			12週時	96	15.9	12.97	4	12.0	98			
			終了時	106	16.0	12.57	4	12.0	98			
		変化量[a]	2週時	102	-3.1	16.09	-157	-1.0	8	p<0.001	p=0.034	
			12週時	96	-2.0	16.89	-157	0.0	25	p=0.138	p=0.255	
			終了時	106	-1.8	16.09	-157	0.0	25	p=0.161	p=0.368	
総ビリルビン (mg/dL)	プラセボ群	測定値	一次登録時	109	0.62	0.320	0.2	0.60	2.7			
			2週時	108	0.65	0.296	0.2	0.60	2.2			
			12週時	99	0.64	0.274	0.2	0.60	2.2			
			終了時	109	0.64	0.267	0.2	0.60	2.2			
		変化量[a]	2週時	108	0.03	0.228	-0.5	0.00	0.8	p=0.282		p=0.574
			12週時	99	0.03	0.209	-0.5	0.00	0.5	p=0.123		p=0.005
			終了時	109	0.02	0.212	-0.5	0.00	0.5	p=0.378		p=0.019
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	112	0.65	0.317	0.3	0.60	2.5			
			2週時	106	0.64	0.303	0.2	0.60	2.0			
			12週時	98	0.61	0.208	0.3	0.60	1.4			
			終了時	112	0.62	0.229	0.2	0.60	1.4			
		変化量[a]	2週時	106	-0.01	0.241	-0.5	0.00	0.8	p=0.480	p=0.185	
			12週時	98	-0.05	0.228	-1.2	0.00	0.5	p=0.027	p=0.008	
			終了時	112	-0.04	0.227	-1.2	0.00	0.5	p=0.131	p=0.088	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	106	0.67	0.277	0.3	0.60	1.8			
			2週時	102	0.67	0.271	0.2	0.60	1.6			
			12週時	96	0.62	0.239	0.3	0.60	1.6			
			終了時	106	0.61	0.234	0.3	0.60	1.6			
		変化量[a]	2週時	102	0.00	0.221	-0.5	0.00	0.9	p=0.998	p=0.564	
			12週時	96	-0.06	0.237	-0.8	0.00	0.5	p=0.018	p=0.007	
			終了時	106	-0.06	0.233	-0.8	0.00	0.5	p=0.014	p=0.023	

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-40）

付表 2.7.4.7-8 臨床検査の要約統計量（女性）：MLD5511S31 試験（6/12）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
総蛋白 (g/dL)	プラセボ群	測定値	一次登録時	109	7.21	0.384	6.2	7.30	8.0			
			2週時	108	7.14	0.418	6.1	7.10	8.1			
			12週時	99	7.16	0.432	5.9	7.10	8.2			
			終了時	109	7.18	0.431	5.9	7.20	8.2			
		変化量[a]	2週時	108	-0.07	0.387	-1.0	-0.05	0.9	p=0.048		p=0.500
			12週時	99	-0.04	0.374	-1.1	0.00	1.1	p=0.336		p=0.184
			終了時	109	-0.02	0.393	-1.1	0.00	1.1	p=0.564		p=0.133
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	112	7.29	0.483	6.1	7.30	9.0			
			2週時	106	7.14	0.430	6.2	7.10	8.4			
			12週時	98	7.15	0.402	5.9	7.10	8.0			
			終了時	112	7.13	0.437	5.5	7.10	8.0			
		変化量[a]	2週時	106	-0.18	0.370	-1.1	-0.20	0.8	p<0.001	p=0.035	
			12週時	98	-0.18	0.400	-1.2	-0.20	1.2	p<0.001	p=0.003	
			終了時	112	-0.17	0.410	-1.2	-0.20	1.2	p<0.001	p=0.004	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	106	7.19	0.400	6.3	7.20	8.5			
			2週時	102	7.08	0.381	6.2	7.10	8.2			
			12週時	96	7.07	0.370	6.3	7.00	8.3			
			終了時	106	7.08	0.368	6.3	7.00	8.3			
		変化量[a]	2週時	102	-0.12	0.365	-1.4	-0.10	0.8	p=0.002	p=0.510	
			12週時	96	-0.12	0.319	-1.1	-0.10	0.5	p<0.001	p=0.138	
			終了時	106	-0.12	0.326	-1.1	-0.10	0.5	p<0.001	p=0.084	
アルブミン (g/dL)	プラセボ群	測定値	一次登録時	109	4.46	0.217	4.0	4.50	5.0			
			2週時	108	4.41	0.245	3.8	4.40	5.0			
			12週時	99	4.41	0.213	3.7	4.40	5.0			
			終了時	109	4.43	0.228	3.7	4.40	5.0			
		変化量[a]	2週時	108	-0.05	0.233	-0.7	-0.10	0.6	p=0.018		p=0.653
			12週時	99	-0.04	0.237	-0.8	-0.10	0.5	p=0.126		p=0.585
			終了時	109	-0.03	0.243	-0.8	0.00	0.5	p=0.233		p=0.432
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	112	4.49	0.266	3.9	4.50	5.1			
			2週時	106	4.39	0.239	3.8	4.40	5.2			
			12週時	98	4.36	0.262	3.7	4.40	5.3			
			終了時	112	4.36	0.257	3.7	4.40	5.3			
		変化量[a]	2週時	106	-0.11	0.209	-0.7	-0.10	0.5	p<0.001	p=0.048	
			12週時	98	-0.14	0.263	-0.9	-0.10	0.8	p<0.001	p=0.004	
			終了時	112	-0.13	0.267	-0.9	-0.10	0.8	p<0.001	p=0.003	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	106	4.46	0.236	3.8	4.50	5.0			
			2週時	102	4.42	0.219	3.9	4.45	5.0			
			12週時	96	4.40	0.227	3.8	4.40	5.3			
			終了時	106	4.39	0.230	3.8	4.40	5.3			
		変化量[a]	2週時	102	-0.04	0.238	-0.6	0.00	0.4	p=0.125	p=0.561	
			12週時	96	-0.06	0.247	-0.7	0.00	0.6	p=0.011	p=0.644	
			終了時	106	-0.06	0.252	-0.7	0.00	0.6	p=0.011	p=0.467	

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-40）

付表 2.7.4.7-8 臨床検査の要約統計量（女性）：MLD5511S31 試験（7/12）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
尿素窒素 (mg/dL)	プラセボ群	測定値	一次登録時	109	11.0	3.12	5	11.0	20			
			2週時	108	11.5	3.25	5	11.0	23			
			12週時	99	11.4	3.05	5	11.0	20			
			終了時	109	11.2	2.99	5	11.0	20			
		変化量[a]	2週時	108	0.5	2.52	-6	0.0	9	p=0.074		p=0.423
			12週時	99	0.2	2.61	-7	0.0	6	p=0.272		p=0.124
			終了時	109	0.3	2.58	-7	0.0	6	p=0.218		p=0.314
	MLD-5510 mg 群	測定値	一次登録時	112	11.6	3.02	5	11.0	20			
			2週時	106	11.5	2.97	6	11.5	20			
			12週時	98	11.8	3.26	5	12.0	21			
			終了時	112	11.7	3.49	5	11.5	25			
		変化量[a]	2週時	106	-0.1	2.62	-9	0.0	7	p=0.819	p=0.170	
			12週時	98	0.2	3.12	-7	0.0	8	p=0.597	p=0.857	
			終了時	112	0.2	3.13	-7	0.0	8	p=0.669	p=0.698	
	MLD-5520 mg 群	測定値	一次登録時	106	11.0	3.06	5	11.0	20			
			2週時	102	11.1	3.01	4	11.0	21			
			12週時	96	11.9	2.97	6	12.0	22			
			終了時	106	11.7	3.02	6	12.0	22			
		変化量[a]	2週時	102	0.0	2.71	-10	0.0	7	p=0.850	p=0.469	
			12週時	96	0.8	2.91	-7	1.0	8	p=0.005	p=0.096	
			終了時	106	0.7	2.90	-7	1.0	8	p=0.018	p=0.270	
クレアチニン (mg/dL)	プラセボ群	測定値	一次登録時	109	0.570	0.0892	0.30	0.570	0.85			
			2週時	108	0.576	0.0878	0.33	0.570	0.79			
			12週時	99	0.580	0.0854	0.31	0.580	0.81			
			終了時	109	0.579	0.0836	0.31	0.580	0.81			
		変化量[a]	2週時	108	0.005	0.0607	-0.29	0.010	0.14	p=0.137		p=0.692
			12週時	99	0.007	0.0567	-0.21	0.010	0.19	p=0.077		p=0.021
			終了時	109	0.008	0.0563	-0.21	0.010	0.19	p=0.039		p=0.014
	MLD-5510 mg 群	測定値	一次登録時	112	0.577	0.0793	0.41	0.580	0.76			
			2週時	106	0.584	0.0817	0.41	0.590	0.81			
			12週時	98	0.567	0.0833	0.37	0.555	0.80			
			終了時	112	0.575	0.0922	0.37	0.560	1.02			
		変化量[a]	2週時	106	0.007	0.0582	-0.15	0.010	0.17	p=0.170	p=0.966	
			12週時	98	-0.008	0.0608	-0.20	0.000	0.15	p=0.545	p=0.073	
			終了時	112	-0.002	0.0672	-0.20	0.000	0.31	p=0.906	p=0.142	
	MLD-5520 mg 群	測定値	一次登録時	106	0.592	0.0856	0.43	0.590	0.87			
			2週時	102	0.599	0.0842	0.41	0.590	0.86			
			12週時	96	0.584	0.0803	0.39	0.580	0.77			
			終了時	106	0.584	0.0798	0.39	0.580	0.77			
		変化量[a]	2週時	102	0.006	0.0532	-0.11	0.010	0.27	p=0.220	p=0.691	
			12週時	96	-0.008	0.0594	-0.20	-0.010	0.16	p=0.235	p=0.020	
			終了時	106	-0.008	0.0577	-0.20	-0.010	0.16	p=0.229	p=0.012	

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-40）

付表 2.7.4.7-8 臨床検査の要約統計量（女性）：MLD5511S31 試験（8/12）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
総コレステロール (mg/dL)	プラセボ群	測定値	一次登録時	109	183.5	28.70	130	183.0	273			
			2週時	108	184.4	28.48	115	181.0	269			
			12週時	99	184.0	29.23	112	180.0	249			
			終了時	109	185.1	29.95	112	182.0	249			
		変化量[a]	2週時	108	1.0	15.62	-36	2.5	33	p=0.579		p=0.453
			12週時	99	0.9	21.36	-56	0.0	66	p=0.944		p=0.029
			終了時	109	1.6	20.95	-56	0.0	66	p=0.625		p=0.063
	MLD-5510 mg 群	測定値	一次登録時	112	187.4	34.80	114	186.5	347			
			2週時	106	182.8	31.86	121	180.0	340			
			12週時	98	190.3	34.89	109	188.5	353			
			終了時	112	189.8	33.86	109	188.0	353			
		変化量[a]	2週時	106	-5.0	18.18	-75	-6.5	38	p=0.004	p=0.011	
			12週時	98	2.6	18.17	-41	3.5	48	p=0.175	p=0.377	
			終了時	112	2.4	18.48	-41	4.5	48	p=0.173	p=0.551	
	MLD-5520 mg 群	測定値	一次登録時	106	178.1	31.50	110	173.0	288			
			2週時	102	182.2	34.05	109	180.0	275			
			12週時	96	184.7	35.42	108	182.5	289			
			終了時	106	184.9	35.70	108	182.5	289			
		変化量[a]	2週時	102	3.4	16.55	-40	2.5	45	p=0.082	p=0.415	
			12週時	96	7.0	19.45	-33	6.0	68	p=0.001	p=0.035	
			終了時	106	6.8	20.19	-33	5.0	68	p=0.002	p=0.072	
トリグリセリド (mg/dL)	プラセボ群	測定値	一次登録時	109	86.0	44.78	29	70.0	257			
			2週時	108	89.9	57.97	29	71.5	477			
			12週時	99	86.9	47.61	25	78.0	291			
			終了時	109	85.8	45.98	25	78.0	291			
		変化量[a]	2週時	108	4.7	52.78	-191	1.0	285	p=0.472		p=0.579
			12週時	99	-0.5	44.99	-138	-1.0	171	p=0.887		p=0.037
			終了時	109	-0.1	44.51	-138	0.0	171	p=0.971		p=0.056
	MLD-5510 mg 群	測定値	一次登録時	112	82.3	47.36	25	74.0	340			
			2週時	106	83.2	48.06	26	74.5	385			
			12週時	98	81.2	42.71	30	68.0	290			
			終了時	112	82.7	48.11	30	67.5	304			
		変化量[a]	2週時	106	2.8	47.37	-133	0.0	315	p=0.768	p=0.784	
			12週時	98	1.6	41.65	-141	2.5	138	p=0.445	p=0.533	
			終了時	112	0.4	44.45	-186	2.0	138	p=0.521	p=0.675	
	MLD-5520 mg 群	測定値	一次登録時	106	85.7	53.05	26	69.5	354			
			2週時	102	86.5	47.29	35	76.5	269			
			12週時	96	96.6	57.88	25	84.0	315			
			終了時	106	96.1	59.53	25	80.0	315			
		変化量[a]	2週時	102	-0.3	51.20	-156	-1.5	186	p=0.848	p=0.611	
			12週時	96	10.4	52.88	-158	9.5	164	p=0.014	p=0.040	
			終了時	106	10.4	52.69	-158	9.5	164	p=0.015	p=0.063	

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-40）

付表 2.7.4.7-8 臨床検査の要約統計量（女性）：MLD5511S31 試験（9/12）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
HDL-コレステロール (mg/dL)	プラセボ群	測定値	一次登録時	109	71.0	15.73	37	67.0	132			
			2週時	108	71.1	16.29	40	70.0	158			
			12週時	99	72.0	15.43	40	72.0	130			
			終了時	109	72.2	15.23	40	72.0	130			
		変化量[a]	2週時	108	-0.1	8.74	-24	0.0	26	p=0.968		p=0.792
			12週時	99	0.8	9.84	-28	1.0	32	p=0.484		p=0.405
			終了時	109	1.2	9.73	-28	2.0	32	p=0.232		p=0.549
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	112	73.1	16.84	39	73.0	138			
			2週時	106	71.1	15.59	33	70.0	116			
			12週時	98	73.2	16.96	25	72.0	134			
			終了時	112	72.3	16.64	25	71.0	134			
		変化量[a]	2週時	106	-2.2	8.69	-39	-2.0	18	p=0.019	p=0.085	
			12週時	98	-0.7	10.77	-31	-1.0	40	p=0.410	p=0.294	
			終了時	112	-0.8	10.60	-31	-1.0	40	p=0.346	p=0.145	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	106	70.1	15.44	41	69.0	114			
			2週時	102	70.3	14.84	42	70.0	112			
			12週時	96	72.8	15.00	44	72.0	112			
			終了時	106	72.1	15.28	33	72.0	112			
		変化量[a]	2週時	102	0.1	8.29	-17	0.0	21	p=0.813	p=0.853	
			12週時	96	1.9	9.96	-21	3.0	35	p=0.074	p=0.381	
			終了時	106	2.0	10.13	-21	3.0	35	p=0.058	p=0.515	
LDL-コレステロール (mg/dL)	プラセボ群	測定値	一次登録時	109	103.0	25.72	45	101.0	181			
			2週時	108	103.2	24.02	35	102.0	162			
			12週時	99	102.3	25.79	44	98.0	181			
			終了時	109	103.2	26.56	44	101.0	181			
		変化量[a]	2週時	108	0.2	12.71	-33	-1.5	36	p=0.914		p=0.282
			12週時	99	0.0	16.63	-41	-1.0	47	p=0.736		p=0.052
			終了時	109	0.2	16.32	-41	-1.0	47	p=0.838		p=0.088
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	112	105.2	31.08	44	101.5	241			
			2週時	106	102.6	27.68	53	100.0	237			
			12週時	98	107.8	29.31	49	102.5	241			
			終了時	112	108.0	28.98	49	102.0	241			
		変化量[a]	2週時	106	-2.9	14.38	-64	-3.0	31	p=0.037	p=0.127	
			12週時	98	2.9	14.21	-36	5.0	40	p=0.029	p=0.084	
			終了時	112	2.8	15.15	-38	5.0	40	p=0.027	p=0.097	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	106	98.4	29.65	45	93.0	199			
			2週時	102	101.3	31.91	48	97.0	205			
			12週時	96	101.6	32.91	39	100.0	207			
			終了時	106	102.4	33.04	39	99.0	207			
		変化量[a]	2週時	102	2.5	13.17	-38	1.0	37	p=0.118	p=0.231	
			12週時	96	4.6	16.03	-34	5.0	45	p=0.014	p=0.052	
			終了時	106	4.0	16.62	-38	4.5	45	p=0.028	p=0.089	

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-40）

付表 2.7.4.7-8 臨床検査の要約統計量（女性）：MLD5511S31 試験（10/12）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
血糖 (mg/dL)	プラセボ群	測定値	一次登録時	109	95.9	15.37	69	93.0	177			
			2週時	108	95.5	16.40	60	93.0	158			
			12週時	99	95.1	15.38	53	93.0	169			
			終了時	109	95.1	14.97	53	93.0	169			
		変化量[a]	2週時	108	-0.4	21.74	-86	1.0	79	p=0.874		p=1.000
			12週時	99	-1.4	20.69	-81	2.0	54	p=0.828		p=0.097
			終了時	109	-0.8	19.86	-81	3.0	54	p=0.451		p=0.162
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	112	96.2	18.24	71	92.0	202			
			2週時	106	94.1	11.81	65	92.5	128			
			12週時	98	93.0	13.09	64	92.0	149			
			終了時	112	94.8	15.47	64	92.0	170			
		変化量[a]	2週時	106	-2.0	19.24	-95	0.0	39	p=0.645	p=0.618	
			12週時	98	-3.4	20.21	-85	-0.5	42	p=0.313	p=0.312	
			終了時	112	-1.4	20.97	-85	0.5	67	p=0.855	p=0.425	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	106	95.3	13.79	59	93.5	149			
			2週時	102	95.5	13.55	70	93.0	137			
			12週時	96	92.3	12.88	62	91.0	146			
			終了時	106	94.1	15.80	62	91.0	176			
		変化量[a]	2週時	102	0.0	18.45	-65	1.0	54	p=0.749	p=0.966	
			12週時	96	-2.5	17.86	-53	-3.0	77	p=0.050	p=0.119	
			終了時	106	-1.2	19.94	-65	-1.0	77	p=0.309	p=0.178	
HbA1c (%)	プラセボ群	測定値	一次登録時	109	4.97	0.201	4.5	4.90	5.8			
			2週時	108	4.99	0.199	4.4	4.90	5.7			
			12週時	99	5.00	0.209	4.5	4.90	5.7			
			終了時	109	4.99	0.207	4.5	4.90	5.7			
		変化量[a]	2週時	108	0.02	0.095	-0.3	0.00	0.3	p=0.007		p=0.003
			12週時	99	0.02	0.106	-0.3	0.00	0.4	p=0.041		p=0.977
			終了時	109	0.02	0.108	-0.3	0.00	0.4	p=0.128		p=0.940
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	112	4.96	0.237	4.3	4.90	5.6			
			2週時	106	4.96	0.215	4.3	4.90	5.8			
			12週時	98	4.97	0.254	4.2	4.90	5.7			
			終了時	112	4.97	0.245	4.2	4.90	5.7			
		変化量[a]	2週時	106	0.00	0.111	-0.4	0.00	0.2	p=0.379	p=0.054	
			12週時	98	0.02	0.152	-0.5	0.00	0.8	p=0.408	p=0.753	
			終了時	112	0.01	0.148	-0.5	0.00	0.8	p=0.732	p=0.614	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	106	4.95	0.227	4.4	4.90	5.8			
			2週時	102	4.94	0.236	4.3	4.90	5.9			
			12週時	96	4.96	0.233	4.3	4.90	5.9			
			終了時	106	4.96	0.236	4.3	4.90	5.9			
		変化量[a]	2週時	102	-0.01	0.115	-0.3	0.00	0.3	p=0.236	p=0.004	
			12週時	96	0.02	0.128	-0.4	0.00	0.3	p=0.136	p=0.976	
			終了時	106	0.01	0.129	-0.4	0.00	0.3	p=0.370	p=0.956	

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-40）

付表 2.7.4.7-8 臨床検査の要約統計量（女性）：MLD5511S31 試験（11/12）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
ナトリウム (mEq/L)	プラセボ群	測定値	一次登録時	109	140.0	1.51	136	140.0	144			
			2週時	108	140.1	1.38	137	140.0	143			
			12週時	99	140.0	1.53	137	140.0	147			
			終了時	109	140.0	1.50	137	140.0	147			
		変化量[a]	2週時	108	0.1	1.62	-4	0.0	4	p=0.483		p=0.035
			12週時	99	0.0	1.73	-4	0.0	4	p=0.950		p=0.093
			終了時	109	0.0	1.72	-4	0.0	4	p=0.794		p=0.048
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	112	140.1	1.43	137	140.0	145			
			2週時	106	139.7	1.46	136	140.0	144			
			12週時	98	139.7	1.48	136	140.0	144			
			終了時	112	139.7	1.49	136	140.0	144			
		変化量[a]	2週時	106	-0.4	1.39	-4	0.0	3	p=0.004	p=0.007	
			12週時	98	-0.5	1.50	-4	0.0	3	p=0.002	p=0.065	
			終了時	112	-0.4	1.55	-4	0.0	3	p=0.006	p=0.063	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	106	140.0	1.61	137	140.0	145			
			2週時	102	139.7	1.58	137	140.0	145			
			12週時	96	139.6	1.56	137	139.0	145			
			終了時	106	139.6	1.58	136	139.0	145			
		変化量[a]	2週時	102	-0.3	1.68	-4	0.0	4	p=0.080	p=0.052	
			12週時	96	-0.4	1.90	-5	0.0	5	p=0.027	p=0.116	
			終了時	106	-0.4	1.90	-5	0.0	5	p=0.019	p=0.061	
カリウム (mEq/L)	プラセボ群	測定値	一次登録時	107	4.02	0.334	3.4	4.00	5.0			
			2週時	108	4.02	0.307	3.4	4.00	4.9			
			12週時	98	3.98	0.298	3.3	4.00	4.6			
			終了時	109	3.98	0.289	3.3	4.00	4.6			
		変化量[a]	2週時	106	0.00	0.321	-0.7	0.00	0.8	p=0.982		p=0.672
			12週時	97	-0.04	0.307	-0.9	0.00	0.6	p=0.201		p=0.032
			終了時	107	-0.05	0.308	-0.9	0.00	0.6	p=0.125		p=0.038
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	111	4.07	0.285	3.4	4.10	5.1			
			2週時	106	4.05	0.240	3.5	4.00	4.6			
			12週時	98	4.10	0.265	3.5	4.10	5.0			
			終了時	112	4.07	0.268	3.5	4.10	5.0			
		変化量[a]	2週時	105	-0.02	0.305	-0.8	0.00	0.7	p=0.642	p=0.811	
			12週時	98	0.02	0.364	-1.3	0.05	1.3	p=0.576	p=0.203	
			終了時	111	0.01	0.357	-1.3	0.00	1.3	p=0.782	p=0.191	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	106	4.03	0.301	3.4	4.00	4.8			
			2週時	102	4.04	0.286	3.1	4.00	4.8			
			12週時	96	4.09	0.295	3.5	4.00	5.1			
			終了時	106	4.08	0.308	3.1	4.00	5.1			
		変化量[a]	2週時	102	0.02	0.306	-0.6	0.00	0.6	p=0.597	p=0.696	
			12週時	96	0.06	0.351	-0.9	0.00	1.1	p=0.052	p=0.034	
			終了時	106	0.05	0.345	-0.9	0.00	1.1	p=0.110	p=0.041	

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-40）

付表 2.7.4.7-8 臨床検査の要約統計量（女性）：MLD5511S31 試験（12/12）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
クロール (mEq/L)	プラセボ群	測定値	一次登録時	109	103.0	1.83	96	103.0	108			
			2週時	108	103.2	1.62	98	103.0	107			
			12週時	99	103.0	1.87	99	103.0	109			
			終了時	109	102.9	1.85	99	103.0	109			
		変化量[a]	2週時	108	0.1	1.74	-5	0.0	4	p=0.285		p=0.142
			12週時	99	-0.1	2.13	-5	0.0	6	p=0.610		p=0.418
			終了時	109	-0.1	2.14	-5	0.0	6	p=0.513		p=0.380
	MLD-55 10 mg 群	測定値	一次登録時	112	102.8	1.82	97	103.0	107			
			2週時	106	102.9	1.53	97	103.0	107			
			12週時	98	102.9	1.67	99	103.0	107			
			終了時	112	102.9	1.67	99	103.0	107			
		変化量[a]	2週時	106	0.1	1.87	-4	0.0	5	p=0.496	p=0.880	
			12週時	98	0.1	1.98	-7	0.0	5	p=0.530	p=0.350	
			終了時	112	0.1	2.02	-7	0.0	5	p=0.456	p=0.273	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	一次登録時	106	103.0	1.95	97	103.0	107			
			2週時	102	102.8	1.77	99	103.0	108			
			12週時	96	102.8	1.66	99	103.0	106			
			終了時	106	102.7	1.73	98	103.0	106			
		変化量[a]	2週時	102	-0.2	1.89	-5	0.0	4	p=0.161	p=0.137	
			12週時	96	-0.3	2.05	-5	0.0	7	p=0.074	p=0.447	
			終了時	106	-0.3	2.00	-5	0.0	7	p=0.035	p=0.416	

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-40）

付表 2.7.4.7-9 臨床検査の要約統計量：MLD5511S41 試験（1/8）

項目	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
白血球数 (/μL)	測定値	一次登録時	158	5937.3	1561.09	3200	5700.0	11600	
		2週時	157	6012.1	1660.10	3000	5700.0	12100	
		12週時	141	6076.6	1584.37	3000	5800.0	11000	
		24週時	138	5939.9	1556.74	3200	5650.0	11600	
		52週時	126	6151.6	1761.12	2100	6050.0	12400	
		終了時	157	6174.5	1771.31	2100	6100.0	12400	
	変化量[a]	2週時	157	65.0	1088.04	-2600	0.0	3000	p=0.567
		12週時	141	108.5	1172.45	-2900	100.0	5100	p=0.338
		24週時	138	-31.9	1179.26	-2900	-150.0	3700	p=0.382
		52週時	126	184.1	1376.28	-3200	200.0	5100	p=0.102
		終了時	157	227.4	1401.86	-3300	300.0	5100	p=0.021
赤血球数 (×10000/μL)	測定値	一次登録時	158	456.1	46.79	323	455.0	580	
		2週時	157	450.9	49.50	322	447.0	634	
		12週時	141	453.4	53.40	269	456.0	617	
		24週時	138	448.8	50.06	296	441.0	568	
		52週時	126	458.5	48.38	348	459.5	593	
		終了時	157	453.5	48.74	348	453.0	593	
	変化量[a]	2週時	157	-5.3	21.48	-78	-3.0	54	p=0.005
		12週時	141	-5.5	22.69	-70	-5.0	60	p=0.003
		24週時	138	-10.1	24.18	-117	-9.0	47	p<0.001
		52週時	126	-2.8	21.81	-71	-3.0	52	p=0.265
		終了時	157	-2.6	23.37	-117	-2.0	53	p=0.417
ヘモグロビン (g/dL)	測定値	一次登録時	158	14.00	1.574	9.3	13.90	17.9	
		2週時	157	13.79	1.610	9.5	14.00	18.9	
		12週時	141	13.84	1.665	9.1	14.10	18.0	
		24週時	138	13.79	1.684	9.6	13.80	17.6	
		52週時	126	13.86	1.716	8.9	14.10	18.0	
		終了時	157	13.78	1.701	8.9	14.00	18.0	
	変化量[a]	2週時	157	-0.21	0.646	-1.9	-0.20	1.4	p<0.001
		12週時	141	-0.25	0.766	-2.1	-0.20	3.5	p<0.001
		24週時	138	-0.29	0.896	-3.7	-0.30	4.1	p<0.001
		52週時	126	-0.26	0.851	-2.6	-0.30	4.5	p<0.001
		終了時	157	-0.22	0.867	-3.7	-0.20	4.5	p<0.001

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-34）

付表 2.7.4.7-9 臨床検査の要約統計量：MLD5511S41 試験（2/8）

項目	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
ヘマトクリット (%)	測定値	一次登録時	158	41.96	4.383	30.4	41.75	54.6	
		2週時	157	41.52	4.588	30.4	41.60	58.7	
		12週時	141	41.50	4.806	28.1	42.00	54.9	
		24週時	138	40.94	4.680	28.8	41.10	52.8	
		52週時	126	41.16	4.772	28.1	41.65	55.7	
		終了時	157	41.01	4.695	28.1	41.60	55.7	
	変化量[a]	2週時	157	-0.46	2.009	-6.4	-0.20	4.7	p=0.012
		12週時	141	-0.71	2.248	-6.6	-0.80	8.8	p<0.001
		24週時	138	-1.24	2.532	-10.9	-1.05	10.2	p<0.001
		52週時	126	-1.15	2.401	-8.4	-0.80	11.3	p<0.001
		終了時	157	-0.97	2.487	-10.9	-0.70	11.3	p<0.001
血小板数 (×10000/μL)	測定値	一次登録時	158	23.63	5.313	14.1	23.10	41.3	
		2週時	157	23.13	4.969	11.7	22.80	39.6	
		12週時	141	23.47	4.874	13.4	23.40	40.5	
		24週時	138	23.70	5.234	13.4	23.10	39.9	
		52週時	125	24.07	5.782	13.2	23.60	47.6	
		終了時	157	23.88	5.668	11.7	23.60	47.6	
	変化量[a]	2週時	157	-0.53	2.966	-13.0	-0.50	11.2	p=0.016
		12週時	141	-0.41	3.005	-12.2	-0.20	8.8	p=0.133
		24週時	138	-0.22	3.133	-12.6	-0.30	9.3	p=0.339
		52週時	125	-0.15	3.136	-10.6	-0.10	7.8	p=0.835
		終了時	157	0.23	3.261	-10.6	0.10	11.9	p=0.245
AST(GOT) (U/L)	測定値	一次登録時	156	23.4	8.32	11	21.0	62	
		2週時	156	21.8	7.26	13	20.5	84	
		12週時	141	22.4	6.56	12	20.0	52	
		24週時	138	24.1	9.60	13	21.0	91	
		52週時	125	24.5	11.46	11	21.0	95	
		終了時	157	24.2	11.30	10	21.0	95	
	変化量[a]	2週時	154	-1.6	7.45	-28	-1.0	63	p<0.001
		12週時	139	-1.2	6.87	-28	-1.0	27	p=0.050
		24週時	136	0.5	9.29	-33	0.0	70	p=0.848
		52週時	123	1.2	8.87	-31	0.0	65	p=0.259
		終了時	155	0.8	8.63	-31	0.0	65	p=0.872

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-34）

付表 2.7.4.7-9 臨床検査の要約統計量：MLD5511S41 試験（3/8）

項目	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化(Wilcoxon 1標本検定)
ALT(GPT) (U/L)	測定値	一次登録時	158	22.5	19.48	6	16.0	124	
		2週時	157	19.3	12.44	7	15.0	70	
		12週時	141	20.5	13.15	7	16.0	94	
		24週時	138	22.8	16.39	7	17.0	114	
		52週時	126	24.5	21.54	7	16.0	118	
		終了時	157	23.7	20.59	7	16.0	118	
	変化量[a]	2週時	157	-3.2	11.00	-58	-1.0	39	p<0.001
		12週時	141	-2.7	13.34	-73	0.0	41	p=0.183
		24週時	138	-0.1	14.83	-83	0.0	60	p=0.972
		52週時	126	1.0	14.12	-74	0.0	64	p=0.248
		終了時	157	1.2	14.33	-74	0.0	64	p=0.336
ALP (U/L)	測定値	一次登録時	158	208.2	55.18	82	201.0	360	
		2週時	157	202.9	55.11	80	193.0	365	
		12週時	141	209.7	56.37	90	201.0	365	
		24週時	138	206.8	56.07	97	198.0	422	
		52週時	126	199.4	53.20	101	191.0	390	
		終了時	157	202.3	54.20	100	195.0	390	
	変化量[a]	2週時	157	-5.6	26.62	-103	-6.0	111	p<0.001
		12週時	141	-0.2	28.22	-101	-2.0	80	p=0.756
		24週時	138	-2.0	26.94	-96	-2.0	93	p=0.256
		52週時	126	-7.0	28.61	-94	-8.5	87	p=0.002
		終了時	157	-6.1	28.56	-94	-6.0	87	p=0.005
γ-GTP (U/L)	測定値	一次登録時	158	27.9	32.31	5	18.5	239	
		2週時	157	24.1	25.22	5	15.0	192	
		12週時	141	26.0	30.50	5	17.0	246	
		24週時	138	27.5	35.29	4	17.0	346	
		52週時	126	26.0	22.55	3	18.0	105	
		終了時	157	26.7	28.54	3	18.0	257	
	変化量[a]	2週時	157	-3.9	11.60	-101	-2.0	47	p<0.001
		12週時	141	-2.7	13.71	-100	-1.0	43	p=0.001
		24週時	138	-1.2	19.02	-112	-0.5	107	p=0.516
		52週時	126	-0.9	16.57	-141	-1.0	40	p=0.352
		終了時	157	-1.3	16.82	-141	-1.0	40	p=0.252

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-34）

付表 2.7.4.7-9 臨床検査の要約統計量：MLD5511S41 試験（4/8）

項目	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
総ビリルビン (mg/dL)	測定値	一次登録時	158	0.66	0.259	0.2	0.60	1.8	
		2週時	157	0.69	0.277	0.2	0.60	1.9	
		12週時	141	0.72	0.330	0.3	0.60	2.0	
		24週時	138	0.69	0.274	0.3	0.70	1.7	
		52週時	126	0.69	0.261	0.3	0.70	1.7	
		終了時	157	0.68	0.265	0.2	0.60	1.7	
	変化量[a]	2週時	157	0.03	0.249	-0.8	0.00	1.0	p=0.045
		12週時	141	0.06	0.262	-0.7	0.00	1.0	p=0.009
		24週時	138	0.03	0.230	-0.7	0.00	0.7	p=0.093
		52週時	126	0.02	0.236	-0.7	0.00	0.6	p=0.269
		終了時	157	0.02	0.242	-0.7	0.00	0.6	p=0.236
総蛋白 (g/dL)	測定値	一次登録時	158	7.41	0.420	6.4	7.40	8.9	
		2週時	157	7.22	0.318	6.4	7.20	8.1	
		12週時	141	7.20	0.368	6.3	7.20	8.1	
		24週時	138	7.21	0.365	6.3	7.20	8.4	
		52週時	126	7.17	0.396	6.2	7.10	7.9	
		終了時	157	7.17	0.383	6.2	7.20	7.9	
	変化量[a]	2週時	157	-0.18	0.377	-1.4	-0.10	0.9	p<0.001
		12週時	141	-0.21	0.362	-1.2	-0.20	0.6	p<0.001
		24週時	138	-0.20	0.401	-1.4	-0.20	0.7	p<0.001
		52週時	126	-0.25	0.381	-1.3	-0.20	0.5	p<0.001
		終了時	157	-0.23	0.388	-1.3	-0.20	0.7	p<0.001
アルブミン (g/dL)	測定値	一次登録時	158	4.58	0.261	4.0	4.50	5.3	
		2週時	157	4.50	0.236	3.9	4.50	5.2	
		12週時	141	4.51	0.241	4.1	4.50	5.3	
		24週時	138	4.54	0.272	3.7	4.55	5.3	
		52週時	126	4.48	0.257	3.9	4.50	5.1	
		終了時	157	4.48	0.258	3.9	4.50	5.1	
	変化量[a]	2週時	157	-0.07	0.247	-0.8	0.00	0.5	p<0.001
		12週時	141	-0.07	0.236	-0.6	0.00	0.5	p=0.002
		24週時	138	-0.05	0.240	-0.6	-0.05	0.5	p=0.016
		52週時	126	-0.11	0.240	-0.8	-0.10	0.4	p<0.001
		終了時	157	-0.10	0.244	-0.8	-0.10	0.5	p<0.001

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-34）

付表 2.7.4.7-9 臨床検査の要約統計量：MLD5511S41 試験（5/8）

項目	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化(Wilcoxon 1標本検定)
尿素窒素(mg/dL)	測定値	一次登録時	158	11.5	3.08	5	11.0	22	
		2週時	157	11.8	2.89	5	12.0	19	
		12週時	141	11.7	3.05	6	12.0	26	
		24週時	138	11.7	3.26	5	11.0	25	
		52週時	126	12.1	2.92	5	12.0	20	
		終了時	157	11.9	2.95	5	12.0	20	
	変化量[a]	2週時	157	0.3	2.86	-8	0.0	8	p=0.183
		12週時	141	0.3	3.02	-8	0.0	9	p=0.437
		24週時	138	0.2	2.97	-8	0.0	10	p=0.551
		52週時	126	0.5	2.83	-6	0.0	8	p=0.097
		終了時	157	0.4	2.82	-7	0.0	8	p=0.132
クレアチニン(mg/dL)	測定値	一次登録時	158	0.673	0.1445	0.42	0.675	1.23	
		2週時	157	0.690	0.1419	0.40	0.700	1.19	
		12週時	141	0.687	0.1545	0.43	0.680	1.25	
		24週時	138	0.690	0.1438	0.37	0.685	1.12	
		52週時	126	0.707	0.1527	0.41	0.700	1.24	
		終了時	157	0.698	0.1525	0.41	0.680	1.24	
	変化量[a]	2週時	157	0.015	0.0614	-0.19	0.020	0.16	p<0.001
		12週時	141	0.010	0.0675	-0.19	0.010	0.19	p=0.035
		24週時	138	0.015	0.0718	-0.16	0.020	0.21	p=0.013
		52週時	126	0.031	0.0715	-0.14	0.025	0.33	p<0.001
		終了時	157	0.024	0.0708	-0.17	0.010	0.33	p<0.001
総コレステロール(mg/dL)	測定値	一次登録時	158	197.4	34.78	122	195.5	304	
		2週時	157	192.2	33.51	117	194.0	280	
		12週時	141	199.1	34.61	111	198.0	295	
		24週時	138	201.7	34.48	122	198.5	292	
		52週時	126	204.8	36.17	122	200.0	306	
		終了時	157	204.1	37.29	122	200.0	311	
	変化量[a]	2週時	157	-5.3	19.75	-55	-5.0	51	p<0.001
		12週時	141	1.7	23.14	-72	1.0	67	p=0.366
		24週時	138	3.8	23.06	-54	4.5	56	p=0.051
		52週時	126	5.9	21.60	-44	5.5	57	p=0.004
		終了時	157	6.6	25.47	-45	5.0	160	p=0.003

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-34）

付表 2.7.4.7-9 臨床検査の要約統計量：MLD5511S41 試験（6/8）

項目	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
トリグリセリド (mg/dL)	測定値	一次登録時	158	123.9	106.38	31	91.0	748	
		2週時	157	129.9	107.67	22	100.0	847	
		12週時	141	127.0	93.06	37	97.0	714	
		24週時	138	128.2	97.03	31	92.5	684	
		52週時	126	127.6	94.92	34	100.0	598	
		終了時	157	134.6	120.32	22	100.0	912	
	変化量[a]	2週時	157	5.6	97.47	-385	1.0	771	p=0.402
		12週時	141	-1.2	81.41	-380	0.0	269	p=0.698
		24週時	138	0.1	80.73	-348	4.5	283	p=0.449
		52週時	126	3.7	68.96	-227	7.5	264	p=0.425
		終了時	157	10.3	110.92	-447	7.0	825	p=0.391
HDL-コレステロール (mg/dL)	測定値	一次登録時	158	63.1	18.01	31	61.0	116	
		2週時	157	60.7	17.40	26	58.0	114	
		12週時	141	62.1	18.02	25	60.0	126	
		24週時	138	61.8	17.73	24	58.5	119	
		52週時	126	62.3	16.99	32	61.0	112	
		終了時	157	61.5	16.69	32	60.0	112	
	変化量[a]	2週時	157	-2.4	7.41	-19	-2.0	25	p<0.001
		12週時	141	-1.0	8.39	-18	-2.0	27	p=0.074
		24週時	138	-1.3	8.92	-24	-1.0	27	p=0.049
		52週時	126	-1.4	8.19	-19	-1.0	26	p=0.027
		終了時	157	-1.7	8.40	-21	-1.0	26	p=0.005
LDL-コレステロール (mg/dL)	測定値	一次登録時	158	118.9	32.35	38	117.5	225	
		2週時	157	115.1	29.79	54	116.0	197	
		12週時	141	121.1	33.20	35	120.0	200	
		24週時	138	124.3	34.09	15	120.0	205	
		52週時	126	126.8	35.54	41	124.0	240	
		終了時	157	126.6	35.77	41	122.0	243	
	変化量[a]	2週時	157	-3.8	17.92	-57	-4.0	49	p=0.005
		12週時	141	2.8	19.42	-68	3.0	61	p=0.063
		24週時	138	5.4	19.62	-50	4.0	64	p=0.003
		52週時	126	6.9	20.91	-48	9.0	58	p<0.001
		終了時	157	7.7	26.17	-48	9.0	205	p<0.001

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-34）

付表 2.7.4.7-9 臨床検査の要約統計量：MLD5511S41 試験（7/8）

項目	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化(Wilcoxon 1標本検定)
血糖 (mg/dL)	測定値	一次登録時	158	95.7	13.90	72	94.0	172	
		2週時	157	99.1	17.72	73	94.0	171	
		12週時	141	96.4	14.46	62	93.0	161	
		24週時	138	96.5	14.93	64	95.0	155	
		52週時	126	98.6	23.53	73	94.0	305	
		終了時	157	98.0	22.01	62	95.0	305	
	変化量[a]	2週時	157	3.4	20.21	-83	1.0	70	p=0.064
		12週時	141	-0.2	16.97	-60	0.0	72	p=0.953
		24週時	138	-0.1	17.76	-81	0.0	60	p=0.938
		52週時	126	2.0	21.05	-56	2.0	157	p=0.314
		終了時	157	2.2	20.17	-56	2.0	157	p=0.162
HbA1c (%)	測定値	一次登録時	158	5.03	0.287	4.6	5.00	6.7	
		2週時	158	5.00	0.274	4.4	4.90	6.6	
		12週時	141	5.03	0.283	4.5	4.90	6.5	
		24週時	138	5.03	0.328	4.4	4.90	6.6	
		52週時	126	5.14	0.547	4.5	5.00	9.4	
		終了時	158	5.11	0.508	4.5	5.00	9.4	
	変化量[a]	2週時	158	-0.03	0.114	-0.5	0.00	0.2	p<0.001
		12週時	141	-0.02	0.124	-0.4	0.00	0.3	p=0.074
		24週時	138	-0.02	0.154	-0.5	0.00	0.7	p=0.025
		52週時	126	0.10	0.361	-0.3	0.00	3.5	p<0.001
		終了時	158	0.08	0.331	-0.3	0.00	3.5	p<0.001
ナトリウム (mEq/L)	測定値	一次登録時	158	140.6	1.48	137	141.0	145	
		2週時	157	140.1	1.70	137	140.0	146	
		12週時	141	140.1	1.86	135	140.0	145	
		24週時	138	140.5	1.70	137	140.0	146	
		52週時	126	140.7	1.77	135	141.0	145	
		終了時	157	140.7	1.85	135	141.0	145	
	変化量[a]	2週時	157	-0.4	1.58	-4	0.0	4	p<0.001
		12週時	141	-0.5	1.79	-5	-1.0	4	p=0.001
		24週時	138	0.0	1.52	-4	0.0	4	p=0.781
		52週時	126	0.1	1.63	-5	0.0	4	p=0.400
		終了時	157	0.1	1.64	-5	0.0	4	p=0.343

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-34）

付表 2.7.4.7-9 臨床検査の要約統計量：MLD5511S41 試験（8/8）

項目	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
カリウム (mEq/L)	測定値	一次登録時	156	4.10	0.342	3.4	4.10	5.4	
		2週時	156	4.08	0.317	3.5	4.00	5.9	
		12週時	141	4.10	0.275	3.4	4.10	4.9	
		24週時	138	4.06	0.285	3.3	4.00	5.0	
		52週時	125	4.12	0.328	3.4	4.10	5.6	
		終了時	157	4.10	0.317	3.4	4.00	5.6	
	変化量[a]	2週時	154	-0.02	0.388	-1.0	0.00	1.8	p=0.407
		12週時	139	-0.01	0.358	-1.0	0.00	1.0	p=0.737
		24週時	136	-0.05	0.353	-1.1	0.00	0.9	p=0.133
		52週時	123	-0.01	0.406	-1.0	0.00	1.5	p=0.678
		終了時	155	0.00	0.399	-1.0	0.00	1.5	p=0.881
クロール (mEq/L)	測定値	一次登録時	158	102.3	1.67	98	102.0	106	
		2週時	157	102.4	1.93	95	102.0	109	
		12週時	141	102.4	1.91	96	102.0	107	
		24週時	138	102.8	1.90	97	103.0	108	
		52週時	126	102.9	2.03	98	103.0	109	
		終了時	157	103.0	1.96	98	103.0	109	
	変化量[a]	2週時	157	0.1	1.77	-6	0.0	4	p=0.264
		12週時	141	0.2	1.95	-5	0.0	5	p=0.297
		24週時	138	0.6	1.70	-5	0.0	5	p<0.001
		52週時	126	0.7	2.04	-6	1.0	6	p<0.001
		終了時	157	0.6	2.03	-6	1.0	6	p<0.001

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-34）

付表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約統計量（男性）: MLD5511S41 試験（1/8）

項目	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
白血球数 (/μL)	測定値	一次登録時	79	5978.5	1637.98	3300	5800.0	11600	
		2週時	79	5926.6	1672.61	3300	5700.0	12100	
		12週時	72	6013.9	1636.32	3400	5650.0	10900	
		24週時	70	5944.3	1548.22	3200	5650.0	11100	
		52週時	65	6198.5	1653.92	3200	6100.0	11500	
		終了時	79	6216.5	1725.56	3200	6100.0	11500	
	変化量[a]	2週時	79	-51.9	1048.06	-2500	0.0	3000	p=0.597
		12週時	72	75.0	1264.88	-2900	100.0	5100	p=0.685
		24週時	70	20.0	1164.90	-2900	100.0	2800	p=0.873
		52週時	65	240.0	1321.67	-3200	300.0	4200	p=0.076
		終了時	79	238.0	1347.49	-3200	300.0	4200	p=0.067
赤血球数 (×10000/μL)	測定値	一次登録時	79	488.3	39.00	323	487.0	580	
		2週時	79	484.2	40.99	322	484.0	634	
		12週時	72	488.5	46.79	269	487.5	617	
		24週時	70	481.8	44.83	296	482.0	568	
		52週時	65	492.8	35.35	412	490.0	593	
		終了時	79	488.4	37.71	374	487.0	593	
	変化量[a]	2週時	79	-4.1	21.20	-61	-2.0	54	p=0.114
		12週時	72	-1.8	21.91	-54	-0.5	50	p=0.509
		24週時	70	-8.7	27.78	-117	-9.5	47	p=0.017
		52週時	65	0.0	23.51	-71	1.0	52	p=0.648
		終了時	79	0.1	26.60	-117	4.0	53	p=0.392
ヘモグロビン (g/dL)	測定値	一次登録時	79	15.22	0.882	13.2	15.20	17.9	
		2週時	79	15.03	0.951	12.8	15.00	18.9	
		12週時	72	15.10	1.031	11.3	15.10	18.0	
		24週時	70	15.04	1.133	10.2	14.95	17.6	
		52週時	65	15.17	0.909	12.6	15.20	18.0	
		終了時	79	15.08	1.013	10.2	15.20	18.0	
	変化量[a]	2週時	79	-0.20	0.633	-1.9	-0.20	1.2	p=0.009
		12週時	72	-0.17	0.667	-1.9	-0.20	1.2	p=0.030
		24週時	70	-0.24	0.865	-3.7	-0.20	1.4	p=0.037
		52週時	65	-0.16	0.689	-2.4	-0.10	1.6	p=0.083
		終了時	79	-0.15	0.804	-3.7	-0.10	1.6	p=0.191

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-35）

付表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約統計量（男性）: MLD5511S41 試験（2/8）

項目	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
ヘマトクリット (%)	測定値	一次登録時	79	45.30	2.774	38.5	45.10	54.6	
		2週時	79	45.00	3.037	38.0	44.60	58.7	
		12週時	72	45.12	3.107	33.7	45.20	54.9	
		24週時	70	44.39	3.362	31.6	44.50	52.8	
		52週時	65	44.78	2.821	37.7	44.60	55.7	
		終了時	79	44.60	2.996	31.6	44.50	55.7	
	変化量[a]	2週時	79	-0.30	1.918	-5.4	-0.10	4.4	p=0.237
		12週時	72	-0.34	1.998	-4.8	-0.15	4.7	p=0.204
		24週時	70	-1.08	2.544	-10.9	-0.95	4.5	p<0.001
		52週時	65	-0.83	2.060	-8.4	-0.60	4.0	p=0.002
		終了時	79	-0.70	2.398	-10.9	-0.40	4.2	p=0.019
血小板数 (×10000/μL)	測定値	一次登録時	79	22.48	4.783	14.1	22.00	39.1	
		2週時	79	22.30	4.889	13.0	21.80	36.8	
		12週時	72	22.65	4.814	13.4	22.15	40.5	
		24週時	70	22.92	4.953	13.4	22.50	35.9	
		52週時	64	22.78	5.364	13.2	22.15	40.5	
		終了時	79	22.95	5.239	13.2	22.00	40.5	
	変化量[a]	2週時	79	-0.19	2.680	-7.3	-0.50	11.2	p=0.240
		12週時	72	0.05	2.548	-5.1	0.00	8.8	p=0.829
		24週時	70	0.26	2.377	-5.4	0.10	7.4	p=0.574
		52週時	64	-0.04	2.025	-5.6	-0.25	4.9	p=0.689
		終了時	79	0.46	2.755	-5.6	0.10	11.9	p=0.409
AST(GOT) (U/L)	測定値	一次登録時	78	26.1	9.93	14	23.0	62	
		2週時	78	23.2	5.99	14	22.0	39	
		12週時	72	24.2	7.32	14	22.0	52	
		24週時	70	25.0	8.24	13	22.0	61	
		52週時	64	26.8	10.22	15	23.0	60	
		終了時	79	26.5	10.73	14	23.0	68	
	変化量[a]	2週時	77	-3.0	6.29	-28	-2.0	14	p<0.001
		12週時	71	-2.2	8.46	-28	-1.0	27	p=0.034
		24週時	69	-1.3	7.22	-33	-1.0	14	p=0.245
		52週時	63	0.9	7.74	-31	1.0	19	p=0.159
		終了時	78	0.4	7.97	-31	0.0	19	p=0.652

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-35）

付表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約統計量（男性）：MLD5511S41 試験（3/8）

項目	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
ALT(GPT) (U/L)	測定値	一次登録時	79	29.8	23.87	10	21.0	124	
		2週時	79	24.6	14.68	8	18.0	70	
		12週時	72	25.8	15.25	8	21.0	94	
		24週時	70	28.0	17.76	10	21.0	114	
		52週時	65	31.7	23.16	10	24.0	118	
		終了時	79	30.9	22.07	8	23.0	118	
	変化量[a]	2週時	79	-5.3	13.49	-58	-3.0	39	p<0.001
		12週時	72	-4.8	17.08	-73	-1.0	41	p=0.100
		24週時	70	-2.4	16.89	-83	-1.0	33	p=0.578
		52週時	65	0.8	17.07	-74	1.0	64	p=0.154
		終了時	79	1.1	17.08	-74	1.0	64	p=0.182
ALP (U/L)	測定値	一次登録時	79	227.4	53.45	123	219.0	353	
		2週時	79	219.8	51.23	123	206.0	365	
		12週時	72	227.7	51.26	140	219.0	335	
		24週時	70	224.9	57.18	134	212.5	422	
		52週時	65	216.4	53.01	126	209.0	390	
		終了時	79	221.0	53.59	126	210.0	390	
	変化量[a]	2週時	79	-7.6	26.51	-103	-6.0	93	p<0.001
		12週時	72	-0.9	28.97	-101	-2.0	77	p=0.863
		24週時	70	-1.4	30.50	-96	-3.5	93	p=0.415
		52週時	65	-8.0	31.19	-94	-13.0	87	p=0.008
		終了時	79	-6.5	30.67	-94	-8.0	87	p=0.016
γ-GTP (U/L)	測定値	一次登録時	79	37.6	41.12	10	24.0	239	
		2週時	79	31.4	31.28	9	21.0	192	
		12週時	72	33.7	36.91	10	21.5	246	
		24週時	70	35.9	44.03	8	23.0	346	
		52週時	65	33.2	24.09	9	25.0	99	
		終了時	79	35.8	34.56	9	25.0	257	
	変化量[a]	2週時	79	-6.2	14.47	-101	-3.0	14	p<0.001
		12週時	72	-4.6	17.19	-100	-1.0	26	p=0.027
		24週時	70	-2.8	25.10	-112	-0.5	107	p=0.901
		52週時	65	-0.8	21.49	-141	0.0	40	p=0.496
		終了時	79	-1.8	22.36	-141	0.0	40	p=0.777

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-35）

付表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約統計量（男性）：MLD5511S41 試験（4/8）

項目	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
総ビリルビン (mg/dL)	測定値	一次登録時	79	0.74	0.261	0.4	0.70	1.8	
		2週時	79	0.78	0.292	0.3	0.80	1.9	
		12週時	72	0.84	0.368	0.4	0.75	2.0	
		24週時	70	0.78	0.275	0.3	0.70	1.7	
		52週時	65	0.76	0.248	0.4	0.70	1.7	
		終了時	79	0.76	0.248	0.3	0.70	1.7	
	変化量[a]	2週時	79	0.04	0.269	-0.8	0.00	1.0	p=0.180
		12週時	72	0.10	0.306	-0.7	0.10	1.0	p=0.007
		24週時	70	0.04	0.246	-0.7	0.10	0.7	p=0.185
		52週時	65	0.01	0.245	-0.7	0.00	0.6	p=0.543
		終了時	79	0.02	0.253	-0.7	0.00	0.6	p=0.375
総蛋白 (g/dL)	測定値	一次登録時	79	7.45	0.389	6.8	7.40	8.4	
		2週時	79	7.27	0.325	6.5	7.30	8.1	
		12週時	72	7.32	0.337	6.5	7.30	8.1	
		24週時	70	7.32	0.347	6.3	7.30	8.4	
		52週時	65	7.29	0.392	6.2	7.30	7.9	
		終了時	79	7.29	0.365	6.2	7.30	7.9	
	変化量[a]	2週時	79	-0.17	0.383	-1.4	-0.10	0.9	p<0.001
		12週時	72	-0.15	0.346	-0.9	-0.10	0.6	p=0.001
		24週時	70	-0.15	0.394	-1.0	-0.15	0.7	p=0.003
		52週時	65	-0.18	0.367	-1.3	-0.20	0.5	p<0.001
		終了時	79	-0.15	0.376	-1.3	-0.20	0.7	p<0.001
アルブミン (g/dL)	測定値	一次登録時	79	4.66	0.255	4.1	4.70	5.2	
		2週時	79	4.58	0.233	4.0	4.60	5.2	
		12週時	72	4.62	0.216	4.1	4.60	5.3	
		24週時	70	4.64	0.258	3.7	4.60	5.3	
		52週時	65	4.58	0.239	4.0	4.50	5.1	
		終了時	79	4.58	0.237	4.0	4.50	5.1	
	変化量[a]	2週時	79	-0.08	0.238	-0.7	-0.10	0.5	p=0.006
		12週時	72	-0.05	0.232	-0.6	0.00	0.4	p=0.064
		24週時	70	-0.03	0.257	-0.6	0.00	0.5	p=0.283
		52週時	65	-0.10	0.234	-0.8	-0.10	0.4	p=0.002
		終了時	79	-0.08	0.242	-0.8	-0.10	0.4	p=0.007

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-35）

付表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約統計量（男性）：MLD5511S41 試験（5/8）

項目	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
尿素窒素 (mg/dL)	測定値	一次登録時	79	12.1	3.17	6	12.0	22	
		2週時	79	12.4	2.98	6	12.0	19	
		12週時	72	12.2	3.00	6	12.0	26	
		24週時	70	12.2	3.48	5	12.0	25	
		52週時	65	12.7	2.91	7	13.0	20	
		終了時	79	12.5	2.85	7	12.0	20	
	変化量[a]	2週時	79	0.2	3.17	-8	0.0	8	p=0.468
		12週時	72	0.1	3.00	-8	0.5	9	p=0.610
		24週時	70	0.1	2.91	-7	0.0	9	p=0.761
		52週時	65	0.5	2.95	-6	0.0	8	p=0.237
		終了時	79	0.4	2.94	-7	0.0	8	p=0.290
クレアチニン (mg/dL)	測定値	一次登録時	79	0.783	0.0825	0.58	0.770	1.12	
		2週時	79	0.796	0.0829	0.60	0.800	1.03	
		12週時	72	0.799	0.0936	0.63	0.795	1.04	
		24週時	70	0.798	0.0871	0.67	0.790	1.07	
		52週時	65	0.814	0.0959	0.61	0.800	1.03	
		終了時	79	0.813	0.0922	0.61	0.800	1.03	
	変化量[a]	2週時	79	0.013	0.0655	-0.19	0.030	0.15	p=0.041
		12週時	72	0.017	0.0761	-0.19	0.020	0.19	p=0.036
		24週時	70	0.017	0.0765	-0.16	0.025	0.20	p=0.044
		52週時	65	0.035	0.0791	-0.14	0.040	0.19	p<0.001
		終了時	79	0.029	0.0784	-0.17	0.030	0.19	p=0.001
総コレステロール (mg/dL)	測定値	一次登録時	79	200.6	37.09	126	204.0	304	
		2週時	79	196.3	32.65	119	200.0	280	
		12週時	72	207.3	35.40	129	206.5	295	
		24週時	70	207.1	36.01	122	207.5	292	
		52週時	65	213.4	39.86	122	207.0	306	
		終了時	79	213.5	40.90	122	207.0	311	
	変化量[a]	2週時	79	-4.3	18.39	-55	-5.0	36	p=0.026
		12週時	72	6.7	22.40	-72	7.0	59	p=0.004
		24週時	70	5.8	22.14	-54	6.0	47	p=0.012
		52週時	65	11.3	20.85	-43	11.0	53	p<0.001
		終了時	79	12.9	27.69	-43	11.0	160	p<0.001

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-35）

付表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約統計量（男性）：MLD5511S41 試験（6/8）

項目	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
トリグリセリド (mg/dL)	測定値	一次登録時	79	154.7	134.80	31	116.0	748	
		2週時	79	150.8	107.20	39	117.0	508	
		12週時	72	149.7	110.24	42	122.5	714	
		24週時	70	158.1	117.42	31	117.0	684	
		52週時	65	157.2	116.97	42	118.0	598	
		終了時	79	163.9	140.73	42	121.0	912	
	変化量[a]	2週時	79	-4.0	93.61	-385	1.0	308	p=0.842
		12週時	72	-8.6	99.82	-380	-2.5	269	p=0.736
		24週時	70	-0.1	101.65	-348	12.0	283	p=0.490
		52週時	65	8.3	82.78	-227	13.0	264	p=0.402
		終了時	79	9.1	131.71	-447	8.0	825	p=0.661
HDL-コレステロール (mg/dL)	測定値	一次登録時	79	55.0	15.33	31	53.0	116	
		2週時	79	53.1	14.77	26	51.0	114	
		12週時	72	54.7	17.13	25	53.0	126	
		24週時	70	53.4	16.24	24	49.5	119	
		52週時	65	54.6	16.34	32	50.0	112	
		終了時	79	54.0	15.36	32	50.0	112	
	変化量[a]	2週時	79	-1.8	5.88	-17	-2.0	12	p=0.008
		12週時	72	-0.2	7.89	-15	-2.0	27	p=0.363
		24週時	70	-1.5	7.26	-20	-1.0	15	p=0.107
		52週時	65	-0.6	8.18	-18	-1.0	26	p=0.355
		終了時	79	-1.0	8.23	-18	-1.0	26	p=0.178
LDL-コレステロール (mg/dL)	測定値	一次登録時	79	125.7	33.83	38	127.0	225	
		2週時	79	123.6	29.90	59	126.0	197	
		12週時	72	132.8	33.04	62	132.5	197	
		24週時	70	133.9	36.14	15	132.0	205	
		52週時	65	139.4	37.74	46	135.0	240	
		終了時	79	140.0	38.22	46	135.0	243	
	変化量[a]	2週時	79	-2.1	18.21	-57	-3.0	49	p=0.220
		12週時	72	7.5	18.53	-40	6.0	52	p<0.001
		24週時	70	8.0	18.77	-50	5.0	48	p<0.001
		52週時	65	11.9	20.02	-42	14.0	48	p<0.001
		終了時	79	14.3	29.38	-42	14.0	205	p<0.001

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-35）

付表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約統計量（男性）：MLD5511S41 試験（7/8）

項目	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
血糖 (mg/dL)	測定値	一次登録時	79	96.8	11.32	79	96.0	145	
		2週時	79	103.0	18.77	73	98.0	171	
		12週時	72	101.4	15.44	70	97.0	161	
		24週時	70	98.8	16.17	64	96.5	155	
		52週時	65	100.1	15.33	73	97.0	172	
		終了時	79	99.7	14.25	73	97.0	172	
	変化量[a]	2週時	79	6.2	21.24	-57	3.0	70	p=0.022
		12週時	72	4.2	17.13	-39	4.0	72	p=0.040
		24週時	70	1.5	19.03	-81	-1.0	60	p=0.762
		52週時	65	2.8	17.16	-56	3.0	69	p=0.096
		終了時	79	2.9	16.34	-56	3.0	69	p=0.049
HbA1c (%)	測定値	一次登録時	79	5.03	0.302	4.6	5.00	6.7	
		2週時	79	4.99	0.283	4.5	4.90	6.6	
		12週時	72	5.02	0.291	4.6	4.90	6.5	
		24週時	70	5.01	0.327	4.4	4.90	6.5	
		52週時	65	5.13	0.464	4.5	5.00	7.3	
		終了時	79	5.10	0.444	4.5	5.00	7.3	
	変化量[a]	2週時	79	-0.04	0.095	-0.3	0.00	0.1	p<0.001
		12週時	72	-0.02	0.117	-0.2	0.00	0.3	p=0.176
		24週時	70	-0.02	0.131	-0.4	0.00	0.4	p=0.074
		52週時	65	0.10	0.228	-0.3	0.10	1.4	p<0.001
		終了時	79	0.07	0.224	-0.3	0.00	1.4	p=0.003
ナトリウム (mEq/L)	測定値	一次登録時	79	141.0	1.47	138	141.0	145	
		2週時	79	140.7	1.61	137	141.0	146	
		12週時	72	140.7	1.70	136	140.5	145	
		24週時	70	140.9	1.80	137	141.0	146	
		52週時	65	141.1	1.63	138	141.0	145	
		終了時	79	141.2	1.74	138	141.0	145	
	変化量[a]	2週時	79	-0.3	1.55	-4	0.0	4	p=0.060
		12週時	72	-0.3	1.80	-4	0.0	4	p=0.157
		24週時	70	-0.1	1.66	-4	0.0	4	p=0.742
		52週時	65	0.2	1.62	-4	0.0	4	p=0.461
		終了時	79	0.2	1.61	-4	0.0	4	p=0.364

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-35）

付表 2.7.4.7-10 臨床検査値の要約統計量（男性）：MLD5511S41 試験（8/8）

項目	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
カリウム (mEq/L)	測定値	一次登録時	78	4.16	0.346	3.4	4.10	5.0	
		2週時	78	4.13	0.295	3.5	4.10	5.1	
		12週時	72	4.15	0.289	3.4	4.10	4.9	
		24週時	70	4.09	0.283	3.5	4.00	5.0	
		52週時	64	4.15	0.308	3.5	4.10	5.0	
		終了時	79	4.13	0.302	3.5	4.10	5.0	
	変化量[a]	2週時	77	-0.04	0.368	-1.0	0.00	0.7	p=0.453
		12週時	71	-0.03	0.367	-0.9	0.00	1.0	p=0.425
		24週時	69	-0.09	0.365	-1.0	-0.10	0.8	p=0.040
		52週時	63	-0.07	0.406	-1.0	0.00	1.1	p=0.156
		終了時	78	-0.03	0.399	-1.0	0.00	1.1	p=0.346
クロール (mEq/L)	測定値	一次登録時	79	102.0	1.67	98	102.0	106	
		2週時	79	102.2	1.95	95	102.0	107	
		12週時	72	102.1	1.73	98	102.0	107	
		24週時	70	102.3	1.73	98	102.0	106	
		52週時	65	102.4	1.78	98	103.0	106	
		終了時	79	102.5	1.79	98	103.0	107	
	変化量[a]	2週時	79	0.2	1.65	-6	0.0	3	p=0.144
		12週時	72	0.3	1.74	-4	0.0	5	p=0.285
		24週時	70	0.5	1.65	-5	0.0	4	p=0.007
		52週時	65	0.6	1.85	-4	1.0	4	p=0.007
		終了時	79	0.6	1.82	-4	0.0	4	p=0.006

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-35）

付表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約統計量（女性）：MLD5511S41 試験（1/8）

項目	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
白血球数 (/μL)	測定値	一次登録時	79	5896.2	1489.57	3200	5700.0	10200	
		2週時	78	6098.7	1653.61	3000	5750.0	10400	
		12週時	69	6142.0	1537.51	3000	5900.0	11000	
		24週時	68	5935.3	1576.96	3500	5650.0	11600	
		52週時	61	6101.6	1881.18	2100	5800.0	12400	
		終了時	78	6132.1	1826.68	2100	6050.0	12400	
	変化量[a]	2週時	78	183.3	1121.39	-2600	200.0	2900	p=0.196
		12週時	69	143.5	1075.73	-2200	0.0	2100	p=0.300
		24週時	68	-85.3	1200.16	-2300	-350.0	3700	p=0.164
		52週時	61	124.6	1440.79	-2800	100.0	5100	p=0.624
		終了時	78	216.7	1463.53	-3300	300.0	5100	p=0.161
赤血球数 (×10000/μL)	測定値	一次登録時	79	424.0	28.07	353	428.0	521	
		2週時	78	417.1	31.12	343	416.0	492	
		12週時	69	416.9	30.43	345	419.0	475	
		24週時	68	414.8	27.22	338	411.5	486	
		52週時	61	421.9	30.07	348	421.0	487	
		終了時	78	418.2	29.40	348	416.0	487	
	変化量[a]	2週時	78	-6.5	21.82	-78	-3.0	47	p=0.015
		12週時	69	-9.4	22.98	-70	-10.0	60	p<0.001
		24週時	68	-11.5	19.92	-53	-8.5	21	p<0.001
		52週時	61	-5.8	19.59	-46	-7.0	40	p=0.036
		終了時	78	-5.4	19.35	-47	-5.0	40	p=0.035
ヘモグロビン (g/dL)	測定値	一次登録時	79	12.77	1.081	9.3	13.00	15.1	
		2週時	78	12.54	1.096	9.5	12.55	15.3	
		12週時	69	12.52	1.078	9.1	12.50	14.9	
		24週時	68	12.50	1.080	9.6	12.50	14.8	
		52週時	61	12.47	1.198	8.9	12.40	14.6	
		終了時	78	12.47	1.161	8.9	12.40	14.6	
	変化量[a]	2週時	78	-0.23	0.662	-1.9	-0.20	1.4	p=0.003
		12週時	69	-0.33	0.855	-2.1	-0.40	3.5	p<0.001
		24週時	68	-0.35	0.931	-3.4	-0.50	4.1	p<0.001
		52週時	61	-0.36	0.991	-2.6	-0.40	4.5	p<0.001
		終了時	78	-0.31	0.924	-2.6	-0.35	4.5	p<0.001

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-36）

付表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約統計量（女性）：MLD5511S41 試験（2/8）

項目	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
ヘマトクリット (%)	測定値	一次登録時	79	38.61	2.887	30.4	38.80	45.5	
		2週時	78	37.99	2.883	30.4	37.75	46.0	
		12週時	69	37.71	3.013	28.1	37.90	43.6	
		24週時	68	37.39	2.810	28.8	37.50	42.5	
		52週時	61	37.30	3.093	28.1	37.20	43.4	
		終了時	78	37.37	2.990	28.1	37.30	43.4	
	変化量[a]	2週時	78	-0.61	2.098	-6.4	-0.25	4.7	p=0.016
		12週時	69	-1.10	2.437	-6.6	-1.20	8.8	p<0.001
		24週時	68	-1.40	2.527	-9.3	-1.50	10.2	p<0.001
		52週時	61	-1.49	2.694	-7.0	-1.60	11.3	p<0.001
		終了時	78	-1.24	2.561	-7.0	-0.85	11.3	p<0.001
血小板数 (×10000/μL)	測定値	一次登録時	79	24.77	5.593	14.5	24.40	41.3	
		2週時	78	23.97	4.939	11.7	24.15	39.6	
		12週時	69	24.33	4.822	14.0	24.10	39.9	
		24週時	68	24.51	5.426	14.2	23.80	39.9	
		52週時	61	25.42	5.937	16.2	25.00	47.6	
		終了時	78	24.83	5.955	11.7	24.50	47.6	
	変化量[a]	2週時	78	-0.87	3.211	-13.0	-0.45	6.4	p=0.025
		12週時	69	-0.88	3.372	-12.2	-0.70	5.5	p=0.073
		24週時	68	-0.71	3.709	-12.6	-0.85	9.3	p=0.079
		52週時	61	-0.26	4.000	-10.6	0.10	7.8	p=0.949
		終了時	78	-0.01	3.707	-10.6	0.40	7.8	p=0.510
AST(GOT) (U/L)	測定値	一次登録時	78	20.8	5.12	11	19.5	44	
		2週時	78	20.4	8.14	13	19.0	84	
		12週時	69	20.6	5.08	12	19.0	45	
		24週時	68	23.1	10.81	14	20.5	91	
		52週時	61	22.1	12.26	11	19.0	95	
		終了時	78	21.8	11.43	10	19.0	95	
	変化量[a]	2週時	77	-0.2	8.26	-16	-1.0	63	p=0.005
		12週時	68	-0.2	4.52	-16	0.0	24	p=0.648
		24週時	67	2.4	10.76	-18	0.0	70	p=0.114
		52週時	60	1.5	9.97	-15	0.0	65	p=0.871
		終了時	77	1.2	9.29	-15	0.0	65	p=0.634

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-36）

付表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約統計量（女性）：MLD5511S41 試験（3/8）

項目	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
ALT(GPT) (U/L)	測定値	一次登録時	79	15.1	9.22	6	13.0	62	
		2週時	78	14.0	6.21	7	12.0	43	
		12週時	69	14.9	7.14	7	13.0	37	
		24週時	68	17.5	12.96	7	13.0	69	
		52週時	61	16.8	16.65	7	12.0	88	
		終了時	78	16.5	16.13	7	11.0	88	
	変化量[a]	2週時	78	-1.1	7.23	-29	-1.0	35	p=0.016
		12週時	69	-0.4	7.22	-33	0.0	19	p=0.936
		24週時	68	2.2	12.07	-22	0.0	60	p=0.576
		52週時	61	1.2	10.22	-25	0.0	58	p=0.745
		終了時	78	1.4	10.96	-25	0.0	58	p=0.704
ALP (U/L)	測定値	一次登録時	79	188.9	50.22	82	183.0	360	
		2週時	78	185.7	53.83	80	178.0	334	
		12週時	69	190.9	55.65	90	183.0	365	
		24週時	68	188.2	48.65	97	189.0	324	
		52週時	61	181.2	47.43	101	177.0	311	
		終了時	78	183.5	48.24	100	177.5	318	
	変化量[a]	2週時	78	-3.5	26.75	-62	-6.5	111	p=0.007
		12週時	69	0.6	27.61	-61	-1.0	80	p=0.801
		24週時	68	-2.6	22.92	-48	-1.5	55	p=0.377
		52週時	61	-5.9	25.80	-67	-6.0	46	p=0.098
		終了時	78	-5.7	26.45	-87	-4.0	46	p=0.120
γ-GTP (U/L)	測定値	一次登録時	79	18.2	14.84	5	13.0	86	
		2週時	78	16.7	13.63	5	12.0	75	
		12週時	69	18.0	19.10	5	12.0	129	
		24週時	68	18.9	20.05	4	12.0	114	
		52週時	61	18.4	18.05	3	12.0	105	
		終了時	78	17.6	16.45	3	12.0	105	
	変化量[a]	2週時	78	-1.6	7.06	-17	-1.0	47	p<0.001
		12週時	69	-0.7	8.38	-15	-1.0	43	p=0.018
		24週時	68	0.4	9.25	-17	-0.5	50	p=0.294
		52週時	61	-1.0	8.90	-21	-1.0	40	p=0.019
		終了時	78	-0.7	8.12	-21	-1.0	40	p=0.019

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-36）

付表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約統計量（女性）：MLD5511S41 試験（4/8）

項目	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
総ビリルビン (mg/dL)	測定値	一次登録時	79	0.58	0.229	0.2	0.50	1.6	
		2週時	78	0.60	0.227	0.2	0.50	1.5	
		12週時	69	0.59	0.224	0.3	0.50	1.2	
		24週時	68	0.60	0.242	0.3	0.60	1.3	
		52週時	61	0.62	0.255	0.3	0.50	1.4	
		終了時	78	0.59	0.257	0.2	0.50	1.4	
	変化量[a]	2週時	78	0.02	0.229	-0.7	0.00	0.7	p=0.133
		12週時	69	0.01	0.201	-0.6	0.00	0.4	p=0.370
		24週時	68	0.03	0.213	-0.7	0.00	0.6	p=0.310
		52週時	61	0.03	0.228	-0.6	0.00	0.6	p=0.321
		終了時	78	0.02	0.232	-0.7	0.00	0.6	p=0.428
総蛋白 (g/dL)	測定値	一次登録時	79	7.37	0.448	6.4	7.30	8.9	
		2週時	78	7.17	0.305	6.4	7.20	7.9	
		12週時	69	7.08	0.358	6.3	7.10	7.9	
		24週時	68	7.09	0.348	6.4	7.10	8.1	
		52週時	61	7.03	0.355	6.3	7.00	7.9	
		終了時	78	7.05	0.362	6.2	7.00	7.9	
	変化量[a]	2週時	78	-0.18	0.374	-1.1	-0.20	0.6	p<0.001
		12週時	69	-0.27	0.370	-1.2	-0.20	0.6	p<0.001
		24週時	68	-0.26	0.403	-1.4	-0.20	0.7	p<0.001
		52週時	61	-0.33	0.385	-1.2	-0.30	0.5	p<0.001
		終了時	78	-0.31	0.388	-1.2	-0.30	0.7	p<0.001
アルブミン (g/dL)	測定値	一次登録時	79	4.49	0.241	4.0	4.50	5.3	
		2週時	78	4.42	0.211	3.9	4.40	4.8	
		12週時	69	4.41	0.219	4.1	4.40	4.9	
		24週時	68	4.43	0.248	4.0	4.40	5.1	
		52週時	61	4.37	0.231	3.9	4.40	4.8	
		終了時	78	4.37	0.236	3.9	4.40	4.8	
	変化量[a]	2週時	78	-0.07	0.257	-0.8	0.00	0.4	p=0.052
		12週時	69	-0.08	0.241	-0.6	-0.10	0.5	p=0.010
		24週時	68	-0.06	0.221	-0.6	-0.10	0.5	p=0.013
		52週時	61	-0.13	0.248	-0.7	-0.10	0.4	p<0.001
		終了時	78	-0.12	0.246	-0.6	-0.10	0.5	p<0.001

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-36）

付表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約統計量（女性）：MLD5511S41 試験（5/8）

項目	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
尿素窒素 (mg/dL)	測定値	一次登録時	79	10.8	2.86	5	11.0	18	
		2週時	78	11.2	2.69	5	11.0	18	
		12週時	69	11.2	3.06	6	11.0	20	
		24週時	68	11.3	2.98	6	11.0	19	
		52週時	61	11.5	2.84	5	11.0	19	
		終了時	78	11.3	2.93	5	11.0	19	
	変化量[a]	2週時	78	0.4	2.54	-5	1.0	7	p=0.230
		12週時	69	0.4	3.06	-4	0.0	8	p=0.500
		24週時	68	0.4	3.04	-8	0.0	10	p=0.629
		52週時	61	0.5	2.72	-5	0.0	8	p=0.273
		終了時	78	0.4	2.71	-5	0.0	8	p=0.306
クレアチニン (mg/dL)	測定値	一次登録時	79	0.564	0.1039	0.42	0.540	1.23	
		2週時	78	0.582	0.1024	0.40	0.580	1.19	
		12週時	69	0.569	0.1117	0.43	0.560	1.25	
		24週時	68	0.579	0.0991	0.37	0.565	1.12	
		52週時	61	0.593	0.1150	0.41	0.580	1.24	
		終了時	78	0.582	0.1069	0.41	0.570	1.24	
	変化量[a]	2週時	78	0.017	0.0571	-0.14	0.010	0.16	p=0.006
		12週時	69	0.003	0.0567	-0.18	0.010	0.15	p=0.433
		24週時	68	0.013	0.0670	-0.14	0.015	0.21	p=0.177
		52週時	61	0.027	0.0627	-0.07	0.010	0.33	p=0.001
		終了時	78	0.018	0.0622	-0.11	0.010	0.33	p=0.020
総コレステロール (mg/dL)	測定値	一次登録時	79	194.2	32.22	122	191.0	279	
		2週時	78	188.0	34.05	117	187.0	261	
		12週時	69	190.7	31.86	111	190.0	277	
		24週時	68	196.2	32.16	134	189.0	279	
		52週時	61	195.6	29.38	123	196.0	260	
		終了時	78	194.6	30.69	123	194.5	261	
	変化量[a]	2週時	78	-6.4	21.11	-50	-5.0	51	p=0.009
		12週時	69	-3.4	22.94	-69	-7.0	67	p=0.127
		24週時	68	1.8	23.96	-47	0.0	56	p=0.737
		52週時	61	0.0	21.01	-44	1.0	57	p=0.884
		終了時	78	0.3	21.37	-45	1.5	60	p=0.930

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-36）

付表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約統計量（女性）：MLD5511S41 試験（6/8）

項目	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
トリグリセリド (mg/dL)	測定値	一次登録時	79	93.1	51.79	37	76.0	278	
		2週時	78	108.8	104.63	22	82.0	847	
		12週時	69	103.3	63.49	37	80.0	292	
		24週時	68	97.5	56.26	38	78.0	292	
		52週時	61	96.1	47.13	34	89.0	262	
		終了時	78	104.9	86.57	22	88.0	656	
	変化量[a]	2週時	78	15.3	100.91	-195	2.5	771	p=0.401
		12週時	69	6.4	55.92	-201	3.0	202	p=0.319
		24週時	68	0.4	51.83	-188	2.0	202	p=0.965
		52週時	61	-1.2	50.51	-166	-2.0	155	p=0.893
		終了時	78	11.5	85.75	-166	0.5	566	p=0.462
HDL-コレステロール (mg/dL)	測定値	一次登録時	79	71.3	16.82	35	72.0	112	
		2週時	78	68.4	16.53	36	68.0	106	
		12週時	69	69.8	15.62	37	70.0	108	
		24週時	68	70.5	14.88	41	72.0	104	
		52週時	61	70.6	13.55	46	72.0	101	
		終了時	78	69.1	14.47	34	69.0	101	
	変化量[a]	2週時	78	-3.1	8.69	-19	-3.0	25	p=0.002
		12週時	69	-1.9	8.86	-18	-2.0	18	p=0.096
		24週時	68	-1.2	10.41	-24	-1.5	27	p=0.251
		52週時	61	-2.3	8.18	-19	-3.0	17	p=0.029
		終了時	78	-2.4	8.56	-21	-3.0	25	p=0.008
LDL-コレステロール (mg/dL)	測定値	一次登録時	79	112.1	29.50	51	108.0	211	
		2週時	78	106.5	27.25	54	102.0	170	
		12週時	69	109.0	28.89	35	104.0	200	
		24週時	68	114.3	28.86	51	107.0	195	
		52週時	61	113.3	27.45	41	112.0	188	
		終了時	78	113.0	27.25	41	111.5	188	
	変化量[a]	2週時	78	-5.6	17.56	-55	-5.5	41	p=0.006
		12週時	69	-2.1	19.25	-68	-1.0	61	p=0.324
		24週時	68	2.7	20.25	-48	1.0	64	p=0.332
		52週時	61	1.6	20.66	-48	4.0	58	p=0.575
		終了時	78	0.9	20.52	-48	-1.0	58	p=0.669

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-36）

付表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約統計量（女性）：MLD5511S41 試験（7/8）

項目	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
血糖 (mg/dL)	測定値	一次登録時	79	94.6	16.07	72	91.0	172	
		2週時	78	95.2	15.77	73	92.0	168	
		12週時	69	91.2	11.27	62	90.0	125	
		24週時	68	94.2	13.26	68	91.0	135	
		52週時	61	97.0	29.96	74	92.0	305	
		終了時	78	96.3	27.74	62	92.5	305	
	変化量[a]	2週時	78	0.5	18.80	-83	-0.5	59	p=0.819
		12週時	69	-4.7	15.66	-60	-2.0	30	p=0.034
		24週時	68	-1.7	16.33	-74	0.5	26	p=0.911
		52週時	61	1.2	24.65	-48	-1.0	157	p=0.715
		終了時	78	1.6	23.51	-48	-1.0	157	p=0.937
HbA1c (%)	測定値	一次登録時	79	5.04	0.274	4.6	5.00	6.0	
		2週時	79	5.01	0.268	4.4	4.90	5.8	
		12週時	69	5.03	0.277	4.5	4.90	6.0	
		24週時	68	5.04	0.331	4.5	4.90	6.6	
		52週時	61	5.15	0.628	4.6	5.00	9.4	
		終了時	79	5.12	0.568	4.6	5.00	9.4	
	変化量[a]	2週時	79	-0.03	0.130	-0.5	0.00	0.2	p=0.063
		12週時	69	-0.02	0.132	-0.4	0.00	0.3	p=0.248
		24週時	68	-0.02	0.176	-0.5	0.00	0.7	p=0.163
		52週時	61	0.10	0.465	-0.3	0.00	3.5	p=0.019
		終了時	79	0.08	0.413	-0.3	0.00	3.5	p=0.019
ナトリウム (mEq/L)	測定値	一次登録時	79	140.1	1.37	137	140.0	143	
		2週時	78	139.6	1.62	137	139.5	143	
		12週時	69	139.5	1.84	135	139.0	144	
		24週時	68	140.2	1.52	137	140.0	144	
		52週時	61	140.3	1.84	135	140.0	144	
		終了時	78	140.2	1.83	135	140.0	144	
	変化量[a]	2週時	78	-0.5	1.62	-4	-1.0	3	p=0.005
		12週時	69	-0.7	1.78	-5	-1.0	4	p=0.002
		24週時	68	0.0	1.36	-3	0.0	4	p=0.934
		52週時	61	0.1	1.66	-5	0.0	4	p=0.655
		終了時	78	0.1	1.67	-5	0.0	4	p=0.666

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-36）

付表 2.7.4.7-11 臨床検査値の要約統計量（女性）：MLD5511S41 試験（8/8）

項目	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
カリウム (mEq/L)	測定値	一次登録時	78	4.03	0.327	3.4	4.00	5.4	
		2週時	78	4.04	0.333	3.5	4.00	5.9	
		12週時	69	4.05	0.251	3.4	4.00	4.8	
		24週時	68	4.03	0.286	3.3	4.00	5.0	
		52週時	61	4.09	0.348	3.4	4.00	5.6	
		終了時	78	4.06	0.330	3.4	4.00	5.6	
	変化量[a]	2週時	77	0.00	0.408	-0.9	0.00	1.8	p=0.659
		12週時	68	0.01	0.351	-1.0	0.00	0.7	p=0.767
		24週時	67	0.00	0.335	-1.1	0.00	0.9	p=0.991
		52週時	60	0.04	0.402	-1.0	0.05	1.5	p=0.365
		終了時	77	0.03	0.398	-1.0	0.10	1.5	p=0.455
クロール (mEq/L)	測定値	一次登録時	79	102.6	1.60	98	103.0	106	
		2週時	78	102.7	1.89	98	103.0	109	
		12週時	69	102.7	2.04	96	103.0	107	
		24週時	68	103.3	1.95	97	104.0	108	
		52週時	61	103.4	2.16	98	104.0	109	
		終了時	78	103.4	2.04	98	103.0	109	
	変化量[a]	2週時	78	0.0	1.90	-4	0.0	4	p=0.831
		12週時	69	0.1	2.14	-5	0.0	5	p=0.708
		24週時	68	0.7	1.76	-3	0.5	5	p=0.002
		52週時	61	0.8	2.24	-6	1.0	6	p=0.006
		終了時	78	0.7	2.22	-6	1.0	6	p=0.005

a：変化量=評価時期における測定値-一次登録時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-36）

付表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常（定量値）のシフトテーブル：MLD5511S31 試験（1/23）

項目	投与群	評価時期		一次登録時			一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
				基準値下限未満	基準値内	基準値上限超			
白血球数 (/μL)	プラセボ群	2週時	基準値下限未満	3	3	0	p=0.454		p=0.081
			基準値内	3	173	7			
			基準値上限超	0	3	1			
		12週時	基準値下限未満	2	5	0	p=0.666		p=0.865
			基準値内	1	151	6			
			基準値上限超	1	5	2			
		終了時	基準値下限未満	2	5	0	p=1.000		p=0.860
			基準値内	3	169	6			
			基準値上限超	1	6	2			
	MLD-55 10 mg 群	2週時	基準値下限未満	1	2	0	p=0.454	p=0.158	
			基準値内	4	166	4			
			基準値上限超	0	6	6			
		12週時	基準値下限未満	0	3	0	p=0.648	p=0.254	
			基準値内	5	153	5			
			基準値上限超	0	6	5			
		終了時	基準値下限未満	0	3	0	p=0.503	p=0.445	
			基準値内	5	172	5			
			基準値上限超	0	7	6			
	MLD-55 20 mg 群	2週時	基準値下限未満	0	4	0	p=0.238	p=0.086	
			基準値内	3	164	2			
			基準値上限超	0	9	6			
		12週時	基準値下限未満	0	3	0	p=0.549	p=0.852	
			基準値内	3	157	4			
			基準値上限超	0	1	3			
		終了時	基準値下限未満	0	3	0	p=0.791	p=0.864	
			基準値内	3	176	5			
			基準値上限超	0	3	3			

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-41）

付表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常（定量値）のシフトテーブル：MLD5511S31 試験（2/23）

項目	投与群	評価時期		一次登録時			一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
				基準値下限未満	基準値内	基準値上限超			
赤血球数 (×10000/μL)	プラセボ群	2週時	基準値下限未満	4	9	0	p=0.146		p=0.835
			基準値内	2	177	0			
			基準値上限超	0	1	0			
		12週時	基準値下限未満	2	5	0	p=1.000		p=0.702
			基準値内	4	161	0			
			基準値上限超	0	1	0			
		終了時	基準値下限未満	2	7	0	p=1.000		p=0.590
			基準値内	4	179	0			
			基準値上限超	0	2	0			
	MLD-55 10 mg 群	2週時	基準値下限未満	10	5	0	p=1.000	p=0.246	
			基準値内	7	164	2			
			基準値上限超	0	0	1			
		12週時	基準値下限未満	7	10	0	p=0.824	p=0.715	
			基準値内	9	149	1			
			基準値上限超	0	0	1			
		終了時	基準値下限未満	8	10	0	p=0.824	p=0.863	
			基準値内	9	168	1			
			基準値上限超	0	0	2			
	MLD-55 20 mg 群	2週時	基準値下限未満	8	13	0	p=0.130	p=0.816	
			基準値内	7	157	1			
			基準値上限超	0	0	2			
		12週時	基準値下限未満	10	5	0	p=0.774	p=0.667	
			基準値内	5	148	2			
			基準値上限超	0	0	1			
		終了時	基準値下限未満	10	7	0	p=0.424	p=0.562	
			基準値内	5	168	2			
			基準値上限超	0	0	1			

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-41）

付表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常（定量値）のシフトテーブル：MLD5511S31 試験（3/23）

項目	投与群	評価時期		一次登録時			一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
				基準値下限未満	基準値内	基準値上限超			
ヘモグロビン (g/dL)	プラセボ群	2週時	基準値下限未満	10	10	0	p=0.022		p=0.353
			基準値内	2	169	1			
			基準値上限超	0	0	1			
		12週時	基準値下限未満	7	11	0	p=0.238		p=0.476
			基準値内	5	148	1			
			基準値上限超	0	1	0			
		終了時	基準値下限未満	7	12	0	p=0.167		p=0.487
			基準値内	5	167	1			
			基準値上限超	0	1	1			
	MLD-55 10 mg 群	2週時	基準値下限未満	11	5	0	p=0.791	p=0.187	
			基準値内	5	163	3			
			基準値上限超	0	1	1			
		12週時	基準値下限未満	7	8	0	p=0.481	p=0.724	
			基準値内	7	151	3			
			基準値上限超	0	0	1			
		終了時	基準値下限未満	8	8	0	p=0.648	p=0.506	
			基準値内	8	170	3			
			基準値上限超	0	0	1			
	MLD-55 20 mg 群	2週時	基準値下限未満	6	7	0	p=0.424	p=0.356	
			基準値内	4	166	2			
			基準値上限超	0	1	2			
		12週時	基準値下限未満	6	5	0	p=0.774	p=0.463	
			基準値内	4	151	2			
			基準値上限超	0	1	2			
		終了時	基準値下限未満	7	6	0	p=0.581	p=0.474	
			基準値内	4	171	2			
			基準値上限超	0	1	2			

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-41）

付表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常（定量値）のシフトテーブル：MLD5511S31 試験（4/23）

項目	投与群	評価時期		一次登録時			一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
				基準値下限未満	基準値内	基準値上限超			
ヘマトクリット (%)	プラセボ群	2週時	基準値下限未満	7	12	0	p=0.002		p=0.099
			基準値内	2	169	3			
			基準値上限超	0	0	0			
		12週時	基準値下限未満	6	9	0	p=0.180		p=0.558
			基準値内	3	153	1			
			基準値上限超	0	1	0			
		終了時	基準値下限未満	6	10	0	p=0.077		p=0.459
			基準値内	3	171	2			
			基準値上限超	0	1	1			
	MLD-55 10 mg 群	2週時	基準値下限未満	10	6	0	p=1.000	p=0.042	
			基準値内	7	162	3			
			基準値上限超	0	1	0			
		12週時	基準値下限未満	6	8	0	p=1.000	p=0.382	
			基準値内	9	152	2			
			基準値上限超	0	0	0			
		終了時	基準値下限未満	7	8	0	p=0.833	p=0.248	
			基準値内	10	170	3			
			基準値上限超	0	0	0			
	MLD-55 20 mg 群	2週時	基準値下限未満	7	6	0	p=0.344	p=0.086	
			基準値内	2	170	1			
			基準値上限超	0	1	1			
		12週時	基準値下限未満	8	5	0	p=0.453	p=0.508	
			基準値内	1	154	0			
			基準値上限超	0	1	2			
		終了時	基準値下限未満	9	6	0	p=0.289	p=0.404	
			基準値内	1	174	0			
			基準値上限超	0	1	2			

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-41）

付表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常（定量値）のシフトテーブル：MLD5511S31 試験（5/23）

項目	投与群	評価時期		一次登録時			一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
				基準値下限未満	基準値内	基準値上限超			
血小板数 (×10000/μL)	プラセボ群	2週時	基準値下限未満	2	2	0	p=1.000		p=0.212
			基準値内	3	173	3			
			基準値上限超	0	2	6			
		12週時	基準値下限未満	3	1	0	p=0.344		p=0.211
			基準値内	2	155	6			
			基準値上限超	0	1	3			
		終了時	基準値下限未満	3	1	0	p=0.344		p=0.141
			基準値内	2	176	6			
			基準値上限超	0	1	3			
	MLD-55 10 mg 群	2週時	基準値下限未満	1	2	0	p=0.453	p=0.461	
			基準値内	0	173	3			
			基準値上限超	0	2	3			
		12週時	基準値下限未満	1	1	0	p=1.000	p=0.491	
			基準値内	0	160	4			
			基準値上限超	0	4	1			
		終了時	基準値下限未満	2	1	0	p=1.000	p=0.487	
			基準値内	0	181	4			
			基準値上限超	0	4	2			
	MLD-55 20 mg 群	2週時	基準値下限未満	0	2	0	p=0.125	p=0.224	
			基準値内	0	175	4			
			基準値上限超	0	1	6			
		12週時	基準値下限未満	0	0	0	p=1.000	p=0.196	
			基準値内	0	159	2			
			基準値上限超	0	3	6			
		終了時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.688	p=0.133	
			基準値内	1	178	2			
			基準値上限超	0	3	9			

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-41）

付表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常（定量値）のシフトテーブル：MLD5511S31 試験（6/23）

項目	投与群	評価時期		一次登録時			一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
				基準値下限未満	基準値内	基準値上限超			
AST(GOT) (U/L)	プラセボ群	2週時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.625		p=0.474
			基準値内	0	187	1			
			基準値上限超	0	3	0			
		12週時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.375		p=0.759
			基準値内	0	166	1			
			基準値上限超	0	4	0			
		終了時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.375		p=0.582
			基準値内	0	189	1			
			基準値上限超	0	4	0			
	MLD-55 10 mg 群	2週時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.500	p=0.103	
			基準値内	0	184	2			
			基準値上限超	0	0	2			
		12週時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.125	p=0.583	
			基準値内	0	167	1			
			基準値上限超	0	6	2			
		終了時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.070	p=0.411	
			基準値内	0	186	1			
			基準値上限超	0	7	3			
	MLD-55 20 mg 群	2週時	基準値下限未満	0	0	0	p=1.000	p=0.538	
			基準値内	0	173	3			
			基準値上限超	0	3	4			
		12週時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.289	p=0.762	
			基準値内	0	158	2			
			基準値上限超	0	6	2			
		終了時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.180	p=0.578	
			基準値内	0	178	2			
			基準値上限超	0	7	5			

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-41）

付表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常（定量値）のシフトテーブル：MLD5511S31 試験（7/23）

項目	投与群	評価時期		一次登録時			一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
				基準値下限未満	基準値内	基準値上限超			
ALT(GPT) (U/L)	プラセボ群	2週時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.227		p=0.001
			基準値内	0	180	3			
			基準値上限超	0	8	4			
		12週時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.039		p=0.088
			基準値内	0	161	1			
			基準値上限超	0	8	5			
		終了時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.065		p=0.112
			基準値内	0	180	2			
			基準値上限超	0	9	5			
	MLD-55 10 mg 群	2週時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.625	p=0.072	
			基準値内	0	180	3			
			基準値上限超	0	1	5			
		12週時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.688	p=0.189	
			基準値内	0	166	2			
			基準値上限超	0	4	5			
		終了時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.727	p=0.244	
			基準値内	0	185	3			
			基準値上限超	0	5	5			
	MLD-55 20 mg 群	2週時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.021	p=0.004	
			基準値内	0	170	9			
			基準値上限超	0	1	8			
		12週時	基準値下限未満	0	0	0	p=1.000	p=0.114	
			基準値内	0	152	5			
			基準値上限超	0	5	9			
		終了時	基準値下限未満	0	0	0	p=1.000	p=0.130	
			基準値内	0	171	5			
			基準値上限超	0	5	12			

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-41）

付表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常（定量値）のシフトテーブル：MLD5511S31 試験（8/23）

項目	投与群	評価時期		一次登録時			一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
				基準値下限未満	基準値内	基準値上限超			
ALP (U/L)	プラセボ群	2週時	基準値下限未満	1	0	0	p=0.344		p=0.249
			基準値内	1	180	3			
			基準値上限超	0	6	4			
		12週時	基準値下限未満	0	1	0	p=1.000		p=0.171
			基準値内	2	163	2			
			基準値上限超	0	2	5			
		終了時	基準値下限未満	0	1	0	p=1.000		p=0.263
			基準値内	2	184	2			
			基準値上限超	0	2	5			
	MLD-55 10 mg 群	2週時	基準値下限未満	2	0	0	p=1.000	p=0.229	
			基準値内	0	176	4			
			基準値上限超	0	3	4			
		12週時	基準値下限未満	0	1	0	p=0.774	p=0.818	
			基準値内	1	162	4			
			基準値上限超	0	6	3			
		終了時	基準値下限未満	1	1	0	p=0.774	p=0.818	
			基準値内	1	181	4			
			基準値上限超	0	6	4			
	MLD-55 20 mg 群	2週時	基準値下限未満	2	2	0	p=1.000	p=0.282	
			基準値内	3	171	4			
			基準値上限超	0	2	4			
		12週時	基準値下限未満	0	1	0	p=0.065	p=0.148	
			基準値内	5	155	1			
			基準値上限超	0	4	5			
		終了時	基準値下限未満	0	1	0	p=0.146	p=0.242	
			基準値内	5	175	2			
			基準値上限超	0	4	6			

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-41）

付表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常（定量値）のシフトテーブル：MLD5511S31 試験（9/23）

項目	投与群	評価時期		一次登録時			一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
				基準値下限未満	基準値内	基準値上限超			
γ-GTP (U/L)	プラセボ群	2週時	基準値下限未満	0	0	0	p=1.000		p=0.460
			基準値内	0	174	5			
			基準値上限超	0	4	12			
		12週時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.549		p=0.664
			基準値内	0	152	4			
			基準値上限超	0	7	12			
		終了時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.549		p=0.836
			基準値内	0	172	4			
			基準値上限超	0	7	13			
	MLD-55 10 mg 群	2週時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.109	p=0.241	
			基準値内	0	170	8			
			基準値上限超	0	2	9			
		12週時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.774	p=0.297	
			基準値内	0	156	7			
			基準値上限超	0	5	9			
		終了時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.774	p=0.297	
			基準値内	0	174	7			
			基準値上限超	0	5	12			
	MLD-55 20 mg 群	2週時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.289	p=0.455	
			基準値内	0	168	6			
			基準値上限超	0	2	12			
		12週時	基準値下限未満	0	0	0	p=1.000	p=0.661	
			基準値内	0	151	4			
			基準値上限超	0	5	11			
		終了時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.774	p=0.843	
			基準値内	0	167	5			
			基準値上限超	0	7	14			

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-41）

付表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常（定量値）のシフトテーブル : MLD5511S31 試験（10/23）

項目	投与群	評価時期		一次登録時			一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
				基準値下限未満	基準値内	基準値上限超			
総ビリルビン (mg/dL)	プラセボ群	2週時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.508		p=0.880
			基準値内	0	175	3			
			基準値上限超	0	6	11			
		12週時	基準値下限未満	0	0	0	p=1.000		p=0.817
			基準値内	0	158	6			
			基準値上限超	0	5	6			
		終了時	基準値下限未満	0	0	0	p=1.000		p=0.999
			基準値内	0	176	7			
			基準値上限超	0	6	7			
	MLD-55 10 mg 群	2週時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.302	p=0.655	
			基準値内	0	171	5			
			基準値上限超	0	10	3			
		12週時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.727	p=0.824	
			基準値内	0	166	5			
			基準値上限超	0	3	3			
		終了時	基準値下限未満	0	0	0	p=1.000	p=0.834	
			基準値内	0	185	5			
			基準値上限超	0	5	3			
	MLD-55 20 mg 群	2週時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.804	p=0.864	
			基準値内	0	169	7			
			基準値上限超	0	9	3			
		12週時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.774	p=0.828	
			基準値内	0	156	7			
			基準値上限超	0	5	3			
		終了時	基準値下限未満	0	0	0	p=1.000	p=0.998	
			基準値内	0	176	7			
			基準値上限超	0	6	4			

（資料番号 5.3.5.1.1 : 表 14.3-41）

付表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常（定量値）のシフトテーブル：MLD5511S31 試験（11/23）

項目	投与群	評価時期		一次登録時			一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
				基準値下限未満	基準値内	基準値上限超			
総蛋白 (g/dL)	プラセボ群	2週時	基準値下限未満	4	14	0	p=0.064		p=0.815
			基準値内	5	172	0			
			基準値上限超	0	0	0			
		12週時	基準値下限未満	4	7	0	p=0.774		p=0.349
			基準値内	4	159	0			
			基準値上限超	0	1	0			
		終了時	基準値下限未満	4	8	0	p=0.791		p=0.307
			基準値内	5	178	0			
			基準値上限超	0	1	0			
	MLD-55 10 mg 群	2週時	基準値下限未満	10	10	0	p=0.167	p=0.778	
			基準値内	4	160	3			
			基準値上限超	0	2	0			
		12週時	基準値下限未満	7	6	0	p=0.424	p=0.698	
			基準値内	5	156	3			
			基準値上限超	0	0	0			
		終了時	基準値下限未満	9	7	0	p=0.629	p=0.859	
			基準値内	7	172	3			
			基準値上限超	0	0	0			
	MLD-55 20 mg 群	2週時	基準値下限未満	3	17	0	p=0.067	p=0.812	
			基準値内	10	155	3			
			基準値上限超	0	0	0			
		12週時	基準値下限未満	5	12	0	p=0.130	p=0.363	
			基準値内	7	145	2			
			基準値上限超	0	0	0			
		終了時	基準値下限未満	5	13	0	p=0.103	p=0.314	
			基準値内	8	164	3			
			基準値上限超	0	0	0			

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-41）

付表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常（定量値）のシフトテーブル : MLD5511S31 試験（12/23）

項目	投与群	評価時期		一次登録時			一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
				基準値下限未満	基準値内	基準値上限超			
アルブミン (g/dL)	プラセボ群	2週時	基準値下限未満	0	0	0	p= -		p=0.988
			基準値内	0	195	0			
			基準値上限超	0	0	0			
		12週時	基準値下限未満	0	1	0	p=1.000		p=0.581
			基準値内	0	173	0			
			基準値上限超	0	1	0			
		終了時	基準値下限未満	0	1	0	p=1.000		p=0.582
			基準値内	0	194	0			
			基準値上限超	0	1	0			
	MLD-55 10 mg 群	2週時	基準値下限未満	0	0	0	p=1.000	p=0.310	
			基準値内	0	188	0			
			基準値上限超	0	1	0			
		12週時	基準値下限未満	0	1	0	p=1.000	p=1.000	
			基準値内	0	175	0			
			基準値上限超	0	1	0			
		終了時	基準値下限未満	0	1	0	p=1.000	p=1.000	
			基準値内	0	196	0			
			基準値上限超	0	1	0			
	MLD-55 20 mg 群	2週時	基準値下限未満	0	0	0	p=1.000	p=1.000	
			基準値内	0	186	1			
			基準値上限超	0	1	0			
		12週時	基準値下限未満	0	0	0	p=1.000	p=0.560	
			基準値内	0	170	1			
			基準値上限超	0	0	0			
		終了時	基準値下限未満	0	0	0	p=1.000	p=0.562	
			基準値内	0	192	1			
			基準値上限超	0	0	0			

（資料番号 5.3.5.1.1 : 表 14.3-41）

付表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常（定量値）のシフトテーブル : MLD5511S31 試験（13/23）

項目	投与群	評価時期		一次登録時			一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
				基準値下限未満	基準値内	基準値上限超			
尿素窒素 (mg/dL)	プラセボ群	2週時	基準値下限未満	6	6	0	p=0.238		p=0.839
			基準値内	11	171	0			
			基準値上限超	0	1	0			
		12週時	基準値下限未満	5	5	0	p=0.302		p=0.591
			基準値内	10	155	0			
			基準値上限超	0	0	0			
		終了時	基準値下限未満	5	6	0	p=0.238		p=0.514
			基準値内	12	173	0			
			基準値上限超	0	0	0			
	MLD-55 10 mg 群	2週時	基準値下限未満	2	6	0	p=0.607	p=0.615	
			基準値内	8	172	0			
			基準値上限超	0	1	0			
		12週時	基準値下限未満	2	7	0	p=1.000	p=0.255	
			基準値内	6	162	0			
			基準値上限超	0	0	0			
		終了時	基準値下限未満	3	10	0	p=0.815	p=0.182	
			基準値内	7	177	0			
			基準値上限超	0	1	0			
	MLD-55 20 mg 群	2週時	基準値下限未満	3	6	0	p=0.167	p=0.835	
			基準値内	12	166	0			
			基準値上限超	0	1	0			
		12週時	基準値下限未満	4	8	0	p=0.815	p=0.616	
			基準値内	10	149	0			
			基準値上限超	0	0	0			
		終了時	基準値下限未満	5	9	0	p=0.824	p=0.526	
			基準値内	11	168	0			
			基準値上限超	0	0	0			

（資料番号 5.3.5.1.1 : 表 14.3-41）

付表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常（定量値）のシフトテーブル : MLD5511S31 試験（14/23）

項目	投与群	評価時期		一次登録時			一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
				基準値下限未満	基準値内	基準値上限超			
クレアチニン (mg/dL)	プラセボ群	2週時	基準値下限未満	8	5	0	p=0.549		p=0.834
			基準値内	4	175	2			
			基準値上限超	0	0	1			
		12週時	基準値下限未満	4	3	0	p=0.267		p=0.102
			基準値内	7	158	1			
			基準値上限超	0	2	0			
		終了時	基準値下限未満	4	4	0	p=0.302		p=0.059
			基準値内	8	175	1			
			基準値上限超	0	2	2			
	MLD-55 10 mg 群	2週時	基準値下限未満	3	5	0	p=0.210	p=0.081	
			基準値内	9	170	0			
			基準値上限超	0	2	0			
		12週時	基準値下限未満	7	4	0	p=0.754	p=0.522	
			基準値内	5	160	0			
			基準値上限超	0	1	0			
		終了時	基準値下限未満	7	4	0	p=0.388	p=0.835	
			基準値内	5	179	0			
			基準値上限超	0	3	0			
	MLD-55 20 mg 群	2週時	基準値下限未満	3	4	0	p=0.774	p=0.851	
			基準値内	4	172	3			
			基準値上限超	0	1	1			
		12週時	基準値下限未満	1	4	0	p=0.581	p=0.118	
			基準値内	5	157	4			
			基準値上限超	0	0	0			
		終了時	基準値下限未満	2	6	0	p=0.302	p=0.068	
			基準値内	5	176	4			
			基準値上限超	0	0	0			

（資料番号 5.3.5.1.1 : 表 14.3-41）

付表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常（定量値）のシフトテーブル : MLD5511S31 試験（15/23）

項目	投与群	評価時期		一次登録時			一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
				基準値下限未満	基準値内	基準値上限超			
総コレステロール (mg/dL)	プラセボ群	2週時	基準値下限未満	0	1	0	p=1.000		p=0.751
			基準値内	0	160	10			
			基準値上限超	0	11	13			
		12週時	基準値下限未満	0	1	0	p=0.840		p=0.372
			基準値内	0	142	10			
			基準値上限超	0	12	10			
		終了時	基準値下限未満	0	1	0	p=0.444		p=0.790
			基準値内	0	157	10			
			基準値上限超	0	15	13			
	MLD-55 10 mg 群	2週時	基準値下限未満	0	1	0	p=0.327	p=0.457	
			基準値内	4	142	14			
			基準値上限超	0	6	22			
		12週時	基準値下限未満	1	1	0	p=0.840	p=0.768	
			基準値内	2	129	11			
			基準値上限超	0	9	24			
		終了時	基準値下限未満	1	1	0	p=0.852	p=0.679	
			基準値内	3	145	12			
			基準値上限超	0	11	25			
	MLD-55 20 mg 群	2週時	基準値下限未満	1	1	0	p=0.804	p=0.743	
			基準値内	0	148	8			
			基準値上限超	0	7	23			
		12週時	基準値下限未満	0	2	0	p=0.148	p=0.369	
			基準値内	1	127	6			
			基準値上限超	0	14	21			
		終了時	基準値下限未満	0	3	0	p=0.713	p=0.793	
			基準値内	1	143	10			
			基準値上限超	0	14	22			

（資料番号 5.3.5.1.1 : 表 14.3-41）

付表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常（定量値）のシフトテーブル : MLD5511S31 試験（16/23）

項目	投与群	評価時期		一次登録時			一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
				基準値下限未満	基準値内	基準値上限超			
トリグリセリド (mg/dL)	プラセボ群	2週時	基準値下限未満	0	2	0	p=0.869		p=0.541
			基準値内	1	134	15			
			基準値上限超	0	17	26			
		12週時	基準値下限未満	0	1	0	p=0.488		p=0.531
			基準値内	1	121	17			
			基準値上限超	0	13	22			
		終了時	基準値下限未満	0	1	0	p=0.619		p=0.546
			基準値内	1	137	18			
			基準値上限超	0	15	24			
	MLD-55 10 mg 群	2週時	基準値下限未満	0	2	0	p=0.609	p=0.626	
			基準値内	2	143	16			
			基準値上限超	0	13	13			
		12週時	基準値下限未満	0	1	0	p=0.392	p=0.265	
			基準値内	2	129	13			
			基準値上限超	0	17	15			
		終了時	基準値下限未満	0	1	0	p=0.242	p=0.234	
			基準値内	3	145	13			
			基準値上限超	0	18	18			
	MLD-55 20 mg 群	2週時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.513	p=0.548	
			基準値内	2	134	20			
			基準値上限超	0	14	18			
		12週時	基準値下限未満	0	2	0	p=0.865	p=0.539	
			基準値内	1	116	14			
			基準値上限超	0	16	22			
		終了時	基準値下限未満	0	2	0	p=0.744	p=0.554	
			基準値内	2	133	15			
			基準値上限超	0	17	24			

（資料番号 5.3.5.1.1 : 表 14.3-41）

付表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常（定量値）のシフトテーブル : MLD5511S31 試験（17/23）

項目	投与群	評価時期		一次登録時			一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
				基準値下限未満	基準値内	基準値上限超			
HDL-コレステロール (mg/dL)	プラセボ群	2週時	基準値下限未満	3	7	0	p=0.286		p=0.101
			基準値内	4	166	6			
			基準値上限超	0	4	5			
		12週時	基準値下限未満	3	5	0	p=1.000		p=0.870
			基準値内	4	149	4			
			基準値上限超	0	5	5			
		終了時	基準値下限未満	3	5	0	p=0.824		p=0.879
			基準値内	4	166	4			
			基準値上限超	0	7	7			
	MLD-55 10 mg 群	2週時	基準値下限未満	5	3	0	p=1.000	p=0.387	
			基準値内	3	159	3			
			基準値上限超	0	3	13			
		12週時	基準値下限未満	3	5	0	p=1.000	p=1.000	
			基準値内	5	143	6			
			基準値上限超	0	6	9			
		終了時	基準値下限未満	3	5	0	p=0.840	p=0.648	
			基準値内	5	163	7			
			基準値上限超	0	6	9			
	MLD-55 20 mg 群	2週時	基準値下限未満	1	2	0	p=0.388	p=0.118	
			基準値内	4	166	2			
			基準値上限超	0	4	9			
		12週時	基準値下限未満	2	4	0	p=1.000	p=0.865	
			基準値内	3	145	4			
			基準値上限超	0	6	7			
		終了時	基準値下限未満	2	5	0	p=0.833	p=0.880	
			基準値内	3	163	5			
			基準値上限超	0	8	7			

（資料番号 5.3.5.1.1 : 表 14.3-41）

付表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常（定量値）のシフトテーブル : MLD5511S31 試験（18/23）

項目	投与群	評価時期		一次登録時			一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
				基準値下限未満	基準値内	基準値上限超			
LDL-コレステロール (mg/dL)	プラセボ群	2週時	基準値下限未満	3	3	0	p=0.327		p=0.150
			基準値内	7	155	7			
			基準値上限超	0	8	12			
		12週時	基準値下限未満	3	2	0	p=0.148		p=0.650
			基準値内	6	138	6			
			基準値上限超	0	9	11			
		終了時	基準値下限未満	4	4	0	p=0.147		p=0.913
			基準値内	6	150	7			
			基準値上限超	0	13	12			
	MLD-55 10 mg 群	2週時	基準値下限未満	2	3	0	p=0.141	p=0.073	
			基準値内	8	132	20			
			基準値上限超	0	6	18			
		12週時	基準値下限未満	2	2	0	p=0.199	p=0.995	
			基準値内	7	119	9			
			基準値上限超	0	11	27			
		終了時	基準値下限未満	3	2	0	p=0.147	p=0.991	
			基準値内	7	136	9			
			基準値上限超	0	12	29			
	MLD-55 20 mg 群	2週時	基準値下限未満	5	8	0	p=0.264	p=0.130	
			基準値内	4	132	9			
			基準値上限超	0	7	23			
		12週時	基準値下限未満	5	5	0	p=0.057	p=0.640	
			基準値内	4	114	4			
			基準値上限超	0	15	24			
		終了時	基準値下限未満	5	6	0	p=0.214	p=0.913	
			基準値内	4	130	6			
			基準値上限超	0	15	27			

（資料番号 5.3.5.1.1 : 表 14.3-41）

付表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常（定量値）のシフトテーブル : MLD5511S31 試験（19/23）

項目	投与群	評価時期		一次登録時			一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
				基準値下限未満	基準値内	基準値上限超			
血糖 (mg/dL)	プラセボ群	2週時	基準値下限未満	1	1	0	p=0.569		p=0.384
			基準値内	0	141	21			
			基準値上限超	0	26	5			
		12週時	基準値下限未満	1	1	1	p=0.869		p=0.394
			基準値内	0	132	13			
			基準値上限超	0	17	10			
		終了時	基準値下限未満	1	2	1	p=0.544		p=0.421
			基準値内	0	145	14			
			基準値上限超	0	22	11			
	MLD-55 10 mg 群	2週時	基準値下限未満	0	1	0	p=0.077	p=0.444	
			基準値内	1	139	15			
			基準値上限超	1	25	7			
		12週時	基準値下限未満	0	2	0	p=0.875	p=0.648	
			基準値内	1	137	17			
			基準値上限超	1	15	4			
		終了時	基準値下限未満	0	2	0	p=0.767	p=0.673	
			基準値内	1	152	18			
			基準値上限超	1	19	5			
	MLD-55 20 mg 群	2週時	基準値下限未満	0	1	0	p=0.083	p=0.395	
			基準値内	2	134	17			
			基準値上限超	0	28	6			
		12週時	基準値下限未満	0	1	0	p=0.142	p=0.383	
			基準値内	1	124	16			
			基準値上限超	1	24	4			
		終了時	基準値下限未満	0	1	0	p=0.068	p=0.416	
			基準値内	1	139	17			
			基準値上限超	1	28	6			

（資料番号 5.3.5.1.1 : 表 14.3-41）

付表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常（定量値）のシフトテーブル : MLD5511S31 試験（20/23）

項目	投与群	評価時期		一次登録時			一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
				基準値下限未満	基準値内	基準値上限超			
HbA1c (%)	プラセボ群	2週時	基準値下限未満	1	0	0	p= -		p=0.081
			基準値内	0	193	0			
			基準値上限超	0	0	1			
		12週時	基準値下限未満	1	0	0	p= -		p=0.065
			基準値内	0	173	0			
			基準値上限超	0	0	1			
		終了時	基準値下限未満	1	0	0	p= -		p=0.065
			基準値内	0	194	0			
			基準値上限超	0	0	1			
	MLD-55 10 mg 群	2週時	基準値下限未満	0	0	0	p= -	p=1.000	
			基準値内	0	189	0			
			基準値上限超	0	0	0			
		12週時	基準値下限未満	0	1	0	p=1.000	p=0.320	
			基準値内	0	176	0			
			基準値上限超	0	0	0			
		終了時	基準値下限未満	0	1	0	p=1.000	p=0.320	
			基準値内	0	197	0			
			基準値上限超	0	0	0			
	MLD-55 20 mg 群	2週時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.500	p=0.149	
			基準値内	0	184	0			
			基準値上限超	0	2	2			
		12週時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.250	p=0.079	
			基準値内	0	167	0			
			基準値上限超	0	3	1			
		終了時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.250	p=0.080	
			基準値内	0	188	0			
			基準値上限超	0	3	2			

（資料番号 5.3.5.1.1 : 表 14.3-41）

付表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常（定量値）のシフトテーブル : MLD5511S31 試験（21/23）

項目	投与群	評価時期		一次登録時			一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
				基準値下限未満	基準値内	基準値上限超			
ナトリウム (mEq/L)	プラセボ群	2週時	基準値下限未満	0	0	0	p=1.000		p=0.470
			基準値内	1	194	0			
			基準値上限超	0	0	0			
		12週時	基準値下限未満	0	0	0	p=1.000		p=0.472
			基準値内	1	174	0			
			基準値上限超	0	0	0			
		終了時	基準値下限未満	0	0	0	p=1.000		p=0.216
			基準値内	1	195	0			
			基準値上限超	0	0	0			
	MLD-55 10 mg 群	2週時	基準値下限未満	0	2	0	p=0.500	p=0.082	
			基準値内	0	187	0			
			基準値上限超	0	0	0			
		12週時	基準値下限未満	0	2	0	p=0.500	p=0.084	
			基準値内	0	175	0			
			基準値上限超	0	0	0			
		終了時	基準値下限未満	0	2	0	p=0.500	p=0.084	
			基準値内	0	196	0			
			基準値上限超	0	0	0			
	MLD-55 20 mg 群	2週時	基準値下限未満	0	0	0	p= -	p=0.326	
			基準値内	0	188	0			
			基準値上限超	0	0	0			
		12週時	基準値下限未満	0	0	0	p= -	p=0.323	
			基準値内	0	171	0			
			基準値上限超	0	0	0			
		終了時	基準値下限未満	0	1	0	p=1.000	p=0.158	
			基準値内	0	192	0			
			基準値上限超	0	0	0			

（資料番号 5.3.5.1.1 : 表 14.3-41）

付表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常（定量値）のシフトテーブル : MLD5511S31 試験（22/23）

項目	投与群	評価時期		一次登録時			一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
				基準値下限未満	基準値内	基準値上限超			
カリウム (mEq/L)	プラセボ群	2週時	基準値下限未満	0	3	0	p=0.688		p=0.375
			基準値内	2	185	1			
			基準値上限超	0	0	0			
		12週時	基準値下限未満	0	5	0	p=0.289		p=0.048
			基準値内	2	163	1			
			基準値上限超	0	0	0			
		終了時	基準値下限未満	0	5	0	p=0.289		p=0.074
			基準値内	2	186	1			
			基準値上限超	0	0	0			
	MLD-55 10 mg 群	2週時	基準値下限未満	0	0	0	p=1.000	p=0.567	
			基準値内	1	182	3			
			基準値上限超	0	2	0			
		12週時	基準値下限未満	0	0	0	p=1.000	p=0.196	
			基準値内	1	173	1			
			基準値上限超	0	0	1			
		終了時	基準値下限未満	0	0	0	p=1.000	p=0.355	
			基準値内	1	193	2			
			基準値上限超	0	0	1			
	MLD-55 20 mg 群	2週時	基準値下限未満	0	2	0	p=1.000	p=0.370	
			基準値内	3	178	0			
			基準値上限超	0	0	0			
		12週時	基準値下限未満	0	1	0	p=0.625	p=0.084	
			基準値内	2	164	0			
			基準値上限超	0	1	0			
		終了時	基準値下限未満	0	2	0	p=0.688	p=0.110	
			基準値内	3	186	0			
			基準値上限超	0	1	0			

（資料番号 5.3.5.1.1 : 表 14.3-41）

付表 2.7.4.7-12 臨床検査値異常（定量値）のシフトテーブル : MLD5511S31 試験（23/23）

項目	投与群	評価時期		一次登録時			一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
				基準値下限未満	基準値内	基準値上限超			
クロール (mEq/L)	プラセボ群	2週時	基準値下限未満	0	0	0	p=1.000		p=0.165
			基準値内	1	194	0			
			基準値上限超	0	0	0			
		12週時	基準値下限未満	0	1	0	p=1.000		p=0.621
			基準値内	1	172	0			
			基準値上限超	0	1	0			
		終了時	基準値下限未満	0	1	0	p=1.000		p=0.355
			基準値内	1	193	0			
			基準値上限超	0	1	0			
	MLD-55 10 mg 群	2週時	基準値下限未満	0	1	0	p=1.000	p=0.571	
			基準値内	1	187	0			
			基準値上限超	0	0	0			
		12週時	基準値下限未満	0	0	0	p=1.000	p=0.993	
			基準値内	1	176	0			
			基準値上限超	0	0	0			
		終了時	基準値下限未満	0	0	0	p=1.000	p=0.994	
			基準値内	1	197	0			
			基準値上限超	0	0	0			
	MLD-55 20 mg 群	2週時	基準値下限未満	0	3	0	p=0.625	p=0.177	
			基準値内	1	184	0			
			基準値上限超	0	0	0			
		12週時	基準値下限未満	0	1	0	p=1.000	p=0.658	
			基準値内	1	169	0			
			基準値上限超	0	0	0			
		終了時	基準値下限未満	0	2	0	p=1.000	p=0.415	
			基準値内	1	190	0			
			基準値上限超	0	0	0			

（資料番号 5.3.5.1.1 : 表 14.3-41）

付表 2.7.4.7-13 臨床検査値異常（定性値）のシフトテーブル：MLD5511S31 試験（1/4）

項目	投与群	評価時期		一次登録時						一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
				-	±	1+	2+	3+	4+			
尿蛋白	プラセボ群	2週時	-	172	10	2	1	0	0	p=0.300		p=0.078
			±	8	1	0	0	0	0			
			1+	1	0	0	0	0	0			
			2+	0	0	0	0	0	0			
			3+	0	0	0	0	0	0			
			4+	0	0	0	0	0	0			
		12週時	-	150	8	2	1	0	0	p=0.770		p=0.856
			±	8	2	0	0	0	0			
			1+	3	0	0	0	0	0			
			2+	1	0	0	0	0	0			
			3+	0	0	0	0	0	0			
			4+	0	0	0	0	0	0			
		終了時	-	166	9	2	1	0	0	p=0.427		p=0.759
			±	11	2	0	0	0	0			
			1+	4	0	0	0	0	0			
			2+	1	0	0	0	0	0			
			3+	0	0	0	0	0	0			
			4+	0	0	0	0	0	0			
	MLD-55 10 mg 群	2週時	-	157	9	1	1	1	0	p=0.281	p=0.251	
			±	8	2	1	0	0	0			
			1+	6	1	0	0	0	0			
			2+	2	0	0	0	0	0			
			3+	0	0	0	0	0	0			
			4+	0	0	0	0	0	0			
		12週時	-	157	8	1	1	1	0	p=0.427	p=0.353	
			±	3	2	0	0	0	0			
			1+	2	0	1	0	0	0			
			2+	1	0	0	0	0	0			
			3+	0	0	0	0	0	0			
			4+	0	0	0	0	0	0			
		終了時	-	176	10	1	1	1	0	p=0.284	p=0.114	
			±	3	2	0	0	0	0			
			1+	2	0	1	0	0	0			
			2+	1	0	0	0	0	0			
			3+	0	0	0	0	0	0			
			4+	0	0	0	0	0	0			

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-42）

付表 2.7.4.7-13 臨床検査値異常（定性値）のシフトテーブル：MLD5511S31 試験（2/4）

項目	投与群	評価時期		一次登録時						一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
				-	±	1+	2+	3+	4+			
尿蛋白	MLD-55 20 mg 群	2週時	-	154	8	2	1	0	0	p=0.120	p=0.071	
			±	12	0	1	0	0	0			
			1+	7	2	0	0	0	0			
			2+	0	0	0	1	0	0			
			3+	0	0	0	0	0	0			
			4+	0	0	0	0	0	0			
		12週時	-	147	7	2	1	0	0	p=0.836	p=0.865	
			±	7	1	0	0	0	0			
			1+	2	1	1	0	0	0			
			2+	0	0	0	1	0	0			
			3+	0	0	0	0	0	0			
			4+	0	0	0	0	0	0			
		終了時	-	167	7	2	1	0	0	p=0.818	p=0.765	
			±	8	2	0	0	0	0			
			1+	3	1	1	0	0	0			
			2+	0	0	0	1	0	0			
			3+	0	0	0	0	0	0			
			4+	0	0	0	0	0	0			

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-42）

付表 2.7.4.7-13 臨床検査値異常（定性値）のシフトテーブル：MLD5511S31 試験（3/4）

項目	投与群	評価時期	一次登録時							一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
				-	1+	2+	3+	4+	5+			
尿糖	プラセボ群	2週時	-	193	0	1	0	0	1	p=0.500		p=0.105
			1+	0	0	0	0	0	0			
			2+	0	0	0	0	0	0			
			3+	0	0	0	0	0	0			
			4+	0	0	0	0	0	0			
			5+	0	0	0	0	0	0			
		12週時	-	171	0	1	0	0	1	p=0.750		p=0.485
			1+	1	0	0	0	0	0			
			2+	1	0	0	0	0	0			
			3+	0	0	0	0	0	0			
			4+	0	0	0	0	0	0			
			5+	0	0	0	0	0	0			
		終了時	-	192	0	1	0	0	1	p=0.750		p=0.489
			1+	1	0	0	0	0	0			
			2+	1	0	0	0	0	0			
			3+	0	0	0	0	0	0			
			4+	0	0	0	0	0	0			
			5+	0	0	0	0	0	0			
	MLD-55 10 mg 群	2週時	-	184	2	0	0	1	0	p=1.000	p=0.717	
			1+	0	0	0	0	0	0			
			2+	1	0	0	0	0	0			
			3+	1	0	0	0	0	0			
			4+	0	0	0	0	0	0			
			5+	0	0	0	0	0	0			
		12週時	-	172	1	0	0	1	0	p=1.000	p=0.737	
			1+	1	0	0	0	0	0			
			2+	0	1	0	0	0	0			
			3+	1	0	0	0	0	0			
			4+	0	0	0	0	0	0			
			5+	0	0	0	0	0	0			
		終了時	-	193	1	0	0	1	0	p=1.000	p=0.738	
			1+	1	0	0	0	0	0			
			2+	0	1	0	0	0	0			
			3+	1	0	0	0	0	0			
			4+	0	0	0	0	0	0			
			5+	0	0	0	0	0	0			

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-42）

付表 2.7.4.7-13 臨床検査値異常（定性値）のシフトテーブル：MLD5511S31 試験（4/4）

項目	投与群	評価時期		一次登録時						一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
				-	1+	2+	3+	4+	5+			
尿糖	MLD-55 20 mg 群	2週時	-	185	0	0	0	0	0	p=0.500	p=0.046	
			1+	0	0	0	0	0	0			
			2+	1	1	0	0	0	0			
			3+	0	0	0	0	0	0			
			4+	0	0	0	0	0	0			
			5+	0	0	0	0	0	1			
		12週時	-	166	1	0	0	0	0	p=0.375	p=0.470	
			1+	1	0	0	0	0	0			
			2+	2	0	0	0	0	0			
			3+	0	0	0	0	0	0			
			4+	0	0	0	0	0	0			
			5+	0	0	0	0	0	0			
		終了時	-	188	1	0	0	0	0	p=0.375	p=0.473	
			1+	1	0	0	0	0	0			
			2+	2	0	0	0	0	0			
			3+	0	0	0	0	0	0			
			4+	0	0	0	0	0	0			
			5+	0	0	0	0	0	1			

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-42）

付表 2.7.4.7-14 臨床検査値異常の集計：MLD5511S31 試験（1/6）

検査	項目	投与群	検査値異常				
			対象例数	異常例数	基準値[a]下限未満例数	基準値[b]上限超例数	発現率[c](%)
血液学的検査	白血球数(/μL)	プラセボ群	196	21	11	10	(10.7)
		MLD-55 10 mg 群	198	24	5	19	(12.1)
		MLD-55 20 mg 群	193	22	6	16	(11.4)
	赤血球数(×10000/μL)	プラセボ群	196	21	18	3	(10.7)
		MLD-55 10 mg 群	198	28	26	2	(14.1)
		MLD-55 20 mg 群	193	28	26	2	(14.5)
	ヘモグロビン(g/dL)	プラセボ群	196	27	25	2	(13.8)
		MLD-55 10 mg 群	198	24	22	2	(12.1)
		MLD-55 20 mg 群	193	22	17	5	(11.4)
	ヘマトクリット(%)	プラセボ群	196	23	21	2	(11.7)
		MLD-55 10 mg 群	198	23	22	1	(11.6)
		MLD-55 20 mg 群	193	22	18	4	(11.4)
	血小板数(×10000/μL)	プラセボ群	194	14	6	8	(7.2)
		MLD-55 10 mg 群	198	14	5	9	(7.1)
		MLD-55 20 mg 群	193	16	2	14	(8.3)

a：異常例数のうち、一度でも基準値の下限を下回った被験者(γ-GTP、尿蛋白、尿糖は除く)

b：異常例数のうち、一度でも基準値の上限を上回った被験者

c：対象例数に対する異常例数の割合

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.4-1）

付表 2.7.4.7-14 臨床検査値異常の集計：MLD5511S31 試験（2/6）

検査	項目	投与群	検査値異常				
			対象例数	異常例数	基準値[a]下限未満例数	基準値[b]上限超例数	発現率[c](%)
血液生化学的検査	AST(GOT) (U/L)	プラセボ群	196	7	0	7	(3.6)
		MLD-55 10 mg 群	198	11	0	11	(5.6)
		MLD-55 20 mg 群	193	14	0	14	(7.3)
	ALT(GPT) (U/L)	プラセボ群	196	17	0	17	(8.7)
		MLD-55 10 mg 群	198	12	0	12	(6.1)
		MLD-55 20 mg 群	193	20	0	20	(10.4)
	ALP (U/L)	プラセボ群	196	14	2	12	(7.1)
		MLD-55 10 mg 群	198	17	3	14	(8.6)
		MLD-55 20 mg 群	193	16	4	12	(8.3)
	γ-GTP (U/L)	プラセボ群	196	24		24	(12.2)
		MLD-55 10 mg 群	198	19		19	(9.6)
		MLD-55 20 mg 群	193	22		22	(11.4)
	総ビリルビン (mg/dL)	プラセボ群	196	21	0	21	(10.7)
		MLD-55 10 mg 群	198	18	0	18	(9.1)
		MLD-55 20 mg 群	193	18	0	18	(9.3)
	総蛋白 (g/dL)	プラセボ群	196	25	24	1	(12.8)
		MLD-55 10 mg 群	198	27	25	2	(13.6)
		MLD-55 20 mg 群	193	31	31	0	(16.1)
	アルブミン (g/dL)	プラセボ群	196	2	1	1	(1.0)
		MLD-55 10 mg 群	198	2	1	1	(1.0)
		MLD-55 20 mg 群	193	2	1	1	(1.0)
	尿素窒素 (mg/dL)	プラセボ群	196	20	19	1	(10.2)
		MLD-55 10 mg 群	198	22	20	2	(11.1)
		MLD-55 20 mg 群	193	21	20	1	(10.9)
	クレアチニン (mg/dL)	プラセボ群	196	20	16	4	(10.2)
		MLD-55 10 mg 群	198	19	16	3	(9.6)
		MLD-55 20 mg 群	193	14	12	2	(7.3)
	総コレステロール (mg/dL)	プラセボ群	196	39	2	37	(19.9)
		MLD-55 10 mg 群	198	44	3	41	(22.2)
		MLD-55 20 mg 群	193	46	5	41	(23.8)

a：異常例数のうち、一度でも基準値の下限を下回った被験者(γ-GTP、尿蛋白、尿糖は除く)

b：異常例数のうち、一度でも基準値の上限を上回った被験者

c：対象例数に対する異常例数の割合

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.4-1）

付表 2.7.4.7-14 臨床検査値異常の集計：MLD5511S31 試験（3/6）

検査	項目	投与群	検査値異常				
			対象例数	異常例数	基準値[a]下限未満例数	基準値[b]上限超例数	発現率[c](%)
血液生化学的検査	トリグリセリド (mg/dL)	プラセボ群	196	60	3	57	(30.6)
		MLD-55 10 mg 群	198	50	3	47	(25.3)
		MLD-55 20 mg 群	193	53	2	51	(27.5)
	HDL-コレステロール (mg/dL)	プラセボ群	196	33	13	20	(16.8)
		MLD-55 10 mg 群	198	31	11	20	(15.7)
		MLD-55 20 mg 群	193	30	11	19	(15.5)
	LDL-コレステロール (mg/dL)	プラセボ群	196	42	11	32	(21.4)
		MLD-55 10 mg 群	198	51	6	45	(25.8)
		MLD-55 20 mg 群	193	65	18	47	(33.7)
	血糖 (mg/dL)	プラセボ群	196	59	5	54	(30.1)
		MLD-55 10 mg 群	198	54	3	52	(27.3)
		MLD-55 20 mg 群	193	63	2	61	(32.6)
	HbA1c (%)	プラセボ群	196	2	1	1	(1.0)
		MLD-55 10 mg 群	198	1	1	0	(0.5)
		MLD-55 20 mg 群	193	6	0	6	(3.1)
	ナトリウム (mEq/L)	プラセボ群	196	0	0	0	(0.0)
		MLD-55 10 mg 群	198	5	5	0	(2.5)
		MLD-55 20 mg 群	193	1	1	0	(0.5)
	カリウム (mEq/L)	プラセボ群	196	8	8	0	(4.1)
		MLD-55 10 mg 群	198	3	0	3	(1.5)
		MLD-55 20 mg 群	193	6	4	2	(3.1)
	クロール (mEq/L)	プラセボ群	196	2	1	1	(1.0)
		MLD-55 10 mg 群	198	1	1	0	(0.5)
		MLD-55 20 mg 群	193	5	5	0	(2.6)
尿検査	尿蛋白	プラセボ群	196	26		26	(13.3)
		MLD-55 10 mg 群	198	24		24	(12.1)
		MLD-55 20 mg 群	193	32		32	(16.6)
	尿糖	プラセボ群	196	2		2	(1.0)
		MLD-55 10 mg 群	198	5		5	(2.5)
		MLD-55 20 mg 群	193	6		6	(3.1)

a：異常例数のうち、一度でも基準値の下限を下回った被験者(γ-GTP、尿蛋白、尿糖は除く)

b：異常例数のうち、一度でも基準値の上限を上回った被験者

c：対象例数に対する異常例数の割合

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.4-1）

付表 2.7.4.7-14 臨床検査値異常の集計：MLD5511S31 試験（4/6）

検査	項目	検査値異常	対比較 (Fisherの正確検定)		用量反応関係の検討 (CMH検定)[c]
			MLD-55 10 mg 群 vs. プラセボ群	MLD-55 20 mg 群 vs. プラセボ群	
血液学的検査	白血球数 (/μL)	全体	p=0.752	p=0.872	p=0.830
		基準値上限超[a]	p=0.122	p=0.229	p=0.234
		基準値下限未満[b]	p=0.134	p=0.322	p=0.192
	赤血球数 (×10000/μL)	全体	p=0.360	p=0.287	p=0.267
		基準値上限超[a]	p=0.684	p=1.000	p=0.652
		基準値下限未満[b]	p=0.263	p=0.202	p=0.191
	ヘモグロビン (g/dL)	全体	p=0.655	p=0.542	p=0.477
		基準値上限超[a]	p=1.000	p=0.281	p=0.210
		基準値下限未満[b]	p=0.644	p=0.253	p=0.212
	ヘマトクリット (%)	全体	p=1.000	p=1.000	p=0.918
		基準値上限超[a]	p=0.622	p=0.446	p=0.343
		基準値下限未満[b]	p=1.000	p=0.736	p=0.656
	血小板数 (×10000/μL)	全体	p=1.000	p=0.709	p=0.690
		基準値上限超[a]	p=1.000	p=0.196	p=0.170
		基準値下限未満[b]	p=0.769	p=0.284	p=0.171

a：異常例数のうち、一度でも基準値の下限を下回った被験者(γ-GTP、尿蛋白、尿糖は除く)

b：異常例数のうち、一度でも基準値の上限を上回った被験者

c：相関統計量に基づくCochran-Mantel-Haenszel検定(rankスコア)

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.4-1）

付表 2.7.4.7-14 臨床検査値異常の集計：MLD5511S31 試験（5/6）

検査	項目	検査値異常	対比較 (Fisherの正確検定)		用量反応関係の検討 (CMH検定)[c]
			MLD-55 10 mg 群 vs. プラセボ群	MLD-55 20 mg 群 vs. プラセボ群	
血液生化学的検査	AST(GOT) (U/L)	全体	p=0.470	p=0.121	p=0.110
		基準値上限超[a]	p=0.470	p=0.121	p=0.110
		基準値下限未満[b]	p= -	p= -	p= -
	ALT(GPT) (U/L)	全体	p=0.341	p=0.607	p=0.554
		基準値上限超[a]	p=0.341	p=0.607	p=0.554
		基準値下限未満[b]	p= -	p= -	p= -
	ALP (U/L)	全体	p=0.709	p=0.707	p=0.675
		基準値上限超[a]	p=0.840	p=1.000	p=0.967
		基準値下限未満[b]	p=1.000	p=0.446	p=0.399
	γ-GTP (U/L)	全体	p=0.423	p=0.876	p=0.786
		基準値上限超[a]	p=0.423	p=0.876	p=0.786
		基準値下限未満[b]			
	総ビリルビン (mg/dL)	全体	p=0.616	p=0.736	p=0.642
		基準値上限超[a]	p=0.616	p=0.736	p=0.642
		基準値下限未満[b]	p= -	p= -	p= -
	総蛋白 (g/dL)	全体	p=0.882	p=0.388	p=0.351
		基準値上限超[a]	p=1.000	p=1.000	p=0.486
		基準値下限未満[b]	p=1.000	p=0.310	p=0.274
	アルブミン (g/dL)	全体	p=1.000	p=1.000	p=0.988
		基準値上限超[a]	p=1.000	p=1.000	p=0.991
		基準値下限未満[b]	p=1.000	p=1.000	p=0.991
	尿素窒素 (mg/dL)	全体	p=0.871	p=0.870	p=0.828
		基準値上限超[a]	p=1.000	p=1.000	p=0.989
		基準値下限未満[b]	p=1.000	p=0.867	p=0.826
	クレアチニン (mg/dL)	全体	p=0.867	p=0.370	p=0.312
		基準値上限超[a]	p=0.723	p=0.685	p=0.420
		基準値下限未満[b]	p=1.000	p=0.557	p=0.468
	総コレステロール (mg/dL)	全体	p=0.622	p=0.391	p=0.349
		基準値上限超[a]	p=0.705	p=0.613	p=0.561
		基準値下限未満[b]	p=1.000	p=0.281	p=0.233

a：異常例数のうち、一度でも基準値の下限を下回った被験者(γ-GTP、尿蛋白、尿糖は除く)

b：異常例数のうち、一度でも基準値の上限を上回った被験者

c：相関統計量に基づくCochran-Mantel-Haenszel検定(rankスコア)

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.4-1）

付表 2.7.4.7-14 臨床検査値異常の集計：MLD5511S31 試験（6/6）

検査	項目	検査値異常	対比較 (Fisherの正確検定)		用量反応関係の検討 (CMH検定)[c]
			MLD-55 10 mg 群 vs. プラセボ群	MLD-55 20 mg 群 vs. プラセボ群	
血液生化学的検査	トリグリセリド (mg/dL)	全体	p=0.262	p=0.505	p=0.484
		基準値上限超[a]	p=0.254	p=0.573	p=0.548
		基準値下限未満[b]	p=1.000	p=1.000	p=0.676
	HDL-コレステロール (mg/dL)	全体	p=0.786	p=0.784	p=0.728
		基準値上限超[a]	p=1.000	p=1.000	p=0.906
		基準値下限未満[b]	p=0.679	p=0.834	p=0.696
	LDL-コレステロール (mg/dL)	全体	p=0.343	p=0.009	p=0.007
		基準値上限超[a]	p=0.127	p=0.059	p=0.052
		基準値下限未満[b]	p=0.226	p=0.181	p=0.126
	血糖 (mg/dL)	全体	p=0.578	p=0.662	p=0.590
		基準値上限超[a]	p=0.821	p=0.437	p=0.379
		基準値下限未満[b]	p=0.502	p=0.449	p=0.248
	HbA1c (%)	全体	p=0.622	p=0.172	p=0.096
		基準値上限超[a]	p=0.497	p=0.066	p=0.019
		基準値下限未満[b]	p=1.000	p=1.000	p=0.390
	ナトリウム (mEq/L)	全体	p=0.061	p=0.496	p=0.600
		基準値上限超[a]	p= -	p= -	p= -
		基準値下限未満[b]	p=0.061	p=0.496	p=0.600
	カリウム (mEq/L)	全体	p=0.139	p=0.787	p=0.561
		基準値上限超[a]	p=0.248	p=0.246	p=0.263
		基準値下限未満[b]	p=0.003	p=0.380	p=0.157
	クロール (mEq/L)	全体	p=0.622	p=0.281	p=0.185
		基準値上限超[a]	p=0.497	p=1.000	p=0.221
		基準値下限未満[b]	p=1.000	p=0.120	p=0.060
尿検査	尿蛋白	全体	p=0.764	p=0.395	p=0.349
		基準値上限超[a]	p=0.764	p=0.395	p=0.349
		基準値下限未満[b]			
	尿糖	全体	p=0.449	p=0.172	p=0.161
		基準値上限超[a]	p=0.449	p=0.172	p=0.161
		基準値下限未満[b]			

a：異常例数のうち、一度でも基準値の下限を下回った被験者(γ-GTP、尿蛋白、尿糖は除く)

b：異常例数のうち、一度でも基準値の上限を上回った被験者

c：相関統計量に基づくCochran-Mantel-Haenszel検定(rankスコア)

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.4-1）

付表 2.7.4.7-15 臨床検査値異常（定量値）のシフトテーブル：MLD5511S41 試験（1/12）

項目	評価時期		一次登録時			一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
			基準値下限未満	基準値内	基準値上限超	
白血球数 (/μL)	2週時	基準値下限未満	1	0	0	p=0.625
		基準値内	0	145	1	
		基準値上限超	0	3	7	
	12週時	基準値下限未満	0	1	0	p=0.688
		基準値内	0	131	3	
		基準値上限超	0	2	4	
	24週時	基準値下限未満	0	1	0	p=0.375
		基準値内	0	129	3	
		基準値上限超	0	1	4	
	52週時	基準値下限未満	0	2	0	p=0.727
		基準値内	0	113	1	
		基準値上限超	0	5	5	
	終了時	基準値下限未満	0	2	0	p=0.388
		基準値内	1	139	2	
		基準値上限超	0	7	6	
赤血球数 (×10000/μL)	2週時	基準値下限未満	3	8	0	p=0.022
		基準値内	1	140	3	
		基準値上限超	0	1	1	
	12週時	基準値下限未満	2	8	0	p=0.006
		基準値内	1	126	3	
		基準値上限超	0	0	1	
	24週時	基準値下限未満	2	9	0	p=0.002
		基準値内	1	122	4	
		基準値上限超	0	0	0	
	52週時	基準値下限未満	0	6	0	p=0.039
		基準値内	1	115	2	
		基準値上限超	0	0	2	
	終了時	基準値下限未満	2	7	0	p=0.065
		基準値内	2	142	2	
		基準値上限超	0	0	2	

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-37）

付表 2.7.4.7-15 臨床検査値異常（定量値）のシフトテーブル：MLD5511S41 試験（2/12）

項目	評価時期		一次登録時			一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
			基準値下限未満	基準値内	基準値上限超	
ヘモグロビン (g/dL)	2週時	基準値下限未満	7	8	0	p=0.146
		基準値内	1	137	1	
		基準値上限超	0	2	1	
	12週時	基準値下限未満	6	8	0	p=0.021
		基準値内	1	124	1	
		基準値上限超	0	0	1	
	24週時	基準値下限未満	6	4	0	p=0.219
		基準値内	1	125	1	
		基準値上限超	0	0	1	
	52週時	基準値下限未満	3	7	0	p=0.227
		基準値内	3	111	1	
		基準値上限超	0	0	1	
	終了時	基準値下限未満	4	9	0	p=0.180
		基準値内	4	138	1	
		基準値上限超	0	0	1	
ヘマトクリット (%)	2週時	基準値下限未満	6	5	0	p=0.289
		基準値内	1	141	1	
		基準値上限超	0	1	2	
	12週時	基準値下限未満	4	8	0	p=0.039
		基準値内	2	124	2	
		基準値上限超	0	0	1	
	24週時	基準値下限未満	5	7	0	p=0.021
		基準値内	1	122	2	
		基準値上限超	0	0	1	
	52週時	基準値下限未満	3	8	0	p=0.039
		基準値内	2	110	2	
		基準値上限超	0	0	1	
	終了時	基準値下限未満	4	10	0	p=0.035
		基準値内	3	137	2	
		基準値上限超	0	0	1	

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-37）

付表 2.7.4.7-15 臨床検査値異常（定量値）のシフトテーブル：MLD5511S41 試験（3/12）

項目	評価時期		一次登録時			一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
			基準値下限未満	基準値内	基準値上限超	
血小板数 (×10000/μL)	2週時	基準値下限未満	0	3	0	p=0.031
		基準値内	0	146	3	
		基準値上限超	0	0	5	
	12週時	基準値下限未満	0	1	0	p=0.031
		基準値内	0	132	5	
		基準値上限超	0	0	3	
	24週時	基準値下限未満	0	1	0	p=0.125
		基準値内	0	129	3	
		基準値上限超	0	0	5	
	52週時	基準値下限未満	0	2	0	p=0.219
		基準値内	0	114	3	
		基準値上限超	0	1	5	
	終了時	基準値下限未満	0	3	0	p=0.125
		基準値内	0	145	3	
		基準値上限超	0	1	5	
AST(GOT) (U/L)	2週時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.021
		基準値内	0	144	9	
		基準値上限超	0	1	0	
	12週時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.180
		基準値内	0	128	7	
		基準値上限超	0	2	2	
	24週時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.727
		基準値内	0	124	5	
		基準値上限超	0	3	4	
	52週時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.727
		基準値内	0	110	3	
		基準値上限超	0	5	5	
	終了時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.508
		基準値内	0	140	3	
		基準値上限超	0	6	6	

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-37）

付表 2.7.4.7-15 臨床検査値異常（定量値）のシフトテーブル：MLD5511S41 試験（4/12）

項目	評価時期		一次登録時			一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
			基準値下限未満	基準値内	基準値上限超	
ALT(GPT) (U/L)	2週時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.070
		基準値内	0	143	7	
		基準値上限超	0	1	6	
	12週時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.227
		基準値内	0	125	8	
		基準値上限超	0	3	5	
	24週時	基準値下限未満	0	0	0	p=1.000
		基準値内	0	119	5	
		基準値上限超	0	6	8	
	52週時	基準値下限未満	0	0	0	p=1.000
		基準値内	0	108	5	
		基準値上限超	0	5	8	
	終了時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.581
		基準値内	0	136	5	
		基準値上限超	0	8	8	
ALP (U/L)	2週時	基準値下限未満	3	0	0	p=0.688
		基準値内	0	146	4	
		基準値上限超	0	2	2	
	12週時	基準値下限未満	2	0	0	p=1.000
		基準値内	1	130	4	
		基準値上限超	0	3	1	
	24週時	基準値下限未満	1	0	0	p=0.508
		基準値内	2	127	3	
		基準値上限超	0	4	1	
	52週時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.727
		基準値内	2	118	3	
		基準値上限超	0	3	0	
	終了時	基準値下限未満	0	0	0	p=1.000
		基準値内	3	145	5	
		基準値上限超	0	3	1	

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-37）

付表 2.7.4.7-15 臨床検査値異常（定量値）のシフトテーブル：MLD5511S41 試験（5/12）

項目	評価時期		一次登録時			一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
			基準値下限未満	基準値内	基準値上限超	
γ-GTP (U/L)	2週時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.688
		基準値内	0	139	4	
		基準値上限超	0	2	12	
	12週時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.453
		基準値内	0	124	5	
		基準値上限超	0	2	10	
	24週時	基準値下限未満	0	0	0	p=1.000
		基準値内	0	120	4	
		基準値上限超	0	3	11	
	52週時	基準値下限未満	0	0	0	p=1.000
		基準値内	0	111	3	
		基準値上限超	0	2	10	
	終了時	基準値下限未満	0	0	0	p=1.000
		基準値内	0	139	3	
		基準値上限超	0	2	13	
総ビリルビン (mg/dL)	2週時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.625
		基準値内	0	151	1	
		基準値上限超	0	3	2	
	12週時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.289
		基準値内	0	132	2	
		基準値上限超	0	6	1	
	24週時	基準値下限未満	0	0	0	p=1.000
		基準値内	0	132	2	
		基準値上限超	0	3	1	
	52週時	基準値下限未満	0	0	0	p=1.000
		基準値内	0	122	2	
		基準値上限超	0	1	1	
	終了時	基準値下限未満	0	0	0	p=1.000
		基準値内	0	152	2	
		基準値上限超	0	2	1	

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-37）

付表 2.7.4.7-15 臨床検査値異常（定量値）のシフトテーブル：MLD5511S41 試験（6/12）

項目	評価時期		一次登録時			一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
			基準値下限未満	基準値内	基準値上限超	
総蛋白 (g/dL)	2週時	基準値下限未満	1	6	0	p=0.109
		基準値内	2	146	2	
		基準値上限超	0	0	0	
	12週時	基準値下限未満	2	9	0	p=0.006
		基準値内	1	127	2	
		基準値上限超	0	0	0	
	24週時	基準値下限未満	2	6	0	p=0.109
		基準値内	1	126	2	
		基準値上限超	0	1	0	
	52週時	基準値下限未満	2	8	0	p=0.002
		基準値内	0	114	2	
		基準値上限超	0	0	0	
	終了時	基準値下限未満	2	9	0	p=0.006
		基準値内	1	143	2	
		基準値上限超	0	0	0	
アルブミン (g/dL)	2週時	基準値下限未満	0	0	0	p= -
		基準値内	0	157	0	
		基準値上限超	0	0	0	
	12週時	基準値下限未満	0	0	0	p= -
		基準値内	0	141	0	
		基準値上限超	0	0	0	
	24週時	基準値下限未満	0	1	0	p=1.000
		基準値内	0	137	0	
		基準値上限超	0	0	0	
	52週時	基準値下限未満	0	0	0	p= -
		基準値内	0	126	0	
		基準値上限超	0	0	0	
	終了時	基準値下限未満	0	0	0	p= -
		基準値内	0	157	0	
		基準値上限超	0	0	0	

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-37）

付表 2.7.4.7-15 臨床検査値異常（定量値）のシフトテーブル：MLD5511S41 試験（7/12）

項目	評価時期		一次登録時			一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
			基準値下限未満	基準値内	基準値上限超	
尿素窒素 (mg/dL)	2週時	基準値下限未満	3	4	0	p=0.118
		基準値内	11	139	0	
		基準値上限超	0	0	0	
	12週時	基準値下限未満	3	9	0	p=0.824
		基準値内	10	118	0	
		基準値上限超	0	1	0	
	24週時	基準値下限未満	3	7	0	p=0.481
		基準値内	10	117	0	
		基準値上限超	0	1	0	
	52週時	基準値下限未満	1	4	0	p=0.180
		基準値内	10	111	0	
		基準値上限超	0	0	0	
	終了時	基準値下限未満	3	6	0	p=0.332
		基準値内	11	137	0	
		基準値上限超	0	0	0	
クレアチニン (mg/dL)	2週時	基準値下限未満	4	2	0	p=0.727
		基準値内	4	144	1	
		基準値上限超	0	1	1	
	12週時	基準値下限未満	5	4	0	p=0.727
		基準値内	3	127	1	
		基準値上限超	0	0	1	
	24週時	基準値下限未満	4	1	0	p=0.453
		基準値内	4	126	1	
		基準値上限超	0	1	1	
	52週時	基準値下限未満	2	1	0	p=0.289
		基準値内	5	115	1	
		基準値上限超	0	1	1	
	終了時	基準値下限未満	2	1	0	p=0.180
		基準値内	6	145	1	
		基準値上限超	0	1	1	

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-37）

付表 2.7.4.7-15 臨床検査値異常（定量値）のシフトテーブル：MLD5511S41 試験（8/12）

項目	評価時期		一次登録時			一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
			基準値下限未満	基準値内	基準値上限超	
総コレステロール (mg/dL)	2週時	基準値下限未満	0	2	0	p=0.327
		基準値内	0	111	13	
		基準値上限超	0	10	21	
	12週時	基準値下限未満	0	1	0	p=0.183
		基準値内	0	92	9	
		基準値上限超	0	17	22	
	24週時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.011
		基準値内	0	89	6	
		基準値上限超	0	18	25	
	52週時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.019
		基準値内	0	83	4	
		基準値上限超	0	15	24	
	終了時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.002
		基準値内	0	102	6	
		基準値上限超	0	21	28	
トリグリセリド (mg/dL)	2週時	基準値下限未満	0	1	0	p=0.865
		基準値内	0	101	15	
		基準値上限超	0	17	23	
	12週時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.559
		基準値内	0	91	11	
		基準値上限超	0	14	25	
	24週時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.680
		基準値内	0	91	10	
		基準値上限超	0	12	25	
	52週時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.846
		基準値内	0	81	13	
		基準値上限超	0	12	20	
	終了時	基準値下限未満	0	1	0	p=1.000
		基準値内	0	103	14	
		基準値上限超	0	15	24	

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-37）

付表 2.7.4.7-15 臨床検査値異常（定量値）のシフトテーブル：MLD5511S41 試験（9/12）

項目	評価時期		一次登録時			一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
			基準値下限未満	基準値内	基準値上限超	
HDL-コレステロール (mg/dL)	2週時	基準値下限未満	11	7	0	p=0.077
		基準値内	2	126	5	
		基準値上限超	0	2	4	
	12週時	基準値下限未満	9	5	0	p=0.629
		基準値内	4	112	5	
		基準値上限超	0	3	3	
	24週時	基準値下限未満	8	0	0	p=0.388
		基準値内	5	114	4	
		基準値上限超	0	3	4	
	52週時	基準値下限未満	7	4	0	p=0.388
		基準値内	4	104	4	
		基準値上限超	0	0	3	
	終了時	基準値下限未満	8	5	0	p=0.210
		基準値内	5	130	6	
		基準値上限超	0	0	3	
LDL-コレステロール (mg/dL)	2週時	基準値下限未満	3	3	0	p=0.406
		基準値内	1	106	10	
		基準値上限超	0	8	26	
	12週時	基準値下限未満	4	1	0	p=0.088
		基準値内	0	89	6	
		基準値上限超	0	15	26	
	24週時	基準値下限未満	3	0	0	p=0.008
		基準値内	1	89	3	
		基準値上限超	0	14	28	
	52週時	基準値下限未満	2	0	0	p=0.007
		基準値内	1	79	5	
		基準値上限超	0	16	23	
	終了時	基準値下限未満	2	0	0	p=0.002
		基準値内	1	96	7	
		基準値上限超	1	21	29	

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-37）

付表 2.7.4.7-15　臨床検査値異常（定量値）のシフトテーブル : MLD5511S41 試験（10/12）

項目	評価時期		一次登録時			一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
			基準値下限未満	基準値内	基準値上限超	
血糖 (mg/dL)	2週時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.014
		基準値内	0	110	14	
		基準値上限超	0	30	3	
	12週時	基準値下限未満	0	1	0	p=0.460
		基準値内	0	107	11	
		基準値上限超	0	16	6	
	24週時	基準値下限未満	0	1	2	p=0.851
		基準値内	0	107	9	
		基準値上限超	0	13	6	
	52週時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.247
		基準値内	0	95	10	
		基準値上限超	0	16	5	
	終了時	基準値下限未満	0	1	0	p=0.296
		基準値内	0	120	12	
		基準値上限超	0	19	5	
HbA1c (%)	2週時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.250
		基準値内	0	154	3	
		基準値上限超	0	0	1	
	12週時	基準値下限未満	0	0	0	p= -
		基準値内	0	137	0	
		基準値上限超	0	0	4	
	24週時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.500
		基準値内	0	132	0	
		基準値上限超	0	2	4	
	52週時	基準値下限未満	0	0	0	p=1.000
		基準値内	0	121	0	
		基準値上限超	0	1	4	
	終了時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.500
		基準値内	0	152	0	
		基準値上限超	0	2	4	

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-37）

付表 2.7.4.7-15 臨床検査値異常（定量値）のシフトテーブル：MLD5511S41 試験（11/12）

項目	評価時期		一次登録時			一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
			基準値下限未満	基準値内	基準値上限超	
ナトリウム (mEq/L)	2週時	基準値下限未満	0	0	0	p= -
		基準値内	0	157	0	
		基準値上限超	0	0	0	
	12週時	基準値下限未満	0	4	0	p=0.125
		基準値内	0	137	0	
		基準値上限超	0	0	0	
	24週時	基準値下限未満	0	0	0	p= -
		基準値内	0	138	0	
		基準値上限超	0	0	0	
	52週時	基準値下限未満	0	2	0	p=0.500
		基準値内	0	124	0	
		基準値上限超	0	0	0	
	終了時	基準値下限未満	0	2	0	p=0.500
		基準値内	0	155	0	
		基準値上限超	0	0	0	
カリウム (mEq/L)	2週時	基準値下限未満	0	0	0	p=0.125
		基準値内	4	147	1	
		基準値上限超	0	2	0	
	12週時	基準値下限未満	0	2	0	p=1.000
		基準値内	4	132	1	
		基準値上限超	0	0	0	
	24週時	基準値下限未満	1	0	0	p=0.625
		基準値内	3	131	1	
		基準値上限超	0	0	0	
	52週時	基準値下限未満	0	1	0	p=0.688
		基準値内	3	117	1	
		基準値上限超	0	1	0	
	終了時	基準値下限未満	0	1	0	p=0.453
		基準値内	4	148	1	
		基準値上限超	0	1	0	

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-37）

付表 2.7.4.7-15 臨床検査値異常（定量値）のシフトテーブル : MLD5511S41 試験（12/12）

項目	評価時期		一次登録時			一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
			基準値下限未満	基準値内	基準値上限超	
クロール (mEq/L)	2週時	基準値下限未満	0	1	0	p=1.000
		基準値内	0	155	0	
		基準値上限超	0	1	0	
	12週時	基準値下限未満	0	1	0	p=1.000
		基準値内	0	140	0	
		基準値上限超	0	0	0	
	24週時	基準値下限未満	0	1	0	p=1.000
		基準値内	0	137	0	
		基準値上限超	0	0	0	
	52週時	基準値下限未満	0	0	0	p=1.000
		基準値内	0	125	0	
		基準値上限超	0	1	0	
	終了時	基準値下限未満	0	0	0	p=1.000
		基準値内	0	156	0	
		基準値上限超	0	1	0	

（資料番号 5.3.5.2.1 : 表 14.3-37）

付表 2.7.4.7-16 臨床検査値異常（定性値）のシフトテーブル：MLD5511S41 試験（1/2）

項目	評価時期		一次登録時						一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
			-	±	1+	2+	3+	4+	
尿蛋白	2週時	-	123	9	1	0	0	0	p=0.029
		±	14	4	0	0	0	0	
		1+	3	1	0	0	0	0	
		2+	0	2	1	0	0	0	
		3+	0	0	0	0	0	0	
		4+	0	0	0	0	0	0	
	12週時	-	115	13	0	0	0	0	p=0.944
		±	5	1	2	0	0	0	
		1+	4	1	0	0	0	0	
		2+	0	0	0	0	0	0	
		3+	0	0	0	0	0	0	
		4+	0	0	0	0	0	0	
	24週時	-	115	8	1	0	0	0	p=0.811
		±	5	2	0	0	0	0	
		1+	1	5	1	0	0	0	
		2+	0	0	0	0	0	0	
		3+	0	0	0	0	0	0	
		4+	0	0	0	0	0	0	
	52週時	-	103	8	0	0	0	0	p=0.304
		±	5	3	1	0	0	0	
		1+	1	1	1	0	0	0	
		2+	0	3	0	0	0	0	
		3+	0	0	0	0	0	0	
		4+	0	0	0	0	0	0	
	終了時	-	132	9	0	0	0	0	p=0.283
		±	7	3	1	0	0	0	
		1+	1	1	1	0	0	0	
		2+	0	3	0	0	0	0	
		3+	0	0	0	0	0	0	
		4+	0	0	0	0	0	0	

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-38）

付表 2.7.4.7-16　臨床検査値異常（定性値）のシフトテーブル：MLD5511S41 試験（2/2）

項目	評価時期		一次登録時						一次登録時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
			-	1+	2+	3+	4+	5+	
尿糖	2週時	-	153	0	1	0	0	0	p=0.313
		1+	1	0	0	0	0	0	
		2+	2	0	0	0	0	0	
		3+	1	0	0	0	0	0	
		4+	0	0	0	0	0	0	
		5+	0	0	0	0	0	0	
	12週時	-	140	0	0	0	0	0	p=1.000
		1+	1	0	0	0	0	0	
		2+	0	0	0	0	0	0	
		3+	0	0	0	0	0	0	
		4+	0	0	0	0	0	0	
		5+	0	0	0	0	0	0	
	24週時	-	136	0	0	0	0	0	p=0.500
		1+	1	0	0	0	0	0	
		2+	1	0	0	0	0	0	
		3+	0	0	0	0	0	0	
		4+	0	0	0	0	0	0	
		5+	0	0	0	0	0	0	
	52週時	-	125	0	0	0	0	0	p=1.000
		1+	0	0	0	0	0	0	
		2+	0	0	0	0	0	0	
		3+	0	0	0	0	0	0	
		4+	0	0	0	0	0	0	
		5+	1	0	0	0	0	0	
	終了時	-	156	0	1	0	0	0	p=1.000
		1+	0	0	0	0	0	0	
		2+	0	0	0	0	0	0	
		3+	0	0	0	0	0	0	
		4+	0	0	0	0	0	0	
		5+	1	0	0	0	0	0	

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-38）

付表 2.7.4.7-17 バイタルサインの要約統計量：MLD5511S31 試験（1/3）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
収縮期血圧 (mmHg)	プラセボ群	測定値	開始時	196	113.2	14.84	80	112.5	157			
			2週時	195	113.0	15.15	79	112.0	169			
			4週時	188	113.9	14.32	82	112.0	170			
			8週時	180	114.3	14.74	82	114.5	174			
			12週時	175	113.8	15.22	85	112.0	167			
			終了時	196	113.8	15.16	85	112.0	167			
		変化量[a]	2週時	195	-0.1	10.63	-38	0.0	34	p=0.804		p=0.025
			4週時	188	0.6	9.64	-26	0.0	30	p=0.527		p=0.819
			8週時	180	1.1	10.03	-23	1.0	33	p=0.163		p=0.323
			12週時	175	0.5	10.85	-26	1.0	36	p=0.484		p=0.637
			終了時	196	0.6	10.63	-26	1.0	36	p=0.369		p=0.695
	MLD-55 10 mg 群	測定値	開始時	198	113.2	14.72	82	112.0	191			
			2週時	189	113.1	15.58	80	111.0	195			
			4週時	184	114.0	14.73	80	112.0	198			
			8週時	180	113.0	14.26	84	112.0	180			
			12週時	177	113.5	14.46	79	112.0	181			
			終了時	198	114.0	14.75	79	112.0	181			
		変化量[a]	2週時	189	0.4	9.50	-26	0.0	24	p=0.550	p=0.513	
			4週時	184	1.3	9.28	-41	2.0	28	p=0.040	p=0.321	
			8週時	180	0.2	10.04	-33	0.0	26	p=0.724	p=0.448	
			12週時	177	0.7	10.80	-27	2.0	36	p=0.274	p=0.772	
			終了時	198	0.8	10.78	-27	1.0	36	p=0.269	p=0.857	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	開始時	193	112.9	14.38	80	110.0	157			
			2週時	188	115.0	14.27	82	114.0	162			
			4週時	185	113.3	13.97	80	112.0	152			
			8週時	178	112.4	13.64	84	110.0	153			
			12週時	171	112.7	14.36	81	112.0	149			
			終了時	193	113.5	14.75	81	114.0	150			
		変化量[a]	2週時	188	2.3	9.99	-24	1.0	39	p=0.004	p=0.027	
			4週時	185	0.6	9.85	-28	0.0	28	p=0.457	p=0.829	
			8週時	178	0.3	10.93	-32	0.0	48	p=0.945	p=0.328	
			12週時	171	0.5	10.77	-46	0.0	47	p=0.829	p=0.654	
			終了時	193	0.6	10.71	-46	0.0	47	p=0.617	p=0.695	

a：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-43）

付表 2.7.4.7-17 バイタルサインの要約統計量：MLD5511S31 試験（2/3）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
拡張期血圧 (mmHg)	プラセボ群	測定値	開始時	196	70.8	12.55	40	70.0	111			
			2週時	195	69.5	11.50	43	69.0	106			
			4週時	188	70.1	11.66	48	70.0	110			
			8週時	180	71.3	11.25	50	71.0	112			
			12週時	175	70.9	11.86	40	70.0	112			
			終了時	196	70.7	11.71	40	70.0	112			
		変化量[a]	2週時	195	-1.3	8.77	-24	-1.0	30	p=0.027		p=0.002
			4週時	188	-0.7	8.80	-26	0.0	27	p=0.371		p=0.212
			8週時	180	0.7	8.75	-22	1.0	24	p=0.289		p=0.737
			12週時	175	0.1	9.47	-28	0.0	28	p=0.855		p=0.545
			終了時	196	-0.1	9.41	-28	0.0	28	p=0.928		p=0.385
	MLD-55 10 mg 群	測定値	開始時	198	70.0	10.81	42	69.5	109			
			2週時	189	70.7	10.71	44	70.0	112			
			4週時	184	70.8	11.06	44	71.0	105			
			8週時	180	69.8	11.10	34	70.0	106			
			12週時	177	71.2	10.51	47	71.0	106			
			終了時	198	71.6	10.81	47	71.0	106			
		変化量[a]	2週時	189	0.9	8.30	-19	1.0	20	p=0.128	p=0.009	
			4週時	184	0.9	8.85	-22	1.0	28	p=0.198	p=0.135	
			8週時	180	-0.1	8.92	-24	-1.0	22	p=0.681	p=0.311	
			12週時	177	1.3	9.64	-26	1.0	24	p=0.047	p=0.196	
			終了時	198	1.6	9.72	-26	2.0	24	p=0.010	p=0.058	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	開始時	193	69.9	10.95	40	70.0	97			
			2週時	188	71.1	12.25	40	71.0	117			
			4週時	185	70.5	11.10	30	70.0	109			
			8週時	178	70.0	10.84	40	70.0	104			
			12週時	171	70.4	10.66	42	70.0	105			
			終了時	193	71.0	10.77	42	70.0	105			
		変化量[a]	2週時	188	1.4	7.51	-22	1.0	26	p=0.016	p=0.001	
			4週時	185	0.8	7.62	-21	0.0	24	p=0.290	p=0.194	
			8週時	178	0.7	8.32	-24	0.0	38	p=0.553	p=0.669	
			12週時	171	1.0	8.31	-16	0.0	31	p=0.229	p=0.521	
			終了時	193	1.0	8.39	-21	0.0	31	p=0.181	p=0.348	

a：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-43）

付表 2.7.4.7-17 バイタルサインの要約統計量：MLD5511S31 試験（3/3）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
脈拍 (拍/分)	プラセボ群	測定値	開始時	196	73.2	10.41	46	72.0	99			
			2週時	195	72.4	9.95	45	72.0	107			
			4週時	188	74.5	10.91	50	73.0	102			
			8週時	180	72.4	9.81	49	72.0	100			
			12週時	175	73.3	10.84	47	72.0	111			
			終了時	196	73.6	11.01	47	73.0	111			
		変化量[a]	2週時	195	-0.9	9.80	-30	0.0	44	p=0.332		p=0.675
			4週時	188	0.9	9.63	-27	0.0	25	p=0.196		p=0.526
			8週時	180	-1.0	9.99	-34	0.0	22	p=0.440		p=0.691
			12週時	175	-0.2	10.50	-35	0.0	30	p=0.971		p=0.030
			終了時	196	0.4	10.71	-35	0.0	30	p=0.532		p=0.007
	MLD-55 10 mg 群	測定値	開始時	198	73.9	11.18	47	72.0	106			
			2週時	189	71.6	10.27	52	70.0	106			
			4週時	184	73.1	9.96	53	72.0	99			
			8週時	180	73.4	9.87	51	73.5	101			
			12週時	177	72.2	10.31	52	72.0	106			
			終了時	198	72.3	10.20	52	72.0	106			
		変化量[a]	2週時	189	-2.5	9.43	-25	-1.0	31	p=0.001	p=0.111	
			4週時	184	-0.9	10.11	-28	0.0	28	p=0.195	p=0.109	
			8週時	180	-0.7	10.00	-31	0.0	28	p=0.406	p=0.998	
			12週時	177	-1.9	9.18	-27	-1.0	18	p=0.012	p=0.104	
			終了時	198	-1.6	9.34	-27	-1.0	23	p=0.026	p=0.058	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	開始時	193	74.3	10.26	52	74.0	108			
			2週時	188	73.3	11.21	51	72.0	117			
			4週時	185	74.6	11.02	54	73.0	104			
			8週時	178	74.2	10.78	51	72.5	105			
			12週時	171	72.1	10.23	52	71.0	112			
			終了時	193	72.3	10.35	52	72.0	112			
		変化量[a]	2週時	188	-0.8	9.71	-28	-1.0	32	p=0.145	p=0.693	
			4週時	185	0.5	9.86	-33	0.0	38	p=0.897	p=0.481	
			8週時	178	0.1	10.65	-43	0.0	30	p=0.877	p=0.710	
			12週時	171	-2.0	10.31	-27	-2.0	42	p=0.002	p=0.037	
			終了時	193	-2.0	10.21	-27	-2.0	42	p=0.001	p=0.008	

a：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-43）

付表 2.7.4.7-18 バイタルサインの要約統計量：MLD5511S41 試験

項目	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
収縮期血圧 (mmHg)	測定値	開始時	158	116.8	16.95	80	116.0	210	
		2週時	158	116.8	16.70	88	116.0	224	
		12週時	141	115.9	17.59	80	113.0	200	
		24週時	138	115.6	17.24	82	114.0	202	
		52週時	126	117.2	15.81	84	117.0	186	
		終了時	158	116.4	15.58	84	115.0	186	
	変化量[a]	2週時	158	0.0	9.87	-30	0.0	30	p=0.938
		12週時	141	-1.7	10.91	-36	-1.0	32	p=0.060
		24週時	138	-2.1	9.85	-31	-1.0	23	p=0.019
		52週時	126	-0.7	11.82	-34	-2.0	47	p=0.342
		終了時	158	-0.5	11.35	-34	-1.0	47	p=0.471
拡張期血圧 (mmHg)	測定値	開始時	158	73.5	12.84	50	72.5	140	
		2週時	158	72.8	11.72	50	72.0	124	
		12週時	141	72.4	12.51	47	72.0	120	
		24週時	138	73.0	12.85	42	72.0	138	
		52週時	126	73.8	12.37	42	74.0	106	
		終了時	158	73.5	11.98	42	74.0	106	
	変化量[a]	2週時	158	-0.7	8.76	-27	-1.0	28	p=0.253
		12週時	141	-1.5	8.58	-25	0.0	17	p=0.053
		24週時	138	-0.8	8.94	-31	0.0	18	p=0.400
		52週時	126	-0.3	9.73	-37	0.0	24	p=0.937
		終了時	158	0.0	9.76	-37	-0.5	28	p=0.977
脈拍 (拍/分)	測定値	開始時	158	74.2	10.80	50	73.0	107	
		2週時	158	72.7	10.25	48	72.0	107	
		12週時	141	72.6	10.49	48	72.0	109	
		24週時	138	72.5	9.62	51	72.0	106	
		52週時	126	72.7	9.31	47	72.0	103	
		終了時	158	72.7	9.80	47	72.0	103	
	変化量[a]	2週時	158	-1.6	10.31	-35	-2.0	24	p=0.089
		12週時	141	-1.8	11.20	-32	-1.0	35	p=0.054
		24週時	138	-1.9	10.94	-35	-2.0	22	p=0.044
		52週時	126	-1.6	10.20	-29	-1.0	29	p=0.079
		終了時	158	-1.5	10.55	-29	-1.0	29	p=0.074

a：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-39）

付表 2.7.4.7-19 体重の要約統計量：MLD5511S31 試験

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
体重 (kg)	プラセボ群	測定値	開始時	196	58.21	11.787	38.6	56.15	93.6			
			2週時	195	58.42	11.898	38.7	56.20	92.5			
			4週時	188	58.65	12.030	39.0	56.05	93.8			
			8週時	180	58.60	11.881	39.1	56.50	92.6			
			12週時	175	58.66	11.971	39.1	56.70	93.8			
			終了時	196	58.57	11.916	39.1	56.55	93.8			
		変化量[a]	2週時	195	0.16	0.791	-2.5	0.20	2.4	p=0.009		p<0.001
			4週時	188	0.32	1.054	-4.4	0.30	3.1	p<0.001		p<0.001
			8週時	180	0.41	1.233	-3.0	0.40	3.6	p<0.001		p=0.002
			12週時	175	0.38	1.521	-4.3	0.40	4.4	p=0.001		p=0.724
			終了時	196	0.35	1.507	-4.4	0.40	4.4	p<0.001		p=0.725
	MLD-55 10 mg 群	測定値	開始時	198	58.45	11.331	35.7	56.50	93.5			
			2週時	189	57.99	11.483	34.9	56.20	94.0			
			4週時	184	58.07	11.628	35.7	55.95	94.4			
			8週時	180	58.66	11.631	36.4	56.90	96.9			
			12週時	177	59.02	11.938	35.3	57.60	97.7			
			終了時	198	58.69	11.655	35.3	57.30	97.7			
		変化量[a]	2週時	189	-0.40	0.893	-4.2	-0.40	1.5	p<0.001	p<0.001	
			4週時	184	-0.32	1.194	-5.2	-0.30	4.9	p<0.001	p<0.001	
			8週時	180	0.14	1.532	-6.0	0.10	5.0	p=0.073	p=0.120	
			12週時	177	0.39	1.869	-6.8	0.40	10.4	p=0.002	p=0.960	
			終了時	198	0.24	1.851	-6.8	0.20	10.4	p=0.071	p=0.325	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	開始時	193	59.06	13.042	37.6	55.70	116.0			
			2週時	188	58.67	12.717	37.7	55.50	115.6			
			4週時	185	58.70	12.910	37.6	55.00	115.5			
			8週時	178	58.54	12.515	38.0	55.10	115.0			
			12週時	171	58.91	12.234	38.6	55.80	115.0			
			終了時	193	59.35	13.008	38.6	56.00	115.0			
		変化量[a]	2週時	188	-0.47	0.989	-3.6	-0.45	2.2	p<0.001	p<0.001	
			4週時	185	-0.42	1.131	-3.9	-0.30	2.6	p<0.001	p<0.001	
			8週時	178	-0.02	1.458	-5.1	-0.05	5.8	p=0.835	p=0.002	
			12週時	171	0.43	1.755	-5.4	0.40	6.9	p<0.001	p=0.721	
			終了時	193	0.29	1.797	-6.8	0.20	6.9	p=0.008	p=0.751	

a：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.5-1）

付表 2.7.4.7-20 体重の要約統計量：MLD5511S41 試験

項目	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
体重 (kg)	測定値	開始時	158	60.12	13.026	39.5	58.90	99.1	
		2週時	158	59.96	12.937	39.0	58.85	97.7	
		12週時	141	60.65	13.228	39.4	58.90	102.4	
		24週時	138	61.47	13.153	39.3	61.05	104.9	
		52週時	126	62.68	13.599	40.0	60.20	105.2	
		終了時	158	62.01	13.422	39.7	59.80	105.2	
	変化量[a]	2週時	158	-0.16	0.915	-3.2	-0.10	2.7	p=0.020
		12週時	141	0.27	1.789	-4.4	0.10	5.5	p=0.130
		24週時	138	1.15	2.592	-7.6	1.00	7.0	p<0.001
		52週時	126	2.16	3.851	-11.2	2.40	18.3	p<0.001
		終了時	158	1.88	3.586	-11.2	1.80	18.3	p<0.001

a：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-40）

付表 2.7.4.7-21 心電図パラメータの要約統計量：MLD5511S31 試験（1/4）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
RR間隔 (msec)	プラセボ群	測定値	開始時	196	897.3	131.05	611	888.5	1297			
			2週時	195	905.4	134.00	601	900.0	1337			
			12週時	175	907.2	134.32	590	898.0	1363			
			終了時	196	904.7	137.08	590	893.5	1363			
		変化量[a]	2週時	195	9.3	123.21	-386	10.0	365	p=0.320		p=0.059
			12週時	175	15.5	120.91	-296	9.0	352	p=0.114		p=0.125
			終了時	196	7.4	126.68	-386	3.5	352	p=0.416		p=0.030
	MLD-55 10 mg 群	測定値	開始時	198	895.0	132.80	610	880.5	1232			
			2週時	189	935.8	133.07	561	930.0	1322			
			12週時	177	934.2	130.00	623	943.0	1324			
			終了時	198	931.6	128.03	623	941.0	1324			
		変化量[a]	2週時	189	43.4	125.43	-275	34.0	482	p<0.001	p=0.013	
			12週時	177	39.8	117.73	-354	38.0	372	p<0.001	p=0.067	
			終了時	198	36.6	119.95	-354	32.5	372	p<0.001	p=0.034	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	開始時	193	897.5	131.04	544	909.0	1264			
			2週時	188	930.0	139.60	558	929.0	1302			
			12週時	171	932.7	148.94	598	929.0	1476			
			終了時	193	931.2	145.70	598	928.0	1476			
		変化量[a]	2週時	188	31.6	107.12	-372	23.0	374	p<0.001	p=0.051	
			12週時	171	32.4	113.87	-411	29.0	414	p<0.001	p=0.133	
			終了時	193	33.7	115.08	-411	28.0	414	p<0.001	p=0.032	
PR間隔 (msec)	プラセボ群	測定値	開始時	196	159.4	22.39	112	158.0	219			
			2週時	195	160.2	22.46	107	157.0	236			
			12週時	175	159.4	20.83	103	157.0	210			
			終了時	196	159.9	21.55	103	157.0	236			
		変化量[a]	2週時	195	0.7	11.34	-39	1.0	38	p=0.348		p=0.186
			12週時	175	0.8	12.76	-32	-1.0	38	p=0.707		p=0.498
			終了時	196	0.5	12.53	-32	-1.0	38	p=0.987		p=0.501
	MLD-55 10 mg 群	測定値	開始時	198	159.7	20.81	115	159.0	222			
			2週時	189	160.2	20.30	112	157.0	260			
			12週時	177	161.5	20.68	126	159.0	245			
			終了時	198	161.8	20.69	126	159.0	245			
		変化量[a]	2週時	189	0.6	12.84	-31	-1.0	98	p=0.948	p=0.545	
			12週時	177	2.7	13.15	-32	2.0	56	p=0.014	p=0.126	
			終了時	198	2.1	13.33	-32	2.0	56	p=0.042	p=0.126	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	開始時	193	158.7	18.81	106	158.0	217			
			2週時	188	157.8	17.12	103	156.0	220			
			12週時	171	159.4	19.43	107	158.0	237			
			終了時	193	159.4	19.28	107	158.0	237			
		変化量[a]	2週時	188	-0.9	10.12	-29	-1.0	27	p=0.377	p=0.188	
			12週時	171	1.1	11.34	-29	1.0	44	p=0.181	p=0.421	
			終了時	193	0.7	11.15	-29	0.0	44	p=0.360	p=0.407	

a：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.5-3）

付表 2.7.4.7-21 心電図パラメータの要約統計量：MLD5511S31 試験（2/4）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
QRS幅 (msec)	プラセボ群	測定値	開始時	196	91.9	7.49	73	92.0	115			
			2週時	195	92.1	8.05	73	92.0	119			
			12週時	175	92.6	8.00	76	92.0	123			
			終了時	196	92.6	7.86	76	92.0	123			
		変化量[a]	2週時	195	0.3	6.02	-15	0.0	12	p=0.484		p=0.290
			12週時	175	1.0	6.19	-15	1.0	15	p=0.042		p=0.134
			終了時	196	0.8	6.14	-15	1.0	15	p=0.107		p=0.175
	MLD-55 10 mg 群	測定値	開始時	198	91.7	8.09	69	92.0	115			
			2週時	189	92.0	7.10	77	92.0	109			
			12週時	177	92.0	7.66	75	92.0	114			
			終了時	198	91.8	7.61	75	92.0	114			
		変化量[a]	2週時	189	0.3	6.50	-23	1.0	19	p=0.471	p=0.892	
			12週時	177	0.1	6.96	-21	0.0	23	p=0.873	p=0.198	
			終了時	198	0.1	6.98	-21	0.5	23	p=0.826	p=0.377	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	開始時	193	93.4	9.74	72	92.0	142			
			2週時	188	93.2	9.38	74	93.0	149			
			12週時	171	93.4	10.09	74	93.0	151			
			終了時	193	93.2	9.80	74	93.0	151			
		変化量[a]	2週時	188	-0.3	6.79	-20	0.0	21	p=0.421	p=0.272	
			12週時	171	0.0	7.27	-24	0.0	19	p=0.911	p=0.142	
			終了時	193	-0.2	7.33	-24	0.0	19	p=0.713	p=0.182	
QT間隔 (msec)	プラセボ群	測定値	開始時	196	392.2	26.81	323	390.5	474			
			2週時	195	392.5	27.40	307	391.0	486			
			12週時	175	393.0	28.20	331	392.0	485			
			終了時	196	393.0	28.53	331	393.0	485			
		変化量[a]	2週時	195	0.5	21.13	-59	-1.0	56	p=0.854		p<0.001
			12週時	175	1.5	21.60	-54	2.0	61	p=0.452		p<0.001
			終了時	196	0.8	21.49	-54	1.0	61	p=0.679		p<0.001
	MLD-55 10 mg 群	測定値	開始時	198	392.5	27.70	328	391.5	508			
			2週時	189	401.3	29.52	323	398.0	501			
			12週時	177	401.2	28.86	322	399.0	492			
			終了時	198	400.7	29.40	322	398.5	492			
		変化量[a]	2週時	189	9.4	23.47	-56	8.0	76	p<0.001	p<0.001	
			12週時	177	9.2	23.45	-58	8.0	74	p<0.001	p=0.001	
			終了時	198	8.1	24.21	-58	7.0	74	p<0.001	p=0.002	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	開始時	193	393.3	27.14	327	394.0	470			
			2週時	188	401.3	28.93	326	401.5	472			
			12週時	171	402.8	29.58	331	402.0	483			
			終了時	193	402.6	28.81	331	402.0	483			
		変化量[a]	2週時	188	8.1	19.26	-51	8.5	59	p<0.001	p<0.001	
			12週時	171	9.2	21.07	-52	8.0	68	p<0.001	p<0.001	
			終了時	193	9.3	21.43	-52	8.0	80	p<0.001	p<0.001	

a：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.5-3）

付表 2.7.4.7-21 心電図パラメータの要約統計量：MLD5511S31 試験（3/4）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
QTcB 間隔 (msec)	プラセボ群	測定値	開始時	196	415.9	19.83	362	417.5	466			
			2週時	195	414.6	20.90	359	415.0	493			
			12週時	175	414.5	20.47	360	415.0	476			
			終了時	196	415.2	20.25	360	416.0	476			
		変化量[a]	2週時	195	-1.3	17.18	-52	-2.0	44	p=0.302		p=0.165
			12週時	175	-2.0	17.69	-48	0.0	49	p=0.229		p=0.025
			終了時	196	-0.8	18.12	-48	0.5	49	p=0.736		p=0.117
	MLD-55 10 mg 群	測定値	開始時	198	416.8	20.86	355	416.0	476			
			2週時	189	416.6	20.82	364	415.0	481			
			12週時	177	416.6	20.08	361	416.0	485			
			終了時	198	416.6	21.23	361	416.0	488			
		変化量[a]	2週時	189	-0.2	15.95	-54	0.0	45	p=0.997	p=0.445	
			12週時	177	0.2	17.14	-52	2.0	38	p=0.600	p=0.234	
			終了時	198	-0.2	16.96	-52	2.0	38	p=0.936	p=0.757	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	開始時	193	417.1	20.27	362	418.0	466			
			2週時	188	418.2	22.35	354	420.5	470			
			12週時	171	419.4	22.16	343	421.0	482			
			終了時	193	419.4	22.46	343	419.0	482			
		変化量[a]	2週時	188	1.4	17.20	-54	0.5	57	p=0.382	p=0.177	
			12週時	171	2.5	17.60	-60	3.0	50	p=0.048	p=0.028	
			終了時	193	2.4	17.73	-60	3.0	50	p=0.060	p=0.124	
QTcF 間隔 (msec)	プラセボ群	測定値	開始時	196	407.6	17.87	355	409.0	453			
			2週時	195	406.8	18.60	356	408.0	466			
			12週時	175	407.0	18.62	360	407.0	470			
			終了時	196	407.4	18.40	360	407.5	470			
		変化量[a]	2週時	195	-0.7	13.19	-47	-1.0	34	p=0.337		p=0.001
			12週時	175	-0.8	13.97	-35	0.0	32	p=0.527		p<0.001
			終了時	196	-0.2	13.84	-35	0.5	32	p=0.926		p=0.002
	MLD-55 10 mg 群	測定値	開始時	198	408.3	18.78	357	408.5	486			
			2週時	189	411.2	19.70	359	410.0	488			
			12週時	177	411.1	19.19	364	410.0	471			
			終了時	198	411.0	20.41	364	410.0	486			
		変化量[a]	2週時	189	3.2	13.64	-32	2.0	42	p=0.001	p=0.003	
			12週時	177	3.4	15.09	-35	3.0	45	p=0.004	p=0.012	
			終了時	198	2.7	15.17	-35	3.0	45	p=0.014	p=0.069	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	開始時	193	408.8	18.21	359	410.0	453			
			2週時	188	412.2	19.97	358	415.0	458			
			12週時	171	413.5	19.68	354	414.0	459			
			終了時	193	413.5	19.74	354	413.0	459			
		変化量[a]	2週時	188	3.7	14.11	-48	2.0	40	p<0.001	p=0.002	
			12週時	171	4.8	14.68	-46	6.0	46	p<0.001	p<0.001	
			終了時	193	4.7	14.83	-46	5.0	60	p<0.001	p=0.002	

a：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.5-3）

付表 2.7.4.7-21 心電図パラメータの要約統計量：MLD5511S31 試験（4/4）

項目	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
心拍数 (拍/分)	プラセボ群	測定値	開始時	196	68.3	9.95	46	67.5	98			
			2週時	195	67.7	10.29	45	67.0	100			
			12週時	175	67.6	10.30	44	67.0	102			
			終了時	196	67.9	10.57	44	67.0	102			
		変化量[a]	2週時	195	-0.6	9.48	-37	-1.0	30	p=0.462		p=0.050
			12週時	175	-1.1	9.60	-27	0.0	30	p=0.140		p=0.162
			終了時	196	-0.4	9.92	-27	0.0	30	p=0.500		p=0.034
	MLD-55 10 mg 群	測定値	開始時	198	68.5	10.31	49	68.0	98			
			2週時	189	65.5	9.86	45	65.0	107			
			12週時	177	65.5	9.33	45	64.0	96			
			終了時	198	65.6	9.20	45	64.0	96			
		変化量[a]	2週時	189	-3.3	9.34	-33	-3.0	35	p<0.001	p=0.006	
			12週時	177	-3.1	8.73	-27	-3.0	28	p<0.001	p=0.055	
			終了時	198	-2.9	8.95	-27	-2.5	28	p<0.001	p=0.025	
	MLD-55 20 mg 群	測定値	開始時	193	68.4	10.52	47	66.0	110			
			2週時	188	66.0	10.57	46	64.5	107			
			12週時	171	66.0	10.67	41	65.0	100			
			終了時	193	66.0	10.44	41	65.0	100			
		変化量[a]	2週時	188	-2.3	7.96	-34	-2.0	20	p<0.001	p=0.044	
			12週時	171	-2.1	8.46	-27	-2.0	23	p<0.001	p=0.168	
			終了時	193	-2.3	8.60	-27	-2.0	23	p<0.001	p=0.037	

a：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 12.5-3）

付表 2.7.4.7-22 心電図パラメータの要約統計量：MLD5511S41 試験（1/7）

項目	測定日前日の処方量[a]	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
RR間隔 (msec)	全体	測定値	開始時	158	889.6	130.62	591	883.0	1302	
			2週時	158	927.0	118.17	633	916.0	1226	
			12週時	141	917.3	130.89	593	922.0	1291	
			24週時	138	912.7	128.05	558	912.5	1297	
			52週時	126	932.2	134.56	674	909.0	1339	
			終了時	158	924.6	134.62	674	909.0	1339	
		変化量[b]	2週時	158	37.4	115.07	-305	37.5	331	p<0.001
			12週時	141	28.5	119.37	-270	30.0	314	p=0.011
			24週時	138	21.0	130.56	-339	28.5	377	p=0.040
			52週時	126	36.4	125.45	-383	46.5	262	p<0.001
			終了時	158	35.0	123.49	-383	37.5	294	p<0.001
	10 mg/日	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
			2週時	143	921.1	118.16	633	911.0	1226	
			12週時	67	911.0	127.61	635	925.0	1262	
			24週時	50	909.8	118.05	699	904.0	1297	
			52週時	49	928.9	126.21	674	926.0	1184	
			終了時	67	921.5	130.40	674	910.0	1297	
		変化量[b]	2週時	143	37.1	114.63	-266	37.0	331	p<0.001
			12週時	67	34.4	121.28	-270	41.0	310	p=0.020
			24週時	50	35.8	122.46	-244	48.5	359	p=0.035
			52週時	49	53.9	114.07	-321	65.0	231	p<0.001
			終了時	67	47.9	114.54	-321	64.0	243	p<0.001
	20 mg/日	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
			2週時	15	983.1	106.14	870	947.0	1224	
			12週時	74	923.1	134.40	593	917.5	1291	
			24週時	88	914.4	134.02	558	930.5	1251	
			52週時	77	934.4	140.39	678	901.0	1339	
			終了時	91	926.9	138.32	678	908.0	1339	
		変化量[b]	2週時	15	40.5	123.29	-305	89.0	179	p=0.076
			12週時	74	23.2	118.19	-174	7.5	314	p=0.246
			24週時	88	12.6	134.91	-339	12.5	377	p=0.344
			52週時	77	25.2	131.69	-383	24.0	262	p=0.115
			終了時	91	25.5	129.48	-383	24.0	294	p=0.082

a：測定日以前の治験薬の最終投与量

b：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-41）

付表 2.7.4.7-22 心電図パラメータの要約統計量：MLD5511S41 試験（2/7）

項目	測定日前日の処方量[a]	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化(Wilcoxon 1標本検定)
PR間隔(msec)	全体	測定値	開始時	158	160.6	20.96	113	161.0	212	
			2週時	158	158.4	20.29	112	157.5	222	
			12週時	141	159.3	20.08	114	161.0	214	
			24週時	138	159.4	20.99	101	158.5	228	
			52週時	126	160.8	20.44	121	160.0	216	
			終了時	158	160.8	20.98	119	160.5	228	
		変化量[b]	2週時	158	-2.3	12.22	-51	-1.0	37	p=0.049
			12週時	141	-1.1	12.33	-31	-1.0	40	p=0.248
			24週時	138	-0.8	13.12	-49	-1.0	36	p=0.577
			52週時	126	0.8	12.96	-35	1.0	41	p=0.473
			終了時	158	0.1	12.70	-35	0.5	41	p=0.952
	10 mg/日	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
			2週時	143	158.1	20.70	112	157.0	222	
			12週時	67	158.5	20.14	114	162.0	214	
			24週時	50	156.2	18.99	109	153.0	211	
			52週時	49	160.7	21.72	122	157.0	216	
			終了時	67	160.8	20.93	121	159.0	216	
		変化量[b]	2週時	143	-2.4	12.63	-51	-1.0	37	p=0.055
			12週時	67	0.2	12.12	-25	1.0	23	p=0.816
			24週時	50	-0.6	12.17	-49	0.0	22	p=0.992
			52週時	49	1.3	11.90	-26	2.0	24	p=0.383
			終了時	67	0.2	11.43	-26	-1.0	24	p=0.845
	20 mg/日	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
			2週時	15	161.1	16.08	117	166.0	178	
			12週時	74	160.0	20.13	116	160.5	211	
			24週時	88	161.1	21.95	101	160.5	228	
			52週時	77	160.9	19.73	121	161.0	214	
			終了時	91	160.7	21.13	119	161.0	228	
		変化量[b]	2週時	15	-0.8	7.35	-12	0.0	13	p=0.671
			12週時	74	-2.3	12.48	-31	-1.0	40	p=0.045
			24週時	88	-0.9	13.70	-43	-2.5	36	p=0.481
			52週時	77	0.4	13.66	-35	1.0	41	p=0.761
			終了時	91	0.0	13.63	-35	1.0	41	p=0.973

a：測定日以前の治験薬の最終投与量

b：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-41）

付表 2.7.4.7-22 心電図パラメータの要約統計量：MLD5511S41 試験（3/7）

項目	測定日前日の処方量[a]	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
QRS幅 (msec)	全体	測定値	開始時	158	91.8	10.28	76	90.0	152	
			2週時	158	93.2	10.41	72	92.0	162	
			12週時	141	93.1	10.03	77	93.0	168	
			24週時	138	92.9	9.11	74	92.5	155	
			52週時	126	94.0	9.38	77	93.0	156	
			終了時	158	93.9	9.58	77	93.0	156	
		変化量[b]	2週時	158	1.4	7.26	-24	2.0	20	p=0.008
			12週時	141	1.5	6.05	-15	1.0	16	p=0.011
			24週時	138	1.2	6.24	-17	1.5	15	p=0.011
			52週時	126	2.2	6.31	-13	2.0	19	p<0.001
			終了時	158	2.1	6.41	-13	2.0	19	p<0.001
	10 mg/日	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
			2週時	143	93.2	10.62	72	92.0	162	
			12週時	67	91.0	6.85	77	91.0	105	
			24週時	50	91.2	6.51	80	91.0	107	
			52週時	49	91.6	7.40	77	92.0	115	
			終了時	67	92.8	9.07	77	92.0	135	
		変化量[b]	2週時	143	1.4	7.09	-17	2.0	20	p=0.017
			12週時	67	1.7	5.15	-11	1.0	15	p=0.022
			24週時	50	2.3	6.09	-17	2.5	14	p=0.005
			52週時	49	1.9	6.50	-13	1.0	17	p=0.058
			終了時	67	1.9	6.51	-13	1.0	17	p=0.040
	20 mg/日	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
			2週時	15	93.1	8.42	82	92.0	113	
			12週時	74	95.1	11.94	78	93.0	168	
			24週時	88	93.8	10.21	74	93.0	155	
			52週時	77	95.5	10.22	78	94.0	156	
			終了時	91	94.7	9.91	77	94.0	156	
		変化量[b]	2週時	15	1.1	9.01	-24	4.0	11	p=0.258
			12週時	74	1.3	6.79	-15	1.0	16	p=0.155
			24週時	88	0.6	6.27	-14	0.0	15	p=0.282
			52週時	77	2.5	6.21	-12	3.0	19	p=0.001
			終了時	91	2.3	6.36	-12	3.0	19	p=0.002

a：測定日以前の治験薬の最終投与量

b：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-41）

付表 2.7.4.7-22 心電図パラメータの要約統計量：MLD5511S41 試験（4/7）

項目	測定日前日の処方量[a]	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化(Wilcoxon 1標本検定)
QT間隔(msec)	全体	測定値	開始時	158	389.0	27.72	297	389.5	469	
			2週時	158	398.9	26.36	333	398.0	476	
			12週時	141	400.4	30.84	324	402.0	479	
			24週時	138	398.6	27.10	325	398.5	461	
			52週時	126	402.2	29.47	322	403.5	495	
			終了時	158	399.5	29.69	322	399.5	495	
		変化量[b]	2週時	158	9.8	22.61	-54	9.5	64	p<0.001
			12週時	141	10.9	23.69	-35	10.0	79	p<0.001
			24週時	138	8.8	23.27	-42	9.0	70	p<0.001
			52週時	126	11.4	23.31	-51	9.0	106	p<0.001
			終了時	158	10.5	23.32	-51	9.0	106	p<0.001
	10 mg/日	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
			2週時	143	398.2	26.31	333	398.0	476	
			12週時	67	398.7	30.37	324	398.0	474	
			24週時	50	396.3	26.60	339	398.0	458	
			52週時	49	398.5	28.85	334	401.0	450	
			終了時	67	396.1	28.25	334	398.0	450	
		変化量[b]	2週時	143	9.4	22.94	-54	8.0	64	p<0.001
			12週時	67	11.4	21.74	-29	11.0	60	p<0.001
			24週時	50	9.0	22.24	-42	7.0	55	p=0.004
			52週時	49	10.6	19.46	-39	7.0	48	p<0.001
			終了時	67	9.3	19.14	-39	7.0	48	p<0.001
	20 mg/日	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
			2週時	15	405.3	26.91	369	401.0	475	
			12週時	74	401.9	31.38	326	404.0	479	
			24週時	88	399.9	27.45	325	400.0	461	
			52週時	77	404.5	29.81	322	405.0	495	
			終了時	91	402.0	30.62	322	401.0	495	
		変化量[b]	2週時	15	14.5	19.13	-20	17.0	45	p=0.021
			12週時	74	10.5	25.47	-35	9.0	79	p=0.001
			24週時	88	8.6	23.97	-42	9.0	70	p=0.001
			52週時	77	11.9	25.56	-51	10.0	106	p<0.001
			終了時	91	11.3	26.04	-51	11.0	106	p<0.001

a：測定日以前の治験薬の最終投与量

b：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-41）

付表 2.7.4.7-22 心電図パラメータの要約統計量：MLD5511S41 試験（5/7）

項目	測定日前日の処方量[a]	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
QTcB間隔(msec)	全体	測定値	開始時	158	414.2	20.84	362	413.5	469	
			2週時	158	415.6	20.39	372	414.0	477	
			12週時	141	419.4	19.52	371	419.0	478	
			24週時	138	419.0	21.74	363	418.0	467	
			52週時	126	418.2	20.90	370	416.5	474	
			終了時	158	417.0	20.32	370	414.0	474	
		変化量[b]	2週時	158	1.3	16.97	-45	0.5	46	p=0.230
			12週時	141	4.5	17.09	-34	3.0	51	p=0.007
			24週時	138	4.4	18.30	-47	5.0	60	p=0.004
			52週時	126	3.5	18.16	-40	3.0	49	p=0.036
			終了時	158	2.8	18.05	-40	3.0	49	p=0.064
	10 mg/日	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
			2週時	143	416.3	20.80	372	414.0	477	
			12週時	67	419.0	18.12	371	419.0	460	
			24週時	50	417.0	22.25	374	414.0	467	
			52週時	49	414.9	21.41	372	412.0	459	
			終了時	67	414.2	20.94	372	411.0	459	
		変化量[b]	2週時	143	0.9	17.07	-45	0.0	46	p=0.401
			12週時	67	3.4	15.44	-28	3.0	44	p=0.131
			24週時	50	1.2	16.34	-36	1.5	44	p=0.672
			52週時	49	-1.2	16.67	-38	0.0	34	p=0.536
			終了時	67	-1.2	16.05	-38	0.0	34	p=0.549
	20 mg/日	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
			2週時	15	409.1	14.99	381	413.0	429	
			12週時	74	419.8	20.83	378	419.0	478	
			24週時	88	420.1	21.49	363	418.5	467	
			52週時	77	420.2	20.44	370	420.0	474	
			終了時	91	419.1	19.71	370	417.0	474	
		変化量[b]	2週時	15	5.6	15.86	-21	7.0	38	p=0.199
			12週時	74	5.5	18.50	-34	4.0	51	p=0.023
			24週時	88	6.2	19.18	-47	6.5	60	p=0.001
			52週時	77	6.6	18.52	-40	5.0	49	p=0.002
			終了時	91	5.7	18.95	-40	5.0	49	p=0.005

a：測定日以前の治験薬の最終投与量

b：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-41）

付表 2.7.4.7-22 心電図パラメータの要約統計量：MLD5511S41 試験（6/7）

項目	測定日前日の処方量[a]	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
QTcF間隔(msec)	全体	測定値	開始時	158	405.4	19.07	353	403.0	449	
			2週時	158	409.8	19.03	370	407.0	472	
			12週時	141	412.8	19.85	363	412.0	465	
			24週時	138	411.8	19.44	357	411.0	453	
			52週時	126	412.5	19.91	367	413.0	469	
			終了時	158	410.8	19.64	367	411.0	469	
		変化量[b]	2週時	158	4.4	14.77	-42	5.0	52	p<0.001
			12週時	141	6.8	14.95	-29	7.0	56	p<0.001
			24週時	138	5.9	14.61	-26	5.0	52	p<0.001
			52週時	126	6.2	15.18	-43	6.0	68	p<0.001
			終了時	158	5.4	15.22	-43	5.0	68	p<0.001
	10 mg/日	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
			2週時	143	410.0	19.28	370	407.0	472	
			12週時	67	411.9	18.83	363	412.0	452	
			24週時	50	409.8	20.58	370	407.0	453	
			52週時	49	409.1	20.46	369	410.0	449	
			終了時	67	407.8	19.66	368	403.0	449	
		変化量[b]	2週時	143	4.0	14.95	-42	5.0	52	p<0.001
			12週時	67	6.1	12.15	-20	7.0	34	p<0.001
			24週時	50	3.9	13.24	-26	3.5	47	p=0.066
			52週時	49	2.8	12.74	-33	3.0	31	p=0.115
			終了時	67	2.4	12.02	-33	2.0	31	p=0.078
	20 mg/日	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
			2週時	15	407.9	16.89	387	404.0	444	
			12週時	74	413.6	20.82	368	412.0	465	
			24週時	88	413.0	18.78	357	414.0	450	
			52週時	77	414.6	19.38	367	417.0	469	
			終了時	91	413.0	19.44	367	414.0	469	
		変化量[b]	2週時	15	8.9	12.47	-13	13.0	29	p=0.013
			12週時	74	7.4	17.16	-29	7.0	56	p<0.001
			24週時	88	7.1	15.29	-25	6.0	52	p<0.001
			52週時	77	8.5	16.23	-43	7.0	68	p<0.001
			終了時	91	7.7	16.91	-43	6.0	68	p<0.001

a：測定日以前の治験薬の最終投与量

b：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-41）

付表 2.7.4.7-22 心電図パラメータの要約統計量：MLD5511S41 試験（7/7）

項目	測定日前日の処方量[a]	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
心拍数 (拍/分)	全体	測定値	開始時	158	68.9	10.31	46	68.0	101	
			2週時	158	65.8	8.54	49	66.0	95	
			12週時	141	66.8	9.92	46	65.0	101	
			24週時	138	67.1	9.98	46	66.0	107	
			52週時	126	65.7	9.51	45	66.0	89	
			終了時	158	66.3	9.62	45	66.0	89	
		変化量[b]	2週時	158	-3.1	8.81	-26	-3.0	24	p<0.001
			12週時	141	-2.2	9.42	-27	-2.0	20	p=0.011
			24週時	138	-1.7	10.46	-29	-2.0	26	p=0.047
			52週時	126	-2.7	9.52	-27	-3.0	26	p=0.001
			終了時	158	-2.6	9.67	-27	-3.0	26	p<0.001
	10 mg/日	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
			2週時	143	66.2	8.66	49	66.0	95	
			12週時	67	67.2	9.83	48	65.0	95	
			24週時	50	67.0	8.58	46	66.5	86	
			52週時	49	65.9	9.52	51	65.0	89	
			終了時	67	66.4	9.56	46	66.0	89	
		変化量[b]	2週時	143	-3.1	8.99	-26	-3.0	24	p<0.001
			12週時	67	-2.8	9.71	-27	-3.0	18	p=0.023
			24週時	50	-3.0	10.10	-29	-3.5	18	p=0.042
			52週時	49	-3.9	9.41	-24	-4.0	26	p=0.001
			終了時	67	-3.6	9.63	-24	-4.0	26	p<0.001
	20 mg/日	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
			2週時	15	61.7	6.11	49	63.0	69	
			12週時	74	66.4	10.05	46	65.5	101	
			24週時	88	67.1	10.74	48	64.5	107	
			52週時	77	65.6	9.56	45	67.0	88	
			終了時	91	66.2	9.72	45	66.0	88	
		変化量[b]	2週時	15	-2.9	7.13	-11	-5.0	15	p=0.078
			12週時	74	-1.7	9.18	-27	-0.5	20	p=0.223
			24週時	88	-1.0	10.65	-28	-1.0	26	p=0.346
			52週時	77	-1.9	9.57	-27	-1.0	21	p=0.127
			終了時	91	-2.0	9.71	-27	-1.0	21	p=0.118

a：測定日以前の治験薬の最終投与量

b：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-41）

付表 2.7.4.7-23 QTc 間隔の性別の要約統計量：MLD5511S31 試験（1/2）

項目	性別	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
QTcB 間隔 (msec)	男性	プラセボ群	測定値	開始時	87	408.3	19.77	362	405.0	449			
				2週時	87	407.3	22.48	359	405.0	493			
				12週時	76	407.8	19.33	360	409.5	451			
				終了時	87	408.7	18.91	360	410.0	451			
			変化量[a]	2週時	87	-1.0	18.23	-50	-1.0	44	p=0.745		p=0.405
				12週時	76	-1.2	16.47	-45	0.0	35	p=0.601		p=0.139
				終了時	87	0.3	17.62	-45	0.0	43	p=0.719		p=0.425
		MLD-55 10 mg 群	測定値	開始時	86	408.7	20.06	355	410.0	458			
				2週時	83	408.6	19.66	364	409.0	448			
				12週時	79	408.6	19.15	361	409.0	452			
				終了時	86	407.6	20.39	361	408.0	452			
			変化量[a]	2週時	83	-0.6	15.02	-44	0.0	37	p=0.827	p=0.902	
				12週時	79	-1.0	15.76	-52	2.0	31	p=0.858	p=0.815	
				終了時	86	-1.1	15.84	-52	-0.5	31	p=0.685	p=0.568	
		MLD-55 20 mg 群	測定値	開始時	87	410.6	20.62	362	411.0	460			
				2週時	86	412.3	23.89	354	414.0	464			
				12週時	75	412.3	21.22	343	413.0	454			
				終了時	87	413.1	21.70	343	413.0	460			
			変化量[a]	2週時	86	2.0	18.23	-38	0.5	55	p=0.424	p=0.415	
				12週時	75	2.4	16.62	-35	4.0	34	p=0.152	p=0.144	
				終了時	87	2.5	17.21	-35	3.0	49	p=0.151	p=0.413	
	女性	プラセボ群	測定値	開始時	109	422.0	17.75	372	422.0	466			
				2週時	108	420.5	17.51	382	420.0	462			
				12週時	99	419.7	19.90	370	421.0	476			
				終了時	109	420.3	19.85	370	421.0	476			
			変化量[a]	2週時	108	-1.5	16.36	-52	-2.0	42	p=0.291		p=0.266
				12週時	99	-2.5	18.65	-48	0.0	49	p=0.245		p=0.081
				終了時	109	-1.6	18.55	-48	1.0	49	p=0.429		p=0.159
		MLD-55 10 mg 群	測定値	開始時	112	423.1	19.31	376	421.5	476			
				2週時	106	422.8	19.62	381	423.5	481			
				12週時	98	423.0	18.51	387	421.0	485			
				終了時	112	423.6	19.22	387	421.0	488			
			変化量[a]	2週時	106	0.1	16.71	-54	-0.5	45	p=0.856	p=0.356	
				12週時	98	1.2	18.20	-50	2.0	38	p=0.382	p=0.164	
				終了時	112	0.5	17.81	-50	2.0	38	p=0.651	p=0.384	
		MLD-55 20 mg 群	測定値	開始時	106	422.4	18.42	372	422.5	466			
				2週時	102	423.1	19.78	376	424.5	470			
				12週時	96	424.9	21.40	373	427.0	482			
				終了時	106	424.6	21.81	373	427.0	482			
			変化量[a]	2週時	102	0.8	16.37	-54	0.5	57	p=0.654	p=0.281	
				12週時	96	2.6	18.42	-60	3.0	50	p=0.172	p=0.085	
				終了時	106	2.2	18.22	-60	3.0	50	p=0.220	p=0.165	

a：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-44）

付表 2.7.4.7-23 QTc 間隔の性別の要約統計量：MLD5511S31 試験（2/2）

項目	性別	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
QTcF 間隔 (msec)	男性	プラセボ群	測定値	開始時	87	399.4	16.46	355	398.0	443			
				2週時	87	399.1	19.24	356	398.0	466			
				12週時	76	399.3	17.43	361	397.0	453			
				終了時	87	399.9	16.79	361	399.0	453			
			変化量[a]	2週時	87	-0.3	13.08	-30	-1.0	34	p=0.682		p=0.012
				12週時	76	-0.4	13.23	-28	3.0	30	p=0.875		p=0.032
				終了時	87	0.5	13.21	-28	4.0	30	p=0.608		p=0.057
		MLD-55 10 mg 群	測定値	開始時	86	399.5	16.15	357	400.5	426			
				2週時	83	402.3	16.50	359	403.0	442			
				12週時	79	401.5	15.86	364	401.0	439			
				終了時	86	400.5	17.00	364	399.5	439			
			変化量[a]	2週時	83	2.4	11.90	-32	2.0	32	p=0.058	p=0.097	
				12週時	79	1.3	13.44	-32	3.0	30	p=0.160	p=0.480	
				終了時	86	1.0	13.56	-32	2.0	30	p=0.234	p=0.982	
		MLD-55 20 mg 群	測定値	開始時	87	401.2	16.37	366	402.0	437			
				2週時	86	405.8	20.21	358	406.0	454			
				12週時	75	405.4	17.58	354	405.0	446			
				終了時	87	406.6	17.83	354	406.0	447			
			変化量[a]	2週時	86	4.7	14.09	-32	2.5	40	p=0.003	p=0.017	
				12週時	75	4.6	13.33	-21	6.0	38	p=0.005	p=0.029	
				終了時	87	5.3	14.13	-21	6.0	60	p<0.001	p=0.040	
	女性	プラセボ群	測定値	開始時	109	414.2	16.20	374	416.0	453			
				2週時	108	413.0	15.58	370	413.0	448			
				12週時	99	412.9	17.38	360	415.0	470			
				終了時	109	413.3	17.50	360	415.0	470			
			変化量[a]	2週時	108	-1.1	13.32	-47	-1.0	28	p=0.356		p=0.040
				12週時	99	-1.2	14.57	-35	-1.0	32	p=0.482		p=0.009
				終了時	109	-0.9	14.36	-35	-1.0	32	p=0.580		p=0.022
		MLD-55 10 mg 群	測定値	開始時	112	415.0	17.92	376	415.0	486			
				2週時	106	418.2	19.24	383	416.5	488			
				12週時	98	418.9	18.17	385	418.5	471			
				終了時	112	419.1	19.15	385	418.0	486			
			変化量[a]	2週時	106	3.8	14.90	-32	3.5	42	p=0.011	p=0.015	
				12週時	98	5.0	16.19	-35	6.0	45	p=0.004	p=0.010	
				終了時	112	4.0	16.23	-35	3.5	45	p=0.014	p=0.030	
		MLD-55 20 mg 群	測定値	開始時	106	415.0	17.36	359	416.0	453			
				2週時	102	417.6	18.17	367	420.0	458			
				12週時	96	419.9	18.96	362	421.0	459			
				終了時	106	419.2	19.48	362	420.0	459			
			変化量[a]	2週時	102	2.8	14.13	-48	2.0	39	p=0.051	p=0.036	
				12週時	96	4.9	15.72	-46	5.0	46	p=0.002	p=0.009	
				終了時	106	4.2	15.44	-46	5.0	46	p=0.006	p=0.021	

a：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-44）

付表 2.7.4.7-24 QTc 間隔の年齢別の要約統計量：MLD5511S31 試験（1/4）

項目	年齢	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
QTcB 間隔 (msec)	18-29 歳	プラセボ群	測定値	開始時	83	413.8	20.58	362	413.0	466			
				2週時	83	411.9	21.62	359	414.0	493			
				12週時	74	409.5	19.84	360	411.5	451			
				終了時	83	411.2	20.21	360	413.0	459			
			変化量[a]	2週時	83	-1.8	18.76	-50	-2.0	44	p=0.325		p=0.575
				12週時	74	-4.8	17.80	-48	-4.0	34	p=0.039		p=0.003
				終了時	83	-2.6	19.02	-48	-3.0	43	p=0.223		p=0.027
		MLD-55 10 mg 群	測定値	開始時	79	414.0	21.81	355	414.0	475			
				2週時	77	415.4	23.20	364	412.0	481			
				12週時	70	416.2	19.32	361	415.5	467			
				終了時	79	415.8	22.82	361	415.0	488			
			変化量[a]	2週時	77	0.7	15.88	-44	-1.0	45	p=0.656	p=0.277	
				12週時	70	2.3	14.52	-29	2.0	29	p=0.182	p=0.020	
				終了時	79	1.8	14.46	-29	2.0	29	p=0.272	p=0.103	
		MLD-55 20 mg 群	測定値	開始時	85	415.5	19.56	362	415.0	466			
				2週時	84	414.9	23.55	354	415.5	470			
				12週時	75	418.7	21.54	375	422.0	463			
				終了時	85	418.9	21.90	375	419.0	470			
			変化量[a]	2週時	84	-0.7	18.48	-54	-1.0	57	p=0.765	p=0.608	
				12週時	75	3.7	19.23	-60	4.0	42	p=0.054	p=0.006	
				終了時	85	3.4	19.25	-60	3.0	49	p=0.072	p=0.036	
	30-39 歳	プラセボ群	測定値	開始時	62	416.0	20.14	365	418.0	461			
				2週時	61	414.1	21.15	368	416.0	461			
				12週時	54	416.6	21.97	370	417.0	476			
				終了時	62	416.6	21.35	370	416.5	476			
			変化量[a]	2週時	61	-1.9	16.34	-52	-3.0	32	p=0.399		p=0.092
				12週時	54	0.8	18.27	-41	0.0	49	p=0.688		p=0.892
				終了時	62	0.6	18.10	-41	0.0	49	p=0.676		p=0.894
		MLD-55 10 mg 群	測定値	開始時	69	417.0	20.53	372	415.0	461			
				2週時	64	415.9	18.77	371	417.0	459			
				12週時	62	414.9	20.53	373	414.5	460			
				終了時	69	415.9	19.92	373	416.0	460			
			変化量[a]	2週時	64	0.0	15.75	-35	0.5	37	p=0.938	p=0.693	
				12週時	62	-0.5	19.98	-52	2.0	34	p=0.989	p=0.842	
				終了時	69	-1.1	19.51	-52	-1.0	34	p=0.756	p=0.630	
		MLD-55 20 mg 群	測定値	開始時	58	415.4	23.19	369	417.5	460			
				2週時	58	419.6	22.61	365	421.0	466			
				12週時	55	417.2	22.93	343	418.0	465			
				終了時	58	416.5	23.27	343	418.0	465			
			変化量[a]	2週時	58	4.2	16.99	-28	2.5	55	p=0.105	p=0.069	
				12週時	55	1.1	17.42	-28	4.0	50	p=0.662	p=0.918	
				終了時	58	1.1	17.02	-28	4.0	50	p=0.612	p=0.877	

a：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-45）

付表 2.7.4.7-24 QTc 間隔の年齢別の要約統計量：MLD5511S31 試験（2/4）

項目	年齢	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
QTcB 間隔 (msec)	40-64 歳	プラセボ群	測定値	開始時	51	419.3	18.03	384	420.0	450			
				2週時	51	419.6	18.80	380	422.0	466			
				12週時	47	419.9	18.16	388	417.0	454			
				終了時	51	419.9	17.90	388	418.0	454			
			変化量[a]	2週時	51	0.3	15.61	-27	0.0	27	p=0.890		p=0.906
				12週時	47	-0.6	16.50	-40	2.0	31	p=0.925		p=0.648
				終了時	51	0.7	16.67	-40	3.0	31	p=0.514		p=0.944
		MLD-55 10 mg 群	測定値	開始時	50	421.0	19.39	387	419.5	476			
				2週時	48	419.5	19.46	377	417.5	481			
				12週時	45	419.4	20.76	383	417.0	485			
				終了時	50	418.9	20.62	383	417.0	485			
			変化量[a]	2週時	48	-1.9	16.55	-54	-0.5	29	p=0.683	p=0.636	
				12週時	45	-1.9	16.70	-43	2.0	38	p=0.554	p=0.687	
				終了時	50	-2.1	16.84	-43	0.0	38	p=0.423	p=0.335	
		MLD-55 20 mg 群	測定値	開始時	50	421.7	17.28	365	424.5	451			
				2週時	46	422.3	19.11	362	425.5	467			
				12週時	41	423.4	22.23	376	421.0	482			
				終了時	50	423.7	22.24	376	421.0	482			
			変化量[a]	2週時	46	1.5	14.71	-29	0.5	41	p=0.753	p=0.814	
				12週時	41	2.3	14.75	-31	1.0	41	p=0.410	p=0.639	
				終了時	50	2.0	15.98	-31	1.0	41	p=0.457	p=0.957	

a：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-45）

付表 2.7.4.7-24 QTc 間隔の年齢別の要約統計量：MLD5511S31 試験（3/4）

項目	年齢	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
QTcF 間隔 (msec)	18-29 歳	プラセボ群	測定値	開始時	83	405.3	18.66	373	405.0	452			
				2週時	83	403.8	19.21	356	403.0	466			
				12週時	74	401.7	18.20	361	399.0	453			
				終了時	83	402.8	18.28	361	400.0	453			
			変化量[a]	2週時	83	-1.5	13.57	-31	-1.0	34	p=0.272		p=0.060
				12週時	74	-3.8	14.29	-35	-3.5	27	p=0.036		p<0.001
				終了時	83	-2.4	14.69	-35	-2.0	27	p=0.170		p=0.002
		MLD-55 10 mg 群	測定値	開始時	79	404.8	20.94	357	403.0	486			
				2週時	77	408.7	22.40	359	406.0	488			
				12週時	70	408.3	18.34	364	406.5	469			
				終了時	79	408.0	22.03	364	405.0	486			
			変化量[a]	2週時	77	3.5	13.46	-32	3.0	36	p=0.020	p=0.017	
				12週時	70	3.7	12.89	-23	3.5	31	p=0.022	p=0.003	
				終了時	79	3.2	13.37	-24	3.0	32	p=0.040	p=0.022	
		MLD-55 20 mg 群	測定値	開始時	85	406.4	18.40	367	407.0	453			
				2週時	84	408.8	21.21	358	409.0	458			
				12週時	75	411.5	18.46	370	410.0	447			
				終了時	85	411.6	19.05	370	410.0	458			
			変化量[a]	2週時	84	2.3	15.07	-48	1.0	39	p=0.142	p=0.062	
				12週時	75	5.1	14.97	-46	6.0	35	p=0.002	p<0.001	
				終了時	85	5.3	15.53	-46	5.0	60	p=0.001	p=0.002	
	30-39 歳	プラセボ群	測定値	開始時	62	409.1	18.53	355	411.0	453			
				2週時	61	407.3	19.62	357	410.0	448			
				12週時	54	410.4	20.61	360	411.0	470			
				終了時	62	410.5	20.40	360	411.0	470			
			変化量[a]	2週時	61	-1.5	13.12	-47	-1.0	27	p=0.397		p=0.009
				12週時	54	1.7	14.70	-26	0.0	32	p=0.484		p=0.347
				終了時	62	1.4	14.19	-26	0.0	32	p=0.521		p=0.233
		MLD-55 10 mg 群	測定値	開始時	69	409.4	16.66	376	407.0	456			
				2週時	64	411.5	17.53	372	413.0	458			
				12週時	62	411.4	19.52	378	409.0	458			
				終了時	69	412.0	18.85	378	410.0	458			
			変化量[a]	2週時	64	3.4	13.51	-26	3.5	42	p=0.039	p=0.051	
				12週時	62	3.3	17.96	-35	1.5	43	p=0.128	p=0.485	
				終了時	69	2.6	17.65	-35	2.0	43	p=0.192	p=0.566	
		MLD-55 20 mg 群	測定値	開始時	58	407.7	19.95	359	408.5	452			
				2週時	58	413.1	19.74	371	416.0	456			
				12週時	55	413.0	21.60	354	410.0	459			
				終了時	58	412.2	21.57	354	409.5	459			
			変化量[a]	2週時	58	5.4	13.99	-21	4.0	40	p=0.008	p=0.012	
				12週時	55	4.4	15.67	-26	6.0	46	p=0.077	p=0.408	
				終了時	58	4.5	15.33	-26	6.0	46	p=0.045	p=0.261	

a：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-45）

付表 2.7.4.7-24 QTc 間隔の年齢別の要約統計量：MLD5511S31 試験（4/4）

項目	年齢	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
QTcF 間隔 (msec)	40-64 歳	プラセボ群	測定値	開始時	51	409.6	15.48	371	411.0	433			
				2週時	51	411.1	15.53	369	413.0	444			
				12週時	47	411.4	14.76	382	411.0	440			
				終了時	51	410.9	14.36	382	411.0	440			
			変化量[a]	2週時	51	1.4	12.64	-21	-1.0	28	p=0.644		p=0.332
				12週時	47	1.0	11.84	-35	3.0	25	p=0.356		p=0.316
				終了時	51	1.3	11.58	-35	4.0	25	p=0.244		p=0.505
		MLD-55 10 mg 群	測定値	開始時	50	412.2	17.28	374	415.0	456			
				2週時	48	414.9	17.47	366	413.5	466			
				12週時	45	415.1	19.68	372	419.0	471			
				終了時	50	414.4	19.50	372	417.0	471			
			変化量[a]	2週時	48	2.4	14.36	-32	1.0	35	p=0.267	p=0.602	
				12週時	45	2.9	14.25	-26	5.0	45	p=0.209	p=0.558	
				終了時	50	2.2	14.41	-26	1.0	45	p=0.342	p=0.862	
		MLD-55 20 mg 群	測定値	開始時	50	414.1	14.72	366	417.0	441			
				2週時	46	417.3	16.90	366	419.5	444			
				12週時	41	418.0	18.89	372	418.0	454			
				終了時	50	418.1	18.26	372	417.5	454			
			変化量[a]	2週時	46	4.0	12.37	-21	2.0	38	p=0.065	p=0.303	
				12週時	41	4.7	12.98	-20	4.0	30	p=0.044	p=0.396	
				終了時	50	4.0	13.21	-20	2.0	30	p=0.055	p=0.620	

a：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-45）

付表 2.7.4.7-25 QTc 間隔の CYP2C19 遺伝子型別（EM、PM）の要約統計量：MLD5511S31 試験（1/2）

項目	CYP2C19 遺伝子型	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
QTcB 間隔 (msec)	EM	プラセボ群	測定値	開始時	158	415.9	19.94	362	417.0	466			
				2週時	157	414.8	19.84	368	416.0	466			
				12週時	139	414.6	19.19	374	415.0	476			
				終了時	158	415.1	18.98	374	416.0	476			
			変化量[a]	2週時	157	-1.2	17.38	-52	-1.0	43	p=0.542		p=0.376
				12週時	139	-2.2	18.12	-48	-1.0	49	p=0.223		p=0.015
				終了時	158	-0.8	18.69	-48	0.0	49	p=0.733		p=0.078
		MLD-55 10 mg 群	測定値	開始時	164	417.0	21.54	355	416.0	476			
				2週時	160	416.5	20.66	364	414.5	481			
				12週時	149	416.3	20.17	361	416.0	485			
				終了時	164	416.4	21.75	361	416.0	488			
			変化量[a]	2週時	160	-0.7	16.24	-54	-0.5	45	p=0.724	p=0.853	
				12週時	149	-0.5	16.97	-52	2.0	34	p=0.953	p=0.339	
				終了時	164	-0.6	16.94	-52	2.0	34	p=0.914	p=0.819	
		MLD-55 20 mg 群	測定値	開始時	152	416.0	20.40	362	416.5	466			
				2週時	148	416.8	22.93	354	417.5	467			
				12週時	133	419.4	23.48	343	421.0	482			
				終了時	152	419.1	23.43	343	418.5	482			
			変化量[a]	2週時	148	1.0	17.49	-54	0.0	57	p=0.542	p=0.382	
				12週時	133	3.2	18.21	-60	4.0	50	p=0.036	p=0.019	
				終了時	152	3.1	18.23	-60	3.0	50	p=0.039	p=0.088	
	PM	プラセボ群	測定値	開始時	38	415.8	19.65	381	419.0	450			
				2週時	38	414.0	25.07	359	413.0	493			
				12週時	36	414.1	25.14	360	413.5	454			
				終了時	38	415.3	25.14	360	414.0	454			
			変化量[a]	2週時	38	-1.8	16.53	-28	-3.5	44	p=0.263		p=0.187
				12週時	36	-0.9	16.16	-41	1.0	30	p=0.875		p=0.931
				終了時	38	-0.5	15.78	-41	2.0	30	p=0.981		p=0.891
		MLD-55 10 mg 群	測定値	開始時	34	415.9	17.47	372	417.5	444			
				2週時	29	417.3	22.01	369	417.0	451			
				12週時	28	418.2	19.88	383	420.5	451			
				終了時	34	417.8	18.79	383	420.0	451			
			変化量[a]	2週時	29	2.5	14.22	-27	1.0	28	p=0.512	p=0.152	
				12週時	28	4.1	17.87	-31	4.5	38	p=0.267	p=0.336	
				終了時	34	1.9	17.15	-31	0.5	38	p=0.675	p=0.808	
		MLD-55 20 mg 群	測定値	開始時	41	421.0	19.50	373	420.0	454			
				2週時	40	423.4	19.43	370	424.0	470			
				12週時	38	419.3	16.99	385	420.0	463			
				終了時	41	420.7	18.60	385	421.0	470			
			変化量[a]	2週時	40	2.7	16.23	-20	3.5	40	p=0.491	p=0.217	
				12週時	38	0.1	15.27	-27	1.0	28	p=0.842	p=0.880	
				終了時	41	-0.3	15.61	-29	-1.0	28	p=0.990	p=0.933	

a：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-46）

付表 2.7.4.7-25 QTc 間隔の CYP2C19 遺伝子型別（EM、PM）の要約統計量：MLD5511S31 試験（2/2）

項目	CYP2C19 遺伝子型	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
QTcF 間隔 (msec)	EM	プラセボ群	測定値	開始時	158	407.9	18.21	355	409.0	453			
				2週時	157	407.2	17.82	356	408.0	447			
				12週時	139	407.4	18.14	367	408.0	470			
				終了時	158	407.5	17.73	367	407.5	470			
			変化量[a]	2週時	157	-0.6	13.35	-47	-1.0	30	p=0.628		p=0.015
				12週時	139	-0.9	14.55	-35	0.0	32	p=0.501		p=0.001
				終了時	158	-0.3	14.37	-35	0.0	32	p=0.846		p=0.004
		MLD-55 10 mg 群	測定値	開始時	164	408.4	19.24	357	408.5	486			
				2週時	160	411.2	19.50	369	409.0	488			
				12週時	149	410.6	18.99	364	409.0	471			
				終了時	164	410.7	20.65	364	409.0	486			
			変化量[a]	2週時	160	2.8	13.49	-32	2.0	42	p=0.009	p=0.031	
				12週時	149	2.4	14.77	-35	2.0	43	p=0.051	p=0.076	
				終了時	164	2.3	14.81	-35	2.5	43	p=0.049	p=0.143	
		MLD-55 20 mg 群	測定値	開始時	152	408.0	18.72	359	409.5	453			
				2週時	148	411.1	19.85	358	413.5	456			
				12週時	133	413.3	20.17	354	414.0	458			
				終了時	152	413.0	20.04	354	412.0	458			
			変化量[a]	2週時	148	3.3	14.31	-48	2.0	40	p=0.005	p=0.019	
				12週時	133	5.1	14.97	-46	6.0	46	p<0.001	p=0.001	
				終了時	152	5.0	15.23	-46	5.0	60	p<0.001	p=0.004	
	PM	プラセボ群	測定値	開始時	38	406.5	16.55	378	406.5	437			
				2週時	38	405.2	21.70	368	404.0	466			
				12週時	36	405.3	20.58	360	403.5	440			
				終了時	38	406.7	21.21	360	407.5	448			
			変化量[a]	2週時	38	-1.3	12.68	-21	-6.0	34	p=0.238		p=0.023
				12週時	36	-0.3	11.65	-23	1.0	21	p=0.981		p=0.219
				終了時	38	0.2	11.53	-23	1.5	21	p=0.801		p=0.307
		MLD-55 10 mg 群	測定値	開始時	34	407.8	16.63	367	410.0	437			
				2週時	29	411.4	21.14	359	416.0	453			
				12週時	28	413.7	20.40	370	417.0	441			
				終了時	34	412.5	19.43	370	415.0	441			
			変化量[a]	2週時	29	5.4	14.46	-32	3.0	36	p=0.049	p=0.018	
				12週時	28	8.4	16.10	-28	8.0	45	p=0.007	p=0.018	
				終了時	34	4.8	16.90	-28	4.0	45	p=0.120	p=0.241	
		MLD-55 20 mg 群	測定値	開始時	41	411.5	16.11	371	412.0	443			
				2週時	40	416.5	20.09	372	418.5	458			
				12週時	38	414.3	18.07	380	415.0	459			
				終了時	41	415.2	18.71	380	416.0	459			
			変化量[a]	2週時	40	5.0	13.42	-21	3.0	38	p=0.051	p=0.019	
				12週時	38	3.8	13.72	-21	4.5	31	p=0.114	p=0.211	
				終了時	41	3.7	13.40	-21	4.0	31	p=0.103	p=0.282	

a：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-46）

付表 2.7.4.7-26 QTc 間隔の CYP2C19 遺伝子型別（ホモ EM、IM、PM）の要約統計量：MLD5511S31 試験（1/4）

項目	CYP2C19 遺伝子型	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
QTcB 間隔 (msec)	ホモ EM	プラセボ群	測定値	開始時	68	417.1	19.00	365	418.0	466			
				2週時	67	416.6	22.51	369	418.0	466			
				12週時	60	413.5	21.01	374	415.0	476			
				終了時	68	414.1	20.29	374	415.5	476			
			変化量[a]	2週時	67	-0.5	17.83	-52	-1.0	31	p=0.983		p=0.934
				12週時	60	-3.8	17.76	-45	-2.0	35	p=0.140		p=0.049
				終了時	68	-3.0	17.24	-45	-1.5	35	p=0.198		p=0.023
		MLD-55 10 mg 群	測定値	開始時	71	419.5	20.71	355	419.0	473			
				2週時	70	417.6	18.99	364	416.5	464			
				12週時	65	418.6	18.30	379	416.0	460			
				終了時	71	417.5	20.35	363	416.0	465			
			変化量[a]	2週時	70	-2.8	17.05	-54	-3.0	37	p=0.175	p=0.373	
				12週時	65	-1.8	17.18	-50	1.0	34	p=0.503	p=0.490	
				終了時	71	-2.0	17.03	-50	-1.0	34	p=0.415	p=0.675	
		MLD-55 20 mg 群	測定値	開始時	55	415.7	17.60	369	416.0	445			
				2週時	53	416.8	21.45	369	420.0	467			
				12週時	47	419.0	23.33	343	424.0	460			
				終了時	55	420.5	23.20	343	424.0	460			
			変化量[a]	2週時	53	1.2	18.41	-29	0.0	41	p=0.691	p=0.790	
				12週時	47	3.3	18.67	-35	5.0	41	p=0.235	p=0.046	
				終了時	55	4.9	18.86	-35	7.0	49	p=0.077	p=0.019	
	IM	プラセボ群	測定値	開始時	90	415.1	20.68	362	415.5	461			
				2週時	90	413.4	17.61	368	415.5	445			
				12週時	79	415.5	17.77	377	416.0	457			
				終了時	90	415.9	18.00	377	416.0	459			
			変化量[a]	2週時	90	-1.6	17.12	-50	-2.0	43	p=0.429		p=0.347
				12週時	79	-1.1	18.41	-48	0.0	49	p=0.784		p=0.153
				終了時	90	0.8	19.64	-48	1.5	49	p=0.509		p=0.764
		MLD-55 10 mg 群	測定値	開始時	93	415.1	22.07	356	413.0	476			
				2週時	90	415.6	21.95	371	412.0	481			
				12週時	84	414.5	21.44	361	413.0	485			
				終了時	93	415.6	22.83	361	415.0	488			
			変化量[a]	2週時	90	1.0	15.48	-38	1.5	45	p=0.432	p=0.260	
				12週時	84	0.6	16.83	-52	2.5	32	p=0.471	p=0.508	
				終了時	93	0.5	16.89	-52	2.0	32	p=0.545	p=0.914	
		MLD-55 20 mg 群	測定値	開始時	97	416.2	21.92	362	417.0	466			
				2週時	95	416.7	23.83	354	416.0	466			
				12週時	86	419.5	23.70	373	418.5	482			
				終了時	97	418.3	23.64	373	416.0	482			
			変化量[a]	2週時	95	0.9	17.06	-54	0.0	57	p=0.597	p=0.326	
				12週時	86	3.1	18.07	-60	3.0	50	p=0.089	p=0.160	
				終了時	97	2.1	17.89	-60	2.0	50	p=0.253	p=0.758	

a：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-47）

付表 2.7.4.7-26 QTc 間隔の CYP2C19 遺伝子型別（ホモ EM、IM、PM）の要約統計量：MLD5511S31 試験（2/4）

項目	CYP2C19 遺伝子型	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
QTcB 間隔 (msec)	PM	プラセボ群	測定値	開始時	38	415.8	19.65	381	419.0	450			
				2週時	38	414.0	25.07	359	413.0	493			
				12週時	36	414.1	25.14	360	413.5	454			
				終了時	38	415.3	25.14	360	414.0	454			
			変化量[a]	2週時	38	-1.8	16.53	-28	-3.5	44	p=0.263		p=0.187
				12週時	36	-0.9	16.16	-41	1.0	30	p=0.875		p=0.931
				終了時	38	-0.5	15.78	-41	2.0	30	p=0.981		p=0.891
		MLD-55 10 mg 群	測定値	開始時	34	415.9	17.47	372	417.5	444			
				2週時	29	417.3	22.01	369	417.0	451			
				12週時	28	418.2	19.88	383	420.5	451			
				終了時	34	417.8	18.79	383	420.0	451			
			変化量[a]	2週時	29	2.5	14.22	-27	1.0	28	p=0.512	p=0.152	
				12週時	28	4.1	17.87	-31	4.5	38	p=0.267	p=0.336	
				終了時	34	1.9	17.15	-31	0.5	38	p=0.675	p=0.808	
		MLD-55 20 mg 群	測定値	開始時	41	421.0	19.50	373	420.0	454			
				2週時	40	423.4	19.43	370	424.0	470			
				12週時	38	419.3	16.99	385	420.0	463			
				終了時	41	420.7	18.60	385	421.0	470			
			変化量[a]	2週時	40	2.7	16.23	-20	3.5	40	p=0.491	p=0.217	
				12週時	38	0.1	15.27	-27	1.0	28	p=0.842	p=0.880	
				終了時	41	-0.3	15.61	-29	-1.0	28	p=0.990	p=0.933	

a：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-47）

付表 2.7.4.7-26 QTc 間隔の CYP2C19 遺伝子型別（ホモ EM、IM、PM）の要約統計量：MLD5511S31 試験（3/4）

項目	CYP2C19 遺伝子型	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
QTcF 間隔 (msec)	ホモ EM	プラセボ群	測定値	開始時	68	408.8	17.63	355	409.0	453			
				2週時	67	407.4	18.48	371	409.0	445			
				12週時	60	406.1	18.34	367	407.5	470			
				終了時	68	406.7	17.83	367	408.0	470			
			変化量[a]	2週時	67	-1.2	14.47	-47	-1.0	30	p=0.645		p=0.165
				12週時	60	-2.5	14.31	-35	-3.5	30	p=0.168		p=0.013
				終了時	68	-2.1	13.65	-35	-2.5	30	p=0.230		p=0.006
		MLD-55 10 mg 群	測定値	開始時	71	410.6	18.30	360	411.0	460			
				2週時	70	412.0	17.93	372	413.0	465			
				12週時	65	412.2	18.90	373	410.0	469			
				終了時	71	411.3	20.63	367	410.0	469			
			変化量[a]	2週時	70	0.6	14.39	-32	1.0	35	p=0.706	p=0.574	
				12週時	65	0.7	14.90	-32	2.0	33	p=0.725	p=0.205	
				終了時	71	0.7	15.19	-32	2.0	33	p=0.775	p=0.272	
		MLD-55 20 mg 群	測定値	開始時	55	407.4	16.76	373	409.0	444			
				2週時	53	410.6	17.86	372	411.0	454			
				12週時	47	412.3	17.89	354	415.0	443			
				終了時	55	413.2	17.88	354	415.0	443			
			変化量[a]	2週時	53	3.2	15.14	-32	1.0	35	p=0.156	p=0.168	
				12週時	47	4.6	14.94	-26	6.0	29	p=0.044	p=0.016	
				終了時	55	5.8	15.95	-26	6.0	60	p=0.011	p=0.006	
	IM	プラセボ群	測定値	開始時	90	407.2	18.71	371	409.0	452			
				2週時	90	407.0	17.42	356	408.0	447			
				12週時	79	408.4	18.04	372	408.0	453			
				終了時	90	408.1	17.73	372	407.0	453			
			変化量[a]	2週時	90	-0.2	12.50	-30	-0.5	28	p=0.804		p=0.071
				12週時	79	0.3	14.70	-35	2.0	32	p=0.796		p=0.057
				終了時	90	1.0	14.83	-35	3.0	32	p=0.489		p=0.194
		MLD-55 10 mg 群	測定値	開始時	93	406.7	19.86	357	406.0	486			
				2週時	90	410.6	20.72	369	408.0	488			
				12週時	84	409.4	19.07	364	408.5	471			
				終了時	93	410.2	20.76	364	409.0	486			
			変化量[a]	2週時	90	4.4	12.59	-23	5.0	42	p=0.001	p=0.016	
				12週時	84	3.7	14.62	-35	3.0	43	p=0.022	p=0.207	
				終了時	93	3.5	14.47	-35	3.0	43	p=0.017	p=0.352	
		MLD-55 20 mg 群	測定値	開始時	97	408.4	19.82	359	411.0	453			
				2週時	95	411.3	20.97	358	415.0	456			
				12週時	86	413.9	21.39	362	412.5	458			
				終了時	97	413.0	21.26	362	410.0	458			
			変化量[a]	2週時	95	3.4	13.91	-48	3.0	40	p=0.015	p=0.069	
				12週時	86	5.3	15.07	-46	5.5	46	p<0.001	p=0.054	
				終了時	97	4.6	14.87	-46	5.0	46	p=0.003	p=0.186	

a：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-47）

付表 2.7.4.7-26 QTc 間隔の CYP2C19 遺伝子型別（ホモ EM、IM、PM）の要約統計量：MLD5511S31 試験（4/4）

項目	CYP2C19 遺伝子型	投与群	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)	プラセボ群との比較 (Wilcoxon 2標本検定)	用量反応関係の検討 (Jonckheere-Terpstra 検定)
QTcF 間隔 (msec)	PM	プラセボ群	測定値	開始時	38	406.5	16.55	378	406.5	437			
				2週時	38	405.2	21.70	368	404.0	466			
				12週時	36	405.3	20.58	360	403.5	440			
				終了時	38	406.7	21.21	360	407.5	448			
			変化量[a]	2週時	38	-1.3	12.68	-21	-6.0	34	p=0.238		p=0.023
				12週時	36	-0.3	11.65	-23	1.0	21	p=0.981		p=0.219
				終了時	38	0.2	11.53	-23	1.5	21	p=0.801		p=0.307
		MLD-55 10 mg 群	測定値	開始時	34	407.8	16.63	367	410.0	437			
				2週時	29	411.4	21.14	359	416.0	453			
				12週時	28	413.7	20.40	370	417.0	441			
				終了時	34	412.5	19.43	370	415.0	441			
			変化量[a]	2週時	29	5.4	14.46	-32	3.0	36	p=0.049	p=0.018	
				12週時	28	8.4	16.10	-28	8.0	45	p=0.007	p=0.018	
				終了時	34	4.8	16.90	-28	4.0	45	p=0.120	p=0.241	
		MLD-55 20 mg 群	測定値	開始時	41	411.5	16.11	371	412.0	443			
				2週時	40	416.5	20.09	372	418.5	458			
				12週時	38	414.3	18.07	380	415.0	459			
				終了時	41	415.2	18.71	380	416.0	459			
			変化量[a]	2週時	40	5.0	13.42	-21	3.0	38	p=0.051	p=0.019	
				12週時	38	3.8	13.72	-21	4.5	31	p=0.114	p=0.211	
				終了時	41	3.7	13.40	-21	4.0	31	p=0.103	p=0.282	

a：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-47）

付表 2.7.4.7-27 QTc 間隔の性別の要約統計量：MLD5511S41 試験（1/6）

項目	測定日前日の処方量[a]	性別	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
QTcB 間隔 (msec)	全体	男性	測定値	開始時	79	405.9	18.23	362	403.0	447	
				2週時	79	406.2	16.24	372	406.0	457	
				12週時	72	412.8	19.01	371	412.0	459	
				24週時	70	409.9	18.86	363	411.5	462	
				52週時	65	410.7	19.62	370	409.0	464	
				終了時	79	409.9	18.43	370	409.0	464	
			変化量[b]	2週時	79	0.3	15.88	-45	1.0	38	p=0.717
				12週時	72	6.2	17.64	-34	4.5	48	p=0.006
				24週時	70	4.1	18.97	-47	7.0	57	p=0.046
				52週時	65	5.2	17.85	-38	5.0	49	p=0.028
				終了時	79	4.0	17.46	-38	5.0	49	p=0.052
		女性	測定値	開始時	79	422.6	20.02	385	422.0	469	
				2週時	79	425.0	19.83	383	425.0	477	
				12週時	69	426.4	17.64	391	429.0	478	
				24週時	68	428.3	20.63	378	433.5	467	
				52週時	61	426.1	19.36	388	426.0	474	
				終了時	79	424.1	19.74	386	425.0	474	
			変化量[b]	2週時	79	2.4	18.03	-45	0.0	46	p=0.216
				12週時	69	2.8	16.45	-28	2.0	51	p=0.282
				24週時	68	4.7	17.71	-36	2.5	60	p=0.052
				52週時	61	1.8	18.48	-40	2.0	37	p=0.492
				終了時	79	1.5	18.65	-40	2.0	42	p=0.536

a：測定日以前の治験薬の最終投与量
b：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-44）

付表 2.7.4.7-27 QTc 間隔の性別の要約統計量：MLD5511S41 試験（2/6）

項目	測定日前日の処方量[a]	性別	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
QTcB 間隔	10 mg/日	男性	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
				2週時	68	406.0	16.46	372	406.0	457	
				12週時	28	412.5	17.99	371	410.5	445	
				24週時	20	406.0	15.89	374	408.5	431	
				52週時	22	401.9	16.09	372	402.0	446	
				終了時	29	402.0	14.88	372	402.0	446	
			変化量[b]	2週時	68	-1.2	15.42	-45	-1.5	28	p=0.681
				12週時	28	6.6	15.62	-22	6.5	36	p=0.039
				24週時	20	2.3	15.90	-24	3.0	26	p=0.552
				52週時	22	-2.2	16.20	-38	0.0	32	p=0.552
				終了時	29	-1.2	15.22	-38	0.0	32	p=0.665
		女性	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
				2週時	75	425.5	20.02	383	425.0	477	
				12週時	39	423.6	16.95	391	426.0	460	
				24週時	30	424.3	23.08	378	431.0	467	
				52週時	27	425.5	19.42	389	433.0	459	
				終了時	38	423.4	20.27	386	426.5	459	
			変化量[b]	2週時	75	2.8	18.33	-45	1.0	46	p=0.157
				12週時	39	1.1	15.08	-28	1.0	44	p=0.837
				24週時	30	0.5	16.86	-36	1.5	44	p=0.944
				52週時	27	-0.4	17.32	-32	-3.0	34	p=0.674
				終了時	38	-1.3	16.86	-36	-2.0	34	p=0.599

a：測定日以前の治験薬の最終投与量
b：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-44）

付表 2.7.4.7-27 QTc 間隔の性別の要約統計量：MLD5511S41 試験（3/6）

項目	測定日前日の処方量[a]	性別	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
QTcB 間隔 (msec)	20 mg/日	男性	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
				2週時	11	407.1	15.49	381	405.0	428	
				12週時	44	412.9	19.84	378	412.5	459	
				24週時	50	411.5	19.85	363	412.5	462	
				52週時	43	415.2	19.89	370	414.0	464	
				終了時	50	414.5	18.88	370	414.0	464	
			変化量[b]	2週時	11	9.5	16.24	-21	14.0	38	p=0.105
				12週時	44	5.9	18.98	-34	3.5	48	p=0.065
				24週時	50	4.9	20.17	-47	7.0	57	p=0.046
				52週時	43	8.9	17.65	-26	11.0	49	p=0.002
				終了時	50	7.1	18.11	-32	7.5	49	p=0.009
		女性	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
				2週時	4	414.8	13.82	396	417.0	429	
				12週時	30	429.9	18.17	394	431.0	478	
				24週時	38	431.5	18.16	380	434.5	467	
				52週時	34	426.6	19.60	388	425.5	474	
				終了時	41	424.7	19.46	388	425.0	474	
			変化量[b]	2週時	4	-5.3	8.96	-14	-7.0	7	p=0.375
				12週時	30	5.0	18.09	-26	4.0	51	p=0.195
				24週時	38	8.0	17.89	-34	4.0	60	p=0.011
				52週時	34	3.6	19.42	-40	4.0	37	p=0.233
				終了時	41	4.1	20.03	-40	4.0	42	p=0.194

a：測定日以前の治験薬の最終投与量
b：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-44）

付表 2.7.4.7-27 QTc 間隔の性別の要約統計量：MLD5511S41 試験（4/6）

項目	測定日前日の処方量[a]	性別	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
QTcF 間隔 (msec)	全体	男性	測定値	開始時	79	396.9	17.01	353	397.0	430	
				2週時	79	400.2	14.57	370	400.0	439	
				12週時	72	405.0	19.27	363	404.0	451	
				24週時	70	402.3	17.06	357	405.5	449	
				52週時	65	403.9	19.42	367	401.0	469	
				終了時	79	402.3	18.65	367	398.0	469	
			変化量[b]	2週時	79	3.4	12.18	-35	4.0	42	p=0.011
				12週時	72	7.3	15.19	-26	7.5	56	p<0.001
				24週時	70	5.1	14.48	-25	4.0	52	p=0.009
				52週時	65	6.4	14.32	-33	6.0	68	p<0.001
				終了時	79	5.5	14.05	-33	5.0	68	p<0.001
		女性	測定値	開始時	79	413.8	17.22	383	413.0	449	
				2週時	79	419.3	18.22	385	418.0	472	
				12週時	69	420.9	17.08	371	420.0	465	
				24週時	68	421.6	16.73	376	420.0	453	
				52週時	61	421.6	16.09	382	421.0	451	
				終了時	79	419.3	16.85	371	419.0	451	
			変化量[b]	2週時	79	5.5	16.99	-42	6.0	52	p=0.002
				12週時	69	6.2	14.79	-29	6.0	43	p<0.001
				24週時	68	6.8	14.81	-26	5.5	52	p<0.001
				52週時	61	6.1	16.16	-43	3.0	39	p=0.007
				終了時	79	5.4	16.40	-43	5.0	39	p=0.006

a：測定日以前の治験薬の最終投与量
b：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-44）

付表 2.7.4.7-27 QTc 間隔の性別の要約統計量：MLD5511S41 試験（5/6）

項目	測定日前日の処方量[a]	性別	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
QTcF 間隔 (msec)	10 mg/日	男性	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
				2週時	68	399.5	14.62	370	399.0	439	
				12週時	28	400.8	16.73	363	400.5	431	
				24週時	20	395.6	13.39	370	394.5	416	
				52週時	22	394.7	15.72	369	392.5	443	
				終了時	29	393.8	14.58	368	393.0	443	
			変化量[b]	2週時	68	1.9	11.79	-35	3.5	42	p=0.160
				12週時	28	6.1	11.51	-19	8.0	24	p=0.011
				24週時	20	3.0	10.62	-12	4.5	20	p=0.257
				52週時	22	1.0	12.39	-33	4.0	17	p=0.487
				終了時	29	1.4	11.06	-33	2.0	17	p=0.308
		女性	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
				2週時	75	419.5	18.08	385	418.0	472	
				12週時	39	419.8	16.20	381	420.0	452	
				24週時	30	419.3	19.10	376	417.5	453	
				52週時	27	420.8	16.00	388	422.0	449	
				終了時	38	418.5	16.00	388	419.0	449	
			変化量[b]	2週時	75	5.9	17.19	-42	6.0	52	p=0.001
				12週時	39	6.2	12.74	-20	6.0	34	p=0.005
				24週時	30	4.5	14.87	-26	3.5	47	p=0.150
				52週時	27	4.2	13.07	-21	2.0	31	p=0.159
				終了時	38	3.1	12.80	-26	2.5	31	p=0.152

a：測定日以前の治験薬の最終投与量

b：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-44）

付表 2.7.4.7-27 QTc 間隔の性別の要約統計量：MLD5511S41 試験（6/6）

項目	測定日前日の処方量[a]	性別	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
QTcF 間隔 (msec)	20 mg/日	男性	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
				2週時	11	404.9	14.03	387	404.0	430	
				12週時	44	407.6	20.47	368	406.0	451	
				24週時	50	405.0	17.74	357	408.0	449	
				52週時	43	408.6	19.60	367	408.0	469	
				終了時	50	407.3	19.05	367	408.0	469	
			変化量[b]	2週時	11	12.7	10.66	-8	14.0	29	p=0.005
				12週時	44	8.1	17.20	-26	7.5	56	p=0.004
				24週時	50	6.0	15.78	-25	4.0	52	p=0.016
				52週時	43	9.1	14.59	-33	7.0	68	p<0.001
				終了時	50	7.8	15.13	-33	6.0	68	p<0.001
		女性	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
				2週時	4	416.0	23.57	387	416.5	444	
				12週時	30	422.3	18.35	371	422.0	465	
				24週時	38	423.5	14.59	386	421.0	450	
				52週時	34	422.3	16.36	382	419.5	451	
				終了時	41	420.0	17.76	371	419.0	451	
			変化量[b]	2週時	4	-1.8	11.93	-13	-4.5	15	p=0.875
				12週時	30	6.3	17.33	-29	6.5	43	p=0.044
				24週時	38	8.6	14.70	-16	7.0	52	p=0.001
				52週時	34	7.6	18.29	-43	6.5	39	p=0.028
				終了時	41	7.6	19.06	-43	8.0	39	p=0.018

a：測定日以前の治験薬の最終投与量
b：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-44）

付表 2.7.4.7-28　QTc 間隔の年齢別の要約統計量：MLD5511S41 試験（1/6）

項目	測定日前日の処方量[a]	年齢	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
QTcB 間隔 (msec)	全体	18-29 歳	測定値	開始時	71	409.8	19.52	362	409.0	452	
				2週時	71	413.2	17.70	374	414.0	446	
				12週時	61	416.1	19.13	378	415.0	453	
				24週時	59	416.7	19.86	374	415.0	457	
				52週時	49	412.3	18.63	370	412.0	447	
				終了時	71	411.8	17.70	370	411.0	447	
			変化量[b]	2週時	71	3.4	15.55	-45	4.0	38	p=0.040
				12週時	61	5.2	18.22	-26	3.0	46	p=0.067
				24週時	59	6.2	17.81	-36	6.0	57	p=0.012
				52週時	49	2.1	17.55	-40	2.0	37	p=0.425
				終了時	71	2.0	17.65	-40	3.0	42	p=0.343
		30-39 歳	測定値	開始時	41	414.8	20.00	386	412.0	469	
				2週時	41	415.3	18.90	373	413.0	473	
				12週時	40	418.3	19.17	371	419.0	460	
				24週時	39	415.5	23.84	363	418.0	467	
				52週時	39	418.9	20.69	372	415.0	459	
				終了時	41	418.0	20.54	372	414.0	459	
			変化量[b]	2週時	41	0.4	19.14	-45	-3.0	39	p=0.707
				12週時	40	3.6	17.32	-34	5.5	48	p=0.187
				24週時	39	1.4	21.12	-47	6.0	39	p=0.633
				52週時	39	4.8	19.70	-33	3.0	42	p=0.141
				終了時	41	3.2	20.48	-33	3.0	42	p=0.329
		40-64 歳	測定値	開始時	46	420.5	22.26	376	422.5	459	
				2週時	46	419.5	24.92	372	418.0	477	
				12週時	40	425.5	19.54	384	427.0	478	
				24週時	40	425.8	21.27	387	428.0	467	
				52週時	38	425.0	22.19	383	427.0	474	
				終了時	46	424.2	21.94	383	423.5	474	
			変化量[b]	2週時	46	-1.0	17.01	-40	-2.0	46	p=0.671
				12週時	40	4.4	15.37	-18	0.5	51	p=0.213
				24週時	40	4.7	15.99	-25	4.5	60	p=0.067
				52週時	38	4.2	17.64	-32	3.5	49	p=0.181
				終了時	46	3.6	16.67	-32	4.5	49	p=0.175

a：測定日以前の治験薬の最終投与量

b：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-45）

付表 2.7.4.7-28　QTc 間隔の年齢別の要約統計量：MLD5511S41 試験（2/6）

項目	測定日前日の処方量[a]	年齢	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
QTcB 間隔 (msec)	10 mg/日	18-29 歳	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
				2週時	64	414.3	17.40	374	415.0	446	
				12週時	29	418.0	15.70	392	415.0	447	
				24週時	22	412.6	20.24	374	410.0	457	
				52週時	20	413.4	20.31	384	408.0	447	
				終了時	32	411.6	18.64	380	409.0	447	
			変化量[b]	2週時	64	3.0	15.29	-45	4.0	35	p=0.067
				12週時	29	4.1	16.57	-25	3.0	44	p=0.268
				24週時	22	-0.8	18.62	-36	-0.5	26	p=0.900
				52週時	20	-0.5	18.39	-38	0.0	34	p=0.874
				終了時	32	-0.8	17.18	-38	0.0	34	p=0.841
		30-39 歳	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
				2週時	37	415.5	19.83	373	413.0	473	
				12週時	20	419.5	21.56	371	424.0	460	
				24週時	12	415.3	25.86	388	414.0	467	
				52週時	13	413.9	23.67	372	412.0	459	
				終了時	14	412.6	23.24	372	411.5	459	
			変化量[b]	2週時	37	0.3	19.67	-45	-3.0	39	p=0.784
				12週時	20	1.7	14.44	-28	3.5	24	p=0.552
				24週時	12	0.9	14.13	-18	-2.0	26	p=0.986
				52週時	13	-1.1	15.63	-27	3.0	24	p=0.954
				終了時	14	-2.6	16.12	-27	1.5	24	p=0.773
		40-64 歳	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
				2週時	42	419.9	25.85	372	418.0	477	
				12週時	18	420.0	18.61	384	422.0	443	
				24週時	16	424.2	21.64	387	431.0	460	
				52週時	16	417.7	21.99	383	416.0	448	
				終了時	21	419.1	22.81	383	413.0	455	
			変化量[b]	2週時	42	-1.8	17.20	-40	-2.5	46	p=0.475
				12週時	18	4.1	15.37	-17	-1.0	36	p=0.530
				24週時	16	4.2	14.99	-21	5.5	44	p=0.355
				52週時	16	-2.3	16.23	-32	-4.5	32	p=0.382
				終了時	21	-0.9	14.90	-32	-3.0	32	p=0.662

a：測定日以前の治験薬の最終投与量

b：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-45）

付表 2.7.4.7-28　QTc 間隔の年齢別の要約統計量：MLD5511S41 試験（3/6）

項目	測定日前日の処方量[a]	年齢	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
QTcB 間隔 (msec)	20 mg/日	18-29 歳	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
				2週時	7	402.9	18.34	381	396.0	429	
				12週時	32	414.4	21.89	378	417.0	453	
				24週時	37	419.1	19.50	376	416.0	453	
				52週時	29	411.6	17.72	370	412.0	445	
				終了時	39	411.9	17.13	370	412.0	445	
			変化量[b]	2週時	7	7.3	18.63	-21	7.0	38	p=0.375
				12週時	32	6.1	19.82	-26	2.5	46	p=0.133
				24週時	37	10.3	16.17	-19	11.0	57	p<0.001
				52週時	29	3.8	17.05	-40	4.0	37	p=0.180
				終了時	39	4.2	17.92	-40	4.0	42	p=0.147
		30-39 歳	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
				2週時	4	413.5	5.97	405	415.0	419	
				12週時	20	417.2	16.92	379	415.5	441	
				24週時	27	415.6	23.40	363	419.0	459	
				52週時	26	421.3	19.04	385	423.5	459	
				終了時	27	420.9	18.84	385	422.0	459	
			変化量[b]	2週時	4	1.8	15.46	-14	2.5	16	p=0.750
				12週時	20	5.5	20.00	-34	6.0	48	p=0.227
				24週時	27	1.7	23.82	-47	7.0	39	p=0.739
				52週時	26	7.7	21.12	-33	11.5	42	p=0.077
				終了時	27	6.3	22.07	-33	10.0	42	p=0.160
		40-64 歳	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
				2週時	4	415.8	12.79	399	418.0	428	
				12週時	22	430.0	19.52	395	431.5	478	
				24週時	24	426.9	21.43	387	423.0	467	
				52週時	22	430.3	21.25	391	429.5	474	
				終了時	25	428.4	20.68	391	425.0	474	
			変化量[b]	2週時	4	6.5	14.62	-11	8.5	20	p=0.500
				12週時	22	4.6	15.72	-18	1.0	51	p=0.278
				24週時	24	5.0	16.94	-25	3.5	60	p=0.112
				52週時	22	8.9	17.47	-25	14.0	49	p=0.023
				終了時	25	7.4	17.41	-25	8.0	49	p=0.047

a：測定日以前の治験薬の最終投与量

b：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-45）

付表 2.7.4.7-28　QTc 間隔の年齢別の要約統計量：MLD5511S41 試験（4/6）

項目	測定日前日の処方量[a]	年齢	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
QTcF 間隔 (msec)	全体	18-29 歳	測定値	開始時	71	401.3	17.81	353	400.0	445	
				2週時	71	407.1	16.85	370	405.0	444	
				12週時	61	408.6	17.67	371	410.0	449	
				24週時	59	409.2	17.20	364	410.0	448	
				52週時	49	406.7	18.14	367	408.0	447	
				終了時	71	405.8	17.50	367	407.0	447	
			変化量[b]	2週時	71	5.8	15.39	-42	6.0	42	p<0.001
				12週時	61	6.9	16.84	-29	6.0	56	p=0.003
				24週時	59	7.5	14.22	-26	7.0	52	p<0.001
				52週時	49	4.8	14.66	-43	5.0	33	p=0.008
				終了時	71	4.5	14.93	-43	5.0	38	p=0.003
		30-39 歳	測定値	開始時	41	406.1	19.07	373	406.0	446	
				2週時	41	409.9	18.27	370	409.0	459	
				12週時	40	411.9	19.59	368	413.5	452	
				24週時	39	408.6	19.65	357	410.0	452	
				52週時	39	412.4	17.92	377	413.0	449	
				終了時	41	411.5	17.94	377	412.0	449	
			変化量[b]	2週時	41	3.8	13.76	-35	5.0	28	p=0.058
				12週時	40	5.8	13.99	-26	9.0	31	p=0.010
				24週時	39	2.9	14.95	-25	2.0	38	p=0.328
				52週時	39	6.8	13.77	-17	5.0	39	p=0.004
				終了時	41	5.4	15.03	-33	5.0	39	p=0.022
		40-64 歳	測定値	開始時	46	411.0	19.80	363	413.5	449	
				2週時	46	413.8	22.28	377	409.5	472	
				12週時	40	420.1	21.60	363	420.5	465	
				24週時	40	418.9	20.97	370	422.0	453	
				52週時	38	420.0	21.89	369	418.0	469	
				終了時	46	417.9	22.20	369	418.0	469	
			変化量[b]	2週時	46	2.8	14.77	-31	4.0	52	p=0.145
				12週時	40	7.7	12.98	-21	6.5	43	p<0.001
				24週時	40	6.5	14.79	-17	4.5	52	p=0.009
				52週時	38	7.6	17.31	-33	6.5	68	p=0.007
				終了時	46	6.9	16.05	-33	6.0	68	p=0.004

a：測定日以前の治験薬の最終投与量

b：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-45）

付表 2.7.4.7-28　QTc 間隔の年齢別の要約統計量：MLD5511S41 試験（5/6）

項目	測定日前日の処方量[a]	年齢	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
QTcF 間隔 (msec)	10 mg/日	18-29 歳	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
				2週時	64	407.4	16.46	370	405.0	443	
				12週時	29	410.4	15.91	377	412.0	447	
				24週時	22	405.9	17.06	376	406.0	448	
				52週時	20	404.7	17.19	381	396.0	434	
				終了時	32	403.5	15.99	368	401.5	434	
			変化量[b]	2週時	64	5.5	15.79	-42	5.0	42	p=0.003
				12週時	29	7.8	13.65	-19	7.0	34	p=0.005
				24週時	22	4.9	14.09	-26	4.0	34	p=0.105
				52週時	20	2.4	14.48	-33	3.0	31	p=0.414
				終了時	32	1.6	13.10	-33	2.0	31	p=0.334
		30-39 歳	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
				2週時	37	409.8	19.10	370	409.0	459	
				12週時	20	413.0	20.04	368	413.5	452	
				24週時	12	409.1	20.46	383	407.5	452	
				52週時	13	411.0	22.71	377	410.0	449	
				終了時	14	410.0	22.14	377	409.0	449	
			変化量[b]	2週時	37	3.7	13.77	-35	5.0	28	p=0.074
				12週時	20	5.6	11.95	-16	8.0	24	p=0.052
				24週時	12	1.8	10.36	-12	0.5	22	p=0.691
				52週時	13	4.8	11.78	-14	4.0	20	p=0.162
				終了時	14	3.6	12.08	-14	3.5	20	p=0.247
		40-64 歳	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
				2週時	42	414.1	22.87	377	409.5	472	
				12週時	18	413.0	22.46	363	411.5	452	
				24週時	16	415.7	24.70	370	420.0	453	
				52週時	16	413.1	22.49	369	411.5	439	
				終了時	21	412.9	22.38	369	410.0	439	
			変化量[b]	2週時	42	1.9	14.74	-31	3.5	52	p=0.324
				12週時	18	4.2	9.87	-20	6.5	21	p=0.062
				24週時	16	4.1	14.52	-16	4.0	47	p=0.441
				52週時	16	1.6	11.72	-21	-1.0	18	p=0.551
				終了時	21	2.6	10.65	-21	2.0	18	p=0.261

a：測定日以前の治験薬の最終投与量

b：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-45）

付表 2.7.4.7-28　QTc 間隔の年齢別の要約統計量：MLD5511S41 試験（6/6）

項目	測定日前日の処方量[a]	年齢	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
QTcF 間隔 (msec)	20 mg/日	18-29 歳	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
				2週時	7	404.6	21.49	387	400.0	444	
				12週時	32	406.9	19.23	371	409.5	449	
				24週時	37	411.1	17.21	364	412.0	447	
				52週時	29	408.1	18.94	367	410.0	447	
				終了時	39	407.7	18.64	367	410.0	447	
			変化量[b]	2週時	7	9.3	11.51	-8	15.0	19	p=0.078
				12週時	32	6.0	19.47	-29	5.5	56	p=0.116
				24週時	37	9.1	14.25	-16	8.0	52	p<0.001
				52週時	29	6.4	14.81	-43	7.0	33	p=0.006
				終了時	39	6.9	16.05	-43	7.0	38	p=0.002
		30-39 歳	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
				2週時	4	410.8	8.62	400	411.0	421	
				12週時	20	410.8	19.59	368	413.5	440	
				24週時	27	408.3	19.67	357	411.0	450	
				52週時	26	413.2	15.46	378	415.5	447	
				終了時	27	412.3	15.75	378	414.0	447	
			変化量[b]	2週時	4	4.8	15.71	-13	5.0	22	p=0.750
				12週時	20	6.0	16.10	-26	9.0	31	p=0.103
				24週時	27	3.4	16.74	-25	2.0	38	p=0.390
				52週時	26	7.8	14.78	-17	5.5	39	p=0.014
				終了時	27	6.3	16.49	-33	5.0	39	p=0.049
		40-64 歳	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
				2週時	4	410.8	16.92	391	411.0	430	
				12週時	22	425.8	19.51	381	430.5	465	
				24週時	24	421.0	18.34	380	422.5	450	
				52週時	22	425.0	20.51	385	420.5	469	
				終了時	25	422.0	21.62	385	418.0	469	
			変化量[b]	2週時	4	12.3	13.25	-3	11.5	29	p=0.250
				12週時	22	10.6	14.63	-21	6.5	43	p<0.001
				24週時	24	8.1	15.05	-17	5.5	52	p=0.007
				52週時	22	12.0	19.54	-33	10.5	68	p=0.006
				終了時	25	10.4	18.97	-33	8.0	68	p=0.008

a：測定日以前の治験薬の最終投与量

b：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-45）

付表 2.7.4.7-29 QTc 間隔の CYP2C19 遺伝子型別（EM、PM）の要約統計量：MLD5511S41 試験（1/6）

項目	測定日前日の処方量[a]	CYP2C19遺伝子型	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化(Wilcoxon1標本検定)
QTcB間隔(msec)	全体	EM	測定値	開始時	137	413.5	21.26	362	412.0	469	
				2週時	137	415.5	20.27	373	414.0	477	
				12週時	124	419.0	19.46	371	418.5	478	
				24週時	122	418.3	21.72	363	418.0	467	
				52週時	111	417.4	20.22	370	416.0	464	
				終了時	137	416.8	19.76	370	414.0	464	
			変化量[b]	2週時	137	2.1	17.00	-45	3.0	46	p=0.096
				12週時	124	5.0	17.62	-34	4.0	51	p=0.006
				24週時	122	4.7	18.85	-47	5.5	60	p=0.005
				52週時	111	3.8	18.52	-40	3.0	49	p=0.037
				終了時	137	3.3	18.36	-40	4.0	49	p=0.037
		PM	測定値	開始時	21	419.3	17.46	385	418.0	456	
				2週時	21	416.0	21.70	372	419.0	451	
				12週時	17	422.5	20.27	393	425.0	460	
				24週時	16	424.1	21.91	387	423.0	467	
				52週時	15	424.0	25.45	389	417.0	474	
				終了時	21	418.5	24.14	389	413.0	474	
			変化量[b]	2週時	21	-3.3	16.36	-39	-5.0	30	p=0.269
				12週時	17	0.6	12.27	-26	2.0	19	p=0.772
				24週時	16	2.1	13.64	-23	4.0	22	p=0.570
				52週時	15	1.7	15.72	-21	2.0	31	p=0.750
				終了時	21	-0.8	15.82	-26	0.0	31	p=0.777

a：測定日以前の治験薬の最終投与量
b：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-46）

付表 2.7.4.7-29 QTc 間隔の CYP2C19 遺伝子型別（EM、PM）の要約統計量：MLD5511S41 試験（2/6）

項目	測定日前日の処方量[a]	CYP2C19遺伝子型	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化(Wilcoxon1標本検定)
QTcB間隔	10 mg/日	EM	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
				2週時	122	416.3	20.74	373	414.0	477	
				12週時	54	418.9	18.25	371	417.0	447	
				24週時	41	416.0	22.47	374	413.0	460	
				52週時	40	414.8	21.20	372	412.0	448	
				終了時	53	414.7	21.17	372	412.0	455	
			変化量[b]	2週時	122	1.6	17.15	-45	1.5	46	p=0.186
				12週時	54	4.1	16.48	-28	4.0	44	p=0.110
				24週時	41	1.4	17.11	-36	1.0	44	p=0.679
				52週時	40	-0.1	17.54	-38	0.0	34	p=0.918
				終了時	53	-0.1	16.89	-38	0.0	34	p=0.996
		PM	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
				2週時	21	416.0	21.70	372	419.0	451	
				12週時	13	419.4	18.28	393	419.0	460	
				24週時	9	421.6	21.87	390	421.0	467	
				52週時	9	415.4	23.61	389	413.0	459	
				終了時	14	412.3	20.72	389	407.5	459	
			変化量[b]	2週時	21	-3.3	16.36	-39	-5.0	30	p=0.269
				12週時	13	0.2	9.93	-16	2.0	15	p=0.933
				24週時	9	0.3	13.05	-18	5.0	17	p=0.930
				52週時	9	-6.4	11.47	-21	-6.0	9	p=0.176
				終了時	14	-5.4	11.96	-23	-6.0	14	p=0.157

a：測定日以前の治験薬の最終投与量
b：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-46）

付表 2.7.4.7-29 QTc 間隔の CYP2C19 遺伝子型別（EM、PM）の要約統計量：MLD5511S41 試験（3/6）

項目	測定日前日の処方量[a]	CYP2C19遺伝子型	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化(Wilcoxon1標本検定)
QTcB間隔(msec)	20 mg/日	EM	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
				2週時	15	409.1	14.99	381	413.0	429	
				12週時	70	419.1	20.48	378	418.5	478	
				24週時	81	419.5	21.37	363	418.0	467	
				52週時	71	418.8	19.64	370	419.0	464	
				終了時	84	418.1	18.83	370	416.0	464	
			変化量[b]	2週時	15	5.6	15.86	-21	7.0	38	p=0.199
				12週時	70	5.7	18.54	-34	4.0	51	p=0.025
				24週時	81	6.4	19.56	-47	7.0	60	p=0.002
				52週時	71	5.9	18.82	-40	5.0	49	p=0.009
				終了時	84	5.5	19.01	-40	5.5	49	p=0.010
		PM	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
				2週時	0	-	-	-	-	-	
				12週時	4	432.8	25.93	395	442.0	452	
				24週時	7	427.3	23.26	387	434.0	461	
				52週時	6	436.8	24.33	404	440.5	474	
				終了時	7	430.9	27.26	395	438.0	474	
			変化量[b]	2週時	0	-	-	-	-	-	p= -
				12週時	4	1.8	20.17	-26	7.0	19	p=1.000
				24週時	7	4.3	15.09	-23	3.0	22	p=0.578
				52週時	6	14.0	13.45	0	12.0	31	p=0.063
				終了時	7	8.3	19.47	-26	5.0	31	p=0.219

a：測定日以前の治験薬の最終投与量
b：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-46）

付表 2.7.4.7-29 QTc 間隔の CYP2C19 遺伝子型別（EM、PM）の要約統計量：MLD5511S41 試験（4/6）

項目	測定日前日の処方量[a]	CYP2C19遺伝子型	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化(Wilcoxon1標本検定)
QTcF間隔(msec)	全体	EM	測定値	開始時	137	404.9	19.78	353	403.0	449	
				2週時	137	410.0	19.12	370	407.0	472	
				12週時	124	412.4	19.85	363	412.5	465	
				24週時	122	411.4	20.00	357	411.0	453	
				52週時	111	411.5	19.66	367	412.0	469	
				終了時	137	410.6	19.32	367	411.0	469	
			変化量[b]	2週時	137	5.1	15.02	-42	6.0	52	p<0.001
				12週時	124	7.0	15.36	-26	7.0	56	p<0.001
				24週時	122	6.2	15.05	-26	5.0	52	p<0.001
				52週時	111	6.0	15.11	-43	6.0	68	p<0.001
				終了時	137	5.7	15.11	-43	6.0	68	p<0.001
		PM	測定値	開始時	21	408.1	13.50	392	406.0	446	
				2週時	21	408.2	18.79	379	403.0	459	
				12週時	17	415.4	20.20	371	411.0	452	
				24週時	16	415.0	14.53	394	411.5	452	
				52週時	15	419.5	21.06	392	420.0	449	
				終了時	21	412.2	22.12	371	410.0	449	
			変化量[b]	2週時	21	0.1	12.46	-26	1.0	28	p=0.877
				12週時	17	5.0	11.78	-29	6.0	26	p=0.033
				24週時	16	3.9	10.82	-12	6.5	25	p=0.254
				52週時	15	8.4	16.01	-14	5.0	39	p=0.095
				終了時	21	4.0	16.27	-29	1.0	39	p=0.373

a：測定日以前の治験薬の最終投与量

b：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-46）

付表 2.7.4.7-29 QTc 間隔の CYP2C19 遺伝子型別（EM、PM）の要約統計量：MLD5511S41 試験（5/6）

項目	測定日前日の処方量[a]	CYP2C19 遺伝子型	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
QTcF 間隔 (msec)	10 mg/日	EM	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
				2週時	122	410.3	19.42	370	408.0	472	
				12週時	54	411.1	19.48	363	413.0	452	
				24週時	41	408.8	21.40	370	407.0	453	
				52週時	40	408.5	20.37	369	409.5	439	
				終了時	53	408.0	20.09	368	404.0	439	
			変化量[b]	2週時	122	4.6	15.29	-42	5.5	52	p<0.001
				12週時	54	6.4	13.16	-20	7.5	34	p<0.001
				24週時	41	4.3	13.58	-26	3.0	47	p=0.051
				52週時	40	3.6	13.12	-33	5.0	31	p=0.055
				終了時	53	3.4	12.57	-33	5.0	31	p=0.024
		PM	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
				2週時	21	408.2	18.79	379	403.0	459	
				12週時	13	415.2	16.09	396	409.0	452	
				24週時	9	414.2	16.65	394	410.0	452	
				52週時	9	411.8	21.87	392	410.0	449	
				終了時	14	407.0	18.65	392	397.0	449	
			変化量[b]	2週時	21	0.1	12.46	-26	1.0	28	p=0.877
				12週時	13	5.3	6.82	-10	6.0	16	p=0.025
				24週時	9	1.9	12.07	-12	6.0	25	p=1.000
				52週時	9	-1.1	10.68	-14	-4.0	17	p=0.734
				終了時	14	-1.6	8.94	-14	-2.5	17	p=0.442

a：測定日以前の治験薬の最終投与量
b：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-46）

付表 2.7.4.7-29 QTc 間隔の CYP2C19 遺伝子型別（EM、PM）の要約統計量：MLD5511S41 試験（6/6）

項目	測定日前日の処方量[a]	CYP2C19 遺伝子型	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
QTcF 間隔 (msec)	20 mg/日	EM	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
				2週時	15	407.9	16.89	387	404.0	444	
				12週時	70	413.4	20.21	368	412.0	465	
				24週時	81	412.7	19.26	357	414.0	450	
				52週時	71	413.3	19.17	367	414.0	469	
				終了時	84	412.2	18.75	367	412.5	469	
			変化量[b]	2週時	15	8.9	12.47	-13	13.0	29	p=0.013
				12週時	70	7.6	16.94	-26	7.0	56	p<0.001
				24週時	81	7.1	15.74	-25	6.0	52	p<0.001
				52週時	71	7.3	16.07	-43	6.0	68	p<0.001
				終了時	84	7.1	16.42	-43	6.0	68	p<0.001
		PM	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
				2週時	0	-	-	-	-	-	
				12週時	4	416.3	33.76	371	422.5	449	
				24週時	7	416.0	12.50	399	414.0	433	
				52週時	6	431.2	14.33	417	427.0	449	
				終了時	7	422.6	26.24	371	420.0	449	
			変化量[b]	2週時	0	-	-	-	-	-	p= -
				12週時	4	4.0	23.51	-29	9.5	26	p=0.875
				24週時	7	6.6	9.18	-7	8.0	21	p=0.094
				52週時	6	22.7	11.33	5	22.0	39	p=0.031
				終了時	7	15.3	22.10	-29	20.0	39	p=0.172

a：測定日以前の治験薬の最終投与量

b：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-46）

付表 2.7.4.7-30 QTc 間隔の CYP2C19 遺伝子型別（ホモ EM、IM、PM）の要約統計量：MLD5511S41 試験（1/6）

項目	測定日前日の処方量[a]	CYP2C19 遺伝子型	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
QTcB 間隔 (msec)	全体	ホモ EM	測定値	開始時	69	413.4	22.00	376	410.0	469	
				2週時	69	413.9	18.26	373	414.0	473	
				12週時	65	418.8	18.77	371	417.0	450	
				24週時	64	419.3	23.08	363	417.5	467	
				52週時	59	415.8	19.18	372	412.0	459	
				終了時	69	414.5	18.83	372	412.0	459	
			変化量[b]	2週時	69	0.5	16.24	-40	0.0	35	p=0.656
				12週時	65	3.8	18.58	-28	2.0	48	p=0.184
				24週時	64	4.5	19.58	-47	4.5	60	p=0.044
				52週時	59	2.0	17.66	-40	2.0	37	p=0.378
				終了時	69	1.1	18.37	-40	1.0	42	p=0.650
		IM	測定値	開始時	68	413.5	20.65	362	414.0	450	
				2週時	68	417.1	22.14	378	414.0	477	
				12週時	59	419.3	20.37	379	419.0	478	
				24週時	58	417.3	20.27	376	418.0	462	
				52週時	52	419.2	21.38	370	420.0	464	
				終了時	68	419.1	20.55	370	418.5	464	
			変化量[b]	2週時	68	3.6	17.73	-45	4.5	46	p=0.052
				12週時	59	6.3	16.56	-34	5.0	51	p=0.007
				24週時	58	4.9	18.17	-37	7.0	44	p=0.038
				52週時	52	5.8	19.42	-38	4.5	49	p=0.040
				終了時	68	5.6	18.21	-38	5.5	49	p=0.011
		PM	測定値	開始時	21	419.3	17.46	385	418.0	456	
				2週時	21	416.0	21.70	372	419.0	451	
				12週時	17	422.5	20.27	393	425.0	460	
				24週時	16	424.1	21.91	387	423.0	467	
				52週時	15	424.0	25.45	389	417.0	474	
				終了時	21	418.5	24.14	389	413.0	474	
			変化量[b]	2週時	21	-3.3	16.36	-39	-5.0	30	p=0.269
				12週時	17	0.6	12.27	-26	2.0	19	p=0.772
				24週時	16	2.1	13.64	-23	4.0	22	p=0.570
				52週時	15	1.7	15.72	-21	2.0	31	p=0.750
				終了時	21	-0.8	15.82	-26	0.0	31	p=0.777

a：測定日以前の治験薬の最終投与量

b：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-47）

付表 2.7.4.7-30 QTc 間隔の CYP2C19 遺伝子型別（ホモ EM、IM、PM）の要約統計量：MLD5511S41 試験（2/6）

項目	測定日前日の処方量[a]	CYP2C19 遺伝子型	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
QTcB 間隔 (msec)	10 mg/日	ホモ EM	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
				2週時	63	414.7	18.23	373	414.0	473	
				12週時	31	419.5	19.34	371	415.0	447	
				24週時	23	416.3	24.86	374	410.0	460	
				52週時	22	413.8	21.73	372	411.5	448	
				終了時	27	411.7	20.51	372	410.0	448	
			変化量[b]	2週時	63	0.7	16.40	-40	0.0	35	p=0.608
				12週時	31	2.0	17.71	-28	2.0	44	p=0.688
				24週時	23	0.5	15.99	-36	1.0	26	p=0.746
				52週時	22	-2.5	16.42	-27	-3.5	32	p=0.414
				終了時	27	-3.9	16.83	-36	-6.0	32	p=0.212
		IM	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
				2週時	59	418.1	23.15	378	415.0	477	
				12週時	23	418.0	17.07	384	419.0	444	
				24週時	18	415.6	19.70	378	420.5	438	
				52週時	18	416.0	21.11	383	416.0	447	
				終了時	26	417.8	21.79	380	418.5	455	
			変化量[b]	2週時	59	2.6	18.00	-45	4.0	46	p=0.170
				12週時	23	7.0	14.56	-22	6.0	36	p=0.032
				24週時	18	2.5	18.85	-28	-2.5	44	p=0.726
				52週時	18	2.9	18.85	-38	2.0	34	p=0.437
				終了時	26	3.8	16.36	-38	3.5	34	p=0.154
		PM	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
				2週時	21	416.0	21.70	372	419.0	451	
				12週時	13	419.4	18.28	393	419.0	460	
				24週時	9	421.6	21.87	390	421.0	467	
				52週時	9	415.4	23.61	389	413.0	459	
				終了時	14	412.3	20.72	389	407.5	459	
			変化量[b]	2週時	21	-3.3	16.36	-39	-5.0	30	p=0.269
				12週時	13	0.2	9.93	-16	2.0	15	p=0.933
				24週時	9	0.3	13.05	-18	5.0	17	p=0.930
				52週時	9	-6.4	11.47	-21	-6.0	9	p=0.176
				終了時	14	-5.4	11.96	-23	-6.0	14	p=0.157

a：測定日以前の治験薬の最終投与量

b：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-47）

付表 2.7.4.7-30 QTc 間隔の CYP2C19 遺伝子型別（ホモ EM、IM、PM）の要約統計量：MLD5511S41 試験（3/6）

項目	測定日前日の処方量[a]	CYP2C19 遺伝子型	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
QTcB 間隔 (msec)	20 mg/日	ホモ EM	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
				2週時	6	406.3	18.40	381	410.0	429	
				12週時	34	418.0	18.49	378	417.5	450	
				24週時	41	420.9	22.16	363	419.0	467	
				52週時	37	417.0	17.71	382	414.0	459	
				終了時	42	416.3	17.68	382	414.0	459	
			変化量[b]	2週時	6	-1.0	15.84	-21	-1.0	18	p=0.844
				12週時	34	5.5	19.45	-24	2.5	48	p=0.156
				24週時	41	6.8	21.18	-47	5.0	60	p=0.027
				52週時	37	4.7	18.03	-40	5.0	37	p=0.088
				終了時	42	4.3	18.80	-40	4.5	42	p=0.133
		IM	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
				2週時	9	411.0	13.10	394	413.0	428	
				12週時	36	420.1	22.42	379	419.0	478	
				24週時	40	418.1	20.71	376	417.5	462	
				52週時	34	420.9	21.64	370	424.0	464	
				終了時	42	419.9	19.97	370	418.5	464	
			変化量[b]	2週時	9	10.0	15.13	-11	14.0	38	p=0.078
				12週時	36	5.9	17.91	-34	4.0	51	p=0.087
				24週時	40	5.9	18.00	-37	10.0	39	p=0.030
				52週時	34	7.3	19.83	-26	5.5	49	p=0.051
				終了時	42	6.7	19.37	-32	6.5	49	p=0.035
		PM	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
				2週時	0	-	-	-	-	-	
				12週時	4	432.8	25.93	395	442.0	452	
				24週時	7	427.3	23.26	387	434.0	461	
				52週時	6	436.8	24.33	404	440.5	474	
				終了時	7	430.9	27.26	395	438.0	474	
			変化量[b]	2週時	0	-	-	-	-	-	p= -
				12週時	4	1.8	20.17	-26	7.0	19	p=1.000
				24週時	7	4.3	15.09	-23	3.0	22	p=0.578
				52週時	6	14.0	13.45	0	12.0	31	p=0.063
				終了時	7	8.3	19.47	-26	5.0	31	p=0.219

a：測定日以前の治験薬の最終投与量

b：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-47）

付表 2.7.4.7-30 QTc 間隔の CYP2C19 遺伝子型別（ホモ EM、IM、PM）の要約統計量：MLD5511S41 試験（4/6）

項目	測定日前日の処方量[a]	CYP2C19 遺伝子型	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
QTcF 間隔 (msec)	全体	ホモ EM	測定値	開始時	69	403.9	21.00	353	401.0	449	
				2週時	69	408.1	18.19	370	405.0	459	
				12週時	65	410.9	19.37	368	412.0	447	
				24週時	64	410.8	20.55	357	411.0	453	
				52週時	59	409.7	18.96	367	412.0	447	
				終了時	69	409.1	18.44	367	411.0	447	
			変化量[b]	2週時	69	4.1	14.59	-31	5.0	42	p=0.023
				12週時	65	6.2	15.70	-25	6.0	56	p=0.004
				24週時	64	6.1	15.09	-26	5.0	52	p=0.002
				52週時	59	5.2	13.68	-43	6.0	33	p=0.002
				終了時	69	5.2	13.93	-43	5.0	38	p<0.001
		IM	測定値	開始時	68	406.0	18.57	354	403.5	444	
				2週時	68	412.0	19.96	377	409.0	472	
				12週時	59	414.0	20.41	363	414.0	465	
				24週時	58	412.1	19.54	364	411.0	450	
				52週時	52	413.6	20.40	369	412.5	469	
				終了時	68	412.1	20.19	368	411.5	469	
			変化量[b]	2週時	68	6.1	15.50	-42	7.5	52	p<0.001
				12週時	59	8.0	15.05	-26	9.0	43	p<0.001
				24週時	58	6.3	15.15	-25	5.5	47	p=0.004
				52週時	52	6.8	16.69	-33	6.0	68	p=0.002
				終了時	68	6.2	16.31	-33	6.0	68	p<0.001
		PM	測定値	開始時	21	408.1	13.50	392	406.0	446	
				2週時	21	408.2	18.79	379	403.0	459	
				12週時	17	415.4	20.20	371	411.0	452	
				24週時	16	415.0	14.53	394	411.5	452	
				52週時	15	419.5	21.06	392	420.0	449	
				終了時	21	412.2	22.12	371	410.0	449	
			変化量[b]	2週時	21	0.1	12.46	-26	1.0	28	p=0.877
				12週時	17	5.0	11.78	-29	6.0	26	p=0.033
				24週時	16	3.9	10.82	-12	6.5	25	p=0.254
				52週時	15	8.4	16.01	-14	5.0	39	p=0.095
				終了時	21	4.0	16.27	-29	1.0	39	p=0.373

a：測定日以前の治験薬の最終投与量

b：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-47）

付表 2.7.4.7-30 QTc 間隔の CYP2C19 遺伝子型別（ホモ EM、IM、PM）の要約統計量：MLD5511S41 試験（5/6）

項目	測定日前日の処方量[a]	CYP2C19 遺伝子型	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
QTcF 間隔 (msec)	10 mg/日	ホモ EM	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
				2週時	63	408.0	18.01	370	405.0	459	
				12週時	31	411.3	19.43	368	413.0	447	
				24週時	23	408.7	22.36	376	406.0	453	
				52週時	22	408.3	20.31	377	406.5	436	
				終了時	27	406.7	18.68	377	403.0	436	
			変化量[b]	2週時	63	4.1	14.76	-31	5.0	42	p=0.031
				12週時	31	4.4	14.23	-20	5.0	29	p=0.121
				24週時	23	4.0	12.02	-26	4.0	22	p=0.098
				52週時	22	2.8	11.88	-14	4.0	31	p=0.366
				終了時	27	1.9	12.14	-26	4.0	31	p=0.424
		IM	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
				2週時	59	412.7	20.70	377	409.0	472	
				12週時	23	410.8	19.99	363	414.0	452	
				24週時	18	408.9	20.76	370	409.5	443	
				52週時	18	408.8	21.04	369	410.0	439	
				終了時	26	409.3	21.74	368	411.0	439	
			変化量[b]	2週時	59	5.2	15.94	-42	6.0	52	p=0.003
				12週時	23	9.0	11.31	-19	10.0	34	p<0.001
				24週時	18	4.8	15.70	-16	2.5	47	p=0.309
				52週時	18	4.7	14.77	-33	8.0	28	p=0.135
				終了時	26	5.0	13.05	-33	8.0	28	p=0.026
		PM	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
				2週時	21	408.2	18.79	379	403.0	459	
				12週時	13	415.2	16.09	396	409.0	452	
				24週時	9	414.2	16.65	394	410.0	452	
				52週時	9	411.8	21.87	392	410.0	449	
				終了時	14	407.0	18.65	392	397.0	449	
			変化量[b]	2週時	21	0.1	12.46	-26	1.0	28	p=0.877
				12週時	13	5.3	6.82	-10	6.0	16	p=0.025
				24週時	9	1.9	12.07	-12	6.0	25	p=1.000
				52週時	9	-1.1	10.68	-14	-4.0	17	p=0.734
				終了時	14	-1.6	8.94	-14	-2.5	17	p=0.442

a：測定日以前の治験薬の最終投与量

b：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-47）

付表 2.7.4.7-30 QTc 間隔の CYP2C19 遺伝子型別（ホモ EM、IM、PM）の要約統計量：MLD5511S41 試験（6/6）

項目	測定日前日の処方量[a]	CYP2C19 遺伝子型	変数	評価時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	開始時からの変化 (Wilcoxon 1標本検定)
QTcF 間隔 (msec)	20 mg/日	ホモ EM	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
				2週時	6	408.7	21.83	387	406.0	444	
				12週時	34	410.6	19.60	368	410.5	446	
				24週時	41	412.0	19.65	357	414.0	450	
				52週時	37	410.6	18.35	367	414.0	447	
				終了時	42	410.6	18.35	367	413.5	447	
			変化量[b]	2週時	6	4.3	13.91	-13	6.0	18	p=0.438
				12週時	34	7.8	16.97	-25	6.5	56	p=0.013
				24週時	41	7.2	16.59	-24	5.0	52	p=0.006
				52週時	37	6.7	14.60	-43	8.0	33	p=0.002
				終了時	42	7.3	14.71	-43	7.5	38	p<0.001
		IM	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
				2週時	9	407.3	14.17	387	404.0	430	
				12週時	36	416.1	20.69	380	415.0	465	
				24週時	40	413.5	19.07	364	414.0	450	
				52週時	34	416.2	19.88	382	415.5	469	
				終了時	42	413.8	19.24	382	411.5	469	
			変化量[b]	2週時	9	11.9	11.21	-6	13.0	29	p=0.020
				12週時	36	7.4	17.14	-26	7.5	43	p=0.013
				24週時	40	7.0	15.04	-25	9.5	36	p=0.007
				52週時	34	7.9	17.73	-33	5.0	68	p=0.015
				終了時	42	6.9	18.15	-33	6.0	68	p=0.017
		PM	測定値	開始時	-	-	-	-	-	-	
				2週時	0	-	-	-	-	-	
				12週時	4	416.3	33.76	371	422.5	449	
				24週時	7	416.0	12.50	399	414.0	433	
				52週時	6	431.2	14.33	417	427.0	449	
				終了時	7	422.6	26.24	371	420.0	449	
			変化量[b]	2週時	0	-	-	-	-	-	p= -
				12週時	4	4.0	23.51	-29	9.5	26	p=0.875
				24週時	7	6.6	9.18	-7	8.0	21	p=0.094
				52週時	6	22.7	11.33	5	22.0	39	p=0.031
				終了時	7	15.3	22.10	-29	20.0	39	p=0.172

a：測定日以前の治験薬の最終投与量

b：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-47）

付表 2.7.4.7-31 QTcF 間隔異常の一覧：MLD5511S31 試験（1/3）

投与群	症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	QTcF間隔									
				開始時	2週時		12週時		終了時				
				測定値(msec)	測定値(msec)	変化量[a](msec)	測定値(msec)	変化量[a](msec)	測定値(msec)	変化量[a](msec)			
				判定[b]	判定[b]	判定[c]	判定[b]	判定[c]	判定[b]	判定[c]			
プラセボ群	4262	31 女性	EM	453 *	442	-11	470 *	17	470 *	17			
プラセボ群	4487	35 女性	EM	397	402	5	429	32 +	429	32 +			
プラセボ群	4524	39 女性	EM	449	433	-16	452 *	3	452 *	3			
プラセボ群	4542	25 男性	PM	432	466 *	34 +	413	-19	413	-19			
プラセボ群	4576	21 女性	EM	452 *	423	-29	436	-16	436	-16			
プラセボ群	4620	20 男性	EM	443	447	4	453 *	10	453 *	10			
MLD-55 10 mg群	4002	34 男性	EM	409	403	-6	439	30	439	30			
MLD-55 10 mg群	4047	26 女性	EM	409	442	33 +	412	3	412	3			
MLD-55 10 mg群	4057	29 女性	EM	428	451 *	23	416	-12	416	-12			
MLD-55 10 mg群	4085	51 女性	EM	399	434	35 +	423	24	423	24			
MLD-55 10 mg群	4151	26 女性	EM	436	451 *	15	427	-9	427	-9			
MLD-55 10 mg群	4183	39 女性	EM	445	458 *	13	458 *	13	458 *	13			
MLD-55 10 mg群	4185	28 女性	PM	417	453 *	36 +	428	11	428	11			
MLD-55 10 mg群	4210	23 女性	EM	430	429	-1	. .	. .	462 *	32 +			
MLD-55 10 mg群	4265	37 女性	EM	401	417	16	433	32 +	433	32 +			
MLD-55 10 mg群	4268	41 女性	PM	396	429	33 +	441	45 +	441	45 +			
MLD-55 10 mg群	4275	26 女性	EM	460 *	465 *	5	469 *	9	469 *	9			
MLD-55 10 mg群	4313	52 女性	EM	439	430	-9	451 *	12	451 *	12			
MLD-55 10 mg群	4314	39 女性	EM	437	441	4	455 *	18	455 *	18			

a：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

b：測定値について以下の記号を併記した

* ：450＜

** ：480＜

***：500＜

c：変化量について以下の記号を併記した

＋ ：30＜

＋＋：60＜

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-48）

付表 2.7.4.7-31 QTcF 間隔異常の一覧：MLD5511S31 試験（2/3）

投与群	症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	QTcF間隔											
				開始時		2週時			12週時			終了時			
				測定値(msec)		測定値(msec)		変化量[a](msec)	測定値(msec)		変化量[a](msec)	測定値(msec)		変化量[a](msec)	
					判定[b]		判定[b]	判定[c]		判定[b]	判定[c]		判定[b]		判定[c]
MLD-55 10 mg 群	4332	24 女性	EM	392		425		33 +	415		23	415		23	
MLD-55 10 mg 群	4385	37 男性	EM	394		426		32 +	386		-8	386		-8	
MLD-55 10 mg 群	4461	18 女性	PM	397		416		19	428		31 +	428		31	+
MLD-55 10 mg 群	4477	24 女性	EM	486	**	488	**	2	.	.	. .	486	**	0	
MLD-55 10 mg 群	4492	35 女性	EM	409		406		-3	452	*	43 +	452	*	43	+
MLD-55 10 mg 群	4505	46 女性	EM	456	*	466	*	10	471	*	15	471	*	15	
MLD-55 10 mg 群	4535	34 女性	EM	456	*	431		-25	445		-11	445		-11	
MLD-55 10 mg 群	4571	37 女性	EM	396		438		42 +	430		34 +	430		34	+
MLD-55 10 mg 群	4618	35 女性	EM	415		450		35 +	448		33 +	448		33	+
MLD-55 20 mg 群	4022	28 女性	EM	453	*	450		-3	437		-16	437		-16	
MLD-55 20 mg 群	4029	33 女性	EM	403		433		30	449		46 +	449		46	+
MLD-55 20 mg 群	4078	22 女性	PM	443		458	*	15	.	.	. .	458	*	15	
MLD-55 20 mg 群	4081	26 女性	EM	413		426		13	447		34 +	447		34	+
MLD-55 20 mg 群	4102	26 男性	EM	431		454	*	23	.	.	. .	429		-2	
MLD-55 20 mg 群	4103	30 女性	PM	402		437		35 +	410		8	410		8	
MLD-55 20 mg 群	4118	26 女性	EM	408		415		7	443		35 +	443		35	+
MLD-55 20 mg 群	4139	46 女性	EM	426		442		16	454	*	28	454	*	28	
MLD-55 20 mg 群	4167	33 男性	PM	402		438		36 +	414		12	414		12	
MLD-55 20 mg 群	4178	20 女性	EM	400		435		35 +	429		29	429		29	

a：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

b：測定値について以下の記号を併記した

* ：450＜

** ：480＜

*** ：500＜

c：変化量について以下の記号を併記した

+ ：30＜

++ ：60＜

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-48）

付表 2.7.4.7-31 QTcF 間隔異常の一覧：MLD5511S31 試験（3/3）

投与群	症例番号	年齢(歳)/性別	CYP2C19遺伝子型	QTcF間隔							
				開始時	2週時		12週時		終了時		
				測定値(msec)	測定値(msec)	変化量[a](msec)	測定値(msec)	変化量[a](msec)	測定値(msec)	変化量[a](msec)	
				判定[b]	判定[b]	判定[c]	判定[b]	判定[c]	判定[b]	判定[c]	
MLD-55 20 mg 群	4193	40 男性	PM	405	443	38 +	401	-4	401	-4	
MLD-55 20 mg 群	4195	46 女性	EM	423	441	18	453 *	30	453 *	30	
MLD-55 20 mg 群	4231	38 男性	PM	401	398	-3	432	31 +	432	31 +	
MLD-55 20 mg 群	4328	31 男性	EM	393	433	40 +	409	16	409	16	
MLD-55 20 mg 群	4389	24 女性	EM	387	426	39 +	414	27	414	27	
MLD-55 20 mg 群	4420	23 女性	EM	394	400	6	426	32 +	426	32 +	
MLD-55 20 mg 群	4486	33 女性	EM	375	398	23	407	32 +	407	32 +	
MLD-55 20 mg 群	4553	27 男性	EM	382	409	27	. .	. .	442	60 +	
MLD-55 20 mg 群	4557	21 女性	EM	422	454 *	32 +	430	8	430	8	
MLD-55 20 mg 群	4562	38 男性	EM	408	426	18	446	38 +	446	38 +	
MLD-55 20 mg 群	4586	34 女性	PM	437	451 *	14	459 *	22	459 *	22	
MLD-55 20 mg 群	4588	36 女性	EM	452 *	456 *	4	458 *	6	458 *	6	

a：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

b：測定値について以下の記号を併記した

* ：450＜

** ：480＜

*** ：500＜

c：変化量について以下の記号を併記した

＋ ：30＜

++ ：60＜

（資料番号 5.3.5.1.1：表 14.3-48）

付表 2.7.4.7-32 QTcF 間隔異常の一覧：MLD5511S41 試験（1/2）

症例番号	年齢(歳)	性別	CYP2C19遺伝子型	QTcF間隔											
				開始時	2週時			12週時		24週時		52週時		終了時	
				測定値(msec)	測定値(msec)	変化量[a](msec)		測定値(msec)	変化量[a](msec)	測定値(msec)	変化量[a](msec)	測定値(msec)	変化量[a](msec)	測定値(msec)	変化量[a](msec)
				判定[b]	判定[b]	判定[c]		判定[b]	判定[c]	判定[b]	判定[c]	判定[b]	判定[c]	判定[b]	判定[c]
5012	27	女性	EM	409	428	19		411	2	442	33 +	418	9	418	9
5019	19	男性	EM	390	399	9		399	9	422	32 +	395	5	395	5
5022	41	女性	EM	420	472 *	52	+	432	12	424	4	438	18	438	18
5026	26	男性	EM	402	393	-9		437	35 +	410	8	395	-7	395	-7
5030	30	女性	EM	415	410	-5		420	5	417	2	447	32 +	447	32 +
5032	58	男性	EM	430	439	9		451 *	21	449	19	454 *	24	454 *	24
5038	31	男性	EM	373	386	13		404	31 +	411	38 +	386	13	386	13
5053	31	女性	EM	445	459 *	14		429	-16	438	-7	436	-9	436	-9
5057	27	女性	EM	405	438	33	+	444	39 +	436	31 +	438	33 +	438	33 +
5060	37	女性	EM	402	426	24		422	20	438	36 +	419	17	419	17
5064	43	女性	EM	434	457 *	23		437	3	435	1	413	-21	413	-21
5082	37	男性	EM	378	401	23		402	24	397	19	410	32 +	410	32 +
5089	25	女性	EM	394	423	29		428	34 +	428	34 +	422	28	422	28
5093	40	女性	EM	444	452 *	8		452 *	8	443	-1	439	-5	439	-5
5105	24	男性	EM	353	395	42	+	409	56 +	405	52 +	367	14	367	14
5106	39	女性	PM	446	459 *	13		452 *	6	452 *	6	449	3	449	3

a：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

b：測定値について以下の記号を併記した

* ：450＜

** ：480＜

*** ：500＜

c：変化量について以下の記号を併記した

+ ：30＜

++ ：60＜

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-42）

付表 2.7.4.7-32 QTcF 間隔異常の一覧：MLD5511S41 試験（2/2）

症例番号	年齢(歳)	性別	CYP2C19遺伝子型	QTcF間隔															
				開始時	2週時			12週時			24週時			52週時			終了時		
				測定値(msec)	測定値(msec)	変化量[a](msec)		測定値(msec)	変化量[a](msec)		測定値(msec)	変化量[a](msec)		測定値(msec)	変化量[a](msec)		測定値(msec)	変化量[a](msec)	
				判定[b]	判定[b]	判定[c]		判定[b]	判定[c]		判定[b]	判定[c]		判定[b]	判定[c]		判定[b]	判定[c]	
5108	21	女性	EM	399	405	6		426	27		411	12		430	31	+	430	31	+
5110	22	女性	EM	392	421	29		412	20		412	20		425	33	+	425	33	+
5118	22	女性	EM	401	443	42	+	. .	. .		. .	. .		. .	. .		439	38	+
5123	33	男性	EM	388	410	22		399	11		403	15		419	31	+	419	31	+
5126	46	女性	EM	398	425	27		416	18		450	52	+	411	13		411	13	
5128	36	女性	PM	395	423	28		411	16		416	21		434	39	+	434	39	+
5131	20	女性	EM	383	413	30		. .	. .		. .	. .		. .	. .		415	32	+
5145	42	女性	EM	422	431	9		465 *	43	+	441	19		451 *	29		451 *	29	
5150	42	女性	EM	384	390	6		397	13		431	47	+	400	16		400	16	
5151	41	女性	EM	449	418	-31		437	-12		453 *	4		436	-13		436	-13	
5161	57	男性	EM	401	430	29		441	40	+	429	28		469 *	68	++	469 *	68	++

a：変化量=評価時期における測定値-開始時における測定値

b：測定値について以下の記号を併記した

* ：450＜

** ：480＜

*** ：500＜

c：変化量について以下の記号を併記した

+ ：30＜

++ ：60＜

（資料番号 5.3.5.2.1：表 14.3-42）

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（1/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
血液およびリンパ系障害	リンパ球減少症	Lymphopenia	3
	リンパ球浸潤	Lymphocytic infiltration	1
	リンパ球増加症	Lymphocytosis	2
	リンパ節炎	Lymphadenitis	1
	リンパ節症	Lymphadenopathy	2
	巨赤芽球性貧血	Anaemia megaloblastic	1
	凝血異常	Coagulopathy	4
	凝固低下状態	Hypocoagulable state	2
	血液障害	Blood disorder	2
	血液濃縮	Haemoconcentration	1
	血小板減少症	Thrombocytopenia	81
	血小板減少性紫斑病	Thrombocytopenic purpura	2
	血小板障害	Platelet disorder	1
	血小板増加症	Thrombocytosis	1
	血小板非減少性紫斑病	Purpura non-thrombocytopenic	1
	後天性血友病	Acquired haemophilia	1
	好酸球増加・筋痛症候群	Eosinophilia myalgia syndrome	1
	好酸球増加症	Eosinophilia	7
	好中球減少症	Neutropenia	30
	好中球増加症	Neutrophilia	1
	高γグロブリン血症	Hypergammaglobulinaemia	1
	骨髄機能不全	Bone marrow failure	7
	骨髄障害	Bone marrow disorder	2
	再生不良性貧血	Aplastic anaemia	4
	自己免疫性血小板減少症	Autoimmune thrombocytopenia	1
	周期性好中球減少症	Cyclic neutropenia	1
	出血性障害	Haemorrhagic disorder	2
	出血性素因	Haemorrhagic diathesis	1
	出血性貧血	Haemorrhagic anaemia	5
	小球性貧血	Microcytic anaemia	1
	新生児貧血	Anaemia neonatal	3
	正色素性正球性貧血	Normochromic normocytic anaemia	2
	赤血球増加症	Polycythaemia	1
	大赤血球症	Macrocytosis	1
	低色素性貧血	Hypochromic anaemia	2
	鉄欠乏性貧血	Iron deficiency anaemia	7
	特発性血腫	Spontaneous haematoma	3
	特発性血小板減少性紫斑病	Idiopathic thrombocytopenic purpura	6
	内出血発生の増加傾向	Increased tendency to bruise	7
	二血球減少症	Bicytopenia	2
	播種性血管内凝固	Disseminated intravascular coagulation	2

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された
因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（2/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
血液およびリンパ系障害	白血球減少症	Leukopenia	31
	白血球増加症	Leukocytosis	6
	発熱性好中球減少症	Febrile neutropenia	1
	汎血球減少症	Pancytopenia	11
	貧血	Anaemia	57
	無顆粒球症	Agranulocytosis	13
	溶血性貧血	Haemolytic anaemia	3
	棘細胞性貧血	Spur cell anaemia	2
	脾腫	Splenomegaly	1
	脾臓出血	Splenic haemorrhage	1
	貪食細胞性組織球症	Histiocytosis haematophagic	1
心臓障害	ＱＴ延長症候群	Long QT syndrome	9
	アダムス・ストークス症候群	Adams-Stokes syndrome	1
	うっ血性心不全	Cardiac failure congestive	13
	ストレス心筋症	Stress cardiomyopathy	1
	チアノーゼ	Cyanosis	8
	トルサード　ド　ポアント	Torsade de pointes	36
	右脚ブロック	Bundle branch block right	10
	右室機能不全	Right ventricular dysfunction	1
	右室肥大	Right ventricular hypertrophy	1
	右房拡張	Right atrial dilatation	1
	拡張機能障害	Diastolic dysfunction	1
	冠動脈狭窄	Coronary artery stenosis	1
	冠動脈血栓症	Coronary artery thrombosis	1
	冠動脈硬化症	Arteriosclerosis coronary artery	3
	冠動脈疾患	Coronary artery disease	6
	冠動脈閉塞	Coronary artery occlusion	2
	完全房室ブロック	Atrioventricular block complete	7
	期外収縮	Extrasystoles	10
	脚ブロック	Bundle branch block	1
	急性冠動脈症候群	Acute coronary syndrome	2
	急性心筋梗塞	Acute myocardial infarction	3
	狭心症	Angina pectoris	7
	結節性調律	Nodal rhythm	4
	固有心室調律	Rhythm idioventricular	1
	好酸球性心筋炎	Eosinophilic myocarditis	1
	左脚ブロック	Bundle branch block left	3
	左室過剰収縮	Hyperdynamic left ventricle	1
	左室機能不全	Left ventricular dysfunction	2
	左室不全	Left ventricular failure	2
	左房拡張	Left atrial dilatation	1

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された
因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（3/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
心臓障害	三尖弁閉鎖不全症	Tricuspid valve incompetence	3
	徐脈	Bradycardia	93
	徐脈性不整脈	Bradyarrhythmia	1
	上室性期外収縮	Supraventricular extrasystoles	9
	上室性頻脈	Supraventricular tachycardia	13
	上室性不整脈	Arrhythmia supraventricular	1
	心タンポナーデ	Cardiac tamponade	1
	心拡大	Cardiomegaly	8
	心筋炎	Myocarditis	1
	心筋虚血	Myocardial ischaemia	5
	心筋梗塞	Myocardial infarction	34
	心筋心膜炎	Myopericarditis	1
	心筋線維症	Myocardial fibrosis	1
	心血管不全	Cardiovascular insufficiency	1
	心原性ショック	Cardiogenic shock	7
	心室拡張	Dilatation ventricular	3
	心室機能不全	Ventricular dysfunction	2
	心室細動	Ventricular fibrillation	12
	心室性期外収縮	Ventricular extrasystoles	24
	心室性頻脈	Ventricular tachycardia	23
	心室性不整脈	Ventricular arrhythmia	2
	心室肥大	Ventricular hypertrophy	1
	心障害	Cardiac disorder	8
	心粗動	Cardiac flutter	3
	心臓弁膜疾患	Cardiac valve disease	1
	心臓瘤	Cardiac aneurysm	2
	心停止	Cardiac arrest	44
	心毒性	Cardiotoxicity	1
	心嚢液貯留	Pericardial effusion	2
	心肺停止	Cardio-respiratory arrest	32
	心肥大	Cardiac hypertrophy	1
	心不快感	Cardiac discomfort	1
	心不全	Cardiac failure	16
	心房細動	Atrial fibrillation	44
	心房粗動	Atrial flutter	2
	心房頻脈	Atrial tachycardia	1
	心膜炎	Pericarditis	3
	新生児徐脈	Bradycardia neonatal	2
	新生児心不全	Neonatal cardiac failure	2
	僧帽弁逸脱	Mitral valve prolapse	3
	僧帽弁狭窄症	Mitral valve stenosis	1

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された
因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（4/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
心臓障害	僧帽弁閉鎖不全症	Mitral valve incompetence	8
	胎児一過性徐脈	Foetal heart rate deceleration	1
	胎児心拍障害	Foetal heart rate disorder	1
	大動脈弁逸脱	Aortic valve prolapse	1
	大動脈弁疾患	Aortic valve disease	4
	大動脈弁閉鎖不全症	Aortic valve incompetence	7
	第一度房室ブロック	Atrioventricular block first degree	6
	第二度房室ブロック	Atrioventricular block second degree	6
	伝導障害	Conduction disorder	4
	動悸	Palpitations	68
	洞性徐脈	Sinus bradycardia	16
	洞性頻脈	Sinus tachycardia	11
	洞性不整脈	Sinus arrhythmia	1
	洞停止	Sinus arrest	3
	洞不全症候群	Sick sinus syndrome	1
	二束ブロック	Bifascicular block	1
	肺動脈弁狭窄	Pulmonary valve stenosis	4
	頻脈	Tachycardia	154
	頻脈性不整脈	Tachyarrhythmia	1
	不安定狭心症	Angina unstable	5
	不整脈	Arrhythmia	25
	房室ブロック	Atrioventricular block	5
	房室解離	Atrioventricular dissociation	1
	無脈性電気活動	Pulseless electrical activity	1
先天性、家族性および遺伝性障害	１８トリソミー	Trisomy 18	2
	２１トリソミー	Trisomy 21	6
	８トリソミー	Trisomy 8	1
	アーノルド・キアリ奇形	Arnold-Chiari malformation	7
	あざ	Birth mark	1
	エプスタイン奇形	Ebstein's anomaly	1
	クリッペル・ファイル症候群	Klippel-Feil syndrome	1
	トゥレット病	Tourette's disorder	1
	ファロー四徴	Fallot's tetralogy	21
	ファンコニー症候群	Fanconi syndrome	1
	プラダーウィリ症候群	Prader-Willi syndrome	1
	ポッター症候群	Potter's syndrome	1
	ポルフィリン症	Porphyria	1
	マルチプルカルボキシラーゼ欠損	Multiple carboxylase deficiency	1
	異形症	Dysmorphism	3
	異所性腎	Ectopic kidney	2

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された
因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（5/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
先天性、家族性および遺伝性障害	陰嚢水瘤	Hydrocele	1
	右胸心	Dextrocardia	1
	右心低形成症候群	Hypoplastic right heart syndrome	2
	右大動脈弓	Right aortic arch	1
	火炎状母斑	Naevus flammeus	1
	鎌状赤血球貧血	Sickle cell anaemia	1
	眼耳介脊椎異形成	Oculoauriculovertebral dysplasia	1
	巨頭症	Macrocephaly	1
	血管形成異常	Vascular anomaly	1
	後鼻孔閉鎖	Choanal atresia	1
	口蓋裂	Cleft palate	12
	口唇口蓋裂	Cleft lip and palate	2
	口唇裂	Cleft lip	7
	喉頭軟化症	Laryngomalacia	1
	合指症	Syndactyly	1
	骨格異形成	Skeletal dysplasia	1
	骨盤腎	Pelvic kidney	1
	左心低形成症候群	Hypoplastic left heart syndrome	12
	鎖肛	Anal atresia	2
	細胞遺伝学的異常	Cytogenetic abnormality	2
	子孫における先天異常	Congenital anomaly in offspring	1
	肢欠損	Limb reduction defect	6
	耳奇形	Ear malformation	1
	十二指腸閉鎖	Duodenal atresia	1
	小眼球症	Microphthalmos	1
	小頭症	Microcephaly	4
	小脳症	Microencephaly	1
	食道閉鎖	Oesophageal atresia	1
	心室中隔欠損症	Ventricular septal defect	50
	心室低形成	Ventricular hypoplasia	1
	心多重欠損	Multiple cardiac defects	3
	心房中隔欠損症	Atrial septal defect	51
	神経管欠損	Neural tube defect	2
	腎形成不全	Renal dysplasia	1
	腎無形成	Renal aplasia	3
	脊髄空洞症	Syringomyelia	1
	脊椎奇形	Spine malformation	3
	先天異常	Congenital anomaly	52
	先天性異所性膀胱	Congenital ectopic bladder	1
	先天性横隔膜ヘルニア	Congenital diaphragmatic hernia	2
	先天性冠動脈奇形	Congenital coronary artery malformation	1

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された
因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（6/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
先天性、家族性および遺伝性障害	先天性筋骨格異常	Congenital musculoskeletal anomaly	1
	先天性血管腫	Haemangioma congenital	1
	先天性三尖弁閉鎖症	Congenital tricuspid valve atresia	3
	先天性手奇形	Congenital hand malformation	1
	先天性心血管異常	Congenital cardiovascular anomaly	2
	先天性心臓疾患	Heart disease congenital	11
	先天性心臓弁障害	Congenital heart valve disorder	3
	先天性腎盂腎杯拡張症	Congenital pyelocaliectasis	2
	先天性水頭症	Congenital hydrocephalus	5
	先天性脊髄異常	Congenital spinal cord anomaly	1
	先天性舌小帯短縮症	Ankyloglossia congenital	1
	先天性大動脈異常	Congenital aortic anomaly	3
	先天性大動脈拡張	Congenital aortic dilatation	2
	先天性大動脈狭窄	Congenital aortic stenosis	1
	先天性大動脈弁閉鎖不全	Congenital aortic valve incompetence	2
	先天性中枢神経系異常	Congenital central nervous system anomaly	2
	先天性頭蓋円蓋部欠損	Congenital absence of cranial vault	1
	先天性嚢胞性腎疾患	Congenital cystic kidney disease	1
	先天性肺高血圧症	Congenital pulmonary hypertension	1
	先天性肺動脈狭窄症	Pulmonary artery stenosis congenital	10
	先天性肺動脈弁狭窄症	Pulmonary valve stenosis congenital	1
	先天性肺動脈弁閉鎖	Congenital pulmonary valve atresia	5
	先天性泌尿生殖器異常	Congenital genitourinary abnormality	1
	先天性脈絡叢嚢胞	Congenital choroid plexus cyst	1
	先天性毛巣嚢胞	Pilonidal cyst congenital	1
	先天性膀胱異常	Congenital bladder anomaly	2
	先天性膀胱尿管逆流	Congenital vesicoureteric reflux	1
	先天性臍ヘルニア	Congenital umbilical hernia	1
	潜在性二分脊椎	Spina bifida occulta	2
	僧帽弁形成不全	Mitral valve hypoplasia	1
	総動脈幹遺残	Truncus arteriosus persistent	1
	多発性先天異常	Multiple congenital abnormalities	7
	胎児奇形	Foetal malformation	2
	胎児循環遺残	Persistent foetal circulation	2
	大血管転位	Transposition of the great vessels	16
	大動脈縮窄	Coarctation of the aorta	10
	大動脈二尖弁	Bicuspid aortic valve	5
	大動脈弁閉鎖	Aortic valve atresia	1
	単一臍動脈	Single umbilical artery	1
	停留精巣	Cryptorchism	1
	頭蓋骨癒合症	Craniosynostosis	20

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された
因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（7/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
先天性、家族性および遺伝性障害	動静脈奇形	Arteriovenous malformation	2
	動脈管開存症	Patent ductus arteriosus	23
	内臓逆位症	Heterotaxia	1
	二分脊椎	Spina bifida	15
	尿道下裂	Hypospadias	4
	尿道上裂	Epispadias	1
	尿道弁	Urethral valves	1
	脳奇形	Brain malformation	1
	脳性麻痺	Cerebral palsy	2
	脳瘤	Encephalocele	1
	肺奇形	Pulmonary malformation	2
	肺静脈還流異常	Anomalous pulmonary venous connection	3
	肺動脈閉鎖	Pulmonary artery atresia	2
	発育性股関節形成不全	Developmental hip dysplasia	2
	肥大型心筋症	Hypertrophic cardiomyopathy	1
	表皮融解	Epidermolysis	3
	腹壁破裂	Gastroschisis	1
	包茎	Phimosis	1
	房室中隔欠損	Atrioventricular septal defect	6
	無脳症	Anencephaly	3
	無脾	Asplenia	1
	幽門狭窄	Pyloric stenosis	2
	融合腎	Renal fusion anomaly	1
	両大血管右室起始症	Double outlet right ventricle	6
	弯足	Talipes	31
	腓骨部筋萎縮症	Peroneal muscular atrophy	1
	臍帯ヘルニア	Exomphalos	4
耳および迷路障害	回転性めまい	Vertigo	68
	耳介軟骨膜炎	Auricular perichondritis	1
	耳痛	Ear pain	2
	耳閉	Ear congestion	1
	耳鳴	Tinnitus	39
	乗物酔い	Motion sickness	1
	中耳滲出液	Middle ear effusion	1
	聴覚過敏	Hyperacusis	5
	聴覚障害	Hearing impaired	1
	聴力低下	Hypoacusis	5
	頭位性回転性めまい	Vertigo positional	1
	突発難聴	Sudden hearing loss	1
	内耳障害	Inner ear disorder	1
	難聴	Deafness	8

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された
因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（8/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
耳および迷路障害	片耳難聴	Deafness unilateral	4
内分泌障害	クッシング様	Cushingoid	1
	バセドウ病	Basedow's disease	1
	下垂体肥大	Pituitary enlargement	1
	抗利尿ホルモン不適合分泌	Inappropriate antidiuretic hormone secretion	96
	甲状腺炎	Thyroiditis	1
	甲状腺機能低下症	Hypothyroidism	11
	甲状腺機能亢進症	Hyperthyroidism	3
	甲状腺腫	Goitre	1
	甲状腺障害	Thyroid disorder	1
	高プロラクチン血症	Hyperprolactinaemia	12
	自己免疫性甲状腺炎	Autoimmune thyroiditis	1
	続発性甲状腺機能低下症	Secondary hypothyroidism	1
	尿崩症	Diabetes insipidus	3
	副甲状腺機能低下症	Hypoparathyroidism	1
	副甲状腺機能亢進症	Hyperparathyroidism	1
	副腎機能不全	Adrenal insufficiency	1
	副腎障害	Adrenal disorder	1
眼障害	トロサ・ハント症候群	Tolosa-Hunt syndrome	1
	ブドウ膜炎	Uveitis	2
	暗点	Scotoma	2
	一過性黒内障	Amaurosis fugax	1
	一過性失明	Blindness transient	1
	遠視	Hypermetropia	1
	黄斑線維症	Macular fibrosis	1
	黄斑変性	Macular degeneration	4
	開放隅角緑内障	Open angle glaucoma	2
	角膜炎	Keratitis	3
	角膜混濁	Corneal opacity	2
	角膜浮腫	Corneal oedema	2
	眼の異常感	Abnormal sensation in eye	1
	眼の炎症	Eye inflammation	1
	眼の障害	Eye disorder	3
	眼運動障害	Eye movement disorder	8
	眼乾燥	Dry eye	5
	眼球回転発作	Oculogyric crisis	6
	眼球乾燥症	Xerophthalmia	1
	眼球浮腫	Eye oedema	1
	眼筋麻痺	Ophthalmoplegia	1
	眼血管障害	Ocular vascular disorder	1
	眼刺激	Eye irritation	2

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された
因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（9/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
眼障害	眼充血	Ocular hyperaemia	4
	眼出血	Eye haemorrhage	8
	眼精疲労	Asthenopia	3
	眼痛	Eye pain	7
	眼部腫脹	Eye swelling	5
	眼瞼炎	Blepharitis	1
	眼瞼機能障害	Eyelid function disorder	1
	眼瞼障害	Eyelid disorder	1
	眼瞼浮腫	Eyelid oedema	7
	眼瞼痙攣	Blepharospasm	3
	虚血性視神経症	Optic ischaemic neuropathy	2
	近視	Myopia	1
	結膜炎	Conjunctivitis	3
	結膜出血	Conjunctival haemorrhage	1
	固定瞳孔	Pupil fixed	4
	後天性色盲	Colour blindness acquired	2
	光視症	Photopsia	1
	光輪視	Halo vision	1
	高眼圧症	Ocular hypertension	5
	黒内障	Amaurosis	1
	散瞳	Mydriasis	42
	視神経症	Optic neuropathy	3
	視神経障害	Optic nerve disorder	2
	視神経乳頭浮腫	Papilloedema	5
	視力障害	Visual impairment	31
	視力低下	Visual acuity reduced	10
	失明	Blindness	9
	弱視	Amblyopia	2
	縮瞳	Miosis	4
	瞬目過多	Excessive eye blinking	2
	硝子体出血	Vitreous haemorrhage	1
	硝子体障害	Vitreous disorder	1
	硝子体剥離	Vitreous detachment	2
	硝子体浮遊物	Vitreous floaters	2
	閃輝暗点	Scintillating scotoma	1
	前房狭隅角	Narrow anterior chamber angle	4
	注視麻痺	Gaze palsy	1
	調節障害	Accommodation disorder	5
	瞳孔不同	Pupils unequal	2
	嚢胞様黄斑浮腫	Cystoid macular oedema	1
	白内障	Cataract	14

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された
因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（10/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
眼障害	複視	Diplopia	22
	閉塞隅角緑内障	Angle closure glaucoma	22
	片側失明	Blindness unilateral	1
	脈絡膜滲出	Choroidal effusion	1
	脈絡網膜障害	Chorioretinal disorder	2
	霧視	Vision blurred	42
	毛様充血	Ciliary hyperaemia	1
	網膜血管障害	Retinal vascular disorder	1
	網膜出血	Retinal haemorrhage	3
	網膜障害	Retinal disorder	2
	網膜静脈血栓症	Retinal vein thrombosis	2
	網膜静脈閉塞	Retinal vein occlusion	2
	網膜剥離	Retinal detachment	2
	網膜裂孔	Retinal tear	1
	網脈絡膜症	Chorioretinopathy	1
	夜盲	Night blindness	3
	両眼球運動障害	Binocular eye movement disorder	1
	緑内障	Glaucoma	16
	涙液変色	Tear discolouration	1
	老視	Presbyopia	1
	羞明	Photophobia	10
胃腸障害	イレウス	Ileus	1
	エナメル質異常	Enamel anomaly	1
	クローン病	Crohn's disease	6
	セリアック病	Coeliac disease	1
	バレット食道	Barrett's oesophagus	1
	びらん性胃炎	Gastritis erosive	1
	びらん性食道炎	Erosive oesophagitis	1
	マロリー・ワイス症候群	Mallory-Weiss syndrome	1
	メレナ	Melaena	17
	レッチング	Retching	3
	亜イレウス	Subileus	2
	悪心	Nausea	330
	胃ポリープ	Gastric polyps	1
	胃炎	Gastritis	9
	胃拡張	Gastric dilatation	1
	胃十二指腸潰瘍	Gastroduodenal ulcer	2
	胃出血	Gastric haemorrhage	4
	胃障害	Gastric disorder	1
	胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	11
	胃腸の炎症	Gastrointestinal inflammation	1

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された
因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（11/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
胃腸障害	胃腸音異常	Gastrointestinal sounds abnormal	4
	胃腸出血	Gastrointestinal haemorrhage	51
	胃腸障害	Gastrointestinal disorder	9
	胃潰瘍	Gastric ulcer	8
	胃排出不全	Impaired gastric emptying	1
	炎症性腸疾患	Inflammatory bowel disease	1
	横隔膜ヘルニア	Diaphragmatic hernia	2
	下部消化管出血	Lower gastrointestinal haemorrhage	4
	下腹部痛	Abdominal pain lower	5
	下痢	Diarrhoea	142
	過敏性腸症候群	Irritable bowel syndrome	1
	壊死性大腸炎	Necrotising colitis	2
	急性腹症	Acute abdomen	1
	急性膵炎	Pancreatitis acute	21
	巨大結腸	Megacolon	1
	虚血性大腸炎	Colitis ischaemic	1
	憩室	Diverticulum	2
	血性下痢	Diarrhoea haemorrhagic	9
	血便排泄	Haematochezia	17
	顕微鏡的大腸炎	Colitis microscopic	1
	鼓腸	Flatulence	9
	後腹膜血腫	Retroperitoneal haematoma	1
	口の感覚鈍麻	Hypoaesthesia oral	3
	口の錯感覚	Paraesthesia oral	1
	口腔障害	Oral disorder	1
	口腔内出血	Mouth haemorrhage	4
	口腔内潰瘍形成	Mouth ulceration	3
	口腔粘膜水疱形成	Oral mucosal blistering	2
	口腔浮腫	Oedema mouth	3
	口唇炎	Cheilitis	1
	口唇腫脹	Lip swelling	4
	口唇浮腫	Lip oedema	4
	口唇変色	Lip discolouration	1
	口内炎	Stomatitis	3
	口内乾燥	Dry mouth	43
	硬便	Faeces hard	1
	歯の障害	Tooth disorder	1
	歯の知覚過敏	Sensitivity of teeth	1
	歯周病	Periodontal disease	1
	歯肉出血	Gingival bleeding	7
	歯肉障害	Gingival disorder	3

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された
因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（12/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
胃腸障害	歯肉水疱	Gingival blister	1
	歯肉痛	Gingival pain	1
	痔核	Haemorrhoids	3
	十二指腸炎	Duodenitis	1
	十二指腸潰瘍	Duodenal ulcer	7
	出血性胃炎	Gastritis haemorrhagic	1
	出血性胃腸潰瘍	Gastrointestinal ulcer haemorrhage	1
	出血性胃潰瘍	Gastric ulcer haemorrhage	4
	出血性十二指腸潰瘍	Duodenal ulcer haemorrhage	2
	出血性小腸潰瘍	Small intestinal ulcer haemorrhage	1
	出血性腸炎	Enterocolitis haemorrhagic	1
	出血性腸憩室炎	Diverticulitis intestinal haemorrhagic	1
	小腸炎	Enteritis	2
	消化管運動障害	Gastrointestinal motility disorder	2
	消化管壊死	Gastrointestinal necrosis	1
	消化性潰瘍	Peptic ulcer	1
	消化不良	Dyspepsia	13
	上部消化管出血	Upper gastrointestinal haemorrhage	5
	上腹部痛	Abdominal pain upper	48
	食中毒	Food poisoning	1
	食道アカラシア	Oesophageal achalasia	1
	食道異形成	Oesophageal dysplasia	1
	食道炎	Oesophagitis	3
	食道狭窄	Oesophageal stenosis	1
	食道潰瘍	Oesophageal ulcer	1
	心窩部不快感	Epigastric discomfort	2
	新生児下痢	Diarrhoea neonatal	1
	新生児壊死性腸炎	Necrotising enterocolitis neonatal	2
	脆弱歯	Teeth brittle	1
	舌炎	Glossitis	1
	舌腫脹	Swollen tongue	15
	舌障害	Tongue disorder	4
	舌苔	Tongue coated	1
	舌痛	Glossodynia	3
	舌浮腫	Tongue oedema	2
	舌変色	Tongue discolouration	1
	舌痙攣	Tongue spasm	1
	穿孔性胃潰瘍	Gastric ulcer perforation	1
	唾液変性	Saliva altered	1
	大腸炎	Colitis	4
	大腸出血	Large intestinal haemorrhage	4

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された
因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（13/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
胃腸障害	大腸穿孔	Large intestine perforation	1
	弛緩歯	Loose tooth	1
	虫垂障害	Appendix disorder	1
	腸管虚血	Intestinal ischaemia	3
	腸管穿孔	Intestinal perforation	1
	腸間膜血栓症	Thrombosis mesenteric vessel	1
	腸憩室	Diverticulum intestinal	2
	腸出血	Intestinal haemorrhage	3
	腸潰瘍	Intestinal ulcer	2
	腸閉塞	Intestinal obstruction	2
	直腸炎	Proctitis	1
	直腸結腸炎	Proctocolitis	1
	直腸出血	Rectal haemorrhage	42
	直腸分泌物	Rectal discharge	1
	潰瘍性歯肉炎	Gingivitis ulcerative	1
	潰瘍性大腸炎	Colitis ulcerative	7
	吐き戻し	Regurgitation	2
	吐血	Haematemesis	22
	乳児仙痛	Infantile colic	1
	排便回数減少	Infrequent bowel movements	1
	排便回数増加	Frequent bowel movements	1
	白色便	Faeces pale	1
	浮腫性膵炎	Oedematous pancreatitis	1
	腹腔内出血	Intra-abdominal haemorrhage	1
	腹水	Ascites	2
	腹痛	Abdominal pain	70
	腹部硬直	Abdominal rigidity	1
	腹部不快感	Abdominal discomfort	23
	腹部膨満	Abdominal distension	10
	腹壁血腫	Abdominal wall haematoma	1
	腹膜出血	Peritoneal haemorrhage	2
	糞塊	Faecaloma	3
	変色便	Faeces discoloured	2
	便意切迫	Defaecation urgency	1
	便失禁	Faecal incontinence	10
	便秘	Constipation	29
	頬舌症候群	Buccoglossal syndrome	1
	慢性膵炎	Pancreatitis chronic	1
	流涎過多	Salivary hypersecretion	12
	裂孔ヘルニア	Hiatus hernia	1
	嘔吐	Vomiting	235

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された
因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（14/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
胃腸障害	嚥下障害	Dysphagia	19
	嚥下痛	Odynophagia	2
	嚥下不能	Aphagia	1
	肛門出血	Anal haemorrhage	3
	肛門直腸障害	Anorectal disorder	2
	肛門直腸不快感	Anorectal discomfort	1
	膵炎	Pancreatitis	30
	膵機能不全	Pancreatic insufficiency	1
	膵臓障害	Pancreatic disorder	1
	膵嚢胞	Pancreatic cyst	1
	臍ヘルニア	Umbilical hernia	2
	鼠径ヘルニア	Inguinal hernia	3
一般・全身障害および投与部位の状態	アルコール相互作用	Alcohol interaction	13
	インフルエンザ様疾患	Influenza like illness	8
	びくびく感	Feeling jittery	8
	ヘルニア	Hernia	1
	リバウンド効果	Rebound effect	2
	悪寒	Chills	11
	悪性高熱	Hyperthermia malignant	1
	易刺激性	Irritability	81
	異常感	Feeling abnormal	76
	異常高熱	Hyperpyrexia	1
	異物感	Sensation of foreign body	1
	医薬品副作用	Adverse drug reaction	4
	医療機器機能不良	Device malfunction	1
	炎症	Inflammation	8
	仮死	Apparent death	2
	仮性嚢胞	Pseudocyst	1
	壊死	Necrosis	1
	活動状態低下	Performance status decreased	1
	活力増進	Energy increased	2
	顔面痛	Facial pain	2
	顔面浮腫	Face oedema	10
	泣き	Crying	39
	巨大児	Macrosomia	1
	胸痛	Chest pain	62
	胸部不快感	Chest discomfort	20
	局所腫脹	Local swelling	9
	苦悶感	Sense of oppression	3
	空腹	Hunger	1
	倦怠感	Malaise	139

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された
因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（15/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
一般・全身障害および投与部位の状態	限局性浮腫	Localised oedema	2
	口渇	Thirst	6
	口腔内泡沫	Foaming at mouth	1
	高熱	Hyperthermia	12
	死亡	Death	41
	治癒不良	Impaired healing	1
	治療効果なし	No therapeutic response	1
	治療効果減弱	Therapeutic response decreased	1
	疾患進行	Disease progression	1
	腫脹	Swelling	9
	重力性浮腫	Gravitational oedema	1
	小結節	Nodule	1
	状態悪化	Condition aggravated	50
	錠剤の物理的問題	Tablet physical issue	1
	心臓死	Cardiac death	2
	新生児死亡	Death neonatal	2
	新生児多臓器不全	Neonatal multi-organ failure	1
	新生児薬物離脱症候群	Drug withdrawal syndrome neonatal	15
	生気のない目	Glassy eyes	1
	製品代替の問題	Product substitution issue	3
	製品品質の問題	Product quality issue	1
	穿刺部位出血	Puncture site haemorrhage	1
	全身健康状態低下	General physical health deterioration	27
	全身性浮腫	Generalised oedema	6
	増強的薬物相互作用	Potentiating drug interaction	9
	臓器不全	Organ failure	2
	多臓器不全	Multi-organ failure	9
	体温調節障害	Temperature regulation disorder	1
	体温変動感	Feeling of body temperature change	2
	注射部位紅斑	Injection site erythema	1
	低体温	Hypothermia	9
	突然死	Sudden death	16
	乳児突然死症候群	Sudden infant death syndrome	2
	熱感	Feeling hot	11
	粘膜の炎症	Mucosal inflammation	1
	粘膜疹	Enanthema	2
	嚢胞	Cyst	1
	脳死	Brain death	4
	発育遅延	Developmental delay	6
	発熱	Pyrexia	71
	疲労	Fatigue	161

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（16/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
一般・全身障害および投与部位の状態	非心臓性胸痛	Non-cardiac chest pain	4
	評価不能の事象	Unevaluable event	12
	不快感	Discomfort	3
	不活発	Sluggishness	1
	浮腫	Oedema	26
	歩行障害	Gait disturbance	45
	歩行不能	Abasia	3
	末梢性浮腫	Oedema peripheral	32
	無力症	Asthenia	108
	薬効欠如	Drug ineffective	97
	薬効増加	Drug effect increased	1
	薬効低下	Drug effect decreased	5
	薬効不十分	Drug effect incomplete	2
	薬剤逆説反応	Paradoxical drug reaction	2
	薬剤離脱症候群	Drug withdrawal syndrome	45
	薬物相互作用	Drug interaction	336
	薬物特異体質反応	Idiosyncratic drug reaction	1
	薬物不耐性	Drug intolerance	6
	有害事象	Adverse event	1
	有害事象なし	No adverse event	8
	予想外の治療反応	Therapeutic response unexpected	2
	抑制的薬物相互作用	Inhibitory drug interaction	1
	冷感	Feeling cold	10
	疼痛	Pain	29
	酩酊感	Feeling drunk	6
肝胆道系障害	アルコール性肝疾患	Alcoholic liver disease	2
	オッディ括約筋機能不全	Sphincter of Oddi dysfunction	1
	黄疸	Jaundice	31
	肝炎	Hepatitis	62
	肝壊死	Hepatic necrosis	1
	肝機能異常	Hepatic function abnormal	4
	肝硬変	Hepatic cirrhosis	3
	肝細胞損傷	Hepatocellular injury	31
	肝腫大	Hepatomegaly	4
	肝障害	Liver disorder	4
	肝線維症	Hepatic fibrosis	1
	肝臓痛	Hepatic pain	1
	肝損傷	Liver injury	2
	肝毒性	Hepatotoxicity	2
	肝病変	Hepatic lesion	1
	肝不全	Hepatic failure	13

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（17/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
肝胆道系障害	急性肝炎	Hepatitis acute	11
	急性肝不全	Acute hepatic failure	2
	急性胆嚢炎	Cholecystitis acute	3
	劇症肝炎	Hepatitis fulminant	4
	硬化性胆管炎	Cholangitis sclerosing	1
	高トランスアミナーゼ血症	Hypertransaminasaemia	1
	高ビリルビン血症	Hyperbilirubinaemia	2
	混合型肝損傷	Mixed liver injury	2
	脂肪肝	Hepatic steatosis	7
	自己免疫性肝炎	Autoimmune hepatitis	1
	新生児高ビリルビン血症	Hyperbilirubinaemia neonatal	1
	胆管炎	Cholangitis	1
	胆管壊死	Bile duct necrosis	1
	胆管拡張	Biliary dilatation	1
	胆管結石	Bile duct stone	1
	胆管閉塞	Bile duct obstruction	1
	胆汁うっ滞	Cholestasis	13
	胆汁うっ滞性黄疸	Jaundice cholestatic	2
	胆汁うっ滞性肝炎	Hepatitis cholestatic	11
	胆汁うっ滞性肝損傷	Cholestatic liver injury	1
	胆石症	Cholelithiasis	10
	胆嚢ポリープ	Gallbladder polyp	1
	胆嚢炎	Cholecystitis	3
	胆嚢障害	Gallbladder disorder	2
	中毒性肝炎	Hepatitis toxic	6
	肉芽腫性肝疾患	Granulomatous liver disease	1
	非アルコール性脂肪性肝炎	Non-alcoholic steatohepatitis	1
	門脈血栓症	Portal vein thrombosis	1
	薬物性肝障害	Drug-induced liver injury	22
免疫系障害	１型過敏症	Type I hypersensitivity	1
	２型過敏症	Type II hypersensitivity	1
	アナフィラキシーショック	Anaphylactic shock	5
	アナフィラキシー反応	Anaphylactic reaction	13
	過敏症	Hypersensitivity	51
	食物アレルギー	Food allergy	1
	免疫抑制	Immunosuppression	1
	薬物過敏症	Drug hypersensitivity	6
感染症および寄生虫症	Ｂ型肝炎	Hepatitis B	1
	ＲＳウイルス感染	Respiratory syncytial virus infection	1
	インフルエンザ	Influenza	3
	ウイルス感染	Viral infection	5

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（18/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
感染症および寄生虫症	ウイルス性胃炎	Gastritis viral	2
	ウイルス性心筋炎	Viral myocarditis	1
	ウイルス性髄膜炎	Meningitis viral	2
	ウイルス性脳炎	Encephalitis viral	1
	カンジダ感染	Candida infection	2
	カンジダ尿	Candiduria	1
	カンピロバクター感染	Campylobacter infection	1
	クロストリジウム・ディフィシレ感染	Clostridium difficile infection	3
	クロストリジウム性大腸炎	Clostridium colitis	1
	ステノトロフォモナス感染	Stenotrophomonas infection	1
	せつ	Furuncle	2
	セラチア感染	Serratia infection	1
	トキソプラズマ症	Toxoplasmosis	1
	ブドウ球菌感染	Staphylococcal infection	3
	ブドウ球菌性菌血症	Staphylococcal bacteraemia	1
	ブドウ球菌性敗血症	Staphylococcal sepsis	1
	ブドウ球菌性肺炎	Pneumonia staphylococcal	1
	ヘモフィルス性肺炎	Pneumonia haemophilus	1
	ヘリコバクター性胃炎	Helicobacter gastritis	2
	ライム病	Lyme disease	1
	リンパ管炎	Lymphangitis	1
	レンサ球菌性咽頭炎	Pharyngitis streptococcal	1
	レンサ球菌性蜂巣炎	Cellulitis streptococcal	1
	異型肺炎	Atypical pneumonia	1
	胃腸炎	Gastroenteritis	3
	咽頭炎	Pharyngitis	3
	陰部ヘルペス	Genital herpes	1
	壊疽	Gangrene	1
	外耳炎	Otitis externa	1
	感染	Infection	5
	感染性クループ	Croup infectious	1
	感染性下痢	Diarrhoea infectious	1
	感染性胸水	Infectious pleural effusion	1
	感染性小腸結腸炎	Enterocolitis infectious	1
	感染性皮膚潰瘍	Infected skin ulcer	1
	気管支炎	Bronchitis	14
	気管支肺炎	Bronchopneumonia	1
	気道感染	Respiratory tract infection	4
	急性腎盂腎炎	Pyelonephritis acute	1
	急性副鼻腔炎	Acute sinusitis	1

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（19/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
感染症および寄生虫症	菌血症	Bacteraemia	3
	憩室炎	Diverticulitis	2
	血腫感染	Haematoma infection	1
	限局性感染	Localised infection	1
	口腔カンジダ症	Oral candidiasis	2
	口腔真菌感染	Oral fungal infection	2
	口腔膿瘍	Abscess oral	1
	喉頭炎	Laryngitis	1
	細気管支炎	Bronchiolitis	2
	細菌感染	Bacterial infection	2
	細菌性肺炎	Pneumonia bacterial	1
	四肢膿瘍	Abscess limb	1
	子宮内膜炎	Endometritis	1
	歯感染	Tooth infection	1
	歯膿瘍	Tooth abscess	1
	重症急性呼吸器症候群	Severe acute respiratory syndrome	1
	術後創感染	Postoperative wound infection	1
	上気道感染	Upper respiratory tract infection	4
	心臓弁疣贅	Cardiac valve vegetation	1
	新生児尿路感染症	Urinary tract infection neonatal	1
	新生児敗血症	Sepsis neonatal	1
	真菌感染	Fungal infection	2
	腎感染	Kidney infection	3
	腎盂腎炎	Pyelonephritis	2
	穿孔性虫垂炎	Appendicitis perforated	1
	創傷感染	Wound infection	1
	足部白癬	Tinea pedis	1
	帯状疱疹	Herpes zoster	2
	大腸菌性敗血症	Escherichia sepsis	1
	大葉性肺炎	Lobar pneumonia	1
	単純ヘルペス	Herpes simplex	1
	中耳炎	Otitis media	4
	虫垂炎	Appendicitis	2
	腸球菌性尿路感染	Urinary tract infection enterococcal	1
	爪囲炎	Paronychia	1
	爪真菌症	Onychomycosis	1
	乳腺炎	Mastitis	2
	尿道炎	Urethritis	1
	尿路感染	Urinary tract infection	33
	尿路性敗血症	Urosepsis	4
	膿瘍	Abscess	2

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（20/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
感染症および寄生虫症	敗血症	Sepsis	9
	敗血症性ショック	Septic shock	4
	肺炎	Pneumonia	31
	肺感染	Lung infection	1
	皮膚感染	Skin infection	1
	鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	4
	鼻炎	Rhinitis	2
	婦人科クラミジア感染	Gynaecological chlamydia infection	1
	副鼻腔炎	Sinusitis	18
	腹部感染	Abdominal infection	1
	腹部膿瘍	Abdominal abscess	1
	腹膜炎	Peritonitis	2
	蜂巣炎	Cellulitis	7
	慢性副鼻腔炎	Chronic sinusitis	1
	無菌性髄膜炎	Meningitis aseptic	1
	羊膜腔感染	Amniotic cavity infection	1
	咬傷感染	Infected bites	1
	膀胱炎	Cystitis	3
	腟感染	Vaginal infection	1
	腟膿瘍	Vaginal abscess	2
傷害、中毒および処置合併症	アルコール中毒	Alcohol poisoning	22
	サンバーン	Sunburn	2
	シャント機能不全	Shunt malfunction	1
	シャント閉塞	Shunt occlusion	1
	ストレス骨折	Stress fracture	2
	下肢骨折	Lower limb fracture	3
	過量投与	Overdose	579
	外傷後疼痛	Post-traumatic pain	1
	外傷性ショック	Traumatic shock	1
	外傷性気胸	Pneumothorax traumatic	1
	外傷性血腫	Traumatic haematoma	6
	外傷性頭蓋内出血	Traumatic intracranial haemorrhage	1
	各種物質毒性	Toxicity to various agents	59
	顎の骨折	Jaw fracture	2
	感電	Electric shock	2
	関節損傷	Joint injury	2
	眼窩周囲血腫	Periorbital haematoma	2
	眼窩周囲挫傷	Periorbital contusion	1
	顔面骨骨折	Facial bones fracture	5
	顔面損傷	Face injury	1
	企図的過量投与	Intentional overdose	589

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（21/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
傷害、中毒および処置合併症	期限切れの薬剤投与	Expired drug administered	1
	胸椎骨折	Thoracic vertebral fracture	1
	筋損傷	Muscle injury	1
	金属中毒	Metal poisoning	1
	偶発的過量投与	Accidental overdose	20
	偶発的製品曝露	Accidental exposure to product	4
	頚椎骨折	Cervical vertebral fracture	3
	肩甲骨骨折	Scapula fracture	2
	故意の中毒	Poisoning deliberate	8
	股関節部骨折	Hip fracture	4
	誤った投与経路	Incorrect route of drug administration	2
	誤薬投与	Wrong drug administered	4
	誤用量投与	Incorrect dose administered	4
	交通事故	Road traffic accident	36
	口腔内損傷	Mouth injury	2
	硬膜下血腫	Subdural haematoma	13
	硬膜下出血	Subdural haemorrhage	2
	硬膜外血腫	Extradural haematoma	1
	腰椎骨折	Lumbar vertebral fracture	1
	骨亀裂	Bone fissure	1
	骨折	Fracture	2
	骨盤骨折	Pelvic fracture	5
	鎖骨骨折	Clavicle fracture	2
	挫傷	Contusion	37
	擦過傷	Excoriation	4
	四肢損傷	Limb injury	4
	子供の偶発的製品曝露	Accidental exposure to product by child	2
	歯牙損傷	Tooth injury	2
	歯牙破折	Tooth fracture	3
	手骨折	Hand fracture	3
	手首関節骨折	Wrist fracture	5
	処置後出血	Post procedural haemorrhage	3
	処方に基づく過量投与	Prescribed overdose	140
	処方過誤	Drug prescribing error	2
	焼痂	Eschar	1
	上肢骨折	Upper limb fracture	4
	上腕骨骨折	Humerus fracture	4
	心膜切開後症候群	Postpericardiotomy syndrome	1
	石綿肺症	Asbestosis	1
	脊柱損傷	Spinal column injury	1
	脊椎圧迫骨折	Spinal compression fracture	4

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（22/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
傷害、中毒および処置合併症	脊椎骨折	Spinal fracture	3
	切開部位出血	Incision site haemorrhage	1
	前腕骨折	Forearm fracture	2
	創傷	Wound	3
	足関節部骨折	Ankle fracture	5
	足骨折	Foot fracture	3
	損傷	Injury	18
	多発性外傷	Multiple injuries	1
	体液を介した曝露	Exposure via body fluid	2
	胎児に影響する父親への投与薬剤	Paternal drugs affecting foetus	1
	大腿骨頚部骨折	Femoral neck fracture	2
	大腿骨骨折	Femur fracture	3
	恥骨骨折	Pubis fracture	2
	中毒	Poisoning	5
	調剤過誤	Drug dispensing error	1
	爪損傷	Nail injury	1
	転倒	Fall	206
	投薬過誤	Medication error	11
	投薬欠落	Drug dose omission	3
	投与薬に対する記録された過敏症	Documented hypersensitivity to administered drug	1
	頭蓋底骨折	Skull fractured base	1
	頭蓋脳損傷	Craniocerebral injury	6
	頭部損傷	Head injury	8
	肉離れ	Muscle strain	1
	妊娠時の胎児の曝露	Foetal exposure during pregnancy	309
	妊娠時の母体の曝露	Maternal exposure during pregnancy	1
	妊娠時曝露	Exposure during pregnancy	89
	脳振盪	Concussion	5
	半月板損傷	Meniscus injury	1
	皮下血腫	Subcutaneous haematoma	1
	皮膚損傷	Skin injury	2
	表示された薬物－薬物相互作用による投薬過誤	Labelled drug-drug interaction medication error	5
	父親経由の曝露	Exposure via father	1
	母乳保育時の曝露	Exposure during breast feeding	26
	網膜損傷	Retinal injury	1
	薬剤誤投与	Drug administration error	2
	裂傷	Laceration	12
	労働災害	Accident at work	2

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（23/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
傷害、中毒および処置合併症	肋骨骨折	Rib fracture	7
	橈骨骨折	Radius fracture	1
	瘢痕	Scar	2
	瘢痕ヘルニア	Incisional hernia	1
	脛骨骨折	Tibia fracture	1
	腓骨骨折	Fibula fracture	1
	靱帯捻挫	Ligament sprain	1
臨床検査	Ａ型肝炎抗体陽性	Hepatitis A antibody positive	1
	ＣＳＦ圧上昇	CSF pressure increased	1
	ＣＳＦ検査異常	CSF test abnormal	1
	ＣＳＦ蛋白増加	CSF protein increased	2
	ＣＳＦ乳酸塩増加	CSF lactate increased	1
	Ｃ－反応性蛋白増加	C-reactive protein increased	9
	ＱＲＳ軸異常	QRS axis abnormal	1
	αグロブリン増加	Alpha globulin increased	1
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Gamma-glutamyltransferase increased	27
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	38
	アプガールスコア異常	Apgar score abnormal	1
	アプガールスコア低値	Apgar score low	4
	アミラーゼ増加	Amylase increased	3
	アラニンアミノトランスフェラーゼ減少	Alanine aminotransferase decreased	1
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	42
	アンモニア増加	Ammonia increased	3
	インスリンＣペプチド増加	Insulin C-peptide increased	1
	エストラジオール減少	Oestradiol decreased	1
	エピネフリン増加	Epinephrine increased	1
	カルジオリピン抗体陽性	Cardiolipin antibody positive	1
	グリコヘモグロビン減少	Glycosylated haemoglobin decreased	1
	グリコヘモグロビン増加	Glycosylated haemoglobin increased	2
	グルタミン酸脱水素酵素増加	Glutamate dehydrogenase increased	1
	トランスアミナーゼ上昇	Transaminases increased	33
	トロポニンＩ増加	Troponin I increased	1
	トロポニン増加	Troponin increased	3
	バルビツール酸陽性	Barbiturates positive	1
	ビタミンＤ減少	Vitamin D decreased	1
	ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加	Human chorionic gonadotropin increased	1

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（24/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
臨床検査	フィブリンDダイマー増加	Fibrin D dimer increased	2
	プロトロンビン時間延長	Prothrombin time prolonged	2
	プロトロンビン時間比減少	Prothrombin time ratio decreased	3
	プロトロンビン量減少	Prothrombin level decreased	4
	ヘマトクリット減少	Haematocrit decreased	6
	ヘモグロビン減少	Haemoglobin decreased	14
	リウマチ因子増加	Rheumatoid factor increased	1
	リパーゼ増加	Lipase increased	7
	リポ蛋白（ａ）減少	Lipoprotein (a) decreased	1
	リンパ球数減少	Lymphocyte count decreased	2
	リンパ球数増加	Lymphocyte count increased	1
	レンサ球菌検査陽性	Streptococcus test positive	1
	一酸化炭素ヘモグロビン	Carboxyhaemoglobin	1
	炎症マーカー上昇	Inflammatory marker increased	1
	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	Activated partial thromboplastin time prolonged	3
	肝機能検査異常	Liver function test abnormal	21
	肝酵素異常	Hepatic enzyme abnormal	1
	肝酵素上昇	Hepatic enzyme increased	25
	眼圧上昇	Intraocular pressure increased	7
	強心剤濃度減少	Cardioactive drug level decreased	1
	胸部Ｘ線異常	Chest X-ray abnormal	2
	凝固時間延長	Coagulation time prolonged	1
	凝固第ＶＩＩＩ因子量増加	Coagulation factor VIII level increased	1
	凝固第ＸＩ因子量減少	Coagulation factor XI level decreased	1
	駆出率減少	Ejection fraction decreased	2
	血圧	Blood pressure	1
	血圧異常	Blood pressure abnormal	1
	血圧上昇	Blood pressure increased	41
	血圧測定不能	Blood pressure immeasurable	1
	血圧低下	Blood pressure decreased	15
	血液ｐＨ上昇	Blood pH increased	1
	血液ガス異常	Blood gases abnormal	1
	血液検査	Blood test	1
	血液浸透圧上昇	Blood osmolarity increased	1
	血液浸透圧低下	Blood osmolarity decreased	5
	血小板機能検査異常	Platelet function test abnormal	1
	血小板数減少	Platelet count decreased	25
	血小板数増加	Platelet count increased	4
	血小板粘着性減少	Platelet adhesiveness decreased	1
	血清セロトニン増加	Serum serotonin increased	1

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（25/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
臨床検査	血清フェリチン増加	Serum ferritin increased	2
	血中アルカリホスファターゼ減少	Blood alkaline phosphatase decreased	1
	血中アルカリホスファターゼ増加	Blood alkaline phosphatase increased	15
	血中アルコール異常	Blood alcohol abnormal	1
	血中アルコール増加	Blood alcohol increased	7
	血中アルブミン	Blood albumin	1
	血中アルブミン減少	Blood albumin decreased	3
	血中インスリン増加	Blood insulin increased	1
	血中カリウム減少	Blood potassium decreased	14
	血中カリウム増加	Blood potassium increased	5
	血中カルシウム減少	Blood calcium decreased	2
	血中カルシウム増加	Blood calcium increased	1
	血中クレアチニン減少	Blood creatinine decreased	1
	血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	7
	血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加	Blood creatine phosphokinase MB increased	1
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	27
	血中クレアチン増加	Blood creatine increased	2
	血中クロール減少	Blood chloride decreased	5
	血中クロール増加	Blood chloride increased	1
	血中コルチゾール減少	Blood cortisol decreased	1
	血中コレステロール増加	Blood cholesterol increased	9
	血中テストステロン減少	Blood testosterone decreased	3
	血中トリグリセリド異常	Blood triglycerides abnormal	1
	血中トリグリセリド増加	Blood triglycerides increased	7
	血中トロンボプラスチン減少	Blood thromboplastin decreased	1
	血中ナトリウム減少	Blood sodium decreased	26
	血中ナトリウム増加	Blood sodium increased	1
	血中ビリルビン増加	Blood bilirubin increased	12
	血中フィブリノゲン減少	Blood fibrinogen decreased	1
	血中ブドウ糖異常	Blood glucose abnormal	1
	血中ブドウ糖減少	Blood glucose decreased	6
	血中ブドウ糖増加	Blood glucose increased	18
	血中ブドウ糖変動	Blood glucose fluctuation	4
	血中プロラクチン増加	Blood prolactin increased	13
	血中マグネシウム減少	Blood magnesium decreased	2
	血中ミオグロビン増加	Myoglobin blood increased	2
	血中鉛増加	Blood lead increased	1

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（26/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
臨床検査	血中黄体形成ホルモン減少	Blood luteinising hormone decreased	1
	血中抗利尿ホルモン減少	Blood antidiuretic hormone decreased	1
	血中甲状腺刺激ホルモン減少	Blood thyroid stimulating hormone decreased	5
	血中水銀異常	Blood mercury abnormal	1
	血中鉄減少	Blood iron decreased	1
	血中電解質減少	Blood electrolytes decreased	1
	血中乳酸増加	Blood lactic acid increased	1
	血中乳酸脱水素酵素増加	Blood lactate dehydrogenase increased	5
	血中尿酸増加	Blood uric acid increased	2
	血中尿素減少	Blood urea decreased	1
	血中尿素増加	Blood urea increased	7
	血中免疫グロブリンA増加	Blood immunoglobulin A increased	1
	血中卵胞刺激ホルモン減少	Blood follicle stimulating hormone decreased	1
	血沈亢進	Red blood cell sedimentation rate increased	2
	呼気中アルコール検査陽性	Breath alcohol test positive	1
	呼吸数減少	Respiratory rate decreased	1
	呼吸数増加	Respiratory rate increased	1
	交差感受性反応	Cross sensitivity reaction	1
	好酸球数増加	Eosinophil count increased	1
	好中球数減少	Neutrophil count decreased	2
	好中球数増加	Neutrophil count increased	3
	好中球百分率増加	Neutrophil percentage increased	2
	抗うつ剤クリアランス減少	Antidepressant drug clearance decreased	1
	抗うつ剤濃度	Antidepressant drug level	1
	抗うつ剤濃度治療量以上	Antidepressant drug level above therapeutic	3
	抗うつ剤濃度増加	Antidepressant drug level increased	5
	抗リン脂質抗体陽性	Antiphospholipid antibodies positive	1
	抗核抗体	Antinuclear antibody	1
	抗核抗体陽性	Antinuclear antibody positive	2
	抗精神病薬濃度治療量以上	Antipsychotic drug level above therapeutic	1
	抗精神病薬濃度増加	Antipsychotic drug level increased	1
	抗痙攣剤濃度減少	Anticonvulsant drug level decreased	1
	抗痙攣剤濃度治療量以下	Anticonvulsant drug level below therapeutic	2
	抗痙攣剤濃度治療量以上	Anticonvulsant drug level above therapeutic	2
	高比重リポ蛋白減少	High density lipoprotein decreased	3
	高比重リポ蛋白増加	High density lipoprotein increased	1
	国際標準比減少	International normalised ratio decreased	2
	国際標準比増加	International normalised ratio increased	37
	国際標準比変動	International normalised ratio fluctuation	2
	骨髄球百分率増加	Myelocyte percentage increased	1
	骨密度減少	Bone density decreased	1

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（27/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
臨床検査	昏睡尺度異常	Coma scale abnormal	4
	酸素飽和度低下	Oxygen saturation decreased	6
	糸球体濾過率減少	Glomerular filtration rate decreased	1
	脂質増加	Lipids increased	1
	収縮期血圧上昇	Blood pressure systolic increased	2
	収縮期血圧低下	Blood pressure systolic decreased	4
	出血時間延長	Bleeding time prolonged	5
	心雑音	Cardiac murmur	9
	心臓負荷試験異常	Cardiac stress test abnormal	1
	心電図Ｐ波逆転	ECG P wave inverted	1
	心電図ＱＲＳ群延長	Electrocardiogram QRS complex prolonged	7
	心電図ＱＴ延長	Electrocardiogram QT prolonged	170
	心電図ＱＴ間隔異常	Electrocardiogram QT interval abnormal	1
	心電図ＳＴ－Ｔ変化	Electrocardiogram ST-T change	1
	心電図ＳＴ部分	Electrocardiogram ST segment	1
	心電図ＳＴ部分異常	Electrocardiogram ST segment abnormal	2
	心電図ＳＴ部分下降	Electrocardiogram ST segment depression	1
	心電図ＳＴ部分上昇	Electrocardiogram ST segment elevation	2
	心電図Ｔ波逆転	Electrocardiogram T wave inversion	3
	心電図異常	Electrocardiogram abnormal	6
	心電図異常ＱＲＳ群	Electrocardiogram QRS complex abnormal	1
	心電図再分極異常	Electrocardiogram repolarisation abnormality	4
	心電図変化	Electrocardiogram change	6
	心拍数減少	Heart rate decreased	12
	心拍数増加	Heart rate increased	35
	心拍数不整	Heart rate irregular	9
	腎クレアチニン・クリアランス減少	Creatinine renal clearance decreased	2
	精液検査異常	Semen analysis abnormal	1
	精子異常	Spermatozoa abnormal	1
	精子検査異常	Sperm analysis abnormal	2
	精子濃度減少	Sperm concentration decreased	1
	赤血球数減少	Red blood cell count decreased	3
	前立腺特異性抗原増加	Prostatic specific antigen increased	2
	総蛋白異常	Protein total abnormal	1
	総蛋白減少	Protein total decreased	2
	総蛋白増加	Protein total increased	3
	体温上昇	Body temperature increased	9
	体温低下	Body temperature decreased	3
	体温変動	Body temperature fluctuation	4
	体重減少	Weight decreased	76

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（28/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
臨床検査	体重増加	Weight increased	115
	胎児心拍数異常	Foetal heart rate abnormal	1
	胎児心拍数減少	Foetal heart rate decreased	1
	大動脈雑音	Aortic bruit	1
	単球数増加	Monocyte count increased	1
	炭酸ガス分圧上昇	PCO2 increased	2
	聴覚刺激検査異常	Acoustic stimulation tests abnormal	1
	鎮痛剤濃度増加	Analgesic drug level increased	1
	低比重リポ蛋白増加	Low density lipoprotein increased	3
	二酸化炭素減少	Carbon dioxide decreased	1
	尿検査異常	Urine analysis abnormal	1
	尿浸透圧上昇	Urine osmolarity increased	1
	尿浸透圧低下	Urine osmolarity decreased	1
	尿中アルコール検査陽性	Urine alcohol test positive	1
	尿中カテコールアミン増加	Catecholamines urine increased	1
	尿中カリウム減少	Urine potassium decreased	1
	尿中クレアチン減少	Creatine urine decreased	1
	尿中ケトン体陽性	Urine ketone body present	1
	尿中ナトリウム減少	Urine sodium decreased	1
	尿中ナトリウム増加	Urine sodium increased	1
	尿中ブドウ糖	Glucose urine	1
	尿中ブドウ糖陽性	Glucose urine present	1
	尿中メタネフリン増加	Metanephrine urine increased	1
	尿中亜硝酸塩	Nitrite urine	1
	尿中結晶陽性	Crystal urine present	1
	尿中赤血球陽性	Red blood cells urine positive	1
	尿中白血球陽性	White blood cells urine positive	1
	尿量減少	Urine output decreased	7
	脳スキャン異常	Brain scan abnormal	1
	脳核磁気共鳴画像異常	Nuclear magnetic resonance imaging brain abnormal	6
	脳波異常	Electroencephalogram abnormal	7
	白血球数減少	White blood cell count decreased	10
	白血球数増加	White blood cell count increased	20
	婦人科検査異常	Gynaecological examination abnormal	1
	副腎スキャン異常	Scan adrenal gland abnormal	1
	便中白血球	White blood cells stool	1
	抱合ビリルビン増加	Bilirubin conjugated increased	2
	脈圧上昇	Pulse pressure increased	1
	脈圧低下	Pulse pressure decreased	1
	脈拍欠損	Pulse absent	2

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（29/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
臨床検査	薬物スクリーニング偽陽性	Drug screen false positive	4
	薬物スクリーニング陽性	Drug screen positive	5
	薬物濃度	Drug level	1
	薬物濃度減少	Drug level decreased	1
	薬物濃度治療量以上	Drug level above therapeutic	2
	薬物濃度増加	Drug level increased	8
	羊水穿刺異常	Amniocentesis abnormal	1
	羊水量減少	Amniotic fluid volume decreased	1
	羊水量増加	Amniotic fluid volume increased	1
	臨床検査異常	Laboratory test abnormal	2
	臨床検査干渉	Laboratory test interference	1
	杆状核好中球数増加	Band neutrophil count increased	1
	杆状核好中球百分率増加	Band neutrophil percentage increased	1
代謝および栄養障害	２型糖尿病	Type 2 diabetes mellitus	6
	アシドーシス	Acidosis	7
	アルコール不耐性	Alcohol intolerance	3
	インスリン必要量の増加	Increased insulin requirement	1
	コントロール不良の糖尿病	Diabetes mellitus inadequate control	4
	テタニー	Tetany	3
	ビタミンＤ欠乏	Vitamin D deficiency	1
	悪液質	Cachexia	1
	異常体重減少	Abnormal loss of weight	1
	異常体重増加	Abnormal weight gain	4
	栄養障害	Malnutrition	2
	栄養補給障害	Feeding disorder	1
	過小食	Hypophagia	3
	過少体重	Underweight	1
	過食	Hyperphagia	5
	過体重	Overweight	1
	血液量減少症	Hypovolaemia	4
	血液量増加症	Hypervolaemia	1
	高アンモニア血症	Hyperammonaemia	1
	高インスリン症	Hyperinsulinism	1
	高カリウム血症	Hyperkalaemia	14
	高カルシウム血症	Hypercalcaemia	1
	高クレアチニン血症	Hypercreatininaemia	1
	高コレステロール血症	Hypercholesterolaemia	3
	高トリグリセリド血症	Hypertriglyceridaemia	3
	高ナトリウム血症	Hypernatraemia	2
	高マグネシウム血症	Hypermagnesaemia	1
	高リン酸塩血症	Hyperphosphataemia	1

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（30/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
代謝および栄養障害	高血糖	Hyperglycaemia	8
	高脂血症	Hyperlipidaemia	1
	高乳酸血症	Hyperlactacidaemia	1
	混合型酸塩基平衡障害	Acid-base balance disorder mixed	1
	細胞死	Cell death	2
	脂質代謝障害	Lipid metabolism disorder	1
	脂肪腫症	Lipomatosis	1
	脂肪性浮腫	Lipoedema	1
	食物渇望	Food craving	3
	食物不耐性	Food intolerance	3
	食欲減退	Decreased appetite	92
	食欲亢進	Increased appetite	12
	新生児低血糖症	Hypoglycaemia neonatal	2
	新生児哺乳障害	Feeding disorder neonatal	15
	水分過負荷	Fluid overload	2
	成長障害	Failure to thrive	5
	多飲症	Polydipsia	4
	体液貯留	Fluid retention	6
	体重減少不良	Weight loss poor	2
	体重増加不良	Weight gain poor	3
	耐糖能障害	Glucose tolerance impaired	2
	代謝症候群	Metabolic syndrome	1
	代謝障害	Metabolic disorder	3
	代謝性アシドーシス	Metabolic acidosis	9
	代謝性アルカローシス	Metabolic alkalosis	1
	脱水	Dehydration	34
	低アルブミン血症	Hypoalbuminaemia	1
	低カリウム血症	Hypokalaemia	59
	低カルシウム血症	Hypocalcaemia	4
	低クロール血症	Hypochloraemia	3
	低ナトリウム血症	Hyponatraemia	506
	低ナトリウム血症候群	Hyponatraemic syndrome	2
	低マグネシウム血症	Hypomagnesaemia	7
	低リン酸血症	Hypophosphataemia	1
	低血糖症	Hypoglycaemia	29
	電解質失調	Electrolyte imbalance	7
	糖尿病	Diabetes mellitus	9
	糖尿病合併症	Diabetic complication	1
	糖尿病性ケトアシドーシス	Diabetic ketoacidosis	2
	乳酸アシドーシス	Lactic acidosis	6
	肥満	Obesity	4

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（31/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
筋骨格系および結合組織障害	シタラビン症候群	Cytarabine syndrome	1
	ミオパチー	Myopathy	4
	リウマチ性多発筋痛	Polymyalgia rheumatica	2
	ループス様症候群	Lupus-like syndrome	2
	運動性低下	Mobility decreased	3
	横紋筋融解症	Rhabdomyolysis	46
	下肢腫瘤	Lower extremity mass	1
	開口障害	Trismus	10
	顎関節症候群	Temporomandibular joint syndrome	1
	顎障害	Jaw disorder	1
	顎痛	Pain in jaw	2
	滑液嚢腫	Synovial cyst	1
	滑液包炎	Bursitis	1
	滑液包障害	Bursa disorder	1
	滑膜炎	Synovitis	1
	乾癬性関節症	Psoriatic arthropathy	1
	関節リウマチ	Rheumatoid arthritis	4
	関節ロック	Joint lock	1
	関節炎	Arthritis	2
	関節硬直	Joint stiffness	4
	関節腫脹	Joint swelling	5
	関節周囲炎	Periarthritis	1
	関節障害	Arthropathy	1
	関節石灰化	Articular calcification	1
	関節痛	Arthralgia	48
	関節破壊	Joint destruction	1
	関節摩擦音	Joint crepitation	1
	関節滲出液	Joint effusion	1
	強皮症	Scleroderma	1
	筋萎縮	Muscle atrophy	1
	筋炎	Myositis	2
	筋緊張	Muscle tightness	8
	筋固縮	Muscle rigidity	26
	筋拘縮	Muscle contracture	4
	筋骨格系胸痛	Musculoskeletal chest pain	2
	筋骨格硬直	Musculoskeletal stiffness	15
	筋骨格痛	Musculoskeletal pain	5
	筋骨格不快感	Musculoskeletal discomfort	1
	筋障害	Muscle disorder	1
	筋肉痛	Myalgia	51
	筋肉内出血	Muscle haemorrhage	6

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（32/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
筋骨格系および結合組織障害	筋力低下	Muscular weakness	27
	筋攣縮	Muscle twitching	22
	筋痙縮	Muscle spasms	56
	頚部脊柱管狭窄症	Cervical spinal stenosis	2
	頚部痛	Neck pain	7
	項部硬直	Nuchal rigidity	1
	骨壊死	Osteonecrosis	1
	骨減少症	Osteopenia	3
	骨粗鬆症性骨折	Osteoporotic fracture	1
	四肢痛	Pain in extremity	22
	四肢不快感	Limb discomfort	1
	姿勢異常	Posture abnormal	4
	斜頚	Torticollis	7
	手変形	Hand deformity	1
	重感	Sensation of heaviness	2
	出血性関節症	Haemarthrosis	1
	新生児筋緊張低下	Hypotonia neonatal	7
	新生児筋緊張亢進	Hypertonia neonatal	1
	成長遅延	Growth retardation	1
	脊柱管狭窄症	Spinal column stenosis	1
	脊椎炎	Spondylitis	1
	脊椎障害	Spinal disorder	1
	全身性エリテマトーデス	Systemic lupus erythematosus	6
	側弯症	Scoliosis	1
	多発性関節炎	Polyarthritis	1
	体幹前屈症	Camptocormia	1
	恥骨結合開離症	Symphysiolysis	1
	椎間板突出	Intervertebral disc protrusion	4
	椎間板偏位	Intervertebral disc displacement	1
	椎間板変性症	Intervertebral disc degeneration	1
	痛風性関節炎	Gouty arthritis	1
	背部痛	Back pain	17
	変形性関節症	Osteoarthritis	3
	腱炎	Tendonitis	4
	腱痛	Tendon pain	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）	メラノサイト性母斑	Melanocytic naevus	1
	悪性新生物	Neoplasm malignant	1
	悪性新生物進行	Malignant neoplasm progression	1
	遠隔転移を伴う腎癌	Renal cancer metastatic	1
	下垂体の良性腫瘍	Pituitary tumour benign	3
	褐色細胞腫	Phaeochromocytoma	1

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（33/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
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）	肝癌	Hepatic cancer	1
	肝臓血管腫	Haemangioma of liver	1
	肝転移	Metastases to liver	3
	癌疼痛	Cancer pain	1
	急性リンパ性白血病	Acute lymphocytic leukaemia	1
	結腸癌	Colon cancer	1
	結腸新生物	Colon neoplasm	1
	喉頭癌	Laryngeal cancer	1
	甲状腺癌	Thyroid cancer	2
	甲状腺新生物	Thyroid neoplasm	1
	骨髄異形成症候群	Myelodysplastic syndrome	4
	再発癌	Recurrent cancer	1
	子宮平滑筋腫	Uterine leiomyoma	6
	脂肪腫	Lipoma	2
	脂漏性角化症	Seborrhoeic keratosis	1
	浸潤性乳管癌	Invasive ductal breast carcinoma	1
	神経腫	Neuroma	1
	腎癌第１期	Renal cancer stage I	1
	腎細胞癌	Renal cell carcinoma	1
	腎腺腫	Renal adenoma	1
	髄膜腫	Meningioma	1
	前立腺癌	Prostate cancer	2
	中枢神経系リンパ腫	Central nervous system lymphoma	1
	乳癌	Breast cancer	7
	乳房の上皮内癌	Breast cancer in situ	1
	乳房の良性新生物	Benign breast neoplasm	1
	脳の悪性新生物	Brain neoplasm malignant	1
	肺の悪性新生物	Lung neoplasm malignant	3
	肺癌第４期、細胞タイプ不明	Lung carcinoma cell type unspecified stage IV	1
	白血病再発	Leukaemia recurrent	1
	非ホジキンリンパ腫	Non-Hodgkin's lymphoma	2
	副鼻腔の良性新生物	Paranasal sinus benign neoplasm	1
	平滑筋腫	Leiomyoma	1
	慢性リンパ性白血病	Chronic lymphocytic leukaemia	2
	慢性骨髄性白血病	Chronic myeloid leukaemia	1
	盲腸のカルチノイド腫瘍	Carcinoid tumour of the caecum	1
	卵巣癌	Ovarian cancer	2
	卵巣上皮癌	Ovarian epithelial cancer	1
	良性腺腫	Adenoma benign	1
	良性胞状奇胎	Benign hydatidiform mole	1
	膀胱癌	Bladder cancer	2

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（34/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
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）	膵癌	Pancreatic carcinoma	1
神経系障害	アカシジア	Akathisia	31
	アルツハイマー型認知症	Dementia Alzheimer's type	2
	ギラン・バレー症候群	Guillain-Barre syndrome	3
	くも膜下出血	Subarachnoid haemorrhage	1
	しかめ面	Grimacing	1
	ジスキネジー	Dyskinesia	95
	ジストニー	Dystonia	40
	セロトニン症候群	Serotonin syndrome	199
	てんかん	Epilepsy	44
	てんかん重積状態	Status epilepticus	10
	トンネル状視野	Tunnel vision	2
	パーキンソニズム	Parkinsonism	35
	パーキンソン病	Parkinson's disease	7
	パーキンソン歩行	Parkinsonian gait	1
	ファンブル	Fumbling	1
	ミオクローヌス	Myoclonus	33
	ミオクローヌス性てんかん	Myoclonic epilepsy	1
	よだれ	Drooling	1
	ラクナ梗塞	Lacunar infarction	1
	悪性症候群	Neuroleptic malignant syndrome	11
	安静時振戦	Resting tremor	1
	意識レベルの低下	Depressed level of consciousness	26
	意識消失	Loss of consciousness	149
	意識変容状態	Altered state of consciousness	11
	異常感覚	Dysaesthesia	3
	一過性全健忘	Transient global amnesia	1
	一過性脳虚血発作	Transient ischaemic attack	15
	運動ニューロン疾患	Motor neurone disease	1
	運動過多	Hyperkinesia	1
	運動緩慢	Bradykinesia	6
	運動機能障害	Motor dysfunction	3
	運動失調	Ataxia	21
	運動障害	Movement disorder	14
	運動低下	Hypokinesia	3
	運動発達遅滞	Motor developmental delay	1
	下肢静止不能症候群	Restless legs syndrome	34
	仮面状顔貌	Masked facies	2
	可逆性後白質脳症症候群	Posterior reversible encephalopathy syndrome	1

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（35/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
神経系障害	過剰驚愕反応	Exaggerated startle response	1
	過眠症	Hypersomnia	15
	会話障害	Speech disorder	32
	概日リズム睡眠障害	Circadian rhythm sleep disorder	1
	感覚消失	Sensory loss	2
	感覚障害	Sensory disturbance	5
	感覚鈍麻	Hypoaesthesia	27
	肝性脳症	Hepatic encephalopathy	3
	間代	Clonus	7
	間代性痙攣	Clonic convulsion	1
	眼振	Nystagmus	11
	顔面不全麻痺	Facial paresis	1
	記憶障害	Memory impairment	30
	起立障害	Dysstasia	3
	蟻走感	Formication	4
	吸啜反射不良	Poor sucking reflex	1
	虚血性脳卒中	Ischaemic stroke	8
	協調運動異常	Coordination abnormal	15
	強直性間代性運動	Tonic clonic movements	4
	強直性痙攣	Tonic convulsion	1
	筋萎縮性側索硬化症	Amyotrophic lateral sclerosis	2
	筋緊張低下	Hypotonia	12
	筋緊張亢進	Hypertonia	16
	筋痙直	Muscle spasticity	4
	緊張性頭痛	Tension headache	3
	傾眠	Somnolence	289
	計算力障害	Dyscalculia	1
	頚髄圧迫	Cervical cord compression	1
	頚髄神経根障害	Cervical radiculopathy	1
	頚動脈解離	Carotid artery dissection	1
	頚動脈瘤	Carotid artery aneurysm	1
	血管性頭痛	Vascular headache	1
	血管性認知症	Vascular dementia	1
	健忘	Amnesia	51
	健忘障害	Amnestic disorder	1
	幻痛	Phantom pain	1
	固定姿勢保持困難	Asterixis	2
	構語障害	Dysarthria	47
	昏睡	Coma	82
	昏迷	Stupor	5
	坐骨神経痛	Sciatica	4

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（36/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
神経系障害	錯感覚	Paraesthesia	88
	三叉神経痛	Trigeminal neuralgia	1
	刺激反応遅滞	Slow response to stimuli	1
	刺激無反応	Unresponsive to stimuli	9
	四肢麻痺	Quadriplegia	1
	思考散乱	Incoherent	4
	視神経炎	Optic neuritis	4
	視野欠損	Visual field defect	6
	歯車様固縮	Cogwheel rigidity	3
	自己免疫性脳炎	Encephalitis autoimmune	1
	自閉症	Autism	3
	自律神経失調	Autonomic nervous system imbalance	3
	失外套症候群	Apallic syndrome	1
	失語症	Aphasia	15
	失行症	Apraxia	1
	失神	Syncope	120
	失神寸前の状態	Presyncope	19
	失声症	Aphonia	1
	灼熱感	Burning sensation	18
	手根管症候群	Carpal tunnel syndrome	2
	重症筋無力症	Myasthenia gravis	1
	出血性卒中	Haemorrhagic stroke	7
	小脳血腫	Cerebellar haematoma	2
	小脳症候群	Cerebellar syndrome	4
	小発作てんかん	Petit mal epilepsy	19
	伸展性足底反応	Extensor plantar response	2
	振戦	Tremor	233
	新生児運動減退	Hypokinesia neonatal	1
	新生児過鎮静	Neonatal oversedation	1
	新生児傾眠	Somnolence neonatal	1
	新生児硬膜下出血	Subdural haemorrhage neonatal	1
	新生児脳出血	Cerebral haemorrhage neonatal	4
	新生児痙攣	Convulsion neonatal	5
	浸透圧性脱髄症候群	Osmotic demyelination syndrome	2
	神経学的症状	Neurological symptom	2
	神経系障害	Nervous system disorder	10
	神経根障害	Radiculopathy	1
	神経痛	Neuralgia	5
	神経変性障害	Neurodegenerative disorder	3
	進行性核上性麻痺	Progressive supranuclear palsy	1
	進行性多発性硬化症	Progressive multiple sclerosis	1

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（37/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
神経系障害	水頭症	Hydrocephalus	10
	睡眠の質低下	Poor quality sleep	10
	錐体外路障害	Extrapyramidal disorder	45
	錐体路症候群	Pyramidal tract syndrome	1
	髄膜出血	Meningorrhagia	5
	髄膜障害	Meningeal disorder	1
	正常圧水頭症	Normal pressure hydrocephalus	2
	精神運動機能障害	Psychomotor skills impaired	1
	精神運動亢進	Psychomotor hyperactivity	15
	精神遅滞	Mental retardation	2
	精神的機能障害	Mental impairment	16
	声帯麻痺	Vocal cord paralysis	1
	脊髄円錐症候群	Conus medullaris syndrome	1
	脊髄係留症候群	Tethered cord syndrome	1
	脊髄出血	Spinal cord haemorrhage	2
	脊髄障害	Spinal cord disorder	1
	舌の麻痺	Tongue paralysis	1
	前向性健忘	Anterograde amnesia	4
	前頭側頭型認知症	Frontotemporal dementia	1
	側反弓	Pleurothotonus	1
	多発ニューロパチー	Polyneuropathy	5
	多発性硬化症	Multiple sclerosis	5
	多発性硬化症再発	Multiple sclerosis relapse	2
	体位性めまい	Dizziness postural	2
	胎児脳梗塞	Cerebral infarction foetal	1
	代謝性脳症	Metabolic encephalopathy	1
	大脳萎縮	Cerebral atrophy	4
	大脳動脈塞栓症	Cerebral artery embolism	1
	大発作痙攣	Grand mal convulsion	98
	第７脳神経麻痺	VIIth nerve paralysis	7
	単純部分発作	Simple partial seizures	3
	知覚過敏	Hyperaesthesia	2
	遅発性ジスキネジー	Tardive dyskinesia	21
	中毒性脳症	Toxic encephalopathy	4
	注意力障害	Disturbance in attention	62
	鎮静	Sedation	18
	低ナトリウム血性脳症	Hyponatraemic encephalopathy	1
	低血糖性意識消失	Hypoglycaemic unconsciousness	1
	低血糖性痙攣	Hypoglycaemic seizure	1
	低酸素性虚血性脳症	Hypoxic-ischaemic encephalopathy	2

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（38/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
神経系障害	糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡	Diabetic ketoacidotic hyperglycaemic coma	1
	統合運動障害	Dyspraxia	1
	頭蓋内圧上昇	Intracranial pressure increased	3
	頭蓋内血腫	Intracranial haematoma	2
	頭蓋内出血	Haemorrhage intracranial	3
	頭痛	Headache	176
	頭部動揺	Head titubation	3
	頭部不快感	Head discomfort	2
	同名性半盲	Hemianopia homonymous	2
	突発的睡眠	Sudden onset of sleep	2
	二次性全般化を伴う部分発作	Partial seizures with secondary generalisation	1
	認知症	Dementia	10
	認知障害	Cognitive disorder	17
	脳炎	Encephalitis	1
	脳虚血	Cerebral ischaemia	2
	脳血管炎	Vasculitis cerebral	1
	脳血管収縮	Cerebral vasoconstriction	6
	脳血管障害	Cerebrovascular disorder	1
	脳血管発作	Cerebrovascular accident	20
	脳血腫	Cerebral haematoma	8
	脳血栓症	Cerebral thrombosis	1
	脳梗塞	Cerebral infarction	6
	脳室拡張	Cerebral ventricle dilatation	1
	脳室周囲白質軟化症	Periventricular leukomalacia	1
	脳室内出血	Intraventricular haemorrhage	2
	脳出血	Cerebral haemorrhage	24
	脳症	Encephalopathy	13
	脳損傷	Brain injury	6
	脳低潅流	Cerebral hypoperfusion	1
	脳軟化	Encephalomalacia	1
	脳微小血管症	Cerebral microangiopathy	1
	脳浮腫	Brain oedema	4
	破裂性脳動脈瘤	Ruptured cerebral aneurysm	1
	白質脳症	Leukoencephalopathy	1
	発作後状態	Postictal state	5
	発作様現象	Seizure like phenomena	1
	発達性会話障害	Speech disorder developmental	2
	半盲	Hemianopia	1
	反射異常	Reflexes abnormal	1
	反射減弱	Hyporeflexia	2

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（39/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
神経系障害	反射消失	Areflexia	2
	反射亢進	Hyperreflexia	14
	非痙攣性全般てんかん	Generalised non-convulsive epilepsy	1
	肘部管症候群	Cubital tunnel syndrome	1
	不随意性筋収縮	Muscle contractions involuntary	9
	不全片麻痺	Hemiparesis	6
	不全麻痺	Paresis	1
	浮動性めまい	Dizziness	296
	舞踏病	Chorea	5
	舞踏病アテトーゼ	Choreoathetosis	1
	部分発作	Partial seizures	7
	複合性局所疼痛症候群	Complex regional pain syndrome	1
	複雑部分発作	Complex partial seizures	4
	平衡障害	Balance disorder	31
	片頭痛	Migraine	25
	片麻痺	Hemiplegia	4
	麻痺	Paralysis	3
	末梢性ニューロパチー	Neuropathy peripheral	6
	味覚異常	Dysgeusia	11
	味覚消失	Ageusia	5
	無動	Akinesia	3
	無表情	Amimia	1
	無嗅覚	Anosmia	2
	薬物離脱性痙攣	Drug withdrawal convulsions	1
	良性頭蓋内圧亢進	Benign intracranial hypertension	2
	老年認知症	Senile dementia	1
	咬舌	Tongue biting	1
	嗅覚錯誤	Parosmia	5
	嗜眠	Lethargy	108
	痙攣	Convulsion	265
	腓骨神経麻痺	Peroneal nerve palsy	4
妊娠、産褥および周産期の状態	ＨＥＬＬＰ症候群	HELLP syndrome	3
	異所性妊娠	Ectopic pregnancy	3
	異常分娩	Abnormal labour	1
	過期産児	Postmature baby	1
	完全流産	Abortion complete	1
	稽留流産	Abortion missed	6
	経口避妊薬服用中の妊娠	Pregnancy on oral contraceptive	1
	頚管無力症	Cervical incompetence	1
	枯死卵	Blighted ovum	1
	骨盤位	Breech presentation	2

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（40/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
妊娠、産褥および周産期の状態	骨盤位分娩	Breech delivery	1
	子癇	Eclampsia	1
	子癇前症	Pre-eclampsia	11
	死産	Stillbirth	7
	自然流産	Abortion spontaneous	62
	新生児黄疸	Jaundice neonatal	5
	新生児障害	Neonatal disorder	4
	新生児体重増加不良	Poor weight gain neonatal	2
	切迫流産	Abortion threatened	2
	遷延分娩	Prolonged labour	1
	前期破水	Premature rupture of membranes	5
	前置胎盤	Placenta praevia	1
	早産	Premature labour	8
	早産児	Premature baby	30
	胎児ジストレス症候群	Foetal distress syndrome	6
	胎児死亡	Foetal death	8
	胎児心疾患	Foetal cardiac disorder	1
	胎児水腫	Hydrops foetalis	1
	胎児発育遅延	Foetal growth restriction	8
	胎動低下	Foetal hypokinesia	1
	胎盤遺残または卵膜遺残	Retained placenta or membranes	2
	胎盤後血腫	Retroplacental haematoma	1
	胎盤障害	Placental disorder	2
	胎盤早期剥離	Premature separation of placenta	2
	低出生体重児	Low birth weight baby	6
	妊娠	Pregnancy	112
	妊娠悪阻	Hyperemesis gravidarum	2
	妊娠期栄養膜剥離	Gestational trophoblastic detachment	1
	妊娠高血圧	Gestational hypertension	2
	妊娠時の子宮収縮	Uterine contractions during pregnancy	3
	妊娠時出血	Haemorrhage in pregnancy	3
	妊娠週に比して小さい児	Small for dates baby	4
	妊娠糖尿病	Gestational diabetes	10
	妊娠嘔吐	Vomiting in pregnancy	1
	避妊中の妊娠	Pregnancy on contraceptive	1
	分娩過程合併症	Labour complication	2
	分娩過程停止	Arrested labour	1
	分娩後出血	Postpartum haemorrhage	2
	分娩前後出血	Peripartum haemorrhage	1
	未熟分娩	Premature delivery	4
	誘発分娩	Induced labour	2

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（41/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
妊娠、産褥および周産期の状態	予定外妊娠	Unintended pregnancy	1
	羊水過少	Oligohydramnios	5
	羊水過多	Polyhydramnios	1
	羊水中胎便	Meconium in amniotic fluid	4
	羊膜腔障害	Amniotic cavity disorder	1
	流産	Abortion	3
	流産後の出血	Post abortion haemorrhage	1
	臍帯異常	Umbilical cord abnormality	2
	臍帯頚部巻絡	Umbilical cord around neck	3
精神障害	アクティベーション症候群	Activation syndrome	1
	アルコール症	Alcoholism	8
	アルコール乱用	Alcohol abuse	6
	うつ病	Depression	217
	オルガズム感減少	Orgasmic sensation decreased	2
	カタトニー	Catatonia	4
	コミュニケーション障害	Communication disorder	3
	ストレス	Stress	5
	せっかち	Impatience	5
	チック	Tic	5
	ディスフェミア	Dysphemia	5
	パーソナリティ障害	Personality disorder	3
	パニック障害	Panic disorder	1
	パニック発作	Panic attack	70
	パニック反応	Panic reaction	11
	フラッシュバック	Flashback	1
	リビドー減退	Libido decreased	21
	リビドー亢進	Libido increased	2
	リビド消失	Loss of libido	10
	レム睡眠異常	Rapid eye movements sleep abnormal	1
	悪夢	Nightmare	20
	依存	Dependence	1
	異常な夢	Abnormal dreams	26
	異常行動	Abnormal behaviour	39
	仮性認知症	Pseudodementia	1
	過覚醒	Hypervigilance	1
	解離	Dissociation	10
	解離性健忘	Dissociative amnesia	1
	解離性障害	Dissociative disorder	2
	解離性同一性障害	Dissociative identity disorder	2
	解離性遁走	Dissociative fugue	2
	快感消失	Anhedonia	2

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（42/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
精神障害	外見に対する無関心	Neglect of personal appearance	1
	学習障害	Learning disorder	1
	活動性低下	Decreased activity	4
	感情の貧困	Emotional poverty	1
	感情の平板化	Flat affect	5
	感情障害	Affective disorder	2
	感情的苦悩	Emotional distress	6
	感情不安定	Affect lability	14
	観念奔逸	Flight of ideas	3
	希死念慮を有するうつ病	Depression suicidal	6
	既視感	Deja vu	2
	気晴らし食い	Binge eating	1
	気分循環性障害	Cyclothymic disorder	1
	気分動揺	Mood swings	16
	気分変化	Mood altered	10
	気力低下	Listless	4
	急性精神病	Acute psychosis	9
	拒絶症	Negativism	2
	共感覚性幻覚	Hallucination, synaesthetic	1
	強迫観念	Obsessive thoughts	8
	強迫行為	Compulsions	3
	強迫性障害	Obsessive-compulsive disorder	14
	強迫反すう症	Obsessive rumination	1
	恐怖	Fear	8
	恐怖症	Phobia	3
	興味の減少	Decreased interest	3
	凝視	Staring	1
	緊張	Tension	8
	軽躁	Hypomania	34
	激越	Agitation	233
	幻覚	Hallucination	99
	幻視	Hallucination, visual	58
	幻聴	Hallucination, auditory	28
	幻嗅	Hallucination, olfactory	2
	現実感消失	Derealisation	11
	言葉もれ	Logorrhoea	4
	故意の自傷行為	Intentional self-injury	32
	好戦的態度	Belligerence	1
	広場恐怖症	Agoraphobia	2
	攻撃性	Aggression	114
	高揚状態	Elevated mood	1

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（43/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
精神障害	昏眠	Sopor	40
	混合性幻覚	Hallucinations, mixed	10
	罪責感	Feeling guilty	1
	錯覚	Illusion	4
	錯乱状態	Confusional state	236
	殺人念慮	Homicidal ideation	17
	産後うつ病	Postpartum depression	1
	思考異常	Thinking abnormal	21
	死の恐怖	Fear of death	1
	歯ぎしり	Bruxism	16
	自殺企図	Suicide attempt	966
	自殺既遂	Completed suicide	326
	自殺行為	Suicidal behaviour	23
	自殺念慮	Suicidal ideation	460
	自傷行動	Self injurious behaviour	25
	自傷念慮	Self-injurious ideation	22
	自動症	Automatism	1
	自閉症スペクトラム障害	Autism spectrum disorder	1
	失見当識	Disorientation	60
	社会的行為障害	Disturbance in social behaviour	2
	社会逃避行動	Social avoidant behaviour	9
	社交恐怖症	Social phobia	1
	初期不眠症	Initial insomnia	8
	女性オルガズム障害	Female orgasmic disorder	2
	消極的思考	Negative thoughts	6
	衝動行為	Impulsive behaviour	10
	衝動制御障害	Impulse-control disorder	1
	情動障害	Emotional disorder	9
	情動鈍麻	Blunted affect	2
	触覚性幻覚	Hallucination, tactile	2
	食物嫌悪	Food aversion	1
	心身症	Psychosomatic disease	1
	心的外傷後ストレス障害	Post-traumatic stress disorder	2
	新生児不穏	Agitation neonatal	6
	神経過敏	Nervousness	33
	神経症	Neurosis	2
	神経性過食症	Bulimia nervosa	1
	身体化障害	Somatisation disorder	1
	身体疾患による精神障害	Mental disorder due to a general medical condition	1

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（44/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
精神障害	身体疾患による不安障害	Anxiety disorder due to a general medical condition	1
	身体表現性障害	Somatoform disorder	1
	人格変化	Personality change	11
	睡眠関連摂食障害	Sleep-related eating disorder	1
	睡眠時随伴症	Parasomnia	2
	睡眠時性行為	Sleep sex	1
	睡眠障害	Sleep disorder	44
	睡眠発作	Sleep attacks	1
	性的興奮障害	Disturbance in sexual arousal	5
	性的抑制	Sexual inhibition	1
	性欲過剰	Hypersexuality	1
	精神運動制止遅滞	Psychomotor retardation	11
	精神活動過多	Tachyphrenia	12
	精神緩慢	Bradyphrenia	11
	精神症状	Psychiatric symptom	7
	精神障害	Mental disorder	13
	精神状態変化	Mental status changes	16
	精神的機能代償不全	Psychiatric decompensation	1
	精神病性障害	Psychotic disorder	29
	精神病的行動	Psychotic behaviour	2
	摂食障害	Eating disorder	8
	窃盗癖	Kleptomania	1
	絶叫	Screaming	5
	絶望感	Feeling of despair	9
	全般性不安障害	Generalised anxiety disorder	2
	双極１型障害	Bipolar I disorder	4
	双極２型障害	Bipolar II disorder	1
	双極性障害	Bipolar disorder	16
	早朝覚醒型不眠症	Terminal insomnia	2
	早漏	Premature ejaculation	2
	息こらえ	Breath holding	1
	多幸気分	Euphoric mood	12
	大うつ病	Major depression	15
	脱抑制	Disinhibition	9
	男性オルガズム障害	Male orgasmic disorder	1
	中期不眠症	Middle insomnia	5
	注意喚起行動	Attention-seeking behaviour	4
	注意欠陥多動性障害	Attention deficit/hyperactivity disorder	4
	著明なストレッサーを伴う短期精神病性障害	Brief psychotic disorder with marked stressors	2

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（45/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
精神障害	敵意	Hostility	13
	転換性障害	Conversion disorder	9
	転倒の恐怖	Fear of falling	1
	転導性	Distractibility	1
	怒り	Anger	31
	統合失調感情障害	Schizoaffective disorder	1
	統合失調症	Schizophrenia	2
	燃え尽き症候群	Burnout syndrome	2
	白日夢	Daydreaming	2
	発語の乏しさ	Poverty of speech	1
	抜毛癖	Trichotillomania	1
	反社会的行動	Antisocial behaviour	1
	悲嘆反応	Grief reaction	1
	被害妄想	Persecutory delusion	3
	表出性言語障害	Expressive language disorder	1
	病的賭博	Pathological gambling	1
	不安	Anxiety	281
	不安障害	Anxiety disorder	5
	不快気分	Dysphoria	4
	不自然な姿勢	Posturing	1
	不相応な情動	Inappropriate affect	5
	不眠症	Insomnia	171
	物質誘発性精神病性障害	Substance-induced psychotic disorder	1
	物質乱用	Substance abuse	1
	保続	Perseveration	1
	母体の物質乱用による新生児合併症	Neonatal complications of substance abuse	1
	暴力関連症状	Violence-related symptom	5
	夢遊症	Somnambulism	7
	無オルガズム症	Anorgasmia	6
	無感情	Apathy	18
	無関心	Indifference	2
	無言症	Mutism	2
	妄想	Delusion	19
	妄想症	Paranoia	33
	妄想性障害、詳細不明	Delusional disorder, unspecified type	2
	妄想性障害、被害型	Delusional disorder, persecutory type	1
	夜間恐怖	Nocturnal fear	1
	薬物依存	Drug dependence	18
	薬物乱用	Drug abuse	19
	抑うつ気分	Depressed mood	29

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（46/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
精神障害	抑うつ症状	Depressive symptom	34
	欲求不満	Frustration	1
	落ち着きのなさ	Restlessness	98
	離人症	Depersonalisation	23
	離脱症候群	Withdrawal syndrome	71
	涙ぐむ	Tearfulness	4
	譫妄	Delirium	47
	躁病	Mania	101
腎および尿路障害	ネフローゼ症候群	Nephrotic syndrome	1
	遺尿	Enuresis	5
	黄疸尿	Choluria	1
	間質性膀胱炎	Cystitis interstitial	1
	機能的単腎	Single functional kidney	1
	急性腎前性腎不全	Acute prerenal failure	2
	急性腎不全	Renal failure acute	30
	緊張性膀胱	Hypertonic bladder	2
	血尿	Haematuria	21
	高カルシウム尿症	Hypercalciuria	1
	骨盤部尿管閉塞	Pelvi-ureteric obstruction	1
	糸球体硬化症	Glomerulosclerosis	1
	失禁	Incontinence	1
	神経因性膀胱	Neurogenic bladder	3
	腎炎	Nephritis	1
	腎機能障害	Renal impairment	8
	腎結石症	Nephrolithiasis	17
	腎腫大	Kidney enlargement	1
	腎障害	Renal disorder	1
	腎臓痛	Renal pain	2
	腎動脈狭窄症	Renal artery stenosis	1
	腎尿細管障害	Renal tubular disorder	1
	腎嚢胞	Renal cyst	1
	腎不全	Renal failure	24
	腎盂腎杯拡張症	Pyelocaliectasis	3
	水腎症	Hydronephrosis	3
	切迫性尿失禁	Urge incontinence	1
	多尿	Polyuria	8
	蛋白尿	Proteinuria	2
	着色尿	Chromaturia	4
	中毒性ネフロパシー	Nephropathy toxic	2
	低緊張性膀胱	Hypotonic urinary bladder	1
	尿管障害	Ureteral disorder	1

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（47/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
腎および尿路障害	尿細管間質性腎炎	Tubulointerstitial nephritis	5
	尿失禁	Urinary incontinence	18
	尿生殖器出血	Urogenital haemorrhage	1
	尿道拡張	Urethral dilatation	1
	尿道障害	Urethral disorder	2
	尿道閉塞	Urethral obstruction	1
	尿閉	Urinary retention	103
	尿流量減少	Urine flow decreased	1
	尿路出血	Haemorrhage urinary tract	1
	尿路閉塞	Urinary tract obstruction	1
	排尿異常	Micturition disorder	2
	排尿困難	Dysuria	18
	頻尿	Pollakiuria	7
	腹圧性排尿	Urinary straining	1
	乏尿	Oliguria	2
	膜性糸球体腎炎	Glomerulonephritis membranous	1
	慢性腎不全	Renal failure chronic	5
	無緊張性膀胱	Atonic urinary bladder	2
	無尿	Anuria	5
	夜間頻尿	Nocturia	4
	膀胱拡大	Bladder dilatation	3
	膀胱出血	Urinary bladder haemorrhage	1
	膀胱痛	Bladder pain	1
	膀胱尿管逆流	Vesicoureteric reflux	1
生殖系および乳房障害	陰茎障害	Penis disorder	1
	会陰瘻	Perineal fistula	1
	機能性子宮出血	Menometrorrhagia	2
	血精液症	Haematospermia	2
	月経過多	Menorrhagia	11
	月経障害	Menstrual disorder	1
	月経遅延	Menstruation delayed	3
	骨盤痛	Pelvic pain	1
	骨盤底筋力低下	Pelvic floor muscle weakness	1
	子宮頚部障害	Cervix disorder	1
	子宮頚部浮腫	Cervix oedema	1
	子宮内膜症	Endometriosis	1
	子宮痙攣	Uterine spasm	1
	持続勃起症	Priapism	15
	自発陰茎勃起	Spontaneous penile erection	1
	射精障害	Ejaculation disorder	7
	射精遅延	Ejaculation delayed	4

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（48/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
生殖系および乳房障害	射精不能	Ejaculation failure	4
	女性の性的興奮障害	Female sexual arousal disorder	1
	女性化乳房	Gynaecomastia	7
	女性不妊症	Infertility female	1
	性器出血	Genital haemorrhage	2
	性機能不全	Sexual dysfunction	15
	前立腺炎	Prostatitis	1
	前立腺腫大	Prostatomegaly	1
	早発閉経	Premature menopause	1
	多嚢胞性卵巣	Polycystic ovaries	2
	男性不妊症	Infertility male	1
	乳汁分泌抑制	Suppressed lactation	1
	乳汁漏出症	Galactorrhoea	19
	乳房圧痛	Breast tenderness	1
	乳房血腫	Breast haematoma	1
	乳房腫大	Breast enlargement	1
	乳房腫脹	Breast swelling	4
	乳房腫瘤	Breast mass	3
	乳房石灰化	Breast calcifications	1
	乳房痛	Breast pain	7
	乳房嚢胞	Breast cyst	2
	乳房不快感	Breast discomfort	3
	乳房分泌	Breast discharge	3
	不規則月経	Menstruation irregular	4
	不正子宮出血	Metrorrhagia	16
	不妊症	Infertility	1
	閉経後出血	Postmenopausal haemorrhage	1
	勃起時疼痛	Painful erection	1
	勃起増強	Erection increased	3
	勃起不全	Erectile dysfunction	26
	無月経	Amenorrhoea	9
	卵巣嚢胞	Ovarian cyst	7
	卵巣嚢胞破裂	Ovarian cyst ruptured	1
	良性前立腺肥大症	Benign prostatic hyperplasia	2
	腟出血	Vaginal haemorrhage	22
呼吸器、胸郭および縦隔障害	あくび	Yawning	11
	アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	2
	くしゃみ	Sneezing	1
	しゃっくり	Hiccups	1
	レスピレータ依存	Dependence on respirator	1
	咽喉乾燥	Dry throat	1

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（49/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咽喉絞扼感	Throat tightness	2
	咽喉刺激感	Throat irritation	5
	咽頭ジスキネジー	Pharyngeal dyskinesia	1
	咽頭障害	Pharyngeal disorder	1
	咽頭浮腫	Pharyngeal oedema	8
	過換気	Hyperventilation	9
	咳嗽	Cough	12
	間質性肺疾患	Interstitial lung disease	5
	気管狭窄	Tracheal stenosis	1
	気管支反応性亢進	Bronchial hyperreactivity	1
	気管支分泌増加	Increased bronchial secretion	1
	気管支閉塞	Bronchial obstruction	2
	気管支痙攣	Bronchospasm	4
	気胸	Pneumothorax	4
	急性呼吸窮迫症候群	Acute respiratory distress syndrome	7
	急性呼吸不全	Acute respiratory failure	1
	急性肺水腫	Acute pulmonary oedema	3
	胸水	Pleural effusion	11
	胸膜痛	Pleuritic pain	3
	血胸	Haemothorax	1
	減呼吸	Hypopnoea	2
	呼吸異常	Respiration abnormal	1
	呼吸窮迫	Respiratory distress	14
	呼吸困難	Dyspnoea	98
	呼吸障害	Respiratory disorder	7
	呼吸性アシドーシス	Respiratory acidosis	2
	呼吸性アルカローシス	Respiratory alkalosis	2
	呼吸停止	Respiratory arrest	7
	呼吸不全	Respiratory failure	15
	呼吸抑制	Respiratory depression	11
	誤嚥	Aspiration	3
	誤嚥性肺炎	Pneumonia aspiration	12
	口腔咽頭プラーク	Oropharyngeal plaque	1
	口腔咽頭腫脹	Oropharyngeal swelling	2
	口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	3
	口腔咽頭痙攣	Oropharyngeal spasm	1
	喉頭浮腫	Laryngeal oedema	1
	喉頭痙攣	Laryngospasm	1
	好酸球性肺炎	Eosinophilic pneumonia	1
	湿性咳嗽	Productive cough	4
	徐呼吸	Bradypnoea	3

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（50/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
呼吸器、胸郭および縦隔障害	上気道分泌増加	Increased upper airway secretion	1
	新生児一過性頻呼吸	Transient tachypnoea of the newborn	1
	新生児仮死	Neonatal asphyxia	1
	新生児吸引	Neonatal aspiration	2
	新生児呼吸窮迫症候群	Neonatal respiratory distress syndrome	9
	新生児呼吸障害	Respiratory disorder neonatal	2
	新生児呼吸抑制	Neonatal respiratory depression	5
	新生児低酸素症	Neonatal hypoxia	1
	新生児肺水腫	Pulmonary oedema neonatal	2
	新生児頻呼吸	Neonatal tachypnoea	3
	新生児無呼吸	Apnoea neonatal	1
	睡眠時無呼吸症候群	Sleep apnoea syndrome	2
	声帯障害	Vocal cord disorder	1
	息詰まり	Choking	3
	息詰まり感	Choking sensation	2
	窒息	Asphyxia	5
	低換気	Hypoventilation	1
	低酸素症	Hypoxia	9
	肺うっ血	Pulmonary congestion	4
	肺気腫	Emphysema	2
	肺梗塞	Pulmonary infarction	1
	肺高血圧症	Pulmonary hypertension	10
	肺塞栓症	Pulmonary embolism	29
	肺出血	Pulmonary haemorrhage	1
	肺障害	Lung disorder	6
	肺浸潤	Lung infiltration	2
	肺水腫	Pulmonary oedema	10
	肺静脈狭窄	Pulmonary vein stenosis	1
	肺線維症	Pulmonary fibrosis	2
	肺臓炎	Pneumonitis	1
	肺動脈狭窄	Pulmonary artery stenosis	2
	肺動脈性肺高血圧症	Pulmonary arterial hypertension	3
	発声障害	Dysphonia	8
	非心原性肺水腫	Non-cardiogenic pulmonary oedema	1
	鼻の炎症	Nasal inflammation	1
	鼻出血	Epistaxis	36
	鼻粘膜障害	Nasal mucosal disorder	1
	鼻部障害	Nasal disorder	1
	鼻閉	Nasal congestion	5
	鼻閉塞	Nasal obstruction	1
	鼻漏	Rhinorrhoea	4

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（51/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
呼吸器、胸郭および縦隔障害	頻呼吸	Tachypnoea	6
	副鼻腔うっ血	Sinus congestion	2
	副鼻腔障害	Sinus disorder	1
	閉塞性気道障害	Obstructive airways disorder	1
	慢性閉塞性肺疾患	Chronic obstructive pulmonary disease	20
	未熟呼吸器系	Immature respiratory system	1
	無気肺	Atelectasis	2
	無呼吸	Apnoea	4
	無呼吸発作	Apnoeic attack	1
	無酸素症	Anoxia	2
	労作性呼吸困難	Dyspnoea exertional	3
	喀血	Haemoptysis	5
	喘息	Asthma	12
	喘息クリーゼ	Asthmatic crisis	1
皮膚および皮下組織障害	アトピー性皮膚炎	Dermatitis atopic	1
	アレルギー性皮膚炎	Dermatitis allergic	9
	ざ瘡	Acne	1
	スティーブンス・ジョンソン症候群	Stevens-Johnson syndrome	10
	そう痒症	Pruritus	54
	そう痒性皮疹	Rash pruritic	7
	ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	Henoch-Schonlein purpura	1
	円形脱毛症	Alopecia areata	2
	黄色皮膚	Yellow skin	3
	乾皮症	Xeroderma	1
	乾癬	Psoriasis	6
	汗腺障害	Sweat gland disorder	1
	間擦疹	Intertrigo	1
	顔面腫脹	Swelling face	8
	機械性蕁麻疹	Mechanical urticaria	1
	丘疹	Papule	1
	丘疹性皮疹	Rash papular	2
	急性汎発性発疹性膿疱症	Acute generalised exanthematous pustulosis	5
	血管性紫斑病	Vascular purpura	3
	血管浮腫	Angioedema	37
	固定疹	Fixed eruption	1
	後天性リポジストロフィー	Lipodystrophy acquired	1
	光線過敏性反応	Photosensitivity reaction	14
	好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms	6

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（52/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
皮膚および皮下組織障害	紅斑	Erythema	18
	紅斑性皮疹	Rash erythematous	5
	紫斑	Purpura	15
	脂肪組織萎縮症	Lipoatrophy	1
	脂肪肥大症	Lipohypertrophy	1
	湿疹	Eczema	8
	小水疱性皮疹	Rash vesicular	2
	寝汗	Night sweats	13
	水疱	Blister	4
	水疱性皮膚炎	Dermatitis bullous	4
	全身紅斑	Generalised erythema	1
	全身性そう痒症	Pruritus generalised	9
	全身性皮疹	Rash generalised	4
	全頭脱毛症	Alopecia totalis	1
	多汗症	Hyperhidrosis	133
	多形紅斑	Erythema multiforme	3
	苔癬様角化症	Lichenoid keratosis	2
	脱毛症	Alopecia	26
	中毒性皮疹	Toxic skin eruption	11
	中毒性表皮壊死融解症	Toxic epidermal necrolysis	6
	蝶形皮疹	Butterfly rash	1
	爪の障害	Nail disorder	1
	爪破損	Onychoclasis	1
	爪変色	Nail discolouration	2
	滴状乾癬	Guttate psoriasis	1
	点状出血	Petechiae	6
	電撃性紫斑病	Purpura fulminans	1
	日光皮膚炎	Solar dermatitis	1
	剥脱性発疹	Exfoliative rash	1
	剥脱性皮膚炎	Dermatitis exfoliative	3
	白血球破砕性血管炎	Leukocytoclastic vasculitis	5
	発疹	Rash	59
	斑状丘疹状皮疹	Rash maculo-papular	14
	斑状出血	Ecchymosis	17
	斑状皮疹	Rash macular	2
	皮下気腫	Subcutaneous emphysema	1
	皮下出血	Haemorrhage subcutaneous	1
	皮膚エリテマトーデス	Cutaneous lupus erythematosus	1
	皮膚しわ	Skin wrinkling	1
	皮膚のつっぱり感	Skin tightness	1
	皮膚炎	Dermatitis	2

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（53/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
皮膚および皮下組織障害	皮膚壊死	Skin necrosis	1
	皮膚乾燥	Dry skin	1
	皮膚局面	Skin plaque	1
	皮膚筋炎	Dermatomyositis	2
	皮膚血管炎	Cutaneous vasculitis	2
	皮膚血管障害	Vascular skin disorder	1
	皮膚灼熱感	Skin burning sensation	10
	皮膚出血	Skin haemorrhage	4
	皮膚症	Dermatosis	1
	皮膚障害	Skin disorder	2
	皮膚毒性	Skin toxicity	1
	皮膚剥脱	Skin exfoliation	6
	皮膚反応	Skin reaction	1
	皮膚肥厚	Skin hypertrophy	1
	皮膚病変	Skin lesion	1
	皮膚不快感	Skin discomfort	1
	皮膚浮腫	Skin oedema	1
	皮膚変色	Skin discolouration	2
	皮膚疼痛	Pain of skin	1
	表皮壊死	Epidermal necrosis	2
	麻疹様発疹	Rash morbilliform	1
	慢性蕁麻疹	Urticaria chronic	1
	無汗症	Anhidrosis	1
	薬疹	Drug eruption	3
	類天疱瘡	Pemphigoid	2
	冷汗	Cold sweat	9
	扁平苔癬	Lichen planus	3
	痂皮	Scab	1
	痒疹	Prurigo	1
	蕁麻疹	Urticaria	37
社会環境	アルコール摂取	Alcohol use	2
	パートナーとのストレス	Partner stress	1
	運転能力障害者	Impaired driving ability	10
	経済的問題	Economic problem	1
	言語的虐待	Verbal abuse	1
	作業能力障害者	Impaired work ability	1
	殺人	Homicide	15
	治療非遵守	Treatment noncompliance	2
	社会問題	Social problem	3
	障害者	Disability	1
	職業に不満足	Job dissatisfaction	1

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（54/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
社会環境	寝たきり	Bedridden	2
	身体的暴行	Physical assault	12
	性的虐待	Sexual abuse	3
	性的虐待の被害者	Victim of sexual abuse	2
	日常生活動作障害者	Activities of daily living impaired	5
	入獄	Imprisonment	1
	犯罪被害者	Victim of crime	1
	夫婦間の問題	Marital problem	1
	歩行障害者	Walking disability	3
	母乳栄養法	Breast feeding	3
	法律問題	Legal problem	2
	薬物乱用者	Drug abuser	3
外科および内科処置	ステント装着	Stent placement	1
	企図的薬剤誤用	Intentional drug misuse	14
	吸引分娩	Vacuum extractor delivery	1
	血管グラフト	Vascular graft	1
	血腫除去	Haematoma evacuation	1
	甲状腺結節除去	Thyroid nodule removal	1
	骨接合	Osteosynthesis	1
	骨折観血的整復	Open reduction of fracture	1
	子宮頚管拡張および子宮内容物除去	Uterine dilation and evacuation	1
	治療変更	Therapy change	1
	人工流産	Abortion induced	16
	大腸手術	Large intestine operation	1
	胆嚢切除	Cholecystectomy	1
	虫垂切除	Appendicectomy	1
	帝王切開	Caesarean section	30
	適応外使用	Off label use	127
	動静脈シャント手術	Arteriovenous shunt operation	1
	入院	Hospitalisation	8
	抜歯	Tooth extraction	1
	膝関節形成	Knee arthroplasty	2
	不妊手術	Sterilisation	1
血管障害	ショック	Shock	2
	ベーチェット症候群	Behcet's syndrome	1
	ほてり	Hot flush	16
	リンパ浮腫	Lymphoedema	1
	レイノー現象	Raynaud's phenomenon	2
	起立性低血圧	Orthostatic hypotension	43
	虚血	Ischaemia	1
	頚静脈拡張	Jugular vein distension	1

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-33　2003 年 1 月 6 日以降 2013 年 12 月 30 日までに海外で報告された因果関係の否定されなかったまたは不明であった重篤な有害事象（55/55）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
血管障害	血圧変動	Blood pressure fluctuation	5
	血液量減少性ショック	Hypovolaemic shock	1
	血管炎	Vasculitis	5
	血管拡張	Vasodilatation	1
	血管障害	Angiopathy	1
	血管破裂	Vascular rupture	1
	血行動態不安定	Haemodynamic instability	1
	血腫	Haematoma	39
	血栓症	Thrombosis	5
	血栓性静脈炎	Thrombophlebitis	2
	梗塞	Infarction	1
	高血圧	Hypertension	85
	高血圧クリーゼ	Hypertensive crisis	12
	高血圧性血管障害	Hypertensive angiopathy	1
	鎖骨下静脈血栓症	Subclavian vein thrombosis	1
	塞栓症	Embolism	1
	四肢壊死	Extremity necrosis	1
	四肢静脈血栓症	Venous thrombosis limb	1
	収縮期高血圧	Systolic hypertension	5
	出血	Haemorrhage	21
	出血性ショック	Shock haemorrhagic	2
	循環虚脱	Circulatory collapse	25
	深部静脈血栓症	Deep vein thrombosis	14
	進行性高血圧	Accelerated hypertension	1
	静脈炎	Phlebitis	5
	静脈血栓症	Venous thrombosis	2
	静脈瘤	Varicose vein	3
	蒼白	Pallor	8
	側頭動脈炎	Temporal arteritis	1
	大動脈狭窄	Aortic stenosis	2
	潮紅	Flushing	17
	低血圧	Hypotension	86
	動脈血栓症	Arterial thrombosis	1
	動脈硬化症	Arteriosclerosis	1
	動脈閉塞性疾患	Arterial occlusive disease	1
	動脈瘤	Aneurysm	1
	表在性血栓性静脈炎	Thrombophlebitis superficial	1
	表在性静脈炎	Phlebitis superficial	1
	不安定高血圧	Labile hypertension	1
	腹腔内血腫	Intra-abdominal haematoma	2
	末梢血管障害	Peripheral vascular disorder	2
	末梢冷感	Peripheral coldness	4

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-34　2011 年 8 月以降 2013 年 12 月 30 日までに国内市販後で報告された因果関係の否定されなかった重篤な有害事象（1/3）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
血液およびリンパ系障害	貧血	Anaemia	1
	汎血球減少症	Pancytopenia	1
心臓障害	心室性頻脈	Ventricular tachycardia	4
	動悸	Palpitations	3
	心室細動	Ventricular fibrillation	3
	徐脈	Bradycardia	2
	洞性徐脈	Sinus bradycardia	2
	トルサード　ド　ポアント	Torsade de pointes	2
	心室性期外収縮	Ventricular extrasystoles	2
	心房細動	Atrial fibrillation	1
	房室ブロック	Atrioventricular block	1
	急性心不全	Cardiac failure acute	1
	心肺停止	Cardio-respiratory arrest	1
	ＱＴ延長症候群	Long QT syndrome	1
	上室性期外収縮	Supraventricular extrasystoles	1
内分泌障害	抗利尿ホルモン不適合分泌	Inappropriate antidiuretic hormone secretion	9
眼障害	視力低下	Visual acuity reduced	3
胃腸障害	悪心	Nausea	6
	腹痛	Abdominal pain	2
	嘔吐	Vomiting	2
	腹部不快感	Abdominal discomfort	1
	上腹部痛	Abdominal pain upper	1
	腸炎	Enterocolitis	1
一般・全身障害および投与部位の状態	薬物相互作用	Drug interaction	6
	状態悪化	Condition aggravated	3
	死亡	Death	2
	熱感	Feeling hot	2
	易刺激性	Irritability	2
	口渇	Thirst	2
	胸部不快感	Chest discomfort	1
	悪寒	Chills	1
	新生児薬物離脱症候群	Drug withdrawal syndrome neonatal	1
	顔面浮腫	Face oedema	1
	倦怠感	Malaise	1
肝胆道系障害	肝機能異常	Hepatic function abnormal	3
	薬物性肝障害	Drug-induced liver injury	2
	肝障害	Liver disorder	2
	胆汁うっ滞	Cholestasis	1
	黄疸	Jaundice	1
免疫系障害	アナフィラキシー反応	Anaphylactic reaction	2

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-34　2011 年 8 月以降 2013 年 12 月 30 日までに国内市販後で報告された因果関係の否定されなかった重篤な有害事象（2/3）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
傷害、中毒および処置合併症	過量投与	Overdose	2
	転倒	Fall	1
	企図的過量投与	Intentional overdose	1
臨床検査	心電図ＱＴ延長	Electrocardiogram QT prolonged	9
	血圧上昇	Blood pressure increased	3
	体重増加	Weight increased	2
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	1
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	1
	血圧低下	Blood pressure decreased	1
	血中トリグリセリド増加	Blood triglycerides increased	1
	血中尿酸増加	Blood uric acid increased	1
	心電図異常	Electrocardiogram abnormal	1
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Gamma-glutamyltransferase increased	1
	精子濃度減少	Sperm concentration decreased	1
	精子運動性低下	Spermatozoa progressive motility decreased	1
代謝および栄養障害	低ナトリウム血症	Hyponatraemia	10
	食欲減退	Decreased appetite	1
	高トリグリセリド血症	Hypertriglyceridaemia	1
	低クロール血症	Hypochloraemia	1
筋骨格系および結合組織障害	横紋筋融解症	Rhabdomyolysis	3
	筋骨格硬直	Musculoskeletal stiffness	2
	筋力低下	Muscular weakness	1
	筋肉痛	Myalgia	1
神経系障害	セロトニン症候群	Serotonin syndrome	13
	痙攣	Convulsion	10
	意識消失	Loss of consciousness	6
	悪性症候群	Neuroleptic malignant syndrome	5
	意識変容状態	Altered state of consciousness	4
	浮動性めまい	Dizziness	3
	頭痛	Headache	3
	振戦	Tremor	3
	パーキンソニズム	Parkinsonism	2
	強直性痙攣	Tonic convulsion	2
	脳出血	Cerebral haemorrhage	1
	ジスキネジー	Dyskinesia	1
	錐体外路障害	Extrapyramidal disorder	1
	顔面痙攣	Facial spasm	1
	大発作痙攣	Grand mal convulsion	1

用語辞書：MedDRA/J V.16.1

付表 2.7.4.7-34　2011 年 8 月以降 2013 年 12 月 30 日までに国内市販後で報告された因果関係の否定されなかった重篤な有害事象（3/3）

SOC	基本語	基本語（英語）	例数
神経系障害	記憶障害	Memory impairment	1
	錯感覚	Paraesthesia	1
妊娠、産褥および周産期の状態	絨毛膜下血腫	Subchorionic haematoma	1
	分娩開始切迫	Threatened labour	1
精神障害	自殺既遂	Completed suicide	14
	アクティベーション症候群	Activation syndrome	11
	自殺企図	Suicide attempt	11
	うつ病	Depression	6
	希死念慮を有するうつ病	Depression suicidal	3
	故意の自傷行為	Intentional self-injury	3
	躁病	Mania	3
	幻視	Hallucination, visual	2
	異常な夢	Abnormal dreams	1
	攻撃性	Aggression	1
	錯乱状態	Confusional state	1
	譫妄	Delirium	1
	てんかん精神病	Epileptic psychosis	1
	幻覚	Hallucination	1
	妄想症	Paranoia	1
腎および尿路障害	尿閉	Urinary retention	8
	排尿困難	Dysuria	1
	血尿	Haematuria	1
	乏尿	Oliguria	1
	腎機能障害	Renal impairment	1
生殖系および乳房障害	無月経	Amenorrhoea	1
	良性前立腺肥大症	Benign prostatic hyperplasia	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	Dyspnoea	2
	過換気	Hyperventilation	1
	間質性肺疾患	Interstitial lung disease	1
	新生児仮死	Neonatal asphyxia	1
	誤嚥性肺炎	Pneumonia aspiration	1
	気胸	Pneumothorax	1
	呼吸停止	Respiratory arrest	1
皮膚および皮下組織障害	多汗症	Hyperhidrosis	3
	薬疹	Drug eruption	1
社会環境	殺人	Homicide	1
	治療非遵守	Treatment noncompliance	1
血管障害	低血圧	Hypotension	1
	末梢冷感	Peripheral coldness	1

用語辞書：MedDRA/J V.16.1