2.7.6 個々の試験のまとめ

目　次

2.7.6 個々の試験のまとめ 1
目　次 1
2.7.6.1 191622-114 試験（評価資料）のまとめ 3
1.1 試験方法の概要 3
1.2 結果 12
1.3 結論 62
1.4 付録 63
2.7.6.2 191622-122 試験（評価資料）のまとめ 267
2.1 試験方法の概要 267
2.2 結果 276
2.3 結論 313
2.4 付録 313
2.7.6.3 191622-119 試験（参考資料）のまとめ 375
3.1 試験方法の概要 375
3.2 結果 380
3.3 結論 387
3.4 付録 387
2.7.6.4 191622-098 試験（参考資料）のまとめ 388
4.1 試験方法の概要 388
4.2 結果 395
4.3 結論 426
4.4 付録 427
2.7.6.5 191622-099 試験（参考資料）のまとめ 458
5.1 試験方法の概要 458
5.2 結果 465
5.3 結論 517
5.4 付録 517
2.7.6.6 191622-104 試験（参考資料）のまとめ 599
6.1 試験方法の概要 599
6.2 結果 607
6.3 結論 669
6.4 付録 669
2.7.6.7 191622-512 試験（参考資料）のまとめ 767
7.1 試験方法の概要 767

7.2 結果 772
7.3 結論 793
7.4 付録 794
2.7.6.8 191622-514 試験（参考資料）のまとめ 832
8.1 試験方法の概略 832
8.2 結果 837
8.3 結論 852
8.4 付録 852

2.7.6.1　191622-114 試験（評価資料）のまとめ

1.1　試験方法の概要

治験の番号及び標題：

191622-114：日本での目尻の表情皺を対象とした BOTOX®による治療

開発のフェーズ：第 3 相

目的：

中等度から高度の目尻の表情皺（CFL）を有する日本人被験者を対象として、AGN-191622（販売名：ボトックスビスタ®注用 50 単位、以下、「本剤」という）を投与したときの安全性及び有効性をプラセボと比較し、評価する。

方法：

デザイン：最大緊張時（最大限に微笑んだ状態）に中等度から高度の CFL を有する被験者を対象とする 13 箇月間、2 期間（第 1 期 = 6 箇月、第 2 期 = 7 箇月）の多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験。本治験では、CFL 領域に本剤を 5 回の治療サイクルで投与した際の安全性及び有効性を検討した。

被験者は第 1 期の 1 日目に以下の 4 つの治療群のいずれかに無作為に割り付けられた。
第 1 群：本剤 24 単位／24 単位（両期間とも本剤 24 単位）
第 2 群：本剤 12 単位／12 単位（両期間とも本剤 12 単位）
第 3 群：プラセボ／本剤 24 単位（第 1 期はプラセボ、第 2 期は本剤 24 単位）
第 4 群：プラセボ／本剤 12 単位（第 1 期はプラセボ、第 2 期は本剤 12 単位）

1 回の治療では、本剤 4 単位、本剤 2 単位又はプラセボを各 CFL 領域の 3 部位、左右合計 6 部位に投与した。各被験者は、1 日目の無作為化終了後に治験薬が投与され、各投与後 1 週目及び 2 週目にフォローアップ来院を実施、その後毎月（30 日目、60 日目、90 日目、120 日目、150 日目、180 日目、210 日目、240 日目、270 日目、300 日目、330 日目及び 360 日目）来院し、390 日目に治験終了来院を実施することとし、来院回数は最大 24 回とした（実際の来院回数は各被験者が受けた治療回数によって異なった）。

以下の再治療基準を満たした被験者は、第 1 期に 1 回の追加投与、第 2 期に最大 3 回の投与、合計最大 5 回の治療サイクルを受けることができた：

- 治験責任（分担）医師がアジア人用写真数値化ガイド付き顔面皺尺度（FWS-A）を用いて評価した最大緊張時での CFL の程度が中等度以上である（両側）
- 妊娠可能な女性の場合、尿妊娠検査が陰性である
- 最終投与から 3 箇月以上経過している（84 日未満は不可）
- 360 日目の来院以降の投与は不可

無作為化：被験者は 本剤 24 単位／24 単位、本剤 12 単位／12 単位、プラセボ／本剤 24 単位及びプラセボ／本剤 12 単位による治療のいずれかに 2:2:1:1 の比率で無作為に割り付けられた。無作為化は、治験責任（分担）医師が FWS-A を用いて評価したベースライン時の最大緊張時での CFL の程度（中等度又は高度）によって層別化して行った。

対象疾患及び選択基準:

対象疾患：治験責任（分担）医師が FWS-A を用いて評価した最大緊張時での CFL の程度が中等度から高度である成人被験者

選択基準：

被験者は以下の基準を満たすこととした：

- 20 歳以上 65 歳未満の男女
- 治験責任（分担）医師が FWS-A を用いて評価した最大緊張時での CFL の程度が中等度から高度で左右同等（左右とも同程度）の者
- 治験開始前に治験審査委員会（IRB）が承認した同意書に署名と日付の記載が得られた者
- 妊娠可能な女性（避妊手術［ 両側卵管結紮又は子宮内避妊具］を受けている被験者を含む）の場合、1 日目の治験薬投与前に実施する尿妊娠検査が陰性である者。最終月経から 12 箇月以上経過した閉経女性及び子宮のない女性は、妊娠可能とみなさない。
- 治験に関する指示に従うことができ、規定どおり全ての来院を実施できると考えられる者

除外基準：

以下の基準に該当する被験者は、本治験から除外することとした：

- 現在又は過去に何らかの状態で毒素型を問わずボツリヌス毒素の投与を受けたことがある者
- 毒素型を問わずボツリヌス毒素に対する免疫又は過敏症を有することが明らかな者
- 治験期間中に何らかの理由により毒素型を問わず治験薬以外のボツリヌス毒素の投与を受ける必要があると予測される者
- 重症筋無力症、ランバート・イートン症候群、筋萎縮性側索硬化症又は神経筋接合部の障害など、本剤の投与により被験者のリスクを増大させる可能性がある何らかの医学的症状を有する者
- 本治験登録前の特定の期間に以下の手技又は治療を受けた者：
  - 3 箇月：美容目的の非剥離性レーザーリサーフェシング又は光治療（インテンスパルスライト［IPL］又はブロードバンド光線療法による肌の若返り）、マイクロダーマブレーション、浅層ケミカルピーリング、局所レチノイド療法又は局所ホルモン治療
  - 12 箇月：何らかの剥離性レーザー治療、フラクショナルレーザー治療、高周波によるレーザー治療、医療目的の顔面の光線療法（例：乾癬、湿疹の治療）、眼瞼形成術（二重眼瞼形成術、下眼瞼手術）、眉上げ、眉上げに関連する手術、CFL 評価を妨げる治療部位又は治療部位周辺の眼窩周囲のアートメイク（例：アイライナー、アイブロー）若しくは経口レチノイド療法
  - 5 年：中間層から深層の顔面のピーリング
- 以下の手技又は治療を受けた者：
  - 眼窩周囲の手術、フェイスリフト手術
  - 永久的な軟部組織充填材による顔面中央部又は眼窩周囲の治療、合成インプラント（例：Gore Tex®）及び／又は自家脂肪移植
- 以下の状態を有する者：
  - ボツリヌス毒素の投与では改善が見込めない、及び／又は CFL 評価を妨げると考えられる眼瞼のたるみ又は皮膚の弛緩

- 治験責任（分担）医師が物理的に広げてもほとんど軽減しないと判断した顔面の表情皺
- 著しい顔面の非対称
- 皮膚弛緩症
- 真皮深部瘢痕化
- 皮脂が過剰に肥厚した皮膚
- 眉毛下垂又は眼瞼下垂
- 注射部位の感染症又は皮膚疾患
- 顔面神経麻痺又はその既往歴

- 治験期間中、同じスキンケア法を継続することができない者又はその意思のない者
- 神経学的評価（集中的症状質問票及び集中的神経学的診察）で臨床的に問題のある異常所見が認められる者
- 妊婦、授乳婦、治験期間中に妊娠を予定している女性、若しくは妊娠可能な女性で治験参加中に信頼性のある避妊法（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Appendix 16.1.1 に記載）を使用しない者及び／又は信頼性のある避妊法を継続する意思のない者
- コントロール不能な全身疾患
- 治験責任（分担）医師が直近にアルコール乱用又は薬物乱用があったと判断した者
- 治験期間中に手術又は入院の必要があると予測される者
- 長期間治験実施施設の近隣から離れ、治験実施計画書の規定どおりに来院できない者
- 治験実施施設の職員及び／又はその親戚
- 他の医薬品又は医療機器の治験に現在参加している者若しくは本治験参加前の 30 日間に参加していた者
- 治験責任（分担）医師が被験者に重大なリスクが生じる可能性がある、治験結果の解釈が困難になる可能性がある、又は被験者の治験参加に重大な障害となる可能性があると判断した状態を有する又は状況にある者

投与量及び投与方法、バッチ番号：

本剤（製剤番号 9060X、ロット番号 C3126 C3）及びプラセボ（0.9%生理食塩水）（製剤番号 9379X、ロット番号 C3151 C3）を使用した。治験薬は筋肉内注射とし、眼輪筋外側の計 6 部位（片側 3 部位）に投与した。いずれの部位も投与容量は用量に関係なく同一とした。

本治験とは関係のない調剤者が、本剤 100 単位又はプラセボを含有するバイアルに保存剤を含まない 0.9%滅菌生理食塩水 2.5 mL（本剤 24 単位又はプラセボ）又は 5.0 mL（本剤 12 単位又はプラセボ）を添加して溶解し、実薬投与用に 40 単位/mL（24 単位投与）又は 20 単位/mL（12 単位投与）又は 0 単位/mL（プラセボ）の希釈液を調製した。投与容量は 1 部位あたり 0.1 mL、1 回の治療あたり計 0.6 mL とした。1 部位あたりの本剤の用量は 4 単位、2 単位又は 0 単位（プラセボ）とした。用量は治験責任（分担）医師には知らせなかった。

治療期間：

各被験者とも 1 日目の来院（無作為化／治験薬投与）から治験終了来院（390 日目）まで約 13 箇月間。被験者には 1 日目に治験薬を単回投与した。再治療基準を満たす被験者には、第 1 期に 1 回の追加投与、第 2 期に最大 3 回の投与、合計最大 5 回の治療サイクルを受けることができた。被験者によって再治療基準を満たす時期が異なるため、治療サイクルの期間は以下の幅があった：

- 治療サイクル 1：最大 390 日間（第 1 期 1 日目投与）
- 治療サイクル 2：最大 300 日間（第 1 期 2 回目投与又第 2 期初回投与）
- 治療サイクル 3：最大 210 日間（第 2 期初回投与又は 2 回目投与）
- 治療サイクル 4：最大 120 日間（第 2 期 2 回目投与又は 3 回目投与）
- 治療サイクル 5：最大 30 日間（第 2 期 3 回目投与）

併用療法：

治験責任（分担）医師の判断により、被験者のために必要と考えられる治療の実施は可能とした。治験期間を通して、被験者の日常的な肌の手入れ方法（保湿剤、スキンクリーム、日焼け止め）又は皮膚科学的治療（色素沈着防止剤、ホルモン補充療法、医療用医薬品又は市販薬、α-ヒドロキシ酸含有製品の使用）の内容は一定とした。妊娠可能な女性被験者は、治験期間中、治験責任（分担）医師と相談して決めた信頼性のある避妊法を使用することとした。他の医薬品又は医療機器の治験への登録は禁止した。治験期間中、顔面への他の美容処置は禁止とし、また、新たな治療の開始も禁止した。禁止した治療及び処置は、経口レチノイド、顔面に使用する局所ホルモンクリーム、局所レチノイドの新たな開始又は用法・用量の変更、マイクロダーマブレーション、レーザー治療又はレーザーリサーフェシング、医療目的の顔面の光線療法（例：乾癬、湿疹の治療）、フェイスリフト手術（顔面中央部又は全体）、眼瞼形成術、合成インプラント（例：Gore Tex®）、自家脂肪移植、皮膚充填剤、中間層から深層の顔面のケミカルピーリング、眼窩周囲のアートメイク（例：アイライナー、アイブロー）などであった（但し、この限りではない）。適応の如何によらず、毒素型を問わず治験薬以外のボツリヌス毒素の併用を禁止した。アミノグリコシド系薬剤又は神経伝達を阻害する可能性があるその他の薬剤（例：クラーレ様薬物）の併用は、薬理学的に本剤の作用を増強する可能性があるので慎重投与とした。

評価基準：

<u>主要有効性評価項目</u>：

治験責任（分担）医師による FWS-A を用いた最大緊張時の CFL の程度評価（4 段階の順序尺度：0 = なし、1 = 軽度、2 = 中等度、3 = 高度）

<u>副次的有効性評価項目</u>：

- 治験責任（分担）医師による最大緊張時（1 段階以上の改善をレスポンダーと定義）及び平静時（表情筋を緊張させない状態）（1 段階以上の改善をレスポンダーと定義）での FWS-A を用いた CFL の程度評価
- 被験者による「目尻の表情皺の変化に関する 7 段階の総合的評価（SGA-CFL）」を用いた CFL の外見の変化に対する評価
- 被験者による年齢の自己認識（SPA）を用いた CFL の外見の評価

<u>その他の有効性評価</u>：

- 「11 項目の顔の皺による影響（FLO-11）についての質問票」に基づく、被験者による CFL による顔の外見に関する評価
- 「外見の満足度に関する被験者の評価」に基づく、被験者による外見の満足度に関する評価
- 「顔の皺に関する満足度についての質問票（FLSQ）−総合的満足度」に基づく、被験者による治療の満足度に関する評価
- 被験者の知覚による効果発現時期

安全性：

- 有害事象
- バイタルサイン（脈拍数、呼吸数及び血圧）
- 身体所見
- 尿妊娠検査（妊娠の可能性がある女性被験者のみ）
- 神経学的評価（集中的症状質問票及び集中的神経学的診察）

免疫原性：

- 抗体検査のための採血

統計手法：

解析対象集団：

解析には、安全性解析対象集団、intent-to-treat（ITT）解析対象集団及び治験実施計画書に適合した（PP）解析対象集団の 3 つの集団を用いた。有効性解析は、登録された全ての被験者から成る ITT 解析対象集団を対象に割り付けどおりに実施した。安全性解析は、少なくとも 1 回治験薬が投与された全ての被験者から成る安全性解析対象集団を対象に実施した。主要有効性評価項目については PP 解析も実施した。PP 解析対象集団は、無作為割り付けされ、主要有効性評価項目の解析に影響を及ぼす治験実施計画書からの重大な逸脱がない全ての被験者を対象とした。

被験者の内訳：

ITT 解析対象集団、PP 解析対象集団及び安全性解析対象集団の治験に登録後治験を完了又は中止した被験者数及び割合を投与群別及び全体でまとめた。

人口統計学的及び他のベースラインの特性：

ITT 解析対象集団、PP 解析対象集団及び安全性解析対象集団のスクリーニング来院時に収集した人口統計学的特性及び他のベースラインの特性（年齢、性別、人種、体重、身長及びボディーマス指数［BMI］）を投与群別にまとめた。年齢、体重、身長及び BMI は記述統計量によって解析した。年齢群（≤ 50 及び > 50 歳）、性別及び人種は頻度（症例数及び割合）によって解析した。年齢別部分集団（≤ 50 対 > 50 歳）及び性別の頻度分布について、Pearson のカイ二乗検定又は Fisher の正確検定のどちらか適切な方を用いて、4 群間の比較を行った。4 群間に有意差が認められた場合は、Pearson のカイ二乗検定又は Fisher の正確検定により 2 群間の比較を行った。被験者の年齢、体重、身長及び BMI について、Kruskal-Wallis 検定により 4 群間の比較を行った。4 群間に有意差が認められた場合は、Wilcoxon の順位和検定により 2 群間の比較を行った。ベースライン時の最大緊張時での CFL の程度（FWS-A を用いて評価）について、Pearson のカイ二乗検定又は Fisher の正確検定により 4 群間の比較を行った。4 群間に有意差が認められた場合は、Pearson のカイ二乗検定又は Fisher の正確検定により 2 群間の比較を行った。ベースライン時の平静時の CFL の程度（FWS-A を用いて評価）について、Kruskal-Wallis 検定により 4 群間の比較を行った。4 群間に有意差が認められた場合は、Wilcoxon の順位和検定により 2 群間の p 値を算出した。

ITT 解析対象集団のベースライン時の SPA、FLO-11 及び外見の満足度に関する被験者の評価の分布を投与群別にまとめた。Kruskal-Wallis 検定により 4 群間の比較を行った。4 群間に有意差が認められた場合は、Wilcoxon の順位和検定によって算出した 2 群間の p 値をまとめた。

有効性：

有効性解析は ITT 解析対象集団を対象として、本剤 24 単位群とプラセボ群、本剤 12 単位群とプラセボ群、本剤 24 単位群と本剤 12 単位群をそれぞれ比較した。各治療サイクルの 90 日目までの欠測値は、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。各治療サイクルの来院時期別に有効性の結果をまとめた。主要評価時点は治療サイクル 1 の 30 日目とした。

本治験の第 1 期の各治療サイクルの全ての来院について、プラセボ／本剤 24 単位群とプラセボ／本剤 12 単位群をひとつにまとめて「プラセボ」群とした。本治験の第 2 期の各治療サイクルの全ての来院について、統計比較のため、特に記載がなければ、本剤 24 単位／24 単位群とプラセボ／本剤 24 単位群をひとつにまとめて「本剤 24 単位」群とし、本剤 12 単位／12 単位群とプラセボ／本剤 12 単位群をひとつにまとめて「本剤 12 単位」群とした。治験デザインにより、本治験の第 2 期にはプラセボ投与はなかった。

主要有効性評価項目について、レスポンダー（FWS-A を用いた評価において、治療サイクル 1 の 30 日目における最大緊張時での CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者）の割合をまとめた。主要有効性評価項目の評価に際しては、階層的な手順を用いた。すなわち、本剤 24 単位群とプラセボ群の差が統計学的に有意でない場合は、本剤 12 単位群については p 値に関係なく統計学的に有意とはしなかった。レスポンダーの割合の同等性は、ベースライン時の最大緊張時での CFL の程度によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定により評価した。治療とベースライン時の CFL の程度との交互作用を検討するため、オッズ比の均質性に関する Breslow-Day 検定を実施した。さらに、本剤群とプラセボ群のレスポンダーの割合の差について、両側 95%信頼区間（CI）を算出した。主要評価項目について感度解析を実施し、その際データが欠測している被験者は当該来院時ではノンレスポンダーとした。

副次的有効性評価項目は、主要有効性評価項目と同じ方法で解析した。また、ある段階で本剤群とプラセボ群の差が統計学的に有意な場合は、次の段階の検定がその後の評価時点の統計学的有意性を決定するものとした。ある段階で本剤群とプラセボ群の差が統計学的に有意でない場合は、その後の評価時点のいずれにおいても統計学的に有意とはしなかった。レスポンダーを以下のように定義して、レスポンダーの割合の同等性について評価をまとめた：1）治療サイクル 1 の 30 日目以外の時点で最大緊張時での CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者、2）最大緊張時での CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者、3）ベースライン時の平静時での CFL の程度が「軽度」以上の被験者のうち平静時での CFL の程度が 1 段階以上改善した者。レスポンダーの割合の同等性は、ベースライン時の最大緊張時での CFL の程度によって層別化した CMH 検定により評価した。FWS-A を用いて評価した最大緊張時及び平静時での評点のベースラインからの変化量について、t 検定による 2 群間の一対比較により解析した。

SGA-CFL の値（7 段階の尺度による評価）は、治療及びベースライン時の最大緊張時での CFL の程度及び両者の交互作用を主作用とする分散分析（ANOVA）により解析した。また、SGA-CFL に基づき「非常に良くなった」又は「かなり良くなった」と回答した被験者の割合について、ベースライン時の最大緊張時での CFL の程度によって層別化した CMH 検定により解析した。

ベースライン時より若く見えると回答した被験者の割合（ベースライン時に「年相応に見える」と回答した被験者が「年より若く見える」と回答した場合、又はベースライン時

に「年より老けて見える」と回答した被験者が「年相応に見える／年より若く見える」と回答した場合）について、ベースライン時の最大緊張時での CFL の程度によって層別化した CMH 検定により解析した。ベースライン時に「年相応に見える」又は「年より老けて見える」と回答した被験者のみを解析の対象とした。

SPA、FLO-11、外見の満足度に関する被験者の評価及び FLSQ−総合的満足度の結果の分布を投与群別にまとめた。SPA に基づく若返った年数又は老化した年数について、治療、ベースライン時の最大緊張時での CFL の程度及び両者の交互作用を主作用とする ANOVA により、2 群間の一対比較による p 値を算出した。FLO-11 の各質問のスコア及び合計スコアのベースラインからの変化量について、治療及びベースライン時の最大緊張時での CFL の程度及び両者の交互作用を主作用とする ANOVA により、2 群間の一対比較による p 値を算出した。FLO-11 合計スコアは、質問 1〜10 について 10 から各スコアを引いたスコアに質問 11 のスコアを加算して算出した。外見の満足度に関する被験者の評価及び FLSQ−総合的満足度の生スコアのベースラインからの変化量について、Kruskal-Wallis 検定により 3 群間の比較を行い、Wilcoxon の順位和検定により 2 群間の一対比較による p 値を算出した。レスポンダーの解析では、ベースライン時の最大緊張時での CFL の程度によって層別化した CMH 検定により、2 群間の一対比較による p 値を算出した。

各治療サイクルにおける効果発現までの時間（最終投与から被験者が CFL の外見に改善を認識するまでの日数）の中央値を Kaplan-Meier 生存分析法により推定した。治療サイクル 1 の 30 日目のレスポンダーを対象に、効果消失までの時間（レスポンダーからノンレスポンダーになるまでの時間、以下、「効果持続時間」とする）の中央値を Kaplan-Meier 生存分析法により推定した。レスポンダーを以下のように定義して、30 日目のレスポンダーにおける効果持続時間の中央値を算出した：1）最大緊張時での CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者、2）最大緊張時での CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者、3）平静時の CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者。

安全性：

全ての安全性解析は、各治療サイクルで被験者が実際受けた治療どおりに（割り付けに関係なく）実施した。

有害事象は、国際医薬用語集（MedDRA、バージョン 17.0）を用いて読み替えた。神経学的事象フォーム（NEF）に記録された臨床的に問題のある神経異常所見は、MedDRA 用語を用いて読み替えた。有害事象の発現率について、Pearson のカイ二乗検定又は Fisher の正確検定のどちらか適切な方を用いて、群間の比較を行った。

被験者の治験薬曝露量は、曝露期間を投与期間及び治療サイクル数として記述統計量によってまとめた。

統計解析計画の詳細は、5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書の Appendix 16.1.9 に示す。

治験実施施設：国内 21 施設

本治験の用量の設定：

本治験で用いる本剤の用量（24 単位又は 12 単位）は、第 2 相試験である 191622-512 試験及び 191622-514 試験の結果に基き設定した。これらの 2 試験において、本剤 24 単

位 （片側 12 単位；注射部位あたり 4 単位）は、CFL の治療に有効であった。本剤 36 単位（片側 18 単位；注射部位あたり 6 単位）も安全かつ有効であったが、本剤 24 単位に比べ、さらにベネフィットをもたらすということはなかった。SGA-CFL データでは、本剤 36 単位に比べ、本剤 24 単位（片側 12 単位）の方が一貫して優れていた。本剤 12 単位（片側 6 単位；注射部位あたり 2 単位）は、本剤 24 単位及び 36 単位と比較し、同等の有効性が認められなかった。これらの用量探索試験は主に白人を対象として実施されていることから、日本人における適正な用量を確認するため、本治験では 24 単位と 12 単位の 2 つの用量について検討することにした。

本剤 24 単位又は 12 単位（注射部位あたり 4 単位又は 2 単位；片側 12 単位又は 6 単位）による CFL 治療は、許容可能な安全性プロファイルを示し、リスクは全般的に小さく一過性で、自然治癒性のものである。

被験者数（目標症例数及び解析対象症例数）：

目標症例数は約 300 例であった。実際に本治験に登録し治験薬を投与した被験者数は 300 例（本剤 24 単位／24 単位群：104 例、本剤 12 単位／12 単位群：99 例、プラセボ／本剤 24 単位群：48 例、プラセボ／本剤 12 単位群：49 例）であった。

被験者数設定の根拠：

約 300 例を本剤 24 単位／24 単位群、本剤 12 単位／12 単位群、プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に 2:2:1:1 の比率で無作為に割り付け、本剤 24 単位／24 単位群及び本剤 12 単位／12 単位群はそれぞれ 100 例、プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群はそれぞれ 50 例にする予定であった。第 2 相試験の 191622-512 試験及び 191622-514 試験のデータを用いて推定したレスポンダーの割合（本剤によるレスポンダーの割合は 45%、プラセボによるレスポンダーの割合は 13%）に基づき、この被験者数によってレスポンダーの割合の差の 99%の検出力が得られると推定された。全ての計算は第 1 種の過誤率を両側 0.05 として行った。検出力の算出は、市販のソフトウエア nQuery Advisor（procedure PTT2 1）、Version 6.01（Elashoff, 2005）と同様に、割合に関する 2 標本検定によって行った。

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年[redacted]月 1 日
最後の被験者の最終来院日：20[redacted]年[redacted]月 7 日

表1.1-1　来院及び処置のスケジュール

治験期間	1 日目（無作為割り付け／治験薬投与）[a]	フォローアップ来院（投与後 1 週目及び 2 週目）[b]	各月来院（30 日目、60 日目、90 日目、120 日目、150 日目、180 日目、210 日目、240 日目、270 日目、300 日目、330 日目及び 360 日目）	治験終了（390 日目）[c]
許容範囲	*1 日目*	*± 2 日*	*± 7 日*	*± 7 日*
同意及びプライバシーに関する方針の承認	X			
選択／除外基準	X			
人口統計学的特性	X			
既往歴、身長、体重	X			
バイタルサイン測定[d]	X		X[e]	X
診察	X		X[e]	X
妊娠検査（尿）[f]	X		X[e]	X
FLO-11 質問票及び SPA 質問票	X	X	X	X
外見の満足度に関する被験者の評価	X	X	X	X
CFL の変化に関する総合的評価		X	X	X
FLSQ−総合的満足度		X	X	X
被験者の知覚による効果発現時期		X		
FWS-A を用いた治験責任（分担）医師による CFL 評価[g]	X	X	X	X
顔の標準写真撮影	X	X	X	X
免疫原性評価のための採血	X			X
有害事象[h]	X	X	X	X
神経学的評価	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X
併用療法	X	X	X	X
治験薬の投与（任命された注射担当者による）	X		X[i]	

CFL = 目尻の表情皺；FLO-11 = 11 項目の顔の皺による影響についての質問票；FLSQ = 顔の皺に関する満足度についての質問票；FWS-A = アジア人用写真数値化ガイド付き顔面皺尺度； SPA = 年齢の自己認識

[a] 写真撮影を含めた全ての評価は治験薬投与前に終了させる。
[b] 治験薬の各投与から 1 週後及び 2 週後に来院する。
[c] 又は治験中止
[d] バイタルサイン測定：脈拍数、呼吸数及び血圧
[e] 治験薬を投与する来院時のみ実施
[f] 妊娠可能な女性は、治験薬投与前に実施する妊娠検査が陰性であることとする。治験責任（分担）医師が必要と判断すれば、尿妊娠検査は、随時実施可能である。
[g] 最大緊張時及び平静時（左右両方）
[h] 治験薬投与後少なくとも 30 分間は、有害事象が発現していないか被験者を観察する。
[i] 1 日目以降、再治療基準を満たした場合

1.2　結果

1.2.1　被験者

1.2.1.1　　被験者の内訳

日本国内の治験実施 21 施設にて計 305 例をスクリーニングした（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.4-1）。このうち 5 例（1.6%、5/305 例）がスクリーニング不適格となり、300 例が本治験に無作為割り付けされた。スクリーニング不適格の理由を被験者別に Listing 16.2.1-1 に示す。

191622-114 試験に登録され、ITT 解析対象集団に組み入れられた被験者の大半（89.3%、268/300 例）が治験を完了した。2 例（0.7%、2/300 例）が有害事象（狭心症及び背部痛、Section 1.2.3.2.5）により治験中止となった。いずれの治療サイクルも中止理由のほとんどは「個人的理由」であった（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.1-2.1）。

300 例全て（100%、300/300 例）が PP 解析対象集団及び安全性解析対象集団に組み入れられた。したがって、これらの解析対象集団における被験者の内訳及び中止理由は、ITT 解析対象集団と同一である（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.1-1.2 及び 14.1-2.2［PP 解析対象集団］、Table 14.1-1.3 及び 14.1-2.3［安全性解析対象集団］］。

被験者の内訳及び中止理由を表 1.2-1にまとめる。

表1.2-1　被験者の内訳及び中止理由（ITT 解析対象集団）

	被験者数 (%)				
	本剤 24 単位 [a]／24 単位群 [b] (N = 104)	本剤 12 単位 [a]／12 単位群 [b] (N = 99)	プラセボ [a]／本剤 24 単位群 [b] (N = 48)	プラセボ [a]／本剤 12 単位群 [b] (N = 49)	全体 (N = 300)
登録した被験者	104	99	48	49	300
完了した被験者	90 (86.5)	95 (96.0)	43 (89.6)	40 (81.6)	268 (89.3)
中止した被験者	14 (13.5)	4 (4.0)	5 (10.4)	9 (18.4)	32 (10.7)
有害事象	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	2 (0.7)
効果不十分	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
個人的理由	12 (11.5)	4 (4.0)	4 (8.3)	8 (16.3)	28 (9.3)
治験実施計画書違反	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (0.3)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

ITT = intent-to-treat
[a] 第 1 期で無作為割り付けされた治験薬
[b] 第 2 期で無作為割り付けされた治験薬
出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.1-1.1

被験者の内訳及び中止理由の被験者別の一覧を 5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.1-2 に、同意書に署名された日付を被験者別に 16.2.1-3 に示す。

1.2.1.2　　治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの逸脱のマスターリストには、全ての治験実施施設における全ての治験実施計画書からの逸脱が記載されている。マスターリストは、データベースロック前

にデータレビュー及び治験モニタリング活動に基づいて作成され、完全なリストは TMF（Trial Master File）に収められている。ほとんどの逸脱は軽微で、被験者の安全性、本治験の実施及び治験結果の解釈に影響を及ぼさなかった。2 例（0.7%、2/300 例）に治験実施計画書からの重大な逸脱が報告された（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.2）が、治験期間を通じて PP 解析対象集団から除外された被験者はいなかった。

1.2.1.3　解析したデータセット

本治験の解析には、ITT 解析対象集団、PP 解析対象集団及び安全性解析対象集団の 3 つの集団を用いた。ITT 解析対象集団、PP 解析対象集団及び安全性解析対象集団に組み入れられた被験者は、無作為割り付けされた 300 例全て（本剤 24 単位／24 単位群 104 例、本剤 12 単位／12 単位群 99 例、プラセボ／本剤 24 単位群 48 例、プラセボ／本剤 12 単位群 49 例）（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.1-3）が含まれた。

1.2.1.4　人口統計学的及び他のベースラインの特性

1.2.1.4.1　人口統計学的特性

人口統計学的特性は投与群間で同様で、投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった（表 1.2-2）。全体の平均年齢は 49.7 歳（25～64 歳）であった。被験者の大半（56.3%、169/300 例）は 50 歳以下で、女性（74.7%、224/300 例）が大多数を占めた。全ての被験者は日本人であった（100%、300/300 例）。

PP 解析対象集団、安全性解析対象集団及びスクリーニング集団の人口統計学的特性を、それぞれ 5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.1-4.2、14.1-4.3 及び 14.4-2 に示す。個々の被験者の人口統計学的特性を Listing 16.2.4-1 に示す。

表1.2-2　ベースライン時の人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

	本剤 24 単位 [a]／24 単位群 [b] (N = 104)	本剤 12 単位 [a]／12 単位群 [b] (N = 99)	プラセボ [a]／本剤 24 単位群 [b] (N = 48)	プラセボ [a]／本剤 12 単位群 [b] (N = 49)	全体 (N = 300)	P 値 [c]
年齢（歳）						
N	104	99	48	49	300	0.385
平均値	50.2	50.0	49.3	48.3	49.7	
SD	6.05	6.11	7.24	8.10	6.64	
中央値	50.0	49.0	49.0	48.0	49.0	
最小値	36	36	26	25	25	
最大値	63	64	64	64	64	
≤ 50、N (%)	53 (51.0)	58 (58.6)	28 (58.3)	30 (61.2)	169 (56.3)	0.578
> 50、N (%)	51 (49.0)	41 (41.4)	20 (41.7)	19 (38.8)	131 (43.7)	
性別（%）						
N	104	99	48	49	300	0.309
男性、N (%)	20 (19.2)	29 (29.3)	12 (25.0)	15 (30.6)	76 (25.3)	
女性、N (%)	84 (80.8)	70 (70.7)	36 (75.0)	34 (69.4)	224 (74.7)	
人種 N (%)						
N	104	99	48	49	300	
アジア人 [d] N (%)	104 (100.0)	99 (100.0)	48 (100.0)	49 (100.0)	300 (100.0)	

ITT = intent-to-treat、SD = 標準偏差
[a] 第 1 期で無作為割り付けされた治験薬
[b] 第 2 期で無作為割り付けされた治験薬
[c] 年齢の集団間比較は Kruskal-Wallis 検定により行った。年齢部分集団及び性別の集団間比較は Pearson のカイ二乗検定又は Fisher の正確検定（f）（25%以上のセルのカウントが 5 未満と予測される場合）により行った。
[d] 電子症例報告書では、「アジア人」のみをカテゴリーとして収集した。治験実施施設からの連絡で、全ての被験者が日本人であったことがわかっている。
出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.1-4.1

1.2.1.4.2　ベースライン時の目尻の表情皺の程度

治験責任（分担）医師が FWS-A を用いて評価した、ベースライン時の最大緊張時及び平静時での CFL の程度を表 1.2-3にまとめる。選択基準により、ベースライン時の最大緊張時での CFL は、登録された全ての被験者で中等度（49.0%、147/300 例）又は高度（51.0%、153/300 例）であった。ベースライン時の CFL の程度については最大緊張時での CFL の程度には要件が設定されていたが、平静時での CFL の程度については、要件は設定されていなかった。ベースライン時の平静時での CFL は、被験者の大半（54.7%、164/300 例）で軽度であった。ベースライン時の CFL の程度の分布は、最大緊張時及び平静時いずれにおいても投与群間で同様であった。投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

PP 解析対象集団におけるベースライン時の CFL の程度を 5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.1-5.2 に示す。ベースライン時（1 日目）の CFL の程度を治験実施施設別及び被験者別に Listing 16.2.6-1 に示す。

表1.2-3　FWS-A を用いたベースライン時の CFL の程度評価（ITT 解析対象集団）

項目 重症度	被験者数（%） 本剤 24 単位 [a] ／ 24 単位群 [b] (N = 104)	本剤 12 単位 [a] ／ 12 単位群 [b] (N = 99)	プラセボ [a] ／本剤 24 単位群 [b] (N = 48)	プラセボ [a] ／本剤 12 単位群 [b] (N = 49)	全体 (N = 300)	P 値 [c]
最大緊張時の CFL の程度						0.998[d]
中等度	51 (49.0)	49 (49.5)	23 (47.9)	24 (49.0)	147 (49.0)	
高度	53 (51.0)	50 (50.5)	25 (52.1)	25 (51.0)	153 (51.0)	
平静時の CFL の程度						0.594
なし	5 (4.8)	5 (5.1)	8 (16.7)	8 (16.3)	26 (8.7)	
軽度	61 (58.7)	56 (56.6)	23(47.9)	24 (49.0)	164 (54.7)	
中等度	32 (30.8)	33 (33.3)	15 (31.3)	12 (24.5)	92 (30.7)	
高度	6 (5.8)	5 (5.1)	2 (4.2)	5 (10.2)	18 (6.0)	

CFL = 目尻の表情皺、FWS-A = アジア人用写真数値化ガイド付き顔面皺尺度、ITT = intent-to-treat
[a] 第 1 期で無作為割り付けされた治験薬
[b] 第 2 期で無作為割り付けされた治験薬
[c] 投与群間比較の p 値を Kruskal-Wallis 検定により算出した。
[d] 投与群間比較の p 値を Pearson のカイ二乗検定又は Fisher の正確検定（f）（25%以上のセルのカウントが 5 未満と予測される場合）により算出した。
出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.1-5.1

1.2.1.4.3　ベースライン時の被験者の報告によるアウトカム評価

ベースライン時の被験者の報告によるアウトカム（PRO）評価として、SPA、FLO-11 及び「外見の満足度に関する被験者の評価」を実施した。投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

ベースライン時の SPA 評価では、被験者の治療前の年齢認識はいずれの投与群も同等であった。ほとんどの被験者が年相応又は実年齢より老けて見えると答えた（表 1.2-4）。若く見える年数の平均は、本剤 24 単位／24 単位群が 2.5 歳、本剤 12 単位／12 単位群が 3.8 歳、プラセボ／本剤 24 単位群が 4.8 歳、プラセボ／本剤 12 単位群が 3.0 歳、全体が 3.6 歳であった。老けて見える年数の平均は、本剤 24 単位／24 単位群が 5.1 歳、本剤 12 単位／12 単位群が 4.6 歳、プラセボ／本剤 24 単位群が 4.9 歳、プラセボ／本剤 12 単位群が 4.5 歳、全体が 4.8 歳であった（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.1-7）。ベースライン時（1 日目）の SPA の回答を治験実施施設別及び被験者別に 5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書の Listing 16.2.6-5 に示す。

FLO-11 の各質問の平均スコア及び FLO-11 の平均合計スコアは、各投与群で同等であった（表 1.2-4）。ベースライン時の FLO-11 の各質問及び FLO-11 の合計スコアのレスポンダーとなった頻度を 5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.1-6 に示す。ベースライン時（1 日目）の FLO-11 のスコアを治験実施施設別及び被験者別に 5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.6-2.1～16.2.6-2.3 に示す。

ベースライン時の「外見の満足度に関する被験者の評価」の結果、ほとんどの被験者は CFL の外見を「不満」又は「非常に不満」としていた（表 1.2-4）。「外見の満足度に関する被験者の評価」の各カテゴリー（「どちらでもない」、「不満」及び「非常に不満」）におけるベースライン時のレスポンダーとなった頻度を 5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.1-8 に示す。ベースライン時（1 日目）の回答を治験実施施設別及び被験者別に Listing 16.2.6-6 に示す。ベースライン時に CFL の外見に「満足」又は「非常に満足」していた被験者はいなかった。

表1.2-4　ベースライン時の被験者の報告によるアウトカム評価（ITT 解析対象集団）

評価	本剤 24 単位 [a]／24 単位群 [b] (N = 104)	本剤 12 単位 [a]／12 単位群 [b] (N = 99)	プラセボ [a]／本剤 24 単位群 [b] (N = 48)	プラセボ [a]／本剤 12 単位群 [b] (N = 49)	全体 (N = 300)	P 値 [c]
SPA、N (%)						
年より若く見える	4 (3.8%)	4 (4.0%)	4 (8.3%)	1 (2.0%)	13 (4.3%)	0.759
年相応に見える	49 (47.1%)	48 (48.5%)	20 (41.7%)	20 (40.8%)	137 (45.7%)	
年より老けて見える	51 (49.0%)	47 (47.5%)	24 (50.0%)	28 (57.1%)	150 (50.0%)	
SPA、年数（何歳若く／老けて見える）						
平均値（SD）	2.4 (3.26)	2.0 (2.87)	2.0 (4.13)	2.5 (2.75)	2.2 (3.21)	0.720
中央値	0.0	0.0	1.0	3.0	1.0	
最小値、最大値	-3, 12	-5, 10	-8, 20	-3, 10	-8, 20	
FLO-11、平均値（SD）						
顔の皺に悩んでいる	7.8 (2.22)	7.4 (2.29)	7.0 (2.58)	7.8 (1.79)	7.5 (2.25)	0.282
顔に皺があるから老けて見える	7.5 (2.26)	7.0 (2.39)	6.9 (2.60)	7.5 (2.06)	7.2 (2.34)	0.334
顔に皺があるから魅力的に見えない	6.7 (2.18)	6.1 (2.39)	6.1 (2.58)	6.9 (2.23)	6.4 (2.34)	0.043
実年齢より老けて見える	6.6 (2.27)	6.1 (2.45)	6.0 (2.72)	6.6 (2.35)	6.4 (2.42)	0.287
顔に皺があるから魅力が半減する	6.9 (2.05)	6.2 (2.45)	6.2 (2.38)	6.7 (2.28)	6.5 (2.29)	0.122
顔に皺があるから休息が足りないように見える	4.7 (2.66)	4.6 (2.84)	4.8 (2.91)	4.6 (2.46)	4.7 (2.72)	0.963
顔に皺があるから肌が滑らかに見えない	7.1 (2.37)	6.8 (2.51)	6.8 (2.27)	7.1 (2.57)	7.0 (2.43)	0.631
顔に皺があるから疲れたように見える	6.9 (2.36)	6.3 (2.75)	6.7 (2.63)	6.9 (2.61)	6.7 (2.58)	0.352
顔に皺があるからストレスがあるように見える	5.9 (2.59)	5.6 (2.60)	5.9 (3.18)	6.1 (2.71)	5.8 (2.71)	0.579
顔に皺があるから怒ったように見える	4.4 (2.90)	4.4 (2.70)	5.3 (3.04)	4.2 (2.83)	4.5 (2.85)	0.253
顔に皺があるから心地よい	1.6 (2.07)	1.9 (2.17)	1.8 (1.74)	1.4 (1.86)	1.7 (2.02)	0.413
FLO-11 合計スコア [d]	33.7 (16.41)	37.7 (18.87)	36.5 (20.02)	33.7 (16.58)	35.5 (17.89)	0.327
CFL の外見に対する被験者の満足度						
平均値（SD）	1.8 (0.55)	2.0 (0.65)	1.8 (0.60)	1.8 (0.63)	1.9 (0.61)	0.154
中央値	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	
最小値、最大値	1, 3	1, 3	1, 3	1, 3	1, 3	

CFL = 目尻の表情皺、FLO-11 = 11 項目の顔の皺による影響についての質問票、ITT = intent-to-treat、SPA = 年齢の自己認識、SD = 標準偏差

[a] 第 1 期で無作為割り付けされた治験薬

[b] 第 2 期で無作為割り付けされた治験薬

[c] 投与群間比較の p 値を Kruskal-Wallis 検定により算出した。

[d] FLO-11 合計スコアは、質問 1～10 については 10 から各スコアを引いたスコアに質問 11 のスコアを加算して算出した。FLO-11 合計スコアは 0（最も悪い）～100（最も良い）の尺度に変換した。

出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.1-7、Listing 16.2.6-2.1～16.2.6-2.3、16.2.6-5 及び 16.2.6-6

1.2.1.4.4　ベースライン時の神経学的評価

ベースライン時に集中的症状質問票（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.4-3）及び集中的神経学的診察（Table 14.4-4）の両方を用いて評価した神経機能は、全ての被験者で正常であった。ベースライン時（1 日目）の神経機能評価を被験者別に Listing 16.2.7-10、16.2.7-12.1 及び 16.2.7-12.2 に示す。

1.2.1.4.5　既往歴

既往歴は投与群間で同様であった（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.1-12）。ベースライン時の既往歴及び手術歴を被験者別にそれぞれ Listing 16.2.4-2、16.2.4-3 に示す。

妊娠可能な女性について 1 日目の投与前及びその後の各治験薬投与前に実施した妊娠検査の結果、1 例を除き全て陰性であった（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.9-7）。1 例（被験者番号 13511-1178）は、治療サイクル 2 の終了時（2014 年 2 月 13 日）の妊娠検査で陽性となったため、その後治験は中止した（Listing 16.2.1-1）。この被験者は 2014 年 6 月 11 日に健康な新生児を出産した。

1.2.2　有効性の評価

本試験では全ての被験者が第 1 期の 1 日目に治療サイクル 1 を受けた。被験者が追加治療サイクル（第 1 期の追加治療サイクルで最大 1 回、第 2 期の追加治療サイクルで最大 3 回、計最大 5 回)を受けるためには再治療基準を満たす必要があった。多数の被験者が 1 回以上の治療サイクルで有効性を維持し、治験期間中の異なる時点で再治療基準を満たしたため、治療サイクルの期間は被験者ごとに異なっていた。よって試験デザインでは、以下のように各治療サイクルの治療日数に幅をもたせた。

- 治療サイクル 1：最長 390 日（第 1 期の 1 日目の治療）
- 治療サイクル 2：最長 300 日（第 1 期の 2 回目の治療又は第 2 期の初回治療）
- 治療サイクル 3：最長 210 日（第 2 期の初回又は 2 回目の治療）
- 治療サイクル 4：最長 120 日（第 2 期の 2 回目又は 3 回目の治療）
- 治療サイクル 5：最長 30 日（第 2 期の 3 回目の治療）

本剤 24 単位／24 単位群及び本剤 12 単位／12 単位群に無作為割り付けされた被験者は、第 1 期と第 2 期の両方で本剤の投与を受けることにした。プラセボ／本剤群に無作為割り付けされた被験者には、第 1 期にプラセボ、第 2 期に本剤の投与を行うことにした。プラセボ／本剤群の被験者の大半（97.9%［95/97 例］）が、第 1 期に 2 回目の治療（プラセボ）を受けた。2 例（2.1%［2/97 例］）が第 2 期に 2 回目の治療（本剤；被験者番号 [redacted]［プラセボ／本剤 24 単位群］、被験者番号 [redacted]［プラセボ／本剤 12 単位群］）を受けた。その結果、治療サイクル 2 の有効性データは以下のように 2 セットがある。

- 第 1 期、治療サイクル 2（上記 2 例を含まず）
- 第 2 期、治療サイクル 2（上記 2 例を含む）

上記 2 例が全被験者数に対して占める割合は小さく（0.7%、2/300 例）、第 2 期の治療サイクル 2 のデータが全体的な有効性に関する結論に影響することはないため、上記データについては 5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Section 14 の表に示すが、本項には含めない。

全体では、被験者の 98.0%（294/300 例）が本試験中に本剤の投与を 1 回以上受けた。プラセボ／本剤群に無作為割り付けされた 6 例は、本剤の投与を一度も受けなかった。試験デザインでは、各被験者のプラセボ投与回数は最高 2 回だった。13 箇月間（第 1 期及び第 2 期連続）の投与状況の概要は以下の通りである（表 1.2-17）。

- 19/294 例（6.5%）が本試験で本剤投与を 1 回受けた（本剤 24 単位：13/151 例［8.6%］、本剤 12 単位：6/143 例［4.2%］）
- 54/294 例（18.4%）が本試験で本剤投与を 2 回受けた（本剤 24 単位：38/151 例［25.2%］、本剤 12 単位：16/143 例［11.2%］）
- 66/294 例（22.4%）が本試験で本剤投与を 3 回受けた（本剤 24 単位：27/151 例［17.9%］、本剤 12 単位：39/143 例［27.3%］）
- 73/294 例（24.8%）が本試験で本剤投与を 4 回受けた（本剤 24 単位：33/151 例［21.9%］、本剤 12 単位：40/143 例［28.0%］）
- 82/294 例（27.9%）が本試験で本剤投与を 5 回受けた（本剤 24 単位：40/151 例［26.5%］、本剤 12 単位：42/143 例［29.4%］）

1.2.2.1　主要有効性解析

主要有効性評価項目は、治験責任（分担）医師による FWS-A を用いた CFL の程度評価（1［なし］、2［軽度］、3［中等度］、4［高度］；左右の各 CFL 像）であった。左右の CFL の等級の平均値を基に、CFL の程度を判定した。主要有効性評価項目については、CFL 部位への単回投与後 30 日目に最大緊張時での CFL の程度が「なし」又は「軽度」である場合、臨床反応ありと定義した。

治療サイクル 1 の 30 日目のレスポンダー（最大緊張時での CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者と定義）の割合は、プラセボ群（8.2%［8/97 例］）と比べ、本剤 24 単位群（68.3%［71/104 例］）及び本剤 12 単位群（56.6%［56/99 例］）で統計学的に有意に高かった（$p < 0.001$）（表 1.2-5）。治療サイクル 1 の 30 日目のレスポンダーの割合は、本剤 24 単位群が本剤 12 単位群を上回ったが、治療サイクル 1 の 30 日目の 2 群間に統計学的有意差はなかった。欠測値の補完をしない場合や（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.2-2）、欠測値がある被験者をノンレスポンダーとして扱った場合も（Table 14.2-3）、結果は同様であった。

治療サイクル 1 の 30 日目以外の全ての評価時点及びプラセボ対照治療サイクル 2 の全評価時点（少なくとも各治療サイクルの 90 日目まで）において、レスポンダーの割合は、プラセボ群よりも本剤 24 単位群及び 12 単位群の方が統計学的に有意に高かった（$p \leq 0.001$）（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.2-1.1［ITT 解析対象集団］、14.2-1.2［PP 解析対象集団］）。非プラセボ対照治療サイクル 3、4 及び 5 では、本剤群のレスポンダーの割合はプラセボ対照サイクルと同程度であった。レスポンダーの割合は、本剤 24 単位群が本剤 12 単位群を上回ったが、いずれの治療サイクルのどの評価時点においても群間差に統計学的有意性はなかった。

レスポンダーの割合を各治療サイクル別に図 1.2-1に図示する。各来院時の CFL の程度を治験実施施設別及び被験者別に、5.3.5.1 : 191622-114 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.6-1 に示す。

表1.2-5　FWS-A を用いた評価による最大緊張時での CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者の割合（ITT 解析対称集団、プラセボ対照治療サイクル）

来院	統計量	本剤 24 単位群	本剤 12 単位群	プラセボ群	P 値 [a] 24 単位群対プラセボ群	P 値 [a] 12 単位群対プラセボ群	P 値 [a] 24 単位群対 12 単位群
治療サイクル 1 (第 1 期)		(N = 104)	(N = 99)	(N = 97)			
1 週目	レスポンダーの割合(n/N)	59.6% (62/104)	42.4% (42/99)	6.2% (6/97)	< 0.001	< 0.001	0.009
	95% CI	50.2%, 69.0%	32.7%, 52.2%	1.4%, 11.0%			
	Pct Diff (95%CI)[b]	53.4% (42.9%, 64.0%)	36.2% (25.4%, 47.1%)	-			
2 週目	レスポンダーの割合(n/N)	66.3% (69/104)	56.6% (56/99)	8.2% (8/97)	< 0.001	< 0.001	0.111
	95% CI	57.3%, 75.4%	46.8%, 66.3%	2.8%, 13.7%			
	Pct Diff (95%CI)[b]	58.1% (47.5%, 68.7%)	48.3% (37.1%, 59.5%)	-			
30 日目	レスポンダーの割合(n/N)	68.3% (71/104)	56.6% (56/99)	8.2% (8/97)	< 0.001	< 0.001	0.056
	95% CI	59.3%, 77.2%	46.8%, 66.3%	2.8%, 13.7%			
	Pct Diff (95%CI)[b]	60.0% (49.5%, 70.5%)	48.3% (37.1%, 59.5%)	-			
治療サイクル 2 (第 1 期)		(N = 97)	(N = 97)	(N = 91)			
1 週目	レスポンダーの割合(n/N)	64.9% (63/97)	54.6% (53/97)	6.6% (6/91)	< 0.001	< 0.001	0.079
	95% CI	55.5%, 74.4%	44.7%, 64.5%	1.5%, 11.7%			
	Pct Diff (95%CI)[b]	58.4% (47.6%, 69.1%)	48.0% (36.9%, 59.2%)	-			
2 週目	レスポンダーの割合(n/N)	73.2% (71/97)	60.8% (59/97)	6.6% (6/91)	< 0.001	< 0.001	0.028
	95% CI	64.4%, 82.0%	51.1%, 70.5%	1.5%, 11.7%			
	Pct Diff (95%CI)[b]	66.6% (56.4%, 76.8%)	54.2% (43.3%, 65.2%)	-			
30 日目	レスポンダーの割合(n/N)	68.0% (66/97)	59.8% (58/97)	7.7% (7/91)	< 0.001	< 0.001	0.133
	95% CI	58.8%, 77.3%	50.0%, 69.6%	2.2%, 13.2%			
	Pct Diff (95%CI)[b]	60.3% (49.6%, 71.1%)	52.1% (40.9%, 63.3%)	-			

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；FWS-A = アジア人用写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat；Pct Diff =%差

各治療サイクルのベースラインとして試験のベースラインを用いた。

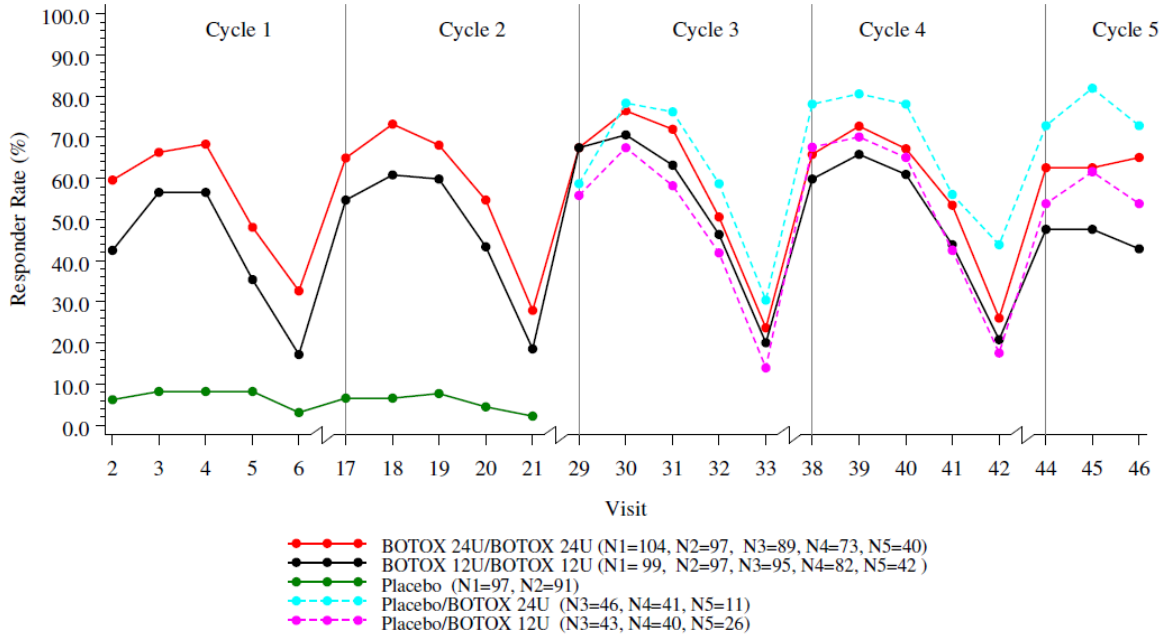
欠測値は、各治療サイクル 90 日目までの来院について Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。

[a] 投与群間比較の P 値は、FWS-A で評価したベースライン時の最大緊張時での CFL の程度で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出した。

[b] レスポンダーの割合の治療間差を本剤群−プラセボ群として算出した。

出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.2-1.1

図1.2-1　FWS-A を用いた評価において、最大緊張時での CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者の割合（ITT 解析対象集団）



CFL = 目尻の表情皺；FWS-A = アジア人用写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat；N1 =治療サイクル 1 の被験者数；N2 = 治療サイクル 2 の被験者数；N3 =治療サイクル 3 の被験者数；N4 =治療サイクル 4 の被験者数；N5 = 治療サイクル 5 の被験者数；TX=治療サイクル；U=単位
来院スケジュール： 2 回目の来院=TX1 の 1 週目；3 回目の来院 3=TX1 の 2 週目；4 回目の来院=TX1 の 30 日目；5 回目の来院=TX 1 の 60 日目；6 回目の来院=TX 1 の 90 日目；17 回目の来院=TX 2 の 1 週目；18 回目の来院=TX 2 の 2 週目；19 回目の来院=TX 2 の 30 日目；20 回目の来院 20=TX 2 の 60 日目；21 回目の来院=TX 2 の 90 日目；29 回目の来院=TX 3 の 1 週目；30 回目の来院=TX 3 の 2 週目；31 回目の来院=TX 2 の 30 日目；32 回目の来院=TX 3 の 60 日目；33 回目の来院=TX 3 の 90 日目；38 回目の来院=TX 4 の 1 週目；39 回目の来院=TX 4 の 2 週目；40 回目の来院=TX 4 の 30 日目；41 回目の来院=TX 4 の 60 日目；42 回目の来院=TX 4 の 90 日目；44 回目の来院=TX 5 の 1 週目；45 回目の来院=TX 5 の 2 週目；46 回目の来院=TX 5 の 30 日目
各治療サイクルとも最長 90 日以内の来院については、欠測値を Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。
注：本試験では、再治療基準に合致した時期が被験者によって違うので、各治療サイクルとも最長 90 日までのデータしか記載していない。治療サイクル 5 については最長追跡調査期間が 30 日なので、最長 30 日までのデータを示す。
出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Figure 14.2-1

1.2.2.2　副次的有効性解析

解析対象の副次的有効性評価項目は以下の通りである。

- FWS-A を用いて評価した、最大緊張時（1 段階以上の改善をレスポンダーと定義）及び平静時（1 段階以上改善をレスポンダーと定義）での CFL の程度
- SGA-CFL に基づく、CFL の外見の変化に関する被験者の評価
- 年齢の自己認識（SPA）に基づく、被験者による CFL 評価

1.2.2.2.1　FWS-A を用いた治験責任（分担）医師による、最大緊張時での CFL の程度の評価（1 段階以上改善した被験者の割合）

治療サイクル 1 の 30 日目のレスポンダーの割合（最大緊張時での CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者と定義）は、プラセボ群（17.5%［17/97 例］）よりも、本剤 24 単位群（80.8%［84/104 例］）及び 12 単位群（75.8%［75/99 例］）の方が統計学的に有意に高かった（$p < 0.001$）（表 1.2-6）。治療サイクル 1 の 30 日目のレスポンダーの割合は、本剤 24 単位群が本剤 12 単位群を上回ったが、治療サイクル 1 の 30 日目群間差に統計学的有意性はなかった。

治療サイクル 1 の 30 日目以外の全ての評価時点及び治療サイクル 2 の全評価時点（少なくとも各治療サイクルの 90 日目まで）において、レスポンダーの割合は、プラセボ群よりも本剤 24 単位群及び 12 単位群の方が統計学的に有意に高かった（$p \leq 0.001$）（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.2-4）。非プラセボ対照治療サイクル 3、4 及び 5 では、本剤群のレスポンダーの割合はプラセボ対照治療サイクルと同程度であった。レスポンダーの割合は、本剤 24 単位群が本剤 12 単位群を上回ったが、いずれの治療サイクルのどの時点においても、両本剤群間に統計学的有意差はなかった。

レスポンダーの割合を治療サイクル別に図 1.2-1に図示する。各来院時の CFL の程度を治験実施施設別及び被験者別に、5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.6-1 に示す。

表1.2-6　FWS-A を用いた評価で最大緊張時での CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者の割合（ITT 解析対象集団、プラセボ対照治療サイクル）

来院	統計量	本剤 24 単位群	本剤 12 単位群	プラセボ群	P 値[a] 24 単位群対プラセボ群	P 値[a] 12 単位群対プラセボ群	P 値[a] 24 単位群対 12 単位群
治療サイクル 1 (第 1 期)		(N = 104)	(N = 99)	(N = 97)			
1 週目	レスポンダーの割合(n/N)	76.0% (79/104)	62.6% (62/99)	16.5% (16/97)	< 0.001	< 0.001	0.040
	95% CI	67.7%, 84.2%	53.1%, 72.2%	9.1%, 23.9%			
	Pct Diff (95%CI)[b]	59.5% (48.4%, 70.5%)	46.1% (34.1%, 58.2%)	-			
2 週目	レスポンダーの割合(n/N)	80.8% (84/104)	75.8% (75/99)	18.6% (18/97)	< 0.001	< 0.001	0.384
	95% CI	73.2%, 88.3%	67.3%, 84.2%	10.8%, 26.3%			
	Pct Diff (95%CI)[b]	62.2% (51.4%, 73.0%)	57.2% (45.8%, 68.7%)	-			
30 日目	レスポンダーの割合(n/N)	80.8% (84/104)	75.8% (75/99)	17.5% (17/97)	< 0.001	< 0.001	0.382
	95% CI	73.2%, 88.3%	67.3%, 84.2%	10.0%, 25.1			
	Pct Diff (95%CI)[b]	63.2% (52.5%, 73.9%)	58.2% (46.9%, 69.6%)	-			
治療サイクル 2 (第 1 期)		(N = 97)	(N = 97)	(N = 91)			
1 週目	レスポンダーの割合(n/N)	80.4% (78/97)	76.3% (74/97)	18.7% (17/91)	< 0.001	< 0.001	0.471
	95% CI	72.5%, 88.3%	67.8%, 84.8%	10.7%, 26.7%			
	Pct Diff (95%CI)[b]	61.7% (50.5%, 73.0%)	57.6% (46.0%, 69.3%)	-			
2 週目	レスポンダーの割合(n/N)	84.5% (82/97)	82.5% (80/97)	17.6% (16/91)	< 0.001	< 0.001	0.664
	95% CI	77.3%, 91.7%	74.9%, 90.0%	9.8%, 25.4%			
	Pct Diff (95%CI)[b]	67.0% (56.3%, 77.6%)	64.9% (54.0%, 75.8%)	-			
30 日目	レスポンダーの割合(n/N)	82.5% (80/97)	79.4% (77/97)	19.8% (18/91)	< 0.001	< 0.001	0.550
	95% CI	74.9%, 90.0%	71.3%, 87.4%	11.6%, 28.0%			
	Pct Diff (95%CI)[b]	62.7% (51.5%, 73.8%)	59.6% (48.1%, 71.1%)	-			

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；FWS-A = アジア人用写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat；Pct Diff =%差

注：プラセボ／本剤 24 単位群の 1 例（被験者番号 [redacted]）及びプラセボ／本剤 12 単位群の 1 例（被験者番号 [redacted]）は治療サイクル 2（第 2 期）で本剤の初回投与を受けた。この 2 例は表中の治療サイクル 2 から除外した。この 2 例を除いたプラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の全例が治療サイクル 3 で本剤の初回投与を受けた。

各治療サイクルのベースラインとして試験のベースラインを用いた。

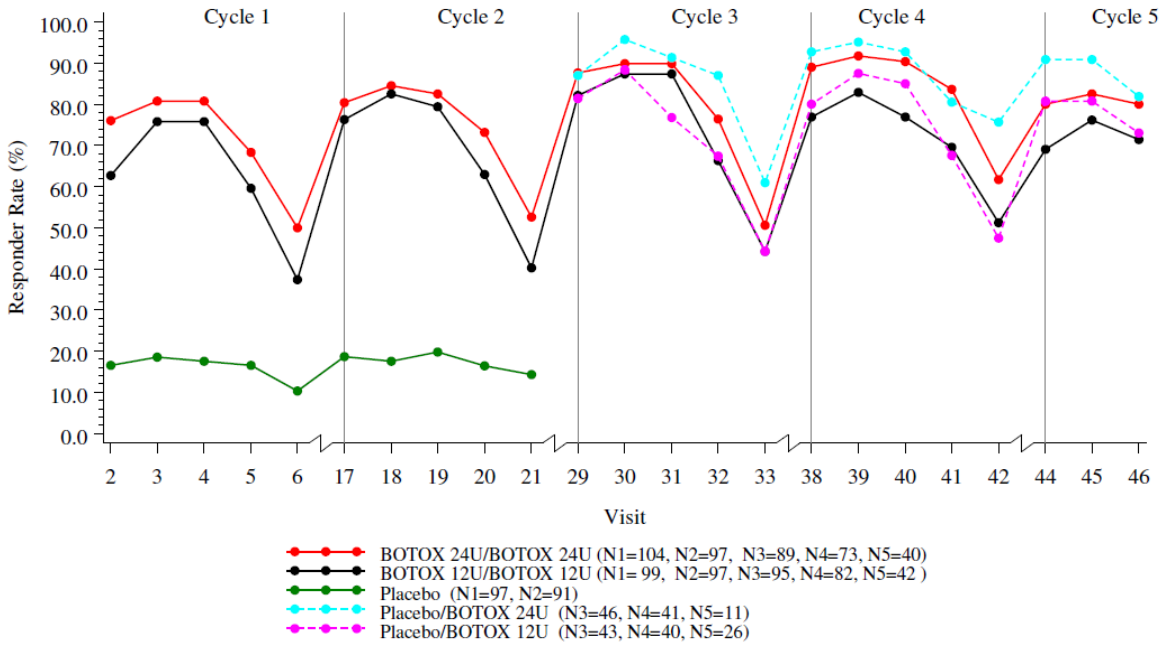
欠測値は、各治療サイクル 90 日目までの来院について Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。

[a] 投与群間比較の P 値は、FWS-A で評価したベースライン時の最大緊張時での CFL の程度で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出した。

[b] レスポンダーの割合の投与群間差を本剤群−プラセボ群として算出した。

出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.2-4

図1.2-2　FWS-A を用いた評価において最大緊張時での CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者の割合（ITT 解析対象集団）



CFL = 目尻の表情皺；FWS-A = アジア人用写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat；N1 =治療サイクル 1 の被験者数；N2 = 治療サイクル 2 の被験者数；N3 =治療サイクル 3 の被験者数；N4 =治療サイクル 4 の被験者数；N5 = 治療サイクル 5 の被験者数；TX=治療サイクル；U = 単位
来院スケジュール： 2 回目の来院=TX 1 の 1 週目；3 回目の来院=TX 1 の 2 週目；4 回目の来院=TX 1 の 30 日目；5 回目の来院=TX 1 の 60 日目；6 回目の来院=TX 1 の 90 日目；17 回目の来院=TX 2 の 1 週目；18 回目の来院=TX 2 の 2 週目；19 回目の来院=TX 2 の 30 日目；20 回目の来院=TX 2 の 60 日目；21 回目の来院=TX 2 の 90 日目；29 回目の来院=TX 3 の 1 週目；30 回目の来院=TX 3 の 2 週目；31 回目の来院=TX 3 の 30 日目；32 回目の来院=TX 3 の 60 日目；33 回目の来院=TX 3 の 90 日目；38 回目の来院=TX 4 の 1 週目；39 回目の来院=TX 4 の 2 週目；40 回目の来院=TX 4 の 30 日目；41 回目の来院=TX 4 の 60 日目、42 回目の来院=TX 4 の 90 日目、44 回目の来院=TX 5 の 1 週目、45 回目の来院=TX 5 の 2 週目、46 回目の来院=TX 5 の 30 日目
各治療サイクルとも最長 90 日以内の来院については、欠測値を Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。
注：本試験では、再治療基準に合致した時期が被験者によって違うので、各治療サイクルとも最長 90 日までのデータしか記載していない。治療サイクル 5 については最長追跡調査期間が 30 日なので、最長 30 日までのデータを示す。
出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Figure 14.2-2

1.2.2.2.2　治験責任（分担）医師による FWS-A を用いた平静時の CFL の程度の評価（1 段階以上改善した被験者の割合）

ベースライン時の最大緊張時での CFL の程度については中等度から高度という選択基準の要件があったが、ベースライン時の平静時での CFL の程度に関する要件はなかった。そのため、ベースライン時の平静時での CFL の程度を「なし」と評価された被験者が 1 段階改善することは不可能であった。26 例（8.7%［26/300 例］；表 1.2-3）がベースライン時の平静時での CFL の程度を「なし」と評価され、平静時での CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者の解析から除外された。

治療サイクル 1 の 30 日目におけるレスポンダー（平静時での CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者と定義）の割合は、本剤 24 単位群（61.6%［61/99 例］）及び 12 単位群

（43.6%［41/94 例］）がプラセボ群（17.3%［14/81 例］）と比較して統計学的に有意に高かった（$p < 0.001$）（表 1.2-7）。治療サイクル 1 の 30 日目での本剤群の群間差は、24 単位群が統計学的に優位だった（$p = 0.013$）。

治療サイクル 1 の 30 日目以外の全ての評価時点及び治療サイクル 2 の全評価時点（少なくとも各治療サイクルの 90 日目まで）において、レスポンダーの割合は、本剤 24 単位群及び 12 単位群の方がプラセボ群より統計学的に有意に高かった（$p \leq 0.003$）（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.2-5）。非プラセボ対照治療サイクル 3、4 及び 5 では、本剤群のレスポンダーの割合はプラセボ対照治療サイクルと同程度であった。本剤群間の比較では、治療サイクル 1 の 30 日目のみ、24 単位群が統計学的に優位だった。

レスポンダーの割合を各治療サイクル別に、図 1.2-3に図示する。各来院時の CFL の程度を治験実施施設別及び被験者別に、5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.6-1 に示す。

表1.2-7　FWS-A を用いた評価で平静時の CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者の割合（ITT 解析対象集団、プラセボ対照治療サイクル）

来院	統計量	本剤 24 単位群	本剤 12 単位群	プラセボ群	P 値[a] 24 単位群対プラセボ群	P 値[a] 12 単位群対プラセボ群	P 値[a] 24 単位群対 12 単位群
治療サイクル 1 (第 1 期)		(N = 104)	(N = 99)	(N = 97)			
1 週目	レスポンダーの割合(n/N)	46.5% (46/99)	38.3% (36/94)	13.6% (11/81)	< 0.001	< 0.001	0.251
	95% CI	36.6%, 56.3%	28.5%, 48.1%	6.1%, 21.0%			
	Pct Diff (95%CI)[b]	32.9% (20.5%, 45.2%)	24.7% (12.4%, 37.1%)	-			
2 週目	レスポンダーの割合(n/N)	56.6% (56/99)	43.6% (41/94)	16.0% (13/81)	< 0.001	< 0.001	0.074
	95% CI	46.8%, 66.3%	33.6%, 53.6%	8.1%, 24.0%			
	Pct Diff (95%CI)[b]	40.5% (27.9%, 53.1%)	27.6% (14.7%, 40.4%)	-			
30 日目	レスポンダーの割合(n/N)	61.6% (61/99)	43.6% (41/94)	17.3% (14/81)	< 0.001	< 0.001	0.013
	95% CI	52.0%, 71.2%	33.6%, 53.6%	9.0%, 25.5%			
	Pct Diff (95%CI)[b]	44.3% (31.7%, 57.0%)	26.3% (13.4%, 39.3%)	-			
治療サイクル 2 (第 1 期)		(N = 93)	(N = 92)	(N = 77)			
1 週目	レスポンダーの割合(n/N)	55.9% (52/93)	50.0% (46/92)	20.8% (16/77)	< 0.001	< 0.001	0.420
	95% CI	45.8%, 66.0%	39.8%, 60.2%	11.7%, 29.8%			
	Pct Diff (95%CI)[b]	35.1% (21.6%, 48.7%)	29.2% (15.6%, 42.9%)	-			
2 週目	レスポンダーの割合(n/N)	63.4% (59/93)	56.5% (52/92)	23.4% (18/77)	< 0.001	< 0.001	0.334
	95% CI	53.7%, 73.2%	46.4%, 66.7%	13.9%, 32.8%			
	Pct Diff (95%CI)[b]	40.1% (26.5%, 53.7%)	33.1% (19.3%, 47.0%)	-			
30 日目	レスポンダーの割合(n/N)	67.7% (63/93)	56.5% (52/92)	23.4% (18/77)	< 0.001	< 0.001	0.113
	95% CI	58.2%, 77.2%	46.4%, 66.7%	13.9%, 32.8%			
	Pct Diff (95%CI)[b]	44.4% (31.0%, 57.8%)	33.1% (19.3%, 47.0%)	-			

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；FWS-A = アジア人用写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat；Pct Diff =%差

注：プラセボ／本剤 24 単位群の 1 例（被験者番号 [redacted]）及びプラセボ／本剤 12 単位群の 1 例（被験者番号 [redacted]）は治療サイクル 2（第 2 期）で本剤の初回投与を受けた。。この 2 例は表中の治療サイクル 2 から除外した。この 2 例を除いたプラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の全例が治療サイクル 3 で本剤の初回投与を受けた。

各治療サイクルのベースラインとして試験のベースラインを用いた。

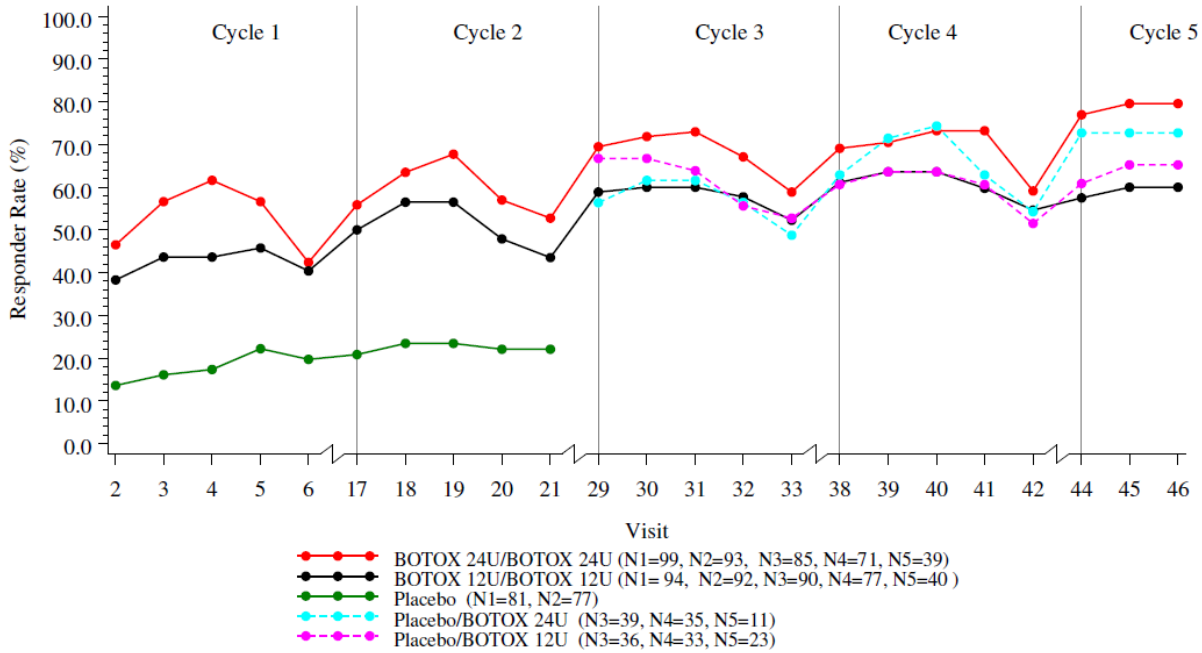
欠測値は、各治療サイクル 90 日目までの来院について Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。

[a] 投与群間比較の P 値は、FWS-A で評価したベースライン時の最大緊張時での CFL の程度で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出した。

[b] レスポンダーの割合の投与群間差を本剤群−プラセボ群として算出した。

出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.2-5

図1.2-3　FWS-A を用いた評価において平静時の CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者の割合（ITT 解析対象集団）



CFL = 目尻の表情皺；FWS-A = アジア人用写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat；N1 =治療サイクル 1 における被験者数；N2 = 治療サイクル 2 における被験者数；N3 =治療サイクル 3 における被験者数；N4 =治療サイクル 4 における被験者数；N5 = 治療サイクル 5 における被験者数；TX=治療；U = 単位
来院スケジュール：来院 2=治療 1 の 1 週目；来院 3=治療 1 の 2 週目；来院 4=治療 1 の 30 日目；来院 5=治療 1 の 60 日目；来院 6=治療 1 の 90 日目；来院 17=治療 2 の 1 週目；来院 18=治療 2 の 2 週目；来院 19=治療 2 の 30 日目；来院 20=治療 2 の 60 日目；来院 21=治療 2 の 90 日目；来院 29=治療 3 の 1 週目；来院 30=治療 3 の 2 週目；来院 31=治療 2 の 30 日目；来院 32=治療 3 の 60 日目；来院 33=治療 3 の 90 日目；来院 38=治療 4 の 1 週目；来院 39=治療 4 の 2 週目；来院 40=治療 4 の 30 日目；来院 41=治療 4 の 60 日目、来院 42=治療 4 の 90 日目、来院 44=治療 5 の 1 週目、来院 45=治療 5 の 2 週目、来院 46=治療 5 の 30 日目
各治療サイクルとも最長 90 日以内の来院については、欠測値を Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。
注：本試験では再治療基準に合致した時期が被験者によって違うので、各治療サイクルとも最長 90 日までのデータしか記載していない。治療サイクル 5 については最長追跡調査期間が 30 日なので、最長 30 日までのデータを示す。
出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Figure 14.2-3

1.2.2.2.3　最大緊張時での CFL の程度のベースラインからの平均変化量

治療サイクル 1 の 30 日目において、最大緊張時での CFL の程度のベースラインからの平均変化量は、本剤 24 単位群（−1.1）及び本剤 12 単位群（−1.0）の方がプラセボ群（−0.2）と比較して統計学的に有意に大きかった（$p < 0.001$）。平均減少量がより大きいほど、CFL の程度の改善度が高いことを示す。治療サイクル 1 の 30 日目におけるベースラインからの平均変化量は、本剤 24 単位群の方が本剤 12 単位群と比較して大きかったが、治療サイクル 1 の 30 日目の本剤群間に統計学的有意差はなかった。

治療サイクル 1 の 30 日目以外の全ての評価時点及び治療サイクル 2 の全評価時点（少なくとも各治療サイクルの 90 日目まで）において、最大緊張時での CFL の程度のベースラインからの平均変化量は、本剤 24 単位群及び 12 単位群の方が、プラセボ群よりも統計学的に有意に大きかった（$p \leq 0.001$）（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.2-6）。非プラセボ対照治療サイクル 3、4 及び 5 では、最大緊張時での CFL の程

度のベースラインからの平均変化量はプラセボ対照治療サイクルと同程度であった。平均変化量は本剤 24 単位群が本剤 12 単位群を上回ったものの、本剤 24 単位群が本剤 12 単位群を統計学的に有意に上回ったのは全治療サイクルを通して散発的な時点であった。

最大緊張時でのベースラインからの平均変化量を治療サイクル別に、5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Figure 14.2-4 に図示する。各来院時の CFL の程度を治験実施施設別及び被験者別に Listing 16.2.6-1 に示す。

1.2.2.2.4　平静時の CFL の程度のベースラインからの平均変化量

治療サイクル 1 の 30 日目における平静時での CFL の程度のベースラインからの平均変化量は、本剤 24 単位群（−0.7）及び本剤 12 単位群（−0.5）の方がプラセボ群（−0.1）と比べて統計学的に有意に大きかった（$p < 0.001$）。平均減少量が大きいほど、CFL の程度の改善度が高いことを示す。治療サイクル 1 の 30 日目の本剤群間の比較では、24 単位群が統計学的に有意に上回った（$p = 0.043$）。

治療サイクル 1 の 30 日目以外の全ての評価時点及び治療サイクル 2 の全評価時点（少なくとも各治療サイクルの 90 日目まで）において、平静時での CFL の程度のベースラインからの平均変化量は、本剤 24 単位群び 12 単位群が、プラセボ群と比較して統計学的に有意に大きかった（$p \leq 0.001$）（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.2-7）。非プラセボ対照治療サイクル 3、4 及び 5 では、平静時での CFL の程度のベースラインからの平均変化量はプラセボ対照治療サイクルと同程度であった。本剤 12 単位群と比較し、本剤 24 単位群の方が平均変化量が大きかったものの、本剤 24 単位群が本剤 12 単位群を統計学的に有意に上回ったのは全治療サイクルを通して散発的な時点でのみであった。

平静時のベースラインからの平均変化量を各治療サイクル別に、5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Figure 14.2-5 に図示する。各来院時の CFL の程度を治験実施施設別及び被験者別に Listing 16.2.6-1 に示す。

1.2.2.2.5　効果持続時間

治療サイクル 1 の 30 日目に CFL の程度が「なし」または「軽度」になったレスポンダーの部分集団において、Kaplan-Meier 法により推定効果持続時間（ノンレスポンダーに戻るまでの時間の中央値）を算出した。1）最大緊張時での CFL の程度が「なし」又は「軽度」；2）最大緊張時での CFL の程度が 1 段階以上改善；及び 3）平静時の CFL の程度が 1 段階以上改善、のいずれかを達成した被験者をレスポンダーと定義して、効果持続時間を算出した（表 1.2-8）。試験デザインにより、被験者は最大緊張時の CFL が中等度以上に戻ること等の再治療基準を満たす必要があったため、治療サイクル 1 の期間は被験者ごとに異なった。

本剤群の効果持続時間の中央値は、最大緊張時での解析で両投与群とも 3〜4 箇月間（表 1.2-8）、平静時での解析では 4〜5 箇月間であった。最大緊張時での両解析とも効果持続時間の中央値は、本剤 12 単位群よりも本剤 24 単位群の方が 10〜26 日間長かった。

最大緊張時での効果持続時間は全治療群で同程度であったが、プラセボ群における効果持続時間についてはレスポンダーが少数のため、意義のある結論を出すことは不可能である（表 1.2-8）。

これらの結果を 5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Figure 14.2-18.1～14.2-18.3 に図示する。

表1.2-8　Kaplan-Meier 法による治療サイクル 1 における効果持続時間（ITT 解析対象集団）

レスポンダーの定義	本剤 24 単位群（N = 104）	本剤 12 単位群（N = 99）	プラセボ群（N = 97）
最大緊張時での CFL の程度がなし又は軽度			
N（レスポンダーの数）	71	56	8
中央値（日数）	95.0	85.0	93.0
SD	47.22	30.07	72.08
最小値、最大値	54, 267	53, 176	57, 271
中央値の 95% CI（L, U）	85.0, 115.0	65.0, 92.0	57.0, 204.0
N（打ち切り）[a]	0	1	0
最大緊張時での CFL の程度が 1 段階以上改善			
N（レスポンダーの数）	84	75	17
中央値（日数）	118.0	92.0	92.0
SD	42.75	28.09	54.82
最小値、最大値	54, 267	53, 209	57, 271
中央値の 95% CI（L, U）	95.0, 127.0	91.0, 113.0	64.0, 204.0
N（打ち切り）[a]	26	24	5
平静時の CFL の程度が 1 段階以上改善			
N（レスポンダーの数）	61	41	14
中央値（日数）	120.0	155.0	NA
SD	36.92	29.10	12.50
最小値、最大値	56, 239	57, 209	56, 99
中央値の 95% CI（L, U）	92.0, 148.0	113.0, NA	85.0, NA
N（打ち切り）[a]	31	31	11

CI = 信頼区間；ITT = intent-to-treat；NA = 該当なし；SD = 標準偏差
持続時間 = 治験薬投与からノンレスポンダーに戻るまでの日数。 持続時間は、治療サイクル 1 の 30 日目におけるレスポンダーについてのみ算出した。
欠測値は、各治療サイクル 90 日目までの来院について Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。
各治療サイクルの 30 日目の来院の前に治験を終了した被験者は、当該サイクルから除外した。
[a] 治療サイクル 1 の終了に至り、治療サイクル 1 の 90 日目以降の値が欠測している又はノンレスポンダーになる前に治験を終了したレスポンダーは打ち切りとした。
出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.2-43.1、14.2-43.2、14.2-43.3

1.2.2.2.6　被験者による CFL の変化に関する 7 段階の総合的評価

SGA-CFL について、各来院時の SGA-CFL スコア及びレスポンダーの割合の 2 種類の解析を実施した。平均スコアの推移を 5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.2-32 に示す。レスポンダーの割合を経時的に解析した結果を Table 14.2-33 に示す。SGA-CFL のレスポンダーとなった頻度を Table 14.2-31 に示す。被験者は、CFL の外見について 1（非常に良くなった）、2（かなり良くなった）、3（わずかに良くなった）、4（変わらない）、5（わずかに悪くなった）、6（かなり悪くなった）及び 7（非常に悪くなった）の 7 段階で評価した。平均スコアが低いほど、被験者が評価した CFL の外見の改善が大きいことを示す。

治療サイクル 1 の 30 日目の平均 SGA-CFL スコアは、本剤 24 単位群（2.5）及び本剤 12 単位群（2.8）がプラセボ群（3.7）と比較して統計学的に有意に高かった（$p < 0.001$）（表 1.2-9）。サイクル 1 の投与 30 日目の本剤群間（12 単位群、24 単位群）の比較では、24 単位群に統計学的に有意に高かった（$p = 0.044$）。

治療サイクル 1 の 30 日目以外の全ての評価時点及び治療サイクル 2 の全評価時点（少なくとも各治療サイクルの 90 日目まで）において、本剤 24 単位群及び 12 単位群はプラセボ群と比較して平均スコアが統計学的に有意に低かった（$p \leq 0.001$）（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.2-32）。非プラセボ対照治療サイクル 3、4 及び 5 では、平均スコアはプラセボ対照治療サイクルと同程度であった。平均スコアは本剤 24 単位群の方が本剤 12 単位群よりも低かったが、本剤 24 単位群が本剤 12 単位群を統計学的有意に上回ったのは少数全治療サイクルを通して散発的な時点のみであった。

平均 SGA-CFL スコアを治療サイクル別に、5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Figure 14.2-12 に図示する。各来院時の SGA-CFL スコアを治験実施施設別及び被験者別に Listing 16.2.6-3 に示す。

表1.2-9　被験者による CFL の変化に関する 7 段階の総合的評価（SGA-CFL）の平均スコア（ITT 解析対象集団、プラセボ対照治療サイクル）

来院	統計量	本剤 24 単位群	本剤 12 単位群	プラセボ群	P 値 [a]		
					24 単位群対プラセボ群	12 単位群対プラセボ群	24 単位群対 12 単位群
治療サイクル 1（第 1 期）		(N = 104)	(N = 99)	(N = 97)			
1 週目	LS 平均	3.1	3.1	3.7	< 0.001	< 0.001	0.907
	平均値（SD）	3.1 (0.79)	3.1 (0.79)	3.7 (0.58)			
	中央値	3.0	3.0	4.0			
	最小値、最大値	1, 4	1, 4	2, 5			
	Pct Diff (95%CI)[b]	-0.6 (-0.8, -0.4)	-0.6 (-0.8, -0.4)	-			
2 週目	LS 平均	2.7	2.9	3.6	< 0.001	< 0.001	0.037
	平均値（SD）	2.7 (0.80)	2.9 (0.86)	3.6 (0.65)			
	中央値	3.0	3.0	4.0			
	最小値、最大値	1, 4	1, 4	1, 5			
	Pct Diff (95%CI)[b]	-1.0 (-1.2, -0.8)	-0.7 (-1.0, -0.5)	-			
30 日目	LS 平均	2.5	2.8	3.7	< 0.001	< 0.001	0.044
	平均値（SD）	2.5 (0.87)	2.8 (0.86)	3.7 (0.50)			
	中央値	3.0	3.0	4.0			
	最小値、最大値	1, 4	1, 4	2, 4			
	Pct Diff (95%CI)[b]	-1.1 (-1.3, -0.9)	-0.9 (-1.1, -0.7)	-			
治療サイクル 2（第 1 期）		(N = 97)	(N = 97)	(N = 91)			
1 週目	LS 平均	2.6	2.6	3.6	< 0.001	< 0.001	0.610
	平均値（SD）	2.6 (0.90)	2.6 (0.90)	3.6 (0.61)			
	中央値	3.0	3.0	4.0			
	最小値、最大値	1, 4	1, 4	2, 4			
	Pct Diff (95%CI)[b]	-1.0 (-1.2, -0.8)	-0.9 (-1.2, -0.7)	-			
2 週目	LS 平均	2.4	2.6	3.6	< 0.001	< 0.001	0.190
	平均値（SD）	2.4 (0.90)	2.6 (0.88)	3.6 (0.61)			
	中央値	2.0	2.0	4.0			
	最小値、最大値	1, 4	1, 4	2, 5			
	Pct Diff (95%CI)[b]	-1.2 (-1.4, -1.0)	-1.0 (-1.3, -0.8)	-			
30 日目	LS 平均	2.5	3.0	3.6	< 0.001	< 0.001	0.240
	平均値（SD）	2.5 (0.89)	2.6 (0.87)	3.6 (0.71)			
	中央値	2.0	3.0	4.0			
	最小値、最大値	1, 5	1, 4	1, 5			
	Pct Diff (95%CI)[b]	-1.2 (-1.4, -0.9)	-1.0 (-1.2, -0.8)	-			

ANOVA = 分散分析；BTX = ボトックス；CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；ITT = intent-to-treat； SD = 標準偏差；Pct Diff =%差；SGA-CFL = 目尻の皺の変化に関する 7 段階の総合的評価

評価尺度：1 = 非常に良くなった、2 = かなり良くなった、3 = わずかに良くなった、4 = 変わらない、5 = わずかに悪くなった、6 = かなり悪くなった、7 = 非常に悪くなった。

スコア自体の統計量であり、ベースラインからの変化量の統計量ではない。

欠測値は、各治療サイクル 90 日目までの来院について Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。

[a] 投与群間比較の p 値は、ANOVA により算出した。ANOVA における効果は、投与薬剤、アジア人用写真数値化ガイドに基づき評価した最大緊張時でのベースラインの顔面皺尺度、及びこれらの交互作用とし、第 3 種の平方和を用いた。

[b] 平均変化量の治療間差は、本剤群−プラセボ群として算出した。

出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.2-32

治療サイクル 1 の 30 日目におけるレスポンダー（CFL の外見が「非常に良くなった」又は「かなり良くなった」と報告した被験者と定義）の割合は、本剤 24 単位群（49.0%［51/104 例］）及び 12 単位群（39.4%［39/99 例］）がプラセボ群（1.0%［1/97 例］）と比べて統計学的に有意に高かった（$p < 0.001$）（表 1.2-10）。レスポンダーの割合は、本剤 24 単位群が本剤 12 単位群を上回ったが、治療サイクル 1 の 30 日目の群間差に統計学的有意性はなかった。

治療サイクル 1 の 30 日目以外の全ての評価時点及び治療サイクル 2 の全評価時点（少なくとも各治療サイクルの 60 日目まで）において、レスポンダーの割合は、本剤 24 単位群及び 12 単位群がプラセボ群より統計学的に有意に高かった（$p < 0.001$；5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.2-33）。非プラセボ対照治療サイクル 3、4 及び 5 では、本剤群のレスポンダーの割合はプラセボ対照治療サイクルと同程度であった。レスポンダーの割合は、本剤 24 単位群が本剤 12 単位群を上回ったが、各治療サイクルのどの時点においても群間差に統計学的有意性はなかった。

レスポンダーの割合を治療サイクル別に、5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Figure 14.2-12 に図示する。各来院時の SGA-CFL スコアを治験実施施設別及び被験者別に Listing 16.2.6-3 に示す。

表1.2-10　被験者による CFL の変化に関する 7 段階の総合的評価（SGA-CFL）で CFL の外見が「非常に良くなった」又は「かなり良くなった」と報告したレスポンダーの割合（ITT 解析対象集団、プラセボ対照治療サイクル）

					P 値 [a]		
来院	統計量	本剤 24 単位群	本剤 12 単位群	プラセボ群	24 単位群対プラセボ群	12 単位群対プラセボ群	24 単位群対 12 単位群
治療サイクル 1（第 1 期）		(N = 104)	(N = 99)	(N = 97)			
1 週目	レスポンダーの割合(n/N)	21.2% (22/104)	24.2% (24/99)	5.2% (5/97)	< 0.001	< 0.001	0.601
	95% CI	13.3%, 29.0%	15.8%, 32.7%	0.8%, 9.6%			
	Pct Diff (95%CI)[b]	16.0% (7.0%, 25.0%)	19.1% (9.6%, 28.6%)	-			
2 週目	レスポンダーの割合(n/N)	39.4% (41/104)	32.3% (32/99)	6.2% (6/97)	< 0.001	< 0.001	0.293
	95% CI	30.0%, 48.8%	23.1%, 41.5%	1.4%, 11.0%			
	Pct Diff (95%CI)[b]	33.2% (22.7%, 43.8%)	26.1% (15.8%, 36.5%)	-			
30 日目	レスポンダーの割合(n/N)	49.0% (51/104)	39.4% (39/99)	1.0% (1/97)	< 0.001	< 0.001	0.166
	95% CI	39.4%, 58.6%	29.8%, 49.0%	0.0%, 3.0%			
	Pct Diff (95%CI)[b]	48.0% (38.2%, 57.8%)	38.4% (28.5%, 48.2%)	-			
治療サイクル 2（第 1 期）		(N = 97)	(N = 97)	(N = 91)			
1 週目	レスポンダーの割合(n/N)	47.4% (46/97)	46.4% (45/97)	6.6% (6/91)	< 0.001	< 0.001	0.887
	95% CI	37.5%, 57.4%	36.5%, 56.3%	1.5%, 11.7%			
	Pct Diff (95%CI)[b]	40.8% (29.7%, 52.0%)	39.8% (28.6%, 51.0%)	-			
2 週目	レスポンダーの割合(n/N)	52.6% (51/97)	52.6% (51/97)	5.5% (5/91)	< 0.001	< 0.001	0.983
	95% CI	42.6%, 62.5%	42.6%, 62.5%	0.8%, 10.2%			
	Pct Diff (95%CI)[b]	47.1% (36.1%, 58.1%)	47.1% (36.1%, 58.1%)	-			
30 日目	レスポンダーの割合(n/N)	52.6% (51/97)	46.4% (45/97)	8.8% (8/91)	< 0.001	< 0.001	0.383
	95% CI	42.6%, 62.5%	36.5%, 56.3%	3.0%, 14.6%			
	Pct Diff (95%CI)[b]	43.8% (32.3%, 55.3%)	37.6% (26.1%, 49.1)	-			

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；ITT = intent-to-treat；Pct Diff =%差；SGA-CFL =目尻の皺の変化に関する 7 段階の総合的評価
レスポンダーとは、被験者による CFL の変化に関する 7 段階の総合的評価において CFL の外見が「非常に良くなった」又は「かなり良くなった」と報告した被験者と定義した。
欠測値は、各治療サイクル 90 日目までの来院について Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。
[a] 投与群間比較の P 値は、FWS-A で評価したベースライン時の最大緊張時での CFL の程度で層別化し、Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出した。
[b] レスポンダーの割合の治療間差を本剤群−プラセボ群として算出した。
出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.2-33

1.2.2.2.7　　年齢の自己認識（SPA）

治療サイクル 1 の 30 日目でのレスポンダーの割合（ベースライン時に「年相応に見える」又は「年より老けて見える」と回答し、ベースライン時と比較して若い区分を回答した被験者と定義）は、本剤 24 単位群（32.0%［32/100 例］）及び本剤 12 単位群（30.5%［29/95 例］）がプラセボ群（7.6%［7/92 例］）と比較して統計学的に有意に高かった（$p < 0.001$）（表 1.2-11）。治療サイクル 1 の 30 日目のレスポンダーの割合は本剤 24 単位群が本剤 12 単位群を上回ったが、治療サイクル 1 の 30 日目群間差に統計学的有意性はなかった。

サイクル 1 の 30 日目以外の全ての評価時点及び治療サイクル 2 の全評価時点（少なくとも各治療サイクルの 2 週目から 90 日目まで）において、レスポンダーの割合は本剤 24 単位群及び 12 単位群の方がプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった（$p \leq 0.034$）（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.2-34）。非プラセボ対照治療サイクル 3、4 及び 5 では、本剤群のレスポンダーの割合はプラセボ対照治療サイクルと同程度であった。レスポンダーの割合は本剤 24 単位群が本剤 12 単位群を上回ったが、いずれの時点においても、本剤群の群間差に統計学的有意性はなかった。

レスポンダーの割合を各治療サイクル別に、5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Figure 14.2-14 に図示する。各来院時の SPA スコアを治験実施施設別及び被験者別に Listing 16.2.6-5 に示す。

表1.2-11　自己認識の年齢がベースライン時より若くなったと回答した被験者の数（%）（ITT 解析対象集団、プラセボ対照治療サイクル）

来院	統計量	本剤 24 単位群	本剤 12 単位群	プラセボ群	P 値[a] 24 単位群対プラセボ群	P 値[a] 12 単位群対プラセボ群	P 値[a] 24 単位群対 12 単位群
治療サイクル 1（第 1 期）		(N = 104)	(N = 99)	(N = 97)			
1 週目	レスポンダーの割合(n/N)	16.0% (16/100)	24.2% (23/95)	12.0% (11/92)	0.423	0.030	0.152
	95% CI	8.8%, 23.2%	15.6%, 32.8%	5.3%, 18.6%			
	Pct Diff (95%CI)[b]	4.0% (-5.7%, 13.8%)	12.3% (1.4%, 23.1%)	-			
2 週目	レスポンダーの割合(n/N)	26.0% (26/100)	25.3% (24/95)	10.9% (10/92)	0.007	0.011	0.910
	95% CI	17.4%, 34.6%	16.5%, 34.0%	4.5%, 17.2%			
	Pct Diff (95%CI)[b]	15.1% (4.4%, 25.8%)	14.4% (3.6%, 25.2%)	-			
30 日目	レスポンダーの割合(n/N)	32.0% (32/100)	30.5% (29/95)	7.6% (7/92)	< 0.001	< 0.001	0.826
	95% CI	22.9%, 41.1%	21.3%, 39.8%	2.2%, 13.0%			
	%差（95%CI）b[b]	24.4% (13.8%, 35.0%)	22.9% (12.2%, 33.6%)	-			
治療サイクル 2（第 1 期）		(N = 104)	(N = 99)	(N = 97)			
1 週目	レスポンダーの割合(n/N)	35.1% (33/94)	41.5% (39/94)	14.0% (12/86)	0.001	< 0.001	0.372
	95% CI	25.5%, 44.8%	31.5%, 51.4%	6.6%, 21.3%			
	Pct Diff (95%CI)[b]	21.2% (9.0%, 33.3%)	27.5% (15.2%, 39.9%)	-			
2 週目	レスポンダーの割合(n/N)	37.2% (35/94)	43.6% (41/94)	14.0% (12/86)	< 0.001	< 0.001	0.377
	95% CI	27.5%, 47.0%	33.6%, 53.6%	6.6%, 21.3%			
	Pct Diff (95%CI)[b]	23.3% (11.1%, 35.5%)	29.7% (17.2%, 42.1%)	-			
30 日目	レスポンダーの割合(n/N)	36.2% (34/94)	41.5% (39/94)	12.8% (11/86)	< 0.001	< 0.001	0.458
	95% CI	26.5%, 45.9%	31.5%, 51.4%	5.7%, 19.8%			
	Pct Diff (95%CI)[b]	23.4% (11.4%, 35.4%)	28.7% (16.5%, 40.9%)	-			

CI = 信頼区間；ITT = intent-to-treatt；Pct Diff =%差
ベースライン時に「年相応に見える」又は「年より老けて見える」と回答した被験者のみを表に含めた。回答がベースライン時の「年相応に見える」から「年より若く見える」になった被験者又はベースライン時の「年より老けて見える」から「年相応に／年より若く見える」になった被験者をレスポンダーとした。
欠測値は、各治療サイクル 90 日目までの来院について Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。
[a] 治療間比較の p 値は、治験実施施設によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出した。
[b] レスポンダーの割合の治療間差を本剤群−プラセボ群として算出した。
出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.2-34

治療サイクル 1 の 30 日目にベースラインよりも「若く見える」と回答した平均年数（歳）は、本剤 24 単位群（−1.8）及び 12 単位群（−1.4）が、プラセボ群（−0.3）と比べて統計学的に有意に多かった（p < 0.001）（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.2-36）。すなわち、本剤群の被験者はプラセボ投与群の被験者よりも、若く見えると自己認識していた。この認識は全治験サイクルを通して一致していた。「若く見える」と回答した平均年数は本剤 24 単位群が本剤 12 単位を上回ったが、治療サイクル 1 の 30 日目の群間差に統計学的有意性はなかった。

治療サイクル 1 の 30 日目以外の全ての評価時点及び治療サイクル 2 の全評価時点（少なくとも各治療サイクルの 2 週目から 90 日目まで）において、「若く見える」と回答した平均年数は、本剤 24 単位群及び 12 単位群の方がプラセボ群よりも統計学的に有意に多かった（$p \leq 0.041$）（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.2-36）。非プラセボ対照治療サイクル 3、4 及び 5 では、「若く見える」と回答した平均年数はプラセボ対照治療サイクルと同程度であった。いずれの時点においても、本剤群の群間差に統計学的有意性はなかった。

「若く見える」と回答した平均年数を各治療サイクル別に、5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Figure 14.2-15 に図示する。各来院時の SPA スコアを治験実施施設別及び被験者別に Listing 16.2.6-5 に示す。

1.2.2.3　被験者の報告によるアウトカムの解析

解析対象の PRO 評価項目は以下の通りである。

- FLO-11 質問表を用いた CFL の外見の評価（心理的影響に関する質問 2、5 及び 8 を含む）
- 「外見の満足度に関する被験者の評価」を用いた CFL の外見の満足度に関する評価
- 「FLSQ - 総合的満足度」より評価する治療に対する総合的満足度
- 「被験者の知覚による効果発現時期」を用いた治療効果の表れ始めた時期

1.2.2.3.1　顔の皺による影響についての質問票（FLO-11）

FLO-11 について、各来院日のレスポンダーの割合及び FLO-11 スコアのベースラインからの変化量の 2 種類の解析を実施した。レスポンダーの割合の解析結果を経時的に 5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.2-9～14.2-19 に示す。ベースラインからの FLO-11 スコア（総スコアを含む）の平均変化量を経時的に Table 14.2-20～14.2-30 に示す。

<u>FLO-11 質問表の質問 2、5 及び 8（レスポンダーの割合、ベースラインからの平均変化量）</u>

FLO-11 質問表のこれら 3 つの質問は、CFL に関する重要な心理的影響因子であることが定性的に実証されている（質問 2「老けて見える」、質問 5「魅力的に見えない」及び質問 8「疲れたように見える」）。これら 3 つの FLO-11 質問表の質問についてのレスポンダーを、FLO-11 質問表の質問 2 および 5 については 2 ポイント以上改善、質問 8 については 3 ポイント以上改善した被験者と定義した。

治療サイクル 1 の 30 日目における FLO-11 質問表の質問 2、5 及び 8 に対するレスポンダー（定義は上述の通り）の割合は、本剤 24 単位群及び 12 単位の方が、プラセボ群よりも統計学的に有意に高かった（$p \leq 0.018$）。治療サイクル 1 の 30 日目の本剤 24 単位群とプラセボ群の差は、FLO-11 質問表の質問 2、5 及び 8 でそれぞれ 24.6%、29.9%及び 16.4%であった。治療サイクル 1 の 30 日目の本剤 12 単位群とプラセボ群の差は、FLO-11 質問表の質問 2、5 及び 8 でそれぞれ 22.0%、28.9%及び 17.5%であった。このことは、本剤の投与を受けた被験者は、顔の皺が外見の年齢、魅力、見た目の疲れ具合に及ぼす心理的影響のより大きな改善を認識していることを示していた。レスポンダーの割合は本剤 24 単位群が

本剤 12 単位群を上回ったが、治療サイクル 1 の 30 日目の群間差に統計学的有意性はなかった。

治療サイクル 1 の 30 日目以外の全ての評価時点及び治療サイクル 2 の全評価時点（少なくとも 2 週目から各治療サイクルの最長 60 日目まで）において、FLO-11 質問表の質問 2、5 及び 8 に関するレスポンダーの割合は、本剤 24 単位群及び 12 単位群の方がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった（$p \leq 0.034$）（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.2-9、14.2-12、14.2-15）。非プラセボ対照治療サイクル 3、4 及び 5 では、本剤群のレスポンダーの割合はプラセボ対照治療サイクルと同程度であった。レスポンダーの割合は本剤 24 単位群が 12 単位群を上回ったが、いずれの時点においても、本剤群の群間差に統計学的有意性はなかった。

各来院日の FLO-11 スコアを被験者別に 5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.6-2.1～16.2.6-2.3 に示す。

1.2.2.3.2　外見の満足度に関する被験者の評価

「外見の満足度に関する被験者の評価」の回答の選択肢は 1（「非常に不満」）～5（「非常に満足」）の 5 段階の数値スケールで、ベースラインからの変化量が正の値である場合に改善を表した。

「外見の満足度に関する被験者の評価」について、レスポンダー（CFL の外見に「非常に満足」又は「満足」と報告した被験者）の割合及びベースラインからの変化量の 2 種類の解析を実施した。レスポンダーの割合の解析を経時的に 191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）の Table 14.2-38 に示す。ベースラインからの「外見の満足度に関する被験者の評価」スコアの平均変化量を経時的に Table 14.2-39 に示す。レスポンダーとなった頻度を Table 14.2-37 に示す。

レスポンダーの解析は、ベースライン時の満足度が「どちらでもない」か、それ以下（「不満」又は「非常に不満」）と報告した被験者のみを対象とし、被験者が「非常に満足」又は「満足」と報告した場合、治療奏功とした（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.2-38）。ベースライン時では、全例（100%［300/300 例］）が CFL の外見に「どちらでもない」、「不満」又は「非常に不満」と回答した（Table 14.2-37）。

ベースライン時に CFL の外見に「不満」又は「非常に不満」と回答した被験者のうち、治療サイクル 1 の 30 日目におけるレスポンダー（定義は上述の通り）の割合は、本剤 24 単位群（40.4%［42/104 例］）及び 12 単位群（28.3%［28/99）例］）の方がプラセボ群（4.1%［4/97 例］）よりも統計学的に有意に高かった（$p < 0.001$）（表 1.2-12）。このことは、本剤投与被験者は、プラセボ投与被験者と比べてより CFL の外見に満足していたことを示している。この認識は全治験サイクルを通して一貫して得られた。レスポンダーの割合は、本剤 24 単位群が本剤 12 単位群を上回ったが、治療サイクル 1 の 30 日目の本剤群の群間差に統計学的有意性はなかった。

治療サイクル 1 の 30 日目以外の全ての評価時点及び治療サイクル 2 の全評価時点（少なくとも各治療サイクルの 90 日目まで）において、レスポンダーの割合は、本剤 24 単位群及び 12 単位群の方がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった（$p \leq 0.048$）（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.2-38）。非プラセボ対照治療サイクル 3、4 及び 5

では、本剤群のレスポンダーの割合はプラセボ対照治療サイクルと同程度であった。レスポンダーの割合は、本剤 24 単位群が本剤 12 単位群を上回ったが、どの時点においても、本剤群の群間差に統計学的有意性はなかった。

レスポンダーの割合を各治療サイクル別に、5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Figure 14.2-16 に図示する。各来院時の CFL の外見に関する被験者の満足度評価を治験実施施設別及び被験者別に Listing 16.2.6-6 に示す。

表1.2-12　「CFL の外見の満足度に関する被験者の評価」に基づくレスポンダー（「満足」又は「非常に満足」）の割合：（ITT 解析対象集団、プラセボ対照治療サイクル）

来院	統計量	本剤 24 単位群	本剤 12 単位群	プラセボ群	P 値[a] 24 単位群対プラセボ群	12 単位群対プラセボ群	24 単位群対 12 単位群
治療サイクル 1（第 1 期）		(N = 104)	(N = 99)	(N = 97)			
1 週目	レスポンダーの割合(n/N)	15.4%（16/104）	13.1%（13/99）	2.1%（2/97）	< 0.001	0.004	0.647
	95% CI	8.5%、22.3%	6.5%、19.8%	0.0%、4.9%			
	Pct Diff (95%CI)[b]	13.3%（5.8%、20.8%）	11.1%（3.8%、18.3%）	-			
2 週目	レスポンダーの割合(n/N)	28.8%（30/104）	20.2%（20/99）	5.2%（5/97）	< 0.001	0.002	0.154
	95% CI	20.1%、37.6%	12.3%、28.1%	0.8%、9.6%			
	Pct Diff (95%CI)[b]	23.7%（13.9%、33.4%）	15.0%（6.0%、24.1%）	-			
30 日目	レスポンダーの割合(n/N)	40.4%（42/104）	28.3%（28/99）	4.1%（4/97）	< 0.001	< 0.001	0.071
	95% CI	31.0%、49.8%	19.4%、37.2%	0.2%、8.1%			
	Pct Diff (95%CI)[b]	36.3%（26.0%、46.5%）	24.2%（14.4%、33.9%）	-			
治療サイクル 2（第 1 期）		(N = 97)	(N = 97)	(N = 91)			
1 週目	レスポンダーの割合(n/N)	38.1%（37/97）	43.3%（42/97）	12.1%（11/91）	< 0.001	< 0.001	0.480
	95% CI	28.5%、47.8%	33.4%、53.2%	5.4%、18.8%			
	%差（95%CI）b[b]	26.1%（14.3%、37.8%）	31.2%（19.3%、43.1%）	-			
2 週目	レスポンダーの割合(n/N)	52.6%（51/97）	46.4%（45/97）	9.9%（9/91）	< 0.001	< 0.001	0.379
	95% CI	42.6%、62.5%	36.5%、56.3%	3.8%、16.0%			
	Pct Diff (95%CI)[b]	42.7%（31.0%、54.4%）	36.5%（24.8%、48.2%）	-			
30 日目	レスポンダーの割合(n/N)	53.6%（52/97）	50.5%（49/97）	9.9%（9/91）	< 0.001	< 0.001	0.634
	95% CI	43.7%、63.5%	40.6%、60.5%	3.8%、16.0%			
	Pct Diff (95%CI)[b]	43.7%（32.1%、55.4%）	40.6%（28.9%、52.3%）	-			

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；ITT = intent-to-treat；Pct Diff =%差；SD = 標準偏差
レスポンダーは、「被験者による外見の満足度に関する評価」に基づき「非常に満足」又は「満足」と回答した被験者と定義した。ベースライン時の満足度が「どちらでもない」かそれ以下と回答した被験者のみを解析対象にした。欠測値は、各治療サイクル 90 日目までの来院について Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。
[a] 投与群間比較の P 値は、FWS-A で評価したベースライン時の最大緊張時での CFL の程度で層別化した、Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出した。
[b] レスポンダーの割合の治療間差を本剤群−プラセボ群として算出した。
出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.2-38

1.2.2.3.3　顔の皺に関する満足度についての質問票（FLSQ）

「FLSQ-総合的満足度」は治療に対する被験者の総合的な満足度を評価するために開発された。回答の選択肢は-2（「非常に不満」）～+2（「非常に満足」）の 5 段階の数値スケールで、平均値が正の値である場合、治療に満足していることを表し、平均値が負の値である場合、治療に不満であることを表す。

「FLSQ - 総合的満足度」の質問について、2 種類の解析を実施した（レスポンダー［治験薬に「非常に満足」又は「かなり満足」と回答した被験者］の割合及び各来院時の FLSQ スコア）。レスポンダーの割合の解析を経時的に 5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.2-41 に示す。平均スコアの推移を Table 14.2-42 に示す。FLSQ - 総合的満足度の質問に対するレスポンダーとなった頻度を Table 14.2-40 に示す。

治療サイクル 1 の 30 日目のレスポンダーの割合（定義は上述の通り）は、本剤 24 単位群（51.0%［53/104 例］）及び 12 単位群（41.4%［41/99 例］）の方がプラセボ群（7.2%［7/97 例］）よりも統計学的に有意に高かった（$p < 0.001$）（表 1.2-13）。このことは本剤投与被験者がプラセボ投与被験者と比較して CFL の外見に対する治療の効果により満足していたことを示している。この認識は、全治験サイクルを通して一貫して得られた。レスポンダーの割合は、本剤 24 単位群が本剤 12 単位群を上回ったが、治療サイクル 1 の 30 日目の群間差に統計学的有意性はなかった。

治療サイクル 1 の 30 日目以外の全ての評価時点及び治療サイクル 2 の全評価時点（少なくとも各治療サイクルの 90 日目まで）において、レスポンダーの割合は、本剤 24 単位群及び 12 単位群の方がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった（$p \leq 0.002$）（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.2-41）。非プラセボ対照治療サイクル 3、4 及び 5 では、本剤群のレスポンダーの割合はプラセボ対照治療サイクルと同程度であった。レスポンダーの割合は、本剤 24 単位群が本剤 12 単位群を上回ったが、本剤群の群間差は散発的な時点にのみ統計学的に有意となった。

レスポンダーの割合を治療サイクル別に 5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Figure 14.2-17 に図示する。各来院時の治療に対する被験者の満足度を治験実施施設別及び被験者別に Listing 16.2.6-4 に示す。

表1.2-13　「顔の皺に関する満足度についての質問票（FLSQ）-総合的満足度」に基づくレスポンダー（「非常に満足」又は「かなり満足」と回答した被験者）の割合（ITT 解析対象集団、プラセボ対照治療サイクル）

					P 値 [a]		
来院	統計量	本剤 24 単位群	本剤 12 単位群	プラセボ群	24 単位群対プラセボ群	12 単位群対プラセボ群	24 単位群対 12 単位群
治療サイクル 1（第 1 期）		(N = 104)	(N = 99)	(N = 97)			
1 週目	レスポンダーの割合(n/N)	29.8% (31/104)	28.3% (28/99)	10.3% (10/97)	< 0.001	0.002	0.811
	95% CI	21.0%, 38.6%	19.4%, 37.2%	4.3%, 16.4%			
	Pct Diff (95%CI)[b]	19.5% (8.8%, 30.2%)	18.0% (7.2%, 28.7%)	-			
2 週目	レスポンダーの割合(n/N)	46.2% (48/104)	35.4% (35/99)	12.4% (12/97)	< 0.001	< 0.001	0.117
	95% CI	36.6%, 55.7%	25.9%, 44.8%	5.8%, 18.9%			
	Pct Diff (95%CI)[b]	33.8% (22.2%, 45.4%)	23.0% (11.5%, 34.5%)	-			
30 日目	レスポンダーの割合(n/N)	51.0% (53/104)	41.4% (41/99)	7.2% (7/97)	< 0.001	< 0.001	0.174
	95% CI	41.4%, 60.6%	31.7%, 51.1%	2.1%, 12.4%			
	Pct Diff (95%CI)[b]	43.7% (32.8%, 54.6%)	34.2% (23.2%, 45.2%)	-			
治療サイクル 2（第 1 期）		(N = 97)	(N = 97)	(N = 91)			
1 週目	レスポンダーの割合(n/N)	55.7% (54/97)	56.7% (55/97)	18.7% (17/91)	< 0.001	< 0.001	0.909
	95% CI	45.8%, 65.6%	46.8%, 66.6%	10.7%, 26.7%			
	Pct Diff (95%CI)[b]	37.0% (24.3%, 49.7%)	38.0% (25.3%, 50.7%)	-			
2 週目	レスポンダーの割合(n/N)	58.8% (57/97)	51.5% (50/97)	14.3% (13/91)	< 0.001	< 0.001	0.301
	95% CI	49.0%, 68.6%	41.6%, 61.5%	7.1%, 21.5%			
	Pct Diff (95%CI)[b]	44.5% (32.3%, 56.6%)	37.3% (25.0%, 49.5%)	-			
30 日目	レスポンダーの割合(n/N)	61.9% (60/97)	53.6% (52/97)	13.2% (12/91)	< 0.001	< 0.001	0.234
	95% CI	52.2%, 71.5%	43.7%, 63.5%	6.2%, 20.1%			
	Pct Diff (95%CI)[b]	48.7% (36.8%, 60.6%)	40.4% (28.3%, 52.5%)	-			

CI = 信頼区間；ITT = intent-to-treat；Pct Diff =%差；SD = 標準偏差
レスポンダーは、「顔の皺に関する満足度についての質問票」に基づき「非常に満足」又は「かなり満足」と回答した被験者と定義した。
欠測値は、各治療サイクル 90 日目までの来院について Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。
[a] 投与群間比較の P 値は、FWS-A で評価したベースライン時の最大緊張時での CFL の程度で層別化した、Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出した。
[b] レスポンダーの割合の治療間差を本剤群−プラセボ群として算出した。
出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.2-41

1.2.2.3.4　被験者の知覚による効果発現時期

被験者が CFL の程度の改善を認識するまでの時間から、本剤群での効果発現（被験者が CFL の程度の改善を認識）までの時間の中央値は、全治療サイクルを通して 2.0 日又は 3.0 日であった。Kaplan-Meier 法による効果発現を 5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Figures 14.2-19.1（治療サイクル 1）、14.2-19.2（治療サイクル 2）、14.2-19.3（治療サイクル 3）、14.2-19.4（治療サイクル 4）及び 14.2-19.5（治療サイクル 5）に図示し、表 1.2-14 に要約する。

被験者の知覚による効果発現時期を治験実施施設別及び被験者別に、191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Listing 16.2.6-7 に示す。

表1.2-14　Kaplan-Meier 法による被験者の知覚による効果発現時期（日数）
（ITT 解析対象集団）

効果発現（日数）	本剤 24 単位群 (N = 104)	本剤 12 単位群 (N = 99)	プラセボ群 (N = 97)
治療サイクル 1（第 1 期）			
N（レスポンダーの数）	90	74	32
中央値	3.0	3.0	4.0
SD	3.33	2.93	3.63
最小値、最大値	0, 13	0, 13	1, 14
中央値の 95% CI	NA, NA	2.0, 3.0	3.0, 7.0
治療サイクル 2（第 1 期）			
N（レスポンダーの数）	83	80	31
中央値	3.0	3.0	2.0
SD	2.54	2.15	1.80
最小値、最大値	0, 11	0, 10	0, 8
中央値の 95% CI	2.0, 3.0	2.0, 3.0	1.0, 3.0

CI = 信頼区間、ITT = intent-to-treat、NA = 該当せず、SD = 標準偏差
投与後 1 週目及び 2 週目に「治療を受けてから、目尻の皺の外見に改善が認められましたか」という質問に「はい」と回答した被験者のみを表に含めた。
出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.2-44

1.2.2.4　主要有効性評価項目の部分集団解析（FWS-A を用いた評価で CFL の程度が「なし」又は「軽度」）

主要有効性評価項目及び副次的有効性評価項目について、部分集団解析を、年齢別（≤ 50 歳 対 > 50 歳）、性別（女性 対 男性）及びベースライン時の最大緊張時での CFL の程度別（中等度 対 高度）に行った。全体的に、若年層の被験者（≤ 50 歳）及び女性において、高齢層の被験者（> 50 歳）及び男性を上回る改善がみられた。FWS-A を用いた評価のベースラインの CFL の程度別の解析の結果は、レスポンダーの定義による影響を受けた。

1.2.2.4.1　年齢別の有効性

治療サイクル 1 の 30 日目のレスポンダー（最大緊張時での CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者と定義）の割合は、全ての投与群で若年層の被験者（≤ 50 歳）が高齢層の被験者（> 50 歳）を上回った（表 1.2-15）。年齢別の両部分集団ともに、レスポンダーの割合は本剤群がプラセボ群を統計学的に有意に上回った。同様の結果が、全ての治療サイクルのその他のほとんどの時点（少なくとも 90 日目まで）で得られた。散発的な時点で、本剤 12 単位群と比較して本剤 24 単位群に有利な統計学的有意差が認められた（主に高齢層の被験者；5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.2-45.1、14.2-45.2）。

他のレスポンダー定義（最大緊張時での CFL の程度が 1 段階以上改善［5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.2-48.1、14.2-48.2］及び平静時の CFL の程度が 1 段階以上の改善［Table 14.2-51.1、14.5-51.2］）を用いた場合も、同様の結果が得られた。

表1.2-15　FWS-A を用いた評価で、最大緊張時での CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者の割合（年齢部分集団別、ITT 解析対象集団、プラセボ対照治療サイクル）

		本剤 24 単位群		本剤 12 単位群		プラセボ群		P 値[a] ≤ 50 歳/> 50 歳		
来院	統計量	≤ 50 歳	> 50 歳	≤ 50 歳	> 50 歳	≤ 50 歳	> 50 歳	24 単位群対プラセボ群	12 単位群対プラセボ群	24 単位群対 12 単位群
治療サイクル 1（第 1 期）										
1 週目	レスポンダーの割合(n/N)	58.5% (31/53)	60.8% (31/51)	46.6% (27/58)	36.6% (15/41)	5.2% (3/58)	7.7% (3/39)	< 0.001 < 0.001	< 0.001 0.003	0.178 0.020
2 週目	レスポンダーの割合(n/N)	71.7% (38/53)	60.8% (31/51)	63.8% (37/58)	46.3% (19/41)	6.9% (4/58)	10.3% (4/39)	< 0.001 < 0.001	< 0.001 < 0.001	0.344 0.161
30 日目	レスポンダーの割合(n/N)	75.5% (40/53)	60.8% (31/51)	65.5% (38/58)	43.9% (18/41)	10.3% (6/58)	5.1% (2/39)	< 0.001 < 0.001	< 0.001 < 0.001	0.219 0.101
治療サイクル 2（第 1 期）										
1 週目	レスポンダーの割合(n/N)	73.5% (36/49)	56.3% (27/48)	69.6% (39/56)	34.1% (14/41)	7.4% (4/54)	5.4% (2/37)	< 0.001 < 0.001	< 0.001 0.002	0.596 0.023
2 週目	レスポンダーの割合(n/N)	79.6% (39/49)	66.7% (32/48)	75.0% (42/56)	41.5% (17/41)	7.4% (4/54)	5.4% (2/37)	< 0.001 < 0.001	< 0.001 < 0.001	0.491 0.009
30 日目	レスポンダーの割合(n/N)	73.5% (36/49)	62.5% (30/48)	71.4% (40/56)	43.9% (18/41)	9.3% (5/54)	5.4% (2/37)	< 0.001 < 0.001	< 0.001 < 0.001	0.745 0.047

CFL = 目尻の表情皺；ITT = intent-to-treat
欠測値は、各治療サイクル 90 日目までの来院について Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。
[a] 投与群間比較の P 値は、FWS-A で評価したベースライン時の最大緊張時での CFL の程度で層別化した、Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出した。
出典： 191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.2-45.1、14.2-45.2

1.2.2.4.2　男女別の有効性

治療サイクル 1 の 30 日目のレスポンダー（最大緊張時での CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者と定義）の割合は全ての投与群で女性が男性を数値的に上回った（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.2-46.1［女性］、14.2-46.2［男性］）。年齢別の両部分集団ともに、レスポンダーの割合は、プラセボ群よりも本剤群の方が統計学的に有意に高かった。全ての治療サイクルのその他の大半の時点でも（少なくとも 90 日目まで）、同様の結果が得られた。散発的な時点で、本剤 24 単位群に有利な本剤 12 単位群との統計学的に有意な群間差が認められた（主に女性被験者；Table 14.2-46.1、14.2-46.2）。

他のレスポンダー定義（最大緊張時での CFL の程度が 1 段階以上改善及び平静時の CFL の程度が 1 段階以上改善［5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.2-49.1、14.2-49.2、14.2-52.1、14.5-52.2］）を用いた場合も、同様の結果が得られた。

1.2.2.4.3　　ベースライン時の最大緊張時での CFL の程度別の有効性

治療サイクル 1 の 30 日目におけるレスポンダー（最大緊張時での CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者と定義）の割合は、ベースライン時の最大緊張時での CFL の程度が中等度であった被験者が、ベースライン時の最大緊張時での CFL の程度が高度の被験者を上回った（表 1.2-16）。ベースライン時の CFL の程度別の両部分集団ともに、レスポンダーの割合は、プラセボ群よりも本剤群の方が統計学的に有意に高かった。全治療サイクルのその他のほとんどの時点でも（少なくとも 90 日目まで）、同様の結果が得られた。散発的な時点で本剤 24 単位群に有利な本剤 12 単位群との統計学的に有意な群間差が認められた（主にベースライン時の最大緊張時での CFL の程度が中等度の被験者；5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.2-47.1、14.2-47.2）。上記の結果にはレスポンダーの定義による影響があったが、それは、ベースライン時の CFL の程度が高度の被験者がレスポンダーになるためには 2 段階の改善が必要であったのに対し、ベースライン時の CFL の程度が中等度の被験者がレスポンダーになるためには 1 段階の改善のみが必要とされたためであった。

他のレスポンダー定義（最大緊張時又は平静時の CFL の程度が 1 段階以上改善）を用いた場合も、同様の結果が得られた（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.2-50.1、14.2-50.2、14.2-53.1、14.2-53.2）。

表1.2-16　FWS-A を用いた評価で最大緊張時での CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者の割合（ベースライン時の CFL の程度別、ITT 解析対象集団、プラセボ対照治療サイクル）

		本剤 24 単位群		本剤 12 単位群		プラセボ群		P 値 [a] 中等度／高度		
来院	統計量	中等度	高度	中等度	高度	中等度	高度	24 単位群対プラセボ群	12 単位群対プラセボ群	24 単位群対 12 単位群
治療サイクル 1（第 1 期）										
1 週目	レスポンダーの割合(n/N)	78.4% (40/51)	41.5% (22/53)	59.2% (29/49)	26.0% (13/50)	8.5% (4/47)	4.0% (2/50)	＜0.001 ＜0.001	＜0.001 0.002	0.038 0.098
2 週目	レスポンダーの割合(n/N)	86.3% (44/51)	47.2% (25/53)	77.6% (38/49)	36.0% (18/50)	12.8% (6/47)	4.0% (2/50)	＜0.001 ＜0.001	＜0.001 ＜0.001	0.259 0.253
30 日目	レスポンダーの割合(n/N)	86.3% (44/51)	50.9% (27/53)	79.6% (39/49)	34.0% (17/50)	14.9% (7/47)	2.0% (1/50)	＜0.001 ＜0.001	＜0.001 ＜0.001	0.376 0.084
治療サイクル 2（第 1 期）										
1 週目	レスポンダーの割合(n/N)	87.0% (40/46)	45.1% (23/51)	77.1% (37/88)	32.7% (16/49)	9.5% (4/42)	4.1% (2/49)	＜0.001 ＜0.001	＜0.001 ＜0.001	0.216 0.204
2 週目	レスポンダーの割合(n/N)	91.3% (42/46)	56.9% (29/51)	87.5% (42/48)	34.7% (17/49)	9.5% (4/42)	4.1% (2/49)	＜0.001 ＜0.001	＜0.001 ＜0.001	0.552 0.027
30 日目	レスポンダーの割合(n/N)	89.1% (41/46)	49.0% (25/51)	85.4% (41/48)	34.7% (17/49)	14.3% (6/42)	2.0% (1/49)	＜0.001 ＜0.001	＜0.001 ＜0.001	0.592 0.149

CFL = 目尻の表情皺；ITT = intent-to-treat
欠測値は、各治療サイクル 90 日目までの来院について Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。
[a] 投与群間比較の p 値は、FWS-A を用いて治験責任（分担）医師が判定したベースライン時の CFL の程度を層別化した、Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出した。
[b] レスポンダーの割合の治療間差を本剤群−プラセボ群として算出した。
出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.2-47.1、14.2-47.2

1.2.2.4.4　被験者による CFL の変化に関する 7 段階の総合的評価及び年齢の自己認識の部分集団解析

SGA-CFL スコアのベースラインからの平均変化量について部分集団解析を実施した。各部分集団（年齢、性別及びベースライン時の最大緊張時の CFL の程度；5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.2-54.1、 14.2-54.2［年齢］、14.2-55.1、14.2-55.2［性別］、14.2-56.1、14.2-56-2［CFL の程度］）とも、本剤投与群の被験者はプラセボ投与群の被験者と比較して最大緊張時での CFL の外見のより大きな改善を認識していた。この認識は全治験サイクルを通して一貫してが得られた。

SPA において、ベースライン時に「年相応に見える」と回答しベースライン後に「年より若く見える」と回答した被験者又はベースライン時に「年より老けて見える」と回答し

ベースライン後に「年より若く見える」又は「年相応に若く見える」と回答した被験者の割合について部分集団解析を実施した。全体として、各部分集団（年齢、性別及びベースライン時の最大緊張時での CFL の程度 ；5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.2-57.1, 14.2-57.2［年齢］、14.2-58.1、 14.2-58.2［性別］、14.2-59.1、 14.2-59.2［CFL の程度］）とも、本剤投与群の被験者はプラセボ投与群の被験者より若く見えると自己認識していることが示された。この認識は全治験サイクルを通して一貫して得られた。

1.2.2.5　有効性の結論

全ての主要有効性評価項目及び副次的有効性評価項目が達成された。本剤 24 単位又は 12 単位の単回投与後 30 日目の主要評価時点で、FWS-A を用いて治験責任（分担）医師が評価した CFL の程度に関する全てのレスポンダーの定義について、プラセボと比較して本剤に統計学的に有意な群間差が認められた。

これらの結果は、被験者が治療によるベネフィットを認識していたことを示す被験者による報告データと一致している。本剤の反復投与後の反応は全治療サイクルを通じて一貫性があり、CFL の程度改善は、全治療サイクルで本剤がプラセボを統計学的有意に上回った。

本治験の有効性の結果として、以下が示された。

- 治療サイクル 1 の 30 日目の主要評価時点で、FWS-A を用いた治験責任（分担）医師による評価において、最大緊張時での CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者の割合は、本剤がプラセボを統計学的有意（$p \leq 0.001$）に上回った。治療サイクル 1 の 30 日目のレスポンダーの割合は、本剤 24 単位群が 68.3%（71/104 例）及び 12 単位群が 56.6%（56/99 例）であったのに対し、プラセボ群では 8.2%（8/97 例）であった。
- 両プラセボ対照治療サイクルの少なくとも 90 日目までの全評価時点で、レスポンダー（最大緊張時での CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者）の割合は、本剤群が統計学的に有意に（$p \leq 0.001$）プラセボ群を上回った。
- 治療サイクル別の評価では、治療サイクル 3 でのレスポンダーの割合（及び平均変化量）は、本剤未治療例（治療サイクル 1 終了後に本剤の初回投与を受けた被験者［すなわち、プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群］）と本剤治療例（治療サイクル 1 で本剤の初回投与を受けた被験者［すなわち、本剤 24 単位／24 単位群及び本剤 12 単位／12 単位群］）で同程度であった。
- 副次的及びその他の有効性評価項目におけるレスポンダーの割合は、本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群がプラセボ群を上回った。FWS を用いた治験責任（分担）医師による評価で最大緊張時及び平静時での CFL の程度の 1 段階以上の改善及び PRO 評価（SGA-CFL、SPA、FLO-11 質問表の心理的影響に関する質問 2、5 及び 8、CFL の外見の満足度に関する被験者の評価、FLSQ - 総合的満足度）を含む全ての副次的有効性評価項目が達成され、各治療サイクルの少なくとも 60 日目まで全評価項目について、本剤に優位な統計学的有意差が認められた。
- PRO 評価で改善がみられた被験者の割合は、本剤 24 単位群と本剤 12 単位群で同程度であった。限定的な PRO 評価項目について、散発的な時点において、群間差は統計学的に有意であった。これらは、本剤 24 単位及び本剤 12 単位投与被験者は、プラセボ投与被験者と比べ CFL の外見が改善し（SGA-CFL、SPA、FLO-11）、CFL の外見及び治療への満足度が高い（「外見の満足度に関する被験者の評価」「FLSQ - 総合的満足度」）ことを示唆しており、全治療サイクルを通じて達成された。この傾向は本剤 24 単位群と 12 単位投与群を別々に評価した場合にも認められた（本剤 24 単位／24 単位

群対プラセボ／本剤 24 単位群、本剤 12 単位／12 単位群対プラセボ／本剤 12 単位群）。

- 治療サイクル 1 の 30 日目におけるレスポンダーの割合は、主要有効性評価項目及びほとんどの副次的及びその他の有効性評価項目について、それ以外の時点と比べて高かった。
- 最大緊張時での CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者をレスポンダーと定義した場合、治療サイクル 1 における効果持続時間の中央値は約 3 箇月（本剤 24 単位群：95.0 日、本剤 12 単位群：85.0 日）であった。最大緊張時での程度が 1 段階以上改善した被験者をレスポンダーと定義した解析では、効果持続時間の中央値は最長 4 箇月であった（本剤 24 単位群：118.0 日、12 単位群：92.0 日）。
- 有効性は、ほとんどの有効性評価項目について各治療サイクルの少なくとも 90 日目まで概ね維持された。
- 本剤 24 単位群が本剤 12 単位群より優位となる傾向がみられた。ただし、群間差は散発的な時点においてのみ統計学的に有意であった。
- 本剤投与群間の比較では、若年層（≤ 50 歳）及び女性において、高齢層（>50 歳）及び男性よりも FWS-A を用いて評価した CFL の程度に改善がみられた被験者の割合が高かった。年齢別、性別及びベースライン時の最大緊張時での CFL の程度別の部分集団のいずれにおいても本剤群の方がプラセボ群よりもより大きな改善を SGA-CFL 及び SPA において認識していた。

1.2.3 安全性の評価

1.2.3.1 治験薬が投与された症例数、期間及び用量

本剤 24 単位／24 単位群及び本剤 12 単位／12 単位群に無作為割り付けされた被験者は、第 1 期（最大 2 回）及び第 2 期（最大 3 回）で本剤の投与を受けた。プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に無作為割り付けされた被験者は、第 1 期でプラセボの投与（最大 2 回）、第 2 期で本剤の投与（最大 3 回）を受けた。プラセボを 3 回以上投与された被験者はいなかった。

13 箇月間（第 1 期及び第 2 期連続）の治験薬投与期間の要約を表 1.2-17に示す。被験者の 98.0%（294/300 例）が治験中に本剤を少なくとも 1 回投与された（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.9-1）。本剤を投与された被験者の大半（63.6%、187/294 例）は、12 箇月間（≥ 48 週間）にわたり治験薬の投与を受けた。

プラセボ／本剤群のほとんどの被験者（93.8%、91/97 例）は、治験中に本剤を少なくとも 1 回投与され、全ての投与は治験実施計画書に従って行われた（Listing 16.2.9-1、16.2.9-2 及び 16.2.9-3）。

表1.2-17　治験薬投与期間（安全性解析対象集団）

投与期間	被験者数（%） 本剤 24 単位群 [a] (N = 151)	本剤 12 単位群 [a] (N = 143)	全本剤群 [a] (N = 294)	全プラセボ群 [a] (N = 97)
< 12 週間	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
12 ～ < 24 週間	6 (4.0)	7 (4.9)	13 (4.4)	5 (5.2)
24 ～ < 36 週間	47 (31.1)	40 (28.0)	87 (29.6)	91 (93.8)
36 ～ < 48 週間	5 (3.3)	1 (0.7)	6 (2.0)	1 (1.0)
≥ 48 週間	92 (60.9)	95 (66.4)	187 (63.6)	0 (0.0)
1 回投与 [b]	13 (8.6)	6 (4.2)	19 (6.5)	6 (6.2)
2 回投与 [b]	38 (25.2)	16 (11.2)	54 (18.4)	91 (93.8)
3 回投与 [b]	27 (17.9)	39 (27.3)	66 (22.4)	0 (0.0)
4 回投与 [b]	33 (21.9)	40 (28.0)	73 (24.8)	0 (0.0)
5 回投与 [b]	40 (26.5)	42 (29.4)	82 (27.9)	0 (0.0)

[a] 有害事象の解析は実際の治療に基づいて行った。すなわち、プラセボと本剤の両方を投与されたプラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、本剤（24 単位又は 12 単位）群、全本剤群及び全プラセボ群に含めた。
[b] 投与回数は、各治験薬の投与回数であり、被験者が受けた合計の治療回数ではない。本治験中の投与回数が計 1 回であったのは合計 13 例（本剤 24 単位群 7 例、本剤 12 単位群 2 例、プラセボ群 4 例）であった（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.9-1）。
出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.3-1

多数の被験者が 1 回以上の治療サイクルで有効性を維持し、治験期間中の異なる時点で再治療基準を満たしたため、治療サイクルの期間は被験者ごとに異なった。投与期間を治療サイクルの期間（投与間隔）別に 5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.3-2 にまとめる。各投与群の被験者の多くは、各治療サイクルを 90 日以内に完了した。

1.2.3.2　有害事象

1.2.3.2.1　全ての有害事象の表示及び分析

治験治療下で発現した有害事象（TEAE）が 1 件以上報告された被験者の割合は、本剤群（53.1%、156/294 例）の方がプラセボ群（35.1%、34/97 例）より高かった（1.4、Table 14.3-4.7 及び 5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.3-4.7）。また、TEAE が発現した被験者の割合は、本剤 12 単位群（59.4%、85/143 例）の方が本剤 24 単位群（47.0%、71/151 例）より高かった。全ての TEAE は軽度又は中等度であり、本剤の既知の安全性プロファイルと一致する事象であった。

最も多くみられた TEAE（いずれかの投与群で被験者の 1%以上に発現）を表 1.2-18にまとめる。2 例以上に発現した TEAE はほとんどなかった。治験全体及び本剤治療サイクル別の全ての TEAE を1.4、Table 14.3-4.1～14.3-4.7 に示す。

いずれの投与群とも、最も多くみられた TEAE の器官別大分類（SOC）は「感染症および寄生虫症」（本剤 24 単位群 23.8%［36/151 例］、本剤 12 単位群 35.7%［51/143 例］、全本剤群 29.6%［87/294 例］、プラセボ群 7.2%［7/97 例］）であり、これは主に、鼻咽頭炎の発現率によるものであった（下記参照）。本剤 24 単位群では、2 番目に多くみられた TEAE の SOC は、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「傷害、中毒および処置合併症」であった（9.9%、15/151 例）。本剤 12 単位群及び全本剤群では、2 番目に多くみられた TEAE の SOC は「傷害、中毒および処置合併症」であった（それぞれ 10.5%、15/143 例及び 10.2%、30/294 例）。プラセボ群では、2 番目に多くみられた TEAE の SOC

は「胃腸障害」であった（7.2%、7/97 例）。プライマリーSOC 別の有害事象を 191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）の Table 14.3-6.1～14.3-6.7 に示す。SOC 別の全 TEAE 発現率は本剤の反復投与に伴い減少した。

鼻咽頭炎がいずれの投与群でも最も多くみられた TEAE であった（本剤 24 単位群 15.2%［23/151 例］、本剤 12 単位群 27.3%［39/143 例］、全本剤群 21.1%［62/294 例］、プラセボ群 5.2%［5/97 例］）。各本剤群とプラセボ群の間、及び各治療サイクル間において、最も多くみられた TEAE の発現率に臨床的に意義のある差は認められなかった。治療との因果関係が否定できないと判断された TEAE はほとんどなかった（全本剤群 3.4%［10/294 例］、プラセボ群 3.1%［3/97 例］）ため、意義のある投与群間又はサイクル間の比較はできなかった（1.4、Table 14.3-4.1～14.3-4.7、5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.3-4.1～14.3-4.7)。

本適応におけるその他の注目すべき TEAE は、注射部位出血、注射部位内出血、注射部位疼痛、注射部位熱感及び注射部位そう痒感等、全ての注射部位 TEAE である。注射部位 TEAE の発現率はいずれも低く、各本剤群における発現率は同程度で、プラセボ群での発現率は低かった。注射部位出血の発現率は、本剤 24 単位群で 4.0%（6/151 例）、本剤 12 単位群で 4.9%（7/143 例）、全本剤群で 4.4%（13/294 例）、プラセボ群で 1.0%（1/97 例）であった。注射部位内出血の発現率は、本剤 24 単位群で 4.0%（6/151 例）、本剤 12 単位群で 2.1%（3/143 例）、全本剤群で 3.1%（9/294 例）、プラセボ群で 1.0%（1/97 例）であった。その他の注射部位 TEAE は基本語別単位でいずれも 1 例に報告された。

治験中に報告された TEAE の重症度はいずれも軽度（84.7%、161/190 例）又は中等度（15.3%、29/190 例）であった（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.3-7.7）。全ての TEAE の基本語を最大重症度別に1.4、Table 14.3-7.1～14.3-7.7 及び Table 14.3-7.1～14.3-7.7 に示す。

13 箇月の治験期間中、8 例（本剤 24 単位群 2.6%［4/151 例］、本剤 12 単位群 2.8%［4/143 例］）にヘルペスの TEAE（血液培養又は血清学的検査による確定診断なしに臨床医が診断）が発現した（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-2、16.2.4-5、16.2.7-4 及び 16.2.9-1）。ヘルペスの TEAE の 8 件中 6 件は口腔ヘルペス（本剤 24 単位群 2 件、本剤 12 単位群 4 件）、2 件は帯状疱疹の発症（本剤 24 単位群 2 件）であった。口腔ヘルペスの TEAE の 6 件はいずれも軽度であった。口腔ヘルペスの発現部位は、口唇（2 例）、陰唇（2 例）、顔面（1 例）及び不明（1 例）であった。帯状疱疹の重症度は軽度であり、発現部位は顔面（1 例、重症度が軽度から中等度に増悪し重篤な TEAE となった）及び腰部（1 例）であった。ヘルペスの事象はいずれも本剤投与後 4～101 日目に発現した。8 件中 7 件は、注射後 2 週間以上経過してからの発現であったため、本剤投与との因果関係はないことが示唆された。3 件は本剤を 1 回投与後、1 件は本剤の 2 回投与後、3 件は本剤の 3 回投与後、1 件は本剤の 4 回投与後の発現であった。

本治験中、本剤 24 単位群の 1 例に良性新生物が報告された。アラガン社の重篤な有害事象報告要件に従い、癌症例は全て重篤な有害事象とみなす。薬物過敏症の症例は報告されなかった。

全ての来院時の TEAE の内容を被験者別に、TEAE に関するコメントを、それぞれ 5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-2 及び 16.2.7-4 に示す。

表1.2-18　プライマリー器官別大分類別・基本語別の最も多くみられた TEAE（いずれかの投与群の 1%以上）：治験全体（安全性解析対象集団）

		被験者数（%）			
器官別大分類	基本語	本剤 24 単位群 [a] (N = 151)	本剤 12 単位群 [a] (N = 143)	全本剤群 [a] (N = 294)	全プラセボ群 [a] (N = 97)
全体		71 (47.0)	85 (59.4)	156 (53.1)	34 (35.1)
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	23 (15.2)	39 (27.3)	62 (21.1)	5 (5.2)
	胃腸炎	3 (2.0)	2 (1.4)	5 (1.7)	0 (0.0)
	口腔ヘルペス	2 (1.3)	4 (2.8)	6 (2.0)	0 (0.0)
	帯状疱疹	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
	気管支炎	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (1.0)	1 (1.0)
	毛包炎	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	2 (2.1)
	膀胱炎	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.0)
	蜂巣炎	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)
	歯髄炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位出血	6 (4.0)	7 (4.9)	13 (4.4)	1 (1.0)
	注射部位内出血	6 (4.0)	3 (2.1)	9 (3.1)	1 (1.0)
	倦怠感	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (1.0)
	穿刺部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
傷害、中毒および処置合併症	靭帯捻挫	5 (3.3)	2 (1.4)	7 (2.4)	0 (0.0)
	挫傷	2 (1.3)	5 (3.5)	7 (2.4)	1 (1.0)
	擦過傷	3 (2.0)	3 (2.1)	6 (2.0)	0 (0.0)
	処置による疼痛	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (1.0)	0 (0.0)
	交通事故	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (1.0)	0 (0.0)
神経系障害	頭痛	4 (2.6)	3 (2.1)	7 (2.4)	3 (3.1)
	感覚鈍麻	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
	感覚障害	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	1 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	3 (2.0)	2 (1.4)	5 (1.7)	1 (1.0)
	筋骨格硬直	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)	0 (0.0)
	腱鞘炎	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (1.0)	1 (1.0)
	筋骨格痛	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	1 (1.0)
	足底筋膜炎	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	1 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	紫斑	2 (1.3)	6 (4.2)	8 (2.7)	1 (1.0)
	乾皮症 [b]	2 (1.3)	2 (1.4)	4 (1.4)	0 (0.0)
	湿疹	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)	1 (1.0)
	ざ瘡	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)	2 (2.1)
	蕁麻疹	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (0.7)	1 (1.0)
	皮膚乾燥	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (0.7)	0 (0.0)
	皮下出血	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (0.7)	0 (0.0)
	特発性蕁麻疹	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (0.7)	0 (0.0)
	皮膚びらん	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	皮膚色素減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
眼障害	眼乾燥	2 (1.3)	2 (1.4)	4 (1.4)	1 (1.0)
	アレルギー性結膜炎	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)	1 (1.0)
	眼瞼知覚障害	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)	0 (0.0)
	眼の異常感	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (0.7)	0 (0.0)
	霧視	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	1 (1.0)
免疫系障害	季節性アレルギー	2 (1.3)	2 (1.4)	4 (1.4)	0 (0.0)

		被験者数（%）			
器官別大分類	基本語	本剤 24 単位群 [a] (N = 151)	本剤 12 単位群 [a] (N = 143)	全本剤群 [a] (N = 294)	全プラセボ群 [a] (N = 97)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	アレルギー性鼻炎	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)	0 (0.0)
	上気道の炎症	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)	0 (0.0)
	口腔咽頭痛	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (3.1)
	喘息	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (0.7)	0 (0.0)
	自然気胸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
胃腸障害	歯肉腫脹	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
	齲歯	1 (0.7)	3 (2.1)	4 (1.4)	1 (1.0)
	胃炎	0 (0.0)	3 (2.1)	3 (1.0)	1 (1.0)
	下痢	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (0.7)	1 (1.0)
	胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (0.7)	1 (1.0)
	鼡径ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	1 (1.0)
	消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	胃ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	皮膚乳頭腫	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (1.0)
	ヒト乳頭腫ウイルス性子宮頚管炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
臨床検査	体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
耳および迷路障害	回転性めまい	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (0.7)	0 (0.0)

TEAE = 治験治療下で発現した有害事象
基本語は、本剤投与群で発現率の高い順に並べた。
いずれかの投与群で基本語単位の発現率が 1%以上であった TEAE のみを記載する。
全ての安全性解析は、割り付けられた投与群にかかわらず実際に受けた治療により被験者を解析して実施した。
[a] 有害事象の解析は実際の治療に基づいて行った。すなわち、プラセボと本剤の両方を投与されたプラセボ／本剤 24 単位群又はプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、本剤（24 単位又は 12 単位）群、全本剤群及び全プラセボ群に含めた。
[b] 乾皮症の TEAE はいずれも足裏（3 例）又は上腕（1 例）で発現したと報告された（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-2）。
出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.3-4.7

本剤の反復投与（最大 5 回）の影響を評価するため、TEAE を治療サイクル別に解析した。本剤の忍容性プロファイルは反復投与に伴って改善した。13 箇月間にわたって最大 5 回の治療サイクルを受けた被験者に、本剤の初回治療サイクルと比べて新たな安全性の所見は認められなかったことから、本剤の反復投与は安全で忍容性が高く、本剤の反復投与による蓄積性の有害作用はないと考えられる。

1 回投与後及び 4 回投与後の TEAE の発現率は、本剤 24 単位群で 25.2%（38/151 例）から 17.8%（13/73 例）に、本剤 12 単位群で 29.4%（42/143 例）から 22.0%（18/82 例）に減少した（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.3-3.2～14.3-3.5）。因果関係が否定できない TEAE、重篤な TEAE 及び高頻度に発現した TEAE にも同様の傾向が認められた。全ての本剤群で最も多くみられた TEAE は鼻咽頭炎であり（表 1.2-19）、次に注射部位内出血（治療サイクル 1）、注射部位出血（治療サイクル 2 及び 3）及び紫斑（治療サイクル 4）であった。治療サイクル 5 では、本剤群の被験者 2 例以上に発現した TEAE はなかった。

各投与後 90 日間に発現した TEAE の解析の結果、発現時期の一般的な傾向として、TEAE の発現率は治療サイクル 1 が高く、反復投与に伴って減少することが確認された（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.3-5.1～14.3-5.4）。

表1.2-19　基本語別・サイクル別の最も多くみられた TEAE：サイクル 1～5（安全性解析対象集団）

	発現例数/解析対象例数（%）			
	本剤 24 単位群 [a]	本剤 12 単位群 [a]	全本剤群 [a]	全プラセボ群 [a]
鼻咽頭炎				
治療サイクル 1	9/151 (6.0)	13/143 (9.1)	22/294 (7.5)	3/97 (3.1)
治療サイクル 2	4/138 (2.9)	8/137 (5.8)	12/275 (4.4)	2/91 (2.2)
治療サイクル 3	7/100 (7.0)	15/121 (12.4)	22/221 (10.0)	NA
治療サイクル 4	2/73 (2.7)	3/82 (3.7)	5/155 (3.2)	NA
治療サイクル 5	1/40 (2.5)	0/42 (0.0)	1/82 (1.2)	NA
注射部位出血				
治療サイクル 1	1/151 (0.7)	2/143 (1.4)	3/294 (1.0)	0/97 (0.0)
治療サイクル 2	1/138 (0.7)	3/137 (2.2)	4/275 (1.5)	1/91 (1.1)
治療サイクル 3	2/100 (2.0)	2/121 (1.7)	4/221 (1.8)	NA
治療サイクル 4	1/73 (1.4)	0/82 (0.0)	1/155 (0.6)	NA
治療サイクル 5	1/40 (2.5)	0/42 (0.0)	1/82 (1.2)	NA
注射部位内出血				
治療サイクル 1	4/151 (2.6)	2/143 (1.4)	6/294 (2.0)	1/97 (1.0)
治療サイクル 2	1/138 (0.7)	1/137 (0.7)	2/275 (0.7)	0/91 (0.0)
治療サイクル 3	0/100 (0.0)	0/121 (0.0)	0/221 (0.0)	NA
治療サイクル 4	1/73 (1.4)	0/82 (0.0)	1/155 (0.6)	NA
治療サイクル 5	0/40 (0.0)	0/42 (0.0)	0/82 (0.0)	NA
紫斑				
治療サイクル 1	0/151 (0.0)	1/143 (0.7)	1/294 (0.3)	0/97 (0.0)
治療サイクル 2	0/138 (0.0)	0/137 (0.0)	0/275 (0.0)	1/91 (1.1)
治療サイクル 3	0/100 (0.0)	2/121 (1.7)	2/221 (0.9)	NA
治療サイクル 4	2/73 (2.7)	2/82 (2.4)	4/155 (2.6)	NA
治療サイクル 5	0/40 (0.0)	1/42 (2.4)	1/82 (1.2)	NA

NA＝該当せず、TEAE＝治験治療下で発現した有害事象
被験者は各治療サイクル、各基本語に対して最大 1 回カウントした。
[a] 有害事象の解析は実際の治療に基づいて行った。すなわち、プラセボと本剤の両方を投与されたプラセボ／本剤 24 単位群又はプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、本剤（24 単位又は 12 単位）群、全本剤群及び全プラセボ群に含めた。
出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.3-4.2、14.3-4.3、14.3-4.4、14.3-4.5 及び 14.3-4.6

1.2.3.2.2　治療との因果関係が否定できない有害事象の表示及び分析

治療との因果関係が否定できない TEAE は、治験責任（分担）医師が合理的な可能性に基づき治験薬により生じた可能性ありと判断した事象とする。治療との因果関係が否定できない TEAE の全体的な発現率は低かった（4.3%、13/300 例）。治療との因果関係が否定できない TEAE の発現率は、投与群間で同程度であった（本剤 24 単位群 4.0%［6/151 例］、本剤 12 単位群 2.8%［4/143 例］、全本剤群 3.4%［10/294 例］、プラセボ群 3.1%［3/97 例］、表 1.2-20）。

治験全体及び本剤治療サイクル別の治療との因果関係が否定できない全ての TEAE を1.4 の Table 14.3-4.1～14.3-4.7 に示す。

治療との因果関係が否定できない TEAE はいずれも軽度と判断された（1.4、Table 14.3-8.1～14.3-8.7 及び 5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.3-8.1～14.3-8.7）。プラセボ群の 2 例に発現した頭痛を除いて、治療との因果関係が否定できない TEAE（基本語別）はいずれも各投与群で 1 例のみ発現した（Table 14.3-4.7）。

表1.2-20　プライマリー器官別大分類別・基本語別の治療との因果関係が否定できない TEAE：治験全体（安全性解析対象集団）

		被験者数（%）			
器官別大分類	基本語	本剤 24 単位群 [a] (N = 151)	本剤 12 単位群 [a] (N = 143)	全本剤群 [a] (N = 294)	全プラセボ群 [a] (N = 97)
全体		6 (4.0)	4 (2.8)	10 (3.4)	3 (3.1)
眼障害	眼の異常感	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
	眼瞼浮腫	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
	眼瞼痛	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
	眼瞼下垂	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
胃腸障害	上腹部痛	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (1.0)
	口渇	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
	注射部位疼痛	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
	注射部位熱感	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
	注射部位そう痒感	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
神経系障害	頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)
	感覚障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	1 (1.0)
精神障害	不快気分	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	眉毛下垂	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
	皮膚のつっぱり感	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)

TEAE = 治験治療下で発現した有害事象
被験者は各基本語に対して最大 1 回カウントした。
被験者は治療との因果関係が否定できない TEAE を 2 件以上発現した可能性がある。
[a] 有害事象の解析は実際の治療に基づいて行った。すなわち、プラセボと本剤の両方を投与されたプラセボ／本剤 24 単位群又はプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、本剤（24 単位又は 12 単位）群、全本剤群及び全プラセボ群に含めた。
出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.3-6.7

治療との因果関係が否定できない全ての TEAE を治療サイクル別に 5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.3-6.2～14.3-6.7 にまとめる。治療との因果関係が否定できない TEAE の 13 件中 10 件は、治療サイクル 1 で発現した。眼瞼痛（本剤 24 単位群）は治療サイクル 2 で発現し、不快気分（本剤 12 単位群）は治療サイクル 3 で発現し、眼瞼下垂（本剤 24 単位群）は治療サイクル 4 で発現した。治療サイクル 5 では、治療との因果関係が否定できない TEAE は認められなかった。

治療との因果関係が否定できない TEAE が極めて少なかったため、最初の 90 日間の解析では、治療サイクル別の結論を導くことはできなかった（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.3-5.1～14.3-5.4）。

治療との因果関係が否定できない TEAE が発現した被験者を SOC、基本語、因果関係及び重症度別に 5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Listing 14.3.1-1 に示す。

1.2.3.2.3　有害事象の部分集団解析

年齢（≤50 歳 対 >50 歳）、性別（男性対女性）及び治験責任（分担）医師が FWS-A（中等度対高度）を用いて評価したベースライン時の最大緊張時での CFL の程度別に TEAE の部分集団解析を実施した。治験全体における部分集団解析の結果を表 1.2-21にまとめる。

50 歳を超える被験者及び男性被験者が少なかったため、年齢及び性別の部分集団によって全体的な TEAE 発現率を比較することは困難である。ただし、高齢層の部分集団（> 50 歳）は若年層の部分集団（≤ 50 歳）に比べ、全体的に TEAE 発現率が高い傾向がみられた。この結果は、本剤の投与よりも年齢の関連が大きい可能性がある。ベースライン時の CFL の程度別の TEAE の発現率には、一貫した傾向は認められなかった。

表1.2-21　部分集団別の有害事象、治療との因果関係が否定できない有害事象、重篤な有害事象、治験中止に至った治療との因果関係が否定できない有害事象が報告された被験者（安全性解析対象集団）

部分集団	被験者数（%）			
	本剤 24 単位群	本剤 12 単位群	全本剤群	全プラセボ群
≤ 50 歳	(N = 80)	(N = 85)	(N = 165)	(N = 58)
全ての TEAE	35 (43.8)	48 (56.5)	83 (50.3)	23 (39.7%)
治療との因果関係が否定できない TEAE	2 (2.5)	1 (1.2)	3 (1.8)	2 (3.4%)
重篤な TEAE	1 (1.3)	2 (2.4)	3 (1.8)	1 (1.7%)
治験中止に至った TEAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
> 50 歳	(N = 71)	(N = 58)	(N = 129)	(N = 39)
全ての TEAE	36 (50.7)	37 (63.8)	73 (56.6)	11 (28.2)
治療との因果関係が否定できない TEAE	4 (5.6)	3 (5.2)	7 (5.4)	1 (2.6)
重篤な TEAE	2 (2.8)	1 (1.7)	3 (2.3)	0 (0.0)
治験中止に至った TEAE	2 (2.8)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)
男性	(N = 32)	(N = 43)	(N = 75)	(N = 27)
全ての TEAE	14 (43.8)	21 (48.8)	35 (46.7)	6 (22.2)
治療との因果関係が否定できない TEAE	2 (6.3)	0 (0.0)	2 (2.7)	1 (3.7)
重篤な TEAE	1 (3.1)	2 (4.7)	3 (4.0)	1 (3.7)
治験中止に至った TEAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
女性	(N = 119)	(N = 100)	(N = 219)	(N = 70)
全ての TEAE	57 (47.9)	64 (64.0)	121 (55.3)	28 (40.0)
治療との因果関係が否定できない TEAE	4 (3.4)	4 (4.0)	8 (3.7)	2 (2.9)
重篤な TEAE	2 (1.7)	1 (1.0)	3 (1.4)	0 (0.0)
治験中止に至った TEAE	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
ベースライン時の CFL が中等度の被験者 [a]	(N = 73)	(N = 70)	(N = 143)	(N = 47)
全ての TEAE	35 (47.9)	41 (58.6)	76 (53.1)	17 (36.2)
治療との因果関係が否定できない TEAE	3 (4.1)	2 (2.9)	5 (3.5)	0 (0.0)
重篤な TEAE	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)
治験中止に至った TEAE	2 (2.7)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)
ベースライン時の CFL が高度の被験者 [a]	(N = 78)	(N = 73)	(N = 151)	(N = 50)
全ての TEAE	36 (46.2)	44 (60.3)	80 (53.0)	17 (34.0)
治療との因果関係が否定できない TEAE	3 (3.8)	2 (2.7)	5 (3.3)	3 (6.0)
重篤な TEAE	3 (3.8)	2 (2.7)	5 (3.3)	1 (2.0)
治験中止に至った TEAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

CFL = 目尻の表情皺、FWS-A = アジア人用写真数値化ガイド付き顔面皺尺度、TEAE = 治験治療下で発現した有害事象

[a]　治験責任（分担）医師による FWS-A を用いた最大緊張時での評価

有害事象は各カテゴリーにつき、被験者毎に 1 回のみ集計される。

治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験責任（分担）医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象が含まれる。

出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.3-20.1～14.3-22.2

1.2.3.2.4　毒素拡散の可能性

毒素遠隔拡散の可能性（PDSOT）を調べる標準化された方法を用いて、TEAE の自発報告及び神経学的評価によって特定された神経学的事象を検討した。TEAE の自発報告の評価で 4 例に 5 件の事象が特定された（眼瞼下垂は 1 例に 2 件特定、表 1.2-22）。その他、神経学的評価（集中的症状質問票及び集中的神経学的診察）によって 3 例に 3 件の事象が

特定された。1 例に発現した 2 件の眼瞼下垂は両方の方法で確認されたため、計 7 例に 8 件の毒素拡散の可能性がある事象が発現した。これらの被験者は全て標準的な注射パターンを用いて治験薬を投与された被験者であった。各事象の安全性の判定の結果、本剤の既知の薬理作用と一致する毒素局所拡散を示す事象はあったが、毒素の遠隔筋への拡散を示す事象はなかった。

治験全体における毒素拡散の可能性がある事象及び神経学的事象を基本語別に表 1.2-22 に、被験者別に表 1.2-23にまとめる。全ての毒素拡散の可能性がある事象及び神経学的事象を本剤投与群別にそれぞれ 1.4　Listing 16.2.7-5 及び 16.2.7-7 に示す。

表1.2-22　基本語別の毒素拡散の可能性がある事象及び神経学的事象（安全性解析対象集団）

	被験者数（%）			
基本語	本剤 24 単位群 (N = 151)	本剤 12 単位群 (N = 143)	全本剤群 (N = 294)	全プラセボ群 (N = 97)
自発報告による TEAE				
全体的	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (1.0)	1 (1.0)
眼瞼下垂 [a]	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
霧視	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	1 (1.0)
筋力低下	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
神経学的事象				
全体	3 (2.0)	1 (0.7)	4 (1.4)	0 (0.0)
眉毛下垂	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
眼瞼下垂 [a]	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
遠視	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
視力低下	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)

TEAE = 治験治療下で発現した有害事象
[a]　眼瞼下垂は両方の方法（神経学的評価及び有害事象の自発報告）で 1 例に特定された。
基本語は、本剤 24 単位群で発現率の高い順に並べた。
出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.3-15.7 及び 14.3-16.7

表1.2-23　毒素拡散の可能性がある事象及び神経学的事象が発現した被験者の一覧（安全性解析対象集団）

被験者番号	投与群	治療サイクル	毒素拡散の可能性がある事象	神経学的事象	安全性の判定
[redacted]	本剤 24 単位	1		眉毛下垂	毒素拡散の可能性がある事象ではない
[redacted]	本剤 24 単位	4	眼瞼下垂	眼瞼下垂	本剤の作用機序及び局所作用と一致
	本剤 24 単位	5	眼瞼下垂	眼瞼下垂	
[redacted]	本剤 24 単位	1		遠視	毒素拡散の可能性がある事象ではない
[redacted]	本剤 12 単位	3	筋力低下 a		事象発現までの時間（3 回目の投与後 117 日目）に基づき、本剤の作用機序と一致しない
[redacted]	本剤 12 単位 [b]	4[b]		視力低下	毒素拡散の可能性がある事象ではない
[redacted]	本剤 12 単位	3	霧視		本剤の作用機序及び局所作用と一致
[redacted]	プラセボ	1	霧視		プラセボ投与例

[a] 部位は上肢。
[b] この被験者はプラセボを 2 回投与後（サイクル 1 及び 2）、本剤 12 単位を 2 回投与された（サイクル 3 及び 4）。
出典：191622-114 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Listing 16.2.7-5、16.2.7-7 及び 16.2.9-1

全ての毒素拡散の可能性がある事象及び神経学的事象を 5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.3-15.1～14.3-17.7 にまとめる。毒素拡散の可能性がある事象が発現した被験者の叙述を 5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Section 14.3.3 に示し、各被験者の電子症例報告書（eCRF）を Appendix 16.3.2 に示す。

集中的症状質問票及び集中的神経学的診察の結果を治療サイクル及び来院別に 5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.6-1 及び 14.6-2 にまとめる。異常が認められた被験者はほとんどいなかった。全ての毒素拡散の可能性がある事象及び神経学的事象の内容を被験者別に Listing 16.2.7-5～16.2.7-9 に示す。集中的症状質問票及び集中的神経学的診察の結果（神経学的事象の特定に用いた結果）を被験者別に Listing 16.2.7-10～16.2.7-13 に示す。

1.2.3.2.5　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験中、死亡例はなかった。2 例が本剤 24 単位の投与後に有害事象により治験を中止した（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.3-3.7 及び 14.3-12）。1 例（被験者番号[redacted]）は、治療サイクル 1 の本剤 24 単位投与後 117 日目に狭心症により治験を中止した。もう 1 例（被験者番号[redacted]）は、プラセボを 2 回投与後、本剤 24 単位を 1 回投与され、本剤 24 単位投与後 88 日目に背部痛により治験を中止した。事象はいずれも重篤でなく、本剤投与との因果関係も否定された（1.4 Listing 16.2.7-3 及び 5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-3 及び Table 14.3-13）。

有害事象により治験を中止した 2 例の叙述を 5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Section 14.3.3 に示し、各被験者の eCRF を Appendix 16.3.1 に示す。

300 例中 7 例（2.3%；本剤 24 単位群の 2.0%［3/151 例］、本剤 12 単位群の 2.1%［3/143 例］、プラセボ群の 1.0%［1/97 例］）に重篤な TEAE が発現した。重篤な TEAE はいずれも重症度が軽度、中等度又はその両方であり、治験責任（分担）医師によって治療との因果関係はないと判断された（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Listing 14.3.2-1 及び 14.3.2-2、1.4 Listing 14.3.2-2）。大部分の事象（71.4%、5/7 例）は治療サイクル 3 で発現し、重篤な TEAE による治験中止例はなかった（5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.3-14）。

重篤な TEAE が発現した被験者の叙述を 5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Section 14.3.3 に示し、各被験者の eCRF を Appendix 16.3.1 に示すとともに、以下にも記載する。

- 被験者番号[redacted] 本剤 24 単位群）– 憩室炎（治療サイクル 3 で発現）
  被験者番号[redacted]は 48 歳アジア人男性であり、191622-114 試験に登録された。被験者は本剤 24 単位／本剤 24 単位による治療に無作為に割り付けられ、本剤 24 単位による治験薬の 1 回目の注射を[redacted]年 3 月 28 日に実施し、2 回目の治験薬投与を同*年 6 月 20 日に、3 回目の治験薬投与を同*年 9 月 30 日に、4 回目の治験薬投与を翌**年 1 月 23 日に実施した。病歴は報告されず、併用薬は投与されなかった。 同*年 11月 18 日、3 回目の治験薬投与 50 日後、被験者に下腹部痛を伴う軽度の結腸憩室炎が発現した。同*年 11 月 19 日、被験者に発熱及び中等度の腹痛悪化（憩室炎）が発現した。同*年 11 月 20 日、被験者は腹痛悪化のため病院を受診し、重篤な有害事象である憩室炎の除外目的で入院した。心電図及び X 線検査を実施したところ、結腸憩

室炎が示され、同*年 11 月 21 日に憩室炎の確定診断がなされた。被験者の経過は順調で、同*年 11 月 27 日に退院した。憩室炎は同*年 12 月 19 日に後遺症なく回復した。重篤な有害事象である憩室炎は、入院のため重篤と判断された。治験責任（分担）医師は、憩室炎は加齢及び生活習慣によるものと評価し、本事象と治験薬との因果関係はないと判断し、アラガン社はこの評価に同意した。被験者は 翌**年 4 月17 日に治験を完了した。

- 被験者番号[redacted]（本剤 24 単位群）– 帯状疱疹（治療サイクル 3 で発現）
  被験者番号 [redacted]は 61 歳アジア人女性であり、191622-114 試験に登録された。被験者は本剤 24 単位／本剤 24 単位による治療に無作為に割り付けられ、本剤 24 単位による治験薬の 1 回目の注射を [redacted]年 4 月 10 日に実施し、2 回目の治験薬投与を同*年 7 月 3 日に、3 回目の治験薬投与を 同*年 10 月 2 日に、4 回目の治験薬投与を 翌**年 1 月 8 日に、5 回目の治験薬投与を 翌**年 4 月 2 日に実施した。被験者に帯状疱疹の既往歴はなく、閉経後であった。併用薬は報告されなかった。同*年 10 月7 日、被験者に非重篤な有害事象である軽度の鼻咽頭炎が発現した。本事象は同*年10 月 20日に回復し、治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係はないと判断された。同* 年 11 月 26 日、3 回目の治験薬投与 56 日後、被験者に軽度の帯状疱疹が発現した。同日、顔面にピリピリ感を伴う疼痛が発現した。同*年 11 月 29 日、被験者は両耳に疼痛があり、内科クリニック及び脳神経外科クリニックを受診したが、診断はつかなかった。翌日、皮膚科クリニックにて軽度の帯状疱疹と診断され、耳鼻咽喉科クリニックにて急性中耳炎（有害事象としては報告されなかった）と診断された。中等度の重篤な有害事象として報告された帯状疱疹に対して詳細不明の薬剤の点滴注入による治療を受けるため、被験者は同*年 12 月 2 日に入院した。患者は同*年12 月 7 日に退院した。帯状疱疹は 同*年 12 月 11 日に改善しつつあると報告された。被験者の経過は引き続き順調で、帯状疱疹は 翌**年 1 月 8 日に後遺症なく回復した。重篤な有害事象である帯状疱疹は、入院のため重篤と判断された。治験責任（分担）医師は、疲労及び加齢による免疫低下が帯状疱疹の原因であると評価した。最近の治験薬投与は2箇月前であったため、帯状疱疹と治験薬との因果関係は判定されなかった。治験責任（分担）医師は、本事象と治験薬との因果関係はないと判断し、アラガン社はこの評価に同意した。被験者は 翌**年 4 月 30 日に治験を完了した。

- 被験者番号[redacted]（本剤 24 単位群）– 脳梗塞（治療サイクル 3 で発現）
  被験者番号 [redacted]は 60 歳アジア人女性であり、191622-114 試験に登録された。被験者は本剤 24 単位／本剤 24 単位による治療に無作為に割り付けられ、本剤 24 単位による治験薬の 1 回目の注射を [redacted]年 3 月 25 日に実施し、2 回目の治験薬投与を同* 年 6 月 28 日に、3 回目の治験薬投与を 同* 年 9 月 24 日に、4 回目の治験薬投与を 同* 年 12 月 21 日に、5 回目の治験薬投与を 翌**年 3 月 17 日に実施した。被験者には、脂質異常症、不眠症、閉経後、右上腕外側上顆炎、老人性脱毛症、アレルギー性鼻炎の病歴があった。併用薬には、血栓症予防のためアセチルサリチル酸、脂質異常症のためロスバスタチンカルシウム、不眠症のためツムラ半夏厚朴湯、上腕外側上顆炎のためモーラステープ及びケトプロフェン、老人性脱毛症のためカルプロニウム塩化物、アレルギー性鼻炎のためモメタゾンフランカルボン酸エステルがあった。

  同*年 10 月 21 日の実施医療機関受診時、被験者はいつもの良好な健康状態であることが観察された。同* 年 10 月 27 日、3 回目の治験薬投与 34 日後、患者に有害事象である軽度の脳梗塞が発現した。同日、被験者は右腕に違和感を覚えたが、その他の症状はなかった。同* 年 10 月 28 日、被験者は右腕のしびれ感があり、病院を受診した。磁気共鳴画像／拡散強調画像スキャンにて、中等度の重篤な有害事象である左脳梗塞

が示され、患者は治療のため入院した。治療には、オサグレン（オザグレルナトリウム）及びラジカット（エダラボン）が含まれた（同* 年 10 月 28 日～同* 年 11 月 1 日）。被験者は 同* 年 11 月 16 日に退院し、その時点でリハビリテーションを受けており、アスピリンとシロスタゾールを服用していた。同* 年 11 月 22 日、実施医療機関受診時、被験者は右第二指の「違和感」について述べたが、日常活動に問題はないと報告した。翌日、被験者は病院で評価を受け、体調や処方薬の変化はなかった。次回のフォローアップ来院が 同* 年 11 年 28 日に予定された。同* 年 12 月 21 日、実施医療機関受診時、被験者に新たな症状はなく、指の倦怠感と説明された指の運動性は 90%回復したと評価された。被験者はアスピリンとシロスタゾールの服用を継続した。同* 年 12 月 25 日、被験者はシロスタゾール服用による耳鳴のためクロピドグレルに切り替え、アスピリンの服用を継続した。同* 年 12 月 27 日、脳梗塞は、右第二指の改善しつつある倦怠感という後遺症を伴い回復した。重篤な有害事象である脳梗塞は、入院のため重篤と判断された。治験責任（分担）医師は、患者の年齢、脂質異常症及び生活習慣を脳梗塞の危険因子と評価し、脳梗塞と治験薬との因果関係はないと判断し、アラガン社はこの評価に同意した。被験者は 翌**年 4 月 18 日に治験を完了した。

- 被験者番号 [redacted]（本剤 12 単位群）– 蜂巣炎（治療サイクル 3 で発現）
  被験者番号 [redacted] は 49 歳アジア人男性であり、191622-114 試験に登録された。被験者は本剤12 単位／本剤12 単位による治療に無作為に割り付けられ、本剤12 単位による治験薬の1 回目の注射を [redacted]年4 月8 日に実施し、2 回目の治験薬投与を同*年8 月5 日に、3 回目の治験薬投与を同* 年11 月8 日に、4 回目の治験薬投与を翌**年2 月7 日に実施した。被験者には、左手及び両足の尋常性疣贅の病歴があり、液体窒素で治療された。併用薬は報告されなかった。同* 年 11 月 8 日、患者に軽度の両足の点状角質融解症が発現し、同日よりゲンタマイシン硫酸塩軟膏の投与を開始した。同*年 11 月 22 日、両足の軽度多汗症が報告され、同日より塩化アルミニウムの投与を開始した。これらの非重篤な有害事象は持続しており、治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係はないと判断された。同* 年 1 月 10 日、被験者は事務所のロッカーの角に脛をぶつけ、左下腿の軽度皮下出血と報告された擦過傷を負った。翌**年 1 月 14 日、3 回目の治験薬投与 68 日後、被験者に有害事象である中等度の左下腿蜂巣炎が発現した。同日、被験者は悪寒があり、早めに就寝した。翌** 年 1 月 16 日、被験者が目を覚ますと左脚が腫脹していた。翌** 年 1 月 18 日、患者は病院を受診し、重篤な有害事象である蜂巣炎と診断された。被験者は入院し、静注セファゾリンによる治療を受けた。被験者は 翌** 年 1 月 19 日に退院し、5 日間の抗生物質投与と、乳酸エタクリジン（アクリノール）投与を行うこととし、被験者は同剤の使用を継続した。翌** 年 1 月 28 日、左下肢腫脹は軽減し、その後、蜂巣炎は 翌** 年 2 月 7 日に後遺症なく回復した。重篤な有害事象である蜂巣炎は、入院のため重篤と判断された。治験責任（分担）医師は、本事象と治験薬との因果関係はないと判断し、アラガン社はこの評価に同意した。被験者は 翌** 年 5 月 12 日に治験を完了した。

- 被験者番号 [redacted]（本剤12 単位群）– 椎間板突出（治療サイクル1 で発現）
  被験者番号 [redacted] は62 歳アジア人男性であり、191622-114 試験に登録された。被験者は本剤12 単位／本剤12 単位による治療に無作為に割り付けられ、本剤12 単位による治験薬の1 回目の注射を [redacted]年3 月1 日に実施し、2 回目の治験薬投与を同*年5 月 24 日に、3 回目の治験薬投与を 同* 年 8 月 23 日に、4 回目の治験薬投与を同* 年 11 月22 日に、5 回目の治験薬を翌** 年2 月19 日に投与した。被験者には、約15～20 年前の腰椎椎間板ヘルニア、及び高血圧の病歴があった。併用薬は報告されなかった。同* 年5 月11 日、1 回目の治験薬投与72 日後、被験者はベッドから起き上がると

きに背部痛があり、その後 同* 年 5 月 17 日に整形外科クリニックで椎間板突出（腰椎椎間板ヘルニア）と診断された。同* 年 5 月 29 日、磁気共鳴画像スキャンにて椎間板突出が確認された。被験者には外科手術が必要と判断され、軽度の椎間板突出（腰椎椎間板ヘルニア）修復のため 同* 年 6 月 19 日に入院した。被験者は同* 年6 月 20 日に部分椎弓切除及び椎間板切除を受け、同*年 6 月 29 日に良好な状態で退院した。同*年 7 月 9 日に整形外科へのフォローアップ来院を実施し、その時点で椎間板突出は後遺症なく回復したと報告された。椎間板突出は入院のため重篤と判断された。治験責任（分担）医師は、本事象と治験薬との因果関係はないが、本事象は以前の腰椎椎間板ヘルニアの再発であると判断し、アラガン社はこの評価に同意した。被験者は翌** 年3 月19 日に治験を完了した。

- 被験者番号[redacted]（プラセボ群）– 鼠径ヘルニア（治療サイクル 2 で発現）
被験者番号 [redacted]は 44 歳アジア人女性であり、191622-114 試験に登録された。被験者はプラセボ／本剤 12 単位による治療に無作為に割り付けられ、治験薬（プラセボ）の 1 回目の注射を [redacted] 年 4 月 10 日に実施し、2 回目の治験薬(プラセボ)投与を同* 年7 月3 日に、3 回目の治験薬(本剤12 単位)投与を同* 年10 月2 日に、4 回目の治験薬(本剤 12 単位)投与を 翌** 年2 月7 日に実施した。病歴及び併用薬は報告されなかった。同* 年8 月 25 日、2 回目の治験薬投与 54 日後、被験者は右鼠径部の腫脹に気付いた。被験者は病院を受診し、同* 年9 月4 日に軽度の右鼠径ヘルニアと診断された。被験者は重篤な有害事象である鼠径ヘルニアのため 同* 年 10 月 9 日に入院し、同* 年 10 月 10 日に鼠径部ヘルニア縫合（Bassini 法）を受けた。被験者は 同* 年 10月 12 日に退院した。同* 年 10 月 18 日のフォローアップ受診時、被験者の術後経過は良好と判断された。鼠径ヘルニアは 同* 年 10 月 30 日に後遺症なく回復した。鼠径ヘルニアは入院のため重篤と判断された。治験責任（分担）医師は、本事象と治験薬との因果関係はないと判断し、アラガン社はこの評価に同意した。被験者は 翌**年 4 月 28 日に治験を完了した。

- 被験者番号 [redacted]（プラセボ群）– 自然気胸（治療サイクル 1 で発現）
被験者番号 [redacted]は 48 歳アジア人男性であり、191622-114 試験に登録された。被験者はプラセボ／本剤 12 単位による治療に無作為に割り付けられ、治験薬（プラセボ）の 1 回目の注射を [redacted]年 4 月 8 日に実施し、2 回目の治験薬(プラセボ)投与を同*年 7 月 12 日に実施した。被験者には、前*** 年 8 月及び 10 月に右自然気胸の病歴があった。これ以上の情報は報告されなかった。併用薬は報告されなかった。同* 年5月3 日、1 回目の治験薬投与 26 日後、被験者に重篤な有害事象である中等度の右自然気胸が発現した。仕事中に息切れ及び軽度の胸痛が認められた。同日その後、被験者は病院を受診し、右気胸のため入院した。最初に胸腔ドレナージを施行したが、臨床経過が良好であったため、同* 年 5 月 8 日にドレナージの方法を簡易ドレナージキットに変更した。被験者は 同* 年 5 月 9 日に退院した。同* 年 5 月 13 日に簡易ドレナージキットを除去し、別の病院で矯正外科手術を行うことが計画された。被験者の状態は改善していると報告され、被験者は 同* 年 6 月 18 日に入院し、同* 年 6 月 20 日に腹腔鏡下胸部手術を受けた。被験者は 同* 年 7 月 10 日に退院した。同* 年 7 月 16 日のフォローアップ来院時、臨床経過は良好と報告され、自然気胸は 同* 年 7 月17 日に後遺症なく回復したと報告された。自然気胸は入院のため重篤と判断された。
治験責任（分担）医師は、本事象と治験薬又は注射手順との因果関係はないと判断し、アラガン社はこの評価に同意した。被験者は個人的な理由で治験を途中で中止し、同* 年 8 月 20 日に治験を終了した。

1.2.3.3　臨床検査値の評価

本治験では臨床検査データ（血液学的検査、臨床化学的検査、尿検査）は収集しなかった。

1.2.3.4　免疫原性

血液検体を 1 日目（投与前）及び 390 日目（又は中止時）の来院時に各被験者から採取した。

ヒト血清中の A 型ボツリヌス毒素（BoNT/A）に対する結合抗体及び本剤中和抗体を 2 段階の方法を用いて検出した。最初の段階では、バリデートされた酵素免疫測定法（ELISA）により、血清検体をスクリーニングし反応性（BoNT/A 結合抗体）の有無を調べた。反応性の認められた血清検体は、力価試験により存在する抗体の程度を調べ、免疫枯渇により反応性が BoNT/A に特異的であることを確認した。次の段階では、ELISA で陽性であることが確認された検体のみを対象に、バリデートされたマウス防御試験（MPA）により、本剤中和抗体の有無を調べた。これらの試験によって、治療中の毒素結合抗体産生の有無（スクリーニング及び免疫枯渇）、抗体産生レベル（力価試験）及びこれらの抗体の中和能の有無を確認した（MPA）。

本剤に対する抗体をベースライン時は 300 例、終了時は 297 例の血清検体について分析した（本剤 24 単位／24 単位群 104 例、本剤 12 単位／12 単位群 99 例、プラセボ／本剤 24 単位群 48 例、プラセボ／本剤 12 単位群 49 例）。抗体検査の結果を投与群別に 5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Appendix 16.1.13 及び 16.1.14 に示す。全ての被験者がベースライン時に結合抗体陰性であった。

プラセボ／本剤 12 単位群の 1 例（0.3%、1/300 例）の本剤投与後の血清検体が本剤に対する結合抗体陽性と確認された。抗体価は 25 であった。本被験者は本剤に対する中和抗体を発現しなかった。したがって、中和抗体を発現した被験者の割合は 0.0%（0/300 例）であった。

免疫原性の検体採取日を被験者別に 5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.9-8 に示す。

1.2.3.5　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

1.2.3.5.1　バイタルサイン

バイタルサインのベースライン時及びベースラインからの変化量の要約データを、収縮期血圧は 5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.3-18.1 に、拡張期血圧は Table 14.3-18.2 に、脈拍数は Table 14.3-18.3 に、呼吸数は Table 14.3-18.4 に示す。治験中、バイタルサインの平均値に臨床的に意義のあるベースラインからの変化はなかった。プラセボ／本剤群の被験者は、治療サイクル 3、4 及び 5 で本剤を投与された。

4 件のバイタルサインと関連のある TEAE が（全て本剤 12 単位投与後に）報告され、その内訳は高血圧（被験者番号 [redacted]）、血圧上昇（被験者番号 [redacted]）、失神（被験者 [redacted]）及び起立性低血圧（被験者 [redacted]）であった（5.3.5.1：191622-

114 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-2 及び 16.2.9-1）。これらの事象はいずれも重篤でなく、治験薬との因果関係も否定された。バイタルサインと関連のある他の TEAE は報告されなかった（Table 14.3-6.1 及び Listing 16.2.7-1）。

各来院日のバイタルサイン測定値を被験者別に 5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.9-5 に示す。

1.2.3.5.2　身体検査

異常な身体的所見が認められた被験者の数及び割合を 5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Table 14.3-19 にまとめる。ベースライン時に異常な身体的所見は認められなかった。他のサイクルでは、全ての投与群に異常な身体的所見が散見された。プラセボ／本剤群の被験者は、治療サイクル 3、4 及び 5 で本剤を投与された。

各来院時の異常な身体的所見を被験者別に 5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.9-4 に示す。

1.2.3.5.3　妊娠

1 例（被験者番号 [redacted]）が治療サイクル 2 終了時の妊娠検査で陽性であった。本被験者は[redacted]年 6 月 11 日に健康な新生児を出産した。

各来院時の妊娠検査の結果を個々の被験者別に 5.3.5.1：191622-114 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.9-7 に示す。

1.2.3.6　安全性の結論

本剤 24 単位又は 12 単位（13 箇月間で最大 5 回の治療サイクル）の CFL 領域への反復投与において、新たな安全性所見並びに蓄積性の有害な影響は認められず、安全で忍容性が高いことが確認された。治療との因果関係が否定できない TEAE、重篤な TEAE 及び治験中止に至った有害事象はほとんどみられなかった。安全性プロファイルは、複数の治療サイクルを通じて一貫しており、再現性があった。さらに、本治験で認められた本剤の安全性プロファイルは良好で、GL を適用とする本剤の治験で認められた安全性プロファイルと一致していた。

- 13 箇月間を通して、TEAE が発現した被験者の割合は全本剤群で 53.1%（56/294 例）、本剤 24 単位群で 47.0%（71/151 例）、本剤 12 単位群で 59.4%（85/143 例）、プラセボ群で 35.1%（34/97 例）であった。いずれの TEAE も軽度又は中等度で、本剤の既知の安全性プロファイルと一致する事象であった。
- 13 箇月の治験期間中に、治療との因果関係が否定できない TEAE が 13 例（4.3%、13/300 例）に発現した（本剤 24 単位群 4.0%［6/151 例］、本剤 12 単位群 2.8%［4/143 例］、全本剤群 3.4%［10/294 例］、プラセボ群 3.1%［3/97 例］）であった。
- 本剤の用量又は本剤の反復投与に伴う安全上の懸念は認められなかった。
- 本剤の忍容性のプロファイルは、反復投与に伴い改善した。13 箇月間で最大 5 回の治療サイクルを受けた被験者において、本剤の 1 回目の治療サイクルと比べて新たな安全性所見は認められなかったことから、本剤の反復投与は安全で忍容性が高く、蓄積性の有害な影響もないと考えられる。

- 全ての投与群を通して最も多くみられた TEAE は鼻咽頭炎で、本剤 24 単位群の 15.2%（23/151 例）、本剤 12 単位群の 27.3%（39/143 例）、全本剤群の 21.1%（62/294 例）及びプラセボ群の 5.2%［5/97 例］に発現した。その他の多くみられた TEAE は注射部位出血（本剤 24 単位群 4.0%［6/151 例］、本剤 12 単位群 4.9%［7/143 例］、全本剤群 4.4%［13/294 例］、プラセボ群 1.0%［1/97 例］）及び注射部位内出血（本剤 24 単位群 4.0%［6/151 例］、本剤 12 単位群 2.1%［3/143 例］、全本剤群 3.1%［9/294 例］、プラセボ群 1.0%［1/97 例］）であった。
- 年齢、性別及びベースライン時の最大緊張時での CFL の程度別の部分集団解析の結果、投与群間で TEAE の発現率に臨床的に意義のある差は認められなかった。
- 13 箇月の治験期間中に、TEAE の自発報告の定期的収集から、毒素拡散の可能性がある TEAE が 4 例に 5 件特定され（1.3%、4/300 例）、その内訳は眼瞼下垂（本剤 24 単位群の 1 例［0.7%、1/151 例］に 2 件）、霧視（本剤 12 単位群の 1 例［0.7%、1/143 例］及びプラセボ群の 1 例［1.0%、1/97 例］）及び筋力低下（本剤 12 単位群の 1 例［0.7%、1/143 例］）であった。その他、3 例（1.0%、3/300 例）に眉毛下垂（本剤 24 単位群の 1 例［0.7%、1/151 例］）、遠視（本剤 24 単位群の 1 例［0.7%、1/151 例］）及び視力低下（本剤 12 単位群の 1 例［0.7%、1/143 例］）の 3 件の事象が神経学的評価（集中的症状質問票及び集中的神経学的診察）によって認められた。眼瞼下垂は同じ被験者で 2 回報告され、両方の方法（神経学的評価及び有害事象の自発報告）により特定された。あらかじめ規定した方法を用いた安全性の判定の結果、これらの事象はいずれも毒素の遠隔拡散を示唆するものではないと判断された。
- 本治験中に死亡例はなく、バイタルサインに臨床的に意義のあるベースラインからの変化もなかった。
- 重篤な TEAE が 7 例に発現した（本剤 24 単位群 2.0%［3/151 例］、本剤 12 単位群 2.1%［3/143 例］、プラセボ群 1.0%［1/97 例］）。治験責任（分担）医師によって治療との因果関係が否定できないと判断された重篤な TEAE はなかった。重篤な TEAE による中止例はなかった。
- 本剤 24 単位投与後、2 例が治験薬との因果関係がないと判断された TEAE（背部痛及び狭心症）により治験を中止した。
- CFL 領域への本剤の反復投与は、既存の眉間の表情皺（GL）への適応で観察された TEAE と同様の許容可能な安全性及び忍容性プロファイルを示した。

1.3　結論

本剤（24 単位及び 12 単位）の反復投与において、安全で忍容性が高く、最大緊張時での CFL の程度を軽減することにより CFL の外見の有意な改善が認められ、高い有効性を示すことが確認された。

本治療効果は投与後 1 週間で認識された。本剤 24 単位及び 12 単位による効果持続時間の中央値は、レスポンダーを最大緊張時での CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者と定義した場合は約 3 箇月間（それぞれ 95.0 日及び 85.0 日）、最大緊張時での CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者と定義した場合は最長 4 箇月間（それぞれ 118.0 日及び 92.0 日）であった。本剤のいずれの用量においても、主要評価時点である 30 日目の全ての評価項目について、有効性はプラセボに比べ統計学的に有意に高かった。これらの結果は、被験者による治療効果の認識に係るデータ（年齢、性別、ベースライン時の最大緊張時での CFL の程度（中等度又は高度）を問わず、満足度が上昇し、被験者が認識する CFL の外見が及ぼす心理的影響の改善）と一致した。全ての評価項目について、本剤（24 単位又は 12 単位で最大 5 回の治療サイクル）の反復投与による反応はいずれの治療

サイクルとも同等で、全ての治療サイクルにおいてプラセボに比べ CFL の程度に統計学的に有意な改善が認められた。レスポンダーの割合は本剤 24 単位群の方が 12 単位群に比べ高かったが、いずれの用量でも CFL の改善はプラセボに比べ大きかった。

本剤 24 単位及び 12 単位（13 箇月間で最大 5 回の治療サイクル）の反復投与において、新たな安全性所見はなく、蓄積による有害な影響も認められず、安全で忍容性が高いことが確認された。治療との因果関係が否定できない TEAE、重篤な TEAE 及び有害事象による中止はほとんど見られなかった。いずれの用量（24 単位及び 12 単位）も全ての評価項目において同様の安全性プロファイルを示した。

1.4　付録

Table 14.3-4.1　全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）（治験全体）（安全性解析対象集団）

Table 14.3-4.2　全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）（治療サイクル 1）（安全性解析対象集団）

Table 14.3-4.3　全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）（治療サイクル 2）（安全性解析対象集団）

Table 14.3-4.4　全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）（治療サイクル 3）（安全性解析対象集団）

Table 14.3-4.5　全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）（治療サイクル 4）（安全性解析対象集団）

Table 14.3-4.6　全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）（治療サイクル 5）（安全性解析対象集団）

Table 14.3-4.7　全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）（治験全体、本剤群別）（安全性解析対象集団）

Table 14.3-7.1　有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）（治験全体）（安全性解析対象集団）

Table 14.3-7.2　有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）（治療サイクル 1）（安全性解析対象集団）

Table 14.3-7.3　有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）（治療サイクル 2）（安全性解析対象集団）

Table 14.3-7.4　有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）（治療サイクル 3）（安全性解析対象集団）

Table 14.3-7.5　有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）（治療サイクル 4）（安全性解析対象集団）

Table 14.3-7.6　有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）（治療サイクル 5）（安全性解析対象集団）

Table 14.3-7.7　有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）（治験全体、本剤群別）（安全性解析対象集団）

Table 14.3-8.1　治療との因果関係が否定できない有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）（治験全体）（安全性解析対象集団）

Table 14.3-8.2　治療との因果関係が否定できない有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）（治療サイクル 1）（安全性解析対象集団）

Table 14.3-8.3　治療との因果関係が否定できない有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）（治療サイクル 2）（安全性解析対象集団）

Table 14.3-8.4　治療との因果関係が否定できない有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）（治療サイクル 3）（安全性解析対象集団）

Table 14.3-8.5　治療との因果関係が否定できない有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）（治療サイクル 4）（安全性解析対象集団）

Table 14.3-8.6　治療との因果関係が否定できない有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）（治療サイクル 5）（安全性解析対象集団）

Table 14.3-8.7　治療との因果関係が否定できない有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）（治験全体、本剤群別）（安全性解析対象集団）

Listing 16.2.7-5　各投与群の毒素拡散の可能性がある有害事象（安全性解析対象集団）

Listing 16.2.7-7　各投与群の神経学的事象（安全性解析対象集団）

Listing 14.3.2-2　各投与群の重篤な有害事象が発現した被験者及び死亡した被験者の全ての有害事象（安全性解析対象集団）

Listing 16.2.7-3　各投与群の投与中止／治験中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

Table 14.3-4.1 (page 1 of 17)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		すべての TEAEa					治療との因果関係が否定できない TEAEb				
有害事象（基本語）	器官別大分類	本剤 24 単位/本剤 24 単位群 (N=104)	本剤 12 単位/本剤 12 単位群 (N=99)	プラセボ/本剤 24 単位群 (N=48)	プラセボ/本剤 12 単位群 (N=49)	すべての本剤群 (N=203)	本剤 24 単位/本剤 24 単位群 (N=104)	本剤 12 単位/本剤 12 単位群 (N=99)	プラセボ/本剤 24 単位群 (N=48)	プラセボ/本剤 12 単位群 (N=49)	すべての本剤群 (N=203)
全体		53 (51.0%)	61 (61.6%)	25 (52.1%)	31 (63.3%)	114 (56.2%)	4 (3.8%)	3 (3.0%)	4 (8.3%)	2 (4.1%)	7 (3.4%)
鼻咽頭炎	感染症および寄生虫症	16 (15.4%)	31 (31.3%)	9 (18.8%)	11 (22.4%)	47 (23.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
靱帯捻挫	傷害、中毒および処置合併症	5 (4.8%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	7 (3.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
注射部位出血	一般・全身障害および投与部位の状態	4 (3.8%)	7 (7.1%)	2 (4.2%)	1 (2.0%)	11 (5.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
頭痛	神経系障害	4 (3.8%)	2 (2.0%)	2 (4.2%)	2 (4.1%)	6 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
注射部位内出血	一般・全身障害および投与部位の状態	4 (3.8%)	1 (1.0%)	3 (6.3%)	2 (4.1%)	5 (2.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
擦過傷	傷害、中毒および処置合併症	3 (2.9%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	5 (2.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸炎	感染症および寄生虫症	3 (2.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	4 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
紫斑	皮膚および皮下組織障害	2 (1.9%)	5 (5.1%)	1 (2.1%)	1 (2.0%)	7 (3.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
a 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
b 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
x 割合は、女性被験者のみを対象に算出した。
Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mdfr41.sas / 21JAN2015 09:25 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.1 (page 2 of 17)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		すべての TEAEa					治療との因果関係が否定できない TEAEb				
有害事象		本剤 24 単位/本剤 24 単位群	本剤 12 単位/本剤 12 単位群	プラセボ/本剤 24 単位群	プラセボ/本剤 12 単位群	すべての本剤群	本剤 24 単位/本剤 24 単位群	本剤 12 単位/本剤 12 単位群	プラセボ/本剤 24 単位群	プラセボ/本剤 12 単位群	すべての本剤群
（基本語）	器官別大分類	(N=104)	(N=99)	(N=48)	(N=49)	(N=203)	(N=104)	(N=99)	(N=48)	(N=49)	(N=203)
挫傷	傷害、中毒および処置合併症	2 (1.9%)	3 (3.0%)	0 (0.0%)	3 (6.1%)	5 (2.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口腔ヘルペス	感染症および寄生虫症	2 (1.9%)	3 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	5 (2.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼乾燥	眼障害	2 (1.9%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	4 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
乾皮症	皮膚および皮下組織障害	2 (1.9%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
背部痛	筋骨格系および結合組織障害	2 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (2.1%)	2 (4.1%)	3 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
湿疹	皮膚および皮下組織障害	2 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	3 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
アレルギー性結膜炎	眼障害	2 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	3 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格硬直	筋骨格系および結合組織障害	2 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
上気道の炎症	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼瞼知覚障害	眼障害	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
a 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
b 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
x 割合は、女性被験者のみを対象に算出した。
Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mdfr41.sas / 21JAN2015 09:25 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.1 (page 3 of 17)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		すべての TEAE[a]					治療との因果関係が否定できない TEAE[b]				
有害事象（基本語）	器官別大分類	本剤 24 単位/本剤 24 単位群 (N=104)	本剤 12 単位/本剤 12 単位群 (N=99)	プラセボ/本剤 24 単位群 (N=48)	プラセボ/本剤 12 単位群 (N=49)	すべての本剤群 (N=203)	本剤 24 単位/本剤 24 単位群 (N=104)	本剤 12 単位/本剤 12 単位群 (N=99)	プラセボ/本剤 24 単位群 (N=48)	プラセボ/本剤 12 単位群 (N=49)	すべての本剤群 (N=203)
帯状疱疹	感染症および寄生虫症	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
齲歯	胃腸障害	1 (1.0%)	3 (3.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	4 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
気管支炎	感染症および寄生虫症	1 (1.0%)	2 (2.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	3 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
季節性アレルギー	免疫系障害	1 (1.0%)	2 (2.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	3 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腱鞘炎	筋骨格系および結合組織障害	1 (1.0%)	2 (2.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	3 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
処置による疼痛	傷害、中毒および処置合併症	1 (1.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
交通事故	傷害、中毒および処置合併症	1 (1.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ざ瘡	皮膚および皮下組織障害	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (2.1%)	1 (2.0%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
アレルギー性鼻炎	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
膀胱炎	感染症および寄生虫症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[x] 割合は、女性被験者のみを対象に算出した。
Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mdfr41.sas / 21JAN2015 09:25 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.1 (page 4 of 17)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		すべての TEAE[a]					治療との因果関係が否定できない TEAE[b]				
有害事象（基本語）	器官別大分類	本剤 24 単位/本剤 24 単位群 (N=104)	本剤 12 単位/本剤 12 単位群 (N=99)	プラセボ/本剤 24 単位群 (N=48)	プラセボ/本剤 12 単位群 (N=49)	すべての本剤群 (N=203)	本剤 24 単位/本剤 24 単位群 (N=104)	本剤 12 単位/本剤 12 単位群 (N=99)	プラセボ/本剤 24 単位群 (N=48)	プラセボ/本剤 12 単位群 (N=49)	すべての本剤群 (N=203)
蜂巣炎	感染症および寄生虫症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
結膜出血	眼障害	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚嚢腫	皮膚および皮下組織障害	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
浮動性めまい	神経系障害	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
インフルエンザ	感染症および寄生虫症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
四肢損傷	傷害、中毒および処置合併症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
末梢性浮腫	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
咽頭炎	感染症および寄生虫症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口腔咽頭痛	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.0%)	0 (0.0%)	2 (4.2%)	1 (2.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
歯肉腫脹	胃腸障害	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
a 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
b 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
x 割合は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mdfr41.sas / 21JAN2015 09:25 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.1 (page 5 of 17)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		すべての TEAE[a]					治療との因果関係が否定できない TEAE[b]				
有害事象（基本語）	器官別大分類	本剤 24 単位/本剤 24 単位群 (N=104)	本剤 12 単位/本剤 12 単位群 (N=99)	プラセボ/本剤 24 単位群 (N=48)	プラセボ/本剤 12 単位群 (N=49)	すべての本剤群 (N=203)	本剤 24 単位/本剤 24 単位群 (N=104)	本剤 12 単位/本剤 12 単位群 (N=99)	プラセボ/本剤 24 単位群 (N=48)	プラセボ/本剤 12 単位群 (N=49)	すべての本剤群 (N=203)
感覚鈍麻	神経系障害	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感覚障害	神経系障害	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.1%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.1%)	0 (0.0%)
皮膚乳頭腫	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腹痛	胃腸障害	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
膿疱性ざ瘡	感染症および寄生虫症	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
狭心症	心臓障害	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
節足動物刺傷	傷害、中毒および処置合併症	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮脂欠乏症	皮膚および皮下組織障害	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
良性新生物	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[x] 割合は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mdfr41.sas / 21JAN2015 09:25 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.1 (page 6 of 17)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		すべての TEAE[a]					治療との因果関係が否定できない TEAE[b]				
有害事象（基本語）	器官別大分類	本剤 24 単位/本剤 24 単位群 (N=104)	本剤 12 単位/本剤 12 単位群 (N=99)	プラセボ/本剤 24 単位群 (N=48)	プラセボ/本剤 12 単位群 (N=49)	すべての本剤群 (N=203)	本剤 24 単位/本剤 24 単位群 (N=104)	本剤 12 単位/本剤 12 単位群 (N=99)	プラセボ/本剤 24 単位群 (N=48)	プラセボ/本剤 12 単位群 (N=49)	すべての本剤群 (N=203)
眉毛下垂	皮膚および皮下組織障害	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
脳梗塞	神経系障害	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
慢性特発性蕁麻疹	皮膚および皮下組織障害	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
寒冷蕁麻疹	皮膚および皮下組織障害	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感音性難聴	耳および迷路障害	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
アトピー性皮膚炎	皮膚および皮下組織障害	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
憩室炎	感染症および寄生虫症	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
脂質異常症	代謝および栄養障害	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼瞼痛	眼障害	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
眼瞼下垂	眼障害	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)

注：各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[x] 割合は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mdfr41.sas / 21JAN2015 09:25 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.1 (page 7 of 17)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

有害事象（基本語）	器官別大分類	すべての TEAE[a] 本剤 24 単位/本剤 24 単位群 (N=104)	本剤 12 単位/本剤 12 単位群 (N=99)	プラセボ/本剤 24 単位群 (N=48)	プラセボ/本剤 12 単位群 (N=49)	すべての本剤群 (N=203)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 本剤 24 単位/本剤 24 単位群 (N=104)	本剤 12 単位/本剤 12 単位群 (N=99)	プラセボ/本剤 24 単位群 (N=48)	プラセボ/本剤 12 単位群 (N=49)	すべての本剤群 (N=203)
顔面骨骨折	傷害、中毒および処置合併症	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
転倒	傷害、中毒および処置合併症	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
歯肉痛	胃腸障害	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
遠視	眼障害	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
肥厚性瘢痕	皮膚および皮下組織障害	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
注射部位熱感	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
閉経期症状[x]	生殖系および乳房障害	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
鼻閉	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
頚部痛	筋骨格系および結合組織障害	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[x] 割合は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mdfr41.sas / 21JAN2015 09:25 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.1 (page 8 of 17)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

有害事象（基本語）	器官別大分類	すべての TEAE[a] 本剤 24 単位/本剤 24 単位群 (N=104)	本剤 12 単位/本剤 12 単位群 (N=99)	プラセボ/本剤 24 単位群 (N=48)	プラセボ/本剤 12 単位群 (N=49)	すべての本剤群 (N=203)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 本剤 24 単位/本剤 24 単位群 (N=104)	本剤 12 単位/本剤 12 単位群 (N=99)	プラセボ/本剤 24 単位群 (N=48)	プラセボ/本剤 12 単位群 (N=49)	すべての本剤群 (N=203)
変形性関節症	筋骨格系および結合組織障害	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
鼻漏	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
副鼻腔炎	感染症および寄生虫症	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腫脹	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
足部白癬	感染症および寄生虫症	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
耳鳴	耳および迷路障害	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
扁桃の炎症	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
歯痛	胃腸障害	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
四肢静脈血栓症	血管障害	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
創傷	傷害、中毒および処置合併症	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[x] 割合は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mdfr41.sas / 21JAN2015 09:25 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.1 (page 9 of 17)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		すべての TEAE[a]					治療との因果関係が否定できない TEAE[b]				
有害事象（基本語）	器官別大分類	本剤 24 単位/本剤 24 単位群 (N=104)	本剤 12 単位/本剤 12 単位群 (N=99)	プラセボ/本剤 24 単位群 (N=48)	プラセボ/本剤 12 単位群 (N=49)	すべての本剤群 (N=203)	本剤 24 単位/本剤 24 単位群 (N=104)	本剤 12 単位/本剤 12 単位群 (N=99)	プラセボ/本剤 24 単位群 (N=48)	プラセボ/本剤 12 単位群 (N=49)	すべての本剤群 (N=203)
胃炎	胃腸障害	0 (0.0%)	3 (3.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	3 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃食道逆流性疾患	胃腸障害	0 (0.0%)	2 (2.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
蕁麻疹	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	2 (2.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
喘息	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚乾燥	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
毛包炎	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (2.1%)	2 (4.1%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
上腹部痛	胃腸障害	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼精疲労	眼障害	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
麦粒腫	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
霧視	眼障害	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[x] 割合は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mdfr41.sas / 21JAN2015 09:25 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.1 (page 10 of 17)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		すべての TEAE[a]					治療との因果関係が否定できない TEAE[b]				
有害事象（基本語）	器官別大分類	本剤 24 単位/本剤 24 単位群 (N=104)	本剤 12 単位/本剤 12 単位群 (N=99)	プラセボ/本剤 24 単位群 (N=48)	プラセボ/本剤 12 単位群 (N=49)	すべての本剤群 (N=203)	本剤 24 単位/本剤 24 単位群 (N=104)	本剤 12 単位/本剤 12 単位群 (N=99)	プラセボ/本剤 24 単位群 (N=48)	プラセボ/本剤 12 単位群 (N=49)	すべての本剤群 (N=203)
下痢	胃腸障害	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	2 (4.1%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮下出血	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格痛	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
足底筋膜炎	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
回転性めまい	耳および迷路障害	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腹部不快感	胃腸障害	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	臨床検査	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
動物咬傷	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
動物による引っかき傷	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
関節痛	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[x] 割合は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mdfr41.sas / 21JAN2015 09:25 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.1 (page 11 of 17)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		すべての TEAE[a]					治療との因果関係が否定できない TEAE[b]				
有害事象（基本語）	器官別大分類	本剤 24 単位/本剤 24 単位群 (N=104)	本剤 12 単位/本剤 12 単位群 (N=99)	プラセボ/本剤 24 単位群 (N=48)	プラセボ/本剤 12 単位群 (N=49)	すべての本剤群 (N=203)	本剤 24 単位/本剤 24 単位群 (N=104)	本剤 12 単位/本剤 12 単位群 (N=99)	プラセボ/本剤 24 単位群 (N=48)	プラセボ/本剤 12 単位群 (N=49)	すべての本剤群 (N=203)
関節炎	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	臨床検査	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼瞼炎	眼障害	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼瞼痙攣	眼障害	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ヒト乳頭腫ウイルス性子宮頚管炎[x]	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
接触性皮膚炎	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
不快気分	精神障害	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
眼瞼浮腫	眼障害	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	臨床検査	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃潰瘍	胃腸障害	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[x] 割合は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mdfr41.sas / 21JAN2015 09:25 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.1 (page 12 of 17)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

有害事象（基本語）	器官別大分類	すべての TEAE[a] 本剤 24 単位/本剤 24 単位群 (N=104)	本剤 12 単位/本剤 12 単位群 (N=99)	プラセボ/本剤 24 単位群 (N=48)	プラセボ/本剤 12 単位群 (N=49)	すべての本剤群 (N=203)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 本剤 24 単位/本剤 24 単位群 (N=104)	本剤 12 単位/本剤 12 単位群 (N=99)	プラセボ/本剤 24 単位群 (N=48)	プラセボ/本剤 12 単位群 (N=49)	すべての本剤群 (N=203)
細菌性胃腸炎	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ウイルス性胃腸炎	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
多汗症	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
高血圧	血管障害	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
注射部位そう痒感	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
椎間板突出	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
鉄欠乏性貧血	血液およびリンパ系障害	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
片頭痛	神経系障害	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋力低下	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋肉痛	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[x] 割合は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mdfr41.sas / 21JAN2015 09:25 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.1 (page 13 of 17)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		すべての TEAE[a]					治療との因果関係が否定できない TEAE[b]				
有害事象（基本語）	器官別大分類	本剤 24 単位/本剤 24 単位群 (N=104)	本剤 12 単位/本剤 12 単位群 (N=99)	プラセボ/本剤 24 単位群 (N=48)	プラセボ/本剤 12 単位群 (N=49)	すべての本剤群 (N=203)	本剤 24 単位/本剤 24 単位群 (N=104)	本剤 12 単位/本剤 12 単位群 (N=99)	プラセボ/本剤 24 単位群 (N=48)	プラセボ/本剤 12 単位群 (N=49)	すべての本剤群 (N=203)
起立性低血圧	血管障害	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
中耳炎	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
歯周病	胃腸障害	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
咽頭の炎症	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
点状角質融解症	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傾眠	神経系障害	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
変形性脊椎症	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口内炎	胃腸障害	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮下組織膿瘍	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
失神	神経系障害	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[x] 割合は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mdfr41.sas / 21JAN2015 09:25 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.1 (page 14 of 17)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

有害事象（基本語）	器官別大分類	すべての TEAE[a] 本剤 24 単位/本剤 24 単位群 (N=104)	すべての TEAE[a] 本剤 12 単位/本剤 12 単位群 (N=99)	すべての TEAE[a] プラセボ/本剤 24 単位群 (N=48)	すべての TEAE[a] プラセボ/本剤 12 単位群 (N=49)	すべての TEAE[a] すべての本剤群 (N=203)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 本剤 24 単位/本剤 24 単位群 (N=104)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 本剤 12 単位/本剤 12 単位群 (N=99)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] プラセボ/本剤 24 単位群 (N=48)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] プラセボ/本剤 12 単位群 (N=49)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] すべての本剤群 (N=203)
頭位性回転性めまい	耳および迷路障害	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
硝子体剥離	眼障害	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
倦怠感	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
気管支拡張症	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
消化不良	胃腸障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼瞼湿疹	眼障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
足骨折	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃ポリープ	胃腸障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ヘリコバクター感染	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
注射部位疼痛	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[x] 割合は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mdfr41.sas / 21JAN2015 09:25 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.1 (page 15 of 17)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		すべての TEAE[a]					治療との因果関係が否定できない TEAE[b]				
有害事象（基本語）	器官別大分類	本剤 24 単位/本剤 24 単位群 (N=104)	本剤 12 単位/本剤 12 単位群 (N=99)	プラセボ/本剤 24 単位群 (N=48)	プラセボ/本剤 12 単位群 (N=49)	すべての本剤群 (N=203)	本剤 24 単位/本剤 24 単位群 (N=104)	本剤 12 単位/本剤 12 単位群 (N=99)	プラセボ/本剤 24 単位群 (N=48)	プラセボ/本剤 12 単位群 (N=49)	すべての本剤群 (N=203)
歯髄炎	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚のつっぱり感	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
身体表現性消化管系障害	精神障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口渇	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
歯牙破折	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
体重減少	臨床検査	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼の異常感	眼障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)
特発性蕁麻疹	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
足関節部骨折	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血圧上昇	臨床検査	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[x] 割合は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mdfr41.sas / 21JAN2015 09:25 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.1 (page 16 of 17)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		すべての TEAE[a]					治療との因果関係が否定できない TEAE[b]				
有害事象（基本語）	器官別大分類	本剤 24 単位/本剤 24 単位群 (N=104)	本剤 12 単位/本剤 12 単位群 (N=99)	プラセボ/本剤 24 単位群 (N=48)	プラセボ/本剤 12 単位群 (N=49)	すべての本剤群 (N=203)	本剤 24 単位/本剤 24 単位群 (N=104)	本剤 12 単位/本剤 12 単位群 (N=99)	プラセボ/本剤 24 単位群 (N=48)	プラセボ/本剤 12 単位群 (N=49)	すべての本剤群 (N=203)
異常感覚	神経系障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮脂欠乏性湿疹	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
紅斑	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
熱中症	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
鼠径ヘルニア	胃腸障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
鼻閉塞	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
悪心	胃腸障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
歯周炎	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
光視症	眼障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
自然気胸	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[x] 割合は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mdfr41.sas / 21JAN2015 09:25 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.1 (page 17 of 17)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

有害事象（基本語）	器官別大分類	すべての TEAE[a] 本剤 24 単位/本剤 24 単位群 (N=104)	本剤 12 単位/本剤 12 単位群 (N=99)	プラセボ/本剤 24 単位群 (N=48)	プラセボ/本剤 12 単位群 (N=49)	すべての本剤群 (N=203)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 本剤 24 単位/本剤 24 単位群 (N=104)	本剤 12 単位/本剤 12 単位群 (N=99)	プラセボ/本剤 24 単位群 (N=48)	プラセボ/本剤 12 単位群 (N=49)	すべての本剤群 (N=203)
穿刺部位疼痛	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
発熱	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
坐骨神経痛	神経系障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚びらん	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚色素減少	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
顔面腫脹	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
視力低下	眼障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
硝子体浮遊物	眼障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[x] 割合は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mdfr41.sas / 21JAN2015 09:25 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.2 (page 1 of 6)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）
（治療サイクル 1）
（安全性解析対象集団）

		すべての TEAE[a]				治療との因果関係が否定できない TEAE[b]			
有害事象（基本語）	器官別大分類	本剤 24 単位群 (N=151)	本剤 12 単位群 (N=143)	プラセボ群 (N=97)	すべての本剤群 (N=294)	本剤 24 単位群 (N=151)	本剤 12 単位群 (N=143)	プラセボ群 (N=97)	すべての本剤群 (N=294)
全体		38 (25.2%)	42 (29.4%)	22 (22.7%)	80 (27.2%)	4 (2.6%)	3 (2.1%)	3 (3.1%)	7 (2.4%)
鼻咽頭炎	感染症および寄生虫症	9 (6.0%)	13 (9.1%)	3 (3.1%)	22 (7.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
注射部位内出血	一般・全身障害および投与部位の状態	4 (2.6%)	2 (1.4%)	1 (1.0%)	6 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
頭痛	神経系障害	3 (2.0%)	2 (1.4%)	3 (3.1%)	5 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.1%)	0 (0.0%)
靭帯捻挫	傷害、中毒および処置合併症	3 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
歯肉腫脹	胃腸障害	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
注射部位出血	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口腔ヘルペス	感染症および寄生虫症	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
背部痛	筋骨格系および結合組織障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (1.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
挫傷	傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (1.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感覚障害	神経系障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (1.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (1.0%)	1 (0.3%)
皮膚嚢腫	皮膚および皮下組織障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼瞼知覚障害	眼障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
末梢性浮腫	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
交通事故	傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
アレルギー性結膜炎	眼障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注： プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群は、治療サイクル 1 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[x] 割合は、女性被験者のみを対象に算出した。
Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mdfr42.sas / 20JAN2015 16:26 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.2 (page 2 of 6)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）
（治療サイクル 1）
（安全性解析対象集団）

		すべての TEAE[a]				治療との因果関係が否定できない TEAE[b]			
有害事象（基本語）	器官別大分類	本剤 24 単位群 (N=151)	本剤 12 単位群 (N=143)	プラセボ群 (N=97)	すべての本剤群 (N=294)	本剤 24 単位群 (N=151)	本剤 12 単位群 (N=143)	プラセボ群 (N=97)	すべての本剤群 (N=294)
膀胱炎	感染症および寄生虫症	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
齲歯	胃腸障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
湿疹	皮膚および皮下組織障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
倦怠感	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.3%)
腹痛	胃腸障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
上腹部痛	胃腸障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
膿疱性ざ瘡	感染症および寄生虫症	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
狭心症	心臓障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眉毛下垂	皮膚および皮下組織障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
顔面骨骨折	傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
足骨折	傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ヘリコバクター感染	感染症および寄生虫症	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
遠視	眼障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感覚鈍麻	神経系障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
注射部位疼痛	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
注射部位熱感	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
閉経期症状 [x]	生殖系および乳房障害	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注： プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群は、治療サイクル 1 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
注： プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、初めて本剤の投与を受けた治療サイクルよりそれぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mdfr42.sas / 20JAN2015 16:26 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.2 (page 3 of 6)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）
（治療サイクル 1）
（安全性解析対象集団）

		すべての TEAE[a]				治療との因果関係が否定できない TEAE[b]			
有害事象（基本語）	器官別大分類	本剤 24 単位群 (N=151)	本剤 12 単位群 (N=143)	プラセボ群 (N=97)	すべての本剤群 (N=294)	本剤 24 単位群 (N=151)	本剤 12 単位群 (N=143)	プラセボ群 (N=97)	すべての本剤群 (N=294)
筋骨格硬直	筋骨格系および結合組織障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
アレルギー性鼻炎	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
副鼻腔炎	感染症および寄生虫症	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚のつっぱり感	皮膚および皮下組織障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
身体表現性消化管系障害	精神障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腫脹	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口渇	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
歯痛	胃腸障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
四肢静脈血栓症	血管障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃食道逆流性疾患	胃腸障害	0 (0.0%)	2 (1.4%)	1 (1.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼の異常感	眼障害	0 (0.0%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
擦過傷	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
特発性蕁麻疹	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ざ瘡	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (1.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
気管支炎	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (1.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注： プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群は、治療サイクル 1 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
注： プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、初めて本剤の投与を受けた治療サイクルよりそれぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mdfr42.sas / 20JAN2015 16:26 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.2 (page 4 of 6)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）
（治療サイクル 1）
（安全性解析対象集団）

		すべての TEAE[a]				治療との因果関係が否定できない TEAE[b]			
有害事象（基本語）	器官別大分類	本剤 24 単位群 (N=151)	本剤 12 単位群 (N=143)	プラセボ群 (N=97)	すべての本剤群 (N=294)	本剤 24 単位群 (N=151)	本剤 12 単位群 (N=143)	プラセボ群 (N=97)	すべての本剤群 (N=294)
眼乾燥	眼障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (1.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃炎	胃腸障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (1.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
足関節部骨折	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
喘息	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血圧上昇	臨床検査	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
下痢	胃腸障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
浮動性めまい	神経系障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮脂欠乏性湿疹	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
紅斑	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼瞼浮腫	眼障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
細菌性胃腸炎	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
麦粒腫	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
鼠径ヘルニア	胃腸障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
注射部位そう痒感	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
椎間板突出	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
起立性低血圧	血管障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
咽頭炎	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
光視症	眼障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注： プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群は、治療サイクル 1 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
注： プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、初めて本剤の投与を受けた治療サイクルよりそれぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mdfr42.sas / 20JAN2015 16:26 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.2 (page 5 of 6)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）
（治療サイクル 1）
（安全性解析対象集団）

		すべての TEAE[a]				治療との因果関係が否定できない TEAE[b]			
有害事象（基本語）	器官別大分類	本剤 24 単位群 (N=151)	本剤 12 単位群 (N=143)	プラセボ群 (N=97)	すべての本剤群 (N=294)	本剤 24 単位群 (N=151)	本剤 12 単位群 (N=143)	プラセボ群 (N=97)	すべての本剤群 (N=294)
処置による疼痛	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
紫斑	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
坐骨神経痛	神経系障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傾眠	神経系障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口内炎	胃腸障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
失神	神経系障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腱鞘炎	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
上気道の炎症	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
蕁麻疹	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
回転性めまい	耳および迷路障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
硝子体浮遊物	眼障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃ポリープ	胃腸障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
悪心	胃腸障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口腔咽頭痛	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
足底筋膜炎	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
自然気胸	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
歯髄炎	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注： プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群は、治療サイクル 1 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
注： プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、初めて本剤の投与を受けた治療サイクルよりそれぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mdfr42.sas / 20JAN2015 16:26 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.2 (page 6 of 6)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）
（治療サイクル 1）
（安全性解析対象集団）

		すべての TEAE[a]				治療との因果関係が否定できない TEAE[b]			
有害事象（基本語）	器官別大分類	本剤 24 単位群 (N=151)	本剤 12 単位群 (N=143)	プラセボ群 (N=97)	すべての本剤群 (N=294)	本剤 24 単位群 (N=151)	本剤 12 単位群 (N=143)	プラセボ群 (N=97)	すべての本剤群 (N=294)
穿刺部位疼痛	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
発熱	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
霧視	眼障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注： プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群は、治療サイクル 1 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
注： プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、初めて本剤の投与を受けた治療サイクルよりそれぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mdfr42.sas / 20JAN2015 16:26 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.3 (page 1 of 4)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）
（治療サイクル 2）
（安全性解析対象集団）

		すべての TEAE[a]				治療との因果関係が否定できない TEAE[b]			
有害事象（基本語）	器官別大分類	本剤 24 単位群 (N=138)	本剤 12 単位群 (N=137)	プラセボ群 (N=91)	すべての本剤群 (N=275)	本剤 24 単位群 (N=138)	本剤 12 単位群 (N=137)	プラセボ群 (N=91)	すべての本剤群 (N=275)
全体		29 (21.0%)	27 (19.7%)	16 (17.6%)	56 (20.4%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
全体									
鼻咽頭炎	感染症および寄生虫症	4 (2.9%)	8 (5.8%)	2 (2.2%)	12 (4.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
靭帯捻挫	傷害、中毒および処置合併症	3 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
擦過傷	傷害、中毒および処置合併症	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
季節性アレルギー	免疫系障害	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
注射部位出血	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7%)	3 (2.2%)	1 (1.1%)	4 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
毛包炎	感染症および寄生虫症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (2.2%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼精疲労	眼障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
注射部位内出血	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口腔咽頭痛	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (2.2%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ざ瘡	皮膚および皮下組織障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腱鞘炎	筋骨格系および結合組織障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
良性新生物	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
気管支拡張症	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
蜂巣炎	感染症および寄生虫症	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群は、治療サイクル 2 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mdfr43.sas / 20JAN2015 16:26 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.3 (page 2 of 4)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）
（治療サイクル 2）
（安全性解析対象集団）

		すべての TEAE[a]				治療との因果関係が否定できない TEAE[b]			
有害事象（基本語）	器官別大分類	本剤 24 単位群 (N=138)	本剤 12 単位群 (N=137)	プラセボ群 (N=91)	すべての本剤群 (N=275)	本剤 24 単位群 (N=138)	本剤 12 単位群 (N=137)	プラセボ群 (N=91)	すべての本剤群 (N=275)
慢性特発性蕁麻疹	皮膚および皮下組織障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
寒冷蕁麻疹	皮膚および皮下組織障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼乾燥	眼障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼瞼湿疹	眼障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼瞼痛	眼障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
眼瞼知覚障害	眼障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
頭痛	神経系障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
麦粒腫	感染症および寄生虫症	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
肥厚性瘢痕	皮膚および皮下組織障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
四肢損傷	傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
鼻閉	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口腔ヘルペス	感染症および寄生虫症	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
変形性関節症	筋骨格系および結合組織障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
処置による疼痛	傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
アレルギー性鼻炎	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
鼻漏	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群は、治療サイクル 2 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mdfr43.sas / 20JAN2015 16:26 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.3 (page 3 of 4)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）
（治療サイクル 2）
（安全性解析対象集団）

		すべての TEAE[a]				治療との因果関係が否定できない TEAE[b]			
有害事象（基本語）	器官別大分類	本剤 24 単位群 (N=138)	本剤 12 単位群 (N=137)	プラセボ群 (N=91)	すべての本剤群 (N=275)	本剤 24 単位群 (N=138)	本剤 12 単位群 (N=137)	プラセボ群 (N=91)	すべての本剤群 (N=275)
歯牙破折	傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
上気道の炎症	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
創傷	傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
下痢	胃腸障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格痛	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
蕁麻疹	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
上腹部痛	胃腸障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
関節痛	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
挫傷	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
接触性皮膚炎	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃炎	胃腸障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸炎	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮下出血	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
インフルエンザ	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
椎間板突出	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
片頭痛	神経系障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群は、治療サイクル 2 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mdfr43.sas / 20JAN2015 16:26 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.3 (page 4 of 4)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）
（治療サイクル 2）
（安全性解析対象集団）

		すべての TEAE[a]				治療との因果関係が否定できない TEAE[b]			
有害事象（基本語）	器官別大分類	本剤 24 単位群 (N=138)	本剤 12 単位群 (N=137)	プラセボ群 (N=91)	すべての本剤群 (N=275)	本剤 24 単位群 (N=138)	本剤 12 単位群 (N=137)	プラセボ群 (N=91)	すべての本剤群 (N=275)
歯周炎	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
咽頭の炎症	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮下組織膿瘍	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
顔面腫脹	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
頭位性回転性めまい	耳および迷路障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
視力低下	眼障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
乾皮症	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
消化不良	胃腸障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
鼠径ヘルニア	胃腸障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
鼻閉塞	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
自然気胸	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
紫斑	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚びらん	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚色素減少	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚乳頭腫	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
体重減少	臨床検査	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群は、治療サイクル 2 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mdfr43.sas / 20JAN2015 16:26 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.4 (page 1 of 6)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）
（治療サイクル 3）
（安全性解析対象集団）

有害事象（基本語）	器官別大分類	すべての TEAE[a] 本剤 24 単位群 (N=100)	すべての TEAE[a] 本剤 12 単位群 (N=121)	すべての TEAE[a] すべての本剤群 (N=221)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 本剤 24 単位群 (N=100)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 本剤 12 単位群 (N=121)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] すべての本剤群 (N=221)
全体		23 (23.0%)	42 (34.7%)	65 (29.4%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.5%)
鼻咽頭炎	感染症および寄生虫症	7 (7.0%)	15 (12.4%)	22 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
注射部位出血	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.0%)	2 (1.7%)	4 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸炎	感染症および寄生虫症	2 (2.0%)	1 (0.8%)	3 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
乾皮症	皮膚および皮下組織障害	2 (2.0%)	1 (0.8%)	3 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
帯状疱疹	感染症および寄生虫症	2 (2.0%)	0 (0.0%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
湿疹	皮膚および皮下組織障害	1 (1.0%)	1 (0.8%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
背部痛	筋骨格系および結合組織障害	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
脳梗塞	神経系障害	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
結膜出血	眼障害	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感音性難聴	耳および迷路障害	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
アトピー性皮膚炎	皮膚および皮下組織障害	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
憩室炎	感染症および寄生虫症	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
脂質異常症	代謝および栄養障害	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
歯肉痛	胃腸障害	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感覚鈍麻	神経系障害	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格硬直	筋骨格系および結合組織障害	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注： プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群は、治療サイクル 3 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治療に関連する有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療に関連する有害事象（TEAE）には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[x] 割合は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mdfr44.sas / 20JAN2015 16:26 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.4 (page 2 of 6)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）
（治療サイクル 3）
（安全性解析対象集団）

有害事象（基本語）	器官別大分類	すべての TEAE[a] 本剤 24 単位群 (N=100)	すべての TEAE[a] 本剤 12 単位群 (N=121)	すべての TEAE[a] すべての本剤群 (N=221)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 本剤 24 単位群 (N=100)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 本剤 12 単位群 (N=121)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] すべての本剤群 (N=221)
頚部痛	筋骨格系および結合組織障害	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
足部白癬	感染症および寄生虫症	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
耳鳴	耳および迷路障害	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
扁桃の炎症	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
紫斑	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	2 (1.7%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
挫傷	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	2 (1.7%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
齲歯	胃腸障害	0 (0.0%)	2 (1.7%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚乾燥	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	2 (1.7%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口腔ヘルペス	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腹部不快感	胃腸障害	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	臨床検査	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
動物咬傷	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
関節痛	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
関節炎	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	臨床検査	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼瞼炎	眼障害	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
蜂巣炎	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注： プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群は、治療サイクル 3 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治療に関連する有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療に関連する有害事象（TEAE）には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[x] 割合は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mdfr44.sas / 20JAN2015 16:26 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.4 (page 3 of 6)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）
（治療サイクル 3）
（安全性解析対象集団）

有害事象（基本語）	器官別大分類	すべての TEAE[a] 本剤 24 単位群 (N=100)	すべての TEAE[a] 本剤 12 単位群 (N=121)	すべての TEAE[a] すべての本剤群 (N=221)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 本剤 24 単位群 (N=100)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 本剤 12 単位群 (N=121)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] すべての本剤群 (N=221)
ヒト乳頭腫ウイルス性子宮頚管炎[x]	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
膀胱炎	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼乾燥	眼障害	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
異常感覚	神経系障害	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
不快気分	精神障害	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.5%)
Γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	臨床検査	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃潰瘍	胃腸障害	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃炎	胃腸障害	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ウイルス性胃腸炎	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮下出血	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
熱中症	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
多汗症	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
鉄欠乏性貧血	血液およびリンパ系障害	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
靱帯捻挫	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
四肢損傷	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋力低下	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注： プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群は、治療サイクル 3 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治療に関連する有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療に関連する有害事象（TEAE）には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[x] 割合は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mdfr44.sas / 20JAN2015 16:26 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.4 (page 4 of 6)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）
（治療サイクル 3）
（安全性解析対象集団）

有害事象（基本語）	器官別大分類	すべての TEAE[a] 本剤 24 単位群 (N=100)	すべての TEAE[a] 本剤 12 単位群 (N=121)	すべての TEAE[a] すべての本剤群 (N=221)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 本剤 24 単位群 (N=100)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 本剤 12 単位群 (N=121)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] すべての本剤群 (N=221)
筋肉痛	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
中耳炎	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
歯周病	胃腸障害	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
点状角質融解症	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
処置による疼痛	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
交通事故	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
変形性脊椎症	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腱鞘炎	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
霧視	眼障害	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
硝子体剥離	眼障害	0 (0.0%)	1 (0.8%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
注射部位内出血	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼の異常感	眼障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
特発性蕁麻疹	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
上腹部痛	胃腸障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
足関節部骨折	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血圧上昇	臨床検査	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注： プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群は、治療サイクル 3 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治療に関連する有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療に関連する有害事象（TEAE）には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[x] 割合は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mdfr44.sas / 20JAN2015 16:26 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.4 (page 5 of 6)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）
（治療サイクル 3）
（安全性解析対象集団）

有害事象（基本語）	器官別大分類	すべての TEAE[a] 本剤 24 単位群 (N=100)	すべての TEAE[a] 本剤 12 単位群 (N=121)	すべての TEAE[a] すべての本剤群 (N=221)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 本剤 24 単位群 (N=100)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 本剤 12 単位群 (N=121)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] すべての本剤群 (N=221)
皮脂欠乏性湿疹	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
紅斑	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
擦過傷	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼瞼知覚障害	眼障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
足骨折	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
歯肉腫脹	胃腸障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
頭痛	神経系障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ヘリコバクター感染	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
鼠径ヘルニア	胃腸障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
注射部位疼痛	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
倦怠感	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
光視症	眼障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
坐骨神経痛	神経系障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感覚障害	神経系障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚のつっぱり感	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
身体表現性消化管系障害	精神障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口渇	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注： プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群は、治療サイクル 3 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治療に関連する有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療に関連する有害事象（TEAE）には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[x] 割合は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mdfr44.sas / 20JAN2015 16:26 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.4 (page 6 of 6)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）
（治療サイクル 3）
（安全性解析対象集団）

有害事象（基本語）	器官別大分類	すべての TEAE[a] 本剤 24 単位群 (N=100)	すべての TEAE[a] 本剤 12 単位群 (N=121)	すべての TEAE[a] すべての本剤群 (N=221)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 本剤 24 単位群 (N=100)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 本剤 12 単位群 (N=121)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] すべての本剤群 (N=221)
回転性めまい	耳および迷路障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
硝子体浮遊物	眼障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注： プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群は、治療サイクル 3 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治療に関連する有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療に関連する有害事象（TEAE）には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[x] 割合は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mdfr44.sas / 20JAN2015 16:26 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.5 (page 1 of 2)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）
（治療サイクル 4）
（安全性解析対象集団）

有害事象（基本語）	器官別大分類	すべての TEAE[a] 本剤 24 単位群 (N=73)	すべての TEAE[a] 本剤 12 単位群 (N=82)	すべての TEAE[a] すべての本剤群 (N=155)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 本剤 24 単位群 (N=73)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 本剤 12 単位群 (N=82)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] すべての本剤群 (N=155)
全体		13 (17.8%)	18 (22.0%)	31 (20.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
鼻咽頭炎	感染症および寄生虫症	2 (2.7%)	3 (3.7%)	5 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
紫斑	皮膚および皮下組織障害	2 (2.7%)	2 (2.4%)	4 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
背部痛	筋骨格系および結合組織障害	1 (1.4%)	1 (1.2%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
気管支炎	感染症および寄生虫症	1 (1.4%)	1 (1.2%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
擦過傷	傷害、中毒および処置合併症	1 (1.4%)	1 (1.2%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮脂欠乏症	皮膚および皮下組織障害	1 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
脳梗塞	神経系障害	1 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
挫傷	傷害、中毒および処置合併症	1 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
浮動性めまい	神経系障害	1 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼乾燥	眼障害	1 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼瞼下垂	眼障害	1 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
転倒	傷害、中毒および処置合併症	1 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
帯状疱疹	感染症および寄生虫症	1 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
インフルエンザ	感染症および寄生虫症	1 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
注射部位内出血	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
注射部位出血	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
咽頭炎	感染症および寄生虫症	1 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mdfr45.sas / 20JAN2015 16:26 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.5 (page 2 of 2)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）
（治療サイクル 4）
（安全性解析対象集団）

有害事象（基本語）	器官別大分類	すべての TEAE[a] 本剤 24 単位群 (N=73)	すべての TEAE[a] 本剤 12 単位群 (N=82)	すべての TEAE[a] すべての本剤群 (N=155)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 本剤 24 単位群 (N=73)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 本剤 12 単位群 (N=82)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] すべての本剤群 (N=155)
皮膚乳頭腫	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
上気道の炎症	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
季節性アレルギー	免疫系障害	0 (0.0%)	2 (2.4%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
動物による引っかき傷	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
喘息	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼瞼痙攣	眼障害	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
蜂巣炎	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
結膜出血	眼障害	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
アレルギー性結膜炎	眼障害	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
齲歯	胃腸障害	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
頭痛	神経系障害	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
靭帯捻挫	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格硬直	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口腔ヘルペス	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
足底筋膜炎	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
アレルギー性鼻炎	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
回転性めまい	耳および迷路障害	0 (0.0%)	1 (1.2%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mdfr45.sas / 20JAN2015 16:26 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.6 (page 1 of 1)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）
（治療サイクル 5）
（安全性解析対象集団）

有害事象（基本語）	器官別大分類	すべての TEAE[a] 本剤 24 単位群 (N=40)	すべての TEAE[a] 本剤 12 単位群 (N=42)	すべての TEAE[a] すべての本剤群 (N=82)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 本剤 24 単位群 (N=40)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 本剤 12 単位群 (N=42)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] すべての本剤群 (N=82)
全体		4 (10.0%)	3 (7.1%)	7 (8.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
節足動物刺傷	傷害、中毒および処置合併症	1 (2.5%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
アレルギー性結膜炎	眼障害	1 (2.5%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸炎	感染症および寄生虫症	1 (2.5%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
注射部位出血	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.5%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
鼻咽頭炎	感染症および寄生虫症	1 (2.5%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
挫傷	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	1 (2.4%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
高血圧	血管障害	0 (0.0%)	1 (2.4%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
紫斑	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	1 (2.4%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mdfr46.sas / 20JAN2015 16:26 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.7 (page 1 of 11)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）
（治験全体、本剤群別）
（安全性解析対象集団）

		すべての TEAE[a]				治療との因果関係が否定できない TEAE[b]			
有害事象（基本語）	器官別大分類	本剤 24 単位群 (N=151)	本剤 12 単位群 (N=143)	プラセボ群 (N=97)	すべての本剤群 (N=294)	本剤 24 単位群 (N=151)	本剤 12 単位群 (N=143)	プラセボ群 (N=97)	すべての本剤群 (N=294)
全体		71 (47.0%)	85 (59.4%)	34 (35.1%)	156 (53.1%)	6 (4.0%)	4 (2.8%)	3 (3.1%)	10 (3.4%)
全体									
鼻咽頭炎	感染症および寄生虫症	23 (15.2%)	39 (27.3%)	5 (5.2%)	62 (21.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
注射部位出血	一般・全身障害および投与部位の状態	6 (4.0%)	7 (4.9%)	1 (1.0%)	13 (4.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
注射部位内出血	一般・全身障害および投与部位の状態	6 (4.0%)	3 (2.1%)	1 (1.0%)	9 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
靭帯捻挫	傷害、中毒および処置合併症	5 (3.3%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	7 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
頭痛	神経系障害	4 (2.6%)	3 (2.1%)	3 (3.1%)	7 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.1%)	0 (0.0%)
擦過傷	傷害、中毒および処置合併症	3 (2.0%)	3 (2.1%)	0 (0.0%)	6 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
背部痛	筋骨格系および結合組織障害	3 (2.0%)	2 (1.4%)	1 (1.0%)	5 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸炎	感染症および寄生虫症	3 (2.0%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	5 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
紫斑	皮膚および皮下組織障害	2 (1.3%)	6 (4.2%)	1 (1.0%)	8 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
挫傷	傷害、中毒および処置合併症	2 (1.3%)	5 (3.5%)	1 (1.0%)	7 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口腔ヘルペス	感染症および寄生虫症	2 (1.3%)	4 (2.8%)	0 (0.0%)	6 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼乾燥	眼障害	2 (1.3%)	2 (1.4%)	1 (1.0%)	4 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
季節性アレルギー	免疫系障害	2 (1.3%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	4 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
乾皮症	皮膚および皮下組織障害	2 (1.3%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	4 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
アレルギー性結膜炎	眼障害	2 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (1.0%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に発現した有害事象は、本剤による治療サイクル中に発現した場合、それぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[x] 割合は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mdfr48.sas / 20JAN2015 16:26 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.7 (page 2 of 11)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）
（治験全体、本剤群別）
（安全性解析対象集団）

		すべての TEAE[a]				治療との因果関係が否定できない TEAE[b]			
有害事象（基本語）	器官別大分類	本剤 24 単位群 (N=151)	本剤 12 単位群 (N=143)	プラセボ群 (N=97)	すべての本剤群 (N=294)	本剤 24 単位群 (N=151)	本剤 12 単位群 (N=143)	プラセボ群 (N=97)	すべての本剤群 (N=294)
湿疹	皮膚および皮下組織障害	2 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (1.0%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼瞼知覚障害	眼障害	2 (1.3%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格硬直	筋骨格系および結合組織障害	2 (1.3%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
アレルギー性鼻炎	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.3%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
上気道の炎症	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.3%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
歯肉腫脹	胃腸障害	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
帯状疱疹	感染症および寄生虫症	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感覚鈍麻	神経系障害	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
齲歯	胃腸障害	1 (0.7%)	3 (2.1%)	1 (1.0%)	4 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
気管支炎	感染症および寄生虫症	1 (0.7%)	2 (1.4%)	1 (1.0%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腱鞘炎	筋骨格系および結合組織障害	1 (0.7%)	2 (1.4%)	1 (1.0%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
処置による疼痛	傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
交通事故	傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ざ瘡	皮膚および皮下組織障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (2.1%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
毛包炎	感染症および寄生虫症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (2.1%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
膀胱炎	感染症および寄生虫症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (1.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感覚障害	神経系障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (1.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (1.0%)	1 (0.3%)

注：プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に発現した有害事象は、本剤による治療サイクル中に発現した場合、それぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[x] 割合は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mdfr48.sas / 20JAN2015 16:26 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.7 (page 3 of 11)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）
（治験全体、本剤群別）
（安全性解析対象集団）

		すべての TEAE[a]				治療との因果関係が否定できない TEAE[b]			
有害事象（基本語）	器官別大分類	本剤 24 単位群 (N=151)	本剤 12 単位群 (N=143)	プラセボ群 (N=97)	すべての本剤群 (N=294)	本剤 24 単位群 (N=151)	本剤 12 単位群 (N=143)	プラセボ群 (N=97)	すべての本剤群 (N=294)
上腹部痛	胃腸障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
眼精疲労	眼障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
蜂巣炎	感染症および寄生虫症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
結膜出血	眼障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚嚢腫	皮膚および皮下組織障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
浮動性めまい	神経系障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
麦粒腫	感染症および寄生虫症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
インフルエンザ	感染症および寄生虫症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
四肢損傷	傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
末梢性浮腫	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
咽頭炎	感染症および寄生虫症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口腔咽頭痛	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	3 (3.1%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
倦怠感	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.3%)
皮膚乳頭腫	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腹痛	胃腸障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
膿疱性ざ瘡	感染症および寄生虫症	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
狭心症	心臓障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に発現した有害事象は、本剤による治療サイクル中に発現した場合、それぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[x] 割合は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mdfr48.sas / 20JAN2015 16:26 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.7 (page 4 of 11)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）
（治験全体、本剤群別）
（安全性解析対象集団）

		すべての TEAE[a]				治療との因果関係が否定できない TEAE[b]			
有害事象（基本語）	器官別大分類	本剤 24 単位群 (N=151)	本剤 12 単位群 (N=143)	プラセボ群 (N=97)	すべての本剤群 (N=294)	本剤 24 単位群 (N=151)	本剤 12 単位群 (N=143)	プラセボ群 (N=97)	すべての本剤群 (N=294)
節足動物刺傷	傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮脂欠乏症	皮膚および皮下組織障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
良性新生物	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
気管支拡張症	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眉毛下垂	皮膚および皮下組織障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
脳梗塞	神経系障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
慢性特発性蕁麻疹	皮膚および皮下組織障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
寒冷蕁麻疹	皮膚および皮下組織障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感音性難聴	耳および迷路障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
アトピー性皮膚炎	皮膚および皮下組織障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
憩室炎	感染症および寄生虫症	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
脂質異常症	代謝および栄養障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼瞼湿疹	眼障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼瞼痛	眼障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
眼瞼下垂	眼障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)

注：プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に発現した有害事象は、本剤による治療サイクル中に発現した場合、それぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[x] 割合は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mdfr48.sas / 20JAN2015 16:26 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.7 (page 5 of 11)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）
（治験全体、本剤群別）
（安全性解析対象集団）

		すべての TEAE[a]				治療との因果関係が否定できない TEAE[b]			
有害事象（基本語）	器官別大分類	本剤 24 単位群 (N=151)	本剤 12 単位群 (N=143)	プラセボ群 (N=97)	すべての本剤群 (N=294)	本剤 24 単位群 (N=151)	本剤 12 単位群 (N=143)	プラセボ群 (N=97)	すべての本剤群 (N=294)
顔面骨骨折	傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
転倒	傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
足骨折	傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
歯肉痛	胃腸障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ヘリコバクター感染	感染症および寄生虫症	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
遠視	眼障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
肥厚性瘢痕	皮膚および皮下組織障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
注射部位疼痛	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
注射部位熱感	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
閉経期症状[x]	生殖系および乳房障害	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
鼻閉	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
頚部痛	筋骨格系および結合組織障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
変形性関節症	筋骨格系および結合組織障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
鼻漏	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に発現した有害事象は、本剤による治療サイクル中に発現した場合、それぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[x] 割合は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mdfr48.sas / 20JAN2015 16:26 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.7 (page 6 of 11)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）
（治験全体、本剤群別）
（安全性解析対象集団）

		すべての TEAE[a]				治療との因果関係が否定できない TEAE[b]			
有害事象（基本語）	器官別大分類	本剤 24 単位群 (N=151)	本剤 12 単位群 (N=143)	プラセボ群 (N=97)	すべての本剤群 (N=294)	本剤 24 単位群 (N=151)	本剤 12 単位群 (N=143)	プラセボ群 (N=97)	すべての本剤群 (N=294)
副鼻腔炎	感染症および寄生虫症	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚のつっぱり感	皮膚および皮下組織障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
身体表現性消化管系障害	精神障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腫脹	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口渇	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
足部白癬	感染症および寄生虫症	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
耳鳴	耳および迷路障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
扁桃の炎症	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
歯牙破折	傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
歯痛	胃腸障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
四肢静脈血栓症	血管障害	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
創傷	傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃炎	胃腸障害	0 (0.0%)	3 (2.1%)	1 (1.0%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
下痢	胃腸障害	0 (0.0%)	2 (1.4%)	1 (1.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃食道逆流性疾患	胃腸障害	0 (0.0%)	2 (1.4%)	1 (1.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
蕁麻疹	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	2 (1.4%)	1 (1.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に発現した有害事象は、本剤による治療サイクル中に発現した場合、それぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[x] 割合は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mdfr48.sas / 20JAN2015 16:26 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.7 (page 7 of 11)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）
（治験全体、本剤群別）
（安全性解析対象集団）

		すべての TEAE[a]				治療との因果関係が否定できない TEAE[b]			
有害事象（基本語）	器官別大分類	本剤 24 単位群 (N=151)	本剤 12 単位群 (N=143)	プラセボ群 (N=97)	すべての本剤群 (N=294)	本剤 24 単位群 (N=151)	本剤 12 単位群 (N=143)	プラセボ群 (N=97)	すべての本剤群 (N=294)
眼の異常感	眼障害	0 (0.0%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
喘息	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚乾燥	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮下出血	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
特発性蕁麻疹	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
回転性めまい	耳および迷路障害	0 (0.0%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
鼠径ヘルニア	胃腸障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (1.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格痛	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (1.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
足底筋膜炎	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (1.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
霧視	眼障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (1.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腹部不快感	胃腸障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	臨床検査	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
動物咬傷	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
動物による引っかき傷	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
足関節部骨折	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に発現した有害事象は、本剤による治療サイクル中に発現した場合、それぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[x] 割合は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mdfr48.sas / 20JAN2015 16:26 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.7 (page 8 of 11)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）
（治験全体、本剤群別）
（安全性解析対象集団）

		すべての TEAE[a]				治療との因果関係が否定できない TEAE[b]			
有害事象（基本語）	器官別大分類	本剤 24 単位群 (N=151)	本剤 12 単位群 (N=143)	プラセボ群 (N=97)	すべての本剤群 (N=294)	本剤 24 単位群 (N=151)	本剤 12 単位群 (N=143)	プラセボ群 (N=97)	すべての本剤群 (N=294)
関節痛	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
関節炎	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	臨床検査	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼瞼炎	眼障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼瞼痙攣	眼障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血圧上昇	臨床検査	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ヒト乳頭腫ウイルス性子宮頚管炎[x]	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
接触性皮膚炎	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
異常感覚	神経系障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
不快気分	精神障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
皮脂欠乏性湿疹	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
紅斑	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼瞼浮腫	眼障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
Γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	臨床検査	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃潰瘍	胃腸障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
細菌性胃腸炎	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に発現した有害事象は、本剤による治療サイクル中に発現した場合、それぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[x] 割合は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mdfr48.sas / 20JAN2015 16:26 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.7 (page 9 of 11)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）
（治験全体、本剤群別）
（安全性解析対象集団）

		すべての TEAE[a]				治療との因果関係が否定できない TEAE[b]			
有害事象（基本語）	器官別大分類	本剤 24 単位群 (N=151)	本剤 12 単位群 (N=143)	プラセボ群 (N=97)	すべての本剤群 (N=294)	本剤 24 単位群 (N=151)	本剤 12 単位群 (N=143)	プラセボ群 (N=97)	すべての本剤群 (N=294)
ウイルス性胃腸炎	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
熱中症	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
多汗症	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
高血圧	血管障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
注射部位そう痒感	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
椎間板突出	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
鉄欠乏性貧血	血液およびリンパ系障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
片頭痛	神経系障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋力低下	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋肉痛	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
起立性低血圧	血管障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
中耳炎	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
歯周病	胃腸障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
歯周炎	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
咽頭の炎症	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
光視症	眼障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
点状角質融解症	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に発現した有害事象は、本剤による治療サイクル中に発現した場合、それぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[x] 割合は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mdfr48.sas / 20JAN2015 16:26 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.7 (page 10 of 11)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）
（治験全体、本剤群別）
（安全性解析対象集団）

		すべての TEAE[a]				治療との因果関係が否定できない TEAE[b]			
有害事象（基本語）	器官別大分類	本剤 24 単位群 (N=151)	本剤 12 単位群 (N=143)	プラセボ群 (N=97)	すべての本剤群 (N=294)	本剤 24 単位群 (N=151)	本剤 12 単位群 (N=143)	プラセボ群 (N=97)	すべての本剤群 (N=294)
坐骨神経痛	神経系障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傾眠	神経系障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
変形性脊椎症	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口内炎	胃腸障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮下組織膿瘍	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
顔面腫脹	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
失神	神経系障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
頭位性回転性めまい	耳および迷路障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
視力低下	眼障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
硝子体剥離	眼障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
硝子体浮遊物	眼障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
消化不良	胃腸障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃ポリープ	胃腸障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
鼻閉塞	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
悪心	胃腸障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
自然気胸	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
歯髄炎	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
穿刺部位疼痛	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
発熱	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に発現した有害事象は、本剤による治療サイクル中に発現した場合、それぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[x] 割合は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mdfr48.sas / 20JAN2015 16:26 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.7 (page 11 of 11)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象（発現率の降順）
（治験全体、本剤群別）
（安全性解析対象集団）

		すべての TEAE[a]				治療との因果関係が否定できない TEAE[b]			
有害事象（基本語）	器官別大分類	本剤 24 単位群 (N=151)	本剤 12 単位群 (N=143)	プラセボ群 (N=97)	すべての本剤群 (N=294)	本剤 24 単位群 (N=151)	本剤 12 単位群 (N=143)	プラセボ群 (N=97)	すべての本剤群 (N=294)
皮膚びらん	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚色素減少	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
体重減少	臨床検査	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に発現した有害事象は、本剤による治療サイクル中に発現した場合、それぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[x] 割合は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mdfr48.sas / 20JAN2015 16:26 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 1 of 40)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		本剤 24 単位/本剤 24 単位群 (N=104)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	53 (51.0%)	44 (42.3%)	9 (8.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血液およびリンパ系障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鉄欠乏性貧血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
心臓障害	全体	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	狭心症	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
耳および迷路障害	全体	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感音性難聴	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	耳鳴	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	回転性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭位性回転性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	8 (7.7%)	8 (7.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼の異常感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼精疲労	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼痙攣	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	結膜出血	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アレルギー性結膜炎	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼乾燥	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼湿疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼浮腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼下垂	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼知覚障害	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	遠視	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。
Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:18 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 2 of 40)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		本剤 24 単位/本剤 24 単位群 (N=104)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
眼障害	光視症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	霧視	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	視力低下	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	硝子体剥離	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	硝子体浮遊物	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	4 (3.8%)	3 (2.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腹部不快感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腹痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上腹部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	齲歯	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	下痢	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	消化不良	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃ポリープ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃潰瘍	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃食道逆流性疾患	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯肉痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯肉腫脹	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼠径ヘルニア	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	悪心	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯周病	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口内炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:18 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 3 of 40)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		本剤 24 単位/本剤 24 単位群 (N=104)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	10 (9.6%)	10 (9.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位内出血	4 (3.8%)	4 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位出血	4 (3.8%)	4 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位そう痒感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位熱感	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	倦怠感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	末梢性浮腫	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	穿刺部位疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	発熱	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腫脹	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口渇	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
免疫系障害	全体	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	季節性アレルギー	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	27 (26.0%)	24 (23.1%)	3 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	膿疱性ざ瘡	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	気管支炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	蜂巣炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	膀胱炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	憩室炎	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	毛包炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃腸炎	3 (2.9%)	3 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	細菌性胃腸炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ウイルス性胃腸炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:18 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 4 of 40)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		本剤 24 単位/本剤 24 単位群 (N=104)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
感染症および寄生虫症	ヘリコバクター感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	帯状疱疹	2 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	麦粒腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	インフルエンザ	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻咽頭炎	16 (15.4%)	16 (15.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔ヘルペス	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	中耳炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯周炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	咽頭炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	点状角質融解症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯髄炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	副鼻腔炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮下組織膿瘍	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足部白癬	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	全体	13 (12.5%)	10 (9.6%)	3 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	動物咬傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	動物による引っかき傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足関節部骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	節足動物刺傷	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	挫傷	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	擦過傷	3 (2.9%)	3 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	顔面骨骨折	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	転倒	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)
	足骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:18 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 5 of 40)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		本剤 24 単位/本剤 24 単位群 (N=104)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
傷害、中毒および処置合併症	熱中症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	靭帯捻挫	5 (4.8%)	4 (3.8%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	四肢損傷	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	処置による疼痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	交通事故	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)
	歯牙破折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	創傷	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
臨床検査	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	血圧上昇	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	体重減少	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	全体	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	脂質異常症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	全体	5 (4.8%)	5 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	関節痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	関節炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	背部痛	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	椎間板突出	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋力低下	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋骨格痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋骨格硬直	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:18 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 6 of 40)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		本剤 24 単位/本剤 24 単位群 (N=104)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
筋骨格系および結合組織障害	筋肉痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頚部痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	変形性関節症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足底筋膜炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	変形性脊椎症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腱鞘炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	全体	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	良性新生物	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ヒト乳頭腫ウイルス性子宮頚管炎 [x]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚乳頭腫	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	7 (6.7%)	6 (5.8%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	脳梗塞	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	浮動性めまい	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	異常感覚	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭痛	4 (3.8%)	4 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感覚鈍麻	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	片頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	坐骨神経痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感覚障害	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	傾眠	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	失神	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
精神障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	不快気分	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:18 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 7 of 40)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		本剤 24 単位/本剤 24 単位群 (N=104)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
精神障害	身体表現性消化管系障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
生殖系および乳房障害	全体	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	閉経期症状 [x]	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	6 (5.8%)	6 (5.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	喘息	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	気管支拡張症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻閉	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻閉塞	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔咽頭痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	咽頭の炎症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	自然気胸	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アレルギー性鼻炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻漏	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	扁桃の炎症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上気道の炎症	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	12 (11.5%)	12 (11.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ざ瘡	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮脂欠乏症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眉毛下垂	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	慢性特発性蕁麻疹	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	寒冷蕁麻疹	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚嚢腫	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:18 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 8 of 40)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		本剤 24 単位/本剤 24 単位群 (N=104)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
皮膚および皮下組織障害	アトピー性皮膚炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	接触性皮膚炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚乾燥	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	湿疹	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮脂欠乏性湿疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	紅斑	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮下出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	多汗症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	肥厚性瘢痕	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	特発性蕁麻疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	紫斑	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚びらん	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚色素減少	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚のつっぱり感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	顔面腫脹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	蕁麻疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	乾皮症	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血管障害	全体	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	高血圧	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	起立性低血圧	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	四肢静脈血栓症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

		本剤 12 単位/本剤 12 単位群 (N=99)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	61 (61.6%)	50 (50.5%)	11 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。
Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:18 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 9 of 40)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		本剤 12 単位/本剤 12 単位群 (N=99)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
血液およびリンパ系障害	全体	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鉄欠乏性貧血	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
心臓障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	狭心症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
耳および迷路障害	全体	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感音性難聴	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	耳鳴	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	回転性めまい	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭位性回転性めまい	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	7 (7.1%)	7 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼の異常感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼精疲労	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼痙攣	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	結膜出血	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アレルギー性結膜炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼乾燥	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼湿疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼浮腫	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼下垂	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼知覚障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	遠視	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	光視症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:18 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 10 of 40)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		本剤 12 単位/本剤 12 単位群群 (N=99)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
眼障害	霧視	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	視力低下	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	硝子体剥離	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	硝子体浮遊物	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	12 (12.1%)	11 (11.1%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腹部不快感	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腹痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上腹部痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	齲歯	3 (3.0%)	3 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	下痢	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	消化不良	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃ポリープ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃潰瘍	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃炎	3 (3.0%)	3 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃食道逆流性疾患	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯肉痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯肉腫脹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼡径ヘルニア	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	悪心	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯周病	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口内炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	10 (10.1%)	9 (9.1%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位内出血	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:18 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 11 of 40)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		本剤 12 単位/本剤 12 単位群 (N=99)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位出血	7 (7.1%)	7 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位そう痒感	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位熱感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	倦怠感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	末梢性浮腫	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	穿刺部位疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	発熱	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腫脹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口渇	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
免疫系障害	全体	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	季節性アレルギー	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	40 (40.4%)	34 (34.3%)	6 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	膿疱性ざ瘡	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	気管支炎	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	蜂巣炎	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	膀胱炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	憩室炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	毛包炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃腸炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	細菌性胃腸炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ウイルス性胃腸炎	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ヘリコバクター感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	帯状疱疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	麦粒腫	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。
Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:18 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 12 of 40)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		本剤 12 単位/本剤 12 単位群 (N=99)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
感染症および寄生虫症	インフルエンザ	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻咽頭炎	31 (31.3%)	27 (27.3%)	4 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔ヘルペス	3 (3.0%)	3 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	中耳炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯周炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	咽頭炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	点状角質融解症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯髄炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	副鼻腔炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮下組織膿瘍	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足部白癬	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	全体	10 (10.1%)	10 (10.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	動物咬傷	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	動物による引っかき傷	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足関節部骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	節足動物刺傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	挫傷	3 (3.0%)	3 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	擦過傷	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	顔面骨骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	転倒	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	熱中症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	靭帯捻挫	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	四肢損傷	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:18 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 13 of 40)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		本剤 12 単位/本剤 12 単位群 (N=99)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
傷害、中毒および処置合併症	処置による疼痛	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	交通事故	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.0%)
	歯牙破折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	創傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
臨床検査	全体	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	血圧上昇	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	体重減少	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	脂質異常症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	全体	9 (9.1%)	7 (7.1%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	関節痛	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	関節炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	背部痛	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	椎間板突出	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋力低下	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋骨格痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋骨格硬直	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋肉痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頚部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	変形性関節症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:18 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 14 of 40)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		本剤 12 単位/本剤 12 単位群 (N=99)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
筋骨格系および結合組織障害	足底筋膜炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	変形性脊椎症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腱鞘炎	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
良性、悪性および詳細不明の	全体	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
新生物（嚢胞およびポリープ	良性新生物	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
を含む）	ヒト乳頭腫ウイルス性子宮頚管炎 [x]	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚乳頭腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	6 (6.1%)	5 (5.1%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	脳梗塞	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	浮動性めまい	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	異常感覚	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭痛	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感覚鈍麻	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	片頭痛	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	坐骨神経痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感覚障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	傾眠	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	失神	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
精神障害	全体	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	不快気分	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	身体表現性消化管系障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:18 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 15 of 40)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		本剤 12 単位/本剤 12 単位群 (N=99)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
生殖系および乳房障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	閉経期症状 [x]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	5 (5.1%)	5 (5.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	喘息	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	気管支拡張症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻閉	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻閉塞	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔咽頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	咽頭の炎症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	自然気胸	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アレルギー性鼻炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻漏	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	扁桃の炎症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上気道の炎症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	15 (15.2%)	15 (15.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ざ瘡	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮脂欠乏症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眉毛下垂	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	慢性特発性蕁麻疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	寒冷蕁麻疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚嚢腫	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アトピー性皮膚炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:18 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 16 of 40)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		本剤 12 単位/本剤 12 単位群 (N=99)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
皮膚および皮下組織障害	接触性皮膚炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚乾燥	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	湿疹	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮脂欠乏性湿疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	紅斑	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮下出血	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	多汗症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	肥厚性瘢痕	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	特発性蕁麻疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	紫斑	5 (5.1%)	5 (5.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚びらん	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚色素減少	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚のつっぱり感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	顔面腫脹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	蕁麻疹	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	乾皮症	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血管障害	全体	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	高血圧	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	起立性低血圧	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	四肢静脈血栓症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

		プラセボ/本剤 24 単位群 (N=48)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	25 (52.1%)	21 (43.8%)	4 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:18 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 17 of 40)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		プラセボ/本剤 24 単位群 (N=48)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
血液およびリンパ系障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鉄欠乏性貧血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
心臓障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	狭心症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
耳および迷路障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感音性難聴	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	耳鳴	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	回転性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭位性回転性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	3 (6.3%)	3 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼の異常感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼精疲労	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼痙攣	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	結膜出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アレルギー性結膜炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼乾燥	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼湿疹	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼浮腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼下垂	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼知覚障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	遠視	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	光視症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:18 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 18 of 40)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		プラセボ/本剤 24 単位群 (N=48)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
眼障害	霧視	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	視力低下	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	硝子体剥離	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	硝子体浮遊物	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	6 (12.5%)	5 (10.4%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腹部不快感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腹痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上腹部痛	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	齲歯	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	下痢	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	消化不良	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃ポリープ	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃潰瘍	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃炎	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃食道逆流性疾患	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯肉痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯肉腫脹	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼡径ヘルニア	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	悪心	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯周病	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口内炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	7 (14.6%)	7 (14.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位内出血	3 (6.3%)	3 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:18 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 19 of 40)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		プラセボ/本剤 24 単位群 (N=48)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位出血	2 (4.2%)	2 (4.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位疼痛	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位そう痒感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位熱感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	倦怠感	2 (4.2%)	2 (4.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	末梢性浮腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	穿刺部位疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	発熱	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腫脹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口渇	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
免疫系障害	全体	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	季節性アレルギー	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	12 (25.0%)	10 (20.8%)	2 (4.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	膿疱性ざ瘡	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	気管支炎	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	蜂巣炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	膀胱炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	憩室炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	毛包炎	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃腸炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	細菌性胃腸炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ウイルス性胃腸炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ヘリコバクター感染	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	帯状疱疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	麦粒腫	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:18 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 20 of 40)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		プラセボ/本剤 24 単位群 (N=48)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
感染症および寄生虫症	インフルエンザ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻咽頭炎	9 (18.8%)	8 (16.7%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔ヘルペス	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	中耳炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯周炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	咽頭炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	点状角質融解症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯髄炎	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	副鼻腔炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮下組織膿瘍	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足部白癬	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	全体	2 (4.2%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	動物咬傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	動物による引っかき傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足関節部骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	節足動物刺傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	挫傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	擦過傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	顔面骨骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	転倒	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足骨折	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	熱中症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	靭帯捻挫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	四肢損傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:18 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 21 of 40)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		プラセボ/本剤 24 単位群 (N=48)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
傷害、中毒および処置合併症	処置による疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	交通事故	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯牙破折	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	創傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
臨床検査	全体	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	血圧上昇	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	体重減少	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	脂質異常症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	全体	2 (4.2%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	関節痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	関節炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	背部痛	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	椎間板突出	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋力低下	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋骨格痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋骨格硬直	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋肉痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頚部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	変形性関節症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:18 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 22 of 40)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		プラセボ/本剤 24 単位群 (N=48)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
筋骨格系および結合組織障害	足底筋膜炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	変形性脊椎症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腱鞘炎	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
良性、悪性および詳細不明の全体		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
新生物（嚢胞およびポリープを含む）	良性新生物	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ヒト乳頭腫ウイルス性子宮頚管炎 [x]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚乳頭腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	3 (6.3%)	3 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	脳梗塞	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	浮動性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	異常感覚	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭痛	2 (4.2%)	2 (4.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感覚鈍麻	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	片頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	坐骨神経痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感覚障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	傾眠	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	失神	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
精神障害	全体	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	不快気分	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	身体表現性消化管系障害	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:18 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 23 of 40)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		プラセボ/本剤 24 単位群 (N=48)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
生殖系および乳房障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	閉経期症状 [x]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	3 (6.3%)	3 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	喘息	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	気管支拡張症	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻閉	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻閉塞	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔咽頭痛	2 (4.2%)	2 (4.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	咽頭の炎症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	自然気胸	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アレルギー性鼻炎	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻漏	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	扁桃の炎症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上気道の炎症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	5 (10.4%)	5 (10.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ざ瘡	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮脂欠乏症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眉毛下垂	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	慢性特発性蕁麻疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	寒冷蕁麻疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚嚢腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アトピー性皮膚炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:18 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 24 of 40)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		プラセボ/本剤 24 単位群 (N=48)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
皮膚および皮下組織障害	接触性皮膚炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚乾燥	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	湿疹	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮脂欠乏性湿疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	紅斑	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮下出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	多汗症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	肥厚性瘢痕	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	特発性蕁麻疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	紫斑	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚びらん	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚色素減少	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚のつっぱり感	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	顔面腫脹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	蕁麻疹	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	乾皮症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血管障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	高血圧	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	起立性低血圧	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	四肢静脈血栓症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

		プラセボ/本剤 12 単位群 (N=49)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	31 (63.3%)	26 (53.1%)	5 (10.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:18 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 25 of 40)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		プラセボ/本剤 12 単位群 (N=49)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
血液およびリンパ系障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鉄欠乏性貧血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
心臓障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	狭心症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
耳および迷路障害	全体	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感音性難聴	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	耳鳴	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	回転性めまい	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭位性回転性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	7 (14.3%)	7 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼の異常感	2 (4.1%)	2 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼精疲労	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼痙攣	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	結膜出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アレルギー性結膜炎	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼乾燥	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼湿疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼浮腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼下垂	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼知覚障害	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	遠視	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	光視症	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:18 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 26 of 40)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		プラセボ/本剤 12 単位群 (N=49)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
眼障害	霧視	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	視力低下	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	硝子体剥離	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	硝子体浮遊物	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	4 (8.2%)	4 (8.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腹部不快感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腹痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上腹部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	齲歯	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	下痢	2 (4.1%)	2 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	消化不良	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃ポリープ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃潰瘍	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃食道逆流性疾患	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯肉痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯肉腫脹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼠径ヘルニア	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	悪心	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯周病	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口内炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	5 (10.2%)	5 (10.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位内出血	2 (4.1%)	2 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:18 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 27 of 40)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		プラセボ/本剤 12 単位群 (N=49)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位出血	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位そう痒感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位熱感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	倦怠感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	末梢性浮腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	穿刺部位疼痛	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	発熱	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腫脹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口渇	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
免疫系障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	季節性アレルギー	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	15 (30.6%)	13 (26.5%)	2 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	膿疱性ざ瘡	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	気管支炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	蜂巣炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	膀胱炎	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	憩室炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	毛包炎	2 (4.1%)	2 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃腸炎	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	細菌性胃腸炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ウイルス性胃腸炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ヘリコバクター感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	帯状疱疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	麦粒腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:18 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 28 of 40)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		プラセボ/本剤 12 単位群 (N=49)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
感染症および寄生虫症	インフルエンザ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻咽頭炎	11 (22.4%)	11 (22.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔ヘルペス	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	中耳炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯周炎	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	咽頭炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	点状角質融解症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯髄炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	副鼻腔炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮下組織膿瘍	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足部白癬	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	全体	6 (12.2%)	6 (12.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	動物咬傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	動物による引っかき傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足関節部骨折	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	節足動物刺傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	挫傷	3 (6.1%)	3 (6.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	擦過傷	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	顔面骨骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	転倒	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	熱中症	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	靭帯捻挫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	四肢損傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:18 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 29 of 40)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		プラセボ/本剤 12 単位群 (N=49)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
傷害、中毒および処置合併症	処置による疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	交通事故	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯牙破折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	創傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
臨床検査	全体	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	血圧上昇	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	体重減少	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	脂質異常症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	全体	4 (8.2%)	3 (6.1%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	関節痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	関節炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	背部痛	2 (4.1%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	椎間板突出	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋力低下	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋骨格痛	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋骨格硬直	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋肉痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頚部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	変形性関節症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:18 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 30 of 40)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		プラセボ/本剤 12 単位群 (N=49)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
筋骨格系および結合組織障害	足底筋膜炎	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	変形性脊椎症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腱鞘炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
良性、悪性および詳細不明の全体		1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
新生物（嚢胞およびポリープ	良性新生物	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
を含む）	ヒト乳頭腫ウイルス性子宮頚管炎 [x]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚乳頭腫	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	6 (12.2%)	5 (10.2%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	脳梗塞	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	浮動性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	異常感覚	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭痛	2 (4.1%)	2 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感覚鈍麻	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	片頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	坐骨神経痛	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感覚障害	2 (4.1%)	2 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	傾眠	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	失神	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
精神障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	不快気分	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	身体表現性消化管系障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:18 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 31 of 40)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		プラセボ/本剤 12 単位群 (N=49)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
生殖系および乳房障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	閉経期症状 [x]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	2 (4.1%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	喘息	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	気管支拡張症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻閉	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻閉塞	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔咽頭痛	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	咽頭の炎症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	自然気胸	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アレルギー性鼻炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻漏	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	扁桃の炎症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上気道の炎症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	6 (12.2%)	5 (10.2%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ざ瘡	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮脂欠乏症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眉毛下垂	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	慢性特発性蕁麻疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	寒冷蕁麻疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚嚢腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アトピー性皮膚炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:18 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 32 of 40)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		プラセボ/本剤 12 単位群 (N=49)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
皮膚および皮下組織障害	接触性皮膚炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚乾燥	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	湿疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮脂欠乏性湿疹	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	紅斑	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮下出血	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	多汗症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	肥厚性瘢痕	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	特発性蕁麻疹	2 (4.1%)	2 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	紫斑	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚びらん	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚色素減少	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚のつっぱり感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	顔面腫脹	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	蕁麻疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	乾皮症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血管障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	高血圧	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	起立性低血圧	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	四肢静脈血栓症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

		合計 BOTOX (N=203)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	114 (56.2%)	94 (46.3%)	20 (9.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:18 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 33 of 40)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		合計 BOTOX (N=203)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
血液およびリンパ系障害	全体	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鉄欠乏性貧血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
心臓障害	全体	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	狭心症	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
耳および迷路障害	全体	4 (2.0%)	3 (1.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感音性難聴	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	耳鳴	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	回転性めまい	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭位性回転性めまい	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	15 (7.4%)	15 (7.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼の異常感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼精疲労	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼痙攣	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	結膜出血	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アレルギー性結膜炎	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼乾燥	4 (2.0%)	4 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼湿疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼浮腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼下垂	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼知覚障害	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	遠視	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	光視症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:18 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 34 of 40)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		合計 BOTOX (N=203)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
眼障害	霧視	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	視力低下	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	硝子体剥離	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	硝子体浮遊物	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	16 (7.9%)	14 (6.9%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腹部不快感	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腹痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上腹部痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	齲歯	4 (2.0%)	3 (1.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	下痢	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	消化不良	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃ポリープ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃潰瘍	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃炎	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃食道逆流性疾患	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯肉痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯肉腫脹	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼠径ヘルニア	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	悪心	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯周病	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口内炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	20 (9.9%)	19 (9.4%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位内出血	5 (2.5%)	4 (2.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:18 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 35 of 40)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		合計 BOTOX (N=203)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位出血	11 (5.4%)	11 (5.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位そう痒感	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位熱感	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	倦怠感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	末梢性浮腫	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	穿刺部位疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	発熱	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腫脹	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口渇	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
免疫系障害	全体	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	季節性アレルギー	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	67 (33.0%)	58 (28.6%)	9 (4.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	膿疱性ざ瘡	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	気管支炎	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	蜂巣炎	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	膀胱炎	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	憩室炎	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	毛包炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃腸炎	4 (2.0%)	4 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	細菌性胃腸炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ウイルス性胃腸炎	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ヘリコバクター感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	帯状疱疹	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	麦粒腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:18 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 36 of 40)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		合計 BOTOX (N=203)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
感染症および寄生虫症	インフルエンザ	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻咽頭炎	47 (23.2%)	43 (21.2%)	4 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔ヘルペス	5 (2.5%)	5 (2.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	中耳炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯周炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	咽頭炎	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	点状角質融解症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯髄炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	副鼻腔炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮下組織膿瘍	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足部白癬	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	全体	23 (11.3%)	20 (9.9%)	3 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	動物咬傷	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	動物による引っかき傷	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足関節部骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	節足動物刺傷	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	挫傷	5 (2.5%)	5 (2.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	擦過傷	5 (2.5%)	5 (2.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	顔面骨骨折	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	転倒	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
	足骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	熱中症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	靭帯捻挫	7 (3.4%)	6 (3.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	四肢損傷	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:18 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 37 of 40)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		合計 BOTOX (N=203)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
傷害、中毒および処置合併症	処置による疼痛	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	交通事故	3 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (1.5%)
	歯牙破折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	創傷	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
臨床検査	全体	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	血圧上昇	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	体重減少	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	全体	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	脂質異常症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	全体	14 (6.9%)	12 (5.9%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	関節痛	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	関節炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	背部痛	3 (1.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	椎間板突出	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋力低下	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋骨格痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋骨格硬直	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋肉痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頚部痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	変形性関節症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:18 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 38 of 40)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		合計 BOTOX (N=203)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
筋骨格系および結合組織障害	足底筋膜炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	変形性脊椎症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腱鞘炎	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
良性、悪性および詳細不明の全体		3 (1.5%)	3 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
新生物（嚢胞およびポリープを含む）	良性新生物	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ヒト乳頭腫ウイルス性子宮頚管炎 [x]	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚乳頭腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	13 (6.4%)	11 (5.4%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	脳梗塞	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	浮動性めまい	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	異常感覚	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭痛	6 (3.0%)	6 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感覚鈍麻	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	片頭痛	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	坐骨神経痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感覚障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	傾眠	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	失神	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
精神障害	全体	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	不快気分	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	身体表現性消化管系障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:18 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 39 of 40)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		合計 BOTOX (N=203)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
生殖系および乳房障害	全体	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	閉経期症状 [x]	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	11 (5.4%)	11 (5.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	喘息	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	気管支拡張症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻閉	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻閉塞	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔咽頭痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	咽頭の炎症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	自然気胸	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アレルギー性鼻炎	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻漏	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	扁桃の炎症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上気道の炎症	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	27 (13.3%)	27 (13.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ざ瘡	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮脂欠乏症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眉毛下垂	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	慢性特発性蕁麻疹	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	寒冷蕁麻疹	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚嚢腫	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アトピー性皮膚炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:18 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 40 of 40)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		合計 BOTOX (N=203)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
皮膚および皮下組織障害	接触性皮膚炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚乾燥	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	湿疹	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮脂欠乏性湿疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	紅斑	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮下出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	多汗症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	肥厚性瘢痕	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	特発性蕁麻疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	紫斑	7 (3.4%)	7 (3.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚びらん	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚色素減少	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚のつっぱり感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	顔面腫脹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	蕁麻疹	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	乾皮症	4 (2.0%)	4 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血管障害	全体	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	高血圧	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	起立性低血圧	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	四肢静脈血栓症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:18 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.2 (page 1 of 19)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 1）
（安全性解析対象集団）

		本剤 24 単位群 (N=151)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	38 (25.2%)	34 (22.5%)	4 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
心臓障害	全体	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	狭心症	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
耳および迷路障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	回転性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	3 (2.0%)	3 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼の異常感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アレルギー性結膜炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼乾燥	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼浮腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼知覚障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	遠視	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	光視症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	霧視	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	硝子体浮遊物	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	5 (3.3%)	4 (2.6%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腹痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上腹部痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	齲歯	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	下痢	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃ポリープ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃食道逆流性疾患	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯肉腫脹	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、治療サイクル 1 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.2 (page 2 of 19)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 1）
（安全性解析対象集団）

		本剤 24 単位群 (N=151)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
胃腸障害	鼠径ヘルニア	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	悪心	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口内炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	8 (5.3%)	8 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位内出血	4 (2.6%)	4 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位出血	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位疼痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位そう痒感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位熱感	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	倦怠感	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	末梢性浮腫	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	穿刺部位疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	発熱	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腫脹	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口渇	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	13 (8.6%)	12 (7.9%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	膿疱性ざ瘡	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	気管支炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	膀胱炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	細菌性胃腸炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ヘリコバクター感染	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	麦粒腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、治療サイクル 1 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.2 (page 3 of 19)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 1）
（安全性解析対象集団）

		本剤 24 単位群 (N=151)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	9 (6.0%)	8 (5.3%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔ヘルペス	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	咽頭炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯髄炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	副鼻腔炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	全体	6 (4.0%)	5 (3.3%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足関節部骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	挫傷	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	擦過傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	顔面骨骨折	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足骨折	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	靭帯捻挫	3 (2.0%)	3 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	処置による疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	交通事故	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
臨床検査	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	血圧上昇	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	全体	2 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	背部痛	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	椎間板突出	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋骨格硬直	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足底筋膜炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腱鞘炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、治療サイクル 1 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.2 (page 4 of 19)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 1）
（安全性解析対象集団）

		本剤 24 単位群 (N=151)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
神経系障害	全体	5 (3.3%)	5 (3.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	浮動性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭痛	3 (2.0%)	3 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感覚鈍麻	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	坐骨神経痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感覚障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	傾眠	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	失神	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
精神障害	全体	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	身体表現性消化管系障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
生殖系および乳房障害	全体	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	閉経期症状 [x]	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	喘息	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔咽頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	自然気胸	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アレルギー性鼻炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上気道の炎症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	4 (2.6%)	4 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ざ瘡	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眉毛下垂	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、治療サイクル 1 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.2 (page 5 of 19)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 1）
（安全性解析対象集団）

器官別大分類	有害事象（基本語）	本剤 24 単位群 (N=151) 合計	軽度	中等度	重度	N/A
皮膚および皮下組織障害	皮膚嚢腫	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	湿疹	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮脂欠乏性湿疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	紅斑	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	特発性蕁麻疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	紫斑	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚のつっぱり感	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	蕁麻疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血管障害	全体	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	起立性低血圧	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	四肢静脈血栓症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

器官別大分類	有害事象（基本語）	本剤 12 単位群 (N=143) 合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	42 (29.4%)	39 (27.3%)	3 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
心臓障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	狭心症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
耳および迷路障害	全体	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	回転性めまい	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	6 (4.2%)	6 (4.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼の異常感	2 (1.4%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アレルギー性結膜炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼乾燥	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、治療サイクル 1 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.2 (page 6 of 19)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 1）
（安全性解析対象集団）

		本剤 12 単位群 (N=143)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
眼障害	眼瞼浮腫	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼知覚障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	遠視	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	光視症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	霧視	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	硝子体浮遊物	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	5 (3.5%)	5 (3.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腹痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上腹部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	齲歯	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	下痢	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃ポリープ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃食道逆流性疾患	2 (1.4%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯肉腫脹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼠径ヘルニア	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	悪心	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口内炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	6 (4.2%)	5 (3.5%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位内出血	2 (1.4%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位出血	2 (1.4%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、治療サイクル 1 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.2 (page 7 of 19)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 1）
（安全性解析対象集団）

		本剤 12 単位群 (N=143)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位そう痒感	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位熱感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	倦怠感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	末梢性浮腫	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	穿刺部位疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	発熱	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腫脹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口渇	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	19 (13.3%)	17 (11.9%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	膿疱性ざ瘡	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	気管支炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	膀胱炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	細菌性胃腸炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ヘリコバクター感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	麦粒腫	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻咽頭炎	13 (9.1%)	11 (7.7%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔ヘルペス	2 (1.4%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	咽頭炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯髄炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	副鼻腔炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	全体	4 (2.8%)	4 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足関節部骨折	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	挫傷	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、治療サイクル 1 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.2 (page 8 of 19)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 1）
（安全性解析対象集団）

		本剤 12 単位群 (N=143)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
傷害、中毒および処置合併症	擦過傷	2 (1.4%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	顔面骨骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	靭帯捻挫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	処置による疼痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	交通事故	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
臨床検査	全体	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	血圧上昇	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	全体	3 (2.1%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	背部痛	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	椎間板突出	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋骨格硬直	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足底筋膜炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腱鞘炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	7 (4.9%)	6 (4.2%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	浮動性めまい	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭痛	2 (1.4%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感覚鈍麻	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	坐骨神経痛	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感覚障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	傾眠	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	失神	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
精神障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、治療サイクル 1 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.2 (page 9 of 19)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 1）
（安全性解析対象集団）

		本剤 12 単位群 (N=143)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
精神障害	身体表現性消化管系障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
生殖系および乳房障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	閉経期症状 [x]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	2 (1.4%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	喘息	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔咽頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	自然気胸	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アレルギー性鼻炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上気道の炎症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	7 (4.9%)	7 (4.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ざ瘡	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眉毛下垂	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚嚢腫	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	湿疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮脂欠乏性湿疹	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	紅斑	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	特発性蕁麻疹	2 (1.4%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	紫斑	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚のつっぱり感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	蕁麻疹	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血管障害	全体	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、治療サイクル 1 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.2 (page 10 of 19)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 1）
（安全性解析対象集団）

		本剤 12 単位群 (N=143)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
血管障害	起立性低血圧	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	四肢静脈血栓症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

		プラセボ群 (N=97)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	22 (22.7%)	19 (19.6%)	3 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
心臓障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	狭心症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
耳および迷路障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	回転性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	3 (3.1%)	3 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼の異常感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アレルギー性結膜炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼乾燥	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼浮腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼知覚障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	遠視	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	光視症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	霧視	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	硝子体浮遊物	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	4 (4.1%)	3 (3.1%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腹痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上腹部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、治療サイクル 1 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.2 (page 11 of 19)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 1）
（安全性解析対象集団）

		プラセボ群 (N=97)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
胃腸障害	齲歯	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	下痢	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃ポリープ	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃食道逆流性疾患	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯肉腫脹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼠径ヘルニア	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	悪心	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口内炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	4 (4.1%)	4 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位内出血	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位そう痒感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位熱感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	倦怠感	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	末梢性浮腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	穿刺部位疼痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	発熱	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腫脹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口渇	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	5 (5.2%)	4 (4.1%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、治療サイクル 1 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.2 (page 12 of 19)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 1）
（安全性解析対象集団）

		プラセボ群 (N=97)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
感染症および寄生虫症	膿疱性ざ瘡	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	気管支炎	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	膀胱炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	細菌性胃腸炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ヘリコバクター感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	麦粒腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻咽頭炎	3 (3.1%)	3 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔ヘルペス	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	咽頭炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯髄炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	副鼻腔炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	全体	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足関節部骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	挫傷	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	擦過傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	顔面骨骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	靭帯捻挫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	処置による疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	交通事故	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
臨床検査	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	血圧上昇	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、治療サイクル 1 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.2 (page 13 of 19)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 1）
（安全性解析対象集団）

		プラセボ群 (N=97)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
筋骨格系および結合組織障害	全体	2 (2.1%)	2 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	背部痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	椎間板突出	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋骨格硬直	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足底筋膜炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腱鞘炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	4 (4.1%)	4 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	浮動性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭痛	3 (3.1%)	3 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感覚鈍麻	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	坐骨神経痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感覚障害	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	傾眠	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	失神	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
精神障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	身体表現性消化管系障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
生殖系および乳房障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	閉経期症状 [x]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	2 (2.1%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	喘息	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔咽頭痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、治療サイクル 1 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.2 (page 14 of 19)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 1）
（安全性解析対象集団）

		プラセボ群 (N=97)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
呼吸器、胸郭および縦隔障害	自然気胸	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アレルギー性鼻炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上気道の炎症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	2 (2.1%)	2 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ざ瘡	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眉毛下垂	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚嚢腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	湿疹	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮脂欠乏性湿疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	紅斑	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	特発性蕁麻疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	紫斑	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚のつっぱり感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	蕁麻疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血管障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	起立性低血圧	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	四肢静脈血栓症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

		すべての本剤群 (N=294)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	80 (27.2%)	73 (24.8%)	7 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
心臓障害	全体	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、治療サイクル 1 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.2 (page 15 of 19)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 1）
（安全性解析対象集団）

		すべての本剤群 (N=294)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
心臓障害	狭心症	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
耳および迷路障害	全体	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	回転性めまい	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	9 (3.1%)	9 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼の異常感	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アレルギー性結膜炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼乾燥	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼浮腫	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼知覚障害	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	遠視	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	光視症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	霧視	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	硝子体浮遊物	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	10 (3.4%)	9 (3.1%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腹痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上腹部痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	齲歯	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	下痢	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃ポリープ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃食道逆流性疾患	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯肉腫脹	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼠径ヘルニア	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	悪心	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、治療サイクル 1 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.2 (page 16 of 19)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 1）
（安全性解析対象集団）

		すべての本剤群 (N=294)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
胃腸障害	口内炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	14 (4.8%)	13 (4.4%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位内出血	6 (2.0%)	5 (1.7%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位出血	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位疼痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位そう痒感	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位熱感	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	倦怠感	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	末梢性浮腫	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	穿刺部位疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	発熱	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腫脹	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口渇	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	32 (10.9%)	29 (9.9%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	膿疱性ざ瘡	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	気管支炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	膀胱炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	細菌性胃腸炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ヘリコバクター感染	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	麦粒腫	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻咽頭炎	22 (7.5%)	19 (6.5%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔ヘルペス	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、治療サイクル 1 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.2 (page 17 of 19)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 1）
（安全性解析対象集団）

		すべての本剤群 (N=294)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
感染症および寄生虫症	咽頭炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯髄炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	副鼻腔炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	全体	10 (3.4%)	9 (3.1%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足関節部骨折	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	挫傷	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	擦過傷	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	顔面骨骨折	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足骨折	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	靭帯捻挫	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	処置による疼痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	交通事故	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
臨床検査	全体	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	血圧上昇	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	全体	5 (1.7%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	背部痛	2 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	椎間板突出	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋骨格硬直	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足底筋膜炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腱鞘炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	12 (4.1%)	11 (3.7%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	浮動性めまい	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、治療サイクル 1 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.2 (page 18 of 19)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 1）
（安全性解析対象集団）

		すべての本剤群 (N=294)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
神経系障害	頭痛	5 (1.7%)	5 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感覚鈍麻	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	坐骨神経痛	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感覚障害	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	傾眠	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	失神	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
精神障害	全体	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	身体表現性消化管系障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
生殖系および乳房障害	全体	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	閉経期症状 [x]	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	喘息	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔咽頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	自然気胸	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アレルギー性鼻炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上気道の炎症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	11 (3.7%)	11 (3.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ざ瘡	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眉毛下垂	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚嚢腫	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	湿疹	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、治療サイクル 1 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.2 (page 19 of 19)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 1）
（安全性解析対象集団）

		すべての本剤群 (N=294)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
皮膚および皮下組織障害	皮脂欠乏性湿疹	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	紅斑	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	特発性蕁麻疹	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	紫斑	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚のつっぱり感	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	蕁麻疹	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血管障害	全体	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	起立性低血圧	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	四肢静脈血栓症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、治療サイクル 1 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.3 (page 1 of 14)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 2）
（安全性解析対象集団）

		本剤 24 単位群 (N=138)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	29 (21.0%)	26 (18.8%)	3 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
耳および迷路障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭位性回転性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	4 (2.9%)	4 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼精疲労	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼乾燥	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼湿疹	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼知覚障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	視力低下	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上腹部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	下痢	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	消化不良	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼠径ヘルニア	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	2 (1.4%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位内出血	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位出血	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
免疫系障害	全体	2 (1.4%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	季節性アレルギー	2 (1.4%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	8 (5.8%)	8 (5.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	蜂巣炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	毛包炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、治療サイクル 2 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.3 (page 2 of 14)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 2）
（安全性解析対象集団）

		本剤 24 単位群 (N=138)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
感染症および寄生虫症	胃腸炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	麦粒腫	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	インフルエンザ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻咽頭炎	4 (2.9%)	4 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔ヘルペス	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯周炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮下組織膿瘍	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	全体	8 (5.8%)	5 (3.6%)	3 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	挫傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	擦過傷	2 (1.4%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	靭帯捻挫	3 (2.2%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	四肢損傷	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	処置による疼痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯牙破折	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	創傷	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
臨床検査	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	体重減少	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	全体	2 (1.4%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	関節痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	椎間板突出	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋骨格痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	変形性関節症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腱鞘炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、治療サイクル 2 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.3 (page 3 of 14)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 2）
（安全性解析対象集団）

		本剤 24 単位群 (N=138)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
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）	全体	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	良性新生物	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚乳頭腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	片頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	4 (2.9%)	4 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	気管支拡張症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻閉	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻閉塞	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔咽頭痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	咽頭の炎症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	自然気胸	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アレルギー性鼻炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻漏	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上気道の炎症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	4 (2.9%)	4 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ざ瘡	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	慢性特発性蕁麻疹	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	寒冷蕁麻疹	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	接触性皮膚炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、治療サイクル 2 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.3 (page 4 of 14)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 2）
（安全性解析対象集団）

		本剤 24 単位群 (N=138)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
皮膚および皮下組織障害	皮下出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	肥厚性瘢痕	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	紫斑	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚びらん	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚色素減少	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	顔面腫脹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	蕁麻疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	乾皮症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		本剤 12 単位群 (N=137)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	27 (19.7%)	22 (16.1%)	5 (3.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
耳および迷路障害	全体	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭位性回転性めまい	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼精疲労	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼乾燥	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼湿疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼知覚障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	視力低下	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	3 (2.2%)	3 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上腹部痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	下痢	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、治療サイクル 2 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.3 (page 5 of 14)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 2）
（安全性解析対象集団）

		本剤 12 単位群 (N=137)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
胃腸障害	消化不良	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼠径ヘルニア	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	4 (2.9%)	4 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位内出血	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位出血	3 (2.2%)	3 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
免疫系障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	季節性アレルギー	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	13 (9.5%)	12 (8.8%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	蜂巣炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	毛包炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃腸炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	麦粒腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	インフルエンザ	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻咽頭炎	8 (5.8%)	8 (5.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔ヘルペス	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯周炎	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮下組織膿瘍	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	全体	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	挫傷	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	擦過傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	靭帯捻挫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	四肢損傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、治療サイクル 2 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.3 (page 6 of 14)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 2）
（安全性解析対象集団）

		本剤 12 単位群 (N=137)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
傷害、中毒および処置合併症	処置による疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯牙破折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	創傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
臨床検査	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	体重減少	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	全体	3 (2.2%)	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	関節痛	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	椎間板突出	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋骨格痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	変形性関節症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腱鞘炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	良性新生物	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚乳頭腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	片頭痛	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	気管支拡張症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻閉	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻閉塞	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、治療サイクル 2 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.3 (page 7 of 14)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 2）
（安全性解析対象集団）

		本剤 12 単位群 (N=137)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
呼吸器、胸郭および縦隔障害	口腔咽頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	咽頭の炎症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	自然気胸	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アレルギー性鼻炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻漏	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上気道の炎症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	3 (2.2%)	2 (1.5%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ざ瘡	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	慢性特発性蕁麻疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	寒冷蕁麻疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	接触性皮膚炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮下出血	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	肥厚性瘢痕	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	紫斑	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚びらん	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚色素減少	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	顔面腫脹	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	蕁麻疹	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	乾皮症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

		プラセボ群 (N=91)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	16 (17.6%)	15 (16.5%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、治療サイクル 2 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.3 (page 8 of 14)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 2）
（安全性解析対象集団）

		プラセボ群 (N=91)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
耳および迷路障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭位性回転性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼精疲労	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼乾燥	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼湿疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼知覚障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	視力低下	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	3 (3.3%)	3 (3.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上腹部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	下痢	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	消化不良	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼠径ヘルニア	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位内出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位出血	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
免疫系障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	季節性アレルギー	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	4 (4.4%)	4 (4.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	蜂巣炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	毛包炎	2 (2.2%)	2 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃腸炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、治療サイクル 2 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.3 (page 9 of 14)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 2）
（安全性解析対象集団）

		プラセボ群 (N=91)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
感染症および寄生虫症	麦粒腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	インフルエンザ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻咽頭炎	2 (2.2%)	2 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔ヘルペス	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯周炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮下組織膿瘍	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	挫傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	擦過傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	靭帯捻挫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	四肢損傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	処置による疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯牙破折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	創傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
臨床検査	全体	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	体重減少	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	全体	2 (2.2%)	2 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	関節痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	椎間板突出	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋骨格痛	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	変形性関節症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腱鞘炎	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、治療サイクル 2 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.3 (page 10 of 14)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 2）
（安全性解析対象集団）

		プラセボ群 (N=91)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
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）	全体	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	良性新生物	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚乳頭腫	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	片頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	3 (3.3%)	2 (2.2%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	気管支拡張症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻閉	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻閉塞	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔咽頭痛	2 (2.2%)	2 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	咽頭の炎症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	自然気胸	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アレルギー性鼻炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻漏	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上気道の炎症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	4 (4.4%)	4 (4.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ざ瘡	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	慢性特発性蕁麻疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	寒冷蕁麻疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	接触性皮膚炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、治療サイクル 2 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.3 (page 11 of 14)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 2）
（安全性解析対象集団）

		プラセボ群 (N=91)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
皮膚および皮下組織障害	皮下出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	肥厚性瘢痕	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	紫斑	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚びらん	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚色素減少	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	顔面腫脹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	蕁麻疹	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	乾皮症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

		すべての本剤群 (N=275)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	56 (20.4%)	48 (17.5%)	8 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
耳および迷路障害	全体	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭位性回転性めまい	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	6 (2.2%)	6 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼精疲労	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼乾燥	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼湿疹	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼知覚障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	視力低下	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	3 (1.1%)	3 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上腹部痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	下痢	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、治療サイクル 2 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.3 (page 12 of 14)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 2）
（安全性解析対象集団）

		すべての本剤群 (N=275)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
胃腸障害	消化不良	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼠径ヘルニア	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	6 (2.2%)	6 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位内出血	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位出血	4 (1.5%)	4 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
免疫系障害	全体	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	季節性アレルギー	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	21 (7.6%)	20 (7.3%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	蜂巣炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	毛包炎	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃腸炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	麦粒腫	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	インフルエンザ	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻咽頭炎	12 (4.4%)	12 (4.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔ヘルペス	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯周炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮下組織膿瘍	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	全体	9 (3.3%)	6 (2.2%)	3 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	挫傷	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	擦過傷	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	靭帯捻挫	3 (1.1%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	四肢損傷	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、治療サイクル 2 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.3 (page 13 of 14)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 2）
（安全性解析対象集団）

		すべての本剤群 (N=275)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
傷害、中毒および処置合併症	処置による疼痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯牙破折	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	創傷	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
臨床検査	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	体重減少	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	全体	5 (1.8%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	関節痛	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	椎間板突出	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋骨格痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	変形性関節症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腱鞘炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
良性、悪性および詳細不明の	全体	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
新生物（嚢胞およびポリープ	良性新生物	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
を含む）	皮膚乳頭腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	2 (0.7%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	片頭痛	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	5 (1.8%)	5 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	気管支拡張症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻閉	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻閉塞	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、治療サイクル 2 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.3 (page 14 of 14)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 2）
（安全性解析対象集団）

		すべての本剤群 (N=275)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
呼吸器、胸郭および縦隔障害	口腔咽頭痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	咽頭の炎症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	自然気胸	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アレルギー性鼻炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻漏	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上気道の炎症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	7 (2.5%)	6 (2.2%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ざ瘡	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	慢性特発性蕁麻疹	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	寒冷蕁麻疹	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	接触性皮膚炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮下出血	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	肥厚性瘢痕	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	紫斑	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚びらん	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚色素減少	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	顔面腫脹	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	蕁麻疹	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	乾皮症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、治療サイクル 2 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.4 (page 1 of 11)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 3）
（安全性解析対象集団）

		本剤 24 単位群 (N=100)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	23 (23.0%)	20 (20.0%)	3 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血液およびリンパ系障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鉄欠乏性貧血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
耳および迷路障害	全体	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感音性難聴	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	耳鳴	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	結膜出血	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼乾燥	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	霧視	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	硝子体剥離	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腹部不快感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	齲歯	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃潰瘍	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯肉痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯周病	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位出血	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	12 (12.0%)	10 (10.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、治療サイクル 3 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:20 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.4 (page 2 of 11)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 3）
（安全性解析対象集団）

		本剤 24 単位群 (N=100)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
感染症および寄生虫症	蜂巣炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	膀胱炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	憩室炎	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃腸炎	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ウイルス性胃腸炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	帯状疱疹	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻咽頭炎	7 (7.0%)	7 (7.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔ヘルペス	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	中耳炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	点状角質融解症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足部白癬	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	動物咬傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	挫傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	熱中症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	靭帯捻挫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	四肢損傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	処置による疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	交通事故	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
臨床検査	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、治療サイクル 3 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:20 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.4 (page 3 of 11)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 3）
（安全性解析対象集団）

		本剤 24 単位群 (N=100)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
代謝および栄養障害	全体	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	脂質異常症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	全体	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	関節痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	関節炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	背部痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋力低下	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋骨格硬直	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋肉痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頚部痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	変形性脊椎症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腱鞘炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
良性、悪性および詳細不明の全体		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
新生物（嚢胞およびポリープヒト乳頭腫ウイルス性子宮頚管炎[x]を含む）		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	脳梗塞	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	異常感覚	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感覚鈍麻	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
精神障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	不快気分	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、治療サイクル 3 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:20 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.4 (page 4 of 11)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 3）
（安全性解析対象集団）

		本剤 24 単位群 (N=100)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	扁桃の炎症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	4 (4.0%)	4 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アトピー性皮膚炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚乾燥	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	湿疹	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮下出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	多汗症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	紫斑	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	乾皮症	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

		本剤 12 単位群 (N=121)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	42 (34.7%)	35 (28.9%)	7 (5.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血液およびリンパ系障害	全体	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鉄欠乏性貧血	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
耳および迷路障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感音性難聴	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	耳鳴	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	2 (1.7%)	2 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、治療サイクル 3 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:20 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.4 (page 5 of 11)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 3）
（安全性解析対象集団）

		本剤 12 単位群 (N=121)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
眼障害	眼瞼炎	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	結膜出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼乾燥	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	霧視	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	硝子体剥離	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	6 (5.0%)	5 (4.1%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腹部不快感	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	齲歯	2 (1.7%)	2 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃潰瘍	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃炎	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯肉痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯周病	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	2 (1.7%)	2 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位出血	2 (1.7%)	2 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	21 (17.4%)	16 (13.2%)	5 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	蜂巣炎	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	膀胱炎	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	憩室炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃腸炎	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ウイルス性胃腸炎	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	帯状疱疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻咽頭炎	15 (12.4%)	13 (10.7%)	2 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔ヘルペス	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、治療サイクル 3 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:20 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.4 (page 6 of 11)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 3）
（安全性解析対象集団）

		本剤 12 単位群 (N=121)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
感染症および寄生虫症	中耳炎	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	点状角質融解症	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足部白癬	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	全体	7 (5.8%)	7 (5.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	動物咬傷	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	挫傷	2 (1.7%)	2 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	熱中症	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	靭帯捻挫	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	四肢損傷	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	処置による疼痛	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	交通事故	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
臨床検査	全体	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	脂質異常症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	全体	4 (3.3%)	3 (2.5%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	関節痛	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	関節炎	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	背部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、治療サイクル 3 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:20 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.4 (page 7 of 11)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 3）
（安全性解析対象集団）

		本剤 12 単位群 (N=121)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
筋骨格系および結合組織障害	筋力低下	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋骨格硬直	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋肉痛	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頚部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	変形性脊椎症	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腱鞘炎	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
良性、悪性および詳細不明の全体		1 (0.8%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
新生物（嚢胞およびポリープを含む）	ヒト乳頭腫ウイルス性子宮頚管炎 [x]	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	脳梗塞	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	異常感覚	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感覚鈍麻	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
精神障害	全体	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	不快気分	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	扁桃の炎症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	7 (5.8%)	7 (5.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アトピー性皮膚炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚乾燥	2 (1.7%)	2 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	湿疹	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、治療サイクル 3 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:20 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.4 (page 8 of 11)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 3）
（安全性解析対象集団）

		本剤 12 単位群 (N=121)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
皮膚および皮下組織障害	皮下出血	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	多汗症	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	紫斑	2 (1.7%)	2 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	乾皮症	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

		すべての本剤群 (N=221)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	65 (29.4%)	55 (24.9%)	10 (4.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血液およびリンパ系障害	全体	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鉄欠乏性貧血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
耳および迷路障害	全体	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感音性難聴	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	耳鳴	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	3 (1.4%)	3 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	結膜出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼乾燥	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	霧視	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	硝子体剥離	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	7 (3.2%)	6 (2.7%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腹部不快感	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	齲歯	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、治療サイクル 3 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:20 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.4 (page 9 of 11)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 3）
（安全性解析対象集団）

		すべての本剤群 (N=221)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
胃腸障害	胃潰瘍	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯肉痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯周病	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	4 (1.8%)	4 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位出血	4 (1.8%)	4 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	33 (14.9%)	26 (11.8%)	7 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	蜂巣炎	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	膀胱炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	憩室炎	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃腸炎	3 (1.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ウイルス性胃腸炎	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	帯状疱疹	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻咽頭炎	22 (10.0%)	20 (9.0%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔ヘルペス	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	中耳炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	点状角質融解症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足部白癬	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	全体	7 (3.2%)	7 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	動物咬傷	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	挫傷	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	熱中症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、治療サイクル 3 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:20 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.4 (page 10 of 11)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 3）
（安全性解析対象集団）

		すべての本剤群 (N=221)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
傷害、中毒および処置合併症	靭帯捻挫	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	四肢損傷	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	処置による疼痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	交通事故	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)
臨床検査	全体	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	全体	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	脂質異常症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	全体	6 (2.7%)	5 (2.3%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	関節痛	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	関節炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	背部痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋力低下	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋骨格硬直	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋肉痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頚部痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	変形性脊椎症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腱鞘炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、治療サイクル 3 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:20 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.4 (page 11 of 11)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 3）
（安全性解析対象集団）

		すべての本剤群 (N=221)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
良性、悪性および詳細不明の	全体	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
新生物（嚢胞およびポリープを含む）	ヒト乳頭腫ウイルス性子宮頸管炎 [x]	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	3 (1.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	脳梗塞	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	異常感覚	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感覚鈍麻	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
精神障害	全体	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	不快気分	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	扁桃の炎症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	11 (5.0%)	11 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アトピー性皮膚炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚乾燥	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	湿疹	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮下出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	多汗症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	紫斑	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	乾皮症	3 (1.4%)	3 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群の被験者は、治療サイクル 3 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:20 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.5 (page 1 of 7)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 4）
（安全性解析対象集団）

		本剤 24 単位群 (N=73)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	13 (17.8%)	10 (13.7%)	3 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
耳および迷路障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	回転性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	2 (2.7%)	2 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼痙攣	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	結膜出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アレルギー性結膜炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼乾燥	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼下垂	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	齲歯	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	2 (2.7%)	2 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位内出血	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位出血	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
免疫系障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	季節性アレルギー	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	5 (6.8%)	3 (4.1%)	2 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	気管支炎	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	蜂巣炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	帯状疱疹	1 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	インフルエンザ	1 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻咽頭炎	2 (2.7%)	2 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔ヘルペス	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	咽頭炎	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:20 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.5 (page 2 of 7)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 4）
（安全性解析対象集団）

		本剤 24 単位群 (N=73)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
傷害、中毒および処置合併症	全体	2 (2.7%)	2 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	動物による引っかき傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	挫傷	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	擦過傷	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	転倒	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
	靭帯捻挫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	全体	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	背部痛	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋骨格硬直	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足底筋膜炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	全体	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚乳頭腫	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	1 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	脳梗塞	1 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	浮動性めまい	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	喘息	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アレルギー性鼻炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上気道の炎症	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:20 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.5 (page 3 of 7)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 4）
（安全性解析対象集団）

		本剤 24 単位群 (N=73)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
皮膚および皮下組織障害	全体	3 (4.1%)	3 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮脂欠乏症	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	紫斑	2 (2.7%)	2 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

		本剤 12 単位群 (N=82)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	18 (22.0%)	16 (19.5%)	2 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
耳および迷路障害	全体	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	回転性めまい	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	3 (3.7%)	3 (3.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼痙攣	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	結膜出血	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アレルギー性結膜炎	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼乾燥	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼下垂	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	齲歯	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位内出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
免疫系障害	全体	2 (2.4%)	2 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	季節性アレルギー	2 (2.4%)	2 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	5 (6.1%)	4 (4.9%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:20 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.5 (page 4 of 7)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 4）
（安全性解析対象集団）

		本剤 12 単位群 (N=82)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
感染症および寄生虫症	気管支炎	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	蜂巣炎	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	帯状疱疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	インフルエンザ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻咽頭炎	3 (3.7%)	3 (3.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔ヘルペス	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	咽頭炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	全体	3 (3.7%)	3 (3.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	動物による引っかき傷	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	挫傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	擦過傷	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	転倒	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	靭帯捻挫	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	全体	3 (3.7%)	2 (2.4%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	背部痛	1 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋骨格硬直	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足底筋膜炎	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
良性、悪性および詳細不明の	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
新生物（嚢胞およびポリープを含む）	皮膚乳頭腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	脳梗塞	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	浮動性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:20 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.5 (page 5 of 7)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 4）
（安全性解析対象集団）

		本剤 12 単位群 (N=82)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
神経系障害	頭痛	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	2 (2.4%)	2 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	喘息	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アレルギー性鼻炎	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上気道の炎症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	2 (2.4%)	2 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮脂欠乏症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	紫斑	2 (2.4%)	2 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

		すべての本剤群 (N=155)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	31 (20.0%)	26 (16.8%)	5 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
耳および迷路障害	全体	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	回転性めまい	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	5 (3.2%)	5 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼痙攣	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	結膜出血	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アレルギー性結膜炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼乾燥	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼下垂	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	齲歯	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:20 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.5 (page 6 of 7)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 4）
（安全性解析対象集団）

		すべての本剤群 (N=155)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位内出血	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位出血	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
免疫系障害	全体	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	季節性アレルギー	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	10 (6.5%)	7 (4.5%)	3 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	気管支炎	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	蜂巣炎	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	帯状疱疹	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	インフルエンザ	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻咽頭炎	5 (3.2%)	5 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔ヘルペス	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	咽頭炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	全体	5 (3.2%)	5 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	動物による引っかき傷	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	挫傷	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	擦過傷	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	転倒	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)
	靭帯捻挫	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	全体	4 (2.6%)	3 (1.9%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	背部痛	2 (1.3%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋骨格硬直	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足底筋膜炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:20 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.5 (page 7 of 7)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 4）
（安全性解析対象集団）

		すべての本剤群 (N=155)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
良性、悪性および詳細不明の	全体	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
新生物（嚢胞およびポリープを含む）	皮膚乳頭腫	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	2 (1.3%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	脳梗塞	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	浮動性めまい	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭痛	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	3 (1.9%)	3 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	喘息	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アレルギー性鼻炎	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上気道の炎症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	5 (3.2%)	5 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮脂欠乏症	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	紫斑	4 (2.6%)	4 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:20 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.6 (page 1 of 3)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 5）
（安全性解析対象集団）

		本剤 24 単位群 (N=40)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	4 (10.0%)	4 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アレルギー性結膜炎	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位出血	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	2 (5.0%)	2 (5.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃腸炎	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻咽頭炎	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	全体	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	節足動物刺傷	1 (2.5%)	1 (2.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	挫傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	紫斑	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血管障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	高血圧	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

		本剤 12 単位群 (N=42)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	3 (7.1%)	3 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アレルギー性結膜炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:20 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.6 (page 2 of 3)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 5）
（安全性解析対象集団）

		本剤 12 単位群 (N=42)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃腸炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻咽頭炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	全体	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	節足動物刺傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	挫傷	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	紫斑	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血管障害	全体	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	高血圧	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

		すべての本剤群 (N=82)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	7 (8.5%)	7 (8.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アレルギー性結膜炎	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位出血	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	2 (2.4%)	2 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:20 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.6 (page 3 of 3)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 5）
（安全性解析対象集団）

		すべての本剤群 (N=82)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
感染症および寄生虫症	胃腸炎	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻咽頭炎	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	全体	2 (2.4%)	2 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	節足動物刺傷	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	挫傷	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	紫斑	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血管障害	全体	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	高血圧	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:20 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.7 （page 1 of 34)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体、本剤群別）
（安全性解析対象集団）

		本剤 24 単位群 (N=151)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	71 (47.0%)	60 (39.7%)	11 (7.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血液およびリンパ系障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鉄欠乏性貧血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
心臓障害	全体	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	狭心症	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
耳および迷路障害	全体	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感音性難聴	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	耳鳴	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	回転性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭位性回転性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	10 (6.6%)	10 (6.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼の異常感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼精疲労	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼痙攣	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	結膜出血	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アレルギー性結膜炎	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼乾燥	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼湿疹	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼浮腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼下垂	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼知覚障害	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に発現した有害事象は、本剤による治療サイクル中に発現した場合、それぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。
Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.7 (page 2 of 34)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体、本剤群別）
（安全性解析対象集団）

		本剤 24 単位群 (N=151)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
眼障害	遠視	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	光視症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	霧視	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	視力低下	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	硝子体剥離	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	硝子体浮遊物	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	6 (4.0%)	5 (3.3%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腹部不快感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腹痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上腹部痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	齲歯	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	下痢	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	消化不良	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃ポリープ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃潰瘍	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃食道逆流性疾患	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯肉痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯肉腫脹	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼠径ヘルニア	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	悪心	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯周病	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口内炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に発現した有害事象は、本剤による治療サイクル中に発現した場合、それぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。
Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.7 (page 3 of 34)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体、本剤群別）
（安全性解析対象集団）

		本剤 24 単位群 (N=151)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	15 (9.9%)	15 (9.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位内出血	6 (4.0%)	6 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位出血	6 (4.0%)	6 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位疼痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位そう痒感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位熱感	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	倦怠感	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	末梢性浮腫	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	穿刺部位疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	発熱	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腫脹	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口渇	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
免疫系障害	全体	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	季節性アレルギー	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	36 (23.8%)	32 (21.2%)	4 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	膿疱性ざ瘡	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	気管支炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	蜂巣炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	膀胱炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	憩室炎	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	毛包炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃腸炎	3 (2.0%)	3 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	細菌性胃腸炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に発現した有害事象は、本剤による治療サイクル中に発現した場合、それぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。
Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.7 (page 4 of 34)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体、本剤群別）
（安全性解析対象集団）

		本剤 24 単位群 (N=151)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
感染症および寄生虫症	ウイルス性胃腸炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ヘリコバクター感染	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	帯状疱疹	2 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	麦粒腫	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	インフルエンザ	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻咽頭炎	23 (15.2%)	22 (14.6%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔ヘルペス	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	中耳炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯周炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	咽頭炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	点状角質融解症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯髄炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	副鼻腔炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮下組織膿瘍	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足部白癬	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	全体	15 (9.9%)	11 (7.3%)	4 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	動物咬傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	動物による引っかき傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足関節部骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	節足動物刺傷	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	挫傷	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	擦過傷	3 (2.0%)	3 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	顔面骨骨折	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に発現した有害事象は、本剤による治療サイクル中に発現した場合、それぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。
Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.7 (page 5 of 34)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体、本剤群別）
（安全性解析対象集団）

		本剤 24 単位群 (N=151)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
傷害、中毒および処置合併症	転倒	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	足骨折	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	熱中症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	靭帯捻挫	5 (3.3%)	4 (2.6%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	四肢損傷	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	処置による疼痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	交通事故	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	歯牙破折	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	創傷	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
臨床検査	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	血圧上昇	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	体重減少	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	全体	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	脂質異常症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	全体	6 (4.0%)	5 (3.3%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	関節痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	関節炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	背部痛	3 (2.0%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	椎間板突出	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に発現した有害事象は、本剤による治療サイクル中に発現した場合、それぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。
Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.7 （page 6 of 34)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体、本剤群別）
（安全性解析対象集団）

		本剤 24 単位群 (N=151)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
筋骨格系および結合組織障害	筋力低下	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋骨格痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋骨格硬直	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋肉痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頚部痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	変形性関節症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足底筋膜炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	変形性脊椎症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腱鞘炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
良性、悪性および詳細不明の全体		2 (1.3%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
新生物（嚢胞およびポリープ良性新生物		1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
を含む）	ヒト乳頭腫ウイルス性子宮頚管炎 [x]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚乳頭腫	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	8 (5.3%)	7 (4.6%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	脳梗塞	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	浮動性めまい	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	異常感覚	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭痛	4 (2.6%)	4 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感覚鈍麻	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	片頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	坐骨神経痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感覚障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に発現した有害事象は、本剤による治療サイクル中に発現した場合、それぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。
Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.7 (page 7 of 34)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体、本剤群別）
（安全性解析対象集団）

		本剤 24 単位群 (N=151)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
神経系障害	傾眠	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	失神	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
精神障害	全体	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	不快気分	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	身体表現性消化管系障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
生殖系および乳房障害	全体	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	閉経期症状 [x]	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	7 (4.6%)	7 (4.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	喘息	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	気管支拡張症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻閉	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻閉塞	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔咽頭痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	咽頭の炎症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	自然気胸	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アレルギー性鼻炎	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻漏	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	扁桃の炎症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上気道の炎症	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	13 (8.6%)	13 (8.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ざ瘡	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に発現した有害事象は、本剤による治療サイクル中に発現した場合、それぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.7 (page 8 of 34)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体、本剤群別）
（安全性解析対象集団）

		本剤 24 単位群 (N=151)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
皮膚および皮下組織障害	皮脂欠乏症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眉毛下垂	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	慢性特発性蕁麻疹	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	寒冷蕁麻疹	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚嚢腫	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アトピー性皮膚炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	接触性皮膚炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚乾燥	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	湿疹	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮脂欠乏性湿疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	紅斑	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮下出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	多汗症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	肥厚性瘢痕	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	特発性蕁麻疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	紫斑	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚びらん	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚色素減少	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚のつっぱり感	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	顔面腫脹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	蕁麻疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	乾皮症	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血管障害	全体	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	高血圧	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に発現した有害事象は、本剤による治療サイクル中に発現した場合、それぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。
Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.7 (page 9 of 34)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体、本剤群別）
（安全性解析対象集団）

		本剤 24 単位群 (N=151)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
血管障害	起立性低血圧	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	四肢静脈血栓症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

		本剤 12 単位群 (N=143)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	85 (59.4%)	70 (49.0%)	15 (10.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血液およびリンパ系障害	全体	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鉄欠乏性貧血	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
心臓障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	狭心症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
耳および迷路障害	全体	3 (2.1%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感音性難聴	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	耳鳴	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	回転性めまい	2 (1.4%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭位性回転性めまい	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	12 (8.4%)	12 (8.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼の異常感	2 (1.4%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼精疲労	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼痙攣	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	結膜出血	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アレルギー性結膜炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に発現した有害事象は、本剤による治療サイクル中に発現した場合、それぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。
Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.7 (page 10 of 34)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体、本剤群別）
（安全性解析対象集団）

		本剤 12 単位群 (N=143)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
眼障害	眼乾燥	2 (1.4%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼湿疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼浮腫	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼下垂	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼知覚障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	遠視	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	光視症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	霧視	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	視力低下	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	硝子体剥離	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	硝子体浮遊物	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	14 (9.8%)	13 (9.1%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腹部不快感	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腹痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上腹部痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	齲歯	3 (2.1%)	3 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	下痢	2 (1.4%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	消化不良	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃ポリープ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃潰瘍	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃炎	3 (2.1%)	3 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃食道逆流性疾患	2 (1.4%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯肉痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に発現した有害事象は、本剤による治療サイクル中に発現した場合、それぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。
Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.7 (page 11 of 34)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体、本剤群別）
（安全性解析対象集団）

		本剤 12 単位群 (N=143)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
胃腸障害	歯肉腫脹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼠径ヘルニア	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	悪心	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯周病	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口内炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	12 (8.4%)	11 (7.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位内出血	3 (2.1%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位出血	7 (4.9%)	7 (4.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位そう痒感	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位熱感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	倦怠感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	末梢性浮腫	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	穿刺部位疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	発熱	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腫脹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口渇	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
免疫系障害	全体	2 (1.4%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	季節性アレルギー	2 (1.4%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	51 (35.7%)	43 (30.1%)	8 (5.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	膿疱性ざ瘡	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	気管支炎	2 (1.4%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に発現した有害事象は、本剤による治療サイクル中に発現した場合、それぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。
Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.7 (page 12 of 34)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体、本剤群別）
（安全性解析対象集団）

		本剤 12 単位群 (N=143)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
感染症および寄生虫症	蜂巣炎	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	膀胱炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	憩室炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	毛包炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃腸炎	2 (1.4%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	細菌性胃腸炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ウイルス性胃腸炎	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ヘリコバクター感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	帯状疱疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	麦粒腫	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	インフルエンザ	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻咽頭炎	39 (27.3%)	35 (24.5%)	4 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔ヘルペス	4 (2.8%)	4 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	中耳炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯周炎	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	咽頭炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	点状角質融解症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯髄炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	副鼻腔炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮下組織膿瘍	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足部白癬	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	全体	15 (10.5%)	15 (10.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	動物咬傷	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に発現した有害事象は、本剤による治療サイクル中に発現した場合、それぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。
Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.7 (page 13 of 34)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体、本剤群別）
（安全性解析対象集団）

		本剤 12 単位群 (N=143)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
傷害、中毒および処置合併症	動物による引っかき傷	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足関節部骨折	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	節足動物刺傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	挫傷	5 (3.5%)	5 (3.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	擦過傷	3 (2.1%)	3 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	顔面骨骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	転倒	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	熱中症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	靭帯捻挫	2 (1.4%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	四肢損傷	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	処置による疼痛	2 (1.4%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	交通事故	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.4%)
	歯牙破折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	創傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
臨床検査	全体	2 (1.4%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	血圧上昇	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	体重減少	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	脂質異常症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に発現した有害事象は、本剤による治療サイクル中に発現した場合、それぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。
Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.7 (page 14 of 34)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体、本剤群別）
（安全性解析対象集団）

		本剤 12 単位群 (N=143)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
筋骨格系および結合組織障害	全体	10 (7.0%)	7 (4.9%)	3 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	関節痛	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	関節炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	背部痛	2 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	椎間板突出	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋力低下	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋骨格痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋骨格硬直	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋肉痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頚部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	変形性関節症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足底筋膜炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	変形性脊椎症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腱鞘炎	2 (1.4%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	全体	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	良性新生物	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ヒト乳頭腫ウイルス性子宮頚管炎 [x]	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚乳頭腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	10 (7.0%)	8 (5.6%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	脳梗塞	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	浮動性めまい	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に発現した有害事象は、本剤による治療サイクル中に発現した場合、それぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.7 (page 15 of 34)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体、本剤群別）
（安全性解析対象集団）

		本剤 12 単位群 (N=143)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
神経系障害	異常感覚	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭痛	3 (2.1%)	3 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感覚鈍麻	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	片頭痛	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	坐骨神経痛	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感覚障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	傾眠	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	失神	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
精神障害	全体	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	不快気分	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	身体表現性消化管系障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
生殖系および乳房障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	閉経期症状 [x]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	5 (3.5%)	5 (3.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	喘息	2 (1.4%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	気管支拡張症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻閉	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻閉塞	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔咽頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	咽頭の炎症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	自然気胸	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アレルギー性鼻炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に発現した有害事象は、本剤による治療サイクル中に発現した場合、それぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.7 (page 16 of 34)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体、本剤群別）
（安全性解析対象集団）

		本剤 12 単位群 (N=143)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻漏	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	扁桃の炎症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上気道の炎症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	20 (14.0%)	19 (13.3%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ざ瘡	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮脂欠乏症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眉毛下垂	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	慢性特発性蕁麻疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	寒冷蕁麻疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚嚢腫	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アトピー性皮膚炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	接触性皮膚炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚乾燥	2 (1.4%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	湿疹	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮脂欠乏性湿疹	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	紅斑	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮下出血	2 (1.4%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	多汗症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	肥厚性瘢痕	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	特発性蕁麻疹	2 (1.4%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	紫斑	6 (4.2%)	6 (4.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚びらん	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚色素減少	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に発現した有害事象は、本剤による治療サイクル中に発現した場合、それぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。
Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.7 (page 17 of 34)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体、本剤群別）
（安全性解析対象集団）

		本剤 12 単位群 (N=143)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
皮膚および皮下組織障害	皮膚のつっぱり感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	顔面腫脹	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	蕁麻疹	2 (1.4%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	乾皮症	2 (1.4%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血管障害	全体	2 (1.4%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	高血圧	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	起立性低血圧	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	四肢静脈血栓症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

		プラセボ群 (N=97)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	34 (35.1%)	31 (32.0%)	3 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血液およびリンパ系障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鉄欠乏性貧血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
心臓障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	狭心症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
耳および迷路障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感音性難聴	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	耳鳴	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	回転性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭位性回転性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	3 (3.1%)	3 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に発現した有害事象は、本剤による治療サイクル中に発現した場合、それぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。
Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.7 (page 18 of 34)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体、本剤群別）
（安全性解析対象集団）

		プラセボ群 (N=97)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
眼障害	眼の異常感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼精疲労	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼痙攣	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	結膜出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アレルギー性結膜炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼乾燥	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼湿疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼浮腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼下垂	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼知覚障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	遠視	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	光視症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	霧視	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	視力低下	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	硝子体剥離	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	硝子体浮遊物	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	7 (7.2%)	6 (6.2%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腹部不快感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腹痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上腹部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	齲歯	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	下痢	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に発現した有害事象は、本剤による治療サイクル中に発現した場合、それぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。
Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.7 (page 19 of 34)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体、本剤群別）
（安全性解析対象集団）

		プラセボ群 (N=97)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
胃腸障害	消化不良	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃ポリープ	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃潰瘍	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃食道逆流性疾患	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯肉痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯肉腫脹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼠径ヘルニア	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	悪心	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯周病	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口内炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	5 (5.2%)	5 (5.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位内出血	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位出血	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位そう痒感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位熱感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	倦怠感	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	末梢性浮腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	穿刺部位疼痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	発熱	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腫脹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に発現した有害事象は、本剤による治療サイクル中に発現した場合、それぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。
Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.7 (page 20 of 34)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体、本剤群別）
（安全性解析対象集団）

		プラセボ群 (N=97)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
一般・全身障害および投与部位の状態	口渇	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
免疫系障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	季節性アレルギー	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	7 (7.2%)	6 (6.2%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	膿疱性ざ瘡	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	気管支炎	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	蜂巣炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	膀胱炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	憩室炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	毛包炎	2 (2.1%)	2 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃腸炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	細菌性胃腸炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ウイルス性胃腸炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ヘリコバクター感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	帯状疱疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	麦粒腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	インフルエンザ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻咽頭炎	5 (5.2%)	5 (5.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔ヘルペス	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	中耳炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯周炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	咽頭炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	点状角質融解症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯髄炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に発現した有害事象は、本剤による治療サイクル中に発現した場合、それぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。
Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.7 (page 21 of 34)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体、本剤群別）
（安全性解析対象集団）

		プラセボ群 (N=97)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
感染症および寄生虫症	副鼻腔炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮下組織膿瘍	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足部白癬	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	全体	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	動物咬傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	動物による引っかき傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足関節部骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	節足動物刺傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	挫傷	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	擦過傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	顔面骨骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	転倒	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	熱中症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	靭帯捻挫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	四肢損傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	処置による疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	交通事故	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯牙破折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	創傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
臨床検査	全体	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に発現した有害事象は、本剤による治療サイクル中に発現した場合、それぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。
Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.7 (page 22 of 34)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体、本剤群別）
（安全性解析対象集団）

		プラセボ群 (N=97)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
臨床検査	血圧上昇	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	体重減少	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	脂質異常症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	全体	4 (4.1%)	4 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	関節痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	関節炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	背部痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	椎間板突出	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋力低下	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋骨格痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋骨格硬直	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋肉痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頚部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	変形性関節症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足底筋膜炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	変形性脊椎症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腱鞘炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に発現した有害事象は、本剤による治療サイクル中に発現した場合、それぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.7 (page 23 of 34)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体、本剤群別）
（安全性解析対象集団）

		プラセボ群 (N=97)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
良性、悪性および詳細不明の全体		1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
新生物（嚢胞およびポリープを含む）	良性新生物	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ヒト乳頭腫ウイルス性子宮頚管炎 [x]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚乳頭腫	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	4 (4.1%)	4 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	脳梗塞	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	浮動性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	異常感覚	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭痛	3 (3.1%)	3 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感覚鈍麻	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	片頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	坐骨神経痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感覚障害	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	傾眠	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	失神	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
精神障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	不快気分	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	身体表現性消化管系障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
生殖系および乳房障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	閉経期症状 [x]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に発現した有害事象は、本剤による治療サイクル中に発現した場合、それぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.7 (page 24 of 34)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体、本剤群別）
（安全性解析対象集団）

		プラセボ群 (N=97)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	4 (4.1%)	3 (3.1%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	喘息	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	気管支拡張症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻閉	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻閉塞	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔咽頭痛	3 (3.1%)	3 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	咽頭の炎症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	自然気胸	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アレルギー性鼻炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻漏	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	扁桃の炎症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上気道の炎症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	6 (6.2%)	6 (6.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ざ瘡	2 (2.1%)	2 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮脂欠乏症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眉毛下垂	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	慢性特発性蕁麻疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	寒冷蕁麻疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚嚢腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アトピー性皮膚炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	接触性皮膚炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚乾燥	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に発現した有害事象は、本剤による治療サイクル中に発現した場合、それぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.7 (page 25 of 34)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体、本剤群別）
（安全性解析対象集団）

		プラセボ群 (N=97)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
皮膚および皮下組織障害	湿疹	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮脂欠乏性湿疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	紅斑	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮下出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	多汗症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	肥厚性瘢痕	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	特発性蕁麻疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	紫斑	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚びらん	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚色素減少	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚のつっぱり感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	顔面腫脹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	蕁麻疹	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	乾皮症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血管障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	高血圧	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	起立性低血圧	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	四肢静脈血栓症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

		すべての本剤群 (N=294)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	156 (53.1%)	130 (44.2%)	26 (8.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に発現した有害事象は、本剤による治療サイクル中に発現した場合、それぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。
Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.7 (page 26 of 34)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体、本剤群別）
（安全性解析対象集団）

		すべての本剤群 (N=294)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
血液およびリンパ系障害	全体	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鉄欠乏性貧血	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
心臓障害	全体	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	狭心症	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
耳および迷路障害	全体	5 (1.7%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感音性難聴	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	耳鳴	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	回転性めまい	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭位性回転性めまい	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	22 (7.5%)	22 (7.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼の異常感	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼精疲労	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼痙攣	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	結膜出血	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アレルギー性結膜炎	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼乾燥	4 (1.4%)	4 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼湿疹	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼浮腫	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼下垂	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼知覚障害	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	遠視	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に発現した有害事象は、本剤による治療サイクル中に発現した場合、それぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。
Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.7 (page 27 of 34)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体、本剤群別）
（安全性解析対象集団）

		すべての本剤群 (N=294)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
眼障害	光視症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	霧視	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	視力低下	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	硝子体剥離	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	硝子体浮遊物	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	20 (6.8%)	18 (6.1%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腹部不快感	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腹痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上腹部痛	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	齲歯	4 (1.4%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	下痢	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	消化不良	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃ポリープ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃潰瘍	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃炎	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃食道逆流性疾患	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯肉痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯肉腫脹	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼠径ヘルニア	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	悪心	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯周病	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口内炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に発現した有害事象は、本剤による治療サイクル中に発現した場合、それぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。
Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.7 (page 28 of 34)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体、本剤群別）
（安全性解析対象集団）

		すべての本剤群 (N=294)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	27 (9.2%)	26 (8.8%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位内出血	9 (3.1%)	8 (2.7%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位出血	13 (4.4%)	13 (4.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位疼痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位そう痒感	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位熱感	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	倦怠感	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	末梢性浮腫	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	穿刺部位疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	発熱	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腫脹	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口渇	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
免疫系障害	全体	4 (1.4%)	4 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	季節性アレルギー	4 (1.4%)	4 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	87 (29.6%)	75 (25.5%)	12 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	膿疱性ざ瘡	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	気管支炎	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	蜂巣炎	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	膀胱炎	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	憩室炎	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	毛包炎	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃腸炎	5 (1.7%)	4 (1.4%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	細菌性胃腸炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に発現した有害事象は、本剤による治療サイクル中に発現した場合、それぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。
Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.7 (page 29 of 34)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体、本剤群別）
（安全性解析対象集団）

		すべての本剤群 (N=294)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
感染症および寄生虫症	ウイルス性胃腸炎	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ヘリコバクター感染	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	帯状疱疹	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	麦粒腫	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	インフルエンザ	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻咽頭炎	62 (21.1%)	57 (19.4%)	5 (1.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔ヘルペス	6 (2.0%)	6 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	中耳炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯周炎	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	咽頭炎	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	点状角質融解症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯髄炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	副鼻腔炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮下組織膿瘍	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足部白癬	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	全体	30 (10.2%)	26 (8.8%)	4 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	動物咬傷	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	動物による引っかき傷	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足関節部骨折	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	節足動物刺傷	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	挫傷	7 (2.4%)	7 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	擦過傷	6 (2.0%)	6 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	顔面骨骨折	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に発現した有害事象は、本剤による治療サイクル中に発現した場合、それぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。
Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.7 (page 30 of 34)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体、本剤群別）
（安全性解析対象集団）

		すべての本剤群 (N=294)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
傷害、中毒および処置合併症	転倒	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
	足骨折	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	熱中症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	靭帯捻挫	7 (2.4%)	6 (2.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	四肢損傷	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	処置による疼痛	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	交通事故	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (1.0%)
	歯牙破折	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	創傷	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
臨床検査	全体	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	血圧上昇	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	体重減少	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	全体	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	脂質異常症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	全体	16 (5.4%)	12 (4.1%)	4 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	関節痛	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	関節炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	背部痛	5 (1.7%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	椎間板突出	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に発現した有害事象は、本剤による治療サイクル中に発現した場合、それぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.7 (page 31 of 34)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体、本剤群別）
（安全性解析対象集団）

		すべての本剤群 (N=294)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
筋骨格系および結合組織障害	筋力低下	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋骨格痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋骨格硬直	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋肉痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頚部痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	変形性関節症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足底筋膜炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	変形性脊椎症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腱鞘炎	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	全体	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	良性新生物	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ヒト乳頭腫ウイルス性子宮頚管炎 [x]	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚乳頭腫	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	18 (6.1%)	15 (5.1%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	脳梗塞	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	浮動性めまい	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	異常感覚	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭痛	7 (2.4%)	7 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感覚鈍麻	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	片頭痛	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	坐骨神経痛	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感覚障害	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に発現した有害事象は、本剤による治療サイクル中に発現した場合、それぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.7 (page 32 of 34)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体、本剤群別）
（安全性解析対象集団）

		すべての本剤群 (N=294)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
神経系障害	傾眠	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	失神	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
精神障害	全体	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	不快気分	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	身体表現性消化管系障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
生殖系および乳房障害	全体	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	閉経期症状 [x]	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	12 (4.1%)	12 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	喘息	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	気管支拡張症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻閉	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻閉塞	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔咽頭痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	咽頭の炎症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	自然気胸	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アレルギー性鼻炎	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻漏	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	扁桃の炎症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上気道の炎症	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	33 (11.2%)	32 (10.9%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ざ瘡	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に発現した有害事象は、本剤による治療サイクル中に発現した場合、それぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.7 (page 33 of 34)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体、本剤群別）
（安全性解析対象集団）

		すべての本剤群 (N=294)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
皮膚および皮下組織障害	皮脂欠乏症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眉毛下垂	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	慢性特発性蕁麻疹	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	寒冷蕁麻疹	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚嚢腫	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アトピー性皮膚炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	接触性皮膚炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚乾燥	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	湿疹	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮脂欠乏性湿疹	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	紅斑	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮下出血	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	多汗症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	肥厚性瘢痕	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	特発性蕁麻疹	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	紫斑	8 (2.7%)	8 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚びらん	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚色素減少	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚のつっぱり感	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	顔面腫脹	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	蕁麻疹	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	乾皮症	4 (1.4%)	4 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血管障害	全体	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	高血圧	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に発現した有害事象は、本剤による治療サイクル中に発現した場合、それぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。
Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.7 (page 34 of 34)
有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体、本剤群別）
（安全性解析対象集団）

		すべての本剤群 (N=294)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
血管障害	起立性低血圧	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	四肢静脈血栓症	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に発現した有害事象は、本剤による治療サイクル中に発現した場合、それぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-8.1 (page 1 of 5)
治療との因果関係が否定できない有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		本剤 24 単位/本剤 24 単位群 (N=104)				
器官別大分類	有害事象 (基本語)	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	4 (3.8%)	4 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	2 (1.9%)	2 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼の異常感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼浮腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼下垂	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上腹部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部	全体	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
位の状態	注射部位疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位そう痒感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位熱感	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	倦怠感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口渇	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感覚障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
精神障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	不快気分	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眉毛下垂	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚のつっぱり感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注： TEAE=Treatment emergent adverse events (TEAE)。 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:18 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-8.1 (page 2 of 5)
治療との因果関係が否定できない有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		本剤 12 単位/本剤 12 単位群(N=99)				
器官別大分類	有害事象 (基本語)	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	3 (3.0%)	3 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼の異常感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼浮腫	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼下垂	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上腹部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部	全体	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
位の状態	注射部位疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位そう痒感	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位熱感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	倦怠感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口渇	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感覚障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
精神障害	全体	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	不快気分	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眉毛下垂	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚のつっぱり感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注： TEAE=Treatment emergent adverse events (TEAE)。 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:18 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-8.1 (page 3 of 5)
治療との因果関係が否定できない有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		プラセボ/本剤 24 単位群 (N=48)				
器官別大分類	有害事象 (基本語)	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	4 (8.3%)	4 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼の異常感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼浮腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼下垂	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上腹部痛	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部	全体	2 (4.2%)	2 (4.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
位の状態	注射部位疼痛	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位そう痒感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位熱感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	倦怠感	2 (4.2%)	2 (4.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口渇	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	2 (4.2%)	2 (4.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭痛	2 (4.2%)	2 (4.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感覚障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
精神障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	不快気分	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眉毛下垂	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚のつっぱり感	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注： TEAE=Treatment emergent adverse events (TEAE)。 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:18 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-8.1 (page 4 of 5)
治療との因果関係が否定できない有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		プラセボ/本剤 12 単位群 (N=49)				
器官別大分類	有害事象 (基本語)	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	2 (4.1%)	2 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼の異常感	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼浮腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼下垂	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上腹部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
位の状態	注射部位疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位そう痒感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位熱感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	倦怠感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口渇	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	2 (4.1%)	2 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感覚障害	2 (4.1%)	2 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
精神障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	不快気分	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眉毛下垂	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚のつっぱり感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注： TEAE=Treatment emergent adverse events (TEAE)。 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:18 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-8.1 (page 5 of 5)
治療との因果関係が否定できない有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		すべての本剤群 (N=203)				
器官別大分類	有害事象 (基本語)	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	7 (3.4%)	7 (3.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼の異常感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼浮腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼下垂	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上腹部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部	全体	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
位の状態	注射部位疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位そう痒感	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位熱感	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	倦怠感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口渇	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感覚障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
精神障害	全体	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	不快気分	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眉毛下垂	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚のつっぱり感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注： TEAE=Treatment emergent adverse events (TEAE)。 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位／本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:18 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-8.2 (page 1 of 4)
治療との因果関係が否定できない有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 1）
（安全性解析対象集団）

		本剤 24 単位群 (N=151)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	4 (2.6%)	4 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼の異常感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼浮腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上腹部痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位疼痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位そう痒感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位熱感	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	倦怠感	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口渇	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感覚障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眉毛下垂	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚のつっぱり感	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

		本剤 12 単位群 (N=143)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	3 (2.1%)	3 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注： TEAE=Treatment emergent adverse events (TEAE)。 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群は、治療サイクル 1 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-8.2 (page 2 of 4)
治療との因果関係が否定できない有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 1）
（安全性解析対象集団）

		本剤 12 単位群 (N=143)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
眼障害	全体	2 (1.4%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼の異常感	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼浮腫	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上腹部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位そう痒感	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位熱感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	倦怠感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口渇	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感覚障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眉毛下垂	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚のつっぱり感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

		プラセボ群 (N=97)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	3 (3.1%)	3 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注： TEAE=Treatment emergent adverse events (TEAE)。 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群は、治療サイクル 1 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-8.2 (page 3 of 4)
治療との因果関係が否定できない有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 1）
（安全性解析対象集団）

		プラセボ群 (N=97)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
眼障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼の異常感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼浮腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上腹部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位そう痒感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位熱感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	倦怠感	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口渇	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	3 (3.1%)	3 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭痛	2 (2.1%)	2 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感覚障害	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眉毛下垂	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚のつっぱり感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

		すべての本剤群 (N=294)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	7 (2.4%)	7 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注： TEAE=Treatment emergent adverse events (TEAE)。 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群は、治療サイクル 1 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-8.2 (page 4 of 4)
治療との因果関係が否定できない有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 1）
（安全性解析対象集団）

		すべての本剤群 (N=294)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
眼障害	全体	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼の異常感	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼浮腫	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上腹部痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位疼痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位そう痒感	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位熱感	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	倦怠感	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口渇	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感覚障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眉毛下垂	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚のつっぱり感	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注： TEAE=Treatment emergent adverse events (TEAE)。 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群は、治療サイクル 1 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-8.3 (page 1 of 1)
治療との因果関係が否定できない有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 2）
（安全性解析対象集団）

		本剤 24 単位群 (N=138)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		本剤 12 単位群(N=137)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		プラセボ群 (N=91)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		すべての本剤群 (N=275)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注： TEAE=Treatment emergent adverse events (TEAE)。 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群は、治療サイクル 2 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:20 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-8.4 (page 1 of 1)
治療との因果関係が否定できない有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 3）
（安全性解析対象集団）

		本剤 24 単位群 (N=100)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
精神障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	不快気分	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

		本剤 12 単位群(N=121)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
精神障害	全体	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	不快気分	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

		すべての本剤群 (N=221)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
精神障害	全体	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	不快気分	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注： TEAE=Treatment emergent adverse events (TEAE)。 治験治療下で発現した有害事象(TEAE)には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群は、治療サイクル 3 において本剤の投与を受けた場合、それぞれ本剤 24 単位群、本剤 12 単位群に含める。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:20 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-8.5 (page 1 of 1)
治療との因果関係が否定できない有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 4）
（安全性解析対象集団）

		本剤 24 単位群(N=73)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼下垂	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		本剤 12 単位群(N=82)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼下垂	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		すべての本剤群 (N=155)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼下垂	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注： TEAE=Treatment emergent adverse events (TEAE)。 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:20 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-8.6 (page 1 of 1)
治療との因果関係が否定できない有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 5）
（安全性解析対象集団）

<< NO REPORT >>

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0_12.sas / 21JAN2015 14:08 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-8.7 (page 1 of 4)
治療との因果関係が否定できない有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体、本剤群別）
（安全性解析対象集団）

		本剤 24 単位群 (N=151)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	6 (4.0%)	6 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼の異常感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼浮腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼下垂	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上腹部痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位疼痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位そう痒感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位熱感	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	倦怠感	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口渇	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感覚障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
精神障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	不快気分	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	2 (1.3%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眉毛下垂	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚のつっぱり感	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に発現した有害事象は、本剤による治療サイクル中に発現した場合、それぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-8.7 (page 2 of 4)
治療との因果関係が否定できない有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体、本剤群別）
（安全性解析対象集団）

		本剤 12 単位群(N=143)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	4 (2.8%)	4 (2.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	2 (1.4%)	2 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼の異常感	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼浮腫	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼下垂	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上腹部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位そう痒感	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位熱感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	倦怠感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口渇	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感覚障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
精神障害	全体	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	不快気分	1 (0.7%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眉毛下垂	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚のつっぱり感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に発現した有害事象は、本剤による治療サイクル中に発現した場合、それぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-8.7 (page 3 of 4)
治療との因果関係が否定できない有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体、本剤群別）
（安全性解析対象集団）

		プラセボ群 (N=97)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	3 (3.1%)	3 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼の異常感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼浮腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼下垂	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上腹部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位そう痒感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位熱感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	倦怠感	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口渇	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	3 (3.1%)	3 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭痛	2 (2.1%)	2 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感覚障害	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
精神障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	不快気分	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眉毛下垂	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚のつっぱり感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に発現した有害事象は、本剤による治療サイクル中に発現した場合、それぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-8.7 (page 4 of 4)
治療との因果関係が否定できない有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体、本剤群別）
（安全性解析対象集団）

		すべての本剤群 (N=294)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	10 (3.4%)	10 (3.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	4 (1.4%)	4 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼の異常感	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼浮腫	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼下垂	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上腹部痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位疼痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位そう痒感	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位熱感	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	倦怠感	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口渇	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感覚障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
精神障害	全体	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	不快気分	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眉毛下垂	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚のつっぱり感	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
プラセボ／本剤 24 単位群及びプラセボ／本剤 12 単位群に発現した有害事象は、本剤による治療サイクル中に発現した場合、それぞれ本剤 24 単位群及び本剤 12 単位群に含めた。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 24 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/tables/RTF/mbss0.sas / 21JAN2015 14:19 SAS VERSION: 9.3

Listing 16.2.7-5 (page 1 of 3)
各投与群の毒素拡散の可能性がある有害事象

（安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種/体重/身長 [a]	有害事象番号/重篤な有害事象	器官別大分類	基本語/医師記載用語	発現時/最大重症度/治験薬との因果関係	発現日/中止日	発現日/期間 [b]	Onset Inj Day/発現治療サイクル [c]	中止に至った事象/転帰 [d]	治療の必要性/治験薬に関する措置 [e]
本剤 24 単位/	[redacted]	5[redacted]/M/A/62/166	4	眼障害	眼瞼下垂	Mild/Mild	15APR[redacted]	371	7	No	None
本剤 24 単位群			No		EYELID PTOSIS(RIGHT EYE)	Yes	-------	--	5	1	1
(N = 104)			5	眼障害	眼瞼下垂	Mild/Mild	12JAN[redacted]	278	5	No	None
			No		EYELID PTOSIS(RIGHT EYE)	Yes	11FEB[redacted]	31	4	2	1

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[a] 実年齢を示す。性別：M=男性、F=女性 人種：C=白人、B=黒人、A=アジア系、H=ヒスパニック系、O=その他　Wt： 体重（kg）Ht： 身長（cm）
[b] 発現日=治験薬の初回投与からの日数　期間=有害事象が継続した日数
[c] Onset Injection Day=有害事象発現の直近の投与からの日数
発現治療サイクル=有害事象が発現した治療サイクル
[d] 転帰： 1=継続中、2=後遺症なく回復、 3=後遺症を残して回復、4=死亡
[e] 治験薬に関する措置：1=なし、2=レジメン変更、 3=治験薬の中止
[x] 女性のみに認められる有害事象
[y] 男性のみに認められる有害事象

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/listings/RTF/aels_spr.sas / 20JAN2015 16:32 SAS VERSION: 9.3

Listing 16.2.7-5 (page 2 of 3)
各投与群の毒素拡散の可能性がある有害事象

（安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種/体重/身長 [a]	有害事象番号/重篤な有害事象	器官別大分類	基本語/医師記載用語	発現時/最大重症度/治験薬との因果関係	発現日/中止日	発現日/期間 [b]	Onset Inj Day/発現治療サイクル [c]	中止に至った事象/転帰 [d]	治療の必要性/治験薬に関する措置 [e]
本剤 12 単位/	[redacted]	5[redacted]/F/A/73/155	3	眼障害	霧視	Mild/Mild	15NOV[redacted]	190	15	No	None
本剤 12 単位群			No		HAZY VISION(LEFT)	No	16NOV[redacted]	2	3	2	1
(N = 99)	[redacted]	4[redacted]/F/A/38/145	6	筋骨格系および結合組織障害	筋力低下	Mild/Mild	30JAN[redacted]	291	118	No	None
			No		FEELING OF WEAKNESS (UPPER LIMB)	No	31 MAR[redacted]	61	3	2	2

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[a] 実年齢を示す。性別：M=男性、F=女性 人種：C=白人、B=黒人、A=アジア系、H=ヒスパニック系、O=その他　Wt： 体重（kg）Ht： 身長（cm）
[b] 発現日=治験薬の初回投与からの日数　期間=有害事象が継続した日数
[c] Onset Injection Day=有害事象発現の直近の投与からの日数
発現治療サイクル=有害事象が発現した治療サイクル
[d] 転帰： 1=継続中、2=後遺症なく回復、 3=後遺症を残して回復、4=死亡
[e] 治験薬に関する措置：1=なし、2=レジメン変更、 3=治験薬の中止
[x] 女性のみに認められる有害事象
[y] 男性のみに認められる有害事象

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/listings/RTF/aels_spr.sas / 20JAN2015 16:32 SAS VERSION: 9.3

Listing 16.2.7-5 (page 3 of 3)
各投与群の毒素拡散の可能性がある有害事象

（安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種/体重/身長 [a]	有害事象番号/重篤な有害事象	器官別大分類	基本語/医師記載用語	発現時/最大重症度/治験薬との因果関係	発現日/中止日	発現日/期間 [b]	Onset Inj Day/発現治療サイクル [c]	中止に至った事象/転帰 [d]	治療の必要性/治験薬に関する措置 [e]
プラセボ/本剤 24 単位群 (N = 48)	[redacted]	4[redacted]/F/A/51/164	1	眼障害	霧視	Mild/Mild	01 MAR[redacted]	1	1	No	None
			No		HAZY VISION	No	01 MAR[redacted]	1	1	2	1

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[a] 実年齢を示す。性別：M=男性、F=女性 人種：C=白人、B=黒人、A=アジア系、H=ヒスパニック系、O=その他　Wt： 体重（kg）Ht： 身長（cm）
[b] 発現日=治験薬の初回投与からの日数　期間=有害事象が継続した日数
[c] Onset Injection Day=有害事象発現の直近の投与からの日数
発現治療サイクル=有害事象が発現した治療サイクル
[d] 転帰： 1=継続中、2=後遺症なく回復、 3=後遺症を残して回復、4=死亡
[e] 治験薬に関する措置：1=なし、2=レジメン変更、 3=治験薬の中止
[x] 女性のみに認められる有害事象
[y] 男性のみに認められる有害事象

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/listings/RTF/aels_spr.sas / 20JAN2015 16:32 SAS VERSION: 9.3

Listing 16.2.7-7 (page 1 of 2)
各投与群の神経学的事象

（安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種/体重/身長 [a]	神経学的事象番号	器官別大分類	有害事象（基本語）	発現日/中止日	発現時重症度/最大重症度	発現日/期間 [b]	最終投与日/診断日	Onset Inj Day\発現治療サイクル	中止に至った事象/転帰 [d] [e]	治療の必要性
本剤 24 単位/	[redacted]	6[redacted]/F/A/50/15	1	眼障害	遠視	13JUN[redacted]	軽度	4		4	No	
本剤 24 単位群					遠視の進行	23JUN[redacted]	軽度	11	17JUN13	1	2	
(N = 104)	[redacted]	5[redacted]/F/A/37/15	1	皮膚および皮下組織障害	眉毛下垂	03 MAY[redacted]	軽度	12		12	No	
					眉毛下垂（左）	23AUG[redacted]	軽度	113	07 MAY13	1	2	
	[redacted]	5[redacted]/M/A/62/16	1	眼障害	眼瞼下垂	15APR[redacted]	軽度	371		7	No	
					眼瞼下垂（右眼）		軽度		21APR14	5	1	
			2	眼障害	眼瞼下垂	12JAN[redacted]	軽度	278		5	No	
					眼瞼下垂（右眼）	11FEB[redacted]	軽度	31	30APR14	4	2	

注：「--」 はデータの欠損を示す。
[a] 実年齢を示す。性別：M=男性、F=女性 人種：C=白人、B=黒人、A=アジア系、H=ヒスパニック系、O=その他 Wt： 体重（kg）Ht： 身長（cm）
[b] 発現日=治験薬の初回投与からの日数　期間=有害事象が継続した日数。初回投与日、発現日又は中止日が不明又は不完全である場合、日数はカウントしなかった。
[d] Onset Injection Day=有害事象発現の直近の投与からの日数
発現治療サイクル=有害事象が発現した治療サイクル
[e] 転帰： 1=継続中、2=後遺症なく回復、 3=後遺症を残して回復

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/listings/RTF/nels_all.sas / 20JAN2015 16:32 SAS VERSION: 9.3

Listing 16.2.7-7 (page 2 of 2)
各投与群の神経学的事象

（安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種/体重/身長 [a]	神経学的事象番号	器官別大分類	有害事象（基本語）	発現日/中止日	発現時重症度/最大重症度	発現日/期間 [b]	最終投与日/診断日	Onset Inj Day\ 発現治療サイクル	中止に至った事象/転帰 [d] [e]	治療の必要性
プラセボ/ 本剤 12 単位群 (N = 49)	[redacted]	4[redacted]M/A/74/17	1	眼障害	視力低下	03FEB[redacted]	軽度	298		4	No	
					両側性視力低下	04FEB[redacted]	軽度	2	07FEB14	4	2	

注：「--」 はデータの欠損を示す。
[a] 実年齢を示す。性別：M=男性、F=女性 人種：C=白人、B=黒人、A=アジア系、H=ヒスパニック系、O=その他 Wt： 体重（kg）Ht： 身長（cm）
[b] 発現日=治験薬の初回投与からの日数　期間=有害事象が継続した日数。初回投与日、発現日又は中止日が不明又は不完全である場合、日数はカウントしなかった。
[d] Onset Injection Day=有害事象発現の直近の投与からの日数
発現治療サイクル=有害事象が発現した治療サイクル
[e] 転帰： 1=継続中、2=後遺症なく回復、 3=後遺症を残して回復

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/listings/RTF/nels_all.sas / 20JAN2015 16:32 SAS VERSION: 9.3

Listing 14.3.2-2 (page 1 of 3)
各投与群の重篤な有害事象が発現した被験者及び死亡した被験者の全ての有害事象

（安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種/体重/身長 [a]	有害事象（基本語）	TEAE [b]	発現サイクル	発現日 [c]	期間 [d]	因果関係	最大重症度	重篤な有害事象	措置 [f]	転帰 [g]
本剤 24 単位 / 本剤 24 単位群 (N = 104)	[redacted]	6[redacted]F/A/51/152	鼻咽頭炎	Yes	3	181	14	No	軽度	No	1	2
			帯状疱疹	Yes	3	231	44	No	中等度	Yes	1	2
	[redacted]	4[redacted]/M/A/65/174	憩室炎	Yes	3	236	32	No	中等度	Yes	1	2
		6[redacted]F/A/51/149	注射部位出血	Yes	2	96	18	No	軽度	No	1	2
			挫傷	Yes	1	91	162	No	軽度	No	1	2
			靭帯捻挫	Yes	2	180	102	No	軽度	No	1	2
			擦過傷	Yes	2	181	20	No	軽度	No	1	2
			脳梗塞	Yes	3	217	62	No	中等度	Yes	1	3
			筋骨格硬直	Yes	3	221	6	No	軽度	No	1	2
			耳鳴	Yes	3	228	49	No	軽度	No	1	2
			湿疹	Yes	3	221	11	No	軽度	No	1	2
			浮動性めまい	Yes	4	351		No	軽度	No	1	1
			鼻咽頭炎	Yes	5	375	8	No	軽度	No	1	2
			皮脂欠乏症	Yes	4	337		No	軽度	No	1	1
			眼乾燥	Yes	4	346		No	軽度	No	1	1
			アレルギー性結膜炎	Yes	5	380		No	軽度	No	1	1

注：重篤な有害事象を報告した被験者又は死亡例について、全ての有害事象を示す。
[a] 実年齢を示す。性別：M=男性、F=女性 人種：C=白人、B=黒人、A=アジア系、H=ヒスパニック系、O=その他
[b] TEAE=治験治療下で発現した有害事象
[c] 発現日は、治験薬の初回日を含めた投与からの日数
[d] 期間=有害事象が継続した日数
[e] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[f] 治験薬に関する措置：1=なし、2=レジメン変更、 3=治験薬の中止
[g] 転帰： 1=継続中、2=後遺症なく回復、 3=後遺症を残して回復、4=死亡

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/listings/RTF/aesev_allls.sas / 20JAN2015 16:32 SAS VERSION: 9.3

Listing 14.3.2-2 (page 2 of 3)
各投与群の重篤な有害事象が発現した被験者及び死亡した被験者の全ての有害事象

（安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種/体重/身長 [a]	有害事象（基本語）	TEAE [b]	発現サイクル	発現日 [c]	期間 [d]	因果関係	最大重症度	重篤な有害事象	措置 [f]	転帰 [g]
本剤 12 単位 / 本剤 12 単位群 (N = 99)	[redacted]	6[redacted]/M/A/71/171	注射部位出血	Yes	1	4	10	No	軽度	No	1	2
			椎間板突出	Yes	1	72	60	No	軽度	Yes	1	2
			高血圧	Yes	5	356		No	軽度	No	1	1
	[redacted]	4[redacted]/M/A/91/183	点状角質融解症	Yes	3	215		No	軽度	No	1	1
			多汗症	Yes	3	229		No	軽度	No	1	1
			皮下出血	Yes	3	278	123	No	軽度	No	1	2
			蜂巣炎	Yes	3	282	25	No	中等度	Yes	1	2
			頭痛	Yes	4	321	8	No	軽度	No	1	2
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Yes	3	286		No	軽度	No	1	1
			アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Yes	3	286		No	軽度	No	1	1
			Γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Yes	3	286		No	軽度	No	1	1

注：重篤な有害事象を報告した被験者又は死亡例について、全ての有害事象を示す。
[a] 実年齢を示す。性別：M=男性、F=女性 人種：C=白人、B=黒人、A=アジア系、H=ヒスパニック系、O=その他
[b] TEAE=治験治療下で発現した有害事象
[c] 発現日は、治験薬の初回日を含めた投与からの日数
[d] 期間=有害事象が継続した日数
[e] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[f] 治験薬に関する措置：1=なし、2=レジメン変更、 3=治験薬の中止
[g] 転帰： 1=継続中、2=後遺症なく回復、 3=後遺症を残して回復、4=死亡

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/listings/RTF/aesev_allls.sas / 20JAN2015 16:32 SAS VERSION: 9.3

Listing 14.3.2-2 (page 3 of 3)
各投与群の重篤な有害事象が発現した被験者及び死亡した被験者の全ての有害事象

（安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種/体重/身長 [a]	有害事象（基本語）	TEAE [b]	発現サイクル	発現日 [c]	期間 [d]	因果関係	最大重症度	重篤な有害事象	措置 [f]	転帰 [g]
プラセボ/ 本剤 12 単位群 (N = 49)	[redacted]	4[redacted]/M/A/65/171	自然気胸	Yes	1	26	76	No	中等度	Yes	1	2
	[redacted]	4[redacted]/F/A/41/153	鼡径ヘルニア	Yes	2	138	67	No	軽度	Yes	1	2

注：重篤な有害事象を報告した被験者又は死亡例について、全ての有害事象を示す。
[a] 実年齢を示す。性別：M=男性、F=女性 人種：C=白人、B=黒人、A=アジア系、H=ヒスパニック系、O=その他
[b] TEAE=治験治療下で発現した有害事象
[c] 発現日は、治験薬の初回日を含めた投与からの日数
[d] 期間=有害事象が継続した日数
[e] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[f] 治験薬に関する措置：1=なし、2=レジメン変更、 3=治験薬の中止
[g] 転帰： 1=継続中、2=後遺症なく回復、 3=後遺症を残して回復、4=死亡

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/listings/RTF/aesev_allls.sas / 20JAN2015 16:32 SAS VERSION: 9.3

Listing 16.2.7-3 (page 1 of 2)
各投与群の投与中止／治験中止に至った有害事象

（安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種/体重/身長 [a]	有害事象番号/重篤な有害事象	器官別大分類	基本語/医師記載用語	発現時/最大重症度/治験薬との因果関係	発現日/消失日	発現日/期間 [b]	Onset Inj Day/発現治療サイクル [c]	中止に至った事象/転帰 [d]	治療の必要性/治験薬に関する措置 [e]
本剤 24 単位/	[redacted]	5[redacted]/F/A/59/160	5	心臓障害	狭心症	Mod/Mod	21JUN[redacted]	117	117	Yes	Proc
本剤 24 単位群 (N = 104)			No		ANGINA ATTACK	No	21JUN[redacted]	1	1	2	3

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[a] 実年齢を示す。性別：M=男性、F=女性 人種：C=白人、B=黒人、A=アジア系、H=ヒスパニック系、O=その他　Wt： 体重（kg）Ht： 身長（cm）
[b] 発現日=治験薬の初回投与からの日数　期間=有害事象が継続した日数
[c] Onset Injection Day=有害事象発現の直近の投与からの日数
発現治療サイクル=有害事象が発現した治療サイクル
[d] 転帰： 1=継続中、2=後遺症なく回復、 3=後遺症を残して回復、4=死亡
[e] 治験薬に関する措置：1=なし、2=レジメン変更、 3=治験薬の中止
[x] 女性のみに認められる有害事象
[y] 男性のみに認められる有害事象

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/listings/RTF/aels_dis.sas / 20JAN2015 16:32 SAS VERSION: 9.3

Listing 16.2.7-3 (page 2 of 2)
各投与群の投与中止／治験中止に至った有害事象

（安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種/体重/身長 [a]	有害事象番号/重篤な有害事象	器官別大分類	基本語/医師記載用語	発現時/最大重症度/治験薬との因果関係	発現日/消失日	発現日/期間 [b]	Onset Inj Day/発現治療サイクル [c]	中止に至った事象/転帰 [d]	治療の必要性/治験薬に関する措置 [e]
プラセボ/本剤 24 単位群 (N = 48)	[redacted]	5[redacted]/F/A/45/155	2 No	筋骨格系および結合組織障害	背部痛 腰痛症	Mod/Mod No	23DEC[redacted] -------	291 --	88 3	Yes 1	None 3

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[a] 実年齢を示す。性別：M=男性、F=女性 人種：C=白人、B=黒人、A=アジア系、H=ヒスパニック系、O=その他　Wt： 体重（kg）Ht： 身長（cm）
[b] 発現日=治験薬の初回投与からの日数　期間=有害事象が継続した日数
[c] Onset Injection Day=有害事象発現の直近の投与からの日数
発現治療サイクル=有害事象が発現した治療サイクル
[d] 転帰： 1=継続中、2=後遺症なく回復、 3=後遺症を残して回復、4=死亡
[e] 治験薬に関する措置：1=なし、2=レジメン変更、 3=治験薬の中止
[x] 女性のみに認められる有害事象
[y] 男性のみに認められる有害事象

Source: /statprod/BtxInjFac/191622114/final/listings/RTF/aels_dis.sas / 20JAN2015 16:32 SAS VERSION: 9.3

2.7.6.2　191622-122 試験（評価資料）のまとめ

2.1　試験方法の概要

治験の番号及び標題：

191622-122：日本での顔面上部の表情皺を対象とした BOTOX による治療

開発のフェーズ：第 3 相

目的：

中等度から高度の顔面上部の表情皺を有する日本人被験者を対象として、AGN-191622（販売名：ボトックスビスタ®注用 50 単位、以下、「本剤」という）を投与した時の安全性及び有効性を評価する（本治験実施計画書では「目尻の表情皺、いわゆるカラスの足跡［CFL］」と「眉間の表情皺［GL］」を合わせて「顔面上部の表情皺」と称する）。

方法：

デザイン：中等度から高度の顔面上部の表情皺を有する被験者を対象とする 13 箇月間、2 期間（第 1 期 = 6 箇月、第 2 期 = 7 箇月）の多施設共同、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験。本治験では、CFL 及び GL 領域に本剤を最大 5 回の治療サイクルで投与した際の安全性及び有効性を検討した。

被験者は第 1 期の 1 日目に以下の 2 つの投与群のいずれかに無作為に割り付けられた。

第 1 群：本剤 44 単位（CFL 24 単位 + GL 20 単位）

第 2 群：本剤 32 単位（CFL 12 単位 + GL 20 単位）

1 回の治療では、CFL 領域の左右各 3 部位及び GL 領域の 5 部位、合計 11 部位に投与した。各被験者は、1 日目の無作為化終了後に治験薬が投与され、各投与後 1 週目及び 2 週目にフォローアップ来院を実施、その後毎月（30 日目、60 日目、90 日目、120 日目、150 日目、180 日目、210 日目、240 日目、270 日目、300 日目、330 日目及び 360 日目）来院し、390 日目に治験終了来院を実施することとし、来院回数は最大 24 回とした（実際の来院回数は各被験者が受けた治療回数によって異なった）。

以下の再治療基準を満たした被験者は、最大 4 回の追加投与、合計 5 回の治療サイクルを受けることができた：

- 治験責任（分担）医師がアジア人用写真数値化ガイド付き顔面皺尺度（FWS-A）を用いて評価した最大緊張時（最大限に微笑んだ状態）での CFL の程度が中等度以上（両側）かつ最大緊張時（最大限に眉をひそめた状態）での GL の程度が中等度以上である
- 妊娠可能な女性の場合、尿妊娠検査が陰性である
- 最終投与から 3 箇月以上経過している（84 日未満は不可）
- 360 日目の来院以降の投与は不可

無作為化：被験者は本剤 44 単位（CFL 24 単位 + GL 20 単位）又は本剤 32 単位（CFL 12 単位 + GL 20 単位）による治療のいずれかに 1:1 の比率で無作為に割り付けられた。無作

為化は、治験責任（分担）医師が FWS-A を用いて評価したベースライン時の最大緊張時での CFL の程度（中等度又は高度）によって層別化して行った。

対象疾患及び選択基準:

対象疾患：

治験責任（分担）医師が FWS-A を用いて評価した最大表情時（CFL は最大限に微笑んだ状態、GL は最大限に眉をひそめた状態）での顔面上部の表情皺（CFL 及び GL）の程度が中等度から高度である成人被験者

選択基準：

被験者は以下の基準を満たすこととした：

- 20 歳以上 65 歳未満の男女
- 治験責任（分担）医師が FWS-A を用いて評価した最大緊張時での CFL の程度が中等度から高度で左右同等（左右とも同程度）、最大緊張時での GL の程度が中等度から高度の者
- 治験開始前に治験審査委員会（IRB）が承認した同意書に署名と日付の記載が得られた者
- 妊娠可能な女性（避妊手術［両側卵管結紮又は子宮内避妊具］を受けている被験者を含む）の場合、1 日目の治験薬投与前に実施する尿妊娠検査が陰性である者。最終月経から 12 箇月以上経過した閉経女性及び子宮のない女性は、妊娠可能とみなさない。
- 治験に関する指示に従うことができ、規定どおり全ての来院を実施できると考えられる者

除外基準：

以下の基準に該当する被験者は、本治験から除外することとした：

- 現在又は過去に何らかの状態で毒素型を問わずボツリヌス毒素の投与を受けたことがある者
- 毒素型を問わずボツリヌス毒素に対する免疫又は過敏症を有することが明らかな者
- 治験期間中に何らかの理由により毒素型を問わず治験薬以外のボツリヌス毒素の投与を受ける必要があると予測される者
- 重症筋無力症、ランバート・イートン症候群、筋萎縮性側索硬化症又は神経筋機能を阻害するおそれのあるあらゆる医学的症状を含む、本剤の投与により被験者のリスクを増大させる可能性がある何らかの医学的症状を有する者
- 本治験登録前の特定の期間に以下の手技又は治療を受けた者：
  - 3 箇月：美容目的の非剥離性レーザーリサーフェシング又は光治療（インテンスパルスライト［IPL］又はブロードバンド光線療法による肌の若返り）、マイクロダーマブレーション、浅層ケミカルピーリング、局所レチノイド療法又は局所ホルモン治療
  - 12 箇月：何らかの剥離性レーザー治療、フラクショナルレーザー治療、高周波によるレーザー治療、医療目的の顔面の光線療法（例：乾癬、湿疹の治療）、眼瞼形成術（二重眼瞼形成術、下眼瞼手術）、眉上げ、眉上げに関連する手術、CFL 及び GL 評価を妨げる治療部位又は治療部位周辺の眼窩周囲のアートメイク（例：アイライナー、アイブロー）若しくは経口レチノイド療法
  - 5 年：何らかの中間層から深層の顔面のピーリング
- 以下の手技又は治療を受けた者：

- 眼窩周囲の手術、フェイスリフト手術
- 永久的な軟部組織充填材による顔面中央部又は眼窩周囲の治療、合成インプラント（例：Gore Tex®）及び／又は自家脂肪移植

- 以下の状態を有する者：
  - ボツリヌス毒素の投与では改善が見込めない、及び／又は CFL 評価を妨げると考えられる眼瞼のたるみ又は皮膚の弛緩
  - 治験責任（分担）医師が物理的に広げてもほとんど軽減しないと判断した顔面の表情皺
  - 著しい顔面の非対称
  - 皮膚弛緩症
  - 真皮深部瘢痕化
  - 皮脂が過剰に肥厚した皮膚
  - 眉毛下垂又は眼瞼下垂
  - 注射部位の感染症又は皮膚疾患
  - 顔面神経麻痺又はその既往歴
- 治験期間中、同じスキンケア法を継続することができない者又はその意思のない者
- 神経学的評価（集中的症状質問票及び集中的神経学的診察）で臨床的に問題のある異常所見が認められる者
- 妊婦、授乳婦、治験期間中に妊娠を予定している女性、若しくは妊娠可能な女性で治験参加中に信頼性のある避妊法（5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Appendix 16.1.1 に記載）を使用しない者又は信頼性のある避妊法を継続する意思のない者
- コントロール不能な全身疾患
- 治験責任（分担）医師が直近にアルコール乱用又は薬物乱用があったと判断した者
- 治験期間中に手術又は入院の必要があると予測される者
- 長期間治験実施施設の近隣から離れる予定があり、治験実施計画書で規定されたすべての来院日に来院できない者
- 治験実施施設の職員又はその親戚
- 他の医薬品又は医療機器の治験に現在参加している者若しくは本治験参加前の 30 日間に参加していた者
- 治験責任（分担）医師が被験者に重大なリスクが生じる可能性がある、治験結果の解釈が困難になる可能性がある、又は被験者の治験参加に重大な障害となる可能性があると判断した状態を有する又は状況にある者

投与量及び投与方法、バッチ番号：

本剤（製剤番号 9060X、ロット番号 C3126 C3）を使用した。治験薬は筋肉内注射にて、眼輪筋外側の 6 部位（片側 3 部位）及び GL 領域の 5 部位（鼻根筋 1 部位及び左右皺眉筋各 2 部位）の計 11 部位に投与した。

CFL 領域への投与には、本治験とは関係のない調剤者（IDR）が、本剤 100 単位を含有するバイアルに保存剤を含まない 0.9%滅菌生理食塩水 2.5 mL（本剤 24 単位）又は 5.0 mL（本剤 12 単位）を添加して溶解し、40 単位/mL（24 単位投与）又は 20 単位/mL（12 単位投与）の希釈液を調製した。投与容量は 1 部位あたり 0.1 mL、1 回の治療あたり計 0.6 mL とした。1 部位あたりの本剤の用量は 4 単位又は 2 単位とした。

GL 領域へは、IDR が、本剤 100 単位を含有するバイアルに保存剤を含まない 0.9%滅菌生理食塩水 2.5 mL を添加して溶解し、40 単位/mL（20 単位投与）の希釈液を調製した。投

与容量は 1 部位あたり 0.1 mL、1 回の治療あたり計 0.5 mL とした。1 部位あたりの本剤の用量は 4 単位とした。

CFL 領域に投与された用量は治験責任（分担）医師には連絡しなかったが、GL 領域に投与された用量は治験責任（分担）医師に連絡した。

治療期間：

各被験者とも 1 日目の来院（無作為化／治験薬投与）から治験終了来院（390 日目）までの約 13 箇月間。被験者には 1 日目に治験薬を単回投与した。再治療基準を満たす被験者には、最大 4 回の追加投与、合計最大 5 回の治療サイクルを可能とした。被験者によって再治療基準を満たす時期が異なるため、治療サイクルの期間は以下の幅があった：

- 治療サイクル 1：最大 390 日間（第 1 期 1 日目投与）
- 治療サイクル 2：最大 300 日間（第 1 期 2 回目投与又は第 2 期初回投与）
- 治療サイクル 3：最大 210 日間（第 2 期初回投与又は 2 回目投与）
- 治療サイクル 4：最大 120 日間（第 2 期 2 回目投与又は 3 回目投与）
- 治療サイクル 5：最大 30 日間（第 2 期 3 回目投与）

併用療法：

治験責任（分担）医師の判断により、被験者のために必要と考えられる治療の実施は可能とした。治験期間を通して、被験者の日常的な肌の手入れ（保湿剤、スキンクリーム、日焼け止め）又は皮膚科学的治療（色素沈着防止剤、ホルモン補充療法、医療用医薬品又は市販薬、α-ヒドロキシ酸含有製品の使用）の内容は一定とした。妊娠可能な女性被験者は、治験期間中、治験責任（分担）医師と相談して決めた信頼性のある避妊法を使用することとした。他の医薬品又は医療機器の治験への登録は禁止した。治験期間中、顔面への他の美容処置は禁止とし、また、新たな治療の開始も禁止した。禁止した治療及び処置は、経口レチノイド、顔面に使用する局所ホルモンクリーム、局所レチノイドの新たな開始又は用法・用量の変更、マイクロダーマブレーション、レーザー治療又はレーザーリサーフェシング、医療目的の顔面の光線療法（例：乾癬、湿疹の治療）、フェイスリフト手術（顔面中央部又は全体）、眼瞼形成術、合成インプラント（例：Gore Tex®）、自家脂肪移植、皮膚充填剤、中間層から深層の顔面のケミカルピーリング、眼窩周囲のアートメイク（例：アイライナー、アイブロー）などであった（但し、この限りではない）。適応の如何によらず、毒素型を問わず治験薬以外のボツリヌス毒素の併用を禁止した。アミノグリコシド系薬剤又は神経伝達を阻害する可能性があるその他の薬剤（例：クラーレ様薬物）の併用は、薬理学的に本剤の作用を増強する可能性があるため慎重投与とした。

評価基準：

<u>有効性評価項目</u>：

- FWS-A の 4 段階の尺度（0 = なし、1 = 軽度、2 = 中等度、3 = 高度）を用いた治験責任（分担）医師による最大緊張時での CFL の程度評価
- FWS-A を用いた治験責任（分担）医師による平静時の CFL の程度評価
- FWS-A を用いた治験責任（分担）医師による最大緊張時での GL の程度評価
- FWS-A を用いた治験責任（分担）医師による平静時の GL の程度評価

被験者の報告によるアウトカム（PRO）評価：

- 「目尻の表情皺の変化に関する 7 段階の総合的評価（SGA-CFL）」及び「眉間の表情皺の変化に関する被験者の全般的評価（SGA-GL）」に基づく、CFL 及び GL の外見の変化に関する被験者の評価
- 年齢の自己認識（SPA）に基づく、被験者による年齢に関連する顔の外見に関する評価
- 「11 項目の顔の皺による影響（FLO-11）についての質問票」に基づく、被験者による CFL に関連する顔の外見に関する評価
- 「外見の満足度に関する被験者の評価」に基づく、被験者による外見の満足度に関する評価
- 「顔の皺に関する満足度についての質問票（FLSQ）総合的満足度」に基づく、被験者による治療の満足度に関する評価
- 被験者の知覚による効果発現時期

安全性：

- 有害事象
- バイタルサイン（脈拍数、呼吸数及び血圧）
- 身体所見
- 妊娠可能な女性被験者は尿妊娠検査
- 神経学的評価（集中的症状質問票及び集中的神経学的診察）

免疫原性：

- 抗体分析のための血液検体の採取

統計手法：

解析対象集団：

解析には、intent-to-treat（ITT）解析対象集団及び安全性解析対象集団の 2 つの集団を用いた。全ての有効性解析は、登録された全ての被験者から成る ITT 解析対象集団を対象に割り付けどおりに実施した。安全性解析は、少なくとも 1 回治験薬が投与された全ての被験者から成る安全性解析対象集団を対象に実施した。

被験者の内訳：

被験者の内訳は、ITT 解析対象集団及び安全性解析対象集団に登録された症例数の投与群別及び全体の要約で構成された。さらに、各治療サイクルの各投与群で治験を継続した被験者数も集計した。

人口統計学的及び他のベースラインの特性：

ITT 解析対象集団及び安全性解析対象集団のスクリーニング来院時に収集した人口統計学的特性及び他のベースラインの特性（年齢、性別、人種、体重、身長及びボディーマス指数［BMI］）を本剤投与群別にまとめた。年齢、体重、身長及び BMI は記述統計量によって解析した。年齢群（≤ 50 及び> 50 歳）、性別及び人種は頻度（症例数及び割合）によって解析した。年齢別部分集団（≤ 50 対> 50 歳）及び性別の頻度分布について、Pearson のカイ二乗検定又は Fisher の正確検定のどちらか適切な方を用いて群間の比較を行った。年齢、体重、身長及び BMI について、Wilcoxon の順位和検定により群間の比較を行った。ベースライン時の最大緊張時での CFL の程度及び最大緊張時での GL の程度（FWS-A を用いて評価）について、Pearson のカイ二乗検定又は Fisher の正確検定のどちらか適切な方を用

いて群間の比較を行った。ベースライン時の平静時の CFL 及び GL の程度（FWS-A を用いて評価）について、Wilcoxon の順位和検定により群間の比較を行った。

ITT 解析対象集団のベースライン時の SPA、FLO-11 及び外見の満足度に関する被験者の評価の分布を本剤投与群別にまとめた。Wilcoxon の順位和検定により群間の比較を行った。

有効性：

有効性解析は ITT 解析対象集団を対象として、本剤 44 単位群と本剤 32 単位群を比較した。各治療サイクルの 90 日目までの欠測値は、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。各治療サイクルの来院別に有効性結果をまとめた。主要評価時点は治療サイクル 1 の 30 日目であった。

レスポンダーを以下のように定義して、レスポンダーの割合をまとめた：1）最大緊張時での CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者、2）最大緊張時での CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者、3）平静時での CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者（ベースライン時の CFL の程度が「軽度」以上の被験者のみ）、4）最大緊張時での GL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者、5）最大緊張時での GL の程度が 1 段階以上改善した被験者、6）平静時の GL の程度が 1 段階以上改善した被験者（ベースライン時の GL の程度が「軽度」以上の被験者のみ）。レスポンダーの割合の同等性は、ベースライン時の最大緊張時での CFL の程度によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定により評価した。治療とベースライン時の CFL の程度との交互作用を検討するため、オッズ比の均質性に関する Breslow-Day 検定を実施した。さらに、本剤 44 単位群と本剤 32 単位群のレスポンダーの割合の差について、両側 95%信頼区間（CI）を算出した。評価のベースラインからの変化量について、各治療サイクルの全ての予定来院時における群間の差を t 検定により解析した。

SGA-CFL の値（7 段階の尺度を用いて評価）は、治療及びベースライン時の最大緊張時での CFL の程度を主作用とする分散分析（ANOVA）により解析した。また、SGA-CFL に基づき「非常に良くなった」又は「かなり良くなった」と回答した被験者の割合について、ベースライン時の最大緊張時での CFL の程度によって層別化した CMH 検定により解析した。

SPA、FLO-11、外見の満足度に関する被験者の評価及び FLSQ−総合的満足度の結果の分布を投与群別にまとめた。SPA に基づく若返った年数又は老化した年数について、治療及びベースライン時の最大緊張時での CFL の程度を主作用とする ANOVA により、2 群間の一対比較による p 値を算出した。FLO-11 の各質問のスコア及び合計スコアのベースラインからの変化量について、治療及びベースライン時の最大緊張時での CFL の程度を主作用とする ANOVA により、2 群間の一対比較による p 値を算出した。FLO-11 合計スコアは、質問 1〜10 について 10 から各スコアを引いたスコアに質問 11 のスコアを加算して算出した。外見の満足度に関する被験者の評価及び FLSQ−総合的満足度について、Wilcoxon の順位和検定により群間の比較を行った。レスポンダーの解析では、ベースライン時の最大緊張時での CFL の程度によって層別化した CMH 検定により、2 群間の一対比較による p 値を算出した。

各治療サイクルにおける効果発現までの時間（最終投与から被験者が CFL の外見に改善を認識するまでの日数）の中央値を Kaplan-Meier 生存解析法により推定した。治療サイクル 1 の 30 日目のレスポンダーを対象に、効果がなくなるまでの時間（レスポンダーからノ

ンレスポンダーになるまでの時間、以下、「効果持続時間」とする）の中央値を Kaplan-Meier 生存解析法により推定した。レスポンダーを以下のように定義し、30 日目のレスポンダーにおける効果持続時間の中央値を算出した：1）最大緊張時での CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者、2）最大緊張時での CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者、3）平静時の CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者。

安全性：

全ての安全性解析は、各治療サイクルで被験者に実際に投与された薬剤どおりに（割り付けに関係なく）実施した。

有害事象は、国際医薬用語集（MedDRA、バージョン 17.0）を用いて読み替えた。神経学的事象フォーム（NEF）に記録された臨床的に問題のある神経異常所見は、MedDRA 用語を用いて読み替えた。治験治療下で発現した有害事象（TEAE）の発現率について、Pearson のカイ二乗検定又は Fisher の正確検定のどちらか適切な方を用いて、群間の比較を行った。

被験者の治験薬曝露量は、曝露期間を投与期間及び治療サイクル数として記述統計量によってまとめた。

統計解析計画の詳細は、5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Appendix 16.1.9 に示す。

治験実施施設：国内 6 施設

本治験の用量の設定：

本治験で CFL 領域に用いる本剤の用量（24 単位又は 12 単位）は、第 2 相試験の 191622-512 試験及び 191622-514 試験における結果に基づいて設定した。これらの 2 試験において、本剤 24 単位（片側 12 単位；注射部位あたり 4 単位）は、CFL の治療に有効であった。本剤 36 単位（片側 18 単位；注射部位あたり 6 単位）も安全かつ有効であったが、本剤 24 単位に比べ、さらにベネフィットをもたらすということはなかった。SGA-CFL データでは本剤 36 単位より本剤 24 単位（片側 12 単位）の方が一貫して優れていた。本剤 12 単位（片側 6 単位；注射部位あたり 2 単位）は、24 単位及び 36 単位に比べ、有効性において同等の効果が認められなかった。これらの用量探索試験は主に白人を対象として実施されていることから、日本人における適正な用量を確認するため、本治験では CFL 治療における用量として 24 単位と 12 単位の 2 つの用量を検討することにした。

本剤 24 単位又は 12 単位（注射部位あたり 4 単位又は 2 単位；片側 12 単位又は 6 単位）による CFL 治療は、許容可能な安全性プロファイルを示し、リスクは全般的に小さく一過性で、自然治癒性のものである。

本治験で GL 領域に用いる本剤の用量（合計 20 単位）は、日本国内で GL の適応として承認された最高用量であることから選択した。

被験者数（目標症例数及び解析対象症例数）：

目標症例数は約 100 例であった。実際に本治験に登録した被験者数は 101 例（本剤 44 単位群：48 例、本剤 32 単位群：53 例）であった。そのうち本剤 44 単位群の 1 例は、本治験に登録はしたが、治験薬の投与は受けなかった。

被験者数設定の根拠：

本治験の被験者数は、CFL 及び GL を有する被験者で本剤の安全性を評価するための十分な曝露が確保できるように設定した。

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年[redacted]月 25 日
最後の被験者の最終来院日：20[redacted]年 [redacted]月 15 日

表2.1-1　来院及び処置のスケジュール

治験期間	1 日目（無作為割り付け／治験薬投与）[a]	フォローアップ来院（投与後 1 週目及び 2 週目）[b]	各月来院（30 日目、60 日目、90 日目、120 日目、150 日目、180 日目、210 日目、240 日目、270 日目、300 日目、330 日目及び 360 日目）	治験終了（390 日目）[c]
許容範囲	*1 日目*	*±2 日*	*±7 日*	*±7 日*
同意及びプライバシーに関する方針の承認	X			
選択／除外基準	X			
人口統計学的特性	X			
既往歴、身長、体重	X			
バイタルサイン測定[d]	X		X[e]	X
診察	X		X[e]	X
妊娠検査（尿）[f]	X		X[e]	X
FLO-11 質問票及び SPA 質問票	X	X	X	X
外見の満足度に関する被験者の評価	X	X	X	X
CFL 及び GL の変化に関する総合的評価		X	X	X
FLSQ-総合的満足度		X	X	X
被験者の知覚による効果発現時期		X		
FWS-A を用いた治験責任（分担）医師による CFL 及び GL 評価[g]	X	X	X	X
顔の標準写真撮影	X	X	X	X
免疫原性評価のための採血	X			X
有害事象[h]	X	X	X	X
神経学的評価	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X
併用療法	X	X	X	X
治験薬の投与（任命された注射担当者による）	X		X[i]	

CFL = 目尻の表情皺；FLO-11 = 11 項目の顔の皺による影響についての質問票；FLSQ = 顔の皺に関する満足度についての質問票；FWS-A = アジア人用写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；GL = 眉間の表情皺；SPA = 年齢の自己認識

[a] 写真撮影を含めた全ての評価は治験薬投与前に終了させる。

[b] 治験薬の各投与から 1 週後及び 2 週後に来院する。

[c] 又は治験中止

[d] バイタルサイン測定：脈拍数、呼吸数及び血圧

[e] 治験薬を投与する来院時のみ実施

[f] 妊娠可能な女性は、治験薬投与前に実施する妊娠検査が陰性であることとする。治験責任（分担）医師が必要と判断すれば、尿妊娠検査は、随時実施可能である。

[g] CFL は最大緊張時及び平静時（左右両方）、GL は最大緊張時及び平静時

[h] 治験薬投与後少なくとも 30 分間は、有害事象が発現していないか被験者を観察する。

[i] 1 日目以降、再治療基準を満たした場合

2.2　結果

2.2.1 被験者

2.2.1.1　　被験者の内訳

日本の 6 つの治験実施施設で計 102 例をスクリーニングした（5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.4-1 及び Listing 16.2.9-1）。このうち 1 例（0.1%、1/102 例）はスクリーニング不適格であった（Table 14.4-2 及び Listing 16.2.1-1）ため、計 101 例を登録した。

ITT 解析対象集団について 被験者の内訳及び中止理由を表 2.2-1に示す。計 93 例（92.1%、93/101 例）が治験を完了し、本剤 44 単位群の 6 例（12.5%、6/48 例）及び本剤 32 単位群の 2 例（3.8%、2/53 例）、計 8 例（7.9%、8/101 例）が治験中止となった。それらの被験者のほとんどは治療サイクル 1 の間に治験を中止した（5.9%、6/101 例、Table 14.1-2.1）。「個人的理由」が、中止理由として最も多かった。

表2.2-1　被験者の内訳及び中止理由（ITT 集団）

	被験者数（%）		
内訳	本剤 44 単位群（N = 48）	本剤 32 単位群（N = 53）	すべての本剤群（N = 101）
登録した被験者	48	53	101
完了した被験者	42 (87.5)	51 (96.2)	93 (92.1)
中止した被験者	6 (12.5)	2 (3.8)	8 (7.9)
有害事象	1 (2.1)	1 (1.9)	2 (2.0)
効果不十分	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
個人的理由	4 (8.3)	0 (0.0)	4 (4.0)
治験実施計画書違反	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.0)
その他	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)

出典：5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.1-1.1

安全性解析対象集団全体の被験者の内訳及び中止理由を 5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.1-1.2 に示す。さらに、これら内訳及び中止理由を治療サイクル別に Tables 14.1-2.1 （ITT 解析対象集団）及び 14.1-2.2（安全性解析対象集団）、被験者別に Listing 16.2.1-2 に示す。

また、同意書に署名した日付を被験者別に Listing 16.2.1-3 に示す。

2.2.1.2　治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの逸脱のマスターリストには、全治験実施施設における全ての逸脱の記録が記載されている。マスターリストは、データベースロック前のデータレビュー及び治験モニタリング結果に基づいて作成され、完全なリストは TMF（Trial Master File）に収められている。本試験での逸脱は軽微であり、被験者の安全、本治験の実施及び結果の解釈に影響を及ぼさなかった。2 例（2.0%、2/101 例）に治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた。これらの被験者はいずれも本剤 32 単位群であった（3.8%、2/53 例、5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.2）。

2.2.1.3　解析したデータセット

本治験の解析には、ITT 解析対象集団及び安全性解析対象集団の 2 つの集団を用いた。ITT 解析対象集団には、無作為割り付けされた 101 例全例（本剤 44 単位群 48 例、本剤 32 単位群 53 例、5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.1-3）が含まれた。本剤 44 単位群の 1 例は、1 日目の投与前に中止したため、治験薬の投与を受けなかった。その結果、安全性解析対象集団は 100 例となった（本剤 44 単位群 47 例、本剤 32 単位群 53 例）。

2.2.1.4　人口統計学的及び他のベースラインの特性

2.2.1.4.1　人口統計学的特性

人口統計学的特性は本剤 44 単位群と本剤 32 単位群で同様で、投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.2-2）。平均年齢は 47.0 歳（範囲：30～64 歳）であり、被験者の大半は 50 歳以下（68.3%、69/101 例）で、女性（92.1%、93/101 例）が大多数を占めた。被験者はいずれも日本人であった（100%、101/101 例）。安全性解析対象集団の人口統計学的特性は ITT 解析対象集団と同様であった（5.3.5.1：191622-122 試験治験総括報告書 Table 14.1-4.2）。ITT 解析対象集団の人口統計学的データを Listing 16.2.4-1 に示す。

表2.2-2　ベースライン時の人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

特性	属性	本剤 44 単位群 (N = 48)	本剤 32 単位群 (N = 53)	すべての本剤群 (N = 101)	P 値 [a]
年齢（歳）	N	48	53	101	0.066
	平均値	48.4	45.8	47.0	
	SD	7.78	8.71	8.34	
	中央値	49.0	44.0	47.0	
	最小値	30	31	30	
	最大値	64	63	64	
	≤ 50、N (%)	29 (60.4)	40 (75.5)	69 (68.3)	0.104
	> 50、N (%)	19 (39.6)	13 (24.5)	32 (31.7)	
性別	N	48	53	101	0.718
	男性、N (%)	3 (6.3)	5 (9.4)	8 (7.9)	
	女性、N (%)	45 (93.8)	48 (90.6)	93 (92.1)	
人種	N	48	53	101	
	アジア人 [b]、N (%)	48 (100.0)	53 (100.0)	101 (100.0)	

ITT = intent-to-treat；SD = 標準偏差

[a] 連続変数については、Kruskal-Wallis 検定（3 群以上の場合）又は連続性補正を伴う正規分布近似に基づく Wilcoxon 順位和検定（2 群の場合）を用いて、投与群間の差を評価する。カテゴリカル変数については、Pearson のカイ二乗検定又は Fisher の正確検定（f）（25%以上のセルのカウントが 5 未満と予測される場合）を用いて行った。

[b] 電子症例報告書では、「アジア人」のみをカテゴリーとして収集した。治験実施施設からの連絡で、全ての被験者が日本人であったことがわかっている。

出典：191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.1-4.1

2.2.1.4.2　ベースライン時の目尻の表情皺及び眉間の表情皺の程度

治験責任（分担）医師が FWS-A を用いて評価したベースライン時の最大緊張時及び平静時（表情筋を緊張させない状態）での CFL の程度及び最大緊張時及び平静時での GL の程度を表 2.2-3にまとめる。 選択基準により、ベースライン時の最大緊張時での CFL、最大緊張時での GL はともに全ての被験者で中等度又は高度であった。投与群間で統計学的に有意な差はなかった。FWS-A による全ての評価時点での CFL 及び GL の程度をそれぞれ 5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.6-1.1 及び 16.2.6-1.2 に示す。

表2.2-3　FWS-A によるベースライン時の CFL 及び GL の程度評価（ITT 解析対象集団）

項目 程度	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 48)	 本剤 32 単位群 (N = 53)	 すべての本剤群 (N = 101)	P 値 [a]
最大緊張時での CFL の程度				0.947[b]
中等度	32 (66.7)	35 (66.0)	67 (66.3)	
高度	16 (33.3)	18 (34.0)	34 (33.7)	
平静時の CFL の程度				0.976
なし	8 (16.7)	9 (17.0)	17 (16.8)	
軽度	34 (70.8)	37 (69.8)	71 (70.3)	
中等度	6 (12.5)	7 (13.2)	13 (12.9)	
高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
最大緊張時での GL の程度				0.308[b]
中等度	26 (54.2)	34 (64.2)	60 (59.4)	
高度	22 (45.8)	19 (35.8)	41 (40.6)	
平静時の GL の程度				0.236
なし	16 (33.3)	23 (43.4)	39 (38.6)	
軽度	22 (45.8)	23 (43.4)	45 (44.6)	
中等度	10 (20.8)	6 (11.3)	16 (15.8)	
高度	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.0)	

CFL = 目尻の表情皺；FWS-A = アジア人用写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；GL = 眉間の表情皺；ITT = intent-to-treat

[a] Wilcoxon 順位和検定により群間比較の p 値を算出した。

[b] Pearson のカイ二乗検定により群間比較の p 値を算出した。

出典：191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.1-5

2.2.1.4.3　ベースライン時の被験者の報告によるアウトカム評価

ベースライン時の被験者の報告によるアウトカム（PRO）評価として実施した年齢の自己認識（SPA）、FLO-11 及び「外見の満足度に関する被験者の評価」の結果を表 2.2-4にまとめる。投与群間で統計学的に有意な差はなかった。

SPA 評価に基づくベースライン時の年齢認識は、いずれの投与群も同等で、ほとんどの被験者が年相応又は年より老けて見えると答えた（表 2.2-4及び 5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.1-7）。若く見える年数の平均は、本剤 44 単位群が 3.5 歳、本剤 32 単位群が 4.0 歳、本剤群全体が 3.8 歳であった。老けて見える年数の平均は、本剤 44 単位群が 5.3 歳、本剤 32 単位群が 4.3 歳、本剤群全体では 4.7 歳であった。ベースライン時（1 日目）の SPA の回答を治験実施施設別及び被験者別に Listing 16.2.6-5 に示す。

FLO-11 の各質問の平均スコア及び FLO-11 の合計スコアは、各投与群で同等であった（5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.1-6）。ベースライン時（1 日目）の FLO-11 のスコアを治験実施施設別及び被験者別に Listing 16.2.6-2.1～Listing 16.2.6-2.3 に示す。

ベースライン時の「外見の満足度に関する被験者の評価」では、ほとんどの被験者は CFL の外見を「不満」又は「非常に不満」としていた（本剤 44 単位群：70.8%[34/48 例]、本剤 32 単位群：77.4%[41/53 例]、本剤群全体：74.3%[75/101 例]、5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.1-8）。ベースライン時（1 日目）のレスポンダーの割合を治験実施施設別及び被験者別に Listing 16.2.6-6 に示す。ベースライン時に CFL の外見に「満足」又は「非常に満足」していた被験者はいなかった。

表2.2-4　ベースライン時の被験者の報告によるアウトカム評価（ITT 解析対象集団）

	本剤 44 単位群 (N = 48)	本剤 32 単位群 (N = 53)	すべての本剤群 (N = 101)	P 値 [a]
SPA、N (%)				
年より若く見える	2 (4.2%)	2 (3.8%)	4 (4.0%)	0.185
年相応に見える	27 (56.3%)	23 (43.4%)	50 (49.5%)	
年より老けて見える	19 (39.6%)	28 (52.8%)	47 (46.5%)	
SPA、 年数（何歳若く／老けて見える）				
平均値	2.0	2.1	2.0	0.539
SD	3.14	2.76	2.93	
中央値	0.0	2.0	0.0	
最小値、最大値	-5, 10	-5, 10	-5, 10	
FLO-11、平均値（SD）				
顔の皺に悩んでいる	7.0 (2.79)	6.8 (2.54)	6.9 (2.65)	0.574
顔に皺があるから老けて見える	6.5 (2.84)	6.7 (2.63)	6.6 (2.72)	0.673
顔に皺があるから魅力的に見えない	6.3 (2.87)	5.9 (2.78)	6.1 (2.82)	0.466
実年齢より老けて見える	5.9 (2.68)	6.0 (2.83)	6.0 (2.75)	0.678
顔に皺があるから魅力が半減する	6.1 (3.00)	6.1 (2.66)	6.1 (2.81)	0.948
顔に皺があるから休息が足りないように見える	4.9 (3.45)	4.2 (3.69)	4.5 (3.58)	0.341
顔に皺があるから肌が滑らかに見えない	6.6 (3.03)	6.5 (2.98)	6.6 (2.99)	0.912
顔に皺があるから疲れたように見える	6.7 (2.98)	6.4 (2.92)	6.5 (2.94)	0.477
顔に皺があるからストレスがあるように見える	5.9 (3.08)	5.7 (3.32)	5.8 (3.19)	0.832
顔に皺があるから怒ったように見える	6.0 (2.96)	4.9 (3.75)	5.4 (3.42)	0.148
顔に皺があるから心地よい	2.3 (2.39)	1.8 (1.91)	2.0 (2.15)	0.414
FLO-11 合計スコア [b]	36.8 (23.83)	38.7 (23.80)	37.8 (23.71)	0.646
外見の満足度に関する被験者の評価（CFL）				
平均値	2.1	2.0	2.1	0.424
SD	0.67	0.66	0.67	
中央値	2.0	2.0	2.0	
最小値、最大値	1, 3	1, 3	1, 3	

CFL = 目尻の表情皺；FLO-11 = 11 項目の顔の皺による影響についての質問票； ITT = intent-to-treat； SD = 標準偏差；SPA = 年齢の自己認識

[a] Wilcoxon 順位和検定により群間比較の p 値を算出した。

[b] FLO-11 合計スコアは、質問 1～10 の逆スコア（10－元のスコア）+質問 11 のスコアとした。合計スコアは 0（最も悪い）～100（最も良い）の尺度に変換した。

出典：191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.1-6, Table 14.1-7 及び Table 14.1-8

2.2.1.4.4　ベースライン時の神経学的評価

ベースライン時に集中的症状質問票（5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.4-3）及び集中的神経学的診察（Table 14.4-4）の両方を用いて評価した神経機能は、全ての被験者で正常であった。ベースライン時（1 日目）の神経機能評価を被験者別に Listing 16.2.7-10、Listing 16.2.7-12.1 及び Listing 16.2.7-12.2 に示す。

2.2.1.4.5　既往歴

既往歴は本剤 44 単位群と本剤 32 単位群で同様であった（5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.1-12 及び Listing 16.2.4-2）。

妊娠可能な女性は、本治験登録時に実施した妊娠検査でいずれも陰性であった（5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.9-7）。1 例は治験終了時の妊娠検査で陽性であった。本被験者については 5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Section 12.5.3 に記載する。本被験者の出産予定日は 2015 年 2 月 28 日であった。

被験者の手術歴を 5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.4-3 に示す。

2.2.2　有効性の評価

本試験では全ての被験者が第 1 期の 1 日目に治療サイクル 1 を受けた。被験者が追加治療サイクル（第 1 期の追加治療サイクルで最大 1 回、第 2 期の追加治療サイクルで最大 3 回、計最大 5 回）を受けるためには再治療基準を満たす必要があった。多数の被験者が 1 回以上の治療サイクルで 有効性を維持し、治験期間中の異なる時点で再治療基準を満たしたため、治療サイクルの期間は被験者ごとに異なっていた。

このため、本治験デザインでは、以下のように、治療サイクルごとに異なる最長期間を規定した。

- 治療サイクル 1：最長 390 日（第 1 期の 1 日目の治療）
- 治療サイクル 2：最長 300 日（第 1 期の 2 回目の治療又は第 2 期の初回治療）
- 治療サイクル 3：最長 210 日（第 2 期の初回又は 2 回目の治療）
- 治療サイクル 4：最長 120 日（第 2 期の 2 回目又は 3 回目の治療）
- 治療サイクル 5：最長 30 日（第 2 期の 3 回目の治療）

本治験中、計 100 例が 1 回以上の治療サイクルを受けた。本剤 44 単位群の 1 例（1.0%、1/101 例）は本治験中、1 回も投与を受けなかった。13 箇月間（第 1 期及び第 2 期連続）の曝露量を以下及び 5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.3-1 にまとめる。

- 5/100 例（5.0%）が本剤の治療サイクルを 1 回受けた（本剤 44 単位：4/47 例［8.5%］、本剤 32 単位：1/53 例［1.9%］）
- 21/100 例（21.0%）が本剤の治療サイクルを 2 回受けた（本剤 44 単位：11/47 例［23.4%］及び本剤 32 単位：10/53 例［18.9%］）
- 58/100 例（58.0%）が本剤の治療サイクルを 3 回受けた（本剤 44 単位：24/47 例［51.1%］及び本剤 32 単位：34/53 例［64.2%］）

- 16/100 例（16.0%）が本剤の治療サイクルを 4 回受けた（本剤 44 単位：8/47 例［17.0%］及び本剤 32 単位：8/53 例［15.1%］）
- 本剤の治療サイクルを 5 回受けた被験者はいなかった。

2.2.2.1　有効性の解析

主要又は副次的評価項目として規定した有効性評価項目はなかった。有効性の主要評価時点は、治療サイクル 1 の 30 日目とした。FWS-A による評価は全て治験責任（分担）医師が実施した。本項の表には各治療サイクル 30 日目の有効性の結果を示す。全ての評価時点での結果は 5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Section 14 の表に示す。

本治験では、本剤を顔面の複数の領域に投与した場合の安全性も併せて検討すべきであるとの対面助言時の PMDA の指摘を考慮して、GL の治療を含めることとした。GL の有効性データについては本項には記載しないが、5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.2-4～Table 14.2-6、Table 14.2-9、Table 14.2-10、Table 14.2-36 及び Table 14.2-37、Listing 16.2.6-1.2 及び Listing 16.2.6-3 及び Figure 14.2-4～Figure 14.2-6、Figure 14.2-9、Figure 14.2-10 及び Figure 14.2-18 に示す。

2.2.2.1.1　治験責任（分担）医師による FWS-A を用いた最大緊張時での CFL の程度の評価（CFL の程度がなし又は軽度の被験者の割合）

治療サイクル 1 の 30 日目のレスポンダー（「FWS-A によって評価した最大緊張時での CFL の程度がなし又は軽度」として定義）の割合は、本剤 44 単位群が 89.6%（43/48 例）、本剤 32 単位群が 84.9%（45/53 例）であった（表 2.2-5及び図 2.2-1）。レスポンダーの割合は、いずれの投与群も各治療サイクルの少なくとも 90 日目まで高かった。

ほとんどの時点で投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった（5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.2-1）。

表2.2-5　FWS-A によって評価した 30 日目の最大緊張時での CFL の程度が「なし」又は「軽度」であった被験者の割合（ITT 解析対象集団）

治療サイクル 統計量	本剤 44 単位群 (N = 48)	本剤 32 単位群 (N = 53)	P 値 [a]
治療サイクル 1	(N = 48)	(N = 53)	
レスポンダーの割合(n/N)	89.6% (43/48)	84.9% (45/53)	0.453
95% CI	80.9%, 98.2%	75.3%, 94.5%	
Pct Diff[b] (95% CI)	4.7% (-8.3%, 17.6%)	-	
治療サイクル 2	(N = 43)	(N = 52)	
レスポンダーの割合(n/N)	95.3% (41/43)	86.5% (45/52)	0.199
95% CI	89.1%, 100.0%	77.3%, 95.8%	
Pct Diff[b] (95% CI)	8.8% (-2.4%, 20.0%)	-	
治療サイクル 3	(N = 32)	(N = 42)	
レスポンダーの割合(n/N)	90.6% (29/32)	92.9% (39/42)	0.798
95% CI	80.5%, 100.0%	85.1%, 100.0%	
Pct Diff[b] (95% CI)	-2.2% (-15.0%, 10.5%)	-	
治療サイクル 4	(N = 8)	(N = 8)	
レスポンダーの割合(n/N)	87.5% (7/8)	87.5% (7/8)	0.823
95% CI	64.6%, 100.0%	64.6%, 100.0%	
Pct Diff[b] (95% CI)	0.0% (-32.4%, 32.4%)	-	

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；FWS-A = アジア人用写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat；Pct Diff = %差

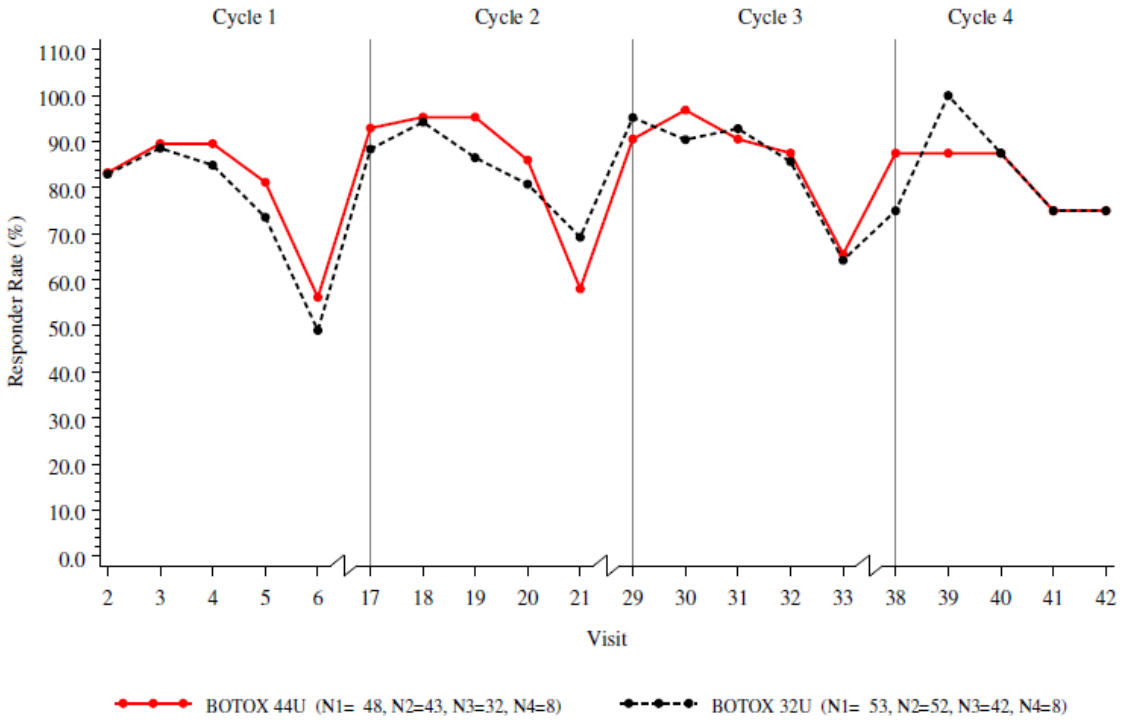
欠測値は、各治療サイクル 90 日目までの来院について Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。治療サイクル 5 を受けた被験者はいなかった。

[a] 投与群間比較（本剤 44 単位対本剤 32 単位）の p 値は、FWS-A によって評価したベースライン時の最大緊張時での CFL の程度によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出した。

[b] レスポンダーの割合の投与群間差を本剤 44 単位群－本剤 32 単位群として算出した。

出典：191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.2-1

図2.2-1　FWS-A によって評価した最大緊張時での CFL の程度が「なし」又は「軽度」であった被験者の割合（ITT 解析対象集団）



CFL = 目尻の表情皺；FWS-A = アジア人用写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat
N1 = 治療サイクル 1 の被験者数、N2 = 治療サイクル 2 の被験者数、N3 = 治療サイクル 3 の被験者数、N4 = 治療サイクル 4 の被験者数、TX 1 = 治療サイクル 1、TX 2 = 治療サイクル 2、TX 3 = 治療サイクル 3、TX 4 = 治療サイクル 4
治療サイクル 5 を受けた被験者はいなかった。
来院スケジュール：2 回目来院 = TX1 の 1 週目、3 回目来院 = TX 1 の 2 週目、4 回目来院 = TX 1 の 30 日目、5 回目来院 = TX 1 の 60 日目、6 回目来院 = TX 1 の 90 日目、17 回目来院 = TX 2 の 1 週目、18 回目来院 = TX 2 の 2 週目、19 回目来院 = TX 2 の 30 日目、20 回目来院 = TX 2 の 60 日目、21 回目来院 = TX 2 の 90 日目、29 回目来院 = TX 3 の 1 週目、30 回目来院 = TX 3 の 2 週目、31 回目来院 = TX 3 の 30 日目、32 回目来院 = TX 3 の 60 日目、33 回目来院 = TX 3 の 90 日目、38 回目来院 = TX 4 の 1 週目、39 回目来院 = TX 4 の 2 週目、40 回目来院 = TX 4 の 30 日目、41 回目来院 = TX 4 の 60 日目、42 回目来院 = TX 4 の 90 日目
欠測値は、各治療サイクル 90 日目までの来院について Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。
出典：191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Figure 14.2-1

2.2.2.1.2　治験責任（分担）医師による FWS-A を用いた最大緊張時での CFL の程度の評価（1 段階以上改善した被験者の割合）

治療サイクル 1 の 30 日目のレスポンダーの割合（「FWS-A によって評価した最大緊張時での CFL の程度がベースライン時から 1 段階以上改善」として定義）は、本剤 44 単位群が 95.8%（46/48 例）、本剤 32 単位群が 98.1%（52/53 例）であった（表 2.2-6及び図 2.2-2）。いずれの時点でも投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。

レスポンダーの割合は、「CFL の程度がなし又は軽度」という有効性評価項目と同様の傾向を示した（5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Section 11.1.1.1）。ただし、レスポンダーの割合は、レスポンダーの定義を「ベースラインからの 1 段階以上改善」とした場合の方が高かった。この結果は、ベースライン時の CFL の程度が中等度の被験者（レス

ポンダーになるために 1 段階の改善が必要）は、高度の被験者（少なくとも 2 段階の改善が必要）に比べ、CFL の程度が「なし」又は「軽度」を達成しやすいという治験デザインが影響していた。

表2.2-6　FWS-A を用いた評価において、30 日目の最大緊張時での CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者の割合（ITT 解析対象集団）

治療サイクル 統計量	本剤 44 単位群 (N = 48)	本剤 32 単位群 (N = 53)	P 値 [a]
治療サイクル 1	(N = 48)	(N = 53)	
レスポンダーの割合(n/N)	95.8% (46/48)	98.1% (52/53)	0.497
95% CI	90.2%, 100.0%	94.5%, 100.0%	
Pct Diff[b] (95% CI)	-2.3% (-9.0%, 4.5%)	-	
治療サイクル 2	(N = 43)	(N = 52)	
レスポンダーの割合(n/N)	100.0% (43/43)	98.1% (51/52)	0.340
95% CI	100.0%, 100.0%	94.3%, 100.0%	
Pct Diff[b] (95% CI)	1.9% (-1.8%, 5.7%)		
治療サイクル 3	(N = 32)	(N = 42)	
レスポンダーの割合(n/N)	100.0% (32/32)	100.0% (42/42)	NA
95% CI	100.0%, 100.0%	100.0%, 100.0%	
Pct Diff[b] (95% CI)	0.0% (0.0%, 0.0%)	-	
治療サイクル 4	(N = 8)	(N = 8)	
レスポンダーの割合(n/N)	87.5% (7/8)	100.0% (8/8)	0.386
95% CI	64.6%, 100.0%	100.0%, 100.0%	
Pct Diff[b] (95% CI)	-12.5% (-35.4%, 10.4%)		

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；FWS-A = アジア人用写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat；NA = 該当せず；Pct Diff = %差

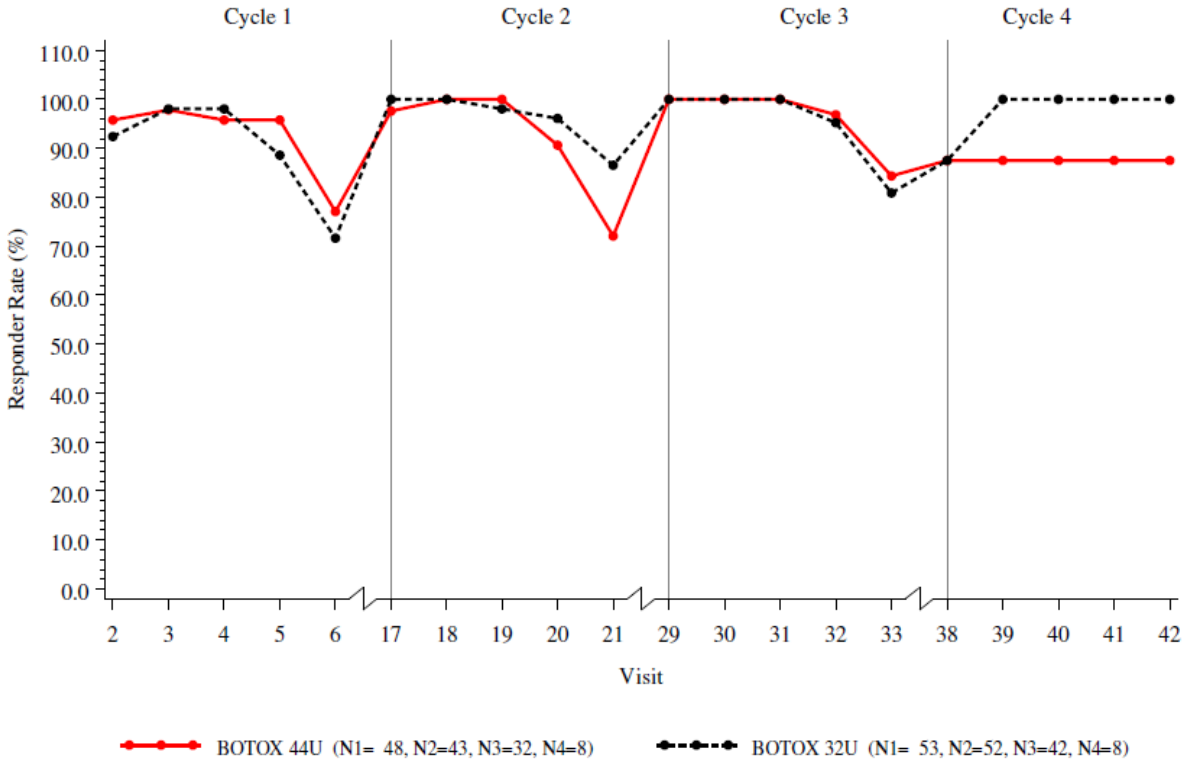
欠測値は、各治療サイクル 90 日目までの来院について Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。治療サイクル 5 を受けた被験者はいなかった。

[a] 投与群間比較（本剤 44 単位対本剤 32 単位）の p 値は、FWS-A によって評価したベースライン時の最大緊張時での CFL の程度によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出した。

[b] レスポンダーの割合の投与群間差を本剤 44 単位群－本剤 32 単位群として算出した。

出典：191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-2

図2.2-2　FWS-A によって評価した最大緊張時での CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者の割合（ITT 解析対象集団）



CFL = 目尻の表情皺；FWS-A = アジア人用写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat
N1 = 治療サイクル 1 の被験者数、N2 = 治療サイクル 2 の被験者数、N3 = 治療サイクル 3 の被験者数、N4 = 治療サイクル 4 の被験者数、TX 1 = 治療サイクル 1、TX 2 = 治療サイクル 2、TX 3 = 治療サイクル 3、TX 4 = 治療サイクル 4
治療サイクル 5 を受けた被験者はいなかった。
来院スケジュール：2 回目来院 = TX1 の 1 週目、3 回目来院 = TX 1 の 2 週目、4 回目来院 = TX 1 の 30 日目、5 回目来院 = TX 1 の 60 日目、6 回目来院 = TX 1 の 90 日目、17 回目来院 = TX 2 の 1 週目、18 回目来院 = TX 2 の 2 週目、19 回目来院 = TX 2 の 30 日目、20 回目来院 = TX 2 の 60 日目、21 回目来院 = TX 2 の 90 日目、29 回目来院 = TX 3 の 1 週目、30 回目来院 = TX 3 の 2 週目、31 回目来院 = TX 3 の 30 日目、32 回目来院 = TX 3 の 60 日目、33 回目来院 = TX 3 の 90 日目、38 回目来院 = TX 4 の 1 週目、39 回目来院 = TX 4 の 2 週目、40 回目来院 = TX 4 の 30 日目、41 回目来院 = TX 4 の 60 日目、42 回目来院 = TX 4 の 90 日目
欠測値は、各治療サイクル 90 日目までの来院について Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。
出典：191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Figure 14.2-2

2.2.2.1.3　治験責任（分担）医師による FWS-A を用いた平静時の CFL の程度の評価（1 段階以上改善した被験者の割合）

治療サイクル 1 の 30 日目のレスポンダー（「FWS-A によって評価した平静時の CFL の程度がベースライン時から 1 段階以上改善」として定義）の割合は、本剤 44 単位群が 70.0%（28/40 例）、本剤 32 単位群が 75.0%（33/44 例）であった（表 2.2-7及び図 2.2-3）。ベースライン時の最大緊張時での CFL の程度については中等度から高度という要件があったが、平静時での CFL の程度については、ベースライン時の要件はなかった。このため、ベースライン時の平静時での CFL の程度が「なし」であった 17 例（17/101 例[16.8%]）は本解析に含めなかった（本剤 44 単位群 8/48 例[16.7%]及び本剤 32 単位群 9/53 例[17.0%]、表 2.2-3）。

ほとんどの時点で投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった（5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.2-3）。

表2.2-7　FWS-A による評価で 30 日目の平静時の CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者の割合（ITT 解析対象集団）

治療サイクル 統計量	本剤 44 単位群 (N = 40)	本剤 32 単位群 (N = 44)	P 値 [a]
治療サイクル 1	(N = 40)	(N = 44)	
レスポンダーの割合(n/N)	70.0% (28/40)	75.0% (33/44)	0.624
95% CI	55.8%, 84.2%	62.2%, 87.8%	
Pct Diff[b] (95% CI)	-5.0% (-24.1%, 14.1%)	-	
治療サイクル 2	(N = 36)	(N = 44)	
レスポンダーの割合(n/N)	72.2% (26/36)	79.5% (35/44)	0.513
95% CI	57.6%, 86.9%	67.6%, 91.5%	
Pct Diff[b] (95% CI)	-7.3% (-26.2%, 11.5%)	-	
治療サイクル 3	(N = 27)	(N = 35)	
レスポンダーの割合(n/N)	77.8% (21/27)	80.0% (28/35)	0.843
95% CI	62.1%, 93.5%	66.7%, 93.3%	
Pct Diff[b] (95% CI)	-2.2% (-22.8%, 18.3%)	-	
治療サイクル 4	(N = 8)	(N = 7)	
レスポンダーの割合(n/N)	87.5% (7/8)	85.7% (6/7)	> 0.999
95% CI	64.6%, 100.0%	59.8%, 100.0%	
Pct Diff[b] (95% CI)	1.8% (-32.8%, 36.4%)	-	

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；FWS-A = アジア人用写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat；Pct Diff = %差

治験責任（分担）医師による FWS-A を用いた評価で、ベースライン時における平静時の CFL の程度が軽度以上の被験者のみを対象とした。治療サイクル 5 を受けた被験者はいなかった。

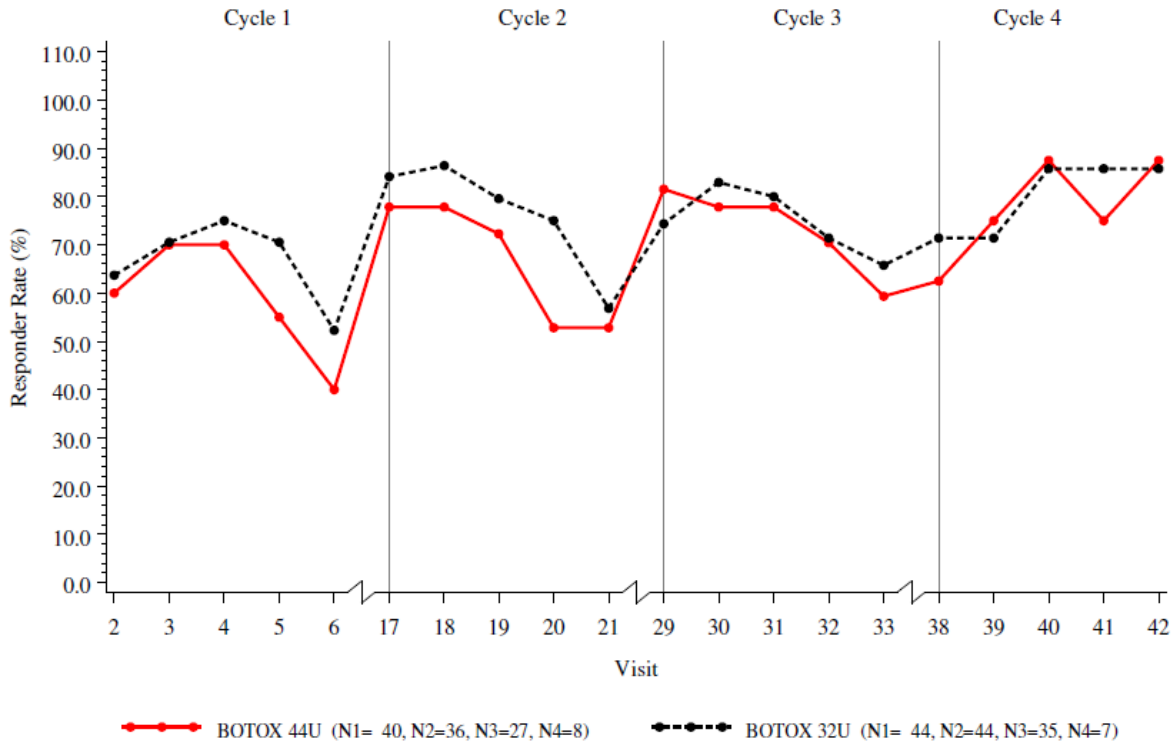
欠測値は、各治療サイクル 90 日目までの来院について Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。

[a] 投与群間比較（本剤 44 単位対本剤 32 単位）の p 値は、治験責任（分担）医師が FWS-A を用いて評価したベースライン時の最大緊張時での CFL の程度によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出した。

[b] レスポンダーの割合の投与群間差を本剤 44 単位群－本剤 32 単位群として算出した。

出典：191622-514 試験治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-3

図2.2-3　FWS-A を用いた評価で平静時の CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者の割合（ITT 解析対象集団）



CFL = 目尻の表情皺；FWS-A = アジア人用写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat
N1 = 治療サイクル 1 の被験者数、N2 = 治療サイクル 2 の被験者数、N3 = 治療サイクル 3 の被験者数、N4 = 治療サイクル 4 の被験者数、TX 1 = 治療サイクル 1、TX 2 = 治療サイクル 2、TX 3 = 治療サイクル 3、TX 4 = 治療サイクル 4
治療サイクル 5 を受けた被験者はいなかった。
来院スケジュール：2 回目来院 = TX1 の 1 週目、3 回目来院 = TX 1 の 2 週目、4 回目来院 = TX 1 の 30 日目、5 回目来院 = TX 1 の 60 日目、6 回目来院 = TX 1 の 90 日目、17 回目来院 = TX 2 の 1 週目、18 回目来院 = TX 2 の 2 週目、19 回目来院 = TX 2 の 30 日目、20 回目来院 = TX 2 の 60 日目、21 回目来院 = TX 2 の 90 日目、29 回目来院 = TX 3 の 1 週目、30 回目来院 = TX 3 の 2 週目、31 回目来院 = TX 3 の 30 日目、32 回目来院 = TX 3 の 60 日目、33 回目来院 = TX 3 の 90 日目、38 回目来院 = TX 4 の 1 週目、39 回目来院 = TX 4 の 2 週目、40 回目来院 = TX 4 の 30 日目、41 回目来院 = TX 4 の 60 日目、42 回目来院 = TX 4 の 90 日目
治験責任（分担）医師による FWS-A を用いた評価で、ベースライン時における平静時の CFL の程度が軽度以上の被験者のみを対象とした。
欠測値は、各治療サイクル 90 日目までの来院について Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。
出典：191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Figure 14.2-3

2.2.2.1.4　CFL の程度のベースラインからの平均変化量

FWS-A を用いて評価した治療サイクル 1 の 30 日目における最大緊張時での CFL の程度の ベースラインからの平均変化量は、両投与投与群とも-1.4 であった（5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Figure 14.2-7）。その後の治療サイクルの 30 日目にも同様の結果が得られた。

FWS-A を用いて評価した治療サイクル 1 の 30 日目における平静時での CFL の程度のベースラインからの平均変化量は、両投与群とも-0.6 であった（5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Figure 14.2-8）。その後の治療サイクルの 30 日目にも同様の結果が得られた。

2.2.2.1.5　効果持続時間

推定効果持続時間（ノンレスポンダーに戻るまでの時間の中央値）を、治療サイクル 1 の 30 日目の全てのレスポンダーについて、Kaplan-Meier 法により算出した。レスポンダーは、「FWS-A を用いた評価において最大緊張時での CFL の程度が「なし」又は「軽度」であった」（5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.2-48.1）、「最大緊張時での CFL の程度が 1 段階以上改善した」（Table 14.2-48.2）又は「平静時での CFL の程度が 1 段階以上改善した」（Table 14.2-48.3）被験者と定義した。本治験デザインでは、最大緊張時での CFL の程度が少なくとも中等度に戻ることなどを再治療基準としたため、治療サイクル 1 の期間は被験者によって異なっていた。

表 2.2-8に示すように、レスポンダーを「CFL の程度がなし又は軽度」と定義した場合の効果持続期間の中央値は、両本剤群ともに約 4 箇月であった。レスポンダーを「最大緊張時での CFL の程度が 1 段階以上改善」と定義した場合の効果持続時間の中央値は、本剤 32 単位群が約 4 箇月、本剤 44 単位群が約 5 箇月であった。平静時での効果持続期間の中央値は、両本剤群ともに 4 箇月であった。

これらの結果を 5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Figure 14.2-24.1～14.2-24.3 に図示する。

表2.2-8　Kaplan-Meier 法により推定した治療サイクル 1 における効果持続時間（ITT 解析対象集団）

レスポンダーの定義	本剤 44 単位群 (N = 48)	本剤 32 単位群 (N = 53)
最大緊張時での CFL の程度がなし又は軽度		
N（レスポンダーの数）	42	45
中央値（日数）	113.5	115.0
SD	50.82	50.63
最小値、最大値	58, 323	54, 307
中央値の 95% CI（L, U）	93.0, 146.0	93.0, 124.0
N（打ち切り例）[a]	1	1
最大緊張時での CFL の程度が 1 段階以上改善		
N（レスポンダーの数）	45	52
中央値（日数）	148.0	126.0
SD	46.92	51.19
最小値、最大値	83, 323	54, 307
中央値の 95% CI（L, U）	117.0, 157.0	114.0, 151.0
N（打ち切り例）[a]	12	13
平静時の CFL の程度が 1 段階以上改善		
N（レスポンダーの数）	28	33
中央値（日数）	122.0	125.0
SD	45.72	53.68
最小値、最大値	55, 211	54, 307
中央値の 95% CI（L, U）	92.0, 182.0	94.0, 183.0
N（打ち切り例）[a]	9	9

CI = 信頼区間； ITT = intent-to-treat； NA = 該当せず; SD = 標準偏差
持続時間 = 治験薬投与からノンレスポンダーに戻るまでの日数。持続時間は、治療サイクル 1 の 30 日目におけるレスポンダーについてのみ算出した。
欠測値は、各治療サイクル 90 日目までの来院について Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。
各治療サイクルの 30 日目の来院の前に治験を終了した被験者は、当該サイクルから除外した。
[a] 治療サイクル 1 の終了に至り、治療サイクル 1 の 90 日目以降の値が欠測している又はノンレスポンダーになる前に治験を終了したレスポンダーは打ち切りとした。
出典：191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.2-48.1、 Table 14.2-48.2 及び Table 14.2-48.3

2.2.2.2　被験者の報告によるアウトカムの解析

2.2.2.2.1　被験者による CFL の変化に関する 7 段階の総合的評価

SGA-CFL について、各来院時の SGA-CFL スコア及びレスポンダーの割合の解析を実施した。平均スコアの推移を 5.3.5.1： 191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.2-35 に、レスポンダーの割合の解析結果の推移を Table 14.2-38 に示す。

レスポンダーとなった頻度の推移を 5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.2-34 にまとめる。治験実施施設及び被験者別の SGA-CFL スコアを Listing 16.2.6-3 に示す。

被験者は CFL の外見を 1 = 非常に良くなった、2 = かなり良くなった、3 = わずかに良くなった、4 = 変わらない、5 = わずかに悪くなった、6 = かなり悪くなった、7 = 非常に悪くなった、の 7 段階で報告した。平均スコアが低いほど、被験者が評価した CFL の外見の改善が大きいことを示す。

治療サイクル 1 の 30 日目の SGA-CFL の平均スコアは、本剤 44 単位群が 1.8、本剤 32 単位群が 2.0 であった（表 2.2-9及び 5.3.5.1： 191622-122 試験 治験総括報告書 Figure 14.2-35）。いずれの時点においても、投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。

表2.2-9　被験者による CFL の変化に関する 7 段階の総合的評価（SGA-CFL）の平均スコア（ITT 解析対象集団）

治療サイクル 統計量	本剤 44 単位群 (N = 48)	本剤 32 単位群 (N = 53)	P 値 [a]
治療サイクル 1	(N = 48)	(N = 53)	
LS 平均	1.9	2.0	0.398
平均値（SD）	1.8 (0.69)	2.0 (0.81)	
中央値	2.0	2.0	
最小値、最大値	1, 4	1, 4	
Diff [b]	-0.1	-	
Diff, 95% CI	-0.4, 0.2	-	
治療サイクル 2	(N = 43)	(N = 52)	
LS 平均	1.7	1.8	0.659
平均値（SD）	1.7 (0.73)	1.8 (0.72)	
中央値	2.0	2.0	
最小値、最大値	1, 4	1, 4	
Diff [b]	-0.1	-	
Diff, 95% CI	-0.4, 0.2	-	
治療サイクル 3	(N = 32)	(N = 42)	
LS 平均	2.0	2.0	0.787
平均値（SD）	1.8 (1.00)	1.9 (1.12)	
中央値	2.0	2.0	
最小値、最大値	1, 6	1, 7	
Diff [b]	-0.1	-	
Diff, 95% CI	-0.5, 0.4	-	
治療サイクル 4	(N = 8)	(N = 8)	
LS 平均	1.9	1.9	0.941
平均値（SD）	1.9 (0.83)	1.8 (0.46)	
中央値	2.0	2.0	
最小値、最大値	1, 3	1, 2	
Diff [b]	0.0	-	
Diff, 95% CI	-0.6, 0.6	-	

ANOVA = 分散分析; CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；Diff =%； ITT = intent-to-treat；SGA-CFL =目尻の表情皺の変化に関する被験者による総合的評価；LS = 最小二乗; SD = 標準偏差
評価尺度：1 = 非常に良くなった、2 = かなり良くなった、3 = わずかに良くなった、4 = 変わらない、5 = わずかに悪くなった、6 = かなり悪くなった、7 = 非常に悪くなった。スコア自体の統計量であり、ベースラインからの変化量の統計量ではない。欠測値は、各治療サイクル 90 日目までの来院について Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。治療サイクル 5 を受けた被験者はいなかった。
[a] 投与群間比較の p 値は、ANOVA により算出した。ANOVA の効果は治療、ベースライン時における最大緊張時での CFL の程度及びそれらの交互作用とし、第 3 種の平方和を用いた。
[b] 最小二乗平均の投与群間差を本剤 44 単位群－本剤 32 単位群として算出した。
出典：191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-35

治療サイクル 1 の 30 日目のレスポンダー（「CFL の外見が『非常に良くなった』又は『かなり良くなった』と報告した被験者」として定義）の割合は、本剤 44 単位群が 87.5%（42/48 例）、本剤 32 単位群が 77.4%（41/53 例）であった（表 2.2-10）。ほとんどの時点で投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。

これらの結果から、いずれの投与群においても多くの被験者が各治療サイクルの 60 日目まで CFL の外見が改善したと認識していたことが示された。

表2.2-10　被験者による CFL の変化に関する 7 段階の総合的評価（SGA-CFL）において、30 日目の CFL の外見が「かなり良くなった」又は「非常に良くなった」と報告したレスポンダーの割合（ITT 解析対象集団）

治療サイクル 統計量	本剤 44 単位群 (N = 48)	本剤 32 単位群 (N = 53)	P 値 [a]
治療サイクル 1			
N	48	53	0.188
レスポンダーの割合(n/N)	87.5% (42/48)	77.4% (41/53)	
95% CI	78.1%, 96.9%	66.1%, 88.6%	
Pct Diff[b]	10.1%	-	
Pct Diff 95% CI	-4.5%, 24.8%	-	
治療サイクル 2			
N	43	52	0.351
レスポンダーの割合(n/N)	93.0% (40/43)	86.5% (45/52)	
95% CI	85.4%, 100.0%	77.3%, 95.8%	
Pct Diff[b]	6.5%	-	
Pct Diff 95% CI	-5.5%, 18.5%	-	
治療サイクル 3			
N	32	42	0.552
レスポンダーの割合(n/N)	28 (87.5%)	35 (83.3%)	
95% CI	76.0%, 99.0%	72.1%, 94.6%	
Pct Diff[b]	4.2%	-	
Pct Diff 95% CI	-11.9%, 20.2%	-	
治療サイクル 4			
N	8	8	0.180
レスポンダーの割合(n/N)	6 (75.0%)	8 (100.0%)	
95% CI	45.0%, 100.0%	100.0%, 100.0%	
Pct Diff[b]	-25.0%	-	
Pct Diff 95% CI	-55.0%, 5.0%	-	

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間； ITT = intent-to-treat；Pct Diff = %差；SGA-CFL =被験者による CFL の変化に関する 7 段階の総合的評価
レスポンダーは、「被験者による CFL の変化に関する 7 段階の総合的評価で CFL の外見が「非常に良くなった」又は「かなり良くなった」と報告した被験者」と定義した。
欠測値は、各治療サイクル 90 日目までの来院について Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。治療サイクル 5 を受けた被験者はいなかった。
a 投与群間比較（本剤 44 単位対本剤 32 単位）の p 値は FWS-A によって評価したベースライン時の最大緊張時での CFL の程度によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出した。
b レスポンダーの割合の投与群間差を本剤 44 単位群－本剤 32 単位群として算出した。
出典：191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2 -38

2.2.2.2.2　年齢の自己認識（SPA）

SPA のデータについて、レスポンダーの割合及び若く／老けて見える年数のベースラインからの変化量の 2 種類の解析を実施した。レスポンダー（「ベースライン時に『年相応に見える』又は『年より老けて見える』と回答し、ベースライン後に『ベースライン時より若くなった』と回答した被験者」として定義）の割合の推移を 5.3.5.1： 191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.2-39 にまとめる。SPA において若く／老けて見えると回答した年数のベースライン値及びベースラインからの変化量の推移を Table 14.2-41 にまとめる。

レスポンダーの割合の推移を 5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.2-40 にまとめる。全ての来院時の SPA のスコアを治験実施施設及び個々の被験者別に 5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.6-5 に示す。

治療サイクル 1 の 30 日目のレスポンダーの割合は、本剤 44 単位群が 54.3%（25/46 例）、本剤 32 単位群が 56.9%（29/51 例）であった（表 2.2-11及び 191622-122 試験 治験総括報告

書 Figure 14.2-20）。いずれの時点においても、投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。

表2.2-11　自己認識の年齢がベースライン時より若くなったと回答した被験者の割合（ITT 解析対象集団）

治療サイクル 統計量	本剤 44 単位群 (N = 48)	本剤 32 単位群 (N = 53)	P 値 [a]
治療サイクル 1			
N	46	51	0.820
レスポンダーの割合 (n/N)	54.3% (25/46)	56.9% (29/51)	
95% CI	40.0%, 68.7%	43.3%, 70.5%	
Pct Diff[b]	-2.5%	-	
Diff, 95% CI	-22.3%, 17.3%	-	
治療サイクル 2			
N	42	50	0.993
レスポンダーの割合 (n/N)	64.3% (27/42)	66.0% (33/50)	
95% CI	49.8%, 78.8%	52.9%, 79.1%	
Pct Diff[b]	-1.7%	-	
Diff, 95% CI	-21.3%, 17.8%	-	
治療サイクル 3			
N	31	40	0.967
レスポンダーの割合 (n/N)	22 (71.0%)	28 (70.0%)	
95% CI	55.0%, 86.9%	55.8%, 84.2%	
Pct Diff[b]	1.0%		
Diff, 95% CI	-20.4%, 22.3%		
治療サイクル 4			
N	8	8	0.483
レスポンダーの割合 (n/N)	5 (62.5%)	6 (75.0%)	
95% CI	29.0%, 96.0%	45.0%, 100.0%	
Pct Diff[b]	-12.5%	-	
Diff, 95% CI	-57.5%, 32.5%	-	

CI = 信頼区間; ITT = intent-to-treat ; Pct Diff =%差
ベースライン時に「年相応に見える」又は「年より老けて見える」と回答した被験者のみを表に含めた。回答がベースライン時の「年相応に見える」から「年より若く見える」になった被験者又はベースライン時の「年より老けて見える」から「年相応に／年より若く見える」になった被験者をレスポンダーとした。欠測値は、各治療サイクル 90 日目までの来院について Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。治療サイクル 5 を受けた被験者はいなかった。
[a] 投与群間比較（本剤 44 単位対本剤 32 単位）の p 値は、治験実施施設によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出した。
[b] レスポンダーの割合の投与群間差を本剤 44 単位群－本剤 32 単位群として算出した。
出典：191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-39

2.2.2.2.3　　顔の皺による影響についての質問票（FLO-11）

FLO-11 について、各来院日のレスポンダーの割合及び FLO-11 スコアのベースラインからの変化量の 2 種類の解析を実施した。レスポンダーの割合の解析結果の推移を 5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.2-11～14.2-21 にまとめる。FLO-11 スコア（合計スコアを含む）のベースラインからの 平均変化量の推移を Table 14.2-22～14.2-33 に、FLO-11 の心理的影響に関する質問 2、5 及び 8 の平均スコアを Figure 14.2-14～14.2-16 に示す。

各来院日の FLO-11 スコアを被験者別に Listing 16.2.6-2.1～16.2.6-2.3 に示す。

FLO-11 の質問 2、5 及び 8（レスポンダーの割合）

これら FLO-11 の 3 つの質問（質問 2、5 及び 8）は、CFL に関する重要な心理的影響因子であることが定性的に実証されている（質問 2「老けて見える」、質問 5「魅力が半減する」及び質問 8「疲れたように見える」）。FLO-11 の質問 2 および 5 については 2 ポイント以上改善、質問 8 については 3 ポイント以上改善した被験者をこれら 3 つの FLO-11 の質問についてのレスポンダーと定義した。

治療サイクル 1 の 30 日目の本剤 44 単位群及び 32 単位群のレスポンダーの割合は、FLO-11 の質問 2 についてはそれぞれ 84.8%（39/45 例）及び 88.0%（44/50 例）、質問 5 についてはそれぞれ 73.9%（34/46 例）及び 72.5%（37/51 例）、質問 8 についてはそれぞれ 86.0%（37/43 例）及び 69.4%（34/49 例）であった（5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.2-12、Table 14.2-15 及び Table 14.2-18）。両投与群の大部分の被験者が全ての治療サイクルの少なくとも 90 日目までの全ての時点で、FLO-11 の質問 2、5 及び 8 についてのレスポンダー基準を満たしていた、あるいはそれ以上であった（Table 14.2-12、Table 14.2-15 及び Table 14.2-18）。このことから、4 つ全ての治療サイクルを通じて、両投与群のほとんどの被験者が、90 日目又はそれ以降まで、顔の皺が見た目の年齢、魅力、見た目の疲れ具合に及ぼす心理的影響の改善を認識していることが示された。

ほとんどの時点で投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった（Table 14.2-12、Table 14.2-15 及び Table 14.2-18）。

2.2.2.2.4　外見の満足度に関する被験者の評価

「外見の満足度に関する被験者の評価」の回答の選択肢は 1（「非常に不満」）～5（「非常に満足」）の 5 段階で、ベースラインからの変化量がプラスの場合は改善を表した。

「外見の満足度に関する被験者の評価」（CFL）のデータについて、レスポンダー（CFL の外見に「非常に満足」又は「満足」していると報告した被験者）の割合及びベースラインからの変化量の 2 種類の解析を実施した。レスポンダーの割合の推移を 5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.2-43 にまとめる。「外見の満足度に関する被験者の評価」のベースラインからの変化量の推移を Table 14.2-44 にまとめる。

レスポンダーの割合の推移を 191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）の Table 14.2-42 にまとめる。「外見の満足度に関する被験者の評価」の結果を治験実施施設及び被験者別に Listing 16.2.6-6 に示す。

レスポンダーの解析は、ベースライン時の満足度が「どちらでもない」又はそれ以下（「不満」又は「非常に不満」）と報告した被験者のみを対象とし、レスポンダーは、「『非常に満足』又は『満足』と報告した被験者」として定義した。ベースライン時は、100%（101/101 例）の被験者が、CFL の外見に「どちらでもない」、「不満」又は「非常に不満」であった（5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.2-42）。治療サイクル 1 の 30 日目のレスポンダーの割合は本剤 44 単位群が 81.3%（39/48 例）、本剤 32 単位群が 71.7%（38/53 例）であった（Table 14.2-43 及び Figure 14.2-22）。

ほとんどの時点で投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった（5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.2-43）。

2.2.2.2.5　顔の皺に関する満足度についての質問票（FLSQ）

「FLSQ-総合的満足度」は治療に対する被験者の総合的満足度を評価するために開発された。回答の選択肢は-2（「非常に不満」）～+2（「非常に満足」）の 5 段階で、プラスの平均値は、平均して治療に満足していることを表し、マイナスの平均値は、平均して治療に不満であることを表す。

「FLSQ-総合的満足度」のデータについて、各来院日のレスポンダーの割合及び FLSQ スコアの 2 種類の解析を実施した。レスポンダー（治験薬に「非常に満足」又は「ほぼ満足」していると報告した被験者）の割合の推移を 5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.2-46 に、各来院日の FLSQ スコアを Table 14.2-47 にまとめる。

レスポンダーの割合の推移を 191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）の Table 14.2-45 にまとめる。被験者による FLSQ の結果を治験実施施設及び被験者別に 5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.6-4 に示す。

治療サイクル 1 の 30 日目のレスポンダーの割合は、本剤 44 単位群が 81.3%（39/48 例）、本剤 32 単位群が 81.1%（43/53 例）であった（5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.2-46）。

いずれの時点においても、投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。

「FLSQ-総合的満足度」についてのレスポンダーの割合を 5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Figure 14.2-23 に示す。

2.2.2.2.6　被験者の知覚による効果発現時期

CFL の程度の改善の被験者による認識に基づくと、本剤投与群での効果発現までの期間の中央値は、両投与群とも、治療サイクル 4 の本剤 32 単位群（4.0 日）を除く全ての治療サイクルで 3.0 日であった。Kaplan-Meier 法を用いて求めた効果発現時期を 5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Figure 14.2-25.1（治療サイクル 1）、Figure 14.2-25.2（治療サイクル 2）、Figure 14.2-25.3（治療サイクル 3）及び Figure 14.2-25.4（治療サイクル 4）に示す。

被験者の評価による効果発現時期を治験実施施設及び被験者別に 5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.6-7 に示す。

2.2.2.3　FWS-A を用いた CFL の程度の部分集団解析

2.2.2.3.1　年齢別の有効性

治療サイクル 1 の 30 日目のレスポンダー（「FWS-A によって評価した最大緊張時での CFL の程度がなし又は軽度」として定義）の割合は、若年層（50 歳以下）が 96.6%（28/29 例、本剤 44 単位群）及び 90.0%（36/40 例、本剤 32 単位群）、高齢層（51 歳以上）が 78.9%（15/19 例、本剤 44 単位群）及び 69.2%（9/13 例、本剤 32 単位群）であった（表 2.2-12）。レスポンダーを「FWS-A によって評価した最大緊張時での CFL の程度が 1 段階

以上改善」と定義した場合（5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.2-53.1 及び Table 14.2-53.2）及び「平静時の CFL の程度が 1 段階以上改善」と定義した場合（Table 14.2-56.1 及び Table 14.2-56.2）も同様の傾向が認められた。

わずかな例外を除いて、ほぼ全ての時点で投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった（5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.2-56.1 及び Table 14.2-56.2）。

表2.2-12　FWS-A によって評価した最大緊張時での CFL の程度が「なし」又は「軽度」を達成した被験者の割合：年齢層別（ITT 解析対象集団）

サイクル　統計量	本剤 44 単位群 ≤ 50 歳 (N = 29)	本剤 44 単位群 > 50 歳 (N = 19)	本剤 32 単位群 ≤ 50 歳 (N = 40)	本剤 32 単位群 > 50 歳 (N = 13)	P 値 [a] ≤ 50 歳/ > 50 歳
治療サイクル 1					
レスポンダーの割合(n/N)	96.6% (28/29)	78.9% (15/19)	90.0% (36/40)	69.2% (9/13)	0.292 0.824
治療サイクル 2					
レスポンダーの割合(n/N)	100.0% (26/26)	88.2% (15/17)	87.2% (34/39)	84.6% (11/13)	0.071 0.880
治療サイクル 3					
レスポンダーの割合(n/N)	94.7% (18/19)	84.6% (11/13)	96.8% (30/31)	81.8% (9/11)	0.759 > 0.999
治療サイクル 4					
レスポンダーの割合(n/N)	100.0% (2/2)	83.3% (5/6)	75.0% (3/4)	100.0% (4/4)	NA 0.480

CFL = 目尻の表情皺；FWS-A = アジア人用写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat；NA = 該当せず
欠測値は、各治療サイクル 90 日目までの来院について Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。治療サイクル 5 を受けた被験者はいなかった。
[a] ベースライン時の最大緊張時での FWS-A によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により群間比較の p 値を算出した。
出典：191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-50.1 及び Table 14.2-50.2

2.2.2.3.2　男女別の有効性

治療サイクル 1 の 30 日目のレスポンダー（「FWS-A によって評価した最大緊張時での CFL の程度がなし又は軽度」として定義）の割合は、男性が 100.0%（3/3 例、本剤 44 単位）及び 60.0%（3/5 例、本剤 32 単位）（5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.2-51.1）、女性が 88.9%（40/45 例、本剤 44 単位）及び 87.5%（42/48 例、本剤 32 単位）であった（Table 14.2-51.2）。

レスポンダーを「FWS-A によって評価した最大緊張時での CFL の程度が 1 段階以上改善」と定義した場合（5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.2-54.1 及び Table 14.2-54.2）及び「平静時での CFL の程度が 1 段階以上改善」と定義した場合（Table 14.2-57.1 及び Table 14.2-57.2）も同様の結果が得られた。ほぼ全ての時点で投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった（Table 14.2-54.2 及び Table 14.2-57.2）。

男性の被験者数が少なかったため（本剤 44 単位群 3/48 例［6.3%］、本剤 32 単位群 5/53 例［9.4%］）、性別による比較には限りがあった。

2.2.2.3.3　ベースライン時の最大緊張時での CFL の程度別の有効性

レスポンダーを「最大緊張時での CFL の程度が『なし』又は『軽度』になった被験者」と定義した場合、ベースライン時に最大緊張時での CFL の程度が中等度であったほぼすべての被験者が治療サイクル 1 の 30 日目にレスポンダーとなった（100.0%［32/32 例、本剤 44 単位］及び 97.1%［34/35 例、本剤 32 単位］、表 2.2-13）。ベースライン時の最大緊張時での CFL の程度が高度の被験者は、中等度の被験者に比べ、治療サイクル 1 の 30 日目の CFL の程度がなし又は軽度になった割合が低かった（68.8%［11/16 例、本剤 44 単位］及び 61.1%［11/18 例、本剤 32 単位］、表 2.2-13）。ベースライン時の CFL の程度が中等度の被験者はレスポンダーになるために 1 段階の改善しか要しなかったのに対し、高度の被験者は 2 段階以上の改善が必要であったことから、この結果にはレスポンダーの定義が影響していると考えられた。

治療サイクル 1 の 30 日目のレスポンダーの割合は、レスポンダーを「FWS-A によって評価した最大緊張時での CFL の程度が 1 段階以上改善 」と定義した場合、ベースライン時の CFL の程度が中等度及び高度の被験者において同等で（5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.2-55.1 及び Table 14.2-55.2）、「平静時の CFL の程度が 1 段階以上改善」と定義した場合は、低かった（Table 14.2-58.1 及び Table 14.2-58.2）。

わずかな例外を除いて、ほぼ全ての時点で投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった（5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.2-52.1、Table 14.2-52.2 及び Table 14.2-55.1）。

表2.2-13　FWS-A によって評価した 30 日目の最大緊張時での CFL の程度が「なし」又は「軽度」を達成した被験者の割合：ベースライン時の CFL の程度別（ITT 解析対象集団）

サイクル　統計量	本剤 44 単位群 中等度 (N = 32)	本剤 44 単位群 高度 (N = 16)	本剤 32 単位群 中等度 (N = 35)	本剤 32 単位群 高度 (N = 18)	P 値 [a] 中等度／高度
治療サイクル 1					
レスポンダーの割合(n/N)	100.0% (32/32)	68.8% (11/16)	97.1% (34/35)	61.1% (11/18)	0.339/ 0.647
治療サイクル 2					
レスポンダーの割合(n/N)	100.0% (31/31)	83.3% (10/12)	97.1% (33/34)	66.7% (12/18)	0.340/ 0.320
治療サイクル 3					
レスポンダーの割合(n/N)	100.0% (22/22)	70.0% (7/10)	100.0% (30/30)	75.0% (9/12)	NA/ 0.798
治療サイクル 4					
レスポンダーの割合(n/N)	100.0% (4/4)	75.0% (3/4)	100.0% (5/5)	66.7% (2/3)	NA/ 0.823

CFL = 目尻の表情皺； FWS-A = アジア人用写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat；NA = 該当せず
欠測値は、各治療サイクル 90 日目までの来院について Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。治療サイクル 5 を受けた被験者はいなかった。
[a] ベースライン時の最大緊張時での FWS-A によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により群間比較の p 値を算出した。
出典：191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-52.1 及び Table 14.2-52.2

2.2.2.4　被験者による CFL の変化に関する 7 段階の総合的評価及び年齢の自己認識の部分集団解析

SGA-CFL スコアのベースラインからの平均変化量について部分集団解析を実施した。各部分集団（年齢、性別及びベースライン時の最大緊張時での CFL の程度）について、ほぼ全ての時点で投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった（5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.2-59.1、Table 14.2-59.2、Table 14.2-60.1、Table 14.2-60.2、Table 14.2-61.1 及び Table 14.2-61.2）。

SPA において、ベースライン時の「年相応に見える」の評価からベースライン後に「年より若く見える」になった、又は、ベースライン時の「年より老けて見える」の評価からベースライン後に「年より若く見える」又は「年相応に若く見える」になった被験者の割合について部分集団解析を実施した。各部分集団（年齢、性別及びベースライン時の最大緊張時での CFL の程度）について、いずれの時点においても投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった（5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.2-62.1、Table 14.2-62.2、Table 14.2-63.1、Table 14.2-63.2、Table 14.2-64.1 及び Table 14.2-64.2）。

2.2.2.5　有効性の結論

治療サイクル 1 の 30 日目の有効性の主要評価時点において、いずれの有効性評価項目についても本剤 44 単位群と 32 単位群に統計学的に有意な差は認められなかった。治験責任（分担）医師による FWS-A を用いた評価結果は本剤の有効性を示しており、3 つのレスポンダーの定義におけるレスポンダーの割合は両投与群とも高かった。これらの結果は、被験者の報告による評価において、被験者が治療によるベネフィットを有意義と認識していたことと一致していた。全ての評価項目について、本剤反復投与後の効果は全ての治療サ

イクルを通じて同等であった。治療サイクル 1 における推定効果持続時間の中央値は投与群間で同様で、本剤 32 単位群が約 4 箇月、本剤 44 単位群が約 4～5 箇月であった。

これらの結果は、本剤 24 単位群又は 12 単位の 2 用量を CFL 領域に、20 単位を GL 領域に投与した場合と同様の良好な有効性プロファイルを示した。

本試験における有効性の結果は、以前に実施の本剤を CFL 領域又は GL 領域のみに投与した試験で認められた結果と同様であった。

2.2.3 安全性の評価

2.2.3.1 治験薬が投与された症例数、期間及び用量

13 箇月間の試験期間中、計 100 例が本剤の投与を受けた。治験サイクル別及び試験期間全体での投与期間を表 2.2-14にまとめる。ほとんどの被験者（94.0%、［94/100 例］）は少なくとも 48 週間の投与を受けた。治療サイクル 5 を受けた被験者はいなかった。

投与期間を被験者別に 5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.9-1 にまとめる。全ての投与は治験実施計画書どおりに行われた（Listing 16.2.9-2 及び Listing 16.2.9-3）。

表2.2-14　治験薬投与期間（安全性解析対象集団）

	被験者数（%）		
投与期間	本剤 44 単位群 (N = 47)	本剤 32 単位群 (N = 53)	全体本剤群 (N = 100)
< 12 週間	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
12 ～ < 24 週間	2 (4.3)	1 (1.9)	3 (3.0)
24 ～ < 36 週間	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (2.0)
≥ 48 週間	42 (89.4)	52 (98.1)	94 (94.0)
1 回投与	4 (8.5)	1 (1.9)	5 (5.0)
2 回投与	11 (23.4)	10 (18.9)	21 (21.0)
3 回投与	24 (51.1)	34 (64.2)	58 (58.0)
4 回投与	8 (17.0)	8 (15.1)	16 (16.0)

出典：191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.3-1

多数の被験者が 1 回の治療サイクル以上の期間にわたって有効性を維持し、治験期間中の異なる時点で再治療基準を満たしたため、治療サイクルの期間は被験者ごとに異なっていた。投与期間を治療サイクルの期間（投与間隔）別に 5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.3-2 にまとめる。治療サイクル 2 を受けた被験者では、各投与群の大部分が治療サイクル 1 後 120～210 日目に再治療基準を満たした。治療サイクル 3 を受けた被験者では、各投与群の大部分が治療サイクル 2 後 120～210 日目に再治療基準を満たした。治療サイクル 4 を受けた被験者では、1 例を除く全ての被験者が、治療サイクル 3 後 90～120 日目に再治療基準を満たした。

2.2.3.2 有害事象

投与前の有害事象は認められなかった（5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.1-13～14.1-18 及び Listing 16.2.7-1）。全体で 59.0%（59/100 例）の被験者に少なくとも 1 件の TEAE が発現し、各投与群の発現率は同等であった（本剤 44 単位群 61.7%［29/47 例］、本剤 32 単位群 56.6%［30/53 例］）（Table 14.3-3.1）。本剤 44 単位群で認

められた全ての TEAE 及び本剤 32 単位群で認められた 1 件を除く全ての TEAE は軽度又は中等度であった（Table 14.3-7.1）。TEAE の大部分は、治験責任（分担）医師によって、治療との因果関係はないと判断され、治療との因果関係が否定できないとされた TEAE が発現した被験者は全体で 11.0%（11/100 例）であった。重篤な TEAE が 5 例（5.0%、5/100 例）に発現したが（Table 14.3-9.1）、いずれも治験責任（分担）医師によって、治験薬との因果関係なしと判断された（Table 14.3-3.1 及び Listing 16.2.7-2）。そのうち 2 例（2.0%、2/100 例）が TEAE（眼瞼下垂［本剤 44 単位群］及び膠原血管病［本剤 32 単位群］、Table 14.3-12）により治験を中止した。死亡例はなかった（Table 14.3-3.1）。

全ての TEAE の一覧を投与群別に 5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-2 に、TEAE に関するコメントを Listing 16.2.7-4 に示す。また TEAE の要約を治験実施施設別に Table 14.3-23 に示す。

2.2.3.2.1　治験治療下で発現した全ての有害事象の表示及び分析

本剤 44 単位群（61.7%［29/47 例］）は、本剤 32 単位群（56.6%［30/53 例］）と比べて、1 件以上の TEAE が発現した被験者の割合が多かった（2.4、Table 14.3-4.1）。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した TEAE を表 2.2-15 にまとめる。基本語単位で 2 例以上に発現した TEAE はほとんどなかった。安全性解析対象集団全体及び各投与群内において、本剤の反復投与とともに TEAE の報告数は減少した（5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.3-3.2～14.3-3.5）。

全ての TEAE を 5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.3-6.1 に器官別大分類（SOC）及び基本語別にまとめ、2.4、Table 14.3-4.1 に基本語単位での発現率の高い順に示した。全ての TEAE をサイクル別に 2.4、Table 14.3-4.2～14.3-4.5 に、サイクル、SOC 及び基本語別に Table 14.3-6.2～14.3-6.5 にまとめる。

両投与群とも、最も多くみられた TEAE の SOC は「感染症および寄生虫症」であった（本剤 44 単位群 25.5%［12/47 例］、本剤 32 単位群 24.5%［13/53 例］）。これは主に、鼻咽頭炎の発現率によるものであった（本剤 44 単位群 10.6%［5/47 例］、本剤 32 単位群 11.3%［6/53 例］）。2 番目に多くみられた TEAE の SOC は、本剤 44 単位群では「一般・全身障害および投与部位の状態」（21.3%［10/47 例］）、本剤 32 単位群では「皮膚および皮下組織障害」（20.8%［11/53 例］）であった。

本剤 44 単位群で最も多くみられた TEAE は注射部位出血（19.1%［9/47 例］）であった。本剤 32 単位群で最も多くみられた TEAE は注射部位出血及び鼻咽頭炎（それぞれ 11.3%［6/53 例］）であった。 投与群間で、有害事象の発現率に臨床的に意義のある差は認められなかった。

本適応における注目すべき TEAE は、注射部位出血、注射部位内出血、注射部位疼痛、注射部位熱感、注射部位そう痒感などを含む注射部位関連の事象であるが、このうち、注射部位出血のみが発現した（本剤 44 単位群：19.1%（9/47 例）、本剤 32 単位群：11.3%（6/53 例））（5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.3-6.1）。

本剤 44 単位群の全ての TEAE 及び本剤 32 単位群の 1 件を除く全ての TEAE が軽度又は中等度と判断された（2.4、Table 14.3-7.1）。本剤 32 単位群の 1 例に発現した腹膜炎 1 件

のみが重度と報告された（1.9%［1/53 例］）。全ての TEAE について、各治療サイクルおよび最大重症度別に 2.4、Table 14.3-7.2～14.3-7.5 に示す。

3 例（本剤 44 単位群 4.3%［2/47 例］、本剤 32 単位群 1.9%［1/53 例］）に 4 件のヘルペスの TEAE が発現した（血液培養又は血清学的検査による確定診断なしに臨床医が診断）。ヘルペスの事象は全て口腔ヘルペスであり（5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-2）、発現部位は口唇であった。3 例とも口腔ヘルペスの既往歴があった（Listing 16.2.4-2）。いずれの事象も軽度で、医学的処置後、後遺症なく回復した。これらの被験者のうち、口腔ヘルペスの TEAE により治験を中止した被験者はいなかった。また、治験責任（分担）医師によって治療との因果関係が否定できないと判断された事象はなかった。本剤 44 単位群の 1 例に、2 件の口腔ヘルペスが発現した。このうち 1 件は治療サイクル 1 の 154 日目、もう 1 件は治療サイクル 3 の 25 日目に発現した。本剤 44 単位群のもう 1 例の口腔ヘルペスは治療サイクル 1 の 173 日目に発現し、本剤 32 単位群の 1 例の口腔ヘルペスは治療サイクル 3 の 12 日目に発現した。

本剤 32 単位群で女性生殖器の良性新生物が 1 件報告された（2.1%［安全性解析対象集団の女性被験者 48 例中 1 例］）（5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.3-6.1）。アラガン社の重篤な有害事象報告要件に従い、癌症例は全て重篤な有害事象とみなされる。治験中、薬物過敏症の症例は報告されなかった。

TEAE が発現した被験者を SOC、基本語、因果関係及び重症度別に 5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Listing 14.3.1-1 に示す。全ての来院時の TEAE の内容及び TEAE に関するコメントを被験者別に、それぞれ Listing 16.2.7-2 及び Listing 16.2.7-4 に示す。

表2.2-15　プライマリー器官別大分類別・基本語別の最も多くみられた（いずれかの投与群の2%以上）治験治療下で発現した有害事象：治験全体（安全性解析対象集団）

	被験者数（%）		
器官別大分類 基本語	本剤 44 単位群 (N = 47)	本剤 32 単位群 (N = 53)	すべての本剤群 (N = 100)
眼障害			
全体	6 (12.8)	7 (13.2)	13 (13.0)
眼瞼下垂	4 (8.5)	2 (3.8)	6 (6.0)
一般・全身障害および投与部位の状態			
全体	10 (21.3)	8 (15.1)	18 (18.0)
注射部位出血	9 (19.1)	6 (11.3)	15 (15.0)
免疫系障害			
全体	0 (0.0)	2 (3.8)	2 (2.0)
季節性アレルギー	0 (0.0)	2 (3.8)	2 (2.0)
感染症および寄生虫症			
全体	12 (25.5)	13 (24.5)	25 (25.0)
鼻咽頭炎	5 (10.6)	6 (11.3)	11 (11.0)
口腔ヘルペス	2 (4.3)	1 (1.9)	3 (3.0)
咽頭炎	0 (0.0)	3 (5.7)	3 (3.0)
傷害、中毒および処置合併症			
全体	2 (4.3)	4 (7.5)	6 (6.0)
靭帯捻挫	0 (0.0)	2 (3.8)	2 (2.0)
神経系障害			
全体	1 (2.1)	3 (5.7)	4 (4.0)
頭痛	0 (0.0)	2 (3.8)	2 (2.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
全体	3 (6.4)	1 (1.9)	4 (4.0)
アレルギー性鼻炎	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (2.0)
皮膚および皮下組織障害			
全体	6 (12.8)	11 (20.8)	17 (17.0)
湿疹	2 (4.3)	5 (9.4)	7 (7.0)
皮膚乾燥	2 (4.3)	0 (0.0)	2 (2.0)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	2 (3.8)	2 (2.0)

基本語は、本剤 44 単位群で発現率の高い順に並べた。
いずれかの投与群において基本語単位で 2 例以上に発現した TEAE のみを記載する。
出典：191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.3-6.1

本剤の反復投与の影響を評価するため、TEAE を治療サイクル別に解析した。本剤の忍容性プロファイルは反復投与とともに向上した。13 箇月間にわたって最大 4 回の治療サイクルを受けた被験者に、本剤の初回治療サイクルと比べて新たな安全性の所見は認められなかったことから、本剤の反復投与は安全で忍容性が良好であり、本剤の反復投与による蓄積性の有害作用はないことが示唆された。

最も多くみられた TEAE（本剤群全体の 5%超に発現）を治療サイクル別に表 2.2-16にまとめる。

表2.2-16　基本語別及び治療サイクル別の最も多くみられた治験治療下で発現した有害事象（安全性解析対象集団）

	発現例数/解析対象例数（%）		
	本剤 44 単位 (N = 47)	本剤 32 単位 (N = 53)	本剤全体 (N = 100)
注射部位出血			
治療サイクル 1	2/47 (4.3)	2/53 (3.8)	4/100 (4.0)
治療サイクル 2	4/43 (9.3)	2/52 (3.8)	6/95 (6.3)
治療サイクル 3	3/32 (9.4)	2/42 (4.8)	5/74 (6.8)
治療サイクル 4	0/8 (0.0)	0/8 (0.0)	0/16 (0.0)
鼻咽頭炎			
治療サイクル 1	3/47 (6.4)	0/53 (0.0)	3/100 (3.0)
治療サイクル 2	2/43 (4.7)	5/52 (9.6)	7/95 (7.4)
治療サイクル 3	0/32 (0.0)	0/42 (0.0)	0/74 (0.0)
治療サイクル 4	0/8 (0.0)	1/8 (12.5)	1/16 (6.3)
湿疹			
治療サイクル 1	0/47 (0.0)	4/53 (7.5)	4/100 (4.0)
治療サイクル 2	1/43 (2.3)	1/52 (1.9)	2/95 (2.1)
治療サイクル 3	1/32 (3.1)	0/42 (0.0)	1/74 (1.4)
治療サイクル 4	0/8 (0.0)	0/8 (0.0)	0/16 (0.0)
眼瞼下垂			
治療サイクル 1	4/47 (8.5)	2/53 (3.8)	6/100 (6.0)
治療サイクル 2	0/43 (0.0)	0/52 (0.0)	0/95 (0.0)
治療サイクル 3	0/32 (0.0)	0/42 (0.0)	0/74 (0.0)
治療サイクル 4	0/8 (0.0)	0/8 (0.0)	0/16 (0.0)

治験全体で、基本語単位で本剤全体の 5%以上に発現した TEAE のみを記載する（Table 14.3-4.1）。
出典：付録 2.4、Table 14.3-4.2～14.3-4.5 及び 5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.3-4.2～14.3-4.5

各投与後 90 日間に発現した有害事象の解析の結果、TEAE の発現率は治療サイクル 1 が高く、反復投与に伴い減少する傾向が確認された（5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.3-5.1～14.3-5.4）。

2.2.3.2.2　治療との因果関係が否定できない治験治療下で発現した有害事象の表示及び分析

治療との因果関係が否定できない TEAE とは、治験責任（分担）医師が合理的な可能性に基づき、治験薬により生じた可能性ありと判断した事象とする。治療との因果関係が否定できない TEAE の発現率は 11.0%（11/100 例）であり、投与群を通じて同等であった（本剤 44 単位群 10.6%［5/47 例］、本剤 32 単位群 11.3%［6/53 例］、表 2.2-17）。

本剤 44 単位群に発現した治療との因果関係が否定できない全ての TEAE 及び本剤 32 単位に発現した治療との因果関係が否定できない TEAE のうち 1 件を除くすべてが軽度と報告された（2.4、Table 14.3-7.1 及び 5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Listing 14.3.1-1）。本剤 44 単位群の 1 例に発現した 1 件の眼瞼下垂は中等度であった（2.1%［1/47 例］、付録 2.4、Table 14.3-8.1）。重度と判断された治療との因果関係が否定できない TEAE はなかった。本剤 44 単位群の 8.5%（4/47 例）及び本剤 32 単位群の 11.3%（6/53 例）に軽度の治療との因果関係が否定できない TEAE が認められた。治療との因果関係が否定できない全ての TEAE を各治療サイクルについて、最大重症度別に基本語を 2.4、Table 14.3-8.2～14.3-8.5 に示す。本治験中に報告された治療との因果関係が否定できない TEAE は本剤の既知の安全性プロファイルと一致する事象を示していた。

表2.2-17　プライマリー器官別大分類別・基本語別の治療との因果関係が否定できない治験治療下で発現した有害事象：治験全体（安全性解析対象集団）

	被験者数（%）		
器官別大分類 基本語	本剤 44 単位群 (N = 47)	本剤 32 単位群 (N = 53)	すべての本剤群 (N = 100)
全体	5 (10.6)	6 (11.3)	11 (11.0)
眼障害			
全体	5 (10.6)	3 (5.7)	8 (8.0)
眼瞼下垂	4 (8.5)	2 (3.8)	6 (6.0)
眼瞼知覚障害	1 (2.1)	1 (1.9)	2 (2.0)
眼瞼浮腫	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
霧視	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態			
全体	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
倦怠感	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害			
全体	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.0)
筋痙縮	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.0)
神経系障害			
全体	0 (0.0)	2 (3.8)	2 (2.0)
頭痛	0 (0.0)	2 (3.8)	2 (2.0)

基本語は、本剤 44 単位群で発現率の高い順に並べた。
出典：191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.3-6.1

治療との因果関係が否定できない TEAE は、治療サイクル 2 で本剤 44 単位群の 1 例に発現した眼瞼浮腫を除き、いずれも治療サイクル 1 で発現した（2.4、Table 14.3-4.2～14.3-4.3）。治療サイクル 3 及び治療サイクル 4 では治療との因果関係が否定できない TEAE は報告されなかった（2.4、Table 14.3-4.4～14.3-4.5）。

各投与後 90 日間に発現した治療との因果関係が否定できない TEAE の解析の結果、治療サイクル 1 での発現率は本剤 32 単位群（11.3%［6/53 例］）の方が本剤 44 単位群（10.6%［5/47 例］）と比べて高かった（5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.3-5.1）。その後の治療サイクルで発現した治療との因果関係が否定できない TEAE は、治療サイクル 2 で本剤 44 単位群の 1 例に発現した眼瞼浮腫のみであった（Table 14.3-5.2～14.3-5.4）。

治療との因果関係が否定できない TEAE が発現した被験者を SOC、基本語、因果関係及び重症度別に 5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Listing 14.3.1-1 に示す。

2.2.3.2.3　治験治療下で発現した有害事象の部分集団解析

年齢（50 歳以下、51 歳以上）、性別（男性、女性）及び FWS-A により評価したベースライン時の最大緊張時での CFL の程度（中等度、高度）別に TEAE の部分集団解析を実施した。年齢及びベースライン時の最大緊張時での CFL の程度別の部分集団解析の結果を表2.2-18にまとめる。TEAE が発現した男性被験者は 3 例のみであったため、性別については考察せず、記載しないこととする（Table 14.3-21.1 及び Table 14.3-21.2）。また、死亡例又は治療との因果関係が否定できない重篤な TEAE は報告されなかったため、これらの部分集団は表示しない。

いずれの部分集団においても TEAE 及び治療との因果関係が否定できない TEAE の報告に明らかな傾向はなかった。51 歳以上の部分集団及びベースライン時の CFL の程度が高度の部分集団では、重篤な TEAE の発現率は 0.0%であった本剤 44 単位群と比較して、本剤

32 単位群の方が高かった。これらの部分集団の被験者数は少なく、この傾向は臨床的に意義があるとは考えられない。

表2.2-18　部分集団別の治験治療下で発現した有害事象、治験薬投与との因果関係が否定できない有害事象、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象が発現した被験者：治験全体（安全性解析対象集団）

部分集団	被験者数（%）		
関係	本剤 44 単位群	本剤 32 単位群	すべての本剤群
年齢別			
≤ 50 歳	(N = 28)	(N = 40)	(N = 68)
全ての TEAE	19 (67.9)	21 (52.5)	40 (58.8)
治療との因果関係が否定できない TEAE	3 (10.7)	5 (12.5)	8 (11.8)
重篤な TEAE	1 (3.6)	2 (5.0)	3 (4.4)
治験中止に至った TEAE	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.5)
> 50 歳	(N = 19)	(N = 13)	(N = 32)
全ての TEAE	10 (52.6)	9 (69.2)	19 (59.4)
治療との因果関係が否定できない TEAE	2 (10.5)	1 (7.7)	3 (9.4)
重篤な TEAE	0 (0.0)	2 (15.4)	2 (6.3)
治験中止に至った TEAE	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (3.1)
FWS-A によって評価したベースライン時の最大緊張時での CFL の程度別			
中等度	(N = 32)	(N = 35)	(N = 67)
全ての TEAE	18 (56.3)	21 (60.0)	39 (58.2)
治療との因果関係が否定できない TEAE	3 (9.4)	5 (14.3)	8 (11.9)
重篤な TEAE	1 (3.1)	1 (2.9)	2 (3.0)
治験中止に至った TEAE	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.5)
高度	(N = 15)	(N = 18)	(N = 33)
全ての TEAE	11 (73.3)	9 (50.0)	20 (60.6)
治療との因果関係が否定できない TEAE	2 (13.3)	1 (5.6)	3 (9.1)
重篤な TEAE	0 (0.0)	3 (16.7)	3 (9.1)
治験中止に至った TEAE	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (3.0)

CFL = 目尻の表情皺； FWS-A = アジア人用写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；TEAE = 治験治療下で発現した有害事象

有害事象は各カテゴリーにつき、被験者毎に 1 回のみ集計される。治療との因果関係が否定できない TEAE は治験責任（分担）医師が合理的な可能性に基づき、治験薬により生じた可能性ありと判断した事象とする。TEAE が発現した男性被験者は 3 例のみであったため、性別については考察せず、表示しない。治験中、死亡例は報告されなかったため、表示しない。

出典：191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.3-20.1、Table 14.3-20.2、Table 14.3-22.1 及び Table 14.3-22.2

2.2.3.2.4　毒素拡散の可能性

毒素遠隔拡散の可能性（PDSOT）を調べるための標準化された方法を用いて、自発的に報告された有害事象及び神経学的評価によって特定された神経学的事象を評価した（5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Section 9.5.3.1.1）。このような事象は 8 例に認められた。8 例の事象は全て TEAE の自発報告で特定された事象で、このうち 6 例については、神経学的評価でも同じ事象が特定された。これらの事象の基本語は、眼瞼下垂、霧視及び便秘であった。眼瞼下垂及び霧視の各事象の安全性の判定の結果、これらは本剤の既知の薬理作用と一致する局所有害事象であり、毒素の遠隔筋への拡散を示す事象ではなかった。本剤投与後 177 日目に発現した便秘の事象は、本剤の薬理作用と一致していないと判断された。

毒素拡散の可能性がある事象及び神経学的事象について、基本語別に表 2.2-19に、被験者別に表 2.2-20に示す。全ての毒素拡散の可能性がある事象及び神経学的事象をそれぞれ投与群別に 2.4、Listing 16.2.7-5 及び Listing 16.2.7-7 に示す。

表2.2-19　基本語別の毒素拡散の可能性がある事象及び神経学的事象：治験全体（安全性解析対象集団）

	被験者数（%）		
基本語	本剤 44 単位群 (N = 47)	本剤 32 単位群 (N = 53)	すべての本剤群 (N = 100)
自発報告による TEAE			
全体的	5 (10.6)	3 (5.7)	8 (8.0)
眼瞼下垂	4 (8.5)	2 (3.8)	6 (6.0)
霧視	1 (2.1)	1 (1.9)	2 (2.0)
便秘	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.0)
神経学的事象			
全体	4 (8.5)	2 (3.8)	6 (6.0)
眼瞼下垂	4 (8.5)	2 (3.8)	6 (6.0)
霧視	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.0)

TEAE = 治験治療下で発現した有害事象
基本語は、本剤 44 単位群で発現率の高い順に並べた。
出典：191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.3-15.1 及び Table 14.3-16.1

表2.2-20　毒素拡散の可能性がある事象及び神経学的事象が発現した被験者の一覧（安全性解析対象集団）

被験者番号	治療	治療サイクル	毒素拡散の可能性がある事象	安全性の判定
[redacted]	本剤 44 単位	2	霧視	本剤の作用機序と一致：注射部位の局所反応
[redacted]	本剤 44 単位	1	眼瞼下垂	本剤の作用機序と一致：注射部位の局所反応
[redacted]	本剤 44 単位	1	眼瞼下垂	本剤の作用機序と一致：注射部位の局所反応
		2	眼瞼下垂	本剤の作用機序と一致：注射部位の局所反応
[redacted]	本剤 44 単位	1	眼瞼下垂	本剤の作用機序と一致：注射部位の局所反応
[redacted]	本剤 44 単位	1	眼瞼下垂	本剤の作用機序と一致：注射部位の局所反応
[redacted]	本剤 32 単位	1	霧視(2 件)	本剤の作用機序と一致：注射部位の局所反応
		1	眼瞼下垂	本剤の作用機序と一致：注射部位の局所反応
[redacted]	本剤 32 単位	1	眼瞼下垂	本剤の作用機序と一致：注射部位の局所反応
[redacted]	本剤 32 単位	1	便秘	発現時期（投与後 177 日目）から、本剤の薬理作用と一致しない

神経学的事象は前向きに実施された神経学的評価を用いて特定した。
出典：191622-122 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Listing 16.2.7-5、Listing 16.2.7-7 及び Listing 16.2.9-1

全ての毒素拡散の可能性がある事象及び神経学的事象を 5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.3-15.1～14.3-17.5 にまとめる。毒素拡散の可能性がある事象が発現した被験者の叙述を Section 14.3.3 に、各被験者の eCRF を Appendix 16.3.2 に示す。

集中的症状質問票及び集中的神経学的診察の結果をそれぞれ治療サイクル別及び全体的に 5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Tables 14.6-1 及び Table 14.6-2 にまとめる。異常が認められた被験者はほとんどいなかった。全ての毒素拡散の可能性がある事象及び神経学的事象を被験者別に Listing 16.2.7-5～16.2.7-9 に示す。集中的症状質問票及び集中的神経学的診察の結果を被験者別に Listing 16.2.7-10～16.2.7-13 に示す。

2.2.3.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験中、死亡例はなかった。TEAE により治験を中止したのは 2 例（2.0%［2/100 例］）であった（5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.3-12 及び Table 14.3-13）。本剤 44 単位群の 1 例（2.1%［1/47 例］）は、治療サイクル 1 の投与後 12 日目に両眼に眼瞼下垂を発現し、治療サイクル 1 の途中で治験を中止した。本事象の重症度は中等度で、治験責任（分担）医師によって治療との因果関係ありと判断された（Table 14.3-12 及び 2.4、Listing 16.2.7-3）。本剤 32 単位群の 1 例（1.9%［1/53 例］）は、治療サイクル 3 の投与 131 日目（治験 313 日目）に膠原病性脈管疾患を発現し、治療サイクル 3 の途中で治験を中止した。本事象の重症度は中等度で、治験責任（分担）医師によって治療との因果関係ありとは判断されなかった（Table 14.3-12 及び付録 2.4、Listing 16.2.7-3）。

有害事象により治験を中止した 2 例の叙述を 5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Section 14.3.3 に示し、各被験者の eCRF を Appendix 16.3.1 に示す。

- 被験者番号[redacted]（本剤 44 単位） – 眼瞼下垂
- 被験者番号[redacted]（本剤 32 単位） – 膠原病性脈管疾患

本剤 44 単位群の 2.1%（1/47 例）、本剤 32 単位群の 7.5%（4/53 例）、全体の 5.0%（5/100 例）に 6 件の重篤な TEAE が発現した（5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.3-9.1）。重篤な TEAE の重症度は、重度と判断された腹膜炎 1 件を除き、いずれも軽度又は中等度であった（Table 14.3-11.1）。ほとんどの重篤な TEAE は治療サイクル 2 で発現した（Table 14.3-9.2～14.3-9.5）。重篤な TEAE による治験中止例はなく、治療との因果関係が否定できないと判断された重篤な TEAE もなかった（Listing 14.3.2-1、Table 14.3-3.1 及び Table 14.3-14）。重篤な TEAE が発現した 5 例の全ての TEAE を 2.4、Listing 14.3.2-2 に示す。

重篤な TEAE が発現した被験者の叙述を 5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Section 14.3.3 に示し、各被験者の eCRF を Appendix 16.3.1 に示すとともに、以下にも記載する。

- 被験者番号[redacted]（本剤 44 単位群） – A 型肝炎（治療サイクル 2 で発現し、重篤化）
  被験者番号[redacted]は 41 歳アジア人女性であり、191622-122 試験に登録された。被験者は本剤 44 単位による治療に無作為化され、本剤 44 単位による治験薬の 1 回目の注射を[redacted]年 3 月 30 日に実施し、2 回目の治験薬投与を同* 年 10 月 30 日に実施した。被験者には、軽度の花粉アレルギー、片頭痛、単純ヘルペス（口唇）の病歴があった。併用薬には、片頭痛のためゾルミトリプタン、ロキソプロフェンナトリウム及びパラセタモール、季節性アレルギーのためオロパタジン（眼科用）、フェキソフェナジン及びモンテルカストナトリウムがあった。翌**年 3 月 23 日、2 回目の治

*、**：新薬承認時置き換え

験薬投与 145 日後、被験者に重症度が中等度の有害事象である A 型肝炎が発現した。3 月24 日、インフルエンザの検査は陰性であった。翌**年 3 月 26 日、患者は重症度が中等度の重篤な有害事象である A 型肝炎のため入院した。同日、肝機能検査値上昇が認められ、アラニンアミノトランスフェラーゼ 913、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 1,214 で（単位及び範囲の報告なし）、IgM-HA 抗体陽性であった。腹部のコンピュータ断層撮影スキャンにて、わずかな脾腫が認められ、胆道系の所見は認められなかった。被験者はグリチルリチン及びソルデム 3AG による治療を受けた。被験者は 翌** 年 4 月 7 日に退院した。翌**年 4 月 14 日、肝機能検査は正常値近くに改善し、アラニンアミノトランスフェラーゼ 61（範囲：5～37）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 35（範囲：5～42、単位の報告なし）であった。A 型肝炎は 翌**年 4月 14 日に後遺症なく回復した。A 型肝炎は入院のため重篤と判断された。治験責任（分担）医師は、本事象と治験薬との因果関係はないと判断し、アラガン社はこの評価に同意した。被験者は 翌**年 4 月 30 日に治験を完了した。

- 被験者番号[redacted]（本剤 32 単位群） – 虫垂炎（治療サイクル 1 で発現し、重篤化）、腹膜炎（治療サイクル1 で発現し、重篤化）
  被験者番号[redacted]は 39 歳アジア人女性であり、191622-122 試験に登録された。被験者は本剤 32 単位による治療に無作為化され、本剤 32 単位による治験薬の 1 回目の注射を[redacted]年 5 月 11 日に実施し、2 回目の治験薬投与を 翌**年 3 月 29 日に実施した。被験者には軽度の花粉アレルギーの病歴があった。併用薬は報告されなかった。同*年9 月 29 日、1 回目の治験薬投与 142 日後、被験者は重症度が中等度の重篤な有害事象である虫垂炎のため入院した。被験者は 同*年 9 月 30 日に腹腔鏡下虫垂切除術を受けた。術後、最高 39.5℃の持続性発熱及び突然の腹膜刺激症状があり、同*年10 月 3 日に、重症度が重度の重篤な有害事象である腹膜炎と診断された。腹腔内膿瘍が疑われ、被験者は同*年10 月 3 日に腹腔内洗浄及びドレナージを受けた。抗生物質治療にはセフメタゾール及びドリペネムが含まれた。被験者は改善し、同* 年 10月 17 日に退院した。同* 年 11 月 30 日のフォローアップにて、患者は日常活動を行うことができ、切開はまだ完全には治癒していなかった。虫垂炎及び腹膜炎は 翌** 年 1月 11 日に後遺症なく回復した。虫垂炎及び腹膜炎は入院のため重篤と判断された。治験責任（分担）医師は、これらの事象と治験薬との因果関係はないと判断し、アラガン社はこの評価に同意した。被験者は 翌**年 6 月 7 日に治験を完了した。

- 被験者番号[redacted]（本剤 32 単位群） – バルトリン嚢腫（治療サイクル 1 で発現し、治療サイクル 2 で重篤化）
  被験者番号[redacted]は 50 歳アジア人女性であり、191622-122 試験に登録された。被験者は本剤 32 単位による治療に無作為化され、本剤 32 単位による治験薬の 1 回目の注射を[redacted]年3 月4 日に投与し、2 回目の治験薬投与を同*年8 月28 日に、3 回目の治験薬投与を 翌** 年 2 月 19 日に実施した。被験者には、花粉アレルギー、左頬の老人性色素斑、鼻の湿疹、両頬の皮脂欠乏性湿疹、右手背部の尋常性疣贅、ロングパルス・アレキサンドライトレーザー（両頬）の病歴があった。併用薬には、左頬の老人性色素斑のため局所 hydroquinone、両頬の皮脂欠乏性湿疹のため白色ワセリン及びヘパリン類似物質、花粉アレルギーのためオキサトミドがあった。同* 年 8 月 1 日、 1 回目の治験薬投与 151 日後、患者は性器不快感を覚え、病院を受診し、非重篤な有害事象であるバルトリン腺嚢腫と診断された。同*年 9 月 6 日、被験者はバルトリン嚢腫に対する手術を受けて成功し、その時点で重症度が軽度の重篤な有害事象として報告された。同日、被験者は退院した。バルトリン嚢腫は 同*年 10 月 2 日に後遺症なく回復した。バルトリン嚢腫は入院のため重篤と判断された。治験責任（分担）医

師は、本事象と治験薬との因果関係はないと判断し、アラガン社はこの評価に同意した。被験者は 翌**年 3 月 26 日に治験を完了した。

- 被験者番号[redacted]（本剤 32 単位群） – 上室性頻脈（治療サイクル 2 で発現し、重篤化）
  被験者番号[redacted]は 62 歳アジア人女性であり、191622-122 試験に登録された。被験者は本剤 32 単位による治療に無作為化され、本剤 32 単位による治験薬の 1 回目の注射を[redacted]年5 月 22 日に実施し、2 回目の治験薬投与を同* 年8 月 21 日に、3 回目の治験薬投与を同* 年11 月 20 日に実施した。被験者には、高血圧、房室結節性リエントリー性頻脈、不眠症、両頬の皮脂欠乏性皮膚炎及び肝斑、左腕の血管腫、閉経後の病歴があった。併用薬には、高血圧のためイルベサルタン、房室結節性リエントリー性頻脈のためベラパミル塩酸塩、皮脂欠乏性皮膚炎のため白色ワセリン及びヘパリン類似物質、肝斑のため経口シナール、局所トラネキサム酸及び hydroquinone、不眠症のためエチゾラムがあった。同*年 5 月 22 日（1 回目の治療時）の血圧は 128/72 mmHg、脈拍数は 78 拍／分であり、同*年 8 月 21 日（2 回目の治療時）は 118/81 mmHg 及び 72 拍／分であった。同*年 10 月 12 日、2 回目の治験薬投与 53 日後、被験者に重症度が中等度の上室性頻脈が発現し、房室結節性リエントリー性頻脈の悪化と説明された。患者は 同* 年 10 月 12 日に心臓血管病院の救急科を受診した。被験者は同日より、ベラパミル及びジルチアゼム塩酸塩による治療を受けた。心カテーテル検査が推奨され、同* 年 10 月 17 日に予定された。被験者は 同* 年 10 月 16 日に入院し、重症度が中等度の重篤な有害事象である上室性頻脈に対し 同* 年 10 月 17 日に心カテーテル検査及び心臓電気生理学検査を受け、経皮的カテーテル心筋焼灼術に成功した。被験者は 同* 年 10 月 18 日に退院した。同* 年 10 月 22 日のフォローアップ来院時、心臓専門医は、経過が順調であるため投薬や他の治療は不要であると患者に告げた。上室性頻脈は 同*年 10 月 23 日に後遺症なく回復した。同* 年 10 月 31 日にイルベサルタンを中止した。上室性頻脈は入院のため重篤と判断された。治験責任（分担）医師は、本事象と治験薬との因果関係はないと判断し、アラガン社はこの評価に同意した。翌**年 3 月 30 日、3 回目の治験薬投与 131 日後、被験者に重症度が中等度の有害事象である膠原病性脈管疾患が発現した。上肢の筋力低下があり、膠原病が疑われた。非重篤な有害事象である膠原病性脈管疾患を受け、翌** 年 5 月 20 日に被験者の治験を中止した。被験者はその後、翌**年 5 月 26 日に X 線検査を受けた。治療については報告されなかった。治験責任（分担）医師は、持続している膠原病性脈管疾患と治験薬との因果関係はないと判断した。

- 被験者番号[redacted]（本剤 32 単位群） – 女性生殖器の良性新生物（治療サイクル 1 で発現し、治療サイクル 2 で重篤化）
  被験者番号[redacted]は56 歳アジア人女性であり、191622-122 試験に登録された。被験者は本剤32 単位による治療に無作為化され、本剤32 単位による治験薬の1 回目の注射を[redacted]年6 月3 日に実施し、2 回目の治験薬投与を同* 年9 月24 日に、3 回目の治験薬投与を翌** 年1 月28 日に、4 回目の治験薬投与を翌** 年6 月3 日に実施した。被験者には、高脂血症、高血圧、便秘、アレルギー性鼻炎、頚椎ヘルニア、閉経（前々*** 年 12 月～）、口唇単純ヘルペス、軽度の子宮筋腫の病歴があった。併用薬には、高脂血症のためロスバスタチン、便秘のため潤腸湯顆粒（自然療法の根エキス）、高血圧のためシルニジピン及びオルメサルタンメドキソミルがあった。同* 年9 月 9 日､1 回目の治験薬投与 99 日後、磁気共鳴画像スキャンにて、重症度が軽度の女性生殖器の良性新生物が認められ、両側性子宮付属器固形腫瘍（良性）と説明された。当初は右卵巣腫瘍と疑われた、重症度が軽度の重篤な有害事象である女

性生殖器の良性新生物のため、被験者は 同* 年 11 月 28 日に入院した。同* 年 11 月 29 日、試験的腹腔鏡手術にて腫瘍は見つからなかったが、被験者の年齢及び腫瘍に対する潜在的リスクのため、両側卵管卵巣摘除を実施した。被験者は回復して同* 年 12 月 3 日に退院し、その時点で女性生殖器の良性新生物は後遺症なく回復したと報告された。女性生殖器の良性新生物は入院のため重篤と判断された。治験責任（分担）医師は、本事象と治験薬との因果関係はないと判断し、アラガン社はこの評価に同意した。被験者は 翌** 年 7 月 1 日に治験を完了した。

全ての重篤な TEAE を基本語別に 5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.3-9.1～14.3-9.5 に示し、基本語及び SOC 別に Table 14.3-10.1～14.3-10.5 に示す。全ての重篤な TEAE を最大重症度別に Table 14.3-11.1～14.3-11.5 に示す。

2.2.3.4　臨床検査値の評価

本治験では臨床検査データ（血液学的検査、臨床化学的検査、尿検査）は収集しなかった。

2.2.3.5　免疫原性

血液検体を 1 日目（投与前）及び 390 日目（又は中止時）の来院時に各被験者から採取した。

ヒト血清中の A 型ボツリヌス毒素（BoNT/A）に対する結合抗体及び本剤中和抗体を 2 段階の方法を用いて検出した。最初の段階では、バリデートされた酵素免疫測定法（ELISA）により、血清検体をスクリーニングし反応性（BoNT/A 結合抗体）の有無を調べた。反応性の認められた血清検体は、力価試験により存在する抗体の程度を調べ、免疫枯渇により反応性が BoNT/A に特異的であることを確認した。次の段階では、ELISA で陽性であることが確認された検体のみを対象に、バリデートされたマウス防御試験（MPA）により、本剤中和抗体の有無を調べた。これらの試験によって、治療中の毒素結合抗体産生の有無（スクリーニング及び免疫枯渇）、抗体産生レベル（力価試験）及びこれらの抗体の中和能の有無を確認した（MPA）。

ベースライン時及び治験終了時に、本剤 44 単位群 47 例、本剤 32 単位群 53 例の計 100 例の血清検体について本剤に対する抗体を分析した。抗体検査の結果を投与群別に 5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Appendix 16.1.13 及び Appendix 16.1.14 にまとめる。

ベースライン時及び治験終了時の結合抗体は全ての被験者が陰性であった。

免疫原性の検体採取日を被験者別に 5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.9-8 に示す。

2.2.3.6　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.2.3.6.1　バイタルサイン

バイタルサインのベースライン時及びベースラインからの変化量の要約データを、収縮期血圧は Table 14.3-18.1 に、拡張期血圧は Table 14.3-18.2 に、脈拍数は Table 14.3-18.3 に、

呼吸数は Table 14.3-18.4 に示す（5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書）。ベースライン時の収縮期血圧及び拡張期血圧に投与群間で統計学的に有意な差が認められ、平均値は本剤 44 単位群（121.2/77.7 mm Hg）の方が本剤 32 単位群（113.8/71.0 mm Hg）よりも高かった（Table 14.3-18.1 及び Table 14.3-18.2）。ベースライン時の脈拍数及び呼吸数の平均値は投与群間で同様であった（Table 14.3-18.3 及び Table 14.3-18.4）。治験中、バイタルサインの平均値に臨床的に意義のあるベースラインからの変化はなく、ベースライン後のいずれの時点でも、投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。

高血圧又は血圧上昇の報告はなかった。上室性頻脈が 1 例に認められた（本剤 32 単位群、被験者番号 13505-3076、5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-2）。本事象は重篤とみなされたが、治験薬と因果関係があるとは判断されなかった。バイタルサイン関連の TEAE は他に報告されなかった（5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.3-6.1 及び Listing 16.2.7-2）。

各来院日のバイタルサイン測定値を被験者別に 5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.9-5 に示す。

2.2.3.6.2　身体検査

異常な身体検査所見が認められた被験者の数及び割合を 5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Table 14.3-19 にまとめる。ベースライン時又はサイクル 1 では異常な身体検査所見は認められなかった。その他のサイクルで、両投与群に単発的な異常な身体検査所見が認められた。

各来院時の異常な身体検査所見を被験者別に 5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.9-4 に示す。

2.2.3.6.3　妊娠

1 例（被験者番号 [redacted]）は [redacted]年 6 月 23 日の治験終了時の妊娠検査で陽性であった。本被験者が最後に本剤 32 単位の投与を受けたのは、前*年 12 月 4 日であった。本臨床試験報告書作成時において、本被験者の出産予定日は 翌** 年 2 月 28 日であった。

各来院時の妊娠検査の結果を被験者別に 5.3.5.1：191622-122 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.9-7 に示す。

2.2.3.7　安全性の結論

本剤 44 単位又は 32 単位（CFL 領域に 24 単位又は 12 単位及び、GL 領域に 20 単位）の反復投与において、新たな安全性の所見並びに蓄積性の有害事象は認められず、安全で忍容性が高いことが確認された。治療との因果関係が否定できない TEAE、重篤な TEAE、及び有害事象による治験中止はほとんどみられなかった。各用量（44 単位及び 32 単位）の安全性プロファイルは、本治験で評価した全ての項目において一貫していた。この安全性プロファイルは、複数の治療サイクルを通じて一貫しており、再現性が認められた。本治験でみられた本剤の安全性プロファイルは良好で、GL を適応とする本剤の治験で示された安全性プロファイルと一致していた。

*、**：新薬承認時置き換え

191622-122 試験の 13 箇月間で、すべての被験者が本剤 44 単位又は 32 単位の投与を受け、全体の 59.0% （59/100 例）に少なくとも 1 件の TEAE が発現した。TEAE が発現した被験者の割合は、本剤 44 単位群が 61.7%（29/47 例）、本剤 32 単位群が 56.6%（30/53 例）で、投与群間で同程度であった。本剤 32 単位群の 1 例に発現し、重度と判断された腹膜炎 1 件を除き、いずれの TEAE も重症度は軽度又は中等度であった。

- 191622-122 試験の 13 箇月間で、被験者の 11.0%（11/100 例）に少なくとも 1 件の治療との因果関係が否定できない TEAE が発現した。TEAE 全体と同様に、治療との因果関係が否定できない TEAE が発現した被験者の割合は投与群間で同等で、本剤 44 単位群が 10.6%（5/47 例）、本剤 32 単位群が 11.3%（6/53 例）であった。本剤 44 単位群の 1 例に発現し、中等度と判断された眼瞼下垂 1 件を除き、全ての治療との因果関係が否定できない TEAE の重症度は軽度であった。重度と判断された治療との因果関係が否定できない TEAE はなかった。
- 本剤の忍容性プロファイルは反復投与に伴い改善した。本剤の初回治療サイクルと比較して、新たな安全性の所見は 13 箇月間にわたるその後最大 3 回の治療サイクル（計最大 4 回の治療サイクル）において認められなかった。このことは、本剤の CFL 及び GL 領域への同時反復投与は安全で忍容性は良好で、本剤の反復投与による蓄積性の有害作用はないことを示唆している。
- 最も多くみられた TEAE は注射部位出血で、本剤 44 単位群の 19.1%（9/47 例）及び本剤 32 単位群の 11.3%（6/53 例）に発現した。他に多くみられた TEAE は鼻咽頭炎（本剤 44 単位群 10.6%［5/47 例］、本剤 32 単位群 11.3%［6/53 例］）、湿疹（本剤 44 単位群 4.3%［2/47 例］、本剤 32 単位群 9.4%［5/53 例］）及び眼瞼下垂（本剤 44 単位群 8.5%［4/47 例］、本剤 32 単位群 3.8%［2/53 例］）であった。
- 治験中、死亡例はなかった。
- 本剤 44 単位群の 2.1%（1/47 例）、本剤 32 単位群の 7.5%（4/53 例）、被験者全体では 5.0%（5/100 例）に 6 件の重篤な TEAE が発現した。重篤な TEAE による治験中止例はなく、治療との因果関係が否定できないと判断された重篤な TEAE もなかった。
- 2 例（2.0%［2/100 例］）が TEAE により治験を中止した。本剤 44 単位群の 1 例は眼瞼下垂により、治療サイクル 1 に治験を中止した。本事象は重症度が中等度と判断され、治験責任（分担）医師により治療との因果関係が否定できないと判断された。本剤 32 単位群の 1 例は、膠原病性脈管疾患により、治療サイクル 3 に治験を中止した。本事象は中等度と判断され、治験責任（分担）医師によって治療との因果関係がありとは判断されなかった。
- 13 箇月間の治験期間を通して、8 例に発現した TEAE が、TEAE の自発報告の定期的収集により毒素拡散の可能性がある事象と特定された（8 例中 6 例に発現した事象は、構造化神経学的評価によっても特定された）。本事象の基本語は眼瞼下垂（6 例［6.0%、6/100 例］）、霧視（2 例［2.0%、2/100 例］）及び便秘（1 例［1.0%、1/100 例］）であった。眼瞼下垂及び霧視の各事象の安全性の判定の結果、これらの事象は、本剤の既知の薬理作用と一致する局所有害事象であり、毒素の遠隔筋への拡散を示す事象ではないと判断された。 本剤投与後 177 日目に発現した便秘の事象は、本剤の薬理作用と一致していないと判断された。
- 年齢及びベースライン時の最大緊張時での CFL の程度別の部分集団解析の結果、両投与群の TEAE の発現率に臨床的に意義のある差はなかった。TEAE が発現した男性被験者は 3 例のみであったため、男女別の部分集団解析は評価不可能であった。
- いずれの時点においても、両投与群ともに、バイタルサインに臨床的意義のあるベースラインからの変化はなかった。ベースライン時又は治療サイクル 1 では異常な身体

検査所見は認められなかった。他のサイクルでは、両投与群に単発的な異常な身体検査所見が認められたが、臨床的意義があると判断された所見はなかった。

- CFL 及び GL 領域への本剤の同時反復投与は、既存の適応症（GL）で認められた TEAE と一致する許容可能な安全性及び忍容性プロファイルを示した。

2.3　結論

本剤の CFL 領域（24 単位又は 12 単位）及び GL 領域（20 単位）への同時反復投与において、安全で忍容性が高く、CFL の程度を軽減することにより CFL の外見の改善が認められ、高い有効性を示すことが確認された。

治療サイクル 1 の 30 日目の有効性の主要評価時点における治験責任（分担）医師及び被験者の評価では、全ての有効性評価項目において両投与群に治療効果が認められた。年齢、性別及び CFL の程度（中等度又は高度）を問わず、満足度並びに被験者に及ぼす心理的影響の改善が示された。いずれの投与群も、ほとんどの評価項目において、各治療サイクルの少なくとも 90 日目までのほとんどの時点で有効性が認められた。サイクル 1 における推定効果持続時間の中央値は投与群間で同等で、本剤 32 単位群で約 4 箇月間、本剤 44 単位群で約 4～5 箇月間であった。すべての評価項目について、本剤の反復投与後の効果はいずれの治療サイクルとも同等であった。

本剤 44 単位及び 32 単位（13 箇月間で最大 4 回の治療サイクル）の反復投与において、新たな安全性所見並びに蓄積性の有害な影響も認められず、安全で忍容性が高いことが確認された。治療との因果関係が否定できない TEAE 及び重篤な TEAE 及び有害事象による中止はほとんどなかった。本治験で評価したすべての評価項目において、両用量（44 単位及び 32 単位）は同様の安全性プロファイルを示した。

2.4　付録

Table 14.3-4.1　全ての、及び治療との因果関係が否定できない治験治療下で発現した有害事象（発現率の降順）（治験全体）（安全性解析対象集団）

Table 14.3-4.2　全ての、及び治療との因果関係が否定できない治験治療下で発現した有害事象（発現率の降順）（治療サイクル 1）（安全性解析対象集団）

Table 14.3-4.3　全ての、及び治療との因果関係が否定できない治験治療下で発現した有害事象（発現率の降順）（治療サイクル 2）（安全性解析対象集団）

Table 14.3-4.4　全ての、及び治療との因果関係が否定できない治験治療下で発現した有害事象（発現率の降順）（治療サイクル 3）（安全性解析対象集団）

Table 14.3-4.5　全ての、及び治療との因果関係が否定できない治験治療下で発現した有害事象（発現率の降順）（治療サイクル 4）（安全性解析対象集団）

Table 14.3-7.1　治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）（治験全体）（安全性解析対象集団）

Table 14.3-7.2　治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）（治療サイクル 1）（安全性解析対象集団）

Table 14.3-7.3　治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）（治療サイクル 2）（安全性解析対象集団）

Table 14.3-7.4　治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）（治療サイクル 3）（安全性解析対象集団）

Table 14.3-7.5　治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）（治療サイクル 4）（安全性解析対象集団）

Table 14.3-8.1　治療との因果関係が否定できない治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）（治験全体）（安全性解析対象集団）

Table 14.3-8.2　治療との因果関係が否定できない治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）（治療サイクル 1）（安全性解析対象集団）

Table 14.3-8.3　治療との因果関係が否定できない治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）（治療サイクル 2）（安全性解析対象集団）

Table 14.3-8.4　治療との因果関係が否定できない治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）（治療サイクル 3）（安全性解析対象集団）

Table 14.3-8.5　治療との因果関係が否定できない治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）（治療サイクル 4）（安全性解析対象集団）

Listing 16.2.7-5　各投与群の毒素拡散の可能性がある有害事象（安全性解析対象集団）

Listing 16.2.7-7　各投与群の神経学的事象（安全性解析対象集団）

Listing 14.3.2-2　各投与群の重篤な有害事象が発現した被験者及び死亡した被験者の全ての有害事象（安全性解析対象集団）

Listing 16.2.7-3　各投与群の投与中止／治験中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

Table 14.3-4.1 (page 1 of 5)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない治験治療下で発現した有害事象（発現率の降順）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

有害事象（基本語）	器官別大分類	すべての TEAE[a] 本剤 44 単位群 (N=47)	すべての TEAE[a] 本剤 32 単位群 (N=53)	すべての TEAE[a] 合計 (N=100)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 本剤 44 単位群 (N=47)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 本剤 32 単位群 (N=53)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 合計 (N=100)
全体		29 (61.7%)	30 (56.6%)	59 (59.0%)	5 (10.6%)	6 (11.3%)	11 (11.0%)
注射部位出血	一般・全身障害および投与部位の状態	9 (19.1%)	6 (11.3%)	15 (15.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
鼻咽頭炎	感染症および寄生虫症	5 (10.6%)	6 (11.3%)	11 (11.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼瞼下垂	眼障害	4 (8.5%)	2 (3.8%)	6 (6.0%)	4 (8.5%)	2 (3.8%)	6 (6.0%)
湿疹	皮膚および皮下組織障害	2 (4.3%)	5 (9.4%)	7 (7.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口腔ヘルペス	感染症および寄生虫症	2 (4.3%)	1 (1.9%)	3 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚乾燥	皮膚および皮下組織障害	2 (4.3%)	0 (0.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
アレルギー性鼻炎	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (4.3%)	0 (0.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
関節痛	筋骨格系および結合組織障害	1 (2.1%)	1 (1.9%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
膀胱炎	感染症および寄生虫症	1 (2.1%)	1 (1.9%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼瞼浮腫	眼障害	1 (2.1%)	1 (1.9%)	2 (2.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)
眼瞼知覚障害	眼障害	1 (2.1%)	1 (1.9%)	2 (2.0%)	1 (2.1%)	1 (1.9%)	2 (2.0%)
高脂血症	代謝および栄養障害	1 (2.1%)	1 (1.9%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
脂漏性皮膚炎	皮膚および皮下組織障害	1 (2.1%)	1 (1.9%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
霧視	眼障害	1 (2.1%)	1 (1.9%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)
ざ瘡	皮膚および皮下組織障害	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼乾燥	眼障害	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[x] 割合は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mdfr41.sas / 20JAN2015 16:36 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.1 (page 2 of 5)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない治験治療下で発現した有害事象（発現率の降順）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

有害事象（基本語）	器官別大分類	すべての TEAE[a] 本剤 44 単位群 (N=47)	すべての TEAE[a] 本剤 32 単位群 (N=53)	すべての TEAE[a] 合計 (N=100)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 本剤 44 単位群 (N=47)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 本剤 32 単位群 (N=53)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 合計 (N=100)
皮下出血	皮膚および皮下組織障害	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
A 型肝炎	感染症および寄生虫症	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
麦粒腫	感染症および寄生虫症	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
倦怠感	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)
不規則月経[x]	生殖系および乳房障害	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格硬直	筋骨格系および結合組織障害	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口腔咽頭痛	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
交通事故	傷害、中毒および処置合併症	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
風疹	感染症および寄生虫症	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腱鞘炎	筋骨格系および結合組織障害	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
緊張性頭痛	神経系障害	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
足部白癬	感染症および寄生虫症	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
創傷	傷害、中毒および処置合併症	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
咽頭炎	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	3 (5.7%)	3 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
接触性皮膚炎	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	2 (3.8%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
頭痛	神経系障害	0 (0.0%)	2 (3.8%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	2 (3.8%)	2 (2.0%)

注：各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[x] 割合は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mdfr41.sas / 20JAN2015 16:36 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.1 (page 3 of 5)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない治験治療下で発現した有害事象（発現率の降順）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

有害事象（基本語）	器官別大分類	すべての TEAE[a] 本剤 44 単位群 (N=47)	すべての TEAE[a] 本剤 32 単位群 (N=53)	すべての TEAE[a] 合計 (N=100)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 本剤 44 単位群 (N=47)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 本剤 32 単位群 (N=53)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 合計 (N=100)
靭帯捻挫	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	2 (3.8%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
季節性アレルギー	免疫系障害	0 (0.0%)	2 (3.8%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
アクロコルドン	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
虫垂炎	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
節足動物刺傷	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
背部痛	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
バルトリン嚢腫[x]	生殖系および乳房障害	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
女性生殖器の良性新生物[x]	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胸痛	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
膠原病性脈管疾患	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
便秘	胃腸障害	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
角膜浸潤	眼障害	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚嚢腫	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚炎	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[x] 割合は、女性被験者のみを対象に算出した。
Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mdfr41.sas / 20JAN2015 16:36 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.1 (page 4 of 5)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない治験治療下で発現した有害事象（発現率の降順）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

有害事象（基本語）	器官別大分類	すべての TEAE[a] 本剤 44 単位群 (N=47)	すべての TEAE[a] 本剤 32 単位群 (N=53)	すべての TEAE[a] 合計 (N=100)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 本剤 44 単位群 (N=47)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 本剤 32 単位群 (N=53)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 合計 (N=100)
異汗性湿疹	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮脂欠乏性湿疹	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
転倒	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
疲労	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
せつ	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸炎	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
角膜炎	眼障害	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
片頭痛	神経系障害	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
汗疹	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋痙縮	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)
筋肉痛	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
爪囲炎	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腹膜炎	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
点状角膜炎	眼障害	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
肋骨骨折	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
突発難聴	耳および迷路障害	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
上室性頻脈	心臓障害	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[x] 割合は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mdfr41.sas / 20JAN2015 16:36 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.1 (page 5 of 5)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない治験治療下で発現した有害事象（発現率の降順）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

有害事象（基本語）	器官別大分類	すべての TEAE[a] 本剤 44 単位群 (N=47)	すべての TEAE[a] 本剤 32 単位群 (N=53)	すべての TEAE[a] 合計 (N=100)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 本剤 44 単位群 (N=47)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 本剤 32 単位群 (N=53)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 合計 (N=100)
癜風	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
中毒性皮疹	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
上気道の炎症	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
接触蕁麻疹	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
硝子体浮遊物	眼障害	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[x] 割合は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mdfr41.sas / 20JAN2015 16:36 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.2 (page 1 of 3)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない治験治療下で発現した有害事象（発現率の降順）
（治療サイクル 1）
（安全性解析対象集団）

有害事象（基本語）	器官別大分類	すべての TEAE[a] 本剤 44 単位群 (N=47)	すべての TEAE[a] 本剤 32 単位群 (N=53)	すべての TEAE[a] 合計 (N=100)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 本剤 44 単位群 (N=47)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 本剤 32 単位群 (N=53)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 合計 (N=100)
全体		18 (38.3%)	22 (41.5%)	40 (40.0%)	5 (10.6%)	6 (11.3%)	11 (11.0%)
眼瞼下垂	眼障害	4 (8.5%)	2 (3.8%)	6 (6.0%)	4 (8.5%)	2 (3.8%)	6 (6.0%)
鼻咽頭炎	感染症および寄生虫症	3 (6.4%)	0 (0.0%)	3 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
注射部位出血	一般・全身障害および投与部位の状態	2 (4.3%)	2 (3.8%)	4 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口腔ヘルペス	感染症および寄生虫症	2 (4.3%)	0 (0.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
アレルギー性鼻炎	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (4.3%)	0 (0.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
関節痛	筋骨格系および結合組織障害	1 (2.1%)	1 (1.9%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼瞼知覚障害	眼障害	1 (2.1%)	1 (1.9%)	2 (2.0%)	1 (2.1%)	1 (1.9%)	2 (2.0%)
膀胱炎	感染症および寄生虫症	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼乾燥	眼障害	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚乾燥	皮膚および皮下組織障害	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
麦粒腫	感染症および寄生虫症	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
倦怠感	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)
不規則月経[x]	生殖系および乳房障害	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格硬直	筋骨格系および結合組織障害	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
風疹	感染症および寄生虫症	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腱鞘炎	筋骨格系および結合組織障害	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[x] 割合は、女性被験者のみを対象に算出した。
Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mdfr41.sas / 20JAN2015 16:36 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.2 (page 2 of 3)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない治験治療下で発現した有害事象（発現率の降順）
（治療サイクル 1）
（安全性解析対象集団）

有害事象（基本語）	器官別大分類	すべての TEAE[a] 本剤 44 単位群 (N=47)	すべての TEAE[a] 本剤 32 単位群 (N=53)	すべての TEAE[a] 合計 (N=100)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 本剤 44 単位群 (N=47)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 本剤 32 単位群 (N=53)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 合計 (N=100)
緊張性頭痛	神経系障害	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
創傷	傷害、中毒および処置合併症	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
湿疹	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	4 (7.5%)	4 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
接触性皮膚炎	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	2 (3.8%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
頭痛	神経系障害	0 (0.0%)	2 (3.8%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	2 (3.8%)	2 (2.0%)
虫垂炎	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
節足動物刺傷	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
背部痛	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
バルトリン嚢腫[x]	生殖系および乳房障害	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
女性生殖器の良性新生物[x]	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胸痛	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
便秘	胃腸障害	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
異汗性湿疹	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮脂欠乏性湿疹	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[x] 割合は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mdfr41.sas / 20JAN2015 16:36 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.2 (page 3 of 3)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない治験治療下で発現した有害事象（発現率の降順）
（治療サイクル 1）
（安全性解析対象集団）

有害事象（基本語）	器官別大分類	すべての TEAE[a] 本剤 44 単位群 (N=47)	すべての TEAE[a] 本剤 32 単位群 (N=53)	すべての TEAE[a] 合計 (N=100)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 本剤 44 単位群 (N=47)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 本剤 32 単位群 (N=53)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 合計 (N=100)
疲労	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸炎	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
高脂血症	代謝および栄養障害	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
角膜炎	眼障害	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
靭帯捻挫	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
片頭痛	神経系障害	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
汗疹	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋痙縮	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)
筋肉痛	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腹膜炎	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
点状角膜炎	眼障害	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
癜風	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
接触蕁麻疹	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
霧視	眼障害	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.0%)

注：各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[x] 割合は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mdfr41.sas / 20JAN2015 16:36 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.3 (page 1 of 2)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない治験治療下で発現した有害事象（発現率の降順）
（治療サイクル 2）
（安全性解析対象集団）

有害事象（基本語）	器官別大分類	すべての TEAE[a] 本剤 44 単位群 (N=43)	すべての TEAE[a] 本剤 32 単位群 (N=52)	すべての TEAE[a] 合計 (N=95)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 本剤 44 単位群 (N=43)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 本剤 32 単位群 (N=52)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 合計 (N=95)
全体		12 (27.9%)	18 (34.6%)	30 (31.6%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
注射部位出血	一般・全身障害および投与部位の状態	4 (9.3%)	2 (3.8%)	6 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
鼻咽頭炎	感染症および寄生虫症	2 (4.7%)	5 (9.6%)	7 (7.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
湿疹	皮膚および皮下組織障害	1 (2.3%)	1 (1.9%)	2 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼瞼浮腫	眼障害	1 (2.3%)	1 (1.9%)	2 (2.1%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
脂漏性皮膚炎	皮膚および皮下組織障害	1 (2.3%)	1 (1.9%)	2 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ざ瘡	皮膚および皮下組織障害	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚乾燥	皮膚および皮下組織障害	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
A 型肝炎	感染症および寄生虫症	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口腔咽頭痛	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
足部白癬	感染症および寄生虫症	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
霧視	眼障害	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
咽頭炎	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	2 (3.8%)	2 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
アクロコルドン	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
バルトリン嚢腫 [x]	生殖系および乳房障害	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[x] 割合は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source:/statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mdfr41.sas / 20JAN2015 16:37 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.3 (page 2 of 2)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない治験治療下で発現した有害事象（発現率の降順）
（治療サイクル 2）
（安全性解析対象集団）

有害事象（基本語）	器官別大分類	すべての TEAE[a] 本剤 44 単位群 (N=43)	すべての TEAE[a] 本剤 32 単位群 (N=52)	すべての TEAE[a] 合計 (N=95)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 本剤 44 単位群 (N=43)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 本剤 32 単位群 (N=52)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 合計 (N=95)
女性生殖器の良性新生物[x]	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
角膜浸潤	眼障害	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
膀胱炎	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚嚢腫	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚炎	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
靭帯捻挫	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
爪囲炎	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
季節性アレルギー	免疫系障害	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
突発難聴	耳および迷路障害	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
上室性頻脈	心臓障害	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
中毒性皮疹	皮膚および皮下組織障害	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
硝子体浮遊物	眼障害	0 (0.0%)	1 (1.9%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[x] 割合は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source:/statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mdfr41.sas / 20JAN2015 16:37 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.4 (page 1 of 1)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない治験治療下で発現した有害事象（発現率の降順）
（治療サイクル 3）
（安全性解析対象集団）

有害事象（基本語）	器官別大分類	すべての TEAE[a] 本剤 44 単位群 (N=32)	すべての TEAE[a] 本剤 32 単位群 (N=42)	すべての TEAE[a] 合計 (N=74)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 本剤 44 単位群 (N=32)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 本剤 32 単位群 (N=42)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 合計 (N=74)
全体		5 (15.6%)	8 (19.0%)	13 (17.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
注射部位出血	一般・全身障害および投与部位の状態	3 (9.4%)	2 (4.8%)	5 (6.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
湿疹	皮膚および皮下組織障害	1 (3.1%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮下出血	皮膚および皮下組織障害	1 (3.1%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
高脂血症	代謝および栄養障害	1 (3.1%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
交通事故	傷害、中毒および処置合併症	1 (3.1%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
膠原病性脈管疾患	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	1 (2.4%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
転倒	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	1 (2.4%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
せつ	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (2.4%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口腔ヘルペス	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (2.4%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
咽頭炎	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (2.4%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
肋骨骨折	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0%)	1 (2.4%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
季節性アレルギー	免疫系障害	0 (0.0%)	1 (2.4%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
上気道の炎症	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	1 (2.4%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注： 基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mdfr41a.sas / 20JAN2015 16:37 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-4.5 (page 1 of 1)
全ての、及び治療との因果関係が否定できない治験治療下で発現した有害事象（発現率の降順）
（治療サイクル 4）
（安全性解析対象集団）

有害事象（基本語）	器官別大分類	すべての TEAE[a] 本剤 44 単位群 (N=8)	すべての TEAE[a] 本剤 32 単位群 (N=8)	すべての TEAE[a] 合計 (N=16)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 本剤 44 単位群 (N=8)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 本剤 32 単位群 (N=8)	治療との因果関係が否定できない TEAE[b] 合計 (N=16)
全体		0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
鼻咽頭炎	感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注： 基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
[b] 治療との因果関係が否定できない TEAE には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mdfr41a.sas / 20JAN2015 16:37 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 1 of 12)
治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		本剤 44 単位群 (N=47)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	29 (61.7%)	24 (51.1%)	5 (10.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
心臓障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上室性頻脈	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
耳および迷路障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	突発難聴	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	6 (12.8%)	5 (10.6%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	角膜浸潤	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼乾燥	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼浮腫	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼下垂	4 (8.5%)	3 (6.4%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼知覚障害	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	角膜炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	点状角膜炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	霧視	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	硝子体浮遊物	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	便秘	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	10 (21.3%)	10 (21.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胸痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	疲労	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位出血	9 (19.1%)	9 (19.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	倦怠感	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
免疫系障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	季節性アレルギー	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
　　各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。
　　被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。
Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mbss0.sas / 20JAN2015 16:37 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 2 of 12)
治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		本剤 44 単位群 (N=47)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
感染症および寄生虫症	全体	12 (25.5%)	10 (21.3%)	2 (4.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	虫垂炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	膀胱炎	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	せつ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃腸炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	A 型肝炎	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	麦粒腫	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻咽頭炎	5 (10.6%)	5 (10.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔ヘルペス	2 (4.3%)	2 (4.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	爪囲炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腹膜炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	咽頭炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	風疹	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足部白癬	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	癜風	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	全体	2 (4.3%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
	節足動物刺傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	転倒	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	靭帯捻挫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	肋骨骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	交通事故	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
	創傷	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mbss0.sas / 20JAN2015 16:37 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 3 of 12)
治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		本剤 44 単位群 (N=47)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
代謝および栄養障害	全体	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	高脂血症	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	全体	3 (6.4%)	3 (6.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	関節痛	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	背部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	膠原病性脈管疾患	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋痙縮	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋骨格硬直	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋肉痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腱鞘炎	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	女性生殖器の良性新生物 [x]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	片頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	緊張性頭痛	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
生殖系および乳房障害	全体	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	バルトリン嚢腫 [x]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	不規則月経 [x]	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mbss0.sas / 20JAN2015 16:37 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 4 of 12)
治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		本剤 44 単位群 (N=47)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	3 (6.4%)	2 (4.3%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔咽頭痛	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アレルギー性鼻炎	2 (4.3%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上気道の炎症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	6 (12.8%)	6 (12.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ざ瘡	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚嚢腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	接触性皮膚炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚乾燥	2 (4.3%)	2 (4.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	異汗性湿疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	湿疹	2 (4.3%)	2 (4.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮脂欠乏性湿疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮下出血	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	汗疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	脂漏性皮膚炎	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	中毒性皮疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	接触蕁麻疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		本剤 32 単位群 (N=53)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	30 (56.6%)	26 (49.1%)	3 (5.7%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mbss0.sas / 20JAN2015 16:37 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 5 of 12)
治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		本剤 32 単位群 (N=53)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
心臓障害	全体	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上室性頻脈	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
耳および迷路障害	全体	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	突発難聴	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	7 (13.2%)	7 (13.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	角膜浸潤	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼乾燥	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼浮腫	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼下垂	2 (3.8%)	2 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼知覚障害	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	角膜炎	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	点状角膜炎	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	霧視	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	硝子体浮遊物	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	便秘	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	8 (15.1%)	8 (15.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胸痛	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	疲労	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位出血	6 (11.3%)	6 (11.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	倦怠感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
免疫系障害	全体	2 (3.8%)	2 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	季節性アレルギー	2 (3.8%)	2 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	13 (24.5%)	12 (22.6%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
　　各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。
　　被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。
Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mbss0.sas / 20JAN2015 16:37 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 6 of 12)
治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		本剤 32 単位群 (N=53)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
感染症および寄生虫症	虫垂炎	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	膀胱炎	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	せつ	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃腸炎	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	A 型肝炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	麦粒腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻咽頭炎	6 (11.3%)	6 (11.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔ヘルペス	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	爪囲炎	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腹膜炎	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)
	咽頭炎	3 (5.7%)	3 (5.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	風疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足部白癬	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	癜風	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	全体	4 (7.5%)	2 (3.8%)	2 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	節足動物刺傷	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	転倒	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)
	靭帯捻挫	2 (3.8%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	肋骨骨折	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	交通事故	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	創傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	全体	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	高脂血症	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。
Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mbss0.sas / 20JAN2015 16:37 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 7 of 12)
治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		本剤 32 単位群 (N=53)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
筋骨格系および結合組織障害	全体	5 (9.4%)	4 (7.5%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	関節痛	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	背部痛	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	膠原病性脈管疾患	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋痙縮	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋骨格硬直	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋肉痛	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腱鞘炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	全体	2 (3.8%)	2 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	女性生殖器の良性新生物 [x]	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	3 (5.7%)	3 (5.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭痛	2 (3.8%)	2 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	片頭痛	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	緊張性頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
生殖系および乳房障害	全体	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	バルトリン嚢腫 [x]	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	不規則月経 [x]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔咽頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mbss0.sas / 20JAN2015 16:37 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 8 of 12)
治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		本剤 32 単位群 (N=53)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
呼吸器、胸郭および縦隔障害	アレルギー性鼻炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上気道の炎症	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	11 (20.8%)	11 (20.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ざ瘡	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚嚢腫	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚炎	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	接触性皮膚炎	2 (3.8%)	2 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚乾燥	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	異汗性湿疹	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	湿疹	5 (9.4%)	5 (9.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮脂欠乏性湿疹	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮下出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	汗疹	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	脂漏性皮膚炎	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	中毒性皮疹	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	接触蕁麻疹	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

		合計 (N=100)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	59 (59.0%)	50 (50.0%)	8 (8.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
心臓障害	全体	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上室性頻脈	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
耳および迷路障害	全体	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
　　各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。
　　被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。
Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mbss0.sas / 20JAN2015 16:37 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 9 of 12)
治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		合計 (N=100)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
耳および迷路障害	突発難聴	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	13 (13.0%)	12 (12.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	角膜浸潤	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼乾燥	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼浮腫	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼下垂	6 (6.0%)	5 (5.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼知覚障害	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	角膜炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	点状角膜炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	霧視	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	硝子体浮遊物	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	便秘	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	18 (18.0%)	18 (18.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胸痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	疲労	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位出血	15 (15.0%)	15 (15.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	倦怠感	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
免疫系障害	全体	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	季節性アレルギー	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	25 (25.0%)	22 (22.0%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
	虫垂炎	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	膀胱炎	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	せつ	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。
Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mbss0.sas / 20JAN2015 16:37 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 10 of 12)
治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		合計 (N=100)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
感染症および寄生虫症	胃腸炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	A 型肝炎	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	麦粒腫	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻咽頭炎	11 (11.0%)	11 (11.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔ヘルペス	3 (3.0%)	3 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	爪囲炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腹膜炎	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
	咽頭炎	3 (3.0%)	3 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	風疹	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足部白癬	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	癜風	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	全体	6 (6.0%)	3 (3.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)
	節足動物刺傷	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	転倒	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)
	靭帯捻挫	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	肋骨骨折	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	交通事故	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)
	創傷	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	全体	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	高脂血症	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	全体	8 (8.0%)	7 (7.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	関節痛	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mbss0.sas / 20JAN2015 16:37 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 11 of 12)
治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		合計 (N=100)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	膠原病性脈管疾患	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋痙縮	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋骨格硬直	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋肉痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腱鞘炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	全体	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	結腸ポリープ	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	女性生殖器の良性新生物 [x]	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	4 (4.0%)	3 (3.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭痛	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	片頭痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	緊張性頭痛	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
生殖系および乳房障害	全体	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	バルトリン嚢腫 [x]	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	不規則月経 [x]	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	4 (4.0%)	3 (3.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔咽頭痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アレルギー性鼻炎	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上気道の炎症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mbss0.sas / 20JAN2015 16:37 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.1 (page 12 of 12)
治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		合計 (N=100)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
皮膚および皮下組織障害	全体	17 (17.0%)	17 (17.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ざ瘡	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚嚢腫	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	接触性皮膚炎	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚乾燥	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	異汗性湿疹	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	湿疹	7 (7.0%)	7 (7.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮脂欠乏性湿疹	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮下出血	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	汗疹	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	脂漏性皮膚炎	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	中毒性皮疹	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	接触蕁麻疹	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mbss0.sas / 20JAN2015 16:37 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.2 (page 1 of 9)
治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 1）
（安全性解析対象集団）

		本剤 44 単位群 (N=47)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	18 (38.3%)	14 (29.8%)	4 (8.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	5 (10.6%)	4 (8.5%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼乾燥	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼下垂	4 (8.5%)	3 (6.4%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼知覚障害	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	角膜炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	点状角膜炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	霧視	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	便秘	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	3 (6.4%)	3 (6.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胸痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	疲労	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位出血	2 (4.3%)	2 (4.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	倦怠感	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	8 (17.0%)	7 (14.9%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	虫垂炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	膀胱炎	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃腸炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	麦粒腫	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻咽頭炎	3 (6.4%)	3 (6.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔ヘルペス	2 (4.3%)	2 (4.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腹膜炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	風疹	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
　　各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。
　　被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。
Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mbss0.sas / 20JAN2015 16:37 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.2 (page 2 of 9)
治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 1）
（安全性解析対象集団）

		本剤 44 単位群 (N=47)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
感染症および寄生虫症	癜風	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	全体	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	節足動物刺傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	靭帯捻挫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	創傷	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	高脂血症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	全体	3 (6.4%)	3 (6.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	関節痛	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	背部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋痙縮	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋骨格硬直	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋肉痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腱鞘炎	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	女性生殖器の良性新生物 [x]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	片頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	緊張性頭痛	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mbss0.sas / 20JAN2015 16:37 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.2 (page 3 of 9)
治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 1）
（安全性解析対象集団）

		本剤 44 単位群 (N=47)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
生殖系および乳房障害	全体	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	バルトリン嚢腫 [x]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	不規則月経 [x]	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	2 (4.3%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アレルギー性鼻炎	2 (4.3%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	接触性皮膚炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚乾燥	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	異汗性湿疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	湿疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮脂欠乏性湿疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	汗疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	接触蕁麻疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

		本剤 32 単位群 (N=53)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	22 (41.5%)	20 (37.7%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	4 (7.5%)	4 (7.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼乾燥	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼下垂	2 (3.8%)	2 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼知覚障害	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
　　各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。
　　被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mbss0.sas / 20JAN2015 16:37 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.2 (page 4 of 9)
治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 1）
（安全性解析対象集団）

		本剤 32 単位群 (N=53)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
眼障害	角膜炎	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	点状角膜炎	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	霧視	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	便秘	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与	全体	4 (7.5%)	4 (7.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
部位の状態	胸痛	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	疲労	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位出血	2 (3.8%)	2 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	倦怠感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	3 (5.7%)	2 (3.8%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)
	虫垂炎	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	膀胱炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃腸炎	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	麦粒腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻咽頭炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔ヘルペス	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腹膜炎	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)
	風疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	癜風	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	全体	2 (3.8%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	節足動物刺傷	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	靭帯捻挫	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。
Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mbss0.sas / 20JAN2015 16:37 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.2 (page 5 of 9)
治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 1）
（安全性解析対象集団）

		本剤 32 単位群 (N=53)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
傷害、中毒および処置合併症	創傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	全体	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	高脂血症	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	全体	4 (7.5%)	4 (7.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	関節痛	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	背部痛	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋痙縮	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋骨格硬直	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋肉痛	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腱鞘炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	全体	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	女性生殖器の良性新生物 [x]	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	3 (5.7%)	3 (5.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭痛	2 (3.8%)	2 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	片頭痛	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	緊張性頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
生殖系および乳房障害	全体	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	バルトリン嚢腫 [x]	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	不規則月経 [x]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mbss0.sas / 20JAN2015 16:37 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.2 (page 6 of 9)
治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 1）
（安全性解析対象集団）

		本剤 32 単位群 (N=53)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アレルギー性鼻炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	7 (13.2%)	7 (13.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	接触性皮膚炎	2 (3.8%)	2 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚乾燥	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	異汗性湿疹	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	湿疹	4 (7.5%)	4 (7.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮脂欠乏性湿疹	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	汗疹	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	接触蕁麻疹	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

		合計 (N=100)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	40 (40.0%)	34 (34.0%)	5 (5.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	9 (9.0%)	8 (8.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼乾燥	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼下垂	6 (6.0%)	5 (5.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼知覚障害	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	角膜炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	点状角膜炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	霧視	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
　　各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。
　　被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。
Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mbss0.sas / 20JAN2015 16:37 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.2 (page 7 of 9)
治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 1）
（安全性解析対象集団）

		合計 (N=100)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
胃腸障害	便秘	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	7 (7.0%)	7 (7.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胸痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	疲労	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位出血	4 (4.0%)	4 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	倦怠感	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	11 (11.0%)	9 (9.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
	虫垂炎	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	膀胱炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃腸炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	麦粒腫	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻咽頭炎	3 (3.0%)	3 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔ヘルペス	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腹膜炎	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
	風疹	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	癜風	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	全体	3 (3.0%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	節足動物刺傷	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	靭帯捻挫	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	創傷	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	全体	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	高脂血症	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mbss0.sas / 20JAN2015 16:37 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.2 (page 8 of 9)
治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 1）

		合計 (N=100)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
筋骨格系および結合組織障害	全体	7 (7.0%)	7 (7.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	関節痛	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	背部痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋痙縮	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋骨格硬直	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋肉痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腱鞘炎	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	全体	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	女性生殖器の良性新生物 [x]	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	4 (4.0%)	3 (3.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭痛	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	片頭痛	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	緊張性頭痛	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
生殖系および乳房障害	全体	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	バルトリン嚢腫 [x]	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	不規則月経 [x]	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アレルギー性鼻炎	2 (2.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mbss0.sas / 20JAN2015 16:37 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.2 (page 9 of 9)
治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 1）
（安全性解析対象集団）

		合計 (N=100)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
皮膚および皮下組織障害	全体	8 (8.0%)	8 (8.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	接触性皮膚炎	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚乾燥	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	異汗性湿疹	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	湿疹	4 (4.0%)	4 (4.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮脂欠乏性湿疹	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	汗疹	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	接触蕁麻疹	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mbss0.sas / 20JAN2015 16:37 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.3 (page 1 of 6)
治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 2）
（安全性解析対象集団）

		本剤 44 単位群 (N=43)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	12 (27.9%)	11 (25.6%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
心臓障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上室性頻脈	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
耳および迷路障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	突発難聴	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	2 (4.7%)	2 (4.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	角膜浸潤	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼浮腫	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	霧視	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	硝子体浮遊物	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与	全体	4 (9.3%)	4 (9.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
部位の状態	注射部位出血	4 (9.3%)	4 (9.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
免疫系障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	季節性アレルギー	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	4 (9.3%)	3 (7.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	膀胱炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	A 型肝炎	1 (2.3%)	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻咽頭炎	2 (4.7%)	2 (4.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	爪囲炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	咽頭炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足部白癬	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	靭帯捻挫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
　　各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。　被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。
Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mbss0.sas / 20JAN2015 16:37 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.3 (page 2 of 6)
治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 2）
（安全性解析対象集団）

		本剤 44 単位群 (N=43)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
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）	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	女性生殖器の良性新生物 [x]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
生殖系および乳房障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	バルトリン嚢腫 [x]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔咽頭痛	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	3 (7.0%)	3 (7.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ざ瘡	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚嚢腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚乾燥	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	湿疹	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	脂漏性皮膚炎	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	中毒性皮疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

		本剤 32 単位群 (N=52)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	18 (34.6%)	17 (32.7%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mbss0.sas / 20JAN2015 16:37 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.3 (page 3 of 6)
治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 2）
（安全性解析対象集団）

		本剤 32 単位群 (N=52)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
心臓障害	全体	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上室性頻脈	1 (1.9%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
耳および迷路障害	全体	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	突発難聴	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	3 (5.8%)	3 (5.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	角膜浸潤	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼浮腫	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	霧視	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	硝子体浮遊物	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	2 (3.8%)	2 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位出血	2 (3.8%)	2 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
免疫系障害	全体	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	季節性アレルギー	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	7 (13.5%)	7 (13.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	膀胱炎	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	A 型肝炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻咽頭炎	5 (9.6%)	5 (9.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	爪囲炎	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	咽頭炎	2 (3.8%)	2 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足部白癬	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	全体	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	靭帯捻挫	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mbss0.sas / 20JAN2015 16:37 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.3 (page 4 of 6)
治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 2）
（安全性解析対象集団）

		本剤 32 単位群 (N=52)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
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）	全体	2 (3.8%)	2 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アクロコルドン	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	女性生殖器の良性新生物 [x]	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
生殖系および乳房障害	全体	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	バルトリン嚢腫 [x]	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔咽頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	5 (9.6%)	5 (9.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ざ瘡	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚嚢腫	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚炎	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚乾燥	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	湿疹	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	脂漏性皮膚炎	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	中毒性皮疹	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

		合計 (N=95)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	30 (31.6%)	28 (29.5%)	2 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mbss0.sas / 20JAN2015 16:37 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.3 (page 5 of 6)
治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 2）
（安全性解析対象集団）

		合計 (N=95)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
心臓障害	全体	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上室性頻脈	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
耳および迷路障害	全体	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	突発難聴	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	5 (5.3%)	5 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	角膜浸潤	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼浮腫	2 (2.1%)	2 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	霧視	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	硝子体浮遊物	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与	全体	6 (6.3%)	6 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
部位の状態	注射部位出血	6 (6.3%)	6 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
免疫系障害	全体	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	季節性アレルギー	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	11 (11.6%)	10 (10.5%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	膀胱炎	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	A 型肝炎	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻咽頭炎	7 (7.4%)	7 (7.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	爪囲炎	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	咽頭炎	2 (2.1%)	2 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足部白癬	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	全体	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	靭帯捻挫	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mbss0.sas / 20JAN2015 16:37 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.3 (page 6 of 6)
治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 2）
（安全性解析対象集団）

		合計 (N=95)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
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）	全体	2 (2.1%)	2 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アクロコルドン	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	女性生殖器の良性新生物 [x]	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
生殖系および乳房障害	全体	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	バルトリン嚢腫 [x]	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔咽頭痛	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	8 (8.4%)	8 (8.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ざ瘡	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚嚢腫	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚炎	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚乾燥	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	湿疹	2 (2.1%)	2 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	脂漏性皮膚炎	2 (2.1%)	2 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	中毒性皮疹	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[x] 割合及び p 値は、女性被験者のみを対象に算出した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mbss0.sas / 20JAN2015 16:37 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.4 (page 1 of 4)
治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 3）
（安全性解析対象集団）

		本剤 44 単位群 (N=32)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	5 (15.6%)	5 (15.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与	全体	3 (9.4%)	3 (9.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
部位の状態	注射部位出血	3 (9.4%)	3 (9.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
免疫系障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	季節性アレルギー	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	せつ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔ヘルペス	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	咽頭炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併	全体	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)
症	転倒	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	肋骨骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	交通事故	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)
代謝および栄養障害	全体	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	高脂血症	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
害	膠原病性脈管疾患	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
害	上気道の炎症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mbss0.sas / 20JAN2015 16:37 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.4 (page 2 of 4)
治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 3）
（安全性解析対象集団）

		本剤 44 単位群 (N=32)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
皮膚および皮下組織障害	全体	2 (6.3%)	2 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	湿疹	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮下出血	1 (3.1%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

		本剤 32 単位群 (N=42)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	8 (19.0%)	6 (14.3%)	2 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与	全体	2 (4.8%)	2 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
部位の状態	注射部位出血	2 (4.8%)	2 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
免疫系障害	全体	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	季節性アレルギー	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	2 (4.8%)	2 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	せつ	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔ヘルペス	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	咽頭炎	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	全体	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	転倒	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)
	肋骨骨折	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	交通事故	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	高脂血症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mbss0.sas / 20JAN2015 16:37 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.4 (page 3 of 4)
治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 3）
（安全性解析対象集団）

		本剤 32 単位群 (N=42)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
筋骨格系および結合組織障害	全体	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	膠原病性脈管疾患	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上気道の炎症	1 (2.4%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	湿疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮下出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

		合計 (N=74)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	13 (17.6%)	11 (14.9%)	2 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	5 (6.8%)	5 (6.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位出血	5 (6.8%)	5 (6.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
免疫系障害	全体	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	季節性アレルギー	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	2 (2.7%)	2 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	せつ	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔ヘルペス	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	咽頭炎	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mbss0.sas / 20JAN2015 16:37 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.4 (page 4 of 4)
治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 3）
（安全性解析対象集団）

		合計 (N=74)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
傷害、中毒および処置合併症	全体	2 (2.7%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
	転倒	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
	肋骨骨折	1 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	交通事故	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
代謝および栄養障害	全体	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	高脂血症	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	全体	1 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	膠原病性脈管疾患	1 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上気道の炎症	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	2 (2.7%)	2 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	湿疹	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮下出血	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mbss0.sas / 20JAN2015 16:37 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-7.5 (page 1 of 1)
治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 4）
（安全性解析対象集団）

		本剤 44 単位群 (N=8)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻咽頭炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

		本剤 32 単位群(N=8)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻咽頭炎	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

		合計 (N=16)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	1 (6.3%)	1 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	1 (6.3%)	1 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻咽頭炎	1 (6.3%)	1 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mbss0.sas / 20JAN2015 16:37 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-8.1 (page 1 of 3)
治療との因果関係が否定できない治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		本剤 44 単位群 (N=47)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	5 (10.6%)	4 (8.5%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	5 (10.6%)	4 (8.5%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼浮腫	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼下垂	4 (8.5%)	3 (6.4%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼知覚障害	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	霧視	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	倦怠感	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋痙縮	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

		本剤 32 単位群(N=53)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	6 (11.3%)	6 (11.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	3 (5.7%)	3 (5.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼浮腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼下垂	2 (3.8%)	2 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼知覚障害	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	霧視	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：TEAE=Treatment emergent adverse events (TEAE)。治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mbss0.sas / 20JAN2015 16:37 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-8.1 (page 2 of 3)
治療との因果関係が否定できない治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		本剤 32 単位群(N=53)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
一般・全身障害および投与	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
部位の状態	倦怠感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障	全体	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
害	筋痙縮	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	2 (3.8%)	2 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭痛	2 (3.8%)	2 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

		合計 (N=100)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	11 (11.0%)	10 (10.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	8 (8.0%)	7 (7.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼浮腫	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼下垂	6 (6.0%)	5 (5.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼知覚障害	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	霧視	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与	全体	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
部位の状態	倦怠感	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障	全体	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
害	筋痙縮	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：TEAE=Treatment emergent adverse events (TEAE)。治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mbss0.sas / 20JAN2015 16:37 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-8.1 (page 3 of 3)
治療との因果関係が否定できない治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治験全体）
（安全性解析対象集団）

		合計 (N=100)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
神経系障害	頭痛	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：TEAE=Treatment emergent adverse events (TEAE)。治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mbss0.sas / 20JAN2015 16:37 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-8.2 (page 1 of 2)
治療との因果関係が否定できない治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 1）
（安全性解析対象集団）

		本剤 44 単位群(N=47)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	5 (10.6%)	4 (8.5%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	5 (10.6%)	4 (8.5%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼下垂	4 (8.5%)	3 (6.4%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼知覚障害	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	霧視	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	倦怠感	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋痙縮	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

		本剤 32 単位群(N=53)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	6 (11.3%)	6 (11.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	3 (5.7%)	3 (5.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼下垂	2 (3.8%)	2 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼知覚障害	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	霧視	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	倦怠感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：TEAE=Treatment emergent adverse events (TEAE)。治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。

各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。

被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mbss0.sas / 20JAN2015 16:37 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-8.2 (page 2 of 2)
治療との因果関係が否定できない治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 1）
（安全性解析対象集団）

		本剤 32 単位群 (N=53)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
筋骨格系および結合組織障害	全体	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋痙縮	1 (1.9%)	1 (1.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	2 (3.8%)	2 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭痛	2 (3.8%)	2 (3.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

		合計 (N=100)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	11 (11.0%)	10 (10.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	8 (8.0%)	7 (7.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼下垂	6 (6.0%)	5 (5.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼知覚障害	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	霧視	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	倦怠感	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	全体	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	筋痙縮	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頭痛	2 (2.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：TEAE=Treatment emergent adverse events (TEAE)。治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mbss0.sas / 20JAN2015 16:37 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-8.3 (page 1 of 1)
治療との因果関係が否定できない治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 2）
（安全性解析対象集団）

		本剤 44 単位群(N=43)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼浮腫	1 (2.3%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

		本剤 32 単位群(N=52)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼浮腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

		合計 (N=95)				
器官別大分類	有害事象（基本語）	合計	軽度	中等度	重度	N/A
全体	全体	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼浮腫	1 (1.1%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注：TEAE=Treatment emergent adverse events (TEAE)。治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、基本語ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。

Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mbss0.sas / 20JAN2015 16:37 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-8.4 (page 1 of 1)
治療との因果関係が否定できない治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 3）
（安全性解析対象集団）

<< NO REPORT >>

Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mbss0_10.sas / 20JAN2015 16:38 SAS VERSION: 9.3

Table 14.3-8.5 (page 1 of 1)
治療との因果関係が否定できない治験治療下で発現した有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の被験者数（%）
（治療サイクル 4）
（安全性解析対象集団）

<< NO REPORT >>

Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/tables/RTF/mbss0_11.sas / 20JAN2015 16:38 SAS VERSION: 9.3

Listing 16.2.7-5 (page 1 of 2)
各投与群の毒素拡散の可能性がある有害事象
（安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種/体重/身長 [a]	有害事象番号/重篤な有害事象	器官別大分類	基本語/医師記載用語	発現時/最大重症度/治験薬との因果関係	発現日/中止日	発現日/期間 [b]	Onset Inj Day/発現治療サイクル [c]	中止に至った事象/転帰 [d]	治療の必要性/治験薬に関する措置 [e]
本剤 44 単位群 (N = 48)	[redacted]	5[redacted]/F/A/53/150	1	眼障害	霧視	Mild/Mild	24AUG[redacted]	141	22	No	None
			No		CLOUDY VISION(LEFT EYE)	No	-------		2	1	1
	[redacted]	4[redacted]/F/A/54/159	1	眼障害	眼瞼下垂	Mod/Mod	19MAY[redacted]	12	12	Yes	Proc
			No		EYELID PTOSIS(BOTH EYES)	Yes	-------		1	1	3
	[redacted]	4[redacted]/F/A/54/162	1	眼障害	眼瞼下垂	Mild/Mild	26JUN[redacted]	20	20	No	None
			No		EYELID PTOSIS(LEFT EYE)	Yes	10AUG[redacted]	46	1	2	1
			2	眼障害	眼瞼下垂	Mild/Mild	15OCT[redacted]	131	11	No	None
			No		EYELID PTOSIS(LEFT EYE)	Yes	04DEC[redacted]	51	2	2	1
	[redacted]	3[redacted]/F/A/50/161	2	眼障害	眼瞼下垂	Mild/Mild	13MAY[redacted]	13	13	No	None
			No		EYELID PTOSIS(LEFT EYE)	Yes	27JUN[redacted]	46	1	2	1
	[redacted]	5[redacted]/F/A/53/158	2	眼障害	眼瞼下垂	Mild/Mild	19JUN[redacted]	22	22	No	None
			No		EYELID PTOSIS(RIGHT EYE)	Yes	26NOV[redacted]	161	1	2	2

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[a] 実年齢を示す。性別：M=男性、F=女性 人種：C=白人、B=黒人、A=アジア系、H=ヒスパニック系、O=その他　Wt： 体重（kg）Ht： 身長（cm）
[b] 発現日=治験薬の初回投与からの日数　期間=有害事象が継続した日数
[c] Onset Injection Day=有害事象発現の直近の投与からの日数　発現治療サイクル=有害事象が発現した治療サイクル
[d] 転帰： 1=継続中、2=後遺症なく回復、 3=後遺症を残して回復、4=死亡
[e] 治験薬に関する措置：1=なし、2=レジメン変更、 3=治験薬の中止
[x] 女性のみに認められる有害事象
[y] 男性のみに認められる有害事象
Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/listings/RTF/aels_spr.sas / 20JAN2015 16:42 SAS VERSION: 9.3

Listing 16.2.7-5 (page 2 of 2)
各投与群の毒素拡散の可能性がある有害事象
（安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種/体重/身長 [a]	有害事象番号/重篤な有害事象	器官別大分類	基本語/医師記載用語	発現時/最大重症度/治験薬との因果関係	発現日/中止日	発現日/期間 [b]	Onset Inj Day/発現治療サイクル [c]	中止に至った事象/転帰 [d]	治療の必要性/治験薬に関する措置 [e]
本剤 32 単位群 (N = 53)	[redacted]	3[redacted]/F/A/46/158	1	眼障害	霧視	Mild/Mild	25APR[redacted]	13	13	No	None
			No		NEPHELOPSIA TRANSIENT(LEFT EYE)	Yes	27APR[redacted]	3	1	2	1
			2	眼障害	眼瞼下垂	Mild/Mild	24APR[redacted]	12	12	No	None
			No		EYELID PTOSIS(LEFT EYE)	Yes	11MAY[redacted]	18	1	2	1
			3	眼障害	霧視	Mild/Mild	02MAY[redacted]	20	20	No	None
			No		NEPHELOPSIA TRANSIENT(LEFT EYE)	Yes	04MAY[redacted]	3	1	2	1
	[redacted]	3[redacted]/F/A/43/154	3	眼障害	眼瞼下垂	Mild/Mild	15APR[redacted]	17	17	No	None
			No		EYELID PTOSIS(LEFT UPPER EYELID)	Yes	01JUL[redacted]	78	1	2	1
	[redacted]	3[redacted]/F/A/55/167	2	胃腸障害	便秘	Mild/Mild	05DEC[redacted]	177	177	No	Med
			No		便秘	No	-------		1	1	1

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[a] 実年齢を示す。性別：M=男性、F=女性 人種：C=白人、B=黒人、A=アジア系、H=ヒスパニック系、O=その他　Wt： 体重（kg）Ht： 身長（cm）
[b] 発現日=治験薬の初回投与からの日数　期間=有害事象が継続した日数
[c] Onset Injection Day=有害事象発現の直近の投与からの日数　発現治療サイクル=有害事象が発現した治療サイクル
[d] 転帰： 1=継続中、2=後遺症なく回復、 3=後遺症を残して回復、4=死亡
[e] 治験薬に関する措置：1=なし、2=レジメン変更、 3=治験薬の中止
[x] 女性のみに認められる有害事象
[y] 男性のみに認められる有害事象

Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/listings/RTF/aels_spr.sas / 20JAN2015 16:42 SAS VERSION: 9.3

Listing 16.2.7-7 (page 1 of 2)
各投与群の神経学的事象
（安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種/体重/身長	神経学的事象番号[a]	器官別大分類	有害事象（基本語）	発現日/中止日	発現時重症度/最大重症度	発現日/期間[b]	最終投与日/診断日	Onset Inj Day\発現治療サイクル[c]	中止に至った事象/転帰[d]	治療の必要性
本剤 44 単位群 (N = 48)	[redacted]	4[redacted]F/A/54/15	1	眼障害	眼瞼下垂	19MAY[redacted]	中等度	12	08MAY13	12	Yes	
					EYELID PTOSIS(BOTH EYES)	-------	中等度	---	22MAY13	1	1	
	[redacted]	4[redacted]F/A/54/16	1	眼障害	眼瞼下垂	26JUN[redacted]	軽度	20	05OCT13	20	No	
					EYELID PTOSIS(LEFT EYE)	10AUG[redacted]	軽度	46	06JUL13	1	2	
			2	眼障害	眼瞼下垂	15OCT[redacted]	軽度	131	05OCT13	11	No	
					EYELID PTOSIS(LEFT EYE)	04DEC[redacted]	軽度	51	18OCT13	2	2	
	[redacted]	3[redacted]F/A/50/16	1	眼障害	眼瞼下垂	13MAY[redacted]	軽度	13	21APR14	13	No	
					EYELID PTOSIS(LEFT EYE)	27JUN[redacted]	軽度	46	15MAY13	1	2	
	[redacted]	5[redacted]F/A/53/15	1	眼障害	眼瞼下垂	19JUN[redacted]	軽度	22	29MAY13	22	No	
					EYELID PTOSIS(RIGHT EYE)	26NOV[redacted]	軽度	161	03JUL13	1	2	

注：「--」 はデータの欠損を示す。
[a] 実年齢を示す。性別：M=男性、F=女性 人種：C=白人、B=黒人、A=アジア系、H=ヒスパニック系、O=その他 Wt： 体重（kg）Ht： 身長（cm）
[b] 発現日=治験薬の初回投与からの日数　期間=有害事象が継続した日数。初回投与日、発現日又は中止日が不明又は不完全である場合、日数はカウントしなかった。
[c] Onset Injection Day=有害事象発現の直近の投与からの日数　発現治療サイクル=有害事象が発現した治療サイクル
[d] 転帰： 1=継続中、2=後遺症なく回復、 3=後遺症を残して回復

Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/listings/RTF/nels_all.sas / 20JAN2015 16:42 SAS VERSION: 9.3

Listing 16.2.7-7 (page 2 of 2)
各投与群の神経学的事象
（安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種/体重/身長	神経学的事象番号[a]	器官別大分類	有害事象（基本語）	発現日/中止日	発現時重症度/最大重症度	発現日/期間[b]	最終投与日/診断日	Onset Inj Day\発現治療サイクル[c]	中止に至った事象/転帰[d]	治療の必要性
本剤 32 単位群 (N = 53)	[redacted]	3[redacted]/F/A/46/15	1	眼障害	霧視	25APR[redacted]	軽度	13	09APR14	13	No	
					NEPHELOPSIA TRANSIENT(LEFT EYE)	27APR[redacted]	軽度	3	27APR13	1	2	
			2	眼障害	眼瞼下垂	24APR[redacted]	軽度	12	09APR14	12	No	
					EYELID PTOSIS(LEFT EYE)	11MAY[redacted]	軽度	18	27APR13	1	2	
			3	眼障害	霧視	02MAY[redacted]	軽度	20	09APR14	20	No	
					NEPHELOPSIA TRANSIENT(LEFT EYE)	04MAY[redacted]	軽度	3	11MAY13	1	2	
	[redacted]	3[redacted]/F/A/43/15	1	眼障害	眼瞼下垂	15APR[redacted]	軽度	17	26FEB14	17	No	
					EYELID PTOSIS(LEFT UPPER EYELID)	01JUL[redacted]	軽度	78	27APR13	1	2	

注：「--」 はデータの欠損を示す。
[a] 実年齢を示す。性別：M=男性、F=女性 人種：C=白人、B=黒人、A=アジア系、H=ヒスパニック系、O=その他 Wt： 体重（kg）Ht： 身長（cm）
[b] 発現日=治験薬の初回投与からの日数　期間=有害事象が継続した日数。初回投与日、発現日又は中止日が不明又は不完全である場合、日数はカウントしなかった。
[c] Onset Injection Day=有害事象発現の直近の投与からの日数　発現治療サイクル=有害事象が発現した治療サイクル
[d] 転帰： 1=継続中、2=後遺症なく回復、 3=後遺症を残して回復

Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/listings/RTF/nels_all.sas / 20JAN2015 16:42 SAS VERSION: 9.3

Listing 14.3.2-2 (page 1 of 2)
各投与群の重篤な有害事象が発現した被験者及び死亡した被験者の全ての有害事象
（安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種/体重/身長[a]（基本語）	有害事象 TEAE[b]	発現サイクル	発現日[c]	期間[d]	因果関係[e]	最大重症度	重篤な有害事象	措置[f]	転帰[g]
本剤 44 単位群 (N=48)	[redacted]	4[redacted]F/A/50/161 A 型肝炎	Yes	2	359	23	No	中等度	Yes	1	2

注：重篤な有害事象を報告した被験者又は死亡例について、全ての有害事象を示す。
[a] 実年齢を示す。性別：M=男性、F=女性 人種：C=白人、B=黒人、A=アジア系、H=ヒスパニック系、O=その他
[b] TEAE=治験治療下で発現した有害事象
[c] 発現日は、治験薬の初回日を含めた投与からの日数
[d] 期間=有害事象が継続した日数
[e] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[f] 治験薬に関する措置：0=なし、1=レジメン変更、 2=治験薬の中止
[g] 転帰： 1=継続中、2=後遺症なく回復、 3=後遺症を残して回復、4=死亡
[x] 女性のみに認められる有害事象

Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/listings/RTF/aesev_allls.sas / 20JAN2015 16:42 SAS VERSION: 9.3

Listing 14.3.2-2 (page 2 of 2)
各投与群の重篤な有害事象が発現した被験者及び死亡した被験者の全ての有害事象
（安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種/体重/身長 [a]	有害事象（基本語）	TEAE [b]	発現サイクル	発現日 [c]	期間 [d]	因果関係 [e]	最大重症度	重篤な有害事象	措置 [f]	転帰 [g]
本剤 32 単位群 (N=53)	[redacted]	3[redacted]/F/A/53/156	虫垂炎	Yes	1	142	105	No	軽度	Yes	1	2
			腹膜炎	Yes	1	146	101	No	軽度	Yes	1	2
	[redacted]	5[redacted]/F/A/42/150	接触性皮膚炎	Yes	1	3	13	No	軽度	No	1	2
			湿疹	Yes	1	23	36	No	軽度	No	1	2
			バルトリン嚢腫 [x]	Yes	1	151	63	No	軽度	Yes	1	2
			爪囲炎	Yes	2	208	70	No	軽度	No	1	2
			湿疹	Yes	2	218	31	No	軽度	No	1	2
	[redacted]	6[redacted]/F/A/51/155	湿疹	Yes	1	26	11	No	軽度	No	1	2
			硝子体浮遊物	Yes	2	105		No	軽度	No	1	1
			上室性頻脈	Yes	2	144	12	No	中等度	Yes	1	2
			膠原病性脈管疾患	Yes	3	313		No	中等度	No	3	1
	[redacted]	5[redacted]/F/A/53/153	女性生殖器の良性新生物 [x]	Yes	1	99	86	No	軽度	Yes	1	2
			中毒性皮疹	Yes	2	198	9	No	軽度	No	1	2
			口腔ヘルペス	Yes	3	251	10	No	軽度	No	1	2

注：重篤な有害事象を報告した被験者又は死亡例について、全ての有害事象を示す。
[a] 実年齢を示す。性別：M=男性、F=女性 人種：C=白人、B=黒人、A=アジア系、H=ヒスパニック系、O=その他
[b] TEAE=治験治療下で発現した有害事象
[c] 発現日は、治験薬の初回日を含めた投与からの日数
[d] 期間=有害事象が継続した日数
[e] 治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[f] 治験薬に関する措置：0=なし、1=レジメン変更、 2=治験薬の中止
[g] 転帰： 1=継続中、2=後遺症なく回復、 3=後遺症を残して回復、4=死亡
[x] 女性のみに認められる有害事象

Source: /statprod/BtxInjFac/191622122/final/listings/RTF/aesev_allls.sas / 20JAN2015 16:42 SAS VERSION: 9.3

Listing 16.2.7-3 (page 1 of 2)
各投与群の投与中止／治験中止に至った有害事象
（安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種/体重/身長 [a]	有害事象番号/重篤な有害事象	器官別大分類	基本語/医師記載用語	発現時/最大重症度/治験薬との因果関係	発現日/消失日	発現日/期間 [b]	Onset Inj Day/発現治療サイクル [c]	中止に至った事象/転帰 [d]	治療の必要性/治験薬に関する措置 [e]
本剤 44 単位群 (N = 48)	[redacted]	4[redacted]F/A/54/159	1 No	Eye	眼瞼下垂 EYELID PTOSIS(BOTH EYES)	Mod/Mod Yes	19MAY[redacted] -------	12	12 1	Yes 1	Proc 3

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[a] 実年齢を示す。性別：M=男性、F=女性 人種：C=白人、B=黒人、A=アジア系、H=ヒスパニック系、O=その他　Wt： 体重（kg）Ht： 身長（cm）
[b] 発現日=治験薬の初回投与からの日数　期間=有害事象が継続した日数
[c] Onset Injection Day=有害事象発現の直近の投与からの日数　発現治療サイクル=有害事象が発現した治療サイクル
[d] 転帰： 1=継続中、2=後遺症なく回復、 3=後遺症を残して回復、4=死亡
[e] 治験薬に関する措置：1=なし、2=レジメン変更、 3=治験薬の中止
[x] 女性のみに認められる有害事象
[y] 男性のみに認められる有害事象

Source: //statprod/BtxInjFac/191622122/final/listings/RTF/aels_dis.sas / 20JAN2015 16:42 SAS VERSION: 9.3

Listing 16.2.7-3 (page 2 of 2)
各投与群の投与中止／治験中止に至った有害事象
（安全性解析対象集団）

投与群	被験者番号	年齢/性別/人種/体重/身長 [a]	有害事象番号/重篤な有害事象	器官別大分類	基本語/医師記載用語	発現時/最大重症度/治験薬との因果関係	発現日/消失日	発現日/期間 [b]	Onset Inj Day/発現治療サイクル [c]	中止に至った事象/転帰 [d]	治療の必要性/治験薬に関する措置 [e]
本剤 32 単位群 (N = 53)	[redacted]	6[redacted]/F/A/51/155	4 No	Musc	膠原病性脈管疾患 SUSPICION OF COLLAGEN DISEASE	Mod/Mod No	30MAR[redacted] -------	313	131 3	Yes 1	Med Proc 3

注：治験治療下で発現した有害事象（TEAE）には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
[a] 実年齢を示す。性別：M=男性、F=女性 人種：C=白人、B=黒人、A=アジア系、H=ヒスパニック系、O=その他　Wt： 体重（kg）Ht： 身長（cm）
[b] 発現日=治験薬の初回投与からの日数　期間=有害事象が継続した日数
[c] Onset Injection Day=有害事象発現の直近の投与からの日数　発現治療サイクル=有害事象が発現した治療サイクル
[d] 転帰： 1=継続中、2=後遺症なく回復、 3=後遺症を残して回復、4=死亡
[e] 治験薬に関する措置：1=なし、2=レジメン変更、 3=治験薬の中止
[x] 女性のみに認められる有害事象
[y] 男性のみに認められる有害事象

Source: //statprod/BtxInjFac/191622122/final/listings/RTF/aels_dis.sas / 20JAN2015 16:42 SAS VERSION: 9.3

2.7.6.3　191622-119 試験（参考資料）のまとめ

3.1　試験方法の概要

試験の番号及び標題：

191622-119：アラガン社のアジア人用写真数値化ガイドを用いた顔面皺尺度（FWS-A）の信頼性

開発のフェーズ：

該当しない（治験薬は投与されていない）

目的：

- 日本人被験者を対象として、平静時（表情筋を緊張させない状態）及び最大緊張時（表情筋を最大限緊張させた状態）の眉間の表情皺（GL）、額の表情皺（FHL）及び目尻の表情皺（CFL）の程度を評価する、FWS-A を用いて行われる顔面の表情皺の程度評価について、評価者間信頼性及び評価者内信頼性を評価する。
- 日本人被験者を対象として、平静時（表情筋を緊張させない状態）及び最大緊張時（表情筋を最大限緊張させた状態）の GL、FHL 及び CFL の程度の評価尺度である FWS-A を用いて顔面の表情皺の程度を評価した場合の、医師による対面での評価と、第三者の医師による写真での評価との一致度を評価する。

方法：

デザイン：本試験は国内単施設試験であり、顔の表情皺の程度について医師（評価者）が FWS-A を用いて行う対面での評価の評価者間（異なる評価者による同一被験者の評価）及び評価者内（同じ評者が、同一被験者を 2 回異なる時点で実施した評価）の信頼性を評価した。顔面の美容治療の経験を有し、FWS-A の使用について訓練を受けた 10 名の日本人医師が、治験責任医師（1 名）、対面評価者（7 名）、独立した写真評価者（2 名）の役割で参加した。

無作為化：1 日目に 7 名の対面評価者が被験者を評価する順序は無作為化された。

来院スケジュール：スクリーニングのための来院 1 回（−35 日目から−5 日目）と、評価のための来院 1 回（1 日目）。

スクリーニングのための来院時に、治験責任医師は FWS-A を用いて、試験に参加する被験者のスクリーニング及び選定を行った。治験責任医師は、平静時及び最大緊張時（GL については眉をひそめた状態、FHL については眉を上げた状態、CFL については微笑んだ状態）の GL、FHL 及び CFL（両側）の 4 段階の程度（なし、軽度、中等度、高度）を示している各々15 名程度の被験者を選定した。各被験者からは、平静時または最大緊張時の顔の皺の程度が、1 種類だけでなく、複数得られた。

評価のための来院時（1 日目）に、治験責任医師は被験者の選択／除外基準及び FWS-A に基づく皺の程度を試験開始前に再度確認した。その後、7 名の対面評価者（治験責任医師を除く）は、FWS-A を用いて平静時及び最大緊張時の各被験者の GL、FHL 及び CFL（両側）の程度を評価した。1 日目に、7 名の対面評価者が被験者を評価する順序は無作為化した。各対面評価者は、1 名の被験者について少なくとも 1 時間の間隔を置き、2 回の対面評価（評価 1 及び 2）を実施した。また、各被験者は、FWS-A と鏡を用いて、対面評価者の

評価とは別に 1 回、平静時及び最大緊張時の自身の GL、FHL 及び CFL（両側）の程度を評価した（評価 3）。さらに、各被験者の平静時（及び最大緊張時の GL、FHL 及び CFL（両側）の標準化写真を撮影した。

試験期間中、被験者及び対面評価者は、治験責任医師が評価した、顔の皺の種類及び程度における被験者の分布を知らされなかった。また、被験者は、対面評価者による評価について知らされず、対面評価者も被験者並びに他の対面評価者による評価について知らされなかった。

試験の 1 日目の後、独立した 2 名の写真評価者（治験責任医師及び 1 日目の対面評価者以外の者）が、FWS-A を用いて、各被験者の標準化写真に基づいて被験者の平静時及び最大緊張時の GL、FHL 及び CFL（両側）の程度を評価した（評価 4）。これら 2 名の独立した写真評価者は、対面評価者並びに被験者による評価について知らされなかった。

対象疾患及び選択基準：

対象疾患：治験責任医師による FWS-A を用いた評価で、平静時及び最大緊張時（それぞれ、最大限に眉をひそめた状態、最大限に眉を上げた状態、最大限に微笑んだ状態）に GL、FHL 又は CFL がみられる者とみられない者を含めた成人。FHL のある被験者は、平静時及び最大緊張時、皺が左右対称に認められることとした。CFL のある被験者は、平静時及び最大緊張時に皺が両側に対称的に認められる（すなわち、両側の FWS-A の評価が同じ）こととした。

主な選択基準：20 歳以上 65 歳未満の男性又は女性で、試験の指示内容を遵守する能力があり、鏡をみて自身の顔の皺を正確に評価するため、眼鏡を使用せずに十分な視力を有する者（コンタクトレンズは使用可）。

主な除外基準：GL、FHL 又は CFL 領域に感染症又は皮膚疾患を有する者。スクリーニングから 1 日目までの期間に、何らかの適応症に対して毒素型を問わずボツリヌス毒素による治療を要することが予想される者。スクリーニングから 1 日目までの期間に、標準的な顔のスキンケア以外に顔面に対する美容処置を予定する者。治験責任医師により、顔面神経まひ又は顔面筋まひの既往があると判断された者。スクリーニングから 1 日目までの期間に、過剰または長時間の日光曝露が予想される者。別の試験に参加しているか、本試験登録の直前 30 日以内に参加した者。

投与量及び投与方法、バッチ番号：該当せず

試験期間：1 日、薬剤等の投与なし

併用療法：

本試験は治療試験ではないため、併用可能薬又は併用禁止薬を設定しなかった。1 日目の評価 1 の前に、治験責任医師は選択基準及び除外基準を再確認した。別の医薬品又は医療機器の臨床試験への同時登録は禁止とした。何らかの適応症に対する、毒素型を問わずボツリヌス毒素による治療も禁止とした。標準的な顔のスキンケア以外の、顔面に対する美容処置を認めなかった。

評価基準：

有効性：有効性の主要評価項目は、1 日目の、7 名の対面評価者による、FWS-A を用いた各被験者の平静時及び最大緊張時での GL、FHL 及び CFL（両側）の程度の評価とした。各対面評価者はそれぞれの被験者に対して、1 時間以上の間隔を置いて、2 回対面評価を実施した。FWS-A には 4 段階の程度があり、0=なし、1=軽度、2=中等度、3=高度である。

有効性の副次的評価項目は、独立した写真評価者による、FWS-A 及び 1 日目に撮影した標準化写真を用いた平静時及び最大緊張時の被験者の GL、FHL 及び CFL の程度の評価とした。

その他の有効性評価項目は、被験者自身による 1 日目の FWS-A を用いた平静時及び最大緊張時の GL、FHL 及び CFL の程度評価とした。

安全性：薬剤は投与されなかったが、試験期間中に発生した有害事象の安全性データを記録した。試験期間中、臨床検査値、バイタルサイン及び身体所見のデータは収集しなかった。

統計手法：

登録対象集団及び信頼性解析集団の 2 つの対象集団を用いた。登録対象集団には、その後の参加の有無にかかわらず、全ての登録被験者が含まれた。信頼性解析集団には、1 日目に少なくとも 1 名の対面評価者により 1 回の評価を受けた全被験者が含まれた。登録対象集団は、被験者分布や中止状況、ベースラインの特性及び安全性の評価項目の概要の解析集団とした。その他の解析はいずれも信頼性解析集団に基づいて実施した。

被験者の内訳及び人口統計学的データは、記述統計量又は度数分布を用いて報告した。

主要解析は、7 名の評価者データに基づき実施した。評価者間の一致度については Kappa 統計量を用い、評価者内の一致度については重み付き Kappa 統計量を用いることにより、それぞれの対面評価の信頼性を評価した。

評価者間の一致度について、1 日目の各評価で、それぞれの顔の皺の種類につき、4 つの Kappa 統計量を算出した。4 つの Kappa 統計量はそれぞれ、各被験者が分類された程度の区分（なし、軽度、中等度、高度）が対面評価者間でどの程度一致しているかを示す。4 つの Kappa 統計量の加重平均を取ることによって全体の Kappa 統計量を算出し、複数の対面評価者間での 4 つの FWS-A 程度区分を合わせた全体の一致度を示す。さらに、各評価時及び全体的な評価のそれぞれの顔面領域について全対面評価者間について Kendall の一致係数を算出し、評価者間の一致度を評価した。全体的な Kendall の一致係数の算出では、評価 1 及び評価 2 の平均値を用いた。

対面評価者の評価者内信頼性については、重み付き Kappa 統計量を用いて検討し、ある対面評価者が 1 日目の評価を 2 回とも行った被験者サブセットについて、2 回の測定の一致度を評価した。全対面評価者に関する全体の評価者内重み付き Kappa 統計量を評価した。カイ二乗統計量を用いることにより、対面評価者内一致度の重み付き Kappa 統計量について、対面評価者全体の均一性を評価した。

Kappa（κ）及び Kendall の一致の度合の点推定値を、以下の範囲に分類した。値が≤0 の場合は poor、>0 かつ≤0.2 の場合は slight、>0.2 かつ≤0.4 の場合は fair、>0.4 かつ≤0.6 の場合は moderate、>0.6 かつ≤0.8 の場合は substantial、>0.8 かつ≤1.0 の場合は almost perfect。

副次的解析では、1 日目の各評価時の対面評価者による評価と、別の写真評価者の評価との一致度を、各領域の顔の皺及び各表情時の顔の皺について別々に評価した。評価 1 での全被験者についての各対面評価者と、独立した写真評価者それぞれ（写真評価者 1 及び写真評価者 2）の評価を、Kappa 統計量及び重み付き Kappa 統計量を用いて比較検討した。それぞれの顔面領域及び各表情の顔の皺において、尺度間の一致度を検討するため、Spearman の順位相関係数も用いた。評価 1 での全被験者についての全体の対面評価者による評価と、独立した写真評価者それぞれの評価についても同様に比較検討した。さらに、評価 2 での全被験者についての各対面評価者の評価と、独立した写真評価者それぞれの評価について、また、評価 2 での全被験者についての全体の対面評価者による評価と、独立した写真評価者それぞれの評価についても同様に比較検討した。

その他の有効性の解析でも同様に、各評価時の各対面評価者の評価及び全体の対面評価者による評価と、被験者による評価との一致度を比較検討した。

統計解析計画の詳細を、5.3.5.4:191622-119 試験 治験総括報告書 Appendix 16.1.9 に示す。

治験実施施設：日本の 1 施設

被験者数（目標症例数及び登録症例数）：

目標症例数：60～120 例
登録症例数：66 例
信頼性解析集団：66 例

被験者数設定の根拠：

本試験には、最小 60 例、最大 120 例の被験者を登録することを計画した。平静時及び最大緊張時の 3 領域の顔の皺（GL、FHL 及び CFL）それぞれについて、4 つの FWS-A の程度（なし、軽度、中等度、高度）が、それぞれ約 15 例ずつとなるように計画した。被験者からは複数の領域の顔の皺及び、平静時と最大緊張時の程度が得られた。

治験責任医師 1 名、対面評価者 7 名及び独立した写真評価者 2 名が、各被験者について 3 種類の顔の皺を全て評価した。

症例数の算出は以下の前提に基づいた。

評価者間：

- FWS-A は連続変数として扱う
- 級内相関係数 0.80
- 両側 95%信頼区間の幅 0.2
- 対面評価者 7 名
- 被験者と対面評価者を固定効果とした二元配置分散分析

上記の前提に基づくと、少なくとも 26 例の被験者が試験を完了する必要がある（Bonett, 2002）。脱落率を 5%とした場合、さらに 2 例の被験者登録を要し、合計 28 例とした。

評価者内：

- FWS-A は連続変数として扱う
- 級内相関係数 0.80

- 両側 95%信頼区間の幅 0.2
- 各評価の間隔は約 1 時間とする
- 被験者と対面評価者を固定効果とした二元配置分散分析

上記の前提に基づくと、55 例の被験者が試験を完了する必要がある。脱落率を 5%とした場合、さらに 3 例の被験者登録を要し、合計 58 例とした。

したがって、28 例及び 58 例の大きい方をとって、少なくとも 58 例の被験者が必要とされた。平静時及び最大緊張時の GL、FHL 及び CFL（両側）の 4 段階（なし、軽度、中等度、高度）の程度がそれぞれ約 15 例の被験者から得られるように、約 60 例の被験者を登録することとした。

試験期間：

最初の被験者の登録日：20[redacted]年[redacted]月 8 日
最後の被験者の最終来院日：20[redacted]年[redacted]月 8 日

公表：なし

表 3.1-1　来院及び評価のスケジュール

試験期間	スクリーニング[a]	評価 1（対面評価）	評価 2（対面評価）	評価 3（被験者による評価）	評価 4（写真による評価）
来院日：	-35 日目～-5 日目	1 日目	1 日目	1 日目	NA
同意取得	X				
被験者背景	X				
病歴の確認	X				
選択／除外基準の確認	X	X[b]			
全ての化粧及び顔の装飾品の除去（対面評価の 5 分以上前）	X	X			
FWS-A による評価	X	X[c]	X[c]	X[d]	X[e]
写真撮影		X[f]			
有害事象	X	X	X	X	

FWS-A=アジア人用写真数値化ガイドを用いた顔面皺尺度、NA=該当なし
[a] 1 日目に被験者の評価を行わない、治験責任医師が実施。
[b] 1 日目の評価 1 の前に、治験責任医師が再度確認
[c] 実際の被験者を評価する 7 名の対面評価者が実施
[d] 各被験者が、鏡を用いて自身の顔の皺の評価を実施
[e] 独立した写真評価者 2 名が、被験者の標準化写真を評価
[f] 1 日目に、化粧を落として顔の装飾品を外した後に随時、顔の標準化写真を撮影

さらに、1 日目の評価 1 の前に、治験責任医師がスクリーニング来院時の FWS-A 評価を再度確認した。

3.2　結果

3.2.1　被験者

3.2.1.1　被験者の内訳

スクリーニングを受けた被験者 87 例中、66 例を本試験に登録し、65 例（98.5%、65/66 例）が本試験を完了した（5.3.5.4：191622-119 試験 治験総括報告書 Table 14.1-1）。1 例の被験者が個人的な理由で試験を途中で中止した。21 例は、選択基準を満たさなかったため、本試験に登録しなかった（5.3.5.4：191622-119 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.1-1）。

3.2.1.2　治験実施計画書からの逸脱

本試験中、重大な治験実施計画書からの逸脱は認められなかった（5.3.5.4：191622-119 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.2）。

3.2.1.3　解析したデータセット

本試験から得たデータの解析では、登録対象集団及び信頼性解析集団の 2 つの対象集団を用いた。両対象集団は同一であった（すなわち、登録対象集団の被験者全員が信頼性解析集団に含まれた。すなわち、登録被験者全員が、1 日目に少なくとも 1 名の対面評価者により 1 回の評価を受けた）。

3.2.1.4　人口統計学的及び他のベースラインの特性

3.2.1.4.1　人口統計学的特性

被験者の平均年齢（標準偏差［SD］）は 48.3（13.81）歳で、20 歳から 64 歳の範囲であった。被験者の過半数は女性であり（37/66 例、56.1%）、全員がアジア人であった（66/66 例、100.0%）（5.3.5.4：191622-119 試験 治験総括報告書 Table 14.1-2 及び Listing 16.2.4-1）。

3.2.1.4.2　ベースライン時の顔の皺の程度の評価

ベースライン時（1 日目）に治験責任医師が実施した評価に基づく 4 段階の区分（0=なし、1=軽度、2=中等度、3=高度）の別の被験者の分布を表 3.2-1 に示す。個々の被験者のスコアを、5.3.5.4：191622-119 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.6-1.1 に示す。平静時の FHL、GL 及び CFL の程度の各評価区分に少なくとも 12 例の被験者が該当した。最大緊張時の FHL、GL 及び CFL の各評価区分には少なくとも 10 例の被験者が該当した。

表 3.2-1　ベースライン時の被験者 FWS-A スコアの分布（登録対象集団）

FWS-A スコア	FHL	GL	CFL (左側)	CFL (右側)
		平静時		
N	66	66	66	66
0	23 (34.8%)	25 (37.9%)	23 (34.8%)	23 (34.8%)
1	12 (18.2%)	13 (19.7%)	17 (25.8%)	17 (25.8%)
2	19 (28.8%)	13 (19.7%)	12 (18.2%)	12 (18.2%)
3	12 (18.2%)	15 (22.7%)	14 (21.2%)	14 (21.2%)
FWS-A スコア	FHL	GL	CFL (左側)	CFL (右側)
		最大緊張時 [a]		
N	66	66	66	66
0	14 (21.2%)	13 (19.7%)	17 (25.8%)	17 (25.8%)
1	13 (19.7%)	14 (21.2%)	10 (15.2%)	10 (15.2%)
2	12 (18.2%)	13 (19.7%)	16 (24.2%)	16 (24.2%)
3	27 (40.9%)	26 (39.4%)	23 (34.8%)	23 (34.8%)

FWS-A=アジア人用写真数値化ガイドを用いた顔面皺尺度、FHL=額の表情皺、GL=眉間の表情皺、CFL=目尻の表情皺
[a] 最大限に眉を上げた状態での FHL、最大限に眉をひそめた状態での GL、最大限に微笑んだ状態での CFL
出典： 191622-119 試験 治験総括報告書 (5.3.5.4) Table 14.2-1、14.2-2

3.2.1.4.3　他のベースライン特性

以下に示す他のベースライン特性である併用薬（5.3.5.4：191622-119 試験 治験総括報告書 Table 14.1-4 及び Listing 16.2.4-3）、併用療法（5.3.5.4：191622-119 試験 治験総括報告書 Table 14.1-5 及び Listing 16.2.4-4）及び病歴（5.3.5.4：191622-119 試験 治験総括報告書 Table 14.1-3、Listings 16.2.4-2 及び 16.2.9-1）は、本試験の結果に影響を及ぼさないと考えられた。

併用療法は報告されなかった（5.3.5.4：191622-119 試験 治験総括報告書 Table 14.1-5 及び Listing 16.2.4-4）。

3.2.2　有効性の評価

3.2.2.1　有効性の解析

3.2.2.1.1　対面評価者間／対面評価者内の信頼性

7 名の対面評価者が判定した FWS-A スコアの分布を Table 14.2-3 に、個々のスコアを Listing 16.2.6-1.2 に示す（5.3.5.4：191622-119 試験 治験総括報告書）。平静時及び最大緊張時の 3 種類の顔面の皺の全てについて、4 段階の各程度区分の全てに該当例があった。

3.2.2.1.1.1　対面評価者間信頼性

Kappa 統計量

全体の Kappa 統計量によると、4 段階の程度区分（なし、軽度、中等度、高度）のいずれかへの被験者の分類について、7 名の対面評価者間で一致が認められた（表 3.2-2）。平静時の GL、FHL 及び両側の CFL 領域と、最大緊張時の CFL についての評価者間の一致度は「substantial」（>0.6 かつ≤0.8）であった。最大緊張時の GL 及び FHL については、評価者間

の一致度は「moderate」（>0.4 かつ≤0.6）であった。（全体的な、及び各 FWS-A スコアに対する）全ての κ 値に対する p 値は<0.001 であった（5.3.5.4：191622-119 試験 治験総括報告書 Table 14.2-9）。

表 3.2-2　Kappa 統計量に基づく対面評価者間の信頼性（信頼性解析集団）

		全体の Kappa 統計量 (95% CI)a		
		評価 1 (N = 66)	評価 2 (N = 65)	一致度
GL	平静時	0.637 (0.607, 0.668)	0.630 (0.600, 0.661)	Substantial
	最大緊張時	0.507 (0.473, 0.540)	0.559 (0.525, 0.592)	Moderate
FHL	平静時	0.653 (0.621, 0.684)	0.673 (0.641, 0.704)	Substantial
	最大緊張時	0.527 (0.495, 0.560)	0.574 (0.541, 0.607)	Moderate
CFL (左)	平静時	0.647 (0.616, 0.678)	0.613 (0.582, 0.644)	Substantial
	最大緊張時	0.641 (0.610, 0.671)	0.645 (0.614, 0.676)	Substantial
CFL (右)	平静時	0.654 (0.623, 0.685)	0.613 (0.582, 0.644)	Substantial
	最大緊張時	0.622 (0.592, 0.653)	0.649 (0.618, 0.680)	Substantial

CI=信頼区間、GL=眉間の表情皺、FHL=額の表情皺、CFL=目尻の表情皺
[a] 4 つの κ 統計量の加重平均を取ることによって全体の κ 統計量を算出し、4 段階の各程度区分における評価者間一致度を示した。CI は正規近似に基づく。
出典：191622-119 試験 治験総括報告書（5.3.5.4）Table 14.2-9

Kendall の一致係数

表 3.2-3 に、Kendall の一致係数に基づく評価者間信頼性の要約を示す。全体的な Kendall の一致係数（p<0.001、5.3.5.4：191622-119 試験 治験総括報告書 Table 14.2-10）は、全ての評価について、7 名の評価者間で「almost perfect」（>0.8 かつ≤1.0）であった。

表 3.2-3　Kendall の一致係数に基づく対面評価者間の信頼性（信頼性解析集団）

		全体の Kappa 統計量(95% CI)a	一致度
GL	平静時	0.924 (0.673, 1.000)	Almost perfect
	最大緊張時	0.860 (0.627, 1.000)	Almost perfect
FHL	平静時	0.926 (0.674, 1.000)	Almost perfect
	最大緊張時	0.905 (0.659, 1.000)	Almost perfect
CFL (左)	平静時	0.926 (0.675, 1.000)	Almost perfect
	最大緊張時	0.930 (0.677, 1.000)	Almost perfect
CFL (右)	平静時	0.928 (0.676, 1.000)	Almost perfect
	最大緊張時	0.924 (0.673, 1.000)	Almost perfect

CI=信頼区間、GL=眉間の表情皺、FHL=額の表情皺、CFL=目尻の表情皺
[a] 全体的な Kendall の一致係数は、各評価者及び被験者の評価 1 及び評価 2 の平均値を用いて算出した。CI は正規近似に基づく。
出典：191622-119 試験 治験総括報告書（5.3.5.4）Table 14.2-10

3.2.2.1.1.2　対面評価者内信頼性

重み付き Kappa 統計量

全体として、重み付き Kappa 統計量によると、最大緊張時の GL（「substantial」（>0.6 かつ≤0.8）に分類）を除く全ての評価が、評価者内での一致度が「almost perfect」（>0.8 かつ≤1.0）であった。7 名の対面評価者のそれぞれについて、評価者内の重み付き Kappa 統計量（p<0.001、5.3.5.4：191622-119 試験 治験総括報告書 Table 14.2-11）は、全ての種類・程度の評価に対して 0.6 を上回った（一致度が「substantial」又は「almost perfect」）（表 3.2-4）。

表 3.2-4　重み付き Kappa 統計量に基づく対面評価者内の信頼性（信頼性解析集団）

		全体の Kappa 統計量 (95% CI)a	全体的な一致度	7 人の対面評価者の Kappa 値の幅
GL	平静時	0.861 (0.832, 0.890)	Almost perfect	0.764 – 0.900
	最大緊張時	0.770 (0.731, 0.808)	Substantial	0.620 – 0.818
FHL	平静時	0.886 (0.858, 0.914)	Almost perfect	0.807 – 0.940
	最大緊張時	0.810 (0.775, 0.846)	Almost perfect	0.725 – 0.873
CFL (左)	平静時	0.841 (0.809, 0.872)	Almost perfect	0.769 – 0.883
	最大緊張時	0.836 (0.804, 0.867)	Almost perfect	0.682 – 0.887
CFL (右)	平静時	0.838 (0.806, 0.869)	Almost perfect	0.740 – 0.878
	最大緊張時	0.832 (0.800, 0.864)	Almost perfect	0.772 – 0.866

CI=信頼区間、GL=眉間の表情皺、FHL=額の表情皺、CFL=目尻の表情皺
[a] 全体的な評価者内 Kappa 統計量は、カイ二乗検定を用いて、各評価者の Kappa 統計量をプールすることによって推定した。CI は正規近似に基づく。
出典：191622-119 試験 治験総括報告書（5.3.5.4）Table 14.2-11

重み付けなし Kappa 統計量

全体として、重み付けなし Kappa 統計量全ての評価に対し、対面評価者内で「substantial」又は「almost perfect」の一致度を示した。全体の Kappa 統計量は 0.6 を上回った。7 名の各対面評価者に対する重み付けなし Kappa 統計量は、全ての評価について 0 を有意に上回った（p<0.001、5.3.5.4：191622-119 試験 治験総括報告書 Table 14.2-12）。これらの Kappa 統計量の範囲は、0.463～0.912 であった（表 3.2-5）。

表 3.2-5　重み付けなし Kappa 統計量に基づく対面評価者内の信頼性（信頼性解析集団）

		全体の Kappa 統計量 (95% CI)a	全体的な一致度	7 人の対面評価者の Kappa 値の幅
GL	平静時	0.771 (0.726, 0.817)	Substantial	0.609 – 0.855
	最大緊張時	0.646 (0.591, 0.701)	Substantial	0.463 – 0.744
FHL	平静時	0.825 (0.784, 0.867)	Almost perfect	0.675 – 0.912
	最大緊張時	0.717 (0.666, 0.767)	Substantial	0.616 – 0.813
CFL (左)	平静時	0.749 (0.702, 0.797)	Substantial	0.649 – 0.829
	最大緊張時	0.719 (0.670, 0.768)	Substantial	0.468 – 0.814
CFL (右)	平静時	0.739 (0.691, 0.787)	Substantial	0.572 – 0.809
	最大緊張時	0.712 (0.662, 0.762)	Substantial	0.619 – 0.773

CI=信頼区間、GL=眉間の表情皺、FHL=額の表情皺、CFL=目尻の表情皺
[a] 全体的な評価者内 Kappa 統計量は、カイ二乗検定を用いて、各評価者の Kappa 統計量をプールすることによって推定した。CI は正規近似に基づく。
出典：191622-119 試験 治験総括報告書（5.3.5.4）Table 14.2-12

3.2.2.1.2　対面評価者と独立した写真評価者間の評価者間信頼性

独立した写真評価者 2 名が判定した FWS-A スコアの分布を 5.3.5.4：191622-119 試験 治験総括報告書 Table 14.2-5 に、個々の被験者のスコアを 5.3.5.4：191622-119 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.6-1.3 に示す。平静時及び最大緊張時の 3 種類の顔面の皺の全てについて、4 段階の各程度区分の全てに該当例があった。

Kappa 統計量

Kappa 統計量によると、最大緊張時の GL を除く全ての評価で、対面評価者による全体的な評価と、独立した 2 名の写真評価者それぞれによる評価の一致度は「fair」又は「moderate」であった（5.3.5.4：191622-119 試験 治験総括報告書 Table 14.2-14）。「fair」又は「moderate」の一致を示した κ 値の範囲は、0.224～0.579（p<0.001）であった。最大緊張時の GL については、対面評価者による評価と、1 名の独立した写真評価者による評価の一致度は「slight」であり（評価 1［p=0.066］及び評価 2［p=0.070］に対する κ 値 0.117）、対面評価者による評価と、もう 1 名の独立した写真評価者による評価は「fair」の一致度を示した。Kappa 統計量に基づく、各対面評価者と、独立した写真評価者 2 名の評価者間信頼性を、5.3.5.4：191622-119 試験 治験総括報告書 Table 14.2-13 に示す。

重み付き Kappa 統計量

重み付き Kappa 統計量によると、最大緊張時の GL を除く全ての評価で、対面評価者による全体的な評価と、独立した 2 名の写真評価者それぞれによる評価は「moderate」又は「substantial」の一致度を示していた（治験総括報告書 191622-119、5.3.5.4：Table14.2-16）。最大緊張時の GL については、対面評価者による評価と、独立した写真評価者 1 名による評価の一致度は「fair」であった（κ 値は、評価 1 に対して 0.376［p<0.001］、評価 2 に対して 0.379［p<0.001］）、対面評価者による評価と、もう 1 名の独立した写真評価者による評価の一致度は「moderate」であった。重み付き Kappa 統計量に基づく、各対面評価者と、独立した写真評価者 2 名との間の評価者間信頼性を、5.3.5.4：191622-119 試験 治験総括報告書 Table 14.2-15 に示す。

Spearman の順位相関

Spearman 順位相関係数は全体として、1 名の独立した写真評価者による最大緊張時の GL の評価を除く全ての評価で、対面評価者による評価の全体と、独立した 2 名の写真評価者それぞれによる評価の一致度が「almost perfect」であることを示していた（5.3.5.4：191622-119 試験 治験総括報告書 Table 14.2-18）。「almost perfect」の一致を示した Spearman 順位相関係数の範囲は、0.804～0.917（p<0.001）であった。最大緊張時の GL については、対面評価者達による評価と、独立した写真評価者 1 名による評価の一致度は「substantial」であり（Spearman 順位相関係数は、評価 1 に対して 0.748［p<0.001］、評価 2 に対して 0.736［p<0.001］）、対面評価者による評価と、もう 1 名の独立した写真評価者による評価の一致度は「almost perfect」であった。Spearman 順位相関に基づく、各対面評価者と、2 名の独立した写真評価者との間の評価者間信頼性を、5.3.5.4：191622-119 試験 治験総括報告書 Table 14.2-17 に示す。

3.2.2.2　その他の解析

対面評価者と被験者の評価者間信頼性

被験者が判定した FWS-A スコアの分布を 5.3.5.4：191622-119 試験 治験総括報告書 Table 14.2-7 に、個々のスコアを治験総括報告書 5.3.5.4：191622-119 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.6-1.4 に示す。平静時及び最大緊張時の 3 種類の顔面の皺の全てについて、4 段階の各程度区分の全てに該当例があった。

Kappa 統計量は、全ての評価に対し、評価者による評価の全体と、被験者（65 例又は 66 例）による評価の一致度が「fair」又は「moderate」を示していた（5.3.5.4：191622-119 試験 治験総括報告書 Table 14.2-20）。「fair」又は「moderate」の一致を示した κ 値の範囲は 0.225

～0.539（p<0.001）であった。Kappa 統計量に基づく、各対面評価者と、被験者との間の評価者間信頼性を、5.3.5.4：191622-119 試験 治験総括報告書 Table 14.2-19 に示す。

重み付き Kappa 統計量によると、平静時の GL 及び FHL の評価、並びに最大緊張時の FHL、CFL 評価、及び最大緊張時の GL の 1 回の評価で、対面評価者の評価の全体と、被験者（65 例又は 66 例）による評価の一致度が「substantial」であった（5.3.5.4：191622-119 試験 治験総括報告書 Table 14.2-22）。「substantial」の一致度を示した重み付き κ 値の範囲は 0.602～0.685（p<0.001）であった。平静時の CFL については、対面評価者による評価と、被験者による評価の一致度は「moderate」及び「fair」であった（κ 値の範囲は 0.350～0.414、p<0.001）。最大緊張時の GL に関する評価 1 も「moderate」（κ=0.524、p<0.001）とみなされた。重み付き κ 統計量に基づく、各対面評価者と被験者との間の評価者間信頼性を、5.3.5.4：191622-119 試験 治験総括報告書 Table 14.2-21 に示す。

Spearman 順位相関係数は全体として、全ての評価で、対面評価者による評価の全体と、被験者（65 例又は 66 例）による評価の「substantial」あるいは「almost perfect」の一致を示していた（5.3.5.4：191622-119 試験 治験総括報告書 Table 14.2-24）。「almost perfect」の一致度を示した Spearman 順位相関係数の範囲は、0.801～0.886（p<0.001）であった。「substantial」の一致度を示した Spearman 順位相関係数の範囲は、0.704～0.793（p<0.001）であった。Spearman 順位相関に基づく、各対面評価者と被験者との間の評価者間信頼性を、5.3.5.4：191622-119 試験 治験総括報告書 Table 14.2-23 に示す。

3.2.2.3　有効性の結論

評価者間信頼性及び評価者内信頼性

FWS-A は、訓練を受けた対面評価者が、平静時及び最大緊張時の GL、FHL 及び CFL の程度を評価する上で、信頼できる尺度である。

- 平静時の GL、FHL 及び CFL、並びに最大緊張時の CFL の評価について、全体の Kappa 統計量は、対面評価者間の「substantial」な一致を示していた。全体の Kappa 統計量は、最大緊張時の GL 及び FHL の評価の「moderate」な一致を示していた。
- 全体的な Kendall の一致係数によると、全ての評価が、7 名の対面評価者間で「almost perfect」な一致を示していた。
- 全ての顔面領域の評価について、重み付き Kappa 統計量及び重み付きなし Kappa 統計量に基づき「substantial」あるいは「almost perfect」な評価者内信頼性が認められ、FWS-A は同一の医師が複数の評価時点にわたって使用する場合に良好な一致度を示すことが示された。

対面評価者と独立した写真評価者との評価者間信頼性

FWS-A は、訓練を受けた写真評価者が、平静時及び最大緊張時の GL、FHL 及び CFL の程度を評価する上で、信頼できる尺度である。

- Kappa 統計量により、最大緊張時の GL を除く全ての評価で、対面評価者による評価の全体と、独立した写真評価者 2 名による評価の一致度が「fair」及び「moderate」であることが示された。最大緊張時の GL については、Kappa 統計量により、対面評価者による評価と、独立した写真評価者 1 名による評価の一致度が「slightly」であることが示された。
- 重み付き Kappa 統計量によると、最大緊張時の GL を除く全ての評価で、対面評価者による評価の全体と、独立した写真評価者 2 名の評価が「moderate」又は「substantial」に

一致していた。最大緊張時の GL については、重み付き Kappa 統計量により対面評価者による評価と、独立した写真評価者 1 名による評価の「fair」な一致が示された。

- 全体の Spearman 順位相関係数によると、最大緊張時の GL を除く全ての評価で、対面評価者による評価の全体と、独立した写真評価者 2 名による評価の一致度は「almost perfect」であった。最大緊張時の GL については、Spearman 順位相関係数によると、対面評価者による評価と、独立した写真評価者 1 名による評価の「substantial」な一致が示された。

対面評価者と被験者の評価者間信頼性

FWS-A は、訓練を受けた被験者が、平静時及び最大緊張時の GL、FHL 及び CFL の程度を評価する上で、信頼できる尺度である。

- Kappa 統計量により、全ての評価について、対面評価者による評価の全体と、被験者による評価の「fair」及び「moderate」な一致が示された。
- 重み付き Kappa 統計量によると、平静時の GL 及び FHL の評価、並びに最大緊張時の FHL、CFL の評価及び最大緊張時の GL の 1 回の評価で、対面評価者による評価の全体と被験者による評価は「substantial」な一致を示していた。
  重み付き Kappa 統計量によると、平静時の CFL の評価、並びに最大緊張時の GL の 1 回の評価で、対面評価者による評価と被験者による評価は「fair」及び「moderate」な一致を示していた。
- 全体の Spearman 順位相関係数によると、全ての評価で、対面評価者による評価の全体と、被験者による評価は「substantial」及び「almost perfect」な一致を示していた。

3.2.3　安全性の評価

3.2.3.1　有害事象

試験期間中に発現した全ての有害事象を、5.3.5.4 : 191622-119 試験 治験総括報告書 Table 14.3-1 から 14.3-3、Listings 14.3.1 及び 16.2.7-1 に示す。2 例の被験者（3.0%、2/66 例）に 2 件の有害事象が報告されたが、いずれも治験処置とは関連していなかった。1 例の被験者に、1 日目に感冒（ICH 国際医薬用語集［MedDRA］基本語［PT］: 鼻咽頭炎）が認められたが、治験責任（分担）医師により重症度は軽度と判断され、翌日回復した（5.3.5.4 : 191622-119 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-3）。この被験者は、個人的な理由により試験を中止した（5.3.5.4 : 191622-119 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.1-2）。別の 1 例の被験者に、中等度の尿路結石症（MedDRA PT : 尿路結石）が認められ、4 日間持続したが、1 日目の約 3 週間前に後遺症なく回復した。

3.2.3.2　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

試験期間中に、死亡、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は発現しなかった。
有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

3.2.3.3　安全性の結論

- 薬剤を投与しない本試験では、有害事象が唯一の安全性評価項目であった。報告された有害事象は、いずれも試験の手順／実施とは関連していなかった。
- FWS-A を用いて行う被験者の顔の皺の評価は、今後の臨床試験に参加する可能性のある被験者に対し、安全性に関するリスクをもたらさない。

3.3　結論

FWS-A は、訓練を受けた医療従事者が対面又は写真による判定に使用する場合、平静時及び最大緊張時の GL、FHL 及び CFL の程度を評価する上で信頼できる尺度である。また、同じ写真数値化ガイドを用いた被験者による評価は、医師による評価と一致していた。したがって、FWS-A は、アジアで実施される GL、FHL 及び CFL に関する臨床試験において、信頼できる主要評価項目として使用することができる。FWS-A は静的測定尺度（以前の評価とは関係なく、1 時点で実施される）であるため、顔の皺の経時的な変化を測定する目的で信頼して用いることができる。

3.4　付録

なし。

2.7.6.4　191622-098 試験（参考資料）のまとめ

4.1　試験方法の概要

試験の番号及び標題：

191622-098：目尻の表情皺を有する被験者を対象として、BOTOX®（A 型ボツリヌス毒素）精製神経毒素複合体を単回投与する多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験

開発のフェーズ：第 3 相

目的：

本治験の目的は、眼窩周囲部に目尻の表情皺（CFL）を有する被験者を対象として、AGN-191622（販売名：ボトックスビスタ®注用 50 単位、以下、「本剤」という）の安全性及び有効性をプラセボと比較検討することであった。

方法：

デザイン：最大緊張時（最大限に微笑んだ状態）に中等度から高度の CFL を有する被験者を対象とする 5 箇月間の多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験。本治験では、CFL 領域に本剤を単回の治療サイクルで投与した際の安全性及び有効性をプラセボと比較検討した。治療では、CFL 領域に本剤 4 単位（計 24 単位）又はプラセボを各 3 部位、計 6 部位投与した。各被験者はスクリーニング及び無作為化を終了後、1 日目に治験薬が投与され、投与後 1 週目、2 週目、30 日目、60 日目、90 日目及び 120 日目に経過観察来院を実施し、150 日目に治験終了来院を実施することとした。

無作為化：被験者は 0 日目に本剤 24 単位又はプラセボによる治療のいずれかに 1:1 の比率で無作為化された。

対象疾患及び選択基準：

対象疾患：最大緊張時で中等度から高度で左右対称の目尻の表情皺（CFL）

主な選択基準：最大緊張時に目尻の表情皺の程度が中等度又は高度で左右同等の CFL を有する 18 歳以上の男女；写真数値化ガイド付き顔面皺尺度（FWS）を用いて評価したベースライン時（1 日目）の最大緊張時での CFL の程度が、治験責任（分担）医師、被験者（治験薬投与前）とも同じである；眼鏡なしで顔面皺を正確に評価できる視力を有する者；妊娠する可能性のある女性の場合、1 日目に実施する妊娠検査が陰性であること；文章を読んで理解し、FWS を用いて CFL の程度を自己評価できる者。

主な除外基準：毒素型を問わずボツリヌス毒素に対する免疫又は過敏症を有することが明らかな者、重症筋無力症、ランバート・イートン症候群、筋萎縮性側索硬化症又は神経筋接合部の障害など、本剤の投与により被験者のリスクを増大させる可能性がある何らかの医学的症状を有する者；現在又は過去に毒素型を問わずボツリヌス毒素による治療を受けたことがある者；本治験登録前の 3 箇月間に美容目的で非剥離性レーザーリサーフェシング又は光治療、マイクロダーマブレーション又は浅層ケミカルピーリングを受けたことがある者；登録前の 6 箇月間に中間層から深層の顔面のケミカルピーリング又は顔面中央部又は眼窩周囲のレーザーリサーフェシングを受けたことがある者；登録前の 12 箇月間に永久的な軟部組織充填材による顔面中央部又は眼窩周囲の治療を受けたことがある者。

投与量及び投与方法、バッチ番号：

本剤（製剤番号 9060X、ロット番号 C2477 C2 及び C2514 C2）は保存剤を含まない 0.9%滅菌生理食塩水を用いて溶解し、左右眼輪筋外側各 3 部位への筋肉内注射（計 6 回）として単回投与した。1 部位あたりの投与容量は 0.1 mL で、本剤 4 単位を含有していた。プラセボ（製剤番号 9379X、ロット番号 C2440 C2 及び C2478 C2）は保存剤を含まない 0.9%滅菌生理食塩水を用いて溶解し、被験薬と同じ方法で投与した。

治療期間：

単回投与後 5 箇月間（150 日間）（経過観察）

併用療法：

治験責任（分担）医師の判断により、被験者に必要と考えられる治療の実施は可能とした。治験期間を通して、被験者の日常的な肌の手入れ方法（保湿剤、スキンクリーム、日焼け止め）又は皮膚科学的治療（色素沈着防止剤、ホルモン補充療法、医療用医薬品又は市販薬、α-ヒドロキシ酸含有製品の使用）の内容は一定とした。妊娠する可能性のある女性被験者は、治験期間中、治験責任（分担）医師と相談して決めた信頼性のある避妊法を使用することとした。他の医薬品又は医療機器の治験への登録は禁止した。治験期間中、顔面への他の美容処置（マイクロダーマブレーション、レーザー治療又はレーザーリサーフェシング、フェイスリフト、眼瞼形成術、合成インプラント又は自家脂肪移植、皮膚充填剤）及び治療（中間層から深層の顔面のケミカルピーリング、経口レチノイド、顔面に使用する局所ホルモンクリーム、局所レチノイドの新たな開始又は用法・用量の変更、アートメイク）は禁止した。適応の如何によらず、毒素型を問わず治験薬以外のボツリヌス毒素の併用を禁止した。アミノグリコシド系薬剤又は神経伝達を阻害する可能性があるその他の薬剤（例：クラーレ様薬物）の併用は、薬理学的に本剤の作用を増強する可能性があるので慎重投与とした。

評価基準：

<u>主要有効性評価項目</u>：

FWS の 4 段階の尺度（0 = なし、1 = 軽度、2 = 中等度、3 = 高度）を用いた最大緊張時での治験責任（分担）医師及び被験者による CFL の程度評価

有効性の主要評価項目（2 項目）は、治験責任（分担）医師及び被験者が評価した初回治療サイクルの 30 日目における最大緊張時での CFL の程度とした。この 2 つの有効性の主要評価項目は同程度に評価した。レスポンダーの割合の定義は以下のとおりとした。

(1) 治験責任（分担）医師による FWS を用いた評価において、初回治療サイクルの 30 日目における最大緊張時での程度が「なし」又は「軽度」になった被験者の割合
(2) 被験者による FWS を用いた評価において、初回治療サイクルの 30 日目における最大緊張時での程度が「なし」又は「軽度」になった被験者の割合

2 つの有効性の主要評価項目のほか、米国（US）食品医薬品局（FDA）は主要解析として複合評価を要求した。複合有効性評価項目は、被験者ごとの FWS を用いた治験責任（分担）医師による評価と被験者による評価の両方で、初回治療サイクルの 30 日目における最大緊張時での CFL の程度がベースライン時と比較して 2 段階以上改善した被験者の割合とした。

副次有効性評価項目：

- 治験責任（分担）医師が FWS を用いて評価した、平静時（表情筋を緊張させない状態）及び最大緊張時での CFL の程度
- 「目尻の表情皺の変化に関する 7 段階の総合的評価」に基づく、CFL の外見の変化に関する被験者の全般的評価（SGA-CFL）。SGA-CFL は、現在の CFL の外見を治療前と比較して 1（「非常に良くなった」）から 7（「非常に悪くなった」）までで評価する単項目の尺度である。
- 「11 項目の顔の皺による影響（FLO-11）についての質問票（心理的影響に関する質問 2、5 及び 8）」に基づく、被験者による顔面皺の外見の評価
- 年齢の自己認識（SPA）に基づく、被験者の CFL 評価

その他の有効性評価項目：

- FWS を用いた、最大緊張時及び平静時での CFL の被験者による程度評価
- FLO-11（質問 1、3、4、6、7、9、10、11 及び合計スコア）
- 被験者の知覚による効果発現時期
- 被験者による治療の評価
- 外見の満足度に関する被験者の評価
- 第三者の医師が FWS を用いて写真から評価した、最大緊張時での CFL の程度

安全性評価項目：

- 有害事象
- 神経学的評価（集中的症状質問票及び集中的神経学的診察）。神経学的評価によって確認された神経学的事象及び自発的に報告された有害事象に基づいて、毒素の拡散との関連性を検討した。
- バイタルサイン（脈拍数、呼吸数及び血圧）
- 妊娠可能な女性被験者は尿妊娠検査

免疫原性：

- 血清毒素結合抗体及び毒素中和抗体の分析のため、特定の時点に各被験者から血液検体を採取した。

統計手法：

解析対象集団：

全ての有効性解析は、無作為割り付けされた全ての被験者から成る intent-to-treat（ITT）集団を対象に割り付けどおりに実施した。安全性解析は、治験薬が投与された全ての被験者から成る安全性解析対象集団を対象とした。全ての安全性解析は、被験者が実際に受けた薬剤に基づいて実施した。また、治験中に治験実施計画書からの重大な逸脱がなかった被験者を対象に、治験実施計画書に適合した（PP）対象集団の解析を実施した。

人口統計学的及び他のベースラインの特性：

ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団の人口統計学的及び他のベースラインの特性を投与群別にまとめた。年齢別部分集団（年齢部分集団 1：≤ 50 歳 対 > 50 歳）、性別及び人種（白人対白人以外）の頻度分布について、Pearson のカイ二乗検定又は Fisher の正確検定により群間の比較を行った。被験者の年齢、年齢部分集団（年齢部分集団 2：< 45 歳、45～65 歳又は> 65 歳）、体重、身長及びボディーマス指数について、Wilcoxon の順位和検定により群間の比較を行った。治験責任（分担）医師及び被験者が評価したベースライン時の最大緊張時での CFL の程度について、Pearson のカイ二乗検定又は Fisher の正確検定によ

り群間の比較を行った。第三者の医師が評価したベースライン時の最大緊張時での CFL の程度及び平静時での CFL の程度について、Wilcoxon の順位和検定により群間の比較を行った。

有効性：

主要有効性解析では、治験責任（分担）医師及び被験者による FWS を用いた評価において、30 日目における最大緊張時での CFL の程度が「なし」又は「軽度」になったレスポンダーの割合をまとめた。有意水準を 0.05 とし、30 日目において、本剤 24 単位による CFL の程度の軽減が FWS を用いた治験責任（分担）医師による評価と被験者による評価の両方でプラセボより有意に優れていた場合、有効とした。2 つの主要評価項目で統計学的有意性を達成することに加えて、欧州連合（EU）による承認の条件として、本治験が有効とみなされるためには、本剤 24 単位群とプラセボ群の間のレスポンダーの割合の差が、治療効果（治験責任（分担）医師が FWS を用いて評価した、30 日目における最大緊張時での CFL の程度）において 50%以上の相対マージンで臨床的に意味のある差をもたらす必要があった（例えば、プラセボのレスポンダーの割合が 12%であった場合、治療効果は > 18%［プラセボでの割合 12% + その 50%、すなわち 6%］でなければならない）。

米国 FDA 向けの解析では、有効性の主要複合評価項目は、（FWS を用いた治験責任（分担）医師による評価と被験者による評価の両方で）30 日目における最大緊張時での CFL の程度がベースライン時と比較して 2 段階以上改善したレスポンダーの割合とした。有効性の主要評価項目の欠測値は、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。ITT 解析対象集団における FWS によるレスポンダーの解析では、ある来院時のデータが欠測している被験者は、当該来院時ではノンレスポンダーであったとした（米国 FDA に向けた主要解析）。レスポンダーの割合の同等性の検定は、治験実施施設によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定により行い、治療と治験責任（分担）医師の交互作用を検討するため、オッズ比の均質性に関する Breslow-Day 検定を行った。更に、レスポンダーの割合の群間差について両側 95%信頼区間（CI）を示した。

副次的有効性評価項目について、統計学的な有意性を階層的な手順により解析した。本剤 24 単位群とプラセボ群とを比較して、一つの副次的評価項目において統計学的に有意でない場合には、その他の副次評価項目のいずれにおいても統計学的に有意であるとすることはできないこととした。

レスポンダーの割合の解析は、LOCF 法によって欠測値を補完して、治験実施施設によって層別化した CMH 検定により行った。治療と治験責任（分担）医師の交互作用を検討するため、オッズ比の均質性に関する Breslow-Day 検定を行った。レスポンダーの割合の群内 p 値をカイ二乗検定により算出した。

ITT 解析対象集団を用いた FWS、SGA-CFL、FLO-11、SPA 及び「外観の満足度に関する被験者の評価」に基づく有効性解析では、被験者が治験から脱落した後の来院も含めて治験終了まで、LOCF を用いて各規定来院時の欠測値を補完した。ITT 集団における FWS レスポンダーの解析（米国 FDA のための主要解析）では、ある来院時のデータが欠測している被験者は、当該来院時ではノンレスポンダーであったとした。PP 解析では、欠測値の補完は行わなかった。

FWS に基づく各被験者の CFL の程度評価では、左右顔面の平均値を被験者の CFL の程度として解析に用いた。片側のスコアが欠測している被験者は、反対側のスコアを平均値

とした。平均値が整数でない（小数第 1 位が 5）の場合は、切り上げて整数とし元の尺度に合わせた（例、1.50 は切り上げて 2 とした）。

FLO-11 合計スコアは、質問 1～10 については 10 から各スコアを引いたスコアに質問 11 のスコアを加算して算出した。FLO-11 合計スコアは 0（最も悪い）～100（最も良い）の尺度に変換した。各時点において 11 の質問の全てに有効な回答がある場合は、当該各時点の総スコアを算出した。そうでない場合は、FLO-11 合計スコアは欠測とし、LOCF を用いて欠測スコアを補完した。

安全性：

安全性の評価項目は、有害事象、バイタルサイン（脈拍数、呼吸数及び血圧）、神経学的評価（集中的症状質問票及び集中的神経学的診察）、妊娠検査結果（妊娠する可能性のある女性）であった。有害事象は、データベースロック時及び治験総括報告書への記載時に国際医薬用語集（MedDRA、バージョン 14.0）を用いて読み替えた。さらに、有害事象は、国内試験との比較のために MedDRA バージョン 17.0 でも読み替えを行い、本書の付録に示す。神経学的事象フォーム（NEF）に記録された臨床的に問題のある神経異常所見は、MedDRA 用語を用いて読み替えた。有害事象の発現率について、Pearson のカイ二乗検定又は Fisher の直接確率法のどちらか適切な方を用いて、2 群間の比較を行った。

被験者の治験薬曝露量は、投与期間及び治療サイクルの間隔に関して記述統計量によってまとめた。

統計解析計画の詳細は、5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Appendix 16.1.9 に示す。

治験実施施設：

23 施設（北米 17 施設［米国 15 施設、カナダ 2 施設］及び欧州 6 施設［ベルギー4 施設、英国 2 施設］）

被験者数（目標症例数及び解析対象症例数）：

目標症例数は約 600 例で、少なくとも 440 例の無作為割り付けを見込んだ。実際の登録者数（ITT 解析対象集団）は 445 例（本剤 24 単位群：222 例、プラセボ群：223 例）であり、444 例が治療を受けた。

被験者数設定の根拠：

約 440 例を本剤 24 単位群及びプラセボ群に 1:1 の比率で無作為に割り付け、1 群あたり約 220 例になるようにした。本治験の被験者数は、CFL を有する被験者に本剤への十分な曝露を確保し、発現率が 1%以上の有害事象を検出できるように設定した。

本剤による CFL 治療の二重盲検プラセボ対照臨床試験（191622-514 試験）の結果に基づいてレスポンダーの割合を予測した。191622-514 試験の二重盲検プラセボ対照臨床データを用いて推定したレスポンダーの割合に基づくと、米国 FDA 以外の規制当局に対応するための主要解析では、この被験者数によって本剤 24 単位群とプラセボ群の差を 99%の検出力で検出できると推定された。米国 FDA に対しては、30 日目におけるレスポンダーの割合を本剤 24 単位群は 10%以上、プラセボ群は 2%以下と仮定すると、検出力は 94%と推定された。全ての計算は第 1 種の過誤率を両側 0.05 とした。

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：　20[redacted]年[redacted]月 27 日
最後の被験者の最終来院日：　20[redacted]年[redacted]月 16 日

表 4.1-1　来院及び処置のスケジュール

治験期間	スクリーニング 無作為割り付け 1 日目	1 週目及び 2 週目	経過観察 30 日目、60 日目、90 日目、120 日目	終了／中止 150 日目
同意／承認／データ保護	投与前			
FLO-11 質問票、SPA 評価及び外観の満足度に関する被験者の評価	投与前	X	X	X
SGA-CFL		X	X	X
選択／除外基準	投与前			
往歴、身長及び体重	投与前			
バイタルサイン	投与前			X
妊娠検査（尿）[a]	投与前			X
FWS[b] – 治験責任（分担）による評価	投与前	X	X	X
FWS[b] – 被験者による評価	投与前	X	X	X
顔の標準写真撮影	投与前	X	X	X
重篤な医学的事象[c]	投与前			
採血	投与前		X[d]	X[d]
治験薬の投与（指定の注射器を使用）	X			
有害事象[e]	投与後	X	X	X
神経学的評価[f]	投与前	X	X	X
併用薬及び併用療法	X	X	X	X
被験者の知覚による効果発現時期		X		
被験者による治療の評価				X

FLO = 顔の皺による影響についての質問票；FWS = 顔面皺尺度；SGA-CFL =目尻の皺の変化に関する 7 段階の総合的評価； SPA = 年齢の自己認識

[a] 妊娠可能な女性のみ実施した。治験薬投与前に結果が陰性であることを確認することとした。治験責任（分担）医師が必要と判断すれば、尿妊娠検査は随時実施可能であった。

[b] 平静時及び最大緊張時の評価を含めた。

[c] 本治験中に重篤な医学的事象は報告されなかった。

[d] 採血は、スクリーニング時／1 日目（治験薬投与前）、30 日目、90 日目（又は早期中止）来院時に実施した。

e 治験薬投与後少なくとも 30 分間は、有害事象が発現していないか被験者を観察することとした。

f 1 日目は既往歴の調査後に実施。その他の来院時は有害事象の評価後に実施し、集中的症状質問票及び集中的神経学的診察より構成された。

4.2　結果

4.2.1　被験者

4.2.1.1　被験者の内訳

被験者の内訳及び中止理由を表 4.2-1 にまとめる。

表 4.2-1　被験者の内訳及び中止理由（ITT 解析対象集団）

	本剤 24 単位群 (N = 222)	プラセボ群 (N = 223)	計 (N = 445)
登録した被験者	222	223	445
完了した被験者	210	205	415
中止した被験者	12	18	30
有害事象	0	0	0
妊娠	0	0	0
追跡不能	8	12	20
個人的理由	2	4	6
治験実施計画書違反	1	1	2
その他	1	1	2

ITT = intent-to-treat
出典：191622-098 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.1-1.1

ITT 解析対象集団では、計 415 例（93.3%、415/445 例）が治験を完了し、30 例（6.7%、30/445 例）が治験中止となった（本剤 24 単位群 5.4%［12/222 例］、プラセボ群 8.1%［18/223 例］）。両投与群とも「追跡不能」が中止理由として最も多かった（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.1-1.1）。有害事象により治験中止となった被験者はいなかった。同様に、PP 解析対象集団の 93.6%（410/438 例）及び安全性解析対象集団の 93.7%（416/444 例）が治験を完了した（それぞれ、5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.1-1.2 及び 14.1-1.3）。

被験者の内訳を来院別に 5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.1-2.1（ITT 解析対象集団）、Table 14.1-2.2（PP 解析対象集団）及び Table 14.1-2.3（安全性解析対象集団）にまとめる。治験中止となった被験者を 5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.1 に示す。

4.2.1.2　治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの逸脱のマスターリストには、各国の各治験実施施設における全ての治験実施計画書からの逸脱が記載されている。マスターリストは、データベースロック前にデータレビュー及び治験モニタリング活動に基づいて作成され、完全なリストは TMF（Trial Master File）に収められている。ほとんどの逸脱は軽微なものであり、本治験の実施及び結果の解釈に影響を及ぼさなかった。全体では、治験実施計画書からの重大な逸脱が 65 例に認められた（本剤 24 単位群 28 例、プラセボ群 37 例）（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.2-1）。

4.2.1.3　解析したデータセット

本治験の解析には、ITT 解析対象集団、PP 解析対象集団及び安全性解析対象集団の 3 つの集団を用いた。ITT 解析対象集団は、無作為割り付けされた 445 例全例（本剤 24 単位群及びプラセボ群で、それぞれ 222 例及び 223 例）であった。安全性解析対象集団（444 例）は、無作為割り付けされた被験者が、実際に受けた治療に基づき（220 例及び 224 例がそれぞれ本剤 24 単位群及びプラセボ群に割り当てられた）含まれた。2 例（被験者 [redacted] 及び [redacted]）は治験薬の投与を受けなかったため、安全性解析対象集団には無作為割り付けされた 443 例が含まれ、更に、無作為割り付けされなかったがプラセボの投与を受けた被験者 [redacted] も含まれた（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.1-1.3）。PP 解析対象集団は 438 例であった（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.1-1.2）。PP 解析対象集団からの除外理由を 5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.3-1 に示す。

4.2.1.4　人口統計学的及び他のベースラインの特性

4.2.1.4.1　人口統計学的特性

ITT 解析対象集団の各投与群の人口統計学的特性は数値的に同等で、投与群間に統計学的有意差は認められなかった（表 4.2-2）。全体では、ITT 解析対象集団の平均年齢は 46.4 歳（範囲 22～75 歳）であった。被験者の大半は 50 歳以下（67.4%、300/445 例）であった。主に白人（88.8%、395/445 例）で、女性（86.3%、384/445 例）が多かった。

表 4.2-2　ベースライン時の人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

	本剤 24 単位群 (N = 222)	プラセボ群 (N = 223)	計 (N = 445)	p 値 [a]
年齢（歳）[b]				0.449
N	222	223	445	
平均値	46.7	46.2	46.4	
SD	9.37	9.70	9.53	
中央値	47.0	46.0	46.0	
最小値	22	22	22	
最大値	75	74	75	
≤ 50 歳	151 (68.0%)	149 (66.8%)	300 (67.4%)	0.787
> 50 歳	71 (32.0%)	74 (33.2%)	145 (32.6%)	
< 45 歳	82 (36.9%)	100 (44.8%)	182 (40.9%)	0.103
45～65 歳	135 (60.8%)	118 (52.9%)	253 (56.9%)	
> 65 歳	5 (2.3%)	5 (2.2%)	10 (2.2%)	
性別、N (%)				0.693
男性	29 (13.1%)	32 (14.3%)	61 (13.7%)	
女性	193 (86.9%)	191 (85.7%)	384 (86.3%)	
人種、N (%)				
白人	197 (88.7%)	198 (88.8%)	395 (88.8%)	
黒人	7 (3.2%)	7 (3.1%)	14 (3.1%)	
アジア人	4 (1.8%)	5 (2.2%)	9 (2.0%)	
ヒスパニック系	12 (5.4%)	11 (4.9%)	23 (5.2%)	
その他 [c]	2 (0.9%)	2 (0.9%)	4 (0.9%)	
人種、N (%)				0.987
白人	197 (88.7%)	198 (88.8%)	395 (88.8%)	
白人以外	25 (11.3%)	25 (11.2%)	50 (11.2%)	

ITT = intent-to-treat；SD = 標準偏差

[a] 年齢及び年齢群（< 45 歳、45～65 歳及び > 65 歳）の解析は Wilcoxon の順位和検定により行った。年齢群（≤ 50 歳 対 > 50 歳）、性別（男性 対 女性）及び人種（白人 対 白人以外）の解析は、Pearson のカイ二乗検定又は Fisher の正確検定（f）（25%以上のセルのカウントが 5 未満と予測される場合）により行った。

[b] 年齢は生年月日から被験者のスクリーニング来院までの期間として算出した。

[c] 「その他」の人種には、混血、白人／ヒスパニック系、アメリカ先住民、カナダ先住民を含む

出典：191622-098 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.1-3.1

ベースライン時の最大緊張時での CFL の程度で分類した部分集団ごとに評価した人口統計学的特性も、おおむね各投与群とも同様であった（治験責任（分担）医師が中等度と評価［5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.4-7.1］及び高度と評価［5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.4-7.2］）。

4.2.1.4.2　ベースライン時の目尻の表情皺の程度

治験責任（分担）医師及び被験者が FWS を用いて評価したベースライン時の最大緊張時及び平静時での CFL の程度を表 4.2-3 に示す。いずれの被験者においても、FWS を用いて評価したベースライン時の最大緊張時での CFL の程度は、治験責任（分担）医師の評価及び被験者の評価ともに中等度又は高度であった。また、本治験への登録要件のとおり、治

験責任（分担）医師と被験者が評価したベースライン時の最大緊張時での CFL の程度は一致していた。ベースライン時の最大緊張時及び平静時での CFL の程度に、統計学的に有意な群間差は認められなかった。

表 4.2-3　ベースライン時の CFL の程度評価（ITT 解析対象集団）

変数	被験者数（%） 本剤 24 単位群 (N = 222)	プラセボ群 (N = 223)	計 (N = 445)	p 値 [a]
治験責任（分担）医師が FWS を用いて最大緊張時に評価				0.849[b]
中等度	109 (49.3)	112 (50.2)	221 (49.8)	
高度	112 (50.7)	111 (49.8)	223 (50.2)	
被験者が FWS を用いて最大緊張時に評価				0.849[b]
中等度	109 (49.3)	112 (50.2)	221 (49.8)	
高度	112 (50.7)	111 (49.8)	223 (50.2)	
治験責任（分担）医師が FWS を用いて平静時に評価				0.922
なし	8 (3.6)	8 (3.6)	16 (3.6)	
軽度	88 (39.8)	88 (39.5)	176 (39.6)	
中等度	90 (40.7)	91 (40.8)	181 (40.8)	
高度	35 (15.8)	36 (16.1)	71 (16.0)	
被験者が FWS を用いて平静時に評価				0.536
なし	8 (3.6)	8 (3.6)	16 (3.6)	
軽度	82 (37.1)	80 (35.9)	162 (36.5)	
中等度	104 (47.1)	100 (44.8)	204 (45.9)	
高度	27 (12.2)	35 (15.7)	62 (14.0)	

CFL = 目尻の表情皺；ITT = intent-to-treat；FWS = 写真数値化ガイド付き顔面皺尺度
[a] 2 群間比較の p 値を Wilcoxon の順位和検定により算出した。
[b] Pearson のカイ二乗検定を実施して、群間の割合の同等性を評価した。25%以上のセルのカウントが 5 未満と予測される場合は、Pearson のカイ二乗検定ではなく Fisher の正確検定を用いた。
出典：191622-098 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.1-4.1

4.2.1.4.3　ベースライン時の被験者の報告によるアウトカム評価

ベースライン時の被験者の報告によるアウトカム（PRO）評価として実施した FLO-11、SPA 及び「外観の満足度に関する被験者の評価」の結果を表 4.2-4 にまとめる。FLO-11 の各質問の平均スコア及び FLO-11 の平均合計スコア（本剤 24 単位群 39.6、プラセボ群 39.3）は、本剤 24 単位群、プラセボ群とも同等であった。SPA 評価に基づくベースライン時の年齢認識は、両投与群で同等であった（表 4.2-4）。表 4.2-4 に示された、「何歳老けて見えるか」を評価した際の最高値の「48 歳」は、被験者の間違いによるものと考えられる。この被験者（被験者番号[redacted]；5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.6-4）は 45 歳であり、45 歳より 48 歳老けて見えるのではなく、48 歳に見えると回答しようとしたものと考えられる。

ベースライン時の「外見の満足度に関する被験者の評価」で「不満」又は「非常に不満」と回答した被験者は、本剤 24 単位群の 72.4%（160/221 例）、プラセボ群の 73.5%（164/223 例）であった（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.1-7）。

表 4.2-4　ベースライン時の被験者の報告によるアウトカム評価（ITT 解析対象集団）

	本剤 24 単位群 (N = 222)	プラセボ群 (N = 223)	計 (N = 445)	p 値 [a]
FLO-11、平均値（SD）				
顔の皺に悩んでいる	6.1 (2.48)	6.1 (2.50)	6.1 (2.49)	0.833
顔に皺があるから老けて見える	6.6 (2.58)	6.6 (2.58)	6.6 (2.57)	0.991
顔に皺があるから魅力的に見えない	5.1 (2.92)	5.3 (2.73)	5.2 (2.82)	0.454
実年齢より老けて見える	5.0 (2.98)	5.1 (2.84)	5.1 (2.91)	0.710
顔に皺があるから魅力が半減する	5.9 (2.89)	5.9 (2.79)	5.9 (2.84)	0.768
顔に皺があるから休息が足りないように見える	6.2 (2.66)	6.3 (2.71)	6.2 (2.68)	0.851
顔に皺があるから肌が滑らかに見えない	6.6 (2.70)	6.7 (2.52)	6.7 (2.61)	0.932
顔に皺があるから疲れたように見える	6.6 (2.70)	6.5 (2.63)	6.5 (2.66)	0.845
顔に皺があるからストレスがあるように見える	6.2 (2.84)	6.3 (2.68)	6.3 (2.76)	0.877
顔に皺があるから怒ったように見える	4.8 (2.90)	5.0 (2.98)	4.9 (2.94)	0.401
顔に皺があるから心地よい	2.7 (2.29)	2.9 (2.51)	2.8 (2.40)	0.618
FLO-11 合計スコア [b]	39.6 (22.22)	39.3 (21.50)	39.5 (21.83)	0.932
SPA、N (%)				
年より若く見える	37 (16.8%)	37 (16.7%)	74 (16.7%)	0.249
年相応に見える	104 (47.3%)	94 (42.3%)	198 (44.8%)	
年より老けて見える	79 (35.9%)	91 (41.0%)	170 (38.5%)	
SPA（何歳若く／老けて見える）				
平均値	1.0	1.2	1.1	0.284
SD	5.30	4.17	4.76	
中央値	0.0	0.0	0.0	
最小値、最大値	-20, 48	-10, 15	-20, 48	
外見の満足度に関する被験者の評価				
平均値	2.1	2.1	2.1	0.918
SD	0.70	0.78	0.74	
中央値	2.0	2.0	2.0	
最小値、最大値	1, 4	1, 5	1, 5	

ITT = intent-to-treat；FLO-11 = 11 項目の顔の皺による影響についての質問票；SD = 標準偏差；SPA = 年齢の自己認識

[a] Wilcoxon の順位和検定により群間比較の p 値を算出した。

[b] FLO-11 合計スコアは、質問 1～10 の逆スコア（10−元のスコア）+質問 11 のスコアとした。合計スコアは 0（最も悪い）～100（最も良い）の尺度に変換した。

出典：191622-098 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） /statprod/BtxInjFac/191622098/final/ptlist/flcp8_i.sas /26SEP11 09:02

ベースライン時の FLO-11 への回答、SPA カテゴリー及び「外見の満足度に関する被験者の評価」を、それぞれ 5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.1-5、Table 14.1-6 及び Table 14.1-7 に示す。

4.2.1.4.4　ベースライン時の神経学的評価

ベースライン時に評価した神経機能は、ほぼ全ての被験者が正常であった。両投与群において少数例に、眼瞼の位置（開いた眼）及び笑いの強さの項目に臨床的に問題のない異常が認められた（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.4-29）。ベースライン時の神経学的診察所見は両投与群とも同等であった。ベースライン時に食事摂取能力（舌／咽頭機能）及び筋力（全身の筋肉機能）に異常が報告された被験者はいなかった一方で、両投与群とも少数例に除外基準に抵触しない非神経性の視力問題（眼機能、5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-12）が認められた（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.4-28）。

4.2.1.4.5　既往歴

既往歴は、本剤 24 単位群、プラセボ群とも同等であった（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.1-13）。妊娠可能な女性は、本治験登録時に実施した妊娠検査でいずれも陰性であった（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.9-7）。1 例（被験者 [redacted]）はスクリーニング時に陰性で、治験実施計画書に従って治験薬（本剤 24 単位）が投与され、その後の妊娠検査で陽性結果が確認されたが、双胎妊娠が進行していないと判断された時点で子宮頚管拡張及び子宮内掻爬が行われ、胎芽は生存していなかった（セクション 4.2.3.6.2 を参照）。

4.2.2　有効性の評価

4.2.2.1　主要有効性解析

4.2.2.1.1　主要評価項目

有効性の主要評価時点である 30 日目に、治験責任（分担）医師による FWS を用いた評価において、最大緊張時での CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者の割合は、本剤 24 単位群で 66.7%（148/222 例）、プラセボ群で 6.7%（15/223 例）であった（表 4.2-5）。30 日目の被験者による FWS を用いた評価において、最大緊張時での CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者の割合は、本剤 24 単位群で 58.1%（129/222 例）、プラセボ群で 5.4%（12/223 例）であった（表 4.2-6）。本剤 24 単位群はプラセボ群に比べ、レスポンダー（最大緊張時の CFL の程度が、治験責任（分担）医師の評価でも被験者の評価でも「なし又は軽度」）の割合が統計学的に有意に高かった（$p < 0.001$）。EU で規定された、臨床的に意味のある差（すなわち、プラセボ群に対して本剤 24 単位群で 50%の相対有効性マージンがあること）を大きく上回った。

治験責任（分担）医師の CFL の評価と被験者の CFL の評価の両方において、本剤 24 単位群はプラセボ群に比べ、レスポンダーの割合が 150 日目までの全ての時点で統計学的に有意に高かった（表 4.2-5 及び表 4.2-6）。被験者が評価したレスポンダーの割合と比較して、治験責任（分担）医師が評価したレスポンダーの割合は、90 日目までの全ての時点で上回り、評価において「なし」又は「軽度」になった被験者の割合は、治験責任医師の評価では 2 週目で、被験者の評価では 30 日目で最大となった。

表 4.2-5　治験責任（分担）医師による FWS を用いた評価において、最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者の割合（ITT 解析対象集団）

来院	統計量	本剤 24 単位群 (N = 222)	プラセボ群 (N = 223)	p 値 [a]
1 週目	レスポンダーの割合 (n/N)	56.3% (125/222)	4.5% (10/223)	< 0.001
	95% CI	49.8%, 62.8%	1.8%, 7.2%	
	Pct Diff (95% CI)[b]	51.8% (44.8%, 58.9%)	-	
2 週目	レスポンダーの割合 (n/N)	71.2% (158/222)	5.4% (12/223)	< 0.001
	95% CI	65.2%, 77.1%	2.4%, 8.3%	
	Pct Diff (95% CI)[b]	65.8% (59.1%, 72.4%)	-	
30 日目	レスポンダーの割合 (n/N)	66.7% (148/222)	6.7% (15/223)	< 0.001
	95% CI	60.5%, 72.9%	3.4%, 10.0%	
	Pct Diff (95% CI)[b]	59.9% (52.9%, 67.0%)	-	
60 日目	レスポンダーの割合 (n/N)	56.8% (126/222)	6.3% (14/223)	< 0.001
	95% CI	50.2%, 63.3%	3.1%, 9.5%	
	Pct Diff (95% CI)[b]	50.5% (43.2%, 57.7%)	-	
90 日目	レスポンダーの割合 (n/N)	40.1% (89/222)	6.7% (15/223)	< 0.001
	95% CI	33.6%, 46.5%	3.4%, 10.0%	
	Pct Diff (95% CI)[b]	33.4% (26.1%, 40.6%)	-	
120 日目	レスポンダーの割合 (n/N)	25.2% (56/222)	5.4% (12/223)	< 0.001
	95% CI	19.5%, 30.9%	2.4%, 8.3%	
	Pct Diff (95% CI)[b]	19.8% (13.4%, 26.3%)	-	
150 日目	レスポンダーの割合 (n/N)	13.5% (30/222)	3.1% (7/223)	< 0.001
	95% CI	9.0%, 18.0%	0.9%, 5.4%	
	Pct Diff (95% CI)[b]	10.4% (5.3%, 15.4%)	-	

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；FWS = 写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat；Pct Diff = %差

欠測値は、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。

[a] 治験実施施設によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により群間比較の p 値を算出した。

[b] レスポンダーの割合の投与群間差を本剤群−プラセボ群として算出した。

出典：191622-098 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-13.1

表 4.2-6　被験者による FWS を用いた評価において、最大緊張時での CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者の割合（ITT 解析対象集団）

来院	統計量	本剤 24 単位群 (N = 222)	プラセボ群 (N = 223)	p 値 [a]
1 週目	レスポンダーの割合 (n/N)	41.4% (92/222)	3.1% (7/223)	< 0.001
	95% CI	35.0%, 47.9%	0.9%, 5.4%	
	Pct Diff (95% CI)[b]	38.3% (31.4%, 45.2%)	-	
2 週目	レスポンダーの割合 (n/N)	57.2% (127/222)	5.4% (12/223)	< 0.001
	95% CI	50.7%, 63.7%	2.4%, 8.3%	
	Pct Diff (95% CI)[b]	51.8% (44.7%, 59.0%)	-	
30 日目	レスポンダーの割合 (n/N)	58.1% (129/222)	5.4% (12/223)	< 0.001
	95% CI	51.6%, 64.6%	2.4%, 8.3%	
	Pct Diff (95% CI)[b]	52.7% (45.6%, 59.9%)	-	
60 日目	レスポンダーの割合 (n/N)	51.4% (114/222)	5.4% (12/223)	< 0.001
	95% CI	44.8%, 57.9%	2.4%, 8.3%	
	Pct Diff (95% CI)[b]	46.0% (38.8%, 53.2%)	-	
90 日目	レスポンダーの割合 (n/N)	35.1% (78/222)	4.0% (9/223)	< 0.001
	95% CI	28.9%, 41.4%	1.5%, 6.6%	
	Pct Diff (95% CI)[b]	31.1% (24.3%, 37.9%)	-	
120 日目	レスポンダーの割合 (n/N)	25.7% (57/222)	2.7% (6/223)	< 0.001
	95% CI	19.9%, 31.4%	0.6%, 4.8%	
	Pct Diff (95% CI)[b]	23.0% (16.9%, 29.1%)	-	
150 日目	レスポンダーの割合 (n/N)	17.6% (39/222)	4.0% (9/223)	< 0.001
	95% CI	12.6%, 22.6%	1.5%, 6.6%	
	Pct Diff (95% CI)[b]	13.5% (7.9%, 19.2%)	-	

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；FWS = 写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat；Pct Diff = %差

欠測値は、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。

[a] 治験実施施設によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により群間比較の p 値を算出した。

[b] レスポンダーの割合の投与群間差を本剤群－プラセボ群として算出した。

出典：191622-098 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-19.1

4.2.2.1.2　　複合評価項目

米国 FDA 向けの主要解析（欠測値はノンレスポンダーとして補完した）では、複合評価項目である 30 日目のレスポンダーの割合（FWS を用いた治験責任（分担）医師による評価及び被験者による評価のいずれにおいても、CFL の程度がベースライン時と比較して 2 段階以上改善）は、本剤 24 単位群が 25.7%（57/222 例）であったのに対し、プラセボ群では 1.3%（3/223 例）であった（表 4.2-7）。本剤 24 単位投与被験者は、プラセボ投与被験者に比べ、治験責任（分担）医師及び被験者による最大緊張時での CFL の程度が 2 段階以上改善した被験者の割合が統計学的に有意に高かった（1 週目～90 日目：p < 0.001）。

表 4.2-7　FWS を用いた治験責任（分担）医師による評価及び被験者による評価のいずれにおいても最大緊張時での CFL の程度が 2 段階以上改善した被験者の割合（ITT 解析対象集団）

来院	統計量	本剤 24 単位群 (N = 222)	プラセボ群 (N = 223)	p 値 [a]
1 週目	レスポンダーの割合 (n/N)	11.3% (25/222)	0.0% (0/223)	< 0.001
	95% CI	7.1%, 15.4%	0.0%, 0.0%	
	Pct Diff (95% CI)[b]	11.3% (7.1%, 15.4%)	-	
2 週目	レスポンダーの割合 (n/N)	24.3% (54/222)	0.4% (1/223)	< 0.001
	95% CI	18.7%, 30.0%	0.0%, 1.3%	
	Pct Diff (95% CI)[b]	23.9% (18.2%, 29.6%)	-	
30 日目	レスポンダーの割合 (n/N)	25.7% (57/222)	1.3% (3/223)	< 0.001
	95% CI	19.9%, 31.4%	0.0%, 2.9%	
	Pct Diff (95% CI)[b]	24.3% (18.4%, 30.3%)	-	
60 日目	レスポンダーの割合 (n/N)	18.5% (41/222)	0.9% (2/223)	< 0.001
	95% CI	13.4%, 23.6%	0.0%, 2.1%	
	Pct Diff (95% CI)[b]	17.6% (12.3%, 22.8%)	-	
90 日目	レスポンダーの割合 (n/N)	7.7% (17/222)	0.0% (0/223)	< 0.001
	95% CI	4.2%, 11.2%	0.0%, 0.0%	
	Pct Diff (95% CI)[b]	7.7% (4.2%, 11.2%)	-	
120 日目	レスポンダーの割合 (n/N)	3.6% (8/222)	0.0% (0/223)	0.004
	95% CI	1.2%, 6.1%	0.0%, 0.0%	
	Pct Diff (95% CI)[b]	3.6% (1.2%, 6.1%)	-	
150 日目	レスポンダーの割合 (n/N)	0.9% (2/222)	0.0% (0/223)	0.157
	95% CI	0.0%, 2.1%	0.0%, 0.0%	
	Pct Diff (95% CI)[b]	0.9% (-0.3%, 2.1%)	-	

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；FWS = 写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat；Pct Diff = %差
欠測値はノンレスポンダーとして補完した。
[a] 治験実施施設によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により群間比較の p 値を算出した。
[b] レスポンダーの割合の投与群間差を本剤群−プラセボ群として算出した。
出典：191622-098 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-2

また、FWS を用いた治験責任（分担）医師による評価と被験者による評価それぞれにおいて、最大緊張時での CFL の程度が 2 段階以上改善した被験者の割合を検討した。治験責任（分担）医師による CFL の程度評価における 30 日目のレスポンダーの割合は、本剤 24 単位群が 40.5%（90/222 例）、プラセボ群が 1.8%（4/223 例）であった（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.2-8）。被験者による CFL の程度評価におけるレスポンダーの割合（30 日目に 2 段階以上改善）は、本剤 24 単位群及びプラセボ群で、それぞれ 32.4%（72/222 例）及び 1.3%（3/223 例）であった（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.2-11）。FWS を用いた治験責任（分担）医師による評価と被験者による評価それぞれにおいて、いずれの評価でも、本剤 24 単位群はプラセボ群に比べ、レスポンダーの割合が 150 日目までの全ての時点で統計学的に有意に高かった（$p \leq 0.007$）。

主要評価項目の解析（評価において CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者をレスポンダーとした）において最大の有効性が認められた時点と同様に、治験責任（分担）医師による評価において 2 段階以上改善した被験者の割合も 2 週目が最も高く、一方、被験者が評価したレスポンダーの割合は、おおむね 30 日目が最大であった。

4.2.2.2　副次有効性解析

4.2.2.2.1　治験責任（分担）医師による FWS を用いた評価

1 段階以上改善した被験者

レスポンダー（治験責任（分担）医師による FWS を用いた評価において、最大緊張時でベースライン時と比較して 1 段階以上改善）の割合は、本剤 24 単位群はプラセボ群に比べ、全ての時点で統計学的に有意に高く（$p < 0.001$）（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.2-25）、主要評価時点（30 日目）で 1 段階以上改善した被験者の割合は、本剤 24 単位群で 87.4%（194/222 例）であった（表 4.2-8）。本剤投与被験者の大半（> 50%）は、90 日目まではレスポンダーであった（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.2-25）。治験責任（分担）医師が評価したレスポンダーの割合はおおむね 2 週目で最大となり、被験者が評価したレスポンダーの割合よりもわずかに大きかった。主要評価時点における治験責任（分担）医師による評価（4.2.2.1 を参照）でのレスポンダーの割合と同様であった（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.2-28）。

本剤 24 単位群はプラセボ群に比べ、150 日目までの全ての時点で、治験責任（分担）医師が評価した平静時の CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者の割合は統計学的に有意に高かった（$p < 0.001$）。ベースライン時の最大緊張時での CFL の程度については中等度から高度という要件があったが、ベースライン時の平静時の CFL については、治験責任（分担）医師と被験者の程度に関する評価が一致しなければならないという要件はなかった。ベースライン時に治験責任（分担）医師が平静時の CFL の程度を「なし」と評価した 16 例（本剤 24 単位群が 8/222 例、プラセボ群が 8/223 例）（表 4.2-3）は、平静時の 1 段階以上の改善の解析には加えなかったため、治療効果を確認できる被験者のサブセットは全体集団とは異なる。平静時の CFL の程度がベースライン時には治験責任医師によって「軽度」以上と評価され、30 日目にベースライン時と比較して 1 段階以上改善した被験者の割合は、本剤 24 単位群が 67.3%（144/214 例）、プラセボ群が 13.5%（29/215 例）であった（表 4.2-8）。

表 4.2-8　治験責任（分担）医師による FWS を用いた評価で、最大緊張時及び平静時での CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者の割合（ITT 解析対象集団）

来院	統計	本剤 24 単位群 (N = 222)	プラセボ群 (N = 223)	p 値 [a]
最大緊張時				
1 週目	レスポンダーの割合 (n/N)	76.1% (169/222)	9.9% (22/223)	< 0.001
	95% CI	70.5%, 81.7%	6.0%, 13.8%	
	Pct Diff (95% CI)[b]	66.3% (59.4%, 73.1%)	-	
2 週目	レスポンダーの割合 (n/N)	88.3% (196/222)	12.1% (27/223)	< 0.001
	95% CI	84.1%, 92.5%	7.8%, 16.4%	
	Pct Diff (95% CI)[b]	76.2% (70.2%, 82.2%)	-	
30 日目	レスポンダーの割合 (n/N)	87.4% (194/222)	12.1% (27/223)	< 0.001
	95% CI	83.0%, 91.8%	7.8%, 16.4%	
	Pct Diff (95% CI)[b]	75.3% (69.2%, 81.4%)	-	
平静時 [c]				
1 週目	レスポンダーの割合 (n/N)	51.9% (111/214)	9.8% (21/215)	< 0.001
	95% CI	45.2%, 58.6%	5.8%, 13.7%	
	Pct Diff (95% CI)[b]	42.1% (34.3%, 49.9%)	-	
2 週目	レスポンダーの割合 (n/N)	64.0% (137/214)	12.6% (27/215)	< 0.001
	95% CI	57.6%, 70.4%	8.1%, 17.0%	
	Pct Diff (95% CI)[b]	51.5% (43.7%, 59.3%)	-	
30 日目	レスポンダーの割合 (n/N)	67.3% (144/214)	13.5% (29/215)	< 0.001
	95% CI	61.0%, 73.6%	8.9%, 18.1%	
	Pct Diff (95% CI)[b]	53.8% (46.0%, 61.6%)	-	

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；FWS = 写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat；Pct Diff = %差
欠測値は、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。
[a] 治験実施施設によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により群間比較の p 値を算出した。
[b] レスポンダーの割合の投与群間差を本剤群－プラセボ群として算出した。
[c] 表中の「平静時」のデータは、ベースライン時に「軽度」以上と評価された被験者のみとした。
出典：191622-098 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-25 及び 14.2-30 より引用

4.2.2.2.2　効果持続時間

30 日目の全てのレスポンダーについて、Kaplan-Meier 法によりノンレスポンダーに戻るまでの時間の推定中央値（効果持続時間の中央値）を算出した。レスポンダーとは、FWS を用いた評価において、最大緊張時での CFL の程度が「なし」又は「軽度」になること（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.2-79.1 及び 14.2-79.2）、或いは 1 段階以上改善することとした（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.2-79.3 及び 14.2-79.4）。

本剤 24 単位を投与し、FWS を用いた治験責任（分担）医師による評価及び被験者による評価において、30 日目における最大緊張時での CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者の効果持続時間の中央値は、それぞれ 118.0 日及び 116.0 日であった（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.2-79.1 及び 14.2-79.2）。治験責任（分担）医師又は被験者による FWS を用いた評価のいずれにおいても、効果持続時間の中央値は、最大緊張時での CFL の程度が 1 段階以上改善したレスポンダーで最大であった（治験責任（分担）医師による評価では 125.0 日、被験者による評価では 144.0 日）（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.2-79.3 及び 14.2-79.4）。

平静時の効果持続時間についても検討した。治験責任（分担）医師又は被験者による FWS を用いた評価で 30 日目における CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者の平静時の効果持続時間は、約 4～5 箇月であった（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.2-79.8 及び 14.2-79.9）。本剤 24 単位投与被験者において、治験責任（分担）医師及び被験者による FWS を用いた CFL の程度評価における効果持続時間の中央値はそれぞれ 137.0 日及び 148.0 日であり（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.2-79.8 及び 14.2-79.9）、最大緊張時で認められた効果持続時間と同等であった（125.0 日～144.0 日；5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.2-79.3 及び 14.2-79.4）。

4.2.2.3　その他の有効性解析

4.2.2.3.1　被験者の報告によるアウトカム（PRO）

PRO 評価では、本剤投与被験者はプラセボ投与被験者に比べ、主要評価時点（30 日目）の SGA-CFL、SPA、FLO-11（心理的影響に関する質問 2、5 及び 8）及び「外見の満足度に関する被験者の評価」に統計学的に有意な改善が認められた。

4.2.2.3.1.1　被験者による CFL の変化に関する 7 段階の総合的評価（SGA-CFL）

CFL の外見が改善したと報告した被験者の割合について表 4.2-9 にまとめる。レスポンダーとは、CFL の外見が「非常に良くなった」又は「かなり良くなった」と報告した被験者とした。回答の選択肢は 1（「非常に良くなった」）から 7（「非常に悪くなった」）までの 7 段階で、スコアが低いほど被験者が評価した外見の改善が大きいことを示す。

SGA-CFL で 30 日目における CFL の外見が「非常に良くなった」又は「かなり良くなった」と自己評価した被験者の割合は、プラセボ群が 5.8%（13/223 例）であったのに対し、本剤 24 単位群は 64.9%（144/222 例）であった（表 4.2-9）。本剤投与被験者はプラセボ投与被験者に比べ、全ての時点で SGA-CFL に統計学的有意差（$p < 0.001$）が認められた。

表 4.2-9　被験者による CFL の変化に関する 7 段階の総合的評価（SGA-CFL）において、CFL が「かなり良くなった」又は「非常に良くなった」と報告したレスポンダーの割合（ITT 解析対象集団）

来院	統計	本剤 24 単位群 (N = 222)	プラセボ群 (N = 223)	p 値 [a]
1 週目	N	222	223	< 0.001
	レスポンダーの割合	85 (38.3%)	9 (4.0%)	
	95% CI (L, U)	31.9%, 44.7%	1.5%, 6.6%	
	Diff[b]	34.3%	-	
	Diff, 95% CI	27.4%, 41.4%	-	
2 週目	N	222	223	< 0.001
	レスポンダーの割合	136 (61.3%)	13 (5.8%)	
	95% CI (L, U)	54.9%, 67.7%	2.8%, 8.9%	
	Diff[b]	55.4%	-	
	Diff, 95% CI	48.3%, 62.5%	-	
30 日目	N	222	223	< 0.001
	レスポンダーの割合	144 (64.9%)	13 (5.8%)	
	95% CI (L, U)	58.6%. 71.1%	2.8%, 8.9%	
	Diff[b]	59.0%	-	
	Diff, 95% CI	52.0%, 66.0%	-	

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；Diff = 差；ITT = intent-to-treat；L = 下限；SD = 標準偏差；SGA-CFL = 目尻の表情皺の変化に関する 7 段階の総合的評価；U = 上限
レスポンダーとは、被験者による CFL の変化に関する総合的評価において CFL の外観が「非常に良くなった」又は「かなり良くなった」と報告した被験者とした。欠測値は、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。
[a] 治験実施施設によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により群間比較の p 値を算出した。
[b] レスポンダーの割合の投与群間差を本剤群－プラセボ群として算出した。
出典：191622-098 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.5-26

30 日目における平均 SGA-CFL スコアは、本剤 24 単位群が 2.2、プラセボ群が 3.8 で（表 4.2-10、本剤 24 単位投与被験者はプラセボ投与被験者に比べ、認識した CFL の外見の改善が大きかった。本剤 24 単位群はプラセボ群に比べ、全ての時点で、平均 SGA-CFL スコアが統計学的に有意に低かった（1 週目、2 週目、30 日目、60 日目、90 日目、120 日目及び 150 日目で $p < 0.001$）（表 4.2-10 及び 5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.2-71）。以上より、本剤 24 単位投与被験者は、CFL の外見のより大きな改善を認識し、この認識は治験期間を通して持続した。

表 4.2-10　被験者による CFL の変化に関する 7 段階の総合的評価の平均スコア（ITT 解析対象集団）

来院	統計	本剤 24 単位群 (N = 222)	プラセボ群 (N = 223)	p 値 [a]
1 週目	N	222	223	< 0.001
	LS 平均	2.7	3.8	
	平均値 (SD)	2.7 (1.06)	3.8 (0.58)	
	中央値	3.0	4.0	
	最小値、 最大値	1, 4	1, 5	
	Diff[b]	-1.1	-	
	差の 95% CI	-1.2, -0.9	-	
2 週目	N	222	223	< 0.001
	LS 平均	2.2	3.8	
	平均値 (SD)	2.2 (1.05)	3.8 (0.63)	
	中央値	2.0	4.0	
	最小値、 最大値	1, 5	1, 6	
	Diff[b]	-1.6	-	
	差の 95% CI	-1.7, -1.4	-	
30 日目	N	222	223	< 0.001
	LS 平均	2.2	3.8	
	平均値 (SD)	2.2 (1.06)	3.8 (0.67)	
	中央値	2.0	4.0	
	最小値、 最大値	1, 4	1, 6	
	Diff[b]	-1.6	-	
	差の 95% CI	-1.8, -1.4	-	

CFL = 目尻の表情皺 ; CI = 信頼区間 ; Diff = 差 ; ITT = intent-to-treat ; LS 平均 = 最小二乗平均 ; SD = 標準偏差
回答尺度：1 = 非常に良くなった、2 = かなり良くなった、3 = わずかに良くなった、4 = 変わらない、5 = わずかに悪くなった、6 = かなり悪くなった、7 = 非常に悪くなった（スコアが低いほど改善が大きい）。
スコア自体の統計量であり、ベースラインからの変化量の統計量ではない。欠測値は、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。
[a] 分散分析（ANOVA）により群間比較の p 値を算出した。ANOVA の効果は治療、治験責任（分担）医師及び治療と治験責任（分担）医師の交互作用とし、第 3 種の平方和を用いた。
[b] 最小二乗平均の投与群間差を本剤群－プラセボ群として算出した。
出典：191622-098 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.2-71

4.2.2.3.1.2　年齢の自己認識

ベースライン時より若く見えると評価した被験者の割合は、全ての評価時点で、本剤 24 単位投与群はプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった（p < 0.001：表 4.2-11 及び 5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.2-73）。効果が最も高かったのは 30 日目で、ベースライン時より若く見えると評価した被験者の割合は、本剤 24 単位群では 45.4%（83/183 例）であったのに対し、プラセボ群では 10.8%（20/185 例）であった（ベースライン時に、「年相応に見える」又は「年より老けて見える」と回答した被験者のみを解析対象とした）。

ITT 解析対象集団におけるレスポンダーとなった頻度推移を 5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.2-75 にまとめる。SPA の 30 日目におけるベースラインからの平均変化量（標準偏差［SD］）（減少は改善（若く見える）を示す）は、本剤 24 単位群及びプ

ラセボ群で、それぞれ−2.4（5.07）及び−0.4（2.92）であった（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.2-76）。

表 4.2-11　自己認識の年齢がベースライン時より若くなったと回答した被験者の数（%）（ITT 解析対象集団）

来院	統計量	本剤 24 単位群 (N = 222)	プラセボ群 (N = 223)	p 値 [a]
1 週目	N	183	185	< 0.001
	レスポンダーの割合(%)	53 (29.0%)	18 (9.7%)	
	Diff[b]	19.2%	-	
	差の 95% CI[b]	11.4%, 27.1%	-	
2 週目	N	183	185	< 0.001
	レスポンダーの割合(%)	76 (41.5%)	18 (9.7%)	
	Diff[b]	31.8%	-	
	差の 95% CI[b]	23.5%, 40.1%	-	
30 日目	N	183	185	< 0.001
	レスポンダーの割合(%)	83 (45.4%)	20 (10.8%)	
	Diff[b]	34.5%	-	
	差の 95% CI[b]	26.1%, 43.0%	-	

CI = 信頼区間；Diff = 差；ITT = intent-to-treat
ベースライン時に「年相応に見える」又は「年より老けて見える」と回答した被験者のみを表に含めた。回答がベースライン時の「年相応に見える」から「年より若く見える」になった被験者又はベースライン時の「年より老けて見える」から「年相応に／年より若く見える」になった被験者をレスポンダーとした。
欠測値は、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。
[a] 治験実施施設によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により群間比較の p 値を算出した。
[b] レスポンダーの割合の投与群間差を本剤群－プラセボ群として算出した。
出典：191622-098 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-73

4.2.2.3.1.3　顔の皺による影響についての質問票

30 日目の時点で、FLO-11 質問票の質問 2 及び 5 で 2 ポイント以上改善した被験者の割合又は FLO-11 質問票の質問 8 で 3 ポイント以上改善（意義のある最小変化［MID］）した被験者の割合を、それぞれ 5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.2-45、14.2-49 及び 14.2-53 に示す。

FLO-11 質問票の質問 2、5 及び 8 に関するレスポンダーの割合は、本剤 24 単位群はプラセボ群に比べ、全ての時点で、統計学的に有意に高かった。30 日目における本剤 24 単位群とプラセボ群の質問 2、5 及び 8 に関するレスポンダー基準以上の被験者の割合の差は、それぞれ 41.5%、44.1%及び 39.5%であった。このことは、本剤 24 単位群の被験者では（プラセボ投与被験者に比べ）顔の皺が外見の年齢、魅力、見た目の疲れ具合に及ぼしていると認識する影響の心理的改善がみられる可能性が高いことを示唆している。

FLO-11 質問票の質問 1、3、4、6、7、9、10 及び 11 についても、全ての時点で、本剤群とプラセボ群の 2 ポイント以上改善したレスポンダーの割合に統計学的有意差が認められた（それぞれ 5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.2-44、Table 14.2-47、Table 14.2-48、Table 14.2-51、Table 14.2-52、Table 14.2-55、Table 14.2-56 及び Table 14.2-57）。

FLO-11 質問票の各質問のスコア及び合計スコアを算出した。各質問及び合計スコアの平均ベースライン値及び各来院時におけるベースラインからの平均変化量を 5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書の Table 14.2-58～Table 14.2-69 に示す。120 日目における質問 11 を除き、全ての時点で、FLO-11 質問票の全ての質問（1～11）及び FLO-11 質問票合計スコアの平均変化量（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.2-69）に統計学的に有意な群間差が認められた。

4.2.2.3.1.4　被験者の感覚による効果の表れ始めた時期

効果発現（被験者が CFL の程度の改善を認識）までの時間の中央値は、本剤 24 単位投与被験者において 4.0 日であった。Kaplan-Meier 法による効果発現を 5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.2-80 にまとめる。

4.2.2.3.1.5　外見の満足度に関する被験者の評価

外見（CFL）の満足度が上昇したと報告した被験者の割合を 5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.2-77 及び 14.5-27 にまとめる。レスポンダーの解析は、ベースライン時の満足度を「どちらでもない」か、それ以下（「不満」又は「非常に不満」）と評価した被験者のみを対象とし、被験者が「非常に満足」又は「満足」と報告した場合、治療奏功とした（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.5-27）。ベースライン時に外見に「どちらでもない」、「不満」又は「非常に不満」で、解析に含まれた被験者の割合は、本剤 24 単位群及びプラセボ群で、それぞれ 98.2%（218/222 例；ベースライン時のデータが欠測している 1 例については「どちらでもない」以下として補完した）及び 96.0%（214/223 例）であった（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.2-77）。30 日目までに、大部分の被験者が CFL の外見に満足しており、「非常に満足」又は「満足」と回答した被験者の割合は、本剤 24 単位群で 60.1%（131/218 例）であったのに対し、プラセボ群ではわずか 7.5%（16/214 例）であった（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.5-27）。本剤 24 単位群とプラセボ群のレスポンダーの割合の差は、全ての時点で統計学的に有意であった（$p < 0.001$）。

本剤に有利な統計学的に有意な群間差（$p < 0.001$）が、全ての評価時点の「外見の満足度に関する被験者の評価」のベースラインからの変化の平均に認められた（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.2-78）。

4.2.2.3.1.6　被験者による治療の評価

被験者の大半は自分が受けた CFL 治療を認識していた。本剤 24 単位の投与を受けた被験者のうち、75.9%（167/220 例）は自分が受けた治療を認識し、誤ってプラセボと推測したのはわずか 20.0%（44/220 例）であった。プラセボの投与を受けた被験者のうち、83.9%（188/224 例）は自分が受けた治療を認識し、9.8%（22/224 例）が誤って本剤 24 単位と推測した（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.2-81）。

4.2.2.4　部分集団解析（治験責任（分担）医師による FWS を用いた CFL の程度評価）

4.2.2.4.1　年齢別の有効性

治験責任（分担）医師による FWS を用いた最大緊張時の CFL の程度評価において、若年層の部分集団は高齢層の部分集団に比べ、レスポンダー（「なし」又は「軽度」を達成）の割合が高かった（約 15%～20%）（表 4.2-12）。年齢部分集団別の評価では、治験責任（分担）医師が FWS を用いて評価した CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者の割合は、本剤群がプラセボ群に比べて統計学的に有意に高く、全体集団でみられた傾向と同様であった。若年層の被験者（≤ 50 歳）では 150 日目まで、高齢層の被験者（> 50 歳）では 120 日目までの全ての評価時点で、本剤 24 単位群とプラセボ群の間に統計学的有意差が認められた（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.2-106.1 及び 14.2-106.2）。

表 4.2-12　治験責任（分担）医師による FWS を用いた評価において、最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」であった被験者の割合：年齢部分集団 1（ITT 解析対象集団）

		本剤 24 単位群		プラセボ群		
来院	統計量	≤ 50 歳	> 50 歳	≤ 50 歳	> 50 歳	p 値 [a]
1 週目	レスポンダーの割合(n/N)	63.6% (96/151)	40.8% (29/71)	4.0% (6/149)	5.4% (4/74)	< 0.001
2 週目	レスポンダーの割合(n/N)	76.8% (116/151)	59.2% (42/71)	6.7% (10/149)	2.7% (2/74)	< 0.001
30 日目	レスポンダーの割合(n/N)	72.8% (110/151)	53.5% (38/71)	8.7% (13/149)	2.7% (2/74)	< 0.001

CFL = 目尻の表情皺；FWS = 写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat；部分集団 1 = ≤ 50 歳及び > 50 歳
欠測値は、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。
[a] 治験実施施設によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により治療間比較（年齢別）の p 値を算出した。
出典：191622-098 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.2-106.1 及び 14.2-106.2

治験責任（分担）医師による最大緊張時又は平静時での CFL の程度評価において 1 段階以上改善した被験者についても、「なし」又は「軽度」になった被験者と比較して同様の傾向であった（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.2-130.1、Table 14.2-130.2、Table 14.2-122.1 及び Table 14.2-122.2）。

年齢部分集団 2（< 45 歳、45～65 歳又は> 65 歳）の解析は 5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Section 14.5 に示す。

4.2.2.4.2　男女別の有効性

FWS を用いたレスポンダーの割合（「なし」若しくは「軽度」を達成、又は 1 段階以上改善した被験者）は、女性及び男性被験者の集団において、全体集団と同程度であった。女性では 120 日目までの全ての評価時点で、本剤 24 単位群とプラセボ群の間に統計学的有意差が認められた（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.2-107.1、14.2-107.2、14.2-123.1、14.2-123.2、14.2-131.1 及び 14.2-131.2）。男性では群間解析において統計学的

有意差が認められなかったが、これは本治験の男性被験者が少数であったためと考えられる。

4.2.2.4.3　FWS を用いたベースライン時の最大緊張時の CFL の程度別の有効性

治験責任（分担）医師による FWS を用いた最大緊張時の CFL の程度評価において、ベースライン時の CFL が中等度であった被験者は高度であった被験者に比べ、30 日目に「なし」又は「軽度」になった被験者の割合が高かった（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.2-109.1 及び Table 14.2-109.2）。本剤 24 単位群とプラセボ群のレスポンダーの割合では、全ての評価時点で統計学的有意差が認められた。

治験責任（分担）医師による FWS を用いた CFL の程度評価における 1 段階以上の改善を基準としたレスポンダーの割合は、ベースライン時の CFL が中等度及び高度の被験者において同程度であり、全ての評価時点で、本剤群とプラセボ群の間に統計学的有意差が認められた（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.2-125.1 及び Table 14.2-125.2［平静時］並びに Table 14.2-133.1 及び Table 14.2-133.2［最大緊張時］）。

4.2.2.5　有効性の結論

全ての主要評価項目において、本剤 24 単位投与群はプラセボに比べて、CFL の程度に統計学的に有意な改善が認められた。

30 日目における有効性の主要評価項目は達成され（治験責任（分担）医師による FWS を用いた最大緊張時の評価：本剤 24 単位群 66.7%［148/222 例］、プラセボ群 6.7%［15/223 例］；被験者による FWS を用いた最大緊張時の評価：本剤 24 単位群 58.1%［129/222 例］、プラセボ群 5.4%［12/223 例］）、150 日目までの全ての来院時に本剤 24 単位に統計学的有意差（$p < 0.001$）が認められた。

さらに、複合評価項目（FWS を用いた被験者ごとの評価で、治験責任（分担）医師と被験者の両方によって、30 日目における最大緊張時の CFL の程度がベースライン時と比較して 2 段階以上改善と評価）も達成され（本剤 24 単位群 25.7%［57/222 例］、プラセボ群 1.3%［3/223 例］）、120 日目までの全ての来院時に本剤 24 単位に有利な統計学的有意差が認められた。

副次有効性解析でも、CFL の程度の改善において本剤 24 単位のプラセボに対する優越性が示された。治験責任（分担）医師による FWS を用いた最大緊張時及び平静時での評価における 1 段階以上の改善、PRO 評価（SGA-CFL、SPA 及び FLO-11 の心理的影響に関する質問 2、5 及び 8）など、全ての副次的有効性評価項目が達成され、150 日目（治験終了来院）までの全ての来院時に本剤 24 単位に有利な統計学的有意差が認められた。

「外見の満足度に関する被験者の評価」では、本剤 24 単位群はプラセボ群に比べ、統計学的に有意な改善と効果の持続が認められた。

Kaplan-Meier 法により求めた本剤 24 単位の効果持続時間は、30 日目時点でのレスポンダーにおいて最長 5 箇月（治験終了まで）であった。

4.2.3　安全性の評価

4.2.3.1　治験薬が投与された症例数、期間及び用量

444 例（本剤 24 単位群：220 例、プラセボ群：224 例）に治験薬（0.1 mL）を両眼に 3 部位、合計 6 回（0.6 mL）投与した。

4.2.3.2　有害事象

治験総括報告書及び本概要の本項に記載されている有害事象は、MedDRA バージョン 14.0 を用いて読み替えている。セクション 4.4 の付録に記載されている有害事象も、MedDRA バージョン 17.0 を用いて読み替えている。MedDRA バージョン 14.0 から MedDRA バージョン 17.0 に読み替えても、安全性データに意義のある変化はなかった。

4.2.3.2.1　全ての有害事象の表示及び分析

本剤 24 単位群の 39.1%（86/220 例）、プラセボ群の 33.0%（74/224 例）に有害事象が発現した（表 4.2-13）。本治験中に報告されたこれらの有害事象の大半は軽度（本剤 24 単位群 21.8%［48/220 例］、プラセボ群 19.6%［44/224 例］）又は中等度（本剤 24 単位群 12.7%［28/220 例］、プラセボ群 8.9%［20/224 例］）であった（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.3-4）。

有害事象の発現件数が最も多かった器官別大分類（SOC）は、本剤 24 単位群（15.9%、35/220 例）及びプラセボ群（15.2%、34/224 例）とも「感染症および寄生虫症」であり、続いて「神経系障害」（本剤 24 単位群 5.5%［12/220 例］、プラセボ群 4.5%［10/224 例］）及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（本剤 24 単位群 5.5%［12/220 例］、プラセボ群 4.0%［9/224 例］）であった。「一般・全身障害および投与部位の状態」の SOC には、注射部位の有害事象が含まれた。全ての注射部位反応は 2%未満の被験者に発現し、注射部位の有害事象の発現率及び種類は本剤 24 単位群とプラセボ群で同様であった（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.3-3）。

最も多くみられた有害事象（いずれかの投与群で被験者の 1%以上に発現）を表 4.2-13 にまとめる。

表 4.2-13　プライマリー器官別大分類別・基本語別の最も多くみられた有害事象（≥ 1%）（安全性解析対象集団）

SOC	基本語 [a]	被験者数（%） 本剤 24 単位群 (N = 220)	プラセボ群 (N = 224)	計 (N = 444)
全体		86 (39.1)	74 (33.0)	160 (36.0)
胃腸障害	全体	6 (2.7)	2 (0.9)	8 (1.8)
	歯痛	3 (1.4)	0 (0.0)	3 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	12 (5.5)	9 (4.0)	21 (4.7)
	注射部位血腫	3 (1.4)	4 (1.8)	7 (1.6)
	注射部位知覚異常	3 (1.4)	0 (0.0)	3 (0.7)
	注射部位疼痛	1 (0.5)	3 (1.3)	4 (0.9)
感染症および寄生虫症	全体	35 (15.9)	34 (15.2)	69 (15.5)
	鼻咽頭炎	8 (3.6)	6 (2.7)	14 (3.2)
	上気道感染	5 (2.3)	6 (2.7)	11 (2.5)
	気管支炎	4 (1.8)	2 (0.9)	6 (1.4)
	副鼻腔炎	3 (1.4)	4 (1.8)	7 (1.6)
	インフルエンザ	2 (0.9)	4 (1.8)	6 (1.4)
	腟感染 [b]	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
神経系障害	全体	12 (5.5)	10 (4.5)	22 (5.0)
	頭痛	10 (4.5)	4 (1.8)	14 (3.2)
生殖系および乳房障害	全体	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
	前立腺炎 [c]	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.6)
皮膚および皮下組織障害	全体	6 (2.7)	10 (4.5)	16 (3.6)
	接触性皮膚炎	3 (1.4)	3 (1.3)	6 (1.4)

SOC = 器官別大分類
プライマリー器官別大分類（SOC）及び各プライマリーSOC の基本語は、本剤 24 単位群で発現率の高い順に並べた。
[a] いずれかの投与群で基本語単位で発現率が 1%以上であった有害事象のみを記載する。
[b] 発現率（%）は女性被験者のみを対象とした。
[c] 発現率（%）は男性被験者のみを対象とした。
出典：191622-098 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.3-3

本剤 24 単位群に最も多くみられた有害事象は頭痛で、その発現率は本剤 24 単位群が 4.5%（10/220 例）、プラセボ群が 1.8%（4/224 例）であった。本剤 24 単位群によくみられたその他の有害事象は、鼻咽頭炎（3.6%、8/220 例）、上気道感染（2.3%、5/220 例）及び気管支炎（1.8%、4/220 例）であった。これらの有害事象の発現率はプラセボ群でも同様であり、それぞれ 2.7%（6/224 例）、2.7%（6/224 例）及び 0.9%（2/224 例）であった。プラセボの投与を受けた被験者では、鼻咽頭炎及び上気道感染が有害事象として最も多く報告され（それぞれ、2.7%、6/224 例）、続いて頭痛、注射部位血腫、副鼻腔炎及びインフルエンザであった（それぞれ、1.8%、4/224 例）。

1 つ以上の重度の有害事象が、本剤 24 単位群の 8 例（3.6%、8/220 例）、プラセボ群の 10 例（4.5%、10/224 例）に発現した（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.3-4）。本剤 24 単位群に発現した重度の有害事象は、冠動脈疾患、心筋梗塞、嘔吐、下痢、背部痛、胆管炎、気管支炎、感染性滑液包炎、痛風及び頭痛であった。プラセボ群に発現

した高度の有害事象は、注射部位血腫、副鼻腔炎、四肢損傷、椎間板障害、乳管内乳頭腫、片頭痛、背部痛、気道うっ血、末梢動脈再閉塞、大腿動脈閉塞及び肉離れであった。

本剤群に注射後 30 分以内に発現した有害事象は、注射部位知覚異常（2 例）、注射部位反応（1 例）及び失神寸前の状態（1 例）であった（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-1 及び 16.2.9-5）。いずれの事象も重症度は軽度で、注射部位反応のみが治験責任（分担）医師により治療との関連があると判断された。プラセボ群に投与後 30 分以内に発現した有害事象は、注射部位知覚消失（軽度、治療との関連なし）、注射部位疼痛（軽度、治療との関連あり）及び頭痛（中等度、治療との関連あり）であった。

被験者ごとの有害事象は 5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-1 に示す。リストは投与群別・被験者別に並べ、各事象について医師が記載した用語と基本語（PT）を記載する。各有害事象が発現した被験者は 5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Listing 14.3.1 に示す。重篤ではない有害事象に関するコメントは、投与群別・被験者別に 5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-2 に列記する。

4.2.3.2.2　治療との因果関係が否定できない有害事象の表示及び分析

治療との因果関係が否定できない有害事象とは、治験責任（分担）医師が治験薬によって発現した可能性があると判断した事象である。治療との因果関係が否定できない有害事象は投与直後に発現する傾向があり、重症度は概して軽度で、自己限定的であった。

安全性解析対象集団全体では、治療との因果関係が否定できない有害事象が発現した被験者は 5.4%（24/444 例）で、本剤 24 単位群は 6.4%（14/220 例）、プラセボ群は 4.5%（10/224 例）であった（表 4.2-14）。1 つ以上の治療との因果関係が否定できない有害事象を発現した本剤 24 単位群の 14 例及びプラセボ群の 10 例のうち、それぞれ 8/220 例（3.6%）及び 7/224 例（3.1%）は「一般・全身障害および投与部位の状態」SOC に該当する治療との因果関係が否定できない有害事象が 1 つ以上発現した（表 4.2-14）。この SOC の中で最も多くみられた治療との因果関係が否定できない有害事象は、本剤 24 単位群では注射部位出血及び注射部位反応（各 0.9%、2/220 例）、プラセボ群では注射部位血腫及び注射部位疼痛（各 1.3%、3/224 例）であった。両群とも、頭痛が最も多くみられた治療との因果関係が否定できない有害事象であった（本剤 24 単位群 2.7%［6/220 例］、プラセボ群 1.3%［3/224 例］）（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.3-8）。

表 4.2-14　プライマリー器官別大分類別・基本語別の治療との因果関係が否定できない有害事象（安全性解析対象集団）

SOC	基本語	被験者数（%） 本剤 24 単位群 (N = 220)	プラセボ群 (N = 224)	計 (N = 444)
全体		14 (6.4)	10 (4.5)	24 (5.4)
眼障害	全体	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.5)
	眼瞼痙攣	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (0.5)
	霧視	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	8 (3.6)	7 (3.1)	15 (3.4)
	注射部位出血	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.5)
	注射部位反応	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.5)
	注射部位血腫	1 (0.5)	3 (1.3)	4 (0.9)
	注射部位疼痛	1 (0.5)	3 (1.3)	4 (0.9)
	注射部位浮腫	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
	注射部位知覚異常	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
	注射部位紅斑	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	全体	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
	筋力低下	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
神経系障害	全体	6 (2.7)	3 (1.3)	9 (2.0)
	頭痛	6 (2.7)	3 (1.3)	9 (2.0)
妊娠、産褥および周産期の状態	全体	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
	流産 [a]	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	全体	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
	皮膚のつっぱり感	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)

SOC = 器官別大分類
基本語は、本剤 24 単位群における発現率の高い順に並べた。
[a] 発現率（%）は女性被験者のみを対象とした。
出典：191622-098 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.3-9

治療との因果関係が否定できない有害事象の大半は軽度であった（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.3-10）。各投与群の 1 例に治験責任（分担）医師が治療との関連があると判断した重度の有害事象が発現した。本剤 24 単位群（1/220 例、0.5%）では、被験者 [redacted] が 2 日目に注射部位に重度の頭痛が発現後 16 日間持続したが（1 日あたり 2～3 時間）、本事象は治療することなく、後遺症なく回復した（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-1）。プラセボ群（1/224 例、0.4%）では、被験者 [redacted] が 1 日目に左眼の注射部位に重度の血腫が発現して 15 日間持続したが、本事象は治療することなく、後遺症なく回復した。これらの有害事象は治験中止には至らなかった（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.3-13 及び Listing 16.2.7-5）。

4.2.3.2.3　毒素拡散の可能性

毒素遠隔拡散の可能性（PDSOT）を調べる標準化された方法を用いて、有害事象の自発報告及び神経学的評価によって特定された神経学的事象を検討し（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Section 9.5.1.1.2 を参照）、表 4.2-15 にまとめる。

神経学的評価による神経学的事象 – 毒素拡散の可能性

神経学的事象及び臨床的に問題のある神経学的評価所見は報告されなかった（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.3-15）。集中的症状質問票（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.6-2）及び集中的神経学的診察（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.6-3）において、臨床的に問題のない神経学的評価所見が両投与群に同頻度で認められた。

ベースライン時の神経学的評価（集中的神経学的診察及び集中的症状質問票）は、いずれの投与群も被験者の大半は正常であった（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.4-29）。ベースライン時に、本剤 24 単位群の 10 例（10/221 例、4.5%）、プラセボ群の 13 例（5.8%、13/223 例）に検査異常が認められ、各投与群の 10 例（本剤 24 単位群 10/221 例、プラセボ群 10/223 例；各群 4.5%）に眼機能異常が認められた（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.4-28 及び 14.4-29）が、治験責任（分担）医師が臨床的に問題ないと判断し、治験の除外基準には抵触しなかった。治験期間を通して、臨床的に問題のない異常が同程度で本剤 24 単位群及びプラセボ群にみられた。しかし、これらの臨床的問題のない所見はいずれも神経学的事象フォーム（NEF）による報告の基準に該当しなかった（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Section 9.5.2.1.1.1 を参照）。

集中的神経学的診察の被験者別一覧を、5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-13.1（頭蓋顔面）及び Listing 16.2.7-13.2（その他の部位）に示す。

有害事象の自発報告 – 毒素拡散の可能性

全体では、4 件の有害事象が、PDSOT 法により毒素拡散と関連する可能性があると特定された。これらの事象はいずれも毒素遠隔拡散を示唆するものではなかった。1 件の事象は、目尻に対する本剤治療の局所作用と一致すると評価された。これらの事象を表 4.2-15 にまとめ、症例の説明を以下にまとめる。

表 4.2-15　基本語別の毒素拡散の可能性がある事象（安全性解析対象集団）

	被験者数（%）		
基本語	本剤 24 単位群 (N = 220)	プラセボ群 (N = 224)	計 (N = 444)
全体	1 (0.5)	3 (1.3)	4 (0.9)
局所性筋力低下	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
霧視	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.5)
便秘	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)

基本語は、本剤 24 単位群における発現率の降順に並べた。
出典：191622-098 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.3-14

本剤 24 単位群の被験者 [redacted]（1/220 例、0.5%）に下眼瞼及び顔面中央部上方の軽度筋力低下が 4 日目より発現し 7 日間持続した（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-6）。治験責任（分担）医師は本事象は治療との関連があると判断した。本事象は治療することなく、後遺症なく回復し、被験者の満足度又は治験継続の意思に影響を及ぼさなかった。本事象は本剤の局所作用と一致し、毒素の遠隔筋への拡散を示唆するものではないと評価された。

プラセボ群の被験者 2 例（2/224 例、0.9%）に軽度の霧視が発現した（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-6）。これらの事象のうち 1 件は治験との関連があ

ると判断された。本事象は 2 日目に発現し、治療することなく 4 日目に回復した。他の霧視の事象は、治療との関連はないと判断された。本事象は 30 日目に発現し、Liposic®局所潤滑剤による治療後、32 日目に回復した。プラセボ群の別の被験者（1/224 例、0.4%）に 86 日目より中等度の便秘が発現した（持続期間は不明）。治験責任（分担）医師は、本有害事象と治療との関連はないと判断した。本被験者は緩下剤の Movicol™（マクロゴール）による治療を受けた。本事象は治験期間中持続したが、治験中止には至らなかった。

有害事象の自発報告及び神経学的事象のデータから毒素の遠隔筋への拡散と関連する可能性があると特定された事象を基本語別に 5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.3-16 にまとめ、関連コメントを 5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-7 及び 16.2.7-10 に示す。神経学的評価では、毒素の遠隔筋又は局所拡散の可能性がある事象は特定されなかったが（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.3-15）、有害事象の自発報告の評価ではそのような事象が 4 件（0.9%［4/444 例］：本剤 24 単位群 0.5%［1/220 例］、プラセボ群 1.3%［3/224 例］）特定された（表 4.2-15）。これらの事象はいずれも毒素の遠隔筋への拡散を示す事象とは評価されなかった。

4.2.3.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験中、死亡例はなく、有害事象により治験中止となった被験者はいなかった（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.3-11）。

本治験中、9/444 例（2.0%）の被験者に 10 件の重篤な有害事象が発現した（表 4.2-16）。重篤な有害事象は、本剤 24 単位群の 2.7%（6/220 例）、プラセボ群の 1.3%（3/224 例）に報告された（表 4.2-16）。

表 4.2-16　プライマリー器官別大分類別・基本語別の重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

		被験者数（%）		
		本剤 24 単位群	プラセボ群	計
SOC	基本語	(N = 220)	(N = 224)	(N = 444)
全体		6 (2.7)	3 (1.3)	9 (2.0)
心臓障害	全体	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
	冠動脈疾患	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
	心筋梗塞	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
肝胆道系障害	全体	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
	胆管炎	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	全体	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
	感染性滑液包炎	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	全体	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
	椎間板障害	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	全体	2 (0.9)	1 (0.4)	3 (0.7)
	基底細胞癌	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
	乳癌	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
	乳管内乳頭腫	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
妊娠、産褥および周産期の状態	全体	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
	流産 [a]	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
血管障害	全体	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)
	大腿動脈閉塞	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)

SOC = 器官別大分類
基本語は、本剤 24 単位群における発現率の高い順に並べた。
[a] 発現率（%）は女性被験者のみを対象とした。
出典：191622-098 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.3-6

重篤な有害事象が発現した被験者数について、本剤 24 単位群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.3-5 及び 14.3-6）。重篤な有害事象の最大重症度を 5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.3-7 に示す。本剤 24 単位群の 3 例（1.4%、3/220 例）に発現した 4 件の事象（冠動脈疾患、心筋梗塞、胆管炎及び感染性滑液包炎）が重度であり、プラセボ群でも 3 例（3/224 例、1.3%）に発現した 3 件の重篤な有害事象（椎間板障害、乳管内乳頭腫及び大腿動脈閉塞）の全てが重度であった。いずれの重篤な有害事象も治験中止には至らなかった（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.3-12）。流産（被験者 [redacted]）のみが治験責任（分担）医師により治療と関連する可能性があると判断された重篤な有害事象であった（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Listing 14.3.2 及び 16.2.7-3）。本被験者については 4.2.3.6.2 に記載する。重篤な有害事象に関するコメントを 5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-4 に示す。

重篤な TEAE が発現した被験者の叙述を 5.3.5.1：191622-098 試験 の治験総括報告書 Section 14.3.3 に示し、各被験者の症例報告書を Appendix 16.3.1 に示すとともに、以下にも記載する。

- 被験者番号[redacted]（本剤 24 単位群）- 流産
  被験者番号 [redacted]は 3[redacted]歳の女性（生年月日：19[redacted]年 8 月 14 日）であり、191622-098 試験に登録された。[redacted]年 2 月 14 日（治験薬投与 19 日後）、被験者は家庭用妊娠検査により妊娠の可能性があることを報告し、同* 年 2 月 16 日、産婦人科医により妊娠が確認された。同* 年 2 月 15 日、被験者は妊婦用ビタミン剤の服用を開始した。同* 年 2 月 16 日、産婦人科医は検査にて小さい胎嚢を 2 つ確認した。被験者はそのうちの 1 つを、数日以内に自然流産した。医師により、もう一方の胎児の心拍数が非常に遅いことが確認され、懸念された。本妊娠における胎児の生存は難しいと考えられた。同* 年 2 月 22 日、追跡検査にて、胎児に心拍は確認されず、更なる発達もみられなかった。同* 年 2 月 23 日、子宮頚管拡張及び子宮内掻爬術（D&C）を実施した。残存組織に問題はみられなかった。被験者は 同* 年 1 月 9 日（受胎したと考えられる日）にコンドーム又は殺精子剤を使用しなかったことを認めた。被験者の直近の月経日は 前** 年 12 月 21 日であった。治験薬投与前の妊娠検査では、陰性を示していた。本事象の重症度は、「該当せず」と判断された。同* 年 2 月 23 日、本 SAE は後遺症を残さず回復し、被験者は治験中止とはならなかった。関連する既往歴には、妊娠（詳細不明）が含まれた。妊娠中、母体の化学物質暴露としてアルコール暴露があった（ワインをグラス 2〜3 杯/日）。併用薬には、同* 年 2 月 8 日〜同* 年 2 月 14日に健康維持のための Acai Berry® 500 mg（経口、1 日 1 回）及び、同* 年 2 月 8 日〜同* 年 2 月 14 日に健康維持のためのビタミン D3 1000 単位（経口、1 日 1 回）が含まれた。本事象は、医学的に重要な事象のため重篤と判断された。治験責任（分担）医師は、本 SAE について、当初は治療との「因果関係はおそらくない」と判断した。その後、治験実施医療機関の IRB の通知を受け、「関連の可能性あり」へ変更した。弊社メディカルモニターは、本事象について、治験薬との因果関係はないと判断した。本 SAE は規制当局に緊急連絡された。本事象は、治験薬概要書から予測できないものであった。

- 被験者番号[redacted] 本剤 24 単位群）- 基底細胞癌
  被験者[redacted]は 7[redacted]歳の女性（生年月日：19[redacted]年 8 月 24 日）であり、191622-098 試験に登録された。[redacted]年 3 月 12 日（治験薬投与 93 日後）、被験者は右中背部の病変の生検を受け、基底細胞癌と診断された。同* 年 3 月 14 日、顔面の日光角化症と診断された。同* 年 4 月 5 日、左鎖骨の日光角化症と診断された。同* 年 4 月 5 日、同意取得後に、被験者はアルコール処置及び、エピネフリン（1%）入りリドカイン緩衝液よる局所麻酔を受けた。右中背部の病変は、全体を DermaBlade®を用いた削り取りにより切除し、病理学的検査に供した。Drysol®による止血を行った。創傷にPolysporin 軟膏を塗布し、創傷を包帯で処置した。被験者と創傷管理に関する指示を確認した。本施術の忍容性は良好であった。病理学的検査の結果、初回及び再切除標本に真皮上層の線維症及び浸潤を認めた。新生物は認められなかった。顕微鏡検査では、表皮過角化及び軽度の表皮肥厚を認めた。本 SAE は軽度と判断された。同* 年 4 月 5日、本 SAE は後遺症を残さず回復し、被験者は治験中止とはならなかった。同* 年 4月 5 日、顔面の日光角化症は Levulan®による光学的治療、左鎖骨の日光角化症は凍結療法により除去された。関連する既往歴には、心房細動、高血圧、日光角化症、脂漏性角化症、基底細胞癌及び扁平上皮癌が含まれた。関連する処置歴には、液体窒素、生検、電気乾燥法及びが掻爬術が含まれた。併用薬には、前** 年 12 月 6 日より心房細動のための Multaq 400 mg（経口、1 日 2 回）、前** 年 12 月 9 日より高血圧のための Toprol® 50 mg（経口、1 日 2 回）及び 同* 年 1 月より高血圧のためのヒドロクロロチアジド 25 mg（経口、1 日 1 回）が含まれた。本事象は、重要な医学的事象（癌）のため、重篤と判断された。治験責任（分担）医師は本 SAE について、治

験薬との因果関係はないと判断した。弊社メディカルモニターは本評価と同意見であった。本事象は、治験薬概要書から予測できないものであった。

- 被験者番号[redacted]（本剤 24 単位群）- 乳癌
被験者番号 [redacted] は 3[redacted]歳の女性（生年月日：19[redacted] 年 2 月 21 日）であり、191622-098 試験に登録された。[redacted]年 3 月 23 日（治験薬投与 98 日後）、被験者は右乳房の乳管癌と診断された。同* 年 3 月 30 日に MRI 検査、同* 年 4 月 1 日に受診が予定され、医師と治療計画について話し合うこととなった。その後、被験者は左乳房の乳管癌と診断されたことを治験責任（分担）医師に報告した。発現日は、治験責任（担当）医師により 同* 年 3 月 30 日と報告された。同* 年 4 月 1 日、被験者は MRI の結果から左乳房の乳管癌と診断された。同* 年 5 月 4 日、左右乳房乳管癌の治療として両側乳房切除が実施された。同* 年 5 月 4 日、本 SAE は後遺症を残さず回復し、被験者は治験中止とはならなかった。関連する既往歴はなかった。関連する併用薬の報告はなかった。本事象は、重要な医学的事象（癌）のため、重篤と判断された。治験責任（分担）医師は本 SAE について、治験薬との因果関係はないと判断した。弊社メディカルモニターは本評価と同意見であった。本事象は、治験薬概要書から予測できないものであった。

- 被験者番号[redacted]（本剤 24 単位群）- 胆管炎
被験者番号 [redacted] は 4[redacted]歳の女性（生年月日：19[redacted] 年 6 月 4 日）であり、191622-098 試験に登録された。[redacted]年 4 月 15 日（治験薬投与 79 日後）、choledochocystitis が発現した。3 時、過去の胆嚢障害の再発が疑われる腹痛が発症した。その後 11 時に、被験者は地元の病院に入院した。数時間以内に、モルヒネの静脈内投与を 2 回受けた。約 12 時間後、疼痛は消失した。被験者は回復したが、同* 年 4 月 18 日午前 11 時頃まで退院できなかった。本事象は、重度と判断された。同* 年 4 月 18 日、本 SAE は後遺症なく回復し、被験者は治験中止とはならなかった。関連する既往歴には、胆石（2007年）及び胆嚢切除（2007年）が含まれた。関連する併用薬の報告はなかった。本事象は、入院のため重篤と判断された。治験責任（分担）医師は本 SAE について、治験薬との因果関係はないと判断した。弊社メディカルモニターは本評価と同意見であった。本事象は、治験薬概要書から予測できないものであった。

- 被験者番号[redacted] 本剤 24 単位群）- 椎間板障害
被験者番号 [redacted] は 4[redacted]歳の女性（生年月日：19[redacted] 年 3 月 10 日）であり、191622-098 試験に登録された。[redacted]年 1 月 6 日、被験者は腰部脊柱の MRI 検査を受け、椎間板障害と診断された。同* 年 2 月 18 日（治験薬投与 45 日後）、椎間板障害は回復し、被験者は背部痛のため入院した。被験者は、複数の治療法に奏功していなかった。同* 年 2 月 18 日、放射線検査にて、L5/S1 の顕著な椎間板症及び椎間板ヘルニアを認めた。同* 年 2 月 21 日、L5/S1 の椎間板症悪化と診断され、術後の放射線検査が実施された。同* 年 2 月 18 日、被験者は L5/S1 の減圧固定術による外科的処置を受け、Dafalgan®による治療を開始した。被験者は術後 9 日目まで神経外科医による経過観察を受けた。本事象の経過中の重症度は、軽度から重度と判断された。同*年 2 月23日、本 SAE は後遺症を残さず回復し、被験者は治験中止とはならなかった。関連する既往歴には、L5/S1の椎間板症及び軽度の背部痛が含まれた。関連する併用薬の報告はなかった。本事象は、入院のため重篤と判断された。治験責任（分担）医師は本SAEについて、治験薬との因果関係はないと判断した。弊社メディカルモニターは、本評価と同意見であった。本事象は、治験薬概要書から予測できないものであった。

*：新薬承認時置き換え

- 被験者番号[redacted]（本剤 24 単位群）- 心筋梗塞
  被験者番号 [redacted]は 5[redacted]歳の男性（生年月日：19[redacted]年 4 月 9 日）であり、191622-098 試験に登録あれた。[redacted]年 3 月 12 日（治験薬投与 53 日後）、被験者は心臓発作を発現し、入院した。同* 年 3 月 25 日、Crestor 10 mg（1 日 1 回）による治療を開始した。同* 年 4 月 10 日、MIBI を用いた画像診断が実施された。本事象は、重度と判断された。同* 年 3 月 17 日、本 SAE は後遺症を伴い回復し（後遺症は明記されていない）、被験者は治験中止とはならなかった。関連する既往歴には、高コレステロール血症、高血圧、心筋梗塞（20[redacted] 年）及び、2 年前（20[redacted] 年）の別の心筋梗塞が含まれた。関連する併用薬には次が含まれた：20[redacted] 年 9 月 23 日より下壁梗塞予防のための Emconor MitistiD（ビソプロロール）5 mg（経口、1 日 1 回）、20[redacted]年 9 月 23 日より高コレステロール血症のためのシンバスタチン 40 mg（経口、1 日 1 回）、20[redacted]年 9 月 23 日より下壁梗塞予防のための Coversyl ®（ペリンドプリル）5 mg （経口、1 日 1 回)及び、20[redacted]年 9 月 23 日より抗凝固剤として Asaflow ®（アセチルサリチル酸）80 mg（経口、1 日 1 回）。本事象は、入院のため重篤と判断された。治験責任（分担）医師は本 SAE について、治験薬との因果関係はないと判断した。弊社メディカルモニターは、本評価と同意見であった。本事象は、治験薬概要書から予測できないものであった。

- 被験者番号[redacted]（本剤 24 単位群）- 冠動脈疾患
  被験者番号 [redacted]は 5[redacted]歳の男性（生年月日：19[redacted]年 4 月 9 日）であり、191622-098 試験に登録された。[redacted]年 5 月 10 日（治験薬投与 112 日後）、被験者は冠動脈疾患の悪化のため入院した。入院中、冠状動脈ステント留置を試みたが、成功しなかった。被験者は、本試験完了後に冠動脈バイパス術を受けることとなった。同* 年 5 月 13 日、被験者は退院した。本事象は重度と判断された。同* 年 5 月 13 日、本 SAE は後遺症を伴い回復し、被験者は治験中止とはならなかった。関連する既往歴には、高コレステロール血症、高血圧、心筋梗塞（20[redacted]年）及び最近の心臓発作（同* 年 3 月 12 日）が含まれた。関連する併用薬には次が含まれた： 20[redacted]年 9 月 23 日より下壁梗塞予防のための Emconor Mitis®（ビソプロロール）5 mg（経口、1 日 1 回）、20[redacted]年 9 月 23 日より高コレステロール血症のためのシンバスタチン 40 mg（経口、1 日 1 回）、20[redacted]年 9 月 23 日より下壁梗塞予防のための Coversyl ID（ペリンドプリル）5 mg（経口、1 日 1 回)及び、20[redacted]年 9 月 23 日より抗凝固剤として Asaflow ®（アセチルサリチル酸）80 mg（経口、1 日 1 回）本事象は、入院のため重篤と判断された。治験責任（分担）医師は本 SAE について、治験薬との因果関係はないと判断した。弊社メディカルモニターは、本評価と同意見であった。本事象は、治験薬概要書から予測できないものであった。

- 被験者番号[redacted]（プラセボ群）- 管内乳頭腫
  被験者番号 [redacted]は 6[redacted]歳の女性（生年月日：19[redacted]年 6 月 6 日）であり、191622-098 試験に登録された。[redacted]年 3 月 15 日（治験薬投与 64 日後）、左乳頭からの急性分泌物を認めた。初期診断は、乳腺の多発性腫瘤であった。同* 年 4 月 1 日、被験者は左乳房の乳管内乳頭腫切除のため入院した。病理学的検査の結果から、本事象は軽度の慢性炎症及び乳管拡張を伴う乳管内乳頭腫と考えられた。本 SAE は重度と判断された。同* 年 4 月 1 日、本 SAE は後遺症を残さず回復し、被験者は試験を継続した。関連する既往歴はなかった。関連する併用薬はなかった。本事象は、入院のため重篤と判断された。治験責任（分担）医師は本 SAE について、治験薬との因果関係はないと判断した。弊社メディカルモニターは、本評価と同意見であった。本事象は、治験薬概要書から予測できないものであった。

*：新薬承認時置き換え

- 被験者番号[redacted]（プラセボ群）- 大腿動脈閉塞
  被験者番号[redacted]は 6[redacted]歳の女性（生年月日：19[redacted]年 3 月 6 日）であり、191622-098 試験に登録された。[redacted]年 1 月 27 日、被験者は初期症状である両脚の疼痛及び灌流不全のため、血管外科医を受診した。同* 年 1 月 30 日（治験薬投与 18 日後）、被験者はアテローム性動脈硬化症による両側大腿動脈閉塞のため入院した。同* 年 1 月30 日、左大腿動脈へのステント留置が実施された。同* 年 2 月 2 日、右大腿動脈へのステント留置が実施された。Nadroparin® 15,000 IU/mL の皮下投与（1 日 1 回）を開始した。同* 年 2 月 3 日、被験者は退院した。退院時の状態は安定していた。本事象は重度と判断された。同* 年 2 月 3 日、本 SAE は後遺症を残さず回復し、被験者は治験中止とはならなかった。関連する既往歴には、両側大腿動脈不全及びアテローム性動脈硬化症のための両側大腿動脈バイパス術（1 年以内）が含まれた。被験者には、5 年以上の両側大腿動脈不全及びアテローム性動脈硬化症の既往歴があった。関連する併用薬には、Clopidrogel® 75 mg（経口、1 日 1 回）、Paracetamol 1000 mg（経口、1 日 1回）及びピロキシカム 20 mg（経口、1 日 1 回）が含まれた。本事象は、入院のため重篤と判断された。治験責任（分担）医師は本 SAE について、治験薬との因果関係はないと判断した。弊社メディカルモニターは、本評価と同意見であった。本事象は、治験薬概要書から予測できないものであった。

- 被験者番号[redacted] 本剤 24 単位群）- 感染性滑液包炎
  被験者番号[redacted]は 4[redacted]歳の男性（生年月日：19[redacted]年 4 月 22 日）であり、191622-098 試験に登録された。[redacted]年 4 月 5 日（治験薬投与 85 日後）、被験者は 5 日間にわたる発赤及び腫脹後に、敗血症性の右膝蓋前滑液包炎のため入院した。症状発現前に、被験者は膝を擦りむいた。外科処置には、超音波誘導下の滑液包ドレーンが含まれた。右膝の細菌培養では、C 群レンサ球菌陽性であった。積極的な抗生物質治療として、バンコマイシンの静脈内投与を開始し、次にペニシリンを投与した。治療には、鎮痛剤として Percocet も含まれた。同* 年 4 月 14 日、被験者は退院した。退院時にセファレキシン 1 g（経口、1 日 4 回）が処方され、同* 年 4 月 27 日に投与を終了した。本 SAE の重症度は、発現時は中等度、後に重度に進行したと判断された。同* 年 4 月 14 日、本 SAE は後遺症を残さず回復し、被験者は治験中止とはならなかった。関連する既往歴には、人免疫不全ウイスル感染が含まれ、直近の CD4 数は 440 であった。被験者は抗レトロウイルス薬の治療を受けていたため、ウイルス負荷量検査でウイルスは検出されなかった。更に、甲状腺機能低下症の既往歴があった。併用薬には次が含まれた：Synthroid 50 meg/日（経口）、ネビラピン 400 mg/日（経口）、Kivexa 1 錠/日（経口）、Wellbutrin 持続性徐放剤 150 mg（経口）、Ativan 1mg（経口、2 日に 1 回）、及び Apo-metronidazole 500 mg（経口、1 日 3 回）。本事象は、入院のため重篤と判断された。治験責任（分担）医師は本 SAE について、治験薬との因果関係はないと判断した。弊社メディカルモニターは、本評価と同意見であった。本事象は、治験薬概要書から予測できないものであった。

4.2.3.4　臨床検査値の評価

本治験では臨床検査データ（血液学的検査、生化学的検査、尿検査）は収集しなかった。

4.2.3.5　免疫原性

*：新薬承認時置き換え

血液検体は、1 日目（治験薬投与前）、30 日目、90 日目（又は、90 日目より前の場合は治験中止来院時）の来院時に各被験者から採取した。ヒト血清中の BoNT/A に対する結合抗体及び本剤中和抗体を検出するため、2 段階の方法を用いた。最初の段階では、バリデートされた酵素免疫測定法（ELISA）により、血清検体の反応性（BoNT/A 結合抗体）の有無を調べた（スクリーニング）。反応性の認められた血清検体は、力価試験により存在する抗体の程度を調べ、免疫枯渇により反応性が BoNT/A に特異的であることを確認した。次の段階では、ELISA で陽性であることが確認された検体のみを対象に、バリデートされたマウス防御試験（MPA）により、本剤中和抗体の有無を調べた。組み合わせると、これらの試験によって、治療中に毒素結合抗体が産生されたかどうか確認し（スクリーニング及び免疫枯渇）、抗体産生レベルを確認し（力価試験）、これらの抗体に中和能があるかどうか確認した（MPA）。

191622-098 試験に登録した 445 例のうち、計 430 例（本剤 24 単位群 214 例、プラセボ群 216 例）から免疫原性分析用の血清検体が得られた。免疫原性の結果の要約を以下に示す。免疫原性の表及び解析は別の報告書（5.3.1.4：PK11058-IM）に示す。

毒素結合抗体

以下の来院時に以下の被験者に結合抗体が検出された。

- 被験者 3 例は、1 日目の来院にて治験薬投与前に血清検体陽性であり、既存の毒素結合抗体の存在が示唆された
- 被験者 4 例は、プラセボ投与後に血清検体陽性であったが、本剤治療との関連はないと判断された
- 被験者 5 例で、本剤 24 単位投与後に毒素結合抗体が認められた：
  - 被験者 1 例では、30 日目の来院時のみ
  - 被験者 3 例では、90 日目の来院時のみ
  - 被験者 1 例では、30 日目及び 90 日目の来院時にて
- 全ての陽性検体の力価は 125 以下であった。

全体では、本剤投与後の結合抗体の発現率は低く、本剤投与被験者の 2.3%（5/214 例）が BoNT/A に対する結合抗体陽性と確認された。

毒素中和抗体

結合抗体陽性と確認された被験者 12 例の血清検体を対象に、MPA により中和抗体の有無を調べた。結果の要約を以下に示す。

- 被験者 10 例は、本剤中和抗体陰性であった
- 被験者 2 例は、検体量不足のため解析不能であったが、
  - 1 例は、1 日目の来院時のみ毒素結合抗体陽性であったことから、結合抗体産生は性質的に一過性であったことが示唆された
  - 1 例は、プラセボ投与後に毒素結合抗体陽性であったため、この結果と治療との関連はないと考えられる

本剤投与被験者の 2.3%（5/214 例）で血清中に BoNT/A に対する結合抗体が認められたが、本剤 24 単位投与後に本剤に対する血清中和抗体が認められた被験者はいなかった。さらに、結合抗体の存在と、安全性又は有効性に関する結果との関連は認められなかった。

4.2.3.6　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.2.3.6.1　　バイタルサイン

収縮期血圧について、ベースラインから治験終了までの平均変化量に統計学的に有意な群間差は認められなかった（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.3-17.1）。ベースラインから治験終了までの平均変化量は、本剤 24 単位群及びプラセボ群で、それぞれ−2.1 mm Hg 及び−3.1 mm Hg であった。

拡張期血圧について、ベースラインから治験終了までの平均変化量に統計学的に有意な群間差は認められなかった（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.3-17.2）。拡張期血圧のベースラインから治験終了までの平均変化量は、本剤 24 単位群及びプラセボ群で、それぞれ−2.4 mm Hg 及び−2.5 mm Hg であった。

心拍数及び呼吸数について、ベースラインから治験終了までの平均変化量に統計学的に有意な群間差は認められなかった（それぞれ 5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Table 14.3-17.3 及び Table 14.3-17.4）。心拍数のベースラインから治験終了までの平均変化量は、本剤 24 単位群及びプラセボ群で、それぞれ 0.3 及び 0.2 拍／分であった。呼吸数のベースラインから治験終了までの平均変化量は、本剤 24 単位群及びプラセボ群で、それぞれ−0.3 及び−0.7 回／分であった。

バイタルサインに関連する有害事象はなかった（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-1）。バイタルサインデータを 5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.9-8 に示す。

4.2.3.6.2　　妊娠

被験者 [redacted]（3[redacted]歳女性）は [redacted]年 1 月 26 日にスクリーニングを受けた時点では妊娠検査結果は陰性であり（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.9-7）、信頼できる避妊法（コンドーム及び殺精子剤）を使用していた。本被験者は 同* 年 1 月 26 日に治験薬（本剤 24 単位）の投与を受けた。同* 年 2 月 14 日に本被験者は市販の妊娠検査薬による判定に基づき妊娠の可能性を報告し、同* 年 2 月 16 日に治験責任（分担）医師とは別の医師によって妊娠の確定診断がなされた。その時点で、産婦人科医は超音波検査で 2 つの小さい胎嚢を認めた。同* 年 2 月 18 日（24 日目）に本被験者は治験実施施設に規定外来院し、尿妊娠検査は陽性であった。推定受胎日（同* 年 1 月 9 日）から 17 日後に治験薬の投与を受けたと判断された。本被験者は、受胎日を含めて、時折避妊を行なっていなかったことを認めた。本被験者はその後、胎嚢の一つを排出し、残った胎児の心拍は遅く、通常の妊娠ではないかもしれないという懸念が生じた（日付の報告なし）。同* 年 2 月 22 日、産婦人科医による経過観察の超音波検査で胎児心拍停止と判明したため、同* 年 2 月 23 日に子宮頚管拡張及び掻爬を実施し、術後の問題点はなかった。本被験者は本治験を完了した（5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.1）。この有害事象は重篤と判断され、当初、治験責任（分担）医師は治療との関連はないと報告し、Allergan 社はこの評価に同意した。しかし、治験実施施設の治験審査委員会の通知を受け、治験責任（分担）医師はその後、この重篤な有害事象（流産）は治験薬と関連している可能性があると報告した。したがって、アラガン社はこの重篤な有害事象を、予期せぬ重篤な副作用の疑い（SUSAR）と再分類して報告した。本被験者に関する叙述を 5.3.5.1：191622-098 試験 治験総括報告書 Section 14.3.3 に示す。

他の被験者 2 例と、別の被験者の女性パートナーも、本治験中に妊娠した。

被験者[redacted]（3[redacted]歳女性）は、[redacted]年11 月23 日にプラセボの投与を受け、推定受胎日は翌* 年1 月6 日であった。本被験者は翌* 年9 月16 日に健康な男児を出産した。

被験者[redacted]（3[redacted]歳女性）は、翌*年 2 月 4 日に本剤 24 単位の投与を受け、推定受胎日は 翌*年 6 月 12 日であった。本被験者は 翌々**年 3 月 7 日に健康な男児を出産した。

被験者[redacted]（4[redacted]歳男性）は、本治験中に女性パートナーが妊娠したと報告した。本被験者は 翌*年 1 月 4 日にプラセボの投与を受け、パートナーの推定受胎日は 翌*年 1月 25 日であった。本被験者は胎児の母親についてこれ以上の情報を提供することを望まなかったため、本症例に関する追加情報は得られていない。

4.2.3.7　安全性の結論

有害事象全体の発現率は 36.0%（160/444 例）で、両投与群で同程度であり（本剤 24 単位群 39.1%［86/220 例］、プラセボ群 33.0%［74/224 例］）、これらの有害事象の重症度は大半は軽度（本剤 24 単位群 21.8%［48/220 例］、プラセボ群 19.6%［44/224 例］又は中等度（本剤 24 単位群 12.7%［28/220 例］、プラセボ群 8.9%［20/224 例］）であった。

治療との因果関係が否定できない有害事象の発現率は全体的に低く（5.4%、24/444 例）、両投与群で同程度であった（本剤 24 単位群 6.4%［14/220 例］、プラセボ群 4.5%［10/224 例］）。

最も多く報告された有害事象は、頭痛（全体で 3.2%、14/444 例［本剤 24 単位群 4.5%、10/220 例；プラセボ群 1.8%、4/224 例］）、鼻咽頭炎（3.2%、14/444 例［本剤 24 単位群 3.6%、8/220 例；プラセボ群 2.7%、6/224 例］）及び上気道感染（2.5%、11/444 例［本剤 24 単位群 2.3%、5/220 例；プラセボ群 2.7%、6/224 例］）であった。治療との因果関係が否定できない有害事象が患者全体の 5.4%（24/444 例）に発現した（本剤 24 単位群 6.4%［14/220 例］、プラセボ群 4.5%［10/224 例］）。頭痛（本剤群で 2.7%［6/220 例］の発現率で報告された）を除いて、本剤 24 単位群において最も多くみられた治療との因果関係が否定できない有害事象は、注射部位出血（内出血及び小血腫、0.9%［2/220 例］）並びに注射部位反応（0.9%［2/220 例］）であった。

合計で、10 件の重篤な有害事象が 9 例に発現し、全体の発現率は 2.0%（9/444 例）であった。重篤な有害事象は本剤 24 単位群の 2.7%（6/220 例）、プラセボ群の 1.3%（3/224 例）に発現した。これらの事象のうち、1 件を除く全てについて、治験責任（分担）医師は治療との関連はないと判断した。1 件の事象（双胎妊娠の流産）について、治験責任（分担）医師は治療と関連する可能性があると判断した。

前向きに実施した神経学的評価で、神経学的事象や臨床的に問題のある神経学的所見は報告されなかった。基本語単位で毒素拡散と関連する可能性がある有害事象の自発報告は、本剤 24 単位群では局所性筋力低下、プラセボ群では一過性霧視及び便秘それぞれ 1 件であり、これらの事象のいずれも重篤ではなかった。筋力低下（本剤群）及び霧視（プラセボ群）の事象は、治療との関連があると判断された。安全性を検討した結果、これらの事象は毒素の遠隔筋への拡散を示すものではなく、本剤群で唯一の事象（筋力低下）については、注射部位における本剤の既知の局所作用を反映するものであると判断された。

本治験中に眼瞼下垂、複視、眉毛下垂又は口唇下垂は報告されなかった。

本治験中に死亡例はなく、有害事象により治験中止となった被験者はいなかった。

4.3　結論

本剤 24 単位は CFL の程度を軽減することにより CFL の外見をプラセボに比べて有意に改善した。その治療効果は投与後 1 週間で認識され、最長 5 箇月間持続した。FDA 向けに実施した複合評価における主要解析（最大緊張時の CFL の程度が 2 段階以上改善）におい

*、**：新薬承認時置き換え

ても、主要評価と同程度の有効性が認められた。本剤 24 単位による CFL 治療の臨床効果は、年齢及び性別を問わず、満足度の向上並びに CFL の外見が及ぼす心理的悪影響の軽減等 PRO 評価においても認められた。また、本剤 24 単位の安全性及び忍容性が高いことが示された。

4.4　付録

以下に示す、付録の有害事象の図表は国際医薬用語集（MedDRA、バージョン 17.0）を用いて読み替えた。

Table 1-1　全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象、プライマリーSOC 内の基本語別、191622-098 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

Table 1-2　有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の症例数（%）、191622-098 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

Table 1-3　治療との因果関係が否定できない有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の症例数（%）、191622-098 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

Table 1-4　毒素拡散の可能性がある有害事象及び神経学的事象（発現率の降順）、191622-098 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

Listing 1-1　重篤な有害事象が発現した被験者及び死亡した被験者の全ての有害事象（投与群別）、191622-098 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

Listing 1-2　有害事象により治験中止となった被験者のリスト、191622-098 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

Table 1-1　全ての、及び治療との因果関係が否定できない有害事象、プライマリーSOC 内の基本語別、191622-098 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

		被験者数（%）			
		全ての有害事象		治療に関連する有害事象[b]	
SOC[a]	基本語	本剤 24 単位群 (N=220)	プラセボ群 (N=224)	本剤 24 単位群 (N=220)	プラセボ群 (N=224)
全体	全体	86 (39.1%)	74 (33.0%)	14 (6.4%)	10 (4.5%)
心臓障害	全体	1 (0.5%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	冠動脈疾患	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	心筋梗塞	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	不整脈	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	動悸	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	6 (2.7%)	10 (4.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)
	眼瞼痙攣	2 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)
	眼瞼浮腫	2 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼紅斑	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	流涙増加	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	潰瘍性角膜炎	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	霧視	0 (0.0%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
	眼瞼炎	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	霰粒腫	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	結膜出血	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	結膜充血	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	結膜潰瘍	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼乾燥	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼球浮腫	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	視力低下	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	6 (2.7%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯痛	3 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	嘔吐	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	クローン病	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	下痢	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	消化不良	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	便秘	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

		被験者数（%）			
		全ての有害事象		治療に関連する有害事象[b]	
SOC[a]	基本語	本剤 24 単位群 (N=220)	プラセボ群 (N=224)	本剤 24 単位群 (N=220)	プラセボ群 (N=224)
	胃炎	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	12 (5.5%)	9 (4.0%)	8 (3.6%)	7 (3.1%)
	注射部位内出血	3 (1.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)
	注射部位知覚異常	3 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
	注射部位出血	2 (0.9%)	0 (0.0%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)
	注射部位反応	2 (0.9%)	0 (0.0%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)
	注射部位疼痛	1 (0.5%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	2 (0.9%)
	顔面痛	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位浮腫	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
	注射部位血腫	0 (0.0%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	2 (0.9%)
	インフルエンザ様疾患	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注射部位紅斑	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
	注射部位知覚低下	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	滴下投与部位痛	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
肝胆道系障害	全体	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胆管結石	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
免疫系障害	全体	4 (1.8%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	動物アレルギー	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	薬物過敏症	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	食物アレルギー	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	季節性アレルギー	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	過敏症	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	36 (16.4%)	34 (15.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻咽頭炎	8 (3.6%)	6 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	上気道感染	5 (2.3%)	6 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	気管支炎	4 (1.8%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	副鼻腔炎	3 (1.4%)	4 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	インフルエンザ	2 (0.9%)	4 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腟感染[x]	2 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

		被験者数（%）			
		全ての有害事象		治療に関連する有害事象 [b]	
SOC[a]	基本語	本剤 24 単位群 (N=220)	プラセボ群 (N=224)	本剤 24 単位群 (N=220)	プラセボ群 (N=224)
	歯膿瘍	1 (0.5%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	急性扁桃炎	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	尿路感染	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アメーバ症	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	感染性滑液包炎	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	蜂巣炎	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	結膜炎	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯肉炎	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	帯状疱疹	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	中耳炎	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻炎	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	歯感染	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ウイルス感染	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ウイルス性咽頭炎	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ウイルス性上気道感染	0 (0.0%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ダニ皮膚炎	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	膀胱炎	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	毛包炎	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	胃腸炎	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	単純ヘルペス	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	麦粒腫	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	喉頭炎	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔ヘルペス	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	肺炎	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	術後創感染	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	膿疱性皮疹	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ウイルス性気道感染	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	気管炎	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	トリコモナス性外陰部腟炎 [x]	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	全体	10 (4.5%)	10 (4.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

		被験者数（%）			
		全ての有害事象		治療に関連する有害事象[b]	
SOC[a]	基本語	本剤 24 単位群 (N=220)	プラセボ群 (N=224)	本剤 24 単位群 (N=220)	プラセボ群 (N=224)
	ストレス骨折	2 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	靭帯捻挫	1 (0.5%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	動物咬傷	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	角膜擦過傷	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	擦過傷	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	節足動物咬傷	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	足骨折	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	裂傷	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	処置による疼痛	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	サンバーン	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	第 2 度熱傷	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼挫傷	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	眼外傷	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	四肢損傷	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	肉離れ	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	腱損傷	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
臨床検査	全体	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ヘモグロビン減少	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	全体	1 (0.5%)	3 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	痛風	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	多飲症	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	セレニウム欠乏	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ビタミン D 欠乏	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	全体	7 (3.2%)	3 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	背部痛	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	関節痛	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	関節炎	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	頚部痛	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	骨減少症	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	四肢痛	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 全ての有害事象 本剤 24 単位群 (N=220)	全ての有害事象 プラセボ群 (N=224)	治療に関連する有害事象[b] 本剤 24 単位群 (N=220)	治療に関連する有害事象[b] プラセボ群 (N=224)
	腱炎	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	椎間板障害	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	全体	3 (1.4%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	基底細胞癌	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	浸潤性乳管癌	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚の新生物	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	乳管内乳頭腫	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚乳頭腫	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	13 (5.9%)	10 (4.5%)	7 (3.2%)	3 (1.3%)
	頭痛	10 (4.5%)	4 (1.8%)	6 (2.7%)	3 (1.3%)
	片頭痛	1 (0.5%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	顔面不全麻痺	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
	失神寸前の状態	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	坐骨神経痛	0 (0.0%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	錯感覚	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	失神	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
妊娠、産褥および周産期の状態	全体	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
	流産[x]	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
精神障害	全体	1 (0.5%)	3 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	不安	1 (0.5%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	注意欠陥多動性障害	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
生殖系および乳房障害	全体	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	前立腺炎[y]	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	8 (3.6%)	4 (1.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	気道うっ血	2 (0.9%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	咳嗽	2 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	喘息	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	口腔咽頭痛	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻出血	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 全ての有害事象 本剤 24 単位群 (N=220)	全ての有害事象 プラセボ群 (N=224)	治療に関連する有害事象[b] 本剤 24 単位群 (N=220)	治療に関連する有害事象[b] プラセボ群 (N=224)
	鼻の炎症	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	鼻閉	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	6 (2.7%)	10 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
	接触性皮膚炎	3 (1.4%)	3 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	ざ瘡	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	日光性角化症	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	そう痒症	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚炎	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アトピー性皮膚炎	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	酒さ	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	皮膚のつっぱり感	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
	蕁麻疹	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血管障害	全体	0 (0.0%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	大腿動脈閉塞	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	末梢動脈閉塞性疾患	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

注： 治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は本剤群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語につき 1 回のみ集計した。

[a] SOC：MedDRA の器官別大分類

[b] 治療に関連する有害事象には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。

[x] 女性被験者における割合

[y] 男性被験者における割合

Source: Table 1-1

Table 1-2　有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の症例数（%）、191622-098 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

			被験者数（%）	
SOC[a]	基本語	程度	本剤 24 単位群 (N = 220)	プラセボ群 (N = 224)
全体	全体	合計	86 (39.1)	74 (33.0)
		軽度	48 (21.8)	44 (19.6)
		中等度	28 (12.7)	20 (8.9)
		重度	8 (3.6)	10 (4.5)
		不明	2 (0.9)	0 (0.0)
心臓障害	全体	合計	1 (0.5)	2 (0.9)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	1 (0.5)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	冠動脈疾患	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.5)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	心筋梗塞	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.5)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	不整脈	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	動悸	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	全体	合計	6 (2.7)	10 (4.5)
		軽度	5 (2.3)	9 (4.0)
		中等度	1 (0.5)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼瞼痙攣	合計	2 (0.9)	1 (0.4)
		軽度	2 (0.9)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼瞼浮腫	合計	2 (0.9)	0 (0.0)
		軽度	2 (0.9)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)

			被験者数（%）	
SOC[a]	基本語	程度	本剤 24 単位群 (N = 220)	プラセボ群 (N = 224)
	眼瞼紅斑	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	流涙増加	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	潰瘍性角膜炎	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	霧視	合計	0 (0.0)	2 (0.9)
		軽度	0 (0.0)	2 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼瞼炎	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	霰粒腫	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	結膜出血	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	結膜充血	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	結膜潰瘍	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼乾燥	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)

			被験者数（%）	
SOC[a]	基本語	程度	本剤 24 単位群 (N = 220)	プラセボ群 (N = 224)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼球浮腫	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	視力低下	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	全体	合計	6 (2.7)	2 (0.9)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	5 (2.3)	2 (0.9)
		重度	1 (0.5)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯痛	合計	3 (1.4)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	3 (1.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	嘔吐	合計	1 (0.5)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	1 (0.5)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	クローン病	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	下痢	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.5)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	消化不良	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	便秘	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

			被験者数（%）	
SOC[a]	基本語	程度	本剤 24 単位群 (N = 220)	プラセボ群 (N = 224)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃炎	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	合計	12 (5.5)	9 (4.0)
		軽度	11 (5.0)	7 (3.1)
		中等度	1 (0.5)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	1 (0.4)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位内出血	合計	3 (1.4)	2 (0.9)
		軽度	2 (0.9)	2 (0.9)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位知覚異常	合計	3 (1.4)	0 (0.0)
		軽度	3 (1.4)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位出血	合計	2 (0.9)	0 (0.0)
		軽度	2 (0.9)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位反応	合計	2 (0.9)	0 (0.0)
		軽度	2 (0.9)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位疼痛	合計	1 (0.5)	2 (0.9)
		軽度	1 (0.5)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	顔面痛	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位浮腫	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位血腫	合計	0 (0.0)	2 (0.9)

			被験者数（%）	
SOC[a]	基本語	程度	本剤 24 単位群 (N = 220)	プラセボ群 (N = 224)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.4)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	インフルエンザ様疾患	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位紅斑	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位知覚低下	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	滴下投与部位痛	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	全体	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.5)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	胆管結石	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.5)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	全体	合計	4 (1.8)	1 (0.4)
		軽度	2 (0.9)	1 (0.4)
		中等度	2 (0.9)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	動物アレルギー	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	薬物過敏症	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)

			被験者数（%）	
SOC[a]	基本語	程度	本剤 24 単位群 (N = 220)	プラセボ群 (N = 224)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	食物アレルギー	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	季節性アレルギー	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	過敏症	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	全体	合計	36 (16.4)	34 (15.2)
		軽度	16 (7.3)	23 (10.3)
		中等度	18 (8.2)	10 (4.5)
		重度	2 (0.9)	1 (0.4)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻咽頭炎	合計	8 (3.6)	6 (2.7)
		軽度	3 (1.4)	5 (2.2)
		中等度	5 (2.3)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	上気道感染	合計	5 (2.3)	6 (2.7)
		軽度	5 (2.3)	4 (1.8)
		中等度	0 (0.0)	2 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	気管支炎	合計	4 (1.8)	2 (0.9)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	3 (1.4)	1 (0.4)
		重度	1 (0.5)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	副鼻腔炎	合計	3 (1.4)	4 (1.8)
		軽度	2 (0.9)	2 (0.9)
		中等度	1 (0.5)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	1 (0.4)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	インフルエンザ	合計	2 (0.9)	4 (1.8)
		軽度	1 (0.5)	3 (1.3)
		中等度	1 (0.5)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)

			被験者数（%）	
SOC[a]	基本語	程度	本剤 24 単位群 (N = 220)	プラセボ群 (N = 224)
	腟感染[x]	合計	2 (1.0)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯膿瘍	合計	1 (0.5)	2 (0.9)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	1 (0.5)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	急性扁桃炎	合計	1 (0.5)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿路感染	合計	1 (0.5)	1 (0.4)
		軽度	1 (0.5)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	アメーバ症	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	感染性滑液包炎	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.5)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	蜂巣炎	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	結膜炎	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯肉炎	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	帯状疱疹	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)

			被験者数（%）	
SOC[a]	基本語	程度	本剤 24 単位群 (N = 220)	プラセボ群 (N = 224)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	中耳炎	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻炎	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯感染	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	ウイルス感染	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	ウイルス性咽頭炎	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	ウイルス性上気道感染	合計	0 (0.0)	2 (0.9)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	ダニ皮膚炎	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	膀胱炎	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	毛包炎	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

			被験者数（%）	
SOC[a]	基本語	程度	本剤 24 単位群 (N = 220)	プラセボ群 (N = 224)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃腸炎	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	単純ヘルペス	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	麦粒腫	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	喉頭炎	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	口腔ヘルペス	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	肺炎	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	術後創感染	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	膿疱性皮疹	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	ウイルス性気道感染	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	気管炎	合計	0 (0.0)	1 (0.4)

			被験者数（%）	
SOC[a]	基本語	程度	本剤 24 単位群 (N = 220)	プラセボ群 (N = 224)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	トリコモナス性外陰部腟炎[x]	合計	0 (0.0)	1 (0.5)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	全体	合計	10 (4.5)	10 (4.5)
		軽度	6 (2.7)	4 (1.8)
		中等度	4 (1.8)	4 (1.8)
		重度	0 (0.0)	2 (0.9)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	ストレス骨折	合計	2 (0.9)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	靭帯捻挫	合計	1 (0.5)	2 (0.9)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	2 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	動物咬傷	合計	1 (0.5)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	角膜擦過傷	合計	1 (0.5)	1 (0.4)
		軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	擦過傷	合計	1 (0.5)	1 (0.4)
		軽度	1 (0.5)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	節足動物咬傷	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	足骨折	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)

			被験者数（%）	
SOC[a]	基本語	程度	本剤 24 単位群 (N = 220)	プラセボ群 (N = 224)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	裂傷	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	処置による疼痛	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	サンバーン	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	第 2 度熱傷	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼挫傷	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼外傷	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	四肢損傷	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.4)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	肉離れ	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.4)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	腱損傷	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)

			被験者数（%）	
SOC[a]	基本語	程度	本剤 24 単位群 (N = 220)	プラセボ群 (N = 224)
臨床検査	全体	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	ヘモグロビン減少	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	全体	合計	1 (0.5)	3 (1.3)
		軽度	0 (0.0)	3 (1.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.5)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	痛風	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.5)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	多飲症	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	セレニウム欠乏	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	ビタミン D 欠乏	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	全体	合計	7 (3.2)	3 (1.3)
		軽度	5 (2.3)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	1 (0.4)
		重度	1 (0.5)	2 (0.9)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	背部痛	合計	2 (0.9)	2 (0.9)
		軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	1 (0.5)	1 (0.4)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節痛	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.5)	0 (0.0)

			被験者数（%）	
SOC[a]	基本語	程度	本剤 24 単位群 (N = 220)	プラセボ群 (N = 224)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節炎	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	頚部痛	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	骨減少症	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	四肢痛	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	腱炎	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	椎間板障害	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.4)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	全体	合計	3 (1.4)	2 (0.9)
		軽度	2 (0.9)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.4)
		不明	1 (0.5)	0 (0.0)
	基底細胞癌	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	浸潤性乳管癌	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)

			被験者数（%）	
SOC[a]	基本語	程度	本剤 24 単位群 (N = 220)	プラセボ群 (N = 224)
		不明	1 (0.5)	0 (0.0)
	皮膚の新生物	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	乳管内乳頭腫	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.4)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚乳頭腫	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	全体	合計	13 (5.9)	10 (4.5)
		軽度	8 (3.6)	5 (2.2)
		中等度	4 (1.8)	3 (1.3)
		重度	1 (0.5)	2 (0.9)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	頭痛	合計	10 (4.5)	4 (1.8)
		軽度	6 (2.7)	3 (1.3)
		中等度	3 (1.4)	1 (0.4)
		重度	1 (0.5)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	片頭痛	合計	1 (0.5)	2 (0.9)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	2 (0.9)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	顔面不全麻痺	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	失神寸前の状態	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	坐骨神経痛	合計	0 (0.0)	2 (0.9)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	錯感覚	合計	0 (0.0)	1 (0.4)

			被験者数（%）	
SOC[a]	基本語	程度	本剤 24 単位群 (N = 220)	プラセボ群 (N = 224)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	失神	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠、産褥および周産期の状態	全体	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	1 (0.5)	0 (0.0)
	流産[x]	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	1 (0.5)	0 (0.0)
精神障害	全体	合計	1 (0.5)	3 (1.3)
		軽度	1 (0.5)	2 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	不安	合計	1 (0.5)	2 (0.9)
		軽度	1 (0.5)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	注意欠陥多動性障害	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	全体	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	前立腺炎[y]	合計	0 (0.0)	1 (3.1)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (3.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	合計	8 (3.6)	4 (1.8)
		軽度	7 (3.2)	1 (0.4)
		中等度	1 (0.5)	2 (0.9)

			被験者数（%）	
SOC[a]	基本語	程度	本剤 24 単位群 (N = 220)	プラセボ群 (N = 224)
		重度	0 (0.0)	1 (0.4)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	気道うっ血	合計	2 (0.9)	1 (0.4)
		軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.4)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	咳嗽	合計	2 (0.9)	0 (0.0)
		軽度	2 (0.9)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	喘息	合計	1 (0.5)	1 (0.4)
		軽度	1 (0.5)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	口腔咽頭痛	合計	1 (0.5)	1 (0.4)
		軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻出血	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻の炎症	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻閉	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	全体	合計	6 (2.7)	10 (4.5)
		軽度	6 (2.7)	6 (2.7)
		中等度	0 (0.0)	4 (1.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	接触性皮膚炎	合計	3 (1.4)	3 (1.3)
		軽度	3 (1.4)	2 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)

			被験者数（%）	
SOC[a]	基本語	程度	本剤 24 単位群 (N = 220)	プラセボ群 (N = 224)
	ざ瘡	合計	2 (0.9)	2 (0.9)
		軽度	2 (0.9)	2 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	日光性角化症	合計	1 (0.5)	1 (0.4)
		軽度	1 (0.5)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	そう痒症	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚炎	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	アトピー性皮膚炎	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	酒さ	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚のつっぱり感	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	蕁麻疹	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	全体	合計	0 (0.0)	2 (0.9)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	2 (0.9)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	大腿動脈閉塞	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)

			被験者数（%）	
SOC[a]	基本語	程度	本剤 24 単位群 (N = 220)	プラセボ群 (N = 224)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.4)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	末梢動脈閉塞性疾患	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.4)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)

治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
各器官別大分類内では、基本語は本剤群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、被験者ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[a] 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 17.0
[x] 女性被験者における割合
[y] 男性被験者における割合
Source: Table 1-2

Table 1-3　治療との因果関係が否定できない有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の症例数（%）、191622-098 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

			被験者数（%）	
SOC[a]	基本語	程度	本剤 24 単位群 (N = 220)	プラセボ群 (N = 224)
全体	全体	合計	14 (6.4)	10 (4.5)
		軽度	10 (4.5)	7 (3.1)
		中等度	2 (0.9)	2 (0.9)
		重度	1 (0.5)	1 (0.4)
		不明	1 (0.5)	0 (0.0)
眼障害	全体	合計	1 (0.5)	1 (0.4)
		軽度	1 (0.5)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼瞼痙攣	合計	1 (0.5)	1 (0.4)
		軽度	1 (0.5)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	霧視	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	合計	8 (3.6)	7 (3.1)
		軽度	7 (3.2)	5 (2.2)
		中等度	1 (0.5)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	1 (0.4)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位出血	合計	2 (0.9)	0 (0.0)
		軽度	2 (0.9)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位反応	合計	2 (0.9)	0 (0.0)
		軽度	2 (0.9)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位疼痛	合計	1 (0.5)	2 (0.9)
		軽度	1 (0.5)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位内出血	合計	1 (0.5)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	1 (0.5)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)

			被験者数（%）	
SOC[a]	基本語	程度	本剤 24 単位群 (N = 220)	プラセボ群 (N = 224)
	注射部位浮腫	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位知覚異常	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位血腫	合計	0 (0.0)	2 (0.9)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.4)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位紅斑	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	滴下投与部位痛	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	全体	合計	7 (3.2)	3 (1.3)
		軽度	4 (1.8)	2 (0.9)
		中等度	2 (0.9)	1 (0.4)
		重度	1 (0.5)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	頭痛	合計	6 (2.7)	3 (1.3)
		軽度	3 (1.4)	2 (0.9)
		中等度	2 (0.9)	1 (0.4)
		重度	1 (0.5)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	顔面不全麻痺	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	1 (0.5)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠、産褥および周産期の状態	全体	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	1 (0.5)	0 (0.0)
	流産[x]	合計	1 (0.5)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)

			被験者数（%）	
SOC[a]	基本語	程度	本剤 24 単位群 (N = 220)	プラセボ群 (N = 224)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	1 (0.5)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	全体	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚のつっぱり感	合計	0 (0.0)	1 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)

治療に関連する有害事象には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
各器官別大分類内では、基本語は本剤群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、被験者ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[a] 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 17.0
[x] 女性被験者における割合
Source: Table 1-3

Table 1-4　毒素拡散の可能性がある有害事象及び神経学的事象（発現率の降順）、191622-098 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象（基本語 [a]）	SOC	被験者数（%） 本剤 24 単位群 (N = 220)	プラセボ群 (N = 224)	P 値 [b]
全体		1 (0.5)	3 (1.3)	0.623[c]
顔面不全麻痺	神経系障害	1 (0.5)	0 (0.0)	0.495[c]
霧視	眼障害	0 (0.0)	2 (0.9)	0.499[c]
便秘	胃腸障害	0 (0.0)	1 (0.4)	>0.999[c]

基本語は本剤群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。

[a] 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 17.0

[b] 投与群間の割合の一様性は、Pearson のカイ二乗検定により評価した。期待値が 5 以下のセルが全セルの 25%以上を含むときには、Fisher の正確検定を代わりに用いた。

[c] Fisher の正確検定を実施した。

Source: Table 1-4

Listing 1-1　重篤な有害事象が発現した被験者及び死亡した被験者の全ての有害事象（投与群別）、191622-098 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

投与群	患者番号	年齢／性別／人種	有害事象（基本語）	発現日	持続期間	因果関係	最大重症度	重篤性	処置	転帰
プラセボ群	[redacted]	4[redacted]／女／白人	椎間板障害	3	47	なし	重度	重篤	なし	後遺症なく回復
		6[redacted]／女／白人	乳管内乳頭腫	65	18	なし	重度	重篤	なし	後遺症を残して回復
		6[redacted]／女／白人	大腿動脈閉塞	16	8	なし	重度	重篤	なし	後遺症なく回復
本剤 24 単位群		7[redacted]／女／白人	基底細胞癌	94	27	なし	軽度	重篤	なし	後遺症なく回復
		3[redacted]／女／白人	浸潤性乳管癌	99	43	なし	不明	重篤	なし	後遺症なく回復
				106	36	なし	不明	重篤	なし	後遺症なく回復
	[redacted]	4[redacted]／男／白人	感染性滑液包炎	85	11	なし	重度	重篤	なし	後遺症なく回復
		5[redacted]／男／白人	冠動脈疾患	113	4	なし	重度	重篤	なし	後遺症を残して回復
			心筋梗塞	54	6	なし	重度	重篤	なし	後遺症を残して回復
	[redacted]	4[redacted]／女／白人	胆管結石	80	1	なし	重度	重篤	なし	後遺症なく回復
		3[redacted]／女／白人	流産	28	2	あり	不明	重篤	なし	後遺症なく回復

注：重篤な有害事象を報告した被験者又は死亡例について、全ての有害事象を示す。発現日=治験薬の初回投与からの日数.
[x] 女性被験者における割合.
Source: Table 1-1

Listing 1-2　有害事象により治験中止となった被験者のリスト、191622-098 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

NO REPORTS

2.7.6.5　191622-099 試験（参考資料）のまとめ

5.1　試験方法の概要

治験の番号及び標題：

191622-099：顔面の表情皺（目尻の表情皺及び眉間の表情皺）を有する被験者を対象として、BOTOX®（A 型ボツリヌス毒素）精製神経毒素複合体の安全性及び有効性を評価する多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験

開発のフェーズ：第 3 相

目的：

1. 眼窩周囲部に目尻の表情皺（CFL）を有する被験者を対象として、AGN-191622（販売名：ボトックスビスタ®注用 50 単位、以下、「本剤」という）の安全性及び有効性をプラセボと比較検討する。
2. 顔面の表情皺（CFL 及び眉間の表情皺［GL］）を有する被験者を対象として、本剤の安全性をプラセボと比較検討する。

方法：

デザイン：最大緊張時（CFL は最大限に微笑んだ状態、GL は最大限に眉をひそめた状態）に中等度から高度の CFL 及び GL を有する被験者を対象とする 7 箇月間の多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験。本治験では、CFL 領域のみ又は GL 領域も同時に本剤を 2 回の治療サイクルで投与した際の安全性及び有効性をプラセボと比較検討した。

1 回の治療では、本剤 4 単位又はプラセボを左右の CFL 領域に各 3 部位、及び本剤 4 単位又はプラセボを GL 領域の 5 部位、合計 11 部位に投与した。各被験者は 1 日目にスクリーニング及び無作為化終了後、治験薬が投与され、投与後 1 週目、2 週目、30 日目、60 日目、90 日目及び 120 日目に経過観察来院を実施した。各被験者は 120 日目（治療サイクル 2 の 1 日目）に 2 回目の治療を受け、2 回目の治療後 1 週目、2 週目、150 日目又は 180 日目（治療サイクル 2 の 30 日目及び 60 日目）に経過観察来院を実施することとした。治験終了来院は 1 回目の治療後 210 日目（治療サイクル 2 の 90 日目）であった。1 回目の治療、2 回目の治療（1 日目及び 120 日目）とも同じ治験薬を投与することとした。本治験を完了した被験者には、CFL 領域又は CFL 領域と GL 領域に本剤を最長 1 年間反復投与した際の安全性及び有効性をさらに検討する 5 箇月間の継続試験（191622-104 試験）への参加が提案された。

無作為化：被験者は 1 日目に本剤 24 単位、本剤 44 単位又はプラセボによる治療のいずれかに 1:1:1 の比率で無作為化された。

対象疾患及び選択基準：

対象疾患：最大限に微笑んだ状態で中等度から高度で左右同等の CFL 及び最大限に眉をひそめた状態で中等度から高度の GL

主な選択基準：最大緊張時の CFL の程度が中等度又は高度で左右対称であり、最大緊張時の GL の程度が中等度又は高度である 18 歳以上の男女；ベースライン時（1 日目）の最大緊張時の CFL の程度の写真数値化ガイド付き顔面皺尺度（FWS）を用いた評価が、治験

責任（分担）医師、被験者（治験薬投与前）とも同じである；眼鏡なしで顔面皺を正確に評価できる視力を有する者；妊娠可能な女性の場合、1 日目に実施する妊娠検査が陰性であること；文章を読んで理解し、及び／又は FWS を用いて CFL の程度を自己評価できる者。

主な除外基準：毒素型を問わずボツリヌス毒素に対する免疫又は過敏症を有することが明らかな者、重症筋無力症、ランバート・イートン症候群、筋萎縮性側索硬化症又は神経筋接合部の障害をもつ患者など、本剤の投与により被験者のリスクを増大させる可能性がある何らかの医学的症状を有する者；現在又は過去に毒素型を問わずボツリヌス毒素の投与を受けたことがある者；本治験登録前の 3 箇月間に美容目的で非剥離性レーザーリサーフェシング又は光治療、マイクロダーマブレーション又は浅層ケミカルピーリングを受けたことがある者；登録前の 6 箇月間に中間層から深層の顔面のケミカルピーリング又は顔面中央部又は眼窩周囲のレーザーリサーフェシングを受けたことがある者；登録前の 12 箇月間に非永久的な軟部組織充填材による顔面中央部又は眼窩周囲の治療を受けたことがある者。

投与量及び投与方法、バッチ番号：

本剤（製剤番号 9060X、ロット番号 C2477 C2、C2478 C2、C2514 C2、C2572 C2 及び C2578 C2）及びプラセボ（製剤番号 9379X、ロット番号 C2478 C2 及び C2572 C2）は保存剤を含まない 0.9%滅菌生理食塩水を用いて溶解し、11 部位への筋肉内注射（左右眼輪筋外側各 3 部位［CFL、計 6 回］並びに左右皺眉筋各 2 部位及び鼻根筋に 1 部位［GL、計 5 回］）として単回投与した。1 部位あたりの投与容量は 0.1 mL で、投与群（本剤 24 単位、本剤 44 単位又はプラセボ）によって本剤 4 単位又はプラセボを含有する（表 5.1-1）。

表 5.1-1　本剤投与量

群	総投与量（総注射回数）	CFL 投与量（総注射回数）	CFL 単位/注射	GL 投与量（総注射回数）	GL 単位/注射
本剤 24 単位	24 単位 (11)	24 単位 (6)	4 単位	0 単位 (5)	0 単位
本剤 44 単位	44 単位 (11)	24 単位 (6)	4 単位	20 単位 (5)	4 単位
プラセボ	0 単位 (11)	0 単位 (6)	0 単位	0 単位 (5)	0 単位

CFL = 目尻の表情皺；GL = 眉間の表情皺

治療期間：

1 日目の単回投与後 7 箇月間（経過観察、投与は 1 日目及び 120 日目）

併用療法：

治験責任（分担）医師の裁量により、被験者の健康維持のために必要と考えられる治療の実施は可能とした。治験期間を通して、被験者の日常的な肌の手入れ（保湿剤、スキンクリーム、日焼け止め）又は皮膚科学的治療（色素沈着防止剤、ホルモン補充療法、医療用医薬品又は市販薬、α-ヒドロキシ酸含有製品の使用）の内容は一定とした。妊娠する可能性のある女性被験者は、治験期間中、治験責任（分担）医師と相談して決めた信頼性のある避妊法を使用することとした。他の医薬品又は医療機器の治験への登録は禁止した。治験期間中、顔面への他の美容処置（マイクロダーマブレーション、レーザー治療又はレーザーリサーフェシング、フェイスリフト、眼瞼形成術、合成インプラント又は自家脂肪移植、皮膚充填剤）及び治療（中間層から深層の顔面のケミカルピーリング、経口レチノイド、顔面に使用する局所ホルモンクリーム、局所レチノイドの新たな開始又は用法・用

量の変更、アートメイク）は禁止した。適応の如何によらず、毒素型を問わず治験薬以外のボツリヌス毒素の併用を禁止した。アミノグリコシド系薬剤又は神経伝達を阻害する可能性があるその他の薬剤（例：クラーレ用薬物）の併用は、薬理学的に本剤の作用を増強する可能性があるので慎重投与とした。

評価基準：

主要有効性評価項目：

FWS の 4 段階の尺度（0 = なし、1 = 軽度、2 = 中等度、3 = 高度）を用いた最大緊張時の治験責任（分担）医師及び被験者による CFL の程度評価

有効性の主要評価項目（2 項目）は、治験責任（分担）医師及び被験者が評価した治療サイクル 1 の 30 日目における最大緊張時の CFL の程度とした。この 2 つの有効性の主要評価項目は同程度に評価した。レスポンスの定義は以下のとおりとした。

(1) 治験責任（分担）医師による FWS を用いた評価において、治療サイクル 1 の 30 日目における最大緊張時の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者の割合
(2) 被験者による FWS を用いた評価において、治療サイクル 1 の 30 日目における最大緊張時の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者の割合

2 つの有効性の主要評価項目のほか、米国（US）食品医薬品局（FDA）は主要解析として複合評価を要求した。複合有効性評価項目は、被験者ごとの FWS を用いた治験責任（分担）医師による評価と被験者による評価の両方で、治療サイクル 1 の 30 日目における最大緊張時の CFL の程度がベースライン時と比較して 2 段階以上改善した被験者の割合とした。

副次有効性評価項目：

- 治験責任（分担）医師が FWS を用いて評価した、平静時（表情筋を緊張させない状態）及び最大緊張時の CFL の程度
- 「目尻の表情皺の変化に関する 7 段階の総合的評価」に基づく、CFL の外見の変化に関する被験者の全般的評価（SGA-CFL）。SGA-CFL は、現在の CFL の外見を治療前と比較して 1（「非常に良くなった」）から 7（「非常に悪くなった」）までで評価する単項目の尺度である。
- 「11 項目の顔の皺による影響（FLO-11）についての質問票（心理的影響に関する質問 2、5 及び 8）」に基づく、被験者による顔面皺の外見の評価
- 年齢の自己認識（SPA）に基づく、被験者の CFL 評価

その他の有効性評価：

- FWS を用いた、最大緊張時及び平静時での CFL の被験者による程度評価
- FLO-11（質問 1、3、4、6、7、9、10、11 及び合計スコア）
- 被験者の知覚による効果発現時期
- 被験者による治療の評価
- 外見の満足度に関する被験者の評価
- FWS を用いた、最大緊張時及び平静時での GL の治験責任（分担）医師による程度評価
- GL の外見の変化に関する被験者の全般的評価（SGA-GL）
- 最大緊張時の CFL の程度は、第三者の医師によっても FWS を用いた写真により評価した。

安全性：

- 有害事象
- 神経学的評価（集中的症状質問票及び集中的神経学的診察）。神経学的評価によって確認された神経学的事象及び自発的に報告された有害事象は、毒素の局所及び／又は遠隔筋への拡散との関連性を検討した。
- バイタルサイン（脈拍数、呼吸数及び血圧）
- 妊娠可能な女性被験者は尿妊娠検査

免疫原性：

- 血清毒素結合抗体及び毒素中和抗体の分析のため、特定の時点に各被験者から血液検体を採取した。

統計手法：

解析対象集団：

全ての有効性解析は、無作為割り付けされた全ての被験者から成る intent-to-treat（ITT）集団を対象に割り付けどおりに実施した。安全性解析は、少なくとも 1 回治験薬が投与された全ての被験者から成る安全性解析対象集団を対象とした。全ての安全性解析は、被験者が実際に受けた薬剤に基づいて実施した。また、治験中に治験実施計画書からの重大な逸脱がなかった被験者を対象に、治験実施計画書に適合した（PP）対象集団の解析を実施した。

人口統計学的及び他のベースラインの特性：

ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団の人口統計学的及び他のベースラインの特性を投与群別にまとめた。年齢別部分集団（部分集団 1：≤ 50 対 ＞ 50 歳）、性別及び人種（白人対 白人以外）の頻度分布について、Pearson のカイ二乗検定又は Fisher の直接確率法により群間の比較を行った。被験者の年齢、年齢部分集団（年齢部分集団 2：＜ 45、45～65 又は＞ 65 歳）、体重、身長及びボディーマス指数（BMI）について、Kruskal-Wallis 検定により 3 群間の比較を行い、3 群間に有意差が認められた場合は、Wilcoxon の順位和検定により 2 群間の比較を行った。治験責任（分担）医師及び被験者が評価したベースライン時の最大緊張時での CFL の程度について、Pearson のカイ二乗検定又は Fisher の直接確率法により 3 群間の比較を行い、3 群間に有意差が認められた項目については、Pearson のカイ二乗検定又は Fisher の直接確率法により 2 群間の比較を行った。第三者の医師が評価したベースライン時の最大緊張時の CFL の程度、平静時での CFL の程度並びに最大緊張時及び平静時での GL の程度について、Kruskal-Wallis 検定により 3 群間の比較を行い、3 群間に有意差が認められた項目については、Wilcoxon の順位和検定により 2 群間の比較を行った。

有効性：

主要有効性解析では、治験責任（分担）医師及び被験者による FWS を用いた評価において、治療サイクル 1 の 30 日目における最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」になったレスポンダーの割合をまとめた。有意水準を 0.05 とし、治療サイクル 1 の 30 日目において、本剤 24 単位による CFL の程度の軽減が、FWS を用いた治験責任（分担）医師による評価と被験者による評価の両方でプラセボより有意に優れていた場合、有効とした。

米国 FDA のための解析では、有効性の主要複合評価項目は、（FWS を用いた被験者ごとの治験責任（分担）医師による評価と被験者による評価の両方で）治療サイクル 1 の 30 日目における最大緊張時の CFL の程度がベースライン時と比較して 2 段階以上改善したレ

スポンダーの割合とした。主要有効性変数の欠測値は、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。ITT 解析対象集団における FWS によるレスポンダーの解析（米国 FDA に向けた主要解析）では、ある来院時のデータが欠測している被験者は、当該来院時ではノンレスポンダーであったとした。

レスポンダーの割合の解析は、LOCF 法によって欠測値を補完して、治験実施施設によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により行った。治療と治験責任（分担）医師の交互作用を検討するため、オッズ比の均質性に関する Breslow-Day 検定を行った。カイ二乗検定によりレスポンダーの割合の群内 p 値を算出した。

ITT 解析対象集団を用いた FWS、SGA-CFL、FLO-11、SPA 及び「外見の満足度に関する被験者の評価」に基づく有効性解析では、被験者が治験から脱落した後の来院も含めて治験終了まで、LOCF を用いて各規定来院時の欠測値を補完した。ITT 集団における FWS によるレスポンダーの解析（米国 FDA のための主要解析）では、ある来院時のデータが欠測している被験者は、当該来院時ではノンレスポンダーであったとした。PP 解析では、欠測値の補完は行わなかった。

FWS に基づく各被験者の CFL の程度評価では、左右顔面の平均値を被験者の CFL の程度として解析に用いた。片側のスコアが欠測している被験者は、反対側のスコアを平均値とした。平均値が整数でない場合は、切り上げて整数とし元の尺度に合わせた（例、1.50 は切り上げて 2 とした）。

FLO-11 合計スコアは、質問 1～10 については 10 から各スコアを引いたスコアに質問 11 のスコアを加算して算出した。FLO-11 合計スコアは 0（最も悪い）～100（最も良い）の尺度に変換した。各時点において 11 項目の全ての質問に有効な回答がある場合は、当該各時点の合計スコアを算出した。そうでない場合は、FLO-11 合計スコアは欠測とし、LOCF を用いて欠測スコアを補完した。

欠測値の補完は、適切な治療サイクルで治験薬が投与された被験者のみとし、治療サイクル 1 の途中で治験を中止した被験者については、治療サイクル 2 のデータは補完しなかった。

安全性：

安全性の評価項目は、有害事象、バイタルサイン（脈拍数、呼吸数及び血圧）、神経学的評価（集中的症状質問票及び集中的神経学的診察）、妊娠検査結果（妊娠可能な女性）であった。有害事象は、データベースロック時及び治験総括報告書への記載時に国際医薬用語集（MedDRA、バージョン 14.0）を用いて読み替えた。さらに、有害事象は、国内試験との比較のために MedDRA バージョン 17.0 でも読み替えを行い、本書の付録に示す。神経学的事象フォーム（NEF）に記録された臨床的に問題のある神経異常所見は、MedDRA 用語を用いて読み替えた。有害事象の発現率について、Pearson のカイ二乗検定又は Fisher の直接確率法のどちらか適切な方を用いて、群間の比較を行った。

被験者の治験薬曝露量は、投与期間及び治療サイクルの間隔に関して記述統計量によってまとめた。

統計解析計画の詳細は、5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Appendix 16.1.9 に示す。

治験実施施設

：34 施設（北米 26 施設［米国 20 施設、カナダ 6 施設］及び欧州 8 施設［ドイツ 6 施設、フランス 2 施設］）

本治験の用量の設定：

CFL 治療に用いる本剤の用量（総投与量 24 単位）は、第 2 相試験の 191622-512 試験及び 191622-514 試験における経験に基づいて設定した。これらの 2 試験において、本剤総投与量 24 単位 （片側 12 単位；注射部位あたり 4 単位）は、CFL の治療に有効であった。本剤総投与量 36 単位（片側 18 単位；注射部位あたり 6 単位）も安全かつ有効であったが、本剤総投与量 24 単位より、さらにベネフィットをもたらすということはなく、SGA-CFL データでは本剤総投与量 36 単位より本剤総投与量 24 単位の方が一貫して優れていた。本治験での GL 治療の本剤用量（総投与量 20 単位）は、ほぼ全ての地域で GL の治療に承認された用量であることから、選択した。

被験者数（目標症例数及び解析対象症例数）：

目標症例数は約 1200 例で、少なくとも 900 例の無作為割り付けを見込んだ。実際の登録者数（ITT 解析対象集団）は 917 例（本剤 24 単位群：306 例、本剤 44 単位群：305 例、プラセボ群：306 例）であった。治療サイクル 1 において、登録被験者全例（917 例）が解析対象となり、治療サイクル 2 では 917 例中 854 例（93.1%、854/917 例）（本剤 24 単位群：294 例、本剤 44 単位群：293 例、プラセボ群：267 例）が解析された。

被験者数設定の根拠：

約 900 例を本剤 24 単位群、本剤 44 単位群及びプラセボ群に 1:1:1 の比率で無作為に割り付け、1 群あたり約 300 例になるようにした。本治験の被験者数は、CFL 及び GL を有する被験者に本剤 44 単位への十分な曝露を確保し、発現率が 1%以上の有害事象を検出できるように設定した。

本剤による CFL 治療の二重盲検プラセボ対照臨床試験（191622-514 試験）の結果に基づいてレスポンダー率を予測した。191622-514 試験の二重盲検プラセボ対照臨床データを用いて推定したレスポンダー率に基づくと、米国 FDA 以外の規制当局に対応するための主要解析では、この被験者数によって本剤投与群とプラセボ群の差を 99%の検出力で検出できると推定された。米国 FDA に対しては、治療サイクル 1 の 30 日目におけるレスポンダー率を本剤は 10%以上、プラセボは 2%以下と仮定すると、検出力は 98%と推定された。全ての計算は第 1 種の過誤率を両側 0.05 とした。

米国 FDA の要請に従って、本治験は安全性の面でも本剤群とプラセボ群の用量制限毒性有害事象の発現率の差 1%を検出できる検出力（95%）を備えるようにデザインされた。

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年[redacted]月 30 日
最後の被験者の最終来院日：20[redacted]年[redacted]月 13 日

表 5.1-2　来院及び処置のスケジュール

治験期間	スクリーニング&無作為割り付け 1 日目	初回治療後 1 週目& 2 週目	フォローアップ来院 30 日目、60 日目、90 日目	2 回目の治療来院[a] 120 日目	2 回目の治療後 1 週目& 2 週目	フォローアップ来院 150 日目又は 180 日目	終了/中止時来院 210 日目[b]
同意／承認／データ保護	投与前						
FLO-11 質問票、SPA 評価及び外見の満足度に関する被験者の評価	投与前	X	X	X	X	X	X
SGA-CFL 及び SGA-GL		X	X	X	X	X	X
選択／除外基準	投与前						
既往歴、身長及び体重	投与前						
バイタルサイン	投与前			X			X
妊娠検査（尿）[c]	投与前			X			X
FWS[d] –治験責任（分担）による評価（CFL 及び GL）	投与前	X	X	X	X	X	X
FWS[d] – 被験者による評価（CFL）	投与前	X	X	X	X	X	X
顔の標準写真撮影	投与前	X	X	X	X	X	X
重篤な医学的事象	投与前						
採血	投与前[e]			X[e]		X[e]	X[e]
治験薬の投与（任命された注射担当者による）	X			X			
有害事象[f]	投与後	X	X	X	X	X	X
神経学的評価[g]	投与前	X	X	X[h]	X	X	X
併用薬及び併用療法	X	X	X	X	X	X	X
被験者の知覚による効果発現時期		X			X		
被験者による治療の評価							X

CFL = 目尻の表情皺；FLO-11 = 11 項目の顔の皺による影響についての質問票；FWS = 写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；GL = 眉間の表情皺；SGA-CFL = 目尻の皺の変化に関する 7 段階の総合的評価；SGA-GL = 眉間の皺の変化に関する 7 段階の総合的評価；SPA = 年齢の自己認識

[a] 写真撮影を含めた全ての評価は治験薬投与前に終了させることとした。

[b] 本治験を完了した被験者は、引き続き 1 年間投与の安全性及び有効性を検討する 5 箇月間の継続試験への参加を打診された。

[c] 妊娠可能な女性のみ実施した。各治験薬投与前に結果が陰性であることを確認することとした。尿妊娠検査は、治験責任（分担）医師が必要と判断すれば、随時実施可能とした。

[d] 平静時（表情筋を緊張させない状態）及び最大緊張時（CFL は最大限に微笑んだ状態、GL は最大限に眉をひそめた状態）に評価した。

[e] 採血は、ベースライン時、120 日目の治験薬投与前及び 150 日目、治験終了来院時又は治験中止来院時に実施した。

[f] 各治験薬投与来院時には、治験薬投与後少なくとも 30 分間は、有害事象が発現していないか被験者を観察することとした。

[g] 1 日目は既往歴の調査後に実施、その他の来院時は有害事象の評価後に実施し、集中的症状質問票及び集中的神経学的診察より構成された。.

[h] 2 回目の治験薬投与前に、有害事象について質問してから実施した。

5.2　結果

5.2.1　被験者

5.2.1.1　被験者の内訳

被験者の内訳及び中止理由を表 5.2-1 にまとめる。

表 5.2-1　被験者の内訳及び中止理由（ITT 解析対象集団）

	本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	計 (N = 917)
登録した被験者	305	306	306	917
完了した被験者	291 (95.4%)	283 (92.5%)	255 (83.3%)	829 (90.4%)
中止した被験者	14 (4.6%)	23 (7.5%)	51 (16.7%)	88 (9.6%)
有害事象	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.2%)
妊娠	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	2 (0.2%)
追跡不能	2 (0.7%)	5 (1.6%)	14 (4.6%)	21 (2.3%)
個人的理由	11 (3.6%)	14 (4.6%)	29 (9.5%)	54 (5.9%)
治験実施計画書違反	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
その他	0 (0.0%)	2 (0.7%)	6 (2.0%)	8 (0.9%)

ITT = intent-to-treat
出典：191622-099 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.1-1.1

ITT 解析対象集団及び安全性解析対象集団では、計 829 例（90.4%、829/917 例）が治験を完了し、88 例（9.6%、88/917 例）が治験中止となった。いずれの投与群も「個人的理由」が中止理由として最も多かった（表 5.2-1）。治験中止の大半（71.6%、63/88 例）は治療サイクル 1 で生じた（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.1-2.1）。有害事象により治験中止となった被験者は、本剤 24 単位群が 1 例、プラセボ群が 1 例で、本剤 44 単位群はなかった。治験中止に至った 2 件の有害事象のうち 1 件（重度の心筋梗塞、本剤 24 単位群）は、重篤な有害事象と判断された。本事象に関する追加情報は 5.2.3.3 に示す。本剤 24 単位群の 1 例が治験実施計画書違反により治験中止となった（治験実施計画書に定められていない額の皺に対して本剤が投与された）。

被験者の内訳を治療サイクル別に 5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.1-2.1（ITT 解析対象集団）、Table 14.1-2.2（PP 解析対象集団）及び Table 14.1-2.3（安全性解析対象集団）にまとめる。被験者の内訳を治療サイクル別・来院別に 5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.1-3.1（ITT 解析対象集団）、Table 14.1-3.2（PP 解析対象集団）及び Table 14.1-3.3（安全性解析対象集団）にまとめる。治験中止となった被験者を 5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.1 に示す。

5.2.1.2　治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの逸脱のマスターリストには、全ての地域の各治験実施施設における全ての治験実施計画書からの逸脱が記載されている。マスターリストは、データベースロック前にデータレビュー及び治験モニタリング活動に基づいて作成された。完全なリストは TMF（Trial Master File）に収められており、請求により入手できる。ほとんどの逸脱は、本治験の実施及び治験結果の解釈に影響を及ぼさないと判断された。全体では、267

例に治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた（本剤 24 単位群 90 例、本剤 44 単位群 87 例、プラセボ群 90 例）（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.2-1）。

5.2.1.3　解析したデータセット

本治験の解析には、ITT 解析対象集団、PP 解析対象集団及び安全性解析対象集団の 3 つの集団を用いた。ITT 解析対象集団及び安全性解析対象集団は、無作為割り付けされた 917 例全例（本剤 24 単位群、本剤 44 単位群及びプラセボ群で、それぞれ 306 例、305 例及び 306 例；5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.1-1.1 及び Table 14.1-1.3）であった。PP 解析対象集団は 898 例（97.9%、898/917 例）であった（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.1-1.2）。PP 解析対象集団からの除外理由を 5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.3-1 に示す。

5.2.1.4　人口統計学的及び他のベースラインの特性

5.2.1.4.1　人口統計学的特性

ITT 解析対象集団の各投与群の人口統計学的特性は数値的に同等で、投与群間に統計学的有意差は認められなかった（表 5.2-2）。全体では、ITT 解析対象集団の平均年齢は 49.5 歳（範囲 24～85 歳）であった。被験者の大半は 50 歳以下（55.4%、508/917 例）であった。主に白人（87.7%、804/917 例）で、女性（87.6%、803/917 例）が多かった。男性（全体で 18.4%［21/114 例］）は女性（全体で 11.5%［92/803 例］）に比べ、白人以外の割合が高かった（それぞれ 5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.4-5.1 及び Table 14.4-5.2）。

表 5.2-2　ベースライン時の人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

	本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	計 (N = 917)	p 値 [a]
年齢（歳）[b]					0.552
N	305	306	306	917	
平均値	50.0	49.6	49.0	49.5	
SD	9.68	9.53	9.30	9.51	
中央値	49.0	49.0	49.0	49.0	
最小値	24	26	25	24	
最大値	85	74	73	85	
≤ 50 歳、N (%)	167 (54.8%)	172 (56.2%)	169 (55.2%)	508 (55.4%)	0.934
> 50 歳、N (%)	138 (45.2%)	134 (43.8%)	137 (44.8%)	409 (44.6%)	
< 45 歳、N (%)	87 (28.5%)	89 (29.1%)	100 (32.7%)	276 (30.1%)	0.411
45 ～ 65 歳、N (%)	204 (66.9%)	200 (65.4%)	194 (63.4%)	598 (65.2%)	
> 65 歳、N (%)	14 (4.6%)	17 (5.6%)	12 (3.9%)	43 (4.7%)	
性別、N (%)					0.472
男性	38 (12.5%)	33 (10.8%)	43 (14.1%)	114 (12.4%)	
女性	267 (87.5%)	273 (89.2%)	263 (85.9%)	803 (87.6%)	
人種、N (%)					
白人	269 (88.2%)	270 (88.2%)	265 (86.6%)	804 (87.7%)	
黒人	3 (1.0%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	8 (0.9%)	
アジア人	5 (1.6%)	4 (1.3%)	6 (2.0%)	15 (1.6%)	
ヒスパニック系	1 (0.3%)	4 (1.3%)	6 (2.0%)	11 (1.2%)	
その他 [c]	27 (8.9%)	25 (8.2%)	27 (8.8%)	79 (8.6%)	
人種グループ、N (%)					0.782
白人	269 (88.2%)	270 (88.2%)	265 (86.6%)	804 (87.7%)	
白人以外	36 (11.8%)	36 (11.8%)	41 (13.4%)	113 (12.3%)	

ITT = intent-to-treat；SD = 標準偏差

[a] 年齢部分集団 1（≤ 50 歳 対 > 50 歳）、性別（男性 対 女性）及び人種グループ（白人 対 白人以外）の集団間比較を Pearson のカイ二乗検定又は Fisher の直接確率法（f）（25%以上のセルのカウントが 5 未満と予測される場合）により行った。年齢及び年齢部分集団 2（< 45、45～65 又は> 65 歳）の集団間比較を Kruskal-Wallis 検定により行った。

[b] 年齢は生年月日から被験者の無作為割り付け来院までの期間として計算した。

[c] 「その他」の人種には、東インド人、ポルトガル人、スコットランド人、ヒスパニック系／黒人、ヒスパニック系／白人、不明、太平洋諸島系を含む。

出典：191622-099 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.1-4.1

ベースライン時の最大緊張時での CFL の程度で分類した部分集団ごとに評価した人口統計学的特性も、おおむね各投与群とも同様であった（治験責任（分担）医師が中等度と評価［5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.4-7.1］及び高度と評価［5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.4-7.2］）。

5.2.1.4.2　　ベースライン時の目尻の表情皺及び眉間の表情皺の程度

治験責任（分担）医師及び被験者が FWS を用いて評価したベースライン時の最大緊張時及び平静時での CFL の程度を表 5.2-3 に示す。いずれの被験者も、FWS を用いて評価したベースライン時の最大緊張時の CFL の程度は、治験責任（分担）医師の評価でも被験者の評価でも中等度又は高度であった。本治験への登録要件により、ベースライン時の最大緊張時の CFL の程度の治験責任（分担）医師と被験者による評価は一致していなければならなかった。治験実施計画書からの逸脱例となった 4 例を除き、いずれの被験者もベースライン時の最大緊張時の CFL の程度の治験責任（分担）医師と被験者による評価は一致していた。治験実施計画書からの逸脱となったベースライン時の GL の程度が軽度であった 1 例を除き、いずれの被験者もベースライン時の GL の程度は中等度又は高度であった。ベースライン時の最大緊張時及び平静時での CFL 及び GL の程度に、統計学的に有意な群間差は認められなかった。

表 5.2-3　ベースライン時の CFL 及び GL の程度評価（ITT 解析対象集団）

部位	項目	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	計 (N = 917)	p 値 [a]
CFL	治験責任（分担）医師が FWS を用いて最大緊張時に評価					0.892[b]
	中等度	109 (35.7)	115 (37.6)	113 (36.9)	337 (36.8)	
	高度	196 (64.3)	191 (62.4)	193 (63.1)	580 (63.2)	
	被験者が FWS を用いて最大緊張時に評価					0.975[b]
	中等度	110 (36.1)	113 (36.9)	112 (36.6)	335 (36.5)	
	高度	195 (63.9)	193 (63.1)	194 (63.4)	582 (63.5)	
	治験責任（分担）医師が FWS を用いて平静時に評価					0.416
	なし	12 (3.9)	9 (2.9)	8 (2.6)	29 (3.2)	
	軽度	78 (25.6)	93 (30.4)	73 (23.9)	244 (26.6)	
	中等度	150 (49.2)	127 (41.5)	149 (48.7)	426 (46.5)	
	高度	65 (21.3)	77 (25.2)	76 (24.8)	218 (23.8)	
	被験者が FWS を用いて平静時に評価					0.646
	なし	8 (2.6)	7 (2.3)	7 (2.3)	22 (2.4)	
	軽度	72 (23.6)	70 (22.9)	67 (21.9)	209 (22.8)	
	中等度	159 (52.1)	150 (49.0)	164 (53.6)	473 (51.6)	
	高度	66 (21.6)	79 (25.8)	68 (22.2)	213 (23.2)	
GL	治験責任（分担）医師が FWS を用いて最大緊張時に評価					0.145
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	
	中等度	107 (35.1)	114 (37.3)	129 (42.2)	350 (38.2)	
	高度	198 (64.9)	192 (62.7)	176 (57.5)	566 (61.7)	
	治験責任（分担）医師が FWS を用いて平静時に評価					0.408
	なし	19 (6.2)	22 (7.2)	22 (7.2)	63 (6.9)	
	軽度	91 (29.8)	108 (35.3)	101 (33.0)	300 (32.7)	
	中等度	140 (45.9)	117 (38.2)	138 (45.1)	395 (43.1)	
	高度	55 (18.0)	59 (19.3)	45 (14.7)	159 (17.3)	

CFL = 目尻の表情皺；FWS = 写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；GL = 眉間の表情皺；ITT = intent-to-treat

[a] Kruskal-Wallis 検定により群間比較の p 値を算出した。

[b] Pearson のカイ二乗検定を実施して、群間の割合の同等性を評価した。25%以上のセルのカウントが 5 未満と予測される場合は、Pearson のカイ二乗検定ではなく Fisher の直接確率法を用いた。

出典：191622-099 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.1-5.1

5.2.1.4.3　ベースライン時の被験者の報告によるアウトカム評価

ベースライン時の被験者の報告によるアウトカム（PRO）評価として実施した FLO-11、SPA 及び「外見の満足度に関する被験者の評価」の結果を表 5.2-4 にまとめる。FLO-11 の各質問の平均スコア及び FLO-11 の平均合計スコア（本剤 24 単位群：33.1、本剤 44 単位群：34.5、プラセボ群：35.0）は、本剤 24 単位群、本剤 44 単位群、プラセボ群とも同等であった。SPA 評価に基づくベースライン時の年齢認識は、いずれの投与群も同等であった（表 5.2-4）。「外見の満足度に関する被験者の評価」に基づくベースライン評価もいずれの投与群も同等であった（表 5.2-4）。

表 5.2-4　ベースライン時の被験者の報告によるアウトカム評価（ITT 解析対象集団）

評価項目	本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	計 (N = 917)	p 値 [a]
FLO-11、平均値（SD）					
顔の皺に悩んでいる	6.6 (2.50)	6.8 (2.47)	6.6 (2.71)	6.6 (2.56)	0.552
顔に皺があるから老けて見える	7.1 (2.58)	7.3 (2.58)	7.0 (2.63)	7.1 (2.59)	0.443
顔に皺があるから魅力的に見えない	5.7 (2.81)	6.0 (2.90)	5.8 (2.77)	5.8 (2.83)	0.301
実年齢より老けて見える	5.4 (2.94)	5.7 (3.01)	5.5 (2.92)	5.6 (2.96)	0.300
顔に皺があるから魅力が半減する	6.4 (2.81)	6.7 (2.86)	6.4 (2.87)	6.5 (2.84)	0.323
顔に皺があるから休息が足りないように見える	6.9 (2.74)	6.8 (2.67)	6.7 (2.94)	6.8 (2.79)	0.864
顔に皺があるから肌が滑らかに見えない	7.1 (2.57)	7.3 (2.59)	7.2 (2.56)	7.2 (2.57)	0.519
顔に皺があるから疲れたように見える	7.1 (2.62)	7.0 (2.68)	7.1 (2.71)	7.1 (2.67)	0.786
顔に皺があるからストレスがあるように見える	6.8 (2.76)	7.0 (2.77)	6.7 (2.84)	6.9 (2.79)	0.400
顔に皺があるから怒ったように見える	5.7 (3.00)	5.7 (3.27)	5.4 (3.19)	5.6 (3.16)	0.249
顔に皺があるから心地よい	2.9 (2.75)	2.8 (2.75)	2.8 (2.51)	2.8 (2.67)	0.955
FLO-11 合計スコア [b]	34.5 (21.68)	33.1 (22.46)	35.0 (22.17)	34.2 (22.10)	0.376
SPA、N (%)					
年より若く見える	39 (12.8)	40 (13.1)	42 (13.8)	121 (13.2)	0.364
年相応に見える	146 (48.0)	135 (44.3)	150 (49.2)	431 (47.2)	
年より老けて見える	119 (39.1)	130 (42.6)	113 (37.0)	362 (39.6)	
SPA（何歳若く／老けて見える）					
平均値	1.5	1.6	1.2	1.4	0.651
SD	4.26	3.99	4.18	4.14	
中央値	0.0	0.0	0.0	0.0	
最小値、最大値	-10, 15	-10, 15	-18, 10	-18, 15	
外見の満足度に関する被験者の評価（CFL）					
平均値	2.0	2.0	2.1	2.1	0.187
SD	0.69	0.76	0.75	0.73	
中央値	2.0	2.0	2.0	2.0	
最小値、最大値	1, 4	1, 5	1, 5	1, 5	
外見の満足度に関する被験者の評価（GL）					
平均値	1.8	1.8	1.9	1.8	0.021
SD	0.81	0.84	0.87	0.84	
中央値	2.0	2.0	2.0	2.0	
最小値、最大値	1, 5	1, 5	1, 5	1, 5	

CFL = 目尻の表情皺；FLO-11 = 11 項目の顔の皺による影響についての質問票；GL = 眉間の表情皺；ITT = intent-to-treat；SPA = 年齢の自己認識；SD = 標準偏差

[a] Kruskal-Wallis 検定により 3 群間比較の p 値を算出した。

[b] FLO-11 総スコアは、質問 1～10 の逆スコア（10－元のスコア）+質問 11 のスコアとした。総スコアは 0（最も悪い）～100（最も良い）の尺度に変換した。

出典：191622-099 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） /statprod/BtxInjFac/191622099/final/ptlist/flcp8i.sas 27OCT2011 07:44 U

ベースライン時の FLO-11 に対する回答、SPA カテゴリー及び「外見の満足度に関する被験者の評価」を、それぞれ 5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.1-6、Table 14.1-7 及び Table 14.1-8 に示す。

5.2.1.4.4　　ベースライン時の神経学的評価

ベースライン時に評価した神経機能は、ほぼ全ての被験者が正常であった。いずれの投与群も少数例に、眼瞼の位置（開いた眼）、笑いの強さ及び「つま先歩き／足の伸筋」の項目に臨床的に問題のない異常が認められた（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.4-29）。ベースライン時の神経学的診察所見はいずれの投与群とも同等であった。ベースライン時に食事摂取能力（舌／咽頭機能）に異常が報告された被験者はなく、全身筋肉機能の異常が 1 例に報告された。除外基準に抵触しない非神経性の視力問題（眼機能、5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-12）が各投与群とも少数例に認められた（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.4-28）。

5.2.1.4.5　　既往歴

既往歴は、本剤 24 単位群、本剤 44 単位群、プラセボ群とも同様であった（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.1-14 及び Listing 16.2.4-2）。

妊娠可能な女性は、本治験登録時に実施した妊娠検査でいずれも陰性であった（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.9-8）。1 例（被験者 [redacted]）はスクリーニング時に陰性で、治験実施計画書に従って治験薬（プラセボ）が投与され、その後の妊娠検査で偽陽性となった。別の 2 例（被験者 [redacted] 及び [redacted]）はスクリーニング時に陰性で（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.9-8）、治験実施計画書に従って 2 回の治療サイクルで治験薬（それぞれプラセボ及び本剤 44 単位）が投与され、その後の妊娠検査で陽性が確認された。被験者 [redacted] には割り付けられた治療が明らかにされ、その後追跡不能となった。被験者 [redacted] は [redacted] 年 11 月 25 日に出産の予定であった。本例は追跡不能となったため、妊娠の転帰は不明である。

5.2.1.4.6　　継続試験に移行した被験者

本治験を完了した被験者には、継続試験（191622-104 試験）への参加が打診された。不参加の理由を投与群別に 5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.4-30 にまとめ、被験者ごとのリストを 5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.9-15 に示す。本剤投与被験者はプラセボ投与被験者に比べ、継続試験への参加に関心を持つ者が多かった（本剤 24 単位群：74.8%［229/306 例］、本剤 44 単位群：86.2%［263/305 例］、プラセボ群：64.4%［197/306 例］）（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.4-30）。

5.2.2　有効性の評価

5.2.2.1　主要有効性解析

5.2.2.1.1　主要評価項目

有効性の主要評価時点である治療サイクル 1 の 30 日目に、治験責任（分担）医師による FWS を用いた評価において、最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」であった被験者の割合は、本剤 44 単位群、本剤 24 単位群及びプラセボ群で、それぞれ 59.0%（180/305 例）、54.9%（168/306 例）及び 3.3%（10/306 例）であった（表 5.2-5）。30 日目（治療サイクル 1）の被験者による FWS を用いた評価において、最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」であった被験者の割合は、本剤 44 単位群、本剤 24 単位群及びプラセボ群で、それぞれ 48.5%（148/305 例）、45.8%（140/306 例）及び 3.3%（10/306 例）であった（表 5.2-6）。各本剤群はプラセボ群に比べ、レスポンダー（最大限に微笑んだ状態での CFL の程度が、治験責任（分担）医師の評価と被験者の評価の両方で「なし」又は「軽度」）の割合が統計学的に有意に高かった（$p < 0.001$）。

CFL の治験責任（分担）医師の評価と被験者の評価の両方において、各本剤群はプラセボ群に比べ、レスポンダーの割合が治療サイクル 1 の 120 日目までの全ての時点で統計学的に有意に高かった（表 5.2-5 及び表 5.2-6）。治療サイクル 2 も同様の結果であったが、いずれの時点でも統計学的な差は認められなかった（表 5.2-5 及び表 5.2-6）。

表 5.2-5　治験責任（分担）医師による FWS を用いた評価において、最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」であった被験者の割合（ITT 解析対象集団）

来院	統計量	本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	p 値 [a] 24 単位 vs プラセボ	p 値 [a] 44 単位 vs プラセボ
治療サイクル 1						
1 週目	レスポンダーの割合 (n/N)	52.1% (159/305)	43.5% (133/306)	1.6% (5/306)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	46.5%, 57.7%	37.9%, 49.0%	0.2%, 3.1%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	50.5% (44.7%, 56.3%)	41.8% (36.1%, 47.6%)	-		
2 週目	レスポンダーの割合(n/N)	57.7% (176/305)	51.0% (156/306)	4.2% (13/306)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	52.2%, 63.2%	45.4%, 56.6%	2.0%, 6.5%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	53.5% (47.5%, 59.4%)	46.7% (40.7%, 52.8%)	-		
30 日目	レスポンダーの割合 (n/N)	59.0% (180/305)	54.9% (168/306)	3.3% (10/306)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	53.5%, 64.5%	49.3%, 60.5%	1.3%, 5.3%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	55.7% (49.9%, 61.6%)	51.6% (45.7%, 57.6%)	-		
60 日目	レスポンダーの割合 (n/N)	44.9% (137/305)	38.6% (118/306)	2.3% (7/306)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	39.3%, 50.5%	33.1%, 44.0%	0.6%, 4.0%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	42.6% (36.8%, 48.5%)	36.3% (30.6%, 42.0%)	-		
90 日目	レスポンダーの割合 (n/N)	23.6% (72/305)	23.9% (73/306)	2.9% (9/306)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	18.8%, 28.4%	19.1%, 28.6%	1.0%, 4.8%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	20.7% (15.5%, 25.8%)	20.9% (15.8%, 26.1%)	-		
120 日目	レスポンダーの割合 (n/N)	7.5% (23/305)	9.2% (28/306)	2.0% (6/306)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	4.6%, 10.5%	5.9%, 12.4%	0.4%, 3.5%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	5.6% (2.2%, 8.9%)	7.2% (3.6%, 10.8%)	-		
治療サイクル 2						
1 週目	レスポンダーの割合(n/N)	55.3% (162/293)	49.3% (145/294)	3.0% (8/267)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	49.6%, 61.0%	43.6%, 55.0%	1.0%, 5.0%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	52.3% (46.2%, 58.3%)	46.3% (40.3%, 52.4%)	-		

来院	統計量	本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	p 値[a] 24 単位 vs プラセボ	p 値[a] 44 単位 vs プラセボ
2 週目	レスポンダーの割合(n/N)	63.5% (186/293)	57.1% (168/294)	3.4% (9/267)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	58.0%, 69.0%	51.5%, 62.8%	1.2%, 5.5%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	60.1% (54.2%, 66.0%)	53.8% (47.7%, 59.8%)	-		
30 日目	レスポンダーの割合(n/N)	64.2% (188/293)	56.1% (165/294)	4.1% (11/267)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	58.7%, 69.7%	50.4%, 61.8%	1.7%, 6.5%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	60.0% (54.1%, 66.0%)	52.0% (45.8%, 58.2%)	-		
60 日目	レスポンダーの割合(n/N)	45.1% (132/293)	37.8% (111/294)	3.0% (8/267)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	39.4%, 50.7%	32.2%, 43.3%	1.0%, 5.0%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	42.1% (36.0%, 48.1%)	34.8% (28.9%, 40.7%)	-		
90 日目	レスポンダーの割合(n/N)	17.1% (50/293)	14.3% (42/294)	1.9% (5/267)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	12.8%, 21.4%	10.3%, 18.3%	0.2%, 3.5%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	15.2% (10.6%, 19.8%)	12.4% (8.1%, 16.7%)	-		

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；FWS = 写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat；Pct Diff = %差
欠測値は、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。
[a] 治験実施施設によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により群間比較の p 値を算出した。
[b] 投与間のレスポンダーの割合の差は本剤群－プラセボ群として算出した。
出典：191622-099 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.2-13.1

表 5.2-6　被験者による FWS を用いた評価において、最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」であった被験者の割合（ITT 解析対象集団）

来院	統計量	本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	p 値 [a] 24 単位 vs プラセボ	p 値 [a] 44 単位 vs プラセボ
治療サイクル 1						
1 週目	レスポンダーの割合(n/N)	36.1% (110/305)	32.4% (99/306)	2.0% (6/306)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	30.7%、41.5%	27.1%、37.6%	0.4%, 3.5%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	34.1% (28.5%, 39.7%)	30.4% (24.9%, 35.9%)	-		
2 週目	レスポンダーの割合(n/N)	47.2% (144/305)	43.8% (134/306)	2.6% (8/306)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	41.6%, 52.8%	38.2%, 49.3%	0.8%, 4.4%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	44.6% (38.7%, 50.5%)	41.2% (35.3%, 47.0%)	-		
30 日目	レスポンダーの割合(n/N)	48.5% (148/305)	45.8% (140/306)	3.3% (10/306)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	42.9%, 54.1%	40.2%, 51.3%	1.3%, 5.3%		
	Pct Diff (95% CI)	45.3% (39.3%, 51.2%)	42.5% (36.6%, 48.4%)	-		
60 日目	レスポンダーの割合(n/N)	31.5% (96/305)	32.4% (99/306)	3.6% (11/306)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	26.3%, 36.7%	27.1%, 37.6%	1.5%, 5.7%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	27.9% (22.3%, 33.5%)	28.8% (23.1%, 34.4%)	-		
90 日目	レスポンダーの割合(n/N)	20.7% (63/305)	22.9% (70/306)	3.9% (12/306)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	16.1%, 25.2%	18.2%, 27.6%	1.7%, 6.1%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	16.7% (11.7%, 21.8%)	19.0% (13.8%, 24.1%)	-		
120 日目	レスポンダーの割合(n/N)	9.8% (30/305)	11.1% (34/306)	3.6% (11/306)	< 0.001	0.001
	95% CI	6.5%, 13.2%	7.6%, 14.6%	1.5%, 5.7%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	6.2% (2.3%, 10.2%)	7.5% (3.4%, 11.6%)	-		
治療サイクル 2						
1 週目	レスポンダーの割合(n/N)	40.6% (119/293)	39.1% (115/294)	6.0% (16/267)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	35.0%, 46.2%	33.5%, 44.7%	3.1%, 8.8%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	34.6% (28.3%, 40.9%)	33.1% (26.9%, 39.4%)	-		
2 週目	レスポンダーの割合(n/N)	49.1% (144/293)	46.3% (136/294)	5.2% (14/267)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	43.4%, 54.9%	40.6%, 52.0%	2.6%, 7.9%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	43.9% (37.6%, 50.2%)	41.0% (34.7%, 47.3%)	-		
30 日目	レスポンダーの割合(n/N)	46.4% (136/293)	46.3% (136/294)	6.0% (16/267)	< 0.001	< 0.001

来院	統計量	本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	p 値 [a] 24 単位 vs プラセボ	p 値 [a] 44 単位 vs プラセボ
	95% CI	40.7%, 52.1%	40.6%, 52.0%	3.1%, 8.8%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	40.4% (34.0%, 46.8%)	40.3% (33.9%, 46.6%)	-		
60 日目	レスポンダーの割合(n/N)	35.5% (104/293)	33.0% (97/294)	4.5% (12/267)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	30.0%, 41.0%	27.6%, 38.4%	2.0%, 7.0%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	31.0% (25.0%, 37.0%)	28.5% (22.6%, 34.4%)	-		
90 日目	レスポンダーの割合(n/N)	17.4% (51/293)	19.0% (56/294)	4.5% (12/267)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	13.1%, 21.7%	14.6%, 23.5%	2.0%, 7.0%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	12.9% (7.9%, 17.9%)	14.6% (9.4%, 19.7%)	-		

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；FWS = 写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat；Pct Diff = %差
欠測値は、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。
[a] 治験実施施設によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により群間比較の p 値を算出した。
[b] 投与間のレスポンダーの割合の差は本剤群－プラセボ群として算出した。
出典：191622-099 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.2-19.1

5.2.2.1.2　　複合評価項目

米国 FDA 向けの主要解析（データが欠測している被験者はノンレスポンダーとして扱った）では、複合評価項目としての治療サイクル 1 の 30 日目のレスポンダーの割合（FWS を用いた治験責任（分担）医師による評価と被験者による評価の両方で、最大緊張時の CFL の程度がベースライン時からの 2 段階以上改善）は、本剤 24 単位群が 20.6%（63/306 例）、本剤 44 単位群が 21.3%（65/305 例）、プラセボ群が 0.0%（0/306 例）であった（表 5.2-7）。本剤投与群はプラセボ投与群に比べ、治験責任（分担）医師及び被験者による CFL の程度評価の複合評価項目として定義した、最大緊張時の CFL の程度が 2 段階以上改善した被験者の割合が統計学的に有意に高かった（$p < 0.001$）。この差は治療サイクル 1 の 90 日目まで統計学的に有意であった（$p \leq 0.024$）。

同様の結果が治療サイクル 2 でもみられた（表 5.2-7）。

表 5.2-7　FWS を用いた治験責任（分担）医師による評価と被験者による評価の両方で最大緊張時の CFL の程度が 2 段階以上改善した被験者の割合（ITT 解析対象集団）

来院	統計量	本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	p 値 [a] 24 単位 vs プラセボ	p 値 [a] 44 単位 vs プラセボ
治療サイクル 1						
1 週目	レスポンダーの割合(n/N)	11.5% (35/305)	10.1% (31/306)	0.0% (0/306)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	7.9%, 15.1%	6.7%, 13.5%	0.0%, 0.0%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	11.5% (7.9%, 15.1%)	10.1% (6.7%, 13.5%)	-		
2 週目	レスポンダーの割合(n/N)	22.0% (67/305)	19.0% (58/306)	0.0% (0/306)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	17.3%, 26.6%	14.6%, 23.3%	0.0%, 0.0%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	22.0% (17.3%, 26.6%)	19.0% (14.6%, 23.3%)	-		
30 日目	レスポンダーの割合(n/N)	21.3% (65/305)	20.6% (63/306)	0.0% (0/306)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	16.7%, 25.9%	16.1%, 25.1%	0.0%, 0.0%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	21.3% (16.7%, 25.9%)	20.6% (16.1%, 25.1%)	-		
60 日目	レスポンダーの割合(n/N)	11.1% (34/305)	9.2% (28/306)	0.0% (0/306)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	7.6%, 14.7%	5.9%, 12.4%	0.0%, 0.0%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	11.1% (7.6%, 14.7%)	9.2% (5.9%, 12.4%)	-		
90 日目	レスポンダーの割合(n/N)	1.6% (5/305)	3.6% (11/306)	0.0% (0/306)	< 0.001	0.024
	95% CI	0.2%, 3.1%	1.5%, 5.7%	0.0%, 0.0%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	1.6% (0.2%, 3.1%)	3.6% (1.5%, 5.7%)	-		
120 日目	レスポンダーの割合(n/N)	0.3% (1/305)	0.0% (0/306)	0.0% (0/306)	NA	0.317
	95% CI	0.0%, 1.0%	0.0%, 0.0%	0.0%, 0.0%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	0.3% (-0.3%, 1.0%)	0.0% (0.0%, 0.0%)	-		
治療サイクル 2						
1 週目	レスポンダーの割合(n/N)	16.7% (49/293)	16.3% (48/294)	0.0% (0/267)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	12.5%, 21.0%	12.1%, 20.6%	0.0%, 0.0%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	16.7% (12.5%, 21.0%)	16.3% (12.1%, 20.6%)	-		
2 週目	レスポンダーの割合(n/N)	24.6% (72/293)	21.8% (64/294)	0.7% (2/267)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	19.6%, 29.5%	17.1%, 26.5%	0.0%, 1.8%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	23.8% (18.8%, 28.9%)	21.0% (16.2%, 25.8%)	-		
30 日目	レスポンダーの割合(n/N)	21.8% (64/293)	19.0% (56/294)	0.0% (0/267)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	17.1%, 26.6%	14.6%, 23.5%	0.0%, 0.0%		

来院	統計量	本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	p 値 [a] 24 単位 vs プラセボ	p 値 [a] 44 単位 vs プラセボ
	Pct Diff (95% CI)[b]	21.8% (17.1%, 26.6%)	19.0% (14.6%, 23.5%)	-		
60 日目	レスポンダーの割合(n/N)	11.3% (33/293)	8.8% (26/294)	0.0% (0/267)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	7.6%, 14.9%	5.6%, 12.1%	0.0%, 0.0%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	11.3% (7.6%, 14.9%)	8.8% (5.6%, 12.1%)	-		
90 日目	レスポンダーの割合(n/N)	2.0% (6/293)	1.7% (5/294)	0.0% (0/267)	0.038	0.019
	95% CI	0.4%, 3.7%	0.2%, 3.2%	0.0%, 0.0%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	2.0% (0.4%, 3.7%)	1.7% (0.2%, 3.2%)	-		

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；FWS = 写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat；NA = 該当せず；Pct Diff = %差
欠測値はノンレスポンダーとして扱った。
[a] 治験実施施設によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により群間比較の p 値を算出した。
[b] 投与間のレスポンダーの割合の差は本剤群－プラセボ群として算出した。
出典：191622-099 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.2-2

また、FWS を用いた治験責任（分担）医師による評価と被験者による評価のそれぞれにおいて、最大緊張時の CFL の程度が 2 段階以上改善した被験者の割合を検討した。

治療サイクル 1 の 30 日目では、治験責任（分担）医師による CFL の程度評価におけるレスポンダーの割合は、本剤 24 単位群が 34.3%（105/306 例）、本剤 44 単位群が 36.7%（112/305 例）、プラセボ群が 0.0%（0/306 例）であった（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.2-8）。被験者による CFL の程度評価におけるレスポンダーの割合（治療サイクル 1 の 30 日目に 2 段階以上改善）は、本剤 24 単位群が 25.8%（79/306 例）、本剤 44 単位群が 27.5%（84/305 例）、プラセボ群が 0.3%（1/306 例）であった（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.2-11）。FWS を用いた治験責任（分担）医師による評価と被験者による評価のいずれでも、各本剤群はプラセボ群に比べ、レスポンダーの割合が治療サイクル 1 の 90 日目までの全ての時点で統計学的に有意に高かった（$p < 0.001$）。

主要評価項目の解析（FWS を用いた評価において CFL の程度が「なし」又は「軽度」の被験者をレスポンダーとした）で最大の有効性が認められた時点と同様に、治験責任（分担）医師及び被験者による評価において治療サイクル 1 で 2 段階以上改善した被験者の割合も、30 日目が最も高かった。

治療サイクル 2 も、治験責任（分担）医師による評価において 2 段階以上改善した被験者の割合が 2 週目に最も高かったことを除けば、同様の結果であった。

5.2.2.2　副次有効性解析

5.2.2.2.1　治験責任（分担）医師による FWS を用いた評価

1 段階以上改善した被験者

レスポンダー（治験責任（分担）医師による FWS を用いた最大緊張時の評価でベースラインから 1 段階以上の改善）の割合は、いずれの治療サイクルでも全ての評価時点で、各本剤群はプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった（$p < 0.001$）（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.2-25）。主要評価時点（治療サイクル 1 の 30 日目）で 1 段階以上の改善がみられた被験者の割合は、プラセボ群の 10.1%（31/306 例）に対して、本剤 24 単位群及び本剤 44 単位群は、それぞれ 78.1%（239/306 例）及び 87.9%（268/305 例）であった（表 5.2-8）。本剤投与被験者の大半が、いずれの治療サイクルでも 60 日目まではレスポンダーで、治療サイクル 1 は 72.5%（443/611 例）、治療サイクル 2 は 68.7%（403/587 例）であった（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.2-25）。

治験責任（分担）医師が評価した平静時の CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者の割合は、いずれの治療サイクルでも全ての評価時点で、各本剤群はプラセボ群に比べ統計学的に有意に高かった（$p < 0.001$）（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.2-30）。ベースライン時の最大緊張時の CFL の程度については中等度から高度という要件があったが、ベースライン時の平静時の CFL については、程度に関する要件も、治験責任（分担）医師と被験者の評価が一致しなければならないという要件もなかった。ベースライン時に治験責任（分担）医師が平静時の CFL の程度を「なし」と評価した 29 例（3.2%［29/917 例］：本剤 24 単位群が 2.9%［9/306 例］、本剤 44 単位群が 3.9%［12/305 例］、プラセボ群が 2.6%［8/306 例］）（表 5.2-3）は、平静時の程度が 1 段階以上改善した被験者を対象にした解析には加えなかったので、治療に対する反応を示した被験者のサブセット集団は全体集団とは異なる。平静時の CFL の程度がベースライン時には治験責任（分担）医師によって「軽度」以上と評価され、治療サイクル 1 の 30 日目にベースライン時と比較して 1 段階以上改善した被験者の割合は、本剤 24 単位群が 61.3%（182/297 例）、本剤 44 単位群が 75.1%（220/293 例）、プラセボ群が 13.4%（40/298 例）であった（表 5.2-8）。

表 5.2-8　治験責任（分担）医師による FWS を用いた評価で、最大緊張時及び平静時の CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者の割合（ITT 解析対象集団）

サイクル／来院	統計量	本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ (N = 306)	p 値 [a] 24 単位 vs プラセボ	p 値 [a] 44 単位 vs プラセボ
最大緊張時						
サイクル 1／1 週目	レスポンダーの割合(n/N)	82.0% (250/305)	67.3% (206/306)	8.2% (25/306)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	77.7%, 86.3%	62.1%, 72.6%	5.1%, 11.2%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	73.8% (68.5%, 79.1%)	59.2% (53.1%, 65.2%)			
サイクル 1／2 週目	レスポンダーの割合(n/N)	84.3% (257/305)	75.5% (231/306)	10.5% (32/306)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	80.2%, 88.3%	70.7%, 80.3%	7.0%, 13.9%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	73.8% (68.5%, 79.1%)	65.0% (59.1%, 70.9%)			
サイクル 1／30 日目	レスポンダーの割合(n/N)	87.9% (268/305)	78.1% (239/306)	10.1% (31/306)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	84.2%, 91.5%	73.5%, 82.7%	6.7%, 13.5%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	77.7% (72.8%, 82.7%)	68.0% (62.2%, 73.7%)			
サイクル 2／1 週目	レスポンダーの割合(n/N)	80.2% (235/293)	70.4% (207/294)	12.4% (33/267)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	75.6%, 84.8%	65.2%, 75.6%	8.4%, 16.3%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	67.8% (61.8%, 73.9%)	58.0% (51.5%, 64.6%)			
サイクル 2／2 週目	レスポンダーの割合(n/N)	87.7% (257/293)	78.9% (232/294)	11.2% (30/267)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	84.0%, 91.5%	74.2%, 83.6%	7.4%, 15.0%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	76.5% (71.1%, 81.8%)	67.7% (61.7%, 73.7%)			
サイクル 2／30 日目	レスポンダーの割合(n/N)	86.3% (253/293)	78.2% (230/294)	13.1% (35/267)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	82.4%, 90.3%	73.5%, 82.9%	9.1%, 17.2%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	73.2% (67.6%, 78.9%)	65.1% (58.9%, 71.3%)			
平静時 [c]						
サイクル 1／1 週目	レスポンダーの割合(n/N)	63.8% (187/293)	52.9% (157/297)	11.1% (33/298)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	58.3%, 69.3%	47.2%, 58.5%	7.5%, 14.6%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	52.7% (46.2%, 59.3%)	41.8% (35.1%, 48.5%)			
サイクル 1／2 週目	レスポンダーの割合(n/N)	72.7% (213/293)	59.9% (178/297)	11.4% (34/298)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	67.6%, 77.8%	54.4%, 65.5%	7.8%, 15.0%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	61.3% (55.0%, 67.5%)	48.5% (41.9%, 55.2%)			
サイクル 1／30 日目	レスポンダーの割合(n/N)	75.1% (220/293)	61.3% (182/297)	13.4% (40/298)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	70.1%, 80.0%	55.7%, 66.8%	9.6%, 17.3%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	61.7% (55.4%, 67.9%)	47.9% (41.1%, 54.6%)			
サイクル 2／1 週目	レスポンダーの割合(n/N)	74.1% (209/282)	61.5% (176/286)	17.3% (45/260)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	69.0%, 79.2%	55.9%, 67.2%	12.7%, 21.9%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	56.8% (49.9%, 63.7%)	44.2% (37.0%, 51.5%)			
サイクル 2／2 週目	レスポンダーの割合(n/N)	81.2% (229/282)	69.9% (200/286)	16.9% (44/260)	< 0.001	< 0.001

サイクル／来院	統計量	本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ (N = 306)	p 値[a] 24 単位 vs プラセボ	p 値[a] 44 単位 vs プラセボ
	95% CI	76.6%, 85.8%	64.6%, 75.2%	12.4%, 21.5%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	64.3% (57.8%, 70.7%)	53.0% (46.0%, 60.0%)			
サイクル 2／30 日目	レスポンダーの割合(n/N)	78.0% (220/282)	67.1% (192/286)	18.1% (47/260)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	73.2%, 82.8%	61.7%, 72.6%	13.4%, 22.8%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	59.9% (53.2%, 66.7%)	49.1% (41.9%, 56.2%)			

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；FWS = 写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat；Pct Diff = %差
欠測値は、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。
[a] 治験実施施設によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により 2 群間比較の p 値を算出した。
[b] レスポンダーの割合の治療間の差を本剤群－プラセボ群として算出した。
[c] 表中の「平静時」のデータは、ベースライン時に「軽度」以上と評価された被験者のみとした。
出典：191622-099 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.2-25 及び Table 14.2-30

5.2.2.2.2　効果持続時間

ノンレスポンダーに戻るまでの推定時間の中央値（効果持続時間の中央値）を 30 日目の全てのレスポンダー（両治療サイクル）について、Kaplan-Meier 法により算出した。レスポンダーとは、最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」になること（表 5.2-9）、或いは 1 段階以上改善した被験者と定義した（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.2-93.3）。いずれの評価でも、効果持続時間は約 2～4 箇月であった。なお、本治験では、（1）120 日目に再治療を行ったので、治験実施計画書で規定されたこの再治療が効果持続時間の推定に影響を及ぼしていること、（2）各治療サイクルの長さが異なること（治療サイクル 1 の期間 = 120 日、治療サイクル 2 の期間 = 90 日）に注意しなければならない。

本剤 24 単位及び本剤 44 単位を投与し、治験責任（分担）医師による FWS を用いた評価で、治療サイクル 1 の 30 日目に最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」であった被験者の効果持続時間の中央値は、それぞれ 91.0 日及び 91.0 日であった（表 5.2-9）。最大緊張時の CFL の程度が 1 段階以上改善したレスポンダーについても、治験責任（分担）医師による FWS を用いた評価に基づいて効果持続時間の中央値を算出した（本剤 24 単位：119.0 日、本剤 44 単位：120.0 日）（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.2-93.3）。

最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者での効果持続時間を表 5.2-9 にまとめる。

表 5.2-9　治験責任（分担）医師による FWS を用いた評価において、最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者の、Kaplan-Meier 法による効果持続時間（ITT 解析対象集団）

	持続時間（日） 治験責任（分担）医師による FWS を用いた評価		
	本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)
治療サイクル 1			
N（レスポンダー）	180	168	10
中央値	91.0	91.0	109.5
SD	24.07	25.60	27.87
最小値、最大値	54,166	22, 128	57, 121
中央値の 95% CI（L, U）	(90.0, 93.0)	(86.0, 93.0)	(57.0, NA)
N（打ち切り例 [a]）	19	26	4
治療サイクル 2			
N（レスポンダー）	188	163	11
中央値	91.0	90.0	85.0
SD	14.66	16.43	13.38
最小値、最大値	50,102	22、104	59、93
中央値の 95% CI（L,U）	(88.0, 92.0)	(86.0, 92.0)	(63.0, 93.0)
N（打ち切り例 [a]）	43	35	2

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；FWS = 写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat；L = 下限；NA = 該当せず；SD = 標準偏差；U = 上限
持続時間 = 治験薬投与からノンレスポンダーに戻るまでの日数。持続時間は、各治療サイクルの 30 日目のレスポンダーのみ算出した。治療サイクルの長さが異なることに注意：治療サイクル 1 = 120 日；治療サイクル 2 = 90 日。
欠測値は、LOCF 法を用いて補完した。各治療サイクルの 30 日目来院の前に治験を終了した被験者は、当該サイクルから除外した。
[a] ノンレスポンダーになる前に治験を終了した レスポンダーは打ち切りとした。
出典：191622-099 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.2-93.1

平静時の効果持続時間も検討した。治験責任（分担）医師又は被験者による FWS を用いた評価で治療サイクル 1 の 30 日目における CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者の平静時の効果持続時間は、本剤投与被験者で約 4 箇月であった。治験責任（分担）医師による FWS を用いた CFL の程度評価における効果持続時間の中央値は、両本剤群とも 120.0 日であった（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.2-93.8）。

5.2.2.3　その他の有効性解析

5.2.2.3.1　被験者の報告によるアウトカム（PRO）

PRO 評価では、主要評価時点（治療サイクル 1 の 30 日目）の SGA-CFL、SPA、FLO-11（心理的影響に関する質問 2、5 及び 8）及び「外見の満足度に関する被験者の評価」において、本剤投与被験者でプラセボ投与被験者に比べ統計学的に有意な改善が認められた。

5.2.2.3.1.1　被験者による CFL の変化に関する 7 段階の総合的評価（SGA-CFL）

CFL の外見が改善したと報告した被験者の割合を解析し、表 5.2-10 に経時的にまとめた。ここでのレスポンダーとは、CFL の外見が「非常に良くなった」又は「かなり良くなった」と報告した被験者とした。回答の選択肢は 1（「非常に良くなった」）から 7（「非常に悪

くなった」）までの 7 段階で、スコアが低いほど被験者が評価した外見の改善が大きいことを示す。

SGA-CFL スコアにおいて、治療サイクル 1 の 30 日目での CFL の外見が「非常に良くなった」又は「かなり良くなった」と報告した被験者の割合は、本剤 24 単位群は 52.0%（159/306 例）、本剤 44 単位群は 62.6%（191/305 例）であったのに対し、プラセボ群が 3.9%（12/306 例）であった（表 5.2-10）。本剤投与群とプラセボ投与群との間に、両治療サイクルの全ての時点で、SGA-CFL スコアに統計学的有意差（$p < 0.001$）が認められた（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.5-26）。

表 5.2-10　被験者による CFL の変化に関する 7 段階の総合的評価（SGA-CFL）におけるレスポンダーの割合（CFL が「かなり良くなった」又は「非常に良くなった」と報告した被験者数及び%）（ITT 解析対象集団）

来院	統計量	本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	24 単位 vs プラセボ p 値 [a]	44 単位 vs プラセボ p 値 [a]
治療サイクル 1						
1 週目	N	305	306	306	< 0.001	< 0.001
	n	131 (43.0%)	90 (29.4%)	6 (2.0%)		
	(レスポンダーの割合)					
	95% CI（L, U）	37.4%, 48.5%	24.3%, 34.5%	0.4%, 3.5%		
	Diff[b]	41.0%	27.5%	-		
	差の 95%信頼区間	35.2%, 46.8%	22.1%, 32.8%	-		
2 週目	N	305	306	306	< 0.001	< 0.001
	n	172 (56.4%)	143 (46.7%)	9 (2.9%)		
	(レスポンダーの割合)					
	95% CI（L, U）	50.8%, 62.0%	41.1%, 52.3%	1.0%, 4.8%		
	差 [b]	53.5%	43.8%	-		
	差の 95%信頼区間	47.6%, 59.3%	37.9%, 49.7%	-		
30 日目	N	305	306	306	< 0.001	< 0.001
	n	191 (62.6%)	159 (52.0%)	12 (3.9%)		
	(レスポンダーの割合)					
	95% CI（L, U）	57.2%, 68.1%	46.4%, 57.6%	1.7%, 6.1%		
	差 [b]	58.7%	48.0%	-		
	差の 95%信頼区間	52.9%, 64.6%	42.0%, 54.0%	-		
治療サイクル 2						
1 週目	N	293	294	267	< 0.001	< 0.001
	n	140 (47.8%)	113 (38.4%)	16 (6.0%)		
	(レスポンダーの割合)					
	95% CI（L, U）	42.1%, 53.5%	32.9%, 44.0%	3.1%, 8.8%		
	差 [b]	41.8%	32.4%	-		
	差の 95%信頼区間	35.4%, 48.2%	26.2%, 38.7%	-		
2 週目	N	293	294	267	< 0.001	< 0.001
	n	180 (61.4%)	148 (50.3%)	14 (5.2%)		
	(レスポンダーの割合)					
	95% CI（L, U）	55.9%, 67.0%	44.6%, 56.1%	2.6%, 7.9%		
	差 [b]	56.2%	45.1%	-		
	差の 95%信頼区間	50.0%, 62.4%	38.8%, 51.4%	-		
30 日目	N	293	294	267	< 0.001	< 0.001
	n	174 (59.4%)	144 (49.0%)	10 (3.7%)		
	(レスポンダーの割合)					
	95% CI（L, U）	53.8%, 65.0%	43.3%, 54.7%	1.5%, 6.0%		
	差 [b]	55.6%	45.2%			
	差の 95%信頼区間	49.6%, 61.7%	39.1%, 51.4%			

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間； ITT = intent-to-treat；L = 下限；SD = 標準偏差；SGA-CFL = 目尻の表情皺の変化に関する 7 段階の総合的評価；U = 上限

レスポンダーとは、被験者による CFL の変化に関する総合的評価において CFL の外見が「非常に良くなった」又は「かなり良くなった」と報告した被験者とした。欠測値は、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。

[a] 治験実施施設によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により群間比較の p 値を算出した。

[b] レスポンダーの割合の群間差は本剤群－プラセボ群として算出した。

出典：191622-099 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.5-26

治療サイクル 1 の 30 日目における平均 SGA-CFL スコアは、本剤 24 単位群、本剤 44 単位群及びプラセボ群で、それぞれ 2.5、2.3 及び 3.8 で（表 5.2-11）、本剤投与群はプラセボ投与群に比べ、より大きな CFL の改善が示された。平均 SGA-CFL スコアは、各本剤群はプラセボ群に比べ両治療サイクルの全ての時点で統計学的に有意に低かった（改善した）（$p < 0.001$）（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.2-81）。したがって、本剤投与群では、より大きな CFL の外見の改善が示され、治験期間中を通して持続した。

表 5.2-11　被験者による CFL の変化に関する 7 段階の総合的評価の平均スコア（ITT 解析対象集団）

来院	統計量	本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	24 単位 vs プラセボ p 値 [a]	44 単位 vs プラセボ p 値 [a]
治療サイクル 1						
1 週目	N	305	306	306	< 0.001	< 0.001
	LS 平均	2.7	3.0	3.8		
	平均値（SD）	2.7 (1.06)	3.0 (0.97)	3.8 (0.50)		
	中央値	3.0	3.0	4.0		
	最小値、最大値	1,7	1,5	1,5		
	差 [b]	-1.1	-0.8			
	差の 95%信頼区間	-1.2, -1.0	-0.9, -0.7			
2 週目	N	305	306	306	< 0.001	< 0.001
	LS 平均	2.4	2.7	3.8		
	平均値（SD）	2.4 (0.96)	2.6 (1.08)	3.8 (0.53)		
	中央値	2.0	3.0	4.0		
	最小値、最大値	1,5	1,7	1,5		
	差 [b]	-1.4	-1.1			
	差の 95%信頼区間	-1.6, -1.3	-1.3, -1.0			
30 日目	N	305	306	306	< 0.001	< 0.001
	LS 平均	2.3	2.6	3.8		
	平均値（SD）	2.3 (0.96)	2.5 (1.05)	3.8 (0.54)		
	中央値	2.0	2.0	4.0		
	最小値、最大値	1,5	1,7	2,6		
	差 [b]	-1.5	-1.3			
	差の 95%信頼区間	-1.6, -1.4	-1.4, -1.1			
治療サイクル 2						
1 週目	N	293	294	267	< 0.001	< 0.001
	LS 平均	2.5	2.9	3.8		
	平均値（SD）	2.5 (1.00)	2.8 (1.06)	3.8 (0.70)		
	中央値	3.0	3.0	4.0		
	最小値、最大値	1,5	1,7	1,7		
	差 [b]	-1.3	-1.0			
	差の 95%信頼区間	-1.4, -1.2	-1.1, -0.8			
2 週目	N	293	294	267	< 0.001	< 0.001
	LS 平均	2.3	2.6	3.9		
	平均値（SD）	2.3 (1.00)	2.6 (1.05)	3.9 (0.72)		
	中央値	2.0	2.0	4.0		
	最小値、最大値	1,7	1,4	1,7		
	差 [b]	-1.6	-1.3			
	差の 95%信頼区間	-1.8, -1.5	-1.4, -1.1			
30 日目	N	293	294	267	< 0.001	< 0.001
	LS 平均	2.3	2.6	3.9		
	平均値（SD）	2.3 (0.93)	2.6 (1.08)	3.9 (0.67)		
	中央値	2.0	3.0	4.0		
	最小値、最大値	1,4	1,6	1,7		

来院	統計量	本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	24 単位 vs プラセボ p 値 [a]	44 単位 vs プラセボ p 値 [a]
	差 [b]	-1.6	-1.3			
	差の 95%信頼区間	-1.8, -1.5	-1.5, -1.2			

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；Diff = %差；ITT = intent-to-treat；LS 平均 = 最小二乗平均； SD = 標準偏差；vs = versus
回答尺度：1 = 非常に良くなった、2 = かなり良くなった、3 = わずかに良くなった、4 = 変わらない、5 = わずかに悪くなった、6 = かなり悪くなった、7 = 非常に悪くなった（スコアが低いほど改善が大きい）。
スコア自体の統計量であり、ベースラインからの変化量の統計量ではない。欠測値は、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。
[a] 分散分析（ANOVA）により群間比較の p 値を算出した。ANOVA の効果は治療、治験責任（分担）医師及び治療と治験責任（分担）医師の交互作用とし、第 3 種の平方和を用いた。
[b] LS 平均について、治療間の差は本剤群－プラセボ群として算出した。
出典：191622-099 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.2-81

5.2.2.3.1.2　年齢の自己認識（SPA）

ベースライン時より若く見えると評価した被験者の割合は、各本剤投与群で、全ての時点でプラセボ群に比べ統計学的に有意に高かった（$p < 0.001$）（表 5.2-12 及び 5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.2-85）。治療サイクル 1 においてレスポンダーの割合が最も高かったのは 30 日目で、ベースライン時より若く見えると評価した被験者の割合は、本剤 24 単位群及び本剤 44 単位群は、それぞれ 33.6%（89/265 例）及び 50.6%（134/265 例）であったのに対し、プラセボ群では 9.1%（24/263 例）であった（ベースライン時に「年相応に見える」又は「年より老けて見える」と回答した被験者のみを解析対象とした）。同様の結果が治療サイクル 2 でもみられた（表 5.2-12 及び 5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.2-85）。

ITT 解析対象集団における回答頻度の推移を 5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.2-87 にまとめる。治療サイクル 1 の 30 日目における SPA による若返った又は老化した年数で示したベースラインからの平均変化量（標準偏差）は、本剤 24 単位群、本剤 44 単位群及びプラセボ群で、それぞれ-1.9 歳（3.72）、-2.8 歳（4.37）及び-0.0 歳（3.12）であった。負の変化はより大きな改善（若返った年数）を示す（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.2-88）。

表 5.2-12　年齢の自己認識でベースライン時より若い年齢を回答した被験者の数（%）（ITT 解析対象集団）

来院	統計量	本剤 44 単位群（N = 305）	本剤 24 単位群（N = 306）	プラセボ群（N = 306）	24 単位 vs プラセボ p 値 [a]	44 単位 vs プラセボ p 値 [a]
治療サイクル 1						
1 週目	N	265	265	263	< 0.001	< 0.001
	n(レスポンダーの割合)	83 (31.3%)	65 (24.5%)	16 (6.1%)		
	差 [b]	25.2%	18.4%			
	差の 95%信頼区間	18.9%, 31.5%	12.5%, 24.4%			
2 週目	N	265	265	263	< 0.001	< 0.001
	n(レスポンダーの割合)	117 (44.2%)	82 (30.9%)	23 (8.7%)		
	差 [b]	35.4%	22.2%			
	差の 95%信頼区間	28.5%, 42.3%	15.7%, 28.7%			
30 日目	N	265	265	263	< 0.001	< 0.001
	n(レスポンダーの割合)	134 (50.6%)	89 (33.6%)	24 (9.1%)		
	差 [b]	41.4%	24.5%			
	差の 95%信頼区間	34.5%, 48.4%	17.8%, 31.1%			
治療サイクル 2						
1 週目	N	256	253	229	< 0.001	< 0.001
	n(レスポンダーの割合)	120 (46.9%)	86 (34.0%)	24 (10.5%)		
	差 [b]	36.4%	23.5%			
	差の 95%信頼区間	29.1%, 43.7%	16.5%, 30.6%			
2 週目	N	256	253	229	< 0.001	< 0.001
	n(レスポンダーの割合)	128 (50.0%)	90 (35.6%)	26 (11.4%)		
	差 [b]	38.6%	24.2%			
	差の 95%信頼区間	31.3%, 46.0%	17.0%, 31.4%			
30 日目	N	256	253	229	< 0.001	< 0.001
	n(レスポンダーの割合)	131 (51.2%)	85 (33.6%)	21 (9.2%)		
	差 [b]	42.0%	24.4%			
	差の 95%信頼区間	34.8%, 49.2%	17.5%, 31.3%			

CI = 信頼区間； ITT = intent-to-treat；vs = versus
ベースライン時に「年相応に見える」又は「年より老けて見える」と回答した被験者のみを表に含めた。ベースライン時に「年相応に見える」と回答した被験者が「年より若く見える」と回答した場合、又はベースライン時に「年より老けて見える」と回答した被験者が「年相応に見える／年より若く見える」と回答した場合にレスポンダーとした。
欠測値は、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。
[a] 治験実施施設によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により群間比較の p 値を算出した。
[b] レスポンダーの割合について、治療間の差を本剤群－プラセボ群として算出した。
出典：191622-099 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.2-85

5.2.2.3.1.3　顔の皺による影響についての質問票

FLO-11 質問票の質問 2 及び 5 において 2 ポイント以上の改善又は FLO-11 質問票の質問 8 で 3 ポイント以上の改善（意義のある最小変化［MID］）を示した被験者の割合を、評

価時点ごとに 5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.2-55、Table 14.2-59 及び Table 14.2-63 に示す。

FLO-11 質問票の質問 2、5 及び 8 でのレスポンダーの割合は、両治療サイクルの全ての評価時点で、各本剤群がプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった（$p < 0.001$）（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.2-55、Table 14.2-59 及び Table 14.2-63）。治療サイクル 1 の 30 日目において、レスポンダーの基準を満たすか、それ以上であった被験者の割合の本剤 24 単位群とプラセボ群の差は、質問 2、5 及び 8 でそれぞれ 29.8%、30.0%及び 25.8%であった。治療サイクル 1 の 30 日目における本剤 44 単位群とプラセボ群の差は、質問 2、5 及び 8 でそれぞれ 45.3%、43.1%及び 43.2%であった。このことは、本剤投与被験者は、顔の皺が外見の年齢、魅力、見た目の疲れ具合に影響を及ぼしていると認識する心理的改善が大きかった。

同様の結果が治療サイクル 2 の FLO-11 質問票の質問 2、5 及び 8 でもみられた（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.2-55、Table 14.2-59 及び Table 14.2-63）。

FLO-11 の質問 1、3、4、6、7、9、10 及び 11 についても、両治療サイクルの全ての評価時点で、本剤群とプラセボ群の 2 ポイント以上の改善を達成したレスポンダー率に統計学的有意差（$p \leq 0.015$）が認められた（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.2-54、Table 14.2-57、Table 14.2-58、Table 14.2-61、Table 14.2-62、Table 14.2-65、Table 14.2-66 及び Table 14.2-67）。

FLO-11 の各質問のスコア及び合計スコアを算出した。各質問及び合計スコアのベースラインの平均値及び各来院時におけるベースラインからの変化の平均を 5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.2-68～Table 14.2-79 に示す。両治療サイクルの評価時点で、質問 11 のいくつかの評価時点を除き、FLO-11 の質問（1～ 11）の各スコア及び合計スコアの変化の平均に統計学的に有意な群間差が認められた。

5.2.2.3.1.4　被験者の感覚による効果の表れ始めた時期

本剤投与被験者は、いずれの治療サイクルでも、効果発現（被験者が CFL の程度の改善を認識）までの時間の中央値は 3.0 日であった。Kaplan-Meier 法による効果発現を 5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.2-94 にまとめる。

5.2.2.3.1.5　外見の満足度に関する被験者の評価

治療により CFL の外見の満足度が上昇したと報告した被験者の割合を経時的に 5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.2-89 及び Table 14.5-27 にまとめる。レスポンダーの解析は、ベースライン時の満足度が「どちらでもない」か、それ以下（「不満」又は「非常に不満」）と報告した被験者のみを対象とし、被験者が「非常に満足」又は「満足」と報告した場合、治療奏功とした（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.5-27）。ベースライン時に CFL の外見に「どちらでもない」、「不満」又は「非常に不満」であった被験者の割合は、本剤 24 単位群、本剤 44 単位群及びプラセボ群で、それぞれ 97.1%（297/306 例）、97.4%（297/305 例）及び 96.7%（296/306 例）であった（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.2-89）。治療サイクル 1 の 30 日目までに、大部分の被験者が CFL の外見に満足しており、「非常に満足」又は「満足」と回答した被験者の割合は、本剤 24 単位群は 48.5%（144/297 例）、本剤 44 単位群で 58.2%（173/297 例）で

あったのに対し、プラセボ群ではわずか 6.8%（20/296 例）であった（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.5-27）。各本剤群とプラセボ群のレスポンダー率の差は、全評価時点で統計学的に有意であった（$p < 0.001$）。同様の結果が治療サイクル 2 でもみられた。

本剤に有利な統計学的に有意な群間差（$p < 0.001$）が、全ての評価時点の「外見の満足度に関する被験者の評価」のベースラインからの変化の平均に認められた（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.2-90）。

5.2.2.3.1.6　被験者による治療の評価

被験者の大半は自分が受けた CFL 治療を認識していた。本剤の投与を受けた被験者のうち、78.2%（478/611 例）は自分が受けた CFL 治療を認識し、誤ってプラセボと推測したのはわずか 19.1%（117/611 例）であった。プラセボの投与を受けた被験者のうち、81.7%（250/306 例）は自分が受けた CFL 治療を認識し、11.1%（34/306 例）が誤って本剤と推測した（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.2-95）。

5.2.2.3.2　治験責任（分担）医師による FWS を用いた GL の程度評価

GL に対する有効性データは 5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.2-39～Table 14.2-46、Table 14.2-51、Table 14.2-52、Table 14.2-83、Table 14.2-84、Table 14.2-91、Table 14.2-92 及び Listing 16.2.6-1.3 に示す。

5.2.2.4　部分集団解析（治験責任（分担）医師による FWS を用いた CFL の程度評価）

5.2.2.4.1　年齢別の有効性

治験責任（分担）医師による FWS を用いた最大緊張時での CFL の程度評価において、若年層の部分集団は高齢層の部分集団に比べ、レスポンダー（「なし」又は「軽度」を達成）の割合が高かった（約 30%）（表 5.2-13）。治療サイクル 2 も同様の結果であった。

年齢部分集団 1（≤ 50 歳、> 50 歳）の評価では、治験責任（分担）医師が FWS を用いて評価した CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者の割合は、各本剤群がプラセボ群に比べて統計学的に有意に高く、全体集団でみられた傾向と同様であった。若年層の被験者（≤ 50 歳）でも高齢層の被験者（> 50 歳）でも、治療サイクル 1 の 120 日目までの全ての評価時点で、本剤群とプラセボ群の間に統計学的有意差が認められた（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.2-120.1 及び 14.2-120.2）。治療サイクル 2 も同様の結果であった。

表 5.2-13　治験責任（分担）医師による FWS を用いた評価において、最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」であった被験者の割合：年齢部分集団 1（ITT 解析対象集団）

		本剤 44 単位群		本剤 24 単位群		プラセボ群		p 値 [a] ≤ 50 歳/> 50 歳	
来院	統計量	≤ 50 歳	> 50 歳	≤ 50 歳	> 50 歳	≤ 50 歳	> 50 歳	24 単位 vs プラセボ	44 単位 vs プラセボ
治療サイクル 1									
1 週目	レスポンダーの割合（n/N）	67.1% (112/167)	34.1% (47/138)	57.0% (98/172)	26.1% (35/134)	2.4% (4/169)	0.7% (1/137)	< 0.001 < 0.001	< 0.001 < 0.001
2 週目	レスポンダーの割合（n/N）	72.5% (121/167)	39.9% (55/138)	64.5% (111/172)	33.6% (45/134)	5.3% (9/169)	2.9% (4/137)	< 0.001 < 0.001	< 0.001 < 0.001
30 日目	レスポンダーの割合（n/N）	74.9% (125/167)	39.9% (55/138)	69.8% (120/172)	35.8% (48/134)	4.7% (8/169)	1.5% (2/137)	< 0.001 < 0.001	< 0.001 < 0.001
治療サイクル 2									
1 週目	レスポンダーの割合（n/N）	67.1% (108/161)	40.9% (54/132)	61.7% (103/167)	33.1% (42/127)	4.7% (7/150)	0.9% (1/117)	< 0.001 < 0.001	< 0.001 < 0.001
2 週目	レスポンダーの割合（n/N）	78.3% (126/161)	45.5% (60/132)	71.9% (120/167)	37.8% (48/127)	4.0% (6/150)	2.6% (3/117)	< 0.001 < 0.001	< 0.001 < 0.001
30 日目	レスポンダーの割合（n/N）	79.5% (128/161)	45.5% (60/132)	68.9% (115/167)	39.4% (50/127)	6.7% (10/150)	0.9% (1/117)	< 0.001 < 0.001	< 0.001 < 0.001

CFL = 目尻の表情皺；FWS = 写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat
年齢部分集団 1 = ≤ 50 歳又は> 50 歳
欠測値は、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。
[a] 治験実施施設によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により治療間比較（年齢別）の p 値を算出した。
出典：191622-099 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.2-120.1 及び 14.2-120.2

治験責任（分担）医師 による最大緊張時又は平静時での CFL の程度評価において 1 段階以上改善した被験者についても、同様の傾向であった（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.2-144.1、Table 14.2-144.2、Table 14.2-136.1 及び Table 14.2-136.2）。

年齢部分集団 2（< 45 歳、45～65 歳又は> 65 歳）の解析は 5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 の 14.5 に示す。

5.2.2.4.2　男女別の有効性

女性は男性よりレスポンダー率（CFL の程度が「なし」又は「軽度」を達成した被験者）が高かった。治療サイクル 1 の 120 日目まで女性は全ての時点で、男性はほとんどの時点で、CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者、或いは 1 段階以上改善した被験者の割合に、本剤群とプラセボ群の間に統計学的有意差が認められた（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.2-121.1、Table 14.2-121.2、Table 14.2-137.1、Table 14.2-137.2、Table 14.2-145.1 及び Table 14.2-145.2）。治療サイクル 2 も同様の結果であった。

5.2.2.4.3　FWS を用いたベースライン時の最大緊張時の CFL の程度別の有効性

治験責任（分担）医師による FWS を用いた最大緊張時の CFL の程度評価において、治療サイクル 1 の 30 日目に「なし」又は「軽度」になった被験者の割合は、ベースライン時の CFL が中等度であった被験者で高度であった被験者に比べて高かった（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.2-123.1 及び Table 14.2-123.2）。この結果には、ベースライン時の CFL の程度が中等度の被験者（レスポンダーになるために 1 段階又は 2 段階の変化が必要）は、高度の被験者（少なくとも 2 段階の変化が必要）に比べ、CFL の程度の「なし」又は「軽度」を容易に達成しやすいという治験デザインが影響している可能性があった。治療サイクル 2 も同様の結果であった。各治療サイクルの 1 週目、2 週目及び 30 日目のデータを表 5.2-14 にまとめる。ほぼ全ての時点で本剤群とプラセボ群のレスポンダー率に統計学的有意差が認められた。

表 5.2-14　治験責任（分担）医師による FWS を用いた評価において、最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者の割合、ベースライン時の CFL の程度別（ITT 解析対象集団）

		本剤 44 単位群		本剤 24 単位群		プラセボ群		p 値 [a] 中等度/高度	
来院	統計量	中等度	高度	中等度	高度	中等度	高度	24 単位 vs プラセボ	44 単位 vs プラセボ
治療サイクル 1									
1 週目	レスポンダーの割合（n/N）	86.2% (94/109)	33.2% (65/196)	70.4% (81/115)	27.2% (52/191)	4.4% (5/113)	0.0% (0/193)	< 0.001 < 0.001	< 0.001 < 0.001
2 週目	レスポンダーの割合（n/N）	85.3% (93/109)	42.3% (83/196)	79.1% (91/115)	34.0% (65/191)	11.5% (13/113)	0.0% (0/193)	< 0.001 < 0.001	< 0.001 < 0.001
30 日目	レスポンダーの割合（n/N）	89.0% (97/109)	42.3% (83/196)	78.3% (90/115)	40.8% (78/191)	8.8% (10/113)	0.0% (0/193)	< 0.001 < 0.001	< 0.001 < 0.001
治療サイクル 2									
1 週目	レスポンダーの割合（n/N）	83.7% (87/104)	39.7% (75/189)	73.5% (83/113)	34.3% (62/181)	7.1% (7/99)	0.6% (1/168)	< 0.001 < 0.001	< 0.001 < 0.001
2 週目	レスポンダーの割合（n/N）	88.5% (92/104)	49.7% (94/189)	80.5% (91/113)	42.5% (77/181)	7.1% (7/99)	1.2% (2/168)	< 0.001 < 0.001	< 0.001 < 0.001
30 日目	レスポンダーの割合（n/N）	88.5% (92/104)	50.8% (96/189)	82.3% (93/113)	39.8% (72/181)	11.1% (11/99)	0.0% (0/168)	< 0.001 < 0.001	< 0.001 < 0.001

CFL = 目尻の表情皺；FWS = 写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat
欠測値は、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。
[a] 治験実施施設によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により治療間比較の p 値を算出した。
出典：191622-099 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.2-123.1 及び Table 14.2-123.2

治験責任（分担）医師による FWS を用いた CFL の程度評価における 1 段階以上の改善を基準としたレスポンダー率は、ベースライン時の CFL が中等度の被験者も高度の被験者も同等で、両治療サイクルの全ての評価時点で、各本剤群とプラセボ群の間に統計学的有意差が認められた（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.2-139.1 及び Table 14.2-139.2［平静時］並びに Table 14.2-147.1 及び Table 14.2-147.2［最大緊張時］）。

5.2.2.5　有効性の結論

- 全ての主要評価項目において、本剤（24 単位及び 44 単位）投与群はプラセボ群に比べて CFL の程度に統計学的に有意な改善が認められた。
- 治療サイクル 1 の 30 日目における有効性の主要評価項目は達成され（治験責任［分担］医師による FWS を用いた最大緊張時の評価：本剤 24 単位群 54.9%［168/306 例］、本剤 44 単位群 59.0%［180/305 例］、プラセボ群 3.3%［10/306 例］；被験者による FWS を用いた最大緊張時の評価：本剤 24 単位群 45.8%［140/306 例］、本剤 44 単位群 48.5%［148/305 例］、プラセボ群 3.3%［10/306 例］）、120 日目（治療サイクル 1 の終了時）までの全ての来院時に本剤に有利な統計学的有意差（$p \leq 0.001$）が認められた。
- 副次有効性解析でも、CFL の程度の改善において本剤 24 単位及び本剤 44 単位のプラセボに対する優越性が示された。治験責任（分担）医師による FWS を用いた最大緊張時及び平静時での評価における 1 段階以上の改善、PRO 評価（SGA-CFL、SPA 及び FLO-11 の心理的影響に関する質問 2、5 及び 8）など、全ての副次的有効性評価項目が達成され、治療サイクル 1 の 120 日目までの全ての来院時に全ての評価項目で本剤に有利な統計学的有意差が認められた。「外見の満足度に関する被験者の評価」では、各本剤群はプラセボ群に比べ、統計学的に有意な改善と効果の持続が認められた。
- 本剤（24 単位及び 44 単位）による CFL の程度の改善の効果持続時間は、治療サイクル 1 のレスポンダーでは最長 4 箇月であった。
- 治療サイクル 2 の結果は、全般に治療サイクル 1 と同様であった。

5.2.3　安全性の評価

5.2.3.1　治験薬が投与された症例数、期間及び用量

治療サイクル 1 では 917 例（本剤 24 単位群：306 例、本剤 44 単位群：305 例、プラセボ群：306 例）、治療サイクル 2 では 854 例（本剤 24 単位群：294 例、本剤 44 単位群：293 例、プラセボ群：267 例）の各 CFL 領域に本剤 4 単位又はプラセボが 3 部位、GL 領域に本剤 4 単位又はプラセボが 5 部位投与された。投与期間の要約を表 5.2-15 に示す。

治験薬の投与は治験実施計画書に従って行われた（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Listing 16.1.7-5、Listing 16.2.9-3 及び Listing 16.2.9-4）。

表 5.2-15　治験薬投与期間（安全性解析対象集団）

投与期間（日）	本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	計 (N = 917)
治療サイクル 1				
N	305	306	306	917
平均値	118.8	117.6	114.0	116.8
SD	10.55	14.79	25.91	18.37
中央値	119.0	119.0	119.0	119.0
最小値	1	1	1	1
最大値	172	149	183	183
治療サイクル 2				
N	293	294	267	854
平均値	91.5	90.2	89.9	90.5
SD	5.37	12.10	15.14	11.50
中央値	92.0	92.0	92.0	92.0
最小値	50	4	1	1
最大値	112	121	192	192
治験全体				
N	305	306	306	917
平均値	206.6	204.2	192.4	201.1
SD	23.38	31.22	52.11	38.06
中央値	211.0	211.0	211.0	211.0
最小値	1	1	1	1
最大値	238	241	325	325

SD = 標準偏差
出典：191622-099 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.3-1

5.2.3.2　有害事象

治験総括報告書及び本概要の本項に記載されている有害事象は、MedDRA バージョン 14.0 を用いて読み替えている。5.4 の付録に記載されている有害事象も、MedDRA バージョン 17.0 を用いて読み替えている。MedDRA バージョン 14.0 から MedDRA バージョン 17.0 に読み替えても、安全性データに意義のある変化はなかった。

5.2.3.2.1　全ての有害事象の表示及び分析

全体では、本剤 24 単位群の 41.5%（127/306 例）、本剤 44 単位群の 45.6%（139/305 例）、プラセボ群の 38.6%（118/306 例）に有害事象が発現した。基本語（PT）単位で 2 例以上に報告された有害事象はほとんどなかった（表 5.2-16 及び 5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.3-3.1）。全体的な有害事象の発現率は、120 日間の治療サイクル 1 が 30.9%（283/917 例）（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.3-4.2 及び Table 14.3-3.2）、90 日間の治療サイクル 2 が 20.3%（173/854 例）（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.3-4.3 及び Table 14.3-3.3）であった。発現した有害事象の大半は軽度又は中等度であった（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.3-5.1）。

以下のように、有害事象の発現件数が最も多かった器官別大分類（SOC）は、「感染症および寄生虫症」、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「神経系障害」であった。

- 感染症および寄生虫症
  - 本剤 24 単位群の 20.6%（63/306 例）
  - 本剤 44 単位群の 19.0%（58/305 例）
  - プラセボ群の 18.0%（55/306 例）
- 一般・全身障害および投与部位の状態
  - 本剤 24 単位群の 9.2%（28/30
  - 6 例）
  - 本剤 44 単位群の 8.9%（27/305 例）
  - プラセボ群の 3.3%（10/306 例）
- 神経系障害
  - 本剤 24 単位群の 6.5%（20/306 例）
  - 本剤 44 単位群の 7.9%（24/305 例）
  - プラセボ群の 6.9%（21/306 例）

「一般・全身障害および投与部位の状態」の SOC では、注射部位の有害事象として、注射部位血腫、注射部位出血、注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位刺激感、注射部位そう痒感、注射部位知覚異常、注射部位発疹及び注射部位腫脹が発現した。注射部位の有害事象のうち発現率が最も高かったのは注射部位血腫（39/917 例［4.3%］）で、その発現率は本剤 24 単位群が最も高かった（本剤 24 単位群 6.2%［19/306 例］、本剤 44 単位群 4.9%［15/305 例］、プラセボ群 1.6%［5/306 例］）。全体で 12/917 例（1.3%）に発現した注射部位出血は、3 群とも同等の発現率であった（本剤 24 単位群 1.6%［5/306 例］、本剤 44 単位群 1.3%［4/305 例］、プラセボ群 1.0%［3/306 例］）。その他の注射部位の有害事象（疼痛、紅斑、刺激感、そう痒感、知覚異常、発疹及び腫脹）は、いずれの投与群でも発現率が 1%未満であった。

最も多くみられた有害事象（いずれかの投与群で被験者の 1%以上に発現）を投与群別に表 5.2-16 にまとめる。

表 5.2-16　プライマリー器官別大分類別・基本語別の最も多くみられた（被験者の 1%以上）有害事象：治験全体（安全性解析対象集団）

		被験者数（%）			
SOC	基本語 [a]	本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	計 (N = 917)
全体		139 (45.6)	127 (41.5)	118 (38.6)	384 (41.9)
眼障害	全体	15 (4.9)	7 (2.3)	6 (2.0)	28 (3.1)
	眼瞼浮腫	1 (0.3)	3 (1.0)	0 (0.0)	4 (0.4)
胃腸障害	全体	8 (2.6)	8 (2.6)	16 (5.2)	32 (3.5)
	悪心	2 (0.7)	1 (0.3)	4 (1.3)	7 (0.8)
	嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.0)	3 (0.3)
	下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.0)	3 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	27 (8.9)	28 (9.2)	10 (3.3)	65 (7.1)
	注射部位血腫	15 (4.9)	19 (6.2)	5 (1.6)	39 (4.3)
	注射部位出血	4 (1.3)	5 (1.6)	3 (1.0)	12 (1.3)
感染症および寄生虫症	全体	58 (19.0)	63 (20.6)	55 (18.0)	176 (19.2)
	鼻咽頭炎	24 (7.9)	18 (5.9)	15 (4.9)	57 (6.2)
	上気道感染	9 (3.0)	12 (3.9)	10 (3.3)	31 (3.4)
	副鼻腔炎	5 (1.6)	5 (1.6)	6 (2.0)	16 (1.7)
	気管支炎	5 (1.6)	4 (1.3)	4 (1.3)	13 (1.4)
	インフルエンザ	3 (1.0)	4 (1.3)	4 (1.3)	11 (1.2)
	尿路感染	3 (1.0)	4 (1.3)	3 (1.0)	10 (1.1)
	口腔ヘルペス	3 (1.0)	4 (1.3)	1 (0.3)	8 (0.9)
	肺炎	2 (0.7)	2 (0.7)	3 (1.0)	7 (0.8)
	胃腸炎	1 (0.3)	5 (1.6)	3 (1.0)	9 (1.0)
	急性副鼻腔炎	0 (0.0)	3 (1.0)	2 (0.7)	5 (0.5)
	レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (1.3)	5 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	全体	16 (5.2)	14 (4.6)	25 (8.2)	55 (6.0)
	関節捻挫	3 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	5 (0.5)
	転倒	2 (0.7)	1 (0.3)	4 (1.3)	7 (0.8)
	裂傷	2 (0.7)	0 (0.0)	4 (1.3)	6 (0.7)
	節足動物咬傷	1 (0.3)	4 (1.3)	0 (0.0)	5 (0.5)
	処置による疼痛	1 (0.3)	3 (1.0)	3 (1.0)	7 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	全体	15 (4.9)	11 (3.6)	12 (3.9)	38 (4.1)
	背部痛	4 (1.3)	2 (0.7)	4 (1.3)	10 (1.1)
	関節痛	2 (0.7)	0 (0.0)	3 (1.0)	5 (0.5)
	椎間板突出	1 (0.3)	3 (1.0)	2 (0.7)	6 (0.7)
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）	全体	4 (1.3)	4 (1.3)	1 (0.3)	9 (1.0)
	基底細胞癌	1 (0.3)	3 (1.0)	0 (0.0)	4 (0.4)
神経系障害	全体	24 (7.9)	20 (6.5)	21 (6.9)	65 (7.1)
	頭痛	19 (6.2)	14 (4.6)	18 (5.9)	51 (5.6)
	浮動性めまい	1 (0.3)	3 (1.0)	1 (0.3)	5 (0.5)
生殖系および乳房障害	全体	1 (0.3)	2 (0.7)	2 (0.7)	5 (0.5)
	前立腺炎 [b]	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

SOC	基本語 [a]	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ 群 (N = 306)	計 (N = 917)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	8 (2.6)	6 (2.0)	8 (2.6)	22 (2.4)
	咳嗽	3 (1.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	6 (0.7)
	口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.3)	4 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	全体	13 (4.3)	8 (2.6)	11 (3.6)	32 (3.5)
	日光性角化症	4 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	5 (0.5)
	皮膚炎	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (1.0)	5 (0.5)
	そう痒症	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (1.0)	4 (0.4)
血管障害	全体	2 (0.7)	3 (1.0)	4 (1.3)	9 (1.0)
	高血圧	1 (0.3)	3 (1.0)	3 (1.0)	7 (0.8)

SOC = 器官別大分類
プライマリーSOC 及び各プライマリーSOC の基本語は、本剤 44 単位群で発現率の高い順に並べた。
[a] いずれかの投与群で基本語単位で発現率が 1%以上であった有害事象のみを記載する。
[b] 発現率（%）は男性被験者のみを対象とした（本剤 44 単位群：n = 38；本剤 24 単位群：n = 33；プラセボ群：n = 43）。
出典：191622-099 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.3-4.1

本剤投与群に最も多くみられた有害事象は鼻咽頭炎で、その発現率は本剤 24 単位群が 5.9%（18/306 例）、本剤 44 単位群が 7.9%（24/305 例）、プラセボ群が 4.9%（15/306 例）であった。

本治験中に 16 例（1.7%、16/917 例）にヘルペス感染が発現したが、その詳細は以下のとおりである（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-1）：

- 8 例（0.9%、8/917 例）に口腔ヘルペス感染（口唇又は口周囲）が発現
  - 本剤 24 単位群：1.3%（4/306 例）
  - 本剤 44 単位群：1.0%（3/305 例）
  - プラセボ群：0.3%（1/306 例）
- 5 例（0.5%、5/917 例）に帯状疱疹が発現
  - 本剤 24 単位群：0.7%（2/306 例）（左足及び右腕の帯状疱疹）
  - 本剤 44 単位群：0.7%（2/305 例）（臀部の帯状疱疹及び水疱瘡）
  - プラセボ群は 0.3%（1/306 例）（左額の帯状疱疹）
- 3 例（0.3%、3/917）に単純ヘルペス感染が発現
  - 本剤 24 単位群：0.3%（1/306 例）（病変部位の報告なし）
  - 本剤 44 単位群：0.7%（2/305 例）（1 例は右鼻、1 例は病変部位の報告なし）
  - プラセボ群：0.0%（0/306 例）

中等度の口腔ヘルペス感染 1 件、中等度の帯状疱疹感染 1 件及び 高度の帯状疱疹感染 1 件を除き、ヘルペス感染の重症度はいずれも軽度であった。ヘルペス感染の有害事象はいずれも治験責任（分担）医師が治療との関連はないと判断した。全体では、本治験中にヘルペス感染が発現した 16 例のうち 10 例はヘルペス感染の既往歴があった。口腔ヘルペス感染が発現した 8 例のうち 7 例（本剤 24 単位群の 1 例を除く全ての発現例）、単純ヘルペス感染が発現した 3 例のうち 2 例（本剤 24 単位群の 1 例を除く全ての発現例）は、口腔ヘルペス感染又は単純ヘルペス感染の既往歴があった。帯状疱疹が発現したプラセボ群の被験者は帯状疱疹（間欠性）の既往歴があった。本治験中に帯状疱疹感染が発現したその他の 4 例（本剤 24 単位群 2 例、本剤 44 単位群 2 例 ）は、いずれのヘルペスにも感染歴がな

かった。本剤 44 単位群の被験者 10027-1182 に発現した水疱瘡（帯状疱疹）は、重度で重篤な有害事象と判断された。本例は本事象から完全に回復し、治験中止には至らなかった。本事象の叙述を 5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 14.3.3 に示す。

1 つ以上の重度の有害事象が、本剤 24 単位群の 8 例（2.6%、8/306 例）、本剤 44 単位群の 10 例（3.3%、10/305 例）、プラセボ群の 8 例（2.6%、8/306 例）に発現した。本剤 24 単位群に発現した重度の有害事象は、心筋梗塞、圧迫感、インフルエンザ、尿路感染、乳房蜂巣炎、尿路性敗血症、節足動物咬傷、子宮脱及び処置による疼痛であった。本剤 44 単位群に発現した重度の有害事象は、歯肉出血、痔出血、歯周炎、非心臓性胸痛、過敏症、上気道感染、肺炎、帯状疱疹、関節捻挫、転倒、足関節部骨折、背部痛及び頭痛であった。プラセボ群に発現した高度の有害事象は、心筋梗塞、冠動脈疾患、心室壁運動低下、悪心、嘔吐、胆嚢炎、鼻咽頭炎、インフルエンザ、胃腸炎、蜂巣炎及び四肢損傷であった。いずれの治療サイクルも重度の有害事象の発現率は 2%未満であった（治療サイクル 1：5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.3-5.2、治療サイクル 2：5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.3-5.3）。重度の有害事象が発現した被験者の症例報告書（CRF）を 5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Appendix 16.3.2 に示す。

治験薬投与後 30 分以内に発現した有害事象は以下のとおりであった（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.9-6 及び Listing 16.2.7-1）：

- 本剤 24 単位群：注射部位出血（3 例）、処置による悪心（1 例）及び注射部位血腫（1 例）
- 本剤 44 単位群：高血圧（1 例）、注射部位血腫（1 例）、上気道咳症候群（1 例）、注射部位刺激感（1 例）及び注射部位紅斑（1 例）
- プラセボ群：なし

治験薬投与後 30 分以内に発現した有害事象はいずれも軽度で、治験責任（分担）医師が治療との因果関係が否定できないと判断したのは注射部位の有害事象のみであった。

被験者ごとの有害事象は 5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-1 に列記する。リストは投与群別・被験者別に並べ、各事象について医師記載用語と基本語を記載する。各有害事象が発現した被験者は 5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Listing 14.3.1 に示す。重篤ではない有害事象に関するコメントは、投与群別・被験者別に 5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-2 に列記する。

5.2.3.2.2　治療との因果関係が否定できない有害事象の表示及び分析

治療との因果関係が否定できない有害事象とは、治験責任（分担）医師が治験薬によって発現した可能性があると判断した事象である。治療との因果関係が否定できない有害事象は投与直後に発現する傾向があり、重症度は軽度で自己限定的であった。

治療との因果関係が否定できない有害事象は全体の 9.6%（88/917 例）、本剤 24 単位群の 12.1%（37/306 例）、本剤 44 単位群の 10.8%（33/305 例）、プラセボ群の 5.9%（18/306 例）に発現した（表 5.2-17）。最も多くみられた（いずれかの投与群で 1%以上）治療との因果関係が否定できない有害事象は以下のとおりであった：

- 注射部位血腫：本剤 24 単位群、本剤 44 単位群及びプラセボ群で、それぞれ 4.9%（15/306 例）、3.0%（9/305 例）及び 1.3%（4/306 例）

- 注射部位出血：本剤 24 単位群、本剤 44 単位群及びプラセボ群で、それぞれ 1.6%（5/306 例）、1.3%（4/305 例）及び 0.7%（2/306 例）
- 頭痛：本剤 24 単位群、本剤 44 単位群及びプラセボ群で、それぞれ 2.9%（9/306 例）、4.3%（13/305 例）及び 3.3%（10/306 例）

表 5.2-17 に全ての治療との因果関係が否定できない有害事象を投与群別にまとめる。

表 5.2-17　プライマリー器官別大分類別・基本語別の治療との因果関係が否定できない有害事象：治験全体（安全性解析対象集団）

		被験者数（%）			
SOC	基本語	本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	計 (N = 917)
全体		33 (10.8)	37 (12.1)	18 (5.9)	88 (9.6)
眼障害	全体	5 (1.6)	3 (1.0)	0 (0.0)	8 (0.9)
	眼瞼下垂	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
	眼瞼知覚障害	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
	眼瞼浮腫	1 (0.3)	3 (1.0)	0 (0.0)	4 (0.4)
	複視	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
胃腸障害	全体	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	16 (5.2)	22 (7.2)	8 (2.6)	46 (5.0)
	注射部位血腫	9 (3.0)	15 (4.9)	4 (1.3)	28 (3.1)
	注射部位出血	4 (1.3)	5 (1.6)	2 (0.7)	11 (1.2)
	注射部位疼痛	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.3)
	注射部位紅斑	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)
	注射部位刺激感	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	注射部位そう痒感	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	圧迫感	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
	注射部位腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	全体	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
	副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	全体	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.2)
	筋骨格硬直	1 (0.3)	0 (0.0%)	1 (0.3)	2 (0.2)
神経系障害	全体	13 (4.3)	10 (3.3)	10 (3.3)	33 (3.6)
	頭痛	13 (4.3)	9 (2.9)	10 (3.3)	32 (3.5)
	片頭痛	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.3)
	鼻漏	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)
	上気道咳症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	全体	3 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.4)
	顔面感覚鈍麻	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	そう痒症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	皮膚のつっぱり感	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	皮膚しわ	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)

SOC = 器官別大分類
基本語は、本剤 44 単位群における発現率の高い順に並べた。
出典：191622-099 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.3-9.1 及び Table 14.3-10.1

治療との因果関係が否定できない有害事象の大半は軽度であった（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.3-11.1）。本剤 24 単位群の 1 例に治験責任（分担）医師が治療との因果関係が否定できないと判断した重度の有害事象が発現した：被験者 [redacted] は治療サイクル 2 に重度の圧迫感（医師記載用語：両側性眼窩眼圧）が発現した（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-1）。本事象は治療することなく消失し、治験中止には至らなかった。

治験全体及び各治療サイクルの治療との因果関係が否定できない有害事象を基本語別又はプライマリーSOC 内の基本語別に 5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.3-9.1～Table 14.3-10.3 にまとめる。治験全体及び各治療サイクルの治療との因果関係が否定できない有害事象の重症度を 5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.3-11.1～Table 14.3-11.3 に示す。

5.2.3.2.3　毒素拡散の可能性

遠隔筋への毒素拡散の可能性（PDSOT）を調べる標準化された方法を用いて、有害事象の自発報告及び神経学的評価によって特定された神経学的事象を検討し（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 9.5.2.2）、表 5.2-18 にまとめる。実施した神経学的評価で 5 件（5 例各 1 件）（表 5.2-18 及び 5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.3-16.1）、有害事象自発報告の評価で 5 例 8 件（表 5.2-18 及び 5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.3-15.1）の神経学的事象が特定された。1 例はいずれの方法（神経学的評価及び有害事象自発報告）でも事象が特定された。したがって、計 9 例に 13 件の毒素拡散の可能性がある事象が発現した（1.0%、9/917 例）。各事象の安全性を検討した結果、本剤の既知の薬理作用と一致する毒素局所拡散を示す事象はあったが、毒素遠隔拡散を示す事象はなかった。

毒素拡散の可能性がある事象及び神経学的事象を PT 別に 5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.3-17.1～Table 14.3-17.3 にまとめる。

表 5.2-18　基本語別の毒素拡散の可能性がある事象（安全性解析対象集団）

基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	計 (N = 917)
特定方法：有害事象自発報告（有害事象の eCRF から）				
全体	3 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	5 (0.5)
眼瞼下垂	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
複視 [a]	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
霧視	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
便秘	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)
顔面不全麻痺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
特定方法：前向きの神経学的事象評価（神経学的評価の eCRF から）				
全体	4 (1.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	5 (0.5)
眼瞼下垂	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.3)
複視 [a]	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
第 7 脳神経麻痺	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

eCRFs = 電子症例報告書
基本語は、本剤 44 単位群における発現率の高い順に並べた。
[a] 同一被験者の複視が両方の特定方法で特定された。
出典：191622-099 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.3-15.1 及び Table 14.3-16.1

神経学的評価による神経学的事象 – 毒素拡散の可能性

ベースライン時の神経学的評価（集中的神経学的診察及び集中的症状質問票）は、いずれの投与群も被験者の大半で正常であった（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.4-28 及び Table 14.4-29）。ベースライン時に本剤 24 単位群の 8/306 例（2.6%）、本剤 44 単位群の 7/305 例（2.3%）、プラセボ群の 6/306 例（2.0%）に検査異常が認められ、それぞれ 23/306 例（7.5%）、29/305 例（9.5%）及び 21/306 例（6.9%）に眼機能異常が認められた（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.4-28 及び Table 14.4-29；Listing 16.2.7-11）が、治験責任（分担）医師が臨床的に問題ないと判断し、治験の除外基準には抵触しなかった。治験期間を通して、臨床的に問題のない異常がいずれの投与群にも同程度でみられた。しかし、これらの所見はいずれも神経学的事象フォーム（NEF）による報告の基準に該当しなかった（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Section 9.5.2.2.1 を参照）。

治験中、5 例（0.5%、5/917 例）に 5 件の臨床的に問題のある神経学的事象が発現した。治療サイクル 1 に眼瞼下垂が 3 件（本剤 24 単位群が 1 件、本剤 44 単位群が 2 件）、治療サイクル 2 に 2 件（本剤 44 単位群に複視 1 件及び第 7 脳神経麻痺 1 件）発現した。

治療サイクル 1 では、本剤 24 単位群の 1 例（被験者 [redacted]）に 18 日目に眼瞼下垂が発現した。本事象の重症度は中等度で、59 日目に治療することなく回復した。本剤 44 単位群の 2 例（被験者 [redacted]［12～63 日目］及び被験者 [redacted] 7～29 日目］）に眼瞼下垂が発現した。重症度は一方は軽度、もう一方は中等度で、両事象とも治療することなく回復した。

治療サイクル 2 では、本剤 44 単位群の 1 例（被験者 [redacted]）に 153 日目（2 回目の治験薬投与後 33 日）に左眼複視が発現した。本事象は同一被験者に発現した別の 2 回の左眼複視（157 日目及び 198 日目）とともに、通常の自発的な有害事象報告でも毒素拡散の可能性がある事象として特定された（以下の記述及び 5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-6 を参照）。複視はいずれも報告された発現日から 1 日以内に回復した。本剤 44 単位群の別の 1 例（被験者 [redacted]）に 166 日目（2 回目の治験薬投与後 47 日）に中等度から高度の第 7 脳神経麻痺（左顔のベル麻痺）が発現した。プレドニゾン及びバラシクロビルが投与されたが（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Section 14.3.3 叙述を参照）、本被験者の治験終了時にも継続中であった。本被験者は継続試験 191622-104 への参加を希望しなかった。

神経学的事象を基本語別・治療サイクル別に 5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.3-16.1～Table 14.3-16.3 にまとめる。神経学的事象を投与群別に 5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-8 に列記し、投与群別・既往歴別・併用療法別・併用薬別に 5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-9 に列記する。

集中的神経学的診察の被験者別一覧を Listing 16.2.7-13.1（頭蓋顔面）及び Listing 16.2.7-13.2（その他の部位）に示す。集中的神経学的診察に関するコメントを Listing 16.2.7-14 に示す（いずれも 5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書）。集中的症状質問票及び集中的神経学的診察の結果を治療サイクル別・来院別に 5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.6-2～Table 14.6-5 にまとめ、集中的症状質問票及び集中的神経学的診察の被験者別

リストをモジュール 5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-11、Listing 16.2.7-13.1 及び Listing 16.2.7-13.2 に示す。

有害事象の自発報告 – 毒素拡散の可能性

治験実施計画書で義務づけられた集中的神経学的診察に加えて、通常かつ慣習的方法により自発的な有害事象報告を実施し、報告された有害事象について毒素拡散との関連性を検討した。PDSOT 法により毒素拡散との関連があると特定（すなわち、40 の MedDRA PT のうち少なくともひとつに合致すると判断された、5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Appendix 16.1.13 を参照）された有害事象は、5 例（0.5%、5/917 例）に発現した 8 件であった。治療サイクル 1 では 3 件（本剤 24 単位群、本剤 44 単位群及びプラセボ群で、それぞれ便秘、霧視及び顔面不全麻痺）発現した。治療サイクル 2 では 5 件（眼瞼下垂 2 件及び複視 3 回）（いずれも本剤 44 単位群）発現した。治療サイクル 2 に発現した眼瞼下垂 1 件と 3 回の複視は被験者[redacted]に発現し、本例は神経学的評価でも 1 回の複視が特定された。

これらの事象はいずれも遠隔筋への毒素拡散を示唆するものではなかった。これらの事象を表 5.2-18 にまとめ、5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.3-15.1 に列記する。症例の説明を以下にまとめる。

治療サイクル 1 に、罹患時期不明の便秘及び膀胱制御喪失の既往歴を有する本剤 24 単位群の被験者[redacted]に 95 日目に中等度の便秘悪化が認められた。本事象は治療との関連はないと判断され、3 箇月間の Fibercon 投与後 197 日目に回復した。本剤 44 単位群の被験者[redacted]に 3 日目に軽度の両目霧視が発現した。本事象は治療との関連はないと判断され、結膜炎の有害事象と同時に発現し、治療により 16 日目に回復した。プラセボ群の被験者[redacted]に 7 日目に軽度の顔面不全麻痺が発現した。本事象は治療との関連はないと判断され、23 日目に処置なく回復した。

治療サイクル 2 に、本剤 44 単位群の 2 例（被験者[redacted]及び被験者[redacted]）にそれぞれ 129 日目（2 回目の治験薬投与 1 日後）、163 日目（2 回目の治験薬投与 43 日後）に眼瞼下垂が発現した。両事象とも治療との因果関係が否定できないと判断され、処置なく回復した（被験者[redacted]は 8 日以内、被験者[redacted]は 1 日以内）。被験者[redacted]はさらに 153 日目（2 回目の治験薬投与 33 日後）、157 日目及び 198 日目に左眼複視が発現した。153 日目の複視は神経学的評価でも特定された。複視は 3 回とも治療との因果関係が否定できないと判断され、いずれも処置なく 1 日以内に回復した。

治験全体及び各治療サイクルについて、毒素拡散の可能性がある事象を基本語別に 5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.3-15.1～Table 14.3-15.3 にまとめる。毒素拡散の可能性がある事象を投与群別に 5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-6 に列記し、コメントを 5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-7 に示す。

5.2.3.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験において死亡例はなかった。

有害事象により治験中止となった被験者は 2 例（0.2%、2/917 例）で、うち本剤 24 単位群が 1 例（0.3%、1/306 例）、プラセボ群が 1 例（0.3%、1/306 例）であった（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.3-12 及び Listing 16.2.7-5）。本剤 24 単位群の被験者に発現した心筋梗塞は重篤であったが、治験責任（分担）医師により治療との関連はないと判断された。プラセボ群の被験者に発現した注射部位疼痛は重篤ではなく、治験責任（分担）医師により治療との因果関係が否定できないと判断された（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.3-14）。

本治験中、19 例に各 1 件の重篤な有害事象が発現した（2.1%、19/917 例）（表 5.2-19）。重篤な有害事象は、本剤 24 単位群の 2.6%（8/306 例）、本剤 44 単位群の 1.6%（5/305 例）、プラセボ群の 2.0%（6/306）に報告された（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.3-6.1）。治療サイクル 1 において 10 例（1.1%、10/917 例）（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.3-6.2 及び Table 14.3-7.2）、治療サイクル 2 において 9 例（1.1%、9/854 例）（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.3-6.3 及び Table 14.3-7.3）に重篤な有害事象が発現した。

- 被験者番号[redacted] 本剤 24 単位群）- 基底細胞癌
  被験者番号[redacted]は 6[redacted]歳の女性（生年月日：19[redacted]年 7 月 10 日）であり、191622-099 試験試験に登録された。初回の治療サイクルを[redacted]年 11 月 19 日に開始した。被験者は 2 回目の治験薬投与を 翌* 年 3 月 17 日に受けた。翌* 年 4 月 13 日（初回投与 146 日後及び 2 回目投与 28 日後）、生検で確認された左鼻の基底細胞癌と診断された。 翌*年 5 月 16 日、切除術が実施され、全層移植により修復された。本 SAE は軽度から中等度と判断された。翌* 年 5 月 16 日、本 SAE は後遺症（手術瘢痕）を伴い回復し、被験者は治験中止とはならなかった。関連する既往歴には、鼻の病変の疑いが含まれた。更なる既往歴には、月経困難症、閉経、高血圧及び高コレステロール血症が含まれた。併用薬には、高コレステロール血症のため治験開始日の 1 年以上前から継続中の Lipitor 10 mg（経口、1 日 1 回）及び高血圧のため治験開始日の 1 年以上前から継続中の lisinopril 10 mg（経口、1 日 1 回）が含まれた。本事象はその他の医学的に重要な事象（癌）のため、重篤と考えられた。治験責任（分担）医師は本 SAE について、治験薬との因果関係はないと判断した。弊社メディカルモニターは本評価と同意見であった。本事象は、治験薬概要書から予測できないものであった。

- 被験者番号[redacted]（本剤 24 単位群）- 乳房蜂巣炎
  被験者番号[redacted]は 6[redacted]歳の女性（生年月日：19[redacted]年 6 月 16 日）であり、191622-099 試験に登録された。初回の治療サイクルを[redacted]年12 月 17 日に開始した。被験者は 2 回目の治験薬投与を翌* 年4 月15 日に受けた。翌* 年2 月24 日、被験者は右乳房に昆虫咬傷を負った。その後 3 日間に、咬刺傷の発赤、熱感及び圧痛が生じた。3日目、被験者は発熱した。翌* 年2 月27 日（初回投与73 日後）、被験者は急性蜂巣炎と診断され入院した。被験者はバンコマイシンの静脈内投与（カルテに用量の記載なし）の治療を1 日間（翌* 年2 月27 日）受けた。翌* 年2 月27 日から翌* 年3 月9 日、Bactrim DS （1 日2 回）、ケフレックス 500 mg（1 日4 回）の投与を受け、翌*年2 月27 日から翌* 年 3 月3 日、Vicodin 500 mg/5 mg の投与を受けた。皮膚創傷の好気性菌培養では、黄色ブドウ球菌陽性（＋1）であった。CBC 検査で白血球数増加が認められた。
  右乳房の超音波検査により、膿瘍が認められた。翌* 年 3 月 2 日まで、被験者は入院した。SAE の重症度は、発現時は軽度、最大重症度は重度と判断された。翌* 年 3 月 4 日、本 SAE は後遺症を残さず回復し、被験者は治験中止とはならなかった。関連既往歴なし。一般既往歴は次のパラグラフに示す。併用薬には次が含まれた：甲状腺機

能低下症のため治験開始日の 1 年以上前から継続中のレボチロキシン 75 meg （経口、1 日 1 回）、高血圧のため治験開始日の 1 年以上前から継続中のアムロジピン 5 mg （経口、1 日 1 回）及びスピロノラクトン/ヒドロクロロチアジド 25/25 mg （経口、QD）高コレステロール血症のため治験開始日の 1 年以上前から継続中のプラバスタチンナトリウム 40 mg（経口、1 日 1 回）、胃食道逆流性疾患のため治験開始日の 1 年以上前から継続中の Prilosec 20 mg （市販薬。経口、1 日 1 回）、骨粗鬆症のため治験開始日の 1 年以上前から継続中のアレンドロン酸ナトリウム 70 mg （経口、週 1 回）。本事象は、入院のため重篤と判断された。治験責任（分担）医師は本 SAE について、治験薬との因果関係はないと判断した。弊社メディカルモニターは本評価と同意見であった。本事象は、治験薬概要書から予測できないものであった。

- 被験者番号 [redacted] プラセボ群）- 心筋梗塞
  被験者番号 [redacted] は 4[redacted]歳の男性（生年月日：19[redacted]年 8 月 4 日）であり、191622-099 試験に登録された。初回の治療サイクルを [redacted] 年 10 月 19 日に開始した。被験者は 2 回目の治験薬投与を 翌* 年 2 月 14 日に受けた。同**年 11 月 22 日（初回投与 35日後）午後 2 時、被験者は胸痛のため主治医を受診した。被験者は地元の病院に転送され、心臓発作と診断され入院した。治療には、3 本のステント留置が含まれた。同** 年 11 月 27 日、被験者は退院した。退院時の新たな治療薬は、Plavix 75 mg（1 日1回）、リピトール 80 mg（1 日 1 回）、アスピリン 325 mg（1 日 1 回）、ニトログリセリン 0.4 mg （必要に応じて）及びメトプロロール 100 mg（1 日 1 回）であった。本SAE は重度と判断された。本 SAE は後遺症なく回復し、被験者は治験中止とはならなかった。関連する既往歴はなかった。これらの他に関連する併用薬はなかった。本事象は、入院のため重篤と判断された。治験責任（分担）医師は本 SAE について、治験薬との因果関係はないと判断した。弊社メディカルモニターは本評価と同意見であった。本事象は、治験薬概要書から予測できないものであった。

- 被験者番号被験者 [redacted]（プラセボ群）- 直腸癌
  被験者番号 [redacted] は 5[redacted]歳の女性（生年月日：19[redacted]年 5 月 6 日）であり、191622-099 試験に登録された。初回の治療サイクルを [redacted]年 11 月 2 日に開始した。被験者は2 回目の治験薬投与を 翌* 年 3 月 8 日に受けた。翌* 年 1 月 11 日（初回投与 71 日後）、被験者は長期間罹患していた直腸癌の選択的治療のため、病院に入院した。被験者は健康保険の喪失間近であったため、保険失効前に直腸癌治療を受けることとした。翌* 年 1 月 11 日、後壁及び前壁の修復術を受けた。被験者は次の投与を受けた（すべて処置中に 1 回のみ）：Versed 2 mg（静脈内投与）、フェンタニル 150 mcg （静脈内投与）、プロポフォール 190 mg （静脈内投与）、succinylcholine 90 mg（静脈内投与）、デカドロン 8 mg （静脈内投与）及び Toradol 30 mg（静脈内投与）。術後の診断名は、直腸及び骨盤弛緩であった。翌* 年 1 月 12 日、被験者は退院した。本 SAE は、軽度から中等度と判断された。本 SAE は後遺症を残さず回復し、被験者は治験中止とはならなかった。関連する既往歴には、直腸及び骨盤弛緩（10 年間）が含まれた。関連併用薬には、ラミクタール 500 mg （経口、1 日 1 回）及び Effexor 200 mg（経口、1 日 1 回）が含まれ、いずれも 20[redacted]年以降うつ病のため服用していた。本事象は、入院のため重篤と判断された。治験責任（分担）医師は本 SAE について、治験薬との因果関係はないと判断した。弊社メディカルモニターは本評価と同意見であった。本事象は、治験薬概要書から予測できないものであった。

- 被験者番号 [redacted]（プラセボ群）- 注射部位疼痛

*、**：新薬承認時置き換え

被験者番号 [redacted] は 4[redacted]歳の女性（生年月日：19[redacted]年 2 月 15 日）であり、191622-099 試験に登録された。初回の治療サイクルを [redacted]年 10 月 21 日に開始した。被験者は、2回目の治験薬投与を受ける前に治験中止となった。同*年 11月 16 日、被験者は注射部位疼痛の有害事象のため、治験を中止することを治験実施施設に伝えた。同* 年 10 月 24 日（初回投与 4 日後）、注射部位疼痛が報告され、1 日間持続した。本事象は軽度であり、治験薬と関連があると考えられた。本事象は後遺症を残さず回復した。本事象は、本被験者で本治験中に報告された唯一の有害事象であった。同* 年 11 月 16 日（初回投与 27 日後）、被験者は治験を中止した。既往歴には、節足動物刺傷に対するアレルギー、月経困難症、季節性鼻炎、近視及び 2 回の妊娠が含まれた。併用薬には、月経痙攣のためのイブプロフェン、総合ビタミン剤及び避妊のためのorthotricyclen が含まれた。治験責任（分担）医師は本有害事象について、治療との因果関係は否定できないと判断した。弊社メディカルモニターは本評価と同意見であった。本事象は、治験薬概要書から予測できるものであった。

- 被験者番号 [redacted]（本剤 24 単位群）- 尿路性敗血症
被験者番号 [redacted]は 3[redacted]歳の女性（生年月日：19[redacted]年 9 月 23 日）であり、191622-099 試験に登録された。初回の治療サイクルを[redacted]年12 月17 日に開始した。被験者は2回目の治験薬投与を 翌** 年 4 月 14 日に受けた。翌** 年 3 月 20 日（初回投与 94日後）、被験者は腹痛悪化のため救急科を受診した。腹痛は 翌** 年 3 月 18 日に尿路感染として発現し、未治療であった。翌** 年 3 月 18 日から 翌** 年 3 月 20 日にかけて、未治療の尿路感染のため、敗血症性ショックを引き起こすまでに状態が悪化した。被験者は病院に入院し、治療を受け、徐々に回復した（処置はなし）。翌**年 3 月 23日、被験者は退院した。退院時の状態は安定しており、Levaquin 500 mg （経口）が処方された（翌**年 4 月 13 日まで服用）。治験責任（分担）医師によると、被験者は完全に回復し、仕事に復帰した。本 SAE は中等度から重度と判断された。翌** 年 3 月 23日、本事象は後遺症を残さず回復し、被験者は治験中止とはならなかった関連する既往歴は、未治療の尿路感染であった（発現日は翌**年 3月 18 日）。併用薬の報告はなかった。本事象は、入院のため重篤と判断された。治験責任（分担）医師は本SAE について、治験薬との因果関係はないと判断した。弊社メディカルモニターは本評価と同意見であった。本事象は、治験薬概要書から予測できないものであった。

- 被験者番号 [redacted]（本剤 44 単位群）- 帯状疱疹
症例番号 [redacted] は 4[redacted]歳の女性（生年月日：19[redacted]年 7 月 27 日）であり、191622-099 試験に登録された。初回の治療サイクルを [redacted]年 11 月 11 日に開始した。被験者は 2 回目の治験薬投与を 翌** 年 3 月 11 日に受けた。同* 年 10 月 20 日（初回投与10日後）、被験者は悪寒、息切れ、蕁麻疹及び極度の疲労を覚え始めた。同* 年 10月 21 日、被験者は病院に 1 晩入院した。被験者は水痘帯状疱疹と診断された。同* 年 11 月 24 日、被験者は本事象について治験責任（分担）医師に報告した（治験実施施設が被験者に連絡した日。同* 年 11 月 23 日の 2 週目来院時に被験者が来院しなかったため 。）治療薬には、アシクロビル 800 mg （経口、1 日 4 回）、Benadryl 25 mg （経口、1 日 4 回）及びイブプロフェン 800 mg（経口、1 日 2 回）が含まれ、同* 年 11 月 26 日から 同* 年 11 月 30 日まで投与された。本 SAE は重度と判断された。同* 年 11 月 30 日、本 SAE は後遺症を残さず回復し（治験実施施設により完全に回復と報告された。詳細情報なし。）、被験者は治験中止とはならなかった。関連する既往歴には、甲状腺機能低下症（20[redacted] 年以降）及び サルファ剤アレルギー（治験開始日の 5 年以上前から）が含まれた。併用薬には、甲状腺機能低下症のため 20[redacted] 年から継続中の Levoxyl 25 mcg （経口、1 日 1 回）が含まれた。本事象は、入院のため重篤と判断

された。治験責任（分担）医師は本 SAE について、治験薬との因果関係はないと判断した。弊社メディカルモニターは本評価と同意見であった。本事象は、治験薬概要書から予測できないものであった。

- 被験者番号[redacted]（本剤 24 単位群）- 基底細胞癌
被験者番号[redacted]は 6[redacted]歳の女性（生年月日：19[redacted]年 7 月 11 日）であり、191622-099 試験に登録された。初回の治療サイクルをを[redacted]年 12 月 9 日に開始した。被験者は 2 回目の治験薬投与を 翌** 年 4 月 14 日に受けた。同* 年 7 月より、被験者は鼻の左側に疑わしい斑に気づいていたが、治験登録前の問診時に既往歴として報告しなかった。翌** 年 3 月 21 日（初回投与後 103 日後）、被験者は皮膚科を受診し、当該部位の生検を受けた。組織病理学的検査により、基底細胞癌が判明した。翌** 年 5 月 9日、本部位の切除を行った。本 SAE は中等度と判断された。翌** 年 5 月 9 日、本 SAE は後遺症を残さず回復し、被験者は治験中止とはならなかった。既往歴には、閉経、高血圧、季節性アレルギー及び頸動脈手術が含まれた。併用薬には次が含まれた：高血圧のため治験開始日の 1 年以上前から継続中のアテノロール 75 mg（経口、1 日 1 回）、高血圧のため治験開始日の 1 年以上前から継続中の Benicar HCTZ 40/125 mg（経口、1 日 1 回）、高血圧のため治験開始日の 1 年以上前から継続中のカデュエット 5/20 mg （経口、1 日 1 回）。本事象は、その他の重要な医学的事象（癌）のため、重篤と判断された。治験責任（分担）医師は本 SAE について、治験薬との因果関係はないと判断した。弊社メディカルモニターは本評価と同意見であった。本事象は、治験薬概要書から予測できないものであった。

- 被験者番号[redacted]（本剤 44 単位群）- 基底細胞癌
被験者番号[redacted]は 6[redacted]歳の女性（生年月日：19[redacted]年 12 月 17 日）であり、191622-099 試験に登録された。初回の治療サイクルを[redacted]年 1 月 11 日に開始した。被験者は 2 回目の治験薬投与を 同* 年 5 月 5 日に受けた。同* 年 2 月 17 日（初回投与 38 日後）、ルーチンの皮膚検査時に、被験者は左鼻側壁の皮膚生検及び、左膝蓋下の皮膚生検を受けた。皮膚病理学検査により、鼻の表在性基底細胞癌及び左膝蓋下の表在性基底細胞癌が判明した。同* 年 3 月 20 日～同* 年 3 月 27 日の 7 日間、被験者は予防的にセファレキシン 500 mg （1 日 2 回）を服用した。同* 年 3 月 28 日、被験者は鼻の表在性基底細胞癌の治療のために Mobs 術を受けた。本処置は成功した。同* 年 6 月 21 日、左膝蓋下の表在性基底細胞癌を除去した。これらの SAE は中等度と判断された。いずれの SAE も後遺症なく回復し、被験者は治験中止とはならなかった。既往歴には、閉経後、サルファ剤アレルギー及び骨減少症が含まれた。関連する併用薬には、骨減少症のため 20[redacted]年より服用中の Boniva 150 mg（経口、月 1 回））、栄養補助として 20[redacted]年より服用中のビタミン B12（経口、1 日 1 錠）が含まれた。これらの事象は、その他の重要な医学的事象（癌）のため、重篤と判断された。いずれの SAE についても、治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係はないと判断された。弊社メディカルモニターは本評価と同意見であった。これらの事象は治験薬概要書からは予測されない事象であった。

- 被験者番号[redacted]（本剤 44 単位群）- 失神
被験者番号[redacted]は 8[redacted]歳の女性（生年月日：19[redacted]年 7 月 26 日）であり、191622-099 試験に登録された。初回の治療サイクルを[redacted]年 12 月 21 日に開始した。被験者は 2 回目の治験薬投与を 翌**年 4 月 21 日に受けた。翌**年 1 月 16 日（初回投与 27日後）、被験者は自宅で失神した。被験者は意識を失い（期間は不明）、介助なしで意識を取り戻した。年齢のため、失神の原因を特定するために検査入院し、同日退

院した。翌* 年 1 月 24 日の時点で、失神の原因は不明であった。本 SAE は中等度と判断された。翌* 年 1 月 16 日、本事象は後遺症を残さず回復し、被験者は治験中止とはならなかった併用薬には次が含まれた：高脂血症のため 20[redacted] 年よりシンバスタチン40 mg （経口、、1 日 1 回）、高血圧のため 20[redacted]年より fosinopril 40 mg（経口、1 日 1回）、高血圧のため 20[redacted]年よりヒドロクロロチアジド 12.5 mg （経口、1 日 1 回）、健康全般のため 20[redacted] 年より総合ビタミン剤（経口、1 日 1 回）及びビタミン D（経口、1 日 1 錠）、心臓病予防のため 20[redacted] 年よりアスピリン 81 mg（経口、1 日 1 回）。本事象は、入院のため重篤と判断された。治験責任（分担）医師は本 SAE について、治験薬との関連なしと判断した。弊社メディカルモニター事象は、治験薬概要書から予測できないものであった。

- 被験者番号[redacted] 本剤 24 単位群）- 子宮脱
被験者番号[redacted]は 3[redacted]歳の白人女性（生年月日：19[redacted]年 3 月 29 日）であり、191622-099 試験に登録された。初回の治療サイクルを[redacted]年 11 月 17 日に開始した。被験者は 2 回目の治験薬投与を 翌* 年 3 月 15 日に受けた。翌* 年 3 月 28 日（初回投与132 日後、2 回目投与 14 日後）、被験者は子宮脱及び腹圧性尿失禁のために予定されていた選択手術として、両側卵管卵巣摘除を伴う子宮摘出術及び膀胱鏡による経閉鎖孔式テープ（TOT）留置を受けた。被験者の報告によると、治験開始日の約 4 年前に症状が発現した。翌* 年 3 月 29 日、手術及び術後経過に問題なく、被験者は安定した状態で退院した。退院時に新たに処方された薬剤は、Endocet 5.325 mg （必要に応じて）、Enjuvia 1.25 mg （1 日 1 回）及び Ketorolac 10 mg （必要に応じて）であった。本 SAE の重症度は、発現時は軽度、最大重症度は重度と判断された。翌* 年 3 月29 日、本 SAE は後遺症を残さず回復し、被験者は治験中止とはならなかった。関連する既往歴には、妊娠（2 回）、出産（2 回）、約 4～5 年間にわたる子宮内膜症（子宮頚管拡張及び子宮内掻爬により治療）、4 年間にわたる尿失禁を伴う子宮脱及び頭痛（1 年超、持続中）が含まれた。関連する併用薬はなかった。本事象は、入院のため重篤と判断された。治験責任（分担）医師は本 SAE について、治験薬との因果関係はないと判断した。弊社メディカルモニターは本評価と同意見であった。本事象は、治験薬概要書から予測できないものであった。

- 被験者番号[redacted] 本剤 44 単位群）- 非心臓性胸痛
被験者番号[redacted]は 4[redacted]歳の女性（生年月日：19[redacted]年 4 月 10 日）であり、191622-099 試験に登録された。初回の治療サイクルを[redacted]年 11 月 29 日に開始した。被験者は 2 回目の治験薬投与を 翌* 年 4 月 4 日に受けた。翌* 年 4 月 6 日（初回投与 129 日後、2 回目投与 3 日後）、被験者は、息切れを伴う左肩から左指にかけての胸骨下胸部不快感のため、地元の病院の救急科を受診した。心筋酵素は正常範囲内であった。その他の臨床検査値は、ヘモグロビン 8.0 g/dL（基準範囲：11.6～15.8 gldL）の重度貧血、ヘマトクリット 25.8%（基準範囲：36～48%）及びフェリチン低値：3.5 nglmL（基準範囲：10.0～291 nglmL）であった。心電図では洞調律正常であった。翌* 年 4 月 7 日、心臓カテーテル検査による心血管造影を実施したところ陰性であり、冠動脈狭窄は認められず、左室機能は正常であった。被験者は貧血治療のため、濃厚赤血球（2 単位）の輸血を受けた。胃食道逆流が疑われた。翌* 年 4 月 8 日、被験者は退院した。退院時に新たに処方された薬剤は、Protonix 及び硫化第一鉄であった。本 SAE は重度と判断された。翌*年 4 月 8 日、本 SAE は後遺症なく回復し、被験者は治験中止とはならなかった。関連する既往歴には、病的肥満、胃バイパス術（20[redacted]年 5 月 28 日）、うつ病（19[redacted]年）及びビタミン B12 欠乏症が含まれた。併用薬には、ビタミン B12 欠乏症のためのシアノコバラミン注射液（2 週間に 1 回投与）及びうつ病のための

fluoxetine 40 meg （経口、1 日 1 回）が含まれた。本事象は、入院のため重篤と判断された。治験責任（分担）医師は本 SAE について、治験薬との因果関係はないと判断した。弊社メディカルモニターは本評価と同意見であった。本事象は、治験薬概要書から予測できないものであった。

- 被験者番号[redacted]（本剤 24 単位群）- 基底細胞癌
  被験者番号[redacted]は 4[redacted]歳の男性（生年月日：19[redacted]年 10 月 6 日）であり、191622-099 試験に登録された。初回の治療サイクルを[redacted]年 11 月 2 日に開始した。被験者は 2 回目の治験薬投与を 翌* 年 3 月 1 日に受けた。翌* 年 6 月 30 日、被験者は 翌* 年6 月 17 日に左頬の癌切除を受けたことを治験実施施設に報告した。治験責任（分担）医師が組織病理学報告を入手したところ、診断名は基底細胞癌（報告書中の記載は左頬前部の基底細胞癌）であった。翌* 年 3 月 30 日（初回投与 149 日後、2 回目投与 30日後）、本事象について確認されていた。被験者は、左頬皮膚の基底細胞病変（1 cm未満）の切除を受けた。翌* 年 8 月 18 日、縫合による創傷は閉鎖し、順調に治癒していることが観察された。本 SAE は軽度と判断された。翌* 年 6 月 17 日、本 SAE は後遺症なく回復し、被験者は治験中止とはならなかった。翌* 年 5 月 31 日、被験者は 191622-104 試験を開始した。翌* 年 6 月 30 日に被験者が基底細胞癌について治験実施施設に報告した際には、被験者は既に 191622-104 試験に登録されていた。関連する既往歴はなかった。併用薬には、脱毛のため 20[redacted]年 6 月 6 日よりプロペシア 1 mg（経口、1 日 1 回）、時差ぼけのために治験開始日の 1 年以上前から Ambien 5 mg（経口、必要に応じて）が含まれた。本事象は、その他の重要な医学的事象（癌）のため、重篤と判断された。治験責任（分担）医師は本 SAE について、治験薬との因果関係はないと判断した。弊社メディカルモニターは本評価と同意見であった。本事象は、治験薬概要書から予測できないものであった。

- 被験者番号[redacted] プラセボ群）- 肺炎
  被験者番号[redacted]は 4[redacted]歳の女性（生年月日：19[redacted]年 3 月 7 日）であり、191622-099 試験に登録された。初回の治療サイクルを[redacted]年 11 月 11 日に開始した。被験者は 2 回目の治験薬投与を 翌* 年 3 月 15 日に受けた。翌* 年 3 月 28 日（初回投与 138日後、2 回目投与 14 日後）、被験者は肺炎のため入院した。翌* 年 4 月 5 日から 翌*年 4 月 12 日まで、ペニシリン 500 mg（経口、1 日 4 回）による治療を受けた。また翌* 年 3 月より、「筋弛緩剤」としてインドメタシン 50 mg（経口、必要に応じて）による治療も受けたと報告された。翌* 年 4 月 5 日、被験者は退院し、退院時の状態は安定していた。本 SAE は中等度と判断された。翌* 年 4 月 5 日、本 SAE は後遺症なく回復し、被験者は治験中止とはならなかった。関連する既往歴はなかった。関連する併用薬には、同** 年 11 月 8 日～翌* 年 3 月に高コレステロールのための Vytorin 10120mg（経口、1 日 1 回）、同** 年 3 月～翌* 年 3 月に避妊のための Azurette 0.15 mg（経口、1 日 1 回）、同** 年 4 月より睡眠のためのセロクエル 300 mg（経口、1 日1 回）、及び 前*** 年 11 月～翌* 年 1 月に不安のための Neurontin 300 mg（経口、1 日1 回）が含まれた。本事象は、入院のため重篤と判断された。治験責任（分担）医師は本 SAE について、治験薬との因果関係はないと判断した。弊社メディカルモニターは本評価と同意見であった。本事象は、治験薬概要書から予測できないものであった。

- 被験者番号[redacted]（本剤 24 単位群）- 心筋梗塞
  被験者番号[redacted]は 6[redacted]歳の女性（生年月日：19[redacted]年 3 月 11 日）であり、191622-099 試験に登録された。初回の治療サイクルを[redacted]年 12 月 16 日に開始した。被験者は 2 回目の治験薬投与を 翌* 年 4 月 15 日に受けた。翌* 年 7 月 29 日、被験者は

翌* 年 7 月 17 日（初回投与 184 日後、2 回目投与 64 日後）に心筋梗塞に見舞われたことを治験実施施設に報告した。翌* 年 9 月 2 日、被験者は治験実施施設に、計 4 回の心筋梗塞に見舞われ、心臓移植待ちであることを報告した。本 SAE は重度と判断された。本 SAE は継続中であり、被験者は入院中であった。翌* 年 7 月 29 日、被験者は治験を中止した。関連する既往歴には、高血圧、膀胱機能亢進、閉経及び乾癬が含まれた。関連する併用薬には、翌* 年 6 月 12 日より高血圧悪化のためのアテノロール 25 mg（経口、1 日 1 回）が含まれた 。閉経のための併用薬は、20[redacted] 年から 同** 年12 月 29 日に卵胞ホルモン 1.5 mg（経口、1 日 1 回）、翌* 年 1 月から 翌* 年 6 月 9日にプレマリン 1.5 mg（経口、1 日 1 回）、20[redacted] 年より服用中のプロゲステロン 2.5 mg（経口、1 日 1 回）、及び 翌* 年 6 月 9 日より服用中の Estrace 2 mg（経口、1 日 1回）であった。翌* 年 1 月 19 日、被験者は禁忌である本剤 200 単位の投与（膀胱内注入）を、膀胱機能亢進の治療のために受けた。これについては治験実施施設の担当者が後に発見し、治験実施計画書からの逸脱と判断された。同** 年 12 月 16 日、翌* 年1 月 19 日及び 翌* 年 4 月 15 日の本剤投与後に、合併症又は過量投与の徴候はみられなかった。心筋梗塞は、入院のため重篤と判断された。治験責任（分担）医師は本 SAE について、治験薬との因果関係はないと判断した。弊社メディカルモニターは本評価と同意見であった。本事象は、治験薬概要書から予測できないものであった。

- 被験者番号[redacted]（プラセボ群）- 胆嚢炎
  被験者番号[redacted]は 5[redacted]歳女性（生年月日：19[redacted]年 6 月 29 日）であり、191622-099 試験に登録された。初回の治療サイクルを[redacted]年 12 月 17 日に開始した。被験者は 2 回目の治験薬投与を 翌* 年 4 月 14 日に受けた。翌* 年 2 月 3 日（初回投与 49 日後）、被験者は胆嚢炎のため入院した。同** 年 6 月 21 日、被験者は胆嚢切除を受けていた。その後も、胆管に残った胆石によるものと考えられる胆嚢炎の症状があった。被験者は手術を拒否した。本事象は、新たな胆嚢炎と考えられた。翌* 年 2 月 5 日、被験者は退院した。翌* 年 2 月 7 日、サプリメントとして硫化第一鉄（経口、1 日 3回）を開始した。退院後に受けた対症療法には、翌* 年 2 月 14 日の刺鍼法が含まれた。本 SAE は重度と判断された。翌* 年 2 月 28 日、本 SAE は後遺症なく回復し、被験者は治験中止とはならなかった。関連する既往歴には、同** 年 6 月 21 日の胆嚢切除が含まれた。併用薬のうち、胆嚢炎の治療薬はアセトアミノフェン 500 mg（経口、1 日 4 回）、コデイン（経口、翌* 年 2 月 3 日に 1 錠）、翌* 年 2 月 3 日より dilaudid 1 mg（皮下投与、必要に応じて）、diovol 30 mL（経口、1 日 3 回）、oxazepam 15 mg（経口、必要に応じて）、ザンタック 150 mg（経口、翌* 年 2 月 3 日に 1 回）及び Venofer 300 mg（静脈内投与、翌* 年 2 月 4 日に 1 回）であった。その他の併用薬には、両手の関節炎のために 同** 年 10 月よりアセトアミノフェン 1000 mg（経口、1 日 3 回）及び便秘のために 同** 年 10 月より Dulcolax 10 mg（経口、1 日 2 回）が含まれた。本事象は、入院のため重篤と判断された。治験責任（分担）医師は本 SAE について、治験薬との因果関係はないと判断した。弊社メディカルモニターは本評価と同意見であった。本事象は、治験薬概要書から予測できないものであった。

- 被験者番号[redacted]（本剤 44 単位群）-肺炎
  被験者番号[redacted]は 5[redacted]歳の女性（生年月日：19[redacted]年 5 月 19 日）であり、191622-099 試験に登録された。初回の治療サイクルを[redacted]年 12 月 10 日に開始した。被験者は 2 回目の治験薬投与を 翌* 年 4 月 8 日に受けた。翌* 年 5 月 22 日（初回投与 164日後、2 回目投与 45 日後）、被験者は肺炎のため入院し、翌* 年 5 月 24 日まで治療を受けた。入院中は、乾性咳嗽を認めた。入院中の治療薬には、Perfalgan 1 g（緩徐に静脈内投与）、Zeclar 500 mg（緩徐に静脈内投与）及び Rocephin 2 g（緩徐に静脈内

投与）が含まれた。退院時の薬剤には、オーグメンチン 1 g（1 日 3 回、8 日間）、Zeclar 500 mg（朝晩 1 回ずつ）が含まれた。本 SAE は重度と判断された。翌** 年 5 月24 日、本事象は後遺症なく回復し、被験者は治験中止とはならなかった。関連する既往歴はなかった。関連する併用薬はなかった。本事象は、入院のため重篤と判断された。治験責任（分担）医師は本 SAE について、治験薬との因果関係はないと判断した。弊社メディカルモニターは本評価と同意見であった。本事象は、治験薬概要書から予測できないものであった。

- 被験者番号 [redacted]（本剤 24 単位群）- 甲状腺腫
  被験者番号 [redacted] は 5[redacted]歳の女性（生年月日：19[redacted]年 1 月 1 日）であり、191622-099 試験に登録した。初回の治療サイクルを [redacted]年 1 月 17 日に開始した。被験者は 2 回目の治験薬投与を 同* 年 5 月 11 日に受けた。同* 年 2 月 18 日（初回投与 33 日後）、被験者は甲状腺コールドノジュール悪化のため入院した。被験者は、同* 年 2月 6 日に甲状腺コールドノジュールが悪化し始め、同* 年 2 月 18 日に甲状腺切除を受けたことを、同* 年 3 月 16 日に治験実施施設に報告した。被験者は、20[redacted]年より甲状腺のホット/コールドノジュールがあった。組織学的検査では、両側性コロイド結節性甲状腺腫及び、大小の濾胞過形成の結節がいくつか認められた。悪性の徴候はなかった。被験者は、術前に血栓防止薬として Clexane 20 mg（皮下投与、1 日 1 回）の投与を受けた。術後は疼痛のために Novaminsulfon の投与を受けた（同* 年 2 月 19 日～同* 年 2 月 23 日）。術後、被験者はホルモン置換薬として L-thyroxin の投与を受けた（同* 年 3 月 3 日～同* 年 3 月 14 日の初回用量は 100 flg［1 日 1 回］、同* 年 3 月15 日に 150 µg へ増量し 同* 年 6 月 22 日まで継続、同* 年 6 月 23 日に 125 µg へ減量）。同* 年 2 月 21 日、被験者は退院した。本 SAE の重症度は、軽度から中等度と判断された。同* 年 2 月 21 日、本 SAE は後遺症を伴い回復し、被験者は治験中止とはならなかった。関連する既往歴には、甲状腺のホット/コールドノジュール（20[redacted] 年より）が含まれた。併用薬には、20[redacted]年より避妊のための Cerazette 75 µg （経口、1 日 1 回）が含まれた。本事象は、入院のため重篤と判断された。治験責任（分担）医師は本 SAE について、治験薬との因果関係はないと判断した。弊社メディカルモニターは本評価と同意見であった。本事象は、治験薬概要書から予測できないものであった。

- 被験者番号 [redacted] プラセボ群）- 乳癌
  被験者番号 [redacted] は 6[redacted]歳の女性（生年月日：19[redacted] 年 1 月 1 日）であり、191622-099 試験に登録された。初回の治療サイクルを [redacted]年 1 月 28 日に開始した。被験者は 2 回目の治験薬投与を 同* 年 5 月 20 日に受けた。同* 年 3 月 23 日（初回投与 55 日後）、被験者は乳癌と診断されたことを治験実施施設に報告した。同*年 4 月 28 日から 同*年 5 月 2 日まで、被験者は乳癌の外科的治療のため入院した。組織学的検査の結果、浸潤性の乳腺管状癌の診断が確定した。被験者の報告では、状態は安定しており副作用はなく、新たな薬剤投与もなかった。同*年 5 月 31 日、週 5 回の放射線治療を開始し、6 週間実施した。同*年 7 月 22 日、乳癌治療のためにアナストロゾール1 mg（経口、1 日 1 回）を開始した（継続中）。本 SAE は継続中であり、被験者は治験中止とはならなかった。関連する既往歴はなかった。併用薬には、19[redacted] 年から 同* 年 3 月 24 日に閉経のための Gynokadin 0.75 mg（局所、1 日 1 回）が含まれた。本事象は、その他の重要な医学的事象（癌）のため、重篤と判断された。治験責任（分担）医師は本 SAE について、治験薬との因果関係はないと判断した。弊社メディカルモニターは本評価と同意見であった。本事象は、治験薬概要書から予測できないものであった。

- 被験者番号 [redacted]（プラセボ群）- 蜂巣炎
  被験者番号 [redacted] は 3[redacted]歳の女性（生年月日：19[redacted]年 1 月 1 日）であり、191622-099 試験に登録された。初回の治療サイクルを [redacted]年 2 月 3 日に開始した。被験者は2回目の治験薬投与を 同* 年 6 月 1 日に受けた。同* 年 8 月 6 日（初回投与 185 日後、 2回目投与 67 日後）、被験者は 同* 年 8 月 5 日に負ったネコ咬傷による左手のフレグモーネが悪化し、入院した。被験者は ER にて消毒を受け、破傷風予防として両側臀部に Tetanol/Tetagam 1M による能動/受動免疫を受けた。入院中、被験者はセフロキシム 250 mg の静脈内投与を受けた（同* 年 8 月 6 日に 1 回、同*年 8 月 7 日及び 同*年 8 月 8 日に 3 回、並びに 同*年 8 月 9 日に 1 回）。更に、創傷部包帯法及び左腕固定を受けた。同* 年 8 月 9 日、被験者は退院し、全快した。本 SAE は中等度から重度と判断された。同* 年 8 月 9 日、本事象は後遺症を残さず回復し、被験者は治験中止とはならなかった。関連する既往歴はなかった。関連する併用薬はなかった。本事象は、入院のため重篤と判断された。治験責任（分担）医師は本 SAE について、治験薬との因果関係はないと判断した。弊社メディカルモニターは本評価と同意見であった。本事象は、治験薬概要書から予測できないものであった。

表 5.2-19　プライマリー器官別大分類別・基本語別の重篤な有害事象：治験全体（安全性解析対象集団）

SOC	基本語	本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	計 (N = 917)	被験者 ID
全体		5 (1.6)	8 (2.6)	6 (2.0)	19 (2.1)	-
心臓障害	全体	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.2)	-
	心筋梗塞	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.2)	11303-1541, 10010-1036
内分泌障害	全体	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	-
	甲状腺腫	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	12501-1789
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	-
	非心臓性胸痛	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	10034-1317
肝胆道系障害	全体	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	-
	胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	11303-1564
感染症および寄生虫症	全体	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	6 (0.7)	-
	肺炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.2)	12401-1501, 10035-1194
	帯状疱疹	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	10027-1182
	乳房蜂巣炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	10009-1562
	尿路性敗血症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	10025-1567
	蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	12506-1994
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）	全体	1 (0.3)	3 (1.0)	1 (0.3)	5 (0.5)	-
	基底細胞癌	1 (0.3)	3 (1.0)	0 (0.0)	4 (0.4)	10031-1713, 10009-1258, 10027-1493, 10035-1112
	乳癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	12503-1939
神経系障害	全体	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	-
	失神	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	10032-1590
生殖系および乳房障害	全体	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.2)	-
	子宮脱 [a]	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)	10034-1230
	直腸瘤 [a]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)	10013-1108

SOC = 器官別大分類
基本語は、本剤 44 単位群における発現率の高い順に並べた。
[a] 発現率（%）は女性被験者のみを対象とした。
出典：191622-099 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.3-7.1

本剤 24 単位群の 4 例に発現した 4 件の重篤な有害事象（乳房蜂巣炎、尿路性敗血症、子宮脱及び心筋梗塞）は重度であった。本剤 44 単位群の 3 例に発現した 3 件の重篤な有害事象（帯状疱疹、非心臓性胸痛及び肺炎）は重度であった。プラセボ群の 3 例に発現した 3 件の有害事象（心筋梗塞、胆嚢炎及び蜂巣炎）は重度であった（5.3.5.1：191622-099 試験治験総括報告書 Table 14.3.8-1）。被験者 [redacted]（本剤 24 単位群）の心筋梗塞を除き、いずれの重篤な有害事象も治験中止には至らなかった（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括

報告書 Table 14.3-13）。心筋梗塞は治療サイクル 2 の治験薬投与後 64 日に発現した。本被験者は過去に 3 回の心筋梗塞の既往歴があった。本被験者は本治験以外でも過活動性膀胱のため本剤（禁止薬剤）が投与されていた。いずれの重篤な有害事象も治験責任（分担）医師は治療との関連はないと判断した（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-3）。重篤な有害事象を被験者の情報とともに 5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Listing 14.3.2 に示す。重篤な有害事象に関するコメントを 5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-4 に示す。

重篤な有害事象の最大重症度を治験全体は Table 14.3-8.1 、治療サイクル 1 は Table 14.3-8.2、治療サイクル 2 は Table 14.3-8.3 に示す（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書）。

有害事象により治験中止となった被験者及び／又は重篤な有害事象が発現した被験者の叙述を 5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Section 14.3.3 に示し、各被験者の CRF を 5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Appendix 16.3.1 に示す。

5.2.3.4　臨床検査値の評価

本治験では臨床検査データ（血液学的検査、生化学的検査、尿検査）は収集しなかった。

5.2.3.5　免疫原性

191622-099 試験の各被験者は、1 日目、150 日目及び治験終了（又は中止）来院時に血液検体が採取された。ヒト血清中の A 型ボツリヌス毒素（BoNT/A）に対する結合抗体及び本剤中和抗体を検出するため、2 段階の方法を用いた。最初の段階では、バリデートされた酵素免疫測定法（ELISA）により、血清検体をスクリーニングし反応性（BoNT/A 結合抗体）の有無を調べた。反応性の認められた血清検体は、力価試験により存在する抗体の程度を調べ、免疫枯渇により反応性が BoNT/A に特異的であることを確認した。次の段階では、ELISA で陽性であることが確認された検体のみを対象に、バリデートされたマウス防御試験（MPA）により、本剤中和抗体の有無を調べた。これらの試験によって、治療中に毒素結合抗体が産生されたかどうかを確認し（スクリーニング及び免疫枯渇）、抗体産生レベルを確認し（力価試験）、これらの抗体に中和能があるかどうか確認した（MPA）。

191622-099 試験に登録した 917 例のうち、計 887 例（本剤 44 単位群 299 例、本剤 24 単位群 303 例、プラセボ群 285 例）から免疫原性分析用の血清検体が得られた。191622-099 試験を完了した被験者は、継続試験の 191622-104 試験に参加する資格があった。191622-104 試験でも血液検体を採取した。両試験で採取した検体の分析は、191622-104 試験終了後に同時に実施した。したがって、191622-099 及び 191622-104 両試験の免疫原性データの要約は、191622-104 試験の概要に示す（2.7.6.6）。免疫原性の表及び解析は別の報告書（5.3.1.4：PK12022-IM）に示す。

5.2.3.6　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

5.2.3.6.1　バイタルサイン

収縮期血圧のベースラインから治験終了までの平均変化量に統計学的に有意な群間差は認められなかった（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.3-18.1）。収縮期血

圧のベースラインから治験終了までの平均変化量は、本剤 24 単位群、本剤 44 単位群及びプラセボ群で、それぞれ-0.9、-1.7 及び-1.3 mm Hg であった。

拡張期血圧のベースラインから治験終了までの平均変化量に統計学的に有意な群間差は認められなかった（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.3-18.2）。拡張期血圧のベースラインから治験終了までの平均変化量は、本剤 24 単位群、本剤 44 単位群及びプラセボ群で、それぞれ-0.1、-1.4 及び-0.3 mm Hg であった。

心拍数及び呼吸数のベースラインから治験終了までの平均変化量に統計学的に有意な群間差は認められなかった（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.3-18.3 及び Table 14.3-18.4）。心拍数のベースラインから治験終了までの平均変化量は、本剤 24 単位群、本剤 44 単位群及びプラセボ群で、それぞれ 0.5、0.0 及び 0.8 拍／分であった。呼吸数のベースラインから治験終了までの平均変化量は、本剤 24 単位群、本剤 44 単位群及びプラセボ群で、それぞれ-0.7、-0.9 及び-0.8 回／分であった。

7 件の高血圧（本剤 24 単位群 3 件 、本剤 44 単位群 1 件、プラセボ群 3 件）が報告された。バイタルサインに関連するその他の有害事象はなかった（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-1）。バイタルサインデータを 5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.9-9 に示す。

5.2.3.6.2　妊娠

本治験中、妊娠関連の事項が 3 例に発生した。被験者 [redacted] は妊娠検査で偽陽性であったが、その後妊娠していないことが確認された。被験者 [redacted] は妊娠が確認され、割り付け（プラセボ）が明らかにされ、その後追跡不能となった。被験者 [redacted]（本剤 44 単位群）は妊娠が確認され、出産予定日は [redacted] 年 11 月 25 日と推定された。数回にわたる妊娠の転帰に関する追跡調査の電話にも書留郵便にも回答がなく、翌* 年 1 月 5 日付けで追跡不能とされた。

妊娠検査結果を 5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.9-8 に示す。このリストには治験責任（分担）医師が実施した検査結果のみを示す。

5.2.3.7　安全性の結論

- 有害事象の発現率は 41.9%（本剤 24 単位群 41.5%［127/306 例］、本剤 44 単位群 45.6%［139/305 例］、プラセボ群 38.6%［118/306 例］）であった。有害事象の大半は軽度（本剤 24 単位群 25.2%［77/306 例］、本剤 44 単位群 27.2%［83/305 例］、プラセボ群 21.2%［65/306 例］）又は中等度（本剤 24 単位群 13.7%［42/306 例］、本剤 44 単位群 14.8%［45/305 例］、プラセボ群 14.7%［45/306 例］）であった。
- 本剤投与被験者における投与群別の有害事象の発現率は、治療サイクル 2 には治療サイクル 1 より減少した。この結果は、本剤の最大 7 箇月間の反復投与の安全性を裏付けるものである。
- 最も多くみられた有害事象は、両本剤群とも鼻咽頭炎（本剤 24 単位群 5.9%［18/306 例］、本剤 44 単位群 7.9%［24/305 例］、プラセボ群 4.9%［15/306 例］）、頭痛（本剤 24 単位群 4.6%［14/306 例］、本剤 44 単位群 6.2%［19/305 例］、プラセボ群 5.9%［18/306 例］）及び注射部位血腫（本剤 24 単位群 6.2%［19/306 例］、本剤 44 単位群 4.9%［15/305 例］、プラセボ群 1.6%［5/306 例］）であった。

*新薬承認時置き換え

- 重篤な有害事象の全体の発現率は 2.1%（19/917 例）で、内訳は本剤 24 単位群が 2.6%（8/306 例）、本剤 44 単位群が 1.6%（5/305 例）、プラセボ群が 2.0%（6/306 例）であった。いずれの重篤な有害事象も治験責任（分担）医師により治療との関連はないと判断された。
- 治療との因果関係が否定できない有害事象の発現率は低かった（全体 9.6%［88/917 例］、本剤 24 単位群 12.1%［37/306 例］、本剤 44 単位群 10.8%［33/305 例］、プラセボ群 5.9%［18/306 例］）。
- 毒素の局所及び／又は遠隔筋への拡散と関連する可能性がある基本語別の有害事象は、主に 1 例のみの報告であり、有害事象自発報告（5 例に 8 件）及び神経学的評価に基づく神経学的事象評価（5 例に 5 件）により特定された。総合すると、毒素拡散と関連する可能性がある事象は計 9 例（1.0%、9/917 例）に 13 件特定された。毒素拡散の可能性がある事象はいずれも軽度から中等度で、有害事象自発報告より特定された事象は治療との因果関係が否定できないと判断され、いずれも治療することなく回復した。安全性を検討した結果、これらの事象は毒素の遠隔拡散を示すものではなく、交絡因子、治療部位における本剤の既知の局所作用または既存の疾患などを反映するものと判断された。
- 本治験中に死亡例はなく、バイタルサインに臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。2 例（0.2%、2/917 例）が有害事象（本剤 24 単位群の被験者は心筋梗塞、プラセボ群の被験者は注射部位疼痛）により治験中止となった。治療との因果関係が否定できない治験中止に至った有害事象は注射部位疼痛（プラセボ群）のみであった。

5.3　結論

本剤（24 単位及び 44 単位）を反復投与した結果、本剤は CFL の程度を軽減することにより CFL の外見をプラセボに比べて有意に改善した。その治療効果は投与後 1 週間に認識され、最長 4 箇月間持続した。本剤のいずれの用量においても、FWS を用いた規定の評価項目を含む全ての評価において、プラセボに比べて統計学的有意差が認められた。PRO 評価においても、年齢及び性別を問わず満足度の増加並びに CFL の外見が及ぼす心理的影響の認識の改善が報告された。以上より、CFL に対する本剤（24 単位及び 44 単位）の有効性が検証された。

本治験での本剤群とプラセボ群の有害事象の発現率は同等で、安全性プロファイルは既承認の GL への適応で確認された安全性プロファイルと同様であり、本適応に対する安全性及び忍容性は良好であることが確認された。

5.4　付録

Table 1-1.1　全ての有害事象、プライマリーSOC の基本語別（治験全体）、191622-099 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

Table 1-1.2　全ての有害事象、プライマリーSOC の基本語別（初回サイクル）、191622-099 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

Table 1-1.3　全ての有害事象、プライマリーSOC の基本語別（2 回目のサイクル）、191622-099 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

Table 1-2.1　治療との因果関係が否定できない有害事象、プライマリーSOC の基本語別（治験全体）、191622-099 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

Table 1-2.2　治療との因果関係が否定できない有害事象、プライマリーSOC の基本語別（初回サイクル）、191622-099 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

Table 1-2.3　治療との因果関係が否定できない有害事象、プライマリーSOC の基本語別（2 回目のサイクル）、191622-099 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

Table 1-3　有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の症例数（%）、191622-099 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

Table 1-4　治療との因果関係が否定できない有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の症例数（%）、191622-099 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

Table 1-5.1　毒素拡散の可能性がある有害事象及び神経学的事象（発現率の降順）、191622-099 試験の有害事象（治験全体）（安全性解析対象集団）

Table 1-5.2　毒素拡散の可能性がある有害事象及び神経学的事象（発現率の降順）、191622-099 試験の有害事象（治療サイクル 1）（安全性解析対象集団）

Table 1-5.3　毒素拡散の可能性がある有害事象及び神経学的事象（発現率の降順）、191622-099 試験の有害事象（治療サイクル 2）（安全性解析対象集団）

Listing 1-1　重篤な有害事象が発現した被験者及び死亡した被験者の全ての有害事象（投与群別）、191622-099 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

Listing 1-2　有害事象により治験中止となった被験者のリスト、191622-099 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

Table 1-1.1　全ての有害事象、プライマリーSOC の基本語別（治験全体）、191622-099 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

		被験者数（%）			
SOC[a]	基本語	本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
全体		139 (45.6%)	127 (41.5%)	118 (38.6%)	266 (43.5%)
血液およびリンパ系障害	全体	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	4 (0.7%)
	貧血	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	3 (0.5%)
	鉄欠乏性貧血	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
心臓障害	全体	0 (0.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.3%)
	心筋梗塞	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
	心血管障害	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	狭心症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	冠動脈疾患	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	動悸	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	心室壁運動低下	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
耳および迷路障害	全体	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	中耳滲出液	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
内分泌障害	全体	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	甲状腺機能低下症	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	甲状腺腫	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
眼障害	全体	14 (4.6%)	6 (2.0%)	4 (1.3%)	20 (3.3%)
	結膜出血	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	眼瞼下垂	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	眼瞼知覚障害	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	眼瞼浮腫	1 (0.3%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	4 (0.7%)
	眼部腫脹	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
眼障害	白内障	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	アレルギー性結膜炎	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	複視	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	眼乾燥	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	眼瞼湿疹	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	眼球斜位	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	瞼板腺炎	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

		被験者数（%）			
SOC[a]	基本語	本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
	眼窩周囲浮腫	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	霧視	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	眼の異常感	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	眼瞼炎	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	緑内障	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	眼刺激	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	眼そう痒症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	眼瞼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	視力低下	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	8 (2.6%)	8 (2.6%)	15 (4.9%)	16 (2.6%)
	悪心	2 (0.7%)	1 (0.3%)	4 (1.3%)	3 (0.5%)
	胃食道逆流性疾患	2 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
	歯痛	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)
	憩室	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	歯肉出血	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	痔出血	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	痔核	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	大腸ポリープ	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	上腹部痛	0 (0.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.2%)
胃腸障害	齲歯	0 (0.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.2%)
	大腸炎	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	便秘	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	裂孔ヘルニア	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	下痢	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)
	嘔吐	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)
	消化不良	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	胃炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	歯根嚢胞	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	27 (8.9%)	27 (8.8%)	10 (3.3%)	54 (8.8%)
	注射部位内出血	10 (3.3%)	13 (4.2%)	2 (0.7%)	23 (3.8%)

		被験者数（%）			
SOC[a]	基本語	本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
	注射部位血腫	5 (1.6%)	6 (2.0%)	3 (1.0%)	11 (1.8%)
	注射部位出血	4 (1.3%)	5 (1.6%)	3 (1.0%)	9 (1.5%)
	注射部位疼痛	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)
	インフルエンザ様疾患	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	注射部位紅斑	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	無力症	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	医療機器破損	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	注射部位刺激感	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	注射部位そう痒感	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	非心臓性胸痛	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	末梢性浮腫	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	注射部位知覚異常	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	注射部位発疹	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	注射部位腫脹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
肝胆道系障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	胆嚢炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
免疫系障害	全体	4 (1.3%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	6 (1.0%)
	季節性アレルギー	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	3 (0.5%)
	節足動物咬傷アレルギー	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	過敏症	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	食物アレルギー	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	動物アレルギー	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	薬物過敏症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	60 (19.7%)	65 (21.2%)	56 (18.3%)	125 (20.5%)
	鼻咽頭炎	24 (7.9%)	18 (5.9%)	15 (4.9%)	42 (6.9%)
	上気道感染	9 (3.0%)	12 (3.9%)	10 (3.3%)	21 (3.4%)
	副鼻腔炎	5 (1.6%)	5 (1.6%)	6 (2.0%)	10 (1.6%)
	気管支炎	5 (1.6%)	4 (1.3%)	4 (1.3%)	9 (1.5%)
	インフルエンザ	3 (1.0%)	4 (1.3%)	4 (1.3%)	7 (1.1%)
	尿路感染	3 (1.0%)	4 (1.3%)	3 (1.0%)	7 (1.1%)

		被験者数（%）			
SOC[a]	基本語	本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
	口腔ヘルペス	3 (1.0%)	4 (1.3%)	1 (0.3%)	7 (1.1%)
	肺炎	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	4 (0.7%)
	帯状疱疹	2 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	4 (0.7%)
	膀胱炎	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	4 (0.7%)
	歯感染	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)
	単純ヘルペス	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	3 (0.5%)
	胃腸炎	1 (0.3%)	5 (1.6%)	3 (1.0%)	6 (1.0%)
	結膜炎	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)
	耳感染	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
感染症および寄生虫症	麦粒腫	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	歯周炎	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
	限局性感染	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	口腔カンジダ症	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	外耳炎	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	細菌性副鼻腔炎	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	ブドウ球菌皮膚感染	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	急性副鼻腔炎	0 (0.0%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)
	眼感染	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0%)	1 (0.3%)	4 (1.3%)	1 (0.2%)
	蜂巣炎	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
	ウイルス性胃腸炎	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
	乳房蜂巣炎	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	憩室炎	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	腎盂腎炎	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	気道感染	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	尿路性敗血症	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	歯肉炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)
	異型肺炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	ヘリコバクター感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	中耳炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
	歯膿瘍	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	全体	15 (4.9%)	14 (4.6%)	25 (8.2%)	29 (4.7%)
	転倒	2 (0.7%)	1 (0.3%)	4 (1.3%)	3 (0.5%)
	角膜擦過傷	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	3 (0.5%)
	裂傷	2 (0.7%)	0 (0.0%)	4 (1.3%)	2 (0.3%)
	肉離れ	2 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	2 (0.3%)
	処置による疼痛	1 (0.3%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	4 (0.7%)
	靱帯捻挫	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	1 (0.2%)
	挫傷	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
	歯牙破折	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
	術後貧血	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	足関節部骨折	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	術後不安	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	顔面損傷	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	関節損傷	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	節足動物咬傷	0 (0.0%)	4 (1.3%)	0 (0.0%)	4 (0.7%)
	引っかき傷	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	足骨折	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
	靱帯断裂	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
	肋骨骨折	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
	処置による悪心	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	擦過傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)
	節足動物刺傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	骨挫傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	上顆炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	仙骨骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	股関節部骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	四肢損傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	筋断裂	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	尺骨神経損傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)

		被験者数（%）			
SOC[a]	基本語	本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
臨床検査	全体	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	4 (0.7%)
	血圧上昇	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
	血中コレステロール増加	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	ツベルクリン反応陽性	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	心雑音	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
代謝および栄養障害	全体	4 (1.3%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	6 (1.0%)
	ビタミン D 欠乏	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	3 (0.5%)
	耐糖能障害	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	高脂血症	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	鉄欠乏	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	2 型糖尿病	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	糖尿病	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	痛風	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	全体	15 (4.9%)	11 (3.6%)	12 (3.9%)	26 (4.3%)
	背部痛	4 (1.3%)	2 (0.7%)	4 (1.3%)	6 (1.0%)
	関節痛	3 (1.0%)	0 (0.0%)	3 (1.0%)	3 (0.5%)
	椎間板突出	1 (0.3%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	4 (0.7%)
	筋骨格痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.3%)
	筋痙縮	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	筋骨格硬直	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	1 (0.2%)
	側腹部痛	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	筋緊張	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	頚部痛	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	閉経後骨粗鬆症[x]	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	四肢痛	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	腱炎	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
	滑液包炎	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	回帰性リウマチ	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	肩回旋筋腱板症候群	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	筋肉痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	 本剤 24 単位群 (N = 306)	 プラセボ群 (N = 306)	 全ての本剤群 (N = 611)
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）	全体	4 (1.3%)	4 (1.3%)	1 (0.3%)	8 (1.3%)
	基底細胞癌	1 (0.3%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	4 (0.7%)
	乳房の良性新生物	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	皮膚良性新生物	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	脂肪腫	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	子宮平滑筋腫[x]	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	メラノサイト性母斑	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	乳癌	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
神経性障害	全体	24 (7.9%)	20 (6.5%)	22 (7.2%)	44 (7.2%)
	頭痛	19 (6.2%)	14 (4.6%)	18 (5.9%)	33 (5.4%)
	錯感覚	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	浮動性めまい	1 (0.3%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	4 (0.7%)
	感覚鈍麻	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	下肢静止不能症候群	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	失神	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
	手根管症候群	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	片頭痛	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	顔面不全麻痺	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	失神寸前の状態	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	視野欠損	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
精神障害	全体	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	4 (0.7%)
	不安	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	不眠症	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
	注意欠陥多動性障害	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
腎および尿路障害	全体	0 (0.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.3%)
	尿失禁	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
	腎結石症	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	尿路痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)

		被験者数（%）			
SOC[a]	基本語	本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
生殖系および乳房障害	全体	1 (0.3%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)
	前立腺炎 [y]	1 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
	月経困難症 [x]	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	子宮脱 [x]	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	閉経期症状 [x]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
	月経過多 [x]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
	直腸癌 [x]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	8 (2.6%)	6 (2.0%)	8 (2.6%)	14 (2.3%)
	咳嗽	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	6 (1.0%)
	アレルギー性鼻炎	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)
	鼻漏	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	上気道咳症候群	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
	慢性気管支炎	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	鼻閉	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	鼻出血	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	口腔咽頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (1.3%)	0 (0.0%)
	喘息	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	副鼻腔うっ血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	12 (3.9%)	8 (2.6%)	11 (3.6%)	20 (3.3%)
	日光性角化症	4 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	4 (0.7%)
	接触性皮膚炎	2 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)
	皮膚炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (1.0%)	2 (0.3%)
	そう痒症	1 (0.3%)	0 (0.0%)	3 (1.0%)	1 (0.2%)
	びまん性脱毛症	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	丘疹	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	前癌性皮膚病変	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	酒さ	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	脂漏性皮膚炎	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	皮膚色素過剰	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	皮膚のつっぱり感	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
	毛細血管拡張症	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	ざ瘡	0 (0.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
	薬疹	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	発疹	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
	斑状出血	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	乾癬	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	皮膚しわ	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	アレルギー性皮膚炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
血管障害	全体	1 (0.3%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	4 (0.7%)
	ほてり	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
	高血圧	0 (0.0%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)

注： 治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は BOTOX 44U 群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語につき 1 回のみ集計した。
a SOC：MedDRA の器官別大分類
x 女性被験者における割合
y 男性被験者における割合
Source: Table 1-1.1

Table 1-1.2　全ての有害事象、プライマリーSOC の基本語別（治療サイクル 1）、191622-099 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
全体		93 (30.5%)	97 (31.7%)	93 (30.4%)	190 (31.1%)
血液およびリンパ系障害	全体	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	貧血	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
心臓障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	狭心症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	冠動脈疾患	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	心筋梗塞	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	心室壁運動低下	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
内分泌障害	全体	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	甲状腺機能低下症	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	甲状腺腫	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
眼障害	全体	8 (2.6%)	4 (1.3%)	4 (1.3%)	12 (2.0%)
	眼瞼知覚障害	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	眼瞼浮腫	1 (0.3%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	4 (0.7%)
	結膜出血	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	アレルギー性結膜炎	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	眼乾燥	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	眼瞼湿疹	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	瞼板腺炎	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	霧視	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	眼瞼炎	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	眼刺激	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	眼そう痒症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
眼障害	眼部腫脹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	眼瞼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	視力低下	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	5 (1.6%)	7 (2.3%)	10 (3.3%)	12 (2.0%)
	悪心	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)
	歯痛	1 (0.3%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	3 (0.5%)

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
	胃食道逆流性疾患	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
	痔出血	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	上腹部痛	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
	齲歯	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
	便秘	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	裂孔ヘルニア	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	下痢	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)
	消化不良	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	胃炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	歯根嚢胞	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	11 (3.6%)	17 (5.6%)	7 (2.3%)	28 (4.6%)
	注射部位内出血	4 (1.3%)	7 (2.3%)	2 (0.7%)	11 (1.8%)
	注射部位血腫	2 (0.7%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	5 (0.8%)
	注射部位出血	1 (0.3%)	4 (1.3%)	0 (0.0%)	5 (0.8%)
	注射部位疼痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
	インフルエンザ様疾患	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	注射部位紅斑	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	注射部位刺激感	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	注射部位そう痒感	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	注射部位知覚異常	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	注射部位腫脹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
肝胆道系障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	胆嚢炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
免疫系障害	全体	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
	季節性アレルギー	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	薬物過敏症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	43 (14.1%)	54 (17.6%)	41 (13.4%)	97 (15.9%)
	鼻咽頭炎	16 (5.2%)	15 (4.9%)	11 (3.6%)	31 (5.1%)
	上気道感染	8 (2.6%)	10 (3.3%)	8 (2.6%)	18 (2.9%)
	副鼻腔炎	5 (1.6%)	5 (1.6%)	5 (1.6%)	10 (1.6%)

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
	気管支炎	4 (1.3%)	4 (1.3%)	3 (1.0%)	8 (1.3%)
	インフルエンザ	3 (1.0%)	4 (1.3%)	1 (0.3%)	7 (1.1%)
	口腔ヘルペス	2 (0.7%)	3 (1.0%)	1 (0.3%)	5 (0.8%)
	歯感染	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)
	膀胱炎	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	3 (0.5%)
	帯状疱疹	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	3 (0.5%)
	胃腸炎	1 (0.3%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	4 (0.7%)
	尿路感染	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)
	結膜炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
	耳感染	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	単純ヘルペス	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	麦粒腫	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	口腔カンジダ症	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	外耳炎	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	細菌性副鼻腔炎	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	ブドウ球菌皮膚感染	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	急性副鼻腔炎	0 (0.0%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)
	眼感染	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0%)	1 (0.3%)	4 (1.3%)	1 (0.2%)
	肺炎	0 (0.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.2%)
	ウイルス性胃腸炎	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
	乳房蜂巣炎	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	蜂巣炎	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	腎盂腎炎	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	尿路性敗血症	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	歯肉炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)
	異型肺炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	中耳炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	歯周炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	歯膿瘍	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)

		被験者数（%）			
SOC[a]	基本語	本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
傷害、中毒および処置合併症	全体	8 (2.6%)	8 (2.6%)	19 (6.2%)	16 (2.6%)
	転倒	2 (0.7%)	1 (0.3%)	4 (1.3%)	3 (0.5%)
	裂傷	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	1 (0.2%)
	挫傷	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
	靱帯捻挫	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
	足関節部骨折	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	角膜擦過傷	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	関節損傷	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	節足動物咬傷	0 (0.0%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	3 (0.5%)
	処置による疼痛	0 (0.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.3%)
	肋骨骨折	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
	処置による悪心	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	引っかき傷	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	擦過傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)
	肉離れ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)
	骨挫傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	上顆炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	足骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	股関節部骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	四肢損傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	筋断裂	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	歯牙破折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	全体	3 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)
	耐糖能障害	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	高脂血症	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	鉄欠乏	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	ビタミン D 欠乏	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	痛風	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	全体	10 (3.3%)	8 (2.6%)	11 (3.6%)	18 (2.9%)
	関節痛	3 (1.0%)	0 (0.0%)	3 (1.0%)	3 (0.5%)

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
	背部痛	2 (0.7%)	2 (0.7%)	3 (1.0%)	4 (0.7%)
	筋骨格硬直	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	1 (0.2%)
	側腹部痛	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	筋緊張	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	頚部痛	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	閉経後骨粗鬆症 [x]	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	四肢痛	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	椎間板突出	0 (0.0%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.3%)
	腱炎	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
	滑液包炎	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	回帰性リウマチ	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	肩回旋筋腱板症候群	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	筋骨格痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)
	筋肉痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	全体	4 (1.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	5 (0.8%)
	基底細胞癌	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	乳房の良性新生物	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	皮膚良性新生物	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	脂肪腫	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	子宮平滑筋腫 [x]	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	乳癌	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	18 (5.9%)	16 (5.2%)	18 (5.9%)	34 (5.6%)
	頭痛	13 (4.3%)	13 (4.2%)	16 (5.2%)	26 (4.3%)
	錯感覚	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	浮動性めまい	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
	感覚鈍麻	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	下肢静止不能症候群	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	失神	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	片頭痛	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
	副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	顔面不全麻痺	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	視野欠損	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
精神障害	全体	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
	注意欠陥多動性障害	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	不眠症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
腎および尿路障害	全体	0 (0.0%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
	尿失禁	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
	腎結石症	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
生殖系および乳房障害	全体	0 (0.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.2%)
	月経困難症[x]	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	閉経期症状[x]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
	月経過多[x]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
	直腸瘤[x]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	7 (2.3%)	4 (1.3%)	6 (2.0%)	11 (1.8%)
	咳嗽	3 (1.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	5 (0.8%)
	アレルギー性鼻炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
	鼻漏	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	上気道咳症候群	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
	慢性気管支炎	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	鼻閉	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	口腔咽頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)
	喘息	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	副鼻腔うっ血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	6 (2.0%)	5 (1.6%)	8 (2.6%)	11 (1.8%)
	日光性角化症	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
	皮膚炎	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
	そう痒症	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
	酒さ	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	脂漏性皮膚炎	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
	皮膚のつっぱり感	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	薬疹	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	接触性皮膚炎	0 (0.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.2%)
	ざ瘡	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
	斑状出血	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	皮膚しわ	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	アレルギー性皮膚炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	発疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
血管障害	全体	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)	3 (0.5%)
	ほてり	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
	高血圧	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)

注： 治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語につき 1 回のみ集計した。

[a] SOC：MedDRA の器官別大分類

[x] 女性被験者における割合

Source: Table 1-1.2

Table 1-1.3　全ての有害事象、プライマリーSOC の基本語別（治療サイクル 2）、191622-099 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

		被験者数（%）			
SOC[a]	基本語	本剤 44 単位群 (N = 293)	本剤 24 単位群 (N = 294)	プラセボ群 (N = 267)	全ての本剤群 (N = 587)
全体		71 (24.2%)	57 (19.4%)	45 (16.9%)	128 (21.8%)
血液およびリンパ系障害	全体	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.5%)
	貧血	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	鉄欠乏性貧血	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
心臓障害	全体	0 (0.0%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
	心血管障害	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	心筋梗塞	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	動悸	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
耳および迷路障害	全体	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	中耳滲出液	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
眼障害	全体	7 (2.4%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	9 (1.5%)
	眼瞼下垂	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	白内障	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	結膜出血	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	複視	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	眼部腫脹	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	眼瞼浮腫	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	眼球斜位	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	眼窩周囲浮腫	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	眼の異常感	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	緑内障	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
胃腸障害	全体	3 (1.0%)	1 (0.3%)	6 (2.2%)	4 (0.7%)
	憩室	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	胃食道逆流性疾患	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	歯肉出血	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	痔核	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	大腸ポリープ	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 293)	本剤 24 単位群 (N = 294)	プラセボ群 (N = 267)	全ての本剤群 (N = 587)
	大腸炎	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	悪心	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)	0 (0.0%)
	嘔吐	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)	0 (0.0%)
	上腹部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
	齲歯	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
	歯痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	18 (6.1%)	12 (4.1%)	3 (1.1%)	30 (5.1%)
	注射部位内出血	6 (2.0%)	7 (2.4%)	0 (0.0%)	13 (2.2%)
	注射部位血腫	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	6 (1.0%)
	注射部位出血	3 (1.0%)	1 (0.3%)	3 (1.1%)	4 (0.7%)
	注射部位紅斑	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	無力症	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	医療機器破損	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	注射部位疼痛	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	非心臓性胸痛	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	末梢性浮腫	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	注射部位発疹	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
免疫系障害	全体	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	4 (0.7%)
	節足動物咬傷アレルギー	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	過敏症	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	季節性アレルギー	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	食物アレルギー	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	動物アレルギー	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	19 (6.5%)	16 (5.4%)	18 (6.7%)	35 (6.0%)
	鼻咽頭炎	8 (2.7%)	3 (1.0%)	4 (1.5%)	11 (1.9%)
	上気道感染	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (0.7%)
	尿路感染	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (0.7%)
	肺炎	2 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	3 (0.5%)

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 293)	本剤 24 単位群 (N = 294)	プラセボ群 (N = 267)	全ての本剤群 (N = 587)
	口腔ヘルペス	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	気管支炎	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
	単純ヘルペス	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	限局性感染	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	歯周炎	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	胃腸炎	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	帯状疱疹	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
	副鼻腔炎	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
	結膜炎	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	膀胱炎	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	憩室炎	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	麦粒腫	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	気道感染	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	インフルエンザ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)	0 (0.0%)
	蜂巣炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
	ヘリコバクター感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
	レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	全体	7 (2.4%)	6 (2.0%)	8 (3.0%)	13 (2.2%)
	肉離れ	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	処置による疼痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
	角膜擦過傷	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	裂傷	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	1 (0.2%)
	術後貧血	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	術後不安	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	顔面損傷	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	歯牙破折	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	靭帯断裂	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
	節足動物咬傷	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 293)	本剤 24 単位群 (N = 294)	プラセボ群 (N = 267)	全ての本剤群 (N = 587)
	足骨折	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	引っかき傷	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	節足動物刺傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
	仙骨骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
	靱帯捻挫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
	尺骨神経損傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
臨床検査	全体	3 (1.0%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	4 (0.7%)
	血圧上昇	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.2%)
	血中コレステロール増加	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	ツベルクリン反応陽性	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	心雑音	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
代謝および栄養障害	全体	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (0.5%)
	ビタミン D 欠乏	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	2 型糖尿病	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	糖尿病	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	全体	5 (1.7%)	3 (1.0%)	1 (0.4%)	8 (1.4%)
	背部痛	2 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	2 (0.3%)
	椎間板突出	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	筋痙縮	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	筋骨格痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	全体	0 (0.0%)	4 (1.4%)	0 (0.0%)	4 (0.7%)
	基底細胞癌	0 (0.0%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	3 (0.5%)
	メラノサイト性母斑	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
神経系障害	全体	9 (3.1%)	4 (1.4%)	5 (1.9%)	13 (2.2%)
	頭痛	9 (3.1%)	1 (0.3%)	3 (1.1%)	10 (1.7%)
	浮動性めまい	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	手根管症候群	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 293)	本剤 24 単位群 (N = 294)	プラセボ群 (N = 267)	全ての本剤群 (N = 587)
	失神寸前の状態	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
	副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
精神障害	全体	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	3 (0.5%)
	不安	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	不眠症	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
腎および尿路障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
	尿路痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
生殖系および乳房障害	全体	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	前立腺炎[y]	1 (2.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)
	子宮脱[x]	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	2 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (0.7%)
	鼻閉	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	アレルギー性鼻炎	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	咳嗽	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	鼻出血	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	口腔咽頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	6 (2.0%)	3 (1.0%)	5 (1.9%)	9 (1.5%)
	日光性角化症	3 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.5%)
	接触性皮膚炎	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	びまん性脱毛症	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	丘疹	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	前癌性皮膚病変	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	皮膚色素過剰	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	毛細血管拡張症	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	皮膚炎	0 (0.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.2%)
	ざ瘡	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	乾癬	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	発疹	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 293)	本剤 24 単位群 (N = 294)	プラセボ群 (N = 267)	全ての本剤群 (N = 587)
	そう痒症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (1.1%)	0 (0.0%)
血管障害	全体	0 (0.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.2%)
	高血圧	0 (0.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	1 (0.2%)

注： 治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語につき 1 回のみ集計した。
[a] SOC：MedDRA の器官別大分類
[x] 女性被験者における割合
[y] 男性被験者における割合
Source: Table 1-1.3

Table 1-2.1　治療との因果関係が否定できない有害事象、プライマリーSOC の基本語別（治験全体）、191622-099 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
全体		33 (10.8%)	37 (12.1%)	18 (5.9%)	70 (11.5%)
眼障害	全体	5 (1.6%)	4 (1.3%)	0 (0.0%)	9 (1.5%)
	眼瞼下垂	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	眼瞼知覚障害	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	眼瞼浮腫	1 (0.3%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	4 (0.7%)
	複視	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	眼の異常感	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
胃腸障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	下痢	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	16 (5.2%)	21 (6.9%)	8 (2.6%)	37 (6.1%)
	注射部位内出血	5 (1.6%)	9 (2.9%)	1 (0.3%)	14 (2.3%)
	注射部位血腫	4 (1.3%)	6 (2.0%)	3 (1.0%)	10 (1.6%)
	注射部位出血	4 (1.3%)	5 (1.6%)	2 (0.7%)	9 (1.5%)
	注射部位疼痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
	注射部位紅斑	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	注射部位刺激感	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	注射部位そう痒感	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	注射部位腫脹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	副鼻腔炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	全体	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
	筋骨格硬直	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
神経系障害	全体	13 (4.3%)	10 (3.3%)	10 (3.3%)	23 (3.8%)
	頭痛	13 (4.3%)	9 (2.9%)	10 (3.3%)	22 (3.6%)
	感覚鈍麻	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	片頭痛	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
	鼻漏	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
皮膚および皮下組織障害	上気道咳症候群	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	全体	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	3 (0.5%)
	そう痒症	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	皮膚のつっぱり感	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	皮膚しわ	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

注：治療に関連する有害事象には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語につき 1 回のみ集計した。

[a] SOC：MedDRA の器官別大分類

Source: Table 1-2.1

Table 1-2.2　治療との因果関係が否定できない有害事象、プライマリーSOC の基本語別（治療サイクル 1）、191622-099 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
全体		19 (6.2%)	26 (8.5%)	14 (4.6%)	45 (7.4%)
眼障害	全体	3 (1.0%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	6 (1.0%)
	眼瞼知覚障害	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	眼瞼浮腫	1 (0.3%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	4 (0.7%)
胃腸障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	下痢	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	8 (2.6%)	12 (3.9%)	6 (2.0%)	20 (3.3%)
	注射部位内出血	2 (0.7%)	4 (1.3%)	1 (0.3%)	6 (1.0%)
	注射部位血腫	2 (0.7%)	3 (1.0%)	3 (1.0%)	5 (0.8%)
	注射部位出血	1 (0.3%)	4 (1.3%)	0 (0.0%)	5 (0.8%)
	注射部位紅斑	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	注射部位刺激感	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	注射部位そう痒感	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	注射部位疼痛	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
	注射部位腫脹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
	副鼻腔炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	全体	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
	筋骨格硬直	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
神経系障害	全体	8 (2.6%)	9 (2.9%)	8 (2.6%)	17 (2.8%)
	頭痛	8 (2.6%)	8 (2.6%)	8 (2.6%)	16 (2.6%)
	感覚鈍麻	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	片頭痛	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	2 (0.3%)
	鼻漏	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	上気道咳症候群	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	2 (0.7%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	3 (0.5%)
	そう痒症	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
	皮膚のつっぱり感	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	皮膚しわ	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

注：治療に関連する有害事象には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語につき 1 回のみ集計した。

[a] SOC：MedDRA の器官別大分類

Source: Table 1-2.2

Table 1-2.3　治療との因果関係が否定できない有害事象、プライマリーSOC の基本語別（治療サイクル 2）、191622-099 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 293)	本剤 24 単位群 (N = 294)	プラセボ群 (N = 267)	全ての本剤群 (N = 587)
全体		19 (6.5%)	12 (4.1%)	4 (1.5%)	31 (5.3%)
眼障害	全体	3 (1.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	4 (0.7%)
	眼瞼下垂	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	複視	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	眼瞼浮腫	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	眼の異常感	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	10 (3.4%)	10 (3.4%)	2 (0.7%)	20 (3.4%)
	注射部位内出血	3 (1.0%)	5 (1.7%)	0 (0.0%)	8 (1.4%)
	注射部位出血	3 (1.0%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	4 (0.7%)
	注射部位血腫	2 (0.7%)	3 (1.0%)	0 (0.0%)	5 (0.9%)
	注射部位紅斑	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	注射部位疼痛	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
神経系障害	全体	7 (2.4%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	8 (1.4%)
	頭痛	7 (2.4%)	1 (0.3%)	2 (0.7%)	8 (1.4%)

注：治療に関連する有害事象には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群で発現率が高い順に、次に本剤 24 単位群、プラセボ群で発現率の高い順で記載した。
被験者は、被験者ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[a] SOC：MedDRA の器官別大分類
Source: Table 1-2.3

Table 1-3　有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の症例数（%）、191622-099 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

			被験者数（%）			
SOC[a]	基本語	程度	本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
全体	全体	合計	139 (45.6)	127 (41.5)	118 (38.6)	266 (43.5)
		軽度	83 (27.2)	77 (25.2)	65 (21.2)	160 (26.2)
		中等度	45 (14.8)	42 (13.7)	45 (14.7)	87 (14.2)
		重度	10 (3.3)	8 (2.6)	8 (2.6)	18 (2.9)
		不明	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	全体	合計	3 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.7)
		軽度	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.5)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	貧血	合計	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.5)
		軽度	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鉄欠乏性貧血	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	全体	合計	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.3)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心筋梗塞	合計	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心血管障害	合計	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	狭心症	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	冠動脈疾患	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	動悸	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心室壁運動低下	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	全体	合計	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中耳滲出液	合計	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	全体	合計	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	甲状腺機能低下症	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	甲状腺腫	合計	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	全体	合計	14 (4.6)	6 (2.0)	4 (1.3)	20 (3.3)
		軽度	12 (3.9)	5 (1.6)	4 (1.3)	17 (2.8)
		中等度	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		重度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	結膜出血	合計	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼瞼下垂	合計	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼瞼知覚障害	合計	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼瞼浮腫	合計	1 (0.3)	3 (1.0)	0 (0.0)	4 (0.7)
		軽度	1 (0.3)	3 (1.0)	0 (0.0)	4 (0.7)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼部腫脹	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	白内障	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	アレルギー性結膜炎	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	複視	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼乾燥	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼瞼湿疹	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼球斜位	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	瞼板腺炎	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼窩周囲浮腫	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	霧視	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼の異常感	合計	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼瞼炎	合計	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	緑内障	合計	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼刺激	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼そう痒症	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼瞼痛	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	視力低下	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	全体	合計	8 (2.6)	8 (2.6)	15 (4.9)	16 (2.6)
		軽度	4 (1.3)	3 (1.0)	8 (2.6)	7 (1.1)
		中等度	2 (0.7)	5 (1.6)	6 (2.0)	7 (1.1)
		重度	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.3)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪心	合計	2 (0.7)	1 (0.3)	4 (1.3)	3 (0.5)
		軽度	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	2 (0.3)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃食道逆流性疾患	合計	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.3)
		軽度	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯痛	合計	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.5)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
		不明	0 (0.0)			
				0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	憩室	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯肉出血	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	痔出血	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	痔核	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	大腸ポリープ	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
	上腹部痛	合計	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	齲歯	合計	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	大腸炎	合計	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	便秘	合計	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	裂孔ヘルニア	合計	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下痢	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
	嘔吐	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	消化不良	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃炎	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯根嚢胞	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	合計	27 (8.9)	27 (8.8)	10 (3.3)	54 (8.8)
		軽度	21 (6.9)	24 (7.8)	10 (3.3)	45 (7.4)
		中等度	5 (1.6)	3 (1.0)	0 (0.0)	8 (1.3)
		重度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位内出血	合計	10 (3.3)	13 (4.2)	2 (0.7)	23 (3.8)
		軽度	9 (3.0)	13 (4.2)	2 (0.7)	22 (3.6)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
	注射部位血腫	合計	5 (1.6)	6 (2.0)	3 (1.0)	11 (1.8)
		軽度	4 (1.3)	5 (1.6)	3 (1.0)	9 (1.5)
		中等度	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位出血	合計	4 (1.3)	5 (1.6)	3 (1.0)	9 (1.5)
		軽度	3 (1.0)	5 (1.6)	3 (1.0)	8 (1.3)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位疼痛	合計	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.5)
		軽度	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	インフルエンザ様疾患	合計	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位紅斑	合計	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	無力症	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
	医療機器破損	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位刺激感	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位そう痒感	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	非心臓性胸痛	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	末梢性浮腫	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位知覚異常	合計	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
	注射部位発疹	合計	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位腫脹	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	全体	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胆嚢炎	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	全体	合計	4 (1.3)	2 (0.7)	2 (0.7)	6 (1.0)
		軽度	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.5)
		中等度	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
		重度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	季節性アレルギー	合計	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.5)
		軽度	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
	節足動物咬傷アレルギー	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	過敏症	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	食物アレルギー	合計	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	動物アレルギー	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	薬物過敏症	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	全体	合計	60 (19.7)	65 (21.2)	56 (18.3)	125 (20.5)
		軽度	37 (12.1)	41 (13.4)	35 (11.4)	78 (12.8)
		中等度	19 (6.2)	21 (6.9)	17 (5.6)	40 (6.5)
		重度	4 (1.3)	3 (1.0)	4 (1.3)	7 (1.1)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
	鼻咽頭炎	合計	24 (7.9)	18 (5.9)	15 (4.9)	42 (6.9)
		軽度	19 (6.2)	13 (4.2)	13 (4.2)	32 (5.2)
		中等度	5 (1.6)	5 (1.6)	1 (0.3)	10 (1.6)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	上気道感染	合計	9 (3.0)	12 (3.9)	10 (3.3)	21 (3.4)
		軽度	5 (1.6)	7 (2.3)	6 (2.0)	12 (2.0)
		中等度	3 (1.0)	5 (1.6)	4 (1.3)	8 (1.3)
		重度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	副鼻腔炎	合計	5 (1.6)	5 (1.6)	6 (2.0)	10 (1.6)
		軽度	4 (1.3)	4 (1.3)	5 (1.6)	8 (1.3)
		中等度	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	気管支炎	合計	5 (1.6)	4 (1.3)	4 (1.3)	9 (1.5)
		軽度	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.3)	4 (0.7)
		中等度	3 (1.0)	2 (0.7)	3 (1.0)	5 (0.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	インフルエンザ	合計	3 (1.0)	4 (1.3)	4 (1.3)	7 (1.1)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
		中等度	2 (0.7)	3 (1.0)	2 (0.7)	5 (0.8)
		重度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿路感染	合計	3 (1.0)	4 (1.3)	3 (1.0)	7 (1.1)
		軽度	2 (0.7)	3 (1.0)	2 (0.7)	5 (0.8)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
	口腔ヘルペス	合計	3 (1.0)	4 (1.3)	1 (0.3)	7 (1.1)
		軽度	3 (1.0)	3 (1.0)	1 (0.3)	6 (1.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肺炎	合計	2 (0.7)	2 (0.7)	3 (1.0)	4 (0.7)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.3)
		重度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	帯状疱疹	合計	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.3)	4 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.3)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	膀胱炎	合計	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	4 (0.7)
		軽度	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯感染	合計	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.5)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)
		中等度	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	単純ヘルペス	合計	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.5)
		軽度	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
	胃腸炎	合計	1 (0.3)	5 (1.6)	3 (1.0)	6 (1.0)
		軽度	0 (0.0)	4 (1.3)	0 (0.0)	4 (0.7)
		中等度	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	2 (0.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	結膜炎	合計	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.5)
		軽度	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	耳感染	合計	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	麦粒腫	合計	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯周炎	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	限局性感染	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
	口腔カンジダ症	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	外耳炎	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	細菌性副鼻腔炎	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ブドウ球菌皮膚感染	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	急性副鼻腔炎	合計	0 (0.0)	3 (1.0)	2 (0.7)	3 (0.5)
		軽度	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼感染	合計	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
	レンサ球菌性咽頭炎	合計	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (1.3)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (1.3)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	蜂巣炎	合計	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ウイルス性胃腸炎	合計	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	乳房蜂巣炎	合計	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	憩室炎	合計	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腎盂腎炎	合計	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
	気道感染	合計	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿路性敗血症	合計	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯肉炎	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	異型肺炎	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ヘリコバクター感染	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中耳炎	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
	歯膿瘍	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	全体	合計	15 (4.9)	14 (4.6)	25 (8.2)	29 (4.7)
		軽度	4 (1.3)	9 (2.9)	14 (4.6)	13 (2.1)
		中等度	7 (2.3)	2 (0.7)	10 (3.3)	9 (1.5)
		重度	3 (1.0)	3 (1.0)	1 (0.3)	6 (1.0)
		不明	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	転倒	合計	2 (0.7)	1 (0.3)	4 (1.3)	3 (0.5)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	角膜擦過傷	合計	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.5)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	裂傷	合計	2 (0.7)	0 (0.0)	4 (1.3)	2 (0.3)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.2)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肉離れ	合計	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.3)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
	処置による疼痛	合計	1 (0.3)	3 (1.0)	3 (1.0)	4 (0.7)
		軽度	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.3)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	靭帯捻挫	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	挫傷	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯牙破折	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	術後貧血	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	足関節部骨折	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
	術後不安	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	顔面損傷	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節損傷	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	節足動物咬傷	合計	0 (0.0)	4 (1.3)	0 (0.0)	4 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	引っかき傷	合計	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	足骨折	合計	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
	靭帯断裂	合計	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肋骨骨折	合計	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	処置による悪心	合計	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	擦過傷	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	節足動物刺傷	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	骨挫傷	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
	上顎炎	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	仙骨骨折	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	股関節部骨折	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	四肢損傷	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋断裂	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尺骨神経損傷	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
臨床検査	全体	合計	3 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (0.7)
		軽度	3 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (0.7)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血圧上昇	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中コレステロール増加	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ツベルクリン反応陽性	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	心雑音	合計	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	全体	合計	4 (1.3)	2 (0.7)	2 (0.7)	6 (1.0)
		軽度	4 (1.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	5 (0.8)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
	ビタミン D 欠乏	合計	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.5)
		軽度	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	耐糖能障害	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高脂血症	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鉄欠乏	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2 型糖尿病	合計	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	糖尿病	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
	痛風	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	全体	合計	15 (4.9)	11 (3.6)	12 (3.9)	26 (4.3)
		軽度	3 (1.0)	7 (2.3)	2 (0.7)	10 (1.6)
		中等度	11 (3.6)	4 (1.3)	10 (3.3)	15 (2.5)
		重度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	背部痛	合計	4 (1.3)	2 (0.7)	4 (1.3)	6 (1.0)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	3 (1.0)	1 (0.3)	4 (1.3)	4 (0.7)
		重度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節痛	合計	3 (1.0)	0 (0.0)	3 (1.0)	3 (0.5)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	3 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	3 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	椎間板突出	合計	1 (0.3)	3 (1.0)	2 (0.7)	4 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	1 (0.3)	2 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格痛	合計	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	2 (0.3)
		軽度	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
	筋痙縮	合計	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格硬直	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	側腹部痛	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋緊張	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頚部痛	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	閉経後骨粗鬆症[x]	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
	四肢痛	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腱炎	合計	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	滑液包炎	合計	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	回帰性リウマチ	合計	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肩回旋筋腱板症候群	合計	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋肉痛	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

			被験者数（%）			
SOC[a]	基本語	程度	本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
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）	全体	合計	4 (1.3)	4 (1.3)	1 (0.3)	8 (1.3)
		軽度	3 (1.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	5 (0.8)
		中等度	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
	基底細胞癌	合計	1 (0.3)	3 (1.0)	0 (0.0)	4 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	3 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	乳房の良性新生物	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚良性新生物	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脂肪腫	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	子宮平滑筋腫[x]	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
	メラノサイト性母斑	合計	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	乳癌	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
神経系障害	全体	合計	24 (7.9)	20 (6.5)	22 (7.2)	44 (7.2)
		軽度	17 (5.6)	15 (4.9)	17 (5.6)	32 (5.2)
		中等度	6 (2.0)	5 (1.6)	5 (1.6)	11 (1.8)
		重度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頭痛	合計	19 (6.2)	14 (4.6)	18 (5.9)	33 (5.4)
		軽度	13 (4.3)	11 (3.6)	14 (4.6)	24 (3.9)
		中等度	5 (1.6)	3 (1.0)	4 (1.3)	8 (1.3)
		重度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	錯感覚	合計	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	浮動性めまい	合計	1 (0.3)	3 (1.0)	1 (0.3)	4 (0.7)
		軽度	1 (0.3)	3 (1.0)	1 (0.3)	4 (0.7)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
	感覚鈍麻	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下肢静止不能症候群	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	失神	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	副鼻腔炎に伴う頭痛	合計	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	手根管症候群	合計	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	片頭痛	合計	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
	顔面不全麻痺	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	失神寸前の状態	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	視野欠損	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	全体	合計	3 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (0.7)
		軽度	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不安	合計	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不眠症	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
	注意欠陥多動性障害	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	全体	合計	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.3)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿失禁	合計	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腎結石症	合計	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿路痛	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	全体	合計	1 (0.3)	2 (0.7)	2 (0.7)	3 (0.5)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
	前立腺炎 [y]	合計	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
	月経困難症 [x]	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	子宮脱 [x]	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	閉経期症状 [x]	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	月経過多 [x]	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	直腸瘤 [x]	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	合計	8 (2.6)	6 (2.0)	8 (2.6)	14 (2.3)
		軽度	7 (2.3)	6 (2.0)	7 (2.3)	13 (2.1)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	咳嗽	合計	3 (1.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	6 (1.0)
		軽度	2 (0.7)	3 (1.0)	0 (0.0)	5 (0.8)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	アレルギー性鼻炎	合計	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.5)
		軽度	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻漏	合計	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	上気道咳症候群	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	慢性気管支炎	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
	鼻閉	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻出血	合計	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口腔咽頭痛	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	喘息	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	副鼻腔うっ血	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	全体	合計	12 (3.9)	8 (2.6)	11 (3.6)	20 (3.3)
		軽度	10 (3.3)	5 (1.6)	10 (3.3)	15 (2.5)
		中等度	2 (0.7)	3 (1.0)	1 (0.3)	5 (0.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
	日光性角化症	合計	4 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (0.7)
		軽度	4 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (0.7)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	接触性皮膚炎	合計	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (0.5)
		軽度	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	2 (0.3)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚炎	合計	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (1.0)	2 (0.3)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	そう痒症	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (1.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (1.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	びまん性脱毛症	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	丘疹	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
	前癌性皮膚病変	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	酒さ	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脂漏性皮膚炎	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚色素過剰	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚のつっぱり感	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	毛細血管拡張症	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
	ざ瘡	合計	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.3)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	薬疹	合計	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	発疹	合計	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	斑状出血	合計	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	乾癬	合計	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚しわ	合計	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
	アレルギー性皮膚炎	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	全体	合計	1 (0.3)	3 (1.0)	3 (1.0)	4 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	3 (1.0)	3 (1.0)	3 (0.5)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ほてり	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高血圧	合計	0 (0.0)	3 (1.0)	2 (0.7)	3 (0.5)
		軽度	0 (0.0)	3 (1.0)	2 (0.7)	3 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

注： 治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、被験者ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[a] 国際医薬用語集（MedDRA）17.0 版
[x] 女性被験者における割合
[y] 男性被験者における割合
Source: Table 1-3

Table 1-4　治療との因果関係が否定できない有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の症例数（%）、191622-099 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

			被験者数（%）			
SOC[a]	基本語	程度	本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
全体	全体	合計	33 (10.8)	37 (12.1)	18 (5.9)	70 (11.5)
		軽度	26 (8.5)	32 (10.5)	14 (4.6)	58 (9.5)
		中等度	7 (2.3)	4 (1.3)	4 (1.3)	11 (1.8)
		重度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	全体	合計	5 (1.6)	4 (1.3)	0 (0.0)	9 (1.5)
		軽度	5 (1.6)	3 (1.0)	0 (0.0)	8 (1.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼瞼下垂	合計	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼瞼知覚障害	合計	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼瞼浮腫	合計	1 (0.3)	3 (1.0)	0 (0.0)	4 (0.7)
		軽度	1 (0.3)	3 (1.0)	0 (0.0)	4 (0.7)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	複視	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼の異常感	合計	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	全体	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下痢	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	合計	16 (5.2)	21 (6.9)	8 (2.6)	37 (6.1)
		軽度	14 (4.6)	19 (6.2)	8 (2.6)	33 (5.4)
		中等度	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	4 (0.7)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位内出血	合計	5 (1.6)	9 (2.9)	1 (0.3)	14 (2.3)
		軽度	5 (1.6)	9 (2.9)	1 (0.3)	14 (2.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位血腫	合計	4 (1.3)	6 (2.0)	3 (1.0)	10 (1.6)
		軽度	3 (1.0)	5 (1.6)	3 (1.0)	8 (1.3)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
		中等度	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位出血	合計	4 (1.3)	5 (1.6)	2 (0.7)	9 (1.5)
		軽度	3 (1.0)	5 (1.6)	2 (0.7)	8 (1.3)
		中等度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位疼痛	合計	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位紅斑	合計	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位刺激感	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位そう痒感	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位腫脹	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	全体	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	副鼻腔炎	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	全体	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格硬直	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	全体	合計	13 (4.3)	10 (3.3)	10 (3.3)	23 (3.8)
		軽度	8 (2.6)	8 (2.6)	8 (2.6)	16 (2.6)
		中等度	5 (1.6)	2 (0.7)	2 (0.7)	7 (1.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頭痛	合計	13 (4.3)	9 (2.9)	10 (3.3)	22 (3.6)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
		軽度	8 (2.6)	8 (2.6)	8 (2.6)	16 (2.6)
		中等度	5 (1.6)	1 (0.3)	2 (0.7)	6 (1.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	感覚鈍麻	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	片頭痛	合計	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	合計	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
		軽度	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻漏	合計	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	上気道咳症候群	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	全体	合計	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.5)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)
		軽度	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	そう痒症	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚のつっぱり感	合計	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚しわ	合計	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

治療に関連する有害事象には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、被験者ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[a] 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 17.0
Source: Table 1-4

Table 1-5.1　毒素拡散の可能性がある有害事象及び神経学的事象（発現率の降順）、191622-099 試験の有害事象（治験全体）（安全性解析対象集団）

有害事象（基本語 [a]）	SOC	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)	P 値 [b]
全体		3 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (0.7)	0.635[c]
眼瞼下垂	眼障害	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0.231[c]
複視	眼障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0.679[c]
霧視	眼障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0.679[c]
便秘	胃腸障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	>0.999[c]
顔面不全麻痺	神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0.600[c]

基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。

[a] 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 17.0

[b] 投与群間の割合の一様性は、Pearson のカイ二乗検定により評価した。期待値が 5 以下のセルが全セルの 25%以上を含むときには、フィッシャーの正確検定を代わりに用いた。

[c] フィッシャーの正確検定を実施した。

Source: Table 1-5.1

Table 1-5.2　毒素拡散の可能性がある有害事象及び神経学的事象（発現率の降順）、191622-099 試験の有害事象（治療サイクル 1）（安全性解析対象集団）

有害事象（基本語 [a]）	SOC	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)	P 値 [b]
全体		1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)	>0.999[c]
霧視	眼障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0.679[c]
便秘	胃腸障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.2)	>0.999[c]
顔面不全麻痺	神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0.600[c]

基本語は本剤 44 群での発現率が高い順に記載した。被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 17.0
[b] 投与群間の割合の一様性は、Pearson のカイ二乗検定により評価した。期待値が 5 以下のセルが全セルの 25%以上を含むときには、フィッシャーの正確検定を代わりに用いた。
[c] フィッシャーの正確検定を実施した。
Source: Table 1-5.2

Table 1-5.3　毒素拡散の可能性がある有害事象及び神経学的事象（発現率の降順）、191622-099 試験の有害事象（治療サイクル 2）（安全性解析対象集団）

有害事象（基本語 [a]）	SOC	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 305)	本剤 24 単位群 (N = 306)	プラセボ群 (N = 306)	全ての本剤群 (N = 611)	P 値 [b]
全体		2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0.231[c]
眼瞼下垂	眼障害	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0.231[c]
複視	眼障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0.679[c]

基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 17.0
[b] 投与群間の割合の一様性は、Pearson のカイ二乗検定により評価した。期待値が 5 以下のセルが全セルの 25%以上を含むときには、フィッシャーの正確検定を代わりに用いた。
[c] フィッシャーの正確検定を実施した。
Source: Table 1-5.3

Listing 1-1　重篤な有害事象が発現した被験者及び死亡した被験者の全ての有害事象（投与群別）、191622-099 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

投与群	患者番号	年齢／性別／人種	有害事象（基本語）	発現日	持続期間	因果関係	最大重症度	重篤性	処置	転帰
プラセボ群	[redacted]	4[redacted]／男／白人	心筋梗塞	35	6	なし	重度	重篤	なし	後遺症なく回復
		5[redacted]／女／白人	直腸瘤	71	2	なし	中等度	重篤	なし	後遺症なく回復
		4[redacted]／女／白人	肺炎	138	9	なし	中等度	重篤	なし	後遺症なく回復
		5[redacted]／女／白人	胆嚢炎	49	26	なし	重度	重篤	なし	後遺症なく回復
		6[redacted]／女／白人	乳癌	55		なし	不明	重篤	なし	継続中
		3[redacted]／女／白人	蜂巣炎	184	5	なし	重度	重篤	なし	後遺症なく回復
本剤 24 単位群		4[redacted]／男／白人	基底細胞癌	149		なし	軽度	重篤	なし	継続中
		3[redacted]／女／白人	子宮脱	132	2	なし	重度	重篤	なし	後遺症なく回復
		6[redacted]／女／白人	基底細胞癌	146	34	なし	中等度	重篤	なし	後遺症を残して回復
		6[redacted]／女／白人	基底細胞癌	103	50	なし	中等度	重篤	なし	後遺症なく回復
		6[redacted]／女／白人	心筋梗塞	184		なし	重度	重篤	なし	継続中
		6[redacted]／女／白人	乳房蜂巣炎	73	6	なし	重度	重篤	なし	後遺症なく回復
		3[redacted]／女／白人	尿路性敗血症	94	4	なし	重度	重篤	なし	後遺症なく回復
		5[redacted]／女／白人	甲状腺腫	21	16	なし	中等度	重篤	なし	後遺症を残して回復
本剤 44 単位群		4[redacted]／女／白人	帯状疱疹	10	11	なし	重度	重篤	なし	後遺症なく回復
		4[redacted]／女／白人	非心臓性胸痛	129	3	なし	重度	重篤	なし	後遺症なく回復
		5[redacted]／男／アジア人	肺炎	164	3	なし	重度	重篤	なし	後遺症なく回復
	[redacted]	8[redacted]／女／白人	失神	27	1	なし	中等度	重篤	なし	後遺症なく回復
		6[redacted]／女／白人	基底細胞癌	38	40	なし	中等度	重篤	なし	後遺症なく回復
				38	125	なし	中等度	重篤	なし	後遺症なく回復

注：重篤な有害事象を報告した被験者又は死亡例について、全ての有害事象を示す。発現日=治験薬の初回投与からの日数
a 女性被験者における割合
Source: Listing 1-1

Listing 1-2　有害事象により治験中止となった被験者のリスト、191622-099 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

投与群	患者番号	年齢／性別／人種	有害事象（基本語）	発現日	持続期間	因果関係	最大重症度	重篤性	処置	転帰	治験薬投与の中止
プラセボ群	[redacted]	4[redacted]／女／白人	注射部位疼痛	4	1	あり	軽度	非重篤	なし	後遺症なく回復	あり
本剤 24 単位群		6[redacted]／女／白人	心筋梗塞	184		なし	重度	重篤	なし	継続中	あり

注：有害事象により試験を中止した被験者について、全ての有害事象を示す。発現日=治験薬の初回投与からの日数
Source: Listing 1-2

2.7.6.6　191622-104 試験（参考資料）のまとめ

6.1　試験方法の概要

治験の番号及び標題：

191622-104：顔面の表情皺（目尻の表情皺及び眉間の表情皺）を有する被験者を対象として、BOTOX®（A 型ボツリヌス毒素）精製神経毒素複合体の安全性及び有効性を評価する多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較継続試験

開発のフェーズ：第 3 相

目的：

1. 眼窩周囲部に目尻の表情皺（CFL）を有する被験者を対象として、AGN-191622（販売名：ボトックスビスタ®注用 50 単位、以下、「本剤」という）の安全性及び有効性を検討する。
2. 顔面の表情皺（CFL 及び眉間の表情皺［GL］）を有する被験者を対象として、本剤の安全性を検討する。

方法：

デザイン：191622-099 試験を完了した被験者を対象とする 5 箇月間の多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較、反復投与継続試験。

本治験では、191622-099 試験において本剤（24 単位又は 44 単位）又はプラセボが 2 回の治療サイクル（治療サイクル 1 及び 2）で投与された被験者を継続評価した。191622-099 試験の全ての被験者が 191622-104 試験への継続参加を提案され、継続し再治療基準を満たした被験者は、最大 2 回の追加治療サイクル（治療サイクル 3 及び 4）で投与された。191622-099 試験に合わせ、本治験では、目尻の表情皺（CFL）及び顔面の表情皺（CFL 及び GL）に本剤を最長 1 年間反復投与した際の安全性及び有効性を検討した。

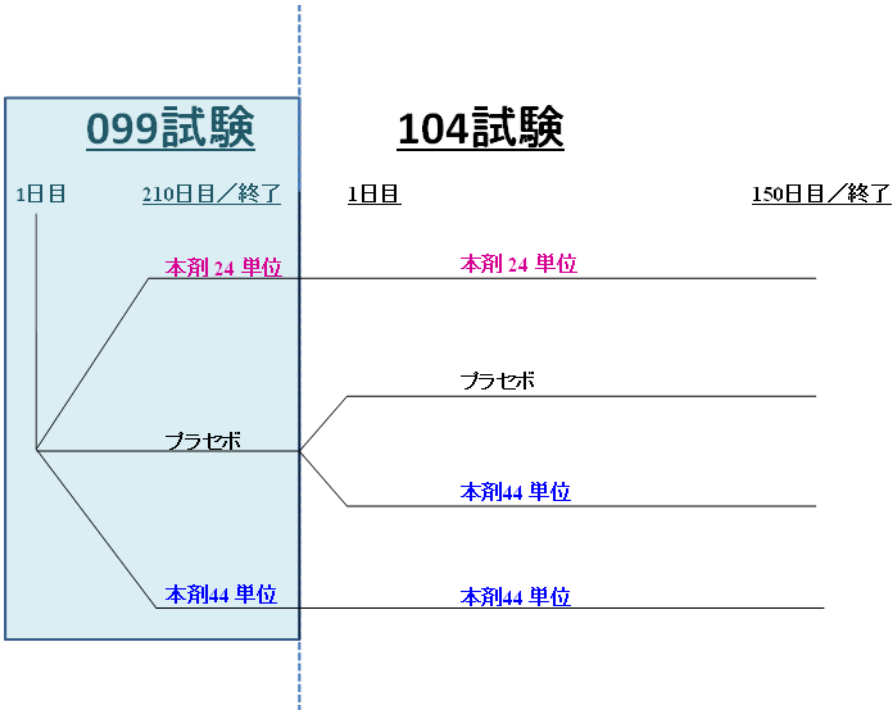
191622-099 試験と同様に、本治験での 1 回の治療は次の計 11 部位への投与で構成された：左右の CFL 領域に本剤 4 単位又はプラセボを 3 部位（計 6 部位）、GL 領域に本剤 4 単位又はプラセボを 5 部位。先行した治験（191622-099 試験）では、治療サイクル 1 の期間は全ての被験者について 120 日であった。2 回目の治療（治療サイクル 2）は全ての被験者について 120 日目に行われた（治験実施計画書で規定された再治療）。191622-099 試験の最終の規定来院日は 191622-104 試験の 1 日目の来院と一致させた。

本治験（191622-104 試験）では、被験者は、再治療基準を満たした場合、1 日目の来院又はそれ以降の治療評価来院日（30 日目、60 日目又は 90 日目）に、初回の治験薬投与（治療サイクル 3）を受けてよいとした。191622-104 試験の 1 日目の来院時に再治療基準を満たさなかった被験者の評価は、再治療の時点又は治験終了まで継続した。被験者によって本治験中に再治療基準を満たす時点が異なるので、治療サイクル 2 及び 3 の期間には幅があった。治療サイクル 4 の評価期間は全ての被験者について 60 日までに制限した。全ての被験者が治験終了（150 日目又は中止の時点）まで月 1 回の来院を完了した。

無作為化：191622-099 試験では、次の 3 つの投与群、本剤 24 単位群、本剤 44 単位群及びプラセボ群が設定された。191622-099 試験で本剤を投与した被験者は、191622-104 試験でも本剤の投与を継続した。191622-099 試験でプラセボ群であった被験者は、191622-104

試験の 1 日目の来院時に、本剤 44 単位群又はプラセボ群のいずれかに 1：1 の比率で二重盲検下で再度無作為化された。その結果、191622-104 試験は 4 投与群となった（図 6.1-1）。

図 6.1-1　191622-099 試験及び 191622-104 試験の投与群



対象疾患及び選択基準：

対象疾患：191622-099 試験を完了した被験者（中等度から高度の顔面の表情皺の治療を受けた）

主な選択基準：191622-099 試験を完了し、かつ医学的症状が安定した被験者が本治験に適格であるとした。

主な除外基準：毒素型を問わずボツリヌス毒素に対する免疫又は過敏症を有することが明らかな者、重症筋無力症、ランバート・イートン症候群、筋萎縮性側索硬化症又は神経筋接合部の障害など、本剤の投与により被験者のリスクを増大させる可能性がある何らかの医学的症状を有する者；現在毒素型を問わずボツリヌス毒素による治療を受けている者。

再治療基準：被験者は以下の基準を満たさないと本治験の各治療を受けられないこととした。

- 治験責任（分担）医師による写真数値化ガイド付き顔面皺尺度（FWS）を用いた評価において、最大緊張時（CFL は最大限に微笑んだ状態、GL は最大限に眉をひそめた状態）に GL 及び左右同等の CFL の程度が中等度以上である
- 191622-099 試験又は 191622-104 試験の最後の治療から 3 箇月（84 日）以上経過している
- 191622-104 試験の 90 日目の来院日以降の治療は認められない
- 妊娠可能な女性の場合、尿妊娠検査の結果が陰性である

治験薬、投与量及び投与方法、バッチ番号：

本剤（製剤番号 9060X、ロット番号 C2477 C2、C2478 C2、C2514 C2、C2572 C2 及び C2578 C2）及びプラセボ（製剤番号 9379X、ロット番号 C2478 C2 及び C2572 C2）は保存剤を含まない 0.9%滅菌生理食塩水を用いて溶解し、11 部位への筋肉内注射（左右眼輪筋外側各 3 部位［CFL、計 6 部位］並びに左右皺眉筋各 2 部位及び鼻根筋に 1 部位［GL、計 5 部位］）として単回投与した。1 部位あたりの投与容量は 0.1 mL で、投与群（本剤 24 単位、本剤 44 単位又はプラセボ）によって本剤 4 単位又はプラセボを含有する（表 6.1-1）。

表 6.1-1　本剤投与量

群	総投与量（総注射回数）	CFL 投与量（総注射回数）	CFL 単位/注射	GL 投与量（総注射回数）	GL 単位/注射
本剤 24 単位	24 単位 (11)	24 単位 (6)	4 単位	0 単位 (5)	0 単位
本剤 44 単位	44 単位 (11)	24 単位 (6)	4 単位	20 単位 (5)	4 単位
プラセボ	0 単位 (11)	0 単位 (6)	0 単位	0 単位 (5)	0 単位

CFL = 目尻の表情皺；GL = 眉間の表情皺

治療期間：

本治験では、191622-099 試験において本剤（24 単位又は 44 単位）又はプラセボが 2 回の治療サイクル（治療サイクル 1 及び 2）で投与された被験者を追跡した。再治療基準を満たした被験者は、191622-104 試験では最大 2 回の追加治療サイクル（治療サイクル 3 及び 4）で投与された。本治験の期間は 5 箇月であった。191622-099 試験と合わせると、本剤の反復投与を最長 1 年間評価した。191622-099 試験及び本治験（191622-104 試験）の治療サイクルの期間は以下の幅があった。

- 治療サイクル 1：120 日（191622-099 試験の初回治療）
- 治療サイクル 2：最長 240 日（191622-099 試験の 2 回目の治療）
- 治療サイクル 3：最長 150 日（191622-104 試験の初回治療［全体で 3 回目の治療］）
- 治療サイクル 4：最長 60 日（191622-104 試験の 2 回目の治療［全体で 4 回目の治療］）

併用療法：

治験責任（分担）医師の裁量により、被験者の健康維持のために必要と考えられる治療の実施は可能とした。治験期間を通して、被験者の日常的な肌の手入れ（保湿剤、スキンクリーム、日焼け止め）又は皮膚科学的治療（色素沈着防止剤、ホルモン補充療法、医療用医薬品又は市販薬、α-ヒドロキシ酸含有製品の使用）の用法・用量は一定とした。妊娠する可能性のある女性被験者は、治験期間中、治験責任（分担）医師と相談して決めた信頼性のある避妊法を使用することとした。他の医薬品又は医療機器の治験への登録は禁止した。治験期間中、顔面への他の美容処置（マイクロダーマブレーション、レーザー治療又はレーザーリサーフェシング、フェイスリフト、眼瞼形成術、合成インプラント又は自家脂肪移植、皮膚充填剤）及び治療（中間層から深層の顔面のケミカルピーリング、経口レチノイド、顔面に使用する局所ホルモンクリーム、局所レチノイドの新たな開始又は用法・用量の変更、アートメイク）は禁止した。適応の如何によらず、治験薬以外の毒素型を問わずボツリヌス毒素の併用を禁止した。アミノグリコシド系薬剤又は神経伝達を阻害する可能性があるその他の薬剤（例：クラーレ様薬物）の併用は、薬理学的に本剤の作用を増強する可能性があるので慎重投与とした。

評価基準：

主要有効性評価項目：

FWS の 4 段階の尺度（0 = なし、1 = 軽度、2 = 中等度、3 = 高度）を用いた最大緊張時の治験責任（分担）医師による CFL の程度評価

副次的有効性評価項目：

副次的有効性評価項目は設けなかった。

その他の有効性評価項目：

- 治験責任（分担）医師が FWS を用いて評価した、平静時（表情筋を緊張させない状態）及び最大緊張時の CFL の程度（主要評価時点である治療サイクル 3 の 30 日目以外の来院）
- 被験者が FWS を用いて評価した、最大緊張時及び平静時の CFL の程度
- 被験者が「目尻の表情皺の変化に関する 7 段階の総合的評価（SGA-CFL）」によって評価する CFL の外見の変化に対する総合的評価。SGA-CFL は、現在の CFL の外見を治療前と比較して 1（「非常に良くなった」）から 7（「非常に悪くなった」）までで評価する単項目の尺度である。
- 被験者が「11 項目の顔の皺による影響（FLO-11）についての質問票（心理的影響に関する質問 2、5 及び 8）」によって評価する顔面皺の外見に対する評価
- 被験者が「年齢の自己認識（SPA）」によって評価する年齢に関連する顔の外見の評価
- 被験者の知覚による効果発現時期
- 外見の満足度に関する被験者の評価
- 治験責任（分担）医師が FWS を用いて評価した、最大緊張時及び平静時の GL の程度
- 眉間の表情皺の変化に関する 7 段階の総合的評価（SGA-GL）

安全性：

- 有害事象
- 神経学的評価（集中的症状質問票及び集中的神経学的診察）。神経学的評価によって確認された神経学的事象及び自発的に報告された有害事象は、毒素の局所及び／又は遠隔拡散との関連性を検討した。
- バイタルサイン（脈拍数、呼吸数及び血圧）
- 妊娠可能な女性被験者は尿妊娠検査

免疫原性：

- 血清毒素結合抗体及び毒素中和抗体の分析のため、特定の時点に各被験者から血液検体を採取した。

統計手法：

試験データは 191622-099 試験及び 191622-104 試験の両試験に参加した 684 例を含み、全体（両試験を統合）及び治療サイクル別に示される。治療サイクル 1 及び治療サイクル 2 の最長 90 日目までのデータは 191622-099 試験に起因し、2 回目の治療サイクルの 90 日目より後の全てのデータは 191622-104 試験に起因する。

解析対象集団：

全ての有効性解析は、無作為割り付けされた全ての被験者から成る intent-to-treat（ITT）集団を対象に割り付けどおりに実施した。安全性解析は、少なくとも 1 回治験薬が投与された全ての被験者から成る安全性解析対象集団を対象とした。本治験では、先行する治験（191622-099 試験）で全ての被験者に少なくとも 1 回治験薬が投与されたため、ITT 解析

対象集団と安全性解析対象集団は同一であった。また、治験実施計画書に適合した（PP）集団の解析は、191622-099 試験及び 191622-104 試験の期間中に治験実施計画書からの重大な逸脱がなかった被験者を対象に実施した。

投与群：

データは、特に記載がない限り、各治療サイクルに適用される投与群別に示す。一部の解析で、本剤 44 単位／44 単位投与群とプラセボ／本剤 44 単位投与群は、治療サイクル 3 及び 4 では統合して「本剤 44 単位群」とした。

ベースライン：

治験のベースラインは 1 日目又はその前日に取得した最後の測定とした（191622-099 試験の初回治療）。ベースラインからの変化は、191622-099 試験の 1 日目をベースラインとして求めた。

被験者の内訳：

治験を継続中、完了又は中止した症例数及び割合を、ITT、PP 及び安全性解析対象集団を対象に各治療サイクル及び治験全体の投与群別及び全体でまとめた。

人口統計学的及び他のベースラインの特性：

ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団の人口統計学的及び他のベースラインの特性を投与群別にまとめた。年齢部分集団（年齢部分集団 1：≤50 歳 対 ＞50 歳）、性別及び人種（白人対白人以外）の頻度分布について、Pearson のカイ二乗検定又は Fisher の正確検定により 3 群間の比較を行った。3 群間に有意差が認められた場合は、Pearson のカイ二乗検定又は Fisher の正確検定により 2 群間の比較を行った。治験責任（分担）医師及び被験者が評価したベースライン時の最大緊張時の CFL の程度について、Pearson のカイ二乗検定又は Fisher の正確検定により 3 群間の比較を行った。3 群間に有意差が認められた場合の 2 群間の比較は、Pearson のカイ二乗検定又は Fisher の正確検定により行った。

有効性：

主要有効性解析では、治験責任（分担）医師による FWS を用いた評価において、治療サイクル 3 の 30 日目における最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」になったレスポンダーの割合をまとめた。主要有効性評価項目についての欠測値は、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。解析のために、本剤 44 単位／本剤 44 単位群とプラセボ／本剤 44 単位群を統合した（「本剤 44 単位群」；治療サイクル 3 及び 4 のみ）。

レスポンダーの割合の解析は、治験実施施設によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により行った。オッズ比の均質性に関する Breslow-Day 検定を行い、治療と治験責任（分担）医師の交互作用を検討した。レスポンダーの割合の群内 p 値をカイ二乗検定により算出した。

ITT 解析対象集団を用いた FWS、SGA-CFL、FLO-11、SPA 及び「外見の満足度に関する被験者の評価」に基づく有効性解析では、被験者が治験から脱落した後の来院も含めて治験終了まで、LOCF を用いて各規定来院時の欠測値を補完した。ITT 集団における FWS によるレスポンダーの解析では、ある来院時のデータが欠測している被験者は、当該来院時ではノンレスポンダーであったとした。PP 解析では、欠測値の補完は行わなかった。

FWS に基づく各被験者の CFL の程度評価では、左右の平均値を被験者の CFL の程度として解析に用いた。片側のスコアが欠測している被験者は、反対側のスコアを平均値とした。平均値が整数でない場合は、切り上げて整数とし元の尺度に合わせた（例、1.50 は切り上げて 2 とした）。

FLO-11 合計スコアは、質問 1～10 については 10 から各スコアを引いたものに質問 11 のスコアを加算して算出した。FLO-11 合計スコアは 0（最も悪い）～100（最も良い）の尺度に変換した。各時点の総スコアを算出するには、当該時点において 11 項目の全ての質問に有効な回答があることとした。そうでない場合は、FLO-11 合計スコアは欠測とし、LOCF を用いて欠測スコアを補完した。

安全性：

安全性の評価項目は、有害事象、バイタルサイン（脈拍数、呼吸数及び血圧）、神経学的評価（集中的症状質問票及び集中的神経学的診察）、妊娠検査結果（妊娠可能な女性）であった。データベースロック時及び治験総括報告書への記載時に、有害事象は国際医薬用語集（MedDRA、バージョン 14.1）を用いて読み替えた。さらに、有害事象は、国内試験との比較のために MedDRA バージョン 17.0 でも読み替えを行い、本項の付録に示す。神経学的事象フォーム（NEF）に記録された臨床的に問題のある神経異常所見は、MedDRA 用語を用いて読み替えた。有害事象の発現率についての群間の比較は、Pearson のカイ二乗検定又は Fisher の正確検定のどちらか適切な方を用いて行った。被験者の治験薬への曝露量は、投与期間及び治療サイクルの間隔に関して記述統計量によってまとめた。

統計解析計画の詳細は、5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Appendix 16.1.9 に示す。

治験実施施設：

34 施設（北米 26 施設［米国 20 施設、カナダ 6 施設］及び欧州 8 施設［ドイツ 6 施設、フランス 2 施設］）

本治験の用量の設定：

CFL 治療に用いる本剤用量（総投与量 24 単位）は、第 2 相試験の 191622-512 試験及び 191622-514 試験における結果に基づいて設定した。これらの 2 試験において、本剤総投与量 24 単位（片側 12 単位；投与部位あたり 4 単位）は、CFL の治療に有効であった。本剤総投与量 36 単位（片側 18 単位；注射部位あたり 6 単位）も安全かつ有効であったが、本剤総投与量 24 単位により、さらにベネフィットをもたらすということはなく、SGA-CFL データでは本剤総投与量 36 単位より本剤総投与量 24 単位の方が一貫して優れていた。本治験での GL 治療の本剤用量（総投与量 20 単位）は、ほぼ全ての地域で GL の治療に承認された用量であることから、選択した。

被験者数（目標症例数及び解析対象症例数）：

目標症例数は約 917 例（191622-099 試験に組入れられた全ての被験者）とした。191622-099 試験を完了し、本治験に適格であった 829 例のうち、実際の登録症例数は 684 例であった。

- 本剤 44 単位／44 単位群：260 例
- 本剤 24 単位／24 単位群：227 例
- プラセボ／本剤 44 単位群：101 例
- プラセボ／プラセボ群：96 例

被験者数設定の根拠：

被験者数は 191622-099 試験から継続する被験者の数により決定された。それ以外の被験者は組み入れなかった。

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年[redacted]月 9 日
最後の被験者の最終来院日：20[redacted]年[redacted]月 8 日

表 6.1-2　来院及び処置のスケジュール

治験期間	スクリーニング及び無作為割り付け 1 日目 [a]	投与後 1 週目及び 2 週目 [b]	30、60 及び 90 日目	120 日目	終了/中止時来院 150 日目
同意／承認／データ保護	X				
FLO-11 質問票、SPA 評価、外見の満足度に関する被験者の評価	O	X	X	X	X
SGA-CFL、SGA-GL	O	X	X	X	X
選択／除外基準	X				
治療基準評価	X		X		
バイタルサイン [c]	O		X		x
妊娠検査（尿）[d]	O		X		x
FWS[e] –治験責任（分担）医師による評価（CFL 及び GL）	O	X	X	X	X
FWS[e] – 被験者による評価（CFL）	O	X	X	X	X
神経学的評価 [f]	O	X	X	X	X
採血 [g]	O		X	X	X
顔の標準写真撮影	O	X	X	X	X
治験薬の投与（任命された注射担当者による）[h]	X		X		
有害事象 [i]	X	X	X	X	X
併用薬及び併用療法	O	X	X	X	X
被験者の知覚による効果発現時期		X			

CFL = 目尻の表情皺、FLO = 11 項目の顔の皺による影響についての質問票、FWS = 写真数値化ガイド付き顔面皺尺度、GL = 眉間の表情皺、O = 191622-099 試験の終了来院の一部としてこの手順を実施、SGA-CFL = 目尻の皺の変化に関する被験者による総合的評価、SGA-GL = 眉間の皺の変化に関する被験者による総合的評価、SPA = 年齢の自己認識

[a] 写真撮影を含めた全ての評価を治験薬投与前に終了させることとした。

[b] 治験薬の各投与から 1 週後及び 2 週後に来院することとした。

[c] 治験薬を投与する来院及び治験終了／中止来院時に実施した。

[d] 妊娠可能な女性のみ実施した。各治験薬投与開始前に妊娠検査の結果が「陰性」であることを確認することとした。治験責任（分担）医師が必要と判断すれば、尿妊娠検査は、随時実施可能であった。

[e] 平静時及び最大緊張時（CFL は最大限に微笑んだ状態、GL は最大限に眉をひそめた状態）に評価した。

[f] 各来院時、及び治験薬投与来院時の投与前の有害事象評価後に実施した。

[g] 免疫原性試験用の血液検体を、治験薬投与前、各治験薬投与後 30 日、及び治験終了又は早期中止来院時に採取した。191622-104 試験の 1 日目の治験薬を投与した被験者の治験薬投与前の検体は、191622-099 試験の終了来院の一部として採取した。

[h] 注射は治療基準を満たした被験者に対して行った。

[i] 各治験薬投与来院時には、治験薬投与後少なくとも 30 分間は、有害事象が発現していないか被験者を観察することとした。

6.2　結果

6.2.1　被験者

6.2.1.1　被験者の内訳

191622-099 試験の終了時に、完了した被験者は 191622-104 試験への参加を打診された。計 917 例が 191622-099 試験に参加し、829 例（90.4%、829/917 例）が治験を完了し、88 例（9.6%、88/917 例）が治験中止となった（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Table 14.1-1.1）。試験に適格であった 829 例のうち、684 例が 191622-104 試験への継続を選択し、641 例（93.7%、641/684 例）は本治験を完了した。

被験者の内訳及び終了時の状況を表 6.2-1 にまとめる。

表 6.2-1　被験者の内訳及び中止理由（ITT 解析対象集団）

	本剤 44 単位[a]／44 単位群[b]（N = 260）	本剤 24 単位[a]／24 単位群[b]（N = 227）	プラセボ[a]／本剤 44 単位群[b]（N = 101）	プラセボ[a]／プラセボ群[b]（N = 96）	計（N = 684）
登録した被験者	260	227	101	96	684
完了した被験者	252 (96.9%)	211 (93.0%)	95 (94.1%)	83 (86.5%)	641 (93.7%)
中止した被験者	8 (3.1%)	16 (7.0%)	6 (5.9%)	13 (13.5%)	43 (6.3%)
有害事象	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
妊娠	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.1%)
追跡不能	0 (0.0%)	5 (2.2%)	0 (0.0%)	3 (3.1%)	8 (1.2%)
個人的理由	6 (2.3%)	10 (4.4%)	4 (4.0%)	7 (7.3%)	27 (3.9%)
治験実施計画書違反	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
その他	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (2.0%)	2 (2.1%)	7 (1.0%)

ITT = intent-to-treat
[a] 191622-099 試験で無作為割り付けされた治験薬
[b] 191622-104 試験で無作為割り付けされた治験薬
出典：191622-104 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.1-1.1

ITT 解析対象集団及び安全性解析対象集団では、計 641 例（93.7%、641/684 例）が治験を完了し、43 例（6.3%、43/684 例）が治験中止となった。「個人的理由」が、いずれの投与群においても中止理由として最も多かった（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.1-1.1［ITT 解析対象集団］及び Table 14.1-1.3［安全性解析対象集団］）。有害事象又は治験実施計画書からの逸脱により治験を中止した被験者はいなかった。

被験者の内訳を治療サイクル別に 5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.1-2.1（ITT 解析対象集団）、Table 14.1-2.2（PP 解析対象集団）及び Table 14.1-2.3（安全性解析対象集団）にまとめる。治験中止となった被験者の一覧を 5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.1 に示す。

6.2.1.2　治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの逸脱のマスターリストには、各国の各治験実施施設における、本治験に登録した被験者に関する 191622-099 試験中に発生した逸脱を含め、全ての治験実施計画書からの逸脱が記載されている。マスターリストは、データベースロック前にデータ調査及び治験モニタリング活動に基づいて作成され、完全なリストは TMF（Trial Master File）に収められている。ほとんどの逸脱は、本治験の実施及び治験結果の解釈に影響を及ぼさないと判断された。全体では、治験実施計画書からの重大な逸脱が 303 例に認められた：本剤 24 単位／24 単位群 95 例、本剤 44 単位／44 単位群群 121 例、プラセボ／本剤 44 単位群 47 例、プラセボ／プラセボ群 40 例（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書の Listing 16.2.2-1）。

6.2.1.3　解析したデータセット

本治験の解析には、ITT 解析対象集団、PP 解析対象集団及び安全性解析対象集団の 3 つの集団を用いた。ITT 解析対象集団及び安全性解析対象集団は、無作為割り付けされた 684 例全例（本剤 24 単位／24 単位群、本剤 44 単位／44 単位群、プラセボ／本剤 44 単位群及びプラセボ／プラセボ群で、それぞれ 227 例、260 例、101 例及び 96 例）であった。PP 解析対象集団は 658 例であった（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.1-1.2）。PP 解析対象集団からの除外理由を 5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.3-1 に示す。

6.2.1.4　人口統計学的及び他のベースラインの特性

ベースラインの人口統計学的特性、疾患の特性、既往歴及び前治療薬は、191622-099 試験のベースラインデータとした。併用薬及び併用療法は本治験及び 191622-099 試験の統合データとした。

6.2.1.4.1　人口統計学的特性

ITT 解析対象集団の各投与群の人口統計学的特性は数値的に同等で、投与群間に統計学的有意差は認められなかった（表 6.2-2）。全体では、ITT 解析対象集団の平均年齢は 49.4 歳（範囲 24～78 歳）であった。被験者の大半は 50 歳以下（56.7%、388/684 例）であった。主に白人（88.5%、605/684 例）で、女性（87.4%、598/684 例）が多かった。

表 6.2-2　ベースライン時の人口統計学的特性（ITT 解析対象集団）

	本剤 44 単位／44 単位群（N = 260）	本剤 24 単位／24 単位群（N = 227）	プラセボ／本剤 44 単位群（N = 101）	プラセボ／プラセボ群（N = 96）	計（N = 684）	p 値 [a]
年齢 [b]						0.902
N	260	227	101	96	684	
平均値	49.7	49.4	49.4	49.1	49.4	
SD	9.48	9.35	9.23	9.32	9.36	
中央値	49.0	49.0	51.0	48.5	49.0	
最小値	24	26	26	25	24	
最大値	78	74	68	73	78	
≤ 50 歳	149 (57.3%)	132 (58.1%)	48 (47.5%)	59 (61.5%)	388 (56.7%)	0.205
> 50 歳	111 (42.7%)	95 (41.9%)	53 (52.5%)	37 (38.5%)	296 (43.3%)	
< 45 歳	77 (29.6%)	68 (30.0%)	28 (27.7%)	33 (34.4%)	206 (30.1%)	0.813
45～65 歳	172 (66.2%)	148 (65.2%)	69 (68.3%)	59 (61.5%)	448 (65.5%)	
> 65 歳	11 (4.2%)	11 (4.8%)	4 (4.0%)	4 (4.2%)	30 (4.4%)	
性別、N（%）						0.495
男性	34 (13.1%)	24 (10.6%)	12 (11.9%)	16 (16.7%)	86 (12.6%)	
女性	226 (86.9%)	203 (89.4%)	89 (88.1%)	80 (83.3%)	598 (87.4%)	
人種、N（%）						
白人	232 (89.2%)	200 (88.1%)	89 (88.1%)	84 (87.5%)	605 (88.5%)	
黒人	3 (1.2%)	2 (0.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	6 (0.9%)	
アジア人	3 (1.2%)	3 (1.3%)	1 (1.0%)	4 (4.2%)	11 (1.6%)	
ヒスパニック系	1 (0.4%)	4 (1.8%)	3 (3.0%)	2 (2.1%)	10 (1.5%)	
その他 [c]	21 (8.1%)	18 (7.9%)	7 (6.9%)	6 (6.3%)	52 (7.6%)	
人種グループ、N（%）						
白人	232 (89.2%)	200 (88.1%)	89 (88.1%)	84 (87.5%)	605 (88.5%)	0.964
白人以外	28 (10.8%)	27 (11.9%)	12 (11.9%)	12 (12.5%)	79 (11.5%)	

ITT = intent-to-treat；SD = 標準偏差

[a] 年齢部分集団 1（≤ 50 歳対 > 50 歳）、性別（男性対女性）及び人種グループ（白人 対白人以外）の集団間比較を Pearson のカイ二乗検定又は Fisher の正確検定（f）（25%以上のセルのカウントが 5 未満と予測される場合）により行った。年齢及び年齢部分集団 2（< 45 歳、45～65 歳又は> 65 歳）の集団間比較を Kruskal-Wallis 検定により行った。

[b] 年齢は生年月日から被験者の 191622-099 試験の無作為割り付け来院までの期間として算出した。

[c] 「その他」の人種には、東インド人、ポルトガル人、スコットランド人、ヒスパニック系／黒人、ヒスパニック系／白人、不明、太平洋諸島系を含む。

出典：191622-104 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.1-3.1

6.2.1.4.2　　ベースライン時の目尻の表情皺及び眉間の表情皺の程度

治験責任（分担）医師及び被験者が FWS を用いて評価したベースライン時（191622-099 試験）の最大緊張時及び平静時での CFL の程度を表 6.2-3 に示す。いずれの被験者も、FWS を用いて評価したベースライン時の最大緊張時の CFL の程度は、治験責任（分担）医師の評価でも被験者の評価でも中等度又は高度であった。本治験への登録要件により、治験責任（分担）医師と被験者が評価したベースライン時の最大緊張時の CFL の程度は一致していなければならなかった。治験実施計画書から逸脱した 3 例（本剤 44 単位／44 単位群 1 例［被験者 [redacted]］及び本剤 24 単位／24 単位群 2 例［被験者 [redacted] 及び [redacted]］）を除き、いずれの被験者も治験責任（分担）医師と被験者が評価したベースライン時の最大緊張時の CFL の程度は一致した。治験実施計画書から逸脱したプラセボ／プラセボ群の被験者 [redacted] を除き、いずれの被験者もベースライン時の GL の程度は中等度又は高度であった。統計学的に有意な群間差は、ベースライン時の最大緊張時及び平静時の CFL 及び GL の程度においては認められなかった。

表 6.2-3　ベースライン時の CFL 及び GL の程度評価（ITT 解析対象集団）

		被験者数（%）					
部位	項目	本剤 44 単位／44 単位群（N = 260）	本剤 24 単位／24 単位群（N = 227）	プラセボ／本剤 44 単位群（N = 101）	プラセボ／プラセボ群（N = 96）	計（N = 684）	p 値 [a]
CFL	治験責任（分担）医師が FWS を用いて最大緊張時に評価						0.934[b]
	中等度	95 (36.5%)	89 (39.2%)	38 (37.6%)	35 (36.5%)	257 (37.6%)	
	高度	165 (63.5%)	138 (60.8%)	63 (62.4%)	61 (63.5%)	427 (62.4%)	
	被験者が FWS を用いて最大緊張時に評価						0.986[b]
	中等度	96 (36.9%)	87 (38.3%)	38 (37.6%)	35 (36.5%)	256 (37.4%)	
	高度	164 (63.1%)	140 (61.7%)	63 (62.4%)	61 (63.5%)	428 (62.6%)	
	治験責任（分担）医師が FWS を用いて平静時に評価						0.265
	なし	10 (3.8%)	7 (3.1%)	3 (3.0%)	4 (4.2%)	24 (3.5%)	
	軽度	67 (25.8%)	71 (31.3%)	23 (22.8%)	20 (20.8%)	181 (26.5%)	
	中等度	131 (50.4%)	99 (43.6%)	54 (53.5%)	43 (44.8%)	327 (47.8%)	
	高度	52 (20.0%)	50 (22.0%)	21 (20.8%)	29 (30.2%)	152 (22.2%)	
	被験者が FWS を用いて平静時に評価						0.807
	なし	8 (3.1%)	5 (2.2%)	3 (3.0%)	2 (2.1%)	18 (2.6%)	
	軽度	60 (23.1%)	54 (23.8%)	20 (19.8%)	20 (20.8%)	154 (22.5%)	
	中等度	139 (53.5%)	116 (51.1%)	58 (57.4%)	50 (52.1%)	363 (53.1%)	
	高度	53 (20.4%)	52 (22.9%)	20 (19.8%)	24 (25.0%)	149 (21.8%)	
GL	治験責任（分担）医師が FWS を用いて最大緊張時に評価						0.405
	軽度	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.1%)	
	中等度	91 (35.0%)	79 (34.8%)	44 (43.6%)	36 (37.5%)	250 (36.5%)	
	高度	169 (65.0%)	148 (65.2%)	57 (56.4%)	59 (61.5%)	433 (63.3%)	
	治験責任（分担）医師が FWS を用いて平静時に評価						0.816
	なし	17 (6.5%)	17 (7.5%)	6 (5.9%)	10 (10.4%)	50 (7.3%)	
	軽度	79 (30.4%)	74 (32.6%)	39 (38.6%)	26 (27.1%)	218 (31.9%)	
	中等度	119 (45.8%)	89 (39.2%)	39 (38.6%)	45 (46.9%)	292 (42.7%)	
	高度	45 (17.3%)	47 (20.7%)	17 (16.8%)	15 (15.6%)	124 (18.1%)	

CFL = 目尻の表情皺；FWS = 写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；GL = 眉間の表情皺；ITT = intent-to-treat

[a] 群間比較の p 値を Kruskal-Wallis 検定により算出した。

[b] Pearson のカイ二乗検定を実施して、群間の割合の同等性を評価した。25%以上のセルのカウントが 5 未満と予測される場合は、Pearson のカイ二乗検定ではなく Fisher の正確検定を用いた。

出典：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.1-4.1

6.2.1.4.3　ベースライン時の被験者の報告によるアウトカム評価

ベースライン時（191622-099 試験）の被験者の報告によるアウトカム（PRO）評価として実施した FLO-11、SPA 及び「外見の満足度に関する被験者の評価」の結果を表 6.2-4 にまとめる。FLO-11 の各質問の平均スコア及び FLO-11 の合計スコアは、本剤 24 単位／24 単位群、本剤 44 単位／44 単位群、プラセボ／本剤 44 単位群、プラセボ／プラセボ群とも同等であった（本剤 24 単位／24 単位群：32.1、本剤 44 単位／44 単位群：34.2、プラセボ／本剤 44 単位群：36.2、プラセボ／プラセボ群：34.9）。いずれの投与群においても、SPA 評価に基づくベースライン時の年齢認識は同等であった（表 6.2-4）。「外見の満足度に関する被験者の評価」のベースライン時の評価も全ての投与群で同等であった（表 6.2-4）。

表 6.2-4　ベースライン時の被験者の報告によるアウトカム評価（ITT 解析対象集団）

	本剤 44 単位／44 単位群（N = 260）	本剤 24 単位／24 単位群（N = 227）	プラセボ／本剤 44 単位群（N = 102）	プラセボ／プラセボ群（N = 96）	計（N = 684）	p 値 [a]
FLO-11、平均値（SD）						
顔の皺に悩んでいる	6.6 (2.49)	6.9 (2.43)	6.6 (2.63)	6.4 (2.63)	6.7 (2.51)	0.487
顔に皺があるから老けて見える	7.1 (2.54)	7.3 (2.54)	6.9 (2.76)	6.9 (2.58)	7.1 (2.58)	0.493
顔に皺があるから魅力的に見えない	5.7 (2.83)	6.2 (2.87)	5.8 (2.66)	5.8 (2.78)	5.9 (2.81)	0.251
実年齢より老けて見える	5.4 (2.92)	5.8 (2.94)	5.3 (3.11)	5.5 (2.78)	5.6 (2.93)	0.399
顔に皺があるから魅力が半減する	6.4 (2.80)	6.7 (2.77)	6.3 (2.73)	6.5 (2.82)	6.5 (2.78)	0.413
顔に皺があるから休息が足りないように見える	7.0 (2.66)	7.0 (2.61)	6.4 (2.92)	6.7 (2.99)	6.9 (2.74)	0.495
顔に皺があるから肌が滑らかに見えない	7.1 (2.58)	7.4 (2.52)	7.0 (2.67)	7.3 (2.41)	7.2 (2.55)	0.444
顔に皺があるから疲れたように見える	7.2 (2.58)	7.1 (2.55)	6.8 (2.66)	7.2 (2.71)	7.1 (2.59)	0.640
顔に皺があるからストレスがあるように見える	7.0 (2.66)	7.2 (2.69)	6.5 (2.83)	6.8 (2.85)	7.0 (2.73)	0.171
顔に皺があるから怒ったように見える	5.8 (2.91)	5.9 (3.27)	5.1 (3.24)	5.4 (2.98)	5.7 (3.10)	0.132
顔に皺があるから心地よい	3.0 (2.77)	2.8 (2.65)	2.7 (2.25)	3.0 (2.29)	2.9 (2.59)	0.709
FLO-11 合計スコア [b]	34.2 (21.53)	32.1 (21.72)	36.2 (22.61)	34.9 (21.69)	33.9 (21.78)	0.319
SPA、N（%）						
年より若く見える	31 (11.9%)	29 (12.8%)	18 (17.8%)	16 (16.7%)	94 (13.7%)	0.919
年相応に見える	129 (49.6%)	105 (46.3%)	46 (45.5%)	44 (45.8%)	324 (47.4%)	
年より老けて見える	100 (38.5%)	93 (41.0%)	37 (36.6%)	36 (37.5%)	266 (38.9%)	
SPA、年数（何歳若く／老けて見える）						
平均値	1.4	1.4	0.8	1.0	1.3	0.764
SD	4.11	3.99	4.36	4.39	4.15	
中央値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
最小値、最大値	-10, 15	-10, 15	-10, 10	-18, 10	-18, 15	
外見の満足度に関する被験者の評価（CFL）						
平均値	2.0	2.0	2.1	2.2	2.0	0.078
SD	0.70	0.69	0.85	0.70	0.72	
中央値	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	
最小値、最大値	1, 4	1, 4	1, 5	1, 4	1, 5	
外見の満足度に関する被験者の評価（GL）						
平均値	1.8	1.7	1.9	1.9	1.8	0.024
SD	0.80	0.82	0.97	0.74	0.83	
中央値	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	
最小値、最大値	1, 5	1, 5	1, 5	1, 4	1, 5	

CFL = 目尻の表情皺；FLO-11 = 11 項目の顔の皺による影響についての質問票；GL = 眉間の表情皺；ITT = intent-to-treat；SPA = 年齢の自己認識；SD = 標準偏差
使用データは欠測値の補完を行わない観測値である。
[a] 群間比較の p 値を Kruskal-Wallis 検定により算出した。
[b] FLO-11 合計スコアは、質問 1～10 の逆スコア（10－元のスコア）+質問 11 のスコアとした。合計スコアは 0（最も悪い）～100（最も良い）の尺度に変換した。
出典：191622-104 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）の/statprod/BtxInjFac/191622104/final/ptlist/flcp8i.sas　11APR2012 10:06

ベースライン時の FLO-11 に対する回答、SPA カテゴリー及び「外見の満足度に関する被験者の評価」を、それぞれ 5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.1-5、Table 14.1-6 及び Table 14.1-7 に示す。

6.2.1.4.4　　ベースライン時の神経学的評価

ベースライン時（191622-099 試験）に評価した神経機能は、ほぼ全ての被験者で正常であった。いずれの投与群も少数の被験者に、眼瞼の位置（開いた眼）、笑いの強さ及び「つま先歩き／足の伸筋」の項目に異常が認められたが臨床的に問題はなかった（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.4-4）。ベースライン時の神経学的診察所見はいずれの投与群とも同等であった。ベースライン時に食事摂取能力（舌／咽頭機能）に異常が報告された被験者はなく、全身筋肉機能の異常が 1 例に報告された。除外基準（191622-099 試験）に抵触しない非神経性の視力問題（眼機能、5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-12）が各投与群ともに少数の被験者に認められた（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.4-3）。

6.2.1.4.5　　既往歴

被験者の既往歴は、本剤 24 単位／24 単位群、本剤 44 単位／44 単位群、プラセボ／本剤 44 単位群及びプラセボ／プラセボ群とも同等であった（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書の Table 14.1-13 及び Listing 16.2.4-2）。

妊娠可能な女性は、いずれも本治験登録時に実施した妊娠検査で陰性であった（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.9-8）。1 例（被験者 [redacted]）は治験実施計画書に従った 3 回目のプラセボ投与（治療サイクル 3）の前に実施した妊娠検査で陰性となり投与されたが、その後の妊娠検査で陽性が確認された。20[redacted]年 3 月 9 日に帝王切開にて健康な男児を出産した。

6.2.2　　有効性の評価

治療サイクル 1 及び 2 とは 191622-099 試験で行われた初回及び 2 回目の治療のこと、治療サイクル 3 及び 4 とは 191622-104 試験で行われた初回及び 2 回目の治療のことを示す（表 6.2-5）。多くの被験者は、191622-099 試験の治療サイクル 2 で持続的な有効性を示したため、191622-104 試験の 1 日目に再治療基準を満たさなかった。

表 6.2-5　191622-099 試験及び 191622-104 試験の治験薬投与時期及び治療サイクルの期間

治療回数	191622-099 試験									191622-104 試験						
	治療サイクル 1（サイクル日）					治療サイクル 2（サイクル日）				治療サイクル 3（サイクル日）				治療サイクル 4（サイクル日）		
4 回	1 TX	30	60	90	120	1 TX	30	60	90	1 TX	30	60	90	1[c] TX	30[c]	60[c]
3 回	1 TX	30	60	90	120	1 TX	30	60	90	1[a]	30[b] TX	150 日目まで月 1 回の来院[b]				
3 回	1 TX	30	60	90	120	1 TX	30	60	90	1[a]	30[a]	60[b]TX	150 日目まで月 1 回の来院[b]			
3 回	1 TX	30	60	90	120	1 TX	30	60	90	1[a]	30[a]	60[a]	90[b] TX	150 日目まで月 1 回の来院[b]		
2 回	1 TX	30	60	90	120	1 TX	30	60	90	1[a]	150 日目まで月 1 回の来院[a]					

TX = 治験薬投与
[a] 治療サイクル 2 に割り当てられた来院
[b] 治療サイクル 3 に割り当てられた来院
[c] 治療サイクル 4 に割り当てられた来院

本治験に登録した被験者に対する治験薬投与量を治療サイクル別・投与群別に表 6.2-6 にまとめる。大半の被験者（80.2%、535/667 例）には、191622-104 試験の 1 日目の来院時に 3 回目の投与を行った（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.9-4）。

表 6.2-6　191622-104 試験被験者の治療サイクル別及び投与群別の治験薬投与量

治療サイクル	本剤 44 単位／44 単位群（N = 260）	本剤 24 単位／24 単位群（N = 227）	プラセボ／本剤 44 単位群（N = 101）	プラセボ／プラセボ群（N = 96）	計（N = 684）
4 回	123 (47.3%)	149 (65.6%)	69 (68.3%)	73 (76.0%)	414 (60.5%)
3 回	126 (48.5%)	74 (32.6%)	31 (30.7%)	22 (22.9%)	253 (36.9%)
2 回	11 (4.2%)[a]	4 (1.8%)[a]	1 (1.0%)[a]	1 (1.0%)[a]	17 (2.5%)[a]

出典：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.1-2.1
[a] これらの被験者は 191622-099 試験での 2 回目の治療後に再治療基準を満たさなかったため、本治験中に治験薬投与を受けなかった（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.9-4）。

6.2.2.1　有効性の評価

有効性の主要評価時点である治療サイクル 3 の 30 日目に、治験責任（分担）医師による FWS を用いた評価において、最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者の割合は、本剤 24 単位群及び 44 単位群（それぞれ 56.5%［126/223 例］及び 63.6%［222/349 例］）でプラセボ群（1.1%［1/95 例］）に比べて統計学的に有意に高かった（$p < 0.001$）（表 6.2-7）。

レスポンダー率も、全ての治療サイクルのその他の評価時点のほぼ全てにおいて、各本剤群はプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった（$p \leq 0.027$）（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.2-7.1）。

表 6.2-7　治験責任（分担）医師による FWS を用いた評価において、最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者の割合（ITT 解析対象集団）

					p 値 [a]	
		本剤 44 単位群	本剤 24 単位群	プラセボ群	24 単位 vs プラセボ	44 単位 vs プラセボ
治療サイクル 1		N = 260	N = 227	N = 197		
1 週目	レスポンダーの割合 (n/N)	55.8% (145/260)	48.9% (111/227)	1.0% (2/197)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	49.7%, 61.8%	42.4%, 55.4%	0.0%, 2.4%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	54.8% (48.6%, 61.0%)	47.9% (41.2%, 54.5%)	-		
2 週目	レスポンダーの割合 (n/N)	61.2% (159/260)	55.5% (126/227)	4.1% (8/197)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	55.2%, 67.1%	49.0%, 62.0%	1.3%, 6.8%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	57.1% (50.6%, 63.6%)	51.4% (44.4%, 58.5%)	-		
30 日目	レスポンダーの割合 (n/N)	62.7% (163/260)	58.6% (133/227)	2.0% (4/197)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	56.8%, 68.6%	52.2%, 65.0%	0.1%, 4.0%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	60.7% (54.5%, 66.9%)	56.6% (49.9%, 63.3%)	-		
治療サイクル 2		N = 260	N = 227	N = 197		
1 週目	レスポンダーの割合 (n/N)	56.5% (147/260)	53.3% (121/227)	3.0% (6/197)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	50.5%, 62.6%	46.8%, 59.8%	0.6%, 5.4%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	53.5% (47.0%, 60.0%)	50.3% (43.3%, 57.2%)	-		
2 週目	レスポンダーの割合 (n/N)	65.0% (169/260)	61.2% (139/227)	3.6% (7/197)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	59.2%, 70.8%	54.9%, 67.6%	1.0%, 6.1%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	61.4% (55.1%, 67.8%)	57.7% (50.8%, 64.5%)	-		
30 日目	レスポンダーの割合 (n/N)	65.8% (171/260)	59.0% (134/227)	3.6% (7/197)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	60.0%, 71.5%	52.6%, 65.4%	1.0%, 6.1%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	62.2% (55.9%, 68.5%)	55.5% (48.6%, 62.4%)	-		
治療サイクル 3		N = 361	N = 227	N = 96		
1 週目	レスポンダーの割合 (n/N)	52.1% (182/349)	52.5% (117/223)	5.3% (5/95)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	46.9%, 57.4%	45.9%, 59.0%	0.8%, 9.8%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	46.9% (40.0%, 53.8%))	47.2% (39.3%, 55.1%)	-		
2 週目	レスポンダーの割合 (n/N)	65.0% (227/349)	61.0% (136/223)	4.2% (4/95)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	60.0%, 70.0%	54.6%, 67.4%	0.2%, 8.2%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	60.8% (54.4%, 67.3%)	56.8% (49.2%, 64.3%)	-		
30 日目	レスポンダーの割合 (n/N)	63.6% (222/349)	56.5% (126/223)	1.1% (1/95)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	58.6%, 68.7%	50.0%, 63.0%	0.0%, 3.1%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	62.6% (57.1%, 68.0%)	55.4% (48.6%, 62.3%)	-		

					p 値 [a]	
		本剤 44 単位群	本剤 24 単位群	プラセボ群	24 単位 vs プラセボ	44 単位 vs プラセボ
治療サイクル 4		N = 361	N = 227	N = 96		
1 週目	レスポンダーの割合 (n/N)	46.4% (89/192)	46.3% (69/149)	1.4% (1/73)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	39.3%, 53.4%	38.3%, 54.3%	0.0%, 4.0%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	45.0% (37.4%, 52.5%)	44.9% (36.5%, 53.4%)	-		
2 週目	レスポンダーの割合 (n/N)	55.7% (107/192)	53.7% (80/149)	2.7% (2/73)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	48.7%, 62.8%	45.7%, 61.7%	0.0%, 6.5%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	53.0% (45.0%, 61.0%)	51.0% (42.1%, 59.8%)	-		
30 日目	レスポンダーの割合 (n/N)	49.0% (94/192)	45.6% (68/149)	4.1% (3/73)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	41.9%, 56.0%	37.6%, 53.6%	0.0%, 8.7%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	44.8% (36.4%, 53.3%)	41.5% (32.3%, 50.7%)	-		

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；FWS = 写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat；Pct Diff = %差
治療サイクル 3 及び 4 では、本剤 44 単位／44 単位群とプラセボ／本剤 44 単位群の有効性データを統合し本剤 44 単位群として表示し、本剤 24 単位／24 単位群及びプラセボ／プラセボ群をそれぞれ本剤 24 単位群及びプラセボ群と表示する。
欠測値は、次回の投与又は治験終了前の治療サイクル終了までの来院に関して、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。
[a] 群間比較の p 値は、治験実施施設によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出した。
[b] 投与間のレスポンダーの割合の差は本剤群－プラセボ群として算出した。
出典：191622-104 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-7.1

6.2.2.2　その他の有効性解析

6.2.2.2.1　治験責任（分担）医師による FWS を用いた評価

1 段階以上改善した被験者

レスポンダー（治験責任（分担）医師による FWS を用いた評価において、最大緊張時の CFL の程度がベースライン時と比較して 1 段階以上改善）の割合は、各本剤群ではプラセボ群に比べ、全ての評価時点で（治療サイクル 2 の 120 日目～240 日目の評価時点を除く）統計学的に有意に高かった（p < 0.001）（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.2-14）。主要評価時点（治療サイクル 3 の 30 日目）において、本剤 24 単位群及び本剤 44 単位群で、それぞれ 79.4%（177/223 例）及び 86.2%（301/349 例）の被験者が 1 段階以上改善していたのに対して、プラセボ群では 14.7%（14/95 例）であった（表 6.2-8）。本剤投与被験者の大半（≥ 63.8%）は、いずれの治療サイクルでも 60 日目まではレスポンダーであった（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.2-14）。

表 6.2-8　治験責任（分担）医師による FWS を用いた評価で、最大緊張時の CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者の割合（ITT 解析対象集団）

来院	統計量	本剤 44 単位群	本剤 24 単位群	プラセボ群	p 値[a] 24 単位 vs プラセボ	p 値[a] 44 単位 vs プラセボ
治療サイクル 1		(N = 260)	(N = 227)	(N = 197)		
1 週目	レスポンダーの割合 (n/N)	85.4% (222/260)	70.5% (160/227)	6.6% (13/197)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	81.1%, 89.7%	64.6%, 76.4%	3.1%, 10.1%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	78.8% (73.3%, 84.3%)	63.9% (57.0%, 70.8%)	-		
2 週目	レスポンダーの割合(n/N)	88.1% (229/260)	77.1% (175/227)	8.6% (17/197)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	84.1%, 92.0%	71.6%, 82.6%	4.7%, 12.6%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	79.4% (73.9%, 85.0%)	68.5% (61.7%, 75.2%)	-		
30 日目	レスポンダーの割合(n/N)	91.2% (237/260)	78.9% (179/227)	8.1% (16/197)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	87.7%, 94.6%	73.5%, 84.2%	4.3%, 11.9%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	83.0% (77.9%, 88.2%)	70.7% (64.2%, 77.3%)	-		
治療サイクル 2		(N = 260)	(N = 227)	(N = 197)		
1 週目	レスポンダーの割合(n/N)	81.5% (212/260)	72.2% (164/227)	13.2% (26/197)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	76.8%, 86.3%	66.4%, 78.1%	8.5%, 17.9%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	68.3% (61.7%, 75.0%)	59.0% (51.5%, 66.6%)	-		
2 週目	レスポンダーの割合(n/N)	88.5% (230/260)	80.6% (183/227)	12.2% (24/197)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	84.6%, 92.3%	75.5%, 85.8%	7.6%, 16.8%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	76.3% (70.3%, 82.3%)	68.4% (61.6%, 75.3%)	-		
30 日目	レスポンダーの割合(n/N)	87.3% (227/260)	79.7% (181/227)	13.2% (26/197)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	83.3%, 91.4%	74.5%, 85.0%	8.5%, 17.9%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	74.1% (67.9%, 80.3%)	66.5% (59.5%, 73.6%)	-		
治療サイクル 3		(N = 361)	(N = 227)	(N = 96)		
1 週目	レスポンダーの割合(n/N)	77.1% (269/349)	72.6% (162/223)	13.7% (13/95)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	72.7%, 81.5%	66.8%, 78.5%	6.8%, 20.6%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	63.4% (55.2%, 71.6%)	59.0% (49.9%, 68.0%)	-		
2 週目	レスポンダーの割合(n/N)	88.5% (309/349)	82.5% (184/223)	15.8% (15/95)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	85.2%, 91.9%	77.5%, 87.5%	8.5%, 23.1%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	72.7% (64.7%, 80.8%)	66.7% (57.9%, 75.6%)	-		
30 日目	レスポンダーの割合(n/N)	86.2% (301/349)	79.4% (177/223)	14.7% (14/95)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	82.6%, 89.9%	74.1%, 84.7%	7.6%, 21.9%		

来院	統計量	本剤 44 単位群	本剤 24 単位群	プラセボ群	p 値 [a] 24 単位 vs プラセボ	p 値 [a] 44 単位 vs プラセボ
	Pct Diff (95% CI)[b]	71.5% (63.5%, 79.5%)	64.6% (55.7%, 73.5%)	-		
治療サイクル 4		(N = 361)	(N = 227)	(N = 96)		
1 週目	レスポンダーの割合(n/N)	73.4% (141/192)	72.5% (108/149)	15.1% (11/73)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	67.2%, 79.7%	65.3%, 79.7%	6.9%, 23.3%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	58.4% (48.1%, 68.7%)	57.4% (46.5%, 68.3%)	-		
2 週目	レスポンダーの割合(n/N)	81.3% (156/192)	77.9% (116/149)	15.1% (11/73)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	75.7%, 86.8%	71.2%, 84.5%	6.9%, 23.3%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	66.2% (56.3%, 76.1%)	62.8% (52.2%, 73.4%)	-		
30 日目	レスポンダーの割合(n/N)	79.2% (152/192)	73.8% (110/149)	13.7% (10/73)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	73.4%, 84.9%	66.8%, 80.9%	5.8%, 21.6%		
	Pct Diff (95% CI)[b]	65.5% (55.7%, 75.2%)	60.1% (49.5%, 70.7%)	-		

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；FWS = 写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat；Pct Diff = %差
治療サイクル 3 及び 4 では、本剤 44 単位／44 単位群とプラセボ／本剤 44 単位群の有効性データを統合し本剤 44 単位群として表示し、本剤 24 単位／24 単位群及びプラセボ／プラセボ群をそれぞれ本剤 24 単位群及びプラセボ群と表示する。
欠測値は、次回の投与又は治験終了前の治療サイクル終了までの来院に関して Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。
[a] 群間比較の p 値は、治験実施施設によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出した。
[b] 投与間のレスポンダーの割合の差は本剤群－プラセボ群として算出した。
出典：191622-104 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-14

治験責任（分担）医師が評価した平静時の CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者の割合は、全ての評価時点（治療サイクル 2 の、本剤 24 単位群では 90 日目、本剤 44 単位群では 120 日目を除く）において、各本剤群はプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった（$p \leq 0.037$）（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.2-18）。ベースライン時の最大緊張時の CFL の程度については中等度から高度という要件があったが、平静時の CFL の程度については、ベースライン時の要件はなかった。治療効果を示した被験者の部分集団は全体集団とは異なるが、それは 24 例（3.5%［24/684 例］：本剤 24 単位群が 3.1%［7/227 例］、本剤 44 単位群が 3.6%［13/361 例］、プラセボ群が 4.2%［4/96 例］）（表 6.2-3）が治験責任（分担）医師により、ベースライン時における平静時の CFL の程度が「なし」と評価され、平静時の 1 段階以上の改善の解析には含まれなかったためである。CFL の程度がベースライン時（平静時）には治験責任（分担）医師によって「軽度」以上と評価され、治療サイクル 3 の 30 日目にベースライン時と比較して 1 段階以上改善した被験者の割合は、本剤 24 単位群が 71.3%（154/216 例）、本剤 44 単位群が 79.8%（269/337 例）及びプラセボ群が 28.6%（26/91 例）であった（表 6.2-9）。

表 6.2-9　治験責任（分担）医師による FWS を用いた評価で、平静時の CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者の割合（ITT 解析対象集団）

来院	統計量	本剤 44 単位群	本剤 24 単位群	プラセボ群	p 値 [a] 24 単位 vs プラセボ	p 値 [a] 44 単位 vs プラセボ
治療サイクル 1		(N = 260)	(N = 227)	(N = 197)		
1 週目	レスポンダーの割合（n/N）	67.2% (168/250)	54.1% (119/220)	12.1% (23/190)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	61.4%, 73.0%	47.5%, 60.7%	7.5%, 16.7%		
	Pct Diff（95% CI）[b]	55.1% (47.7%, 62.5%)	42.0% (33.9%, 50.0%)			
2 週目	レスポンダーの割合（n/N）	75.2% (188/250)	62.3% (137/220)	12.6% (24/190)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	69.8%, 80.6%	55.9%, 68.7%	7.9%, 17.4%		
	Pct Diff（95% CI）[b]	62.6% (55.4%, 69.7%)	49.6% (41.7%, 57.6%)	-		
30 日目	レスポンダーの割合（n/N）	77.2% (193/250)	64.1% (141/220)	14.2% (27/190)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	72.0%, 82.4%	57.8%, 70.4%	9.2%, 19.2%		
	Pct Diff（95% CI）[b]	63.0% (55.8%, 70.2%)	49.9% (41.8%, 57.9%)	-		
治療サイクル 2		(N = 260)	(N = 227)	(N = 197)		
1 週目	レスポンダーの割合（n/N）	74.8%(187/250)	64.1% (141/220)	16.8% (32/190)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	69.4%, 80.2%	57.8%, 70.4%	11.5%, 22.2%		
	Pct Diff（95% CI）[b]	58.0% (50.4%, 65.5%)	47.2% (39.0%, 55.5%)	-		
2 週目	レスポンダーの割合（n/N）	81.6% (204/250)	71.8% (158/220)	16.8% (32/190)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	76.8%, 86.4%	65.9%, 77.8%	11.5%, 22.2%		
	Pct Diff（95% CI）[b]	64.8% (57.6%, 71.9%)	55.0% (47.0%, 63.0%)	-		
30 日目	レスポンダーの割合（n/N）	78.8% (197/250)	69.1% (152/220)	18.9% (36/190)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	73.7%, 83.9%	63.0%, 75.2%	13.4%, 24.5%		
	Pct Diff（95% CI）[b]	59.9% (52.3%, 67.4%)	50.1% (41.9%, 58.4%)	-		
治療サイクル 3		(N = 361)	(N = 227)	(N = 96)		
1 週目	レスポンダーの割合（n/N）	70.9% (239/337)	66.7% (144/216)	27.5% (25/91)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	66.1%, 75.8%	60.4%, 73.0%	18.3%, 36.6%		
	Pct Diff（95% CI）[b]	43.4% (33.1%, 53.8%)	39.2% (28.1%, 50.3%)	-		
2 週目	レスポンダーの割合（n/N）	78.6% (265/337)	74.5% (161/216)	23.1% (21/91)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	74.3%, 83.0%	68.7%, 80.3%	14.4%, 31.7%		
	Pct Diff（95% CI）[b]	55.6% (45.9%, 65.3%)	51.5% (41.0%, 61.9%)	-		
30 日目	レスポンダーの割合（n/N）	79.8% (269/337)	71.3% (154/216)	28.6% (26/91)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	75.5%, 84.1%	65.3%, 77.3%	19.3%, 37.9%		
	Pct Diff（95% CI）[b]	51.3% (41.0%, 61.5%)	42.7% (31.7%, 53.8%)	-		
治療サイクル 4		(N = 361)	(N = 227)	(N = 96)		
1 週目	レスポンダーの割合（n/N）	74.9% (140/187)	65.8% (96/146)	23.2% (16/69)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	68.6%, 81.1%	58.1%, 73.5%	13.2%, 33.1%		
	Pct Diff（95% CI）[b]	51.7% (39.9%, 63.4%)	42.6% (30.0%, 55.2%)	-		
2 週目	レスポンダーの割合（n/N）	77.0% (144/187)	72.6% (106/146)	18.8% (13/69)	< 0.001	< 0.001
	95% CI	71.0%, 83.0%	65.4%, 79.8%	9.6%, 28.1%		
	Pct Diff（95% CI）[b]	58.2% (47.1%, 69.2%)	53.8% (42.0%, 65.5%)	-		
30 日目	レスポンダーの割合（n/N）	74.9% (140/187)	65.1% (95/146)	15.9% (11/69)	< 0.001	< 0.001

来院	統計量	本剤 44 単位群	本剤 24 単位群	プラセボ群	p 値 [a]	
					24 単位 vs プラセボ	44 単位 vs プラセボ
	95% CI	68.6%, 81.1%	57.3%, 72.8%	7.3%, 24.6%		
	Pct Diff（95% CI）[b]	58.9% (48.3%, 69.6%)	49.1% (37.5%, 60.7%)	-		

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；FWS = 写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat；Pct Diff = %差
治療サイクル 3 及び 4 では、本剤 44 単位／44 単位群とプラセボ／本剤 44 単位群の有効性データを統合し本剤 44 単位群として表示し、本剤 24 単位／24 単位群及びプラセボ／プラセボ群をそれぞれ本剤 24 単位群及びプラセボ群と表示する。
ベースライン時に「軽度」以上と評価された被験者のみを含む。
欠測値は、次回の投与又は治験終了前の治療サイクル終了までの来院に関して、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。
[a] 群間比較の p 値は、治験実施施設によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出した。
[b] 投与間のレスポンダーの割合の差は本剤群－プラセボ群として算出した。
出典：191622-104 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-18

6.2.2.2.2　効果持続時間

ノンレスポンダーに戻るまでの推定時間の中央値（効果持続時間の中央値）を、30 日目の全てのレスポンダー（各治療サイクル）について、Kaplan-Meier 法により算出した。レスポンダーとは、治験責任（分担）医師による FWS を用いた評価で、最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」になること（表 6.2-10）、或いは 1 段階以上改善すること（表 6.2-11）とした。効果持続時間の評価に影響を及ぼす以下の試験デザインに注意することが重要である。

1) 治療サイクルの長さがサイクルごと、被験者ごとに異なった（治療サイクル 1 の期間 = 120 日、治療サイクル 2 の期間 = 90～240 日、治療サイクル 3 の期間 = 最長 150 日、治療サイクル 4 の期間 = 最長 60 日）。
2) 191622-099 試験では、全ての被験者が 120 日目に再治療を受ける必要があった（治験実施計画書で規定された治療サイクル 2 の再治療）。
3) 191622-104 試験では、再治療基準を満たした被験者は最大 2 回の追加治療を受けることができるとした（治療サイクル 3 及び 4 の再治療基準）。
4) 191622-104 試験では、治療サイクル 4 の長さは 60 日に限定された。

本剤 24 単位及び本剤 44 単位を投与し、治験責任（分担）医師による FWS を用いた評価で、治療サイクル 3 の 30 日目における最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者の効果持続時間の中央値は、それぞれ 90.0 及び 90.0 日であった（表 6.2-10）。治療サイクル 3 の効果持続時間の中央値も、治験責任（分担）医師による FWS を用いた評価で、最大緊張時の CFL の程度が 1 段階以上改善したレスポンダーについて算出した（本剤 24 単位群：96.0 日、本剤 44 単位群：97.0 日）（表 6.2-11）。全ての治療サイクルを通して、最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった、又は CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者での効果持続時間の中央値は最長 4 箇月間であった。

最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった、又は CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者の効果持続時間をそれぞれ表 6.2-10 及び表 6.2-11 にまとめる。

表 6.2-10　Kaplan-Meier 法により推定した、治験責任（分担）医師による FWS を用いた評価において、最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者の効果持続時間（ITT 解析対象集団）

持続時間（日）	本剤 44 単位群	本剤 24 単位群	プラセボ群
治療サイクル 1	(N = 260)	(N = 227)	(N = 197)
N（レスポンダーの数）	163	133	4
中央値	91.0	91.0	NA
SD	23.82	24.75	28.52
最小値、最大値	54, 147	55, 127	62, 121
中央値の 95% CI（L, U）	89.0, 93.0	89.0, 94.0	62.0, NA
N（打ち切り例）[a]	13	18	2
治療サイクル 2	(N = 260)	(N = 227)	(N = 197)
N（レスポンダーの数）	171	134	7
中央値	91.0	91.0	86.0
SD	28.91	31.03	28.54
最小値、最大値	52, 238	50, 248	63, 149
中央値の 95% CI（L, U）	88.0, 92.0	86.0, 92.0	63.0, 93.0
N（打ち切り例）[a]	1	2	0
治療サイクル 3	(N = 361)	(N = 227)	(N = 96)
N（レスポンダーの数）	220	126	1
中央値	90.0	90.0	72.0
SD	25.83	26.37	NA
最小値、最大値	50, 162	29, 155	72, 72
中央値の 95% CI（L, U）	88.0, 92.0	87.0, 92.0	NA, NA
N（打ち切り例）[a]	42	19	0
治療サイクル 4	(N = 361)	(N = 227)	(N = 96)
N（レスポンダーの数）	94	68	3
中央値	64.0	64.0	62.0
SD	4.73	7.06	2.89
最小値、最大値	49, 72	30, 84	57, 62
中央値の 95% CI（L, U）	62.0, 70.0	63.0, 66.0	57.0, 62.0
N（打ち切り例）[a]	54	37	1

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；FWS = 写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat；L = 下限；NA = 該当せず; SD = 標準偏差；U = 上限

治療サイクル 3 及び 4 では、本剤 44 単位／44 単位群とプラセボ／本剤 44 単位群の有効性データを統合し本剤 44 単位群として表示し、本剤 24 単位／24 単位群及びプラセボ／プラセボ群をそれぞれ本剤 24 単位群及びプラセボ群と表示する。

持続時間 = 治験薬投与からノンレスポンダーに戻るまでの日数。持続時間は、各治療サイクルの 30 日目におけるレスポンダーについてのみ算出した。治療サイクルの長さが異なることに注意：サイクル 1= 120 日；サイクル 2 = 90～240 日、サイクル 3 = 最長 150 日、サイクル 4 = 最長 60 日。

欠測値は、次回の投与又は治験終了の当てはまる方の前の治療サイクル終了までの来院に関して、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。各治療サイクルの 30 日目の来院の前に治験を終了した被験者は、当該サイクルから除外した。

[a] ノンレスポンダーになる前に治療サイクルの終了に至った、又は治験を終了したレスポンダーは打ち切りとした。

出典：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.2-70.1

表 6.2-11　Kaplan-Meier 法により推定した、治験責任（分担）医師による FWS を用いた評価において、最大緊張時の CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者の効果持続時間（ITT 解析対象集団）

持続時間（日）	本剤 44 単位群	本剤 24 単位群	プラセボ群
治療サイクル 1	(N = 260)	(N = 227)	(N = 197)
N（レスポンダーの数）	237	179	16
中央値	120.0	119.0	114.0
SD	20.77	22.83	26.40
最小値、最大値	56, 147	56, 149	56, 123
中央値の 95% CI（L, U）	117.0, 120.0	115.0, 120.0	62.0, NA
N（打ち切り例）[a]	76	61	8
治療サイクル 2	(N = 260)	(N = 227)	(N = 197)
N（レスポンダーの数）	227	181	26
中央値	98.0	96.0	90.0
SD	29.07	27.86	19.53
最小値、最大値	52, 238	50, 248	56, 149
中央値の 95% CI（L, U）	94.0, 99.0	92.0, 99.0	65.0, 100.0
N（打ち切り例）[a]	69	60	8
治療サイクル 3	(N = 361)	(N = 227)	(N = 96)
N（レスポンダーの数）	299	176	14
中央値	97.0	96.0	90.0
SD	25.94	23.89	23.45
最小値、最大値	50, 163	29, 155	60, 149
中央値の 95% CI（L, U）	96.0, 101.0	92.0, 103.0	62.0, NA
N（打ち切り例）[a]	135	78	5
治療サイクル 4	(N = 361)	(N = 227)	(N = 96)
N（レスポンダーの数）	151	110	10
中央値	81.0	71.0	63.0
SD	5.40	6.17	4.25
最小値、最大値	34, 81	30, 84	50, 64
中央値の 95% CI（L, U）	65.0, 81.0	67.0, NA	57.0, NA
N（打ち切り例）[a]	125	91	7

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；FWS = 写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat ; L = 下限；NA = 該当せず; SD = 標準偏差；U = 上限

治療サイクル 3 及び 4 では、本剤 44 単位／44 単位群とプラセボ／本剤 44 単位群の有効性データを統合し本剤 44 単位群として表示し、本剤 24 単位／24 単位群及びプラセボ／プラセボ群をそれぞれ本剤 24 単位群及びプラセボ群と表示する。

持続時間 = 治験薬投与からノンレスポンダーに戻るまでの日数。持続時間は、各治療サイクルの 30 日目におけるレスポンダーについてのみ算出した。治療サイクルの長さが異なることに注意：サイクル 1= 120 日；サイクル 2 = 90～240 日、サイクル 3 = 最長 150 日、サイクル 4 = 最長 60 日。

欠測値は、次回の投与又は治験終了の当てはまる方の前の治療サイクル終了までの来院に関して、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。各治療サイクルの 30 日目の来院の前に治験を終了した被験者は、当該サイクルから除外した。

[a] ノンレスポンダーになる前に治療サイクルの終了に至った、又は治験を終了したレスポンダーは打ち切りとした。

出典：191622-104 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-70.3

平静時の効果持続時間についても検討した。治療サイクル 3 の 30 日目において治験責任（分担）医師による FWS を用いた評価で CFL の程度が 1 段階以上改善した被験者の平静時の効果持続時間の中央値は、約 4～5 箇月であった。治験責任（分担）医師による評価における効果持続時間の中央値は、154.0 日（本剤 24 単位）及び 112.0 日（本剤 44 単位）であった（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.2-70.8）。CFL の程度が 1 段階以上改善した本剤群の被験者の平静時における効果持続時間の中央値は、治療サイクルで

1～3 では最大緊張時の値より長かった（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.2-70.3 及び Table 14.2-70.4）。平静時の効果持続時間の中央値の推定値は、治療サイクル 4 では、最大緊張時の値より短いか同程度であった。

6.2.2.2.3　被験者の報告によるアウトカム（PRO）評価

PRO 評価では、本剤投与被験者はプラセボ投与被験者に比べ、主要評価時点（治療サイクル 3 の 30 日目）の SGA-CFL、SPA、FLO-11（心理的影響に関する質問 2、5 及び 8）及び「外見の満足度に関する被験者の評価」に統計学的に有意な改善が認められた。

6.2.2.2.3.1　被験者による CFL の変化に関する 7 段階の総合的評価（SGA-CFL）

各来院時のレスポンダーの割合と平均 SGA-CFL スコアについて 2 種類の解析を実施した。CFL の外見が改善したと回答した被験者の割合の解析結果を表 6.2-12 及び 5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.2-59 にまとめる。平均 SGA-CFL スコアを表 6.2-13 にまとめる。

レスポンダーとは、CFL の外見が「非常に良くなった」又は「かなり良くなった」と報告した被験者とした。回答の選択肢は 1（「非常に良くなった」）から 7（「非常に悪くなった」）までの 7 段階で、スコアが低いほど被験者が評価した外見の改善が大きいことを示す。

治療サイクル 3 の 30 日目における SGA-CFL では、本剤 24 単位群では 56.5%（126/223 例）、本剤 44 単位群では 59.6%（208/349 例）の被験者が CFL の外見が「非常に良くなった」又は「かなり良くなった」と報告したのに対し、プラセボ群では 5.3%（5/9 例）であった（表 6.2-12）。本剤投与被験者とプラセボ投与被験者の間に、全ての評価時点で（治療サイクル 2 の 90 日目、治療サイクル 3 の 150 日目の時点を除く）の SGA-CFL に統計学的有意差が認められた（$p \leq 0.020$）（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.5-26）。

表 6.2-12　被験者による CFL の変化に関する 7 段階の総合的評価（SGA-CFL）において、CFL が「かなり良くなった」又は「非常に良くなった」レスポンダーの数（%）：（ITT 解析対象集団）

来院	統計量	本剤 44 単位群	本剤 24 単位群	プラセボ群	24 単位 vs プラセボ p 値 [a]	44 単位 vs プラセボ p 値 [a]
治療サイクル 1		(N = 260)	(N = 227)	(N = 197)		
1 週目	N	260	227	197		
	n（レスポンダーの割合）	117 (45.0%)	68 (30.0%)	5 (2.5%)	< 0.001	< 0.001
	95% CI（L, U）	39.0%, 51.0%	24.0%, 35.9%	0.3%, 4.7%		
	差 [b]	42.5%	27.4%	-		
	差の 95% CI	36.0%, 48.9%	21.1%, 33.8%	-		
2 週目	N	260	227	197		
	n（レスポンダーの割合）	153 (58.8%)	109 (48.0%)	6 (3.0%)	< 0.001	< 0.001
	95% CI（L, U）	52.9%, 64.8%	41.5%, 54.5%	0.6%, 5.4%		
	差 [b]	55.8%	45.0%	-		
	差の 95% CI	49.4%, 62.2%	38.0%, 51.9%	-		
30 日目	N	260	227	197		
	n（レスポンダーの割合）	168 (64.6%)	119 (52.4%)	8 (4.1%)	< 0.001	< 0.001
	95% CI（L, U）	58.8%, 70.4%	45.9%, 58.9%	1.3%, 6.8%		
	差 [b]	60.6%	48.4%	-		
	差の 95% CI	54.1%, 67.0%	41.3%, 55.4%	-		
治療サイクル 2		(N = 260)	(N = 227)	(N = 197)		
1 週目	N	260	227	197		
	n（レスポンダーの割合）	129 (49.6%)	91 (40.1%)	12 (6.1%)	< 0.001	< 0.001
	95% CI（L, U）	43.5%, 55.7%	33.7%, 46.5%	2.8%, 9.4%		
	差 [b]	43.5%	34.0%	-		
	差の 95% CI	36.6%, 50.5%	26.8%, 41.2%	-		
2 週目	N	260	227	197		
	n（レスポンダーの割合）	165 (63.5%)	118 (52.0%)	10 (5.1%)	< 0.001	< 0.001
	95% CI（L, U）	57.6%, 69.3%	45.5%, 58.5%	2.0%, 8.1%		
	差 [b]	58.4%	46.9%	-		
	差の 95% CI	51.8%, 65.0%	39.7%, 54.1%	-		
30 日目	N	260	227	197		
	n（レスポンダーの割合）	160 (61.5%)	116 (51.1%)	6 (3.0%)	< 0.001	< 0.001
	95% CI（L, U）	55.6%, 67.5%	44.6%, 57.6%	0.6%, 5.4%		
	差 [b]	58.5%	48.1%	-		
	差の 95% CI	52.1%, 64.9%	41.1%, 55.0%	-		
治療サイクル 3		(N = 361)	(N = 227)	(N = 96)		
1 週目	N	349	223	95	< 0.001	< 0.001
	n（レスポンダーの割合）	182 (52.1%)	96 (43.0%)	4 (4.2%)		
	95% CI（L, U）	46.9%, 57.4%	36.6%, 49.5%	0.2%, 8.2%		
	差 [b]	47.9%	38.8%	-		
	差の 95% CI	41.3%, 54.6%	31.2%, 46.5%	-		

来院	統計量	本剤 44 単位群	本剤 24 単位群	プラセボ群	24 単位 vs プラセボ p 値 [a]	44 単位 vs プラセボ p 値 [a]
2 週目	N	349	223	95	< 0.001	< 0.001
	n（レスポンダーの割合）	210 (60.2%)	115 (51.6%)	5 (5.3%)		
	95% CI（L, U）	55.0%, 65.3	45.0%, 58.1%	0.8%, 9.8%		
	差 [b]	54.9%	46.3%	-		
	差の 95% CI	48.1%, 61.7%	38.4%, 54.3%	-		
30 日目	N	349	223	95	< 0.001	< 0.001
	n（レスポンダーの割合）	208 (59.6%)	126 (56.5%)	5 (5.3%)		
	95% CI（L, U）	54.5%, 64.7%	50.0%, 63.0%	0.8%, 9.8%		
	差 [b]	54.3%	51.2%	-		
	差の 95% CI	47.5%, 61.2%	43.3%, 59.1%	-		
治療サイクル 4		(N = 361)	(N = 227)	(N = 96)		
1 週目	N	192	149	73		
	n（レスポンダーの割合）	100 (52.1%)	73 (49.0%)	2 (2.7%)	< 0.001	< 0.001
	95% CI（L, U）	45.0%, 59.1%	41.0%, 57.0%	0.0%, 6.5%		
	差 [b]	49.3%	46.3%	-		
	差の 95% CI	41.3%, 57.3%	37.4%, 55.1%	-		
2 週目	N	192	149	73		
	n（レスポンダーの割合）	118 (61.5%)	79 (53.0%)	4 (5.5%)	< 0.001	< 0.001
	95% CI（L, U）	54.6%, 68.3%	45.0%, 61.0%	0.3%, 10.7%		
	差 [b]	56.0%	47.5%	-		
	差の 95% CI	47.3%, 64.6%	38.0%, 57.1%	-		
30 日目	N	192	149	73		
	n（レスポンダーの割合）	97 (50.5%)	76 (51.0%)	3 (4.1%)	< 0.001	< 0.001
	95% CI（L, U）	43.4%, 57.6%	43.0%, 59.0%	0.0%, 8.7%		
	差 [b]	46.4%	46.9%	-		
	差の 95% CI	38.0%, 54.8%	37.7%, 56.1%	-		

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；ITT = intent-to-treat；L = 下限； SD = 標準偏差；SGA-CFL = 目尻の表情皺の変化に関する 7 段階の総合的評価；U = 上限
治療サイクル 3 及び 4 では、本剤 44 単位／44 単位群とプラセボ／本剤 44 単位群の有効性データを統合し本剤 44 単位群として表示し、本剤 24 単位／24 単位群及びプラセボ／プラセボ群をそれぞれ本剤 24 単位群及びプラセボ群と表示する。
レスポンダーとは、被験者による CFL の変化に関する総合的評価において CFL の外見が「非常に良くなった」又は「かなり良くなった」と報告した被験者とした。欠測値は、次回の投与又は治験終了前の治療サイクル終了までの来院に関して、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。
[a] 群間比較の p 値は、治験実施施設によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出した。
[b] レスポンダー率の治療間差を本剤群－プラセボ群として算出した。
出典：191622-104 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.5-26

治療サイクル 3 の 30 日目における平均 SGA-CFL スコアは、本剤 24 単位群、本剤 44 単位群及びプラセボ群で、それぞれ 2.4、2.3 及び 3.8 で（表 6.2-13）、本剤投与被験者はプラセボ投与被験者に比べ、大きな CFL の改善を認識していることが示唆された。平均 SGA-CFL スコアは、各本剤群ではプラセボ群に比べ、全ての評価時点で（治療サイクル 2 及び 3 の 90 日目以降の評価時点を除く）統計学的に有意に低かった（p < 0.001）（5.3.5.1：

191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.2-60）。本剤の投与を受けた被験者は、CFL の外見の改善をより大きく認識し、この認識は持続したことが示唆された。

表 6.2-13　被験者による CFL の変化に関する 7 段階の総合的評価の平均スコア（ITT 解析対象集団）

来院	統計量	本剤 44 単位群	本剤 24 単位群	プラセボ群	24 単位 vs プラセボ p 値 [a]	44 単位 vs プラセボ p 値 [a]
治療サイクル 1		(N = 260)	(N = 227)	(N = 197)		
1 週目	N	260	227	197	< 0.001	< 0.001
	LS 平均	2.7	3.0	3.8		
	平均値（SD）	2.7 (1.06)	3.0 (0.97)	3.8 (0.54)		
	中央値	3.0	3.0	4.0		
	最小値、最大値	1, 7	1, 4	1, 5		
	差 [b]	-1.1	-0.9	-		
	差の 95% CI	-1.3, -1.0	-1.0, -0.7	-		
2 週目	N	260	227	197	< 0.001	< 0.001
	LS 平均	2.3	2.6	3.8		
	平均値（SD）	2.3 (0.95)	2.6 (1.08)	3.8 (0.53)		
	中央値	2.0	3.0	4.0		
	最小値、最大値	1, 5	1, 7	1, 5		
	差 [b]	-1.5	-1.2	-		
	差の 95% CI	-1.7, -1.3	-1.4, -1.0	-		
30 日目	N	260	227	197	< 0.001	< 0.001
	LS 平均	2.3	2.5	3.8		
	平均値（SD）	2.3 (0.95)	2.5 (1.07)	3.8 (0.55)		
	中央値	2.0	2.0	4.0		
	最小値、最大値	1, 5	1, 7	2, 6		
	差 [b]	-1.6	-1.4	-		
	差の 95% CI	-1.7, -1.4	-1.6, -1.2	-		
治療サイクル 2		(N = 260)	(N = 227)	(N = 197)		
1 週目	N	260	227	197	< 0.001	< 0.001
	LS 平均	2.5	2.8	3.8		
	平均値（SD）	2.5 (1.00)	2.8 (1.08)	3.8 (0.67)		
	中央値	3.0	3.0	4.0		
	最小値、最大値	1, 5	1, 7	1, 7		
	差 [b]	-1.3	-1.0	-		
	差の 95% CI	-1.5, -1.2	-1.2, -0.8	-		
2 週目	N	260	227	197	< 0.001	< 0.001
	LS 平均	2.2	2.6	3.9		
	平均値（SD）	2.2 (1.01)	2.5 (1.02)	3.9 (0.70)		
	中央値	2.0	2.0	4.0		
	最小値、最大値	1, 7	1, 4	1, 6		
	差 [b]	-1.7	-1.4	-		
	差の 95% CI	-1.8, -1.5	-1.5, -1.2	-		
30 日目	N	260	227	197	< 0.001	< 0.001
	LS 平均	2.3	2.6	4.0		
	平均値（SD）	2.3 (0.91)	2.5 (1.06)	3.9 (0.64)		
	中央値	2.0	2.0	4.0		
	最小値、最大値	1, 4	1, 6	1, 7		
	差 [b]	-1.7	-1.4	-		
	差の 95% CI	-1.8, -1.5	-1.6, -1.2	-		
治療サイクル 3		(N = 361)	(N = 227)	(N = 96)		
1 週目	N	349	223	95	< 0.001	< 0.001
	LS 平均	2.5	2.7	3.8		
	平均値（SD）	2.5 (1.05)	2.7 (1.06)	3.8 (0.59)		

来院	統計量	本剤 44 単位群	本剤 24 単位群	プラセボ群	24 単位 vs プラセボ p 値 [a]	44 単位 vs プラセボ p 値 [a]
	中央値	2.0	3.0	4.0		
	最小値、最大値	1, 6	1, 6	2, 5		
	差 [b]	NA	NA	-		
	差の 95% CI	NA, NA	NA, NA	-		
2 週目	N	349	223	95	< 0.001	< 0.001
	LS 平均	2.3	2.5	NA		
	平均値（SD）	2.3 (0.96)	2.5 (1.02)	3.8 (0.68)		
	中央値	2.0	2.0	4.0		
	最小値、最大値	1, 5	1, 6	1, 5		
	差 [b]	NA	NA	-		
	差の 95% CI	NA, NA	NA, NA	-		
30 日目	N	349	223	95	< 0.001	< 0.001
	LS 平均	2.3	2.5	NA		
	平均値（SD）	2.3 (0.98)	2.4 (1.00)	3.8 (0.62)		
	中央値	2.0	2.0	4.0		
	最小値、最大値	1, 6	1, 6	2, 5		
	差 [b]	NA	NA	-		
	差の 95% CI	NA, NA	NA, NA	-		
治療サイクル 4		(N = 361)	(N = 227)	(N = 96)		
1 週目	N	192	149	73	< 0.001	< 0.001
	LS 平均	NA	NA	NA		
	平均値（SD）	2.5 (1.10)	2.6 (1.06)	3.8 (0.53)		
	中央値	2.0	3.0	4.0		
	最小値、最大値	1, 7	1, 5	2, 5		
	差 [b]	NA	NA	-		
	差の 95% CI	NA, NA	NA, NA	-		
2 週目	N	192	149	73	< 0.001	< 0.001
	LS 平均	NA	NA	NA		
	平均値（SD）	2.3 (1.03)	2.5 (1.07)	3.7 (0.73)		
	中央値	2.0	2.0	4.0		
	最小値、最大値	1, 7	1, 5	1, 6		
	差 [b]	NA	NA	-		
	差の 95% CI	NA, NA	NA, NA	-		
30 日目	N	192	149	73	< 0.001	< 0.001
	LS 平均	NA	NA	NA		
	平均値（SD）	2.5 (0.93)	2.6 (1.05)	3.8 (0.64)		
	中央値	2.0	2.0	4.0		
	最小値、最大値	1, 7	1, 5	1, 6		
	差 [b]	NA	NA	-		
	差の 95% CI	NA, NA	NA, NA	-		

CFL = 目尻の表情皺；CI = 信頼区間；差 = %差；ITT = intent-to-treat ；LS 平均 = 最小二乗平均； SD = 標準偏差
治療サイクル 3 及び 4 では、本剤 44 単位／44 単位群とプラセボ／本剤 44 単位群を統合し本剤 44 単位群と表示し、本剤 24 単位／24 単位群及びプラセボ／プラセボ群をそれぞれ本剤 24 単位群及びプラセボ群と表示する。
評価尺度：1 = 非常に良くなった、2 = かなり良くなった、3 = わずかに良くなった、4 = 変わらない、5 = わずかに悪くなった、6 = かなり悪くなった、7 = 非常に悪くなった。
スコア自体の統計量であり、ベースラインからの変化量の統計量ではない。 欠測値は、次回の投与又は治験終了前の治療サイクル終了までの来院に関して、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。
[a] 群間比較の p 値は、分散分析（ANOVA）により算出した。ANOVA の効果は治療、治験責任（分担）医師及び治療と治験責任（分担）医師の交互作用とし、第 3 種の平方和を用いた。
[b] 治療間の差は最小二乗平均について、本剤群－プラセボ群として算出した。
出典：191622-104 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-60

6.2.2.2.3.2　　年齢の自己認識（SPA）

ベースライン時より若く見えると回答した被験者の割合は、各本剤投与群ではプラセボ群に比べ、全ての評価時点（治療サイクル 2 の 90 日目以降の時点を除く）で、統計学的に有意に高かった（$p \leq 0.034$）（表 6.2-14 及び 5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.2-63）。治療サイクル 3 においてレスポンダーの割合は 30 日目が最も高く、本剤 24 単位群及び本剤 44 単位群では、それぞれ 38.7%（75/194 例）及び 47.5%（143/301 例）の被験者がベースライン時より若く見えると回答したのに対し、プラセボ群では 5.1%（4/194 例）であった（ベースライン時に「年相応に見える」又は「年より老けて見える」と回答した被験者のみを解析対象とした）。

ITT 解析対象集団におけるレスポンダーの割合の推移を 5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.2-64 にまとめる。SPA において、治療サイクル 3 の 30 日目に「若く見える」又は「老けて見える」と回答した年数（歳）のベースラインからの平均変化量（標準偏差）（減少は改善（若く見える）を示す）は、本剤 24 単位群、本剤 44 単位群及びプラセボ群で、それぞれ-2.2 歳（3.98）、-2.5 歳（4.00）及び 0.3 歳（2.00）であった（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.2-65）。

表 6.2-14　自己認識の年齢がベースライン時より若くなったと回答した被験者数（%）（ITT 解析対象集団）

来院	統計量	本剤 44 単位群	本剤 24 単位群	プラセボ群	24 単位 vs プラセボ p 値 [a]	44 単位 vs プラセボ p 値 [a]
治療サイクル 1		(N = 260)	(N = 227)	(N = 197)		
1 週目	N	229	198	163		
	n（レスポンダーの割合）	77 (33.6%)	48 (24.2%)	11 (6.7%)	< 0.001	< 0.001
	差 [b]	26.9%	17.5%			
	差の 95% CI	19.6%, 34.1%	10.4%, 24.6%			
2 週目	N	229	198	163		
	n（レスポンダーの割合）	107 (46.7%)	63 (31.8%)	15 (9.2%)	< 0.001	< 0.001
	差 [b]	37.5%	22.6%			
	差の 95% CI	29.7%, 45.4%	14.8%, 30.5%			
30 日目	N	229	198	163		
	n（レスポンダーの割合）	124 (54.1%)	69 (34.8%)	16 (9.8%)	< 0.001	< 0.001
	差 [b]	44.3%	25.0%			
	差の 95% CI	36.4%, 52.2%	17.0%, 33.1%			
治療サイクル 2		(N = 260)	(N = 227)	(N = 197)		
1 週目	N	229	198	163		
	n（レスポンダーの割合）	108 (47.2%)	65 (32.8%)	16 (9.8%)	< 0.001	< 0.001
	差 [b]	37.3%	23.0%			
	差の 95% CI	29.4%, 45.3%	15.0%, 31.0%			
2 週目	N	229	198	163		
	n（レスポンダーの割合）	118 (51.5%)	68 (34.3%)	16 (9.8%)	< 0.001	< 0.001
	差 [b]	41.7%	24.5%			
	差の 95% CI	33.8%, 49.6%	16.5%, 32.6%			
30 日目	N	229	198	163		
	n（レスポンダーの割合）	119 (52.0%)	66 (33.3%)	14 (8.6%)	< 0.001	< 0.001
	差 [b]	43.4%	24.7%			
	差の 95% CI	35.6%, 51.1%	16.9%, 32.6%			
治療サイクル 3		(N = 361)	(N = 227)	(N = 96)		
1 週目	N	301	194	79		
	n（レスポンダーの割合）	128 (42.5%)	63 (32.5%)	6 (7.6%)	< 0.001	< 0.001
	差 [b]	34.9%	24.9%			
	差の 95% CI	26.8%, 43.0%	16.1%, 33.7%			
2 週目	N	301	194	79		
	n（レスポンダーの割合）	136 (45.2%)	77 (39.7%)	7 (8.9%)	< 0.001	< 0.001
	差 [b]	36.3%	30.8%			
	差の 95% CI	27.9%, 44.7%	21.5%, 40.1%			

来院	統計量	本剤 44 単位群	本剤 24 単位群	プラセボ群	24 単位 vs プラセボ p 値 [a]	44 単位 vs プラセボ p 値 [a]
30 日目	N	301	194	79		
	n（レスポンダーの割合）	143 (47.5%)	75 (38.7%)	4 (5.1%)	< 0.001	< 0.001
	差 [b]	42.4%	33.6%			
	差の 95% CI	35.0%, 49.9%	25.2%, 42.0%			
治療サイクル 4		(N = 361)	(N = 227)	(N = 96)		
1 週目	N	168	130	60		
	n（レスポンダーの割合）	74 (44.0%)	55 (42.3%)	6 (10.0%)	< 0.001	< 0.001
	差 [b]	34.0%	32.3%			
	差の 95% CI	23.4%, 44.7%	20.9%, 43.7%			
2 週目	N	168	130	60		
	n（レスポンダーの割合）	82 (48.8%)	54 (41.5%)	5 (8.3%)	< 0.001	< 0.001
	差 [b]	40.5%	33.2%			
	差の 95% CI	30.2%, 50.8%	22.2%, 44.2%			
30 日目	N	168	130	60		
	n（レスポンダーの割合）	79 (47.0%)	53 (40.8%)	4 (6.7%)	< 0.001	< 0.001
	差 [b]	40.4%	34.1%			
	差の 95% CI	30.5%, 50.2%	23.6%, 44.6%			

CI = 信頼区間； ITT = intent-to-treat
3 回目及び 4 回目の治療サイクルでは、本剤 44 単位／44 単位群とプラセボ／本剤 44 単位群の有効性データを統合し本剤 44 単位群として表示し、本剤 24 単位／24 単位群及びプラセボ／プラセボ群をそれぞれ本剤 24 単位群及びプラセボ群と表示する。
ベースライン時に「年相応に見える」又は「年より老けて見える」と回答した被験者のみを表に含めた。回答がベースライン時の「年相応に見える」から「年より若く見える」になった被験者又はベースライン時の「年より老けて見える」から「年相応に／年より若く見える」になった被験者をレスポンダーとした。
欠測値は、次回の投与又は治験終了前の治療サイクル終了までの来院に関して、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。
[a] 群間比較の p 値は、治験実施施設によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出した。
[b] レスポンダーの割合の治療間差を本剤群－プラセボ群として算出した。
出典：191622-104 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-63

6.2.2.2.3.3　顔の皺による影響についての質問票

FLO-11 質問票の質問 2 及び 5 が 2 ポイント以上改善した被験者の割合又は FLO-11 質問票の質問 8 が 3 ポイント以上改善（意義のある最小変化［MID］）した被験者の割合を、それぞれ時点ごとに 5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.2-37、Table 14.2-40 及び Table 14.2-43 に示す。

FLO-11 質問票の質問 2、5 及び 8 に関するレスポンダーの割合は、各本剤群ではプラセボ群に比べ、治療サイクル 3 の 30 日目（$p < 0.001$）及び各治療サイクルの少なくとも第 60 日までの全ての評価時点（$p \leq 0.013$）で、統計学的に有意に高かった（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.2-37、Table 14.2-40 及び Table 14.2-43）。治療サイクル 3 の 30 日目において、本剤 24 単位群とプラセボ群の質問 2、5 及び 8 に関するレスポンダー基準以上の被験者の割合の差は、それぞれ 30.7%、26.0%及び 22.0%であった。本剤 44 単位群とプラセボ群の質問 2、5 及び 8 に関する差は、それぞれ 43.7%、39.3%及び 34.1%であ

った。このことは、本剤投与被験者はプラセボ投与被験者に比べ、顔の皺が見た目の年齢、魅力、見た目の疲れ具合に及ぼす心理的影響のより大きな改善を認識していることを示していた。

同様の結果がその他の治療サイクルにおいても FLO-11 質問票の質問 2、5 及び 8 について認められた（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.2-37、Table 14.2-40 及び Table 14.2-43）。

FLO-11 質問票の質問 1、3、4、6、7、9、10 及び 11 についても、ほぼ全ての評価時点で（治療サイクル 2 の 90 日目及び、24 単位群では一部の項目について治療サイクル 3 の 90 日目及びその他いくつかの時点を除く）、本剤群とプラセボ群の 2 ポイント以上改善したレスポンダー率に統計学的有意差（$p \leq 0.048$）が認められた（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書のそれぞれ Table 14.2-36、Table 14.2-38、Table 14.2-39、Table 14.2-41、Table 14.2-42、Table 14.2-44、Table 14.2-45 及び Table 14.2-46）。

FLO-11 の各質問のスコア及び合計スコアを算出した。各スコア及び合計スコアのベースラインにおける平均値及び各来院時のベースラインからの平均変化量を 5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.2-47～Table 14.2-58 に示す。本剤の FLO-11 の全ての質問（1～ 11 及び FLO-11 合計スコア）の平均変化量について、ほぼ全ての評価時点で（治療サイクル 2 及び 3 の 90 日目を除く）、統計学的に有意な群間差が認められた。（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.2-58）。

6.2.2.2.3.4　　被験者の知覚による効果発現時期

効果発現（被験者が CFL の程度の改善を認識）までの時間の中央値は、本剤投与被験者では、治療サイクル 2 の本剤 44 単位群（2.0 日）を除く全ての治療サイクルで 3.0 日であった。Kaplan-Meier 法による効果発現時期を 5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.2-71 にまとめる。

6.2.2.2.3.5　　外見の満足度に関する被験者の評価

外見の満足度に関する被験者の評価（CFL）から得られたデータについて、レスポンダーの割合とベースラインからの変化量に関する 2 種類の解析を実施した。CFL の外見の満足度が向上したと報告した被験者の割合を 5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.2-66 及び Table 14.5-27 にまとめる。「外見の満足度に関する被験者の評価」のベースラインからの平均変化量を 5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.2-67 にまとめる。

レスポンダーの解析は、ベースライン時の満足度が「どちらでもない」、「不満」又は「非常に不満」と報告した被験者のみを対象とし、レスポンダーは、「非常に満足」又は「満足」と報告した被験者と定義した（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.5-27）。ベースライン時（191622-099 試験の 1 日目）に、本剤 24 単位群、本剤 44 単位群及びプラセボ群で、それぞれ 98.2%（223/227 例）、97.3%（253/260 例）及び 95.9%（189/197 例）の被験者が、CFL の外見に「どちらでもない」、「不満」又は「非常に不満」であった（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.2-66）。治療サイクル 3 の 30 日目には、本剤 24 単位群の 52.5%（115/219 例）、本剤 44 単位群の 58.3%（196/336 例）が CFL の外見に「非常に満足」又は「満足」であったのに対し、プラセボ群ではわずか 7.5%（7/93 例）であった（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.5-27）。各本剤群

とプラセボ群のレスポンダー率の差は、全ての評価時点（治療サイクル 2 の 90 日目を除く）で統計学的に有意であった（p ≤ 0.019）。

本剤の「外見の満足度に関する被験者の評価」のベースラインからの平均変化量について、全ての評価時点で（治療サイクル 2 の 120 日目を除く）、統計学的に有意な群間差（p ≤ 0.029）が認められた（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.2-67）。

6.2.2.2.4　治験責任（分担）医師による FWS を用いた GL の程度評価

GL に対する有効性データは 5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.2-22～Table 14.2-29、Table 14.2-34、Table 14.2-35、Table 14.2-61、Table 14.2-62、Table 14.2-68、Table 14.2-69、Listing 16.2.6-1.3 及び Listing 16.2.6-5 に示す。

6.2.2.3　主要評価項目に関する部分集団解析（治験責任（分担）医師による FWS を用いた CFL の程度評価の「なし」又は「軽度」）

6.2.2.3.1　年齢別の有効性

治験責任（分担）医師による FWS を用いた最大緊張時の CFL の程度評価において、若年層の部分集団（≤ 50 歳）は高齢層の部分集団（> 50 歳）に比べ、主要評価時点である治療サイクル 3 の 30 日目に、レスポンダー（程度が「なし」又は「軽度」になった）の割合が高かった（約 30%）（表 6.2-15）。同様の結果がその他の時点及び治療サイクルでも認められた。レスポンダーの割合は、若年層及び高齢層の被験者の、ほとんどの評価時点で、本剤群はプラセボ群に比べ高く、全体集団でも同様の傾向がみられた。本剤群とプラセボ群の間に統計学的有意差が、若年層の被験者（≤ 50 歳）では治療サイクル 2 の 90 日目を除く全ての評価時点で、高齢層の被験者（> 50 歳）では各治療サイクルの少なくとも 60 日目までのほとんどの評価時点で認められた（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.2-96.1 及び Table 14.2-96.2）。

表 6.2-15　治験責任（分担）医師による FWS を用いた評価において、最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者の割合：年齢部分集団 1（ITT 解析対象集団）

		本剤 44 単位群		本剤 24 単位群		プラセボ群		p 値 [a] ≤ 50 歳/> 50 歳	
来院	統計量	≤ 50 歳	> 50 歳	≤ 50 歳	> 50 歳	≤ 50 歳	> 50 歳	24 単位 vs プラセボ	44 単位 vs プラセボ
治療サイクル 1		(N = 149)	(N = 111)	(N = 132)	(N = 95)	(N = 107)	(N = 90)		
1 週目	レスポンダーの割合（n/N）	68.5% 102/149	38.7% 43/111	62.9% 83/132	29.5% 28/95	0.9% 1/107	1.1% 1/90	< 0.001 < 0.001	< 0.001 < 0.001
2 週目	レスポンダーの割合（n/N）	73.8% 110/149	44.1% 49/111	70.5% 93/132	34.7% 33/95	3.7% 4/107	4.4% 4/90	< 0.001 < 0.001	< 0.001 < 0.001
30 日目	レスポンダーの割合（n/N）	75.8% 113/149	45.0% 50/111	73.5% 97/132	37.9% 36/95	1.9% 2/107	2.2% 2/90	< 0.001 < 0.001	< 0.001 < 0.001
治療サイクル 2		(N = 149)	(N = 111)	(N = 132)	(N = 95)	(N = 107)	(N = 90)		
1 週目	レスポンダーの割合（n/N）	67.1% 100/149	42.3% 47/111	64.4% 85/132	37.9% 36/95	4.7% 5/107	1.1% 1/90	< 0.001 < 0.001	< 0.001 < 0.001
2 週目	レスポンダーの割合（n/N）	79.2% 118/149	45.9% 51/111	75.8% 100/132	41.1% 39/95	3.7% 4/107	3.3% 3/90	< 0.001 < 0.001	< 0.001 < 0.001
30 日目	レスポンダーの割合（n/N）	79.9% 119/149	46.8% 52/111	70.5% 93/132	43.2% 41/95	5.6% 6/107	1.1% 1/90	< 0.001 < 0.001	< 0.001 < 0.001
治療サイクル 3		(N = 197)	(N = 164)	(N = 132)	(N = 95)	(N = 59)	(N = 37)		
1 週目	レスポンダーの割合（n/N）	67.7% 130/192	33.1% 52/157	64.8% 83/128	35.8% 34/95	6.8% 4/59	2.8% 1/36	< 0.001 < 0.001	< 0.001 < 0.001
2 週目	レスポンダーの割合（n/N）	77.6% 149/192	49.7% 78/157	72.7% 93/128	45.3% 43/95	5.1% 3/59	2.8% 1/36	< 0.001 < 0.001	< 0.001 < 0.001
30 日目	レスポンダーの割合（n/N）	76.0% 146/192	48.4% 76/157	69.5% 89/128	38.9% 37/95	1.7% 1/59	0.0% 0/36	< 0.001 < 0.001	< 0.001 < 0.001
治療サイクル 4		(N = 197)	(N = 164)	(N = 132)	(N = 95)	(N = 59)	(N = 37)		
1 週目	レスポンダーの割合（n/N）	60.9% 53/87	34.3% 36/105	57.5% 46/80	33.3% 23/69	2.3% 1/43	0.0% 0/30	< 0.001 < 0.001	< 0.001 < 0.001
2 週目	レスポンダーの割合（n/N）	66.7% 58/87	46.7% 49/105	65.0% 52/80	40.6% 28/69	4.7% 2/43	0.0% 0/30	< 0.001 0.004	< 0.001 < 0.001
30 日目	レスポンダーの割合（n/N）	58.6% 51/87	41.0% 43/105	55.0% 44/80	34.8% 24/69	7.0% 3/43	0.0% 0/30	< 0.001 < 0.001	< 0.001 < 0.001

CFL = 目尻の表情皺；FWS = 写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat
年齢部分集団 1 = ≤ 50 歳又は> 50 歳
治療サイクル 3 及び 4 では、本剤 44 単位／44 単位群とプラセボ／本剤 44 単位群の有効性データをを統合し本剤 44 単位群と表示し、本剤 24 単位／24 単位群及びプラセボ／プラセボ群をそれぞれ本剤 24 単位群及びプラセボ群と表示する。
欠測値は、次回の投与又は治験終了前の治療サイクル終了までの来院に関して、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。
[a] 治療間比較（年齢別）の p 値は、治験実施施設によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出した。
出典：191622-104 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-96.1 及び 14.2-96.2

同様の結果が、FWS に関するレスポンダーの定義「治験責任（分担）医師による FWS を用いた評価において、最大緊張時（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書の Table

14.2-120.1 及び Table 14.2-120.2）又は平静時（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書の Table 14.2-112.1 及び Table 14.2-112.2）におけるベースラインから 1 段階以上の改善」を用いた評価においても認められた。この定義を用いた年齢部分集団別の結果は、全体集団の結果と同様であった。

年齢部分集団 2（< 45 歳、45～65 歳又は> 65 歳）の解析は 5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Section 14.5 に示す。

6.2.2.3.2　男女別の有効性

治験責任（分担）医師による FWS を用いた最大緊張時の CFL の程度評価において、女性は男性に比べ、レスポンダー（主要評価時点である治療サイクル 3 の 30 日目に程度が「なし」又は「軽度」になった）の割合が高かった。同様の結果が、その他の評価時点及び治療サイクルでも認められた。レスポンダーの割合は、女性及び男性において、ほとんどの評価時点で、本剤群はプラセボ群に比べ高く、女性は全体集団と同様の傾向がみられた。本剤群とプラセボ群の間に統計学的有意差が、女性ではほとんどの評価時点（治療サイクル 2 の 90 日目を除く）で、男性では治療サイクル 1、2 及び 3 の少なくとも 30 日目までのほとんどの評価時点で認められた（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.2-97.1 及び Table 14.2-97.2）。

同様の結果が、FWS に関するレスポンダーの定義「治験責任（分担）医師による FWS を用いた評価において、最大緊張時（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書の Table 14.2-121.1 及び Table 14.2-121.2）又は平静時（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書の Table 14.2-113.1 及び Table 14.2-113.2）におけるベースラインから 1 段階以上の改善」を用いた評価においても認められた。

6.2.2.3.3　治験責任（分担）医師による FWS を用いた評価：ベースライン時の CFL の程度別の有効性（最大緊張時）

主要評価項目をベースライン時の CFL の程度別に評価したとき、治験責任（分担）医師による評価において、治療サイクル 3 の 30 日目に最大緊張時に「なし」又は「軽度」になった被験者の割合は、ベースライン時に CFL が中等度であった被験者の方が、高度であった被験者に比べて 30%～40%高かった（表 6.2-16）。この観察結果には治験デザインが影響している可能性があり、それは、ベースライン時の CFL の程度が中等度の被験者（レスポンダーになるために 1 段階の変化が必要）は、高度の被験者（レスポンダーになるために 2 段階以上の変化が必要）に比べ、「なし」又は「軽度」になりやすいためである。同様の結果が全ての評価時点で認められた（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.2-99.1 及び Table 14.2-99.2）。レスポンダーの割合では、プラセボ群に比べて本剤群に統計学的有意差が、治療サイクル 1、2 及び 3 の少なくとも 60 日目まで、並びに治療サイクル 4 の 30 日目までの全ての評価時点で認められた。

治験責任（分担）医師による FWS を用いた最大緊張時及び平静時の CFL の程度評価における 1 段階以上の改善に基づくレスポンダー率は、ベースライン時に CFL の程度が中等度の被験者とベースライン時に CFL が高度の被験者で同様であった。レスポンダーの割合では、プラセボ群に比べて本剤群に統計学的有意差が、全ての治療サイクルの少なくとも 60 日目までのほとんどの評価時点で認められた（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書

Table 14.2-115.1 及び Table 14.2-115.2［平静時］、Table 14.2-123.1 及び Table 14.2-123.2［最大緊張時］）。

治験責任（分担）医師による FWS を用いた CFL の程度評価における 2 段階以上の改善に基づくレスポンダー率（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.2-83.1 及び Table 14.2-83.2）は、ベースライン時に CFL の程度が中等度の被験者が高度の被験者に比べ、おおむね低かった。この観察結果も治験デザインが影響している可能性があり、それは、ベースライン時に CFL の程度が中等度の被験者（「なし」の評価になる必要がある［「中等度」から「なし」への 2 段階の変化］）に比べ、CFL が高度の被験者（「高度」からの 2 段階の変化が必要）は、「軽度」の評価になりやすいためである。ほとんどの評価時点で、レスポンダーの割合は、プラセボ群に比べて本剤群に統計学的有意差が認められた。

表 6.2-16　治験責任（分担）医師による FWS を用いた評価において、最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者の割合、ベースライン時の CFL の程度別（ITT 解析対象集団）

		本剤 44 単位群		本剤 24 単位群		プラセボ群		p 値 [a] 中等度/高度	
来院	統計量	中等度	高度	中等度	高度	中等度	高度	24 単位 vs プラセボ	44 単位 vs プラセボ
治療サイクル 1		(N = 95)	(N = 165)	(N = 89)	(N = 138)	(N = 73)	(N = 124)		
1 週目	レスポンダーの割合（n/N）	87.4% 83/95	37.6% 62/165	74.2% 66/89	32.6% 45/138	2.7% 2/73	0.0% 0/124	< 0.001 < 0.001	< 0.001 < 0.001
2 週目	レスポンダーの割合（n/N）	87.4% 83/95	46.1% 76/165	79.8% 71/89	39.9% 55/138	11.0% 8/73	0.0% 0/124	< 0.001 < 0.001	< 0.001 < 0.001
30 日目	レスポンダーの割合（n/N）	91.6% 87/95	46.1% 76/165	76.4% 68/89	47.1% 65/138	5.5% 4/73	0.0% 0/124	< 0.001 < 0.001	< 0.001 < 0.001
治療サイクル 2		(N = 95)	(N = 165)	(N = 89)	(N = 138)	(N = 73)	(N = 124)		
1 週目	レスポンダーの割合（n/N）	84.2% 80/95	40.6% 67/165	75.3% 67/89	39.1% 54/138	6.8% 5/73	0.8% 1/124	< 0.001 < 0.001	< 0.001 < 0.001
2 週目	レスポンダーの割合（n/N）	89.5% 85/95	50.9% 84/165	80.9% 72/89	48.6% 67/138	6.8% 5/73	1.6% 2/124	< 0.001 < 0.001	< 0.001 < 0.001
30 日目	レスポンダーの割合（n/N）	88.4% 84/95	52.7% 87/165	83.1% 74/89	43.5% 60/138	9.6% 7/73	0.0% 0/124	< 0.001 < 0.001	< 0.001 < 0.001
治療サイクル 3		(N = 133)	(N = 228)	(N = 89)	(N = 138)	(N = 35)	(N = 61)		
1 週目	レスポンダーの割合（n/N）	76.2% 96/126	38.6% 86/223	61.6% 53/86	46.7% 64/137	11.8% 4/34	1.6% 1/61	< 0.001 < 0.001	< 0.001 < 0.001
2 週目	レスポンダーの割合（n/N）	86.5% 109/126	52.9% 118/223	80.2% 69/86	48.9% 67/137	8.8% 3/34	1.6% 1/61	< 0.001 < 0.001	< 0.001 < 0.001
30 日目	レスポンダーの割合（n/N）	83.3% 105/126	52.5% 117/223	77.9% 67/86	43.1% 59/137	2.9% 1/34	0.0% 0/61	< 0.001 < 0.001	< 0.001 < 0.001
治療サイクル 4		(N = 133)	(N = 228)	(N = 89)	(N = 138)	(N = 35)	(N = 61)		
1 週目	レスポンダーの割合（n/N）	68.0% 34/50	38.7% 55/142	66.0% 31/47	37.3% 38/102	4.5% 1/22	0.0% 0/51	< 0.001 < 0.001	< 0.001 < 0.001
2 週目	レスポンダーの割合（n/N）	82.0% 41/50	46.5% 66/142	72.3% 34/47	45.1% 46/102	9.1% 2/22	0.0% 0/51	< 0.001 < 0.001	< 0.001 < 0.001
30 日目	レスポンダーの割合（n/N）	78.0% 39/50	38.7% 55/142	63.8% 30/47	37.3% 38/102	9.1% 2/22	2.0% 1/51	< 0.001 < 0.001	< 0.001 < 0.001

CFL = 目尻の表情皺；FWS = 写真数値化ガイド付き顔面皺尺度；ITT = intent-to-treat
治療サイクル 3 及び 4 では、本剤 44 単位／44 単位群とプラセボ／本剤 44 単位群の有効性データを統合し本剤 44 単位群として表示し、本剤 24 単位／24 単位群及びプラセボ／プラセボ群をそれぞれ本剤 24 単位群及びプラセボ群と表示する。
欠測値は、次回の投与又は治験終了前の治療サイクル終了までの来院に関して、Last Observation Carried Forward（LOCF）法を用いて補完した。
[a] 治療間比較（ベースライン時の CFL の程度別）の p 値は、治験実施施設によって層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出した。
出典：191622-104 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.2-99.1 及び Table 14.2-99.2

6.2.2.4　有効性の結論

- 主要評価項目におけるレスポンダーの定義において、本剤（24 単位及び 44 単位）投与によりプラセボに比べ、CFL の程度に統計学的に有意な改善が認められた。

- 治療サイクル 3 の 30 日目に、有効性の主要評価項目（治験責任（分担）医師による FWS を用いた評価において最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった被験者の割合）が、本剤 24 単位群では 56.5%［126/223 例］、本剤 44 単位群では 63.6%［222/349 例］及びプラセボ群では 1.1%［1/95 例］で達成され、本剤（24 単位及び 44 単位）に統計学的有意差（$p \leq 0.027$）が全ての来院時に（治療サイクル 2 の 90 日目以降の来院を除く）認められた。

- 治療サイクル 3 の 30 日目の有効性の主要評価項目は、本剤 44 単位投与群（本剤 44 単位／44 単位及びプラセボ／本剤 44 単位）を別々に評価した場合も達成され、プラセボ投与群でのレスポンダーの割合に比べ、統計学的に有意に高かった（$p < 0.001$）：本剤 44 単位／44 単位群（65.5%、163/249 例）、プラセボ／本剤 44 単位群（59.0%、59/100 例）プラセボ／プラセボ群（1.1%、1/95 例）。

- その他の有効性解析でも、CFL の程度の改善において本剤 24 単位及び 44 単位のプラセボに対する有意な改善が認められた。その他の有効性評価項目（治験責任（分担）医師による最大緊張時及び平静時の CFL の程度が 1 段階以上改善）、並びに PRO 評価項目（SGA-CFL、SPA 及び FLO-11 の心理的影響に関する質問 2、5 及び 8）においても、ほとんどの治療サイクルの少なくとも 60 日目まで全ての評価項目で本剤に統計学的有意差が認められた。「外見の満足度に関する被験者の評価」では、本剤群（24 単位及び 44 単位）はプラセボ群に比べて満足度に統計学的に有意な改善が投与期間を通して認められた。

- レスポンダーの定義（治験責任（分担）医師が FWS を用いて評価した、最大緊張時の CFL の程度が「なし」又は「軽度」になった、又は 1 段階以上改善した）に基づく、本剤（24 単位及び 44 単位）の CFL 治療に対する効果持続時間の中央値は最長 4 箇月であった。

- レスポンダーの割合は、治療サイクル 1 では 30 日目に、以降のサイクルでは早期に最大となった（治療サイクル 2、3 及び 4 の 2 週目）ことを除き、本剤投与群（24 単位及び 44 単位）及び各治療サイクル（1、2、3 及び 4）で同様であった。

6.2.3　安全性の評価

6.2.3.1　治験薬が投与された症例数、期間及び用量

1 年の治験期間を通じて、684 例に治験薬が投与された（本剤 24 単位群：227 例、本剤 44 単位群：260 例、プラセボ群：197 例）。治療サイクル別の投与に関して、プラセボ／本剤 44 単位群の被験者は、治療サイクル 1 及び 2 ではプラセボ群に、治療サイクル 3 及び 4 では本剤 44 単位群に含めた。治療サイクル別の治験薬投与期間の要約を表 6.2-17 に示す。

全ての投与は治験実施計画書に従って行われた（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.9-3～ Listing 16.2.9-5）。

表 6.2-17　治験薬投与期間（安全性解析対象集団）

投与期間（日）[a]	本剤 44 単位群（N = 260）	本剤 24 単位群（N = 227）	プラセボ群（N = 197）	計（N = 684）
治療サイクル 1				
N	260	227	197	684
平均値	119.2	119.2	119.9	119.4
SD	4.40	4.39	6.30	5.02
中央値	119.0	119.0	119.0	119.0
最小値	110	105	111	105
最大値	146	148	175	175
治療サイクル 2				
N	260	227	197	684
平均値	113.2	100.4	93.8	103.4
SD	36.53	24.11	19.36	29.53
中央値	95.0	91.0	91.0	92.0
最小値	79	82	69	69
最大値	245	248	245	248
治療サイクル 3				
N	349	223	95	667
平均値	103.3	99.1	95.5	100.7
SD	26.82	24.80	21.45	25.57
中央値	93.0	91.0	91.0	91.0
最小値	9	8	9	8
最大値	164	184	154	184
治療サイクル 4				
N	192	149	73	414
平均値	59.8	60.2	60.6	60.1
SD	5.88	5.36	4.95	5.54
中央値	59.0	60.0	61.0	60.0
最小値	29	35	50	29
最大値	81	84	80	84

SD = 標準偏差

[a] 治療サイクル別の投与に関して、プラセボ／本剤 44 単位群の被験者は、治療サイクル 1 及び 2 ではプラセボ群に、治療サイクル 3 及び 4 では本剤 44 単位群に含めた。治療サイクルで治験薬を投与した被験者のみ当該サイクルに含めた。

出典：191622-104 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.3-1

6.2.3.2　有害事象

治験総括報告書及び本項に記載されている有害事象は、MedDRA バージョン 14.1 を用いて読み替えた。6.4 の付録に記載されている有害事象については、MedDRA バージョン 17.0 を用いて読み替えた。MedDRA バージョン 14.1 から MedDRA バージョン 17.0 に読み替えた際に、安全性データに係る変更は生じなかった。

6.2.3.2.1　全ての有害事象の表示及び分析

表 6.2-18 にいずれかの投与群で最も多くみられた有害事象（被験者の 1%以上に発現）を示す。治療期間中、本剤 24 単位／24 単位群、本剤 44 単位／44 単位群、プラセボ／本剤 44 単位群、及びプラセボ／プラセボ群の有害事象の発現率に差は認められなかった（それぞれ 56.4%［128/227 例］、58.5%［152/260 例］、61.4%［62/101 例］及び 58.3%［56/96 例］）。大半の有害事象は各被験者におおむね 1 回の発現であった（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.3-4.1）。本治験中に発現した有害事象の大半は重症度が軽度又は中等度であった（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.3-5.1）。

以下のように、全ての投与群を通して、有害事象の報告件数が多かった器官別大分類（SOC）は、「感染症および寄生虫症」、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「神経系障害」であった。

- 感染症および寄生虫症
  - 本剤 24 単位／24 単位群：29.1%（66/227 例）
  - 本剤 44 単位／44 単位群：26.2%（68/260 例）
  - プラセボ／本剤 44 単位群：26.7%（27/101 例）
  - プラセボ／プラセボ群：36.5%（35/96 例）
- 一般・全身障害および投与部位の状態
  - 本剤 24 単位／24 単位群：13.2%（30/227 例）
  - 本剤 44 単位／44 単位群：15.4%（40/260 例）
  - プラセボ／本剤 44 単位群：9.9%（10/101 例）
  - プラセボ／プラセボ群：14.6%（14/96 例）
- 神経系障害
  - 本剤 24 単位／24 単位群：8.8%（20/227 例）
  - 本剤 44 単位／44 単位群：13.5%（35/260 例）
  - プラセボ／本剤 44 単位群：12.9%（13/101 例）
  - プラセボ／プラセボ群：10.4%（10/96 例）

有害事象の発現件数が最も多かった SOC は、「感染症および寄生虫症」であった。有害事象の発現件数が 2 番目に多かった SOC は、プラセボ／本剤 44 単位群を除く全ての投与群で「一般・全身障害および投与部位の状態」であった。プラセボ／本剤 44 単位群では、主に頭痛の発現率（9.9%［10/101 例］）に起因して、「神経系障害」が「一般・全身障害および投与部位の状態」よりも高頻度に発現した（それぞれ 12.9%［13/101 例］及び 9.9%［10/101 例］）。「神経系障害」が、本剤 24 単位／24 単位群、本剤 44 単位／44 単位群及びプラセボ／プラセボ群で発現件数が 3 番目に多かった SOC であり、この SOC で最も高頻度に発現した事象は頭痛であった。

有害事象をプライマリーSOC 別・治療サイクル別に 5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.3-4.2（サイクル 1）、Table 14.3-4.3（サイクル 2）、Table 14.3-4.4（サイクル 3）及び Table 14.3-4.5（サイクル 4）に示す。本剤の反復投与に関連した有害事象の発現率は SOC 別による一定の傾向は認められなかった。

表 6.2-18　プライマリー器官別大分類別・基本語別の最も多くみられた有害事象（いずれかの投与群で 1%以上）：治験全体（安全性解析対象集団）

SOC	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群（N = 260）	本剤 24 単位／本剤 24 単位群（N = 227）	プラセボ／本剤 44 単位群（N = 101）	プラセボ／プラセボ群（N = 96）	計（N = 684）
全体		152 (58.5)	128 (56.4)	62 (61.4)	56 (58.3)	398 (58.2)
心臓障害	全体	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.4)
	動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
耳および迷路障害	全体	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	3 (0.4)
	回転性めまい	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (0.3)
内分泌障害	全体	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.1)
	副腎機能不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.1)
眼障害	全体	15 (5.8)	10 (4.4)	5 (5.0)	5 (5.2)	35 (5.1)
	眼瞼下垂	3 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	5 (0.7)
	眼瞼浮腫	1 (0.4)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.6)
	結膜炎	1 (0.4)	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	4 (0.6)
	眼乾燥	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
	白内障	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (0.3)
	眼の異常感	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
	霰粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	暗点	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	眼そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.1)
	眼瞼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.1)
胃腸障害	全体	11 (4.2)	11 (4.8)	8 (7.9)	10 (10.4)	40 (5.8)
	悪心	2 (0.8)	2 (0.9)	2 (2.0)	1 (1.0)	7 (1.0)
	胃食道逆流性疾患	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	3 (0.4)
	歯痛	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (2.0)	1 (1.0)	6 (0.9)
	食中毒	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	3 (0.4)
	齲歯	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (0.4)
	便秘	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
	胃炎	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
	下痢	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (3.1)	4 (0.6)

SOC	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 （N = 260）	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 （N = 227）	プラセボ／本剤 44 単位群 （N = 101）	プラセボ／プラセボ群 （N = 96）	計 （N = 684）
	腹部不快感	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (0.3)
	嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.3)
	腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	歯肉炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	結腸ポリープ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.1)
	腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	40 (15.4)	30 (13.2)	10 (9.9)	14 (14.6)	94 (13.7)
	注射部位血腫	26 (10.0)	24 (10.6)	7 (6.9)	8 (8.3)	65 (9.5)
	注射部位出血	5 (1.9)	4 (1.8)	2 (2.0)	2 (2.1)	13 (1.9)
	注射部位疼痛	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (1.0)	2 (2.1)	6 (0.9)
	注射部位腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.3)
	発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.1)
肝胆道系障害	全体	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
	胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
免疫系障害	全体	4 (1.5)	3 (1.3)	2 (2.0)	1 (1.0)	10 (1.5)
	季節性アレルギー	2 (0.8)	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	5 (0.7)
	薬物過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	動物アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	全体	68 (26.2)	66 (29.1)	27 (26.7)	35 (36.5)	196 (28.7)
	鼻咽頭炎	21 (8.1)	18 (7.9)	9 (8.9)	11 (11.5)	59 (8.6)
	上気道感染	10 (3.8)	13 (5.7)	4 (4.0)	5 (5.2)	32 (4.7)
	副鼻腔炎	8 (3.1)	7 (3.1)	3 (3.0)	1 (1.0)	19 (2.8)
	気管支炎	7 (2.7)	3 (1.3)	5 (5.0)	2 (2.1)	17 (2.5)
	単純ヘルペス	5 (1.9)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (1.2)
	尿路感染	4 (1.5)	3 (1.3)	2 (2.0)	1 (1.0)	10 (1.5)
	インフルエンザ	4 (1.5)	1 (0.4)	3 (3.0)	2 (2.1)	10 (1.5)
	口腔ヘルペス	3 (1.2)	4 (1.8)	0 (0.0)	3 (3.1)	10 (1.5)

SOC	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 （N = 260）	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 （N = 227）	プラセボ／本剤 44 単位群 （N = 101）	プラセボ／プラセボ群 （N = 96）	計 （N = 684）
	胃腸炎	2 (0.8)	4 (1.8)	1 (1.0)	1 (1.0)	8 (1.2)
	肺炎	2 (0.8)	3 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.1)	7 (1.0)
	帯状疱疹	2 (0.8)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (2.1)	6 (0.9)
	ウイルス性胃腸炎	2 (0.8)	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	5 (0.7)
	膀胱炎	1 (0.4)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.6)
	歯感染	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (1.0)	1 (1.0)	5 (0.7)
	蜂巣炎	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.4)
	麦粒腫	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	3 (0.4)
	急性副鼻腔炎	0 (0.0)	4 (1.8)	1 (1.0)	2 (2.1)	7 (1.0)
	レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (1.0)	3 (3.1)	6 (0.9)
	細菌性腟炎 [x]	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.3)
	下気道感染	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (0.3)
	外陰腟真菌感染 [x]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.2)
	外陰部腟カンジダ症 [x]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.2)
	原発性異型肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	ウイルス性消化管感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.1)
	処置後感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.1)
	中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.1)
	皮下組織膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.1)
	急性扁桃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.1)
	歯肉感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.1)
	歯周感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.1)
	歯膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	全体	28 (10.8)	17 (7.5)	9 (8.9)	12 (12.5)	66 (9.6)
	転倒	4 (1.5)	1 (0.4)	1 (1.0)	1 (1.0)	7 (1.0)
	処置による疼痛	3 (1.2)	3 (1.3)	3 (3.0)	1 (1.0)	10 (1.5)
	裂傷	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (3.0)	1 (1.0)	7 (1.0)
	靭帯捻挫	3 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	5 (0.7)
	肉離れ	2 (0.8)	2 (0.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	5 (0.7)

SOC	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 （N = 260）	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 （N = 227）	プラセボ／本剤 44 単位群 （N = 101）	プラセボ／プラセボ群 （N = 96）	計 （N = 684）
	擦過傷	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (2.1)	4 (0.6)
	挫傷	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	3 (0.4)
	節足動物咬傷	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.4)
	肋骨骨折	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
	足骨折	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (0.3)
	神経損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	圧迫骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.1)
	動物咬傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.1)
	手首関節骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.1)
	サンバーン	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.1)
	靭帯断裂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.1)
	上顆炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.1)
	仙骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.1)
臨床検査	全体	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	4 (0.6)
	血圧上昇	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (0.3)
代謝および栄養障害	全体	6 (2.3)	4 (1.8)	2 (2.0)	3 (3.1)	15 (2.2)
	痛風	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.4)
	ビタミン D 欠乏	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	3 (0.4)
	脱水	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (0.3)
	糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	高コレステロール血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	全体	17 (6.5)	12 (5.3)	3 (3.0)	7 (7.3)	39 (5.7)
	背部痛	5 (1.9)	2 (0.9)	2 (2.0)	2 (2.1)	11 (1.6)
	関節痛	2 (0.8)	3 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.1)	7 (1.0)
	筋痙縮	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
	筋骨格硬直	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (0.3)
	肩回旋筋腱板症候群	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (0.3)
	腱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.1)
	筋攣縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.1)

SOC	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 （N = 260）	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 （N = 227）	プラセボ／本剤 44 単位群 （N = 101）	プラセボ／プラセボ群 （N = 96）	計 （N = 684）
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）	全体	4 (1.5)	7 (3.1)	3 (3.0)	0 (0.0)	14 (2.0)
	基底細胞癌	1 (0.4)	3 (1.3)	1 (1.0)	0 (0.0)	5 (0.7)
	表皮内悪性黒色腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	ボーエン病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
神経系障害	全体	35 (13.5)	20 (8.8)	13 (12.9)	10 (10.4)	78 (11.4)
	頭痛	26 (10.0)	13 (5.7)	10 (9.9)	8 (8.3)	57 (8.3)
	浮動性めまい	3 (1.2)	3 (1.3)	1 (1.0)	0 (0.0)	7 (1.0)
	片頭痛	1 (0.4)	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	4 (0.6)
	副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (0.3)
	失神寸前の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	神経痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
精神障害	全体	5 (1.9)	4 (1.8)	2 (2.0)	0 (0.0)	11 (1.6)
	不眠症	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.4)
	不安	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	4 (0.6)
腎および尿路障害	全体	0 (0.0)	4 (1.8)	2 (2.0)	0 (0.0)	6 (0.9)
	尿失禁	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (2.0)	0 (0.0)	3 (0.4)
生殖系および乳房障害	全体	3 (1.2)	2 (0.9)	1 (1.0)	2 (2.1)	8 (1.2)
	月経障害 [x]	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.3)
	前立腺炎 [y]	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)
	卵巣嚢胞 [x]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.2)
	直腸瘤 [x]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.2)
	閉経期症状 [x]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.2)
	月経過多 [x]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	8 (3.1)	5 (2.2)	3 (3.0)	4 (4.2)	20 (2.9)
	咳嗽	3 (1.2)	3 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.0)	7 (1.0)
	アレルギー性鼻炎	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.4)

SOC	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群（N = 260）	本剤 24 単位／本剤 24 単位群（N = 227）	プラセボ／本剤 44 単位群（N = 101）	プラセボ／プラセボ群（N = 96）	計（N = 684）
	口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (0.4)
	喘息	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	2 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	全体	19 (7.3)	14 (6.2)	7 (6.9)	3 (3.1)	43 (6.3)
	接触性皮膚炎	4 (1.5)	3 (1.3)	1 (1.0)	0 (0.0)	8 (1.2)
	日光性角化症	4 (1.5)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	6 (0.9)
	皮膚炎	2 (0.8)	2 (0.9)	3 (3.0)	1 (1.0)	8 (1.2)
	発疹	2 (0.8)	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	5 (0.7)
	ざ瘡	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.4)
	そう痒症	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (2.0)	1 (1.0)	4 (0.6)
	皮膚病変	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	黒子	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
血管障害	全体	3 (1.2)	3 (1.3)	2 (2.0)	1 (1.0)	9 (1.3)
	高血圧	1 (0.4)	3 (1.3)	1 (1.0)	1 (1.0)	6 (0.9)
	ほてり	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.3)

SOC = 器官別大分類
基本語は、本剤 44 単位／本剤 44 単位群で発現率の高い順に並べた。
いずれかの投与群で基本語単位で発現率が 1%以上であった有害事象のみを記載する。
[x] 発現率（%）は女性被験者のみを対象とした。
[y] 発現率（%）は男性被験者のみを対象とした。
出典：191622-104 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.3-4.1

本剤 24 単位／24 単位群及び本剤 44 単位／44 単位群において、注射部位血腫が最も多くみられた有害事象であった（それぞれ 10.6%［24/227 例］及び 10.0%［26/260 例］）。プラセボ／本剤 44 単位群及びプラセボ／プラセボ群における注射部位血腫の発現率の方が低かった（それぞれ 6.9%［7/101 例］及び 8.3%［8/96 例］）。

プラセボ／本剤 44 単位群においては、頭痛が最も多く報告された有害事象であった。頭痛は、本剤 24 単位／24 単位群、本剤 44 単位／44 単位群、プラセボ／本剤 44 単位群及びプラセボ／プラセボ群で、それぞれ 5.7%（13/227 例）、10.0%（26/260 例）、9.9%（10/101 例）及び 8.3%（8/96 例）に報告された。

プラセボ／プラセボ群においては、鼻咽頭炎が最も多く報告された有害事象であった。鼻咽頭炎は、本剤 24 単位／24 単位群、本剤 44 単位／44 単位群、プラセボ／本剤 44 単位群及びプラセボ／プラセボ群で、それぞれ 7.9%（18/227 例）、8.1%（21/260 例）、8.9%（9/101 例）及び 11.5%（11/96 例）に報告された。

上気道感染も多くみられた有害事象であった（本剤 24 単位／24 単位群、本剤 44 単位／44 単位群、プラセボ／本剤 44 単位群及びプラセボ／プラセボ群で、それぞれ 5.7%［13/227 例］、3.8%［10/260 例］、4.0%［4/101 例］及び 5.2%［5/96 例］）。各本剤群とプラセボ群間、及び各治療サイクル間によくみられた有害事象の発現率に臨床的に意味のある差は認められなかった。

66 件の頭痛が 57 例に発現した（事象の件数/被験者数）：本剤 24 単位／24 単位群（13 件/13 例）、本剤 44 単位／44 単位群（33 件/26 例）、プラセボ／本剤 44 単位群（12 件/10 例）、及びプラセボ／プラセボ群（8 件/8 例）（各群の発現率は表 6.2-18 に示す）（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-1）。多くの場合、医師が記載した用語は単に「頭痛」であったが、前頭部頭痛 1 件が本剤 44 単位／44 単位群及び眉間頭痛 2 件が本剤 44 単位／44 単位群、プラセボ／プラセボ群各 1 件に報告された。本剤 44 単位／44 単位群の 1 例（被験者 [redacted]）の重度の頭痛を除き全ての頭痛は軽度又は中等度であった。頭痛はいずれも非重篤で、治験中止に至らず、後遺症なく回復した。頭痛の大半（40/66 件）は治療との因果関係が否定できないと判断された。頭痛のほとんど（47/66 件）は治験薬投与後 4 日以内に発現した。頭痛の半数以上は持続期間が 24 時間かそれ以下であった（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-1）。10～25 日持続した 4 件を除き全事象が 6 日以内に回復した。事象のほとんど（61/66 件）は非間欠性で、頭痛の発現は特定の治療サイクルとは関連していなかった。

本適応において、注意すべきその他の有害事象には注射部位出血、注射部位疼痛及び注射部位腫脹など、全ての注射部位有害事象が含まれる：注射部位出血は低頻度で報告され、各投与群での発現率は同程度であった（本剤 24 単位／24 単位群、本剤 44 単位／44 単位群、プラセボ／本剤 44 単位群及びプラセボ／プラセボ群で、それぞれ 1.8%［4/227 例］、1.9%［5/260 例］、2.0%［2/101 例］及び 2.1%［2/96 例］）。注射部位疼痛は全ての投与群に低頻度で報告された（本剤 24 単位／24 単位群、本剤 44 単位／44 単位群、プラセボ／本剤 44 単位群及びプラセボ／プラセボ群で、それぞれ 0.4%［1/227 例］、0.8%［2/260 例］、1.0%［1/101 例］及び 2.1%［2/96 例］）。注射部位腫脹もまた低頻度で報告された（本剤 24 単位／24 単位群、本剤 44 単位／44 単位群、プラセボ／本剤 44 単位群及びプラセボ／プラセボ群で、それぞれ 0.0%［0/227 例］、0.0%［0/260 例］、1.0%［1/101 例］及び 1.0%［1/96 例］）。治験中に発現したその他の注射部位有害事象は、注射部位そう痒感、紅斑、刺激感、発疹及び錯感覚であった。これらのその他の注射部位有害事象はいずれも本剤 24

単位／24 単位群及び／又は本剤 44 単位／44 単位群の 1～ 2 例に発現した（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.3-4.1）。

191622-099 群及び 191622-104 試験の 1 年にわたる全治験期間中、23 例に 24 件のヘルペス（医師による診断）が発現した（本剤 24 単位／24 単位群 8 例、本剤 44 単位／44 単位群 10 例、プラセボ／本剤 44 単位群 0 例、プラセボ／プラセボ群 5 例）（5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-1 及び 5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-1）。サイクル 1 又は 2 に 13 件のヘルペスが発現し、サイクル 3 又は 4 に 11 件のヘルペスが発現した。本剤 24 単位／24 単位群の 1 例はサイクル 2 に口腔ヘルペスが 1 件発現し、サイクル 3 に単純ヘルペスが発現した。

報告された 24 件のヘルペスの内訳は以下のとおり：

- 10 例（1.5%、10/684 例）に口腔ヘルペスが発現した。
  - 本剤 24 単位／24 単位群：1.8%（4/227 例）
  - 本剤 44 単位／44 単位群：1.2%（3/260 例）
  - プラセボ／本剤 44 単位群：0.0%（0/101 例）
  - プラセボ／プラセボ群：3.1%（3/96 例）
- 8 例（3.1%、8/684 例）に単純ヘルペスが発現した。
  - 本剤 24 単位／24 単位群：1.3%（3/227 例）
  - 本剤 44 単位／44 単位群：1.9%（5/260 例）
  - プラセボ／本剤 44 単位群：0.0%（0/101 例）
  - プラセボ／プラセボ群：0.0%（0/96 例）
- 6 例（0.9%、6/684 例）に帯状疱疹が発現した。
  - 本剤 24 単位／24 単位群：0.9%（2/227 例）
  - 本剤 44 単位／44 単位群：0.8%（2/260 例）
  - プラセボ／本剤 44 単位群：0.0%（0/101 例）
  - プラセボ／プラセボ群：2.1%（2/96 例）

口腔ヘルペスはいずれも口唇又は口周囲に発現した。単純ヘルペスの大半は口唇に発現した（口唇 5 例、鼻の右側 1 例、中背部 1 例、部位不明 1 例）。帯状疱疹は、左足及び右腕の帯状疱疹（本剤 24 単位／24 単位群の 1 例に各 1 件）、臀部の帯状疱疹及び水疱瘡（本剤 44 単位群の 1 例に各 1 件）、前額部右側及び左前胸郭上部の帯状疱疹（プラセボ群の 1 例に各 1 件）であった。その内の 1 例（本剤 44 単位／44 単位群の被験者 [redacted]）は、治療サイクル 1 に水疱瘡が発現し、重度かつ重篤な有害事象と判断された。本例はその後完全に回復し、治験中止には至らなかった。重度の帯状疱疹 1 件及び中等度の帯状疱疹 2 件を除き、全てのヘルペスの重症度は軽度であった。ヘルペスはいずれも治験責任（分担）医師により治療との関連はないと判断された。

本治験中にヘルペス感染した 23 例のうち 15 例はヘルペス感染の既往歴があった。口腔ヘルペスが発現した 10 例の全例が口腔ヘルペス又は単純ヘルペス発症の既往を、単純ヘルペスが発現した 8 例のうち 5 例が単純ヘルペスの既往を申告していた。帯状疱疹が発現したプラセボ投与被験者 1 例のみに帯状疱疹（間欠性）の既往歴があった。

治験期間中、3 種類の新生物がいずれかの投与群に 1%以上の発現率で発現した。内訳は以下のとおり：

- 5 例（0.7%、5/684 例）に基底細胞癌が発現した。
  - 本剤 24 単位／本剤 24 単位群：1.3%（3/227 例）

- 本剤 44 単位／本剤 44 単位群：0.4%（1/260 例）
- プラセボ／本剤 44 単位群：1.0%（1/101 例）

● 1 例（0.1%、1/684）に表皮内悪性黒色腫が発現した。
- プラセボ／本剤 44 単位群：1.0%（1/101 例）

● 1 例（0.1%、1/684）にボーエン病が発現した。
- プラセボ／本剤 44 単位群：1.0%（1/101 例）

全ての新生物発現は軽度又は中等度で、治験責任（分担）医師により治験薬との関連はないと判断され、治療により回復し、治験中止には至らなかった。病変部位は様々であり、その発現は特定の治療サイクルとは関連していなかった。治験依頼者の有害事象報告に関する手順に基づき、全ての癌症例は重篤な有害事象と判断されている。

1 件の薬物過敏症（被験者[redacted]）がプラセボ／本剤 44 単位群で報告された（全体の 0.1%［1/684 例］、プラセボ/ 本剤 44 単位群の 1.0%［1/101 例］）。本事象は、初回治療後 49 日（治療サイクル 1）に発現した、中等度のコデインに対するアレルギー反応であった。本事象は治験責任（分担）医師により治療との関連はないと判断され、後遺症なく回復した。

全ての有害事象を、発現率順に基本語（PT）別に 191622-104 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.3-3.1（治験全体）及び Table 14.3-3.2～ Table 14.3-3.5（各治療サイクル）に示す。

治験期間中に多くみられた有害事象を治療サイクル別に表 6.2-19 にまとめる。4 つの治療サイクルを通し、これらの有害事象の発現率は本剤群及びプラセボ群で同程度であった。発現率のわずかな違いはサイクルの期間が異なることが原因である可能性が考えられる。

表 6.2-19　基本語別・サイクル別の最も多くみられた有害事象：サイクル 1～4（安全性解析対象集団）

	発現例数/解析対象例数（%）			
	本剤 44 単位群	本剤 24 単位群	プラセボ群	合計
注射部位血腫				
サイクル 1	5/260 (1.9)	7/227 (3.1)	4/197 (2.0)	16/684 (2.3)
サイクル 2	8/260 (3.1)	9/227 (4.0)	0/197 (0.0)	17/684 (2.5)
サイクル 3	12/349 (3.4)	6/223 (2.7)	5/95 (5.3)	23/667 (3.4)
サイクル 4	9/192 (4.7)	7/149 (4.7)	1/73 (1.4)	17/414 (4.1)
頭痛				
サイクル 1	12/260 (4.6)	10/227 (4.4)	9/197 (4.6)	31/684 (4.5)
サイクル 2	7/260 (2.7)	0/227 (0.0)	3/197 (1.5)	10/684 (1.5)
サイクル 3	14/349 (4.0)	2/223 (0.9)	2/95 (2.1)	18/667 (2.7)
サイクル 4	4/192 (2.1)	1/149 (0.7)	1/73 (1.4)	6/414 (1.4)
鼻咽頭炎				
サイクル 1	14/260 (5.4)	9/227 (4.0)	7/197 (3.6)	30/684 (4.4)
サイクル 2	6/260 (2.3)	1/227 (0.4)	4/197 (2.0)	11/684 (1.6)
サイクル 3	6/349 (1.7)	5/223 (2.2)	4/95 (4.2)	15/667 (2.2)
サイクル 4	0/192 (0.0)	4/149 (2.7)	3/73 (4.1)	7/414 (1.7)
上気道感染				
サイクル 1	5/260 (1.9)	7/227 (3.1)	3/197 (1.5)	15/684 (2.2)
サイクル 2	3/260 (1.2)	2/227 (0.9)	2/197 (1.0)	7/684 (1.0)
サイクル 3	5/349 (1.4)	3/223 (1.3)	1/95 (1.1)	9/667 (1.3)
サイクル 4	2/192 (1.0)	1/149 (0.7)	0/73 (0.0)	3/414 (0.7)

有害事象（PT）は各サイクルにつきで、被験者毎に 1 回のみ集計される。全ての有害事象とは、治療との関連性によらず、各治療サイクル中に発現した全ての報告された事象を含む。191622-099 試験でプラセボを投与し、191622-104 試験で本剤 44 単位を投与した被験者は治療サイクル 1 及び 2 ではプラセボ群に含め、治療サイクル 3 及び 4 では本剤 44 単位群に含める。
出典：191622-104 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.3-3.2、Table 14.3-3.3、Table 14.3-3.4 及び Table 14.3-3.5

全ての投与群において、治験中に報告された有害事象の大半は軽度（32.0%、219/684 例）又は中等度（23.1%、158/684 例）であった（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.3-5.1）。有害事象のうち 20 例（2.9%、20/684 例）が重度と判定され、内訳は本剤 24 単位／24 単位群が 6/227 例（2.6%）、本剤 44 単位／44 単位群が 10/260 例（3.8%）、プラセボ／本剤 44 単位群が 3/101 例（3.0%）、プラセボ／プラセボ群が 1/96 例（1.0%）であった。本剤 24 単位／24 単位群では、合計 9 件の重度の有害事象が各 1 件（0.4%）発現した：眼の異常感、尿路感染、乳房蜂巣炎、乳癌、処置による疼痛、尿路性敗血症、肉離れ、節足動物咬傷及び子宮脱（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-1）。本剤 44 単位／44 単位群では、合計 13 件の重度の有害事象が各 1 件（0.4%）発現した：歯肉出血、痔出血、歯周炎、非心臓性胸痛、過敏症、帯状疱疹、咬傷感染、肺炎、上気道感染、転倒、靭帯捻挫、背部痛及び頭痛。プラセボ／本剤 44 単位群では各 1 例（1.0%）の重度の有害事象が発現した：胆嚢炎、蜂巣炎及び背部痛。プラセボ／プラセボ群では、副腎機能不全、ビタミン D 欠乏などの重度の有害事象が各 1 例（1.0%）に発現した。

有害事象を各治療サイクルでの重症度別に 191622-104 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.3-5.2～Table 14.3-5.5 に示す。

治験薬投与後 30 分以内に発現した有害事象は以下のとおりであった（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.9-6 及び Listing 16.2.7-1）。

- 本剤 24 単位／24 単位群：注射部位出血（1 例、サイクル 2）及び 注射部位血腫（1 例、サイクル 2）。両事象とも軽度であり、治験責任（分担）医師により治療との因果関係が否定できないと判断された。

- 本剤 44 単位／44 単位群：頭痛（1 例、サイクル 3）、血圧上昇（1 例、サイクル 2）、口内乾燥（1 例、サイクル 3）、注射部位刺激感（1 例、サイクル 1）及び注射部位紅斑（1 例、サイクル 1 及び 2）。全ての事象の重症度は軽度で、頭痛、注射部位刺激感及び注射部位紅斑のみが治験責任（分担）医師により治療との因果関係が否定できないと判断された。

- プラセボ／本剤 44 単位群：なし

- プラセボ／プラセボ群：注射部位疼痛（1 例、サイクル 3）。本事象の重症度は軽度で、治験責任（分担）医師により治療との因果関係が否定できないと判断された。

有害事象を発現した被験者を、5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Listing 14.3.1 に SOC、PT、因果関係、及び重症度別に示す。

6.2.3.2.2　治療との因果関係が否定できない有害事象の表示及び分析

治療との因果関係が否定できない有害事象とは、治験責任（分担）医師が治療によって発現した可能性があると判断した事象である。治験中に発現した治療との因果関係が否定できない全ての有害事象を SOC 別・PT 別に表 6.2-20 にまとめる。

被験者の 14.3%（98/684 例）に、治療との因果関係が否定できない 1 件以上の有害事象が発現した（表 6.2-20）。治療との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、本剤 24 単位／24 単位群、本剤 44 単位／44 単位群、プラセボ／本剤 44 単位群及びプラセボ／プラセボ群で、それぞれ 14.5%（33/227 例）、16.5%（43/260 例）、8.9%（9/101 例）及び 13.5%（13/96 例）であった。

治療との因果関係が否定できない有害事象は、プラセボ／本剤 44 単位群を除いた全ての投与群で、「一般・全身障害および投与部位の状態」の SOC に最も多くみられ、本剤 24 単位／24 単位群、本剤 44 単位／44 単位群、プラセボ／本剤 44 単位群及びプラセボ／プラセボ群で、それぞれ 9.7%（22/227 例）、9.2%（24/260 例）、3.0%（3/101 例）及び 9.4%（9/96 例）であった。プラセボ／本剤 44 単位群では、「神経系障害」（5.9%［6/101 例］）が「一般・全身障害および投与部位の状態」（3.0%［3/101 例］）よりも高頻度に発現したが、それは主に頭痛の発現率によるためであった。

最も多くみられた治療との因果関係が否定できない有害事象は注射部位血腫及び頭痛であった：

- 注射部位血腫（6.4%、44/684 例［合計］）
  - 本剤 24 単位／24 単位群：8.4%（19/227 例）
  - 本剤 44 単位／44 単位群：6.9%（18/260 例）
  - プラセボ／本剤 44 単位群：2.0%（2/101 例）

- プラセボ／プラセボ群：5.2%（5/96 例）

- 頭痛（5.1%、35/684 例［合計］）
  - 本剤 24 単位／24 単位群：2.6%（6/227 例）
  - 本剤 44 単位／44 単位群：7.3%（19/260 例）
  - プラセボ／本剤 44 単位群：5.9%（6/101 例）
  - プラセボ／プラセボ群：4.2%（4/96 例）

治療との因果関係が否定できない注射部位出血の発現率は、本剤 24 単位／24 単位群、本剤 44 単位／44 単位群及びプラセボ／プラセボ群で同等で、それぞれ 1.8%（4/227 例）、1.2%（3/260 例）及び 2.1%（2/96 例）であった。治療との因果関係が否定できない注射部位出血はプラセボ／本剤 44 単位群では認められなかった。

治療との因果関係が否定できない眼瞼下垂及び眼瞼知覚障害は、本剤 44 単位投与被験者にのみ発現した。眼瞼下垂は、本剤 44 単位／44 単位群の 1.2%（3/260 例）、プラセボ／本剤 44 単位群の 1.0%（1/101 例）に発現した。眼瞼知覚障害は、本剤 44 単位／44 単位群の 0.8%（2/260 例）に発現した。

表 6.2-20　プライマリー器官別大分類別・基本語別の治療との因果関係が否定できない有害事象：治験全体（安全性解析対象集団）

SOC	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位/本剤 44 単位群（N = 260）	本剤 24 単位/本剤 24 単位群（N = 227）	プラセボ/本剤 44 単位群（N = 101）	プラセボ/プラセボ群（N = 96）	計（N = 684）
全体		43 (16.5)	33 (14.5)	9 (8.9)	13 (13.5)	98 (14.3)
眼障害	全体	7 (2.7)	4 (1.8)	1 (1.0)	0 (0.0)	12 (1.8)
	眼瞼下垂	3 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	4 (0.6)
	眼瞼知覚障害	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
	眼瞼浮腫	1 (0.4)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.6)
	霧視	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	眼の異常感	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	24 (9.2)	22 (9.7)	3 (3.0)	9 (9.4)	58 (8.5)
	注射部位血腫	18 (6.9)	19 (8.4)	2 (2.0)	5 (5.2)	44 (6.4)
	注射部位出血	3 (1.2)	4 (1.8)	0 (0.0)	2 (2.1)	9 (1.3)
	注射部位そう痒感	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
	注射部位紅斑	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
	注射部位疼痛	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (0.4)
	注射部位刺激感	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	注射部位発疹	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	注射部位腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	全体	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	3 (0.4)
	筋骨格硬直	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (0.3)
	筋攣縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.1)
神経系障害	全体	19 (7.3)	7 (3.1)	6 (5.9)	4 (4.2)	36 (5.3)
	頭痛	19 (7.3)	6 (2.6)	6 (5.9)	4 (4.2)	35 (5.1)
	感覚鈍麻	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	片頭痛	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	鼻漏	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	全体	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
	皮膚のつっぱり感	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	そう痒症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)

SOC = 器官別大分類
基本語は、本剤 44 単位／本剤 44 単位群で発現率の高い順に並べた。
出典：191622-104 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.3-4.1

治療との因果関係が否定できない有害事象の大半は軽度であった（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.3-11.1）。本剤 24 単位／24 単位投与群で治療との因果関係が否定できない高度の事象が 1 例発現した：被験者 [redacted] は「両側性眼窩眼圧」が治療サイクル 2 に発現した（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書の Listing 16.2.7-1）。本事象の PT は眼の異常感であった。本事象は治療することなく消失し、治験中止には至らなかった。

治療との因果関係が否定できない全ての有害事象を 5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.3-10.1（SOC 別）及び 5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.3-9.1（PT 別の降順）に示す。

発現率の高い治療との因果関係が否定できない有害事象を治療サイクル別に表 6.2-21 にまとめる。4 回の治療サイクルにおいて、治療との因果関係が否定できない有害事象に傾向は認められなかった。

表 6.2-21　基本語別・サイクル別の発現率の高かった治療との因果関係が否定できない有害事象：サイクル 1～4（安全性解析対象集団）

	発現例数/解析対象例数（%）			
	本剤 44 単位	本剤 24 単位	プラセボ	合計
注射部位血腫				
サイクル 1	4/260 (1.5)	6/227 (2.6)	3/197 (1.5)	13/684 (1.9)
サイクル 2	4/260 (1.5)	7/227 (3.1)	0/197 (0.0)	11/684 (1.6)
サイクル 3	7/349 (2.0)	5/223 (2.2)	3/95 (3.2)	15/667 (2.2)
サイクル 4	6/192 (3.1)	4/149 (2.7)	0/73 (0.0)	10/414 (2.4)
頭痛				
サイクル 1	8/260 (3.1)	5/227 (2.2)	4/197 (2.0)	17/684 (2.5)
サイクル 2	6/260 (2.3)	0/227 (0.0)	2/197 (1.0)	8/684 (1.2)
サイクル 3	10/349 (2.9)	1/223 (0.4)	1/95 (1.1)	12/667 (1.8)
サイクル 4	3/192 (1.6)	0/149 (0.0)	0/73 (0.0)	3/414 (0.7)
注射部位出血				
サイクル 1	1/260 (0.4)	3/227 (1.3)	0/197 (0.0)	4/684 (0.6)
サイクル 2	2/260 (0.8)	1/227 (0.4)	2/197 (1.0)	5/684 (0.7)
サイクル 3	0/349 (0.0)	0/223 (0.0)	0/95 (0.0)	0/667 (0.0)
サイクル 4	0/192 (0.0)	0/149 (0.0)	0/73 (0.0)	0/414 (0.0)

治療サイクル中に発現した全ての治療との因果関係が否定できない有害事象を示す。191622-099 試験でプラセボを投与し、191622-104 試験で本剤 44 単位を投与した被験者は治療サイクル 1 及び 2 のではプラセボ群に含め、治療サイクル 3 及び 4 では本剤 44 単位群に含める。
出典：191622-104 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.3-9.2、Table 14.3-9.3、Table 14.3-9.4 及び Table 14.3-9.5

治療との因果関係が否定できない有害事象を PT 別に Table 14.3-9.2（治療サイクル 1）、Table 14.3-9.3（治療サイクル 2）、Table 14.3-9.4（治療サイクル 3）及び Table 14.3-9.5（治療サイクル 4）に、SOC の PT 別に Table 14.3-10.2（治療サイクル 1）、Table 14.3-10.3（治療サイクル 2）、Table 14.3-10.4（治療サイクル 3）及び Table 14.3-10.5（治療サイクル 4）に示す（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書）。

治療との因果関係が否定できない有害事象の重症度を 5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.3-11.2（治療サイクル 1）、Table 14.3-11.3（治療サイクル 2）、Table 14.3-11.4（治療サイクル 3）及び Table 14.3-11.5（治療サイクル 4）に示す。

6.2.3.2.3　毒素拡散の可能性がある事象

毒素遠隔拡散の可能性（PDSOT）を調べる標準化された法を用いて、有害事象の自発報告及び神経学的評価によって特定された神経学的事象を検討し（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Section 9.5.2.2）、表 6.2-22 にまとめる。神経学的評価は 4 件（4 例に各 1 件、0.6%［4/684 例］）で、有害事象の自発報告の評価で 10 例に 11 件の事象（1.5%［10/684 例］）が特定された（表 6.2-22）。1 例は両方の方法（神経学的評価及び有害事象の自発報告）で特定された。1 年にわたる 191622-099 試験及び 191622-104 試験の期間全体で、計 13 例に 14 件の毒素拡散の可能性がある事象が発現した。各事象の安全性を検討した結果、本剤の既知の薬理作用と一致する毒素局所拡散を示す事象はいくつかあったが、毒素の遠隔筋への拡散の可能性を示す事象はなかった。

毒素拡散の可能性がある事象及び神経学的事象を表 6.2-22（PT 別）及び 5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.3-17.1～Table 14.3-17.5（治験全体及び治療サイクル別）にまとめる。

表 6.2-22　基本語別の毒素拡散の可能性がある事象及び神経学的事象：治験全体（安全性解析対象集団）

	被験者数（%）				
基本語	本剤 44 単位／本剤 44 単位群（N = 260）	本剤 24 単位／本剤 24 単位群（N = 227）	プラセボ／本剤 44 単位群（N = 101）	プラセボ／プラセボ群（N = 96）	合計（N = 684）
有害事象の自発報告					
全体	5 (1.9)	2 (0.9)	2 (2.0)	1 (1.0)	10 (1.5)
眼瞼下垂	3 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	5 (0.7)
口内乾燥	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
霧視	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
便秘	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
神経学的事象					
全体	3 (1.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.6)
眼瞼下垂	3 (1.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.6)

基本語は、本剤 44 単位／本剤 44 単位群で発現率の高い順に並べた。
出典：191622-104 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.3-15.1 及び Table 14.3-16.1

神経学的評価によって特定された神経学的事象 – 毒素拡散の可能性

ベースライン時の神経学的評価（集中的神経学的診察及び集中的症状質問票）は、いずれの投与群も被験者の大半は正常であった（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.4-3 及び Table 14.4-4）。ベースライン時（191622-099 試験の 1 日目）に、本剤 24 単位／24 単位群の 7/227 例（3.1%）、本剤 44 単位／44 単位群の 6/260 例（2.3%）、プラセボ／本剤 44 単位群の 1/101 例（1.0%）、プラセボ／プラセボ群の 3/96 例（3.1%）に検査異常が認められ、いずれも治験責任（分担）医師により臨床的に問題ないと判断され、治験の除外基準には抵触しなかった。

治験中、臨床的に問題のある神経学的事象（全て眼瞼下垂）が 4 例に 4 件発現した（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.3-16.1）。眼瞼下垂が、3 件（本剤 44 単位／44 単位群 2 件、本剤 24 単位／24 単位群 1 件）は治療サイクル 1 に、1 件（本剤 44 単位／44 単位群の 1 例）は治療サイクル 3 に発現した（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.3-16.2～14.3-16.5）。

治療サイクル 1 において、眼瞼下垂が、本剤 24 単位／24 単位群の 1 例（被験者 [redacted]）投与後 18 日目に発現した。本事象の重症度は中等度で、42 日間持続し、治療することなく 59 日目に回復した。また、治療サイクル 1 にて、本剤 44 単位／44 単位群の 2 例に眼瞼下垂が発現した（被験者 [redacted]［第 12 日に発現、52 日間持続］及び被験者 [redacted]［第 7 日に発現、23 日間持続］）に発現した。1 件は軽度、他の 1 件は中等度で、両事象とも治療することなく回復した。治療サイクル 3 では、眼瞼下垂が本剤 44 単位／44 単位群の 1 例（被験者 [redacted]）に第 211 日（初回治療からの日数）に発現し、30 日間持続した。本事象は軽度で、治療することなく回復した。

神経学的事象を PT 別・治療サイクル別に 5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.3-16.1～Table 14.3-16.5 にまとめる。全ての神経学的事象を投与群別に 5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-8 及び Listing 16.2.7-9 に列記する。

集中的症状質問票及び集中的神経学的診察の結果を治療サイクル別・来院別に 5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.6-2～Table 14.6-5 にまとめる。集中的神経学的診察の被験者別リストを 191622-104 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-13.1（頭蓋顔面）及び Listing 16.2.7-13.2（その他の部位）に示す。集中的症状質問票の被験者別リストを 191622-104 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-11 に示す。

有害事象の自発報告 – 毒素拡散の可能性

治験実施計画書で規定した集中的神経学的診察に加えて、通常かつ慣習的な方法で有害事象の自発報告の収集を実施し、報告された有害事象について毒素拡散との関連性を検討した。全治験期間を通して、PDSOT 法（40 の MedDRA PT のうち少なくともひとつに合致する場合を特定と規定、5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Appendix 16.1.13 を参照）により、10 例に発現した 11 件の有害事象が毒素拡散との関連があると特定された。これら 11 件の事象を表 6.2-23 にまとめた。毒素拡散の可能性がある事象を PT 別・治療サイクル別に 5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.3-15.2～Table 14.3-15.5 に示す。

表 6.2-23　有害事象として報告された毒素拡散の可能性がある事象の治療サイクル別要約

投与群	治療サイクル	被験者番号	有害事象	安全性の判定
本剤 24 単位／24 単位群	1	[redacted]	便秘	既往歴の交絡、本剤の薬理作用に一致しない発現日（治験薬投与後 94 日）
	2	--	--	--
	3	[redacted]	霧視	アレルギーの交絡、本剤の局所作用
本剤 44 単位／44 単位群	1	--	--	--
	2	[redacted]	眼瞼下垂	
	3	[redacted]	眼瞼下垂	本剤の局所作用
			口内乾燥	併用薬の交絡
			霧視	本剤の局所作用
		[redacted]	眼瞼下垂	本剤の局所作用
			口内乾燥	併用薬の交絡
プラセボ／本剤 44 単位群	1	--	--	--
	2	--	--	--
	3	[redacted]	眼瞼下垂	本剤の局所作用
			便秘	併用薬の交絡
プラセボ／プラセボ群	1	--	--	--
	2	--	--	--
	3	[redacted]	眼瞼下垂	本剤の作用ではない、被験者はプラセボを投与

サイクル 1 又は 2 に PDSOT 有害事象が発現した被験者に関する叙述を 191622-099 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Section 14.3.3 に示す。

表 6.2-23 に示した事象はいずれも毒素の遠隔拡散を示唆するものではなかった。これらの事象についての症例報告を以下にまとめる。

治療サイクル 1 に、便秘及び期間不明の膀胱制御喪失の既往歴を有する本剤 24 単位／24 単位群の被験者 [redacted] に中等度の便秘悪化が 95 日目に認められた。本事象は治療との因果関係はないと判断され、3 箇月間の Fibercon 投与後 197 日目に回復した。

治療サイクル 2 にて、本剤 44 単位／44 単位群の被験者 [redacted] に軽度の眼瞼下垂が 129 日目（2 回目の投与後 1 日）に発現した。本事象は治療との因果関係が否定できないと判断され、8 日間持続し、治療することなく回復した。

治療サイクル 3 にて、本剤 44 単位／44 単位群の 2 例（被験者 [redacted] 及び [redacted]）に眼瞼下垂が発現した。被験者 [redacted] に眼瞼下垂が 220 日目（3 回目の投与後 11 日）に発現し、21 日間持続した。本事象の重症度は軽度で、治験責任（分担）医師により治療との因果関係が否定できないと判断され、治療することなく回復した。本事象は神経学的評価によっても特定された。被験者 [redacted] に眼瞼下垂が 209 日目（3 回目の投与後 2 日）発現した。事象の持続期間は不明であった。本事象の重症度は軽度で、治験責任（分担）医師により治療との因果関係が否定できないと判断され、治療を必要としなかった。被験者 [redacted] と同様に、本被験者も治療サイクル 3 に口内乾燥を報告した。被験者 [redacted] に 208 日目（3 回目の投与後 1 日）、口内乾燥が発現し、事象の持続期間は不明であった。本事象の重症度は軽度で、治験責任（分担）医師により治療との因果関係はないと判断され、治療を必要としなかった。被験者 [redacted] に 218 日目（3 回目の投与後 3 日）に口内乾燥が発現した。事象の持続期間は 3 日間であった。本事象の重症度

は中等度で、治験責任（分担）医師により治療との因果関係が否定できないと判断され、治療を必要としなかった。本被験者はまた治療サイクル 3 に、本剤 44 単位／44 単位群の被験者 [redacted] に 215 日目（3 回目の投与後 5 日）、霧視が発現した。事象の持続期間は 1 日であった。本事象は中等度で治験責任（分担）医師により治療との因果関係はないと判断され、治療を必要としなかった。治療サイクル 3 ではまた、本剤 24 単位／24 単位群の被験者 [redacted] にも霧視がに発現した。本事象は 229 日目（3 回目の投与後 12 日）に発現した。事象の持続期間は 6 日間であった。本事象の重症度は軽度で、治験責任（分担）医師により治療との因果関係はないと判断され、治療を必要としなかった。

治療サイクル 3 にて、プラセボ／本剤 44 単位群の 2 例（被験者 [redacted] 及び [redacted]）に有害事象が発現した。被験者 [redacted] には 230 日目（3 回目の投与後 20 日）、眼瞼下垂が発現した。事象の持続期間は 15 日であった。本事象の重症度は軽度であり、治験責任（分担）医師により治療との因果関係が否定できないと判断され、治療を必要としなかった。被験者 [redacted] には 218 日目（3 回目の投与後 8 日）、便秘が発現し、9 日間持続した。本事象の重症度は軽度で、治験責任（分担）医師により治療との因果関係はない判断され、治療を必要としなかった。

プラセボ／プラセボ群では、被験者 [redacted] に治療サイクル 3 に眼瞼下垂が発現した。本事象は 232 日目（3 回目の投与後 29 日）に発現し、2 日間持続した。本事象の重症度はは軽度で、治験責任（分担）医師により治療との因果関係はなないと判断され、治療を必要としなかった。

毒素拡散の可能性がある全ての事象を投与群別に 5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-6 に列挙する。毒素拡散の可能性がある事象に関するコメントはなかった（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-7）。

6.2.3.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験中、死亡例又は有害事象による中止例はなかった。

治験期間中、重篤な有害事象 24 件が 21 例（3.1%、21/684 例）に発現した。重篤な有害事象が発現した被験者の割合は、本剤 24 単位／24 単位群で 3.5%（8/227 例）、本剤 44 単位／44 単位群で 2.3%（6/260 例）、プラセボ／本剤 44 単位群で 5.0%（5/101 例）、プラセボ／プラセボ群で 2.1%（2/96 例）であった（表 6.2-24）。1 つの投与群で 2 例以上に報告された PT は 1 つのみで、基底細胞癌が 0.7%（5/684 例）に発現した（本剤 24 単位／24 単位群、本剤 44 単位／44 単位群、プラセボ／本剤 44 単位群及びプラセボ／プラセボ群で、それぞれ 1.3%［3/227 例］、0.4%［1/260 例］、1.0%［1/101 例］及び 0.0%［0/96 例］）。基底細胞癌は癌であることから重篤な有害事象として報告された。治験責任（分担）医師により治療との因果関係が否定できないと判断された重篤な有害事象はなく（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-3）、治験中止に至る重篤な有害事象もなかった（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.3-13）。

重篤な有害事象は、治療サイクル 1 に 7 例（1.0%、7/684 例）（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.3-6.2 及び Table 14.3-7.2）、治療サイクル 2 及び 3 にそれぞれ 7 例（1.0%、7/684 例）及び 8 例（1.2%、8/684 例）（それぞれ 5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.3-6.3 及び Table 14.3-7.3 並びに Table 14.3-6.4 及び Table 14.3-7.4）に発現

した。治療サイクル 4 では重篤な有害事象の報告はなかった（191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.3-6.5 及び Table 14.3-7.5）。

- 被験者番号[redacted] 本剤 44 単位群）- 表皮内悪性黒色腫
  被験者番号[redacted]は 5[redacted]歳女性（生年月日：19[redacted]年 6 月 1 日）であり、191622-104 試験に登録された。初回の治療サイクルを[redacted]年 1 月 6 日に開始し、2 回目の治験薬投与を 同* 年 5 月 3 日に、3 回目の治験薬投与を 同* 年 8 月 4 日に実施した。同* 年 9 月 12日、3 回目の治験薬投与 40 日後、被験者に右上腕の表皮内悪性黒色腫が発現した。被験者には、日光角化症を伴う皮膚の重度損傷の病歴及び皮膚癌の既往があった。同*年 8 月、被験者は右上腕の疑わしい病変に気付いた。持続する病変のため 同* 年9 月12 日に主治医を受診して生検を受けたところ、表皮内悪性黒色腫と判明した。同* 年9 月 23 日、癌病変を完全に切除した。この重篤な有害事象の重症度は軽度と判断された。この重篤な有害事象は 同*年 9 月 23 日に後遺症なく回復し、本事象のために被験者の治験が中止されることはなかった。被験者は 同*年 12 月 7 日に個人的な理由で治験を中止した。関連のある既往歴には、多発性基底細胞癌（x 3）切除、多発性扁平上皮癌（x 12）切除、多発性日光角化症があった。その他の病歴には、閉経後、季節性アレルギー、エストロゲン欠乏症、高コレステロール血症があった。併用薬は以下の通りであった：股関節痛のためナプロキセン 2 錠を頓用及び nabumetron 750 mg 1 日 1回経口投与、エストロゲン欠乏症のため oestranorm 1 錠を 1 日 1 回経口投与、高コレステロール血症のためアトルバスタチン 40 mg 1 日 1 回経口投与、季節性アレルギーのためレボセチリジン 5 mg 1 日 1 回経口投与。アトルバスタチンは治験登録の約 5 箇月前に開始され、その他の薬剤は 1 年以上にわたり継続投与されていた。
  アラガン社は癌の有害事象は全て重篤な有害事象とみなすため、表皮内悪性黒色腫は重篤と判断された。治験責任（分担）医師は、この重篤な有害事象と治験薬との因果関係はないと評価した。弊社メディカルモニターはこの評価に同意した。本事象は、治験薬概要書から予測できないものであった。

- 被験者番号[redacted] 本剤 24 単位／本剤 24 単位群）- 乳癌
  被験者番号[redacted]は 5[redacted]歳女性（生年月日：19[redacted]年 4 月 18 日）であり、191622-104 試験に登録された。初回の治療サイクルを[redacted]年 12 月 15 日に開始し、2 回目の治験薬投与を 翌**年 4 月 7 日に、3 回目の治験薬投与を 翌** 年 9 月 7 日に実施した。翌**年9月 26 日、3 回目の治験薬投与 20 日後、左乳房にしこりが見つかり、その後、浸潤性乳管癌と診断された。翌** 年 9 月 26 日の定期的なマンモグラムにて左乳房に「しこり」が認められ、生検を実施した。翌** 年 11 月 7 日、被験者は腫瘤摘除を受けた。術後の治療には、10 日間のセファレキシンが含まれた。病理報告書により浸潤性乳管癌と判明し、予防措置として 翌々***年に補助療法を行うことが予定された。この重篤な有害事象の重症度は重度と判断された。本事象は 翌** 年 11 月 7 日に後遺症なく回復し、被験者の治験は中止されなかった。被験者は 翌** 年 12 月 7 日に治験を完了した。被験者は閉経後で、乳癌の家族歴（従妹）があり、数年間マンモグラムを受けていなか ったと報告した。その他の病歴には、外科的修復を必要とする手首関節骨折、外科手術を必要とする手根管症候群があった。他に併用薬は投与されていなかった。アラガン社は癌の有害事象は全て重篤な有害事象とみなすため、浸潤性乳管癌は重篤と判断された。治験責任（分担）医師は、この重篤な有害事象と治験薬との因果関係はないと評価した。弊社メディカルモニターはこの評価に同意した。本事象は治験薬概要書から予測できないものであった。

- 被験者番号[redacted] プラセボ／プラセボ群）-下痢／脱水

*、**、***：新薬承認時置き換え

被験者番号 [redacted]は 5[redacted]歳女性（生年月日：19[redacted]年 11 月 28 日）であり、191622-104 試験に登録された。初回の治療サイクルを [redacted]年 11 月 5 日に開始し、2 回目の治験薬投与を 翌* 年 3 月 4 日に、3 回目の治験薬投与を 翌* 年 5 月 27 日に実施した。翌* 年9 月21 日、3 回目の治験薬投与 118 日後、被験者に重篤な有害事象である下痢及び下痢に続発した脱水が発現し、入院した。被験者は静脈内輸液、オンダンセトロン及び pantoprazole による治療を受けた。クロストリジウム・ディフィシルに対する便培養は陰性であった。被験者は 翌* 年 9 月 23 日に退院した。下痢の重症度は中等度、脱水の重症度は軽度と判断された。これらの重篤な有害事象は 翌* 年 9 月 23 日に後遺症なく回復し、被験者の治験は中止されなかった。被験者は 翌* 年 10 月 27 日に治験を完了した。関連のある病歴には、高血圧、一過性脳虚血発作、胆嚢切除を伴う胆石症があった。その他の病歴には、左膝関節痛、帯状疱疹、足部白癬、子宮内膜症による子宮全摘、アレルギー性鼻炎があった。併用薬には、高血圧のためアムロジピン 2,515 mg 1 日 1 回経口投与及びアテノロール 25 mg 1 日 1 回経口投与、関節痛のためセレコキシブ 200 mg 1 日 1 回経口投与、一過性脳虚血発作予防のためクロピドグレル 75 mg 1 日 1 回経口投与、足部白癬のためテルビナフィン 250 mg 1 日 1 回経口投与、栄養補助食品として、ビオチン 5,000 meg 1 日 1 回、魚油 1,000 mg 1 日 2 回経口投与、ビタミン D 5 meg 1 日 1 回経口投与があった。全ての薬剤は 1 年以上にわたり継続投与されていた。これらの事象は入院のため重篤と判断された。治験責任（分担）医師は、これらの重篤な有害事象と治験薬との因果関係はないと評価した。弊社メディカルモニターはこの評価に同意した。これらの事象は治験薬概要書から予測できないものであった。

- 被験者番号 [redacted] 本剤 44 単位群）-胆嚢炎／腸閉塞
  被験者番号[redacted]は 5[redacted]歳女性（生年月日：19[redacted]年 6 月 29 日）であり、191622-104 試験に登録された。初回の治療サイクルを [redacted]年 12 月 17 日に開始し、2 回目の治験薬投与を 翌* 年4 月14 日に、3 回目の治験薬投与を 翌* 年7 月22 日に実施した。翌*年 7 月 28 日、3 回目の治験薬投与 7 日後、軽度の結腸ポリープが見つかり、癌性ではないことが確認され、同日中に後遺症なく回復した。翌* 年 9 月 1 日、3 回目の治験薬投与42 日後、被験者は持続性腹痛のため病院を受診した。被験者はイブプロフェン及びアセトアミノフェンで自己治療していたが、症状は軽減しなかった。亜腸閉塞のため6日間入院した。この重篤な有害事象の重症度は中等度と判断された。本事象は翌* 年 9 月 6 日に後遺症なく回復し、被験者の治験は中止されなかった。被験者は翌* 年 12 月 8 日に治験を完了した。関連のある病歴には、回腸及び大腸の切除を必要とした胃への穿創（19[redacted]年）、便秘（同**年）、胆嚢炎による胆嚢切除（同**年6月）があった。併用薬には、手の両側性関節症のためアセトアミノフェン 1,000 mg 1日 3 回経口投与、便秘のためビサコジル 10 mg 1 日 2 回経口投与があった。両剤とも、治験登録前の 同** 年 10 月に開始し、翌* 年 3 月に中止した。また、191622-099 試験の治療サイクル 1 にて（翌* 年 2 月 3 日、初回の治験薬投与 49 日後）に、被験者は胆嚢炎の新たな発現（重篤な有害事象）のため入院し、翌* 年 2 月 28 日に後遺症なく回復した。被験者は継続して 191622-104 試験に参加した。この重篤な有害事象に関する詳細は、191622-099 試験 治験総括報告書の Table 14.3.3 に示す。これらの重篤な有害事象は、入院のため重篤と判断された。治験責任医師は、両事象と治験薬との因果関係はないと評価した。弊社メディカルモニターはこの評価に同意した。両事象は、治験薬概要書から予測できないものであった。

- 被験者番号 [redacted] プラセボ／本剤 44 単位群）- 基底細胞癌

被験者番号[redacted]は 5[redacted]歳男性（生年月日：19[redacted]年 5 月 25 日）であり、191622-104 試験に登録された。初回の治療サイクルを [redacted]年 1 月 11 日に開始し、2 回目の治験薬投与を 同* 年 5 月 4 日に、3 回目の治験薬投与を同* 年 8 月 2 日に実施した。同* 年 9 月 15 日、3 回目の治験薬投与 45 日後、被験者は左上腹部の基底細胞癌と診断された。同* 年 8 月 9 日に腹部に無症候性病変が認められた。病変は、発現時は紅斑性で、その後薄くなった。同* 年 9 月 9 日、病変は浅い紅斑（9 x 11 mm）のように見え、当初は炎症を起こした脂漏性角化症又はメラノサイト性母斑と判断された。生検を施行し、病理組織報告書で基底細胞癌と確認された。同* 年 9 月 29 日、病変の掻爬及び電気乾燥を施行し、続いて、Irniquimod 5%クリームの 1 日 1 回塗布を 6 週間、同* 年 10月 13 日から 同* 年 12 月 1 日まで実施した。同* 年 12 月 1 日のフォローアップ来院にて、病変は遺残腫瘍の臨床所見を示さなかった。この重篤な有害事象の重症度は軽度と判断された。本事象は 同* 年 12 月 1 日に後遺症なく回復し、被験者の治験は中止されなかった。被験者は 翌** 年 1 月 9 日に治験を完了した。関連のある既往歴には、前*** 年 7 月 21 日に MOH's 手術によって切除された右こめかみ上部の基底細胞癌があ った。その他の病歴には、鼻中隔弯曲に対する鼻形成、両膝関節鏡検査、軟骨損傷修復があった。併用薬には、ハーブサプリメント 1 日 1 回経口投与、マルチビタミン 1日 1 回経口投与、オメガ 3 400 mg 1 日 1 回経口投与、ビタミン C 300 mg 1 日 1 回経口投与、ビタミン D 400u 1 日 1 回経口投与、レスベラトロールサプリメント 1 日 1 回経口投与があった。全ての薬剤は 1 年以上にわたり投与されていた。アラガン社は癌の有害事象は全て重篤な有害事象とみなすため、基底細胞癌は重篤と判断された。治験責任（分担）医師は、この重篤な有害事象と治験薬との因果関係はないと評価した。弊社メディカルモニターはこの意見に同意した。本事象は、治験薬概要書から予測できないものであった。

- 被験者番号[redacted]（プラセボ／本剤 44 単位群）- ボーエン病
被験者番号[redacted]は 6[redacted]歳女性（生年月日：19[redacted]年 10 月 24 日）であり、191622-104 試験に登録された。初回の治療サイクルを [redacted]年 1 月 17 日に開始し、2 回目の治験薬投与を 同* 年 5 月 16 日に、3 回目の治験薬投与を 同* 年 8 月 15 日に実施した。同*年8 月 15 日、3 回目の治験薬投与当日、被験者の右頬に異常な病変が認められた。被験者は無症状であり、フォローアップのため専門医を紹介された。同* 年 8 月 22日、被験者は病変の切除を受け、当初は基底細胞癌と診断された。同* 年 8 月 29 日付の完全な病理報告書にて、ボーエン病フラグメントとの組織学的適合性が確認された。この重篤な有害事象の重症度は軽度と判断された。本事象は 同* 年 8 月 22 日に後遺症なく回復し、被験者の治験は中止されなかった。被験者は 翌** 年 1 月 10 日に治験を完了した。 関連のある病歴には、2 部位の腫瘤摘除により治療された乳癌（19[redacted] 年8 月）、放射線療法、化学療法があった。その他の病歴には、閉経、ペニシリン及びサルファ剤に対する過敏症、乱視があった。併用薬には、骨粗鬆症予防のためリセドロン酸 35 mg 1 日 1 回経口投与、クエン酸カルシウム 1,000 mg 1 日 1 回経口投与、ビタミン D 1,800 mg 1 日 1 回経口投与があった。全ての薬剤は 1 年以上にわたり継続投与されていた。アラガン社は癌の有害事象は全て重篤な有害事象とみなすため、ボーエン病は重篤と判断された。治験責任（分担）医師は、この重篤な有害事象と治験薬との因果関係はないと評価した。弊社メディカルモニターはこの意見に同意した。本事象は、治験薬概要書から予測できないものであった。

- 被験者番号[redacted] 本剤 44 単位／本剤 44 単位群）- 咬傷感染
被験者番号[redacted]は 6[redacted]歳女性（生年月日：19[redacted]年 1 月 1 日）であり、191622-104 試験に登録された。初回の治療サイクルを[redacted]年 1 月 10 日に開始し、2 回目の治験薬投与

を 同* 年 5 月 10 日に、3 回目の治験薬投与を 同* 年 9 月 2 日に実施した。同* 年 9 月4 日、3 回目の治験薬投与 3 日後、被験者は犬に左手を噛まれた後に創傷感染を発症した。被験者は 同* 年 9 月 7 日に左手背部の創傷感染のため病院を受診し、入院した。同日、創縁切除を施行し、神経叢麻酔下及び血管閉塞下で洗浄及びドレーン留置も実施した。術後、腕の補装具で被験者の腕を固定した。被験者は合併症なく処置に忍容性を示した。被験者は 同* 年 9 月 5 日から 同* 年 9 月 14 日までアモキシシリン／クラブラン酸による治療を受け、徐放性ジクロフェナク及び pantoprazole の投与も受けた。被験者は 同* 年 9 月 10 日に退院し、予定された創傷ケアの経過観察を継続した。この重篤な有害事象の重症度は重度と判断された。本事象は 同* 年 9 月 21 日に後遺症なく回復し、被験者の治験は中止されなかった。被験者は 翌** 年 1 月 9 日に治験を完了した。被験者の病歴には、閉経及び 20[redacted]年の大腸ポリポーシス切除があった。他に併用薬は投与されていなかった。創傷感染は入院のため重篤と判断された。治験責任（分担）医師は、この重篤な有害事象と治験薬との因果関係はないと評価した。弊社メディカルモニターはこの評価に同意した。本事象は、治験薬概要書から予測できないものであった。

- 被験者番号[redacted] 本剤 44 単位／本剤 44 単位群）- 消化管感染
  被験者番号[redacted]は 6[redacted]歳女性（生年月日：19[redacted]年 1 月 1 日）であり、191622-104 試験に登録された。初回の治療サイクルを [redacted]年 1 月 12 日に開始し、2 回目の治験薬投与を 同* 年 5 月 9 日に、3 回目の治験薬投与を 同* 年 8 月 8 日に実施した。同* 年 10月 25 日、3 回目の治験薬投与 79 日後、被験者は消化管感染のため 5 日間入院した。被験者はクロストリジウム・ディフィシルと診断され、同*年 10 月 25 日から同*年11 月 3 日まで、メトロニダゾール 400 mg 1 日 3 回経口投与及び pantozol 20 mg 1日 1回経口投与による治療を受けた。この重篤な有害事象の重症度は中等度と判断された。本事象は 同* 年 11 月 3 日に後遺症なく回復し、被験者の治験は中止されなかった。被験者は詳細不明の理由で来院スケジュールに従うことができず、同* 年 11月 3 日に治験を中止した。被験者には、軟骨破壊による股関節手術及び閉経の病歴があった。他に関連のある併用薬はなかった。消化器感染は入院のため重篤と判断された。治験責任（分担）医師は、この重篤な有害事象と治験薬との因果関係はないと評価した。弊社メディカルモニターはこの評価に同意した。本事象は、治験薬概要書から予測できないものであった。

表 6.2-24　プライマリー器官別大分類別・基本語別の重篤な有害事象：治験全体（安全性解析対象集団）

SOC	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位/本剤 44 単位群（N = 260）	本剤 24 単位/本剤 24 単位群（N = 227）	プラセボ/本剤 44 単位群（N = 101）	プラセボ/プラセボ群（N = 96）	計（N = 684）
全体		6 (2.3)	8 (3.5)	5 (5.0)	2 (2.1)	21 (3.1)
胃腸障害	全体	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.3)
	腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	非心臓性胸痛	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
肝胆道系障害	全体	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	胆嚢炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
感染症および寄生虫症	全体	4 (1.5)	2 (0.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	7 (1.0)
	消化管感染	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	帯状疱疹	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	咬傷感染	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	肺炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	乳房蜂巣炎	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	尿路性敗血症	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
代謝および栄養障害	全体	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.1)
	脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.1)
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）	全体	1 (0.4)	5 (2.2)	3 (3.0)	0 (0.0)	9 (1.3)
	基底細胞癌	1 (0.4)	3 (1.3)	1 (1.0)	0 (0.0)	5 (0.7)
	乳癌	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	甲状腺新生物	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	ボーエン病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
	表皮内悪性黒色腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	全体	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (0.3)
	子宮脱 [x]	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	直腸瘤 [x]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.2)

SOC = 器官別大分類
基本語は、本剤 44 単位／本剤 44 単位群で発現率の高い順に並べた。
[a] 発現率（%）は女性被験者のみを対象とした。
出典：191622-104 試験 治験総括報告書（5.3.5.1） Table 14.3-4.1

重篤な有害事象の重症度を、5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.3-8.1（治験全体）及び 5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.3-8.2～Table 14.3-8.5（治療サイクル 1～4）に示す。重度の事象は、本剤 24 単位／24 単位群で 4 件（1.8%、4/227 例）（乳房蜂巣炎、尿路性敗血症、乳癌及び子宮脱）に発現し、本剤 44 単位／44 単位群で 4 件（1.5%、4/260 例）（非心臓性胸痛、帯状疱疹、咬傷感染及び肺炎）、プラセボ／本剤 44 単位群で 2 件（2.0%、2/101 例）（胆嚢炎及び蜂巣炎）に発現した（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.3-8.1～Table 14.3-8.5）。プラセボ／プラセボ群に重度かつ重篤な有害事象は認められなかった。治験中止に至った重篤な有害事象はなかった（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.3-13）。

いずれの重篤な有害事象も治験責任（分担）医師により治療との関連はないと判断された（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-3）。重篤な有害事象を被験者の情報とともに 5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Listing 14.3.2 に示す。重篤な有害事象に関するコメントを 5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-4 に示す。

191622-104 試験中に重篤な有害事象が発現した被験者 8 例の叙述を 5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Section 14.3.3 に示し、各被験者の症例報告書（CRF）を 5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Appendix 16.3.1 に示す。サイクル 1 又は 2 に重篤な有害事象が発現した被験者の叙述及び CRF を、それぞれ 5.3.5.1：191622-099 試験 治験総括報告書 Section 14.3.3 及び Appendix 16.3.1 に示す。

6.2.3.4　臨床検査値の評価

本治験では臨床検査の評価を実施しなかった。

6.2.3.5　免疫原性

血液検体を 1 日目、150 日目及び治験終了（又は中止）来院時に 191622-099 試験の各被験者から採取した。191622-104 試験では、治療サイクル 3 及び 4 の治験薬投与前、治療サイクル 3 及び 4 の治験薬投与後 30 日及び終了（又は中止）来院時に各被験者から検体を採取した。191622-104 試験に移行した全ての被験者は、191622-099 試験の終了来院時に採取された血液検体を 191622-104 試験の 1 日目に行う治験薬投与前の検体とみなした。

ヒト血清中の A 型ボツリヌス毒素（BoNT/A）結合抗体及び本剤中和抗体を 2 段階の方法を用いて検出した。最初の段階では、バリデートされた酵素免疫測定法（ELISA）により、血清検体の反応性（BoNT/A 結合抗体）の有無を調べた（スクリーニング）。反応性の認められた血清検体は、力価試験により存在する抗体の程度を調べ、免疫枯渇により反応性が BoNT/A に特異的であることを確認した。次の段階では、ELISA で陽性であることが確認された検体のみを対象に、バリデートされたマウス防御試験（MPA）により、本剤中和抗体の有無を調べた。これらの試験によって、治療中の毒素結合抗体産生の有無（スクリーニング及び免疫枯渇）、抗体産生レベル（力価試験）、及びこれらの抗体の中和能の有無を確認した（MPA）。

191622-099 試験に登録した 917 例のうち、計 887 例（本剤 44 単位群：299 例、本剤 24 単位群：303 例、プラセボ群：285 例）から免疫原性分析用の血清検体が得られた。191622-099 試験の被験者計 684 例が 191622-104 継続試験に登録され、うち 673 例（本剤 44

単位／44 単位群：257 例、本剤 24 単位／24 単位群：221 例、プラセボ／本剤 44 単位群：101 例、プラセボ／プラセボ群：94 例）から免疫原性分析用の血清検体が得られた。免疫原性の結果の要約を以下に示す。免疫原性の表及び解析は別の報告書（5.3.1.4：PK12022-IM）に示す。

毒素結合抗体

191622-099 試験及び 191622-104 試験期間中、以下のとおり、結合抗体が被験者の来院時に検出された。

- 5 例は、スクリーニング来院時に血清検体陽性であったことから、治験薬投与前に接種前毒素結合抗体を有することが示唆された。
- 10 例は、プラセボの投与後に血清検体陽性となったため、本剤投与に特異的ではないと判断された。
- 6 例は、本剤 44 単位の投与後に毒素結合抗体が認められた
  - 1 例は、本剤の治療サイクル 1 の後に陽性、本剤の治療サイクル 2 の後（150 日目）に陰性、その後 191622-104 試験終了時までの全ての来院時に陽性。
  - 1 例は、本剤の治療サイクル 3 の後に陽性、その後 191622-104 試験終了時まで全ての来院時に陽性。
  - 1 例は、191622-104 試験終了時のみ陽性。
  - 3 例は、本剤投与の治療サイクル 2 又は 4 の後の 1 回の来院時のみ陽性、191622-104 試験終了時を含むその他の全ての来院時に陰性
- 3 例は、本剤 24 単位を投与後に毒素結合抗体が認められた。
  - 1 例は、本剤の治療サイクル 1 の後に陽性、その後 191622-099 試験の終了時まで全ての来院時に陽性。この被験者は 191622-104 試験に登録されなかった。
  - 1 例は、本剤の治療サイクル 1 の後に陽性、治療サイクル 2 の後に陰性、191622-099 試験終了時に陽性。この被験者は 191622-104 試験に登録されなかった。
  - 1 例は、本剤の治療サイクル 1 及び 3 の後の 1 回の来院で陽性、191622-104 試験終了時を含むその他の全ての来院時に陰性。
  - 全ての陽性検体の抗体価は 125 以下であった。

191622-099 試験と 191622-104 試験を通して、結合抗体の発現率は低く、本剤投与被験者の 1.3%（9/702 例）BoNT/A に対する結合抗体陽性と確認された。

毒素中和抗体

191622-099 試験と 191622-104 試験を通して、24 例の被験者の 57 件の血清検体が結合抗体陽性と確認され、その後 MPA を用いて中和抗体の有無が確認された。結果の要約を以下に示す。

- 1 例から得られた 7 検体は、プラセボ投与後に毒素中和抗体陽性であったことから、本剤投与に特異的とは判断されなかった。
- 22 例から得られた 46 検体は、本剤中和抗体陰性であった。
- 191622-104 試験の終了来院時に 1 例から得られた 1 検体は検体の溶血のため分析できなかった。この被験者は投与前の全ての来院で結合抗体陰性であった。
- 2 例から得られた 3 検体は、検体量が不足しているため分析できなかった。両被験者はその後の 191622-104 試験終了来院時に毒素中和抗体陰性であった。
- 本剤に対する中和抗体に関する陽転は本剤投与被験者から採取し分析した検体では発生しなかった。

本剤投与被験者の 1.3%（9/702 例）は血清中に BoNT/A に対する結合抗体を有することが認められたが、本剤の最大 4 回の投与（191622-099 試験及び 191622-104 試験を通して）後、血清中に本剤に対する中和抗体を持つと認められた本剤投与被験者はいなかった。プラセボ投与被験者 1 例は 191622-099 試験及び 191622-104 試験において血清中に本剤に対する中和抗体を持つことが認められた。さらに、結合抗体の有無は、いずれの被験者でも安全性又は有効性の結果との関連はなかった。

6.2.3.6　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

6.2.3.6.1　バイタルサイン

バイタルサインのベースライン時及びベースラインからの変化量について、収縮期血圧を Table 14.3-18.1 に、拡張期血圧を Table 14.3-18.2 に、脈拍数を Table 14.3-18.3 に、呼吸数を Table 14.3-18.4 に示す（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書）。治験中、バイタルサインの平均値にベースラインからの臨床的に意味のある変化はなかった。

6 件の高血圧（本剤 24 単位／24 単位群：3 件、本剤 44 単位／44 単位群：1 件、プラセボ／本剤 44 単位群：1 件、プラセボ／プラセボ群：1 件）及び 2 件の血圧上昇（本剤 44 単位／44 単位群：1 件、プラセボ／プラセボ群：1 件）が報告された（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Table 14.3-4.1）。バイタルサインに関連するその他の有害事象はなかった（5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書の Listing 16.2.7-1）。

バイタルサインデータを 5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.9-9 に示す。

6.2.3.6.2　妊娠

1 例（被験者 [redacted]）はサイクル 3 の終了時の妊娠検査の結果が陽性であった。本被験者は [redacted] 年 3 月 9 日に帝王切開にて健康な男児を出産した。

妊娠検査の結果を 5.3.5.1：191622-104 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.9-8 に示す。

6.2.3.7　安全性の結論

- 有害事象の発現率は、全ての投与群でおおむね同様であり、投与量並びに投与回数との関係は認められなかった。

- 治験期間中（1 年）の有害事象の発現率は、本剤（24 単位又は 44 単位）又はプラセボの最大 4 回の治療サイクルを受けた被験者において 58.2%（398/684 例）であった（本剤 24 単位／24 単位群：56.4%［128/227 例］、本剤 44 単位／44 単位群：58.5%［152/260 例］、プラセボ／本剤 44 単位群：61.4%［62/101 例］、プラセボ／プラセボ群：58.3%［56/96 例］）。

- 最長 1 年間、CFL 領域に投与した被験者（本剤 24 単位）及び CFL 領域と GL 領域に投与した被験者（本剤 44 単位）において、有害事象の発現率はプラセボ投与被験者と比べて臨床的に意味のある差はなかった（56.4%［128/227 例、本剤 24 単位群］、58.5%［152/260 例、本剤 44 単位群］及び 58.3%［56/96 例、プラセボ群］）。

- 191622-104 試験で初めて CFL 領域と GL 領域に同時に投与した被験者（治療サイクル 3、プラセボ／本剤 44 単位群）において、191622-099 試験の治療サイクル 1 の最初から CFL 領域と GL 領域に投与した被験者（本剤 44 単位／本剤 44 単位群）と比べて有害事象の発現率に臨床的に意味のある差はなかった。本治験結果は、191622-099 試験とともに、CFL 領域と GL 領域の同時投与の安全性を裏付けるものである。

- 本剤投与群で最も多くみられた有害事象は注射部位血腫（医師記載用語：「内出血（bruise）」又は「紫斑（bruising）」、本剤 24 単位／24 単位群及び本剤 44 単位／44 単位群で、それぞれ 10.6%［24/227 例］及び 10.0%［26/260 例］）であった。注射部位血腫はプラセボ／プラセボ群（8.3%、8/96）と比べて、わずかに発現頻度が低かった。いずれの本剤群でも、治療サイクル別の注射部位血腫の発現率に一定の傾向は認められなかった。

- 治験中、最も多くみられたその他の有害事象は、頭痛（本剤 24 単位／24 単位群、本剤 44 単位／44 単位群、プラセボ／本剤 44 単位群及びプラセボ／プラセボ群で、それぞれ 5.7%［13/227 例］、10.0%［26/260 例］、9.9%［10/101 例］及び 8.3%［8/96 例］）、鼻咽頭炎（本剤 24 単位／24 単位群、本剤 44 単位／44 単位群、プラセボ／本剤 44 単位群及びプラセボ／プラセボ群で、それぞれ 7.9%［18/227 例］、8.1%［21/260 例］、8.9%［9/101 例］及び 11.5%［11/96 例］）、上気道感染（本剤 24 単位／24 単位群、本剤 44 単位／44 単位群、プラセボ／本剤 44 単位群及びプラセボ／プラセボ群で、それぞれ 5.7%［13/227 例］、3.8%［10/260 例］、4.0%［4/101 例］及び 5.2%［5/96 例］）であった。

- 全ての投与群で、有害事象の大半は重症度が軽度（32.0%、219/684 例）又は中等度（23.1%、158/684 例）と判定された。重度の有害事象が発現した被験者はほとんどいなかった（2.9%、20/684 例）。有害事象により治験を中止した被験者はいなかった。

- 治験期間（1 年）中、23 例に 24 件のヘルペス感染が発現した（口腔ヘルペス 1.5%［10/684 例］、単純ヘルペス 1.2%［8/684 例］及び帯状疱疹 0.9%［6/684 例］）。ヘルペス感染は、本剤投与群（本剤 24 単位／24 単位：9 例、本剤 44 単位／44 単位：10 例）は、プラセボ／本剤 44 単位群及びプラセボ／プラセボ群（それぞれ 0 例及び 5 例）に比べて多く報告された。治験責任（分担）医師により治療との因果関係が否定できないと判断されたヘルペス感染はなく、23 例のうち 15 例はヘルペス感染の既往歴があった。

- 治療との因果関係が否定できない有害事象の発現率は治験全体で低く（14.3%、98/684 例）、本剤 24 単位／24 単位群、プラセボ／本剤 44 単位群及びプラセボ／プラセボ群で同等であった（それぞれ 14.5%［33/227 例］、8.9%［9/101 例］及び 13.5%［13/96 例］）。治療との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、本剤 44 単位／44 単位群でわずかに高かった（16.5%、43/260 例）。

- 治験期間（1 年）中、神経学的評価により 4 例に 4 件の臨床的に問題のある神経学的事象（全ての眼瞼下垂、0.6%［4/684 例］）が発現した。また、通常の有害事象収集により特定された 10 例（1.5%［10/684 例］）に発現した 11 件の有害事象について毒素拡散との関連性を検討した。これらの有害事象は、本剤 24 単位／24 単位群の便秘及び霧視、本剤 44 単位／44 単位群の眼瞼下垂（3 件）、口内乾燥（2 件）及び霧視、プラセボ／本剤 44 単位群の眼瞼下垂及び便秘、プラセボ／プラセボ群の眼瞼下垂であ

った。事前に規定した方法による安全性の判定から、これらの事象のうち毒素遠隔拡散を示す事象はなかった。

- 重篤な有害事象の発現率は 3.1%（21/684 例）であった（本剤 24 単位／24 単位群、本剤 44 単位／44 単位群群、プラセボ／本剤 44 単位群及びプラセボ／プラセボ群で、それぞれ 3.5%［8/227 例］、2.3%［6/260 例］、5.0%［5/101 例］及び 2.1%［2/96 例］）。24 件の重篤な有害事象が 21 例に発現した。いずれの重篤な有害事象も治験責任（分担）医師により治療との因果関係が否定できないと判断されなかった。

- 本治験中に死亡例はなく、バイタルサインに臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。

- 本剤による CFL の治療において、既存の適応症で観察された有害事象と同様な安全性及び忍容性プロファイルを示した。

6.3　結論

本剤（24 単位及び 44 単位）を反復投与した結果、CFL の程度を軽減して CFL の外見を有意に改善する治療として有効性が高く、その治療効果は投与後 1 週間で認識され、最大緊張時の作用持続時間の中央値は両本剤投与群とも最長 4 箇月であることを示していた。いずれの用量・用法でも、プラセボに比べて本剤に有利な統計学的有意差が 30 日目の主要評価時点に全ての評価項目で認められた。本剤（24 単位及び 44 単位）による CFL 治療の臨床結果を裏付けるように、被験者の報告によるデータからも、満足度の増加や CFL の外見が及ぼす心理的影響の認識の改善など、年齢群や性別を問わず、被験者に特に意味のある治療効果が示された。全ての評価項目で、本剤の反復投与（24 単位又は 44 単位の最長 4 回の治療サイクル）後の反応は一貫し、持続性があり、有効性の最大値は全ての治療サイクルでプラセボに比べて統計学的に有意であった。

本治験で示された安全性プロファイルは良好で、既承認の GL への適応において示されている全体的な安全性プロファイルと一致し、本剤群とプラセボ群の有害事象の全体の発現率は同等であった。安全性及び有効性は、本剤（24 単位又は 44 単位）を反復投与した最長 1 年の評価期間中維持された。

6.4　付録

Table 1-1.1　全ての有害事象、プライマリーSOC の基本語別（治験全体）、191622-104 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

Table 1-1.2　全ての有害事象、プライマリーSOC の基本語別（サイクル 1）、191622-104 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

Table 1-1.3　全ての有害事象、プライマリーSOC の基本語別（サイクル 2）、191622-104 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

Table 1-1.4　全ての有害事象、プライマリーSOC の基本語別（サイクル 3）、191622-104 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

Table 1-1.5　全ての有害事象、プライマリーSOC の基本語別（サイクル 4）、191622-104 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

Table 1-2.1　治療との因果関係が否定できない有害事象、プライマリーSOC の基本語別（治験全体）、191622-104 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

Table 1-2.2　治療との因果関係が否定できない有害事象、プライマリーSOC の基本語別（サイクル 1）、191622-104 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

Table 1-2.3　治療との因果関係が否定できない有害事象、プライマリーSOC の基本語別（サイクル 2）、191622-104 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

Table 1-2.4　治療との因果関係が否定できない有害事象、プライマリーSOC の基本語別（サイクル 3）、191622-104 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

Table 1-2.5　治療との因果関係が否定できない有害事象、プライマリーSOC の基本語別（サイクル 4）、191622-104 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

Table 1-3　有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の症例数（%）、191622-104 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

Table 1-4　治療との因果関係が否定できない有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の症例数（%）、191622-104 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

Table 1-5.1　毒素拡散の可能性がある有害事象及び神経学的事象（発現率の降順）、191622-104 試験の有害事象（治験全体）（安全性解析対象集団）

Table 1-5.2　毒素拡散の可能性がある有害事象及び神経学的事象（発現率の降順）、191622-104 試験の有害事象（治療サイクル 1）（安全性解析対象集団）

Table 1-5.3　毒素拡散の可能性がある有害事象及び神経学的事象（発現率の降順）、191622-104 試験の有害事象（治療サイクル 2）（安全性解析対象集団）

Table 1-5.4　毒素拡散の可能性がある有害事象及び神経学的事象（発現率の降順）、191622-104 試験の有害事象（サイクル 3）（安全性解析対象集団）

Table 1-5.5　毒素拡散の可能性がある有害事象及び神経学的事象（発現率の降順）、191622-104 試験の有害事象（サイクル 4）（安全性解析対象集団）

Listing 1-1　重篤な有害事象が発現した被験者及び死亡した被験者の全ての有害事象（投与群別）、191622-104 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

Listing 1-2　有害事象により治験中止となった被験者のリスト、191622-104 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

Table 1-1.1　全ての有害事象、プライマリーSOC の基本語別（治験全体）、191622-104 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

		被験者数（%）				
SOC[a]	基本語	本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	本剤 44 単位／プラセボ群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
全体		152 (58.5%)	128 (56.4%)	62 (61.4%)	56 (58.3%)	342 (58.2%)
血液およびリンパ系障害	全体	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (0.7%)
	貧血	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.5%)
	鉄欠乏性貧血	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
心臓障害	全体	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	3 (0.5%)
	冠動脈疾患	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	心血管障害	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	動悸	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
耳および迷路障害	全体	0 (0.0%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	2 (0.3%)
	回転性めまい	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.2%)
	中耳滲出液	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
内分泌障害	全体	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.2%)
	甲状腺腫	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	副腎機能不全	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	15 (5.8%)	8 (3.5%)	4 (4.0%)	4 (4.2%)	27 (4.6%)
	眼瞼下垂	3 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	4 (0.7%)
	結膜出血	2 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	眼瞼知覚障害	2 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	眼瞼浮腫	1 (0.4%)	3 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (0.7%)
	霧視	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	眼乾燥	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	白内障	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.2%)
	眼瞼色素沈着	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	アレルギー性結膜炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	眼瞼湿疹	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	眼部腫脹	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	瞼板腺炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	眼窩周囲浮腫	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	眼の異常感	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	本剤 44 単位／プラセボ群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
	眼瞼炎	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	眼のアレルギー	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	緑内障	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	ブドウ膜炎	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	霰粒腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	眼そう痒症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
	眼瞼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	11 (4.2%)	11 (4.8%)	8 (7.9%)	10 (10.4%)	30 (5.1%)
	悪心	2 (0.8%)	2 (0.9%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	6 (1.0%)
	胃食道逆流性疾患	2 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	2 (0.3%)
	口内乾燥	2 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	歯痛	1 (0.4%)	2 (0.9%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	5 (0.9%)
	食中毒	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	2 (0.3%)
	便通不規則	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	歯肉出血	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	痔出血	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	齲歯	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	2 (0.3%)
	便秘	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	胃炎	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	下痢	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	3 (3.1%)	1 (0.2%)
	上腹部痛	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (2.1%)	1 (0.2%)
	腹部不快感	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.2%)
	消化不良	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	嘔吐	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (0.2%)
	腸閉塞	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	大腸ポリープ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	腹痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	40 (15.4%)	30 (13.2%)	10 (9.9%)	14 (14.6%)	80 (13.6%)
	注射部位内出血	15 (5.8%)	13 (5.7%)	4 (4.0%)	4 (4.2%)	32 (5.4%)
	注射部位血腫	11 (4.2%)	11 (4.8%)	3 (3.0%)	4 (4.2%)	25 (4.3%)

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	本剤 44 単位／プラセボ群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
	注射部位出血	5 (1.9%)	4 (1.8%)	2 (2.0%)	2 (2.1%)	11 (1.9%)
	注射部位疼痛	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (1.0%)	2 (2.1%)	4 (0.7%)
	注射部位そう痒感	2 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	インフルエンザ様疾患	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	注射部位紅斑	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	非心臓性胸痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	無力症	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	嚢胞	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	医療機器破損	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	注射部位刺激感	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	末梢性浮腫	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	注射部位発疹	0 (0.0%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	注射部位知覚異常	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	注射部位腫脹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (0.2%)
	発熱	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
肝胆道系障害	全体	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	胆嚢ポリープ	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	胆嚢炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
免疫系障害	全体	4 (1.5%)	3 (1.3%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	9 (1.5%)
	季節性アレルギー	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	4 (0.7%)
	節足動物咬傷アレルギー	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	過敏症	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	食物アレルギー	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	動物アレルギー	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	薬物過敏症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
感染症および寄生虫症	全体	69 (26.5%)	67 (29.5%)	27 (26.7%)	36 (37.5%)	163 (27.7%)
	鼻咽頭炎	21 (8.1%)	18 (7.9%)	9 (8.9%)	11 (11.5%)	48 (8.2%)
	上気道感染	10 (3.8%)	13 (5.7%)	4 (4.0%)	5 (5.2%)	27 (4.6%)
	副鼻腔炎	8 (3.1%)	7 (3.1%)	3 (3.0%)	1 (1.0%)	18 (3.1%)
	気管支炎	7 (2.7%)	3 (1.3%)	5 (5.0%)	2 (2.1%)	15 (2.6%)

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	本剤 44 単位／プラセボ群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
	口腔ヘルペス	4 (1.5%)	5 (2.2%)	0 (0.0%)	3 (3.1%)	9 (1.5%)
	尿路感染	4 (1.5%)	3 (1.3%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	9 (1.5%)
	単純ヘルペス	4 (1.5%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (1.0%)
	インフルエンザ	4 (1.5%)	1 (0.4%)	3 (3.0%)	2 (2.1%)	8 (1.4%)
	胃腸炎	2 (0.8%)	4 (1.8%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	7 (1.2%)
	肺炎	2 (0.8%)	3 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (2.1%)	5 (0.9%)
	帯状疱疹	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	2 (2.1%)	4 (0.7%)
	ウイルス性胃腸炎	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	4 (0.7%)
	爪真菌症	2 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	膀胱炎	1 (0.4%)	3 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (0.7%)
	歯感染	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	4 (0.7%)
	結膜炎	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	3 (0.5%)
	耳感染	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.5%)
	蜂巣炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	3 (0.5%)
	麦粒腫	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	2 (0.3%)
	歯周炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.2%)
	四肢膿瘍	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	消化管感染	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	咬傷感染	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	迷路炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	喉頭炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	限局性感染	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	爪感染	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	口腔カンジダ症	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	外耳炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	細菌性副鼻腔炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	ブドウ球菌皮膚感染	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	急性副鼻腔炎	0 (0.0%)	4 (1.8%)	1 (1.0%)	2 (2.1%)	5 (0.9%)
	レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0%)	2 (0.9%)	1 (1.0%)	3 (3.1%)	3 (0.5%)
	眼感染	0 (0.0%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	細菌性膣症[x]	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	本剤 44 単位／プラセボ群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
	下気道感染	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.2%)
	乳房蜂巣炎	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	憩室炎	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	腎感染	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	腎盂腎炎	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	気道感染	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	尿路性敗血症	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	歯肉炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	2 (2.1%)	1 (0.2%)
	異型肺炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	外陰部腟カンジダ症[x]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	外陰腟真菌感染[x]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	急性扁桃炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
	ウイルス性消化管感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
	中耳炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
	皮下組織膿瘍	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
	歯膿瘍	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	全体	28 (10.8%)	17 (7.5%)	9 (8.9%)	12 (12.5%)	54 (9.2%)
	転倒	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	6 (1.0%)
	処置による疼痛	3 (1.2%)	3 (1.3%)	3 (3.0%)	1 (1.0%)	9 (1.5%)
	肉離れ	3 (1.2%)	2 (0.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	6 (1.0%)
	裂傷	3 (1.2%)	0 (0.0%)	3 (3.0%)	1 (1.0%)	6 (1.0%)
	挫傷	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	3 (0.5%)
	角膜擦過傷	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.5%)
	四肢損傷	2 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	擦過傷	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (2.1%)	2 (0.3%)
	靭帯捻挫	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	2 (0.3%)
	術後貧血	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	術後不安	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	眼挫傷	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	眼外傷	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	本剤 44 単位／プラセボ群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
	顔面損傷	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	顔面骨骨折	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	手骨折	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	関節損傷	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	靭帯損傷	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	筋断裂	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	皮膚損傷	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	歯牙破折	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	節足動物咬傷	0 (0.0%)	3 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.5%)
	交通事故	0 (0.0%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	引っかき傷	0 (0.0%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	肋骨骨折	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	足骨折	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.2%)
	動物による引っかき傷	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	足関節部骨折	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	尾骨骨折	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	脊柱損傷	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	尺骨神経損傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	動物咬傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
	上顆炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
	仙骨骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
	股関節部骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
	靭帯断裂	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
	サンバーン	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
	手首関節骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
臨床検査	全体	3 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	3 (0.5%)
	血圧上昇	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.2%)
	血中コレステロール増加	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	ツベルクリン反応陽性	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
代謝および栄養障害	全体	6 (2.3%)	4 (1.8%)	2 (2.0%)	2 (2.1%)	12 (2.0%)
	痛風	2 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	3 (0.5%)

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	本剤 44 単位／プラセボ群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
	ビタミン D 欠乏	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	2 (0.3%)
	耐糖能障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	脱水	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	高脂血症	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	低カリウム血症	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	鉄欠乏	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	脂肪性浮腫	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	2 型糖尿病	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	糖尿病	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	高コレステロール血症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	全体	17 (6.5%)	12 (5.3%)	3 (3.0%)	7 (7.3%)	32 (5.4%)
	背部痛	5 (1.9%)	2 (0.9%)	2 (2.0%)	2 (2.1%)	9 (1.5%)
	関節痛	2 (0.8%)	3 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (2.1%)	5 (0.9%)
	頚部痛	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (0.7%)
	筋骨格痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	筋痙縮	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	筋骨格硬直	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.2%)
	関節炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	側腹部痛	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	筋緊張	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	閉経後骨粗鬆症[x]	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	四肢痛	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	滑液嚢腫	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	弾発指	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	滑液包炎	0 (0.0%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	椎間板突出	0 (0.0%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	肩回旋筋腱板症候群	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.2%)
	回帰性リウマチ	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	筋攣縮	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
	腱炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	本剤 44 単位／プラセボ群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
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）	全体	4 (1.5%)	6 (2.6%)	3 (3.0%)	0 (0.0%)	13 (2.2%)
	基底細胞癌	1 (0.4%)	3 (1.3%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	5 (0.9%)
	乳房の良性新生物	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	皮膚良性新生物	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	脂肪腫	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	子宮平滑筋腫[x]	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	浸潤性乳管癌	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	メラノサイト性母斑	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	皮膚乳頭腫	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	ボーエン病	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	表皮内悪性黒色腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
神経系障害	全体	35 (13.5%)	20 (8.8%)	14 (13.9%)	10 (10.4%)	69 (11.7%)
	頭痛	26 (10.0%)	13 (5.7%)	10 (9.9%)	8 (8.3%)	49 (8.3%)
	浮動性めまい	3 (1.2%)	3 (1.3%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	7 (1.2%)
	錯感覚	2 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	片頭痛	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	3 (0.5%)
	感覚鈍麻	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	神経圧迫	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	下肢静止不能症候群	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	坐骨神経痛	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	傾眠	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.2%)
	手根管症候群	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	神経痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	失神寸前の状態	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	視野欠損	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
精神障害	全体	5 (1.9%)	4 (1.8%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	11 (1.9%)
	不眠症	2 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	3 (0.5%)

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	本剤 44 単位／プラセボ群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
	不安	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	4 (0.7%)
	うつ病	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	注意欠陥多動性障害	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	身体疾患による睡眠障害、不眠症型	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
腎および尿路障害	全体	0 (0.0%)	4 (1.8%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	6 (1.0%)
	尿失禁	0 (0.0%)	1 (0.4%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	3 (0.5%)
	緊張性膀胱	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	腎結石症	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	腹圧性尿失禁	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	尿路痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
生殖系および乳房障害	全体	3 (1.2%)	2 (0.9%)	1 (1.0%)	2 (2.1%)	6 (1.0%)
	月経障害[x]	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
	乳房痛	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	前立腺炎[y]	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)
	月経困難症[x]	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	子宮脱[x]	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	卵巣嚢胞[x]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	閉経期症状[x]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
	月経過多[x]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
	直腸瘤[x]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	8 (3.1%)	5 (2.2%)	3 (3.0%)	4 (4.2%)	16 (2.7%)
	咳嗽	3 (1.2%)	3 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	6 (1.0%)
	アレルギー性鼻炎	2 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	3 (0.5%)
	上気道咳症候群	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	慢性気管支炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	鼻閉	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	鼻漏	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	鼻出血	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	本剤 44 単位／プラセボ群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
	口腔咽頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	2 (0.3%)
	喘息	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.1%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	18 (6.9%)	14 (6.2%)	7 (6.9%)	3 (3.1%)	39 (6.6%)
	接触性皮膚炎	4 (1.5%)	3 (1.3%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	8 (1.4%)
	日光性角化症	4 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (2.0%)	0 (0.0%)	6 (1.0%)
	皮膚炎	2 (0.8%)	2 (0.9%)	3 (3.0%)	1 (1.0%)	7 (1.2%)
	発疹	2 (0.8%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	4 (0.7%)
	湿疹	2 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	乾癬	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	脂漏性皮膚炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	皮膚色素過剰	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	脱毛症	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	びまん性脱毛症	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	丘疹	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	前癌性皮膚病変	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	酒さ	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	皮膚のつっぱり感	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	毛細血管拡張症	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	ざ瘡	0 (0.0%)	2 (0.9%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	3 (0.5%)
	薬疹	0 (0.0%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	そう痒症	0 (0.0%)	1 (0.4%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	3 (0.5%)
	斑状出血	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	皮膚病変	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	日光黒子	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
血管障害	全体	3 (1.2%)	3 (1.3%)	2 (2.0%)	1 (1.0%)	8 (1.4%)
	高血圧	1 (0.4%)	3 (1.3%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	5 (0.9%)
	ほてり	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	リンパ浮腫	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

注：治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
各器官別大分類内では、基本語は BOTOX 44 単位／BOTOX 44 単位群で発現率が高い順に記載した。

被験者は、各基本語につき 1 回のみ集計した。
[a] SOC：MedDRA の器官別大分類
[x] 女性被験者における割合
[y] 男性被験者における割合
Source: Table 1-1.1

Table 1-1.2　全ての有害事象、プライマリーSOC の基本語別（サイクル 1）、191622-104 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ群 (N = 197)	全ての本剤群 (N = 487)
全体		80 (30.8%)	67 (29.5%)	59 (29.9%)	147 (30.2%)
血液およびリンパ系障害	全体	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	貧血	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
内分泌障害	全体	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	甲状腺腫	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
眼障害	全体	6 (2.3%)	4 (1.8%)	1 (0.5%)	10 (2.1%)
	眼瞼知覚障害	2 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
	眼瞼浮腫	1 (0.4%)	3 (1.3%)	0 (0.0%)	4 (0.8%)
	アレルギー性結膜炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	眼乾燥	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	眼瞼湿疹	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	瞼板腺炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	眼瞼炎	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	眼瞼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	5 (1.9%)	6 (2.6%)	7 (3.6%)	11 (2.3%)
	悪心	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	3 (0.6%)
	歯痛	1 (0.4%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	3 (0.6%)
	胃食道逆流性疾患	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
	痔出血	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	上腹部痛	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
	齲歯	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
	便秘	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	下痢	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)
	胃炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	10 (3.8%)	11 (4.8%)	5 (2.5%)	21 (4.3%)
	注射部位内出血	3 (1.2%)	4 (1.8%)	1 (0.5%)	7 (1.4%)
	注射部位血腫	2 (0.8%)	3 (1.3%)	3 (1.5%)	5 (1.0%)
	注射部位出血	1 (0.4%)	3 (1.3%)	0 (0.0%)	4 (0.8%)
	インフルエンザ様疾患	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	注射部位紅斑	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ群 (N = 197)	全ての本剤群 (N = 487)
	注射部位刺激感	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	注射部位疼痛	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	注射部位そう痒感	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	注射部位知覚異常	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	注射部位腫脹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
肝胆道系障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
	胆嚢炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
免疫系障害	全体	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
	季節性アレルギー	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	薬物過敏症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	36 (13.8%)	36 (15.9%)	27 (13.7%)	72 (14.8%)
	鼻咽頭炎	14 (5.4%)	9 (4.0%)	7 (3.6%)	23 (4.7%)
	上気道感染	5 (1.9%)	7 (3.1%)	3 (1.5%)	12 (2.5%)
	副鼻腔炎	4 (1.5%)	5 (2.2%)	2 (1.0%)	9 (1.8%)
	気管支炎	4 (1.5%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	5 (1.0%)
	インフルエンザ	3 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	3 (0.6%)
	口腔ヘルペス	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	3 (0.6%)
	帯状疱疹	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	3 (0.6%)
	胃腸炎	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	3 (0.6%)
	尿路感染	1 (0.4%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	3 (0.6%)
	膀胱炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
	耳感染	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
	歯感染	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
	単純ヘルペス	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	麦粒腫	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	口腔カンジダ症	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	外耳炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	細菌性副鼻腔炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	ブドウ球菌皮膚感染	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	急性副鼻腔炎	0 (0.0%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	2 (0.4%)
	眼感染	0 (0.0%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
	レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0%)	1 (0.4%)	3 (1.5%)	1 (0.2%)

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ群 (N = 197)	全ての本剤群 (N = 487)
	肺炎	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
	乳房蜂巣炎	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	蜂巣炎	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	ウイルス性胃腸炎	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	腎盂腎炎	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	尿路性敗血症	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	歯肉炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)
	異型肺炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
	結膜炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
	中耳炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
	歯周炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
	歯膿瘍	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	全体	7 (2.7%)	5 (2.2%)	13 (6.6%)	12 (2.5%)
	転倒	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	3 (0.6%)
	裂傷	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (1.0%)	1 (0.2%)
	挫傷	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
	靭帯捻挫	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
	角膜擦過傷	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	関節損傷	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	節足動物咬傷	0 (0.0%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
	処置による疼痛	0 (0.0%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	1 (0.2%)
	肋骨骨折	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
	引っかき傷	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	擦過傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)
	上顆炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
	足骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
	股関節部骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
	肉離れ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	全体	3 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	3 (0.6%)
	耐糖能障害	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	高脂血症	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	鉄欠乏	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ群 (N = 197)	全ての本剤群 (N = 487)
	ビタミン D 欠乏	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	痛風	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	全体	9 (3.5%)	6 (2.6%)	4 (2.0%)	15 (3.1%)
	背部痛	2 (0.8%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	4 (0.8%)
	関節痛	2 (0.8%)	0 (0.0%)	2 (1.0%)	2 (0.4%)
	筋骨格硬直	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
	側腹部痛	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	筋緊張	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	頚部痛	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	閉経後骨粗鬆症[x]	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	四肢痛	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	滑液包炎	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	椎間板突出	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	回帰性リウマチ	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	肩回旋筋腱板症候群	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	腱炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	全体	4 (1.5%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	5 (1.0%)
	基底細胞癌	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
	乳房の良性新生物	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	皮膚良性新生物	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	脂肪腫	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	子宮平滑筋腫[x]	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
神経系障害	全体	16 (6.2%)	13 (5.7%)	10 (5.1%)	29 (6.0%)
	頭痛	12 (4.6%)	10 (4.4%)	9 (4.6%)	22 (4.5%)
	錯感覚	2 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
	浮動性めまい	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
	感覚鈍麻	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	下肢静止不能症候群	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	片頭痛	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	視野欠損	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ群 (N = 197)	全ての本剤群 (N = 487)
精神障害	全体	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
	注意欠陥多動性障害	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	不眠症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
腎および尿路障害	全体	0 (0.0%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
	尿失禁	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
	腎結石症	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
生殖系および乳房障害	全体	0 (0.0%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	1 (0.2%)
	月経困難症[x]	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	閉経期症状[x]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
	月経過多[x]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
	直腸瘤[x]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	7 (2.7%)	2 (0.9%)	3 (1.5%)	9 (1.8%)
	咳嗽	3 (1.2%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	5 (1.0%)
	アレルギー性鼻炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
	慢性気管支炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	鼻閉	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	鼻漏	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	上気道咳症候群	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	口腔咽頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	5 (1.9%)	4 (1.8%)	5 (2.5%)	9 (1.8%)
	日光性角化症	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
	皮膚炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
	酒さ	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	脂漏性皮膚炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	皮膚のつっぱり感	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	薬疹	0 (0.0%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
	接触性皮膚炎	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
	ざ瘡	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	斑状出血	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	そう痒症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
	発疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
血管障害	全体	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ群 (N = 197)	全ての本剤群 (N = 487)
	ほてり	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
	高血圧	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

注：治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は BOTOX 44 単位群で発現率が高い順に記載した。
被験者は、各基本語につき 1 回のみ集計した。
[a] SOC：MedDRA の器官別大分類
[x] 女性被験者における割合
Source: Table 1-1.2

Table 1-1.3　全ての有害事象、プライマリーSOC の基本語別（サイクル 2）、191622-104 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

		被験者数（%）			
SOC[a]	基本語	本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ群 (N = 197)	全ての本剤群 (N = 487)
全体		70 (26.9%)	46 (20.3%)	38 (19.3%)	116 (23.8%)
血液およびリンパ系障害	全体	3 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.6%)
	貧血	2 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
	鉄欠乏性貧血	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
心臓障害	全体	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
	心血管障害	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	動悸	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
耳および迷路障害	全体	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	中耳滲出液	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
眼障害	全体	6 (2.3%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	8 (1.6%)
	白内障	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	結膜出血	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	眼部腫脹	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	眼瞼浮腫	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	眼瞼下垂	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	眼窩周囲浮腫	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	眼の異常感	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	緑内障	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
胃腸障害	全体	2 (0.8%)	0 (0.0%)	5 (2.5%)	2 (0.4%)
	胃食道逆流性疾患	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	歯肉出血	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	悪心	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)
	嘔吐	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)
	腹痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
	上腹部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
	齲歯	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
	歯痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	16 (6.2%)	11 (4.8%)	3 (1.5%)	27 (5.5%)
	注射部位内出血	5 (1.9%)	6 (2.6%)	0 (0.0%)	11 (2.3%)
	注射部位血腫	3 (1.2%)	3 (1.3%)	0 (0.0%)	6 (1.2%)
	注射部位出血	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (1.5%)	3 (0.6%)

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ群 (N = 197)	全ての本剤群 (N = 487)
	注射部位紅斑	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
	無力症	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	医療機器破損	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	注射部位疼痛	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	非心臓性胸痛	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	末梢性浮腫	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	注射部位発疹	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
免疫系障害	全体	3 (1.2%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	4 (0.8%)
	節足動物咬傷アレルギー	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	過敏症	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	季節性アレルギー	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	食物アレルギー	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	動物アレルギー	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	18 (6.9%)	14 (6.2%)	15 (7.6%)	32 (6.6%)
	鼻咽頭炎	6 (2.3%)	1 (0.4%)	4 (2.0%)	7 (1.4%)
	上気道感染	3 (1.2%)	2 (0.9%)	2 (1.0%)	5 (1.0%)
	尿路感染	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	3 (0.6%)
	副鼻腔炎	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	3 (0.6%)
	肺炎	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	3 (0.6%)
	口腔ヘルペス	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
	単純ヘルペス	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	限局性感染	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	歯周炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	胃腸炎	0 (0.0%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
	帯状疱疹	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
	結膜炎	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	膀胱炎	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	憩室炎	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	麦粒腫	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	気道感染	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	歯感染	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	インフルエンザ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.0%)	0 (0.0%)

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ群 (N = 197)	全ての本剤群 (N = 487)
	気管支炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
	蜂巣炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
	レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	全体	8 (3.1%)	6 (2.6%)	7 (3.6%)	14 (2.9%)
	肉離れ	3 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.6%)
	処置による疼痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
	角膜擦過傷	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
	裂傷	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (1.0%)	1 (0.2%)
	術後貧血	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	術後不安	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	顔面損傷	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	歯牙破折	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	節足動物咬傷	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	挫傷	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	足骨折	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	交通事故	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	引っかき傷	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	脊柱損傷	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	仙骨骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
	靱帯断裂	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
	靱帯捻挫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
	尺骨神経損傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
臨床検査	全体	3 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	3 (0.6%)
	血圧上昇	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
	血中コレステロール増加	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	ツベルクリン反応陽性	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
代謝および栄養障害	全体	0 (0.0%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)
	2 型糖尿病	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	ビタミン D 欠乏	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	糖尿病	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	全体	4 (1.5%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	6 (1.2%)
	背部痛	2 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	2 (0.4%)

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ群 (N = 197)	全ての本剤群 (N = 487)
	筋骨格痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
	筋痙縮	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	椎間板突出	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	全体	0 (0.0%)	3 (1.3%)	0 (0.0%)	3 (0.6%)
	基底細胞癌	0 (0.0%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
	メラノサイト性母斑	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
神経系障害	全体	7 (2.7%)	2 (0.9%)	5 (2.5%)	9 (1.8%)
	頭痛	7 (2.7%)	0 (0.0%)	3 (1.5%)	7 (1.4%)
	手根管症候群	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	浮動性めまい	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	失神寸前の状態	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
	副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
精神障害	全体	4 (1.5%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	5 (1.0%)
	不眠症	2 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
	不安	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
	うつ病	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
腎および尿路障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
	尿路痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
生殖系および乳房障害	全体	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
	前立腺炎[y]	1 (2.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)
	子宮脱[x]	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	2 (0.8%)	2 (0.9%)	1 (0.5%)	4 (0.8%)
	鼻閉	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	アレルギー性鼻炎	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	咳嗽	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	鼻出血	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	口腔咽頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	7 (2.7%)	4 (1.8%)	5 (2.5%)	11 (2.3%)
	接触性皮膚炎	3 (1.2%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	4 (0.8%)
	日光性角化症	3 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.6%)
	脱毛症	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ群 (N = 197)	全ての本剤群 (N = 487)
	びまん性脱毛症	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	丘疹	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	前癌性皮膚病変	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	皮膚色素過剰	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	毛細血管拡張症	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	皮膚炎	0 (0.0%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	1 (0.2%)
	ざ瘡	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	乾癬	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	発疹	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	そう痒症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (1.5%)	0 (0.0%)
血管障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
	高血圧	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)

注：治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
各器官別大分類内では、基本語は BOTOX 44 単位／BOTOX 44 単位群で発現率が高い順に記載した。
被験者は、各基本語につき 1 回のみ集計した。
[a] SOC：MedDRA の器官別大分類
[x] 女性被験者における割合
[y] 男性被験者における割合
Source: Table 1-1.3

Table 1-1.4　全ての有害事象、プライマリーSOC の基本語別（サイクル 3）、191622-104 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

		被験者数（%）			
SOC[a]	基本語	本剤 44 単位群 (N = 349)	本剤 24 単位群 (N = 223)	プラセボ群 (N = 95)	全ての本剤群 (N = 572)
全体		85 (24.4%)	63 (28.3%)	25 (26.3%)	148 (25.9%)
心臓障害	全体	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	冠動脈疾患	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
耳および迷路障害	全体	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (1.1%)	1 (0.2%)
	回転性めまい	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (1.1%)	1 (0.2%)
内分泌障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)
	副腎機能不全	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)
眼障害	全体	8 (2.3%)	2 (0.9%)	3 (3.2%)	10 (1.7%)
	眼瞼下垂	3 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	3 (0.5%)
	霧視	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	眼の異常感	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	眼瞼色素沈着	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	眼乾燥	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	眼瞼浮腫	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	眼のアレルギー	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	ブドウ膜炎	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	白内障	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)
	眼そう痒症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	6 (1.7%)	4 (1.8%)	4 (4.2%)	10 (1.7%)
	口内乾燥	2 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	歯痛	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.2%)
	便通不規則	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	便秘	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	腸閉塞	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	大腸ポリープ	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	腹部不快感	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (1.1%)	1 (0.2%)
	下痢	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (1.1%)	1 (0.2%)
	食中毒	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (1.1%)	1 (0.2%)
	胃炎	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	悪心	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 349)	本剤 24 単位群 (N = 223)	プラセボ群 (N = 95)	全ての本剤群 (N = 572)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	16 (4.6%)	9 (4.0%)	7 (7.4%)	25 (4.4%)
	注射部位内出血	7 (2.0%)	2 (0.9%)	3 (3.2%)	9 (1.6%)
	注射部位血腫	5 (1.4%)	4 (1.8%)	2 (2.1%)	9 (1.6%)
	注射部位疼痛	1 (0.3%)	1 (0.4%)	2 (2.1%)	2 (0.3%)
	嚢胞	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	注射部位出血	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	注射部位そう痒感	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	注射部位腫脹	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	注射部位発疹	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	非心臓性胸痛	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
肝胆道系障害	全体	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	胆嚢ポリープ	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
免疫系障害	全体	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (1.1%)	2 (0.3%)
	季節性アレルギー	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (1.1%)	2 (0.3%)
感染症および寄生虫症	全体	29 (8.3%)	24 (10.8%)	12 (12.6%)	53 (9.3%)
	鼻咽頭炎	6 (1.7%)	5 (2.2%)	4 (4.2%)	11 (1.9%)
	上気道感染	5 (1.4%)	3 (1.3%)	1 (1.1%)	8 (1.4%)
	気管支炎	3 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (1.1%)	4 (0.7%)
	胃腸炎	3 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.5%)
	インフルエンザ	2 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (1.1%)	3 (0.5%)
	単純ヘルペス	1 (0.3%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	3 (0.5%)
	結膜炎	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	膀胱炎	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	ウイルス性胃腸炎	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	副鼻腔炎	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	尿路感染	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	急性副鼻腔炎	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	蜂巣炎	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	消化管感染	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	咬傷感染	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	迷路炎	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 349)	本剤 24 単位群 (N = 223)	プラセボ群 (N = 95)	全ての本剤群 (N = 572)
	喉頭炎	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	爪感染	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	外陰腟真菌感染 [x]	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	口腔ヘルペス	0 (0.0%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
感染症および寄生虫症	下気道感染	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (1.1%)	1 (0.2%)
	レンサ球菌性咽頭炎	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (1.1%)	1 (0.2%)
	歯感染	0 (0.0%)	1 (0.4%)	1 (1.1%)	1 (0.2%)
	細菌性腟症 [x]	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	腎感染	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	肺炎	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	ウイルス性消化管感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)
	帯状疱疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	全体	8 (2.3%)	5 (2.2%)	1 (1.1%)	13 (2.3%)
	処置による疼痛	3 (0.9%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	4 (0.7%)
	眼挫傷	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	顔面骨骨折	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	転倒	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	裂傷	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	靭帯損傷	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	四肢損傷	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	皮膚損傷	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	動物による引っかき傷	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	足関節部骨折	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	擦過傷	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	肉離れ	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	交通事故	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	サンバーン	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	全体	4 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (2.1%)	5 (0.9%)
	痛風	2 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	脱水	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	低カリウム血症	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	脂肪性浮腫	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 349)	本剤 24 単位群 (N = 223)	プラセボ群 (N = 95)	全ての本剤群 (N = 572)
	高コレステロール血症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)
	ビタミン D 欠乏	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	全体	6 (1.7%)	5 (2.2%)	1 (1.1%)	11 (1.9%)
	背部痛	2 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	頚部痛	1 (0.3%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	3 (0.5%)
	関節炎	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	筋痙縮	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	滑液嚢腫	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	弾発指	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	関節痛	0 (0.0%)	3 (1.3%)	0 (0.0%)	3 (0.5%)
	滑液包炎	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	肩回旋筋腱板症候群	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	全体	3 (0.9%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	5 (0.9%)
	基底細胞癌	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	ボーエン病	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	表皮内悪性黒色腫	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	浸潤性乳管癌	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	皮膚乳頭腫	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
神経系障害	全体	19 (5.4%)	4 (1.8%)	3 (3.2%)	23 (4.0%)
	頭痛	14 (4.0%)	2 (0.9%)	2 (2.1%)	16 (2.8%)
	片頭痛	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (1.1%)	2 (0.3%)
	浮動性めまい	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	感覚鈍麻	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	神経痛	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	坐骨神経痛	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	傾眠	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
精神障害	全体	0 (0.0%)	3 (1.3%)	0 (0.0%)	3 (0.5%)
	不安	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	うつ病	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	身体疾患による睡眠障害、不眠症型	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
腎および尿路障害	全体	1 (0.3%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	3 (0.5%)

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 349)	本剤 24 単位群 (N = 223)	プラセボ群 (N = 95)	全ての本剤群 (N = 572)
	尿失禁	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	緊張性膀胱	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	腹圧性尿失禁	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
生殖系および乳房障害	全体	2 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	月経障害[x]	2 (0.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	1 (0.3%)	1 (0.4%)	1 (1.1%)	2 (0.3%)
	アレルギー性鼻炎	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	上気道咳症候群	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	喘息	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	8 (2.3%)	5 (2.2%)	0 (0.0%)	13 (2.3%)
	皮膚炎	2 (0.6%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	3 (0.5%)
	湿疹	2 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	接触性皮膚炎	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	発疹	1 (0.3%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	ざ瘡	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	日光性角化症	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	乾癬	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	皮膚病変	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	日光黒子	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	そう痒症	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	脂漏性皮膚炎	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
血管障害	全体	2 (0.6%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	4 (0.7%)
	高血圧	1 (0.3%)	2 (0.9%)	0 (0.0%)	3 (0.5%)
	リンパ浮腫	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

注：治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
各器官別大分類内では、基本語は BOTOX 44 単位／BOTOX 44 単位群で発現率が高い順に記載した。
被験者は、各基本語につき 1 回のみ集計した。
[a] SOC：MedDRA の器官別大分類
[x] 女性被験者における割合
Source: Table 1-1.4

Table 1-1.5　全ての有害事象、プライマリーSOC の基本語別（サイクル 4）、191622-104 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 192)	本剤 24 単位群 (N = 149)	プラセボ群 (N = 73)	全ての本剤群 (N = 341)
全体		41 (21.4%)	21 (14.1%)	19 (26.0%)	62 (18.2%)
眼障害	全体	2 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)
	霰粒腫	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
	結膜出血	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
胃腸障害	全体	1 (0.5%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)
	食中毒	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
	消化不良	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	11 (5.7%)	8 (5.4%)	2 (2.7%)	19 (5.6%)
	注射部位血腫	6 (3.1%)	4 (2.7%)	0 (0.0%)	10 (2.9%)
	注射部位内出血	3 (1.6%)	3 (2.0%)	1 (1.4%)	6 (1.8%)
	注射部位出血	2 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)
	インフルエンザ様疾患	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
	発熱	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	12 (6.3%)	10 (6.7%)	12 (16.4%)	22 (6.5%)
	気管支炎	2 (1.0%)	1 (0.7%)	1 (1.4%)	3 (0.9%)
	上気道感染	2 (1.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	3 (0.9%)
	爪真菌症	2 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)
	尿路感染	2 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)
	口腔ヘルペス	1 (0.5%)	1 (0.7%)	2 (2.7%)	2 (0.6%)
	副鼻腔炎	1 (0.5%)	1 (0.7%)	1 (1.4%)	2 (0.6%)
	ウイルス性胃腸炎	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	1 (0.3%)
	四肢膿瘍	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
	細菌性腟症[x]	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
	単純ヘルペス	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
	外陰部腟カンジダ症[x]	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
	鼻咽頭炎	0 (0.0%)	4 (2.7%)	3 (4.1%)	4 (1.2%)
	急性副鼻腔炎	0 (0.0%)	2 (1.3%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)
	耳感染	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
	急性扁桃炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)
	歯肉炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)
	麦粒腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 192)	本剤 24 単位群 (N = 149)	プラセボ群 (N = 73)	全ての本剤群 (N = 341)
	肺炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)
	皮下組織膿瘍	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	全体	7 (3.6%)	2 (1.3%)	2 (2.7%)	9 (2.6%)
	肉離れ	1 (0.5%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)
	挫傷	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
	擦過傷	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
	眼外傷	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
	転倒	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
	手骨折	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
	四肢損傷	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
	筋断裂	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
	尾骨骨折	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
	動物咬傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)
	手首関節骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	全体	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
	耐糖能障害	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
筋骨格系および結合組織障害	全体	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	1 (0.3%)
	背部痛	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
	筋攣縮	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	7 (3.6%)	1 (0.7%)	1 (1.4%)	8 (2.3%)
	頭痛	4 (2.1%)	1 (0.7%)	1 (1.4%)	5 (1.5%)
	浮動性めまい	2 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)
	神経圧迫	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
精神障害	全体	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
	不安	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
生殖系および乳房障害	全体	2 (1.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)
	乳房痛	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
	卵巣嚢胞[x]	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.7%)	0 (0.0%)
	喘息	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)
	咳嗽	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	全体	2 (1.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	3 (0.9%)

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 192)	本剤 24 単位群 (N = 149)	プラセボ群 (N = 73)	全ての本剤群 (N = 341)
	皮膚炎	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
	発疹	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
	皮膚色素過剰	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
血管障害	全体	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
	高血圧	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)

注：治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
各器官別大分類内では、基本語は BOTOX 44 単位／BOTOX 44 単位群で発現率が高い順に記載した。
被験者は、各基本語につき 1 回のみ集計した。
[a] SOC：MedDRA の器官別大分類
[x] 女性被験者における割合
Source: Table 1-1.5

Table 1-2.1　治療との因果関係が否定できない有害事象、プライマリーSOC の基本語別（治験全体）、191622-104 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

		被験者数（%）				
SOC[a]	基本語	本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	本剤 44 単位／プラセボ群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
全体		43 (16.5%)	33 (14.5%)	9 (8.9%)	13 (13.5%)	85 (14.5%)
眼障害	全体	7 (2.7%)	4 (1.8%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	12 (2.0%)
	眼瞼下垂	3 (1.2%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)	4 (0.7%)
	眼瞼知覚障害	2 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	眼瞼浮腫	1 (0.4%)	3 (1.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (0.7%)
	霧視	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	眼の異常感	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	24 (9.2%)	22 (9.7%)	3 (3.0%)	9 (9.4%)	49 (8.3%)
	注射部位血腫	11 (4.2%)	10 (4.4%)	2 (2.0%)	4 (4.2%)	23 (3.9%)
	注射部位内出血	7 (2.7%)	9 (4.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	16 (2.7%)
	注射部位出血	3 (1.2%)	4 (1.8%)	0 (0.0%)	2 (2.1%)	7 (1.2%)
	注射部位そう痒感	2 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	注射部位紅斑	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	注射部位疼痛	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	2 (0.3%)
	注射部位刺激感	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	注射部位発疹	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	注射部位腫脹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (0.2%)
筋骨格系および結合組織障害	全体	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (2.1%)	1 (0.2%)
	筋骨格硬直	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.2%)
	筋攣縮	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	19 (7.3%)	7 (3.1%)	6 (5.9%)	4 (4.2%)	32 (5.4%)
	頭痛	19 (7.3%)	6 (2.6%)	6 (5.9%)	4 (4.2%)	31 (5.3%)
	感覚鈍麻	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	片頭痛	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	鼻漏	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
皮膚および皮下組織障害	全体	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
	皮膚のつっぱり感	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

		被験者数（%）				
SOC[a]	基本語	本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	本剤 44 単位／プラセボ群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
そう痒症		0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

注： 治療に関連する有害事象には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
各器官別大分類内では、基本語は BOTOX 44 単位／BOTOX 44 単位群で発現率が高い順に記載した。
被験者は、各基本語につき 1 回のみ集計した。
[a] SOC：MedDRA の器官別大分類
Source: Table 1-2.1

Table 1-2.2　治療との因果関係が否定できない有害事象、プライマリーSOC の基本語別（サイクル 1）、191622-104 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ群 (N = 197)	全ての本剤群 (N = 487)
全体		18 (6.9%)	18 (7.9%)	7 (3.6%)	36 (7.4%)
眼障害	全体	3 (1.2%)	3 (1.3%)	0 (0.0%)	6 (1.2%)
	眼瞼知覚障害	2 (0.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
	眼瞼浮腫	1 (0.4%)	3 (1.3%)	0 (0.0%)	4 (0.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	8 (3.1%)	9 (4.0%)	4 (2.0%)	17 (3.5%)
	注射部位血腫	2 (0.8%)	3 (1.3%)	3 (1.5%)	5 (1.0%)
	注射部位内出血	2 (0.8%)	3 (1.3%)	0 (0.0%)	5 (1.0%)
	注射部位出血	1 (0.4%)	3 (1.3%)	0 (0.0%)	4 (0.8%)
	注射部位紅斑	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	注射部位刺激感	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	注射部位そう痒感	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	注射部位腫脹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	全体	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
	筋骨格硬直	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
神経系障害	全体	8 (3.1%)	6 (2.6%)	4 (2.0%)	14 (2.9%)
	頭痛	8 (3.1%)	5 (2.2%)	4 (2.0%)	13 (2.7%)
	感覚鈍麻	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	片頭痛	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	鼻漏	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
皮膚および皮下組織障害	全体	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	皮膚のつっぱり感	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

注： 治療に関連する有害事象には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
各器官別大分類内では、基本語は BOTOX 44 単位群で発現率が高い順に記載した。
被験者は、各基本語につき 1 回のみ集計した。
[a] SOC：MedDRA の器官別大分類
Source: Table 1-2.2

Table 1-2.3　治療との因果関係が否定できない有害事象、プライマリーSOC の基本語別（サイクル 2）、191622-104 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ群 (N = 197)	全ての本剤群 (N = 487)
全体		16 (6.2%)	10 (4.4%)	4 (2.0%)	26 (5.3%)
眼障害	全体	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	3 (0.6%)
	眼瞼浮腫	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	眼瞼下垂	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	眼の異常感	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	8 (3.1%)	9 (4.0%)	2 (1.0%)	17 (3.5%)
	注射部位内出血	2 (0.8%)	4 (1.8%)	0 (0.0%)	6 (1.2%)
	注射部位血腫	2 (0.8%)	3 (1.3%)	0 (0.0%)	5 (1.0%)
	注射部位出血	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (1.0%)	3 (0.6%)
	注射部位紅斑	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
	注射部位疼痛	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
神経系障害	全体	6 (2.3%)	0 (0.0%)	2 (1.0%)	6 (1.2%)
	頭痛	6 (2.3%)	0 (0.0%)	2 (1.0%)	6 (1.2%)

注： 治療に関連する有害事象には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群で発現率が高い順に記載した。
被験者は、各基本語につき 1 回のみ集計した。
[a] SOC：MedDRA の器官別大分類
Source: Table 1-2.3

Table 1-2.4　治療との因果関係が否定できない有害事象、プライマリーSOC の基本語別（サイクル 3）、191622-104 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 349)	本剤 24 単位群 (N = 223)	プラセボ群 (N = 95)	全ての本剤群 (N = 572)
全体		21 (6.0%)	8 (3.6%)	5 (5.3%)	29 (5.1%)
眼障害	全体	5 (1.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (0.9%)
	眼瞼下垂	3 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.5%)
	眼瞼浮腫	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	霧視	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	9 (2.6%)	6 (2.7%)	4 (4.2%)	15 (2.6%)
	注射部位血腫	5 (1.4%)	4 (1.8%)	2 (2.1%)	9 (1.6%)
	注射部位内出血	2 (0.6%)	1 (0.4%)	1 (1.1%)	3 (0.5%)
	注射部位疼痛	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	1 (0.2%)
	注射部位そう痒感	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	注射部位腫脹	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	注射部位発疹	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
神経系障害	全体	10 (2.9%)	1 (0.4%)	1 (1.1%)	11 (1.9%)
	頭痛	10 (2.9%)	1 (0.4%)	1 (1.1%)	11 (1.9%)
皮膚および皮下組織障害	全体	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
	そう痒症	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

注： 治療に関連する有害事象には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位／本剤 44 単位群で発現率が高い順に記載した。
被験者は、各基本語につき 1 回のみ集計した。
[a] SOC：MedDRA の器官別大分類
Source: Table 1-2.4

Table 1-2.5　治療との因果関係が否定できない有害事象、プライマリーSOC の基本語別（サイクル 4）、191622-104 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 192)	本剤 24 単位群 (N = 149)	プラセボ群 (N = 73)	全ての本剤群 (N = 341)
全体		9 (4.7%)	4 (2.7%)	1 (1.4%)	13 (3.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	6 (3.1%)	4 (2.7%)	0 (0.0%)	10 (2.9%)
	注射部位血腫	5 (2.6%)	3 (2.0%)	0 (0.0%)	8 (2.3%)
	注射部位内出血	1 (0.5%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)
筋骨格系および結合組織障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)
	筋攣縮	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.4%)	0 (0.0%)
神経系障害	全体	3 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.9%)
	頭痛	3 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.9%)

注： 治療に関連する有害事象には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位群で発現率が高い順に記載した。
被験者は、各基本語につき 1 回のみ集計した。
[a] SOC：MedDRA の器官別大分類
Source: Table 1-2.5

Table 1-3　有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の症例数（%）、191622-104 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

			被験者数（%）				
SOC[a]	基本語	程度	本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
全体	全体	合計	152 (58.5)	128 (56.4)	62 (61.4)	56 (58.3)	342 (58.2)
		軽度	79 (30.4)	74 (32.6)	37 (36.6)	29 (30.2)	190 (32.3)
		中等度	62 (23.8)	48 (21.1)	22 (21.8)	26 (27.1)	132 (22.4)
		重度	10 (3.8)	6 (2.6)	3 (3.0)	1 (1.0)	19 (3.2)
		不明	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
血液およびリンパ系障害	全体	合計	3 (1.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.7)
		軽度	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	貧血	合計	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
		軽度	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鉄欠乏性貧血	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	全体	合計	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	冠動脈疾患	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
	心血管障害	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	動悸	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	全体	合計	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (0.3)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	回転性めまい	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中耳滲出液	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	全体	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	甲状腺腫	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	副腎機能不全	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	全体	合計	15 (5.8)	8 (3.5)	4 (4.0)	4 (4.2)	27 (4.6)
		軽度	12 (4.6)	6 (2.6)	4 (4.0)	3 (3.1)	22 (3.7)
		中等度	3 (1.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	4 (0.7)
		重度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼瞼下垂	合計	3 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (0.7)
		軽度	3 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (0.7)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	結膜出血	合計	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼瞼知覚障害	合計	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼瞼浮腫	合計	1 (0.4)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.7)
		軽度	1 (0.4)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.7)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	霧視	合計	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼乾燥	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	白内障	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼瞼色素沈着	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	アレルギー性結膜炎	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼瞼湿疹	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼部腫脹	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	瞼板腺炎	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼窩周囲浮腫	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼の異常感	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼瞼炎	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼のアレルギー	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	緑内障	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ブドウ膜炎	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	霰粒腫	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼そう痒症	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼瞼痛	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	全体	合計	11 (4.2)	11 (4.8)	8 (7.9)	10 (10.4)	30 (5.1)
		軽度	6 (2.3)	4 (1.8)	4 (4.0)	6 (6.3)	14 (2.4)
		中等度	3 (1.2)	7 (3.1)	4 (4.0)	4 (4.2)	14 (2.4)
		重度	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
	悪心	合計	2 (0.8)	2 (0.9)	2 (2.0)	1 (1.0)	6 (1.0)
		軽度	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (0.5)
		中等度	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃食道逆流性疾患	合計	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (0.3)
		軽度	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口内乾燥	合計	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯痛	合計	1 (0.4)	2 (0.9)	2 (2.0)	1 (1.0)	5 (0.9)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	食中毒	合計	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (0.3)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	便通不規則	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯肉出血	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	痔出血	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	齲歯	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.3)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	便秘	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃炎	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下痢	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (3.1)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (2.1)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	上腹部痛	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (2.1)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹部不快感	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	消化不良	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	嘔吐	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腸閉塞	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	大腸ポリープ	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹痛	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	合計	40 (15.4)	30 (13.2)	10 (9.9)	14 (14.6)	80 (13.6)
		軽度	32 (12.3)	28 (12.3)	10 (9.9)	11 (11.5)	70 (11.9)
		中等度	7 (2.7)	2 (0.9)	0 (0.0)	3 (3.1)	9 (1.5)
		重度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位内出血	合計	15 (5.8)	13 (5.7)	4 (4.0)	4 (4.2)	32 (5.4)
		軽度	13 (5.0)	12 (5.3)	4 (4.0)	2 (2.1)	29 (4.9)
		中等度	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (2.1)	3 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位血腫	合計	11 (4.2)	11 (4.8)	3 (3.0)	4 (4.2)	25 (4.3)
		軽度	10 (3.8)	10 (4.4)	3 (3.0)	4 (4.2)	23 (3.9)
		中等度	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位出血	合計	5 (1.9)	4 (1.8)	2 (2.0)	2 (2.1)	11 (1.9)
		軽度	4 (1.5)	4 (1.8)	2 (2.0)	2 (2.1)	10 (1.7)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位疼痛	合計	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (1.0)	2 (2.1)	4 (0.7)
		軽度	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (1.0)	2 (2.1)	4 (0.7)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位そう痒感	合計	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	インフルエンザ様疾患	合計	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位紅斑	合計	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	非心臓性胸痛	合計	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	無力症	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	嚢胞	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	医療機器破損	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

			被験者数（%）				
SOC[a]	基本語	程度	本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
	注射部位刺激感	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	末梢性浮腫	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位発疹	合計	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位知覚異常	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位腫脹	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	発熱	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	全体	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.3)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胆嚢ポリープ	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胆嚢炎	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	全体	合計	4 (1.5)	3 (1.3)	2 (2.0)	1 (1.0)	9 (1.5)
		軽度	2 (0.8)	2 (0.9)	1 (1.0)	1 (1.0)	5 (0.9)
		中等度	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
		重度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	季節性アレルギー	合計	2 (0.8)	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	4 (0.7)
		軽度	2 (0.8)	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	4 (0.7)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	節足動物咬傷アレルギー	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	過敏症	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	食物アレルギー	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	動物アレルギー	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	薬物過敏症	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	全体	合計	69 (26.5)	67 (29.5)	27 (26.7)	36 (37.5)	163 (27.7)
		軽度	38 (14.6)	46 (20.3)	18 (17.8)	21 (21.9)	102 (17.3)
		中等度	26 (10.0)	19 (8.4)	8 (7.9)	15 (15.6)	53 (9.0)
		重度	5 (1.9)	2 (0.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	8 (1.4)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻咽頭炎	合計	21 (8.1)	18 (7.9)	9 (8.9)	11 (11.5)	48 (8.2)
		軽度	16 (6.2)	14 (6.2)	9 (8.9)	9 (9.4)	39 (6.6)
		中等度	5 (1.9)	4 (1.8)	0 (0.0)	2 (2.1)	9 (1.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	上気道感染	合計	10 (3.8)	13 (5.7)	4 (4.0)	5 (5.2)	27 (4.6)
		軽度	4 (1.5)	9 (4.0)	2 (2.0)	3 (3.1)	15 (2.6)
		中等度	5 (1.9)	4 (1.8)	2 (2.0)	2 (2.1)	11 (1.9)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
		重度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	副鼻腔炎	合計	8 (3.1)	7 (3.1)	3 (3.0)	1 (1.0)	18 (3.1)
		軽度	7 (2.7)	6 (2.6)	2 (2.0)	0 (0.0)	15 (2.6)
		中等度	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	気管支炎	合計	7 (2.7)	3 (1.3)	5 (5.0)	2 (2.1)	15 (2.6)
		軽度	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (3.0)	1 (1.0)	6 (1.0)
		中等度	4 (1.5)	3 (1.3)	2 (2.0)	1 (1.0)	9 (1.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口腔ヘルペス	合計	4 (1.5)	5 (2.2)	0 (0.0)	3 (3.1)	9 (1.5)
		軽度	4 (1.5)	5 (2.2)	0 (0.0)	3 (3.1)	9 (1.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿路感染	合計	4 (1.5)	3 (1.3)	2 (2.0)	1 (1.0)	9 (1.5)
		軽度	3 (1.2)	2 (0.9)	1 (1.0)	1 (1.0)	6 (1.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		重度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	単純ヘルペス	合計	4 (1.5)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.0)
		軽度	4 (1.5)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	インフルエンザ	合計	4 (1.5)	1 (0.4)	3 (3.0)	2 (2.1)	8 (1.4)
		軽度	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
		中等度	3 (1.2)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (2.1)	5 (0.9)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃腸炎	合計	2 (0.8)	4 (1.8)	1 (1.0)	1 (1.0)	7 (1.2)
		軽度	1 (0.4)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.7)
		中等度	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肺炎	合計	2 (0.8)	3 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.1)	5 (0.9)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.1)	3 (0.5)
		重度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	帯状疱疹	合計	2 (0.8)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (2.1)	4 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (0.3)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.2)
		重度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ウイルス性胃腸炎	合計	2 (0.8)	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	4 (0.7)
		軽度	1 (0.4)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	爪真菌症	合計	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	膀胱炎	合計	1 (0.4)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	1 (0.4)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
	歯感染	合計	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	1 (0.4)	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	3 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	結膜炎	合計	1 (0.4)	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	3 (0.5)
		軽度	1 (0.4)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	耳感染	合計	1 (0.4)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
		軽度	1 (0.4)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	蜂巣炎	合計	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	麦粒腫	合計	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (0.3)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯周炎	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	四肢膿瘍	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	消化管感染	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	咬傷感染	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	迷路炎	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	喉頭炎	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	限局性感染	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	爪感染	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口腔カンジダ症	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	外耳炎	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	細菌性副鼻腔炎	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ブドウ球菌皮膚感染	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	急性副鼻腔炎	合計	0 (0.0)	4 (1.8)	1 (1.0)	2 (2.1)	5 (0.9)
		軽度	0 (0.0)	4 (1.8)	1 (1.0)	2 (2.1)	5 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	レンサ球菌性咽頭炎	合計	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (1.0)	3 (3.1)	3 (0.5)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (1.0)	3 (3.1)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼感染	合計	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	細菌性膣症[x]	合計	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.4)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下気道感染	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	乳房蜂巣炎	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	憩室炎	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腎感染	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腎盂腎炎	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	気道感染	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿路性敗血症	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯肉炎	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (2.1)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	異型肺炎	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	外陰部腟カンジダ症[x]	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
	外陰腟真菌感染[x]	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	急性扁桃炎	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ウイルス性消化管感染	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中耳炎	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮下組織膿瘍	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯膿瘍	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置	全体	合計	28 (10.8)	17 (7.5)	9 (8.9)	12 (12.5)	54 (9.2)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
合併症		軽度	10 (3.8)	11 (4.8)	5 (5.0)	7 (7.3)	26 (4.4)
		中等度	15 (5.8)	4 (1.8)	4 (4.0)	5 (5.2)	23 (3.9)
		重度	2 (0.8)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.7)
		不明	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	転倒	合計	4 (1.5)	1 (0.4)	1 (1.0)	1 (1.0)	6 (1.0)
		軽度	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (0.3)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		重度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	処置による疼痛	合計	3 (1.2)	3 (1.3)	3 (3.0)	1 (1.0)	9 (1.5)
		軽度	2 (0.8)	2 (0.9)	2 (2.0)	0 (0.0)	6 (1.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.3)
		重度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肉離れ	合計	3 (1.2)	2 (0.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	6 (1.0)
		軽度	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	裂傷	合計	3 (1.2)	0 (0.0)	3 (3.0)	1 (1.0)	6 (1.0)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.3)
		中等度	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	4 (0.7)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	挫傷	合計	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	3 (0.5)
		軽度	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	角膜擦過傷	合計	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
		中等度	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	四肢損傷	合計	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	擦過傷	合計	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (2.1)	2 (0.3)
		軽度	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (2.1)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	靭帯捻挫	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.3)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	術後貧血	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	術後不安	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼挫傷	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼外傷	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	顔面損傷	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	顔面骨骨折	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	手骨折	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節損傷	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	靭帯損傷	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋断裂	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚損傷	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯牙破折	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	節足動物咬傷	合計	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
		軽度	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	交通事故	合計	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	引っかき傷	合計	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
	肋骨骨折	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	足骨折	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	動物による引っかき傷	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	足関節部骨折	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尾骨骨折	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脊柱損傷	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尺骨神経損傷	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	動物咬傷	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	上顆炎	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	仙骨骨折	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	股関節部骨折	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	靭帯断裂	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	サンバーン	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	手首関節骨折	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	全体	合計	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	3 (0.5)
		軽度	3 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	3 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血圧上昇	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血中コレステロール増加	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ツベルクリン反応陽性	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	全体	合計	6 (2.3)	4 (1.8)	2 (2.0)	2 (2.1)	12 (2.0)
		軽度	3 (1.2)	2 (0.9)	1 (1.0)	1 (1.0)	6 (1.0)
		中等度	3 (1.2)	2 (0.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	6 (1.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	痛風	合計	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ビタミン D 欠乏	合計	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (0.3)
		軽度	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	耐糖能障害	合計	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脱水	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高脂血症	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	低カリウム血症	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鉄欠乏	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脂肪性浮腫	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2 型糖尿病	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	糖尿病	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高コレステロール血症	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	全体	合計	17 (6.5)	12 (5.3)	3 (3.0)	7 (7.3)	32 (5.4)
		軽度	5 (1.9)	9 (4.0)	2 (2.0)	3 (3.1)	16 (2.7)
		中等度	11 (4.2)	3 (1.3)	0 (0.0)	4 (4.2)	14 (2.4)
		重度	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
	背部痛	合計	5 (1.9)	2 (0.9)	2 (2.0)	2 (2.1)	9 (1.5)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	4 (1.5)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (2.1)	5 (0.9)
		重度	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節痛	合計	2 (0.8)	3 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.1)	5 (0.9)
		軽度	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
		中等度	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	2 (0.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頚部痛	合計	2 (0.8)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.7)
		軽度	1 (0.4)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格痛	合計	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋痙縮	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格硬直	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節炎	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	側腹部痛	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋緊張	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	閉経後骨粗鬆症[x]	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	四肢痛	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	滑液嚢腫	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	弾発指	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	滑液包炎	合計	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	椎間板突出	合計	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肩回旋筋腱板症候群	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	回帰性リウマチ	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋攣縮	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腱炎	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	全体	合計	4 (1.5)	6 (2.6)	3 (3.0)	0 (0.0)	13 (2.2)
		軽度	3 (1.2)	2 (0.9)	3 (3.0)	0 (0.0)	8 (1.4)
		中等度	1 (0.4)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.7)
		重度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	基底細胞癌	合計	1 (0.4)	3 (1.3)	1 (1.0)	0 (0.0)	5 (0.9)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	1 (0.4)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	乳房の良性新生物	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚良性新生物	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脂肪腫	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	子宮平滑筋腫[x]	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	浸潤性乳管癌	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	メラノサイト性母斑	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚乳頭腫	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ボーエン病	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	表皮内悪性黒色腫	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	全体	合計	35 (13.5)	20 (8.8)	14 (13.9)	10 (10.4)	69 (11.7)
		軽度	22 (8.5)	13 (5.7)	11 (10.9)	6 (6.3)	46 (7.8)
		中等度	12 (4.6)	7 (3.1)	3 (3.0)	4 (4.2)	22 (3.7)
		重度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
	頭痛	合計	26 (10.0)	13 (5.7)	10 (9.9)	8 (8.3)	49 (8.3)
		軽度	18 (6.9)	9 (4.0)	7 (6.9)	6 (6.3)	34 (5.8)
		中等度	7 (2.7)	4 (1.8)	3 (3.0)	2 (2.1)	14 (2.4)
		重度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	浮動性めまい	合計	3 (1.2)	3 (1.3)	1 (1.0)	0 (0.0)	7 (1.2)
		軽度	1 (0.4)	3 (1.3)	1 (1.0)	0 (0.0)	5 (0.9)
		中等度	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	錯感覚	合計	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	片頭痛	合計	1 (0.4)	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	3 (0.5)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	3 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	感覚鈍麻	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	神経圧迫	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下肢静止不能症候群	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	坐骨神経痛	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	傾眠	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	副鼻腔炎に伴う頭痛	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	手根管症候群	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	神経痛	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	失神寸前の状態	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	視野欠損	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	全体	合計	5 (1.9)	4 (1.8)	2 (2.0)	0 (0.0)	11 (1.9)
		軽度	5 (1.9)	1 (0.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	7 (1.2)
		中等度	0 (0.0)	3 (1.3)	1 (1.0)	0 (0.0)	4 (0.7)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不眠症	合計	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
		軽度	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不安	合計	1 (0.4)	2 (0.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	4 (0.7)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	うつ病	合計	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注意欠陥多動性障害	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	身体疾患による睡眠障害、不眠症型	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	全体	合計	0 (0.0)	4 (1.8)	2 (2.0)	0 (0.0)	6 (1.0)
		軽度	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿失禁	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (2.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	緊張性膀胱	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腎結石症	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹圧性尿失禁	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿路痛	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	全体	合計	3 (1.2)	2 (0.9)	1 (1.0)	2 (2.1)	6 (1.0)
		軽度	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
	月経障害[x]	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.4)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	乳房痛	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	前立腺炎[y]	合計	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
	月経困難症[x]	合計	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

			被験者数（%）				
SOC[a]	基本語	程度	本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
	子宮脱[x]	合計	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	卵巣嚢胞[x]	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	閉経期症状[x]	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	月経過多[x]	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	直腸瘤[x]	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	合計	8 (3.1)	5 (2.2)	3 (3.0)	4 (4.2)	16 (2.7)
		軽度	7 (2.7)	4 (1.8)	2 (2.0)	4 (4.2)	13 (2.2)
		中等度	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	咳嗽	合計	3 (1.2)	3 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.0)	6 (1.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
		軽度	2 (0.8)	3 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.0)	5 (0.9)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	アレルギー性鼻炎	合計	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
		軽度	2 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	上気道咳症候群	合計	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	慢性気管支炎	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻閉	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻漏	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻出血	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口腔咽頭痛	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	2 (0.3)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	喘息	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	全体	合計	18 (6.9)	14 (6.2)	7 (6.9)	3 (3.1)	39 (6.6)
		軽度	15 (5.8)	9 (4.0)	6 (5.9)	3 (3.1)	30 (5.1)
		中等度	3 (1.2)	5 (2.2)	1 (1.0)	0 (0.0)	9 (1.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	接触性皮膚炎	合計	4 (1.5)	3 (1.3)	1 (1.0)	0 (0.0)	8 (1.4)
		軽度	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	4 (0.7)
		中等度	2 (0.8)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.7)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	日光性角化症	合計	4 (1.5)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	6 (1.0)
		軽度	4 (1.5)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	6 (1.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚炎	合計	2 (0.8)	2 (0.9)	3 (3.0)	1 (1.0)	7 (1.2)
		軽度	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (2.0)	1 (1.0)	5 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.3)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	発疹	合計	2 (0.8)	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	4 (0.7)
		軽度	2 (0.8)	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	4 (0.7)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	湿疹	合計	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	乾癬	合計	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脂漏性皮膚炎	合計	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚色素過剰	合計	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脱毛症	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	びまん性脱毛症	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	丘疹	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	前癌性皮膚病変	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	酒さ	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚のつっぱり感	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	毛細血管拡張症	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
	ざ瘡	合計	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	薬疹	合計	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	そう痒症	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (0.5)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (0.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	斑状出血	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚病変	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	日光黒子	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	全体	合計	3 (1.2)	3 (1.3)	2 (2.0)	1 (1.0)	8 (1.4)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
		軽度	2 (0.8)	3 (1.3)	2 (2.0)	1 (1.0)	7 (1.2)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高血圧	合計	1 (0.4)	3 (1.3)	1 (1.0)	1 (1.0)	5 (0.9)
		軽度	1 (0.4)	3 (1.3)	1 (1.0)	1 (1.0)	5 (0.9)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ほてり	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	リンパ浮腫	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

注：治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
各器官別大分類内では、基本語は BOTOX 44 単位／BOTOX 44 単位群で発現率が高い順に記載した。
被験者は、各基本語につき 1 回のみ集計した。
[a] SOC：MedDRA の器官別大分類
[x] 女性被験者における割合
[y] 男性被験者における割合
Source: Table 1-3

Table 1-4　治療との因果関係が否定できない有害事象：プライマリー器官別大分類別・重症度別の症例数（%）、191622-104 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

			被験者数（%）				
SOC[a]	基本語	程度	本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
全体	全体	合計	43 (16.5)	33 (14.5)	9 (8.9)	13 (13.5)	85 (14.5)
		軽度	35 (13.5)	29 (12.8)	8 (7.9)	11 (11.5)	72 (12.2)
		中等度	8 (3.1)	3 (1.3)	1 (1.0)	2 (2.1)	12 (2.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	全体	合計	7 (2.7)	4 (1.8)	1 (1.0)	0 (0.0)	12 (2.0)
		軽度	6 (2.3)	3 (1.3)	1 (1.0)	0 (0.0)	10 (1.7)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼瞼下垂	合計	3 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	4 (0.7)
		軽度	3 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	4 (0.7)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼瞼知覚障害	合計	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼瞼浮腫	合計	1 (0.4)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.7)
		軽度	1 (0.4)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.7)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	霧視	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼の異常感	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	合計	24 (9.2)	22 (9.7)	3 (3.0)	9 (9.4)	49 (8.3)
		軽度	22 (8.5)	21 (9.3)	3 (3.0)	9 (9.4)	46 (7.8)
		中等度	2 (0.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位血腫	合計	11 (4.2)	10 (4.4)	2 (2.0)	4 (4.2)	23 (3.9)
		軽度	10 (3.8)	9 (4.0)	2 (2.0)	4 (4.2)	21 (3.6)
		中等度	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位内出血	合計	7 (2.7)	9 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	16 (2.7)
		軽度	7 (2.7)	9 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	16 (2.7)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位出血	合計	3 (1.2)	4 (1.8)	0 (0.0)	2 (2.1)	7 (1.2)
		軽度	2 (0.8)	4 (1.8)	0 (0.0)	2 (2.1)	6 (1.0)
		中等度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位そう痒感	合計	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

			被験者数（%）				
SOC[a]	基本語	程度	本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
	注射部位紅斑	合計	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位疼痛	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.3)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位刺激感	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位発疹	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位腫脹	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	全体	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.1)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋骨格硬直	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.2)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋攣縮	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	全体	合計	19 (7.3)	7 (3.1)	6 (5.9)	4 (4.2)	32 (5.4)
		軽度	13 (5.0)	5 (2.2)	5 (5.0)	3 (3.1)	23 (3.9)
		中等度	6 (2.3)	2 (0.9)	1 (1.0)	1 (1.0)	9 (1.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頭痛	合計	19 (7.3)	6 (2.6)	6 (5.9)	4 (4.2)	31 (5.3)
		軽度	13 (5.0)	5 (2.2)	5 (5.0)	3 (3.1)	23 (3.9)
		中等度	6 (2.3)	1 (0.4)	1 (1.0)	1 (1.0)	8 (1.4)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	感覚鈍麻	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	片頭痛	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻漏	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	全体	合計	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		軽度	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚のつっぱり感	合計	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	そう痒症	合計	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		軽度	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

注： 治療に関連する有害事象には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 44 単位／本剤 44 単位群で発現率が高い順に記載した。
被験者は、被験者ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[a] 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 17.0
Source: Table 1-4

Table 1-5.1　毒素拡散の可能性がある有害事象及び神経学的事象（発現率の降順）、191622-104 試験の有害事象（治験全体）（安全性解析対象集団）

有害事象（基本語 [a]）	SOC	被験者数（%） 本剤 44 単位／本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位／本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ／本剤 44 単位群 (N = 101)	プラセボ／プラセボ群 (N = 96)	全ての本剤群 (N = 588)	P 値 [b]
全体		5 (1.9)	2 (0.9)	2 (2.0)	1 (1.0)	9 (1.5)	0.886[c]
便秘	胃腸障害	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0.492[c]
口内乾燥	胃腸障害	2 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0.755[c]
眼瞼下垂	眼障害	3 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (0.7)	0.427[c]
霧視	眼障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	>0.999[c]

基本語は本剤 44 単位／本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 17.0
[b] 投与群間の割合の一様性は、Pearson のカイ二乗検定により評価した。期待値が 5 以下のセルが全セルの 25%以上を含むときには、フィッシャーの正確検定を代わりに用いた。
[c] フィッシャーの正確検定を実施した。
Source: Table 1-5.1

Table 1-5.2　毒素拡散の可能性がある有害事象及び神経学的事象（発現率の降順）、191622-104 試験の有害事象（治療サイクル 1）（安全性解析対象集団）

有害事象（基本語 [a]）	SOC	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ群 (N = 197)	全ての本剤群 (N = 487)	P 値 [b]
全体		0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0.642[c]
便秘	胃腸障害	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0.642[c]

基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 17.0
[b] 投与群間の割合の一様性は、Pearson のカイ二乗検定により評価した。期待値が 5 以下のセルが全セルの 25%以上を含むときには、フィッシャーの正確検定を代わりに用いた。
[c] フィッシャーの正確検定を実施した。
Source: Table 1-5.2

Table 1-5.3　毒素拡散の可能性がある有害事象及び神経学的事象（発現率の降順）、191622-104 試験の有害事象（治療サイクル 2）（安全性解析対象集団）

有害事象（基本語 [a]）	SOC	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 260)	本剤 24 単位群 (N = 227)	プラセボ群 (N = 197)	全ての本剤群 (N = 487)	P 値 [b]
全体		1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	>0.999[c]
眼瞼下垂	眼障害	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	>0.999[c]

基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 17.0
[b] 投与群間の割合の一様性は、Pearson のカイ二乗検定により評価した。期待値が 5 以下のセルが全セルの 25%以上を含むときには、フィッシャーの正確検定を代わりに用いた。
[c] フィッシャーの正確検定を実施した。
Source: Table 1-5.3

Table 1-5.4　毒素拡散の可能性がある有害事象及び神経学的事象（発現率の降順）、191622-104 試験の有害事象（サイクル 3）（安全性解析対象集団）

有害事象（基本語 [a]）	SOC	被験者数（%） 本剤 44 単位群 (N = 349)	本剤 24 単位群 (N = 223)	プラセボ群 (N = 95)	全ての本剤群 (N = 572)	P 値 [b]
全体		6 (1.7)	1 (0.4)	1 (1.1)	7 (1.2)	0.592[c]
便秘	胃腸障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	>0.999[c]
口内乾燥	胃腸障害	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.3)	0.759[c]
眼瞼下垂	眼障害	3 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.1)	3 (0.5)	0.411[c]
霧視	眼障害	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.3)	>0.999[c]

基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。
被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 17.0
[b] 投与群間の割合の一様性は、Pearson のカイ二乗検定により評価した。期待値が 5 以下のセルが全セルの 25%以上を含むときには、フィッシャーの正確検定を代わりに用いた。
[c] フィッシャーの正確検定を実施した。
Source: Table 1-5.4

Table 1-5.5　毒素拡散の可能性がある有害事象及び神経学的事象（発現率の降順）、191622-104 試験の有害事象（サイクル 4）（安全性解析対象集団）

NO REPORTS

注：基本語は本剤 44 単位群での発現率が高い順に記載した。
　被験者は、各基本語と SOC の組み合わせにつき 1 回のみ集計した。
[a] SOC：MedDRA の器官別大分類。詳細及び MedDRA のバージョンは表の最終ページに示す。
[b] 投与群間の割合の一様性は、Pearson のカイ二乗検定により評価した。期待値が 5 以下のセルが全セルの 25%以上を含むときには、フィッシャーの正確検定を代わりに用いた。
[c] フィッシャーの正確検定を実施した。

/statprod/BtxInjFac/ISS2014/final/tables/mdfr11.sas / 28JUL2014　07:29 SAS VERSION: 9.3

Listing 1-1　重篤な有害事象が発現した被験者及び死亡した被験者の全ての有害事象（投与群別）、191622-104 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

投与群	患者番号	年齢／性別／人種	有害事象（基本語）	発現日	持続期間	因果関係	最大重症度	重篤性	処置	転帰
プラセボ群	[redacted]	5[redacted]／女／白人	直腸瘤	71	2	なし	中等度	重篤	なし	後遺症なく回復
		5[redacted]／女／白人	下痢	321	3	なし	軽度	重篤	なし	後遺症なく回復
				321	3	なし	中等度	重篤	なし	後遺症なく回復
	[redacted]	5[redacted]／女／白人	胆嚢炎	49	26	なし	重度	重篤	なし	後遺症なく回復
			腸閉塞	259	6	なし	中等度	重篤	なし	後遺症なく回復
	[redacted]	5[redacted]／女／白人	表皮内悪性黒色腫	250	12	なし	軽度	重篤	なし	後遺症なく回復
	[redacted]	5[redacted]／男／白人	基底細胞癌	248	78	なし	軽度	重篤	なし	後遺症なく回復
	[redacted]	6[redacted]／女／白人	ボーエン病	211	8	なし	軽度	重篤	なし	後遺症なく回復
	[redacted]	3[redacted]／女／白人	蜂巣炎	184	5	なし	重度	重篤	なし	後遺症なく回復
本剤 24 単位群	[redacted]	4[redacted]／男／白人	基底細胞癌	149		なし	軽度	重篤	なし	継続中
				149	80	なし	軽度	重篤	なし	後遺症なく回復
	[redacted]	3[redacted]／女／白人	子宮脱	132	2	なし	重度	重篤	なし	後遺症なく回復
	[redacted]	6[redacted]／女／白人	基底細胞癌	146	34	なし	中等度	重篤	なし	後遺症を残して回復
	[redacted]	6[redacted]／女／白人	基底細胞癌	103	50	なし	中等度	重篤	なし	後遺症なく回復
	[redacted]	5[redacted]／女／白人	浸潤性乳管癌	286	43	なし	重度	重篤	なし	後遺症なく回復
	[redacted]	6[redacted]／女／白人	乳房蜂巣炎	73	6	なし	重度	重篤	なし	後遺症なく回復
	[redacted]	3[redacted]／女／白人	尿路性敗血症	94	4	なし	重度	重篤	なし	後遺症なく回復
	[redacted]	5[redacted]／女／白人	甲状腺腫	21	16	なし	中等度	重篤	なし	後遺症を残して回復
本剤 44 単位群	[redacted]	4[redacted]／女／白人	帯状疱疹	10	11	なし	重度	重篤	なし	後遺症なく回復
	[redacted]	4[redacted]／女／白人	非心臓性胸痛	129	3	なし	重度	重篤	なし	後遺症なく回復
	[redacted]	5[redacted]／女／アジア人	肺炎	164	3	なし	重度	重篤	なし	後遺症なく回復
	[redacted]	6[redacted]／女／白人	咬傷感染	238	18	なし	重度	重篤	なし	後遺症なく回復
	[redacted]	6[redacted]／女／白人	基底細胞癌	38	125	なし	中等度	重篤	なし	後遺症なく回復
				38	40	なし	中等度	重篤	なし	後遺症なく回復
	[redacted]	6[redacted]／女／白人	消化管感染	287	10	なし	中等度	重篤	なし	後遺症なく回復

注：重篤な有害事象を報告した被験者又は死亡例について、全ての有害事象を示す。発現日=治験薬の初回投与からの日数
[x] 女性被験者における割合
Source: Listing 1-1

Listing 1-2　有害事象により治験中止となった被験者のリスト、191622-104 試験の有害事象（安全性解析対象集団）

NO REPORTS

2.7.6.7　191622-512 試験（参考資料）のまとめ

7.1　試験方法の概要

治験の番号及び標題:

191622-512：目尻の表情皺を有する被験者に、BOTOX®（A 型ボツリヌス毒素）精製神経毒素複合体を単回投与したときの安全性及び有効性を評価する多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較、用量反応性試験

開発のフェーズ：第 2 相

目的：

目尻の表情皺（CFL；眼窩周囲皺）を改善するために AGN-191622（販売名：ボトックスビスタ®注用 50 単位、以下、「本剤」という）を単回投与（4 用量のうちいずれか 1 用量）した際の安全性及び有効性をプラセボと比較検討する。

方法：

デザイン：多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較、用量反応性試験

無作為化：0 日目に被験者を左右の目尻に本剤 18 単位／片側（計 36 単位）、本剤 12 単位／片側（計 24 単位）、本剤 6 単位／片側（計 12 単位）、本剤 3 単位／片側（計 6 単位）又はプラセボ（計 0 単位）のうちいずれかの投与を受ける群に 1:1:1:1:1 の割合で無作為に割り付けた。

対象疾患及び選択基準：

対象疾患：最大緊張時（最大限に微笑んだ状態）の皺の程度が中等度又は高度で左右対称の目尻の表情皺

主な選択基準：最大緊張時に目尻の表情皺の程度が中等度又は高度で左右同等の 18～65 歳の男女；妊娠可能な女性被験者は妊娠検査が陰性であること；治験を完了し治験の指示内容を遵守する意思と能力がある者；文書により治験参加に同意した者。

主な除外基準：重症筋無力症、ランバート・イートン症候群、筋萎縮性側索硬化症又は神経筋接合部の障害など､本剤の投与により被験者のリスクを増大させる可能性がある何らかの医学的症状を有する者;過去に毒素型を問わずボツリヌス毒素の投与を受けたことがある者；過去に眼窩周囲の外科手術、眉上げ又は関連する処置を受けたことがある者；過去 12 箇月以内に剥離性レーザー治療、軟部組織充填材による治療などを受けたことがある者；注射部位に感染症又は皮膚疾患のある者；顔面の左右で明らかな差（非対称）、皮膚弛緩症、真皮深部瘢痕化又は皮脂が過剰に肥厚した皮膚を有する者;眉毛下垂又は眼瞼下垂を有する者；顔面神経麻痺の既往を有する者；治験期間中に通常の肌の手入れ方法以外の顔面への美容法を予定している者；治験薬の成分に対してアレルギー又は過敏症を有する者；最近アルコール又は薬物の乱用があった者；コントロール不良の全身性疾患を有する者。

投与量及び投与方法、バッチ番号：

本剤（製剤 9060X；ロット C0620）は保存剤を含まない 0.9%滅菌生理食塩水を用いて溶解し、左右眼輪筋外側各 3 部位（計 6 部位）への筋肉内注射として単回投与した。1 部位あ

たりの投与容量は 0.1 mL とした。左右各顔面への本剤投与量は、18 単位、12 単位、6 単位又は 3 単位とした。プラセボ（製剤 9379X；ロット C397 及び C0619）は保存剤を含まない 0.9%滅菌生理食塩水を用いて溶解し、治験薬と同様に投与した。

治療期間：

単回投与後の 180 日間（経過観察）

併用療法：

治験担当医師の判断により、被験者に必要と考えられる治療を施してもよいとした。治験期間を通して、可能な限り併用薬の投与量を変更しないこととした。また、被験者は家庭での日常的な肌の手入れ方法を継続することとした。治験期間中は如何なる理由であれ毒素型を問わず治験薬以外のボツリヌス毒素の併用を禁止した。また、アミノグリコシド系薬剤又は神経伝達を阻害する可能性がある薬剤（例：クラーレ様薬物）の併用は、薬理学的に本剤の作用を増強する可能性があるため慎重投与とした。

評価基準：

主要有効性評価項目： 4 段階尺度（なし、軽度、中等度、高度）を用いた最大緊張時の治験担当医師による顔面左右それぞれの CFL の程度評価（各来院時に実施、主要評価時点は 90 日目）

副次有効性評価項目：

- 最大緊張時（最大限に微笑んだ状態）と同じ評価尺度を用いた治験担当医師による平静時（表情筋を緊張させない状態）の顔面左右それぞれの CFL の程度評価（各来院時に実施）
- 「目尻の表情皺の変化に関する 9 段階の総合的評価」（SGA-CFL）に基づく、CFL の外見の変化に関する被験者の総合的評価。SGA-CFL は、現在の CFL の外見を治療前と比較して−4（極めて悪化）から+4（完全な改善）までの段階で評価する単項目の尺度である。
- 各投与群の被験者の 50%以上がレスポンダーであった期間とする効果持続期間。ここでレスポンダーとは、最大緊張時の治験担当医師による CFL の程度評価が左右とも「なし」又は「軽度」の被験者とした。

注：最大緊張時の治験担当医師の評価による CFL の程度（90 日目）が「なし」又は「軽度」の被験者の割合について、本剤群とプラセボ群の間に 30%の差が認められた場合に、臨床的に有意であるとした。

- 最大緊張時及び平静時の顔面規格写真（各来院時に撮影）
- 被験者の報告によるアウトカム（PRO）評価項目（顔の表情皺に関する自信・認識質問票[FSP]、顔の表情皺の治療に関する満足度についての質問票[FTS]及び年齢の自己認識[SPA]）に基づく、被験者の CFL 評価

安全性：

- 有害事象
- 臨床検査（血液生化学検査/電解質及び血液学的検査）
- バイタルサイン（血圧及び心拍数）
- 尿妊娠検査

統計手法：

Intent-to-treat（ITT）解析対象集団は、無作為割り付けされた全ての被験者とした。治験実施計画書に適合する（PP）解析対象集団は、治験期間中に治験実施計画書からの重大な逸脱がなかった全ての被験者とした。また、各来院／測定にのみ影響する重大な逸脱があった場合、当該来院／測定のデータを PP 解析対象集団から除外することとした。安全性解析対象集団は、無作為割り付けされ、少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた全ての被験者とした。

有効性の解析は ITT 解析対象集団を対象に実施した。さらに、PP 解析対象集団についても有効性の解析を実施した。PP 解析対象集団のデータ解析は、ITT 解析の結果を確認するためのものであった。全ての安全性項目の解析には安全性解析対象集団を用いた。

有効性の主要解析では、90 日目の治験担当医師による CFL の程度が左右とも「なし」又は「軽度」の被験者（レスポンダー）の割合を投与群間で比較した。投与群間のレスポンダーの割合の同等性を評価するために、治験担当医師を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定を実施した。各実薬群とプラセボの対比較を行い、Hochberg の方法を用いて多重性を調整した。補正した p 値が≤ 0.05 の場合に統計学的に有意とした。Cochran-Armitage 検定を用いて、本剤投与群間のレスポンダーの割合に関する線形性を検定した。治験担当医師を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定により実薬群間の差を検討した。

治療及び治験担当医師を因子とする二元配置分散分析（ANOVA）モデルを用いて、最大緊張時における CFL の程度のベースラインからの平均変化量及び平均変化率を解析した。主要評価時点の主要有効性評価項目について実施した解析と同じ解析を、他の全ての規定来院時についても実施した。Kruskal-Wallis 検定により被験者ごとの効果持続期間（被験者が連続してレスポンダーであった最初の来院から最後の来院までの期間）の解析を行った。平静時の CFL の程度についても同様の解析を行った。Kruskal-Wallis 検定により被験者による全般的評価の解析を行い、治験担当医師を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定によりレスポンダー／ノンレスポンダーの解析を行った。FSP 質問票、FTS 質問票及び SPA 質問票の回答について、Kruskal-Wallis 検定によって投与群間の比較を行った。Wilcoxon の符号順位検定によって、FSP の群内比較を行った。

最大緊張時の CFL の程度（主要有効性評価項目）の ITT 解析では、欠測値を各規定来院時の欠測値以外の全データの平均値で補完した。補完はデータ変換を行う前の測定値を用いて行った。治験担当医師による CFL の程度評価では、まず左右の平均値を算出し、左右いずれかが欠測の場合は、もう一方のスコアを当該被験者の平均値とした。その上で全ての被験者の平均値の平均を算出し、左右とも欠測の被験者の左右それぞれに割り当てた。PP 解析では欠測値の補完は行わなかった。

安全性の解析はすべての安全性解析対象集団について実施した。Pearson のカイ二乗検定及び Fisher の直接確率検定により投与群間の差を検討した。

統計解析計画書の詳細は、191622-512 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）の Appendix 16.1.9 に記載されている。

治験実施施設：英国の 3 施設、ドイツの 2 施設、フランスの 3 施設及びベルギーの 2 施設

被験者数（計画時及び解析時）：

解析可能被験者数が 125 例（1 群当たり 25 例）となるように、計画組入れ被験者数は約 140 例とした。

実際の組入れ被験者数（ITT 解析対象集団）は 162 例であり、そのうちの計 144 例が PP 解析対象集団となった。

被験者数の設定根拠：

Bonferroni の方法で補正したときの第一種過誤を 0.05/4 = 0.0125 と想定すると、予測されるレスポンダーの割合（プラセボ群 5%、本剤群 50%）の対群間差を 80%の検出力で検出するには、1 群当たり 25 例が必要であった。

検出力は、市販のソフトフェア nQuery Advisor、Version 4（Elashoff、2000）を用い、連続補正した同率の 2 群に対するカイ二乗検定に基づいて算出した。レスポンダーの割合は、本剤による眉間の表情皺の治療に関する 2 本の二重盲検プラセボ対照臨床試験（Carruthers ら、2002；治験総括報告書 191622-023）の結果を用いて予測した。

これまでの試験結果に基づくと、レスポンダーの割合にはさらに大きい差があるものと予測された。したがって、本治験は本剤群とプラセボ群のレスポンダーの割合の差 45%を検出することができる。

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年[redacted]月 15 日

最後の被験者の最終来院日：20[redacted]年[redacted]月 30 日

表 7.1-1　来院及び処置のスケジュール

	治験薬投与 来院 1 0 日目	フォローアップ 来院 2 7 日目	フォローアップ 来院 3 30 日目	フォローアップ 来院 4 60 日目	フォローアップ 来院 5 90 日目	フォローアップ 来院 6 120 日目	フォローアップ 来院 7 150 日目	終了時 来院 8 180 日目
同意取得	X[a]							
選択／除外基準	X[a]							
既往歴	X[a]							
バイタルサイン	X[a]							X
医師による CFL の程度評価（最大緊張時及び平静時）	X[a]	X	X	X	X	X	X	X
写真撮影	X[a]	X	X	X	X	X	X	X
尿妊娠検査（妊娠可能な女性のみ）	X[a]							X
血液検査、電解質検査及び臨床化学検査	X[a]							X
治験薬投与（本剤 18 単位/片側、12 単位/片側、6 単位/片側、3 単位/片側又はプラセボ）	X							
顔の表情皺に関する自信・認識質問票[FSP]	X[a]	X	X	X	X	X	X	X
顔の表情皺の治療に関する満足度についての質問票[FTS]		X	X	X	X	X	X	X
年齢の自己認識（SPA）		X	X	X	X	X	X	X
目尻の表情皺の変化に関する 9 段階の総合的評価 （SGA-CFL）		X	X	X	X	X	X	X
併用治療	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象	X[b]	X	X	X	X	X	X	X

CFL = 目尻の表情皺
a 注射前に実施
b 注射後 30 分に実施

7.2　結果

7.2.1　被験者

7.2.1.1　被験者の内訳

本治験の投与群は、治験総括報告書では「顔の左右各側面の用量」として示されているが、他の試験の投与群は「総用量」（全ての治療部位の合計用量）として示されている。以下に、本治験における左右各顔面の用量及び総投与量（左右顔面の合計）を投与群ごとにまとめる。

- 本剤 18 単位／片側（計 36 単位）
- 本剤 12 単位／片側（計 24 単位）
- 本剤 6 単位／片側（計 12 単位）
- 本剤 3 単位／片側（計 6 単位）
- プラセボ（計 0 単位）

本治験には 162 例が組入れられ、本剤 18 単位／片側群、本剤 12 単位／片側群、本剤 6 単位／片側群、本剤 3 単位／片側群及びプラセボ群に、それぞれ 33 例、31 例、33 例、33 例及び 32 例が無作為に割り付けられた（5.3.5.1：191622-512 試験 治験総括報告書 Table 14.1-1）。このうち 157 例（96.9%、157/162 例）が治験を完了し、5 例が中止となった（全体の 3.1%［5/162 例］、本剤 18 単位／片側群の 6.1%［2/33 例］、本剤 12 単位／片側群の 3.2%［1/31 例］、本剤 6 単位／片側群の 3.0%［1/33 例］、本剤 3 単位／片側群の 3.0%［1/33 例］）（5.3.5.1：191622-512 試験 治験総括報告書 Table 14.1-1）。

来院別の被験者の累積内訳を 5.3.5.1：191622-512 試験 治験総括報告書 Table 14.4-2 にまとめ、 治験実施施設別の被験者の組入れ／終了状況を 5.3.5.1：191622-512 試験 治験総括報告書 Table 14.4-1 に示す。治験実施施設別、投与群別の被験者組入れを 5.3.5.1：191622-512 試験 治験総括報告書 Table 14.4-2 に示す。

治験期間中に治験薬コードが開錠された被験者はなかった。しかし、施設 3996 は無作為割り付けされた 15 例の無作為割付封筒を全て紛失していたため、これらの被験者の盲検性が維持されたことを確認できなかった。そのためこれらの被験者は PP 解析から除外された（7.2.1.2 を参照）。

7.2.1.2　治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの逸脱を、5.3.5.1：191622-512 試験 治験総括報告書 Appendix 16.2.2 にまとめた。18 例が PP 解析対象集団から除外された（5.3.5.1：191622-512 試験 治験総括報告書 Appendix 16.2.3）。除外理由は、「選択基準／除外基準の違反（妊娠検査を注射前に実施せず）」、「無作為割付封筒の紛失」などであった。また、来院が規定来院範囲（5.3.5.1：191622-512 試験 治験総括報告書 Appendix 16.1.9 の統計解析計画書で定義）から外れていた。被験者又は最大緊張時の口の位置がベースライン（0 日目）と異なっていた被験者は、当該来院のデータを PP 有効性解析から除外した。

7.2.1.3　解析したデータセット

全ての被験者が少なくとも 1 回の治験薬投与を受けたため（本剤 18 単位／片側群、本剤 12 単位／片側群、本剤 6 単位／片側群、本剤 3 単位／片側群及びプラセボ群で、それぞれ 33 例、31 例、33 例、33 例及び 32 例）、無作為割り付けされた 162 例全例が ITT 解析対象集団（有効性解析対象集団）及び安全性解析対象集団となった。144 例が PP 解析対象集団に含まれたが、144 例の全ての来院データが含まれていなかった。

7.2.1.4　人口統計学的及び他のベースラインの特性

人口統計学的特性はいずれの投与群も同様で、投与群間に統計学的有意差は認められなかった。全体として平均年齢は 47.0 歳（27～64 歳）であった（5.3.5.1：191622-512 試験 治験総括報告書 Table 14.1-4.1）。被験者の大半は 50 歳以下（61.7%、100/162）で、白人（98.8%、160/162）及び女性（88.9%、144/162）が主であった。

ベースライン時（0 日目）の最大緊張時の治験担当医師による CFL の程度評価は、39.5%（64/162 例）が中等度、60.5%（98/162 例）が高度であった。最大緊張時の治験担当医師による CFL の程度評価の分布は、各本剤群ともおおむね同様で、投与群間に統計学的有意差は認められなかった（5.3.5.1：191622-512 試験 治験総括報告書 Table 14.1-5.1）。ベースライン時における平静時の左右各顔面の CFL の程度を 5.3.5.1 : 191622-512 試験 治験総括報告書 Table 14.1-6.1～14.1-7.2 に示す。

ベースライン来院時に記録された既往歴で最も多かったものは婦人科系疾患（全投与群で 17.9%～31.0%）で、次いで皮膚疾患（0.0%～18.2%）であった（5.3.5.1：191622-512 試験 治験総括報告書 Table14.1-9.1）。既往歴に投与群間で統計学的有意差が認められたのは「その他の神経疾患」（プラセボ群 4 例［12.5%、4/32 例］、本剤 3 単位／片側群 1 例［3.0%、1/33 例］、その他の本剤群はなし）のみであった（5.3.5.1 : 191622-512 試験 治験総括報告書 Table 14.1-9.1 及び 14.1-9.2）。その他のベースラインの特性に統計学的有意差は認められなかった。

7.2.2　有効性の評価

7.2.2.1　主要有効性評価項目の解析：最大緊張時の治験担当医師による CFL の程度評価

最大緊張時の治験担当医師による CFL の程度評価のベースラインからの平均変化量

最大緊張時の治験担当医師による CFL の程度評価のベースライン時における平均値及び各規定来院時のベースラインからの平均変化量を表 7.2-1 にまとめる。

表 7.2-1　最大緊張時の治験担当医師による CFL の程度評価のベースライン時の平均値及びベースラインからの平均変化量（ITT 解析対象集団）

	平均値（SD）				
来院	本剤 18 単位/片側群 (N = 33)	本剤 12 単位/片側群 (N = 31)	本剤 6 単位/片側群 (N = 33)	本剤 3 単位/片側群 (N = 33)	プラセボ群 (N = 32)
0 日目	2.48 (0.508)	2.74 (0.445)	2.61 (0.496)	2.64 (0.489)	2.56 (0.504)
7 日目	-0.83 (0.757)[a]	-0.97(0.826)[a]	-0.74 (0.792)[a]	-0.42 (0.547)[a]	-0.09 (0.390)
30 日目	-1.08 (0.614)[a]	-1.19 (0.792)[a]	-0.80 (0.847)[a]	-0.53(0.612)[a]	-0.16 (0.515)
60 日目	-0.73 (0.626)[a]	-1.06 (0.772)[a]	-0.64 (0.832)[a]	-0.36 (0.603)	-0.13 (0.421)
90 日目	-0.58 (0.614)[a]	-0.68 (0.871)[a]	-0.44 (0.704)[a]	-0.32 (0.528)	-0.09 (0.390)
120 日目	-0.47 (0.612)[a]	-0.52 (0.811)[a]	-0.36 (0.653)[a]	-0.26 (0.502)	-0.06 (0.354)
150 日目	-0.36 (0.489)[a]	-0.32 (0.653)	-0.26 (0.588)	-0.15 (0.442)	-0.09 (0.466)
180 日目	-0.24 (0.435)	-0.23 (0.560)	-0.15 (0.566)	-0.18 (0.465)	-0.09 (0.466)

ANOVA = 分散分析；CFL = 目尻の表情皺；ITT = Intent-to-treat；SD = 標準偏差
a 治療及び治験担当医師を因子とする各来院時の二元配置分散分析モデルによる対比較によって算出された本剤群とプラセボの差が $p < 0.05$
出典：191622-512 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.2-4.1

主要評価時点である 90 日目において、最大緊張時の治験担当医師による CFL の程度評価のベースラインからの平均変化量は、本剤 18 単位／片側群、本剤 12 単位／片側群、本剤 6 単位／片側群及び本剤 3 単位／片側群は、それぞれ−0.58、−0.68、−0.44 及び−0.32 であったのに対し、プラセボ群では−0.09 であった。

群間差の解析では、本剤 18 単位／片側群（$p \leq 0.033$）は 150 日目まで、本剤 12 単位／片側群（$p \leq 0.001$）及び本剤 6 単位／片側群（$p \leq 0.031$）は 120 日目まで、本剤 3 単位／片側群（$p \leq 0.048$）は 30 日目まで、ベースラインからの減少がプラセボに比べ統計学的に有意であることが示された（5.3.5.1：191622-512 試験 治験総括報告書 Table 14.2-4.1）。

群内差の解析結果を 5.3.5.1：191622-512 試験 治験総括報告書 Table 14.2-4.1 に示す。各規定来院時の平均スコアを 5.3.5.1:191622-512 試験 治験総括報告書 Table 14.2-6.1 及び 14.2-6.2 に示した。

レスポンダーに分類された被験者の割合

レスポンダーとは、最大緊張時の治験担当医師による CFL の程度評価が左右とも「なし」又は「軽度」の被験者とした。ITT 解析対象集団における各規定来院時のレスポンダーの割合を表 7.2-2 に示した。

表 7.2-2　最大緊張時の治験担当医師による CFL の程度評価におけるレスポンダーの割合（「なし」又は「軽度」の被験者数及び%）（ITT 解析対象集団）

来院	本剤 18 単位／片側群 (N = 33)	本剤 12 単位／片側群 (N = 31)	本剤 6 単位／片側群 (N = 33)	本剤 3 単位／片側群 (N = 33)	プラセボ群 (N = 32)
7 日目	51.5% (17/33)[a]	38.7% (12/31)[a]	36.4% (12/33)[a]	12.1% (4/33)	3.1% (1/32)
30 日目	54.5% (18/33)[a]	45.2% (14/31)[a]	39.4% (13/33)[a]	18.2% (6/33)	9.4% (3/32)
60 日目	36.4% (12/33)[a]	38.7% (12/31)[a]	30.3% (10/33)	12.1% (4/33)	9.4% (3/32)
90 日目	30.3% (10/33)[a]	29.0% (9/31)[a]	18.2% (6/33)	12.1% (4/33)	3.1% (1/32)
120 日目	30.3% (10/33)[a]	19.4% (6/31)[a]	15.2% (5/33)[a]	9.1% (3/33)	0.0% (0/32)
150 日目	21.2% (7/33)	12.9% (4/31)	9.1% (3/33)	3.0% (1/33)	3.1% (1/32)
180 日目	15.2% (5/33)	9.7% (3/31)	6.1% (2/33)	3.0% (1/33)	3.1% (1/32)

CFL = 目尻の表情皺；ITT = Intent-to-treat
a 治験担当医師を層別因子とし、Hochberg の方法によって補正した Cochran-Mantel-Haenszel 検定によって算出された本剤群とプラセボの差が $p < 0.05$
出典：191622-512 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.2-1.1

レスポンダーの割合は、プラセボ群と比較すると、本剤 18 単位／片側群及び本剤 12 単位／片側群で 120 日目までの全ての時点（$p \leq 0.041$；5.3.5.1：191622-512 試験 治験総括報告書 Table 14.2-1.1）、本剤 6 単位／片側群で 7 日目、30 日目及び 120 日目において（$p \leq 0.021$）、統計学的に有意に高かった。本剤 3 単位／片側群ではいずれの時点においても、レスポンダーの割合がプラセボに比べて統計学的に有意差は認められなかった（表 7.2-2 及び 5.3.5.1：191622-512 試験 治験総括報告書 Table 14.2-1.1）。

ITT 解析対象集団において、治験実施計画書で主要評価時点と定めた 90 日目には、いずれの本剤群でもプラセボに比べてレスポンダーの割合に臨床的に意義のある差（30%の差）は認められなかった（表 7.2-2）。しかし、本剤 18 単位／片側群、12 単位／片側群及び 6 単位／片側群は 7 日目及び 30 日目に、さらに本剤 18 単位／片側群では 120 日目にも臨床的に意義のある差が認められた。いずれの投与群でも、30 日目にレスポンダーの割合が最大でなった（表 7.2-2）。

最大緊張時でのレスポンダーの割合の線形性の検定により本剤の用量相関性の有無を検討し、その結果を 5.3.5.1：191622-512 試験 治験総括報告書 Table 14.2-2.1 に示した。ITT 解析対象集団における線形性解析では、全ての時点で投与群間に統計学的有意差（$p \leq 0.028$）が認められ、レスポンダーの割合には全ての本剤用量間で線形性があることが示された。

7.2.2.2　副次有効性評価項目の解析

7.2.2.2.1　平静時の治験担当医師による CFL の程度評価

平静時の CFL が中等度から高度であった被験者

平静時の治験担当医師による CFL の程度評価のベースラインからの平均変化量

ITT 解析対象集団のうち、ベースライン時に平静時の治験担当医師による CFL の程度評価が中等度又は高度であった被験者について、CFL の程度評価のベースライン時における平均値及び各規定来院時のベースラインからの平均変化量を表 7.2-3 に示す。

表 7.2-3　ベースライン時の平静時 CFL が中等度又は高度であった被験者の平静時の治験担当医師による CFL の程度評価のベースライン時の平均値及びベースラインからの平均変化量（ITT 解析対象集団）

来院 平均値 （SD）	本剤 18 単位／ 片側群 (N = 23)	本剤 12 単位／ 片側群 (N = 27)	本剤 6 単位／ 片側群 (N = 25)	本剤 3 単位／ 片側群 (N = 24)	プラセボ群 (N = 23)
0 日目	2.35	2.52[a]	2.40	2.54[a]	2.22
	(0.487)	(0.509)	(0.500)	(0.509)	(0.422)
7 日目	-0.72[a]	-0.96[a]	-0.58	-0.60	-0.26
	(0.720)	(0.649)	(0.702)	(0.625)	(0.449)
30 日目	-0.87[a]	-1.33[a]	-0.85[a]	-0.56	-0.35
	(0.694)	(0.734)	(0.801)	(0.712)	(0.573)
60 日目	-0.80[a]	-1.26[a]	-0.67[a]	-0.50	-0.26
	(0.687)	(0.656)	(0.717)	(0.722)	(0.449)
90 日目	-0.67	-1.00[a]	-0.71	-0.38	-0.48
	(0.596)	(0.877)	(0.706)	(0.647)	(0.665)
120 日目	-0.52	-0.81[a]	-0.50	-0.30	-0.30
	(0.593)	(0.736)	(0.590)	(0.635)	(0.470)
150 日目	-0.45	-0.67[a]	-0.46	-0.32	-0.26
	(0.596)	(0.679)	(0.658)	(0.568)	(0.449)
180 日目	-0.26	-0.35	-0.29	-0.30	-0.30
	(0.541)	(0.485)	(0.624)	(0.559)	(0.559)

ANOVA = 分散分析；CFL = 目尻の表情皺；ITT = intent-to-treat；SD = 標準偏差
a 治療及び治験担当医師を因子とする各来院時の二元配置分散分析モデルによる対比較によって算出された本剤群とプラセボの差が $p < 0.05$
出典：191622-512 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.5-8.1

主要評価時点である 90 日目におけるベースラインからの平均変化量は、いずれの本剤群もプラセボに比べ有意ではなかった。群間差の解析では、本剤 18 単位／片側群は 60 日目（$p \leq 0.015$）まで、本剤 12 単位／片側群は 150 日目まで（$p \leq 0.015$）、本剤 6 単位／片側群は 30 日目及び 60 日目（$p \leq 0.031$）に、ベースラインからの減少がプラセボ群に比べ統計学的に有意であったが、本剤 3 単位／片側群はいずれの時点でも有意な差は認められなかった（5.3.5.1：191622-512 試験 治験総括報告書 Table 14.5-8.1）。

群内差の解析結果を 5.3.5.1：191622-512 試験 治験総括報告書 Table 14.5-8.1 に示した。

レスポンダーに分類された被験者の割合

ITT 解析対象集団のうち、ベースライン時に平静時の CFL が中等度又は高度であった被験者において、治験担当医師による平静時の CFL の程度評価によるレスポンダーの割合が最大になったのは、本剤 18 単位／片側群（56.5%、13/23 例）及び本剤 12 単位／片側群（70.4%、19/27 例）が 30 日目、本剤 6 単位／片側群（45.8%、11/24 例）が 30 日目及び 60 日目、及び本剤 3 単位／片側群（29.2%、7/24 例）が 60 日目、プラセボ群（34.8%、8/23 例）が 90 日目であった。ITT 解析対象集団の 90 日目（主要評価時点）における平静時のレスポンダーの割合は、プラセボ群の 34.8%（8/23 例）に対し、本剤 18 単位／片側群、本剤 12 単位／片側群、本剤 6 単位／片側群及び本剤 3 単位／片側群は、それぞれ 47.8%（11/23 例）、48.1%（13/27 例）、41.7%（10/24 例）及び 16.7%（4/24 例）であった（表 7.2-4）。

表 7.2-4　ベースライン時に平静時の CFL が中等度又は高度であった被験者での平静時の治験担当医師による CFL の程度評価によるレスポンダーの割合（CFL の程度が「なし」又は「軽度」であった被験者の%及び人数）（ITT 解析対象集団）

来院	本剤 18 単位／片側群 (N = 23)	本剤 12 単位／片側群 (N = 27)	本剤 6 単位／片側群 (N = 25)	本剤 3 単位／片側群 (N = 24)	プラセボ群 (N = 23)
7 日目	43.5% (10/23)	51.9% (14/27)	40.0% (10/25)	29.2% (7/24)	26.1% (6/23)
30 日目	56.5% (13/23)	70.4%[a] (19/27)	45.8% (11/24)	25.0% (6/24)	26.1% (6/23)
60 日目	52.2%[a] (12/23)	63.0%[a] (17/27)	45.8%[a] (11/24)	29.2% (7/24)	17.4% (4/23)
90 日目	47.8% (11/23)	48.1% (13/27)	41.7% (10/24)	16.7% (4/24)	34.8% (8/23)
120 日目	34.8% (8/23)	40.7% (11/27)	33.3% (8/24)	17.4% (4/23)	21.7% (5/23)
150 日目	22.7% (5/22)	37.0% (10/27)	33.3% (8/24)	13.6% (3/22)	17.4% (4/23)
180 日目	13.0% (3/23)	15.4% (4/26)	20.8% (5/24)	13.0% (3/23)	26.1% (6/23)

CFL = 目尻の表情皺；ITT = intent-to-treat
a 治験担当医師を層別因子とし、Hochberg の方法によって補正した Cochran-Mantel-Haenszel 検定によって算出された本剤群とプラセボ群の差が $p < 0.05$
出典：191622-512 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.5-5.1

レスポンダーの割合はプラセボに比べ、本剤 18 単位／片側群で 60 日目（$p = 0.013$）、本剤 12 単位／片側群で 30 日目及び 60 日目（それぞれ $p = 0.010$、$p = 0.006$）、本剤 6 単位／片側群で 60 日目（$p = 0.016$）に統計学的に有意であった（5.3.5.1：191622-512 試験 治験総括報告書 Table 14.5-5.1）。

ベースライン時に CFL が中等度又は高度であった被験者での平静時におけるレスポンダーの割合の線形性の検定では、30 日目及び 60 日目に統計学的に有意であった（$p \leq 0.002$；5.3.5.1：191622-512 試験 治験総括報告書 Table 14.5-6.1）。

全ての被験者

平静時の治験担当医師による CFL の程度評価のベースラインからの平均変化量

ITT 解析対象集団について、全ての被験者のベースライン時の平静時における治験担当医師による CFL の程度評価の平均値及び各規定来院時でのベースラインからの平均変化量を表 7.2-5 にまとめる。

表 7.2-5　全ての被験者のベースライン時の平静時における治験担当医師による CFL の程度評価の平均値及びベースラインからの平均変化量（ITT 解析対象集団）

来院 平均値 （SD）	本剤 18 単位／ 片側群 (N = 33)	本剤 12 単位／ 片側群 (N = 31)	本剤 6 単位／ 片側群 (N = 33)	本剤 3 単位／ 片側群 (N = 33)	プラセボ群 (N = 32)
0 日目	1.94	2.32[a]	2.03	2.12	1.88
	(0.747)	(0.702)	(0.810)	(0.820)	(0.660)
7 日目	-0.68[a]	-0.90[a]	-0.53[a]	-0.44	-0.23
	(0.659)	(0.651)	(0.661)	(0.596)	(0.425)
30 日目	-0.78[a]	-1.23[a]	-0.83[a]	-0.44	-0.22
	(0.659)	(0.762)	(0.725)	(0.659)	(0.659)
60 日目	-0.80[a]	-1.13[a]	-0.66[a]	-0.36	-0.13
	(0.620)	(0.718)	(0.665)	(0.742)	(0.554)
90 日目	-0.68[a]	-0.87[a]	-0.56	-0.29	-0.28
	(0.556)	(0.885)	(0.681)	(0.625)	(0.729)
120 日目	-0.50	-0.71[a]	-0.38	-0.22	-0.19
	(0.622)	(0.739)	(0.609)	(0.659)	(0.592)
150 日目	-0.45	-0.58[a]	-0.34	-0.23	-0.16
	(0.568)	(0.720)	(0.653)	(0.617)	(0.574)
180 日目	-0.29	-0.30	-0.22	-0.22	-0.13
	(0.529)	(0.466)	(0.608)	(0.553)	(0.660)

ANOVA = 分散分析；CFL = 目尻の表情皺；ITT = intent-to-treat；SD = 標準偏差
a 治療及び治験担当医師を因子とする各来院時の二元配置 ANOVA モデルによる対比較によって算出された本剤群とプラセボの差が $p < 0.05$
出典：191622-512 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.2-12.1

ITT 解析対象集団において、CFL の程度のベースラインからの変化量の群内での平均値において、本剤 18 単位／片側群及び本剤 12 単位／片側群は初回投与後評価（7 日目）から 180 日目まで（$p \leq 0.005$）、本剤 6 単位／片側群は初回投与後評価から 150 日目まで（$p \leq 0.006$）、本剤 3 単位／片側群は初回投与後評価から 90 日目まで及び 180 日目に（$p \leq 0.032$）、それぞれ統計学的に有意な減少が認められた。プラセボ群内では 7 日目及び 90 日目に統計学的に有意な変化が認められた（$p \leq 0.037$）（5.3.5.1：治験総括報告書 191622-512 Table 14.2-12.1）。ベースラインからの減少が、プラセボに比べ本剤 18 単位／片側群は 90 日目まで（$p \leq 0.018$）、本剤 12 単位／片側群は 150 日目まで（$p \leq 0.006$）、本剤 6 単位／片側群は 60 日目まで（$p \leq 0.042$）統計学的に有意であったが、本剤 3 単位／片側群ではいずれの時点でも有意ではなかった。

各規定来院時の平均スコアを 5.3.5.1：191622-512 試験 治験総括報告書 Table 14.2-14.1 及び 14.2-14.2 に示した。

レスポンダーに分類された被験者の割合

ITT 解析対象集団において、治験担当医師による平静時の CFL の程度評価でレスポンダーの割合が最大になったのは 30 日目であった。レスポンダーの割合は、本剤 18 単位／片側群、本剤 12 単位／片側群、本剤 6 単位／片側群及び本剤 3 単位／片側群は、それぞれ 68.8%（22/32 例）、74.2%（23/31 例）、59.4%（19/32 例）及び 45.5%（15/33 例）であったのに対

し、プラセボ群では 43.8%（14/32）であった。90 日目（主要評価時点）において、ITT 解析対象集団における平静時のレスポンダーの割合は、本剤 18 単位／片側群、本剤 12 単位／片側群、本剤 6 単位／片側群及び本剤 3 単位／片側群で、それぞれ 63.6%（21/33 例）、54.8%（17/31 例）、56.3%（18/32 例）及び 36.4%（12/33 例）であったのに対し、プラセボ群では 50.0%（16/32 例）であった（表 7.2-6）。

表 7.2-6　全ての被験者での平静時における治験担当医師による CFL の程度評価でのレスポンダーの割合（CFL の程度が「なし」又は「軽度」であった被験者の%及び人数）（ITT 解析対象集団）

来院	本剤 18 単位／片側群 (N = 33)	本剤 12 単位／片側群 (N = 31)	本剤 6 単位／片側群 (N = 33)	本剤 3 単位／片側群 (N = 33)	プラセボ群 (N = 32)
7 日目	60.6% (20/33)	58.1% (18/31)	54.5% (18/33)	48.5% (16/33)	45.2% (14/31)
30 日目	68.8% (22/32)	74.2%[a] (23/31)	59.4% (19/32)	45.5% (15/33)	43.8% (14/32)
60 日目	65.6%[a] (21/32)	67.7%[a] (21/31)	59.4% (19/32)	42.4% (14/33)	37.5% (12/32)
90 日目	63.6% (21/33)	54.8% (17/31)	56.3% (18/32)	36.4% (12/33)	50.0% (16/32)
120 日目	50.0% (16/32)	48.4% (15/31)	46.9% (15/32)	34.4% (11/32)	40.6% (13/32)
150 日目	45.2% (14/31)	41.9% (13/31)	46.9% (15/32)	32.3% (10/31)	37.5% (12/32)
180 日目	35.5% (11/31)	26.7% (8/30)	37.5% (12/32)	34.4% (11/32)	40.6% (13/32)

CFL = 目尻の表情皺；ITT = intent-to-treat
a 治験担当医師を層別因子とし、Hochberg の方法によって補正した Cochran-Mantel-Haenszel 検定によって算出された本剤群とプラセボの差が $p < 0.05$
出典：191622-512 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.2-9.1

レスポンダーの割合は、プラセボに比べ、本剤 18 単位／片側群で 60 日目（$p = 0.040$）、本剤 12 単位／片側群で 30 日目及び 60 日目（それぞれ $p = 0.031$ 及び $p = 0.028$）に、統計学的に有意であった（5.3.5.1：191622-512 試験 治験総括報告書 Table 14.2-9.1）。

平静時におけるレスポンダーの割合の線形傾向を調べる検定では、統計学的有意性は 30 日目及び 60 日目にみられた（$p = 0.006$）（5.3.5.1：191622-512 試験 治験総括報告書 Table 14.2-10.1）。

7.2.2.2.2　効果持続期間

各投与群の被験者の 50%以上がレスポンダー（治験担当医師による CFL の程度評価が左右とも「なし」又は「軽度」）であった期間とする効果持続期間を投与群ごとに算出した。

最大緊張時の治験担当医師による CFL の程度評価では、被験者の 50%以上がレスポンダーであった来院日は、本剤 18 単位／片側群の 30 日目が最後であった（5.3.5.1：191622-512 試験 治験総括報告書 Table 14.2-7.1）。治験担当医師による最大緊張時の CFL の程度評価での効果持続期間の平均（± SD）は、本剤 18 単位／片側群、本剤 12 単位／片側群、本剤 6

単位／片側群及び本剤 3 単位／片側群は、それぞれ 50.1（± 67.44）日、39.4（± 56.98）日、28.8（± 46.57）日及び 13.8（± 38.79）日であったのに対し、プラセボ群では 5.5 日（± 18.51）であった（5.3.5.1：191622-512 試験 治験総括報告書 Table 14.2-7.1）。効果持続期間では投与群の間に統計学的有意差が認められ（$p \leq 0.001$）、また、統計学的有意差が本剤 18 単位／片側群、本剤 12 単位／片側群及び本剤 6 単位／片側群とプラセボ群との間（$p \leq 0.005$）及び本剤 3 単位／片側群との間（$p \leq 0.040$）に認められた（5.3.5.1：191622-512 試験 治験総括報告書 Table 14.2-8.1）。ベースライン時に平静時の CFL が中等度又は高度であった被験者のみの解析でも同様の結果が得られた（5.3.5.1：191622-512 試験 治験総括報告書 Table 14.5-11.1 及び 14.5-12.1）。

治験担当医師による平静時の CFL の程度評価での効果持続期間の平均も算出したが（5.3.5.1：191622-512 試験 治験総括報告書 Table 14.2-15.1）、いずれの時点でも全投与群間若しくは投与群間の対比較にも統計学的有意差は認められなかった（5.3.5.1：191622-512 試験 治験総括報告書 Table 14.2-16.1）。

7.2.2.2.3　被験者の報告によるアウトカム評価項目（PRO）

本治験で使用したアウトカム評価項目は、他の主要な第 3 相試験で使用した形式と異なるため、本項ではその記載を省略した（5.3.5.1：191622-512 試験 治験総括報告書 Section 14.2）。

7.2.2.3　部分集団の検討

ベースライン時の CFL の程度別に、主要有効性評価項目のサブグループ解析を実施した。全体では、ベースライン時の CFL の程度は、39.5%（64/162 例）が中等度、60.5%（98/162 例）が高度であった（5.3.5.1：191622-512 試験 治験総括報告書 Table 14.1-5.1）。ベースライン時の CFL が中等度であった被験者では、レスポンダーの割合がプラセボ群に比べ、本剤 18 単位／片側群で 120 日目まで（60 日目を除く）、本剤 12 単位／片側群で 60 日目まで、本剤 6 単位／片側群では 7 日目のみにおいて、有意に高かった。ベースライン時の CFL が高度であった被験者では、レスポンダーが少なく、本剤とプラセボの間に統計学的有意差が認められたのは、本剤 18 単位／片側群及び本剤 12 単位／片側群の 7 日目並びに本剤 6 単位／片側群の 7 日目及び 30 日目のみであった（5.3.5.1：191622-512 試験 治験総括報告書 Table 14.5-4.1 及び 14.5-4.2）。

7.2.2.4　薬剤の投与量、薬物濃度及びそれらと反応との関係

全体として、ほとんどの解析の結果は本剤 18 単位／片側群まで用量反応性を示していたが、本剤 12 単位／片側群と本剤 18 単位／片側群の間の差異に一貫性はなかった。主要パラメーターである最大緊張時のレスポンダーの割合について投与群間の統計学的比較を行ったが、その結果を 5.3.5.1：191622-512 試験 治験総括報告書 Table 14.2-3.1 に示す。本剤 18 単位／片側群と本剤 3 単位／片側群の間にはほとんどの時点（90 日目及び 180 日目を除く）で（$p \leq 0.038$）、本剤 12 単位／片側群と本剤 3 単位／片側群の間には 60 日目まで（$p \leq 0.011$）、本剤 6 単位／片側群と本剤 3 単位／片側群の間には 7 日目及び 30 日目に（$p \leq 0.038$）、有意差が認められた。

7.2.2.5　追加の事後解析：レスポンダーの割合の解析

最大緊張時の CFL の程度に少なくとも 1 段階の改善が認められた被験者をレスポンダーとして、レスポンダーの割合について追加の事後解析を実施した。この解析の結果を表 7.2-7 に示す。

表 7.2-7　最大緊張時の治験担当医師による CFL の程度評価におけるレスポンダー（ベースラインから少なくとも 1 段階改善）の割合（ITT 解析対象集団）

来院	本剤 18 単位／片側群 (N = 33)	本剤 12 単位／片側群 (N = 31)	本剤 6 単位／片側群 (N = 33)	本剤 3 単位／片側群 (N = 33)	プラセボ群 (N = 32)
7 日目	60.6%[a] (20/33)	64.5%[a] (20/31)	51.5%[a] (17/33)	36.4%[a] (12/33)	12.5% (4/32)
30 日目	84.8%[a] (28/33)	87.1%[a] (27/31)	51.5%[a] (17/33)	45.5%[a] (15/33)	15.6% (5/32)
60 日目	63.6%[a] (21/33)	80.6%[a] (25/31)	45.5%[a] (15/33)	36.4% (12/33)	15.6% (5/32)
90 日目	51.5%[a] (17/33)	51.6%[a] (16/31)	42.4%[a] (14/33)	27.3% (9/33)	12.5% (4/32)
120 日目	39.4%[a] (13/33)	41.9%[a] (13/31)	33.3%[a] (11/33)	27.3% (9/33)	9.4% (3/32)
150 日目	36.4%[a] (12/33)	29.0%[a] (9/31)	27.3% (9/33)	18.2% (6/33)	9.4% (3/32)
180 日目	24.2% (8/33)	22.6% (7/31)	18.2% (6/33)	21.2% (7/33)	9.4% (3/32)

CFL = 目尻の表情皺；ITT = intent-to-treat
[a] 治験担当医師を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定によって算出された本剤群とプラセボの差が $p < 0.05$
出典：191622-512 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.5-13

レスポンダーの割合は、本剤 12 単位／片側群及び本剤 18 単位／片側群（$p \leq 0.028$）で 150 日目まで、本剤 6 単位／片側群（$p \leq 0.012$）で 120 日目まで、本剤 3 単位／片側群（$p \leq 0.036$）で 30 日目までの全ての時点において、プラセボに比べ統計学的に有意に高かった。

7.2.2.6　有効性の結論

- 主要評価項目である ITT 解析対象集団における 90 日目の治験担当医師による最大緊張時の CFL の程度評価では、レスポンダー（CFL の程度評価が左右とも「なし」又は「軽度」）の割合は、本剤 18 単位／片側群、本剤 12 単位／片側群及び本剤 6 単位／片側群でプラセボに比べ統計学的に有意に高かったものの、治験実施計画書で規定した臨床的意義の基準（プラセボとの差が 30%以上）は満たさなかった。この基準が満たされたのは、本剤 18 単位／片側群、本剤 12 単位／片側群及び本剤 6 単位／片側群の 7 日目及び 30 日目、本剤 18 単位／片側群の 120 日目であった。
- 本剤 18 単位／片側まで用量依存性の治療効果が認められたものの、本剤 18 単位／片側と本剤 12 単位／片側の間に明らかな用量依存性は認められなかった（本治験は本剤投与群間の差を示すデザインではなかった）。
- 平静時の治験担当医師による CFL の程度評価では、本剤群の方がプラセボ群よりレスポンダーの割合が高かったが、この差が統計学的に有意であった時点はわずかであった。

- 本剤群における効果持続期間の平均は本剤 18 単位／片側群まで用量に相関して増加した。いずれの本剤群もプラセボ群との間に全ての時点で有意差が認められた。

7.2.3　安全性の評価

7.2.3.1　治験薬が投与された症例数、期間及び用量

本剤又はプラセボが投与された 162 例はいずれも、顔面の左右各 3 部位への筋肉内注射による単回投与として規定の用量が投与された。

7.2.3.2　有害事象

治験総括報告書において、有害事象は米国食品医薬品局の副作用用語集（COSTART）を用いてコーディングされており、5.3.5.1 : 191622-512 試験 治験総括報告書 Section 14.3 及び 14.6 に記載されている。本概要に記載する有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 17.0 を用いて読み替えし記載した。

7.2.3.2.1　有害事象の表示及び分析

発現した全ての有害事象を表 7.2-8 に示す。有害事象が発現した被験者の割合は、本剤 18 単位／片側群、本剤 12 単位／片側群、本剤 6 単位／片側群、本剤 3 単位／片側群及びプラセボ群で、それぞれ 48.5%（16/33 例）、48.4%（15/31 例）、51.5%（17/33 例）、51.5%（17/33 例）及び 56.3%（18/32 例）であった。最も多く報告された有害事象は鼻咽頭炎（本剤投与被験者の 8.5%［11/130 例］、プラセボ投与被験者の 12.5%［4/32 例］）で、次いで頭痛（本剤投与被験者の 6.2%［8/130 例］、プラセボ投与被験者の 0%［0/32 例］）及び注射部位血腫（本剤投与被験者の 5.4%［7/130 例］、プラセボ投与被験者の 3.1%［1/32 例］）であった。治験期間中に、有害事象として眼瞼下垂、複視、口唇下垂及び筋力低下は報告されなかった。

表 7.2-8　SOC 別・基本語別の全ての有害事象（安全性解析対象集団）

	被験者数（%）					
SOC　基本語	本剤 18 単位／片側群 (N = 33)	本剤 12 単位／片側群 (N = 31)	本剤 6 単位／片側群 (N = 33)	本剤 3 単位／片側群 (N = 33)	プラセボ群 (N = 32)	すべての本剤群 (N = 130)
全体	16 (48.5%)	15 (48.4%)	17 (51.5%)	17 (51.5%)	18 (56.3%)	65 (50.0%)
血液およびリンパ系障害						
全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (6.1%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	2 (1.5%)
貧血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	1 (0.8%)
好酸球増加症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
耳および迷路障害						
全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	1 (3.1%)	1 (0.8%)
耳鳴	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	1 (3.1%)	1 (0.8%)
眼障害						
全体	3 (9.1%)	1 (3.2%)	2 (6.1%)	3 (9.1%)	2 (6.3%)	9 (6.9%)
眼そう痒症	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
眼瞼嚢胞	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
眼瞼浮腫	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
眼瞼紅斑	0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
眼瞼炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
霰粒腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
眼刺激	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
流涙増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
光視症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
眼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
眼窩周囲浮腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
胃腸障害						
全体	1 (3.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	5 (15.2%)	2 (6.3%)	7 (5.4%)
下痢	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (9.1%)	1 (3.1%)	3 (2.3%)
消化不良	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	2 (1.5%)

SOC　基本語	被験者数（%） 本剤 18 単位／片側群 (N = 33)	本剤 12 単位／片側群 (N = 31)	本剤 6 単位／片側群 (N = 33)	本剤 3 単位／片側群 (N = 33)	プラセボ群 (N = 32)	すべての本剤群 (N = 130)
歯痛	0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
悪心	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
齲歯	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
大腸ポリープ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態						
全体	7 (21.2%)	6 (19.4%)	3 (9.1%)	3 (9.1%)	3 (9.4%)	19 (14.6%)
注射部位血腫	3 (9.1%)	2 (6.5%)	1 (3.0%)	1 (3.0%)	1 (3.1%)	7 (5.4%)
注射部位内出血	3 (9.1%)	1 (3.2%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	2 (6.3%)	5 (3.8%)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0%)	1 (3.2%)	1 (3.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	3 (2.3%)
胸痛	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
限局性浮腫	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
顔面痛	0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
注射部位知覚低下	0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
注射部位腫脹	0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
注射部位疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	1 (3.1%)	1 (0.8%)
免疫系障害						
全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
季節性アレルギー	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症						
全体	7 (21.2%)	5 (16.1%)	9 (27.3%)	5 (15.2%)	9 (28.1%)	26 (20.0%)
鼻咽頭炎	0 (0.0%)	3 (9.7%)	5 (15.2%)	3 (9.1%)	4 (12.5%)	11 (8.5%)
副鼻腔炎	2 (6.1%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	2 (6.3%)	3 (2.3%)
歯膿瘍	2 (6.1%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (2.3%)
気管支炎	1 (3.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	3 (2.3%)
インフルエンザ	1 (3.0%)	0 (0.0%)	2 (6.1%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	3 (2.3%)
喉頭炎	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	1 (0.8%)

	被験者数（%）					
SOC　基本語	本剤 18 単位／片側群 (N = 33)	本剤 12 単位／片側群 (N = 31)	本剤 6 単位／片側群 (N = 33)	本剤 3 単位／片側群 (N = 33)	プラセボ群 (N = 32)	すべての本剤群 (N = 130)
歯感染	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
上気道感染	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
胃腸炎	0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
咽頭炎	0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
眼感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
爪真菌症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
麦粒腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
頭部白癬	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
扁桃炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
涙小管炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
消化管感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
下気道感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
口腔ヘルペス	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
歯周炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症						
全体	1 (3.0%)	2 (6.5%)	0 (0.0%)	2 (6.1%)	1 (3.1%)	5 (3.8%)
損傷	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
上腕骨骨折	0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
靭帯捻挫	0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
肋骨骨折	0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
歯牙破折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	1 (3.1%)	1 (0.8%)
関節損傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
骨盤骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
臨床検査						
全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
肝酵素異常	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)

SOC　基本語	被験者数（%） 本剤 18 単位／片側群 (N = 33)	本剤 12 単位／片側群 (N = 31)	本剤 6 単位／片側群 (N = 33)	本剤 3 単位／片側群 (N = 33)	プラセボ群 (N = 32)	すべての本剤群 (N = 130)
代謝および栄養障害						
全体	0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	2 (1.5%)
脱水	0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
高血糖	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
筋骨格系および結合組織障害						
全体	0 (0.0%)	2 (6.5%)	1 (3.0%)	2 (6.1%)	0 (0.0%)	5 (3.8%)
背部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	2 (1.5%)
筋攣縮	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	2 (1.5%)
関節痛	0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
関節腫脹	0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
全体	0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
甲状腺新生物	0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
神経系障害						
全体	3 (9.1%)	1 (3.2%)	2 (6.1%)	5 (15.2%)	0 (0.0%)	11 (8.5%)
頭痛	1 (3.0%)	1 (3.2%)	2 (6.1%)	4 (12.1%)	0 (0.0%)	8 (6.2%)
浮動性めまい	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
緊張性頭痛	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
嗜眠	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
精神障害						
全体	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	2 (6.3%)	2 (1.5%)
うつ病	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	1 (3.1%)	2 (1.5%)
不安	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
抑うつ気分	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
全体	1 (3.0%)	2 (6.5%)	1 (3.0%)	1 (3.0%)	1 (3.1%)	5 (3.8%)

SOC	基本語	被験者数（%） 本剤 18 単位／片側群 (N = 33)	本剤 12 単位／片側群 (N = 31)	本剤 6 単位／片側群 (N = 33)	本剤 3 単位／片側群 (N = 33)	プラセボ群 (N = 32)	すべての本剤群 (N = 130)
	口腔咽頭痛	1 (3.0%)	2 (6.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	3 (2.3%)
	咳嗽	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	鼻出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
皮膚および皮下組織障害							
	全体	0 (0.0%)	3 (9.7%)	2 (6.1%)	1 (3.0%)	2 (6.3%)	6 (4.6%)
	過敏性血管炎	0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	発疹	0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	蕁麻疹	0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	丘疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	顔面腫脹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	汗疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	ざ瘡	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
	斑状出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
血管障害							
	全体	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	1 (3.1%)	2 (1.5%)
	静脈炎	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	血腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	高血圧	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)

MedDRA = ICH 国際医薬用語集；SOC = MedDRA の器官別大分類
有害事象は MedDRA バージョン 17.0 で読み替えた。治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は本剤 18 単位／片側群で発現率が高い順に、次に本剤 12 単位／片側群、本剤 6 単位／片側群、本剤 3 単位／片側群、プラセボ群で発現率の高い順で記載した。被験者は、各基本語につき 1 回のみ集計した。
出典：7.4 の Table1-1

有害事象を重症度別に 7.4 の Table1-3 にまとめた。大半の有害事象は軽度又は中等度であった。2 例以上に発現した重度の有害事象は以下のとおりであった。

- 頭痛 3 件（本剤 18 単位／片側群、本剤 6 単位／片側群及び本剤 3 単位／片側群に各 1 件［それぞれ 3.0%、1/33 例］）
- 注射部位血腫 2 件（本剤 18 単位／片側群 1 件［3.0%、1/33 例］、本剤 3 単位／片側群 1 件［3.0%、1/33 例］）
- 背部痛 2 件（本剤 6 単位／片側群 1 件、本剤 3 単位／片側群 1 件［それぞれ 3.0%、1/33 例］）
- うつ病 2 件（本剤 18 単位／片側群 1 件、本剤 3 単位／片側群 1 件［それぞれ 3.0%、1/33 例］）

A 型ボツリヌス毒素投与後の重度の難治性頭痛が報告されているため（Alam ら、2002；Sullivan、2002）、本治験でみられた 3 件の重度の頭痛についてさらに詳しく検討した。被験者[redacted] 本剤 18 単位／片側）は投与後 159 日に重度の頭痛が発現して 4 日間持続し、パラセタモールが投与された。被験者[redacted] 本剤 6 単位／片側）は投与当日に重度の頭痛が発現して 1 日持続したが、治療は行われなかった。被験者[redacted]（本剤 3 単位／片側）は投与後 151 日に重度の頭痛が発現して 2 日間持続し、Dispirin®が投与された。

7.2.3.2.2　治療に関連する有害事象の表示及び分析

本治験中に発現した治療に関連する有害事象を表 7.2-9 に示す。治療に関連する有害事象が発現した被験者の割合は、本剤 18 単位／片側群、本剤 12 単位／片側群、本剤 6 単位／片側群、本剤 3 単位／片側群及びプラセボ群で、それぞれ 24.2%（8/33 例）、19.4%（6/31 例）、15.2%（5/33 例）、24.2%（8/33 例）及び 15.6%（5/32 例）であった。最も多く報告された治療に関連する有害事象は頭痛（本剤投与被験者の 5.4%［7/130 例］、プラセボ投与被験者の 0%［0/32 例］）で、次いで注射部位血腫（本剤投与被験者の 4.6%［6/130 例］、プラセボ投与被験者の 3.1%［1/32 例］）及び注射部位内出血（本剤投与被験者の 3.1%［4/130 例］、プラセボ投与被験者の 3.1%［1/32 例］）であった。

表 7.2-9　SOC 別・基本語別の治療に関連する有害事象（安全性解析対象集団）

		被験者数（%）					
SOC	基本語	本剤 18 単位／片側群 (N = 33)	本剤 12 単位／片側群 (N = 31)	本剤 6 単位／片側群 (N = 33)	本剤 3 単位／片側群 (N = 33)	プラセボ群 (N = 32)	すべての本剤群 (N = 130)
全体		8 (24.2%)	6 (19.4%)	5 (15.2%)	8 (24.2%)	5 (15.6%)	27 (20.8%)
眼障害							
	全体	1 (3.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	2 (6.1%)	2 (6.3%)	4 (3.1%)
	眼瞼浮腫	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	眼瞼紅斑	0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	眼刺激	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	流涙増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	眼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
	眼窩周囲浮腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態							
	全体	5 (15.2%)	5 (16.1%)	3 (9.1%)	3 (9.1%)	2 (6.3%)	16 (12.3%)
	注射部位血腫	2 (6.1%)	2 (6.5%)	1 (3.0%)	1 (3.0%)	1 (3.1%)	6 (4.6%)
	注射部位内出血	3 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	4 (3.1%)
	インフルエンザ様疾患	0 (0.0%)	1 (3.2%)	1 (3.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	3 (2.3%)
	顔面痛	0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	注射部位知覚低下	0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	注射部位腫脹	0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	注射部位疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	1 (3.1%)	1 (0.8%)
筋骨格系および結合組織障害							
	全体	0 (0.0%)	1 (3.2%)	1 (3.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	3 (2.3%)
	筋攣縮	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	2 (1.5%)
	関節痛	0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
神経系障害							
	全体	2 (6.1%)	1 (3.2%)	2 (6.1%)	3 (9.1%)	0 (0.0%)	8 (6.2%)
	頭痛	1 (3.0%)	1 (3.2%)	2 (6.1%)	3 (9.1%)	0 (0.0%)	7 (5.4%)

		被験者数（%）					
SOC	基本語	本剤 18 単位／片側群 (N = 33)	本剤 12 単位／片側群 (N = 31)	本剤 6 単位／片側群 (N = 33)	本剤 3 単位／片側群 (N = 33)	プラセボ群 (N = 32)	すべての本剤群 (N = 130)
	緊張性頭痛	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
皮膚および皮下組織障害							
	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	1 (0.8%)
	顔面腫脹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	斑状出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)

MedDRA = ICH 国際医薬用語集；SOC = MedDRA の器官別大分類
有害事象は MedDRA バージョン 17.0 で読み替えた。治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は本剤 18 単位／片側群で発現率が高い順に、次に本剤 12 単位／片側群、本剤 6 単位／片側群、本剤 3 単位／片側群、プラセボ群で発現率の高い順で記載した。被験者は、各基本語につき 1 回のみ集計した。
出典：7.4 の Table1-2

治療に関連する有害事象を重症度別に 7.4 の Table1-4 にまとめた。大半の有害事象は軽度又は中等度であった。治療に関連する重度の有害事象は 5 件であった。

- 注射部位血腫 2 件（本剤 18 単位／片側群及び本剤 3 単位／片側群に各 1 件［それぞれ 3.0%、1/33 例］）
- 頭痛 1 件（本剤 6 単位／片側群［3.0%、1/33 例］）
- インフルエンザ様疾患 1 件（本剤 12 単位／片側群［3.2%、1/31 例］）
- 眼刺激 1 件（本剤 3 単位／片側群［3.0%、1/33 例］）。注射後 4 日に眼刺激が発現し、その症状は右眼のチクチク感、痛み、涙目及び光過敏であった。本事象は 2 日間持続したが、治療は不要であった。

7.2.3.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験中に死亡例はなく、有害事象による治験中止例もなかった（7.4 の Listing1-1 及び 1-2）。重篤な有害事象として上腕骨骨折が 1 件報告された（7.4 の Listing1-1）。本治験中にその他の重要な有害事象の報告はなかった。

重篤な有害事象が発現した被験者については、5.3.5.1：191622-512 試験 治験総括報告書 Section 12.3.2 に詳細を示すとともに、以下にも示す。

- 被験者番号 [redacted] 本剤 12 単位群）-上腕骨骨折
  被験者番号[redacted]は 4[redacted]歳女性であり、顔面左右両側の高度の目尻の表情皺の結果として本治験で無作為化された。関連のある病歴は、[redacted]年 9 月に乳房肥大に対して実施した乳房形成、及び骨粗鬆症の状態（診断日は不明）であった。本治験登録時の併用薬は、骨粗鬆症治療薬として処方された Fosamax® 10 mg 1 日 1 回（alendronate monosodique）のみであった。翌* 年 12 月 10 日の単回投与にて、被験者は顔の左右各側面で 3 回、計 6 回の眼輪筋への注射として本剤 12 単位の投与を受けた。翌々** 年 2 月26　日、被験者は休暇中に転倒して右上腕骨の上部を骨折し（本事象がどのように起こったかについて、これ以上の情報は得られていない）、肩回旋筋腱板断裂も伴った。同時に行われた処置は、上腕骨骨折に対し翌々** 年 3 月 14 日、24 日及び 4 月 22 日に実施された 3 回の右肩の放射線検査と報告された。翌々** 年 4 月 7 日から週 5 回の理学療法が処方された。本有害事象の重症度は発現時に治験責任（分担）医師により「重度」と評価されたが、重篤とは判断されなかった。その後、被験者は腱断裂修復のために必要な肩回旋筋腱板の関節鏡下手術のため 翌々** 年 6 月 2 日に入院し、翌々**年 6 月 3 日に退院した。その結果、本有害事象は 翌々** 年 6 月 2 日に重篤化した。被験者が転倒した日の 翌々**年 2 月 26 日から 翌々**年 3 月 2 日まで、Dafalgan® Codeine（パラセタモール又はアセトアミノフェン及びコデイン）が併用薬に追加された。翌々**年 5 月 28 日の術前血液検査が記録されている。関節鏡下手術のため鎮痛剤及び麻酔剤（Prodafalgan®及びディプリバン®）が 翌々**年 6 月 2 日に 1 回投与され、続いて術後疼痛のため、Apranax®及び Dafalgan®（後者は骨折による疼痛のため）が 翌々** 年 6 月 23 日まで投与された。腱断裂に対する術後理学療法も、翌々** 年 6 月 2 日から週 6 回処方された。治験責任（分担）医師は、この重篤な有害事象と治験薬との因果関係はないと判断した。

7.2.3.4　臨床検査値の評価

アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）を除き、いずれのパラメーターも治験終了時の変化量について投与群間に統計学的有意差は認められなかった。本剤 6 単位群では、−7.1 U/L の ALT 減少が 180 日目にみられた。その程度は他群に比べ大きかったものの、そ

の差は臨床的に問題とは考えられなかった。一部の投与群の一部のパラメーターに統計学的に有意なベースラインからの群内変動がみられたが、いずれもその程度は小さく、一定の傾向はなく、臨床的に問題はないと考えられた（5.3.5.1:191622-512 試験 治験総括報告書 Table 14.3-10.1～14.3-10.16 及び Table 14.3-12.1～14.3-12.13）。

生化学検査値/電解質値及び血液学的検査値は、被験者の大半で 0 日目、治験終了時とも正常であった。数名の被験者で、検査したパラメータについてベースライン時の正常値から治験終了時に異常な高値又は低値となったが、一定の傾向はなく、臨床的に問題はないと考えられた（5.3.5.1：191622-512 試験 治験総括報告書 Table 14.3-11.1～14.3-11.16 及び Table 14.3-13.1～14.3-13.13）。

臨床検査値に関連する有害事象として、肝機能検査異常が本剤 3 単位／片側群の 1 例（3.0%、1/33 例）、貧血が 2 例（本剤 6 単位／片側群 1 例［3.0%、1/33 例］、プラセボ群 1 例［3.1%、1/32 例］）、好酸球増加症が本剤 6 単位／片側群の 1 例（3.0%、1/33 例）、高血糖が本剤 3 単位／片側群の 1 例（3.0%、1/33 例）に発現した。これらの有害事象はいずれも治験薬との関連はないと判定された（5.3.5.1：191622-512 試験 治験総括報告書 Table 14.3-2 及び 14.3-4）。

7.2.3.5　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

ベースライン時の平均収縮期血圧はすべての本剤群及びプラセボ群で同程度であった（5.3.5.1：191622-512 試験 治験総括報告書 Table 14.3-15）。ベースラインからの変化量の投与群間差及び群内差は統計学的にも臨床的にも有意ではなかった（5.3.5.1：191622-512 試験 治験総括報告書 Table 14.3-15）。

ベースライン時の平均拡張期血圧はすべての本剤群及びプラセボ群で同程度であった（5.3.5.1：191622-512 試験 治験総括報告書 Table 14.3-16）。ベースラインからの変化量の投与群間差及び群内差は統計学的にも臨床的にも有意ではなかった（5.3.5.1：191622-512 試験 治験総括報告書 Table 14.3-16）。

ベースライン時の平均心拍数はすべての本剤群及びプラセボ群で同程度であった（5.3.5.1：191622-512 試験 治験総括報告書 Table 14.3-14）。ベースラインからの変化量の投与群間差及び群内差は統計学的にも臨床的にも有意ではなかった（5.3.5.1：191622-512 試験 治験総括報告書 Table 14.3-14）。

バイタルサインに関連する有害事象として、高血圧がプラセボ群の 1 例（3.1%、1/32 例）に発現したが、治験薬との関連はないと判定された（5.3.5.1：191622-512 試験 治験総括報告書 Table 14.3-2 及び 14.3-4）。

7.2.3.6　安全性の結論

- 本治験中に死亡例はなく、有害事象による治験中止例もなかった。
- 本治験中に重篤な有害事象が 1 件のみ報告されたが、治療との関連はないと判定された。
- 有害事象の発現率はいずれの投与群も同程度で、本剤投与群に用量相関性は認められなかった。

- 最も多く報告された有害事象は鼻咽頭炎で、最も多く報告された治療に関連する有害事象は頭痛であった。本治験中に眼瞼下垂、複視、口唇下垂及び筋力低下は報告されなかった。
- 本治験中に臨床検査パラメーター及びバイタルサインに臨床的に問題のある変化は認められなかった。

7.3　結論

- 中等度から高度の CFL の治療において本剤の投与量に相関した反応が得られ、いずれの用量でもプラセボ群に比べ改善がみられた。治療効果は、高用量の 2 群（本剤 18 単位／片側群、本剤 12 単位／片側群）で同様であった。
- 本剤 18 単位／片側群、本剤 12 単位／片側群及び本剤 6 単位／片側群では、最大緊張時の評価で、一貫して統計学的に有意な改善が認められた。
- 本剤投与による効果持続期間は用量相関的で、プラセボに比べ有意に長かった。
- 本剤投与は安全かつ忍容性が高く、その安全性プロファイルはプラセボと同様であった。

7.4　付録

以下に示す付録の図表の有害事象はMedDRA バージョン17.0を用いてコーディングした。本概要では投与群を「顔の左右各側面の用量」として示すが、以下の付録の図表では投与群を「総用量」（全ての治療部位の合計用量）で示す。

Table 1-1　191622-512 試験の全ての有害事象、SOC 別・基本語別、（安全性解析対象集団）

Table 1-2　191622-512 試験の治療に関連する有害事象、SOC 別・基本語別、（安全性解析対象集団）

Table 1-3　191622-512 試験の有害事象：主な器官別大分類別・程度別の被験者数（%）、（安全性解析対象集団）

Table1-4　191622-512 試験の有害事象：治療に関連する有害事象：主な器官別大分類別・程度別の被験者数（%）、（安全性解析対象集団）

Listing 1-1　191622-512 試験の有害事象:投与群別の重篤な有害事象発現症例及び死亡例の全ての有害事象（安全性解析対象集団）

Listing 1-2　191622-512 試験の有害事象による治験中止症例の一覧（安全性解析対象集団）

Table 1-1　191622-512 試験の全ての有害事象、SOC 別・基本語別（安全性解析対象集団）

		被験者数 (%)					
SOC[a]	基本語	本剤 36 単位群 (N = 33)	本剤 24 単位群 (N = 31)	本剤 12 単位群 (N = 33)	本剤 6 単位群 (N = 33)	プラセボ群 (N = 32)	全ての本剤群 (N = 130)
全体		16 (48.5%)	15 (48.4%)	17 (51.5%)	17 (51.5%)	18 (56.3%)	65 (50.0%)
血液およびリンパ系障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (6.1%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	2 (1.5%)
	貧血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	1 (0.8%)
	好酸球増加症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
耳および迷路障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	1 (3.1%)	1 (0.8%)
	耳鳴	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	1 (3.1%)	1 (0.8%)
眼障害	全体	3 (9.1%)	1 (3.2%)	2 (6.1%)	3 (9.1%)	2 (6.3%)	9 (6.9%)
	眼そう痒症	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	眼瞼嚢胞	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	眼瞼浮腫	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	眼瞼紅斑	0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	眼瞼炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	霰粒腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	眼刺激	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	流涙増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	光視症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	眼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
	眼窩周囲浮腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	1 (3.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	5 (15.2%)	2 (6.3%)	7 (5.4%)
	下痢	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (9.1%)	1 (3.1%)	3 (2.3%)
	消化不良	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	2 (1.5%)
	歯痛	0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	悪心	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	齲歯	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
	大腸ポリープ	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)

		被験者数 (%)					
SOC[a]	基本語	本剤 36 単位群 (N = 33)	本剤 24 単位群 (N = 31)	本剤 12 単位群 (N = 33)	本剤 6 単位群 (N = 33)	プラセボ群 (N = 32)	全ての本剤群 (N = 130)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	7 (21.2%)	6 (19.4%)	3 (9.1%)	3 (9.1%)	3 (9.4%)	19 (14.6%)
	注射部位血腫	3 (9.1%)	2 (6.5%)	1 (3.0%)	1 (3.0%)	1 (3.1%)	7 (5.4%)
	注射部位内出血	3 (9.1%)	1 (3.2%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	2 (6.3%)	5 (3.8%)
	インフルエンザ様疾患	0 (0.0%)	1 (3.2%)	1 (3.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	3 (2.3%)
	胸痛	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	限局性浮腫	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	顔面痛	0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	注射部位知覚低下	0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	注射部位腫脹	0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	注射部位疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	1 (3.1%)	1 (0.8%)
免疫系障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
	季節性アレルギー	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	全体	7 (21.2%)	5 (16.1%)	9 (27.3%)	5 (15.2%)	9 (28.1%)	26 (20.0%)
	鼻咽頭炎	0 (0.0%)	3 (9.7%)	5 (15.2%)	3 (9.1%)	4 (12.5%)	11 (8.5%)
	副鼻腔炎	2 (6.1%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	2 (6.3%)	3 (2.3%)
	歯膿瘍	2 (6.1%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (2.3%)
	気管支炎	1 (3.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	3 (2.3%)
	インフルエンザ	1 (3.0%)	0 (0.0%)	2 (6.1%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	3 (2.3%)
	喉頭炎	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	1 (0.8%)
	歯感染	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
感染症および寄生虫症	上気道感染	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	胃腸炎	0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	咽頭炎	0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	眼感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	爪真菌症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	麦粒腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)

SOC[a]	基本語	被験者数 (%) 本剤 36 単位群 (N = 33)	本剤 24 単位群 (N = 31)	本剤 12 単位群 (N = 33)	本剤 6 単位群 (N = 33)	プラセボ群 (N = 32)	全ての本剤群 (N = 130)
	頭部白癬	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	扁桃炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	涙小管炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
	消化管感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
	下気道感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
	口腔ヘルペス	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
	歯周炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	全体	1 (3.0%)	2 (6.5%)	0 (0.0%)	2 (6.1%)	1 (3.1%)	5 (3.8%)
	損傷	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	上腕骨骨折	0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	靭帯捻挫	0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	肋骨骨折	0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	歯牙破折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	1 (3.1%)	1 (0.8%)
	関節損傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	骨盤骨折	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
臨床検査	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	肝酵素異常	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
代謝および栄養障害	全体	0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	2 (1.5%)
	脱水	0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	高血糖	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
筋骨格系および結合組織障害	全体	0 (0.0%)	2 (6.5%)	1 (3.0%)	2 (6.1%)	0 (0.0%)	5 (3.8%)
	背部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	2 (1.5%)
	筋攣縮	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	2 (1.5%)
	関節痛	0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	関節腫脹	0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)

		被験者数 (%)					
SOC[a]	基本語	本剤 36 単位群 (N = 33)	本剤 24 単位群 (N = 31)	本剤 12 単位群 (N = 33)	本剤 6 単位群 (N = 33)	プラセボ群 (N = 32)	全ての本剤群 (N = 130)
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）	全体	0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	甲状腺新生物	0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
神経系障害	全体	3 (9.1%)	1 (3.2%)	2 (6.1%)	5 (15.2%)	0 (0.0%)	11 (8.5%)
	頭痛	1 (3.0%)	1 (3.2%)	2 (6.1%)	4 (12.1%)	0 (0.0%)	8 (6.2%)
	浮動性めまい	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	緊張性頭痛	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	嗜眠	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
精神障害	全体	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	2 (6.3%)	2 (1.5%)
	うつ病	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	1 (3.1%)	2 (1.5%)
	不安	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	抑うつ気分	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	1 (3.0%)	2 (6.5%)	1 (3.0%)	1 (3.0%)	1 (3.1%)	5 (3.8%)
	口腔咽頭痛	1 (3.0%)	2 (6.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	3 (2.3%)
	咳嗽	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	鼻出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
皮膚および皮下組織障害	全体	0 (0.0%)	3 (9.7%)	2 (6.1%)	1 (3.0%)	2 (6.3%)	6 (4.6%)
	過敏性血管炎	0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	発疹	0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	蕁麻疹	0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	丘疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	顔面腫脹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	汗疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	ざ瘡	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
	斑状出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)

SOC[a]	基本語	被験者数 (%) 本剤 36 単位群 (N = 33)	本剤 24 単位群 (N = 31)	本剤 12 単位群 (N = 33)	本剤 6 単位群 (N = 33)	プラセボ群 (N = 32)	全ての本剤群 (N = 130)
血管障害	全体	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	1 (3.1%)	2 (1.5%)
	静脈炎	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	血腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	高血圧	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)

注： 治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は本剤 36 単位群で発現率が高い順に、次に本剤 24 単位群、本剤 12 単位群、本剤 6 単位群、プラセボ群で発現率の高い順で記載した。被験者は、各基本語につき 1 回のみ集計した。

[a] SOC：MedDRA の器官別大分類

Source: Table 1-1

Table 1-2　191622-512 試験の治療に関連する有害事象、SOC 別・基本語別（安全性解析対象集団）

		被験者数（%）					
SOC[a]	基本語	本剤 36 単位群 (N = 33)	本剤 24 単位群 (N = 31)	本剤 12 単位群 (N = 33)	本剤 6 単位群 (N = 33)	プラセボ群 (N = 32)	全ての本剤群 (N = 130)
全体		8 (24.2%)	6 (19.4%)	5 (15.2%)	8 (24.2%)	5 (15.6%)	27 (20.8%)
眼障害	全体	1 (3.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	2 (6.1%)	2 (6.3%)	4 (3.1%)
	眼瞼浮腫	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	眼瞼紅斑	0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	眼刺激	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	流涙増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	眼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
	眼窩周囲浮腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	5 (15.2%)	5 (16.1%)	3 (9.1%)	3 (9.1%)	2 (6.3%)	16 (12.3%)
	注射部位血腫	2 (6.1%)	2 (6.5%)	1 (3.0%)	1 (3.0%)	1 (3.1%)	6 (4.6%)
	注射部位内出血	3 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	4 (3.1%)
	インフルエンザ様疾患	0 (0.0%)	1 (3.2%)	1 (3.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	3 (2.3%)
	顔面痛	0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	注射部位知覚低下	0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	注射部位腫脹	0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	注射部位疼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	1 (3.1%)	1 (0.8%)
筋骨格系および結合組織障害	全体	0 (0.0%)	1 (3.2%)	1 (3.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	3 (2.3%)
	筋攣縮	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	2 (1.5%)
	関節痛	0 (0.0%)	1 (3.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
神経系障害	全体	2 (6.1%)	1 (3.2%)	2 (6.1%)	3 (9.1%)	0 (0.0%)	8 (6.2%)
	頭痛	1 (3.0%)	1 (3.2%)	2 (6.1%)	3 (9.1%)	0 (0.0%)	7 (5.4%)
	緊張性頭痛	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
皮膚および皮下組織障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	1 (0.8%)
	顔面腫脹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)

		被験者数（%）					
SOC[a]	基本語	本剤 36 単位群 (N = 33)	本剤 24 単位群 (N = 31)	本剤 12 単位群 (N = 33)	本剤 6 単位群 (N = 33)	プラセボ群 (N = 32)	全ての本剤群 (N = 130)
斑状出血		0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.1%)	0 (0.0%)

注： 治療に関連する有害事象には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。各器官別大分類内では、基本語は本剤 36 単位群で発現率が高い順に、次に本剤 24 単位群、本剤 12 単位群、本剤 6 単位群、プラセボ群で発現率の高い順で記載した。被験者は、各基本語につき 1 回のみ集計した。

[a] SOC：MedDRA の器官別大分類

Source: Table 1-2

Table 1-3　191622-512 試験の有害事象：主な器官別大分類別・程度別の被験者数（%）（安全性解析対象集団）

			被験者数（%）					
SOC[a]	基本語	程度	本剤 36 単位群(N = 33)	本剤 24 単位群(N = 31)	本剤 12 単位群(N = 33)	本剤 6 単位群 (N = 33)	プラセボ群 (N = 32)	全ての本剤群 (N = 130)
全体	全体	合計	16 (48.5)	15 (48.4)	17 (51.5)	17 (51.5)	18 (56.3)	65 (50.0)
		軽度	2 (6.1)	5 (16.1)	7 (21.2)	3 (9.1)	6 (18.8)	17 (13.1)
		中等度	9 (27.3)	5 (16.1)	6 (18.2)	9 (27.3)	12 (37.5)	29 (22.3)
		重度	5 (15.2)	5 (16.1)	4 (12.1)	5 (15.2)	0 (0.0)	19 (14.6)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	全体	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (1.5)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (0.8)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	貧血	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (0.8)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	好酸球増加症	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	全体	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (3.1)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)

			被験者数（%）					
SOC[a]	基本語	程度	本剤 36 単位群(N = 33)	本剤 24 単位群(N = 31)	本剤 12 単位群(N = 33)	本剤 6 単位群 (N = 33)	プラセボ群 (N = 32)	全ての本剤群 (N = 130)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	耳鳴	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (3.1)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	全体	合計	3 (9.1)	1 (3.2)	2 (6.1)	3 (9.1)	2 (6.3)	9 (6.9)
		軽度	1 (3.0)	1 (3.2)	1 (3.0)	2 (6.1)	1 (3.1)	5 (3.8)
		中等度	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (1.5)
		重度	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼そう痒症	合計	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼瞼嚢胞	合計	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

			被験者数（%）					
SOC[a]	基本語	程度	本剤 36 単位群(N = 33)	本剤 24 単位群(N = 31)	本剤 12 単位群(N = 33)	本剤 6 単位群 (N = 33)	プラセボ群 (N = 32)	全ての本剤群 (N = 130)
	眼瞼浮腫	合計	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼瞼紅斑	合計	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼瞼炎	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	霰粒腫	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼刺激	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

			被験者数（%）					
SOC[a]	基本語	程度	本剤 36 単位群(N = 33)	本剤 24 単位群(N = 31)	本剤 12 単位群(N = 33)	本剤 6 単位群(N = 33)	プラセボ群(N = 32)	全ての本剤群(N = 130)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	流涙増加	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	光視症	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼痛	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼窩周囲浮腫	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	全体	合計	1 (3.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	5 (15.2)	2 (6.3)	7 (5.4)

			被験者数（%）					
SOC[a]	基本語	程度	本剤 36 単位群(N = 33)	本剤 24 単位群(N = 31)	本剤 12 単位群(N = 33)	本剤 6 単位群(N = 33)	プラセボ群(N = 32)	全ての本剤群(N = 130)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	2 (1.5)
		中等度	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)	2 (6.3)	3 (2.3)
		重度	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	消化不良	合計	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯痛	合計	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下痢	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (9.1)	1 (3.1)	3 (2.3)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	2 (1.5)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (3.1)	1 (0.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪心	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)

			被験者数（%）					
SOC[a]	基本語	程度	本剤 36 単位群(N = 33)	本剤 24 単位群(N = 31)	本剤 12 単位群(N = 33)	本剤 6 単位群 (N = 33)	プラセボ群 (N = 32)	全ての本剤群 (N = 130)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	齲歯	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	大腸ポリープ	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	合計	7 (21.2)	6 (19.4)	3 (9.1)	3 (9.1)	3 (9.4)	19 (14.6)
		軽度	4 (12.1)	4 (12.9)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	9 (6.9)
		中等度	2 (6.1)	1 (3.2)	2 (6.1)	2 (6.1)	2 (6.3)	7 (5.4)
		重度	1 (3.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	3 (2.3)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位血腫	合計	3 (9.1)	2 (6.5)	1 (3.0)	1 (3.0)	1 (3.1)	7 (5.4)
		軽度	2 (6.1)	1 (3.2)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.1)
		中等度	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (0.8)
		重度	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位内出血	合計	3 (9.1)	1 (3.2)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	5 (3.8)
		軽度	1 (3.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (1.5)

			被験者数（%）					
SOC[a]	基本語	程度	本剤 36 単位群(N = 33)	本剤 24 単位群(N = 31)	本剤 12 単位群(N = 33)	本剤 6 単位群(N = 33)	プラセボ群(N = 32)	全ての本剤群(N = 130)
		中等度	2 (6.1)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	3 (2.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胸痛	合計	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	限局性浮腫	合計	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	インフルエンザ様疾患	合計	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	3 (2.3)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
		重度	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	顔面痛	合計	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

			被験者数（%）					
SOC[a]	基本語	程度	本剤 36 単位群(N = 33)	本剤 24 単位群(N = 31)	本剤 12 単位群(N = 33)	本剤 6 単位群 (N = 33)	プラセボ群 (N = 32)	全ての本剤群 (N = 130)
	注射部位知覚低下	合計	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位腫脹	合計	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位疼痛	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (3.1)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	全体	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	季節性アレルギー	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)

			被験者数（%）					
SOC[a]	基本語	程度	本剤 36 単位群(N = 33)	本剤 24 単位群(N = 31)	本剤 12 単位群(N = 33)	本剤 6 単位群(N = 33)	プラセボ群(N = 32)	全ての本剤群(N = 130)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	全体	合計	7 (21.2)	5 (16.1)	9 (27.3)	5 (15.2)	9 (28.1)	26 (20.0)
		軽度	3 (9.1)	2 (6.5)	4 (12.1)	0 (0.0)	4 (12.5)	9 (6.9)
		中等度	4 (12.1)	3 (9.7)	4 (12.1)	5 (15.2)	5 (15.6)	16 (12.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	副鼻腔炎	合計	2 (6.1)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	3 (2.3)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	2 (6.1)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	3 (2.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯膿瘍	合計	2 (6.1)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.3)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	気管支炎	合計	1 (3.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	3 (2.3)
		軽度	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		中等度	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	インフルエンザ	合計	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	1 (3.1)	3 (2.3)

			被験者数（%）					
SOC[a]	基本語	程度	本剤 36 単位群(N = 33)	本剤 24 単位群(N = 31)	本剤 12 単位群(N = 33)	本剤 6 単位群(N = 33)	プラセボ群(N = 32)	全ての本剤群(N = 130)
		軽度	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (0.8)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	喉頭炎	合計	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (0.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯感染	合計	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	上気道感染	合計	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻咽頭炎	合計	0 (0.0)	3 (9.7)	5 (15.2)	3 (9.1)	4 (12.5)	11 (8.5)
		軽度	0 (0.0)	1 (3.2)	4 (12.1)	1 (3.0)	4 (12.5)	6 (4.6)
		中等度	0 (0.0)	2 (6.5)	1 (3.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	5 (3.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

			被験者数（%）					
SOC[a]	基本語	程度	本剤 36 単位群(N = 33)	本剤 24 単位群(N = 31)	本剤 12 単位群(N = 33)	本剤 6 単位群 (N = 33)	プラセボ群 (N = 32)	全ての本剤群 (N = 130)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃腸炎	合計	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	咽頭炎	合計	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼感染	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	爪真菌症	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	麦粒腫	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

			被験者数（%）					
SOC[a]	基本語	程度	本剤 36 単位群(N = 33)	本剤 24 単位群(N = 31)	本剤 12 単位群(N = 33)	本剤 6 単位群(N = 33)	プラセボ群(N = 32)	全ての本剤群(N = 130)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頭部白癬	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	扁桃炎	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	涙小管炎	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	消化管感染	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

			被験者数（%）					
SOC[a]	基本語	程度	本剤 36 単位群(N = 33)	本剤 24 単位群(N = 31)	本剤 12 単位群(N = 33)	本剤 6 単位群(N = 33)	プラセボ群(N = 32)	全ての本剤群(N = 130)
	下気道感染	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口腔ヘルペス	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯周炎	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置	全体	合計	1 (3.0)	2 (6.5)	0 (0.0)	2 (6.1)	1 (3.1)	5 (3.8)
合併症		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
		中等度	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		重度	0 (0.0)	2 (6.5)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	4 (3.1)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	損傷	合計	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)

			被験者数（%）					
SOC[a]	基本語	程度	本剤 36 単位群(N = 33)	本剤 24 単位群(N = 31)	本剤 12 単位群(N = 33)	本剤 6 単位群(N = 33)	プラセボ群(N = 32)	全ての本剤群(N = 130)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	上腕骨骨折	合計	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	靭帯捻挫	合計	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肋骨骨折	合計	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯牙破折	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (3.1)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節損傷	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)

			被験者数（%）					
SOC[a]	基本語	程度	本剤 36 単位群(N = 33)	本剤 24 単位群(N = 31)	本剤 12 単位群(N = 33)	本剤 6 単位群(N = 33)	プラセボ群(N = 32)	全ての本剤群(N = 130)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	骨盤骨折	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	全体	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肝酵素異常	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	全体	合計	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		重度	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)

			被験者数（%）					
SOC[a]	基本語	程度	本剤 36 単位群(N = 33)	本剤 24 単位群(N = 31)	本剤 12 単位群(N = 33)	本剤 6 単位群(N = 33)	プラセボ群(N = 32)	全ての本剤群(N = 130)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	脱水	合計	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高血糖	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	全体	合計	0 (0.0)	2 (6.5)	1 (3.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	5 (3.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		中等度	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		重度	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	3 (2.3)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節痛	合計	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節腫脹	合計	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

			被験者数（%）					
SOC[a]	基本語	程度	本剤 36 単位群(N = 33)	本剤 24 単位群(N = 31)	本剤 12 単位群(N = 33)	本剤 6 単位群(N = 33)	プラセボ群(N = 32)	全ての本剤群(N = 130)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	背部痛	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋攣縮	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細	全体	合計	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
不明の新生物（嚢胞お		軽度	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
よびポリープを含む）		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	甲状腺新生物	合計	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

			被験者数（%）					
SOC[a]	基本語	程度	本剤 36 単位群(N = 33)	本剤 24 単位群(N = 31)	本剤 12 単位群(N = 33)	本剤 6 単位群 (N = 33)	プラセボ群 (N = 32)	全ての本剤群 (N = 130)
神経系障害	全体	合計	3 (9.1)	1 (3.2)	2 (6.1)	5 (15.2)	0 (0.0)	11 (8.5)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
		中等度	1 (3.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	4 (3.1)
		重度	2 (6.1)	0 (0.0)	1 (3.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	5 (3.8)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頭痛	合計	1 (3.0)	1 (3.2)	2 (6.1)	4 (12.1)	0 (0.0)	8 (6.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
		中等度	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	3 (2.3)
		重度	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	3 (2.3)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	浮動性めまい	合計	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	緊張性頭痛	合計	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	嗜眠	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

			被験者数（%）					
SOC[a]	基本語	程度	本剤 36 単位群(N = 33)	本剤 24 単位群(N = 31)	本剤 12 単位群(N = 33)	本剤 6 単位群(N = 33)	プラセボ群(N = 32)	全ての本剤群(N = 130)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	全体	合計	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	2 (6.3)	2 (1.5)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.3)	0 (0.0)
		重度	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	うつ病	合計	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (3.1)	2 (1.5)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
		重度	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不安	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	抑うつ気分	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦	全体	合計	1 (3.0)	2 (6.5)	1 (3.0)	1 (3.0)	1 (3.1)	5 (3.8)

			被験者数（%）					
SOC[a]	基本語	程度	本剤 36 単位群(N = 33)	本剤 24 単位群(N = 31)	本剤 12 単位群(N = 33)	本剤 6 単位群 (N = 33)	プラセボ群 (N = 32)	全ての本剤群 (N = 130)
隔障害		軽度	1 (3.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
		中等度	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (3.1)	2 (1.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口腔咽頭痛	合計	1 (3.0)	2 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	3 (2.3)
		軽度	1 (3.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
		中等度	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (0.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	咳嗽	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻出血	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織 全体		合計	0 (0.0)	3 (9.7)	2 (6.1)	1 (3.0)	2 (6.3)	6 (4.6)
障害		軽度	0 (0.0)	2 (6.5)	1 (3.0)	1 (3.0)	1 (3.1)	4 (3.1)
		中等度	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (1.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

			被験者数（%）					
SOC[a]	基本語	程度	本剤 36 単位群(N = 33)	本剤 24 単位群(N = 31)	本剤 12 単位群(N = 33)	本剤 6 単位群(N = 33)	プラセボ群(N = 32)	全ての本剤群(N = 130)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	過敏性血管炎	合計	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	発疹	合計	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	蕁麻疹	合計	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	丘疹	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	顔面腫脹	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

			被験者数（%）					
SOC[a]	基本語	程度	本剤 36 単位群(N = 33)	本剤 24 単位群(N = 31)	本剤 12 単位群(N = 33)	本剤 6 単位群(N = 33)	プラセボ群(N = 32)	全ての本剤群(N = 130)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	汗疹	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ざ瘡	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	斑状出血	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	全体	合計	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (3.1)	2 (1.5)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
		中等度	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

			被験者数（%）					
SOC[a]	基本語	程度	本剤 36 単位群(N = 33)	本剤 24 単位群(N = 31)	本剤 12 単位群(N = 33)	本剤 6 単位群 (N = 33)	プラセボ群 (N = 32)	全ての本剤群 (N = 130)
	静脈炎	合計	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	血腫	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高血圧	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 36 単位群で発現率が高い順に、次に本剤 24 単位群、本剤 12 単位群、本剤 6 単位群、プラセボ群で発現率の高い順で記載した。
被験者は、被験者ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[a] 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 17.0
Source: Table 1-3

Table 1-4　191622-512 試験の有害事象：治療に関連する有害事象：主な器官別大分類別・程度別の被験者数（%）（安全性解析対象集団）

			被験者数（%）					
SOC[a]	基本語	程度	本剤 36 単位群(N = 33)	本剤 24 単位群(N = 31)	本剤 12 単位群(N = 33)	本剤 6 単位群 (N = 33)	プラセボ群 (N = 32)	全ての本剤群 (N = 130)
全体	全体	合計	8 (24.2)	6 (19.4)	5 (15.2)	8 (24.2)	5 (15.6)	27 (20.8)
		軽度	2 (6.1)	3 (9.7)	2 (6.1)	4 (12.1)	1 (3.1)	11 (8.5)
		中等度	5 (15.2)	2 (6.5)	2 (6.1)	2 (6.1)	4 (12.5)	11 (8.5)
		重度	1 (3.0)	1 (3.2)	1 (3.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	5 (3.8)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	全体	合計	1 (3.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	2 (6.1)	2 (6.3)	4 (3.1)
		軽度	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (3.1)	2 (1.5)
		中等度	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (0.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼瞼浮腫	合計	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼瞼紅斑	合計	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼刺激	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	流涙増加	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 36 単位群(N = 33)	本剤 24 単位群(N = 31)	本剤 12 単位群(N = 33)	本剤 6 単位群 (N = 33)	プラセボ群 (N = 32)	全ての本剤群 (N = 130)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼痛	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼窩周囲浮腫	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	合計	5 (15.2)	5 (16.1)	3 (9.1)	3 (9.1)	2 (6.3)	16 (12.3)
		軽度	2 (6.1)	3 (9.7)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (4.6)
		中等度	2 (6.1)	1 (3.2)	2 (6.1)	2 (6.1)	2 (6.3)	7 (5.4)
		重度	1 (3.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	3 (2.3)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位内出血	合計	3 (9.1)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	4 (3.1)
		軽度	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		中等度	2 (6.1)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	3 (2.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位血腫	合計	2 (6.1)	2 (6.5)	1 (3.0)	1 (3.0)	1 (3.1)	6 (4.6)
		軽度	1 (3.0)	1 (3.2)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.3)
		中等度	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (0.8)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 36 単位群(N = 33)	本剤 24 単位群(N = 31)	本剤 12 単位群(N = 33)	本剤 6 単位群 (N = 33)	プラセボ群 (N = 32)	全ての本剤群 (N = 130)
		重度	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	インフルエンザ様疾患	合計	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	3 (2.3)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
		重度	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	顔面痛	合計	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位知覚低下	合計	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位腫脹	合計	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位疼痛	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (3.1)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

			被験者数（%）					
SOC[a]	基本語	程度	本剤 36 単位群(N = 33)	本剤 24 単位群(N = 31)	本剤 12 単位群(N = 33)	本剤 6 単位群(N = 33)	プラセボ群(N = 32)	全ての本剤群(N = 130)
筋骨格系および結合組織障害	全体	合計	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	3 (2.3)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		中等度	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節痛	合計	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋攣縮	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	全体	合計	2 (6.1)	1 (3.2)	2 (6.1)	3 (9.1)	0 (0.0)	8 (6.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	3 (2.3)
		中等度	2 (6.1)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	4 (3.1)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頭痛	合計	1 (3.0)	1 (3.2)	2 (6.1)	3 (9.1)	0 (0.0)	7 (5.4)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	3 (2.3)
		中等度	1 (3.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	3 (2.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	緊張性頭痛	合計	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 36 単位群(N = 33)	本剤 24 単位群(N = 31)	本剤 12 単位群(N = 33)	本剤 6 単位群(N = 33)	プラセボ群(N = 32)	全ての本剤群(N = 130)
		中等度	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	全体	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (0.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	顔面腫脹	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	斑状出血	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

治療に関連する有害事象には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 36 単位群で発現率が高い順に、次に本剤 24 単位群、本剤 12 単位群、本剤 6 単位群、プラセボ群で発現率の高い順で記載した。
被験者は、被験者ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[a] 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 17.0
Source: Table 1-4

Listing 1-1　191622-512 試験の有害事象：投与群別の重篤な有害事象発現症例及び死亡例の全ての有害事象（安全性解析対象集団）

投与群	患者番号	年齢／性別／人種	有害事象（基本語）	発現日	持続期間	因果関係	最大重症度	重篤性	処置	転帰
本剤 24 単位群	038	49／女／白人	上腕骨骨折	79		なし	重度	重篤	なし	継続中

注：重篤な有害事象を報告した被験者又は死亡例について、全ての有害事象を示す。発現日=治験薬の初回投与からの日数
Source: Table 1-1

Listing 1-2　191622-512 試験の有害事象による治験中止症例の一覧（安全性解析対象集団）

NO REPORTS

2.7.6.8　191622-514 試験（参考資料）のまとめ

8.1　試験方法の概略

治験の番号及び標題：

191622-514：目尻、額及び眉間に表情皺を有する被験者に、BOTOX®（A 型ボツリヌス毒素）精製神経毒素複合体の 3 用量のうちの 1 用量を投与した時の目尻の表情皺の治療に関する安全性、並びに額及び眉間の表情皺に対する有効性を評価する多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験

開発のフェーズ：第 2 相

目的：

AGN-191622（販売名：ボトックスビスタ®注用 50 単位、以下、「本剤」という）の 3 用量のうちの 1 用量又はプラセボによる目尻の表情皺（CFL）の治療の安全性、並びに額の表情皺（FHL）及び眉間の表情皺（GL）に対する有効性を評価する。

方法：

デザイン：多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験

無作為化：0 日目に被験者を本剤 18 単位／片側（計 36 単位）、本剤 12 単位／片側（計 24 単位）、本剤 6 単位／片側（計 12 単位）又はプラセボ（計 0 単位）のうちいずれかの投与を受ける群に 1:1:1:1 の割合で無作為に割り付けた。

対象疾患及び選択基準：

対象疾患：最大緊張時（最大限に微笑んだ状態）の CFL の程度が中等度又は高度で左右対称；最大緊張時（最大限に眉を上げた状態）で FHL の程度が軽度、中等度又は高度；最大緊張時（最大限に眉をひそめた状態）で GL の程度が軽度、中等度又は高度。

主な選択基準：上述の条件に合致する 18～65 歳の男女。妊娠可能な女性被験者は妊娠検査が陰性であること。治験を完了し治験の指示内容を遵守する意思と能力がある者。文書により治験参加に同意した者。

主な除外基準：重症筋無力症、ランバート・イートン症候群、筋萎縮性側索硬化症又は神経筋接合部の障害など、本剤の投与により被験者のリスクを増大させる可能性がある何らかの医学的症状を有する者。過去 6 箇月以内に毒素型を問わずボツリヌス毒素の投与を受けたことがある者；過去に眼窩周囲の外科手術、眉上げ又は関連する処置を受けたことがある者；過去 12 箇月以内に剥離性レーザー治療、軟部組織充填材による治療等を受けたことがある者；注射部位に感染症又は皮膚疾患のある者；顔面の左右で明らかな差（非対称）、皮膚弛緩症、真皮深部瘢痕化又は皮脂が過剰に肥厚した皮膚を有する者；眉毛下垂又は眼瞼下垂を有する者；顔面神経麻痺の既往を有する者；治験期間中に通常の肌の手入れ方法以外の顔面への美容法を予定している者；治験薬の成分に対してアレルギー又は過敏症を有する者；最近アルコール又は薬物の乱用があった者；コントロール不良の全身性疾患を有する者。

投与量及び投与方法、バッチ番号：

本剤（製剤 9060X；バッチ C0620）は保存剤を含まない 0.9%滅菌生理食塩水を用いて溶解し（本剤用量に応じて希釈）、左右眼輪筋外側各 3 部位（計 6 部位）への筋肉内注射とし

て単回投与した。1 部位あたりの投与容量は 0.1 mL とした。各本剤投与群の左右各顔面への本剤投与量（左右顔面の合計）は、18 単位（36 単位）、12 単位（24 単位）又は 6 単位（12 単位）とした。プラセボ（製剤 9379X；バッチ C0619）は保存剤を含まない 0.9%滅菌生理食塩水を用いて溶解し、治験薬と同様に投与した。

治療期間：

単回投与後の 90 日間（経過観察）

併用療法：

治験担当医師の判断により、被験者に必要と考えられる治療を施してもよいとした。治験期間を通して、可能な限り併用薬の投与量を変更しないこととした。また、被験者は家庭での日常的な肌の手入れ方法を継続することとした。治験期間中は如何なる理由であれ毒素型を問わず治験薬以外のボツリヌス毒素の併用を禁止した。また、アミノグリコシド系薬剤又は神経伝達を阻害する可能性がある薬剤（例：クラーレ用薬物）の併用は、薬理学的に本剤の作用を増強する可能性があるため慎重投与とした。

評価基準：

主要有効性評価項目：

以下の 2 つの主要有効性評価項目を設定した。

- 4 段階尺度（なし、軽度、中等度、高度）を用いた最大緊張時の治験担当医師による FHL の程度評価（各来院時に実施、主要評価時点は 30 日目）
- 4 段階尺度（なし、軽度、中等度、高度）を用いた最大緊張時の治験担当医師による GL の程度評価（各来院時に実施、主要評価時点は 30 日目）

副次有効性評価項目：

- 最大緊張時の被験者による CFL（両側）、FHL 及び GL の程度評価（各来院時に実施）
- 平静時（表情筋を緊張させない状態）の被験者による CFL（両側）、FHL 及び GL の程度評価（各来院時に実施）
- 最大緊張時の治験担当医師による CFL（両側）の程度評価（各来院時に実施）
- 平静時の治験担当医師による CFL（両側）、FHL 及び GL の程度評価（各来院時に実施）
- 「目尻の表情皺の変化に関する 9 段階の総合的評価」に基づく、CFL の外観の変化に関する被験者の全般的評価（SGA-CFL）。SGA-CFL は、現在の CFL の外観を治療前と比較して−4（極めて悪化）から+4（完全な改善）の段階で評価する単項目の尺度である。
- 標準化した顔の写真
- 被験者の報告によるアウトカム（PRO）評価項目（顔の表情皺に関する自信・認識質問票[FSP]、顔の表情皺の治療に関する満足度についての質問票[FTS] 及び年齢の自己認識[SPA]）に基づく、被験者の CFL 評価

安全性：

- 有害事象
- バイタルサイン（血圧及び心拍数）
- 尿妊娠検査

統計手法：

Intent-to-treat（ITT）解析対象集団は、無作為割り付けされた全ての被験者とした。治験実施計画書に適合する（PP）解析対象集団は、治験期間中に治験実施計画書からの重大な

逸脱がなかった全ての被験者とした。また、各来院／測定にのみ影響する重大な逸脱があった場合、当該来院／測定のデータを PP 解析対象集団から除外することとした。安全性解析対象集団は、無作為割り付けされ、少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた全ての被験者とした。

有効性の解析は ITT 解析対象集団を対象に実施した。さらに、PP 解析対象集団についても額及び眉間の表情皺の解析を実施した。PP 解析対象集団のデータ解析は、この同等性試験における ITT 解析の結果を確認するためのものであった。全ての安全性項目の解析には安全性解析対象集団を用いた。

有効性の主要解析では、30 日目のデータに基づいて、各本剤投与群とプラセボのベースラインからの平均変化量の差の信頼区間（CI）を治験実施計画書で規定した同等性限界と比較した。この解析は、治験担当医師による最大限に眉を上げた状態での FHL の程度評価及び最大限に眉をひそめた状態での GL の程度評価について実施した。多重性の調整は行わなかった。

最大緊張時（表情筋を最大限緊張させた状態）の FHL 及び GL の程度（2 つの主要有効性評価項目）の ITT 解析では、欠測値は各規定来院時の各投与群における欠測値以外の全データの平均値で補完した。補完はデータ変換を行う前の生データを用いて行った。平均値が小数点以下の数値を伴う場合は、使用した尺度に合わせて四捨五入して整数にした。PP 解析では欠測値の補完は行わなかった。その他の評価項目についても、欠測値の補完は行わずに解析した。

安全性の解析は安全性解析対象集団を対象に実施した。有害事象は、Pearson のカイ二乗検定及び Fisher の直接確率検定により全ての投与群間の差を検討した。バイタルサインは、一元配置分散分析（One-Way ANOVA）モデルを用いて、ベースラインからの変化量について、全ての投与群間の比較を行った。

統計解析計画の詳細は、5.3.5.1：191622-514 試験 治験総括報告書 Appendix 16.1.9 に記載する。

治験実施施設：ドイツの 2 施設、ベルギーの 2 施設及び英国の 3 施設

被験者数（計画時及び解析時）：

PP 解析対象集団の 30 日目での被験者数が 128 例となるように、計画組入れ被験者数は約 196 例とした。

実際の組入れ被験者数（ITT 解析対象集団）は 197 例で、30 日目における PP 解析対象集団の被験者数は計 189 例であった。

被験者数の設定根拠：

FHL 及び GL の 30 日目におけるベースラインからの平均変化量での 0.5 段階の群間差を 90%の検出力で検出するには、1 群当たり 32 例が必要であった。この被験者数は、共通の標準偏差を 0.6 段階、第一種過誤の確率を 0.05 として算出した。PP 解析対象集団は ITT 解析対象集団より被験者数が少ないため、PP 解析対象集団としては 1 群当たり 32 例が必要であった。また、PP 解析対象集団は ITT 解析の結果を確認するために使用した。

検出力は、市販のソフトフェア nQuery Advisor、Version 4（Elashoff、2000）を用い、ベースラインからの平均変化量の 2 標本 t 検定に基づいて算出した。想定した共通の標準偏差（SD）は、本剤による GL 治療に関する 2 本の二重盲検プラセボ対照臨床試験（Carruthers ら、2002；191622-023 試験 治験総括報告書）の結果を用いたが、191622-514 試験では組み入れられる被験者のベースライン時の皺の程度の範囲が広いことを考慮してさらに 25%上増しした。

治験実施計画書違反者の割合は 30%を超えないと想定して、投与後 30 日目の PP 解析対象集団が必要被験者数の 128 例に達するよう、約 7 施設で約 196 例を登録することとした。脱落者の割合は 10%を超えないと予測した。

治験期間：

最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年[redacted]月 22 日
最後の被験者の最終来院日：20[redacted]年[redacted]月 28 日

表 8.1-1　来院及び処置のスケジュール

	治験薬投与 来院 1 0 日目	フォローアップ 来院 2 7 日目	フォローアップ 来院 3 30 日目	フォローアップ 来院 4 60 日目	終了時 来院 5 90 日目
同意取得／個人情報の取得及び利用に関する同意	X[a]				
選択／除外基準	X[a]				
既往歴	X[a]				
バイタルサイン	X[a]				X
医師による CFL の程度評価（最大緊張時及び平静時）	X[a]	X	X	X	X
医師及び被験者による FHL の程度評価（最大緊張時及び平静時)	X[a]	X	X	X	X
医師及び被験者による GL の程度評価（最大緊張時及び平静時）	X[a]	X	X	X	X
CFL、FHL 及び GL の標準化した顔の写真（最大緊張時及び平静時）	X[a]	X	X	X	X
尿妊娠検査（妊娠可能な女性のみ）	X[a]				X
眼輪筋への治験薬注射（本剤 18 単位／片側、 本剤 12 単位／片側、 本剤 6 単位／片側又はプラセボ）	X				
顔の表情皺に関する自信・認識質問票[FSP]	X[a]	X	X	X	X
顔の表情皺の治療に関する満足度についての質問票[FTS]		X	X	X	X
年齢の自己認識[SPA]		X	X	X	X
CFL の外観 の変化に関する被験者の全般的 評価（SGA-CFL）		X	X	X	X
併用治療	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X
有害事象	X[b]	X	X	X	X

CFL＝ 目尻の表情皺；FHL＝ 額の表情皺；GL＝ 眉間の表情皺
a 注射前に実施
b 注射後 30 分に実施

8.2　結果

8.2.1　被験者

8.2.1.1　被験者の内訳

本治験の投与群は、治験総括報告書では「顔の左右各側面の用量」として示されているが、他の試験の投与群は「総用量」（全ての治療部位の合計用量）として示されている。以下に、本治験における左右各顔面の用量及び総投与量（左右顔面の合計）を投与群ごとにまとめる。

- 本剤 18 単位／片側（計 36 単位）
- 本剤 12 単位／片側（計 24 単位）
- 本剤 6 単位／片側（計 12 単位）
- プラセボ（計 0 単位）

本治験には 197 例が組入れられ、本剤 18 単位／片側群、本剤 12 単位／片側群、本剤 6 単位／片側群及びプラセボ群に、それぞれ 49 例、49 例、50 例及び 49 例が無作為に割り付けられた（5.3.5.1：191622-514 試験 治験総括報告書 Table 14.1-1）。90 例は過去にアラガン社が実施した 191622-512 試験にも参加していた。このうち 194 例（98.5%、194/197 例）が治験を完了し、3 例が中止となった（全体の 1.5%［3/197 例］、本剤 18 単位／片側群 2.0%［1/49 例］、本剤 6 単位／片側群 2.0%［1/49 例］、プラセボ群 2.0%［1/49 例］）（5.3.5.1：191622-514 試験 治験総括報告書 Table 14.1-1）。

来院別の被験者の累積内訳を 5.3.5.1：191622-514 試験 治験総括報告書 Table 14.4-1 にまとめ、 治験実施施設別の被験者の登録／終了状況を 5.3.5.1：191622-514 試験 治験総括報告書 Table 14.4-1 に示す。治験実施施設別、投与群別の被験者の登録状況を 5.3.5.1：191622-514 試験 治験総括報告書 Table 14.4-2 に示す。

治験期間中に治験薬コードが開鍵された被験者はなかった。

8.2.1.2　治験実施計画書からの逸脱

治験期間中に記録された治験実施計画書からの逸脱を、5.3.5.1：191622-514 試験 治験総括報告書 Appendix 16.2.2 にまとめた。8 例が PP 解析対象集団から除外された（5.3.5.1：191622-514 試験 治験総括報告書 Appendix 16.2.3）。除外理由は、「投与した治験薬が不明」、「投与した治験薬が不適切」、「CFL ではなく GL に治験薬を投与」、「visit 1 に妊娠検査を実施せず」などであった。また、来院が規定来院範囲から外れていた被験者又は禁止薬剤が投与された被験者は、当該来院のデータを PP 有効性解析から除外した。

8.2.1.3　解析したデータセット

無作為割り付けされた 197 例全例（本剤 18 単位／片側群、本剤 12 単位／片側群、本剤 6 単位／片側群及びプラセボ群で、それぞれ 49 例、49 例、50 例及び 49 例）が ITT 解析対象集団（有効性解析対象集団）に含められた。安全性解析対象集団は、無作為割り付けされ、治験薬投与を受けた全ての被験者で、197 例全例（本剤 18 単位／片側群、本剤 12 単位／片側群、本剤 6 単位／片側群及びプラセボ群で、それぞれ 49 例、49 例、51 例及び 48 例）が含まれた。189 例が PP 解析対象集団に含まれたが、189 例の全ての来院データが対象となったわけではなかった。

8.2.1.4　人口統計学的及び他のベースラインの特性

人口統計学的特性はいずれの投与群も同様で、投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。全体として、平均年齢は 46.6 歳（27～65 歳）であった（5.3.5.1：191622-514 試験 治験総括報告書 Table 14.1-4.1）。被験者の大半は 50 歳以下（66.0%、130/197 例）で、白人（99.0%、195/197 例）及び女性（83.8%、165/197 例）が大多数を占めた。

ベースライン時（0 日目）の治験担当医師による最大緊張時及び平静時の FHL、GL 及び CFL の程度評価を表 8.2-1 にまとめる。

表 8.2-1　ベースライン時の治験担当医師による最大緊張時（表情筋を最大限緊張させた状態）及び平静時（表情筋を緊張させない状態）の顔の表情皺の程度評価（ITT 解析対象集団）

	n (%)				
	本剤 18 単位／片側群 (N = 49)	本剤 12 単位／片側群 (N = 49)	本剤 6 単位／片側群 (N = 50)	プラセボ群 (N = 49)	P 値 [a]
最大緊張時の GL の程度					
軽度	1 (2.0)	1 (2.0)	0	6 (12.2)	0.633
中等度	25 (51.0)	22 (44.9)	31 (62.0)	18 (36.7)	
高度	23 (46.9)	26 (53.1)	19 (38.0)	25 (51.0)	
最大緊張時の FHL の程度					
軽度	4 (8.2)	7 (14.3)	5 (10.0)	5 (10.2)	0.759
中等度	27 (55.1)	27 (55.1)	30 (60.0)	26 (53.1)	
高度	18 (36.7)	15 (30.6)	15 (30.0)	18 (36.7)	
最大緊張時の CFL の程度					
軽度	0	0	0	0	0.981
中等度	20 (40.8)	21 (42.9)	21 (42.0)	22 (44.9)	
高度	29 (59.2)	28 (57.1)	29 (58.0)	27 (55.1)	
平静時の GL の程度					
なし	1 (2.0)	4 (8.2)	5 (10.0)	6 (12.2)	0.201
軽度	16 (32.7)	20 (40.8)	23 (46.0)	16 (32.7)	
中等度	26 (53.1)	23 (46.9)	16 (32.0)	21 (42.9)	
高度	6 (12.2)	2 (4.1)	6 (12.0)	6 (12.2)	
平静時の FHL の程度					
なし	2 (4.1)	2 (4.1)	2 (4.0)	5 (10.2)	0.669
軽度	17 (34.7)	22 (44.9)	21 (42.0)	20 (40.8)	
中等度	25 (51.0)	20 (40.8)	23 (46.0)	19 (38.8)	
高度	5 (10.2)	5 (10.2)	4 (8.0)	5 (10.2)	
平静時の CFL の程度 [b]					
なし	0	0	2 (4.0)	0	0.867
軽度	13 (26.5)	16 (32.7)	14 (28.0)	19 (38.8)	
中等度	24 (49.0)	22 (44.9)	21 (42.0)	18 (36.7)	
高度	12 (24.5)	11 (22.4)	13 (26.0)	12 (24.5)	

CFL = 目尻の表情皺；FHL = 額の表情皺；GL = 眉間の表情皺；ITT = Intent-to-treat
a 全ての投与群間の比較における p 値は Kruskal-Wallis 検定に基づく。
b 右顔面のデータに基づく。
出典：191622-514 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.1-5.1、14.1-6.1、14.1-7、14.1-8.1、14.1-9.1 及び 14.1-10

顔のいずれの表情皺もベースライン時の程度に投与群間で統計学的有意差は認められなかった。平静時の左右各顔面の CFL の程度を 5.3.5.1：191622-514 試験 治験総括報告書 Table 14.1-10 及び 14.1-11 に示した。ベースライン時の評価は、左右とも同程度であった。

ベースライン来院時に記録された既往歴で最も多かったものは婦人科系疾患（女性被験者の 32.1%、53/165 例）及び閉経後（女性被験者の 27.3%、45/165 例）であった（5.3.5.1：191622-514 試験 治験総括報告書 Table 14.1-13）。唯一投与群間で統計学的有意差が認められた既往歴は、胆肝疾患（p = 0.044）であったが、当該疾患分類の既往歴を報告した 3 例はいずれも本剤 18 単位／片側群であった（5.3.5.1：191622-514 試験 治験総括報告書 Table 14.1-13）。

8.2.2　有効性の評価

8.2.2.1　主要有効性評価項目の解析

8.2.2.1.1　最大緊張時の治験担当医師による FHL の程度評価

最大緊張時の治験担当医師による FHL の程度評価のベースラインからの平均変化量

最大緊張時の治験担当医師による FHL の程度評価のベースライン時の平均値及び各規定来院時におけるベースラインからの平均変化量を 5.3.5.1：191622-514 試験 治験総括報告書 Table 14.2-1.1 にまとめた。ベースラインからの平均変化量は、主要評価時点である 30 日目も含めていずれの時点でも各本剤群とプラセボ群の間に統計学的有意差は認められず、CI が同等性限界（–0.5、+0.5）内にあり、本剤とプラセボの同等性を示していた。本剤による CFL 治療は FHL に影響を及ぼさなかった。

群内差の解析結果を 5.3.5.1：191622-514 試験 治験総括報告書 Table 14.2-1.1 に、各規定来院時の平均スコアを 5.3.5.1：191622-514 試験 治験総括報告書 Table 14.2-5.1 及び 14.2-5.2 に示した。

8.2.2.1.2　最大緊張時の治験担当医師による GL の程度評価

最大緊張時の治験担当医師による GL の程度評価のベースラインからの平均変化量

最大緊張時の治験担当医師による GL の程度評価のベースライン時の平均値及び各規定来院時におけるベースラインからの平均変化量を 5.3.5.1：191622-514 試験 治験総括報告書 Table 14.2-2.1 にまとめた。ベースラインからの平均変化量は、主要評価時点である 30 日目も含めていずれの時点でも各本剤群とプラセボ群の間で統計学的有意差は認められず、CI も同等性限界（–0.5、+0.5）内にあり、本剤とプラセボの同等性を示していた。本剤による CFL 治療は GL に影響を及ぼさなかった。

群内差の解析結果を 5.3.5.1：191622-514 試験 治験総括報告書 Table 14.2-2.1 に、各規定来院時の平均スコアを 5.3.5.1：191622-514 試験 治験総括報告書 Table 14.2-6.1 及び 14.2-6.2 に示した。

8.2.2.2　副次有効性評価項目の解析

本概要に示していない副次有効性評価の結果は、5.3.1.4：191622-514 試験 治験総括報告書 Section 14.2 に記載する。

8.2.2.2.1　最大緊張時での治験担当医師による CFL の程度評価

レスポンダーに分類された被験者の割合

本解析におけるレスポンダーとは、最大緊張時の治験担当医師による FWS を用いた CFL の程度評価が左右とも「なし」又は「軽度」の被験者とした。各規定来院時のレスポンダーの割合を表 8.2-2 にまとめる。

表 8.2-2　最大緊張時での治験担当医師による CFL の程度評価におけるレスポンダーの割合（「なし」又は「軽度」の被験者数及び%）（ITT 解析対象集団）

来院	本剤 18 単位／片側群 (N = 49)	本剤 12 単位／片側群 (N = 49)	本剤 6 単位／片側群 (N = 50)	プラセボ群 (N = 49)
7 日目	38.8% (19/49)[a]	44.9% (22/49)[a]	36.0% (18/50)[a]	14.6% (7/48)
30 日目	42.9% (21/49)[a]	46.9% (23/49)[a]	30.0% (15/50)[a]	12.5% (6/48)
60 日目	27.1% (13/48)	34.7% (17/49)[a]	24.0% (12/50)	14.6% (7/48)
90 日目	10.4% (5/48)	18.4% (9/49)	18.4% (9/49)	8.3% (4/48)

CFL = 目尻の表情皺；ITT = Intent-to-treat
a 治験担当医師を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定によって算出された本剤群とプラセボの差が $p < 0.05$
出典：191622-514 試験治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.2-25.1

レスポンダーの割合は、いずれの本剤群も 7 日目及び 30 日目で、さらに本剤 12 単位／片側群の 60 日目で、プラセボに比べ統計学的に有意に高かった（表 8.2-2）。

本剤の用量相関性を検討するため、最大緊張時でのレスポンダーの割合の線形傾向性の検定を実施した。7 日目（$p = 0.008$）及び 30 日目（$p < 0.001$）の結果は統計学的に有意で、投与量の増加に伴ってレスポンダーの割合が増加することが示された（5.3.5.1：191622-514 試験 治験総括報告書 Table 14.2-25.2）。

8.2.2.2.2　平静時の治験担当医師による CFL の程度評価

レスポンダーに分類された被験者の割合

レスポンダーとは、平静時の治験担当医師による FWS を用いた CFL の程度評価が左右とも「なし」又は「軽度」の被験者とした。各規定来院時のレスポンダーの割合を表 8.2-3 にまとめる。

表 8.2-3　平静時の治験担当医師による CFL の程度評価におけるレスポンダーの割合（「なし」又は「軽度」の被験者数及び%）（ITT 解析対象集団）

来院	本剤 18 単位／片側群 (N = 49)	本剤 12 単位／片側群 (N = 49)	本剤 6 単位／片側群 (N = 50)	プラセボ群 (N = 49)
7 日目	49.0% (24/49)	65.3% (32/49)[a]	60.0% (30/50)	41.7% (20/48)
30 日目	53.1% (26/49)	71.4% (35/49)[a]	60.0% (30/50)[a]	41.7% (20/48)
60 日目	52.1% (25/48)	67.3% (33/49)[a]	52.0% (26/50)	41.7% (20/48)
90 日目	41.7% (20/48)	51.0% (25/49)	49.0% (24/49)	35.4% (17/48)

CFL = 目尻の表情皺；ITT = Intent-to-treat；SD = 標準偏差
a 治験担当医師を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定によって算出された本剤群とプラセボの差が $p < 0.05$
出典： 191622-514 試験 治験総括報告書（5.3.5.1）Table 14.2-26.1

レスポンダーの割合は、本剤 12 単位／片側群で 7 日目、30 日目及び 60 日目（$p \leq 0.012$）、及び本剤 6 単位／片側群で 30 日目（$p = 0.036$）に、プラセボに比べ有意に高かった。主要評価時点である 30 日目におけるレスポンダーの割合は、プラセボ群の 41.7%に対し、本剤 18 単位／片側群、本剤 12 単位／片側群及び本剤 6 単位／片側群でそれぞれ 53.1%、71.4%及び 60.0%であった。

平静時のレスポンダーの割合の線形性の検定では、用量相関性は認められず、いずれの時点でも本剤群とプラセボ群の間（5.3.5.1：191622-514 試験　治験総括報告書 Table 14.2-26.2）、各本剤群の間（5.3.5.1：191622-514 試験　治験総括報告書 Table 14.2-26.3）に統計学的有意差は認められなかった。

8.2.2.2.3　最大緊張時での治験担当医師及び被験者による CFL の程度評価：レスポンダーの割合（少なくとも 1 段階の改善）

本解析におけるレスポンダーとは、最大緊張時での CFL の FWS を用いた治験担当医師及び被験者による程度評価で少なくとも 1 段階の改善が認められた被験者とした。各規定来院時のレスポンダーの割合を 5.3.5.1：191622-514 試験　治験総括報告書 Table 14.2-29 にまとめた。

レスポンダーの割合は、本剤 18 単位／片側群で 60 日目まで（$p \leq 0.046$）、本剤 12 単位／片側群及び本剤 6 単位／片側群で 30 日目まで（両群とも $p < 0.001$）、プラセボに比べ統計学的に有意に高かった。主要評価時点である 30 日目におけるレスポンダーの割合は、プラセボ群の 12.8%（6/49 例）に対し、本剤 18 単位／片側群、本剤 12 単位／片側群及び本剤 6 単位／片側群は、それぞれ 55.3%（26/49 例）、54.2%（26/49 例）及び 42.0%（21/50 例）であった。

8.2.2.2.4　平静時の治験担当医師及び被験者による CFL の程度評価：レスポンダーの割合（少なくとも 1 段階の改善）

本解析におけるレスポンダーとは、平静時の FWS を用いた治験担当医師及び被験者による CFL の程度評価で少なくとも 1 段階の改善が認められた被験者とした。各規定来院時のレスポンダーの割合を 5.3.5.1：191622-514 試験　治験総括報告書 Table 14.2-30 にまとめた。

レスポンダーの割合は、本剤 18 単位／片側群で 60 日目まで（$p \leq 0.016$）、本剤 12 単位／片側群及び本剤 6 単位／片側群で 30 日目まで（それぞれ $p \leq 0.028$、$p \leq 0.003$）、プラセボ群に比べ統計学的に有意に高かった。主要評価時点である 30 日目におけるレスポンダーの割合は、プラセボ群の 4.3%（2/49 例）に対し、本剤 18 単位／片側群、本剤 12 単位／片側群及び本剤 6 単位／片側群は、それぞれ 34.0%（16/49 例）、29.2%（14/49 例）及び 30.6%（15/50 例）であった。

8.2.2.2.5　被験者の報告によるアウトカム評価項目（PRO）

本治験で使用したアウトカム評価項目は、他の主要な第 3 相試験で使用した形式と異なるため、本項ではその記載を省略した（5.3.5.1：191622-514 試験　治験総括報告書　Section 14.2）。

8.2.2.3　有効性の結論

- 主要評価項目である治験担当医師による最大緊張時の FHL 及び最大緊張時の GL の評価において、統計学的に有意な群間差は治験期間を通して認められず、いずれの信頼区

間も同等性限界（–0.5、+0.5）内にあったことから、本剤による CFL 治療は近接部位の顔面皺の程度にプラセボを超える影響は与えないことが示された。

- 最大緊張時の治験担当医師による CFL の程度評価では、いずれの本剤群もプラセボ群に比べ 30 日目まで（本剤 12 単位／片側群は 60 日目まで）レスポンダーの割合が統計学的に有意に高かった。本剤 12 単位／片側群の方が本剤 6 単位／片側群に比べて効果は高かったが、本剤 18 単位／片側群でさらに高くなることはなかった。同様の結果が平静時の CFL の評価においてみられたものの、いずれの時点でも統計学的に有意な差は認められなかった。
- 最大緊張時及び平静時の CFL の治験担当医師及び被験者による程度評価で少なくとも 1 段階の改善が認められた被験者の割合は、いずれの本剤群もプラセボ群に比べ 30 日目まで（本剤 18 単位／片側群は 60 日目まで）有意に高かった。

8.2.3　安全性の評価

8.2.3.1　治験薬が投与された症例数、期間及び用量

1 例を除く全被験者が、顔面各左右 3 部位への筋肉内注射による単回投与として本剤又はプラセボを投与された。1 例は投与が治験実施計画書どおりに行われなかった（CFL ではなく GL に投与）。

データベース固定後、治験実施施設での無作為割付の不備により投与された治験薬が不明の被験者が 4 例あった。安全性解析のため、この 4 例は「不明」投与群とし、統計解析計画書で詳述する手順に従って取り扱った（5.3.5.1：191622-514 試験 治験総括報告書 Appendix 16.1.9）。その他の被験者の解析は投与された治験薬で行った。その結果、安全性解析の被験者数は、本剤 18 単位／片側群、本剤 12 単位／片側群、本剤 6 単位／片側群及びプラセボ群で、それぞれ 49 例、49 例、51 例及び 48 例であった。

8.2.3.2　有害事象

有害事象は米国食品医薬品局の副作用用語集（COSTART）を用いてコーディングされており、5.3.5.1： 191622-514 試験 治験総括報告書 Section 14.3 及び 14.6 に示されている。本概要に記載する有害事象は、国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 17.0 を用いて読み替えた。

8.2.3.2.1　有害事象の表示及び分析

全ての有害事象を表 8.2-4 に示す。有害事象が発現した被験者の割合は、本剤 18 単位／片側群、本剤 12 単位／片側群、本剤 6 単位／片側群及びプラセボ群で、それぞれ 44.9%（22/49 例）、55.1%（27/49 例）、45.1%（23/51 例）及び 54.2%（26/48 例）であった。

最も多くみられた有害事象は鼻咽頭炎（本剤投与被験者の 8.7%［13/149 例］、プラセボ投与被験者の 18.8%［9/48 例］）で、次いで頭痛（本剤投与被験者の 6.0%［9/149 例］、プラセボ投与被験者の 6.3%［3/48 例］）及び注射部位血腫（本剤投与被験者の 4.7%［7/149 例］、プラセボ投与被験者の 2.1%［1/48 例］）であった。いずれの有害事象もその発現率に用量と関連した傾向は認められなかった。本治験では、有害事象として眼瞼下垂、複視及び口唇下垂は報告されなかった。1 件の筋力低下（被験者が左眼のまばたきができないと報告）が有害事象として報告されたが、本被験者はプラセボの投与を受けていた。

表 8.2-4　SOC 別・基本語別の全ての有害事象（安全性解析対象集団）

		被験者数（%）				
SOC	基本語	本剤 18 単位／片側群 (N = 49)	本剤 12 単位／片側群 (N = 49)	本剤 6 単位／片側群 (N = 51)	プラセボ群 (N = 48)	全ての本剤群 (N = 149)
全体		22 (44.9%)	27 (55.1%)	23 (45.1%)	26 (54.2%)	72 (48.3%)
耳および迷路障害						
	全体	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	回転性めまい	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
眼障害						
	全体	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.2%)	1 (0.7%)
	眼瞼浮腫	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	眼瞼痙攣	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
	眼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
胃腸障害						
	全体	0 (0.0%)	1 (2.0%)	2 (3.9%)	1 (2.1%)	3 (2.0%)
	歯肉の炎症	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	口腔内潰瘍形成	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	悪心	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	歯痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態						
	全体	3 (6.1%)	4 (8.2%)	8 (15.7%)	5 (10.4%)	15 (10.1%)
	注射部位血腫	1 (2.0%)	2 (4.1%)	4 (7.8%)	1 (2.1%)	7 (4.7%)
	注射部位内出血	1 (2.0%)	1 (2.0%)	2 (3.9%)	4 (8.3%)	4 (2.7%)
	注射部位紅斑	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	注射部位疼痛	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	インフルエンザ様疾患	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)
	胸部不快感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
感染症および寄生虫症						
	全体	14 (28.6%)	14 (28.6%)	10 (19.6%)	18 (37.5%)	38 (25.5%)

SOC	基本語	被験者数（%） 本剤 18 単位／片側群 (N = 49)	本剤 12 単位／片側群 (N = 49)	本剤 6 単位／片側群 (N = 51)	プラセボ群 (N = 48)	全ての本剤群 (N = 149)
	鼻咽頭炎	6 (12.2%)	4 (8.2%)	3 (5.9%)	9 (18.8%)	13 (8.7%)
	上気道感染	2 (4.1%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (2.0%)
	インフルエンザ	1 (2.0%)	3 (6.1%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	4 (2.7%)
	口腔ヘルペス	1 (2.0%)	2 (4.1%)	1 (2.0%)	3 (6.3%)	4 (2.7%)
	膀胱炎	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)
	胃腸炎	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)
	下気道感染	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.2%)	1 (0.7%)
	肛門膿瘍	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	喉頭炎	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	外陰部腟カンジダ症 [a]	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	気管支炎	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)
	結膜炎	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	2 (4.2%)	1 (0.7%)
	咽頭炎	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (0.7%)
	異型肺炎	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	帯状疱疹	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	外耳炎	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	肺炎	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	尿路感染	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	鼻炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	3 (6.3%)	1 (0.7%)
	急性扁桃炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (2.1%)	1 (0.7%)
	歯感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (2.1%)	1 (0.7%)
	歯膿瘍	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	耳感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
	唾液腺炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
	皮膚感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症						

		被験者数（%）				
SOC	基本語	本剤 18 単位／片側群 (N = 49)	本剤 12 単位／片側群 (N = 49)	本剤 6 単位／片側群 (N = 51)	プラセボ群 (N = 48)	全ての本剤群 (N = 149)
	全体	1 (2.0%)	2 (4.1%)	1 (2.0%)	1 (2.1%)	4 (2.7%)
	足骨折	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	挫傷	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	擦過傷	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	眼窩周囲血腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	引っかき傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害						
	全体	2 (4.1%)	1 (2.0%)	4 (7.8%)	1 (2.1%)	7 (4.7%)
	背部痛	2 (4.1%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (2.0%)
	関節痛	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)
	四肢痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	重感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	腱炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	頚部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
	全体	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)
	皮膚乳頭腫	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	眼瞼腫瘍	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
神経系障害						
	全体	3 (6.1%)	5 (10.2%)	5 (9.8%)	3 (6.3%)	13 (8.7%)
	頭痛	2 (4.1%)	3 (6.1%)	4 (7.8%)	3 (6.3%)	9 (6.0%)
	片頭痛	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)
	緊張性頭痛	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	失神	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	顔面不全麻痺	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
精神障害						

SOC	基本語	被験者数（%） 本剤 18 単位／片側群 (N = 49)	本剤 12 単位／片側群 (N = 49)	本剤 6 単位／片側群 (N = 51)	プラセボ群 (N = 48)	全ての本剤群 (N = 149)
	全体	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	うつ病	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
腎および尿路障害						
	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
	腎仙痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
生殖系および乳房障害						
	全体	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	性交出血 a	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
	全体	1 (2.0%)	3 (6.1%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	4 (2.7%)
	口腔咽頭痛	1 (2.0%)	2 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (2.0%)
	咳嗽	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	副鼻腔うっ血	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	鼻の炎症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害						
	全体	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	3 (2.0%)
	皮膚しわ	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)
	皮膚のつっぱり感	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)

MedDRA = ICH 国際医薬用語集；SOC = MedDRA の器官別大分類
有害事象は MedDRA バージョン 17.0 で読み替えた。治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は本剤 18 単位／片側群で発現率が高い順に、次に本剤 12 単位／片側群、本剤 6 単位／片側群、本剤 3 単位／片側群、プラセボ群で発現率の高い順で記載した。被験者は、各基本語につき 1 回のみ集計した。
[a] 女性被験者における割合
出典：Section 8.4 Table 1-1

有害事象を程度別に 8.4 の Table 1-3 にまとめた。大半の有害事象は軽度又は中等度であった。各 1 例に発現した計 8 件の重度の有害事象は以下のとおりであった。

- 胸部不快感 1 件（本剤 6 単位／片側群）
- 下気道感染 1 件（本剤 18 単位／片側群）
- 肛門膿瘍 1 件（本剤 18 単位／片側群）
- 結膜炎 1 件（本剤 12 単位／片側群）
- 肺炎 1 件（本剤 12 単位／片側群）
- 背部痛 1 件（本剤 18 単位／片側群）
- 関節痛 1 件（本剤 18 単位／片側群）
- うつ病 1 件（本剤 18 単位／片側群）

8.2.3.2.2　治療に関連する有害事象の表示及び分析

全ての治療に関連する有害事象を表 8.2-5 に示す。治療に関連する有害事象が発現した被験者の割合は、本剤 18 単位／片側群、本剤 12 単位／片側群、本剤 6 単位／片側群及びプラセボ群で、それぞれ 8.2%（4/49 例）、16.3%（8/49 例）、23.5%（12/51 例）及び 14.6%（7/48 例）であった。

最も多くみられた治療に関連する有害事象は注射部位血腫（本剤投与被験者の 4.7%［7/149 例］、プラセボ投与被験者の 2.1%［1/48 例］）で、次いで注射部位内出血（本剤投与被験者の 2.7%［4/149 例］、プラセボ投与被験者の 8.3%［4/48 例］）及び頭痛（本剤投与被験者の 2.0%［3/149 例］、プラセボ投与被験者の 2.1%［1/48 例］）であった。用量相関の傾向は認められなかった。

表 8.2-5　SOC 別・基本語別の治療に関連する有害事象（安全性解析対象集団）

		被験者数（%）				
SOC	基本語	本剤 18 単位／片側群 (N = 49)	本剤 12 単位／片側群 (N = 49)	本剤 6 単位／片側群 (N = 51)	プラセボ群 (N = 48)	全ての本剤群 (N = 149)
全体		4 (8.2%)	8 (16.3%)	12 (23.5%)	7 (14.6%)	24 (16.1%)
眼障害						
	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
	眼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態						
	全体	2 (4.1%)	4 (8.2%)	7 (13.7%)	5 (10.4%)	13 (8.7%)
	注射部位血腫	1 (2.0%)	2 (4.1%)	4 (7.8%)	1 (2.1%)	7 (4.7%)
	注射部位内出血	1 (2.0%)	1 (2.0%)	2 (3.9%)	4 (8.3%)	4 (2.7%)
	注射部位疼痛	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	インフルエンザ様疾患	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)
感染症および寄生虫症						
	全体	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)
	鼻咽頭炎	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)
傷害、中毒および処置合併症						
	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	眼窩周囲血腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
筋骨格系および結合組織障害						
	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	重感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
神経系障害						
	全体	0 (0.0%)	3 (6.1%)	3 (5.9%)	1 (2.1%)	6 (4.0%)
	頭痛	0 (0.0%)	1 (2.0%)	2 (3.9%)	1 (2.1%)	3 (2.0%)
	片頭痛	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	緊張性頭痛	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	失神	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)

		被験者数（%）				
SOC	基本語	本剤 18 単位／片側群 (N = 49)	本剤 12 単位／片側群 (N = 49)	本剤 6 単位／片側群 (N = 51)	プラセボ群 (N = 48)	全ての本剤群 (N = 149)
皮膚および皮下組織障害						
	全体	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	3 (2.0%)
	皮膚しわ	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)
	皮膚のつっぱり感	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)

MedDRA = ICH 国際医薬用語集；SOC = MedDRA の器官別大分類
有害事象は MedDRA バージョン 17.0 で読み替えた。治療に関連する有害事象とは、治験担当医師が治験薬によって発現した可能性があると判定した有害事象とした。各器官別大分類内では、基本語は本剤 18 単位／片側群で発現率が高い順に、次に本剤 12 単位／片側群、本剤 6 単位／片側群、本剤 3 単位／片側群、プラセボ群で発現率の高い順で記載した。被験者は、各基本語につき 1 回のみ集計した。
出典：Section 8.4 Table 1-2

治療に関連する有害事象を程度別に 8.4 の Table 1-4 にまとめた。治療に関連する有害事象はいずれも軽度又は中等度であった。

8.2.3.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験中に死亡例はなく、有害事象による治験中止例もなかった（8.4 Listing 1-1 及び 1-2）。重篤な有害事象として肺炎が 1 件報告された（8.4 Listing 1-1）が、治療との関連はないと判定された。本治験中に他の重要な有害事象は発現しなかった。

重篤な有害事象が発現した被験者については、5.3.5.1：191622-514 試験 治験総括報告書 Section 12.3.2 に叙述を示すとともに、以下にも記載する。

被験者番号[redacted]は 3[redacted]歳女性であり、唯一の有意な病歴は 19[redacted]年の急性虫垂炎で、虫垂切除を必要とした。本治験登録時、被験者は併用薬を使用しておらず、継続的処置も受けていなかった。[redacted]年 10 月 7 日の単回投与セッションにて、被験者は顔の両側に BOTOX® 12 単位の投与を受けた。組入れ 2 日後（同* 年 10 月 9 日）、被験者は重症度が「中等度」の異型肺炎と診断され、これは重篤な有害事象とは判断されず、オーグメンチン®（アモキシシリン＋クラブラン酸、1 g 1 日 2 回を 同* 年 10 月 13 日から 20 日まで）による治療を受けた後、同* 年 10 月 20 日に後遺症なく回復した。同* 年 12 月 12 日、被験者は発熱、頭痛及び悪心のため入院した。腰椎穿刺及び頭部スキャン（同* 年 12 月 13 日）の結果が陰性であったことから髄膜炎の診断は除外され、下された最終診断は「肺炎」であり、これは肺の X 線検査、数回の血液分析（同* 年 12 月 13 日）及び胸部スキャン（同* 年 12 月16 日）によって裏付けられた。本事象の最大の重症度は治験責任（分担）医師により「重度」と評価され、重篤な有害事象と判断された。同* 年 12 月 13 日から 21 日まで Biclar® （クラリスロマイシン）500 mg、及び 同* 年 12 月 12 日から 19 日まで Dafalgan®（パラセタモール）500 mg を、両剤とも 1 日 2 回経口投与した。被験者は 同* 年 12 月 16 日に退院し、肺炎は 同* 年 12 月 21 日に「後遺症なく回復した」と判断された。治験責任（分担）医師のは、本有害事象と治験薬使用との因果関係はないと判断した。

8.2.3.4　臨床検査値の評価

本治験では臨床検査値の評価は実施しなかった。

8.2.3.5　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

収縮期血圧について、ベースラインから平均変化量に統計学的に有意な群内変化又は群間差は認められなかった（5.3.5.1：191622-514 試験 治験総括報告書 Table 14.3-11）。0 日目から治験終了時までの平均変化量は、本剤 18 単位／片側群、本剤 12 単位／片側群、本剤 6 単位／片側群及びプラセボ群で、それぞれ+0.2、-1.8、-1.1 及び-3.1 mm Hg であった。

拡張期血圧について、本剤 6 単位群の群内平均に統計学的に有意なベースラインからの変化（p = 0.041）があったものの、臨床的に問題はないと考えられ、また、各投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった（5.3.5.1：191622-514 試験 治験総括報告書 Table 14.3-12）。0 日目から治験終了時までの平均変化量は、本剤 18 単位／片側群、本剤 12 単位／片側群、本剤 6 単位／片側群及びプラセボ群で、それぞれ+0.1、+0.1、–3.2 及び–1.0 mm Hg であった。

心拍数について、群内平均に統計学的に有意なベースラインからの変化はなく、統計学的に有意な群間差も認められなかった（5.3.5.1:191622-514 試験 治験総括報告書 Table 14.3-10）。0 日目から治験終了時までの平均変化量は、本剤 18 単位／片側群、本剤 12 単位／片側群、本剤 6 単位／片側群及びプラセボ群で、それぞれ+1.0、+0.3、+0.2 及び+2.1 bpm であった。

バイタルサインに関連する有害事象が 1 件報告された。これは本剤 6 単位／片側群の 1 例に発現した失神であった。治験薬投与の数分後に失神したことから、本事象は治験薬との関連があると判定された（5.3.5.1：191622-514 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-1）。

安全性に関連する他の所見は認められなかった。

8.2.3.6　安全性の結論

- 本治験中に死亡例はなく、有害事象による治験中止例もなかった。
- 本治験中に発現した重篤な有害事象は 1 件のみで、治療との関連はないと判定された。
- 有害事象の発現率及び治療に関連する有害事象の全体的な発現率はいずれの投与群も同程度で、本剤投与群に用量相関性は認められなかった。
- 最も多く報告された有害事象は鼻咽頭炎で、最も多く報告された治療に関連する有害事象は注射部位血腫であった。本治験中に眼瞼下垂、複視及び口唇下垂は報告されず、1 件の筋力低下がプラセボ投与被験者に発現した。
- 本治験中にバイタルサインに臨床的に問題のある変化は認められなかった。

8.3　結論

- 本剤による CFL 治療によって FHL 及び GL の程度に変化はみられなかった。しかし、本剤のいずれの用量でもプラセボに比べ CFL に有意な改善がみられた。本剤 12 単位／片側群及び本剤 18 単位／片側群は本剤 6 単位／片側群より大きな改善を示したものの、本剤 18 単位／片側は本剤 12 単位／片側に比べて、高い有効性をもたらすとは思われなかった。
- 本治験で検討した本剤の用量では安全性の問題は認められなかった。

8.4　付録

以下に示す付録の図表の有害事象は MedDRA バージョン 17.0 を用いてコーディングした。本概要では投与群を「顔の左右各側面の用量」で示すが、以下に示す付録の図表では投与群を「総用量」（全ての治療部位の合計用量）で示す。

Table 1-1　191622-514 試験の全ての有害事象、SOC 別・基本語別（安全性解析対象集団）

Table 1-2　191622-514 試験の治療に関連する有害事象、SOC 別・基本語別、（安全性解析対象集団）

Table 1-3　191622-514 試験の有害事象：主な器官別大分類別・程度別の被験者数（%）、（安全性解析対象集団）

Table 1-4　191622-514 試験の治療に関連する有害事象：主な器官別大分類別・程度別の被験者数（%）、（安全性解析対象集団）

Listing 1-1　191622-514 試験の投与群別の重篤な有害事象発現症例及び死亡例の全ての有害事象（安全性解析対象集団）

Listing 1-2　191622-514 試験の有害事象による治験中止症例の一覧（安全性解析対象集団）

Table 1-1　191622-514 試験の全ての有害事象、SOC 別・基本語別（安全性解析対象集団）

		被験者数（%）				
SOC[a]	基本語	本剤 36 単位群 (N = 49)	本剤 24 単位群 (N = 49)	本剤 12 単位群 (N = 51)	プラセボ群 (N = 48)	全ての本剤群 (N = 149)
全体		22 (44.9%)	27 (55.1%)	23 (45.1%)	26 (54.2%)	72 (48.3%)
耳および迷路障害	全体	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	回転性めまい	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
眼障害	全体	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.2%)	1 (0.7%)
	眼瞼浮腫	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	眼瞼痙攣	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
	眼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
胃腸障害	全体	0 (0.0%)	1 (2.0%)	2 (3.9%)	1 (2.1%)	3 (2.0%)
	歯肉の炎症	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	口腔内潰瘍形成	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	悪心	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	歯痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	3 (6.1%)	4 (8.2%)	8 (15.7%)	5 (10.4%)	15 (10.1%)
	注射部位血腫	1 (2.0%)	2 (4.1%)	4 (7.8%)	1 (2.1%)	7 (4.7%)
	注射部位内出血	1 (2.0%)	1 (2.0%)	2 (3.9%)	4 (8.3%)	4 (2.7%)
	注射部位紅斑	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	注射部位疼痛	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	インフルエンザ様疾患	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)
	胸部不快感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
感染症および寄生虫症	全体	14 (28.6%)	14 (28.6%)	10 (19.6%)	18 (37.5%)	38 (25.5%)
	鼻咽頭炎	6 (12.2%)	4 (8.2%)	3 (5.9%)	9 (18.8%)	13 (8.7%)
	上気道感染	2 (4.1%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (2.0%)
	インフルエンザ	1 (2.0%)	3 (6.1%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	4 (2.7%)
	口腔ヘルペス	1 (2.0%)	2 (4.1%)	1 (2.0%)	3 (6.3%)	4 (2.7%)
	膀胱炎	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 36 単位群 (N = 49)	本剤 24 単位群 (N = 49)	本剤 12 単位群 (N = 51)	プラセボ群 (N = 48)	全ての本剤群 (N = 149)
	胃腸炎	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)
	下気道感染	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.2%)	1 (0.7%)
	肛門膿瘍	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	喉頭炎	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	外陰部腟カンジダ症 [x]	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
	気管支炎	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)
	結膜炎	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	2 (4.2%)	1 (0.7%)
	咽頭炎	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (0.7%)
	異型肺炎	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	帯状疱疹	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	外耳炎	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	肺炎	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	尿路感染	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	鼻炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	3 (6.3%)	1 (0.7%)
	急性扁桃炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (2.1%)	1 (0.7%)
	歯感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (2.1%)	1 (0.7%)
	歯膿瘍	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	耳感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
	唾液腺炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
	皮膚感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	全体	1 (2.0%)	2 (4.1%)	1 (2.0%)	1 (2.1%)	4 (2.7%)
	足骨折	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	挫傷	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	擦過傷	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	眼窩周囲血腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	引っかき傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	全体	2 (4.1%)	1 (2.0%)	4 (7.8%)	1 (2.1%)	7 (4.7%)

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 36 単位群 (N = 49)	本剤 24 単位群 (N = 49)	本剤 12 単位群 (N = 51)	プラセボ群 (N = 48)	全ての本剤群 (N = 149)
	背部痛	2 (4.1%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (2.0%)
	関節痛	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)
	四肢痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	重感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	腱炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	頚部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	全体	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)
	皮膚乳頭腫	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	眼瞼腫瘍	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
神経系障害	全体	3 (6.1%)	5 (10.2%)	5 (9.8%)	3 (6.3%)	13 (8.7%)
	頭痛	2 (4.1%)	3 (6.1%)	4 (7.8%)	3 (6.3%)	9 (6.0%)
	片頭痛	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)
	緊張性頭痛	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	失神	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	顔面不全麻痺	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
精神障害	全体	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	うつ病	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
腎および尿路障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
	腎仙痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
生殖系および乳房障害	全体	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	性交出血 [x]	1 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	1 (2.0%)	3 (6.1%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	4 (2.7%)
	口腔咽頭痛	1 (2.0%)	2 (4.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (2.0%)
	咳嗽	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	副鼻腔うっ血	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 36 単位群 (N = 49)	本剤 24 単位群 (N = 49)	本剤 12 単位群 (N = 51)	プラセボ群 (N = 48)	全ての本剤群 (N = 149)
皮膚および皮下組織障害	鼻の炎症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
	全体	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	3 (2.0%)
	皮膚しわ	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)
	皮膚のつっぱり感	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)

注： 治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。各器官別大分類内では、基本語は本剤 36 単位群で発現率が高い順に、次に本剤 24 単位群、本剤 12 単位群、プラセボ群で発現率の高い順で記載した。被験者は、各基本語につき 1 回のみ集計した。

[a] SOC：MedDRA の器官別大分類 [x] 女性被験者における割合

Source: Table 1-1

Table 1-2　191622-514 試験の治療に関連する有害事象、SOC 別・基本語別（安全性解析対象集団）

SOC[a]	基本語	被験者数（%） 本剤 36 単位群 (N = 49)	本剤 24 単位群 (N = 49)	本剤 12 単位群 (N = 51)	プラセボ群 (N = 48)	全ての本剤群 (N = 149)
全体		4 (8.2%)	8 (16.3%)	12 (23.5%)	7 (14.6%)	24 (16.1%)
眼障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
	眼痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	2 (4.1%)	4 (8.2%)	7 (13.7%)	5 (10.4%)	13 (8.7%)
	注射部位血腫	1 (2.0%)	2 (4.1%)	4 (7.8%)	1 (2.1%)	7 (4.7%)
	注射部位内出血	1 (2.0%)	1 (2.0%)	2 (3.9%)	4 (8.3%)	4 (2.7%)
	注射部位疼痛	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	インフルエンザ様疾患	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)
感染症および寄生虫症	全体	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)
	鼻咽頭炎	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)
眼窩周囲血腫	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	眼窩周囲血腫	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
筋骨格系および結合組織障害	全体	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	重感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
神経系障害	全体	0 (0.0%)	3 (6.1%)	3 (5.9%)	1 (2.1%)	6 (4.0%)
	頭痛	0 (0.0%)	1 (2.0%)	2 (3.9%)	1 (2.1%)	3 (2.0%)
	片頭痛	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	緊張性頭痛	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
	失神	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
皮膚および皮下組織障害	全体	1 (2.0%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	3 (2.0%)
	皮膚しわ	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	2 (1.3%)
	皮膚のつっぱり感	0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)

注：　治療に関連する有害事象には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。各器官別大分類内では、基本語は本剤 36 単位群で発現率が高い順に、次に本剤 24 単位群、本剤 12 単位群、プラセボ群で発現率の高い順で記載した。被験者は、各基本語につき 1 回のみ集計した。

[a] SOC：MedDRA の器官別大分類

Source: Table 1-2

Table 1-3　191622-514 試験の有害事象：主な器官別大分類別・程度別の被験者数（%）（安全性解析対象集団）

			被験者数（%）				
SOC[a]	基本語	程度	本剤 36 単位群 (N = 49)	本剤 24 単位群 (N = 49)	本剤 12 単位群 (N = 51)	プラセボ群 (N = 48)	全ての本剤群 (N = 149)
全体	全体	合計	22 (44.9)	27 (55.1)	23 (45.1)	24 (50.0)	72 (48.3)
		軽度	6 (12.2)	8 (16.3)	11 (21.6)	11 (22.9)	25 (16.8)
		中等度	11 (22.4)	17 (34.7)	11 (21.6)	11 (22.9)	39 (26.2)
		重度	5 (10.2)	2 (4.1)	1 (2.0)	2 (4.2)	8 (5.4)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	全体	合計	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	回転性めまい	合計	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	全体	合計	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	1 (0.7)
		軽度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	1 (0.7)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼瞼浮腫	合計	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

			被験者数（%）				
SOC[a]	基本語	程度	本剤 36 単位群 (N = 49)	本剤 24 単位群 (N = 49)	本剤 12 単位群 (N = 51)	プラセボ群 (N = 48)	全ての本剤群 (N = 149)
	眼瞼痙攣	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼痛	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	全体	合計	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (3.9)	1 (2.1)	3 (2.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (1.3)
		中等度	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯肉の炎症	合計	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口腔内潰瘍形成	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪心	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.7)

			被験者数（%）				
SOC[a]	基本語	程度	本剤 36 単位群 (N = 49)	本剤 24 単位群 (N = 49)	本剤 12 単位群 (N = 51)	プラセボ群 (N = 48)	全ての本剤群 (N = 149)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯痛	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	合計	3 (6.1)	4 (8.2)	8 (15.7)	5 (10.4)	15 (10.1)
		軽度	3 (6.1)	3 (6.1)	6 (11.8)	4 (8.3)	12 (8.1)
		中等度	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.1)	2 (1.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位血腫	合計	1 (2.0)	2 (4.1)	4 (7.8)	1 (2.1)	7 (4.7)
		軽度	1 (2.0)	2 (4.1)	4 (7.8)	1 (2.1)	7 (4.7)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位内出血	合計	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (3.9)	4 (8.3)	4 (2.7)
		軽度	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (3.9)	3 (6.3)	4 (2.7)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位紅斑	合計	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)

			被験者数（%）				
SOC[a]	基本語	程度	本剤 36 単位群 (N = 49)	本剤 24 単位群 (N = 49)	本剤 12 単位群 (N = 51)	プラセボ群 (N = 48)	全ての本剤群 (N = 149)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位疼痛	合計	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	インフルエンザ様疾患	合計	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胸部不快感	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	全体	合計	14 (28.6)	14 (28.6)	10 (19.6)	16 (33.3)	38 (25.5)
		軽度	4 (8.2)	1 (2.0)	2 (3.9)	7 (14.6)	7 (4.7)
		中等度	8 (16.3)	11 (22.4)	8 (15.7)	7 (14.6)	27 (18.1)
		重度	2 (4.1)	2 (4.1)	0 (0.0)	2 (4.2)	4 (2.7)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻咽頭炎	合計	6 (12.2)	4 (8.2)	3 (5.9)	7 (14.6)	13 (8.7)
		軽度	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	5 (10.4)	2 (1.3)
		中等度	5 (10.2)	3 (6.1)	3 (5.9)	2 (4.2)	11 (7.4)

			被験者数（%）				
SOC[a]	基本語	程度	本剤 36 単位群 (N = 49)	本剤 24 単位群 (N = 49)	本剤 12 単位群 (N = 51)	プラセボ群 (N = 48)	全ての本剤群 (N = 149)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	上気道感染	合計	2 (4.1)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	2 (4.1)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	インフルエンザ	合計	1 (2.0)	3 (6.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	4 (2.7)
		軽度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		中等度	0 (0.0)	3 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口腔ヘルペス	合計	1 (2.0)	2 (4.1)	1 (2.0)	3 (6.3)	4 (2.7)
		軽度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	1 (0.7)
		中等度	0 (0.0)	2 (4.1)	1 (2.0)	1 (2.1)	3 (2.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	膀胱炎	合計	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		中等度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胃腸炎	合計	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
		軽度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

			被験者数（%）				
SOC[a]	基本語	程度	本剤 36 単位群 (N = 49)	本剤 24 単位群 (N = 49)	本剤 12 単位群 (N = 51)	プラセボ群 (N = 48)	全ての本剤群 (N = 149)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下気道感染	合計	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
		重度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肛門膿瘍	合計	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	喉頭炎	合計	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	外陰部腟カンジダ症[x]	合計	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	気管支炎	合計	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

			被験者数（%）				
SOC[a]	基本語	程度	本剤 36 単位群 (N = 49)	本剤 24 単位群 (N = 49)	本剤 12 単位群 (N = 51)	プラセボ群 (N = 48)	全ての本剤群 (N = 149)
	結膜炎	合計	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	1 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	咽頭炎	合計	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (0.7)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	異型肺炎	合計	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	帯状疱疹	合計	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	外耳炎	合計	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肺炎	合計	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)

			被験者数（%）				
SOC[a]	基本語	程度	本剤 36 単位群 (N = 49)	本剤 24 単位群 (N = 49)	本剤 12 単位群 (N = 51)	プラセボ群 (N = 48)	全ての本剤群 (N = 149)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	尿路感染	合計	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻炎	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	3 (6.3)	1 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (4.2)	1 (0.7)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	急性扁桃炎	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.1)	1 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯感染	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.1)	1 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	歯膿瘍	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

			被験者数（%）				
SOC[a]	基本語	程度	本剤 36 単位群 (N = 49)	本剤 24 単位群 (N = 49)	本剤 12 単位群 (N = 51)	プラセボ群 (N = 48)	全ての本剤群 (N = 149)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	耳感染	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	唾液腺炎	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚感染	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	全体	合計	1 (2.0)	2 (4.1)	1 (2.0)	1 (2.1)	4 (2.7)
		軽度	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		中等度	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.1)	3 (2.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	足骨折	合計	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)

			被験者数（%）				
SOC[a]	基本語	程度	本剤 36 単位群 (N = 49)	本剤 24 単位群 (N = 49)	本剤 12 単位群 (N = 51)	プラセボ群 (N = 48)	全ての本剤群 (N = 149)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	挫傷	合計	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	擦過傷	合計	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼窩周囲血腫	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	引っかき傷	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	全体	合計	2 (4.1)	1 (2.0)	4 (7.8)	1 (2.1)	7 (4.7)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.9)	1 (2.1)	3 (2.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
		重度	2 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)

			被験者数（%）				
SOC[a]	基本語	程度	本剤 36 単位群 (N = 49)	本剤 24 単位群 (N = 49)	本剤 12 単位群 (N = 51)	プラセボ群 (N = 48)	全ての本剤群 (N = 149)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	背部痛	合計	2 (4.1)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
		重度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節痛	合計	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	四肢痛	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	重感	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腱炎	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 36 単位群 (N = 49)	本剤 24 単位群 (N = 49)	本剤 12 単位群 (N = 51)	プラセボ群 (N = 48)	全ての本剤群 (N = 149)
	頚部痛	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	全体	合計	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
		軽度	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚乳頭腫	合計	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼瞼腫瘍	合計	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	全体	合計	3 (6.1)	5 (10.2)	5 (9.8)	3 (6.3)	13 (8.7)
		軽度	1 (2.0)	2 (4.1)	4 (7.8)	3 (6.3)	7 (4.7)
		中等度	2 (4.1)	3 (6.1)	1 (2.0)	0 (0.0)	6 (4.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頭痛	合計	2 (4.1)	3 (6.1)	4 (7.8)	3 (6.3)	9 (6.0)

			被験者数（%）				
SOC[a]	基本語	程度	本剤 36 単位群 (N = 49)	本剤 24 単位群 (N = 49)	本剤 12 単位群 (N = 51)	プラセボ群 (N = 48)	全ての本剤群 (N = 149)
		軽度	1 (2.0)	1 (2.0)	3 (5.9)	3 (6.3)	5 (3.4)
		中等度	1 (2.0)	2 (4.1)	1 (2.0)	0 (0.0)	4 (2.7)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	片頭痛	合計	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	緊張性頭痛	合計	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	失神	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	顔面不全麻痺	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	全体	合計	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

			被験者数（%）				
SOC[a]	基本語	程度	本剤 36 単位群 (N = 49)	本剤 24 単位群 (N = 49)	本剤 12 単位群 (N = 51)	プラセボ群 (N = 48)	全ての本剤群 (N = 149)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	うつ病	合計	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	全体	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腎仙痛	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	全体	合計	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	性交出血[x]	合計	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)

			被験者数（%）				
SOC[a]	基本語	程度	本剤 36 単位群 (N = 49)	本剤 24 単位群 (N = 49)	本剤 12 単位群 (N = 51)	プラセボ群 (N = 48)	全ての本剤群 (N = 149)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	全体	合計	1 (2.0)	3 (6.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	4 (2.7)
		軽度	0 (0.0)	3 (6.1)	0 (0.0)	1 (2.1)	3 (2.0)
		中等度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	口腔咽頭痛	合計	1 (2.0)	2 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.0)
		軽度	0 (0.0)	2 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
		中等度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	咳嗽	合計	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	副鼻腔うっ血	合計	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻の炎症	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

			被験者数（%）				
SOC[a]	基本語	程度	本剤 36 単位群 (N = 49)	本剤 24 単位群 (N = 49)	本剤 12 単位群 (N = 51)	プラセボ群 (N = 48)	全ての本剤群 (N = 149)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	全体	合計	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	3 (2.0)
		軽度	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	3 (2.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚しわ	合計	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
		軽度	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.3)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚のつっぱり感	合計	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		軽度	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

治療との関連性に関係なく、全ての有害事象を示す。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 36 単位群で発現率が高い順に、次に本剤 24 単位群、本剤 12 単位群、本剤 6 単位群、プラセボ群で発現率の高い順で記載した。
被験者は、被験者ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[a] 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 17.0
[x] 女性被験者における割合
Source: Table 1-3

Table 1-4　191622-514 試験の治療に関連する有害事象：主な器官別大分類別・程度別の被験者数（%）（安全性解析対象集団）

			被験者数（%）					
SOC[a]	基本語	程度	本剤 36 単位群 (N = 33)	本剤 24 単位群 (N = 31)	本剤 12 単位群 (N = 33)	本剤 6 単位群 (N = 33)	プラセボ群 (N = 32)	全ての本剤群 (N = 130)
全体	全体	合計	8 (24.2)	6 (19.4)	5 (15.2)	8 (24.2)	5 (15.6)	27 (20.8)
		軽度	2 (6.1)	3 (9.7)	2 (6.1)	4 (12.1)	1 (3.1)	11 (8.5)
		中等度	5 (15.2)	2 (6.5)	2 (6.1)	2 (6.1)	4 (12.5)	11 (8.5)
		合計	1 (3.0)	1 (3.2)	1 (3.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	5 (3.8)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	全体	合計	1 (3.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	2 (6.1)	2 (6.3)	4 (3.1)
		軽度	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (3.1)	2 (1.5)
		中等度	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (0.8)
		合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼瞼浮腫	合計	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼瞼紅斑	合計	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼刺激	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

			被験者数（%）					
SOC[a]	基本語	程度	本剤 36 単位群 (N = 33)	本剤 24 単位群 (N = 31)	本剤 12 単位群 (N = 33)	本剤 6 単位群 (N = 33)	プラセボ群 (N = 32)	全ての本剤群 (N = 130)
	流涙増加	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼痛	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
		合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	眼窩周囲浮腫	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	全体	合計	5 (15.2)	5 (16.1)	3 (9.1)	3 (9.1)	2 (6.3)	16 (12.3)
		軽度	2 (6.1)	3 (9.7)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (4.6)
		中等度	2 (6.1)	1 (3.2)	2 (6.1)	2 (6.1)	2 (6.3)	7 (5.4)
		合計	1 (3.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	3 (2.3)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位内出血	合計	3 (9.1)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	4 (3.1)
		軽度	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		中等度	2 (6.1)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	3 (2.3)
		合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位血腫	合計	2 (6.1)	2 (6.5)	1 (3.0)	1 (3.0)	1 (3.1)	6 (4.6)

			被験者数（%）					
SOC[a]	基本語	程度	本剤 36 単位群 (N = 33)	本剤 24 単位群 (N = 31)	本剤 12 単位群 (N = 33)	本剤 6 単位群 (N = 33)	プラセボ群 (N = 32)	全ての本剤群 (N = 130)
		軽度	1 (3.0)	1 (3.2)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.3)
		中等度	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (0.8)
		合計	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	インフルエンザ様疾患	合計	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	3 (2.3)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
		合計	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	顔面痛	合計	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位知覚低下	合計	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位腫脹	合計	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	注射部位疼痛	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (3.1)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)

			被験者数（%）					
SOC[a]	基本語	程度	本剤 36 単位群 (N = 33)	本剤 24 単位群 (N = 31)	本剤 12 単位群 (N = 33)	本剤 6 単位群 (N = 33)	プラセボ群 (N = 32)	全ての本剤群 (N = 130)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	全体	合計	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	3 (2.3)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		中等度	0 (0.0)	1 (3.2)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
		合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	関節痛	合計	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	筋攣縮	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	全体	合計	2 (6.1)	1 (3.2)	2 (6.1)	3 (9.1)	0 (0.0)	8 (6.2)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	3 (2.3)
		中等度	2 (6.1)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	4 (3.1)
		合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頭痛	合計	1 (3.0)	1 (3.2)	2 (6.1)	3 (9.1)	0 (0.0)	7 (5.4)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	2 (6.1)	0 (0.0)	3 (2.3)
		中等度	1 (3.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	3 (2.3)

SOC[a]	基本語	程度	被験者数（%） 本剤 36 単位群 (N = 33)	本剤 24 単位群 (N = 31)	本剤 12 単位群 (N = 33)	本剤 6 単位群 (N = 33)	プラセボ群 (N = 32)	全ての本剤群 (N = 130)
		合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	緊張性頭痛	合計	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	全体	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (0.8)
		合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	顔面腫脹	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
		合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	斑状出血	合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
		軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)
		合計	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

治療に関連する有害事象には、治験担当医師が合理的な可能性に基づき「治験薬により生じた可能性あり」と判断した事象を含む。
各器官別大分類内では、基本語は本剤 36 単位群で発現率が高い順に、次に本剤 24 単位群、本剤 12 単位群、本剤 6 単位群、プラセボ群で発現率の高い順で記載した。
被験者は、被験者ごとに最も高い重症度に 1 回のみ集計した。
[a] 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 17.0
Source: Table 1-4

Listing 1-1　191622-514 試験の投与群別の重篤な有害事象発現症例及び死亡例の全ての有害事象（安全性解析対象集団）

投与群	患者番号	年齢／性別／人種	有害事象（基本語）	発現日	持続期間	因果関係	最大重症度	重篤性	処置	転帰
本剤 24 単位群	[redacted]	3[redacted]／女／白人	肺炎	67	10	なし	重度	重篤	なし	後遺症なく回復

注：重篤な有害事象を報告した被験者又は死亡例について、全ての有害事象を示す。発現日=治験薬の初回投与からの日数
Source: Table 1-1

Listing 1-2　191622-514 試験の有害事象による治験中止症例の一覧（安全性解析対象集団）

NO REPORTS