スインプロイク錠0.2mg

第2部 (モジュール2) : CTDの概要 (サマリー)

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 4
2.7.4 臨床的安全性 6
2.7.4.1 医薬品への曝露 6
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
2.7.4.1.2 被験者の内訳 9
2.7.4.1.3 オピオイド誘発性便秘症患者の安全性評価 12
2.7.4.1.4 安全性解析対象集団 14
2.7.4.1.5 全般的な曝露状況 17
2.7.4.1.6 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 21
2.7.4.1.6.1 人口統計学的特性 21
2.7.4.1.6.2 前治療薬及び併用薬 31
2.7.4.2 有害事象 32
2.7.4.2.1 有害事象の解析 32
2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象 36
2.7.4.2.1.1.1 発現頻度 2%以上の有害事象 36
2.7.4.2.1.1.2 重症度別 42
2.7.4.2.1.1.3 発現時期別 54
2.7.4.2.1.1.4 転帰別 74
2.7.4.2.1.1.5 背景因子別 97
2.7.4.2.1.2 死亡 114
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 119
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 128
2.7.4.2.1.4.1 投与中止に至った有害事象 128
2.7.4.2.1.4.2 有害事象による休薬あるいは減量例 135
2.7.4.2.1.4.3 胃腸症状 (下痢，腹痛，悪心) 136
2.7.4.2.1.4.4 オピオイド離脱症候群 138
2.7.4.2.1.4.5 オピオイドの鎮痛作用に及ぼす影響 144
2.7.4.2.1.4.6 心血管事象 (MACE) 148
2.7.4.2.1.4.7 消化管穿孔 152
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別の有害事象の解析 153
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 158
2.7.4.3 臨床検査値の評価 158
2.7.4.3.1 臨床検査値に関連する有害事象 158
2.7.4.3.2 臨床検査値の推移 164
2.7.4.3.2.1 腎機能に関する臨床検査値の推移 170
2.7.4.3.2.2 肝機能に関する臨床検査値の推移 170
2.7.4.3.2.3 心血管系機能に関する臨床検査値の推移 171

2.7.4.3.2.4 内分泌に関する臨床検査値の推移 172
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 172
2.7.4.4.1 バイタルサイン及び心電図に関連する有害事象 172
2.7.4.4.2 バイタルサイン及び心電図の推移 176
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 179
2.7.4.5.1 内因性要因 179
2.7.4.5.1.1 性別 179
2.7.4.5.1.2 年齢 179
2.7.4.5.1.3 BMI 179
2.7.4.5.1.4 腎機能障害患者 180
2.7.4.5.1.5 肝機能障害患者 180
2.7.4.5.2 外因性要因 181
2.7.4.5.2.1 ベースラインのオピオイド投与量 181
2.7.4.5.2.2 併用するオピオイドの種類 181
2.7.4.5.3 薬物相互作用 181
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 183
2.7.4.5.5 過量投与 183
2.7.4.5.6 薬物乱用 183
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 190
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 190
2.7.4.6 市販後データ 191
2.7.4.7 付録 192

略号及び用語定義一覧表

略号	英語	日本語
ADR	adverse drug reaction	副作用
AE	adverse event	有害事象
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	血漿中薬物濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-inf}}$	AUC from 0 to infinity	台形法により算出した無限大時間までの血漿中薬物濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-last}}$	AUC from 0 to the time point of the last measurable plasma concentration	台形法により算出した濃度測定可能最終時点までの血漿中薬物濃度–時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BMI	body mass index	—
BPI	Brief Pain Inventory	11 段階疼痛評価スケール
BUN	blood urea nitrogen	血液尿素窒素
CAC	Cardiovascular Adjudication Committee	—
CI	Confidence Interval	信頼区間
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
COWS	Clinical Opioid Withdrawal Scale	退薬症候評価
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
ESRD	end-stage renal disease	末期腎機能障害
FDA	Food and Drug Administration	アメリカ食品医薬品局
GI	gastrointestinal	胃腸の
ICH	International Conference on Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
MACE	Major Adverse Cardiac Events	心血管事象
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
NRS	Numeric Rating Scale	疼痛強度

略号	英語	日本語
OBD	opioid-induced bowel dysfunction	オピオイド誘発性消化管障害
OIC	opioid-induced constipation	オピオイド誘発性便秘症
OW	opioid withdrawal	オピオイド離脱症候群
PBPK	physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物動態
P-gp	P-glycoprotein	P 糖たん白質
PT	Preferred Term	MedDRA 基本語
QOL	quality of life	生活の質
QTc	corrected QT	補正 QT (間隔)
QTcF	ECG QT interval corrected for heart rate using Fridericia's Formula	Fridericia 法による補正 QT (間隔)
ΔQTcF	—	QTcF のベースラインからの変化量
ΔΔQTcF	—	QTcF のベースラインからの変化量とプラセボ投与時の変化量との差
Naldemedine	—	ナルデメジン, S-297995 (開発コード番号)
SADR	serious adverse drug reaction	重篤副作用
SAE	serious adverse event	重篤有害事象
SBM	spontaneous bowel movement	自発排便 (頓用緩下薬投与後 24 時間以内の排便を除く排便), 自然な排便
SD	standard deviation	標準偏差
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	MedDRA 器官別大分類
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event	治療下で発現した有害事象

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

オピオイド誘発性便秘症 [opioid-induced constipation (OIC)] 患者を対象とした臨床試験を表 2.7.4.1-1 に, 健康成人並びに腎及び肝機能障害患者を対象とした臨床試験を表 2.7.4.1-2 に示す. OIC を有するがん患者及び非がん性慢性疼痛患者でのナルデメジン (以降, 本剤) の安全性を評価するため, 国内で実施した OIC を有するがん患者を対象とした比較対照試験 [後期第 2 相用量設定試験 (V9222) 及び第 3 相検証試験 (V9236)] 及び V9236 試験からの第 3 相継続投与試験 (V9237), 並びに OIC を有する非がん性慢性疼痛患者を対象とした長期投与試験 [第 3 相オープンラベル試験 (V9238) 及び第 3 相オキシコドン塩酸塩 (以下, オキシコドン) 併用オープンラベル試験 (V9239)] の計 5 試験を評価資料とした. なお, V9222 試験は韓国との国際共同治験である.

また, 海外で実施した OIC を有する非がん性慢性疼痛患者を対象とした比較対照試験 [第 2 相オピオイド誘発性消化管障害 [opioid-induced bowel dysfunction (OBD)] 単回投与試験 (V9214), 後期第 2 相用量設定試験 (V9221), 第 3 相検証試験-1 (V9231), 第 3 相検証試験-2 (V9232), 及び第 3 相長期投与試験 (V9235)] の計 5 試験を参考資料とした. なお, V9235 試験はデータロックポイント [早期中止例を除く全例が投与開始後 24 週目 (Visit 8) の投与を終えた時点] までを主要評価期間, それ以降を追加評価期間とし, 主要評価期間の成績に基づいて評価した. データロックポイント時点で 6 ヵ月以上投与された被験者は 969 例 (本剤投与例 : 487 例), 1 年間以上投与された被験者は 400 例 (本剤投与例 : 203 例) であった. 参考資料の記載では, 海外の第 3 相検証試験 (V9231, V9232) は 12 週間投与であるため, 第 3 相比較対照試験 (V9231, V9232, V9235) の投与 12 週後までの併合を主とした. 有害事象及び副作用の概要, 死亡, 重篤有害事象については, V9221 及び V9235 試験の投与 12 週後以降の成績も含めた比較対照試験 (V9221, V9231, V9232, V9235) 併合も用いた.

なお, V9235 試験の追加評価期間の安全性は主要評価期間の安全性と同様の傾向であり, 新たな安全性の懸念は認められなかった [2.7.6.21.4 項参照].

海外の第 1 相オピオイド誘発性嘔気嘔吐単回投与試験 (V9216) は, オピオイド誘発性の嘔気/嘔吐に対する有効性及び安全性の評価を目的とした試験であるため, 参考資料とした.

健康成人並びに腎及び肝機能障害患者を対象とした試験での安全性評価は, 2.7.4.5 項に記載した.

表 2.7.4.1-1 臨床試験一覧 (OIC 患者対象)

実施地域	試験番号	試験の種類	対象患者	デザイン	用量 [a]	被験者 [b] (本剤投与例)	投与期間	添付資料番号 [資料区分]
日本, 韓国	V9222	後期第 2 相用量設定試験	OIC がん	無作為化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間	0.1, 0.2, 0.4 mg, プラセボ	226 例 (170 例) [韓国人 : 12 例 (10 例) 含]	2 週間 (1 日 1 回)	5.3.5.1-01 [評価]

実施地域	試験番号	試験の種類	対象患者	デザイン	用量[a]	被験者[b] (本剤投与例)	投与期間	添付資料番号 [資料区分]
日本	V9236	第 3 相検証試験	OIC がん	無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間	0.2 mg, プラセボ	193 例 (97 例)	2 週間 (1 日 1 回)	5.3.5.1-02 [評価]
日本	V9237	第 3 相継続投与試験	OIC がん	オープンラベル	0.2 mg[c]	131 例[d] (12 週間投与例として 107 例)	12 週間 (1 日 1 回)	5.3.5.2-01 [評価]
日本	V9238	第 3 相オープンラベル試験	OIC 非がん性慢性疼痛	オープンラベル	0.2 mg[c]	43 例 (43 例)	48 週間 (1 日 1 回)	5.3.5.2-02 [評価]
日本	V9239	第 3 相オキシコドン併用オープンラベル試験	オキシコドン併用 OIC 非がん性慢性疼痛	オープンラベル	0.2 mg[c]	本剤投与例として 10 例 (10 例)	48 週間 (1 日 1 回)	5.3.5.2-03 [評価]
米国	V9214	第 2 相 POC 試験	OBD 慢性疼痛	無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増	0.01, 0.03，0.1, 0.3，1，3 mg, プラセボ	72 例 (54 例)	単回	5.3.5.1-03 [参考]
米国	V9221	後期第 2 相用量設定試験	OIC 非がん性慢性疼痛	無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間	0.1，0.2, 0.4 mg, プラセボ	243 例 (182 例)	4 週間 (1 日 1 回)	5.3.5.1-04 [参考]
米国等	V9231	第 3 相検証試験-1	OIC 非がん性慢性疼痛	無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間	0.2 mg, プラセボ	543 例 (271 例)	12 週間 (1 日 1 回)	5.3.5.1-05 [参考]
米国等	V9232	第 3 相検証試験-2	OIC 非がん性慢性疼痛	無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間	0.2 mg, プラセボ	546 例 (271 例)	12 週間 (1 日 1 回)	5.3.5.1-06 [参考]
米国等	V9235	第 3 相長期投与試験	OIC 非がん性慢性疼痛	無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間	0.2 mg, プラセボ	1240 例 (621 例)	52 週間 (1 日 1 回)	5.3.5.1-07[e] (主要評価期間) [参考] 5.3.5.1-08 (追加評価期間) [参考]

a 用法はすべての試験で 1 日 1 回投与.

b 安全性解析対象例. V9239 試験は本剤の安全性解析対象集団として安全性解析対象集団-1，オキシコドンの安全性解析対象集団として安全性解析対象集団-2 を設定したが，本項では安全性解析対象集団-1 について言及する.

c 下痢等の有害事象の発現等 QOL の低下が懸念される場合には, 本剤の投与を休薬あるいは 0.1 mg への減量を許容した.

d 62 例は先行試験 (V9236) から引き続き 0.2 mg 群，69 例は V9236 試験ではプラセボ群.

e 早期中止例を除き全例が 6 ヵ月以上投与された時点までのデータ.

表 2.7.4.1-2 臨床試験一覧 (健康成人並びに腎及び肝機能障患者対象)

実施地域	試験番号	試験の種類	デザイン	用量 剤形	被験者 (本剤投与例)	投与期間	添付資料番号 [資料区分]
日本	V9211	第 1 相単回投与試験	無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増	0.1，0.3，1，3，10，30，100 mg， プラセボ 液剤/懸濁剤	男性 56 例 (42 例)	単回	5.3.3.1-01 [評価]
日本	V9212	錠剤の BA 及び食事の影響検討試験	オープン，3 群 3 期クロスオーバー	10 mg 錠剤/液剤	男性 15 例 (15 例)	単回	5.3.1.1-01 [評価]
日本	V9213	第 1 相反復投与試験	無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増	3，10，30 mg，プラセボ 錠剤	男性 36 例 (27 例)	10 日間	5.3.3.1-02 [評価]
日本	V921E	CYP3A 阻害薬との DDI 試験	オープン，1 群 2 期上乗せ	0.2 mg 錠剤 イトラコナゾール 200 mg (溶液)，フルコナゾール (200 mg カプセル)	男女各コホート 14 例 (各コホート 14 例)	単回	5.3.3.4-03 [評価]
米国	V9215	マスバランス試験	オープン	2 mg 液剤	男性 12 例 ([carbonyl-^{14}C]-naldemedine 投与例 6 例，[oxadiazole-^{14}C]-naldemedine 投与例 6 例)	単回	5.3.3.1-03 [評価]
米国	V9218	海外 P-gp 阻害薬シクロスポリンとの DDI 試験	無作為化，オープン，2 群 2 期クロスオーバー	0.4 mg 錠剤 シクロスポリン：600 mg 溶液	男性 14 例(14 例)	単回	5.3.3.4-01 [評価]
米国	V921A	海外市販予定製剤での BA 及び食事の影響検討試験	オープン，3 群 3 期クロスオーバー	0.2 [2 × 0.1 mg (第 2 相臨床試験製剤)，1 × 0.2 mg (市販予定製剤)] 錠剤	男女 18 例 (18 例)	単回	5.3.1.2-01 [評価]
米国	V9219	海外 Thorough QT/QTc 試験	無作為化，二重盲検，プラセボ及び実薬対照，4 群 4 期クロスオーバー	0.2，1 mg， モキシフロキサシン：400 mg プラセボ， 錠剤	男女 56 例 (54 例)	単回	5.3.4.1-01 [評価]
米国	V921D	海外 CYP3A 誘導薬との DDI 試験	オープン，1 群 2 期上乗せ	0.2 mg 錠剤 リファンピン:600 mg カプセル	男女 14 例(14 例)	単回	5.3.3.4-02 [評価]
米国	V921B	海外腎機能障害患者試験	オープン，並行群間	0.2 mg 錠剤	男女 41 例 [腎機能正常例 9 例，腎機能障害例 32 例 (軽度 9 例，中等度 9 例，高度 6 例，透析が必要	単回 (血液透析が必要な ESRD 患者を除	5.3.3.3-01 [評価]

実施地域	試験番号	試験の種類	デザイン	用量 剤形	被験者 (本剤投与例)	投与期間	添付資料番号 [資料区分]
					な ESRD 患者 8 例)]	く) 2 回投与(血液透析が必要な ESRD 患者)	
米国	V921C	海外肝機能障害患者試験	オープン，並行群間	0.2 mg 錠剤	男女 24 例 [肝機能正常例 8 例，肝機能障害例 16 例 (軽度 8 例，中等度 8 例)]	単回	5.3.3.3-02 [評価]
米国	V9216	海外第 1 相 オピオイド誘発性嘔気嘔吐単回投与試験	無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間	0.1，1.0，10 mg， プラセボ 錠剤	男女 80 例 (60 例)	単回	5.3.5.4-01 [参考]

ESRD：末期腎不全

各臨床試験の治験薬投与開始後に発現した事象を有害事象として集計した．有害事象名は，治験責任 (分担) 医師が症例報告書に記載した有害事象名を ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) の基本語 (preferred term：PT) に読み替えた．2.7.4 項の有害事象は MedDRA version 16.1 を用い，2.7.6 項及び第 5 部の有害事象はそれぞれの総括報告書の MedDRA version に基づいて記載した．

2.7.4.1.2 被験者の内訳

国内及び海外の臨床試験で本剤の至適用量である 0.2 mg，あるいはそれ以上を投与した被験者数を試験毎に図 2.7.4.1-1 に示す．また，被験者の内訳について，国内のがん患者対象試験 (V9222，V9236，V9237) を表 2.7.4.1-3 に，非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) を表 2.7.4.1-4 に，海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231, V9232，V9235) の投与 12 週後までを表 2.7.4.1-5 に，非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9221，V9231，V9232，V9235) を付録表 2.7.4.7-1 に示す．

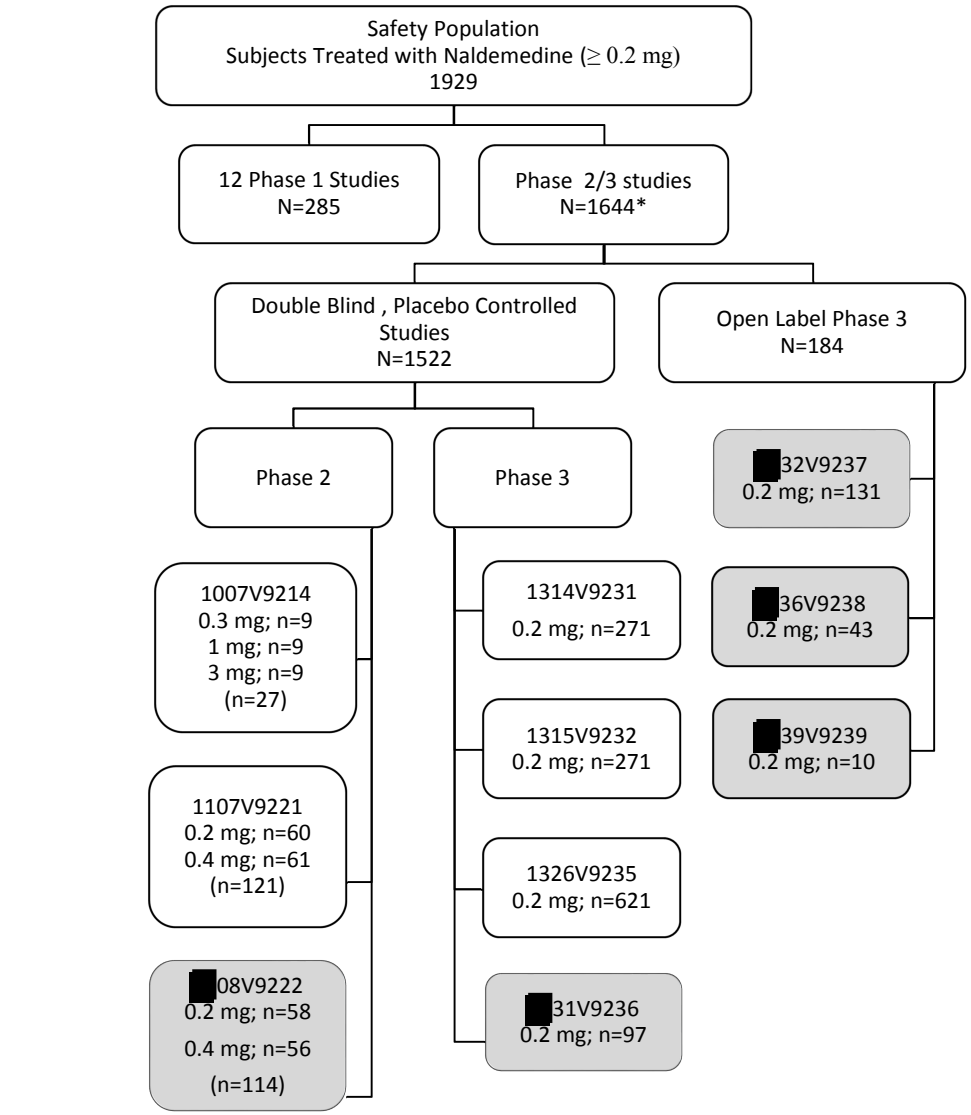
がん患者及び非がん性慢性疼痛患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験全体では，0.2 mg 以上を投与した OIC を有する患者は 1644 例で，ICH E1 ガイドライン「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」で，治験薬への曝露人数の目安としている「投与期間 6 ヵ月以上が 300～600 例，1 年以上が 100 例以上」を満たした．

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222，V9236) 併合での中止率は 0.2 mg 併合群で 11.6% (18/155 例), プラセボ併合群で 7.8% (12/153 例) で, このうち有害事象による中止率が最も高く，0.2 mg 併合群で 7.1% (11/155 例)，プラセボ併合群で 1.3% (2/153 例) であり，0.2 mg 併合群で高かった．用量別では, 0.4 mg 群の有害事象による中止率は 0.2 mg 併合群と同程度であった (7.1%).

がん患者対象継続投与試験 (V9237) での中止率は 18.3% (24/131 例) で, このうち有害事象による中止が 9.2% (12/131 例) と最も多かった．がん患者対象比較対照試験 (V9222，V9236) 併合群より高かったが，これは主に投与期間 (12 週間) が長かったことによると考える．48 週間の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) 併合では，被験者の申し出による中止が最も多く [15.1% (8/53 例)]，有害事象による中止率は 9.4% (5/53 例) であった．

海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週後までの併合では，0.2 mg 併合群とプラセボ併合群で中止率に大きな違いは認められなかったものの，有害事象による中止率は 0.2 mg 併合群で 4.7% (55/1174 例)，プラセボ併合群で 2.2% (26/1172 例) であり，0.2 mg 併合群での中止率が高く，国内のがん患者対象試験と同様の結果であった．

図 2.7.4.1-1 臨床試験で本剤 0.2 mg 以上を投与した被験者数



Studies Conducted in Japan ([redacted]08V9222 study was conducted in Japan and Korea.)

* 62 patients in [redacted]32V9237 are excluded from the total number. The completers from [redacted]31V9236, who were either on naldemedine 0.2 mg or placebo, are enrolled in [redacted]32V9237

表 2.7.4.1-3 被験者の内訳 (国内のがん患者対象試験)

	V9222 + V9236				V9237
	0.1 mg N=56 n (%)	0.2 mg N=155 n (%)	0.4 mg N=56 n (%)	Placebo N=153 n (%)	0.2 mg N=131 n (%)
Subjects Completed	52 (92.9)	137 (88.4)	48 (85.7)	141 (92.2)	107 (81.7)
Subjects Discontinued	4 (7.1)	18 (11.6)	8 (14.3)	12 (7.8)	24 (18.3)
Primary Reason for Discontinuation					
- Adverse Event	3 (5.4)	11 (7.1)	4 (7.1)	2 (1.3)	12 (9.2)
- Withdrawal by Subject	1 (1.8)	2 (1.3)	3 (5.4)	2 (1.3)	1 (0.8)
- Ineligibility	0	0	0	2 (1.3)	0
- Poor response or aggravation	0	0	0	1 (0.7)	0
- Other	0	5 (3.2)	1 (1.8)	5 (3.3)	11 (8.4)

表 2.7.4.1-4 被験者の内訳 (国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験)

	V9238 + V9239
	0.2 mg N=53 n (%)
Subjects Completed	38 (71.7)
Subjects Discontinued	15 (28.3)
Primary Reason for Discontinuation	
- Ineligibility	1 (1.9)
- Lost to follow up	0
- Withdrawal by subject	8 (15.1)
- Adverse event	5 (9.4)
- Poor response or aggravation	1 (1.9)
- Other	0

表 2.7.4.1-5 被験者の内訳 (海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験の投与 12 週後まで)

	V9231		V9232		V9235		Overall	
	0.2 mg N=274 n (%)	Placebo N=273 n (%)	0.2 mg N=277 n (%)	Placebo N=276 n (%)	0.2 mg N=623 n (%)	Placebo N=623 n (%)	0.2 mg N=1174 n (%)	Placebo N=1172 n (%)
Subjects Completed	240 (87.6)	244 (89.4)	240 (86.6)	236 (85.5)	561 (90.0)	556 (89.2)	1041 (88.7)	1036 (88.4)
Subjects Discontinued	34 (12.4)	29 (10.6)	37 (13.4)	40 (14.5)	62 (10.0)	67 (10.8)	133 (11.3)	136 (11.6)
Primary Reason for Discontinuation								
- Adverse Event	14 (5.1)	4 (1.5)	16 (5.8)	10 (3.6)	25 (4.0)	12 (1.9)	55 (4.7)	26 (2.2)
- Withdrawal by Subject	13 (4.7)	22 (8.1)	13 (4.7)	18 (6.5)	19 (3.0)	24 (3.9)	45 (3.8)	64 (5.5)
- Lost to Follow-up	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)	4 (1.4)	5 (0.8)	5 (0.8)	9 (0.8)	11 (0.9)
- Protocol Violation	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (1.8)	7 (2.5)	7 (1.1)	15 (2.4)	13 (1.1)	23 (2.0)
- Death	0	0	1 (0.4)	0	0	3 (0.5)	1 (0.1)	3 (0.3)
- Other	3 (1.1)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	6 (1.0)	8 (1.3)	10 (0.9)	9 (0.8)

2.7.4.1.3 オピオイド誘発性便秘症患者の安全性評価

国内のOICを有する患者を対象とした臨床試験の安全性評価方法の概略を表 2.7.4.1-6に示す．有害事象は，後観察終了時 [48 週間のオープンラベル試験 (V9238，V9239) は投与終了後 14 日間，それ以外 (V9222，V9236，V9237) は投与終了後 28 日間] 又は観察・検査中止時まで調査した．海外試験でも同様に後観察終了時 [52 週間の長期投与試験 (V9235) では投与終了後 14 日間，検証試験 (V9231，V9232) では投与終了後 28 日間] 又は観察・検査中止時まで調査した．

安全性評価項目については，疼痛強度評価以外の項目はいずれの試験でも同様に評価した．疼痛強度評価は継続投与試験 (V9237) 以外で実施し，オキシコドン併用オープンラベル試験 (V9239) では 11 段階疼痛評価スケール [Brief Pain Inventory (BPI)]-疼痛重症度スコアを用いて，それ以外では Numeric Rating Scale (NRS) を用いて評価した．有害事象の重症度は，いずれの試験も軽度，中等度，及び高度の 3 カテゴリで判定した．また，治験の対象疾患である便秘症状の悪化や便形状の変化，あるいは疼痛強度の悪化は有害事象とはせず，便形状は有効性に関する評価項目，疼痛強度は安全性に関する評価項目として評価した．また，がんの悪化に関しては病態の進行であることから有害事象とせず，治験期間中の死亡 (がんの増悪による死亡も含む) は有害事象として扱った．治験実施計画書での表現は異なっていたが，海外の第 3 相試験 (V9231，V9232，V9235) も含め，実質的には同じ方法で評価した．

治験薬との因果関係は，国内の第 2 相試験 (V9222) では「因果関係を否定できないものを副作用とする判定 (Causal relationship cannot be ruled out)」で評価したが，第 3 相試験 (V9236，V9237，V9238，V9239) からは「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令のガイダンスについて」(薬食審査発 1228 第 7 号，平成 24 年 12 月 28 日付) に基づき，「因果関係の合理的な可能性があるものを副作用とする判定 (Reasonable Possibility)」に変更した．ただし，集計上はいずれも「関連なし」以外 (関連あるかもしれない，おそらく関連あり，明らかに関連あり) を副作用として集計した. 海外試験では,「因果関係を否定できないものを副作用とする判定 (Causal relationship cannot be ruled out)」により評価した．

臨床検査値に関する有害事象は，国内の用量設定試験 (V9222) では臨床検査値の経時的な変動について, 治験責任 (分担) 医師が各検査項目の生理的変動の範囲及び臨床的意義を考慮して異常変動の有無を判定し，異常変動ありと判定されたものが有害事象として報告された．第 3 相試験 (V9236，V9237，V9238，V9239) では，治験責任 (分担) 医師が投与開始前 (ベースライン) から悪化したものについて臨床的に重要なものか否かを判断し，重要と判断されたものが有害事象として報告された．

表 2.7.4.1-6 国内の OIC 患者対象試験の安全性評価方法の概略

	比較対照試験		オープンラベル試験		
			継続投与	長期投与	
試験番号	V9222	V9236	V9237	V9238	V9239
対象患者	がん	がん	がん	非がん性慢性疼痛	非がん性慢性疼痛
試験の種類	用量設定試験	検証試験	継続投与試験	オープンラベル試験	オキシコドン併用オープンラベル試験
投与期間	2 週間	2 週間	12 週間	48 週間	48 週間
安全性評価項目	自覚症状及び他覚所見，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，内分泌学的検査，尿検査)，バイタルサイン (血圧，心拍数，呼吸数)，心電図，有害事象，退薬症候評価 (COWS)，疼痛強度評価 (NRS)，定時オピオイドの投与量	自覚症状及び他覚所見，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，内分泌学的検査，尿検査)，バイタルサイン (血圧，心拍数，呼吸数)，心電図，有害事象，退薬症候評価 (COWS)，疼痛強度評価 (NRS)，定時オピオイドの投与量	自覚症状及び他覚所見，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，内分泌学的検査，尿検査)，バイタルサイン (血圧，心拍数，呼吸数)，心電図，有害事象，退薬症候評価 (COWS)，定時オピオイドの投与量	自覚症状及び他覚所見，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，内分泌学的検査，尿検査)，バイタルサイン (血圧，心拍数，呼吸数)，心電図，有害事象，退薬症候評価 (COWS)，疼痛強度評価 (V9238 試験：NRS，V9239 試験：BPI-疼痛重症度)，定時オピオイドの投与量 (V9239 試験ではオキシコドン)	
有害事象：重症度	CTCAE 及び臨床検査値異常変動の判定基準，あるいはこれに該当しない項目は以下を参考とする． • 軽度 ：徴候又は症状が認められるが，日常的活動が妨げられないもの • 中等度：不快感のため日常的活動が妨げられる，又は臨床的に異常が認められるもの • 高度 ：日常的活動が不能となる，又は臨床上重大な影響が認められるもの	• 軽度：徴候又は症状が認められるが，日常活動が妨げられないもの，CTCAE Grade 1 • 中等度：不快感のため日常的活動が妨げられる，又は臨床的に異常が認められるもの，CTCAE Grade 2 • 高度：日常的活動が不能となる，又は臨床上重大な影響が認められるもの，CTCAE Grade 3 以上			
治験薬との因果関係	• 明らかに関連あり：治験薬の投与からその有害事象の発生までの時間的関連性に妥当性があり，治験薬以外の原因から説明できないもの • おそらく関連あり：治験薬以外の要因で発現した可能性が低いもの	• 関連あり：有害事象の原因が治験薬であることが合理的に説明できるもの．例えば，治験薬以外の要因から説明ができない場合，類似の有害事象の報告があるなど治験薬の薬理作用から説明できる場合，あるいは投与量の増減が有害事象の発現や重篤度に影響する場合など 関連ありの場合は，以下の 3 つのうちのいずれかを選択する． - 明らかに関連あり - おそらく関連あり - 関連あるかもしれない • 関連なし：有害事象の原因が治験薬であることが合理的に説明できないもの			

	比較対照試験		オープンラベル試験		
			継続投与	長期投与	
試験番号	V9222	V9236	V9237	V9238	V9239
	• 関連あるかもしれない：治験薬以外の要因で発現したと考えられるが，治験薬との因果関係も否定できないもの • 関連なし：治験薬以外の要因により明瞭に説明できるもの，又は治験薬とその有害事象との間に時間的関連性の面で妥当性のないもの 「明らかに関連あり」，「おそらく関連あり」，「関連あるかもしれない」と判定された有害事象を副作用とする．	「明らかに関連あり」，「おそらく関連あり」，「関連あるかもしれない」と判定された有害事象を副作用とする．			
臨床検査値，バイタルサイン等の変動	投与開始前と比較した投与開始以後～投与終了時までの測定値又は判定結果の経時的な変動について，治験責任（分担）医師が異常変動の有無を判定する．異常変動の判定では，各検査項目の生理的変動の範囲及び臨床的意義を考慮する．異常変動ありと判定されたものを有害事象として記録する．	治験責任（分担）医師は，ベースラインから悪化した臨床検査値(血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査）の異常又は他の安全性評価項目（例えば，診察，バイタルサイン）の異常が，臨床的に重要なものか否かを判断する．臨床検査値の異常は，基準値範囲から外れた臨床検査値を異常値として取扱う．治験責任（分担）医師は，ベースラインが異常値で治験開始後に悪化したものについても，臨床的に重要か否かを判断する．治験責任（分担）医師が臨床的に重要と判断したものを有害事象として記録する．検査値の異常所見が疾患又は他の毒性に伴って現われている場合，その疾患名や毒性内容を有害事象として報告する． なお，以下の状況に合致する場合は臨床的に重要なものと考え，その他の状況では治験責任(分担）医師の裁量で臨床的に重要か否かを判断する． • 重篤な有害事象の定義に該当する場合 • 治験薬の処置（中止）を要する場合 • 治療のために薬剤の使用又は他の処置を要する場合 • 追加の検査や他の医学的処置を要する場合 • 肝機能検査値異常に対する管理及び中止基準に合致する場合 また，肝機能検査値異常に対する管理及び中止基準に合致する場合は，評価及び追加調査を実施し，肝機能異常に関する追跡調査票に記録する．			

BPI : Brief Pain Inventory，COWS : Clinical Opioid Withdrawal Scale，CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events，NRS：Numeric Rating Scale.

2.7.4.1.4 安全性解析対象集団

国内のがん患者対象試験（V9222，V9236，V9237）及び非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験（V9238，V9239）の安全性解析対象集団を，それぞれ表 2.7.4.1-7 及び表 2.7.4.1-8 に示す．海外の非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験（V9221，V9231，V9232，V9235）併合の安全性解析対象集団を表 2.7.4.1-9 に示す．OBD 単回投与試験（V9214）は単回投与試験のため併合解析には含めなかった．

国内試験及び海外試験での安全性解析対象集団は，治験薬を少なくとも 1 回投与された被験

者からなる集団と定義した．なお，安全性解析対象集団を対象とした解析では，実際に投与された治験薬に基づいて投与群を判断した．

本剤の臨床試験の対象はOICを有する患者であるが，患者の疾患特性の違い及びオピオイドの適応症に準じ，がん患者と非がん性慢性疼痛患者で患者層を分けて臨床試験を実施した．また，がんは重篤かつ進行性の疾患であり，本剤投与時の有害事象の発現プロファイルががん患者と非がん性慢性疼痛患者では異なる可能性があると考え，安全性解析対象集団もがん患者と非がん性慢性疼痛患者に分けて集計・検討した．

国内のがん患者対象試験 (V9222，V9236，V9237) では，安全性解析対象集団から除外された症例は治験薬未服薬のプラセボ群の 1 例のみで，非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) では全例が安全性解析対象集団に含まれた．

海外の非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9221，V9231，V9232，V9235) 併合では，安全性解析対象集団から除外された症例は 0.2 mg 併合群 1.1% (13/1235 例)，プラセボ併合群 0.5% (6/1233 例) であり，0.2 mg 併合群では治験薬未服薬例が多かった [0.2 mg 併合群で 0.7% (9/1235 例)，プラセボ併合群で 0%].

表 2.7.4.1-7　安全性解析対象集団 (国内のがん患者対象試験)

	V9222 + V9236				V9237
	0.1 mg N=56 n (%)	0.2 mg N=155 n (%)	0.4 mg N=56 n (%)	Placebo N=153 n (%)	0.2 mg N=131 n (%)
Subjects included in Safety Population	56 (100.0)	155 (100.0)	56 (100.0)	152 (99.3)	131 (100.0)
Subjects excluded from Safety Population	0	0	0	1 (0.7)	0
Reason for exclusion					
- No study drug administration during treatment period	0	0	0	1 (0.7)	0

表 2.7.4.1-8　安全性解析対象集団 (国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験)

	V9238 + V9239
	0.2 mg N=53 n (%)
Subjects included in safety population	53 (100.0)
Subjects excluded from safety population	0

表 2.7.4.1-9 安全性解析対象集団 (海外の非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験)

	V9221				V9231 + V9232		V9235		Overall	
	0.1 mg N=61 n (%)	0.2 mg N=61 n (%)	0.4 mg N=61 n (%)	Placebo N=61 n (%)	0.2 mg N=551 n (%)	Placebo N=549 n (%)	0.2 mg N=623 n (%)	Placebo N=623 n (%)	0.2 mg N=1235 n (%)	Placebo N=1233 n (%)
Subjects included in Safety Population	61 (100.0)	60 (98.4)	61 (100.0)	61 (100.0)	542 (98.4)	546 (99.5)	620 (99.5)	620 (99.5)	1222 (98.9)	1227 (99.5)
Subjects excluded from Safety Population	0	1 (1.6)	0	0	9 (1.6)	3 (0.5)	3 (0.5)	3 (0.5)	13 (1.1)	6 (0.5)
Reason for exclusion										
- Double enrollment at different sites per subject	0	0	0	0	2 (0.4)	3 (0.5)	2 (0.3)	3 (0.5)	4 (0.3)	6 (0.5)
- No study drug administration during treatment period	0	1 (1.6)	0	0	7 (1.3)	0	1 (0.2)	0	9 (0.7)	0

In phase2 study, one subject randomized twice (035002 and 055001) was included twice in the Safety Population because the subject was assigned to the placebo group first ([redacted] to [redacted]) and later assigned to the naldemedine 0.4 mg group ([redacted] to [redacted]) without overlap.
In phase3 studies, 5 subjects were excluded from Safety Population because they were concurrently randomized twice, once in Study V9231 or V9232 and once in Study V9235.

2.7.4.1.5 全般的な曝露状況

国内のがん患者対象試験 (V9222，V9236，V9237) 及び非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) の投与期間 (減量，休薬を含む) を，それぞれ表 2.7.4.1-10 及び表 2.7.4.1-11 に示す. 海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231, V9232, V9235) の投与 12 週後まで及び海外の非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9221, V9231, V9232, V9235) の投与期間を，それぞれ表 2.7.4.1-12 及び表 2.7.4.1-13 に示す.

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合では, 投与期間 (平均値 ± 標準偏差) は 0.2 mg 併合群で 12.9 ± 3.1 日，プラセボ併合群で 13.4 ± 2.1 日と両群間で大きな差は認められなかった. がん患者対象継続投与試験 (V9237) では, 投与期間は 74.2 ± 20.0 日で, 81.7% (107/131 例) の患者が 12 週間の投与を完了した [2.7.6.14.2.1 項参照]. 非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合では, 投与期間は 272.6 ± 113.2 日であり, 71.7% (38/53 例) の患者が 48 週間の投与を完了した [2.7.6.15.2.1 項及び 2.7.6.16.2.1 項参照].

海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週後までの併合では，投与期間 (平均値 ± 標準偏差) は 0.2 mg 併合群で 76.7 ± 20.76 日，プラセボ併合群で 77.1 ± 18.93 日と両群間で大きな差は認められなかった．各試験でも，0.2 mg 群とプラセボ群で投与期間に大きな差は認められなかった．また，V9235 試験の早期中止例を除く全例が 6 ヵ月以上投与された時点までの成績 (主要評価期間) では，投与期間の平均値は 0.2 mg 群で 246.0 日，プラセボ群で 245.3 日と両群間で大きな差は認められなかった．両群ともに投与期間が 1 年以上の被験者は 100 例以上，6 ヵ月以上の被験者は 300 例以上であった [2.7.6.19～2.7.6.21 項参照].

表 2.7.4.1-10 投与期間の分布 (国内のがん患者対象試験)

	V9222 + V9236		V9237	Overall
	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
	N=155	N=152	N=131	N=224
n	155	152	131	224
Mean	12.9	13.4	74.2	52.3
SD	3.1	2.1	20.0	37.8
Min	1	1	7	1
Median	14.0	14.0	84.0	65.5
Max	14	14	89	100
days	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<=3	5 (3.2)	1 (0.7)	0	5 (2.2)
>=4 to <=7	11 (7.1)	5 (3.3)	1 (0.8)	11 (4.9)
>=8 to <=14	139 (89.7)	146 (96.1)	3 (2.3)	79 (35.3)
>=15 to <=28	---	---	8 (6.1)	8 (3.6)
>=29 to <=56	---	---	7 (5.3)	6 (2.7)
>=57 to <=84	---	---	108 (82.4)	60 (26.8)
>=85	---	---	4 (3.1)	55 (24.6)

Duration of Exposure = (Date of final dose of study drug) - (Date of initial dose of study drug) +1.
When duration of exposure of 0.2 mg was calculated for subjects in V9237, the period of dose reduction and temporary discontinuation were included in the duration.

表 2.7.4.1-11　投与期間の分布 (国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験)

	V9238 + V9239
	Overall
	N=53
n	53
Mean	272.6
SD	113.2
Min	14
Median	335.0
Max	343
days	n (%)
<=3	0
>=4 to <=7	0
>=8 to <=14	2 (3.8)
>=15 to <=28	2 (3.8)
>=29 to <=56	1 (1.9)
>=57 to <=84	3 (5.7)
>=85 to <=168	3 (5.7)
>=169 to <=252	2 (3.8)
>=253 to <=336	36 (67.9)
>=337	4 (7.5)

Duration of Exposure = (Date of final dose of study drug) - (Date of initial dose of study drug) +1.
The period of dose reduction and temporary discontinuation were included in the duration.

表 2.7.4.1-12　投与期間の分布 (海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験の投与 12 週後まで)

	V9231		V9232		V9235		Overall		
	0.2 mg N=271	Placebo N=272	0.2 mg N=271	Placebo N=274	0.2 mg N=621	Placebo N=619	0.2 mg N=1163	Placebo N=1165	Total N=2328
n	271	272	271	274	621	619	1163	1165	2328
Mean	75.6	78.0	76.8	75.1	77.0	77.7	76.7	77.1	76.9
SD	22.10	17.40	20.62	21.83	20.22	18.14	20.76	18.93	19.86
Min	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Median	84.0	84.0	84.0	84.0	84.0	84.0	84.0	84.0	84.0
Max	84	84	84	84	84	84	84	84	84
days	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
>=1 to <=14	19 (7.0)	8 (2.9)	16 (5.9)	13 (4.7)	32 (5.2)	17 (2.7)	67 (5.8)	38 (3.3)	105 (4.5)
>=15 to <=28	4 (1.5)	4 (1.5)	3 (1.1)	15 (5.5)	9 (1.4)	16 (2.6)	16 (1.4)	35 (3.0)	51 (2.2)
>=29 to <=56	6 (2.2)	11 (4.0)	8 (3.0)	8 (2.9)	29 (4.7)	35 (5.7)	43 (3.7)	54 (4.6)	97 (4.2)
>=57 to <=84	242 (89.3)	249 (91.5)	244 (90.0)	238 (86.9)	551 (88.7)	551 (89.0)	1037 (89.2)	1038 (89.1)	2075 (89.1)

Duration of Exposure (days) = (Date of last dose of study drug) - (Date of initial dose of study drug) +1.
If a duration was greater than Day 84, it was considered as 84 days.

表 2.7.4.1-13 投与期間の分布 (海外の非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験)

	V9221				V9231 + V9232		V9235		Overall	
	0.1 mg N=61	0.2 mg N=60	0.4 mg N=61	Placebo N=61	0.2 mg N=542	Placebo N=546	0.2 mg N=621	Placebo N=619	0.2 mg N=1223	Placebo N=1226
n	61	60	59	61	542	546	621	619	1223	1226
Mean	27.1	26.1	26.3	26.9	77.5	77.9	246.0	245.3	160.5	159.9
SD	6.64	7.53	7.26	6.01	22.00	20.43	115.91	114.78	121.19	119.98
Min	1	1	1	4	1	1	1	1	1	1
Median	28.0	28.0	28.0	28.0	84.0	84.0	253.0	254.0	87.0	86.0
Max	35	36	35	33	120	108	389	402	389	402
days	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
>=1 to <=14	4 (6.6)	6 (10.0)	5 (8.2)	5 (8.2)	35 (6.5)	21 (3.8)	32 (5.2)	17 (2.7)	73 (6.0)	43 (3.5)
>=15 to <=28	30 (49.2)	36 (60.0)	36 (59.0)	37 (60.7)	7 (1.3)	19 (3.5)	9 (1.4)	16 (2.6)	52 (4.3)	72 (5.9)
>=29 to <=56	27 (44.3)	18 (30.0)	18 (29.5)	19 (31.1)	14 (2.6)	19 (3.5)	29 (4.7)	35 (5.7)	61 (5.0)	73 (6.0)
>=57 to <=84	0	0	0	0	227 (41.9)	224 (41.0)	11 (1.8)	18 (2.9)	238 (19.5)	242 (19.7)
>=85 to <=168	0	0	0	0	259 (47.8)	263 (48.2)	48 (7.7)	47 (7.6)	307 (25.1)	310 (25.3)
>=169 to <=252	0	0	0	0	0	0	179 (28.8)	173 (27.9)	179 (14.6)	173 (14.1)
>=253 to <=364	0	0	0	0	0	0	197 (31.7)	208 (33.6)	197 (16.1)	208 (17.0)
>=365	0	0	0	0	0	0	116 (18.7)	105 (17.0)	116 (9.5)	105 (8.6)
>=6 months	0	0	0	0	0	0	487 (78.4)	482 (77.9)	487 (39.8)	482 (39.3)
>=1 year	0	0	0	0	0	0	203 (32.7)	197 (31.8)	203 (16.6)	197 (16.1)

Duration of Exposure (days) = (Date of last dose of study drug) - (Date of initial dose of study drug) +1.
'>=6 months' : Greater than or equal to 175 days (26 weeks = 182 days - 7 days as visit window).
'1 year' : Greater than or equal to 358 days (365 days - 7 days as visit window).

2.7.4.1.6 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.6.1 人口統計学的特性

国内のがん患者対象試験 (V9222，V9236，V9237) 及び非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) の被験者背景を，それぞれ表 2.7.4.1-14 及び表 2.7.4.1-15 に示す．なお，がん患者対象用量設定試験 (V9222) は国際共同治験として日本及び韓国で実施し，韓国人 12 例が安全性評価対象集団に含まれた．また，がん患者対象継続投与試験 (V9237) の被験者は，全例ががん患者対象検証試験 (V9236) からの継続投与例であった．海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の被験者背景を表 2.7.4.1-16，表 2.7.4.1-17 及び表 2.7.4.1-18 に示す．

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222，V9236) 併合では，0.2 mg 併合群，プラセボ併合群ともに男性が約 6 割で，平均年齢は 63.7 及び 64.4 歳，高齢者 (65 歳以上) の割合は約 5 割，平均体重は 55.51 及び 55.23 kg，BMI の平均値は 21.63 及び 21.08，ベースラインの平均自発排便 [spontaneous bowel movement (SBM)] 回数は 1.02 及び 1.06 回/週，ベースラインの定時オピオイドの平均投与量 (経口モルヒネ換算) は 66.7 及び 75.4 mg/日であった．非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) 併合では，男性が約 4 割，平均年齢は 64.8 歳，高齢者 (65 歳以上) の割合は 60%弱，平均体重は 55.12 kg，BMI の平均値は 22.25，ベースラインの平均 SBM 回数は 1.23 回/週，ベースラインの定時オピオイドの平均投与量 (経口モルヒネ換算) は 68.3 mg/日であった．がん患者対象比較対照試験 (V9222，V9236) の患者背景と比較して女性の割合が多かったが，その他の背景因子は類似していた．

海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) 併合では，0.2 mg 併合群，プラセボ併合群ともに女性が 6 割程度であり国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222，V9236) と比較して多く，平均年齢は 53.6 及び 52.9 歳で，高齢者 (65 歳以上) の割合は 15%程度と国内試験より低かった．平均体重は 90.12 及び 89.96 kg，BMI の平均値は 31.53 及び 31.39 であった．ベースラインの平均 SBM 回数は 1.43 及び 1.44 回/週，ベースラインのオピオイド投与量の平均投与量 (経口モルヒネ換算) は 122.18 及び 126.08 mg/日であった．ベースラインの平均 SBM 回数は国内試験より若干高く，ベースラインのオピオイド投与量も国内試験の約 1.8 倍であった [2.7.6.19～2.7.6.21 項参照].

表 2.7.4.1-14 人口統計学的特性及び他の基準値の特性 (国内のがん患者対象試験)

		V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237
		0.1 mg N=56 n (%)	0.2 mg N=58 n (%)	0.4 mg N=56 n (%)	Placebo N=56 n (%)	0.2 mg N=97 n (%)	Placebo N=96 n (%)	0.2 mg N=155 n (%)	Placebo N=152 n (%)	0.2 mg N=131 n (%)
Age (years)	n	56	58	56	56	97	96	155	152	131
	Mean	65.9	63.4	64.2	64.2	63.8	64.6	63.7	64.4	63.5
	SD	11.4	10.4	10.7	9.6	9.4	11.8	9.7	11.0	10.4
	Min	41	35	41	37	37	35	35	35	35
	Median	67.0	64.5	64.5	66.5	64.0	66.0	64.0	66.0	64.0
	Max	83	78	86	81	85	85	85	85	85
	>=20 to <40	0	3 (5.2)	0	1 (1.8)	1 (1.0)	3 (3.1)	4 (2.6)	4 (2.6)	3 (2.3)
	>=40 to <50	6 (10.7)	3 (5.2)	6 (10.7)	4 (7.1)	8 (8.2)	10 (10.4)	11 (7.1)	14 (9.2)	13 (9.9)
	>=50 to <65	18 (32.1)	23 (39.7)	22 (39.3)	21 (37.5)	41 (42.3)	32 (33.3)	64 (41.3)	53 (34.9)	54 (41.2)
	>=65 to <75	16 (28.6)	25 (43.1)	18 (32.1)	25 (44.6)	38 (39.2)	25 (26.0)	63 (40.6)	50 (32.9)	39 (29.8)
	>=75	16 (28.6)	4 (6.9)	10 (17.9)	5 (8.9)	9 (9.3)	26 (27.1)	13 (8.4)	31 (20.4)	22 (16.8)
Gender	Male	34 (60.7)	34 (58.6)	33 (58.9)	34 (60.7)	59 (60.8)	60 (62.5)	93 (60.0)	94 (61.8)	74 (56.5)
	Female	22 (39.3)	24 (41.4)	23 (41.1)	22 (39.3)	38 (39.2)	36 (37.5)	62 (40.0)	58 (38.2)	57 (43.5)
Body Weight (kg)	n	56	58	56	56	97	96	155	152	131
	Mean	53.09	56.08	53.92	56.44	55.17	54.52	55.51	55.23	55.34
	SD	9.83	7.63	9.76	10.86	10.15	11.19	9.27	11.07	11.07
	Min	33.5	39.0	30.0	40.4	39.0	34.4	39.0	34.4	38.5
	Median	53.30	55.35	53.50	54.30	54.60	53.45	55.00	53.65	55.00
	Max	78.6	74.0	77.6	86.7	95.4	82.7	95.4	86.7	95.4
BMI (kg/m^2)	n	56	58	56	56	97	96	155	152	131
	Mean	20.60	21.80	20.93	21.53	21.54	20.82	21.63	21.08	21.42
	SD	3.31	2.96	3.38	3.66	3.59	3.63	3.36	3.64	3.88
	Min	15.1	16.4	13.3	16.1	15.1	14.1	15.1	14.1	14.7
	Median	20.22	21.57	20.65	20.81	21.20	20.53	21.26	20.76	21.20
	Max	34.6	28.4	28.3	33.5	36.6	30.0	36.6	33.5	36.6
	<18.5	14 (25.0)	9 (15.5)	14 (25.0)	9 (16.1)	17 (17.5)	26 (27.1)	26 (16.8)	35 (23.0)	29 (22.1)
	>=18.5 to <25	40 (71.4)	39 (67.2)	35 (62.5)	40 (71.4)	67 (69.1)	59 (61.5)	106 (68.4)	99 (65.1)	84 (64.1)
	>=25 to <30	1 (1.8)	10 (17.2)	7 (12.5)	5 (8.9)	11 (11.3)	10 (10.4)	21 (13.5)	15 (9.9)	15 (11.5)
	>=30	1 (1.8)	0	0	2 (3.6)	2 (2.1)	1 (1.0)	2 (1.3)	3 (2.0)	3 (2.3)
Race	American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Asian	56 (100.0)	58 (100.0)	56 (100.0)	56 (100.0)	97 (100.0)	96 (100.0)	155 (100.0)	152 (100.0)	131 (100.0)

		V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237
		0.1 mg N=56 n (%)	0.2 mg N=58 n (%)	0.4 mg N=56 n (%)	Placebo N=56 n (%)	0.2 mg N=97 n (%)	Placebo N=96 n (%)	0.2 mg N=155 n (%)	Placebo N=152 n (%)	0.2 mg N=131 n (%)
	Black or African American	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	White	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ethnicity	Hispanic or Latino	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	56 (100.0)	58 (100.0)	56 (100.0)	56 (100.0)	97 (100.0)	96 (100.0)	155 (100.0)	152 (100.0)	131 (100.0)
Baseline SBM Frequency per Week (times)	n	56	58	56	56	97	96	155	152	131
	Mean	0.94	1.04	1.06	0.99	1.01	1.10	1.02	1.06	0.98
	SD	0.82	0.92	0.91	0.79	0.76	0.85	0.82	0.83	0.80
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	Max	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
	<1	25 (44.6)	25 (43.1)	27 (48.2)	25 (44.6)	42 (43.3)	37 (38.5)	67 (43.2)	62 (40.8)	57 (43.5)
	>=1 to <2	20 (35.7)	15 (25.9)	11 (19.6)	21 (37.5)	38 (39.2)	32 (33.3)	53 (34.2)	53 (34.9)	47 (35.9)
	>=2 to <3	11 (19.6)	18 (31.0)	18 (32.1)	10 (17.9)	17 (17.5)	27 (28.1)	35 (22.6)	37 (24.3)	27 (20.6)
	>=3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Baseline Regular Use Opioid per Day (mg) [a]	n	56	58	56	56	97	96	155	152	131
	Mean	77.4	82.3	54.9	85.5	57.3	69.5	66.7	75.4	64.0
	SD	91.3	87.2	52.7	98.5	46.4	99.5	65.6	99.1	80.8
	Min	15	3	15	15	6	15	3	15	15
	Median	45.0	45.0	30.0	56.3	46.5	35.0	45.0	42.6	45.0
	Max	480	360	270	540	270	720	360	720	720
	<15	0	2 (3.4)	0	0	2 (2.1)	1 (1.0)	4 (2.6)	1 (0.7)	0
	>=15 to <30	13 (23.2)	13 (22.4)	17 (30.4)	13 (23.2)	24 (24.7)	27 (28.1)	37 (23.9)	40 (26.3)	36 (27.5)
	>=30 to <60	17 (30.4)	16 (27.6)	21 (37.5)	15 (26.8)	24 (24.7)	29 (30.2)	40 (25.8)	44 (28.9)	36 (27.5)
	>=60 to <120	16 (28.6)	13 (22.4)	9 (16.1)	15 (26.8)	34 (35.1)	25 (26.0)	47 (30.3)	40 (26.3)	41 (31.3)
	>=120	10 (17.9)	14 (24.1)	9 (16.1)	13 (23.2)	13 (13.4)	14 (14.6)	27 (17.4)	27 (17.8)	18 (13.7)
Baseline Rescue Laxative Use per Week (times)	n	56	58	56	56	97	96	155	152	131
	Mean	7.04	6.28	6.12	6.76	5.13	5.92	5.56	6.23	5.67
	SD	4.45	5.00	4.12	5.21	3.65	4.92	4.23	5.03	4.60

		V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237
		0.1 mg N=56 n (%)	0.2 mg N=58 n (%)	0.4 mg N=56 n (%)	Placebo N=56 n (%)	0.2 mg N=97 n (%)	Placebo N=96 n (%)	0.2 mg N=155 n (%)	Placebo N=152 n (%)	0.2 mg N=131 n (%)
	Min	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Median	6.50	5.50	6.00	5.75	5.00	5.00	5.00	5.25	5.00
	Max	23.5	27.0	19.0	29.0	20.5	21.5	27.0	29.0	21.5
Country	Japan	53 (94.6)	54 (93.1)	53 (94.6)	54 (96.4)	97 (100.0)	96 (100.0)	151 (97.4)	150 (98.7)	131 (100.0)
	Korea	3 (5.4)	4 (6.9)	3 (5.4)	2 (3.6)	0	0	4 (2.6)	2 (1.3)	0
Inpatient/Outpatient	Inpatient	10 (17.9)	16 (27.6)	10 (17.9)	14 (25.0)	20 (20.6)	19 (19.8)	36 (23.2)	33 (21.7)	20 (15.3)
	Outpatient	46 (82.1)	42 (72.4)	46 (82.1)	42 (75.0)	77 (79.4)	77 (80.2)	119 (76.8)	119 (78.3)	111 (84.7)
Primary Tumor	Lung	25 (44.6)	21 (36.2)	22 (39.3)	30 (53.6)	42 (43.3)	45 (46.9)	63 (40.6)	75 (49.3)	51 (38.9)
	Breast	9 (16.1)	13 (22.4)	11 (19.6)	13 (23.2)	22 (22.7)	17 (17.7)	35 (22.6)	30 (19.7)	29 (22.1)
	Large intestine	2 (3.6)	3 (5.2)	3 (5.4)	0	3 (3.1)	3 (3.1)	6 (3.9)	3 (2.0)	5 (3.8)
	Other	20 (35.7)	21 (36.2)	20 (35.7)	13 (23.2)	30 (30.9)	31 (32.3)	51 (32.9)	44 (28.9)	46 (35.1)
Metastasis	Yes	44 (78.6)	53 (91.4)	50 (89.3)	52 (92.9)	82 (84.5)	87 (90.6)	135 (87.1)	139 (91.4)	117 (89.3)
	No	12 (21.4)	5 (8.6)	6 (10.7)	4 (7.1)	15 (15.5)	9 (9.4)	20 (12.9)	13 (8.6)	14 (10.7)
PS	0	17 (30.4)	11 (19.0)	17 (30.4)	16 (28.6)	28 (28.9)	33 (34.4)	39 (25.2)	49 (32.2)	43 (32.8)
	1	32 (57.1)	33 (56.9)	31 (55.4)	34 (60.7)	55 (56.7)	49 (51.0)	88 (56.8)	83 (54.6)	71 (54.2)
	2	7 (12.5)	14 (24.1)	8 (14.3)	6 (10.7)	14 (14.4)	14 (14.6)	28 (18.1)	20 (13.2)	17 (13.0)
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Prior Regular Use Laxatives	Yes	56 (100.0)	58 (100.0)	56 (100.0)	56 (100.0)	72 (74.2)	74 (77.1)	130 (83.9)	130 (85.5)	98 (74.8)
	No	0	0	0	0	25 (25.8)	22 (22.9)	25 (16.1)	22 (14.5)	33 (25.2)

[a] Dose of opioid analgesics was used by converting into equivalent oral morphine dose.

表 2.7.4.1-15　人口統計学的特性及び他の基準値の特性 (国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験)

		V9238	V9239	V9238 + V9239
		0.2 mg	0.2 mg	0.2 mg
		N=43	N=10	N=53
		n (%)	n (%)	n (%)
Age (years)	n	43	10	53
	Mean	64.3	66.9	64.8
	SD	14.6	7.4	13.5
	Min	31	54	31
	Median	67.0	66.0	66.0
	Max	90	77	90
	>=20 to <40	2 (4.7)	0	2 (3.8)
	>=40 to <50	6 (14.0)	0	6 (11.3)
	>=50 to <65	12 (27.9)	3 (30.0)	15 (28.3)
	>=65 to <75	10 (23.3)	5 (50.0)	15 (28.3)
	>=75	13 (30.2)	2 (20.0)	15 (28.3)
Gender	Male	19 (44.2)	2 (20.0)	21 (39.6)
	Female	24 (55.8)	8 (80.0)	32 (60.4)
Body Weight (kg)	n	43	10	53
	Mean	55.42	53.80	55.12
	SD	9.91	8.21	9.56
	Min	34.4	45.2	34.4
	Median	55.60	52.90	55.60
	Max	75.0	69.8	75.0
BMI (kg/m^2)	n	43	10	53
	Mean	22.15	22.69	22.25
	SD	3.80	3.20	3.67
	Min	14.4	18.6	14.4
	Median	22.42	22.71	22.43
	Max	34.1	27.0	34.1
	<18.5	8 (18.6)	0	8 (15.1)
	>=18.5 to <25	26 (60.5)	7 (70.0)	33 (62.3)
	>=25 to <30	8 (18.6)	3 (30.0)	11 (20.8)
	>=30	1 (2.3)	0	1 (1.9)
Race	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Asian	43 (100.0)	10 (100.0)	53 (100.0)

		V9238	V9239	V9238 + V9239
		0.2 mg	0.2 mg	0.2 mg
		N=43	N=10	N=53
		n (%)	n (%)	n (%)
	Black or African American	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	0	0	0
Ethnicity	Hispanic or Latino	0	0	0
	Not Hispanic or Latino	43 (100.0)	10 (100.0)	53 (100.0)
Baseline SBM Frequency per Week (times)	n	43	10	53
	Mean	1.21	1.30	1.23
	SD	0.89	0.82	0.87
	Min	0.0	0.0	0.0
	Median	1.50	1.50	1.50
	Max	2.5	2.5	2.5
	<1	15 (34.9)	2 (20.0)	17 (32.1)
	>=1 to <2	14 (32.6)	5 (50.0)	19 (35.8)
	>=2 to <3	14 (32.6)	3 (30.0)	17 (32.1)
	>=3	0	0	0
Baseline Regular Use Opioid per Day (mg) [a]	n	43	10	53
	Mean	73.7	45.3	68.3
	SD	68.1	20.4	62.8
	Min	5	15	5
	Median	60.0	45.0	60.0
	Max	360	82	360
	<15	5 (11.6)	1 (10.0)	6 (11.3)
	>=15 to <30	4 (9.3)	1 (10.0)	5 (9.4)
	>=30 to <60	10 (23.3)	4 (40.0)	14 (26.4)
	>=60 to <120	15 (34.9)	4 (40.0)	19 (35.8)
	>=120	9 (20.9)	0	9 (17.0)
Baseline Rescue Laxative Use per Week (times)	n	43	10	53
	Mean	3.13	4.55	3.40
	SD	2.55	2.87	2.64
	Min	0.0	1.0	0.0
	Median	3.00	4.50	3.00
	Max	15.5	9.5	15.5
Inpatient/Outpatient	Inpatient	0	0	0

		V9238	V9239	V9238 + V9239
		0.2 mg	0.2 mg	0.2 mg
		N=43	N=10	N=53
		n (%)	n (%)	n (%)
	Outpatient	43 (100.0)	10 (100.0)	53 (100.0)
Prior Regular Use Laxatives	Yes	37 (86.0)	9 (90.0)	46 (86.8)
	No	6 (14.0)	1 (10.0)	7 (13.2)

[a] Dose of opioid analgesics was used by converting into equivalent oral morphine dose.

表 2.7.4.1-16 人口統計学的特性及び他の基準値の特性 (海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験の投与 12 週後まで)

	V9231		V9232		V9235		Overall		
	0.2 mg N=271	Placebo N=272	0.2 mg N=271	Placebo N=274	0.2 mg N=621	Placebo N=619	0.2 mg N=1163	Placebo N=1165	Total N=2328
Age (years)									
n	271	272	271	274	621	619	1163	1165	2328
Mean	53.3	53.4	54.2	52.9	53.4	52.7	53.6	52.9	53.2
SD	10.45	11.03	10.41	11.40	11.68	10.55	11.11	10.87	10.99
Min	19	26	25	19	20	21	19	19	19
Median	53.0	53.0	54.0	54.0	54.0	53.0	54.0	54.0	54.0
Max	79	78	79	79	80	79	80	79	80
Age Category (years), n (%)									
<40	25 (9.2)	26 (9.6)	21 (7.7)	40 (14.6)	75 (12.1)	68 (11.0)	121 (10.4)	134 (11.5)	255 (11.0)
>=40 to <65	208 (76.8)	199 (73.2)	206 (76.0)	196 (71.5)	445 (71.7)	475 (76.7)	859 (73.9)	870 (74.7)	1729 (74.3)
>=65	38 (14.0)	47 (17.3)	44 (16.2)	38 (13.9)	101 (16.3)	76 (12.3)	183 (15.7)	161 (13.8)	344 (14.8)
>=75	6 (2.2)	8 (2.9)	9 (3.3)	5 (1.8)	22 (3.5)	10 (1.6)	37 (3.2)	23 (2.0)	60 (2.6)
Gender, n (%)									
Male	110 (40.6)	104 (38.2)	110 (40.6)	106 (38.7)	238 (38.3)	217 (35.1)	458 (39.4)	427 (36.7)	885 (38.0)
Female	161 (59.4)	168 (61.8)	161 (59.4)	168 (61.3)	383 (61.7)	402 (64.9)	705 (60.6)	738 (63.3)	1443 (62.0)
Body Weight (kg)									
n	270	272	271	273	621	619	1162	1164	2326
Mean	89.74	90.16	89.30	89.07	90.64	90.26	90.12	89.96	90.04
SD	23.903	22.950	21.286	22.190	23.614	24.208	23.149	23.442	23.291

	V9231		V9232		V9235		Overall		
	0.2 mg N=271	Placebo N=272	0.2 mg N=271	Placebo N=274	0.2 mg N=621	Placebo N=619	0.2 mg N=1163	Placebo N=1165	Total N=2328
Min	47.7	48.0	43.6	41.0	40.4	41.0	40.4	41.0	40.4
Median	86.40	88.80	86.90	86.10	88.50	86.70	87.50	87.10	87.30
Max	188.1	169.0	173.4	163.8	200.5	197.7	200.5	197.7	200.5
BMI (kg/m^2)									
n	270	271	271	272	621	619	1162	1162	2324
Mean	31.40	31.30	31.34	31.33	31.68	31.45	31.53	31.39	31.46
SD	7.378	6.772	7.058	7.535	7.603	7.650	7.423	7.421	7.421
Min	18.7	16.7	18.4	17.9	16.0	15.1	16.0	15.1	15.1
Median	30.40	30.30	30.20	30.30	30.50	30.30	30.30	30.30	30.30
Max	57.1	63.8	59.5	58.9	68.2	68.2	68.2	68.2	68.2
BMI Category (kg/m^2), n (%)									
<18.5	0	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.1)	6 (1.0)	7 (1.1)	7 (0.6)	11 (0.9)	18 (0.8)
>=18.5 to <25.0	54 (19.9)	54 (19.9)	44 (16.2)	53 (19.3)	93 (15.0)	96 (15.5)	191 (16.4)	203 (17.4)	394 (16.9)
>=25.0 to <30.0	68 (25.1)	64 (23.5)	84 (31.0)	73 (26.6)	192 (30.9)	194 (31.3)	344 (29.6)	331 (28.4)	675 (29.0)
>=30.0	148 (54.6)	152 (55.9)	142 (52.4)	143 (52.2)	330 (53.1)	322 (52.0)	620 (53.3)	617 (53.0)	1237 (53.1)
Missing	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.7)	0	0	1 (0.1)	3 (0.3)	4 (0.2)
Region, n (%)									
North America	228 (84.1)	229 (84.2)	236 (87.1)	239 (87.2)	534 (86.0)	539 (87.1)	998 (85.8)	1007 (86.4)	2005 (86.1)
Rest of the World	43 (15.9)	43 (15.8)	35 (12.9)	35 (12.8)	87 (14.0)	80 (12.9)	165 (14.2)	158 (13.6)	323 (13.9)
Race, n (%)									
American Indian or Alaska Native	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.1)	4 (1.5)	2 (0.3)	7 (1.1)	6 (0.5)	12 (1.0)	18 (0.8)
Asian	2 (0.7)	1 (0.4)	2 (0.7)	3 (1.1)	5 (0.8)	7 (1.1)	9 (0.8)	11 (0.9)	20 (0.9)
Black or African American	53 (19.6)	48 (17.6)	48 (17.7)	39 (14.2)	120 (19.3)	108 (17.4)	221 (19.0)	195 (16.7)	416 (17.9)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.4)	2 (0.7)	0	1 (0.4)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.3)	4 (0.3)	7 (0.3)
White	214 (79.0)	220 (80.9)	218 (80.4)	227 (82.8)	492 (79.2)	496 (80.1)	924 (79.4)	943 (80.9)	1867 (80.2)
Multiple	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ethnicity, n (%)									
Hispanic or Latino	26 (9.6)	27 (9.9)	26 (9.6)	27 (9.9)	47 (7.6)	42 (6.8)	99 (8.5)	96 (8.2)	195 (8.4)

	V9231		V9232		V9235		Overall		
	0.2 mg N=271	Placebo N=272	0.2 mg N=271	Placebo N=274	0.2 mg N=621	Placebo N=619	0.2 mg N=1163	Placebo N=1165	Total N=2328
Not Hispanic or Latino	245 (90.4)	245 (90.1)	245 (90.4)	247 (90.1)	574 (92.4)	577 (93.2)	1064 (91.5)	1069 (91.8)	2133 (91.6)

表 2.7.4.1-17 ベースラインの週あたりの SBM 回数 (海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験の投与 12 週後まで)

	V9231		V9232		V9235		Overall		
	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	Total
ITT population	273	272	276	274	621	620	1170	1166	2336
Mean	1.31	1.30	1.16	1.17	1.59	1.61	1.43	1.44	1.43
SD	0.746	0.713	0.755	0.730	0.664	0.617	0.729	0.695	0.712
Min	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Median	1.50	1.50	1.08	1.12	1.62	1.59	1.50	1.50	1.50
Max	2.5	2.5	2.5	2.5	7.5	4.4	7.5	4.4	7.5
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<1	69 (25.3)	71 (26.1)	88 (31.9)	87 (31.8)	72 (11.6)	65 (10.5)	229 (19.6)	223 (19.1)	452 (19.3)
>=1 to <2	116 (42.5)	111 (40.8)	115 (41.7)	114 (41.6)	304 (49.0)	288 (46.5)	535 (45.7)	513 (44.0)	1048 (44.9)
>=2 to <3	88 (32.2)	90 (33.1)	73 (26.4)	73 (26.6)	238 (38.3)	262 (42.3)	399 (34.1)	425 (36.4)	824 (35.3)
>=3	0	0	0	0	7 (1.1)	5 (0.8)	7 (0.6)	5 (0.4)	12 (0.5)

表 2.7.4.1-18 ベースラインのオピオイド投与量 (海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験の投与 12 週後まで)

	V9231		V9232		V9235		Overall		
	0.2 mg N=271	Placebo N=272	0.2 mg N=271	Placebo N=274	0.2 mg N=621	Placebo N=619	0.2 mg N=1163	Placebo N=1165	Total N=2328
n	271	272	271	274	621	619	1163	1165	2328
Mean	125.30	139.66	117.09	123.92	123.04	121.06	122.18	126.08	124.13
SD	118.315	153.668	121.799	146.103	146.078	163.401	134.514	157.281	146.332
Min	0.0	7.5	29.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Median	90.00	90.00	75.00	75.00	64.00	60.00	75.00	70.00	70.00
Max	730.0	1080.0	900.0	1440.0	1395.0	2560.0	1395.0	2560.0	2560.0

	V9231		V9232		V9235		Overall		
	0.2 mg N=271	Placebo N=272	0.2 mg N=271	Placebo N=274	0.2 mg N=621	Placebo N=619	0.2 mg N=1163	Placebo N=1165	Total N=2328
mg	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<30	5 (1.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	10 (1.6)	11 (1.8)	16 (1.4)	14 (1.2)	30 (1.3)
>=30 to <=100	147 (54.2)	145 (53.3)	162 (59.8)	164 (59.9)	378 (60.9)	369 (59.6)	687 (59.1)	678 (58.2)	1365 (58.6)
>100 to <=200	67 (24.7)	72 (26.5)	70 (25.8)	63 (23.0)	131 (21.1)	149 (24.1)	268 (23.0)	284 (24.4)	552 (23.7)
>200 to <=400	43 (15.9)	39 (14.3)	27 (10.0)	34 (12.4)	77 (12.4)	61 (9.9)	147 (12.6)	134 (11.5)	281 (12.1)
>400	9 (3.3)	15 (5.5)	11 (4.1)	11 (4.0)	25 (4.0)	29 (4.7)	45 (3.9)	55 (4.7)	100 (4.3)

Dose of opioid was calculated using maintenance and breakthrough morphine equivalent dose.

2.7.4.1.6.2 前治療薬及び併用薬

(1) オピオイド

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222，V9236) の前治療及び併用定時オピオイドの種類別使用状況をそれぞれ付録表 2.7.4.7-2 及び付録表 2.7.4.7-3 に示す．前治療薬として使用されていた定時オピオイドは，オキシコドンが 0.2 mg 併合群，プラセボ併合群ともに 7 割弱と最も多く，次いでフェンタニルが 2 割程度使用されていた．

非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) のうち， V9238 試験で前治療薬として使用されていた定時オピオイドはフェンタニルが最も多く，次いでモルヒネが使用されていた．V9239 試験では，定時オピオイドはオキシコドンに限定した [2.7.6.15.2.1 項及び 2.7.6.16.2.1 項参照].

海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) では，前治療薬として使用されていたオピオイドは，いずれの試験でもバイコディン (ヒドロコドン酒石酸水素塩とアセトアミノフェンの配合剤) が最も多かった [2.7.6.19～2.7.6.21 項参照].

(2) レスキューオピオイド

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222，V9236) の前治療及び併用レスキューオピオイドの種類別使用状況をそれぞれ付録表 2.7.4.7-4 及び付録表 2.7.4.7-5 に示す．前治療薬として使用されていたレスキューオピオイドは，オキシコドンが 0.2 mg 併合群，プラセボ併合群ともに 4～5 割程度と最も多く，次いでモルヒネが 1 割程度使用されていた．

非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) のうち，V9238 試験で前治療薬として使用されていたレスキューオピオイドはモルヒネが最も多かった [2.7.6.15.2.1 項参照]．V9239 試験では，レスキューオピオイドの使用を禁止した．

(3) 定時緩下薬

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222，V9236) の前治療及び併用定時緩下薬の種類別使用状況をそれぞれ付録表 2.7.4.7-6 及び付録表 2.7.4.7-7 に，非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) の前治療及び併用定時緩下薬の種類別使用状況をそれぞれ付録表 2.7.4.7-8 及び付録表 2.7.4.7-9 に示す．

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222，V9236) 併合で前治療薬として使用されていた定時緩下薬は，酸化マグネシウムが 0.2 mg 併合群，プラセボ併合群ともに 7～8 割程度と最も多く，次いでセンノシドが 1 割強使用されていた．非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) で前治療薬として使用されていた定時緩下薬は，酸化マグネシウムが 7 割強と最も多かった．

(4) レスキュー緩下薬

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222，V9236) の前治療及び併用レスキュー緩下薬の種類別使用状況をそれぞれ付録表 2.7.4.7-10 及び付録表 2.7.4.7-11 に，非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) の前治療及び併用レスキュー緩下薬の種類別使用状況を

それぞれ付録表 2.7.4.7-12 及び付録表 2.7.4.7-13 に示す.

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222，V9236) 併合で前治療薬として使用されていたレスキュー緩下薬は，センノシドが 0.2 mg 併合群，プラセボ併合群ともに 4～5 割程度と最も多く，次いで酸化マグネシウムが 3～4 割程度使用されていた．非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) で前治療薬として使用されていたレスキュー緩下薬は，センノシドが 3 割強と最も多く，次いで酸化マグネシウム及びピコスルファートナトリウムが 3 割弱使用されていた.

2.7.4.2 有害事象

国内試験及び海外試験では，特に記載がない場合は，治験薬投与開始から後観察期終了までに認められた有害事象を集計した．ただし，国内のがん患者対象検証試験 (V9236) から継続投与試験 (V9237) に移行した患者は，V9236 試験の治療期終了時 Visit 当日中に V9237 試験に移行し，後観察は設定していないため，治療期終了時までの集計である.

国内試験では，事象別の集計に際し，ある被験者に同一の有害事象が複数回発現した場合，1 例として集計した．重症度別の集計では，高度，中等度，軽度の優先順位で，優先順位が最も高い重症度に 1 例として集計し，転帰別の集計では，死亡，回復したが後遺症あり，未回復，軽快，回復，不明の優先順位で，優先順位が最も高い転帰に 1 例として集計した．発現時期別の集計では，ある被験者に同一の事象が異なる時期区分で複数回発現した場合，それぞれの時期区分で 1 例として集計した. 海外試験でも同様に集計したが, 発現時期別集計はしなかった.

国内試験及び海外試験のいずれも，治験責任 (分担) 医師により治験薬との因果関係が「関連なし」以外 (関連あるかもしれない，おそらく関連あり，明らかに関連あり) と判断されたものを副作用として集計した.

2.7.4.2.1 有害事象の解析

国内のがん患者対象試験 (V9222，V9236，V9237) 及び非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) の有害事象の概要を，それぞれ表 2.7.4.2-1 及び表 2.7.4.2-2 に示す．海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週後までの有害事象の概要を表 2.7.4.2-3 に，非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9221，V9231，V9232，V9235) の有害事象の概要を付録表 2.7.4.7-14 に示す.

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222，V9236) 併合では，死亡例の発現頻度及び重篤有害事象 (死亡以外) の発現頻度は，0.2 mg 併合群とプラセボ併合群で大きな違いは認められなかった [死亡例：0.2 mg 併合群 1.9% (3/155 例)，プラセボ併合群 4.6% (7/152 例)，重篤有害事象 (死亡以外)：0.2 mg 併合群 7.1% (11/155 例)，プラセボ併合群 6.6% (10/152 例)]．治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は, 0.2 mg 併合群で 7.1% (11/155 例), プラセボ併合群で 1.3% (2/152 例) であり，0.2 mg 併合群に多く認められた．これは胃腸障害 [器官別大分類 (system organ class：SOC)]，特に下痢による中止例が 0.2 mg 併合群に多かったことに起因するものであった [2.7.4.2.1.4.1 項参照]．がん患者対象継続投与試験 (V9237) では，死亡例は 11.5% (15/131 例)，重篤有害事象 (死亡以外) は 10.7% (14/131 例) 認められたが, いずれも治験責任 (分担) 医師に

より治験薬との因果関係なしと判断された．また，治験薬投与中止に至った有害事象は 9.2% (12/131 例) 発現し，比較対照試験 (V9222，V9236) と同様に胃腸障害 (SOC) に起因するものが多かった [2.7.4.2.1.4.1 項参照].

国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) 併合では，死亡例は 1.9% (1/53 例)，重篤有害事象 (死亡以外) は 7.5% (4/53 例)，治験薬投与中止に至った有害事象は 7.5% (4/53 例) に認められたが，いずれも治験責任 (分担) 医師により治験薬との因果関係なしと判断された.

海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週後までの併合では，国内試験と同様に死亡例及び重篤有害事象 (死亡以外) の発現頻度は低く，0.2 mg 併合群とプラセボ併合群で大きな違いは認められなかった [死亡例：0.2 mg 併合群 0.2% (2/1163 例), プラセボ併合群 0.2% (2/1165 例), 群間差 : 0.0%, 差の 95%信頼区間 : −0.3%, 0.3%], [重篤有害事象 (死亡を含む)：0.2 mg 併合群 4.0% (47/1163 例)，プラセボ併合群 3.4% (40/1165 例)，群間差：0.6%，差の 95%信頼区間：−0.9%，2.1%]．治験薬投与中止に至った重篤な有害事象の発現頻度は, 0.2 mg 併合群で 0.8% (9/1163 例), プラセボ併合群で 0.5% (6/1165 例) であり，プラセボ併合群との差はみられなかったが，治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は，0.2 mg 併合群で 4.8% (56/1163 例)，プラセボ併合群で 2.5% (29/1165 例) であり，0.2 mg 併合群に多く認められた (群間差：2.3%，差の 95%信頼区間：0.8%，3.8%)．国内試験と同様に，胃腸障害 (SOC) に起因するものが多かった [2.7.4.2.1.4.1 項参照]．非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9221，V9231，V9232，V9235) 併合でも，同様の傾向であった.

表 2.7.4.2-1　有害事象の概要 (国内のがん患者対象試験)

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
	0.1 mg N=56 n (%)	0.2 mg N=58 n (%)	0.4 mg N=56 n (%)	Placebo N=56 n (%)	0.2 mg N=97 n (%)	Placebo N=96 n (%)	0.2 mg N=155 n (%)	Placebo N=152 n (%)	0.2 mg N=131 n (%)	0.2 mg N=224 n (%)
TEAEs	46 (82.1)	49 (84.5)	47 (83.9)	42 (75.0)	54 (55.7)	34 (35.4)	103 (66.5)	76 (50.0)	105 (80.2)	184 (82.1)
Deaths	2 (3.6)	0	2 (3.6)	3 (5.4)	3 (3.1)	4 (4.2)	3 (1.9)	7 (4.6)	15 (11.5)	18 (8.0)
SAE except deaths	3 (5.4)	4 (6.9)	6 (10.7)	3 (5.4)	7 (7.2)	7 (7.3)	11 (7.1)	10 (6.6)	14 (10.7)	25 (11.2)
Significant adverse events	6 (10.7)	8 (13.8)	9 (16.1)	10 (17.9)	15 (15.5)	5 (5.2)	23 (14.8)	15 (9.9)	28 (21.4)	50 (22.3)
AEs leading to discontinuation	3 (5.4)	1 (1.7)	4 (7.1)	1 (1.8)	10 (10.3)	1 (1.0)	11 (7.1)	2 (1.3)	12 (9.2)	24 (10.7)
ADRs	23 (41.1)	27 (46.6)	32 (57.1)	22 (39.3)	21 (21.6)	10 (10.4)	48 (31.0)	32 (21.1)	20 (15.3)	67 (29.9)
Deaths	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Serious ADRs except deaths	1 (1.8)	0	0	0	2 (2.1)	1 (1.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	0	2 (0.9)
Significant ADRs	3 (5.4)	1 (1.7)	4 (7.1)	1 (1.8)	5 (5.2)	1 (1.0)	6 (3.9)	2 (1.3)	5 (3.8)	12 (5.4)
ADRs leading to discontinuation	3 (5.4)	1 (1.7)	3 (5.4)	0	6 (6.2)	0	7 (4.5)	0	4 (3.1)	12 (5.4)

表 2.7.4.2-2　有害事象の概要 (国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験)

	V9238 0.2 mg N=43 n (%)	V9239 0.2 mg N=10 n (%)	V9238 + V9239 0.2 mg N=53 n (%)
TEAEs	38 (88.4)	9 (90.0)	47 (88.7)
Deaths	1 (2.3)	0	1 (1.9)
SAE except deaths	4 (9.3)	0	4 (7.5)
Significant adverse events	3 (7.0)	2 (20.0)	5 (9.4)
AEs leading to discontinuation	3 (7.0)	1 (10.0)	4 (7.5)
ADRs	12 (27.9)	5 (50.0)	17 (32.1)
Deaths	0	0	0
Serious ADRs except deaths	0	0	0
Significant ADRs	0	0	0
ADRs leading to discontinuation	0	0	0

表 2.7.4.2-3　有害事象の概要 (海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験の投与 12 週後まで)

	V9231		V9232		V9235		Overall		
	0.2 mg N=271 n (%)	Placebo N=272 n (%)	0.2 mg N=271 n (%)	Placebo N=274 n (%)	0.2 mg N=621 n (%)	Placebo N=619 n (%)	0.2 mg N=1163 n (%)	Placebo N=1165 n (%)	Difference (95% CI)
TEAEs	120 (44.3)	115 (42.3)	128 (47.2)	115 (42.0)	300 (48.3)	301 (48.6)	548 (47.1)	531 (45.6)	1.5 (-2.5, 5.6)
ADRs	58 (21.4)	40 (14.7)	52 (19.2)	30 (10.9)	123 (19.8)	87 (14.1)	233 (20.0)	157 (13.5)	6.6 (3.5, 9.6)
AE Leading to Discontinuation	13 (4.8)	4 (1.5)	14 (5.2)	9 (3.3)	29 (4.7)	16 (2.6)	56 (4.8)	29 (2.5)	2.3 (0.8, 3.8)
SAEs	11 (4.1)	5 (1.8)	9 (3.3)	9 (3.3)	27 (4.3)	26 (4.2)	47 (4.0)	40 (3.4)	0.6 (-0.9, 2.1)
SADRs	2 (0.7)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.3)	4 (0.6)	5 (0.4)	5 (0.4)	0.0 (-0.5, 0.5)
SAEs Leading to Discontinuation	3 (1.1)	0	3 (1.1)	3 (1.1)	3 (0.5)	3 (0.5)	9 (0.8)	6 (0.5)	0.3 (-0.4, 0.9)
Deaths	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)	0.0 (-0.3, 0.3)

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 発現頻度 2%以上の有害事象

国内のがん患者対象試験 (V9222，V9236，V9237) 併合で，投与開始後の 0.2 mg 併合群の発現頻度が 2%以上の有害事象を表 2.7.4.2-4 に，投与開始後のすべての有害事象及び副作用を付録表 2.7.4.7-15 及び付録表 2.7.4.7-16 に示す．また，がん患者対象比較対照試験 (V9222，V9236) では本剤の有効性及び安全性を厳密に評価するために，治験薬投与中は抗悪性腫瘍薬の併用制限 (新規の抗悪性腫瘍薬や，過去の治療エピソードから消化管機能に明らかな影響を与えると考えられる抗悪性腫瘍薬は併用を禁止) を設けたため，治験薬投与中に発現した有害事象と治験薬投与後に発現した有害事象を分けて集計した．そのため，治験薬投与中のすべての有害事象及び副作用を付録表 2.7.4.7-17 及び付録表 2.7.4.7-18 に示す．更に，V9222 試験は韓国との共同治験で韓国人被験者 12 例が含まれていたため，韓国人被験者を除いた投与開始後すべての有害事象及び副作用を付録表 2.7.4.7-19 及び付録表 2.7.4.7-20 に示す．非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) 併合で，発現頻度が全体で 2%以上の有害事象を表 2.7.4.2-5 に，すべての有害事象及び副作用を付録表 2.7.4.7-21 及び付録表 2.7.4.7-22 に示す．海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週後までの併合で，0.2 mg 併合群の発現頻度が 3%以上の有害事象を表 2.7.4.2-6 に，0.2 mg 併合群の発現頻度が 3%以上の副作用を付録表 2.7.4.7-23 に，更に非がん性慢性疼痛比較対照試験 (V9221，V9231，V9232，V9235) 併合で，0.2 mg 併合群の発現頻度が 3%以上の有害事象及び副作用をそれぞれ付録表 2.7.4.7-24 及び付録表 2.7.4.7-25 に示す．また，国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222，V9236) 併合で，0.2 mg 併合群とプラセボ併合群との群間差の 95%信頼区間の下限が 0 を上回った有害事象を表 2.7.4.2-7 に，海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週後までの併合で，0.2 mg 併合群で 5%以上発現した有害事象のうち，0.2 mg 併合群とプラセボ群との群間差の 95%信頼区間の下限が 0 を上回った有害事象を表 2.7.4.2-8 に示す．

国内のがん患者対象試験 (V9222，V9236，V9237) 併合では，有害事象発現頻度は 0.2 mg 併合群で 82.1% (184/224 例) で，発現頻度が 5%以上の主な有害事象は下痢 (30.4%)，食欲減退 (10.3%)，悪心及び嘔吐 (各 9.8%)，倦怠感 (8.9%)，鼻咽頭炎 (5.8%)，及び貧血 (5.4%) であった．0.2 mg 併合群全体での副作用発現頻度は 29.9% (67/224 例) で，発現頻度が 5%以上の主な副作用は下痢 (21.9%) のみであった．用量別では，副作用発現頻度は 0.4 mg 群が最も高く，胃腸障害 (SOC)，特に下痢の発現頻度が高かった．

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222，V9236) 併合では，有害事象発現頻度は 0.2 mg 併合群で 66.5% (103/155 例)，プラセボ併合群で 50.0% (76/152 例) で，0.2 mg 併合群の発現頻度が 5%以上の主な有害事象 (0.2 mg 併合群の発現頻度，プラセボ併合群の発現頻度) は，下痢 (29.0%，15.8%)，白血球数減少 (6.5%，5.3%)，及び食欲減退 (5.8%，1.3%)であり，下痢及び食欲減退はいずれも群間差の 95%信頼区間の下限が 0 を上回った．このうち，有害事象発現頻度がプラセボ群と比較して 2 倍以上の事象は食欲減退のみであったが，食欲減退は 2 例 (1.3%) を除いて治験責任 (分担) 医師により治験薬との因果関係なしと判断された．これら以外で，0.2 mg 併合群での発現頻度が 3%以上で，プラセボ併合群の 2 倍以上の発現頻度であった有害事象

(0.2 mg 併合群の発現頻度，プラセボ併合群の発現頻度) は，倦怠感 (4.5%，1.3%)，総蛋白減少 (4.5%，1.3%)，嘔吐 (3.9%，1.3%)，血中尿素増加 (3.9%，0.7%)，発熱 (3.9%，1.3%)，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (3.2%，1.3%)，腹痛 (3.2%，0.7%)，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (3.2%, 0.7%) であった. 副作用発現頻度は 0.2 mg 併合群で 31.0% (48/155 例)，プラセボ併合群で 21.1% (32/152 例) で，0.2 mg 併合群の発現頻度が 5%以上の主な副作用は下痢 (24.5%，11.8%) のみであった．継続投与試験 (V9237) での有害事象発現頻度は 80.2% (105/131 例) で, 発現頻度が 5%以上の主な有害事象は下痢 (18.3%), 悪心 (13.0%), 嘔吐 (12.2%), 食欲減退 (10.7%)，倦怠感 (9.9%)，鼻咽頭炎 (6.9%)，貧血 (6.1%)，不眠症 (5.3%) であった．副作用発現頻度は 15.3% (20/131 例) で, 発現頻度が 5%以上の主な副作用は下痢 (9.2%) のみであった.

国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) 併合では，0.2 mg 併合群の有害事象発現頻度は 88.7% (47/53 例) で，0.2 mg 併合群の発現頻度が 5%以上の主な有害事象は鼻咽頭炎及び下痢 (各 26.4%)，悪心 (11.3%)，嘔吐 (9.4%)，不安，傾眠，及び腹痛 (各 7.5%)，食欲減退，倦怠感，及び挫傷 (各 5.7%) であった．0.2 mg 併合群の副作用発現頻度は 32.1% (17/53 例) で，0.2 mg 併合群の発現頻度が 5%以上の主な副作用は下痢 (18.9%)，腹痛 (5.7%) であった.

海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週後までの併合で，有害事象発現頻度は 0.2 mg 併合群で 47.1% (548/1163 例)，プラセボ併合群で 45.6% (531/1165 例) で，0.2 mg 併合群の発現頻度が 5%以上の主な有害事象 (0.2 mg 併合群の発現頻度, プラセボ併合群の発現頻度) は, 下痢 (7.7%, 2.4%), 腹痛 (6.4%, 1.9%), 及び悪心 (5.3%, 3.3%) であり, いずれも群間差の 95%信頼区間の下限が 0 を上回った. 副作用発現頻度は 0.2 mg 併合群で 20.0% (233/1163 例)，プラセボ併合群で 13.5% (157/1165 例) で，0.2 mg 併合群の発現頻度が 5%以上の主な副作用は，下痢 (5.6%，1.5%) のみであった．非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9221，V9231，V9232，V9235) 併合でも，同様の傾向であった.

国内のがん患者及び非がん性慢性疼痛患者対象試験では，0.2 mg 併合群の有害事象及び副作用発現頻度は同程度であった．副作用ではがん患者及び非がん性慢性疼痛患者のいずれも胃腸障害 (SOC)，特に下痢の発現頻度が高かった．海外の非がん性慢性疼痛患者対象試験では国内の非がん性慢性疼痛患者対象試験よりも有害事象及び副作用発現頻度は低かったが，主な副作用は国内と同様で，胃腸障害 (SOC)，特に下痢の発現頻度が高かった.

がん患者，非がん性慢性疼痛患者，並びに国内，海外に関わらず，胃腸障害 (SOC)，特に下痢の発現頻度が高く，本剤の薬理作用に起因する有害事象と考えられる．これらの事象については 2.7.4.2.1.4.3 項で詳細に分析する.

表 2.7.4.2-4　投与開始後の 0.2 mg 併合群の発現頻度が 2%以上の有害事象 (国内のがん患者対象試験)

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	N=56	N=58	N=56	N=56	N=97	N=96	N=155	N=152	N=131	N=224
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects with TEAEs	46 (82.1)	49 (84.5)	47 (83.9)	42 (75.0)	54 (55.7)	34 (35.4)	103 (66.5)	76 (50.0)	105 (80.2)	184 (82.1)
感染症および寄生虫症	2 (3.6)	6 (10.3)	6 (10.7)	6 (10.7)	6 (6.2)	8 (8.3)	12 (7.7)	14 (9.2)	31 (23.7)	41 (18.3)
- 鼻咽頭炎	0	3 (5.2)	2 (3.6)	2 (3.6)	1 (1.0)	2 (2.1)	4 (2.6)	4 (2.6)	9 (6.9)	13 (5.8)
- 肺炎	0	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.8)	0	4 (4.2)	1 (0.6)	5 (3.3)	6 (4.6)	7 (3.1)
血液およびリンパ系障害	6 (10.7)	4 (6.9)	7 (12.5)	6 (10.7)	8 (8.2)	5 (5.2)	12 (7.7)	11 (7.2)	19 (14.5)	30 (13.4)
- 貧血	2 (3.6)	1 (1.7)	2 (3.6)	3 (5.4)	3 (3.1)	2 (2.1)	4 (2.6)	5 (3.3)	8 (6.1)	12 (5.4)
- 好中球減少症	0	1 (1.7)	1 (1.8)	0	1 (1.0)	3 (3.1)	2 (1.3)	3 (2.0)	4 (3.1)	5 (2.2)
- 血小板減少症	0	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.3)	0	3 (2.3)	5 (2.2)
代謝および栄養障害	5 (8.9)	8 (13.8)	8 (14.3)	3 (5.4)	5 (5.2)	1 (1.0)	13 (8.4)	4 (2.6)	20 (15.3)	33 (14.7)
- 食欲減退	3 (5.4)	6 (10.3)	6 (10.7)	2 (3.6)	3 (3.1)	0	9 (5.8)	2 (1.3)	14 (10.7)	23 (10.3)
- 高カリウム血症	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	4 (3.1)	6 (2.7)
精神障害	4 (7.1)	3 (5.2)	1 (1.8)	1 (1.8)	4 (4.1)	4 (4.2)	7 (4.5)	5 (3.3)	13 (9.9)	20 (8.9)
- 不眠症	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.0)	2 (2.1)	1 (0.6)	2 (1.3)	7 (5.3)	8 (3.6)
- 譫妄	1 (1.8)	2 (3.4)	0	0	0	0	2 (1.3)	0	4 (3.1)	6 (2.7)
神経系障害	2 (3.6)	8 (13.8)	6 (10.7)	7 (12.5)	5 (5.2)	4 (4.2)	13 (8.4)	11 (7.2)	15 (11.5)	28 (12.5)
- 傾眠	1 (1.8)	3 (5.2)	0	2 (3.6)	2 (2.1)	1 (1.0)	5 (3.2)	3 (2.0)	4 (3.1)	9 (4.0)
- 頭痛	1 (1.8)	1 (1.7)	1 (1.8)	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	5 (3.8)	7 (3.1)
血管障害	3 (5.4)	4 (6.9)	3 (5.4)	1 (1.8)	2 (2.1)	0	6 (3.9)	1 (0.7)	5 (3.8)	10 (4.5)
- 高血圧	1 (1.8)	3 (5.2)	0	0	0	0	3 (1.9)	0	2 (1.5)	5 (2.2)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	2 (3.6)	3 (5.2)	5 (8.9)	1 (1.8)	4 (4.1)	1 (1.0)	7 (4.5)	2 (1.3)	16 (12.2)	23 (10.3)
- 鼻出血	1 (1.8)	0	2 (3.6)	0	2 (2.1)	0	2 (1.3)	0	4 (3.1)	6 (2.7)
胃腸障害	24 (42.9)	31 (53.4)	33 (58.9)	23 (41.1)	26 (26.8)	12 (12.5)	57 (36.8)	35 (23.0)	57 (43.5)	106 (47.3)
- 下痢	16 (28.6)	26 (44.8)	32 (57.1)	17 (30.4)	19 (19.6)	7 (7.3)	45 (29.0)	24 (15.8)	24 (18.3)	68 (30.4)
- 悪心	5 (8.9)	4 (6.9)	3 (5.4)	5 (8.9)	3 (3.1)	4 (4.2)	7 (4.5)	9 (5.9)	17 (13.0)	22 (9.8)
- 嘔吐	5 (8.9)	2 (3.4)	3 (5.4)	0	4 (4.1)	2 (2.1)	6 (3.9)	2 (1.3)	16 (12.2)	22 (9.8)
- 腹痛	2 (3.6)	3 (5.2)	3 (5.4)	0	2 (2.1)	1 (1.0)	5 (3.2)	1 (0.7)	3 (2.3)	8 (3.6)
- 口内炎	1 (1.8)	0	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (2.1)	1 (1.0)	2 (1.3)	2 (1.3)	6 (4.6)	8 (3.6)
- 上腹部痛	0	3 (5.2)	0	1 (1.8)	0	1 (1.0)	3 (1.9)	2 (1.3)	3 (2.3)	6 (2.7)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.6)	6 (10.3)	6 (10.7)	8 (14.3)	7 (7.2)	2 (2.1)	13 (8.4)	10 (6.6)	31 (23.7)	44 (19.6)
- 発疹	1 (1.8)	2 (3.4)	2 (3.6)	2 (3.6)	1 (1.0)	0	3 (1.9)	2 (1.3)	5 (3.8)	8 (3.6)
- そう痒症	0	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.0)	0	2 (1.3)	1 (0.7)	4 (3.1)	6 (2.7)

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	N=56	N=58	N=56	N=56	N=97	N=96	N=155	N=152	N=131	N=224
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.7)	1 (1.8)	0	0	1 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	11 (8.4)	12 (5.4)
- 背部痛	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	5 (3.8)	6 (2.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (5.4)	10 (17.2)	11 (19.6)	4 (7.1)	10 (10.3)	6 (6.3)	20 (12.9)	10 (6.6)	30 (22.9)	48 (21.4)
- 倦怠感	1 (1.8)	3 (5.2)	0	1 (1.8)	4 (4.1)	1 (1.0)	7 (4.5)	2 (1.3)	13 (9.9)	20 (8.9)
- 発熱	1 (1.8)	2 (3.4)	1 (1.8)	0	4 (4.1)	2 (2.1)	6 (3.9)	2 (1.3)	5 (3.8)	11 (4.9)
- 末梢性浮腫	1 (1.8)	1 (1.7)	2 (3.6)	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	6 (4.6)	8 (3.6)
臨床検査	23 (41.1)	23 (39.7)	13 (23.2)	23 (41.1)	10 (10.3)	4 (4.2)	33 (21.3)	27 (17.8)	16 (12.2)	48 (21.4)
- 白血球数減少	2 (3.6)	6 (10.3)	5 (8.9)	8 (14.3)	4 (4.1)	0	10 (6.5)	8 (5.3)	2 (1.5)	11 (4.9)
- 血中尿素増加	2 (3.6)	5 (8.6)	0	1 (1.8)	1 (1.0)	0	6 (3.9)	1 (0.7)	1 (0.8)	7 (3.1)
- 総蛋白減少	3 (5.4)	6 (10.3)	2 (3.6)	2 (3.6)	1 (1.0)	0	7 (4.5)	2 (1.3)	0	7 (3.1)
- 血中アルカリホスファターゼ増加	0	4 (6.9)	0	4 (7.1)	0	0	4 (2.6)	4 (2.6)	2 (1.5)	6 (2.7)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	4 (6.9)	0	1 (1.8)	1 (1.0)	0	5 (3.2)	1 (0.7)	0	5 (2.2)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	4 (6.9)	0	1 (1.8)	1 (1.0)	1 (1.0)	5 (3.2)	2 (1.3)	0	5 (2.2)

MedDRA ver. 16.1
TEAEs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.
Preferred terms with 2% or more of the incidence for overall were shown.

表 2.7.4.2-5　0.2 mg 併合群の発現頻度が 2%以上の有害事象 (国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験)

	V9238	V9239	V9238 + V9239
System Organ Class - Preferred Term	0.2 mg N=43 n (%)	0.2 mg N=10 n (%)	0.2 mg N=53 n (%)
Subjects with TEAEs	38 (88.4)	9 (90.0)	47 (88.7)
感染症および寄生虫症	18 (41.9)	3 (30.0)	21 (39.6)
- 鼻咽頭炎	11 (25.6)	3 (30.0)	14 (26.4)
- 胃腸炎	2 (4.7)	0	2 (3.8)
- インフルエンザ	2 (4.7)	0	2 (3.8)
代謝および栄養障害	4 (9.3)	0	4 (7.5)
- 食欲減退	3 (7.0)	0	3 (5.7)
精神障害	2 (4.7)	2 (20.0)	4 (7.5)
- 不安	2 (4.7)	2 (20.0)	4 (7.5)
神経系障害	8 (18.6)	1 (10.0)	9 (17.0)
- 傾眠	3 (7.0)	1 (10.0)	4 (7.5)
- 浮動性めまい	2 (4.7)	0	2 (3.8)
胃腸障害	23 (53.5)	5 (50.0)	28 (52.8)
- 下痢	10 (23.3)	4 (40.0)	14 (26.4)
- 悪心	5 (11.6)	1 (10.0)	6 (11.3)
- 嘔吐	4 (9.3)	1 (10.0)	5 (9.4)
- 腹痛	4 (9.3)	0	4 (7.5)
- 上腹部痛	1 (2.3)	1 (10.0)	2 (3.8)
- 胃炎	1 (2.3)	1 (10.0)	2 (3.8)
皮膚および皮下組織障害	4 (9.3)	0	4 (7.5)
- 湿疹	2 (4.7)	0	2 (3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (11.6)	2 (20.0)	7 (13.2)
- 倦怠感	1 (2.3)	2 (20.0)	3 (5.7)
臨床検査	5 (11.6)	2 (20.0)	7 (13.2)
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (4.7)	0	2 (3.8)
- 尿中蛋白陽性	1 (2.3)	1 (10.0)	2 (3.8)
傷害、中毒および処置合併症	6 (14.0)	2 (20.0)	8 (15.1)
- 挫傷	3 (7.0)	0	3 (5.7)
- 転倒	2 (4.7)	0	2 (3.8)
- 靭帯捻挫	2 (4.7)	0	2 (3.8)

MedDRA ver. 16.1
TEAEs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.

表 2.7.4.2-6　0.2 mg 併合群の発現頻度が 3%以上の有害事象 (海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験の投与 12 週後まで)

System Organ Class - Preferred Term	V9231		V9232		V9235		Overall	
	0.2 mg N=271 n (%)	Placebo N=272 n (%)	0.2 mg N=271 n (%)	Placebo N=274 n (%)	0.2 mg N=621 n (%)	Placebo N=619 n (%)	0.2 mg N=1163 n (%)	Placebo N=1165 n (%)
胃腸障害	53 (19.6)	30 (11.0)	55 (20.3)	39 (14.2)	145 (23.3)	92 (14.9)	253 (21.8)	161 (13.8)
- 下痢	18 (6.6)	6 (2.2)	23 (8.5)	5 (1.8)	48 (7.7)	17 (2.7)	89 (7.7)	28 (2.4)
- 腹痛	17 (6.3)	5 (1.8)	14 (5.2)	2 (0.7)	43 (6.9)	15 (2.4)	74 (6.4)	22 (1.9)
- 悪心	12 (4.4)	6 (2.2)	13 (4.8)	9 (3.3)	37 (6.0)	24 (3.9)	62 (5.3)	39 (3.3)

MedDRA ver. 16.1
TEAEs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.
Adverse events that occurred from the first dosing date to Day 84 (12 weeks) of V9231, V9232 and V9235 were summarized.
Preferred terms with 3% or more of the incidence for pooled 0.2 mg group were shown.

表 2.7.4.2-7 0.2 mg 併合群とプラセボ併合群との群間差の 95%信頼区間の下限が 0 を上回った有害事象 (国内のがん患者対象試験)

	V9222 + V9236					V9237
System Organ Class - Preferred Term	0.1 mg N=56 n (%)	0.2 mg N=155 n (%)	0.4 mg N=56 n (%)	Placebo N=152 n (%)	Difference (95% CI)[a]	0.2 mg N=131 n (%)
代謝および栄養障害	5 (8.9)	13 (8.4)	8 (14.3)	4 (2.6)	5.8 (0.7, 10.8)	20 (15.3)
- 食欲減退	3 (5.4)	9 (5.8)	6 (10.7)	2 (1.3)	4.5 (0.4, 8.6)	14 (10.7)
胃腸障害	24 (42.9)	57 (36.8)	33 (58.9)	35 (23.0)	13.7 (3.6, 23.9)	57 (43.5)
- 下痢	16 (28.6)	45 (29.0)	32 (57.1)	24 (15.8)	13.2 (4.0, 22.4)	24 (18.3)

CI : Confidence Interval
MedDRA ver. 16.1
TEAEs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.
[a] Difference between Naldemedine 0.2 mg and Placebo. CIs based on normal approximation may not be reliable for small counts and should be interpreted with caution.

表 2.7.4.2-8 0.2 mg 併合群で 5%以上発現した有害事象のうち，0.2 mg 併合群とプラセボ併合群との群間差の 95%信頼区間の下限が 0 を上回った有害事象 (海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験)

	V9231		V9232		V9235		Overall		
System Organ Class - Preferred Term	0.2 mg N=271 n (%)	Placebo N=272 n (%)	0.2 mg N=271 n (%)	Placebo N=274 n (%)	0.2 mg N=621 n (%)	Placebo N=619 n (%)	0.2 mg N=1163 n (%)	Placebo N=1165 n (%)	Difference (95% CI)[a]
胃腸障害									
- 腹痛	17 (6.3)	5 (1.8)	14 (5.2)	2 (0.7)	43 (6.9)	15 (2.4)	74 (6.4)	22 (1.9)	4.5 (2.9, 6.1)
- 下痢	18 (6.6)	6 (2.2)	23 (8.5)	5 (1.8)	48 (7.7)	17 (2.7)	89 (7.7)	28 (2.4)	5.2 (3.5, 7.0)
- 悪心	12 (4.4)	6 (2.2)	13 (4.8)	9 (3.3)	37 (6.0)	24 (3.9)	62 (5.3)	39 (3.3)	2.0 (0.3, 3.6)

CI : Confidence Interval
MedDRA ver. 16.1
TEAEs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.
Preferred terms with 5% or more of the incidence for pooled NAL 0.2 mg group were shown.
[a] CIs based on normal approximation may not be reliable for small counts and should be interpreted with caution.
Adverse events that occurred from the first dosing date to Day 84 (12 weeks) of V9231, V9232 and V9235 were summarized.

2.7.4.2.1.1.2 重症度別

国内のがん患者対象試験 (V9222，V9236，V9237) 併合で，0.2 mg 併合群で投与開始後の発現頻度が 2%以上の有害事象及び副作用を重症度別に集計した結果をそれぞれ表 2.7.4.2-9 及び付録表 2.7.4.7-26 に，非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) 併合で，0.2 mg 併合群の発現頻度が 2%以上の有害事象及び副作用を重症度別に集計した結果をそれぞれ表 2.7.4.2-10 及び付録表 2.7.4.7-27 に示す．海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週後までの併合で，0.2 mg 併合群の発現頻度が 3%以上の有害事象及び副作用を重症度別に集計した結果を表 2.7.4.2-11 及び付録表 2.7.4.7-28 に示す．なお，当該表は被験者の最も重い重症度を集計している．

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222，V9236) 併合では，0.2 mg 併合群の有害事象は軽度 32.3% (50/155 例) [プラセボ併合群 19.1% (29/152 例)]，中等度 16.1% (25/155 例) [プラセボ併合群 14.5% (22/152 例)]，及び高度 18.1% (28/155 例) [プラセボ併合群 16.4% (25/152 例)] であった．副作用は軽度 23.9% (37/155 例) [プラセボ併合群 15.1% (23/152 例)]，中等度 5.8% (9/155 例) [プラセボ併合群 4.6% (7/152 例)]，及び高度 1.3% (2/155 例) [プラセボ併合群 1.3% (2/152 例)] であった．0.2 mg 併合群の発現頻度が 2%以上の有害事象のうち，高度の事象は，貧血が 4 例 (2.6%)，白血球数減少が 3 例 (1.9%)，下痢が 2 例 (1.3%)，好中球減少症，譫妄，高血圧，嘔吐，倦怠感，発熱，総蛋白減少，及び血中アルカリホスファターゼ増加が各 1 例 (各 0.6%) であったが，下痢 2 例 (1.3%)，嘔吐及び発熱各 1 例 (各 0.6%) 以外は，治験責任 (分担) 医師により治験薬との因果関係なしと判断された．継続投与試験 (V9237) では，有害事象は軽度 26.0% (34/131 例)，中等度 23.7% (31/131 例)，及び高度 30.5% (40/131 例)，副作用は軽度 9.2% (12/131 例)，中等度 5.3% (7/131 例)，及び高度 0.8% (1/131 例) であった．0.2 mg 併合群の発現頻度が 2%以上の有害事象のうち，高度の事象は，貧血が 7 例 (5.3%)，食欲減退が 4 例 (3.1%)，肺炎，好中球減少症及び血小板減少症が各 3 例 (各 2.3%)，悪心が 2 例 (1.5%)，高カリウム血症，譫妄，高血圧，鼻出血，下痢，背部痛，白血球数減少，及び血中アルカリホスファターゼ増加が各 1 例 (各 0.8%) であったが，高度の副作用はなかった．

国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) 併合では，有害事象は軽度が 26.4% (14/53 例)，中等度が 50.9% (27/53 例)，高度が 11.3% (6/53 例)，副作用は軽度が 22.6% (12/53 例)，中等度が 9.4% (5/53 例)，高度が 0.0%であった．0.2 mg 併合群の発現頻度が 2%以上の有害事象のうち，高度の有害事象は下痢，尿中蛋白陽性が各 1 例 (各 1.9%) であったが，高度の副作用はなかった．

海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週後までの併合では，0.2 mg 併合群の有害事象は軽度 22.0% (256/1163 例) [プラセボ併合群 22.0% (256/1165 例)]，中等度 19.7% (229/1163 例) [プラセボ併合群 19.7% (230/1165 例)]，及び高度 5.4% (63/1163 例) [プラセボ併合群 3.9% (45/1165 例)] であった．副作用は軽度 9.9% (115/1163 例) [プラセボ併合群 8.2% (96/1165 例)]，中等度 8.2% (95/1163 例) [プラセボ併合群 3.9% (46/1165 例)]，及び高度 2.0% (23/1163 例) [プラセボ併合群 1.3% (15/1165 例)] であった．0.2 mg 併合群の発現頻度が 3%以上の有害事象のうち，高度の事象は，腹痛が 11 例 (0.9%)，下痢が 7 例 (0.6%)，悪心が 2 例 (0.2%) であったが，腹痛及び下痢の各 6 例 (各 0.5%)，悪心 1 例 (0.1%) 以外は治験

責任医師により治験薬との因果関係なしと判断された.

国内のがん患者対象試験では患者の病態から高度の有害事象が多かったが，副作用ではほとんどが軽度又は中等度であった．また，国内及び海外の非がん性慢性疼痛患者ではほとんどの有害事象及び副作用が軽度又は中等度であった.

表 2.7.4.2-9　投与開始後の 0.2 mg 併合群の発現頻度が 2%以上の重症度別有害事象 (国内のがん患者対象試験)

System Organ Class - Preferred Term	Severity	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
		0.1 mg N=56 n (%)	0.2 mg N=58 n (%)	0.4 mg N=56 n (%)	Placebo N=56 n (%)	0.2 mg N=97 n (%)	Placebo N=96 n (%)	0.2 mg N=155 n (%)	Placebo N=152 n (%)	0.2 mg N=131 n (%)	0.2 mg N=224 n (%)
Subjects with TEAEs	Mild	23 (41.1)	20 (34.5)	24 (42.9)	17 (30.4)	30 (30.9)	12 (12.5)	50 (32.3)	29 (19.1)	34 (26.0)	67 (29.9)
	Moderate	14 (25.0)	20 (34.5)	13 (23.2)	11 (19.6)	5 (5.2)	11 (11.5)	25 (16.1)	22 (14.5)	31 (23.7)	53 (23.7)
	Severe	9 (16.1)	9 (15.5)	10 (17.9)	14 (25.0)	19 (19.6)	11 (11.5)	28 (18.1)	25 (16.4)	40 (30.5)	64 (28.6)
	Total	46 (82.1)	49 (84.5)	47 (83.9)	42 (75.0)	54 (55.7)	34 (35.4)	103 (66.5)	76 (50.0)	105 (80.2)	184 (82.1)
感染症および寄生虫症	Mild	0	5 (8.6)	3 (5.4)	4 (7.1)	4 (4.1)	3 (3.1)	9 (5.8)	7 (4.6)	14 (10.7)	21 (9.4)
	Moderate	2 (3.6)	1 (1.7)	2 (3.6)	2 (3.6)	0	3 (3.1)	1 (0.6)	5 (3.3)	10 (7.6)	11 (4.9)
	Severe	0	0	1 (1.8)	0	2 (2.1)	2 (2.1)	2 (1.3)	2 (1.3)	7 (5.3)	9 (4.0)
	Total	2 (3.6)	6 (10.3)	6 (10.7)	6 (10.7)	6 (6.2)	8 (8.3)	12 (7.7)	14 (9.2)	31 (23.7)	41 (18.3)
- 鼻咽頭炎	Mild	0	3 (5.2)	2 (3.6)	2 (3.6)	1 (1.0)	2 (2.1)	4 (2.6)	4 (2.6)	7 (5.3)	11 (4.9)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	0	3 (5.2)	2 (3.6)	2 (3.6)	1 (1.0)	2 (2.1)	4 (2.6)	4 (2.6)	9 (6.9)	13 (5.8)
- 肺炎	Mild	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (0.9)
	Moderate	0	1 (1.7)	0	1 (1.8)	0	2 (2.1)	1 (0.6)	3 (2.0)	1 (0.8)	2 (0.9)
	Severe	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	3 (2.3)	3 (1.3)
	Total	0	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.8)	0	4 (4.2)	1 (0.6)	5 (3.3)	6 (4.6)	7 (3.1)
血液およびリンパ系障害	Mild	1 (1.8)	0	2 (3.6)	1 (1.8)	1 (1.0)	0	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (1.5)	3 (1.3)
	Moderate	4 (7.1)	1 (1.7)	2 (3.6)	4 (7.1)	0	2 (2.1)	1 (0.6)	6 (3.9)	1 (0.8)	2 (0.9)
	Severe	1 (1.8)	3 (5.2)	3 (5.4)	1 (1.8)	7 (7.2)	3 (3.1)	10 (6.5)	4 (2.6)	16 (12.2)	25 (11.2)
	Total	6 (10.7)	4 (6.9)	7 (12.5)	6 (10.7)	8 (8.2)	5 (5.2)	12 (7.7)	11 (7.2)	19 (14.5)	30 (13.4)
- 貧血	Mild	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
	Moderate	2 (3.6)	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.4)
	Severe	0	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.8)	3 (3.1)	2 (2.1)	4 (2.6)	3 (2.0)	7 (5.3)	11 (4.9)
	Total	2 (3.6)	1 (1.7)	2 (3.6)	3 (5.4)	3 (3.1)	2 (2.1)	4 (2.6)	5 (3.3)	8 (6.1)	12 (5.4)
- 好中球減少症	Mild	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
	Moderate	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (0.4)
	Severe	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.0)	2 (2.1)	1 (0.6)	2 (1.3)	3 (2.3)	3 (1.3)
	Total	0	1 (1.7)	1 (1.8)	0	1 (1.0)	3 (3.1)	2 (1.3)	3 (2.0)	4 (3.1)	5 (2.2)
- 血小板減少症	Mild	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
	Moderate	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.3)	3 (1.3)

System Organ Class - Preferred Term	Severity	V9222 0.1 mg N=56 n (%)	V9222 0.2 mg N=58 n (%)	V9222 0.4 mg N=56 n (%)	V9222 Placebo N=56 n (%)	V9236 0.2 mg N=97 n (%)	V9236 Placebo N=96 n (%)	V9222 + V9236 0.2 mg N=155 n (%)	V9222 + V9236 Placebo N=152 n (%)	V9237 0.2 mg N=131 n (%)	Overall 0.2 mg N=224 n (%)
	Total	0	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.3)	0	3 (2.3)	5 (2.2)
代謝および栄養障害	Mild	3 (5.4)	5 (8.6)	4 (7.1)	1 (1.8)	5 (5.2)	1 (1.0)	10 (6.5)	2 (1.3)	7 (5.3)	17 (7.6)
	Moderate	2 (3.6)	3 (5.2)	3 (5.4)	0	0	0	3 (1.9)	0	5 (3.8)	8 (3.6)
	Severe	0	0	1 (1.8)	2 (3.6)	0	0	0	2 (1.3)	8 (6.1)	8 (3.6)
	Total	5 (8.9)	8 (13.8)	8 (14.3)	3 (5.4)	5 (5.2)	1 (1.0)	13 (8.4)	4 (2.6)	20 (15.3)	33 (14.7)
- 食欲減退	Mild	3 (5.4)	4 (6.9)	3 (5.4)	0	3 (3.1)	0	7 (4.5)	0	8 (6.1)	15 (6.7)
	Moderate	0	2 (3.4)	2 (3.6)	0	0	0	2 (1.3)	0	2 (1.5)	4 (1.8)
	Severe	0	0	1 (1.8)	2 (3.6)	0	0	0	2 (1.3)	4 (3.1)	4 (1.8)
	Total	3 (5.4)	6 (10.3)	6 (10.7)	2 (3.6)	3 (3.1)	0	9 (5.8)	2 (1.3)	14 (10.7)	23 (10.3)
- 高カリウム血症	Mild	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
	Moderate	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	3 (2.3)	4 (1.8)
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
	Total	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	4 (3.1)	6 (2.7)
精神障害	Mild	3 (5.4)	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.8)	3 (3.1)	2 (2.1)	4 (2.6)	3 (2.0)	7 (5.3)	11 (4.9)
	Moderate	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.0)	2 (2.1)	2 (1.3)	2 (1.3)	5 (3.8)	7 (3.1)
	Severe	1 (1.8)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
	Total	4 (7.1)	3 (5.2)	1 (1.8)	1 (1.8)	4 (4.1)	4 (4.2)	7 (4.5)	5 (3.3)	13 (9.9)	20 (8.9)
- 不眠症	Mild	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.0)	2 (2.1)	1 (0.6)	2 (1.3)	6 (4.6)	7 (3.1)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.0)	2 (2.1)	1 (0.6)	2 (1.3)	7 (5.3)	8 (3.6)
- 譫妄	Mild	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	2 (1.5)	3 (1.3)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
	Severe	1 (1.8)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
	Total	1 (1.8)	2 (3.4)	0	0	0	0	2 (1.3)	0	4 (3.1)	6 (2.7)
神経系障害	Mild	2 (3.6)	5 (8.6)	5 (8.9)	7 (12.5)	4 (4.1)	3 (3.1)	9 (5.8)	10 (6.6)	12 (9.2)	21 (9.4)
	Moderate	0	2 (3.4)	1 (1.8)	0	0	1 (1.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (2.3)	5 (2.2)
	Severe	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	0	2 (0.9)
	Total	2 (3.6)	8 (13.8)	6 (10.7)	7 (12.5)	5 (5.2)	4 (4.2)	13 (8.4)	11 (7.2)	15 (11.5)	28 (12.5)
- 傾眠	Mild	1 (1.8)	2 (3.4)	0	2 (3.6)	2 (2.1)	0	4 (2.6)	2 (1.3)	3 (2.3)	7 (3.1)
	Moderate	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.9)
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	1 (1.8)	3 (5.2)	0	2 (3.6)	2 (2.1)	1 (1.0)	5 (3.2)	3 (2.0)	4 (3.1)	9 (4.0)

System Organ Class - Preferred Term	Severity	V9222 0.1 mg N=56 n (%)	V9222 0.2 mg N=58 n (%)	V9222 0.4 mg N=56 n (%)	V9222 Placebo N=56 n (%)	V9236 0.2 mg N=97 n (%)	V9236 Placebo N=96 n (%)	V9222 + V9236 0.2 mg N=155 n (%)	V9222 + V9236 Placebo N=152 n (%)	V9237 0.2 mg N=131 n (%)	Overall 0.2 mg N=224 n (%)
- 頭痛	Mild	1 (1.8)	1 (1.7)	1 (1.8)	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	5 (3.8)	7 (3.1)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	1 (1.8)	1 (1.7)	1 (1.8)	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	5 (3.8)	7 (3.1)
血管障害	Mild	2 (3.6)	2 (3.4)	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.8)	3 (1.3)
	Moderate	1 (1.8)	1 (1.7)	1 (1.8)	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	1 (0.8)	3 (1.3)
	Severe	0	1 (1.7)	1 (1.8)	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	3 (2.3)	4 (1.8)
	Total	3 (5.4)	4 (6.9)	3 (5.4)	1 (1.8)	2 (2.1)	0	6 (3.9)	1 (0.7)	5 (3.8)	10 (4.5)
- 高血圧	Mild	1 (1.8)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
	Moderate	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
	Severe	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
	Total	1 (1.8)	3 (5.2)	0	0	0	0	3 (1.9)	0	2 (1.5)	5 (2.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	Mild	2 (3.6)	1 (1.7)	5 (8.9)	1 (1.8)	3 (3.1)	1 (1.0)	4 (2.6)	2 (1.3)	9 (6.9)	13 (5.8)
	Moderate	0	2 (3.4)	0	0	0	0	2 (1.3)	0	3 (2.3)	5 (2.2)
	Severe	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	4 (3.1)	5 (2.2)
	Total	2 (3.6)	3 (5.2)	5 (8.9)	1 (1.8)	4 (4.1)	1 (1.0)	7 (4.5)	2 (1.3)	16 (12.2)	23 (10.3)
- 鼻出血	Mild	1 (1.8)	0	2 (3.6)	0	2 (2.1)	0	2 (1.3)	0	3 (2.3)	5 (2.2)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
	Total	1 (1.8)	0	2 (3.6)	0	2 (2.1)	0	2 (1.3)	0	4 (3.1)	6 (2.7)
胃腸障害	Mild	20 (35.7)	27 (46.6)	24 (42.9)	21 (37.5)	22 (22.7)	10 (10.4)	49 (31.6)	31 (20.4)	38 (29.0)	79 (35.3)
	Moderate	3 (5.4)	4 (6.9)	5 (8.9)	1 (1.8)	2 (2.1)	2 (2.1)	6 (3.9)	3 (2.0)	15 (11.5)	21 (9.4)
	Severe	1 (1.8)	0	4 (7.1)	1 (1.8)	2 (2.1)	0	2 (1.3)	1 (0.7)	4 (3.1)	6 (2.7)
	Total	24 (42.9)	31 (53.4)	33 (58.9)	23 (41.1)	26 (26.8)	12 (12.5)	57 (36.8)	35 (23.0)	57 (43.5)	106 (47.3)
- 下痢	Mild	13 (23.2)	25 (43.1)	24 (42.9)	17 (30.4)	17 (17.5)	6 (6.3)	42 (27.1)	23 (15.1)	18 (13.7)	59 (26.3)
	Moderate	3 (5.4)	1 (1.7)	6 (10.7)	0	0	1 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	5 (3.8)	6 (2.7)
	Severe	0	0	2 (3.6)	0	2 (2.1)	0	2 (1.3)	0	1 (0.8)	3 (1.3)
	Total	16 (28.6)	26 (44.8)	32 (57.1)	17 (30.4)	19 (19.6)	7 (7.3)	45 (29.0)	24 (15.8)	24 (18.3)	68 (30.4)
- 悪心	Mild	4 (7.1)	3 (5.2)	2 (3.6)	4 (7.1)	3 (3.1)	3 (3.1)	6 (3.9)	7 (4.6)	10 (7.6)	14 (6.3)
	Moderate	1 (1.8)	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.8)	0	1 (1.0)	1 (0.6)	2 (1.3)	5 (3.8)	6 (2.7)
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
	Total	5 (8.9)	4 (6.9)	3 (5.4)	5 (8.9)	3 (3.1)	4 (4.2)	7 (4.5)	9 (5.9)	17 (13.0)	22 (9.8)
- 嘔吐	Mild	4 (7.1)	2 (3.4)	2 (3.6)	0	2 (2.1)	2 (2.1)	4 (2.6)	2 (1.3)	13 (9.9)	17 (7.6)

System Organ Class - Preferred Term	Severity	V9222 0.1 mg N=56 n (%)	V9222 0.2 mg N=58 n (%)	V9222 0.4 mg N=56 n (%)	V9222 Placebo N=56 n (%)	V9236 0.2 mg N=97 n (%)	V9236 Placebo N=96 n (%)	V9222 + V9236 0.2 mg N=155 n (%)	V9222 + V9236 Placebo N=152 n (%)	V9237 0.2 mg N=131 n (%)	Overall 0.2 mg N=224 n (%)
	Moderate	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	3 (2.3)	4 (1.8)
	Severe	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
	Total	5 (8.9)	2 (3.4)	3 (5.4)	0	4 (4.1)	2 (2.1)	6 (3.9)	2 (1.3)	16 (12.2)	22 (9.8)
- 腹痛	Mild	2 (3.6)	3 (5.2)	3 (5.4)	0	2 (2.1)	0	5 (3.2)	0	2 (1.5)	7 (3.1)
	Moderate	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.4)
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	2 (3.6)	3 (5.2)	3 (5.4)	0	2 (2.1)	1 (1.0)	5 (3.2)	1 (0.7)	3 (2.3)	8 (3.6)
- 口内炎	Mild	1 (1.8)	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.6)	2 (1.3)	5 (3.8)	6 (2.7)
	Moderate	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	1 (1.8)	0	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (2.1)	1 (1.0)	2 (1.3)	2 (1.3)	6 (4.6)	8 (3.6)
- 上腹部痛	Mild	0	2 (3.4)	0	1 (1.8)	0	1 (1.0)	2 (1.3)	2 (1.3)	3 (2.3)	5 (2.2)
	Moderate	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	0	3 (5.2)	0	1 (1.8)	0	1 (1.0)	3 (1.9)	2 (1.3)	3 (2.3)	6 (2.7)
皮膚および皮下組織障害	Mild	2 (3.6)	5 (8.6)	6 (10.7)	7 (12.5)	6 (6.2)	1 (1.0)	11 (7.1)	8 (5.3)	23 (17.6)	34 (15.2)
	Moderate	0	1 (1.7)	0	1 (1.8)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.3)	2 (1.3)	7 (5.3)	9 (4.0)
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
	Total	2 (3.6)	6 (10.3)	6 (10.7)	8 (14.3)	7 (7.2)	2 (2.1)	13 (8.4)	10 (6.6)	31 (23.7)	44 (19.6)
- 発疹	Mild	1 (1.8)	1 (1.7)	2 (3.6)	2 (3.6)	1 (1.0)	0	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (3.1)	6 (2.7)
	Moderate	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	1 (1.8)	2 (3.4)	2 (3.6)	2 (3.6)	1 (1.0)	0	3 (1.9)	2 (1.3)	5 (3.8)	8 (3.6)
- そう痒症	Mild	0	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.0)	0	2 (1.3)	1 (0.7)	4 (3.1)	6 (2.7)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	0	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.0)	0	2 (1.3)	1 (0.7)	4 (3.1)	6 (2.7)
筋骨格系および結合組織障害	Mild	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	9 (6.9)	9 (4.0)
	Moderate	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
	Total	0	1 (1.7)	1 (1.8)	0	0	1 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	11 (8.4)	12 (5.4)
- 背部痛	Mild	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	4 (3.1)	4 (1.8)
	Moderate	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)

System Organ Class - Preferred Term	Severity	V9222 0.1 mg N=56 n (%)	V9222 0.2 mg N=58 n (%)	V9222 0.4 mg N=56 n (%)	V9222 Placebo N=56 n (%)	V9236 0.2 mg N=97 n (%)	V9236 Placebo N=96 n (%)	V9222 + V9236 0.2 mg N=155 n (%)	V9222 + V9236 Placebo N=152 n (%)	V9237 0.2 mg N=131 n (%)	Overall 0.2 mg N=224 n (%)
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
	Total	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	5 (3.8)	6 (2.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	Mild	3 (5.4)	7 (12.1)	9 (16.1)	1 (1.8)	7 (7.2)	6 (6.3)	14 (9.0)	7 (4.6)	22 (16.8)	34 (15.2)
	Moderate	0	3 (5.2)	2 (3.6)	3 (5.4)	1 (1.0)	0	4 (2.6)	3 (2.0)	7 (5.3)	11 (4.9)
	Severe	0	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.3)	0	1 (0.8)	3 (1.3)
	Total	3 (5.4)	10 (17.2)	11 (19.6)	4 (7.1)	10 (10.3)	6 (6.3)	20 (12.9)	10 (6.6)	30 (22.9)	48 (21.4)
- 倦怠感	Mild	1 (1.8)	2 (3.4)	0	1 (1.8)	3 (3.1)	1 (1.0)	5 (3.2)	2 (1.3)	9 (6.9)	14 (6.3)
	Moderate	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	4 (3.1)	5 (2.2)
	Severe	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
	Total	1 (1.8)	3 (5.2)	0	1 (1.8)	4 (4.1)	1 (1.0)	7 (4.5)	2 (1.3)	13 (9.9)	20 (8.9)
- 発熱	Mild	1 (1.8)	1 (1.7)	1 (1.8)	0	2 (2.1)	2 (2.1)	3 (1.9)	2 (1.3)	4 (3.1)	7 (3.1)
	Moderate	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	1 (0.8)	3 (1.3)
	Severe	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
	Total	1 (1.8)	2 (3.4)	1 (1.8)	0	4 (4.1)	2 (2.1)	6 (3.9)	2 (1.3)	5 (3.8)	11 (4.9)
- 末梢性浮腫	Mild	1 (1.8)	1 (1.7)	2 (3.6)	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	5 (3.8)	7 (3.1)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	1 (1.8)	1 (1.7)	2 (3.6)	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	6 (4.6)	8 (3.6)
臨床検査	Mild	7 (12.5)	7 (12.1)	4 (7.1)	5 (8.9)	1 (1.0)	0	8 (5.2)	5 (3.3)	5 (3.8)	13 (5.8)
	Moderate	12 (21.4)	13 (22.4)	6 (10.7)	11 (19.6)	4 (4.1)	1 (1.0)	17 (11.0)	12 (7.9)	7 (5.3)	23 (10.3)
	Severe	4 (7.1)	3 (5.2)	3 (5.4)	7 (12.5)	5 (5.2)	3 (3.1)	8 (5.2)	10 (6.6)	4 (3.1)	12 (5.4)
	Total	23 (41.1)	23 (39.7)	13 (23.2)	23 (41.1)	10 (10.3)	4 (4.2)	33 (21.3)	27 (17.8)	16 (12.2)	48 (21.4)
- 白血球数減少	Mild	0	2 (3.4)	1 (1.8)	2 (3.6)	0	0	2 (1.3)	2 (1.3)	0	2 (0.9)
	Moderate	0	4 (6.9)	1 (1.8)	4 (7.1)	1 (1.0)	0	5 (3.2)	4 (2.6)	1 (0.8)	5 (2.2)
	Severe	2 (3.6)	0	3 (5.4)	2 (3.6)	3 (3.1)	0	3 (1.9)	2 (1.3)	1 (0.8)	4 (1.8)
	Total	2 (3.6)	6 (10.3)	5 (8.9)	8 (14.3)	4 (4.1)	0	10 (6.5)	8 (5.3)	2 (1.5)	11 (4.9)
- 血中尿素増加	Mild	0	2 (3.4)	0	0	0	0	2 (1.3)	0	1 (0.8)	3 (1.3)
	Moderate	1 (1.8)	3 (5.2)	0	0	1 (1.0)	0	4 (2.6)	0	0	4 (1.8)
	Severe	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
	Total	2 (3.6)	5 (8.6)	0	1 (1.8)	1 (1.0)	0	6 (3.9)	1 (0.7)	1 (0.8)	7 (3.1)
- 総蛋白減少	Mild	1 (1.8)	3 (5.2)	0	1 (1.8)	1 (1.0)	0	4 (2.6)	1 (0.7)	0	4 (1.8)
	Moderate	2 (3.6)	2 (3.4)	2 (3.6)	0	0	0	2 (1.3)	0	0	2 (0.9)
	Severe	0	1 (1.7)	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (0.4)

System Organ Class - Preferred Term	Severity	V9222 0.1 mg N=56 n (%)	V9222 0.2 mg N=58 n (%)	V9222 0.4 mg N=56 n (%)	V9222 Placebo N=56 n (%)	V9236 0.2 mg N=97 n (%)	V9236 Placebo N=96 n (%)	V9222 + V9236 0.2 mg N=155 n (%)	V9222 + V9236 Placebo N=152 n (%)	V9237 0.2 mg N=131 n (%)	Overall 0.2 mg N=224 n (%)
	Total	3 (5.4)	6 (10.3)	2 (3.6)	2 (3.6)	1 (1.0)	0	7 (4.5)	2 (1.3)	0	7 (3.1)
- 血中アルカリホスファターゼ増加	Mild	0	1 (1.7)	0	2 (3.6)	0	0	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.8)	2 (0.9)
	Moderate	0	2 (3.4)	0	1 (1.8)	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)	0	2 (0.9)
	Severe	0	1 (1.7)	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.9)
	Total	0	4 (6.9)	0	4 (7.1)	0	0	4 (2.6)	4 (2.6)	2 (1.5)	6 (2.7)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Mild	0	4 (6.9)	0	0	1 (1.0)	0	5 (3.2)	0	0	5 (2.2)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
	Total	0	4 (6.9)	0	1 (1.8)	1 (1.0)	0	5 (3.2)	1 (0.7)	0	5 (2.2)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Mild	0	4 (6.9)	0	0	0	1 (1.0)	4 (2.6)	1 (0.7)	0	4 (1.8)
	Moderate	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.0)	0	1 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (0.4)
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	0	4 (6.9)	0	1 (1.8)	1 (1.0)	1 (1.0)	5 (3.2)	2 (1.3)	0	5 (2.2)

MedDRA ver. 16.1
If a subject experienced the same event more than once, the subject was counted once in more severity category.
Preferred terms with 2% or more of the incidence for overall were shown.

表 2.7.4.2-10　0.2 mg 併合群の発現頻度が 2%以上の重症度別有害事象 (国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験)

System Organ Class - Preferred Term	Severity	V9238 0.2 mg N=43 n (%)	V9239 0.2 mg N=10 n (%)	V9238 + V9239 0.2 mg N=53 n (%)
Subjects with TEAEs	Mild	8 (18.6)	6 (60.0)	14 (26.4)
	Moderate	25 (58.1)	2 (20.0)	27 (50.9)
	Severe	5 (11.6)	1 (10.0)	6 (11.3)
	Total	38 (88.4)	9 (90.0)	47 (88.7)
感染症および寄生虫症	Mild	3 (7.0)	2 (20.0)	5 (9.4)
	Moderate	14 (32.6)	1 (10.0)	15 (28.3)
	Severe	1 (2.3)	0	1 (1.9)
	Total	18 (41.9)	3 (30.0)	21 (39.6)
- 鼻咽頭炎	Mild	2 (4.7)	2 (20.0)	4 (7.5)
	Moderate	9 (20.9)	1 (10.0)	10 (18.9)
	Severe	0	0	0
	Total	11 (25.6)	3 (30.0)	14 (26.4)
- 胃腸炎	Mild	1 (2.3)	0	1 (1.9)
	Moderate	1 (2.3)	0	1 (1.9)
	Severe	0	0	0
	Total	2 (4.7)	0	2 (3.8)
- インフルエンザ	Mild	0	0	0
	Moderate	2 (4.7)	0	2 (3.8)
	Severe	0	0	0
	Total	2 (4.7)	0	2 (3.8)
代謝および栄養障害	Mild	1 (2.3)	0	1 (1.9)
	Moderate	3 (7.0)	0	3 (5.7)
	Severe	0	0	0
	Total	4 (9.3)	0	4 (7.5)
- 食欲減退	Mild	1 (2.3)	0	1 (1.9)
	Moderate	2 (4.7)	0	2 (3.8)
	Severe	0	0	0
	Total	3 (7.0)	0	3 (5.7)
精神障害	Mild	1 (2.3)	1 (10.0)	2 (3.8)
	Moderate	1 (2.3)	1 (10.0)	2 (3.8)
	Severe	0	0	0
	Total	2 (4.7)	2 (20.0)	4 (7.5)
- 不安	Mild	1 (2.3)	1 (10.0)	2 (3.8)
	Moderate	1 (2.3)	1 (10.0)	2 (3.8)
	Severe	0	0	0
	Total	2 (4.7)	2 (20.0)	4 (7.5)
神経系障害	Mild	4 (9.3)	0	4 (7.5)
	Moderate	3 (7.0)	1 (10.0)	4 (7.5)
	Severe	1 (2.3)	0	1 (1.9)
	Total	8 (18.6)	1 (10.0)	9 (17.0)
- 傾眠	Mild	1 (2.3)	0	1 (1.9)
	Moderate	2 (4.7)	1 (10.0)	3 (5.7)
	Severe	0	0	0
	Total	3 (7.0)	1 (10.0)	4 (7.5)
- 浮動性めまい	Mild	2 (4.7)	0	2 (3.8)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
	Total	2 (4.7)	0	2 (3.8)
胃腸障害	Mild	7 (16.3)	5 (50.0)	12 (22.6)

System Organ Class - Preferred Term	Severity	V9238 0.2 mg N=43 n (%)	V9239 0.2 mg N=10 n (%)	V9238 + V9239 0.2 mg N=53 n (%)
	Moderate	14 (32.6)	0	14 (26.4)
	Severe	2 (4.7)	0	2 (3.8)
	Total	23 (53.5)	5 (50.0)	28 (52.8)
- 下痢	Mild	3 (7.0)	4 (40.0)	7 (13.2)
	Moderate	6 (14.0)	0	6 (11.3)
	Severe	1 (2.3)	0	1 (1.9)
	Total	10 (23.3)	4 (40.0)	14 (26.4)
- 悪心	Mild	2 (4.7)	1 (10.0)	3 (5.7)
	Moderate	3 (7.0)	0	3 (5.7)
	Severe	0	0	0
	Total	5 (11.6)	1 (10.0)	6 (11.3)
- 嘔吐	Mild	2 (4.7)	1 (10.0)	3 (5.7)
	Moderate	2 (4.7)	0	2 (3.8)
	Severe	0	0	0
	Total	4 (9.3)	1 (10.0)	5 (9.4)
- 腹痛	Mild	3 (7.0)	0	3 (5.7)
	Moderate	1 (2.3)	0	1 (1.9)
	Severe	0	0	0
	Total	4 (9.3)	0	4 (7.5)
- 上腹部痛	Mild	0	1 (10.0)	1 (1.9)
	Moderate	1 (2.3)	0	1 (1.9)
	Severe	0	0	0
	Total	1 (2.3)	1 (10.0)	2 (3.8)
- 胃炎	Mild	0	1 (10.0)	1 (1.9)
	Moderate	1 (2.3)	0	1 (1.9)
	Severe	0	0	0
	Total	1 (2.3)	1 (10.0)	2 (3.8)
皮膚および皮下組織障害	Mild	1 (2.3)	0	1 (1.9)
	Moderate	3 (7.0)	0	3 (5.7)
	Severe	0	0	0
	Total	4 (9.3)	0	4 (7.5)
- 湿疹	Mild	1 (2.3)	0	1 (1.9)
	Moderate	1 (2.3)	0	1 (1.9)
	Severe	0	0	0
	Total	2 (4.7)	0	2 (3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	Mild	1 (2.3)	2 (20.0)	3 (5.7)
	Moderate	3 (7.0)	0	3 (5.7)
	Severe	1 (2.3)	0	1 (1.9)
	Total	5 (11.6)	2 (20.0)	7 (13.2)
- 倦怠感	Mild	0	2 (20.0)	2 (3.8)
	Moderate	1 (2.3)	0	1 (1.9)
	Severe	0	0	0
	Total	1 (2.3)	2 (20.0)	3 (5.7)
臨床検査	Mild	4 (9.3)	1 (10.0)	5 (9.4)
	Moderate	0	0	0
	Severe	1 (2.3)	1 (10.0)	2 (3.8)
	Total	5 (11.6)	2 (20.0)	7 (13.2)
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Mild	2 (4.7)	0	2 (3.8)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
	Total	2 (4.7)	0	2 (3.8)
- 尿中蛋白陽性	Mild	1 (2.3)	0	1 (1.9)
	Moderate	0	0	0

System Organ Class - Preferred Term	Severity	V9238 0.2 mg N=43 n (%)	V9239 0.2 mg N=10 n (%)	V9238 + V9239 0.2 mg N=53 n (%)
	Severe	0	1 (10.0)	1 (1.9)
	Total	1 (2.3)	1 (10.0)	2 (3.8)
傷害、中毒および処置合併症	Mild	4 (9.3)	0	4 (7.5)
	Moderate	2 (4.7)	2 (20.0)	4 (7.5)
	Severe	0	0	0
	Total	6 (14.0)	2 (20.0)	8 (15.1)
- 挫傷	Mild	2 (4.7)	0	2 (3.8)
	Moderate	1 (2.3)	0	1 (1.9)
	Severe	0	0	0
	Total	3 (7.0)	0	3 (5.7)
- 転倒	Mild	2 (4.7)	0	2 (3.8)
	Moderate	0	0	0
	Severe	0	0	0
	Total	2 (4.7)	0	2 (3.8)
- 靭帯捻挫	Mild	1 (2.3)	0	1 (1.9)
	Moderate	1 (2.3)	0	1 (1.9)
	Severe	0	0	0
	Total	2 (4.7)	0	2 (3.8)

MedDRA ver. 16.1
If a subject experienced the same event more than once, the subject was counted once in more severity category.
Preferred terms with 2% or more of the incidence for pooled 0.2 mg group of V9238 and V9239 were shown.

表 2.7.4.2-11　0.2 mg 併合群の発現頻度が 3%以上の重症度別有害事象 (海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験の投与 12 週後まで)

System Organ Class - Preferred Term	Severity	V9231		V9232		V9235		Overall	
		0.2 mg N=271 n (%)	Placebo N=272 n (%)	0.2 mg N=271 n (%)	Placebo N=274 n (%)	0.2 mg N=621 n (%)	Placebo N=619 n (%)	0.2 mg N=1163 n (%)	Placebo N=1165 n (%)
Subjects with TEAEs	Mild	57 (21.0)	59 (21.7)	57 (21.0)	60 (21.9)	142 (22.9)	137 (22.1)	256 (22.0)	256 (22.0)
	Moderate	54 (19.9)	47 (17.3)	58 (21.4)	47 (17.2)	117 (18.8)	136 (22.0)	229 (19.7)	230 (19.7)
	Severe	9 (3.3)	9 (3.3)	13 (4.8)	8 (2.9)	41 (6.6)	28 (4.5)	63 (5.4)	45 (3.9)
	Total	120 (44.3)	115 (42.3)	128 (47.2)	115 (42.0)	300 (48.3)	301 (48.6)	548 (47.1)	531 (45.6)
胃腸障害	Mild	31 (11.4)	19 (7.0)	21 (7.7)	27 (9.9)	72 (11.6)	51 (8.2)	124 (10.7)	97 (8.3)
	Moderate	20 (7.4)	7 (2.6)	24 (8.9)	11 (4.0)	61 (9.8)	33 (5.3)	105 (9.0)	51 (4.4)
	Severe	2 (0.7)	4 (1.5)	10 (3.7)	1 (0.4)	12 (1.9)	8 (1.3)	24 (2.1)	13 (1.1)
	Total	53 (19.6)	30 (11.0)	55 (20.3)	39 (14.2)	145 (23.3)	92 (14.9)	253 (21.8)	161 (13.8)
- 下痢	Mild	8 (3.0)	4 (1.5)	12 (4.4)	2 (0.7)	27 (4.3)	11 (1.8)	47 (4.0)	17 (1.5)
	Moderate	9 (3.3)	1 (0.4)	9 (3.3)	2 (0.7)	17 (2.7)	4 (0.6)	35 (3.0)	7 (0.6)
	Severe	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	4 (0.6)	2 (0.3)	7 (0.6)	4 (0.3)
	Total	18 (6.6)	6 (2.2)	23 (8.5)	5 (1.8)	48 (7.7)	17 (2.7)	89 (7.7)	28 (2.4)
- 腹痛	Mild	13 (4.8)	3 (1.1)	3 (1.1)	1 (0.4)	19 (3.1)	5 (0.8)	35 (3.0)	9 (0.8)
	Moderate	3 (1.1)	1 (0.4)	8 (3.0)	1 (0.4)	17 (2.7)	8 (1.3)	28 (2.4)	10 (0.9)
	Severe	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (1.1)	0	7 (1.1)	2 (0.3)	11 (0.9)	3 (0.3)
	Total	17 (6.3)	5 (1.8)	14 (5.2)	2 (0.7)	43 (6.9)	15 (2.4)	74 (6.4)	22 (1.9)
- 悪心	Mild	9 (3.3)	3 (1.1)	7 (2.6)	6 (2.2)	23 (3.7)	18 (2.9)	39 (3.4)	27 (2.3)
	Moderate	3 (1.1)	1 (0.4)	6 (2.2)	3 (1.1)	12 (1.9)	6 (1.0)	21 (1.8)	10 (0.9)
	Severe	0	2 (0.7)	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	2 (0.2)
	Total	12 (4.4)	6 (2.2)	13 (4.8)	9 (3.3)	37 (6.0)	24 (3.9)	62 (5.3)	39 (3.3)

MedDRA ver. 16.1
If a subject experienced the same event more than once, the subject was counted once in more severity category.
Adverse events that occurred from the first dosing date to Day 84 (12 weeks) of V9231, V9232 and V9235 were summarized.
Preferred terms with 3% or more of the incidence for pooled 0.2 mg group were shown.

2.7.4.2.1.1.3 発現時期別

国内のがん患者対象試験 (V9222，V9236，V9237) 併合で，投与開始後の 0.2 mg 併合群の発現頻度が 2%以上の有害事象及び副作用を発現時期別に集計した結果をそれぞれ表 2.7.4.2-12 及び付録表 2.7.4.7-29 に，非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) 併合で, 0.2 mg 併合群の発現頻度が 2%以上の有害事象及び副作用を発現時期別に集計した結果をそれぞれ表 2.7.4.2-13 及び付録表 2.7.4.7-30 に示す.

がん患者対象比較対照試験 (V9222，V9236) 併合では，0.2 mg 併合群の有害事象に，時期による差はみられなかったものの，下痢は投与開始後 3 日以内の発現が多かった．継続投与試験 (V9237) では悪心，嘔吐，倦怠感等の有害事象は投与期間 (12 週間) を通してみられたが，これはがん患者が対象で進行性の疾患であること，及び当該試験は V9236 試験からの継続患者が対象であるが，抗悪性腫瘍薬の併用制限を設けなかったことに起因すると考えられた．副作用発現頻度に，投与時期後半で発現頻度が高くなる傾向はみられなかった．事象別では，下痢は投与初期の発現が多かった. 非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合でも，時期による差はみられず，下痢は投与開始後 3 日以内の発現が多かった．いずれの試験でも，遅発性の有害事象はみられなかった

国内のがん患者，非がん性慢性疼痛患者のいずれも，下痢は投与初期の発現が多く，遅発的に発現頻度が高くなる事象はみられなかった.

表 2.7.4.2-12　投与開始後の 0.2 mg 併合群の発現頻度が 2%以上の発現時期別有害事象 (国内のがん患者対象試験)

		V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class	Timing of	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	Onset (Day)	N=56	N=58	N=56	N=56	N=97	N=96	N=155	N=152	N=131	N=224
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects with TEAEs	<=3	9 (16.1)	20 (34.5)	22 (39.3)	10 (17.9)	20 (20.6)	6 (6.3)	40 (25.8)	16 (10.5)	14 (10.7)	49 (21.9)
	>=4 to <=7	11 (20.4)	12 (20.7)	18 (34.6)	7 (12.5)	13 (14.1)	8 (8.4)	25 (16.7)	15 (9.9)	13 (9.9)	31 (14.2)
	>=8 to <=14	25 (47.2)	27 (49.1)	23 (45.1)	22 (40.0)	20 (23.8)	16 (17.6)	47 (33.8)	38 (26.0)	20 (15.4)	57 (27.4)
	>=15 to <=28	---	---	---	---	---	---	---	---	43 (33.9)	43 (33.3)
	>=29 to <=56	---	---	---	---	---	---	---	---	49 (41.2)	49 (40.5)
	>=57 to <=84	---	---	---	---	---	---	---	---	43 (38.4)	54 (47.0)
	>=85	---	---	---	---	---	---	---	---	---	8 (14.5)
	Follow-up	27 (48.2)	30 (51.7)	24 (42.9)	33 (58.9)	21 (21.6)	20 (20.8)	51 (32.9)	53 (34.9)	55 (42.0)	99 (44.2)
	Total	46 (82.1)	49 (84.5)	47 (83.9)	42 (75.0)	54 (55.7)	34 (35.4)	103 (66.5)	76 (50.0)	105 (80.2)	184 (82.1)
感染症および寄生虫症	<=3	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	2 (1.5)	2 (0.9)
	>=4 to <=7	0	0	3 (5.8)	1 (1.8)	3 (3.3)	1 (1.1)	3 (2.0)	2 (1.3)	2 (1.5)	4 (1.8)
	>=8 to <=14	0	2 (3.6)	2 (3.9)	1 (1.8)	2 (2.4)	3 (3.3)	4 (2.9)	4 (2.7)	2 (1.5)	6 (2.9)
	>=15 to <=28	---	---	---	---	---	---	---	---	5 (3.9)	6 (4.7)
	>=29 to <=56	---	---	---	---	---	---	---	---	6 (5.0)	5 (4.1)
	>=57 to <=84	---	---	---	---	---	---	---	---	12 (10.7)	10 (8.7)
	>=85	---	---	---	---	---	---	---	---	---	3 (5.5)
	Follow-up	2 (3.6)	3 (5.2)	1 (1.8)	4 (7.1)	1 (1.0)	4 (4.2)	4 (2.6)	8 (5.3)	13 (9.9)	16 (7.1)
	Total	2 (3.6)	6 (10.3)	6 (10.7)	6 (10.7)	6 (6.2)	8 (8.3)	12 (7.7)	14 (9.2)	31 (23.7)	41 (18.3)
- 鼻咽頭炎	<=3	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
	>=4 to <=7	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0
	>=8 to <=14	0	1 (1.8)	2 (3.9)	0	1 (1.2)	2 (2.2)	2 (1.4)	2 (1.4)	2 (1.5)	4 (1.9)
	>=15 to <=28	---	---	---	---	---	---	---	---	2 (1.6)	3 (2.3)
	>=29 to <=56	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (0.8)	1 (0.8)
	>=57 to <=84	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (0.9)	1 (0.9)
	>=85	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	Follow-up	0	1 (1.7)	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (1.5)	3 (1.3)
	Total	0	3 (5.2)	2 (3.6)	2 (3.6)	1 (1.0)	2 (2.1)	4 (2.6)	4 (2.6)	9 (6.9)	13 (5.8)
- 肺炎	<=3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	>=4 to <=7	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	0
	>=8 to <=14	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	0
	>=15 to <=28	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (0.8)	1 (0.8)

		V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class	Timing of	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	Onset (Day)	N=56	N=58	N=56	N=56	N=97	N=96	N=155	N=152	N=131	N=224
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	>=29 to <=56	---	---	---	---	---	---	---	---	0	0
	>=57 to <=84	---	---	---	---	---	---	---	---	4 (3.6)	2 (1.7)
	>=85	---	---	---	---	---	---	---	---	---	2 (3.6)
	Follow-up	0	1 (1.7)	0	1 (1.8)	0	2 (2.1)	1 (0.6)	3 (2.0)	2 (1.5)	3 (1.3)
	Total	0	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.8)	0	4 (4.2)	1 (0.6)	5 (3.3)	6 (4.6)	7 (3.1)
血液およびリンパ系障害	<=3	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
	>=4 to <=7	1 (1.9)	2 (3.4)	2 (3.8)	0	1 (1.1)	1 (1.1)	3 (2.0)	1 (0.7)	0	3 (1.4)
	>=8 to <=14	2 (3.8)	0	1 (2.0)	3 (5.5)	4 (4.8)	3 (3.3)	4 (2.9)	6 (4.1)	0	4 (1.9)
	>=15 to <=28	---	---	---	---	---	---	---	---	8 (6.3)	5 (3.9)
	>=29 to <=56	---	---	---	---	---	---	---	---	4 (3.4)	7 (5.8)
	>=57 to <=84	---	---	---	---	---	---	---	---	7 (6.3)	8 (7.0)
	>=85	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	Follow-up	3 (5.4)	2 (3.4)	4 (7.1)	3 (5.4)	3 (3.1)	3 (3.1)	5 (3.2)	6 (3.9)	4 (3.1)	8 (3.6)
	Total	6 (10.7)	4 (6.9)	7 (12.5)	6 (10.7)	8 (8.2)	5 (5.2)	12 (7.7)	11 (7.2)	19 (14.5)	30 (13.4)
- 貧血	<=3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	>=4 to <=7	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.1)	0	2 (1.3)	0	0	2 (0.9)
	>=8 to <=14	1 (1.9)	0	1 (2.0)	1 (1.8)	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=15 to <=28	---	---	---	---	---	---	---	---	3 (2.4)	1 (0.8)
	>=29 to <=56	---	---	---	---	---	---	---	---	2 (1.7)	4 (3.3)
	>=57 to <=84	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (0.9)	1 (0.9)
	>=85	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	Follow-up	1 (1.8)	0	1 (1.8)	2 (3.6)	1 (1.0)	2 (2.1)	1 (0.6)	4 (2.6)	2 (1.5)	3 (1.3)
	Total	2 (3.6)	1 (1.7)	2 (3.6)	3 (5.4)	3 (3.1)	2 (2.1)	4 (2.6)	5 (3.3)	8 (6.1)	12 (5.4)
- 好中球減少症	<=3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	>=4 to <=7	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
	>=8 to <=14	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=15 to <=28	---	---	---	---	---	---	---	---	3 (2.4)	1 (0.8)
	>=29 to <=56	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (0.8)	2 (1.7)
	>=57 to <=84	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (0.9)	2 (1.7)
	>=85	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	Follow-up	0	0	1 (1.8)	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.4)
	Total	0	1 (1.7)	1 (1.8)	0	1 (1.0)	3 (3.1)	2 (1.3)	3 (2.0)	4 (3.1)	5 (2.2)
- 血小板減少症	<=3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

		V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class	Timing of	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	Onset (Day)	N=56	N=58	N=56	N=56	N=97	N=96	N=155	N=152	N=131	N=224
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	>=4 to <=7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	>=8 to <=14	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
	>=15 to <=28	---	---	---	---	---	---	---	---	2 (1.6)	2 (1.6)
	>=29 to <=56	---	---	---	---	---	---	---	---	0	0
	>=57 to <=84	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (0.9)	1 (0.9)
	>=85	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	Follow-up	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
	Total	0	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.3)	0	3 (2.3)	5 (2.2)
代謝および栄養障害	<=3	0	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.0)	0	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.8)	3 (1.3)
	>=4 to <=7	0	3 (5.2)	1 (1.9)	0	2 (2.2)	0	5 (3.3)	0	1 (0.8)	5 (2.3)
	>=8 to <=14	2 (3.8)	1 (1.8)	1 (2.0)	0	1 (1.2)	0	2 (1.4)	0	4 (3.1)	3 (1.4)
	>=15 to <=28	---	---	---	---	---	---	---	---	4 (3.1)	5 (3.9)
	>=29 to <=56	---	---	---	---	---	---	---	---	3 (2.5)	3 (2.5)
	>=57 to <=84	---	---	---	---	---	---	---	---	8 (7.1)	7 (6.1)
	>=85	---	---	---	---	---	---	---	---	---	2 (3.6)
	Follow-up	3 (5.4)	5 (8.6)	5 (8.9)	2 (3.6)	1 (1.0)	1 (1.0)	6 (3.9)	3 (2.0)	7 (5.3)	13 (5.8)
	Total	5 (8.9)	8 (13.8)	8 (14.3)	3 (5.4)	5 (5.2)	1 (1.0)	13 (8.4)	4 (2.6)	20 (15.3)	33 (14.7)
- 食欲減退	<=3	0	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.0)	0	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.8)	3 (1.3)
	>=4 to <=7	0	1 (1.7)	0	0	2 (2.2)	0	3 (2.0)	0	0	3 (1.4)
	>=8 to <=14	1 (1.9)	1 (1.8)	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.5)
	>=15 to <=28	---	---	---	---	---	---	---	---	2 (1.6)	2 (1.6)
	>=29 to <=56	---	---	---	---	---	---	---	---	2 (1.7)	2 (1.7)
	>=57 to <=84	---	---	---	---	---	---	---	---	7 (6.3)	6 (5.2)
	>=85	---	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (1.8)
	Follow-up	2 (3.6)	4 (6.9)	4 (7.1)	1 (1.8)	0	0	4 (2.6)	1 (0.7)	5 (3.8)	9 (4.0)
	Total	3 (5.4)	6 (10.3)	6 (10.7)	2 (3.6)	3 (3.1)	0	9 (5.8)	2 (1.3)	14 (10.7)	23 (10.3)
- 高カリウム血症	<=3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	>=4 to <=7	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
	>=8 to <=14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	>=15 to <=28	---	---	---	---	---	---	---	---	2 (1.6)	1 (0.8)
	>=29 to <=56	---	---	---	---	---	---	---	---	0	1 (0.8)
	>=57 to <=84	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (0.9)	0
	>=85	---	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (1.8)

System Organ Class - Preferred Term	Timing of Onset (Day)	V9222 0.1 mg N=56 n (%)	V9222 0.2 mg N=58 n (%)	V9222 0.4 mg N=56 n (%)	V9222 Placebo N=56 n (%)	V9236 0.2 mg N=97 n (%)	V9236 Placebo N=96 n (%)	V9222 + V9236 0.2 mg N=155 n (%)	V9222 + V9236 Placebo N=152 n (%)	V9237 0.2 mg N=131 n (%)	Overall 0.2 mg N=224 n (%)
	Follow-up	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
	Total	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	4 (3.1)	6 (2.7)
精神障害	<=3	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (0.4)
	>=4 to <=7	1 (1.9)	1 (1.7)	0	1 (1.8)	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (1.3)	2 (1.3)	0	2 (0.9)
	>=8 to <=14	1 (1.9)	0	0	1 (1.8)	1 (1.2)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=15 to <=28	---	---	---	---	---	---	---	---	2 (1.6)	1 (0.8)
	>=29 to <=56	---	---	---	---	---	---	---	---	2 (1.7)	2 (1.7)
	>=57 to <=84	---	---	---	---	---	---	---	---	5 (4.5)	6 (5.2)
	>=85	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	Follow-up	2 (3.6)	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (2.1)	3 (3.1)	3 (1.9)	4 (2.6)	5 (3.8)	8 (3.6)
	Total	4 (7.1)	3 (5.2)	1 (1.8)	1 (1.8)	4 (4.1)	4 (4.2)	7 (4.5)	5 (3.3)	13 (9.9)	20 (8.9)
- 不眠症	<=3	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
	>=4 to <=7	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
	>=8 to <=14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	>=15 to <=28	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (0.8)	0
	>=29 to <=56	---	---	---	---	---	---	---	---	2 (1.7)	2 (1.7)
	>=57 to <=84	---	---	---	---	---	---	---	---	2 (1.8)	3 (2.6)
	>=85	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	Follow-up	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (0.9)
	Total	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.0)	2 (2.1)	1 (0.6)	2 (1.3)	7 (5.3)	8 (3.6)
- 譫妄	<=3	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
	>=4 to <=7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	>=8 to <=14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	>=15 to <=28	---	---	---	---	---	---	---	---	0	0
	>=29 to <=56	---	---	---	---	---	---	---	---	0	0
	>=57 to <=84	---	---	---	---	---	---	---	---	2 (1.8)	2 (1.7)
	>=85	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	Follow-up	1 (1.8)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	2 (1.5)	3 (1.3)
	Total	1 (1.8)	2 (3.4)	0	0	0	0	2 (1.3)	0	4 (3.1)	6 (2.7)
神経系障害	<=3	0	1 (1.7)	2 (3.6)	2 (3.6)	1 (1.0)	0	2 (1.3)	2 (1.3)	0	2 (0.9)
	>=4 to <=7	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	0
	>=8 to <=14	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.1)	0	2 (1.4)	2 (1.5)	0
	>=15 to <=28	---	---	---	---	---	---	---	---	5 (3.9)	4 (3.1)

		V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class	Timing of	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	Onset (Day)	N=56	N=58	N=56	N=56	N=97	N=96	N=155	N=152	N=131	N=224
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	>=29 to <=56	---	---	---	---	---	---	---	---	5 (4.2)	5 (4.1)
	>=57 to <=84	---	---	---	---	---	---	---	---	3 (2.7)	5 (4.3)
	>=85	---	---	---	---	---	---	---	---	---	2 (3.6)
	Follow-up	2 (3.6)	7 (12.1)	3 (5.4)	5 (8.9)	4 (4.1)	2 (2.1)	11 (7.1)	7 (4.6)	4 (3.1)	15 (6.7)
	Total	2 (3.6)	8 (13.8)	6 (10.7)	7 (12.5)	5 (5.2)	4 (4.2)	13 (8.4)	11 (7.2)	15 (11.5)	28 (12.5)
- 傾眠	<=3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	>=4 to <=7	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	0
	>=8 to <=14	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	0
	>=15 to <=28	---	---	---	---	---	---	---	---	0	1 (0.8)
	>=29 to <=56	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (0.8)	1 (0.8)
	>=57 to <=84	---	---	---	---	---	---	---	---	0	0
	>=85	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	Follow-up	1 (1.8)	3 (5.2)	0	1 (1.8)	2 (2.1)	0	5 (3.2)	1 (0.7)	2 (1.5)	7 (3.1)
	Total	1 (1.8)	3 (5.2)	0	2 (3.6)	2 (2.1)	1 (1.0)	5 (3.2)	3 (2.0)	4 (3.1)	9 (4.0)
- 頭痛	<=3	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
	>=4 to <=7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	>=8 to <=14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	>=15 to <=28	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (0.8)	0
	>=29 to <=56	---	---	---	---	---	---	---	---	3 (2.5)	2 (1.7)
	>=57 to <=84	---	---	---	---	---	---	---	---	0	2 (1.7)
	>=85	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	Follow-up	1 (1.8)	1 (1.7)	0	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	1 (0.8)	3 (1.3)
	Total	1 (1.8)	1 (1.7)	1 (1.8)	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	5 (3.8)	7 (3.1)
血管障害	<=3	0	1 (1.7)	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
	>=4 to <=7	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	>=8 to <=14	1 (1.9)	2 (3.6)	1 (2.0)	0	2 (2.4)	0	4 (2.9)	0	0	4 (1.9)
	>=15 to <=28	---	---	---	---	---	---	---	---	2 (1.6)	0
	>=29 to <=56	---	---	---	---	---	---	---	---	2 (1.7)	4 (3.3)
	>=57 to <=84	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (0.9)	1 (0.9)
	>=85	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	Follow-up	1 (1.8)	2 (3.4)	2 (3.6)	1 (1.8)	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)	0	2 (0.9)
	Total	3 (5.4)	4 (6.9)	3 (5.4)	1 (1.8)	2 (2.1)	0	6 (3.9)	1 (0.7)	5 (3.8)	10 (4.5)
- 高血圧	<=3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

System Organ Class - Preferred Term	Timing of Onset (Day)	V9222 0.1 mg N=56 n (%)	V9222 0.2 mg N=58 n (%)	V9222 0.4 mg N=56 n (%)	V9222 Placebo N=56 n (%)	V9236 0.2 mg N=97 n (%)	V9236 Placebo N=96 n (%)	V9222 + V9236 0.2 mg N=155 n (%)	V9222 + V9236 Placebo N=152 n (%)	V9237 0.2 mg N=131 n (%)	Overall 0.2 mg N=224 n (%)
	>=4 to <=7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	>=8 to <=14	0	2 (3.6)	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0	2 (1.0)
	>=15 to <=28	---	---	---	---	---	---	---	---	0	0
	>=29 to <=56	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (0.8)	1 (0.8)
	>=57 to <=84	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (0.9)	1 (0.9)
	>=85	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	Follow-up	1 (1.8)	2 (3.4)	0	0	0	0	2 (1.3)	0	0	2 (0.9)
	Total	1 (1.8)	3 (5.2)	0	0	0	0	3 (1.9)	0	2 (1.5)	5 (2.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	<=3	1 (1.8)	1 (1.7)	2 (3.6)	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	0	2 (0.9)
	>=4 to <=7	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
	>=8 to <=14	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.5)
	>=15 to <=28	---	---	---	---	---	---	---	---	4 (3.1)	4 (3.1)
	>=29 to <=56	---	---	---	---	---	---	---	---	7 (5.9)	5 (4.1)
	>=57 to <=84	---	---	---	---	---	---	---	---	4 (3.6)	7 (6.1)
	>=85	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	Follow-up	1 (1.8)	2 (3.4)	4 (7.1)	1 (1.8)	2 (2.1)	1 (1.0)	4 (2.6)	2 (1.3)	3 (2.3)	7 (3.1)
	Total	2 (3.6)	3 (5.2)	5 (8.9)	1 (1.8)	4 (4.1)	1 (1.0)	7 (4.5)	2 (1.3)	16 (12.2)	23 (10.3)
- 鼻出血	<=3	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	>=4 to <=7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	>=8 to <=14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	>=15 to <=28	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (0.8)	1 (0.8)
	>=29 to <=56	---	---	---	---	---	---	---	---	3 (2.5)	0
	>=57 to <=84	---	---	---	---	---	---	---	---	0	3 (2.6)
	>=85	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	Follow-up	1 (1.8)	0	2 (3.6)	0	2 (2.1)	0	2 (1.3)	0	0	2 (0.9)
	Total	1 (1.8)	0	2 (3.6)	0	2 (2.1)	0	2 (1.3)	0	4 (3.1)	6 (2.7)
胃腸障害	<=3	6 (10.7)	14 (24.1)	20 (35.7)	7 (12.5)	14 (14.4)	2 (2.1)	28 (18.1)	9 (5.9)	5 (3.8)	32 (14.3)
	>=4 to <=7	7 (13.0)	5 (8.6)	10 (19.2)	4 (7.1)	7 (7.6)	4 (4.2)	12 (8.0)	8 (5.3)	7 (5.3)	16 (7.3)
	>=8 to <=14	10 (18.9)	12 (21.8)	9 (17.6)	11 (20.0)	6 (7.1)	3 (3.3)	18 (12.9)	14 (9.6)	6 (4.6)	21 (10.1)
	>=15 to <=28	---	---	---	---	---	---	---	---	13 (10.2)	13 (10.1)
	>=29 to <=56	---	---	---	---	---	---	---	---	14 (11.8)	17 (14.0)
	>=57 to <=84	---	---	---	---	---	---	---	---	17 (15.2)	17 (14.8)
	>=85	---	---	---	---	---	---	---	---	---	4 (7.3)

System Organ Class - Preferred Term	Timing of Onset (Day)	V9222 0.1 mg N=56 n (%)	V9222 0.2 mg N=58 n (%)	V9222 0.4 mg N=56 n (%)	Placebo N=56 n (%)	V9236 0.2 mg N=97 n (%)	Placebo N=96 n (%)	V9222 + V9236 0.2 mg N=155 n (%)	Placebo N=152 n (%)	V9237 0.2 mg N=131 n (%)	Overall 0.2 mg N=224 n (%)
	Follow-up	10 (17.9)	8 (13.8)	9 (16.1)	9 (16.1)	4 (4.1)	5 (5.2)	12 (7.7)	14 (9.2)	16 (12.2)	28 (12.5)
	Total	24 (42.9)	31 (53.4)	33 (58.9)	23 (41.1)	26 (26.8)	12 (12.5)	57 (36.8)	35 (23.0)	57 (43.5)	106 (47.3)
- 下痢	<=3	3 (5.4)	13 (22.4)	20 (35.7)	5 (8.9)	13 (13.4)	1 (1.0)	26 (16.8)	6 (3.9)	4 (3.1)	30 (13.4)
	>=4 to <=7	7 (13.0)	3 (5.2)	9 (17.3)	3 (5.4)	5 (5.4)	3 (3.2)	8 (5.3)	6 (4.0)	3 (2.3)	10 (4.6)
	>=8 to <=14	8 (15.1)	11 (20.0)	7 (13.7)	9 (16.4)	2 (2.4)	3 (3.3)	13 (9.4)	12 (8.2)	3 (2.3)	15 (7.2)
	>=15 to <=28	---	---	---	---	---	---	---	---	4 (3.1)	5 (3.9)
	>=29 to <=56	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (0.8)	2 (1.7)
	>=57 to <=84	---	---	---	---	---	---	---	---	5 (4.5)	4 (3.5)
	>=85	---	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (1.8)
	Follow-up	2 (3.6)	3 (5.2)	6 (10.7)	5 (8.9)	0	1 (1.0)	3 (1.9)	6 (3.9)	7 (5.3)	10 (4.5)
	Total	16 (28.6)	26 (44.8)	32 (57.1)	17 (30.4)	19 (19.6)	7 (7.3)	45 (29.0)	24 (15.8)	24 (18.3)	68 (30.4)
- 悪心	<=3	1 (1.8)	1 (1.7)	0	1 (1.8)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.3)	2 (1.3)	0	2 (0.9)
	>=4 to <=7	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
	>=8 to <=14	0	0	1 (2.0)	4 (7.3)	0	1 (1.1)	0	5 (3.4)	2 (1.5)	1 (0.5)
	>=15 to <=28	---	---	---	---	---	---	---	---	3 (2.4)	5 (3.9)
	>=29 to <=56	---	---	---	---	---	---	---	---	5 (4.2)	4 (3.3)
	>=57 to <=84	---	---	---	---	---	---	---	---	3 (2.7)	3 (2.6)
	>=85	---	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (1.8)
	Follow-up	4 (7.1)	3 (5.2)	1 (1.8)	2 (3.6)	2 (2.1)	2 (2.1)	5 (3.2)	4 (2.6)	5 (3.8)	10 (4.5)
	Total	5 (8.9)	4 (6.9)	3 (5.4)	5 (8.9)	3 (3.1)	4 (4.2)	7 (4.5)	9 (5.9)	17 (13.0)	22 (9.8)
- 嘔吐	<=3	2 (3.6)	0	2 (3.6)	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
	>=4 to <=7	0	0	1 (1.9)	0	2 (2.2)	1 (1.1)	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (0.9)
	>=8 to <=14	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.5)
	>=15 to <=28	---	---	---	---	---	---	---	---	5 (3.9)	6 (4.7)
	>=29 to <=56	---	---	---	---	---	---	---	---	2 (1.7)	3 (2.5)
	>=57 to <=84	---	---	---	---	---	---	---	---	4 (3.6)	5 (4.3)
	>=85	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	Follow-up	3 (5.4)	2 (3.4)	1 (1.8)	0	2 (2.1)	1 (1.0)	4 (2.6)	1 (0.7)	4 (3.1)	8 (3.6)
	Total	5 (8.9)	2 (3.4)	3 (5.4)	0	4 (4.1)	2 (2.1)	6 (3.9)	2 (1.3)	16 (12.2)	22 (9.8)
- 腹痛	<=3	2 (3.6)	1 (1.7)	2 (3.6)	0	2 (2.1)	1 (1.0)	3 (1.9)	1 (0.7)	0	3 (1.3)
	>=4 to <=7	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
	>=8 to <=14	1 (1.9)	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0
	>=15 to <=28	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (0.8)	0

		V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class	Timing of	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	Onset (Day)	N=56	N=58	N=56	N=56	N=97	N=96	N=155	N=152	N=131	N=224
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	>=29 to <=56	---	---	---	---	---	---	---	---	0	1 (0.8)
	>=57 to <=84	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (0.9)	1 (0.9)
	>=85	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	Follow-up	0	2 (3.4)	0	0	0	0	2 (1.3)	0	0	2 (0.9)
	Total	2 (3.6)	3 (5.2)	3 (5.4)	0	2 (2.1)	1 (1.0)	5 (3.2)	1 (0.7)	3 (2.3)	8 (3.6)
- 口内炎	<=3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	>=4 to <=7	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
	>=8 to <=14	0	0	0	1 (1.8)	2 (2.4)	0	2 (1.4)	1 (0.7)	0	2 (1.0)
	>=15 to <=28	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (0.8)	0
	>=29 to <=56	---	---	---	---	---	---	---	---	2 (1.7)	3 (2.5)
	>=57 to <=84	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (0.9)	1 (0.9)
	>=85	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	Follow-up	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
	Total	1 (1.8)	0	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (2.1)	1 (1.0)	2 (1.3)	2 (1.3)	6 (4.6)	8 (3.6)
- 上腹部痛	<=3	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
	>=4 to <=7	0	2 (3.4)	0	1 (1.8)	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.8)	3 (1.4)
	>=8 to <=14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	>=15 to <=28	---	---	---	---	---	---	---	---	0	0
	>=29 to <=56	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (0.8)	0
	>=57 to <=84	---	---	---	---	---	---	---	---	0	1 (0.9)
	>=85	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	Follow-up	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.4)
	Total	0	3 (5.2)	0	1 (1.8)	0	1 (1.0)	3 (1.9)	2 (1.3)	3 (2.3)	6 (2.7)
皮膚および皮下組織障害	<=3	0	0	0	0	3 (3.1)	0	3 (1.9)	0	3 (2.3)	4 (1.8)
	>=4 to <=7	0	1 (1.7)	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.3)	2 (0.9)
	>=8 to <=14	0	1 (1.8)	3 (5.9)	1 (1.8)	2 (2.4)	1 (1.1)	3 (2.2)	2 (1.4)	3 (2.3)	4 (1.9)
	>=15 to <=28	---	---	---	---	---	---	---	---	5 (3.9)	10 (7.8)
	>=29 to <=56	---	---	---	---	---	---	---	---	9 (7.6)	6 (5.0)
	>=57 to <=84	---	---	---	---	---	---	---	---	4 (3.6)	8 (7.0)
	>=85	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	Follow-up	2 (3.6)	5 (8.6)	3 (5.4)	6 (10.7)	2 (2.1)	1 (1.0)	7 (4.5)	7 (4.6)	7 (5.3)	14 (6.3)
	Total	2 (3.6)	6 (10.3)	6 (10.7)	8 (14.3)	7 (7.2)	2 (2.1)	13 (8.4)	10 (6.6)	31 (23.7)	44 (19.6)
- 発疹	<=3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

		V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class	Timing of	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	Onset (Day)	N=56	N=58	N=56	N=56	N=97	N=96	N=155	N=152	N=131	N=224
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	>=4 to <=7	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.5)	1 (0.5)
	>=8 to <=14	0	1 (1.8)	2 (3.9)	1 (1.8)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=15 to <=28	---	---	---	---	---	---	---	---	2 (1.6)	2 (1.6)
	>=29 to <=56	---	---	---	---	---	---	---	---	0	1 (0.8)
	>=57 to <=84	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (0.9)	1 (0.9)
	>=85	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	Follow-up	1 (1.8)	2 (3.4)	0	0	1 (1.0)	0	3 (1.9)	0	0	3 (1.3)
	Total	1 (1.8)	2 (3.4)	2 (3.6)	2 (3.6)	1 (1.0)	0	3 (1.9)	2 (1.3)	5 (3.8)	8 (3.6)
- そう痒症	<=3	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
	>=4 to <=7	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.5)
	>=8 to <=14	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0
	>=15 to <=28	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (0.8)	3 (2.3)
	>=29 to <=56	---	---	---	---	---	---	---	---	0	0
	>=57 to <=84	---	---	---	---	---	---	---	---	0	0
	>=85	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	Follow-up	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.4)
	Total	0	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.0)	0	2 (1.3)	1 (0.7)	4 (3.1)	6 (2.7)
筋骨格系および結合組織障害	<=3	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	2 (1.5)	2 (0.9)
	>=4 to <=7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	>=8 to <=14	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.5)
	>=15 to <=28	---	---	---	---	---	---	---	---	4 (3.1)	1 (0.8)
	>=29 to <=56	---	---	---	---	---	---	---	---	2 (1.7)	5 (4.1)
	>=57 to <=84	---	---	---	---	---	---	---	---	5 (4.5)	6 (5.2)
	>=85	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	Follow-up	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
	Total	0	1 (1.7)	1 (1.8)	0	0	1 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	11 (8.4)	12 (5.4)
- 背部痛	<=3	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
	>=4 to <=7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	>=8 to <=14	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	0
	>=15 to <=28	---	---	---	---	---	---	---	---	3 (2.4)	0
	>=29 to <=56	---	---	---	---	---	---	---	---	0	3 (2.5)
	>=57 to <=84	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (0.9)	1 (0.9)
	>=85	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0

System Organ Class - Preferred Term	Timing of Onset (Day)	V9222 0.1 mg N=56 n (%)	V9222 0.2 mg N=58 n (%)	V9222 0.4 mg N=56 n (%)	V9222 Placebo N=56 n (%)	V9236 0.2 mg N=97 n (%)	V9236 Placebo N=96 n (%)	V9222 + V9236 0.2 mg N=155 n (%)	V9222 + V9236 Placebo N=152 n (%)	V9237 0.2 mg N=131 n (%)	Overall 0.2 mg N=224 n (%)
	Follow-up	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	5 (3.8)	6 (2.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	<=3	0	2 (3.4)	2 (3.6)	0	3 (3.1)	3 (3.1)	5 (3.2)	3 (2.0)	0	5 (2.2)
	>=4 to <=7	0	1 (1.7)	2 (3.8)	0	2 (2.2)	0	3 (2.0)	0	2 (1.5)	4 (1.8)
	>=8 to <=14	2 (3.8)	2 (3.6)	3 (5.9)	3 (5.5)	4 (4.8)	3 (3.3)	6 (4.3)	6 (4.1)	2 (1.5)	8 (3.8)
	>=15 to <=28	---	---	---	---	---	---	---	---	7 (5.5)	4 (3.1)
	>=29 to <=56	---	---	---	---	---	---	---	---	10 (8.4)	10 (8.3)
	>=57 to <=84	---	---	---	---	---	---	---	---	7 (6.3)	10 (8.7)
	>=85	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	Follow-up	2 (3.6)	6 (10.3)	5 (8.9)	2 (3.6)	3 (3.1)	1 (1.0)	9 (5.8)	3 (2.0)	9 (6.9)	17 (7.6)
	Total	3 (5.4)	10 (17.2)	11 (19.6)	4 (7.1)	10 (10.3)	6 (6.3)	20 (12.9)	10 (6.6)	30 (22.9)	48 (21.4)
- 倦怠感	<=3	0	0	0	0	2 (2.1)	1 (1.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	0	2 (0.9)
	>=4 to <=7	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.1)	0	2 (1.3)	0	1 (0.8)	3 (1.4)
	>=8 to <=14	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.8)	2 (1.0)
	>=15 to <=28	---	---	---	---	---	---	---	---	3 (2.4)	1 (0.8)
	>=29 to <=56	---	---	---	---	---	---	---	---	2 (1.7)	4 (3.3)
	>=57 to <=84	---	---	---	---	---	---	---	---	4 (3.6)	4 (3.5)
	>=85	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	Follow-up	1 (1.8)	2 (3.4)	0	1 (1.8)	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (2.3)	5 (2.2)
	Total	1 (1.8)	3 (5.2)	0	1 (1.8)	4 (4.1)	1 (1.0)	7 (4.5)	2 (1.3)	13 (9.9)	20 (8.9)
- 発熱	<=3	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (0.4)
	>=4 to <=7	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.5)
	>=8 to <=14	1 (1.9)	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0
	>=15 to <=28	---	---	---	---	---	---	---	---	3 (2.4)	2 (1.6)
	>=29 to <=56	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (0.8)	3 (2.5)
	>=57 to <=84	---	---	---	---	---	---	---	---	0	0
	>=85	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	Follow-up	0	2 (3.4)	0	0	3 (3.1)	1 (1.0)	5 (3.2)	1 (0.7)	0	5 (2.2)
	Total	1 (1.8)	2 (3.4)	1 (1.8)	0	4 (4.1)	2 (2.1)	6 (3.9)	2 (1.3)	5 (3.8)	11 (4.9)
- 末梢性浮腫	<=3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	>=4 to <=7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	>=8 to <=14	0	1 (1.8)	1 (2.0)	0	1 (1.2)	1 (1.1)	2 (1.4)	1 (0.7)	0	2 (1.0)
	>=15 to <=28	---	---	---	---	---	---	---	---	0	0

		V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class	Timing of	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	Onset (Day)	N=56	N=58	N=56	N=56	N=97	N=96	N=155	N=152	N=131	N=224
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	>=29 to <=56	---	---	---	---	---	---	---	---	3 (2.5)	2 (1.7)
	>=57 to <=84	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (0.9)	2 (1.7)
	>=85	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	Follow-up	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
	Total	1 (1.8)	1 (1.7)	2 (3.6)	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	6 (4.6)	8 (3.6)
臨床検査	<=3	2 (3.6)	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (0.4)
	>=4 to <=7	4 (7.4)	2 (3.4)	2 (3.8)	1 (1.8)	0	1 (1.1)	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.8)	3 (1.4)
	>=8 to <=14	12 (22.6)	11 (20.0)	8 (15.7)	9 (16.4)	3 (3.6)	0	14 (10.1)	9 (6.2)	0	14 (6.7)
	>=15 to <=28	---	---	---	---	---	---	---	---	2 (1.6)	5 (3.9)
	>=29 to <=56	---	---	---	---	---	---	---	---	3 (2.5)	4 (3.3)
	>=57 to <=84	---	---	---	---	---	---	---	---	3 (2.7)	3 (2.6)
	>=85	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	Follow-up	6 (10.7)	16 (27.6)	5 (8.9)	15 (26.8)	8 (8.2)	2 (2.1)	24 (15.5)	17 (11.2)	9 (6.9)	29 (12.9)
	Total	23 (41.1)	23 (39.7)	13 (23.2)	23 (41.1)	10 (10.3)	4 (4.2)	33 (21.3)	27 (17.8)	16 (12.2)	48 (21.4)
- 白血球数減少	<=3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	>=4 to <=7	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
	>=8 to <=14	2 (3.8)	3 (5.5)	4 (7.8)	2 (3.6)	3 (3.6)	0	6 (4.3)	2 (1.4)	0	6 (2.9)
	>=15 to <=28	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (0.8)	1 (0.8)
	>=29 to <=56	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (0.8)	2 (1.7)
	>=57 to <=84	---	---	---	---	---	---	---	---	0	0
	>=85	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	Follow-up	0	3 (5.2)	1 (1.8)	5 (8.9)	1 (1.0)	0	4 (2.6)	5 (3.3)	0	3 (1.3)
	Total	2 (3.6)	6 (10.3)	5 (8.9)	8 (14.3)	4 (4.1)	0	10 (6.5)	8 (5.3)	2 (1.5)	11 (4.9)
- 血中尿素増加	<=3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	>=4 to <=7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	>=8 to <=14	2 (3.8)	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
	>=15 to <=28	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (0.8)	1 (0.8)
	>=29 to <=56	---	---	---	---	---	---	---	---	0	0
	>=57 to <=84	---	---	---	---	---	---	---	---	0	0
	>=85	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	Follow-up	0	4 (6.9)	0	0	1 (1.0)	0	5 (3.2)	0	0	5 (2.2)
	Total	2 (3.6)	5 (8.6)	0	1 (1.8)	1 (1.0)	0	6 (3.9)	1 (0.7)	1 (0.8)	7 (3.1)
- 総蛋白減少	<=3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

System Organ Class - Preferred Term	Timing of Onset (Day)	V9222 0.1 mg N=56 n (%)	V9222 0.2 mg N=58 n (%)	V9222 0.4 mg N=56 n (%)	V9222 Placebo N=56 n (%)	V9236 0.2 mg N=97 n (%)	V9236 Placebo N=96 n (%)	V9222 + V9236 0.2 mg N=155 n (%)	V9222 + V9236 Placebo N=152 n (%)	V9237 0.2 mg N=131 n (%)	Overall 0.2 mg N=224 n (%)
	>=4 to <=7	0	1 (1.7)	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
	>=8 to <=14	3 (5.7)	2 (3.6)	0	1 (1.8)	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	0	2 (1.0)
	>=15 to <=28	---	---	---	---	---	---	---	---	0	0
	>=29 to <=56	---	---	---	---	---	---	---	---	0	0
	>=57 to <=84	---	---	---	---	---	---	---	---	0	0
	>=85	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	Follow-up	0	3 (5.2)	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.0)	0	4 (2.6)	1 (0.7)	0	4 (1.8)
	Total	3 (5.4)	6 (10.3)	2 (3.6)	2 (3.6)	1 (1.0)	0	7 (4.5)	2 (1.3)	0	7 (3.1)
- 血中アルカリホスファターゼ増加	<=3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	>=4 to <=7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	>=8 to <=14	0	3 (5.5)	0	1 (1.8)	0	0	3 (2.2)	1 (0.7)	0	3 (1.4)
	>=15 to <=28	---	---	---	---	---	---	---	---	0	0
	>=29 to <=56	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (0.8)	1 (0.8)
	>=57 to <=84	---	---	---	---	---	---	---	---	0	0
	>=85	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	Follow-up	0	1 (1.7)	0	3 (5.4)	0	0	1 (0.6)	3 (2.0)	1 (0.8)	2 (0.9)
	Total	0	4 (6.9)	0	4 (7.1)	0	0	4 (2.6)	4 (2.6)	2 (1.5)	6 (2.7)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	<=3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	>=4 to <=7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	>=8 to <=14	0	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
	>=15 to <=28	---	---	---	---	---	---	---	---	0	1 (0.8)
	>=29 to <=56	---	---	---	---	---	---	---	---	0	0
	>=57 to <=84	---	---	---	---	---	---	---	---	0	0
	>=85	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	Follow-up	0	3 (5.2)	0	1 (1.8)	1 (1.0)	0	4 (2.6)	1 (0.7)	0	3 (1.3)
	Total	0	4 (6.9)	0	1 (1.8)	1 (1.0)	0	5 (3.2)	1 (0.7)	0	5 (2.2)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	<=3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	>=4 to <=7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	>=8 to <=14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	>=15 to <=28	---	---	---	---	---	---	---	---	0	1 (0.8)
	>=29 to <=56	---	---	---	---	---	---	---	---	0	0
	>=57 to <=84	---	---	---	---	---	---	---	---	0	0

		V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class	Timing of	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	Onset (Day)	N=56	N=58	N=56	N=56	N=97	N=96	N=155	N=152	N=131	N=224
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	>=85	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	Follow-up	0	4 (6.9)	0	1 (1.8)	1 (1.0)	1 (1.0)	5 (3.2)	2 (1.3)	0	4 (1.8)
	Total	0	4 (6.9)	0	1 (1.8)	1 (1.0)	1 (1.0)	5 (3.2)	2 (1.3)	0	5 (2.2)

MedDRA ver. 16.1
Preferred terms with 2% or more of the incidence for overall were shown.
Timing of onset is calculated as the time in days to onset of the adverse event from the initial administration date of study drug to be analyzed.
Denominator of the incidence for each category is the corresponding 'Number of subjects'. 'Number of subjects' except for 'Follow-up' represents the number of subjects who received the study drug at that time category. 'Number of subjects' for 'Follow-up' represents the number of subjects in the Safety Population.
If a patient has reported more than one event per category, the patient is only counted once for each category.

表 2.7.4.2-13 0.2 mg 併合群の発現頻度が 2%以上の発現時期別有害事象 (国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験)

		V9238	V9239	V9238 + V9239
System Organ Class - Preferred Term	Timing of Onset (Day)	0.2 mg N=43 n (%)	0.2 mg N=10 n (%)	0.2 mg N=53 n (%)
Subjects with TEAEs	<=3	7 (16.3)	2 (20.0)	9 (17.0)
	>=4 to <=7	3 (7.0)	1 (10.0)	4 (7.5)
	>=8 to <=14	3 (7.0)	3 (30.0)	6 (11.3)
	>=15 to <=28	10 (24.4)	1 (10.0)	11 (21.6)
	>=29 to <=56	9 (22.5)	2 (22.2)	11 (22.4)
	>=57 to <=84	11 (27.5)	0	11 (22.9)
	>=85 to <=168	21 (56.8)	6 (75.0)	27 (60.0)
	>=169 to <=252	14 (40.0)	4 (57.1)	18 (42.9)
	>=253 to <=336	11 (33.3)	2 (28.6)	13 (32.5)
	Follow-up	3 (7.0)	2 (20.0)	5 (9.4)
	Total	38 (88.4)	9 (90.0)	47 (88.7)
感染症および寄生虫症	<=3	0	0	0
	>=4 to <=7	0	0	0
	>=8 to <=14	0	2 (20.0)	2 (3.8)
	>=15 to <=28	1 (2.4)	0	1 (2.0)
	>=29 to <=56	3 (7.5)	0	3 (6.1)
	>=57 to <=84	2 (5.0)	0	2 (4.2)
	>=85 to <=168	10 (27.0)	1 (12.5)	11 (24.4)
	>=169 to <=252	7 (20.0)	1 (14.3)	8 (19.0)
	>=253 to <=336	3 (9.1)	0	3 (7.5)
	Follow-up	0	1 (10.0)	1 (1.9)
	Total	18 (41.9)	3 (30.0)	21 (39.6)
- 鼻咽頭炎	<=3	0	0	0
	>=4 to <=7	0	0	0
	>=8 to <=14	0	1 (10.0)	1 (1.9)
	>=15 to <=28	0	0	0
	>=29 to <=56	2 (5.0)	0	2 (4.1)
	>=57 to <=84	2 (5.0)	0	2 (4.2)
	>=85 to <=168	7 (18.9)	1 (12.5)	8 (17.8)
	>=169 to <=252	4 (11.4)	1 (14.3)	5 (11.9)
	>=253 to <=336	1 (3.0)	0	1 (2.5)
	Follow-up	0	1 (10.0)	1 (1.9)
	Total	11 (25.6)	3 (30.0)	14 (26.4)
- 胃腸炎	<=3	0	0	0
	>=4 to <=7	0	0	0
	>=8 to <=14	0	0	0
	>=15 to <=28	0	0	0
	>=29 to <=56	0	0	0
	>=57 to <=84	0	0	0
	>=85 to <=168	1 (2.7)	0	1 (2.2)
	>=169 to <=252	1 (2.9)	0	1 (2.4)
	>=253 to <=336	0	0	0
	Follow-up	0	0	0
	Total	2 (4.7)	0	2 (3.8)
- インフルエンザ	<=3	0	0	0
	>=4 to <=7	0	0	0
	>=8 to <=14	0	0	0
	>=15 to <=28	0	0	0
	>=29 to <=56	0	0	0

System Organ Class - Preferred Term	Timing of Onset (Day)	V9238 0.2 mg N=43 n (%)	V9239 0.2 mg N=10 n (%)	V9238 + V9239 0.2 mg N=53 n (%)
	>=57 to <=84	0	0	0
	>=85 to <=168	0	0	0
	>=169 to <=252	1 (2.9)	0	1 (2.4)
	>=253 to <=336	1 (3.0)	0	1 (2.5)
	Follow-up	0	0	0
	Total	2 (4.7)	0	2 (3.8)
代謝および栄養障害	<=3	0	0	0
	>=4 to <=7	0	0	0
	>=8 to <=14	0	0	0
	>=15 to <=28	1 (2.4)	0	1 (2.0)
	>=29 to <=56	0	0	0
	>=57 to <=84	1 (2.5)	0	1 (2.1)
	>=85 to <=168	2 (5.4)	0	2 (4.4)
	>=169 to <=252	0	0	0
	>=253 to <=336	0	0	0
	Follow-up	0	0	0
	Total	4 (9.3)	0	4 (7.5)
- 食欲減退	<=3	0	0	0
	>=4 to <=7	0	0	0
	>=8 to <=14	0	0	0
	>=15 to <=28	0	0	0
	>=29 to <=56	0	0	0
	>=57 to <=84	1 (2.5)	0	1 (2.1)
	>=85 to <=168	2 (5.4)	0	2 (4.4)
	>=169 to <=252	0	0	0
	>=253 to <=336	0	0	0
	Follow-up	0	0	0
	Total	3 (7.0)	0	3 (5.7)
精神障害	<=3	1 (2.3)	0	1 (1.9)
	>=4 to <=7	0	0	0
	>=8 to <=14	0	0	0
	>=15 to <=28	0	0	0
	>=29 to <=56	0	0	0
	>=57 to <=84	0	0	0
	>=85 to <=168	1 (2.7)	0	1 (2.2)
	>=169 to <=252	0	2 (28.6)	2 (4.8)
	>=253 to <=336	0	0	0
	Follow-up	0	0	0
	Total	2 (4.7)	2 (20.0)	4 (7.5)
- 不安	<=3	1 (2.3)	0	1 (1.9)
	>=4 to <=7	0	0	0
	>=8 to <=14	0	0	0
	>=15 to <=28	0	0	0
	>=29 to <=56	0	0	0
	>=57 to <=84	0	0	0
	>=85 to <=168	1 (2.7)	0	1 (2.2)
	>=169 to <=252	0	2 (28.6)	2 (4.8)
	>=253 to <=336	0	0	0
	Follow-up	0	0	0
	Total	2 (4.7)	2 (20.0)	4 (7.5)
神経系障害	<=3	1 (2.3)	0	1 (1.9)
	>=4 to <=7	0	0	0
	>=8 to <=14	1 (2.3)	0	1 (1.9)

System Organ Class - Preferred Term	Timing of Onset (Day)	V9238 0.2 mg N=43 n (%)	V9239 0.2 mg N=10 n (%)	V9238 + V9239 0.2 mg N=53 n (%)
	>=15 to <=28	0	0	0
	>=29 to <=56	0	0	0
	>=57 to <=84	2 (5.0)	0	2 (4.2)
	>=85 to <=168	1 (2.7)	1 (12.5)	2 (4.4)
	>=169 to <=252	1 (2.9)	0	1 (2.4)
	>=253 to <=336	2 (6.1)	0	2 (5.0)
	Follow-up	0	0	0
	Total	8 (18.6)	1 (10.0)	9 (17.0)
- 傾眠	<=3	1 (2.3)	0	1 (1.9)
	>=4 to <=7	0	0	0
	>=8 to <=14	0	0	0
	>=15 to <=28	0	0	0
	>=29 to <=56	0	0	0
	>=57 to <=84	1 (2.5)	0	1 (2.1)
	>=85 to <=168	0	1 (12.5)	1 (2.2)
	>=169 to <=252	0	0	0
	>=253 to <=336	1 (3.0)	0	1 (2.5)
	Follow-up	0	0	0
	Total	3 (7.0)	1 (10.0)	4 (7.5)
- 浮動性めまい	<=3	0	0	0
	>=4 to <=7	0	0	0
	>=8 to <=14	1 (2.3)	0	1 (1.9)
	>=15 to <=28	0	0	0
	>=29 to <=56	0	0	0
	>=57 to <=84	0	0	0
	>=85 to <=168	0	0	0
	>=169 to <=252	1 (2.9)	0	1 (2.4)
	>=253 to <=336	0	0	0
	Follow-up	0	0	0
	Total	2 (4.7)	0	2 (3.8)
胃腸障害	<=3	5 (11.6)	2 (20.0)	7 (13.2)
	>=4 to <=7	2 (4.7)	1 (10.0)	3 (5.7)
	>=8 to <=14	2 (4.7)	1 (10.0)	3 (5.7)
	>=15 to <=28	5 (12.2)	0	5 (9.8)
	>=29 to <=56	3 (7.5)	1 (11.1)	4 (8.2)
	>=57 to <=84	3 (7.5)	0	3 (6.3)
	>=85 to <=168	4 (10.8)	2 (25.0)	6 (13.3)
	>=169 to <=252	6 (17.1)	2 (28.6)	8 (19.0)
	>=253 to <=336	3 (9.1)	1 (14.3)	4 (10.0)
	Follow-up	1 (2.3)	0	1 (1.9)
	Total	23 (53.5)	5 (50.0)	28 (52.8)
- 下痢	<=3	3 (7.0)	1 (10.0)	4 (7.5)
	>=4 to <=7	2 (4.7)	1 (10.0)	3 (5.7)
	>=8 to <=14	1 (2.3)	1 (10.0)	2 (3.8)
	>=15 to <=28	3 (7.3)	0	3 (5.9)
	>=29 to <=56	2 (5.0)	0	2 (4.1)
	>=57 to <=84	2 (5.0)	0	2 (4.2)
	>=85 to <=168	1 (2.7)	1 (12.5)	2 (4.4)
	>=169 to <=252	0	1 (14.3)	1 (2.4)
	>=253 to <=336	0	1 (14.3)	1 (2.5)
	Follow-up	0	0	0
	Total	10 (23.3)	4 (40.0)	14 (26.4)
- 悪心	<=3	1 (2.3)	0	1 (1.9)

System Organ Class - Preferred Term	Timing of Onset (Day)	V9238 0.2 mg N=43 n (%)	V9239 0.2 mg N=10 n (%)	V9238 + V9239 0.2 mg N=53 n (%)
	>=4 to <=7	0	0	0
	>=8 to <=14	0	0	0
	>=15 to <=28	0	0	0
	>=29 to <=56	0	0	0
	>=57 to <=84	1 (2.5)	0	1 (2.1)
	>=85 to <=168	1 (2.7)	0	1 (2.2)
	>=169 to <=252	2 (5.7)	1 (14.3)	3 (7.1)
	>=253 to <=336	1 (3.0)	0	1 (2.5)
	Follow-up	0	0	0
	Total	5 (11.6)	1 (10.0)	6 (11.3)
- 嘔吐	<=3	1 (2.3)	0	1 (1.9)
	>=4 to <=7	0	0	0
	>=8 to <=14	1 (2.3)	0	1 (1.9)
	>=15 to <=28	0	0	0
	>=29 to <=56	0	0	0
	>=57 to <=84	0	0	0
	>=85 to <=168	2 (5.4)	0	2 (4.4)
	>=169 to <=252	2 (5.7)	1 (14.3)	3 (7.1)
	>=253 to <=336	1 (3.0)	0	1 (2.5)
	Follow-up	0	0	0
	Total	4 (9.3)	1 (10.0)	5 (9.4)
- 腹痛	<=3	1 (2.3)	0	1 (1.9)
	>=4 to <=7	0	0	0
	>=8 to <=14	2 (4.7)	0	2 (3.8)
	>=15 to <=28	1 (2.4)	0	1 (2.0)
	>=29 to <=56	0	0	0
	>=57 to <=84	0	0	0
	>=85 to <=168	1 (2.7)	0	1 (2.2)
	>=169 to <=252	0	0	0
	>=253 to <=336	0	0	0
	Follow-up	0	0	0
	Total	4 (9.3)	0	4 (7.5)
- 上腹部痛	<=3	0	1 (10.0)	1 (1.9)
	>=4 to <=7	0	0	0
	>=8 to <=14	0	0	0
	>=15 to <=28	0	0	0
	>=29 to <=56	0	0	0
	>=57 to <=84	0	0	0
	>=85 to <=168	0	0	0
	>=169 to <=252	1 (2.9)	0	1 (2.4)
	>=253 to <=336	1 (3.0)	0	1 (2.5)
	Follow-up	0	0	0
	Total	1 (2.3)	1 (10.0)	2 (3.8)
- 胃炎	<=3	0	0	0
	>=4 to <=7	0	0	0
	>=8 to <=14	0	0	0
	>=15 to <=28	0	0	0
	>=29 to <=56	0	0	0
	>=57 to <=84	0	0	0
	>=85 to <=168	0	1 (12.5)	1 (2.2)
	>=169 to <=252	1 (2.9)	0	1 (2.4)
	>=253 to <=336	0	0	0
	Follow-up	0	0	0

System Organ Class - Preferred Term	Timing of Onset (Day)	V9238 0.2 mg N=43 n (%)	V9239 0.2 mg N=10 n (%)	V9238 + V9239 0.2 mg N=53 n (%)
	Total	1 (2.3)	1 (10.0)	2 (3.8)
皮膚および皮下組織障害	<=3	0	0	0
	>=4 to <=7	0	0	0
	>=8 to <=14	0	0	0
	>=15 to <=28	0	0	0
	>=29 to <=56	1 (2.5)	0	1 (2.0)
	>=57 to <=84	0	0	0
	>=85 to <=168	3 (8.1)	0	3 (6.7)
	>=169 to <=252	0	0	0
	>=253 to <=336	0	0	0
	Follow-up	0	0	0
	Total	4 (9.3)	0	4 (7.5)
- 湿疹	<=3	0	0	0
	>=4 to <=7	0	0	0
	>=8 to <=14	0	0	0
	>=15 to <=28	0	0	0
	>=29 to <=56	1 (2.5)	0	1 (2.0)
	>=57 to <=84	0	0	0
	>=85 to <=168	1 (2.7)	0	1 (2.2)
	>=169 to <=252	0	0	0
	>=253 to <=336	0	0	0
	Follow-up	0	0	0
	Total	2 (4.7)	0	2 (3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	<=3	0	0	0
	>=4 to <=7	1 (2.3)	0	1 (1.9)
	>=8 to <=14	0	0	0
	>=15 to <=28	1 (2.4)	0	1 (2.0)
	>=29 to <=56	0	1 (11.1)	1 (2.0)
	>=57 to <=84	0	0	0
	>=85 to <=168	1 (2.7)	1 (12.5)	2 (4.4)
	>=169 to <=252	0	0	0
	>=253 to <=336	1 (3.0)	0	1 (2.5)
	Follow-up	1 (2.3)	0	1 (1.9)
	Total	5 (11.6)	2 (20.0)	7 (13.2)
- 倦怠感	<=3	0	0	0
	>=4 to <=7	0	0	0
	>=8 to <=14	0	0	0
	>=15 to <=28	0	0	0
	>=29 to <=56	0	1 (11.1)	1 (2.0)
	>=57 to <=84	0	0	0
	>=85 to <=168	1 (2.7)	1 (12.5)	2 (4.4)
	>=169 to <=252	0	0	0
	>=253 to <=336	0	0	0
	Follow-up	0	0	0
	Total	1 (2.3)	2 (20.0)	3 (5.7)
臨床検査	<=3	0	0	0
	>=4 to <=7	0	0	0
	>=8 to <=14	0	0	0
	>=15 to <=28	1 (2.4)	1 (10.0)	2 (3.9)
	>=29 to <=56	0	0	0
	>=57 to <=84	0	0	0
	>=85 to <=168	0	1 (12.5)	1 (2.2)
	>=169 to <=252	1 (2.9)	1 (14.3)	2 (4.8)

System Organ Class - Preferred Term	Timing of Onset (Day)	V9238 0.2 mg N=43 n (%)	V9239 0.2 mg N=10 n (%)	V9238 + V9239 0.2 mg N=53 n (%)
	>=253 to <=336	2 (6.1)	0	2 (5.0)
	Follow-up	1 (2.3)	1 (10.0)	2 (3.8)
	Total	5 (11.6)	2 (20.0)	7 (13.2)
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	<=3	0	0	0
	>=4 to <=7	0	0	0
	>=8 to <=14	0	0	0
	>=15 to <=28	0	0	0
	>=29 to <=56	0	0	0
	>=57 to <=84	0	0	0
	>=85 to <=168	0	0	0
	>=169 to <=252	0	0	0
	>=253 to <=336	1 (3.0)	0	1 (2.5)
	Follow-up	1 (2.3)	0	1 (1.9)
	Total	2 (4.7)	0	2 (3.8)
- 尿中蛋白陽性	<=3	0	0	0
	>=4 to <=7	0	0	0
	>=8 to <=14	0	0	0
	>=15 to <=28	0	0	0
	>=29 to <=56	0	0	0
	>=57 to <=84	0	0	0
	>=85 to <=168	0	0	0
	>=169 to <=252	1 (2.9)	0	1 (2.4)
	>=253 to <=336	0	0	0
	Follow-up	0	1 (10.0)	1 (1.9)
	Total	1 (2.3)	1 (10.0)	2 (3.8)
傷害、中毒および処置合併症	<=3	0	0	0
	>=4 to <=7	0	0	0
	>=8 to <=14	0	0	0
	>=15 to <=28	0	0	0
	>=29 to <=56	2 (5.0)	0	2 (4.1)
	>=57 to <=84	2 (5.0)	0	2 (4.2)
	>=85 to <=168	1 (2.7)	0	1 (2.2)
	>=169 to <=252	2 (5.7)	1 (14.3)	3 (7.1)
	>=253 to <=336	0	1 (14.3)	1 (2.5)
	Follow-up	0	0	0
	Total	6 (14.0)	2 (20.0)	8 (15.1)
- 挫傷	<=3	0	0	0
	>=4 to <=7	0	0	0
	>=8 to <=14	0	0	0
	>=15 to <=28	0	0	0
	>=29 to <=56	1 (2.5)	0	1 (2.0)
	>=57 to <=84	1 (2.5)	0	1 (2.1)
	>=85 to <=168	0	0	0
	>=169 to <=252	1 (2.9)	0	1 (2.4)
	>=253 to <=336	0	0	0
	Follow-up	0	0	0
	Total	3 (7.0)	0	3 (5.7)
- 転倒	<=3	0	0	0
	>=4 to <=7	0	0	0
	>=8 to <=14	0	0	0
	>=15 to <=28	0	0	0
	>=29 to <=56	2 (5.0)	0	2 (4.1)
	>=57 to <=84	1 (2.5)	0	1 (2.1)

System Organ Class - Preferred Term	Timing of Onset (Day)	V9238 0.2 mg N=43 n (%)	V9239 0.2 mg N=10 n (%)	V9238 + V9239 0.2 mg N=53 n (%)
	>=85 to <=168	0	0	0
	>=169 to <=252	0	0	0
	>=253 to <=336	0	0	0
	Follow-up	0	0	0
	Total	2 (4.7)	0	2 (3.8)
- 靭帯捻挫	<=3	0	0	0
	>=4 to <=7	0	0	0
	>=8 to <=14	0	0	0
	>=15 to <=28	0	0	0
	>=29 to <=56	1 (2.5)	0	1 (2.0)
	>=57 to <=84	0	0	0
	>=85 to <=168	1 (2.7)	0	1 (2.2)
	>=169 to <=252	0	0	0
	>=253 to <=336	0	0	0
	Follow-up	0	0	0
	Total	2 (4.7)	0	2 (3.8)

MedDRA ver. 16.1
Timing of onset is calculated as the time in days to onset of the adverse event from the initial administration date of study drug to be analyzed.
Denominator of the incidence for each category is the corresponding 'Number of subjects'. 'Number of subjects' except for 'Follow-up' represents the number of subjects who received the study drug at that time category. 'Number of subjects' for 'Follow-up' represents the number of subjects in the Safety Population.
If a patient has reported more than one event per category, the patient is only counted once for each category.
Preferred terms with 2% or more of the incidence for overall were shown.

2.7.4.2.1.1.4 転帰別

国内のがん患者対象試験 (V9222，V9236，V9237) 併合で，0.2 mg 併合群で投与開始後の発現頻度が 2%以上の有害事象及び副作用を転帰別に集計した結果をそれぞれ表 2.7.4.2-14 及び付録表 2.7.4.7-31 に，非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) 併合で，0.2 mg 併合群で発現頻度が 2%以上の有害事象及び副作用を転帰別に集計した結果を表 2.7.4.2-15 及び付録表 2.7.4.7-32 に示す．海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週後までの併合で，0.2 mg 併合群で発現頻度が 3%以上の有害事象及び副作用を転帰別に集計した結果をそれぞれ表 2.7.4.2-16 及び付録表 2.7.4.7-33 に示す．

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222，V9236) 併合では，0.2 mg 併合群の有害事象の転帰は回復 33.5% (52/155 例) [プラセボ併合群 22.4% (34/152 例)]，軽快 9.0% (14/155 例) [プラセボ併合群 5.9% (9/152 例)], 未回復 21.3% (33/155 例) [プラセボ併合群 17.1% (26/152 例)], 死亡 1.9% (3/155 例) [プラセボ併合群 4.6% (7/152 例)], 及び不明 0.6% (1/155 例) [プラセボ併合群 0.0% (0/152 例)] であった．不明の 1 例は血中尿素増加 (V9222 試験) で，被験者都合により来院不可のため追跡調査を終了したが，治験責任 (分担) 医師より生理的変動内であるとのコメントを得た．副作用は回復 25.2% (39/155 例) [プラセボ併合群 17.8% (27/152 例)]，軽快 3.9% (6/155 例) [プラセボ併合群 1.3% (2/152 例)], 及び未回復 1.9% (3/155 例) [プラセボ併合群 2.0% (3/152 例)] であった．がん患者対象継続投与試験 (V9237) では，有害事象は回復 29.8% (39/131 例)，軽快 12.2% (16/131 例)，未回復 26.7% (35/131 例)，及び死亡 11.5% (15/131 例)，副作用は回復 13.0% (17/131 例)，及び軽快 2.3% (3/131 例) であった．

国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) の 0.2 mg 群の有害事象の転帰は，回復 67.9% (36/53 例)，軽快 11.3% (6/53 例)，未回復 7.5% (4/53 例)，及び死亡 1.9% (1/53 例) であった．副作用はすべて回復であった [32.1% (17/53 例)].

海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週後までの併合では，0.2 mg 併合群の有害事象の転帰は回復 35.1% (408/1163 例) [プラセボ併合群 33.7% (393/1165 例)]，軽快 2.6% (30/1163 例) [プラセボ併合群 2.6% (30/1165 例)]，未回復 9.0% (105/1163 例) [プラセボ併合群 8.1% (94/1165 例)]，回復したが後遺症あり 0.3% (3/1163 例) [プラセボ併合群 0.7% (8/1165 例)]，死亡 0.2% (2/1163 例) [プラセボ併合群 0.2% (2/1165 例)]，及び不明 0.0% (0/1163 例) [プラセボ併合群 0.3% (4/1165 例)] であった．副作用は回復 16.4% (191/1163 例) [プラセボ併合群 10.9% (127/1165 例)]，軽快 0.5% (6/1163 例) [プラセボ併合群 0.3% (4/1165 例)]，未回復 2.9% (34/1163 例) [プラセボ併合群 2.0% (23/1165 例)]，回復したが後遺症あり 0.1% (1/1163 例) [プラセボ併合群 0.1% (1/1165 例)], 死亡 0.0% (0/1163 例) [プラセボ併合群 0.0% (0/1165 例)]，及び不明 0.1% (1/1163 例) [プラセボ併合群 0.2% (2/1165 例)] であった．

がん患者対象試験では患者の病態から未回復の有害事象が多かったが，副作用ではほとんどが回復又は軽快した．国内の非がん性慢性疼痛患者ではほとんどの有害事象が回復又は軽快した．海外の非がん性慢性疼痛患者では，国内の非がん性慢性疼痛患者と比較して未回復の有害事象も多かったが，プラセボ群と比較して大きな差はみられなかった．

表 2.7.4.2-14　投与開始後の 0.2 mg 併合群の発現頻度が 2%以上の転帰別有害事象 (国内のがん患者対象試験)

System Organ Class - Preferred Term	Outcome	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
		0.1 mg N=56 n (%)	0.2 mg N=58 n (%)	0.4 mg N=56 n (%)	Placebo N=56 n (%)	0.2 mg N=97 n (%)	Placebo N=96 n (%)	0.2 mg N=155 n (%)	Placebo N=152 n (%)	0.2 mg N=131 n (%)	0.2 mg N=224 n (%)
Subjects with TEAEs	Recovered/resolved	21 (37.5)	25 (43.1)	26 (46.4)	23 (41.1)	27 (27.8)	11 (11.5)	52 (33.5)	34 (22.4)	39 (29.8)	81 (36.2)
	Recovering/resolving	15 (26.8)	8 (13.8)	10 (17.9)	3 (5.4)	6 (6.2)	6 (6.3)	14 (9.0)	9 (5.9)	16 (12.2)	29 (12.9)
	Not recovered/not resolved	8 (14.3)	15 (25.9)	9 (16.1)	13 (23.2)	18 (18.6)	13 (13.5)	33 (21.3)	26 (17.1)	35 (26.7)	55 (24.6)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	2 (3.6)	0	2 (3.6)	3 (5.4)	3 (3.1)	4 (4.2)	3 (1.9)	7 (4.6)	15 (11.5)	18 (8.0)
	Unknown	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
	Total	46 (82.1)	49 (84.5)	47 (83.9)	42 (75.0)	54 (55.7)	34 (35.4)	103 (66.5)	76 (50.0)	105 (80.2)	184 (82.1)
感染症および寄生虫症	Recovered/resolved	2 (3.6)	5 (8.6)	5 (8.9)	4 (7.1)	4 (4.1)	4 (4.2)	9 (5.8)	8 (5.3)	19 (14.5)	27 (12.1)
	Recovering/resolving	0	1 (1.7)	0	2 (3.6)	0	2 (2.1)	1 (0.6)	4 (2.6)	4 (3.1)	5 (2.2)
	Not recovered/not resolved	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.0)	2 (2.1)	1 (0.6)	2 (1.3)	7 (5.3)	7 (3.1)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	2 (3.6)	6 (10.3)	6 (10.7)	6 (10.7)	6 (6.2)	8 (8.3)	12 (7.7)	14 (9.2)	31 (23.7)	41 (18.3)
- 鼻咽頭炎	Recovered/resolved	0	3 (5.2)	2 (3.6)	2 (3.6)	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (2.6)	3 (2.0)	9 (6.9)	13 (5.8)
	Recovering/resolving	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	0	3 (5.2)	2 (3.6)	2 (3.6)	1 (1.0)	2 (2.1)	4 (2.6)	4 (2.6)	9 (6.9)	13 (5.8)
- 肺炎	Recovered/resolved	0	0	0	1 (1.8)	0	3 (3.1)	0	4 (2.6)	3 (2.3)	3 (1.3)
	Recovering/resolving	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (0.4)
	Not recovered/not resolved	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)

System Organ Class - Preferred Term	Outcome	V9222 0.1 mg N=56 n (%)	V9222 0.2 mg N=58 n (%)	V9222 0.4 mg N=56 n (%)	Placebo N=56 n (%)	V9236 0.2 mg N=97 n (%)	Placebo N=96 n (%)	V9222 + V9236 0.2 mg N=155 n (%)	Placebo N=152 n (%)	V9237 0.2 mg N=131 n (%)	Overall 0.2 mg N=224 n (%)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	0	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.8)	0	4 (4.2)	1 (0.6)	5 (3.3)	6 (4.6)	7 (3.1)
血液およびリンパ系障害	Recovered/resolved	3 (5.4)	3 (5.2)	3 (5.4)	4 (7.1)	4 (4.1)	1 (1.0)	7 (4.5)	5 (3.3)	15 (11.5)	23 (10.3)
	Recovering/resolving	2 (3.6)	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.3)	2 (1.3)	3 (2.3)	5 (2.2)
	Not recovered/not resolved	1 (1.8)	0	3 (5.4)	1 (1.8)	3 (3.1)	3 (3.1)	3 (1.9)	4 (2.6)	1 (0.8)	2 (0.9)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	6 (10.7)	4 (6.9)	7 (12.5)	6 (10.7)	8 (8.2)	5 (5.2)	12 (7.7)	11 (7.2)	19 (14.5)	30 (13.4)
- 貧血	Recovered/resolved	0	1 (1.7)	1 (1.8)	2 (3.6)	1 (1.0)	0	2 (1.3)	2 (1.3)	5 (3.8)	7 (3.1)
	Recovering/resolving	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.6)	2 (1.3)	2 (1.5)	3 (1.3)
	Not recovered/not resolved	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.9)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	2 (3.6)	1 (1.7)	2 (3.6)	3 (5.4)	3 (3.1)	2 (2.1)	4 (2.6)	5 (3.3)	8 (6.1)	12 (5.4)
- 好中球減少症	Recovered/resolved	0	1 (1.7)	1 (1.8)	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	4 (3.1)	5 (2.2)
	Recovering/resolving	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.3)	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	0	1 (1.7)	1 (1.8)	0	1 (1.0)	3 (3.1)	2 (1.3)	3 (2.0)	4 (3.1)	5 (2.2)
- 血小板減少症	Recovered/resolved	0	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.3)	0	1 (0.8)	3 (1.3)

System Organ Class - Preferred Term	Outcome	V9222 0.1 mg N=56 n (%)	V9222 0.2 mg N=58 n (%)	V9222 0.4 mg N=56 n (%)	Placebo N=56 n (%)	V9236 0.2 mg N=97 n (%)	V9236 Placebo N=96 n (%)	V9222 + V9236 0.2 mg N=155 n (%)	V9222 + V9236 Placebo N=152 n (%)	V9237 0.2 mg N=131 n (%)	Overall 0.2 mg N=224 n (%)
	Recovering/resolving	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
	Not recovered/not resolved	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	0	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.3)	0	3 (2.3)	5 (2.2)
代謝および栄養障害	Recovered/resolved	2 (3.6)	5 (8.6)	4 (7.1)	1 (1.8)	5 (5.2)	0	10 (6.5)	1 (0.7)	10 (7.6)	20 (8.9)
	Recovering/resolving	1 (1.8)	1 (1.7)	3 (5.4)	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (1.5)	3 (1.3)
	Not recovered/not resolved	2 (3.6)	2 (3.4)	1 (1.8)	1 (1.8)	0	1 (1.0)	2 (1.3)	2 (1.3)	8 (6.1)	10 (4.5)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	5 (8.9)	8 (13.8)	8 (14.3)	3 (5.4)	5 (5.2)	1 (1.0)	13 (8.4)	4 (2.6)	20 (15.3)	33 (14.7)
- 食欲減退	Recovered/resolved	1 (1.8)	4 (6.9)	3 (5.4)	0	3 (3.1)	0	7 (4.5)	0	7 (5.3)	14 (6.3)
	Recovering/resolving	1 (1.8)	1 (1.7)	2 (3.6)	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (1.5)	3 (1.3)
	Not recovered/not resolved	1 (1.8)	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	5 (3.8)	6 (2.7)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	3 (5.4)	6 (10.3)	6 (10.7)	2 (3.6)	3 (3.1)	0	9 (5.8)	2 (1.3)	14 (10.7)	23 (10.3)
- 高カリウム血症	Recovered/resolved	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	3 (2.3)	5 (2.2)
	Recovering/resolving	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

System Organ Class - Preferred Term	Outcome	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
		0.1 mg N=56 n (%)	0.2 mg N=58 n (%)	0.4 mg N=56 n (%)	Placebo N=56 n (%)	0.2 mg N=97 n (%)	Placebo N=96 n (%)	0.2 mg N=155 n (%)	Placebo N=152 n (%)	0.2 mg N=131 n (%)	0.2 mg N=224 n (%)
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	4 (3.1)	6 (2.7)
精神障害	Recovered/resolved	1 (1.8)	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (2.1)	3 (3.1)	3 (1.9)	4 (2.6)	3 (2.3)	6 (2.7)
	Recovering/resolving	2 (3.6)	2 (3.4)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (1.9)	1 (0.7)	2 (1.5)	5 (2.2)
	Not recovered/not resolved	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	8 (6.1)	9 (4.0)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	4 (7.1)	3 (5.2)	1 (1.8)	1 (1.8)	4 (4.1)	4 (4.2)	7 (4.5)	5 (3.3)	13 (9.9)	20 (8.9)
- 不眠症	Recovered/resolved	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
	Recovering/resolving	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.9)
	Not recovered/not resolved	0	0	0	0	0	0	0	0	6 (4.6)	6 (2.7)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.0)	2 (2.1)	1 (0.6)	2 (1.3)	7 (5.3)	8 (3.6)
- 譫妄	Recovered/resolved	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	2 (1.5)	3 (1.3)
	Recovering/resolving	1 (1.8)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	2 (1.5)	3 (1.3)
	Not recovered/not resolved	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	1 (1.8)	2 (3.4)	0	0	0	0	2 (1.3)	0	4 (3.1)	6 (2.7)
神経系障害	Recovered/resolved	1 (1.8)	8 (13.8)	4 (7.1)	3 (5.4)	4 (4.1)	1 (1.0)	12 (7.7)	4 (2.6)	8 (6.1)	20 (8.9)
	Recovering/resolving	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (0.9)
	Not recovered/not resolved	1 (1.8)	0	1 (1.8)	4 (7.1)	1 (1.0)	2 (2.1)	1 (0.6)	6 (3.9)	5 (3.8)	6 (2.7)

System Organ Class - Preferred Term	Outcome	V9222 0.1 mg N=56 n (%)	V9222 0.2 mg N=58 n (%)	V9222 0.4 mg N=56 n (%)	Placebo N=56 n (%)	V9236 0.2 mg N=97 n (%)	V9236 Placebo N=96 n (%)	V9222 + V9236 0.2 mg N=155 n (%)	V9222 + V9236 Placebo N=152 n (%)	V9237 0.2 mg N=131 n (%)	Overall 0.2 mg N=224 n (%)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	2 (3.6)	8 (13.8)	6 (10.7)	7 (12.5)	5 (5.2)	4 (4.2)	13 (8.4)	11 (7.2)	15 (11.5)	28 (12.5)
- 傾眠	Recovered/resolved	1 (1.8)	3 (5.2)	0	1 (1.8)	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (2.6)	2 (1.3)	1 (0.8)	5 (2.2)
	Recovering/resolving	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
	Not recovered/not resolved	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.0)	0	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (1.5)	3 (1.3)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	1 (1.8)	3 (5.2)	0	2 (3.6)	2 (2.1)	1 (1.0)	5 (3.2)	3 (2.0)	4 (3.1)	9 (4.0)
- 頭痛	Recovered/resolved	0	1 (1.7)	1 (1.8)	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	5 (3.8)	7 (3.1)
	Recovering/resolving	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Not recovered/not resolved	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	1 (1.8)	1 (1.7)	1 (1.8)	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	5 (3.8)	7 (3.1)
血管障害	Recovered/resolved	1 (1.8)	2 (3.4)	0	1 (1.8)	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)	4 (3.1)	5 (2.2)
	Recovering/resolving	2 (3.6)	0	3 (5.4)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
	Not recovered/not resolved	0	2 (3.4)	0	0	2 (2.1)	0	4 (2.6)	0	0	4 (1.8)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	3 (5.4)	4 (6.9)	3 (5.4)	1 (1.8)	2 (2.1)	0	6 (3.9)	1 (0.7)	5 (3.8)	10 (4.5)
- 高血圧	Recovered/resolved	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	2 (1.5)	3 (1.3)

System Organ Class - Preferred Term	Outcome	V9222 0.1 mg N=56 n (%)	V9222 0.2 mg N=58 n (%)	V9222 0.4 mg N=56 n (%)	Placebo N=56 n (%)	V9236 0.2 mg N=97 n (%)	V9236 Placebo N=96 n (%)	V9222 + V9236 0.2 mg N=155 n (%)	V9222 + V9236 Placebo N=152 n (%)	V9237 0.2 mg N=131 n (%)	Overall 0.2 mg N=224 n (%)
	Recovering/resolving	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	2 (3.4)	0	0	0	0	2 (1.3)	0	0	2 (0.9)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	1 (1.8)	3 (5.2)	0	0	0	0	3 (1.9)	0	2 (1.5)	5 (2.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	Recovered/resolved	0	1 (1.7)	4 (7.1)	1 (1.8)	2 (2.1)	1 (1.0)	3 (1.9)	2 (1.3)	7 (5.3)	11 (4.9)
	Recovering/resolving	1 (1.8)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	2 (1.5)	3 (1.3)
	Not recovered/not resolved	1 (1.8)	1 (1.7)	1 (1.8)	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	6 (4.6)	7 (3.1)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	2 (3.6)	3 (5.2)	5 (8.9)	1 (1.8)	4 (4.1)	1 (1.0)	7 (4.5)	2 (1.3)	16 (12.2)	23 (10.3)
- 鼻出血	Recovered/resolved	0	0	2 (3.6)	0	2 (2.1)	0	2 (1.3)	0	4 (3.1)	6 (2.7)
	Recovering/resolving	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Not recovered/not resolved	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	1 (1.8)	0	2 (3.6)	0	2 (2.1)	0	2 (1.3)	0	4 (3.1)	6 (2.7)
胃腸障害	Recovered/resolved	14 (25.0)	30 (51.7)	30 (53.6)	21 (37.5)	23 (23.7)	9 (9.4)	53 (34.2)	30 (19.7)	45 (34.4)	90 (40.2)
	Recovering/resolving	7 (12.5)	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (2.1)	0	3 (1.9)	1 (0.7)	3 (2.3)	6 (2.7)
	Not recovered/not resolved	3 (5.4)	0	2 (3.6)	1 (1.8)	1 (1.0)	3 (3.1)	1 (0.6)	4 (2.6)	9 (6.9)	10 (4.5)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

System Organ Class - Preferred Term	Outcome	V9222 0.1 mg N=56 n (%)	V9222 0.2 mg N=58 n (%)	V9222 0.4 mg N=56 n (%)	Placebo N=56 n (%)	V9236 0.2 mg N=97 n (%)	V9236 Placebo N=96 n (%)	V9222 + V9236 0.2 mg N=155 n (%)	V9222 + V9236 Placebo N=152 n (%)	V9237 0.2 mg N=131 n (%)	Overall 0.2 mg N=224 n (%)
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	24 (42.9)	31 (53.4)	33 (58.9)	23 (41.1)	26 (26.8)	12 (12.5)	57 (36.8)	35 (23.0)	57 (43.5)	106 (47.3)
- 下痢	Recovered/resolved	12 (21.4)	26 (44.8)	31 (55.4)	16 (28.6)	18 (18.6)	6 (6.3)	44 (28.4)	22 (14.5)	21 (16.0)	64 (28.6)
	Recovering/resolving	4 (7.1)	0	0	1 (1.8)	1 (1.0)	0	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.9)
	Not recovered/not resolved	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (0.9)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	16 (28.6)	26 (44.8)	32 (57.1)	17 (30.4)	19 (19.6)	7 (7.3)	45 (29.0)	24 (15.8)	24 (18.3)	68 (30.4)
- 悪心	Recovered/resolved	2 (3.6)	4 (6.9)	3 (5.4)	4 (7.1)	2 (2.1)	3 (3.1)	6 (3.9)	7 (4.6)	13 (9.9)	17 (7.6)
	Recovering/resolving	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
	Not recovered/not resolved	2 (3.6)	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	3 (2.3)	3 (1.3)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	5 (8.9)	4 (6.9)	3 (5.4)	5 (8.9)	3 (3.1)	4 (4.2)	7 (4.5)	9 (5.9)	17 (13.0)	22 (9.8)
- 嘔吐	Recovered/resolved	4 (7.1)	2 (3.4)	3 (5.4)	0	4 (4.1)	2 (2.1)	6 (3.9)	2 (1.3)	16 (12.2)	22 (9.8)
	Recovering/resolving	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Not recovered/not resolved	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	5 (8.9)	2 (3.4)	3 (5.4)	0	4 (4.1)	2 (2.1)	6 (3.9)	2 (1.3)	16 (12.2)	22 (9.8)
- 腹痛	Recovered/resolved	2 (3.6)	3 (5.2)	3 (5.4)	0	2 (2.1)	1 (1.0)	5 (3.2)	1 (0.7)	3 (2.3)	8 (3.6)
	Recovering/resolving	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

System Organ Class - Preferred Term	Outcome	V9222 0.1 mg N=56 n (%)	V9222 0.2 mg N=58 n (%)	V9222 0.4 mg N=56 n (%)	V9222 Placebo N=56 n (%)	V9236 0.2 mg N=97 n (%)	V9236 Placebo N=96 n (%)	V9222 + V9236 0.2 mg N=155 n (%)	V9222 + V9236 Placebo N=152 n (%)	V9237 0.2 mg N=131 n (%)	Overall 0.2 mg N=224 n (%)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	2 (3.6)	3 (5.2)	3 (5.4)	0	2 (2.1)	1 (1.0)	5 (3.2)	1 (0.7)	3 (2.3)	8 (3.6)
- 口内炎	Recovered/resolved	1 (1.8)	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.6)	2 (1.3)	4 (3.1)	5 (2.2)
	Recovering/resolving	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	2 (1.5)	3 (1.3)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	1 (1.8)	0	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (2.1)	1 (1.0)	2 (1.3)	2 (1.3)	6 (4.6)	8 (3.6)
- 上腹部痛	Recovered/resolved	0	2 (3.4)	0	1 (1.8)	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (2.3)	5 (2.2)
	Recovering/resolving	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
	Not recovered/not resolved	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	0	3 (5.2)	0	1 (1.8)	0	1 (1.0)	3 (1.9)	2 (1.3)	3 (2.3)	6 (2.7)
皮膚および皮下組織障害	Recovered/resolved	1 (1.8)	4 (6.9)	1 (1.8)	5 (8.9)	2 (2.1)	1 (1.0)	6 (3.9)	6 (3.9)	15 (11.5)	22 (9.8)
	Recovering/resolving	1 (1.8)	0	3 (5.4)	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	5 (3.8)	5 (2.2)
	Not recovered/not resolved	0	2 (3.4)	2 (3.6)	2 (3.6)	5 (5.2)	1 (1.0)	7 (4.5)	3 (2.0)	11 (8.4)	17 (7.6)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	2 (3.6)	6 (10.3)	6 (10.7)	8 (14.3)	7 (7.2)	2 (2.1)	13 (8.4)	10 (6.6)	31 (23.7)	44 (19.6)
- 発疹	Recovered/resolved	1 (1.8)	1 (1.7)	1 (1.8)	2 (3.6)	0	0	1 (0.6)	2 (1.3)	3 (2.3)	4 (1.8)

System Organ Class - Preferred Term	Outcome	V9222 0.1 mg N=56 n (%)	V9222 0.2 mg N=58 n (%)	V9222 0.4 mg N=56 n (%)	Placebo N=56 n (%)	V9236 0.2 mg N=97 n (%)	V9236 Placebo N=96 n (%)	V9222 + V9236 0.2 mg N=155 n (%)	V9222 + V9236 Placebo N=152 n (%)	V9237 0.2 mg N=131 n (%)	Overall 0.2 mg N=224 n (%)
	Recovering/resolving	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
	Not recovered/not resolved	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	1 (0.8)	3 (1.3)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	1 (1.8)	2 (3.4)	2 (3.6)	2 (3.6)	1 (1.0)	0	3 (1.9)	2 (1.3)	5 (3.8)	8 (3.6)
- そう痒症	Recovered/resolved	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	3 (2.3)	4 (1.8)
	Recovering/resolving	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.0)	0	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.9)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	0	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.0)	0	2 (1.3)	1 (0.7)	4 (3.1)	6 (2.7)
筋骨格系および結合組織障害	Recovered/resolved	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	5 (3.8)	5 (2.2)
	Recovering/resolving	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
	Not recovered/not resolved	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	4 (3.1)	5 (2.2)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	0	1 (1.7)	1 (1.8)	0	0	1 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	11 (8.4)	12 (5.4)
- 背部痛	Recovered/resolved	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (0.9)
	Recovering/resolving	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	3 (2.3)	4 (1.8)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

System Organ Class - Preferred Term	Outcome	V9222 0.1 mg N=56 n (%)	V9222 0.2 mg N=58 n (%)	V9222 0.4 mg N=56 n (%)	Placebo N=56 n (%)	V9236 0.2 mg N=97 n (%)	V9236 Placebo N=96 n (%)	V9222 + V9236 0.2 mg N=155 n (%)	V9222 + V9236 Placebo N=152 n (%)	V9237 0.2 mg N=131 n (%)	Overall 0.2 mg N=224 n (%)
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	5 (3.8)	6 (2.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	Recovered/resolved	2 (3.6)	6 (10.3)	8 (14.3)	1 (1.8)	6 (6.2)	4 (4.2)	12 (7.7)	5 (3.3)	15 (11.5)	27 (12.1)
	Recovering/resolving	0	3 (5.2)	1 (1.8)	0	0	1 (1.0)	3 (1.9)	1 (0.7)	6 (4.6)	9 (4.0)
	Not recovered/not resolved	1 (1.8)	1 (1.7)	2 (3.6)	3 (5.4)	4 (4.1)	1 (1.0)	5 (3.2)	4 (2.6)	9 (6.9)	12 (5.4)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	3 (5.4)	10 (17.2)	11 (19.6)	4 (7.1)	10 (10.3)	6 (6.3)	20 (12.9)	10 (6.6)	30 (22.9)	48 (21.4)
- 倦怠感	Recovered/resolved	0	2 (3.4)	0	0	3 (3.1)	1 (1.0)	5 (3.2)	1 (0.7)	8 (6.1)	13 (5.8)
	Recovering/resolving	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	2 (1.5)	3 (1.3)
	Not recovered/not resolved	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)	1 (1.0)	0	1 (0.6)	1 (0.7)	3 (2.3)	4 (1.8)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	1 (1.8)	3 (5.2)	0	1 (1.8)	4 (4.1)	1 (1.0)	7 (4.5)	2 (1.3)	13 (9.9)	20 (8.9)
- 発熱	Recovered/resolved	1 (1.8)	1 (1.7)	1 (1.8)	0	4 (4.1)	1 (1.0)	5 (3.2)	1 (0.7)	5 (3.8)	10 (4.5)
	Recovering/resolving	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (0.4)
	Not recovered/not resolved	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	1 (1.8)	2 (3.4)	1 (1.8)	0	4 (4.1)	2 (2.1)	6 (3.9)	2 (1.3)	5 (3.8)	11 (4.9)
- 末梢性浮腫	Recovered/resolved	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Recovering/resolving	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)

System Organ Class - Preferred Term	Outcome	V9222 0.1 mg N=56 n (%)	V9222 0.2 mg N=58 n (%)	V9222 0.4 mg N=56 n (%)	V9222 Placebo N=56 n (%)	V9236 0.2 mg N=97 n (%)	V9236 Placebo N=96 n (%)	V9222 + V9236 0.2 mg N=155 n (%)	V9222 + V9236 Placebo N=152 n (%)	V9237 0.2 mg N=131 n (%)	Overall 0.2 mg N=224 n (%)
	Not recovered/not resolved	0	1 (1.7)	1 (1.8)	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	4 (3.1)	6 (2.7)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	1 (1.8)	1 (1.7)	2 (3.6)	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	6 (4.6)	8 (3.6)
臨床検査	Recovered/resolved	17 (30.4)	10 (17.2)	9 (16.1)	12 (21.4)	2 (2.1)	3 (3.1)	12 (7.7)	15 (9.9)	8 (6.1)	23 (10.3)
	Recovering/resolving	4 (7.1)	3 (5.2)	0	4 (7.1)	4 (4.1)	0	7 (4.5)	4 (2.6)	5 (3.8)	12 (5.4)
	Not recovered/not resolved	2 (3.6)	9 (15.5)	4 (7.1)	7 (12.5)	4 (4.1)	1 (1.0)	13 (8.4)	8 (5.3)	3 (2.3)	12 (5.4)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
	Total	23 (41.1)	23 (39.7)	13 (23.2)	23 (41.1)	10 (10.3)	4 (4.2)	33 (21.3)	27 (17.8)	16 (12.2)	48 (21.4)
- 白血球数減少	Recovered/resolved	2 (3.6)	5 (8.6)	5 (8.9)	8 (14.3)	2 (2.1)	0	7 (4.5)	8 (5.3)	2 (1.5)	9 (4.0)
	Recovering/resolving	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
	Not recovered/not resolved	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	0	1 (0.4)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	2 (3.6)	6 (10.3)	5 (8.9)	8 (14.3)	4 (4.1)	0	10 (6.5)	8 (5.3)	2 (1.5)	11 (4.9)
- 血中尿素増加	Recovered/resolved	2 (3.6)	3 (5.2)	0	0	1 (1.0)	0	4 (2.6)	0	1 (0.8)	5 (2.2)
	Recovering/resolving	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
	Not recovered/not resolved	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)

System Organ Class - Preferred Term	Outcome	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
		0.1 mg N=56 n (%)	0.2 mg N=58 n (%)	0.4 mg N=56 n (%)	Placebo N=56 n (%)	0.2 mg N=97 n (%)	Placebo N=96 n (%)	0.2 mg N=155 n (%)	Placebo N=152 n (%)	0.2 mg N=131 n (%)	0.2 mg N=224 n (%)
	Total	2 (3.6)	5 (8.6)	0	1 (1.8)	1 (1.0)	0	6 (3.9)	1 (0.7)	1 (0.8)	7 (3.1)
- 総蛋白減少	Recovered/resolved	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
	Recovering/resolving	2 (3.6)	1 (1.7)	0	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	0	2 (0.9)
	Not recovered/not resolved	0	5 (8.6)	2 (3.6)	1 (1.8)	0	0	5 (3.2)	1 (0.7)	0	5 (2.2)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	3 (5.4)	6 (10.3)	2 (3.6)	2 (3.6)	1 (1.0)	0	7 (4.5)	2 (1.3)	0	7 (3.1)
- 血中アルカリホスファターゼ増加	Recovered/resolved	0	1 (1.7)	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.9)
	Recovering/resolving	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
	Not recovered/not resolved	0	3 (5.2)	0	3 (5.4)	0	0	3 (1.9)	3 (2.0)	0	3 (1.3)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	0	4 (6.9)	0	4 (7.1)	0	0	4 (2.6)	4 (2.6)	2 (1.5)	6 (2.7)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Recovered/resolved	0	3 (5.2)	0	1 (1.8)	0	0	3 (1.9)	1 (0.7)	0	4 (1.8)
	Recovering/resolving	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	0	1 (0.4)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	0	4 (6.9)	0	1 (1.8)	1 (1.0)	0	5 (3.2)	1 (0.7)	0	5 (2.2)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Recovered/resolved	0	3 (5.2)	0	1 (1.8)	0	1 (1.0)	3 (1.9)	2 (1.3)	0	4 (1.8)
	Recovering/resolving	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

System Organ Class - Preferred Term	Outcome	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
		0.1 mg N=56 n (%)	0.2 mg N=58 n (%)	0.4 mg N=56 n (%)	Placebo N=56 n (%)	0.2 mg N=97 n (%)	Placebo N=96 n (%)	0.2 mg N=155 n (%)	Placebo N=152 n (%)	0.2 mg N=131 n (%)	0.2 mg N=224 n (%)
	Not recovered/not resolved	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	0	1 (0.4)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	0	4 (6.9)	0	1 (1.8)	1 (1.0)	1 (1.0)	5 (3.2)	2 (1.3)	0	5 (2.2)

MedDRA ver. 16.1
If a subject experienced the same event more than once, the subject was counted once in the category deemed the most preferable.
Preferred terms with 2% or more of the incidence for overall were shown.

表 2.7.4.2-15　0.2 mg 併合群の発現頻度が 2%以上の転帰別有害事象 (国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験)

System Organ Class - Preferred Term	Outcome	V9238 0.2 mg N=43 n (%)	V9239 0.2 mg N=10 n (%)	V9238 + V9239 0.2 mg N=53 n (%)
Subjects with TEAEs	Recovered/resolved	31 (72.1)	5 (50.0)	36 (67.9)
	Recovering/resolving	3 (7.0)	3 (30.0)	6 (11.3)
	Not recovered/not resolved	3 (7.0)	1 (10.0)	4 (7.5)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Fatal	1 (2.3)	0	1 (1.9)
	Unknown	0	0	0
	Total	38 (88.4)	9 (90.0)	47 (88.7)
感染症および寄生虫症	Recovered/resolved	16 (37.2)	3 (30.0)	19 (35.8)
	Recovering/resolving	2 (4.7)	0	2 (3.8)
	Not recovered/not resolved	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Fatal	0	0	0
	Unknown	0	0	0
	Total	18 (41.9)	3 (30.0)	21 (39.6)
- 鼻咽頭炎	Recovered/resolved	10 (23.3)	3 (30.0)	13 (24.5)
	Recovering/resolving	1 (2.3)	0	1 (1.9)
	Not recovered/not resolved	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Fatal	0	0	0
	Unknown	0	0	0
	Total	11 (25.6)	3 (30.0)	14 (26.4)
- 胃腸炎	Recovered/resolved	2 (4.7)	0	2 (3.8)
	Recovering/resolving	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Fatal	0	0	0
	Unknown	0	0	0
	Total	2 (4.7)	0	2 (3.8)
- インフルエンザ	Recovered/resolved	2 (4.7)	0	2 (3.8)
	Recovering/resolving	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Fatal	0	0	0
	Unknown	0	0	0
	Total	2 (4.7)	0	2 (3.8)
代謝および栄養障害	Recovered/resolved	3 (7.0)	0	3 (5.7)
	Recovering/resolving	0	0	0
	Not recovered/not resolved	1 (2.3)	0	1 (1.9)

System Organ Class - Preferred Term	Outcome	V9238 0.2 mg N=43 n (%)	V9239 0.2 mg N=10 n (%)	V9238 + V9239 0.2 mg N=53 n (%)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Fatal	0	0	0
	Unknown	0	0	0
	Total	4 (9.3)	0	4 (7.5)
- 食欲減退	Recovered/resolved	2 (4.7)	0	2 (3.8)
	Recovering/resolving	0	0	0
	Not recovered/not resolved	1 (2.3)	0	1 (1.9)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Fatal	0	0	0
	Unknown	0	0	0
	Total	3 (7.0)	0	3 (5.7)
精神障害	Recovered/resolved	2 (4.7)	0	2 (3.8)
	Recovering/resolving	0	1 (10.0)	1 (1.9)
	Not recovered/not resolved	0	1 (10.0)	1 (1.9)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Fatal	0	0	0
	Unknown	0	0	0
	Total	2 (4.7)	2 (20.0)	4 (7.5)
- 不安	Recovered/resolved	2 (4.7)	0	2 (3.8)
	Recovering/resolving	0	1 (10.0)	1 (1.9)
	Not recovered/not resolved	0	1 (10.0)	1 (1.9)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Fatal	0	0	0
	Unknown	0	0	0
	Total	2 (4.7)	2 (20.0)	4 (7.5)
神経系障害	Recovered/resolved	7 (16.3)	1 (10.0)	8 (15.1)
	Recovering/resolving	0	0	0
	Not recovered/not resolved	1 (2.3)	0	1 (1.9)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Fatal	0	0	0
	Unknown	0	0	0
	Total	8 (18.6)	1 (10.0)	9 (17.0)
- 傾眠	Recovered/resolved	3 (7.0)	1 (10.0)	4 (7.5)
	Recovering/resolving	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Fatal	0	0	0
	Unknown	0	0	0
	Total	3 (7.0)	1 (10.0)	4 (7.5)
- 浮動性めまい	Recovered/resolved	2 (4.7)	0	2 (3.8)
	Recovering/resolving	0	0	0

System Organ Class - Preferred Term	Outcome	V9238 0.2 mg N=43 n (%)	V9239 0.2 mg N=10 n (%)	V9238 + V9239 0.2 mg N=53 n (%)
	Not recovered/not resolved	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Fatal	0	0	0
	Unknown	0	0	0
	Total	2 (4.7)	0	2 (3.8)
胃腸障害	Recovered/resolved	22 (51.2)	4 (40.0)	26 (49.1)
	Recovering/resolving	1 (2.3)	0	1 (1.9)
	Not recovered/not resolved	0	1 (10.0)	1 (1.9)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Fatal	0	0	0
	Unknown	0	0	0
	Total	23 (53.5)	5 (50.0)	28 (52.8)
- 下痢	Recovered/resolved	10 (23.3)	4 (40.0)	14 (26.4)
	Recovering/resolving	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Fatal	0	0	0
	Unknown	0	0	0
	Total	10 (23.3)	4 (40.0)	14 (26.4)
- 悪心	Recovered/resolved	5 (11.6)	1 (10.0)	6 (11.3)
	Recovering/resolving	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Fatal	0	0	0
	Unknown	0	0	0
	Total	5 (11.6)	1 (10.0)	6 (11.3)
- 嘔吐	Recovered/resolved	4 (9.3)	1 (10.0)	5 (9.4)
	Recovering/resolving	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Fatal	0	0	0
	Unknown	0	0	0
	Total	4 (9.3)	1 (10.0)	5 (9.4)
- 腹痛	Recovered/resolved	4 (9.3)	0	4 (7.5)
	Recovering/resolving	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Fatal	0	0	0
	Unknown	0	0	0
	Total	4 (9.3)	0	4 (7.5)
- 上腹部痛	Recovered/resolved	1 (2.3)	1 (10.0)	2 (3.8)

System Organ Class - Preferred Term	Outcome	V9238 0.2 mg N=43 n (%)	V9239 0.2 mg N=10 n (%)	V9238 + V9239 0.2 mg N=53 n (%)
	Recovering/resolving	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Fatal	0	0	0
	Unknown	0	0	0
	Total	1 (2.3)	1 (10.0)	2 (3.8)
- 胃炎	Recovered/resolved	0	0	0
	Recovering/resolving	1 (2.3)	0	1 (1.9)
	Not recovered/not resolved	0	1 (10.0)	1 (1.9)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Fatal	0	0	0
	Unknown	0	0	0
	Total	1 (2.3)	1 (10.0)	2 (3.8)
皮膚および皮下組織障害	Recovered/resolved	4 (9.3)	0	4 (7.5)
	Recovering/resolving	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Fatal	0	0	0
	Unknown	0	0	0
	Total	4 (9.3)	0	4 (7.5)
- 湿疹	Recovered/resolved	2 (4.7)	0	2 (3.8)
	Recovering/resolving	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Fatal	0	0	0
	Unknown	0	0	0
	Total	2 (4.7)	0	2 (3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	Recovered/resolved	4 (9.3)	2 (20.0)	6 (11.3)
	Recovering/resolving	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Fatal	1 (2.3)	0	1 (1.9)
	Unknown	0	0	0
	Total	5 (11.6)	2 (20.0)	7 (13.2)
- 倦怠感	Recovered/resolved	1 (2.3)	2 (20.0)	3 (5.7)
	Recovering/resolving	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Fatal	0	0	0
	Unknown	0	0	0
	Total	1 (2.3)	2 (20.0)	3 (5.7)

System Organ Class - Preferred Term	Outcome	V9238 0.2 mg N=43 n (%)	V9239 0.2 mg N=10 n (%)	V9238 + V9239 0.2 mg N=53 n (%)
臨床検査	Recovered/resolved	4 (9.3)	1 (10.0)	5 (9.4)
	Recovering/resolving	1 (2.3)	1 (10.0)	2 (3.8)
	Not recovered/not resolved	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Fatal	0	0	0
	Unknown	0	0	0
	Total	5 (11.6)	2 (20.0)	7 (13.2)
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Recovered/resolved	2 (4.7)	0	2 (3.8)
	Recovering/resolving	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Fatal	0	0	0
	Unknown	0	0	0
	Total	2 (4.7)	0	2 (3.8)
- 尿中蛋白陽性	Recovered/resolved	0	1 (10.0)	1 (1.9)
	Recovering/resolving	1 (2.3)	0	1 (1.9)
	Not recovered/not resolved	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Fatal	0	0	0
	Unknown	0	0	0
	Total	1 (2.3)	1 (10.0)	2 (3.8)
傷害、中毒および処置合併症	Recovered/resolved	6 (14.0)	1 (10.0)	7 (13.2)
	Recovering/resolving	0	1 (10.0)	1 (1.9)
	Not recovered/not resolved	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Fatal	0	0	0
	Unknown	0	0	0
	Total	6 (14.0)	2 (20.0)	8 (15.1)
- 挫傷	Recovered/resolved	3 (7.0)	0	3 (5.7)
	Recovering/resolving	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Fatal	0	0	0
	Unknown	0	0	0
	Total	3 (7.0)	0	3 (5.7)
- 転倒	Recovered/resolved	2 (4.7)	0	2 (3.8)
	Recovering/resolving	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Fatal	0	0	0

System Organ Class - Preferred Term	Outcome	V9238 0.2 mg N=43 n (%)	V9239 0.2 mg N=10 n (%)	V9238 + V9239 0.2 mg N=53 n (%)
	Unknown	0	0	0
	Total	2 (4.7)	0	2 (3.8)
- 靭帯捻挫	Recovered/resolved	2 (4.7)	0	2 (3.8)
	Recovering/resolving	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Fatal	0	0	0
	Unknown	0	0	0
	Total	2 (4.7)	0	2 (3.8)

MedDRA ver. 16.1
If a subject experienced the same event more than once, the subject was counted once in the category deemed the most preferable.
Preferred terms with 2% or more of the incidence for pooled 0.2 mg group of V9238 and V9239 were shown.

表 2.7.4.2-16　0.2 mg 併合群の発現頻度が 3%以上の転帰別有害事象 (海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験の投与 12 週後まで)

System Organ Class - Preferred Term	Outcome	V9231		V9232		V9235		Overall	
		0.2 mg N=271 n (%)	Placebo N=272 n (%)	0.2 mg N=271 n (%)	Placebo N=274 n (%)	0.2 mg N=621 n (%)	Placebo N=619 n (%)	0.2 mg N=1163 n (%)	Placebo N=1165 n (%)
Subjects with TEAEs	Recovered/resolved	95 (35.1)	92 (33.8)	95 (35.1)	92 (33.6)	218 (35.1)	209 (33.8)	408 (35.1)	393 (33.7)
	Recovering/resolving	8 (3.0)	9 (3.3)	8 (3.0)	5 (1.8)	14 (2.3)	16 (2.6)	30 (2.6)	30 (2.6)
	Not recovered/not resolved	17 (6.3)	14 (5.1)	22 (8.1)	17 (6.2)	66 (10.6)	63 (10.2)	105 (9.0)	94 (8.1)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.2)	7 (1.1)	3 (0.3)	8 (0.7)
	Fatal	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)
	Unknown	0	0	0	0	0	4 (0.6)	0	4 (0.3)
	Total	120 (44.3)	115 (42.3)	128 (47.2)	115 (42.0)	300 (48.3)	301 (48.6)	548 (47.1)	531 (45.6)
胃腸障害	Recovered/resolved	46 (17.0)	27 (9.9)	43 (15.9)	34 (12.4)	120 (19.3)	75 (12.1)	209 (18.0)	136 (11.7)
	Recovering/resolving	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (1.5)	2 (0.7)	6 (1.0)	3 (0.5)	12 (1.0)	7 (0.6)
	Not recovered/not resolved	4 (1.5)	0	8 (3.0)	3 (1.1)	18 (2.9)	12 (1.9)	30 (2.6)	15 (1.3)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.2)	3 (0.3)
	Total	53 (19.6)	30 (11.0)	55 (20.3)	39 (14.2)	145 (23.3)	92 (14.9)	253 (21.8)	161 (13.8)
- 下痢	Recovered/resolved	17 (6.3)	6 (2.2)	22 (8.1)	5 (1.8)	47 (7.6)	15 (2.4)	86 (7.4)	26 (2.2)
	Recovering/resolving	0	0	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)
	Not recovered/not resolved	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0
	Total	18 (6.6)	6 (2.2)	23 (8.5)	5 (1.8)	48 (7.7)	17 (2.7)	89 (7.7)	28 (2.4)
- 腹痛	Recovered/resolved	16 (5.9)	5 (1.8)	11 (4.1)	2 (0.7)	39 (6.3)	12 (1.9)	66 (5.7)	19 (1.6)
	Recovering/resolving	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	0
	Not recovered/not resolved	1 (0.4)	0	2 (0.7)	0	4 (0.6)	3 (0.5)	7 (0.6)	3 (0.3)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	17 (6.3)	5 (1.8)	14 (5.2)	2 (0.7)	43 (6.9)	15 (2.4)	74 (6.4)	22 (1.9)
- 悪心	Recovered/resolved	9 (3.3)	6 (2.2)	13 (4.8)	8 (2.9)	36 (5.8)	23 (3.7)	58 (5.0)	37 (3.2)
	Recovering/resolving	2 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)	0	3 (0.3)	0
	Not recovered/not resolved	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)

System Organ Class - Preferred Term	Outcome	V9231		V9232		V9235		Overall	
		0.2 mg N=271 n (%)	Placebo N=272 n (%)	0.2 mg N=271 n (%)	Placebo N=274 n (%)	0.2 mg N=621 n (%)	Placebo N=619 n (%)	0.2 mg N=1163 n (%)	Placebo N=1165 n (%)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
	Total	12 (4.4)	6 (2.2)	13 (4.8)	9 (3.3)	37 (6.0)	24 (3.9)	62 (5.3)	39 (3.3)

MedDRA ver. 16.1
If a subject experienced the same event more than once, the subject was counted once in more outcome category.
Adverse events that occurred from the first dosing date to Day 84 (12 weeks) of V9231, V9232 and V9235 were summarized.
Preferred terms with 3% or more of the incidence in either treatment group were shown.

2.7.4.2.1.1.5 背景因子別

国内のがん患者対象試験 (V9222，V9236，V9237) の背景因子 (性別，年齢，BMI，ベースラインの一日あたりの定時オピオイド投与量，併用された定時オピオイドの種類，CYP3A 阻害薬の併用，P-gp 阻害薬の併用) 別有害事象及び副作用発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.2-17 及び付録表 2.7.4.7-34 に，国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) の背景因子別有害事象及び副作用発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.2-18 及び付録表 2.7.4.7-35 に示す．海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週までの有害事象について，背景因子別発現頻度を表 2.7.4.2-19 及び付録表 2.7.4.7-36 に示す．

表 2.7.4.2-17 投与開始後の背景因子別有害事象発現頻度 (国内のがん患者対象試験)

		V9222 + V9236		V9237	Overall
Subgroup	Category	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
		N=155	N=152	N=131	N=224
Age (years)	<40	50.0% (2/4)	50.0% (2/4)	100.0% (3/3)	83.3% (5/6)
	>=40 to <65	65.3% (49/75)	47.8% (32/67)	80.6% (54/67)	83.3% (90/108)
	>=65	68.4% (52/76)	51.9% (42/81)	78.7% (48/61)	80.9% (89/110)
	>=75	76.9% (10/13)	41.9% (13/31)	77.3% (17/22)	86.7% (26/30)
BMI (kg/m^2)	<18.5	69.2% (18/26)	48.6% (17/35)	82.8% (24/29)	85.7% (36/42)
	>=18.5 to <25	67.9% (72/106)	52.5% (52/99)	81.0% (68/84)	82.7% (124/150)
	>=25 to <30	61.9% (13/21)	33.3% (5/15)	80.0% (12/15)	79.3% (23/29)
	>=30	0.0% (0/2)	66.7% (2/3)	33.3% (1/3)	33.3% (1/3)
Gender	Male	64.5% (60/93)	53.2% (50/94)	82.4% (61/74)	81.2% (108/133)
	Female	69.4% (43/62)	44.8% (26/58)	77.2% (44/57)	83.5% (76/91)
Opioid Type	Oxycodone	64.8% (70/108)	49.0% (50/102)	78.0% (71/91)	80.4% (127/158)
	Morphine	86.7% (13/15)	58.8% (10/17)	100.0% (13/13)	95.8% (23/24)
	Fentanyl	63.3% (19/30)	47.2% (17/36)	77.8% (28/36)	81.6% (40/49)
	Other	50.0% (4/8)	100.0% (1/1)	50.0% (1/2)	55.6% (5/9)
Baseline Regular Use Opioid per Day (mg)	<60	65.4% (53/81)	42.4% (36/85)	81.9% (59/72)	82.1% (101/123)
	>=60	67.6% (50/74)	59.7% (40/67)	78.0% (46/59)	82.2% (83/101)
Concomitant Use of CYP3A Inhibitor	Strong (Yes)	33.3% (1/3)	0.0% (0/1)	100.0% (2/2)	75.0% (3/4)
	Strong (No)	67.1% (102/152)	50.3% (76/151)	79.8% (103/129)	82.3% (181/220)
	Strong (No) and Moderate (Yes)	78.9% (15/19)	53.8% (7/13)	88.9% (16/18)	87.1% (27/31)
	Strong (No) and Moderate (No)	65.4% (87/133)	50.0% (69/138)	78.4% (87/111)	81.5% (154/189)
Concomitant Use of P-gp Inhibitor	Yes	54.5% (6/11)	33.3% (1/3)	71.4% (5/7)	71.4% (10/14)
	No	67.4% (97/144)	50.3% (75/149)	80.6% (100/124)	82.9% (174/210)

表 2.7.4.2-18 背景因子別の有害事象発現頻度 (国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験)

Subgroup	Category	V9238 + V9239 0.2 mg N=53
Age (years)	<40	100.0% (2/2)
	>=40 to <65	90.5% (19/21)
	>=65	86.7% (26/30)
	>=75	86.7% (13/15)
BMI (kg/m^2)	<18.5	62.5% (5/8)
	>=18.5 to <25	93.9% (31/33)
	>=25 to <30	100.0% (11/11)
	>=30	0.0% (0/1)
Gender	Male	95.2% (20/21)
	Female	84.4% (27/32)
Opioid Type	Oxycodone	90.0% (9/10)
	Morphine	70.0% (7/10)
	Fentanyl	89.3% (25/28)
	Other	93.3% (14/15)
Baseline Regular Use Opioid per Day (mg)	<60	92.0% (23/25)
	>=60	85.7% (24/28)
Concomitant Use of CYP3A Inhibitor	Strong (Yes)	100.0% (5/5)
	Strong (No)	87.5% (42/48)
	Strong (No) and Moderate (Yes)	---
	Strong (No) and Moderate (No)	87.5% (42/48)
Concomitant Use of P-gp Inhibitor	Yes	100.0% (7/7)
	No	87.0% (40/46)

表 2.7.4.2-19 背景因子別の有害事象発現頻度 (海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験の投与 12 週後まで)

	V9231		V9232		V9235		Overall	
	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo
Subgroup	N=271	N=272	N=271	N=274	N=621	N=619	N=1163	N=1165
Age (years)								
<40	56.0%	42.3%	47.6%	30.0%	57.3%	55.9%	55.4%	45.5%
	(14/25)	(11/26)	(10/21)	(12/40)	(43/75)	(38/68)	(67/121)	(61/134)
>=40 to <65	44.7%	40.7%	47.1%	42.3%	46.5%	46.9%	46.2%	44.5%
	(93/208)	(81/199)	(97/206)	(83/196)	(207/445)	(223/475)	(397/859)	(387/870)
>=65	34.2%	48.9%	47.7%	52.6%	49.5%	52.6%	45.9%	51.6%
	(13/38)	(23/47)	(21/44)	(20/38)	(50/101)	(40/76)	(84/183)	(83/161)
>=75	33.3%	62.5%	22.2%	40.0%	50.0%	50.0%	40.5%	52.2%
	(2/6)	(5/8)	(2/9)	(2/5)	(11/22)	(5/10)	(15/37)	(12/23)
BMI (kg/m^2)								
<18.5	--- (0/0)	0.0% (0/1)	100.0%	0.0% (0/3)	16.7%	42.9%	28.6%	27.3%
			(1/1)		(1/6)	(3/7)	(2/7)	(3/11)
>=18.5 to <25.0	42.6%	29.6%	43.2%	35.8%	52.7%	42.7%	47.6%	37.4%
	(23/54)	(16/54)	(19/44)	(19/53)	(49/93)	(41/96)	(91/191)	(76/203)
>=25.0 to <30.0	35.3%	46.9%	46.4%	42.5%	45.3%	52.1%	43.6%	48.9%
	(24/68)	(30/64)	(39/84)	(31/73)	(87/192)	(101/194)	(150/344)	(162/331)
>=30.0	48.6%	45.4%	48.6%	44.8%	49.4%	48.4%	49.0%	46.8%
	(72/148)	(69/152)	(69/142)	(64/143)	(163/330)	(156/322)	(304/620)	(289/617)
Gender								
Male	32.7%	38.5%	40.0%	32.1%	43.7%	44.7%	40.2%	40.0%
	(36/110)	(40/104)	(44/110)	(34/106)	(104/238)	(97/217)	(184/458)	(171/427)
Female	52.2%	44.6%	52.2%	48.2%	51.2%	50.7%	51.6%	48.8%
	(84/161)	(75/168)	(84/161)	(81/168)	(196/383)	(204/402)	(364/705)	(360/738)
Race								
American Indian or Alaska Native	100.0%	0.0% (0/1)	100.0%	50.0%	0.0% (0/2)	28.6%	66.7%	33.3%
	(1/1)		(3/3)	(2/4)		(2/7)	(4/6)	(4/12)
Asian	0.0% (0/2)	0.0% (0/1)	100.0%	33.3%	80.0%	28.6%	66.7%	27.3%
			(2/2)	(1/3)	(4/5)	(2/7)	(6/9)	(3/11)

	V9231		V9232		V9235		Overall	
	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo
Subgroup	N=271	N=272	N=271	N=274	N=621	N=619	N=1163	N=1165
Black or African American	32.1%	27.1%	45.8%	30.8%	34.2%	34.3%	36.2%	31.8%
	(17/53)	(13/48)	(22/48)	(12/39)	(41/120)	(37/108)	(80/221)	(62/195)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	100.0%	100.0%	--- (0/0)	0.0% (0/1)	100.0%	100.0%	100.0%	75.0%
	(1/1)	(2/2)			(2/2)	(1/1)	(3/3)	(3/4)
White	47.2%	45.5%	46.3%	44.1%	51.4%	52.2%	49.2%	48.7%
	(101/214)	(100/220)	(101/218)	(100/227)	(253/492)	(259/496)	(455/924)	(459/943)
Average total daily dose of opioid at BL (mg)								
<30	60.0%	0.0% (0/1)	0.0% (0/1)	50.0%	60.0%	27.3%	56.3%	28.6%
	(3/5)			(1/2)	(6/10)	(3/11)	(9/16)	(4/14)
>=30 to <=100	36.7%	44.1%	52.5%	43.3%	42.3%	46.3%	43.5%	45.1%
	(54/147)	(64/145)	(85/162)	(71/164)	(160/378)	(171/369)	(299/687)	(306/678)
>100 to <=200	50.7%	40.3%	41.4%	41.3%	53.4%	50.3%	49.6%	45.8%
	(34/67)	(29/72)	(29/70)	(26/63)	(70/131)	(75/149)	(133/268)	(130/284)
>200 to <=400	60.5%	46.2%	40.7%	38.2%	59.7%	59.0%	56.5%	50.0%
	(26/43)	(18/39)	(11/27)	(13/34)	(46/77)	(36/61)	(83/147)	(67/134)
>400	33.3%	26.7%	27.3%	36.4%	72.0%	55.2%	53.3%	43.6%
	(3/9)	(4/15)	(3/11)	(4/11)	(18/25)	(16/29)	(24/45)	(24/55)
Opioid dose strata (mg)								
30-100	38.3%	43.8%	50.9%	43.7%	43.7%	46.2%	44.2%	45.1%
	(59/154)	(67/153)	(85/167)	(73/167)	(173/396)	(181/392)	(317/717)	(321/712)
>100	52.1%	40.3%	41.3%	39.3%	56.4%	52.9%	51.8%	46.4%
	(61/117)	(48/119)	(43/104)	(42/107)	(127/225)	(120/227)	(231/446)	(210/453)
Opioid type								
Oxycodone	39.8%	38.8%	41.7%	46.0%	50.7%	44.5%	45.1%	43.2%
	(41/103)	(40/103)	(35/84)	(40/87)	(77/152)	(65/146)	(153/339)	(145/336)
Hydrocodone	38.3%	49.1%	53.2%	37.1%	34.9%	38.6%	39.6%	40.3%
	(18/47)	(26/53)	(33/62)	(23/62)	(58/166)	(61/158)	(109/275)	(110/273)
Morphine	53.7%	30.3%	51.6%	44.4%	60.5%	62.2%	57.0%	52.1%
	(22/41)	(10/33)	(16/31)	(16/36)	(52/86)	(61/98)	(90/158)	(87/167)
Fentanyl	53.8%	50.0%	39.1%	28.6%	50.0%	58.8%	47.8%	48.4%
	(7/13)	(8/16)	(9/23)	(8/28)	(27/54)	(30/51)	(43/90)	(46/95)

	V9231		V9232		V9235		Overall	
	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo
Subgroup	N=271	N=272	N=271	N=274	N=621	N=619	N=1163	N=1165
Methadone	66.7%	45.5%	41.7%	50.0%	74.2%	56.3%	65.3%	52.7%
	(4/6)	(5/11)	(5/12)	(6/12)	(23/31)	(18/32)	(32/49)	(29/55)
Hydromorphone	33.3%	27.3%	37.5%	42.9%	50.0%	66.7%	41.7%	44.4%
	(2/6)	(3/11)	(3/8)	(3/7)	(5/10)	(6/9)	(10/24)	(12/27)

Adverse events that occurred from the first dosing date to Day 84 (12 weeks) of V9231, V9232 and V9235 were summarized.

(1) 性別

国内のがん患者対象試験及び非がん性慢性疼痛患者対象試験で，性別が安全性に及ぼす影響を検討した．がん患者対象比較対照試験 (V9222，V9236) 併合では，0.2 mg 併合群の有害事象発現頻度は男性が 64.5% (60/93 例), 女性が 69.4% (43/62 例) [プラセボ併合群 : 男性 53.2% (50/94 例)，女性 44.8% (26/58 例)] であった．副作用発現頻度は 0.2 mg 併合群で男性が 24.7% (23/93 例), 女性が 40.3% (25/62 例) [プラセボ併合群 : 男性 21.3% (20/94 例), 女性 20.7% (12/58 例)] であった．がん患者対象継続投与試験 (V9237) では，有害事象発現頻度は男性が 82.4% (61/74 例), 女性が 77.2% (44/57 例) で, 副作用発現頻度は男性が 10.8% (8/74 例), 女性が 21.1% (12/57 例) であった．非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) 併合では, 有害事象発現頻度は 0.2 mg 併合群で男性が 95.2% (20/21 例), 女性が 84.4% (27/32 例) で, 副作用発現頻度は 0.2 mg 併合群で男性が 28.6% (6/21 例), 女性が 34.4% (11/32 例) であった．有害事象発現頻度は男性と女性との間に大きな違いは認められなかったが，副作用発現頻度ではがん患者の 0.2 mg 併合群で女性がやや高い傾向がみられた．

海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週までの併合では，0.2 mg 併合群の有害事象発現頻度は男性が 40.2% (184/458 例)，女性が 51.6% (364/705 例) [プラセボ併合群 : 男性 40.0% (171/427 例)，女性 48.8% (360/738 例)] であり，両群ともに女性の方がやや有害事象発現頻度が高い傾向がみられた．

更に，国内のがん患者対象試験 (V9222，V9236，V9237) 及び非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) について，0.2 mg 併合群の発現頻度が 2%以上の性別の有害事象及び副作用発現頻度を表 2.7.4.2-20 及び付録表 2.7.4.7-37，表 2.7.4.2-21 及び付録表 2.7.4.7-38 に示す．

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222，V9236) 併合で，0.2 mg 併合群で男性と女性で発現頻度の差が 10%以上であった有害事象 (男性，女性) は，下痢 (22.6%，38.7%) (プラセボ併合群 : 男性 16.0%，女性 15.5%) のみであった．がん患者対象継続投与試験 (V9237) で，男性と女性で発現頻度の差が 10%以上であった事象は，悪心 (17.6%，7.0%) のみであった．非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) 併合で，男性と女性で発現頻度の差が 10%以上であった事象は，悪心 (4.8%，15.6%) 及び挫傷 (14.3%，0.0%) であった．下痢の副作用を性別にみると，がん患者対象比較対照試験 (V9222，V9236) 併合では，0.2 mg 併合群で男性 18.3%，女性 33.9% (プラセボ併合群 : 男性 10.6%，女性 13.8%)，がん患者対象継続投与試験 (V9237) では男性 6.8%，女性 12.3%，非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) 併合では男性 19.0%，女性 18.8%であり，全体としてがん患者で女性の発現頻度がやや高い傾向がみられた．悪心の副作用を性別にみると，がん患者対象試験 (V9222，V9236，V9237) 併合及び非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合のいずれも, 0.2 mg 併合群で男性及び女性の発現例が各 1 例以下であり，性別で大きな差はみられなかった．挫傷はいずれも治験責任 (分担) 医師により治験薬との因果関係なしと判断された．

海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週までの併合で有害事象発現頻度が高かった下痢，腹痛及び悪心について比較するため，下

痢，腹痛及び悪心の背景因子別有害事象発現状況を付録表 2.7.4.7-39，付録表 2.7.4.7-40，及び付録表 2.7.4.7-41 に示す．0.2 mg 併合群の下痢の有害事象発現頻度は男性 6.8%，女性 8.2% (プラセボ併合群 : 男性 1.9%, 女性 2.7%), 腹痛の有害事象発現頻度は男性 8.5%, 女性 9.8% (プラセボ併合群：男性 2.6%，女性 3.8%)，悪心の有害事象発現頻度は男性 4.1%，女性 6.1% (プラセボ併合群 : 男性 2.3%，女性 3.9%) であり，男性と女性で有害事象発現頻度に大きな違いはみられなかった．

これらの結果から，国内ではがん患者でプラセボ群と比較して副作用発現頻度が女性で高い傾向がみられたが，これは下痢の発現頻度が影響を及ぼしたと考えられた．それ以外の事象については，国内，海外に関わらずプラセボ群の発現頻度も同様の傾向であることから，男性と女性で大きな差は認められなかった．

表 2.7.4.2-20　0.2 mg 併合群の発現頻度が 2%以上の性別の有害事象発現頻度 (国内のがん患者対象試験)

System Organ Class - Preferred Term	V9222 + V9236				V9237		Overall	
	0.2 mg		Placebo		0.2 mg		0.2 mg	
	Male N=93 n (%)	Female N=62 n (%)	Male N=94 n (%)	Female N=58 n (%)	Male N=74 n (%)	Female N=57 n (%)	Male N=133 n (%)	Female N=91 n (%)
Subjects with TEAEs	60 (64.5)	43 (69.4)	50 (53.2)	26 (44.8)	61 (82.4)	44 (77.2)	108 (81.2)	76 (83.5)
感染症および寄生虫症	9 (9.7)	3 (4.8)	11 (11.7)	3 (5.2)	17 (23.0)	14 (24.6)	24 (18.0)	17 (18.7)
- 鼻咽頭炎	4 (4.3)	0	3 (3.2)	1 (1.7)	2 (2.7)	7 (12.3)	6 (4.5)	7 (7.7)
- 肺炎	0	1 (1.6)	5 (5.3)	0	5 (6.8)	1 (1.8)	5 (3.8)	2 (2.2)
血液およびリンパ系障害	7 (7.5)	5 (8.1)	8 (8.5)	3 (5.2)	15 (20.3)	4 (7.0)	21 (15.8)	9 (9.9)
- 貧血	3 (3.2)	1 (1.6)	3 (3.2)	2 (3.4)	7 (9.5)	1 (1.8)	10 (7.5)	2 (2.2)
- 好中球減少症	2 (2.2)	0	3 (3.2)	0	4 (5.4)	0	5 (3.8)	0
- 血小板減少症	1 (1.1)	1 (1.6)	0	0	2 (2.7)	1 (1.8)	3 (2.3)	2 (2.2)
代謝および栄養障害	5 (5.4)	8 (12.9)	3 (3.2)	1 (1.7)	13 (17.6)	7 (12.3)	18 (13.5)	15 (16.5)
- 食欲減退	3 (3.2)	6 (9.7)	2 (2.1)	0	9 (12.2)	5 (8.8)	12 (9.0)	11 (12.1)
- 高カリウム血症	1 (1.1)	1 (1.6)	0	0	3 (4.1)	1 (1.8)	4 (3.0)	2 (2.2)
精神障害	6 (6.5)	1 (1.6)	5 (5.3)	0	10 (13.5)	3 (5.3)	16 (12.0)	4 (4.4)
- 不眠症	1 (1.1)	0	2 (2.1)	0	5 (6.8)	2 (3.5)	6 (4.5)	2 (2.2)
- 譫妄	2 (2.2)	0	0	0	3 (4.1)	1 (1.8)	5 (3.8)	1 (1.1)
神経系障害	8 (8.6)	5 (8.1)	7 (7.4)	4 (6.9)	7 (9.5)	8 (14.0)	15 (11.3)	13 (14.3)
- 傾眠	3 (3.2)	2 (3.2)	2 (2.1)	1 (1.7)	2 (2.7)	2 (3.5)	5 (3.8)	4 (4.4)
- 頭痛	2 (2.2)	0	0	0	2 (2.7)	3 (5.3)	4 (3.0)	3 (3.3)
血管障害	3 (3.2)	3 (4.8)	0	1 (1.7)	3 (4.1)	2 (3.5)	6 (4.5)	4 (4.4)
- 高血圧	2 (2.2)	1 (1.6)	0	0	1 (1.4)	1 (1.8)	3 (2.3)	2 (2.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	5 (5.4)	2 (3.2)	2 (2.1)	0	11 (14.9)	5 (8.8)	16 (12.0)	7 (7.7)
- 鼻出血	2 (2.2)	0	0	0	2 (2.7)	2 (3.5)	4 (3.0)	2 (2.2)
胃腸障害	29 (31.2)	28 (45.2)	22 (23.4)	13 (22.4)	30 (40.5)	27 (47.4)	56 (42.1)	50 (54.9)
- 下痢	21 (22.6)	24 (38.7)	15 (16.0)	9 (15.5)	14 (18.9)	10 (17.5)	35 (26.3)	33 (36.3)
- 悪心	6 (6.5)	1 (1.6)	4 (4.3)	5 (8.6)	13 (17.6)	4 (7.0)	17 (12.8)	5 (5.5)
- 嘔吐	3 (3.2)	3 (4.8)	2 (2.1)	0	7 (9.5)	9 (15.8)	10 (7.5)	12 (13.2)
- 腹痛	2 (2.2)	3 (4.8)	0	1 (1.7)	1 (1.4)	2 (3.5)	3 (2.3)	5 (5.5)
- 口内炎	1 (1.1)	1 (1.6)	1 (1.1)	1 (1.7)	3 (4.1)	3 (5.3)	4 (3.0)	4 (4.4)
- 上腹部痛	3 (3.2)	0	1 (1.1)	1 (1.7)	1 (1.4)	2 (3.5)	4 (3.0)	2 (2.2)
皮膚および皮下組織障害	9 (9.7)	4 (6.5)	5 (5.3)	5 (8.6)	18 (24.3)	13 (22.8)	27 (20.3)	17 (18.7)
- 発疹	2 (2.2)	1 (1.6)	1 (1.1)	1 (1.7)	4 (5.4)	1 (1.8)	6 (4.5)	2 (2.2)

System Organ Class - Preferred Term	V9222 + V9236				V9237		Overall	
	0.2 mg		Placebo		0.2 mg		0.2 mg	
	Male N=93 n (%)	Female N=62 n (%)	Male N=94 n (%)	Female N=58 n (%)	Male N=74 n (%)	Female N=57 n (%)	Male N=133 n (%)	Female N=91 n (%)
- そう痒症	2 (2.2)	0	1 (1.1)	0	2 (2.7)	2 (3.5)	4 (3.0)	2 (2.2)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	5 (6.8)	6 (10.5)	6 (4.5)	6 (6.6)
- 背部痛	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	3 (4.1)	2 (3.5)	4 (3.0)	2 (2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (12.9)	8 (12.9)	6 (6.4)	4 (6.9)	18 (24.3)	12 (21.1)	29 (21.8)	19 (20.9)
- 倦怠感	4 (4.3)	3 (4.8)	2 (2.1)	0	9 (12.2)	4 (7.0)	13 (9.8)	7 (7.7)
- 発熱	4 (4.3)	2 (3.2)	1 (1.1)	1 (1.7)	3 (4.1)	2 (3.5)	7 (5.3)	4 (4.4)
- 末梢性浮腫	2 (2.2)	0	1 (1.1)	0	4 (5.4)	2 (3.5)	6 (4.5)	2 (2.2)
臨床検査	20 (21.5)	13 (21.0)	17 (18.1)	10 (17.2)	12 (16.2)	4 (7.0)	31 (23.3)	17 (18.7)
- 白血球数減少	5 (5.4)	5 (8.1)	5 (5.3)	3 (5.2)	2 (2.7)	0	6 (4.5)	5 (5.5)
- 血中尿素増加	4 (4.3)	2 (3.2)	1 (1.1)	0	0	1 (1.8)	4 (3.0)	3 (3.3)
- 総蛋白減少	5 (5.4)	2 (3.2)	1 (1.1)	1 (1.7)	0	0	5 (3.8)	2 (2.2)
- 血中アルカリホスファターゼ増加	4 (4.3)	0	2 (2.1)	2 (3.4)	2 (2.7)	0	6 (4.5)	0
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (5.4)	0	1 (1.1)	0	0	0	5 (3.8)	0
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (5.4)	0	1 (1.1)	1 (1.7)	0	0	5 (3.8)	0

MedDRA ver. 16.1
TEAEs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.

表 2.7.4.2-21 0.2 mg 併合群の発現頻度が 2%以上の性別の有害事象発現頻度 (国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験)

System Organ Class - Preferred Term	V9238 + V9239 0.2 mg	
	Male N=21 n (%)	Female N=32 n (%)
Subjects with TEAEs	20 (95.2)	27 (84.4)
感染症および寄生虫症	7 (33.3)	14 (43.8)
- 鼻咽頭炎	5 (23.8)	9 (28.1)
- 胃腸炎	0	2 (6.3)
- インフルエンザ	1 (4.8)	1 (3.1)
代謝および栄養障害	2 (9.5)	2 (6.3)
- 食欲減退	1 (4.8)	2 (6.3)
精神障害	1 (4.8)	3 (9.4)
- 不安	1 (4.8)	3 (9.4)
神経系障害	3 (14.3)	6 (18.8)
- 傾眠	2 (9.5)	2 (6.3)
- 浮動性めまい	0	2 (6.3)
胃腸障害	12 (57.1)	16 (50.0)
- 下痢	6 (28.6)	8 (25.0)
- 悪心	1 (4.8)	5 (15.6)
- 嘔吐	1 (4.8)	4 (12.5)
- 腹痛	1 (4.8)	3 (9.4)
- 上腹部痛	1 (4.8)	1 (3.1)
- 胃炎	0	2 (6.3)
皮膚および皮下組織障害	3 (14.3)	1 (3.1)
- 湿疹	2 (9.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.8)	6 (18.8)
- 倦怠感	0	3 (9.4)
臨床検査	2 (9.5)	5 (15.6)
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2 (6.3)
- 尿中蛋白陽性	1 (4.8)	1 (3.1)
傷害、中毒および処置合併症	4 (19.0)	4 (12.5)
- 挫傷	3 (14.3)	0
- 転倒	1 (4.8)	1 (3.1)
- 靭帯捻挫	0	2 (6.3)

MedDRA ver. 16.1
TEAEs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.

(2) 年齢

国内のがん患者対象試験及び非がん性慢性疼痛患者対象試験で，年齢が安全性に及ぼす影響を検討した．がん患者対象比較対照試験 (V9222，V9236) 併合では，0.2 mg 併合群の有害事象発現頻度は 65 歳未満が 64.6% (51/79 例)，65 歳以上が 68.4% (52/76 例) [プラセボ併合群：65 歳未満 47.9% (34/71 例)，65 歳以上 51.9% (42/81 例)] で，副作用発現頻度は 0.2 mg 併合群で 65 歳未満が 30.4% (24/79 例), 65 歳以上が 31.6% (24/76 例) [プラセボ併合群:65 歳未満 16.9% (12/71 例)，65 歳以上 24.7% (20/81 例)] であった．がん患者対象継続投与試験 (V9237) では，有害事象発現頻度は 65 歳未満が 81.4% (57/70 例)，65 歳以上が 78.7% (48/61 例) で，副作用発現頻度は 65 歳未満が 14.3% (10/70 例)，65 歳以上が 16.4% (10/61 例) あった．非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) 併合では，0.2 mg 併合群の有害事象発現頻度は 65

歳未満が 91.3% (21/23 例), 65 歳以上が 86.7% (26/30 例) で, 副作用発現頻度は 0.2 mg 併合群で 65 歳未満が 39.1% (9/23 例), 65 歳以上が 26.7% (8/30 例) であった. 非高齢者 (65 歳未満) と高齢者 (65 歳以上) では有害事象発現頻度に大きな差はみられなかった. 副作用も同様であった.

海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231, V9232, V9235) の投与 12 週までの併合では, 0.2 mg 併合群の有害事象発現頻度は 40 歳未満が 55.4% (67/121 例), 40 歳以上 65 歳未満が 46.2% (397/859 例), 65 歳以上が 45.9% (84/183 例), 75 歳以上が 40.5% (15/37 例) [プラセボ併合群 : 40 歳未満 45.5% (61/134 例), 40 歳以上 65 歳未満 44.5% (387/870 例), 65 歳以上 51.6% (83/161 例), 75 歳以上 52.2% (12/23 例)] であった. 40 歳未満で有害事象発現頻度が高い傾向がみられ, プラセボ併合群でのカテゴリ間の差よりも大きかった. しかし, 高齢者 (65 歳以上) で有害事象発現頻度が高くなる傾向はみられなかった.

国内のがん患者対象試験 (V9222, V9236, V9237) 及び非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) について, 0.2 mg 併合群の発現頻度が 2%以上の年齢 (非高齢者 65 歳未満, 高齢者 65 歳以上) 別の有害事象及び副作用発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.2-22 及び付録表 2.7.4.7-42, 表 2.7.4.2-23 及び付録表 2.7.4.7-43 に示す. がん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合及び継続投与試験 (V9237) のいずれも, 非高齢者 (65 歳未満) と高齢者 (65 歳以上) との間で発現頻度の差が 10%以上であった事象はなかった. 非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合で, 非高齢者 (65 歳未満) と高齢者 (65 歳以上) で発現頻度の差が 10%以上であった事象 (非高齢者, 高齢者) は, 不安 (17.4%, 0.0%), 挫傷 (13.0%, 0.0%) であったが, いずれも治験責任 (分担) 医師により治験薬との因果関係なしと判断された.

これらの結果から, 高齢者 (65 歳以上) で有害事象及び副作用発現頻度が高くなる傾向はみられなかった.

表 2.7.4.2-22　0.2 mg 併合群の発現頻度が 2%以上の年齢別の有害事象発現頻度 (国内のがん患者対象試験) (安全性解析対象集団)

System Organ Class - Preferred Term	V9222 + V9236				V9237		Overall	
	0.2 mg		Placebo		0.2 mg		0.2 mg	
	<65 N=79 n (%)	>=65 N=76 n (%)	<65 N=71 n (%)	>=65 N=81 n (%)	<65 N=70 n (%)	>=65 N=61 n (%)	<65 N=114 n (%)	>=65 N=110 n (%)
Subjects with TEAEs	51 (64.6)	52 (68.4)	34 (47.9)	42 (51.9)	57 (81.4)	48 (78.7)	95 (83.3)	89 (80.9)
感染症および寄生虫症	4 (5.1)	8 (10.5)	8 (11.3)	6 (7.4)	17 (24.3)	14 (23.0)	21 (18.4)	20 (18.2)
- 鼻咽頭炎	0	4 (5.3)	4 (5.6)	0	6 (8.6)	3 (4.9)	6 (5.3)	7 (6.4)
- 肺炎	1 (1.3)	0	1 (1.4)	4 (4.9)	1 (1.4)	5 (8.2)	2 (1.8)	5 (4.5)
血液およびリンパ系障害	6 (7.6)	6 (7.9)	4 (5.6)	7 (8.6)	9 (12.9)	10 (16.4)	15 (13.2)	15 (13.6)
- 貧血	2 (2.5)	2 (2.6)	3 (4.2)	2 (2.5)	5 (7.1)	3 (4.9)	7 (6.1)	5 (4.5)
- 好中球減少症	0	2 (2.6)	2 (2.8)	1 (1.2)	2 (2.9)	2 (3.3)	2 (1.8)	3 (2.7)
- 血小板減少症	2 (2.5)	0	0	0	0	3 (4.9)	2 (1.8)	3 (2.7)
代謝および栄養障害	7 (8.9)	6 (7.9)	1 (1.4)	3 (3.7)	13 (18.6)	7 (11.5)	20 (17.5)	13 (11.8)
- 食欲減退	6 (7.6)	3 (3.9)	0	2 (2.5)	10 (14.3)	4 (6.6)	16 (14.0)	7 (6.4)
- 高カリウム血症	0	2 (2.6)	0	0	3 (4.3)	1 (1.6)	3 (2.6)	3 (2.7)
精神障害	2 (2.5)	5 (6.6)	1 (1.4)	4 (4.9)	7 (10.0)	6 (9.8)	9 (7.9)	11 (10.0)
- 不眠症	0	1 (1.3)	0	2 (2.5)	4 (5.7)	3 (4.9)	4 (3.5)	4 (3.6)
- 譫妄	0	2 (2.6)	0	0	2 (2.9)	2 (3.3)	2 (1.8)	4 (3.6)
神経系障害	6 (7.6)	7 (9.2)	6 (8.5)	5 (6.2)	9 (12.9)	6 (9.8)	15 (13.2)	13 (11.8)
- 傾眠	2 (2.5)	3 (3.9)	1 (1.4)	2 (2.5)	2 (2.9)	2 (3.3)	4 (3.5)	5 (4.5)
- 頭痛	0	2 (2.6)	0	0	5 (7.1)	0	5 (4.4)	2 (1.8)
血管障害	4 (5.1)	2 (2.6)	1 (1.4)	0	4 (5.7)	1 (1.6)	7 (6.1)	3 (2.7)
- 高血圧	2 (2.5)	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)	1 (1.6)	3 (2.6)	2 (1.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (3.8)	4 (5.3)	0	2 (2.5)	12 (17.1)	4 (6.6)	15 (13.2)	8 (7.3)
- 鼻出血	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0	4 (5.7)	0	5 (4.4)	1 (0.9)
胃腸障害	30 (38.0)	27 (35.5)	12 (16.9)	23 (28.4)	33 (47.1)	24 (39.3)	58 (50.9)	48 (43.6)
- 下痢	25 (31.6)	20 (26.3)	7 (9.9)	17 (21.0)	13 (18.6)	11 (18.0)	37 (32.5)	31 (28.2)
- 悪心	2 (2.5)	5 (6.6)	5 (7.0)	4 (4.9)	10 (14.3)	7 (11.5)	11 (9.6)	11 (10.0)
- 嘔吐	2 (2.5)	4 (5.3)	0	2 (2.5)	10 (14.3)	6 (9.8)	12 (10.5)	10 (9.1)
- 腹痛	2 (2.5)	3 (3.9)	0	1 (1.2)	2 (2.9)	1 (1.6)	4 (3.5)	4 (3.6)
- 口内炎	2 (2.5)	0	0	2 (2.5)	2 (2.9)	4 (6.6)	4 (3.5)	4 (3.6)
- 上腹部痛	1 (1.3)	2 (2.6)	2 (2.8)	0	1 (1.4)	2 (3.3)	2 (1.8)	4 (3.6)
皮膚および皮下組織障害	8 (10.1)	5 (6.6)	5 (7.0)	5 (6.2)	20 (28.6)	11 (18.0)	28 (24.6)	16 (14.5)
- 発疹	2 (2.5)	1 (1.3)	1 (1.4)	1 (1.2)	3 (4.3)	2 (3.3)	5 (4.4)	3 (2.7)

System Organ Class - Preferred Term	V9222 + V9236				V9237		Overall	
	0.2 mg		Placebo		0.2 mg		0.2 mg	
	<65 N=79 n (%)	>=65 N=76 n (%)	<65 N=71 n (%)	>=65 N=81 n (%)	<65 N=70 n (%)	>=65 N=61 n (%)	<65 N=114 n (%)	>=65 N=110 n (%)
- そう痒症	0	2 (2.6)	0	1 (1.2)	1 (1.4)	3 (4.9)	1 (0.9)	5 (4.5)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.3)	1 (1.4)	0	6 (8.6)	5 (8.2)	6 (5.3)	6 (5.5)
- 背部痛	0	1 (1.3)	1 (1.4)	0	3 (4.3)	2 (3.3)	3 (2.6)	3 (2.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (13.9)	9 (11.8)	2 (2.8)	8 (9.9)	17 (24.3)	13 (21.3)	26 (22.8)	22 (20.0)
- 倦怠感	3 (3.8)	4 (5.3)	0	2 (2.5)	7 (10.0)	6 (9.8)	10 (8.8)	10 (9.1)
- 発熱	4 (5.1)	2 (2.6)	0	2 (2.5)	4 (5.7)	1 (1.6)	8 (7.0)	3 (2.7)
- 末梢性浮腫	1 (1.3)	1 (1.3)	0	1 (1.2)	4 (5.7)	2 (3.3)	5 (4.4)	3 (2.7)
臨床検査	16 (20.3)	17 (22.4)	11 (15.5)	16 (19.8)	9 (12.9)	7 (11.5)	24 (21.1)	24 (21.8)
- 白血球数減少	6 (7.6)	4 (5.3)	3 (4.2)	5 (6.2)	1 (1.4)	1 (1.6)	6 (5.3)	5 (4.5)
- 血中尿素増加	5 (6.3)	1 (1.3)	0	1 (1.2)	1 (1.4)	0	6 (5.3)	1 (0.9)
- 総蛋白減少	2 (2.5)	5 (6.6)	1 (1.4)	1 (1.2)	0	0	2 (1.8)	5 (4.5)
- 血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.3)	3 (3.9)	2 (2.8)	2 (2.5)	2 (2.9)	0	3 (2.6)	3 (2.7)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (3.8)	2 (2.6)	0	1 (1.2)	0	0	3 (2.6)	2 (1.8)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (3.8)	2 (2.6)	1 (1.4)	1 (1.2)	0	0	3 (2.6)	2 (1.8)

MedDRA ver. 16.1
TEAEs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.

表 2.7.4.2-23 0.2 mg 併合群の発現頻度が 2%以上の年齢別の有害事象発現頻度 (国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験)

System Organ Class - Preferred Term	V9238 + V9239 0.2 mg	
	<65 N=23 n (%)	>=65 N=30 n (%)
Subjects with TEAEs	21 (91.3)	26 (86.7)
感染症および寄生虫症	10 (43.5)	11 (36.7)
- 鼻咽頭炎	5 (21.7)	9 (30.0)
- 胃腸炎	2 (8.7)	0
- インフルエンザ	2 (8.7)	0
代謝および栄養障害	3 (13.0)	1 (3.3)
- 食欲減退	2 (8.7)	1 (3.3)
精神障害	4 (17.4)	0
- 不安	4 (17.4)	0
神経系障害	5 (21.7)	4 (13.3)
- 傾眠	2 (8.7)	2 (6.7)
- 浮動性めまい	1 (4.3)	1 (3.3)
胃腸障害	15 (65.2)	13 (43.3)
- 下痢	6 (26.1)	8 (26.7)
- 悪心	3 (13.0)	3 (10.0)
- 嘔吐	2 (8.7)	3 (10.0)
- 腹痛	3 (13.0)	1 (3.3)
- 上腹部痛	1 (4.3)	1 (3.3)
- 胃炎	2 (8.7)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (8.7)	2 (6.7)
- 湿疹	1 (4.3)	1 (3.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (17.4)	3 (10.0)
- 倦怠感	1 (4.3)	2 (6.7)
臨床検査	2 (8.7)	5 (16.7)
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (4.3)	1 (3.3)
- 尿中蛋白陽性	0	2 (6.7)
傷害、中毒および処置合併症	7 (30.4)	1 (3.3)
- 挫傷	3 (13.0)	0
- 転倒	2 (8.7)	0
- 靭帯捻挫	2 (8.7)	0

MedDRA ver. 16.1
TEAEs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.

(3) BMI

国内のがん患者対象試験，非がん性慢性疼痛患者対象試験のいずれでも，BMI が 18.5 以上 25 未満の構成比率が高かったが，BMI が安全性に及ぼす影響を検討した．がん患者対象比較対照試験 (V9222，V9236) 併合では，0.2 mg 併合群の有害事象発現頻度は 18.5 未満が 69.2% (18/26 例)，18.5 以上 25 未満が 67.9% (72/106 例)，25 以上 30 未満が 61.9% (13/21 例)，及び 30 以上が 0.0% (0/2 例) [プラセボ併合群：18.5 未満 48.6% (17/35 例)，18.5 以上 25 未満 52.5% (52/99 例)，25 以上 30 未満 33.3% (5/15 例)，30 以上 66.7% (2/3 例)] であった．がん患者対象継続投与試験 (V9237) では, 有害事象発現頻度は 18.5 未満が 82.8% (24/29 例), 18.5 以上 25 未満が 81.0% (68/84 例)，25 以上 30 未満が 80.0% (12/15 例)，及び 30 以上が 33.3% (1/3 例) であった．非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) 併合では，0.2 mg 併合群の有害事象発現頻

度は 18.5 未満が 62.5% (5/8 例)，18.5 以上 25 未満が 93.9% (31/33 例)，25 以上 30 未満が 100.0% (11/11 例), 及び 30 以上が 0.0% (0/1 例) であった. BMI が 30 未満のカテゴリは症例数が少なかったため厳密に比較できなかったが, 有害事象発現頻度に BMI による大きな差はみられなかった. 副作用についても同様であった.

海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週後までの併合では，0.2 mg 併合群の有害事象発現頻度は 18.5 未満が 28.6% (2/7 例)，18.5 以上 25 未満が 47.6% (91/191 例), 25 以上 30 未満が 43.6% (150/344 例), 及び 30 以上が 49.0% (304/620 例) [プラセボ併合群：18.5 未満 27.3% (3/11 例)，18.5 以上 25 未満 37.4% (76/203 例)，25 以上 30 未満 48.9% (162/331 例)，30 以上 46.8% (289/617 例)] であった．BMI が 18.5 未満のカテゴリは症例数が少なかったことから厳密に比較できなかったが，その他のカテゴリでは有害事象発現頻度に大きな違いはみられなった.

これらの結果から，症例数が少なく厳密に比較できなかったカテゴリもみられたが，プラセボ群の発現頻度も同様の傾向であることから，BMI により有害事象及び副作用発現頻度に大きな差はないと考えられた.

(4) ベースラインの一日あたりの定時オピオイド投与量

ベースラインの定時オピオイド投与量 (経口モルヒネ換算) を 60 mg/日未満と 60 mg/日以上に層別し，ベースラインの定時オピオイド投与量が安全性に及ぼす影響を検討した．海外の非がん性慢性疼痛患者対象試験ではベースラインのオピオイド投与量が多いことから，30 mg/日未満，30 mg/日以上 100 mg/日以下，100 mg/日超 200 mg/日以下，200 mg/日超 400 mg/日以下，400 mg/日超に層別して検討した.

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222，V9236) 併合では，0.2 mg 併合群の有害事象発現頻度は 60 mg/日未満が 65.4% (53/81 例), 及び 60 mg/日以上が 67.6% (50/74 例) [プラセボ併合群: 60 mg/日未満 42.4% (36/85 例)，60 mg/日以上 59.7% (40/67 例)] であった．副作用発現頻度は 60 mg/日未満が 25.9% (21/81 例)，及び 60 mg/日以上が 36.5% (27/74 例) [プラセボ併合群：60 mg/日未満 15.3% (13/85 例)，60 mg/日以上 28.4% (19/67 例)] であった．がん患者対象継続投与試験 (V9237) では, 有害事象発現頻度は 60 mg/日未満が 81.9% (59/72 例), 及び 60 mg/日以上が 78.0% (46/59 例) で，副作用発現頻度は 60 mg/日未満が 16.7% (12/72 例)，及び 60 mg/日以上が 13.6% (8/59 例) であった. 非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合では，0.2 mg 併合群の有害事象発現頻度は 60 mg/日未満 92.0% (23/25 例)，及び 60 mg/日以上 85.7% (24/28 例) で, 副作用発現頻度は 60 mg/日未満が 36.0% (9/25 例), 及び 60 mg/日以上が 28.6% (8/28 例) であった．有害事象発現頻度に，ベースラインの定時オピオイド投与量による大きな差はみられなかった．副作用発現頻度はがん患者で 60 mg/日以上のカテゴリで若干高い傾向がみられたが，プラセボ併合群も同様の傾向であることから，大きな差はないと考えられた.

海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週までの併合では，0.2 mg 併合群の有害事象発現頻度は 30 mg/日未満が 56.3% (9/16 例)，30 mg/日以上 100 mg/日以下が 43.5% (299/687 例)，100 mg/日超 200 mg/日以下が 49.6% (133/268 例)，200 mg/日超 400 mg/日以下が 56.5% (83/147 例)，及び 400 mg/日超が 53.3% (24/45 例) [プラセボ

併合群：30 mg/日未満 28.6% (4/14 例)，30 mg/日以上 100 mg/日以下 45.1% (306/678 例)，100 mg/日超 200 mg/日以下 45.8% (130/284 例)，200 mg/日超 400 mg/日以下 50.0% (67/134 例)，400 mg/日超 43.6% (24/55 例)] であった．ベースラインのオピオイド投与量により，有害事象発現頻度に大きな差は認められなかった．

これらの結果から，プラセボ群の発現頻度も同様の傾向であることから，ベースラインの定時オピオイド投与量により有害事象及び副作用発現頻度に大きな差はないと考えられた．

(5) 併用された定時オピオイドの種類

併用された定時オピオイドの種類をオキシコドン，モルヒネ，フェンタニル，その他に層別し，定時オピオイドの種類が安全性に及ぼす影響を検討した．海外の非がん性慢性疼痛患者対象試験ではオピオイドの使用状況により，オピオイドの種類をオキシコドン，ヒドロコドン，モルヒネ，フェンタニル，メサドン，ヒドロモルフォンに層別して検討した.

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222，V9236) 併合では，0.2 mg 併合群の有害事象発現頻度はオキシコドンが 64.8% (70/108 例)，モルヒネが 86.7% (13/15 例)，フェンタニルが 63.3% (19/30 例)，及びその他が 50.0% (4/8 例) [プラセボ併合群：オキシコドン 49.0% (50/102 例)，モルヒネ 58.8% (10/17 例)，フェンタニル 47.2% (17/36 例)，その他 100.0% (1/1 例)] であった．副作用発現頻度はオキシコドンが 27.8% (30/108 例)，モルヒネが 40.0% (6/15 例)，フェンタニルが 36.7% (11/30 例), 及びその他が 12.5% (1/8 例) [プラセボ併合群:オキシコドン 21.6% (22/102 例)，モルヒネ 17.6% (3/17 例)，フェンタニル 22.2% (8/36 例)，その他 0.0% (0/1 例)] であった．がん患者対象継続投与試験 (V9237) では，有害事象発現頻度はオキシコドンが 78.0% (71/91 例)，モルヒネが 100.0% (13/13 例)，フェンタニルが 77.8% (28/36 例)，及びその他が 50.0% (1/2 例) であった．副作用発現頻度はオキシコドンが 14.3% (13/91 例)，モルヒネが 7.7% (1/13 例)，フェンタニルが 19.4% (7/36 例), 及びその他が 0.0% (0/2 例) であった. 非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) 併合では，0.2 mg 併合群の有害事象発現頻度はオキシコドンが 90.0% (9/10 例)，モルヒネが 70.0% (7/10 例)，フェンタニルが 89.3% (25/28 例)，及びその他が 93.3% (14/15 例) であった．副作用発現頻度はオキシコドンが 50.0% (5/10 例)，モルヒネが 40.0% (4/10 例)，フェンタニルが 17.9% (5/28 例)，及びその他が 33.3% (5/15 例) であった．定時オピオイドの種類により大きな差は認められなかった．

海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週までの併合では，0.2 mg 併合群の有害事象発現頻度はオキシコドンが 45.1% (153/339 例)，ヒドロコドンが 39.6% (109/275 例), モルヒネが 57.0% (90/158 例), フェンタニルが 47.8% (43/90 例), メサドンが 65.3% (32/49 例)，及びヒドロモルフォンが 41.7% (10/24 例) [プラセボ併合群：オキシコドン 43.2% (145/336 例), ヒドロコドン 40.3% (110/273 例), モルヒネ 52.1% (87/167 例), フェンタニル 48.4% (46/95 例), メサドン 52.7% (29/55 例), ヒドロモルフォン 44.4% (12/27 例)] であった．メサドン服用例での有害事象発現頻度は他のオピオイドと比較して若干高い傾向がみられたが，ほとんどが軽度及び中等度であった．なお，国内試験ではメサドン服用例はなかった．

これらの結果から，プラセボ群の発現頻度も同様の傾向であることから，国内で主に使用されているオピオイドの種類により有害事象の発現頻度に大きな差はないと考えられた．

(6) CYP3A 阻害薬の併用

CYP3A 阻害薬の併用について，国内試験では強い CYP3A 阻害薬の併用有，強い CYP3A 阻害薬の併用無，強い CYP3A 阻害薬の併用無かつ中程度の CYP3A 阻害薬の併用有，強い CYP3A 阻害薬の併用無かつ中程度の CYP3A 阻害薬の併用無の 4 つに層別し，CYP3A 阻害薬の併用が安全性に及ぼす影響を検討した．海外試験では強い CYP3A 阻害薬の併用有，中程度の CYP3A 阻害薬の併用有，中等度及び強い CYP3A 阻害薬かつ P-gp 阻害薬の併用無の 3 つに層別して検討した．

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222，V9236) 併合では，0.2 mg 併合群の有害事象発現頻度は強い CYP3A 阻害薬の併用有が 33.3% (1/3 例)，強い CYP3A 阻害薬の併用無が 67.1% (102/152 例)，強い CYP3A 阻害薬の併用無かつ中程度の CYP3A 阻害薬の併用有が 78.9% (15/19 例)，及び強い CYP3A 阻害薬の併用無かつ中程度の CYP3A 阻害薬の併用無が 65.4% (87/133 例) [プラセボ併合群:強い CYP3A 阻害薬の併用有 0.0% (0/1 例), 強い CYP3A 阻害薬の併用無 50.3% (76/151 例), 強い CYP3A 阻害薬の併用無かつ中程度の CYP3A 阻害薬の併用有 53.8% (7/13 例), 強い CYP3A 阻害薬の併用無かつ中程度の CYP3A 阻害薬の併用無 50.0% (69/138 例)] であった．がん患者対象継続投与試験 (V9237) では，有害事象発現頻度は強い CYP3A 阻害薬の併用有が 100.0% (2/2 例)，強い CYP3A 阻害薬の併用無が 79.8% (103/129 例)，強い CYP3A 阻害薬の併用無かつ中程度の CYP3A 阻害薬の併用有が 88.9% (16/18 例), 及び強い CYP3A 阻害薬の併用無かつ中程度の CYP3A 阻害薬の併用無が 78.4% (87/111 例) であった．非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) 併合では，0.2 mg 併合群の有害事象発現頻度は強い CYP3A 阻害薬の併用有が 100.0% (5/5 例)，強い CYP3A 阻害薬の併用無が 87.5% (42/48 例) であった．中程度の CYP3A 阻害薬の併用例はなかった．以上から，強い CYP3A 阻害薬の併用例が少なかったことから，厳密に比較できなかった．その他のカテゴリ (強い CYP3A 阻害薬の併用無，強い CYP3A 阻害薬の併用無かつ中程度の CYP3A 阻害薬の併用有，強い CYP3A 阻害薬の併用無かつ中程度の CYP3A 阻害薬の併用無) では，有害事象発現頻度に大きな差は認められなかった．副作用も同様の傾向であった．

海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週後までの併合では，0.2 mg 併合群の有害事象発現頻度は強い CYP3A 阻害薬の併用有が 100.0% (7/7 例)，中程度の CYP3A 阻害薬の併用有が 69.2% (45/65 例)，中程度及び強い CYP3A 阻害薬かつ P-gp 阻害薬の併用無が 43.9% (451/1027 例) [プラセボ併合群 : 強い CYP3A 阻害薬の併用有 54.5% (6/11 例)，中程度の CYP3A 阻害薬の併用有 71.6% (48/67 例)，中程度及び強い CYP3A 阻害薬かつ P-gp 阻害薬の併用無 43.1% (446/1036 例)] であった. 強い CYP3A 阻害薬の併用例が少なかったことから, 厳密に比較できなかった. その他のカテゴリ (強い CYP3A 阻害薬の併用無, 強い CYP3A 阻害薬の併用無かつ中程度の CYP3A 阻害薬の併用有，強い CYP3A 阻害薬の併用無かつ中程度の CYP3A 阻害薬の併用無) では，有害事象発現頻度に大きな違いは認められなかった．

これらの結果から，強い CYP3A 阻害薬の併用有のカテゴリについては被験者数が少なく，厳密に比較できなかった．中程度の CYP3A 阻害薬は，併用の有無により有害事象の発現頻度に大きな差はないと考えられた．

(7) P-gp 阻害薬の併用

P-gp 阻害薬の併用について，国内試験では P-gp 阻害薬の併用有と P-gp 阻害薬の併用無に層別し，P-gp 阻害薬の併用が安全性に及ぼす影響を検討した．海外試験では P-gp 阻害薬の併用有，中等度及び強い CYP3A 阻害薬かつ P-gp 阻害薬の併用無の 2 つに層別して検討した．

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222，V9236) 併合では，0.2 mg 併合群の有害事象発現頻度は P-gp 阻害薬の併用有が 54.5% (6/11 例)，及び P-gp 阻害薬の併用無が 67.4% (97/144 例) [プラセボ併合群：P-gp 阻害薬の併用有 33.3% (1/3 例)，P-gp 阻害薬の併用無 50.3% (75/149 例)] であった．副作用発現頻度は P-gp 阻害薬の併用有が 45.5% (5/11 例)，及び P-gp 阻害薬の併用無が 29.9% (43/144 例) [プラセボ併合群：P-gp 阻害薬の併用有 0.0% (0/3 例)，P-gp 阻害薬の併用無 21.5% (32/149 例)] であった．がん患者対象継続投与試験 (V9237) では，0.2 mg 群の有害事象発現頻度は P-gp 阻害薬の併用有が 71.4% (5/7 例)，及び P-gp 阻害薬の併用無が 80.6% (100/124 例) で，副作用発現頻度は P-gp 阻害薬の併用有が 14.3% (1/7 例)，及び P-gp 阻害薬の併用無が 15.3% (19/124 例) であった．非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合では，0.2 mg 併合群の有害事象発現頻度は P-gp 阻害薬の併用有が 100.0% (7/7 例)，及び P-gp 阻害薬の併用無が 87.0% (40/46 例) で，副作用発現頻度は P-gp 阻害薬の併用有が 28.6% (2/7 例)，及び P-gp 阻害薬の併用無が 32.6% (15/46 例) であった．P-gp 阻害薬の併用例が少なかったことから厳密に比較できなかった．

海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週後までの併合では，0.2 mg 併合群の有害事象発現頻度は P-gp 阻害薬の併用有が 66.7% (72/108 例)，及び中等度及び強い CYP3A 阻害薬かつ P-gp 阻害薬の併用無が 43.9% (451/1027 例) [プラセボ併合群：P-gp 阻害薬の併用有 61.0% (64/105 例)，中等度及び強い CYP3A 阻害薬かつ P-gp 阻害薬の併用無 43.1% (446/1036 例)] であった．有害事象発現頻度に大きな違いは認められなかった．

これらの結果から，国内では P-gp 阻害薬の併用有のカテゴリの被験者数が少なく，厳密に比較できなかったが，プラセボ群の発現頻度も同様の傾向であることから，P-gp 阻害薬の併用の有無により有害事象の発現頻度に大きな差はないと考えられた．

2.7.4.2.1.2 死亡

国内のがん患者対象試験及び非がん性慢性疼痛患者対象試験で発現した死亡例の一覧を，それぞれ表 2.7.4.2-24 及び表 2.7.4.2-25 に示す．各症例の詳細は 2.7.6 項に示す．海外の非がん性慢性疼痛患者対象試験で投与 12 週後までに発現した死亡例の一覧を表 2.7.4.2-26 に示す．

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222，V9236) では，本剤群で 7 例 (そのうち，0.2 mg 群は 3 例)，プラセボ群で 7 例が死亡した．がん患者対象継続投与試験 (V9237) では，15 例が死亡した．0.2 mg 群の 1 例がインフルエンザ性肺炎及び細菌性肺炎によるもの，それ以外はプラセボ群も含めてすべて原疾患の悪化によるもので，いずれも治験責任 (分担) 医師により治験薬との因果関係なしと判断された [2.7.6.12.2.4 項及び 2.7.6.13.2.4 項参照]．

国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) では，1 例が死亡した．本被験者は下肢静脈血栓症と肺塞栓症の既往を有していたことからそれに関連する死亡が

疑われたが，解剖でも死因の特定には至らなかった．しかし，下肢静脈血栓症と肺塞栓症の既往を有していたこと，すでに本剤を長期投与 (308 日間) していたこと，及び本剤の作用機序から，治験責任 (分担) 医師により治験薬との因果関係は関連なしと判断された [2.7.6.15.2.4 項参照].

海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週後までの併合では，0.2 mg 併合群で 2 例，プラセボ併合群で 2 例が死亡した．0.2 mg 併合群で発現した死亡のうち，1 例はオピオイドの過量投与による死亡，他の 1 例はステージ 4 の腺癌による死亡であったが，プラセボ群の死亡例も含め，4 例とも治験責任医師により治験薬との因果関係なしと判断された．なお，非がん性慢性疼痛患者対象試験 (V9221，V9231，V9232，V9235) 併合では，更にプラセボ群の 1 例が重篤な脳血管発作により死亡したが，治験責任医師により治験薬との因果関係なしと判断された．また，長期投与試験 (V9235) では追跡期間後であったため集計には含まれていないが，0.2 mg 群の 1 例が慢性閉塞性肺疾患の悪化により，プラセボ群の 1 例が疼痛治療薬 (薬剤名不明) の過量投与により死亡したが，いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係なしと判断された [2.7.6.21.2.3 項参照].

更に，V9235 試験の主要評価期間以降の追加評価期間では，追跡期間後に 0.2 mg 群で 2 例の死亡例 (心筋梗塞及び脳血管発作) が認められたが，いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係なしと判断された．なお，これらは追跡期間後であったため集計には含まれていない [2.7.6.21.4 項参照].

表 2.7.4.2-24　死亡例一覧 (国内のがん患者対象試験：V9222，V9236，V9237)

Study Group	Region / Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (days)	Preferred Term (Reported Term)	Timing of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
国内後期第 2 相がん患者対象用量設定試験 (V9222)						
Naldemedine 0.1 mg	Japan 8CP003	Male 79 14	転移性小細胞肺癌 (lung cancer aggravated)	29 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal
Naldemedine 0.1 mg	Japan 8DM005	Male 66 14	肺の悪性新生物 (lung cancer aggravated)	29 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal
Naldemedine 0.4 mg	Japan 8DC002	Male 46 13	胆管癌 (progression of cholangiocarcinoma)	14 1 +	Severe Serious Not related	Drug withdrawn Yes Fatal
Naldemedine 0.4 mg	Japan 8DG001	Male 61 10	肺の悪性新生物 (Lung cancer progression)	21 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal
Placebo	Japan 8CP004	Female 70 5	肺の悪性新生物 (lung cancer aggravated)	10 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal
Placebo	Japan 8DD011	Female 50 14	乳癌 (aggravation of primary disease)	25 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable Yes Fatal

Study Group	Region / Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (days)	Preferred Term (Reported Term)	Timing of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Placebo	Japan 8DY002	Female 61 14	乳癌 (worsening of primary disease)	32 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable Yes Fatal
国内第 3 相がん患者対象検証試験 (V9236)						
Naldemedine 0.2 mg	Japan 9HC002	Male 73 5	肺の悪性新生物 (aggravation of lung cancer)	10 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal
Naldemedine 0.2 mg	Japan 9RA005	Male 55 7	インフルエンザ性肺炎 (influenza [pneumonia])	7 5 +	Severe Serious Not related	Drug withdrawn Yes Fatal
			細菌性肺炎 (bacterial pneumonia)	7 5 +	Severe Serious Not related	Drug withdrawn Yes Fatal
Naldemedine 0.2 mg	Japan 9RF010	Male 69 11	間質性肺疾患 (Acute exacerbation of interstitial pneumonia)	7 7 +	Severe Serious Not related	Drug withdrawn Yes Fatal
Placebo	Japan 9BG005	Male 72 6	肺の悪性新生物 (Aggravation of the lung cancer)	20 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal
Placebo	Japan 9HC003	Male 78 11	肺の悪性新生物 (aggravation of lung cancer)	21 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal
Placebo	Japan 9SA001	Male 67 8	肺の悪性新生物 (Primary disease (lung cancer) aggravated)	10 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal
Placebo	Japan 9VP004	Female 49 14	葉状腫瘍 (Primary disease (breast cancer) aggravation)	31 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal
国内第 3 相がん患者対象継続投与試験 (V9237)						
Naldemedine 0.2 mg	Japan 9BE001	Male 75 84	前立腺癌 (prostate cancer aggravated)	113 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal
Naldemedine 0.2 mg	Japan 9BG004	Male 70 72	肺の悪性新生物 (Aggravation of the lung cancer)	76 1 +	Severe Serious Not related	Drug withdrawn No Fatal
Naldemedine 0.2 mg	Japan 9MC001	Female 56 68	乳癌 (aggravated of breast cancer)	69 1 +	Severe Serious Not related	Drug withdrawn No Fatal
Naldemedine 0.2 mg	Japan 9MF002	Male 64 48	非小細胞肺癌 (lung cancer aggravated)	58 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal
Naldemedine 0.2 mg	Japan 9RA011	Male 64 50	原発巣不明の悪性新生物 (Carcinoma of unknown primary)	59 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal

Study Group	Region / Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (days)	Preferred Term (Reported Term)	Timing of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness / Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Naldemedine 0.2 mg	Japan 9RA021	Male 64 71	髄膜転移 (worsening of carcinomatous meningitis)	94 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal
Naldemedine 0.2 mg	Japan 9TA010	Male 60 25	胃癌 (Progression (Progression of gastric cancer)	26 1 +	Severe Serious Not related	Drug withdrawn No Fatal
Naldemedine 0.2 mg	Japan 9AE001	Male 76 75	肺腺癌 (Deterioration of Lung cancer)	76 1 +	Severe Serious Not related	Drug withdrawn Yes Fatal
Naldemedine 0.2 mg	Japan 9AE006	Male 66 29	肺の悪性新生物 (Deterioration of Lung cancer)	38 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable Yes Fatal
Naldemedine 0.2 mg	Japan 9JS005	Male 75 79	肺炎 (Pneumonia)	72 18 +	Severe Serious Not related	Dose not changed Yes Fatal
			肺の悪性新生物 (Aggravation of the underlying disease)	89 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal
Naldemedine 0.2 mg	Japan 9JS008	Male 75 15	胸膜の悪性新生物 (aggravation of the underlying disease(Pleura cancer))	15 1 +	Severe Serious Not related	Drug withdrawn No Fatal
			慢性閉塞性肺疾患 (Chronic emphysema acute aggravated)	15 1 +	Severe Serious Not related	Drug withdrawn Yes Fatal
Naldemedine 0.2 mg	Japan 9MB004	Male 66 49	膵癌 (Worsening of pancreatic cancer)	67 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal
Naldemedine 0.2 mg	Japan 9MC006	Female 56 57	炎症性乳癌 (primary disease aggravated)	70 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal
Naldemedine 0.2 mg	Japan 9NA003	Female 75 53	膵癌 (Primary disease (pancreatic cancer) aggravated)	72 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal
Naldemedine 0.2 mg	Japan 9VK004	Male 61 22	胸膜悪性中皮腫 (Primary disease(malignant pleural mesothelioma) aggravated)	24 1 +	Severe Serious Not related	Not applicable No Fatal

a Timing of Onset = (Date of onset) - (Date of initial dose of randomized drug) +1.
b Duration = (Date of outcome) - (Date of onset) +1. Plus sign shows that the adverse event did not recover and was not recovering until the day of outcome assessment.
c Action Taken = Action taken with study drug.
d Other Action Taken = Action taken with other than study drug.
MedDRA Version: V9222, 15.1; V9236, 16.1; V9237, 16.1.

[2.7.6.12.2.4 項，2.7.6.13.2.4 項，2.7.6.14.2.3 項参照]

表 2.7.4.2-25 死亡例一覧 (国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験：V9238, V9239)

Study Group	Region / Patient ID	Sex / Age (years) / Duration of Exposure (days)	Preferred Term (Reported Term)	Timing of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
国内第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238)						
Naldemedine 0.2 mg	Japan 2NW002	Male 50 308	死亡 (Death)	309 1 +	Severe Serious Not related	Drug withdrawn No Fatal

a Timing of Onset = (Date of onset) - (Date of initial dose of naldemedine) +1.
b Duration = (Date of outcome) - (Date of onset) +1. Plus sign shows that the adverse event did not recover and was not recovering until the day of outcome assessment.
c Action Taken = Action taken with the study drug.
d Other Action Taken = Action taken with drugs other than the study drug.
MedDRA Version: 16.1.

[2.7.6.15.2.4 項参照]

表 2.7.4.2-26 死亡例一覧 (海外の非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験：V9221, V9231, V9232, V9235)

Study Group	Race / Patient ID	Sex / Age (years)	Preferred Term (Reported Term)	Timing of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
海外第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象検証試験-2 (V9232)						
Naldemedine 0.2 mg	American Indian or Alaska native 22359-018	Female 37	過量投与 (opioid drug overdose)	9 1	Severe Serious Not related	Dose Not Changed No Fatal
海外第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象長期投与試験 (V9235)						
主要評価期間						
Naldemedine 0.2 mg	White 52415-004 82	Female 52	腺癌 (stage IV adeno carcinoma)	76 94	Severe Serious Not related	Fatal
Naldemedine 0.2 mg	White 52387-009 99	Female 58	慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease)	フォローアップ期間終了後 155 8	Severe/ Serious/ Not related	Fatal
Placebo	White 52437-005 15	Male 64	心停止 (cardiac arrest)	28 1	Severe Serious Not related	Fatal
Placebo	White 52442-017 15	Female 49	動脈硬化症 (complications of arteriosclerotic CV disease)	31 1	Severe Serious Not related	Fatal
Placebo	White 52446-013 169	Female 78	脳血管発作 (massive stroke)	175 5	Severe Serious Not related	Fatal

Study Group	Race / Patient ID	Sex / Age (years)	Preferred Term (Reported Term)	Timing of Onset [a] / Duration [b]	Severity / Seriousness/ Causality	Action Taken [c] / Other Action Taken [d] / Outcome
Placebo	Black or African American 52352-002 22	Male 52	偶発的過量投与 (accidental overdose)	フォローアップ期間終了後 50 不明	Severe/ Serious/ Not related	Fatal
追加評価期間						
Naldemedine 0.2 mg	White 52449-005 不明	Male 49	心筋梗塞 (myocardial infarction)	フォローアップ期間終了後 346 1	Severe Serious Not related	Fatal
Naldemedine 0.2 mg	White 52375-007 350	Female 53	脳血管発作 (cerebrovascular accident)	フォローアップ期間終了後 350 1	Severe Serious Not related	Fatal

This listing includes all TEAEs in subjects with deaths.
a Relative Day of Onset = (AE start date) - (Date of initial dose of study drug) + 1[days].
b Duration = (AE end date) - (AE start date) + 1[days].
c Action Taken = Action taken with study drug.
d Other Action Taken = Action taken with other than study drug.
MedDRA ver. 16.0

[2.7.6.20.2.4 項，2.7.6.21.2.3 項，2.7.6.21.4 項参照]

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

国内のがん患者対象試験 (V9222，V9236，V9237) 及び非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) で発現した死亡以外の重篤な有害事象の一覧を，それぞれ表 2.7.4.2-27 及び表 2.7.4.2-28 に示す．海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週後まで，及び非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9221，V9231，V9232，V9235) で発現した重篤な有害事象の一覧をそれぞれ表 2.7.4.2-29 及び付録表 2.7.4.7-44 に示す．

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222，V9236) 併合では，重篤な有害事象の発現頻度に 0.2 mg 併合群とプラセボ併合群との間で大きな差はみられなかった [0.2 mg 併合群：7.1% (11/155 例)，プラセボ併合群：6.6% (10/152 例)]．用量別では，0.4 mg 群で 10.7% (6/56 例) 発現したが，特定の SOC や事象が増加する傾向はみられなかった．重篤な副作用は，用量設定試験 (V9222) の 0.1 mg 群で胃腸出血が 1 例 (被験者 ID：8CS002)，検証試験 (V9236) の 0.2 mg 群で下痢が 1 例 (被験者 ID：9JS003)，肝機能検査異常，嘔吐及び下痢が 1 例 (被験者 ID：9BF001) にみられた．このうち胃腸出血について，治験責任医師は，原疾患である膵臓がんの進行が予想よりも早かったことが消化管出血の原因として強く疑われるが，低下した腸の蠕動運動を本剤が正常化させる作用を有していること，治験薬を本事象発生の 5 日前から新規に投与していることから，治験薬との因果関係は完全には否定できないと判断した．しかし治験依頼者は，原疾患の十二指腸直接浸潤がみられており，消化管出血を起こす可能性は十分考えられたことから，本剤との因果関係は関連なしと判断した [2.7.6.12.2.4 項参照]．また，肝機能検査異常を発

現した被験者は主要な原発巣として複数の骨髄腫があり，治験薬以外にも多くの薬剤を服用していた．初回治験薬投与後に腹痛，下痢，及び嘔吐が発現したため，同日緊急来院し，詳細な検査を実施するため入院となった [ALT：171 U/L (基準値上限 45 U/L)，AST：243 U/L (基準値上限 40 U/L)，ALP：392 U/L (基準値上限 338 U/L)]．肝機能検査異常は原因不明であるが投与直後にみられたことから，治験責任 (分担) 医師により治験薬との因果関係ありと判断された．下痢及び嘔吐も，本剤のこれまでの試験で多くみられている事象であり，時間的経過からも関与が疑われるとして，治験責任 (分担) 医師により治験薬との因果関係ありと判断された．また，プラセボ群の 1 例で治験薬との因果関係ありと判断された重篤な肺炎が認められたが，投与を中止することなく回復した [2.7.6.13.2.4 項参照]. 国内のがん患者対象継続投与試験 (V9237) で重篤な有害事象は 14 例認められたが，原疾患の悪化やそれに伴う合併症等によるもので，すべて治験責任 (分担) 医師により治験薬との因果関係は関連なしと判断された．

国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) 併合では，死亡以外の重篤な有害事象は 7.5% (4/53 例) 発現した．これらはいずれも治験責任 (分担) 医師により，治験薬との因果関係なしと判断された．

海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週後までの併合では，重篤な有害事象は 0.2 mg 併合群で 4.0% (47/1163 例)，プラセボ併合群で 3.4% (40/1165 例) 発現し，発現頻度はプラセボ群と同程度であった (群間差：0.6%，差の 95%信頼区間：−0.9%，2.1%) (表 2.7.4.2-3)．これらは様々な SOC にわたり，特定の事象が多い傾向はみられなかった．また，胃腸障害 (SOC) に該当するものは少なかった [0.2 mg 併合群で 0.5% (6/1163 例)，プラセボ併合群で 0.4% (5/1165 例)]．このうち，検証試験-1 (V9231) の 0.2 mg 群で発現した中等度の過敏症，高度の上室性頻脈，検証試験-2 (V9232) の 0.2 mg 群の 1 例で発現した中等度の脱水及び急性腎不全，並びに軽度の低マグネシウム血症，0.2 mg 群の 1 例で発現した高度の腸炎，プラセボ群の 1 例で発現した高度の失神，長期投与試験 (V9235) の 0.2 mg 群の 1 例で発現した中等度の腹痛，0.2 mg 群の 1 例で発現した高度の肺塞栓症，中等度の深部静脈血栓症，高度の心筋梗塞，0.2 mg 群の 1 例で発現した高度の肺塞栓症，プラセボ群の各 1 例で発現した高度の胃食道逆流性疾患，高度の自殺念慮，高度の腎不全，中等度の腹痛，高度の第一度房室ブロックが，治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判断された．2 例の高度の肺塞栓症を除き，回復が確認された [2.7.6.19～2.7.6.21 項参照]．なお，非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9221，V9231，V9232，V9235) 併合では，重篤な有害事象は 0.2 mg 併合群で 6.3% (77/1223 例)，プラセボ併合群で 6.8% (83/1226 例) 発現し，発現頻度はプラセボ併合群と同程度で，同様の傾向であった．

表 2.7.4.2-27　死亡以外の重篤な有害事象一覧 (国内のがん患者対象試験)

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	N=56	N=58	N=56	N=56	N=97	N=96	N=155	N=152	N=131	N=224
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects with SAEs except deaths	3 (5.4)	4 (6.9)	6 (10.7)	3 (5.4)	7 (7.2)	7 (7.3)	11 (7.1)	10 (6.6)	14 (10.7)	25 (11.2)
感染症および寄生虫症	0	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.0)	4 (4.2)	2 (1.3)	5 (3.3)	7 (5.3)	9 (4.0)
- 肺炎	0	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.8)	0	2 (2.1)	1 (0.6)	3 (2.0)	2 (1.5)	3 (1.3)
- 胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 感染	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.4)
- 肺炎球菌性肺炎	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.4)
- 尿路感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 細菌性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- ノロウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 敗血症	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	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)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 慢性骨髄単球性白血病	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
血液およびリンパ系障害	1 (1.8)	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.5)	4 (1.8)
- 貧血	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 発熱性好中球減少症	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.4)
- 特発性血小板減少性紫斑病	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 汎血球減少症	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 食欲減退	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
精神障害	1 (1.8)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	2 (1.5)	3 (1.3)
- 譫妄	1 (1.8)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
- うつ病	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
神経系障害	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 浮動性めまい	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
心臓障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 心不全	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
血管障害	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 四肢静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 大静脈血栓症	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	N=56	N=58	N=56	N=56	N=97	N=96	N=155	N=152	N=131	N=224
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	2 (1.5)	3 (1.3)
- 鼻出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 間質性肺疾患	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 下気道の炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
胃腸障害	1 (1.8)	0	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (2.1)	0	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.8)	3 (1.3)
- 下痢	0	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.3)	0	0	2 (0.9)
- イレウス	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.4)
- 嘔吐	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 胃腸出血	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 肝機能異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 肝損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 胆汁うっ滞性黄疸	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 中毒性皮疹	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.7)	1 (1.8)	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	0	2 (0.9)
- 無力症	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 倦怠感	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 発熱	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
臨床検査	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 肝機能検査異常	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
傷害，中毒および処置合併症	0	0	0	0	1 (1.0)	2 (2.1)	1 (0.6)	2 (1.3)	0	1 (0.4)
- 大腿骨骨折	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 放射線性肺臓炎	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
- 骨盤骨折	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0

MedDRA ver. 16.1
TEAEs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.

表 2.7.4.2-28 死亡以外の重篤な有害事象一覧 (国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験)

	V9238	V9239	V9238 + V9239
System Organ Class - Preferred Term	0.2 mg N=43 n (%)	0.2 mg N=10 n (%)	0.2 mg N=53 n (%)
Subjects with SAEs except deaths	4 (9.3)	0	4 (7.5)
感染症および寄生虫症	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 尿路感染	1 (2.3)	0	1 (1.9)
神経系障害	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 脳梗塞	1 (2.3)	0	1 (1.9)
胃腸障害	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- イレウス	1 (2.3)	0	1 (1.9)
肝胆道系障害	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 胆石症	1 (2.3)	0	1 (1.9)
腎および尿路障害	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 尿道狭窄	1 (2.3)	0	1 (1.9)

MedDRA ver. 16.1
TEAEs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.

表 2.7.4.2-29 重篤な有害事象一覧 (海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験の投与 12 週後まで)

	V9231		V9232		V9235		Overall	
System Organ Class	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo
- Preferred Term	N=271	N=272	N=271	N=274	N=621	N=619	N=1163	N=1165
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects with SAEs	11 (4.1)	5 (1.8)	9 (3.3)	9 (3.3)	27 (4.3)	26 (4.2)	47 (4.0)	40 (3.4)
感染症および寄生虫症	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.7)	8 (1.3)	8 (1.3)	11 (0.9)	11 (0.9)
- 肺炎	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	3 (0.5)	2 (0.3)	3 (0.3)	4 (0.3)
- 虫垂炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0
- 蜂巣炎	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 帯状疱疹	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	0
- 大葉性肺炎	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
- 中耳炎	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 耳下腺炎	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 敗血症	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
- 尿路感染	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	0
- 細菌性関節炎	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 感染性皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 感染	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 限局性感染	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- インフルエンザ性肺炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
- 歯膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 尿路性敗血症	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 歯感染	0	0	0	0	0	1 (0.2)	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）	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
- 腺癌	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 膀胱移行上皮癌	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	0
- 縦隔リンパ節腫脹	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	0
免疫系障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0
- 過敏症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0
代謝および栄養障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0
- 脱水	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0
精神障害	0	0	0	2 (0.7)	2 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.3)
- ストレス	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 精神病性障害	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)

	V9231		V9232		V9235		Overall	
System Organ Class	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo
- Preferred Term	N=271	N=272	N=271	N=274	N=621	N=619	N=1163	N=1165
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
- うつ病	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 精神状態変化	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
神経系障害	0	0	0	1 (0.4)	2 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.2)
- 中毒性脳症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 頚髄神経根障害	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 失神	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
- 一過性脳虚血発作	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
心臓障害	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.5)	3 (0.5)	6 (0.5)	5 (0.4)
- うっ血性心不全	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)
- 急性心筋梗塞	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 心筋梗塞	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 上室性頻脈	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0
- 心室性期外収縮	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0
- 狭心症	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
- 第一度房室ブロック	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 心停止	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 洞不全症候群	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
血管障害	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
- 深部静脈血栓症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 動脈硬化症	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.3)	3 (0.5)	4 (0.3)	4 (0.3)
- 慢性閉塞性肺疾患	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.2)
- 呼吸困難	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 肺塞栓症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 胸膜炎	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 呼吸不全	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
胃腸障害	1 (0.4)	0	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (0.3)	4 (0.6)	6 (0.5)	5 (0.4)
- 腹痛	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.1)
- 虚血性大腸炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	0
- 十二指腸炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	0
- 腸炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	0
- 胃炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	0
- 鼓腸	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)

	V9231		V9232		V9235		Overall	
System Organ Class	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo
- Preferred Term	N=271	N=272	N=271	N=274	N=621	N=619	N=1163	N=1165
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
- 胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 小腸閉塞	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 嘔吐	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
肝胆道系障害	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	0
- 胆石症	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.7)	1 (0.4)	0	1 (0.4)	7 (1.1)	4 (0.6)	9 (0.8)	6 (0.5)
- 背部痛	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.3)	2 (0.3)	3 (0.3)	2 (0.2)
- 関節痛	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 筋痙縮	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 筋力低下	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0
- 筋肉痛	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 頚部痛	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 変形性関節症	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
- 変形性脊椎症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 筋骨格系胸痛	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
- 横紋筋融解症	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 脊椎すべり症	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 腎不全	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0
- 動脈管開存症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0
- 鎌状赤血球貧血クリーゼ	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)
- 医療機器位置異常	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 医療機器不具合	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
- 非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	0	2 (0.3)	1 (0.2)	5 (0.4)	2 (0.2)
- 過量投与	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	1 (0.1)
- 偶発的過量投与	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 靭帯捻挫	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0
- 橈骨骨折	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	0
- 末梢動脈再狭窄	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)

MedDRA ver. 16.1

SAEs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.
Adverse events that occurred from the first dosing date to Day 84 (12 weeks) of V9231, V9232 and V9235 were summarized.

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1 投与中止に至った有害事象

国内のがん患者対象試験及び非がん性慢性疼痛患者対象試験で投与中止に至った有害事象を，それぞれ表 2.7.4.2-30 及び表 2.7.4.2-31 に示す. 海外の非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週後までの併合で投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-32 に示す.

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222，V9236) 併合では，投与中止に至った有害事象は 0.2 mg 併合群で 7.1% (11/155 例)，プラセボ併合群で 1.3% (2/152 例) に発現し，プラセボ群と比較して発現頻度が高く，胃腸障害 (SOC)，特に下痢でその傾向がみられた．用量別では 0.4 mg 群の発現頻度 [7.1% (4/56 例)] が高かった．0.2 mg 併合群で 2 例以上に発現した事象 (0.2 mg 併合群の発現頻度，プラセボ併合群の発現頻度) は，下痢 (3.9%，0.0%) 及び嘔吐 (1.3%，0.0%) で，治験薬の投与中止後にいずれも回復又は軽快した．がん患者対象継続投与試験 (V9237) では，投与中止に至った有害事象は 9.2% (12/131 例) に発現し，2 例以上に発現した事象は下痢 (2.3%) のみで，治験薬の投与中止後にいずれも回復した．非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合では，投与中止に至った有害事象は 7.5% (4/53 例) に発現し，2 例以上に発現した事象はなかった.

海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週後までの併合では，投与中止に至った有害事象は 0.2 mg 併合群で 4.8% (56/1163 例)，プラセボ併合群で 2.5% (29/1165 例) に発現し，プラセボ群と比較して発現頻度が若干高く，胃腸障害 (SOC)，特に下痢，腹痛でその傾向がみられた．0.2 mg 併合群で 2 例以上に発現した事象は，下痢 (1.7%，0.3%)，腹痛 (1.4%，0.2%)，悪心 (0.8%，0.3%)，嘔吐 (0.5%，0.1%)，薬剤離脱症候群 (0.3%, 0.3%), 上腹部痛 (0.3%, 0.0%), 背部痛 (0.2%, 0.1%), 多汗症, 発疹及び無力症 (0.2%, 0.0%) であった.

がん患者・非がん性慢性疼痛患者，並びに国内，海外に関わらず，プラセボ群と比較して，胃腸障害 (SOC)，特に下痢による投与中止例が多かったが，ほとんどが投与中止後に回復又は軽快した．また，長期投与時に新たな遅発性の事象により投与中止例が増加する傾向は認められなかった.

表 2.7.4.2-30 投与中止に至った有害事象 (国内のがん患者対象試験)

System Organ Class - Preferred Term	V9222 0.1 mg N=56 n (%)	V9222 0.2 mg N=58 n (%)	V9222 0.4 mg N=56 n (%)	V9222 Placebo N=56 n (%)	V9236 0.2 mg N=97 n (%)	V9236 Placebo N=96 n (%)	V9222 + V9236 0.2 mg N=155 n (%)	V9222 + V9236 Placebo N=152 n (%)	V9237 0.2 mg N=131 n (%)	Overall 0.2 mg N=224 n (%)
Subjects with AEs leading to discontinuation	3 (5.4)	1 (1.7)	4 (7.1)	1 (1.8)	10 (10.3)	1 (1.0)	11 (7.1)	2 (1.3)	12 (9.2)	24 (10.7)
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.3)	0	2 (1.5)	4 (1.8)
- 感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- インフルエンザ性肺炎	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 細菌性肺炎	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- ノロウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	5 (3.8)	5 (2.2)
- 乳癌	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 胃癌	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 肺腺癌	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 胸膜の悪性新生物	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 肺の悪性新生物	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 胆管癌	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
- 食欲減退	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
精神障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 譫妄	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
神経系障害	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (0.4)
- 浮動性めまい	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 傾眠	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
- 慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 間質性肺疾患	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
胃腸障害	3 (5.4)	1 (1.7)	3 (5.4)	0	6 (6.2)	0	7 (4.5)	0	4 (3.1)	11 (4.9)
- 下痢	2 (3.6)	1 (1.7)	3 (5.4)	0	5 (5.2)	0	6 (3.9)	0	3 (2.3)	9 (4.0)
- 嘔吐	0	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.3)	0	0	2 (0.9)
- 上腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- イレウス	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 腹痛	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0

System Organ Class - Preferred Term	V9222 0.1 mg N=56 n (%)	V9222 0.2 mg N=58 n (%)	V9222 0.4 mg N=56 n (%)	V9222 Placebo N=56 n (%)	V9236 0.2 mg N=97 n (%)	V9236 Placebo N=96 n (%)	V9222 + V9236 0.2 mg N=155 n (%)	V9222 + V9236 Placebo N=152 n (%)	V9237 0.2 mg N=131 n (%)	Overall 0.2 mg N=224 n (%)
- 胃腸出血	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 肝損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 多汗症	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.0)	0	1 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (0.4)
- 発熱	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 歩行障害	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
臨床検査	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	1 (0.8)	3 (1.3)
- 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	1 (0.4)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
- 血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 肝機能検査異常	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)

MedDRA ver. 16.1
TEAEs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.

表 2.7.4.2-31 投与中止に至った有害事象 (国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験)

	V9238	V9239	V9238 + V9239
System Organ Class - Preferred Term	0.2 mg N=43 n (%)	0.2 mg N=10 n (%)	0.2 mg N=53 n (%)
Subjects with AEs leading to discontinuation	3 (7.0)	1 (10.0)	4 (7.5)
胃腸障害	2 (4.7)	0	2 (3.8)
- 裂肛	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- イレウス	1 (2.3)	0	1 (1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.3)	1 (10.0)	2 (3.8)
- 死亡	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 倦怠感	0	1 (10.0)	1 (1.9)

MedDRA ver. 16.1
TEAEs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.

表 2.7.4.2-32　投与中止に至った有害事象 (海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験の投与 12 週後まで)

	V9231		V9232		V9235		Overall	
System Organ Class	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo
- Preferred Term	N=271	N=272	N=271	N=274	N=621	N=619	N=1163	N=1165
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects with AEs leading to discontinuation	13 (4.8)	4 (1.5)	14 (5.2)	9 (3.3)	29 (4.7)	16 (2.6)	56 (4.8)	29 (2.5)
感染症および寄生虫症	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
- インフルエンザ	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0
- 肺炎	0	0	0	1 (0.4)	0	0	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)	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
- 皮膚癌	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	0
- 縦隔リンパ節腫脹	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	0
免疫系障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0
- 過敏症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0
代謝および栄養障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0
- 低カリウム血症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0
精神障害	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
- 不眠症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 精神病性障害	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
神経系障害	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	4 (0.6)	2 (0.2)	4 (0.3)
- 浮動性めまい	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	0
- 味覚異常	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 頭痛	0	0	1 (0.4)	0	0	2 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.2)
- 嗅覚錯誤	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 神経痛	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 振戦	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
眼障害	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
- 流涙増加	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	0
- 眼痛	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
心臓障害	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.1)
- うっ血性心不全	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	0
- 心拡大	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 上室性頻脈	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0
- 第一度房室ブロック	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)

	V9231		V9232		V9235		Overall	
System Organ Class	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo
- Preferred Term	N=271	N=272	N=271	N=274	N=621	N=619	N=1163	N=1165
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血管障害	0	0	1 (0.4)	0	3 (0.5)	0	4 (0.3)	0
- 紅痛症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 潮紅	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 血栓症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 深部静脈血栓症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- ほてり	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.2)	3 (0.3)
- 肺塞栓症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- くしゃみ	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	0
- 慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)
- あくび	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
胃腸障害	8 (3.0)	3 (1.1)	10 (3.7)	4 (1.5)	19 (3.1)	5 (0.8)	37 (3.2)	12 (1.0)
- 下痢	5 (1.8)	1 (0.4)	4 (1.5)	0	11 (1.8)	2 (0.3)	20 (1.7)	3 (0.3)
- 腹痛	5 (1.8)	2 (0.7)	2 (0.7)	0	9 (1.4)	0	16 (1.4)	2 (0.2)
- 悪心	2 (0.7)	3 (1.1)	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.6)	0	9 (0.8)	4 (0.3)
- 嘔吐	0	0	3 (1.1)	1 (0.4)	3 (0.5)	0	6 (0.5)	1 (0.1)
- 上腹部痛	0	0	1 (0.4)	0	2 (0.3)	0	3 (0.3)	0
- 腹部膨満	0	0	0	0	1 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.2)
- 下腹部痛	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 腹部圧痛	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 便秘	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)
- 腸炎	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	0
- 排便回数増加	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 血便排泄	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (0.4)	0	4 (0.6)	0	5 (0.4)	0
- 多汗症	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0
- 発疹	0	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0
- 光線過敏性反応	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4)	0	3 (1.1)	0	3 (0.5)	2 (0.3)	7 (0.6)	2 (0.2)
- 背部痛	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)
- 筋痙縮	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 筋力低下	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0
- 頚部痛	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	0

	V9231		V9232		V9235		Overall	
System Organ Class	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo
- Preferred Term	N=271	N=272	N=271	N=274	N=621	N=619	N=1163	N=1165
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
- 四肢痛	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	0
- 重感	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 筋肉疲労	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	0
- 脊椎すべり症	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)
- 腎不全	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 慢性腎不全	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.7)	5 (0.8)	5 (0.8)	8 (0.7)	8 (0.7)
- 薬剤離脱症候群	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	3 (0.5)	3 (0.5)	4 (0.3)	4 (0.3)
- 無力症	0	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0
- 悪寒	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
- 冷感	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
- 発熱	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	0
- 不快感	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 疲労	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 末梢性浮腫	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
- 疼痛	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 突出痛	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
臨床検査	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	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	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- ヘマトクリット減少	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)

MedDRA ver. 16.1
AEs leading to discontinuation with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.
Adverse events that occurred from the first dosing date to the last dosing date but no later than Day 84 (12 weeks) of V9231, V9232 and V9235 were summarized.

2.7.4.2.1.4.2 有害事象による休薬あるいは減量例

国内及び海外の用量設定試験 (V9222，V9221) で，胃腸障害 (下痢，腹痛等) の発現頻度が 0.2 mg 群と比較して 0.4 mg 群で増加する傾向が認められた．そのため，国内のがん患者対象継続投与試験 (V9237) 及び非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) では，本剤投与による胃腸障害 (目安として中等度以上) の発現等 QOL 低下が懸念される場合には，本剤の休薬あるいは 0.1 mg への減量を許容した．休薬又は用量変更は以下の手順で実施した．

- レスキュー緩下薬は使用せず，定時緩下薬 (使用されている場合) を減量又は中止した．
- 緩下薬の中止でも，症状が回復しない場合は，治験責任 (分担) 医師の判断により 0.2 mg を休薬 (最大 2 週間) あるいは 0.1 mg に減量した．
- 0.1 mg に減量後も，症状が回復しない場合は，治験責任 (分担) 医師の判断により 0.1 mg を (最大 2 週間) 休薬した．
- 休薬後，休薬の理由となった有害事象が回復した場合には，治験責任 (分担) 医師の判断によりできるだけ速やかに 0.1 mg 又は 0.2 mg で投与を再開した．
- 0.1 mg 投与時に，便秘症状が悪化した場合は，減量・休薬の理由となった有害事象の回復後，治験責任 (分担) 医師の判断により 0.2 mg に増量した．

V9237 試験では，131 例中 118 例が治療期間中 0.2 mg を投与し (そのうち，12 週間投与完了例：99 例，投与中止例：19 例)，13 例が一時休薬した．休薬した 13 例のうち，7 例は 0.2 mg で再開し，このうち 5 例は治験完了，1 例は再開後 0.1 mg へ減量したが最終的に 0.2 mg へ増量し治験完了，1 例は有害事象のため中止した．他の 2 例は 0.1 mg で再開して最終的に 0.2 mg へ増量し治験完了，3 例は休薬中にそのまま中止，1 例は 0.1 mg へ減量後に休薬しそのまま中止した．0.1 mg へ減量した症例は 4 例であった [2.7.6.14.2 項参照].

V9238 及び V9239 試験では，53 例中 7 例が有害事象のため休薬した．このうち 5 例は 0.2 mg で再開し，その後 3 例は治験を完了，1 例は被験者の都合で治験を中止，1 例は死亡した．その他の 2 例のうち，1 例は 0.1 mg で投与を再開して治験を完了し，1 例は有害事象のため休薬中にそのまま中止した．

上記のように，これらの 3 試験で 0.1 mg を使用した被験者は 184 例中 5 例 (2.7%) であり，このうち 3 例は 0.2 mg へ増量した．このように，がん患者，非がん性慢性疼痛患者のいずれも，ほとんどの被験者で 0.1 mg に減量することなく治療を継続できた，もしくは減量しても 0.2 mg への増量が必要と判断された被験者がみられたことから，ことから，0.1 mg への減量規定は不要と判断した．

なお，海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) では，QOL 低下が懸念される場合の休薬や減量は許容せず，投与を中止することとした．しかし，海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週後までの併合では，投与期間 (平均値 ± 標準偏差) は 0.2 mg 併合群で 76.7 ± 20.76 日，プラセボ併合群で 77.1 ± 18.93 日と両群間で大きな差は認められなかった (表 2.7.4.1-12).

2.7.4.2.1.4.3 胃腸症状 (下痢，腹痛，悪心)

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222，V9236) 併合，及び海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週後までの併合で，有害事象及び副作用の発現頻度が高かった胃腸障害 (SOC) のうち，いずれかで 0.2 mg 併合群とプラセボ併合群との差の 95%信頼区間の下限が 0 を上回った事象は，下痢，腹痛，及び悪心であった．そのため，これらの 3 つの事象について発現頻度，重症度，及び発現時期について詳細に検討した．なお，腹痛は，腹痛，下腹部痛，上腹部痛，及び腹部不快感の 4 つの PT を集計した．

発現頻度

国内のがん患者対象試験 (V9222，V9236，V9237) 及び非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) での下痢，腹痛 (4 つの PT を集計)，及び悪心の有害事象発現頻度を，それぞれ表 2.7.4.2-33 及び表 2.7.4.2-34 に示す．海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週後までの下痢，腹痛 (4 つの PT を集計)，及び悪心の有害事象発現頻度を表 2.7.4.2-35 に示す．

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222，V9236) 併合での有害事象発現頻度は，下痢が 0.2 mg 併合群 29.0% (45/155 例)，プラセボ併合群 15.8% (24/152 例)，腹痛 (4 つの PT を集計) が 0.2 mg 併合群 5.8% (9/155 例)，プラセボ併合群 2.6% (4/152 例)，悪心が 0.2 mg 併合群で 4.5% (7/155 例)，プラセボ併合群で 5.9% (9/152 例) であった．用量別では，0.4 mg 群で下痢の発現頻度が高かった．がん患者対象継続投与試験 (V9237) では，下痢が 18.3% (24/131 例)，腹痛 (4 つの PT を集計) が 6.1% (8/131 例)，及び悪心が 13.0% (17/131 例) であった．非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合での有害事象発現頻度は，下痢が 26.4% (14/53 例)，腹痛 (4 つの PT を集計) 及び悪心が各 11.3% (各 6/53 例) であった．海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週後までの併合での有害事象発現頻度は，下痢が 0.2 mg 併合群で 7.7% (89/1163 例)，プラセボ併合群で 2.4% (28/1165 例)，腹痛 (4 つの PT を集計) が 0.2 mg 併合群で 9.3% (108/1163 例)，プラセボ併合群で 3.3% (39/1165 例)，悪心が 0.2 mg 併合群で 5.3% (62/1163 例)，プラセボ併合群で 3.3% (39/1165 例) であった．

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222，V9236) のうち，用量設定試験 (V9222) で特に下痢の発現頻度が高かった (0.2 mg 群での下痢の有害事象発現頻度：V9222 試験 43.5%，V9236 試験 19.6%)．これは，当該試験では患者からの訴えがなくても，患者日誌のブリストル便形状スケールで 7 (定義：水様で，固形物を含まない液体状の便) に相当する場合は有害事象として扱うこととしたことが，一因と考えられた [2.7.6.12 項及び 2.7.6.13 項参照]．しかし，下痢，腹痛 (4 つの PT を集計)，及び悪心について，がん患者で特に有害事象発現頻度が高い傾向はみられなかった．

表 2.7.4.2-33 腹痛，下痢，悪心の有害事象発現状況 (国内のがん患者対象試験)

	V9222 + V9236				V9237
	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg
	N=56	N=155	N=56	N=152	N=131
Adverse Events	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
腹痛 [a]	2 (3.6)	9 (5.8)	3 (5.4)	4 (2.6)	8 (6.1)
下痢	16 (28.6)	45 (29.0)	32 (57.1)	24 (15.8)	24 (18.3)
悪心	5 (8.9)	7 (4.5)	3 (5.4)	9 (5.9)	17 (13.0)

[a]PTs of 'Abdominal pain', 'Abdominal pain lower', 'Abdominal pain upper' and 'Abdominal discomfort'

表 2.7.4.2-34 腹痛，下痢，悪心の有害事象発現状況 (国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験)

Adverse Events	V9238	V9239	V9238 + V9239
	0.2 mg	0.2 mg	0.2 mg
	N=43	N=10	N=53
	n (%)	n (%)	n (%)
腹痛 [a]	5 (11.6)	1 (10.0)	6 (11.3)
下痢	10 (23.3)	4 (40.0)	14 (26.4)
悪心	5 (11.6)	1 (10.0)	6 (11.3)

[a]PTs of 'Abdominal pain', 'Abdominal pain lower', 'Abdominal pain upper' and 'Abdominal discomfort'

[出典：Table 14.3.2.2.2]

表 2.7.4.2-35 腹痛，下痢，悪心の有害事象発現状況 (海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験の投与 12 週後まで)

	V9231		V9232		V9235		Overall	
	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo
	N=271	N=272	N=271	N=274	N=621	N=619	N=1163	N=1165
Adverse Events	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
腹痛 [a]	22 (8.1)	7 (2.6)	19 (7.0)	4 (1.5)	67 (10.8)	28 (4.5)	108 (9.3)	39 (3.3)
下痢	18 (6.6)	6 (2.2)	23 (8.5)	5 (1.8)	48 (7.7)	17 (2.7)	89 (7.7)	28 (2.4)
悪心	12 (4.4)	6 (2.2)	13 (4.8)	9 (3.3)	37 (6.0)	24 (3.9)	62 (5.3)	39 (3.3)

NAL : Naldemedine, PBO : Placebo
[a]PTs of 'Abdominal pain', 'Abdominal pain lower', 'Abdominal pain upper' and 'Abdominal discomfort'
Adverse events that occurred from the first dosing date to Day 84 (12 weeks) of V9231, V9232 and V9235 were summarized.

重症度

国内のがん患者対象試験 (V9222，V9236，V9237)，非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) のいずれも，下痢，腹痛 (腹痛，下腹部痛，上腹部痛，及び腹部不快感)，及び悪心の有害事象の重症度は，いずれもほとんどが軽度又は中等度であった (表 2.7.4.2-9 及び表 2.7.4.2-10)．海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週後までの併合でも，同様の傾向であった (表 2.7.4.2-11)．

発現時期

国内のがん患者対象試験 (V9222，V9236，V9237) の下痢及び腹痛 (腹痛，下腹部痛，上腹部痛，及び腹部不快感) の発現時期について，下痢は投与初期 (3 日以内) の発現頻度が高い傾向

がみられた．継続投与試験 (V9237) では悪心及び腹痛は投与期間 (12 週間) を通してみられたが，特別な傾向はみられなかった (表 2.7.4.2-12)．非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) では発現例が少なく，特別な傾向はみられなかった (表 2.7.4.2-13)．なお，V9236 試験で発現した重篤副作用の 2 例の下痢も，投与開始直後に発生し，投与中止後に回復した (2.7.4.2.1.3 項参照).

2.7.4.2.1.4.4 オピオイド離脱症候群

本剤の薬理作用を勘案し，本剤投与によるオピオイド離脱症候群の発現について検討するため，MedDRA 標準検索式 (SMQ) に基づき，本剤投与中の「薬剤離脱 (SMQ)」に該当する事象 (PT) について集計した．また，FDA の定義に基づき，オピオイド離脱症候群に関連する可能性がある有害事象が同日あるいは前後 1 日以内に 3 つ以上発現した場合を「オピオイド離脱症候群の可能性のある患者」と定義した.「薬剤離脱 (SMQ)」に該当する PT を付録表 2.7.4.7-45 に，オピオイド離脱症候群に関連する可能性がある事象 (PT) を付録表 2.7.4.7-46 に示す. このうち，MedDRA の胃腸障害 (SOC) に該当する事象を GI PT とし，「GI に該当しない PT のみ (only non-GI PTs)」，「GI に該当する PT のみ (only GI PTs)」，「non-GI 及び GI の PT (non-GI + GI PTs)」の 3 つに分類した. 国内のがん患者対象試験 (V9222, V9236, V9237) の集計結果を表 2.7.4.2-36 に示す．海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週後までの集計結果を表 2.7.4.2-37 に示す.

国内のがん患者対象試験 (V9222, V9236) 併合で, 本剤投与中に発現した「薬剤離脱 (SMQ)」に該当する有害事象はなかったが,「オピオイド離脱症候群の可能性のある患者」に該当する症例が 0.2 mg 併合群で 1 例のみ (0.6%) 認められた [V9236 試験，被験者 ID 9BF001：重篤な下痢及び嘔吐，並びに非重篤な発熱が発現したが，いずれも回復 (2.7.4.2.1.3 項参照)]．継続投与試験 (V9237) では「薬剤離脱 (SMQ)」に該当する有害事象はなかったが,「オピオイド離脱症候群の可能性のある患者」に該当する症例が 1 例のみ (0.8%) 認められた [被験者 ID 9MB001：頻脈，関節痛，筋肉痛が発現したが，いずれも回復した (2.7.4.4.1 項参照)].

国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) では，「薬剤離脱 (SMQ)」に該当する有害事象として，V9238 試験で 1 例 (被験者 ID：2NV001) に中等度の薬剤離脱症候群 (PT) が認められたが, 治験責任 (分担) 医師により, オピオイド (デュロテップ) 減量によるものであったため治験薬との因果関係なしと判断された．また,「オピオイド離脱症候群の可能性のある患者」に該当する症例として，V9238 試験で 1 例 (被験者 ID：2NY001) に中等度の腹痛，並びに軽度の下痢及び嘔吐が発現したが，いずれも回復した.

海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週後までの併合では，「薬剤離脱 (SMQ)」に該当する有害事象発現頻度は 0.2 mg 併合群で 1.0% (12/1163 例), プラセボ併合群で 0.6% (7/1165 例), 副作用発現頻度は 0.2 mg 併合群で 0.9% (10/1163 例)，プラセボ併合群で 0.5% (6/1165 例) であり，いずれも発現頻度は低かった．また,「オピオイド離脱症候群の可能性のある患者」に該当する症例が 0.2 mg 併合群で 1.6% (19/1163 例)，プラセボ併合群で 0.5% (6/1165 例) 認められた．このうち,「only GI PTs」及び「non-GI 及び GI の PT (non-GI + GI PTs)」についてはプラセボ併合群と比較して 0.2 mg 併合群の発現頻度が高

かった [only GI PTs : 0.2 mg 併合群 0.8% (9/1163 例), プラセボ併合群 0.2% (2/1165 例). non-GI + GI PTs : 0.2 mg 併合群 0.9% (10/1163 例), プラセボ併合群 : 0.3% (3/1165 例)]. 一方,「only non-GI PTs」についてはプラセボ併合群で 1 例のみ発現した [0.2 mg 併合群 0.0%, プラセボ併合群 0.1% (1/1165 例)].

これらの結果から, 胃腸障害 (SOC) に起因するカテゴリの発現頻度が高い傾向がみられたが, 本剤の薬理作用から説明できるものであり, 本剤の中枢への影響はないと考えた.

表 2.7.4.2-36 治験薬投与中のオピオイド離脱症候群に関する有害事象発現状況 (国内のがん患者対象試験)

	V9222 + V9236				V9237
	0.1 mg N=56 n (%)	0.2 mg N=155 n (%)	0.4 mg N=56 n (%)	Placebo N=152 n (%)	0.2 mg N=131 n (%)
Subjects with a TEAE of OW [a]	0	0	0	0	0
Subjects with Possible OW [b]	0	1 (0.6)	3 (5.4)	0	1 (0.8)
- Subjects with Possible OW only non-GI PTs [c]	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.8)
- Subjects with Possible OW non-GI + GI PTs [d]	0	1 (0.6)	1 (1.8)	0	0
- Subjects with Possible OW only GI PTs [e]	0	0	1 (1.8)	0	0

[a] OW: opioid withdrawal based on SMQ (Drug withdrawal).
[b] Possible OW based on OW terms of those subjects with at least 3 PTs potentially related to opioid withdrawal syndrome which has onset on the same day or occurred within one day.
[c] All non-GI PTs with at least 3 PTs potentially related to opioid withdrawal syndrome. GI includes 'Gastrointestinal disorders' in MedDRA SOC.
[d] At least one GI PT and at least one non-GI PT out of at least 3 PTs potentially related to opioid withdrawal syndrome.
[e] All GI PTs with at least 3 PTs potentially related to opioid withdrawal syndrome.
TEAEs which occurred after last dose day + 5 days were excluded

表 2.7.4.2-37 治験薬投与中のオピオイド離脱症候群に関する有害事象発現状況 (海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験の投与 12 週後まで)

	V9231		V9232		V9235		Overall	
	0.2 mg N=271 n (%)	Placebo N=272 n (%)	0.2 mg N=271 n (%)	Placebo N=274 n (%)	0.2 mg N=621 n (%)	Placebo N=619 n (%)	0.2 mg N=1163 n (%)	Placebo N=1165 n (%)
Subjects with a TEAE of OW [a]	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	10 (1.6)	6 (1.0)	12 (1.0)	7 (0.6)
Subjects with Possible OW [b]	2 (0.7)	1 (0.4)	5 (1.8)	2 (0.7)	12 (1.9)	3 (0.5)	19 (1.6)	6 (0.5)
- Subjects with Possible OW only non-GI PTs [c]	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- Subjects with Possible OW non-GI + GI PTs [d]	0	0	4 (1.5)	2 (0.7)	6 (1.0)	1 (0.2)	10 (0.9)	3 (0.3)
- Subjects with Possible OW only GI PTs [e]	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	6 (1.0)	1 (0.2)	9 (0.8)	2 (0.2)
Subjects with an ADR of OW [a]	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0	8 (1.3)	5 (0.8)	10 (0.9)	6 (0.5)

[a] OW: opioid withdrawal based on SMQ (Drug withdrawal).
[b] Possible OW based on OW terms of those subjects with at least 3 PTs potentially related to opioid withdrawal syndrome which has onset on the same day or occurred within one day.
[c] All non-GI PTs with at least 3 PTs potentially related to opioid withdrawal syndrome. GI includes 'Gastrointestinal disorders' in MedDRA SOC.
[d] At least one GI PT and at least one non-GI PT out of at least 3 PTs potentially related to opioid withdrawal syndrome.
[e] All GI PTs with at least 3 PTs potentially related to opioid withdrawal syndrome.
TEAEs or ADR which occurred after last dose day + 5 days or Day 84 were excluded

また，国内のがん患者対象試験 (V9222，V9236，V9237) 及び非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) の 5 試験で，退薬症候評価として COWS の下記 11 項目の症状について，それぞれ 3～5 段階で評価し，その合計スコアを 4 段階 (5～12：軽度，13～24：中等度，25～36：やや高度，36 超：高度) に分類した．がん患者対象試験 (V9222，V9236，V9237) の COWS 合計スコアの推移図を図 2.7.4.2-1 に，カテゴリ別発現頻度を付録表 2.7.4.7-47 に，がん患者対象試験 (V9222，V9236，V9237) のカテゴリ別発現頻度を付録表 2.7.4.7-48 に示す．海外の非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9221，V9231，V9232，V9235) での COWS 合計スコアの推移図を図 2.7.4.2-2 に示す．

1. Resting Pulse Rate (安静時脈拍数)
2. Sweating (発汗)
3. Restlessness (落ち着きのなさ)
4. Pupil Size (瞳孔の大きさ)
5. Bone or Joint aches (骨及び関節痛)
6. Runny Nose or Tearing (鼻汁及び涙)
7. GI Upset (消化器不調)
8. Tremor (振戦)
9. Yawning (あくび)
10. Anxiety or Irritability (不安及び過敏)
11. Gooseflesh Skin (鳥肌様皮膚)

国内のがん患者対象試験 (V9222，V9236，V9237) の COWS 合計スコアは，ベースラインから臨床的に重要な変動はみられなかった．非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) でも同様の傾向であった [2.7.6.15.2 項及び 2.7.6.16.2 項参照]．また，COWS 合計スコアが 5 (軽度) 以上の症例は追跡調査を実施することとしたが，該当した症例は V9222 試験で本剤群 11 例，プラセボ群 2 例，V9236 試験でプラセボ群 1 例のみ，V9237 試験で 4 例，V9238 試験で 1 例，V9239 試験ではなかった．このうち，本剤群で投与中止時に COWS 合計スコアが 13 (中等度) に上昇した症例が V9237 試験で 1 例認められたが，原疾患の悪化や併用薬等によるもので，治験責任 (分担) 医師によりオピオイド離脱症候群ではないと判断された．

海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) でも，COWS 合計スコアはベースラインから臨床的に重要な変動はみられなかった．

なお，海外の OBD 単回投与試験 (V9214) において，1 mg 群 (9 例) で高度な悪心及び胃痙攣に関する薬剤離脱症候群 (PT) が 1 例発現した．また，3 mg 群で高度な腹痛 (6 例)，下痢 (3 例)，悪心，嘔吐及び酸素飽和度低下 (各 2 例)，及び悪寒 (1 例) が発現した (酸素飽和度低下は，消化管症状の有害事象に対してオピオイドやベンゾジアゼピンがレスキューとして投与され，それに伴い発現したものであった)．これらの有害事象はいずれも治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判断され，いずれも回復した [2.7.6.17.2 項参照]．

図 2.7.4.2-1　COWS 合計スコアの推移図 (国内のがん患者対象試験)

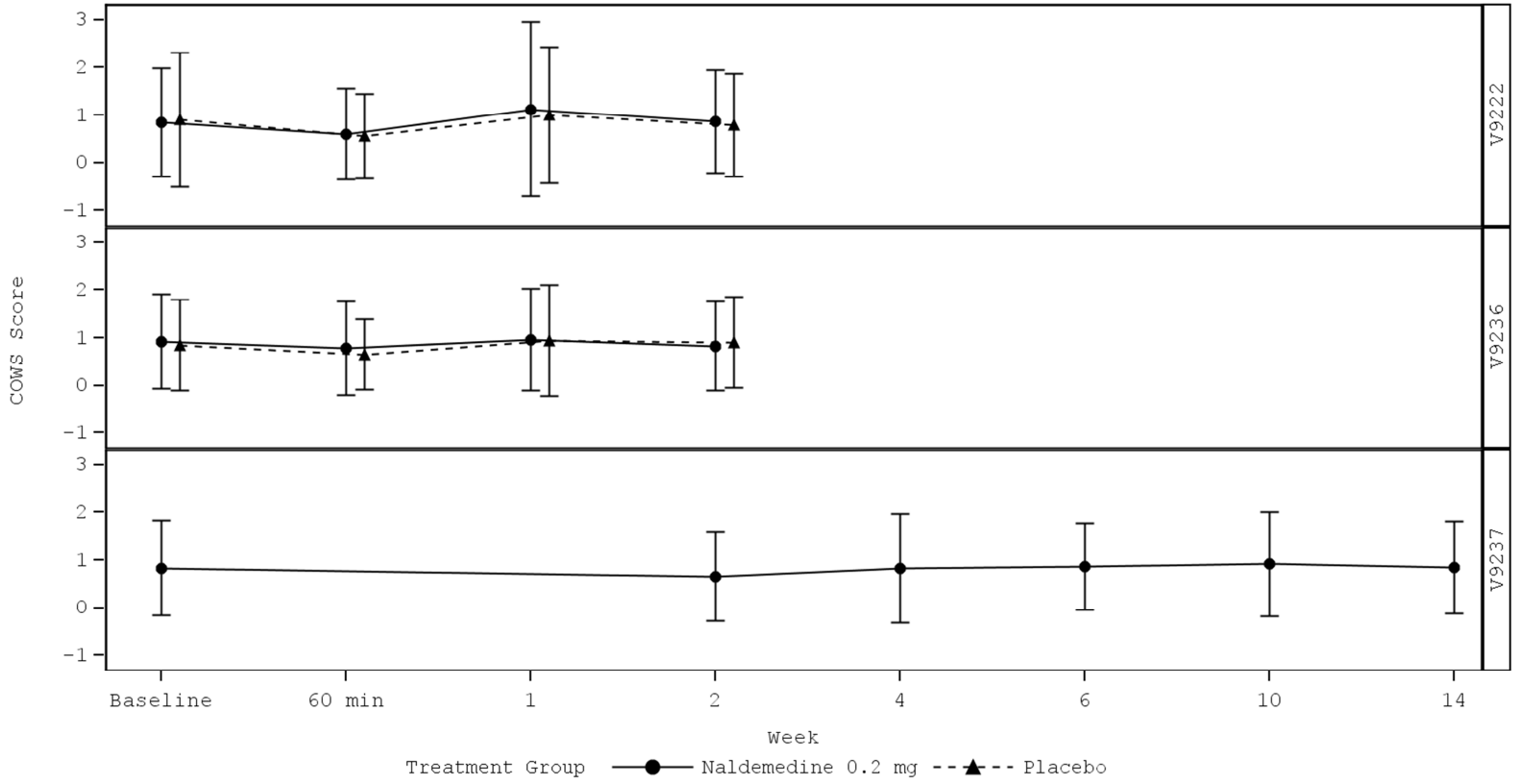
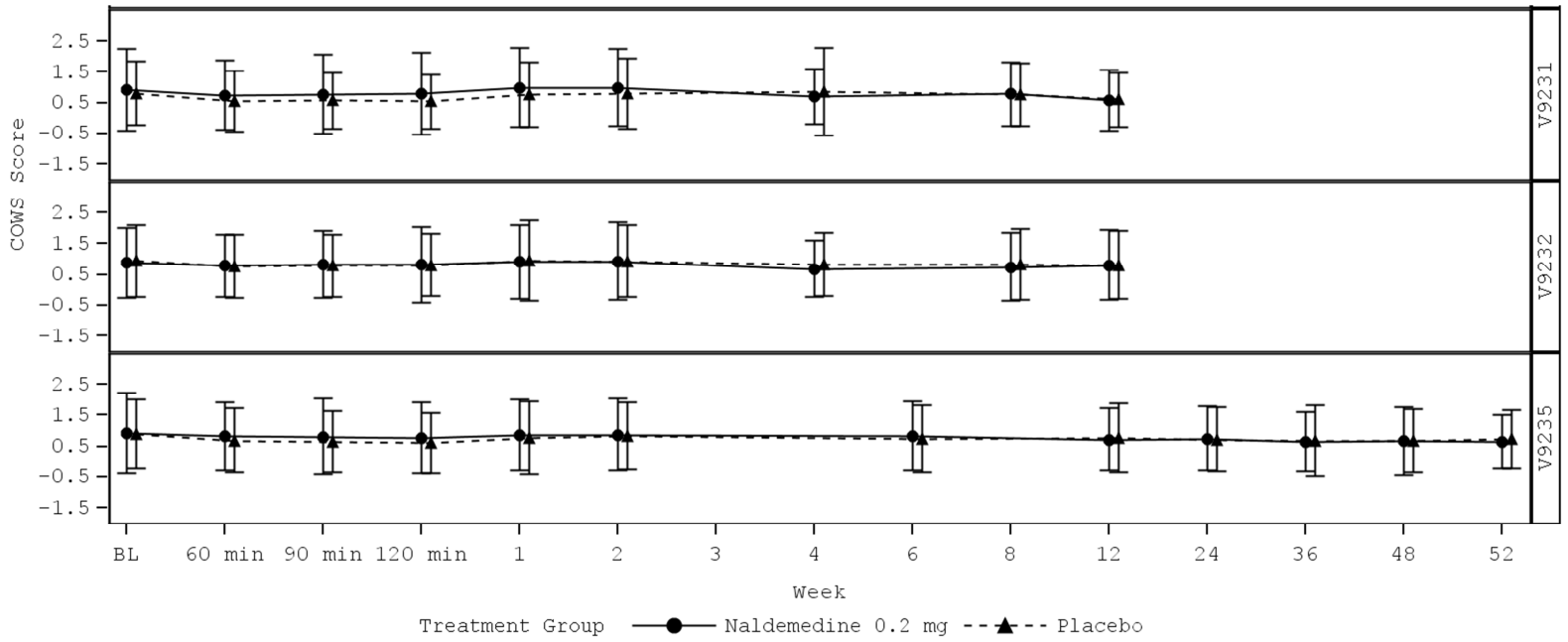


図 2.7.4.2-2　COWS 合計スコアの推移図 (海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験)



2.7.4.2.1.4.5 オピオイドの鎮痛作用に及ぼす影響

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222，V9236) 及び非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238) の 3 試験で，疼痛強度評価として NRS を用いた．がん患者対象比較対照試験 (V9222，V9236) の NRS スコアの推移を図 2.7.4.2-3 に示す．海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の NRS スコアの推移を図 2.7.4.2-4 に示す．

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222，V9236) では，NRS スコアの平均値はプラセボ群と比較して有意差が認められた観測時点もあったが，0.2 mg 群のベースラインからの変化量は小さく，全体を通して臨床的に意味のある変動はみられなかった．国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238) でも，0.2 mg 群のベースラインからの変化量は小さく，全体を通して臨床的に意味のある変動はみられなかった [2.7.6.15.2 項参照]．海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) でも，プラセボ群と比較して臨床的に意味のある違いはみられなかった．

国内の非がん性慢性疼痛患者対象オキシコドン併用オープンラベル試験 (V9239) では，BPI-疼痛重症度 (過去 24 時間の平均の痛み) を用いて疼痛強度を評価したが，臨床的に意味のある変化はみられなかった [2.7.6.16.2 項参照]．

これらの結果から，がん患者，非がん性慢性疼痛患者，並びに国内，海外に関わらず，NRS スコアあるいは BPI-疼痛重症度スコアでベースラインから臨床的に意味のある変動はみられなかったことから，本剤のオピオイドの鎮痛作用への影響はないと考えられた．

図 2.7.4.2-3　NRS スコアの推移図 (国内のがん患者対象試験)

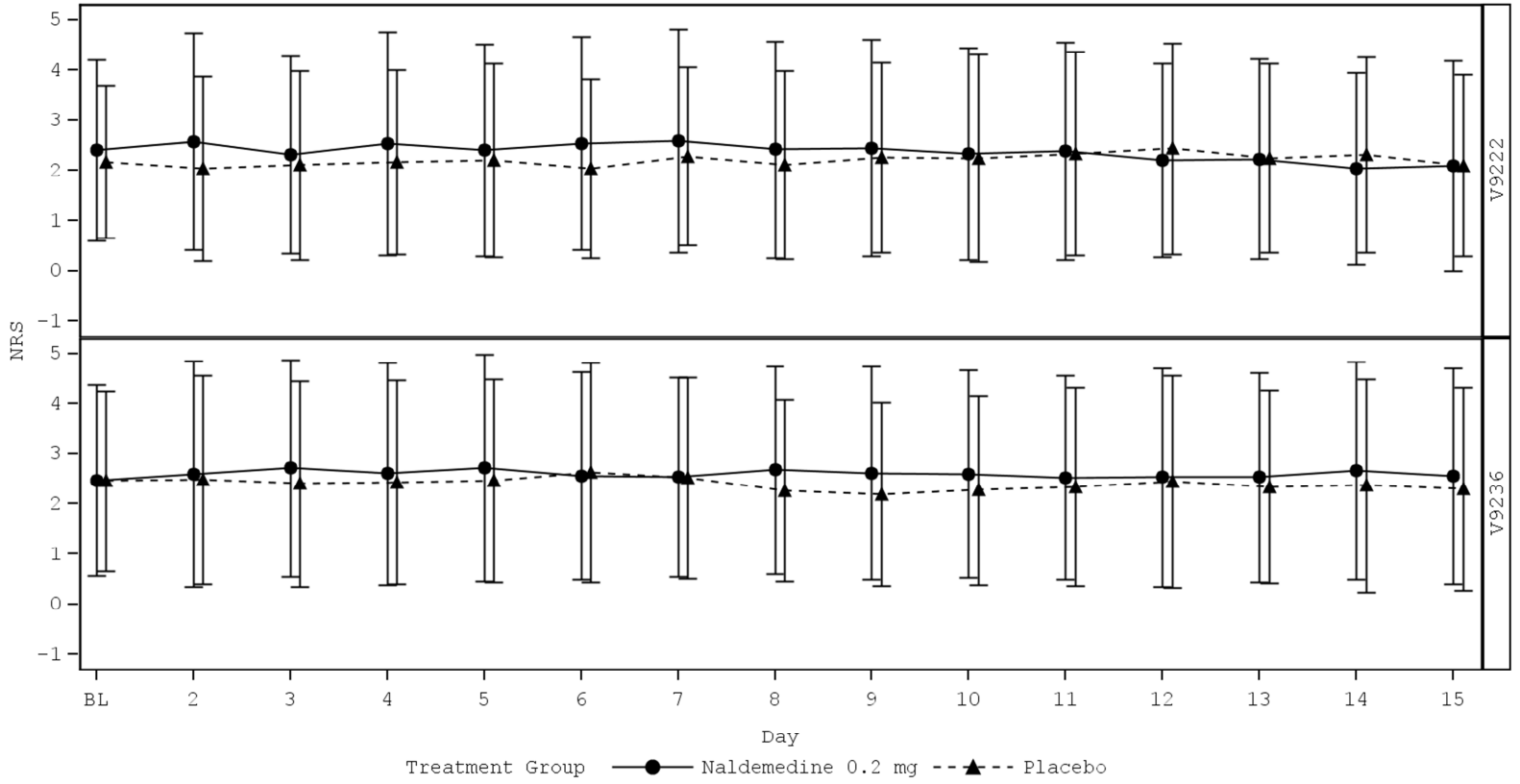
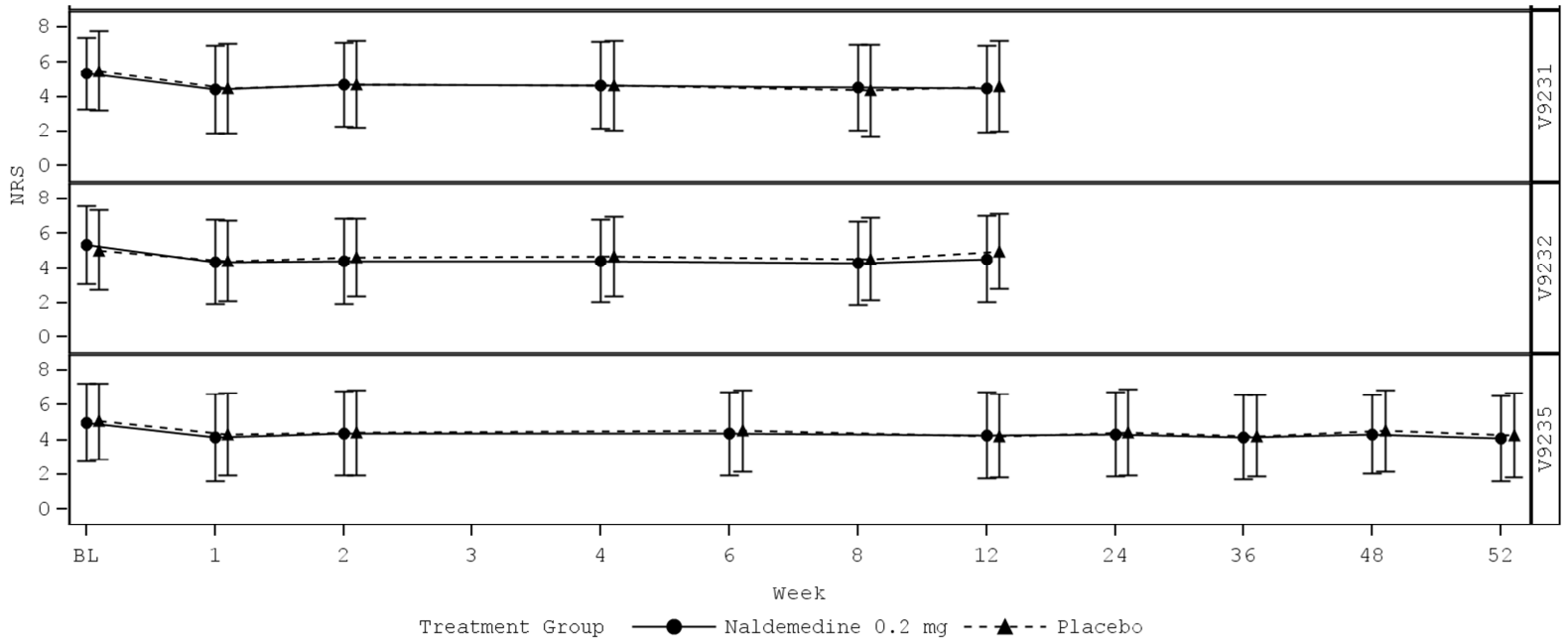


図 2.7.4.2-4　NRS スコアの推移図 (海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験)

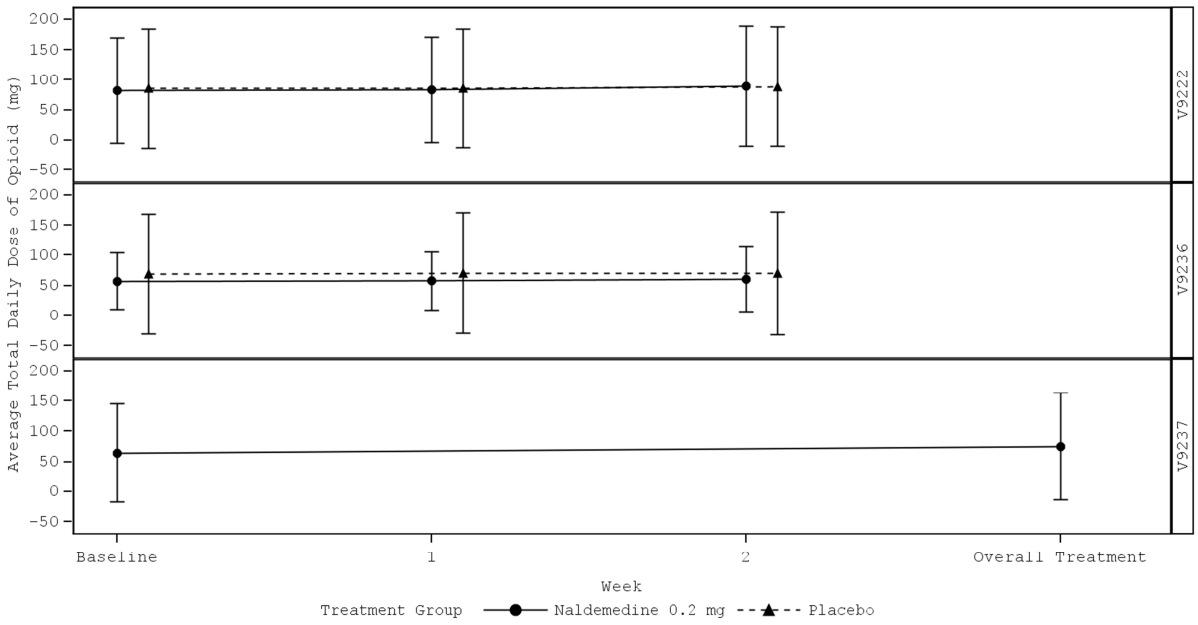


また，国内のがん患者対象試験 (V9222，V9236，V9237) 及び海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) について，経口モルヒネ換算した一日あたりのオピオイド平均投与量の推移を，それぞれ図 2.7.4.2-5 及び図 2.7.4.2-6 に示す.

国内のがん患者対象試験 (V9222，V9236，V9237) では，1 日あたりの定時オピオイド投与量のベースラインからの変化量は, いずれの試験でも小さかった. 非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) でも同様の傾向であった [2.7.6.15.2 項及び 2.7.6.16.2 項参照]. 海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) でも同様の傾向であった.

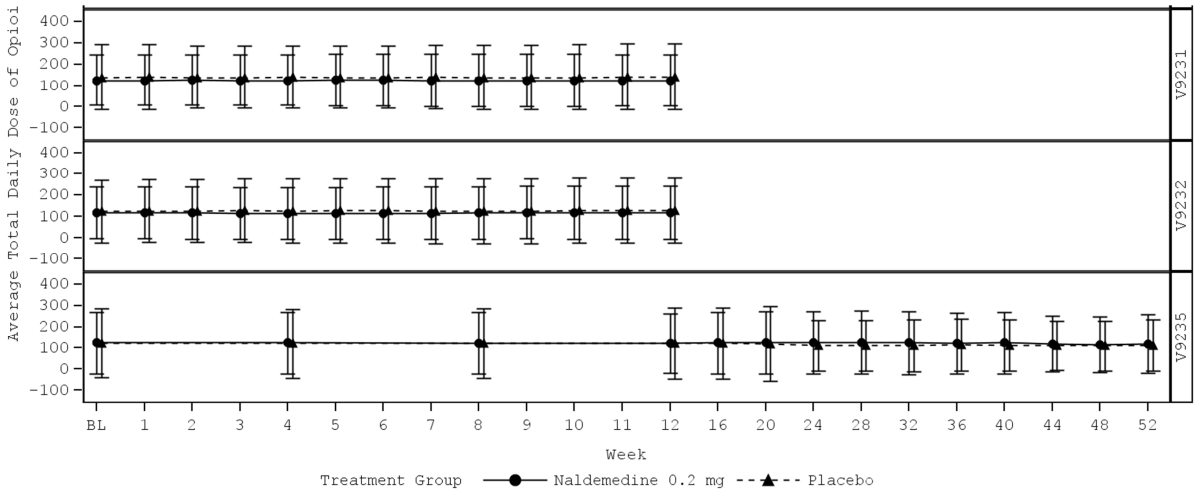
これらの結果から，がん患者，非がん性慢性疼痛患者，並びに国内，海外に関わらず，定時オピオイド投与量のベースラインからの変化量は小さかったことから，本剤のオピオイドの鎮痛作用への影響はないと考えられた.

図 2.7.4.2-5　1 日あたりの定時オピオイド投与量の推移 (国内のがん患者対象試験)



(平均値 ± 標準偏差)

図 2.7.4.2-6 1 日あたりのオピオイド投与量の推移 (海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験)



(平均値 ± 標準偏差)

2.7.4.2.1.4.6 心血管事象 (MACE)

末梢性μオピオイド受容体拮抗薬である alvimopan (Entereg®) (国内未承認) の海外臨床試験で, プラセボ投与群と比較して心筋梗塞の発現頻度が高かった [1]. そのため, SMQ に基づき, 表 2.7.4.2-38 に該当するものを Major Adverse Cardiac Events (MACE) と定義して発現頻度を検討した. 国内のがん患者対象試験 (V9222, V9236, V9237), 非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) について当該定義に基づいて集計した結果を, それぞれ表 2.7.4.2-39 及び表 2.7.4.2-40 に示す. MACE に関する各 SMQ に該当する PT を付録表 2.7.4.7-49 に示す.

海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231, V9232, V9235) では, 施設間の評価を統一することを目的として, 独立した外部委員会である Cardiovascular Adjudication Committee (CAC) を設置した. 治験責任医師又は治験依頼者のメディカルモニターによる個別症例評価, あるいは治験依頼者の定期安全性評価で表 2.7.4.2-38 に合致する可能性があった事象あるいは徴候を MACE の可能性のある症例として CAC に報告し, CAC は報告された症例について, 死亡 (すべての理由による), 心筋梗塞, 脳血管発作 (脳卒中), 一過性脳虚血性発作, 入院を必要とする不安定狭心症, 冠動脈血行再建術 (冠動脈インターベンション : PCI, 冠動脈バイパス術 : CABG), 入院を要するうっ血性心不全, イベントなし (前述に該当しない場合) に分類した. このうち, 心血管系死亡, 心筋梗塞, 脳血管発作 (脳卒中) を MACE とした. 海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231, V9232, V9235) の投与 12 週後までの併合で, CAC 判定に基づいて集計した結果を表 2.7.4.2-41 に示す.

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合では, 0.2 mg 併合群で該当症例はなく, プラセボ併合群で 1.3% (2/152 例) に軽度の不全単麻痺及び高度の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められたが, いずれも回復が確認された [2.7.6.13.2.4 項参照]. また, がん患者対象継続投与試験 (V9237) で 1 例 (被験者 ID : 9ME007) に構語障害が認められたが, オピオイドの増量による症状と考えられ, 治験責任 (分担) 医師により治験薬との因果関係なしと判断

された [2.7.6.14.2.3 項参照]. 非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) 併合では，該当症例が 3 例認められた．いずれも V9238 試験で，血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 2 例 (被験者 ID：2NA003 及び 2NP002) 及び脳梗塞が 1 例 (被験者 ID：2NL001) 認められたが，いずれも回復し，治験責任 (分担) 医師により治験薬との因果関係なしと判断された (脳梗塞は高齢で高脂血症・高血圧を合併し心筋梗塞の既往を有するという患者背景より判断) [2.7.6.15.2 項参照].

海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週後までの併合では, 0.2 mg 併合群で 0.3% (3/1163 例), プラセボ併合群で 0.5% (6/1165 例) が CAC 判定に基づき MACE に関する事象とされた.

これらの結果から，MACE に関する有害事象の発現頻度は低く，プラセボ併合群と比較して発現頻度に大きな差は認められず，本剤が心血管事象を引き起こす明確なシグナルは検出されなかった.

表 2.7.4.2-38　SMQ に基づく MACE の定義

MACE	**Condition**
心血管系死亡	付録表 2.7.4.7-49 に関する有害事象を発現した患者及び死亡した患者
心筋梗塞	以下の SMQ に関連する有害事象を発現した患者 ● 心筋梗塞 (SMQ)
脳血管発作（脳卒中）	以下の SMQ に関連する有害事象を発現した患者 ● 中枢神経系出血および脳血管性損傷に伴う状態 (SMQ) ● 出血性脳血管障害 (SMQ) ● 虚血性脳血管障害 (SMQ)

表 2.7.4.2-39 SMQ に基づく MACE に分類された有害事象発現頻度 (国内のがん患者対象試験)

MACE Type	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
	0.1 mg N=56 n (%)	0.2 mg N=58 n (%)	0.4 mg N=56 n (%)	Placebo N=56 n (%)	0.2 mg N=97 n (%)	Placebo N=96 n (%)	0.2 mg N=155 n (%)	Placebo N=152 n (%)	0.2 mg N=131 n (%)	0.2 mg N=224 n (%)
Subjects with MACE	0	0	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.4)
Cardiovascular Death [a]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Myocardial Infarction [b]	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
Cerebrovascular Accident (Stroke) [c]	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.4)

This table includes the number of subjects and percentage of subjects with Major Adverse Cardiac Events (MACE). The definition of subjects experienced MACE is subjects with adverse events related to the following conditions by using Standardised MedDRA Queries (SMQ) based on the SMQ spreadsheet version 16.0.
[a] Cardiovascular Death: subjects that experienced adverse events in 'potential MACE' and death.
[b] Myocardial Infarction: subjects that experienced adverse events related to Myocardial infarction (SMQ).
[c] Cerebrovascular Accident (Stroke): subjects that experienced adverse events related to Conditions associated with central nervous system haemorrhages and cerebrovascular accidents (SMQ), Haemorrhagic cerebrovascular conditions (SMQ) and Ischaemic cerebrovascular conditions (SMQ).

表 2.7.4.2-40 SMQ に基づく MACE に分類された有害事象発現頻度 (国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験)

MACE Type	V9238	V9239	V9238 + V9239
	0.2 mg N=43 n (%)	0.2 mg N=10 n (%)	0.2 mg N=53 n (%)
Subjects with MACE	3 (7.0)	0	3 (5.7)
Cardiovascular Death [a]	0	0	0
Myocardial Infarction [b]	2 (4.7)	0	2 (3.8)
Cerebrovascular Accident (Stroke) [c]	1 (2.3)	0	1 (1.9)

This table includes the number of subjects and percentage of subjects with Major Adverse Cardiac Events (MACE). The definition of subjects experienced MACE is subjects with adverse events related to the following conditions by using Standardised MedDRA Queries (SMQ) based on the SMQ spreadsheet version 16.0.
[a] Cardiovascular Death: subjects that experienced adverse events in 'potential MACE' and death.
[b] Myocardial Infarction: subjects that experienced adverse events related to Myocardial infarction (SMQ).
[c] Cerebrovascular Accident (Stroke): subjects that experienced adverse events related to Conditions associated with central nervous system haemorrhages and cerebrovascular accidents (SMQ), Haemorrhagic cerebrovascular conditions (SMQ) and Ischaemic cerebrovascular conditions (SMQ).

表 2.7.4.2-41　CAC 判定に基づき MACE に分類された有害事象発現頻度 (海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験の投与 12 週後まで)

	V9231 + V9232		V9235		Overall	
	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo
	N=542	N=546	N=621	N=619	N=1163	N=1165
MACE Type	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects with MACE	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.3)	5 (0.8)	3 (0.3)	6 (0.5)
- Cardiovascular Death	0	0	0	3 (0.5)	0	3 (0.3)
- Myocardial Infarction	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.2)	3 (0.3)
- Cerebrovascular Accident (Stroke)	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0

MACE with the same type occurring more than once in a subject is counted once.

また，心血管系機能に関する臨床検査値の推移は 2.7.4.3.2.3 項に示す.

2.7.4.2.1.4.7 消化管穿孔

末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬である methylnaltrexone bromide (Relistor®) (国内未承認) の海外臨床試験で，消化管穿孔を来し死亡に至ったとの報告がある [2, 3]. そのため，国内のがん患者対象試験 (V9222，V9236，V9237) 及び非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) について，SMQ に基づき，「消化管の穿孔 (SMQ)」及び「消化管の穿孔，潰瘍，出血あるいは閉塞についての非特異的所見/処置 (SMQ)」に該当する PT を消化管穿孔に関連する事象として集計し，検討した. その結果をそれぞれ表 2.7.4.2-42 及び表 2.7.4.2-43 に示す. 海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週後までの併合で，同様に集計した結果を表 2.7.4.2-44 に示す.「消化管の穿孔 (SMQ)」及び「消化管の穿孔，潰瘍，出血あるいは閉塞についての非特異的所見/処置 (SMQ)」に該当する PT を付録表 2.7.4.7-50 に示す.

国内及び海外試験で，消化管穿孔 (PT) は認められなかった.

消化管穿孔に関連する事象は，国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合では，0.2 mg 併合群で 1.3% (2/155 例)，プラセボ併合群で 0.7% (1/152 例)，がん患者対象継続投与試験 (V9237) では 2.3% (3/131 例) 認められた．該当した事象は，V9222 試験の 0.2 mg 群で腹部不快感 (被験者 ID：8EV002)，腸炎 (被験者 ID：9BA001)，プラセボ群で腹部不快感 (被験者 ID：8EE002)，V9236 試験の 0.2 mg 群で腹部不快感 (被験者 ID：9KG004)，及び V9237 試験の腹部不快感 (被験者 ID：9KG004，9RA007)，腸炎 (被験者 ID：9TE001) で，このうち V9222 試験で発現した 0.2 mg 群の腹部不快感以外は治験責任 (分担) 医師により治験薬との因果関係は否定された．いずれも非重篤で軽度又は中等度で，回復が確認された．非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) 併合では，該当する症例はなかった.

海外の第 3 相非がん患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週後までの併合では，消化管穿孔に関連する事象は 0.2 mg 併合群で 0.6% (7/1163 例)，プラセボ併合群で 0.3% (4/1165 例) 認められたが，発現頻度が低く，プラセボ併合群と比較して大きな差は認められなかった．0.2 mg 併合群で該当した事象は，胃腸音異常，消化器痛，腹部不快感，又は腸炎であった.

なお，国内試験では上記 SMQ には含まれないが，胃腸出血が重篤な有害事象として 1 例発現した．治験責任 (分担) 医師は治験薬との関連性は否定できないと判断したが，治験依頼者は原疾患に起因すると判断し，治験薬との因果関係はないと判断した (2.7.4.2.1.3 項参照).

これらの結果から，消化管穿孔に関する有害事象の発現頻度は低く，プラセボ併合群と比較して大きな差は認められず，本剤が消化管穿孔を引き起こす明確なシグナルは検出されなかった.

表 2.7.4.2-42 消化管穿孔に関する有害事象発現状況 (国内のがん患者対象試験)

	V9222 + V9236				V9237
	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg
	N=56	N=155	N=56	N=152	N=131
Adverse Events	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Bowel Perforation [a]	1 (1.8)	2 (1.3)	0	1 (0.7)	3 (2.3)

[a] PTs under 'Gastrointestinal perforation' or 'Gastrointestinal perforation, ulcer, haemorrhage, obstruction non-specific findings/procedures' (SMQ)

表 2.7.4.2-43 消化管穿孔に関する有害事象発現状況 (国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験)

	V9238	V9239	V9238 + V9239
	0.2 mg	0.2 mg	0.2 mg
	N=43	N=10	N=53
Adverse Events	n (%)	n (%)	n (%)
Bowel Perforation [a]	0	0	0

[a] PTs under 'Gastrointestinal perforation' or 'Gastrointestinal perforation, ulcer, haemorrhage, obstruction non-specific findings/procedures' (SMQ)

表 2.7.4.2-44 消化管穿孔に関する有害事象発現状況 (海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験の投与 12 週後まで)

	V9231		V9232		V9235		Overall	
	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo
	N=271	N=272	N=271	N=274	N=621	N=619	N=1163	N=1165
Adverse Events	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Bowel Perforation [a]	0	0	5 (1.8)	2 (0.7)	2 (0.3)	2 (0.3)	7 (0.6)	4 (0.3)

[a] PTs under 'Gastrointestinal perforation' or 'Gastrointestinal perforation, ulcer, haemorrhage, obstruction non-specific findings/procedures' (SMQ)
Adverse events that occurred from the first dosing date to Day 84 (12 weeks) of V9231, V9232 and V9235 were summarized.

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別の有害事象の解析

国内のがん患者対象試験 (V9222, V9236, V9237) 及び非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) の投与開始後の有害事象及び副作用について，器官別大分類 (SOC) 別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.2-45 及び付録表 2.7.4.7-51，表 2.7.4.2-46 及び付録表 2.7.4.7-52 に示す. 海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231, V9232, V9235) の投与 12 週後までの有害事象及び副作用について, SOC 別発現頻度を表 2.7.4.2-47 及び付録表 2.7.4.7-53 に示す.

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) 併合で，0.2 mg 併合群の有害事象の SOC 発現頻度が 10%以上のもの (0.2 mg 併合群，プラセボ併合群) は，胃腸障害 (36.8%，23.0%)，臨床検査 (21.3%，17.8%)，並びに一般・全身障害および投与部位の状態 (12.9%，6.6%) であった．0.2 mg 併合群の副作用の SOC 発現頻度が 10%以上のもの (0.2 mg 併合群，プラセボ併合群) は，胃腸障害 (27.1%，14.5%) のみであった．がん患者対象継続投与試験 (V9237) で有害事象の SOC 発現頻度が 10%以上のものは，胃腸障害 (43.5%)，皮膚および皮下組織障害，並びに感染症および寄生虫症 (各 23.7%)，一般・全身障害および投与部位の状態 (22.9%)，代謝および

栄養障害 (15.3%)，血液およびリンパ系障害 (14.5%)，良性，悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む) (13.0%)，呼吸器，胸郭および縦隔障害及び臨床検査 (12.2%)，神経系障害 (11.5%) であったが，副作用の SOC 発現頻度が 10%以上のものは，胃腸障害 (10.7%) のみであった．非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) 併合では，有害事象の SOC 発現頻度が 10%以上のものは，胃腸障害 (52.8%)，感染症および寄生虫症 (39.6%)，神経系障害 (17.0%)，傷害，中毒および処置合併症 (15.1%)，一般・全身障害および投与部位の状態，並びに臨床検査 (各 13.2%)，筋骨格系および結合組織障害 (11.3%) であったが，副作用の SOC 発現頻度が 10%以上のものは，胃腸障害 (24.5%) のみであった．

海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週後までの併合で，0.2 mg 併合群の有害事象の SOC 発現頻度が 10%以上のものは，胃腸障害 (21.8%，13.8%)，感染症および寄生虫症 (16.8%，17.5%) であった．0.2 mg 併合群の副作用の SOC 発現頻度が 10%以上のものは，胃腸障害 (15.0%，7.6%) のみであった．

これらの結果から，がん患者，非がん性慢性疼痛患者，並びに国内，海外に関わらず，長期投与試験の有害事象では発現頻度の高い SOC が多く認められたが，副作用では胃腸障害 (SOC) のみプラセボ群と比較して高い傾向が認められ，それ以外の器官別大分類に大きな差は認められなかった．

表 2.7.4.2-45　投与開始後の有害事象の器官別大分類別発現頻度 (国内のがん患者対象試験)

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	N=56	N=58	N=56	N=56	N=97	N=96	N=155	N=152	N=131	N=224
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects with TEAEs	46 (82.1)	49 (84.5)	47 (83.9)	42 (75.0)	54 (55.7)	34 (35.4)	103 (66.5)	76 (50.0)	105 (80.2)	184 (82.1)
感染症および寄生虫症	2 (3.6)	6 (10.3)	6 (10.7)	6 (10.7)	6 (6.2)	8 (8.3)	12 (7.7)	14 (9.2)	31 (23.7)	41 (18.3)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (3.6)	0	2 (3.6)	3 (5.4)	1 (1.0)	4 (4.2)	1 (0.6)	7 (4.6)	17 (13.0)	18 (8.0)
血液およびリンパ系障害	6 (10.7)	4 (6.9)	7 (12.5)	6 (10.7)	8 (8.2)	5 (5.2)	12 (7.7)	11 (7.2)	19 (14.5)	30 (13.4)
免疫系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
内分泌障害	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
代謝および栄養障害	5 (8.9)	8 (13.8)	8 (14.3)	3 (5.4)	5 (5.2)	1 (1.0)	13 (8.4)	4 (2.6)	20 (15.3)	33 (14.7)
精神障害	4 (7.1)	3 (5.2)	1 (1.8)	1 (1.8)	4 (4.1)	4 (4.2)	7 (4.5)	5 (3.3)	13 (9.9)	20 (8.9)
神経系障害	2 (3.6)	8 (13.8)	6 (10.7)	7 (12.5)	5 (5.2)	4 (4.2)	13 (8.4)	11 (7.2)	15 (11.5)	28 (12.5)
眼障害	0	0	3 (5.4)	1 (1.8)	0	2 (2.1)	0	3 (2.0)	2 (1.5)	2 (0.9)
耳および迷路障害	0	1 (1.7)	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.9)
心臓障害	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	5 (3.8)	5 (2.2)
血管障害	3 (5.4)	4 (6.9)	3 (5.4)	1 (1.8)	2 (2.1)	0	6 (3.9)	1 (0.7)	5 (3.8)	10 (4.5)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (3.6)	3 (5.2)	5 (8.9)	1 (1.8)	4 (4.1)	1 (1.0)	7 (4.5)	2 (1.3)	16 (12.2)	23 (10.3)
胃腸障害	24 (42.9)	31 (53.4)	33 (58.9)	23 (41.1)	26 (26.8)	12 (12.5)	57 (36.8)	35 (23.0)	57 (43.5)	106 (47.3)
肝胆道系障害	1 (1.8)	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.6)	6 (10.3)	6 (10.7)	8 (14.3)	7 (7.2)	2 (2.1)	13 (8.4)	10 (6.6)	31 (23.7)	44 (19.6)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.7)	1 (1.8)	0	0	1 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	11 (8.4)	12 (5.4)
腎および尿路障害	0	1 (1.7)	0	3 (5.4)	1 (1.0)	0	2 (1.3)	3 (2.0)	7 (5.3)	9 (4.0)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (5.4)	10 (17.2)	11 (19.6)	4 (7.1)	10 (10.3)	6 (6.3)	20 (12.9)	10 (6.6)	30 (22.9)	48 (21.4)
臨床検査	23 (41.1)	23 (39.7)	13 (23.2)	23 (41.1)	10 (10.3)	4 (4.2)	33 (21.3)	27 (17.8)	16 (12.2)	48 (21.4)
傷害，中毒および処置合併症	0	1 (1.7)	2 (3.6)	4 (7.1)	4 (4.1)	6 (6.3)	5 (3.2)	10 (6.6)	13 (9.9)	17 (7.6)

MedDRA ver. 16.1
TEAEs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.

表 2.7.4.2-46 有害事象の器官別大分類別発現頻度 (国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験)

	V9238	V9239	V9238 + V9239
System Organ Class - Preferred Term	0.2 mg N=43 n (%)	0.2 mg N=10 n (%)	0.2 mg N=53 n (%)
Subjects with TEAEs	38 (88.4)	9 (90.0)	47 (88.7)
感染症および寄生虫症	18 (41.9)	3 (30.0)	21 (39.6)
血液およびリンパ系障害	1 (2.3)	0	1 (1.9)
代謝および栄養障害	4 (9.3)	0	4 (7.5)
精神障害	2 (4.7)	2 (20.0)	4 (7.5)
神経系障害	8 (18.6)	1 (10.0)	9 (17.0)
眼障害	3 (7.0)	0	3 (5.7)
心臓障害	1 (2.3)	0	1 (1.9)
血管障害	1 (2.3)	0	1 (1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (9.3)	0	4 (7.5)
胃腸障害	23 (53.5)	5 (50.0)	28 (52.8)
肝胆道系障害	1 (2.3)	0	1 (1.9)
皮膚および皮下組織障害	4 (9.3)	0	4 (7.5)
筋骨格系および結合組織障害	6 (14.0)	0	6 (11.3)
腎および尿路障害	3 (7.0)	0	3 (5.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (11.6)	2 (20.0)	7 (13.2)
臨床検査	5 (11.6)	2 (20.0)	7 (13.2)
傷害，中毒および処置合併症	6 (14.0)	2 (20.0)	8 (15.1)

MedDRA ver. 16.1
TEAEs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.

表 2.7.4.2-47　有害事象の器官別大分類別発現頻度 (海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験の投与 12 週後まで)

	V9231		V9232		V9235		Overall	
System Organ Class	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo
- Preferred Term	N=271	N=272	N=271	N=274	N=621	N=619	N=1163	N=1165
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects with TEAEs	120 (44.3)	115 (42.3)	128 (47.2)	115 (42.0)	300 (48.3)	301 (48.6)	548 (47.1)	531 (45.6)
感染症および寄生虫症	44 (16.2)	45 (16.5)	38 (14.0)	43 (15.7)	113 (18.2)	116 (18.7)	195 (16.8)	204 (17.5)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.3)	4 (0.3)
血液およびリンパ系障害	3 (1.1)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.3)	2 (0.3)	6 (0.5)	3 (0.3)
免疫系障害	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.3)	3 (0.5)	4 (0.3)	4 (0.3)
内分泌障害	0	0	0	0	2 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)
代謝および栄養障害	8 (3.0)	1 (0.4)	4 (1.5)	10 (3.6)	15 (2.4)	17 (2.7)	27 (2.3)	28 (2.4)
精神障害	3 (1.1)	2 (0.7)	6 (2.2)	9 (3.3)	20 (3.2)	20 (3.2)	29 (2.5)	31 (2.7)
神経系障害	11 (4.1)	10 (3.7)	18 (6.6)	9 (3.3)	33 (5.3)	42 (6.8)	62 (5.3)	61 (5.2)
眼障害	5 (1.8)	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.4)	9 (1.4)	7 (1.1)	17 (1.5)	9 (0.8)
耳および迷路障害	0	2 (0.7)	3 (1.1)	2 (0.7)	3 (0.5)	5 (0.8)	6 (0.5)	9 (0.8)
心臓障害	3 (1.1)	1 (0.4)	3 (1.1)	3 (1.1)	8 (1.3)	7 (1.1)	14 (1.2)	11 (0.9)
血管障害	5 (1.8)	4 (1.5)	8 (3.0)	5 (1.8)	14 (2.3)	10 (1.6)	27 (2.3)	19 (1.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	8 (3.0)	2 (0.7)	11 (4.1)	9 (3.3)	21 (3.4)	29 (4.7)	40 (3.4)	40 (3.4)
胃腸障害	53 (19.6)	30 (11.0)	55 (20.3)	39 (14.2)	145 (23.3)	92 (14.9)	253 (21.8)	161 (13.8)
肝胆道系障害	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	13 (4.8)	8 (2.9)	5 (1.8)	5 (1.8)	24 (3.9)	23 (3.7)	42 (3.6)	36 (3.1)
筋骨格系および結合組織障害	25 (9.2)	27 (9.9)	22 (8.1)	16 (5.8)	56 (9.0)	50 (8.1)	103 (8.9)	93 (8.0)
腎および尿路障害	3 (1.1)	5 (1.8)	2 (0.7)	5 (1.8)	12 (1.9)	12 (1.9)	17 (1.5)	22 (1.9)
生殖系および乳房障害	3 (1.1)	3 (1.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (0.6)	5 (0.8)	8 (0.7)	9 (0.8)
先天性，家族性および遺伝性障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (5.5)	7 (2.6)	18 (6.6)	10 (3.6)	34 (5.5)	32 (5.2)	67 (5.8)	49 (4.2)
臨床検査	13 (4.8)	19 (7.0)	5 (1.8)	11 (4.0)	6 (1.0)	8 (1.3)	24 (2.1)	38 (3.3)
傷害，中毒および処置合併症	10 (3.7)	14 (5.1)	9 (3.3)	8 (2.9)	23 (3.7)	26 (4.2)	42 (3.6)	48 (4.1)

MedDRA ver. 16.1

Adverse events that occurred from the first dosing date to the last dosing date but no later than Day 84 (12 weeks) of V9231, V9232 and V9235 were summarized,

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡及びその他の重篤な有害事象に関する詳細な経緯について，国内のがん患者対象用量設定試験 (V9222) は 2.7.6.12 項 (表 2.7.6.12-39)，がん患者対象検証試験 (V9236) は 2.7.6.13.2.4 項，がん患者対象継続投与試験 (V9237) は 2.7.6.14.2.3 項，非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238) は 2.7.6.15.2.4 項に示す. 非がん性慢性疼痛患者対象オキシコドン併用オープンラベル試験 (V9239) では，死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった.

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 臨床検査値に関連する有害事象

国内のがん患者対象試験 (V9222，V9236，V9237) 及び非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) の投与開始後の臨床検査値の変動に関して，臨床的に重要と判断された有害事象及び副作用の発現頻度を，それぞれ表 2.7.4.3-1 及び付録表 2.7.4.7-54，表 2.7.4.3-2 及び付録表 2.7.4.7-55 に示す．海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週後までの臨床検査値の変動に関して，臨床的に重要と判断された有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.3-3 及び付録表 2.7.4.7-56 に示す.

国内のがん患者対象試験 (V9222，V9236，V9237) 併合で，投与開始後の 0.2 mg 併合群の発現頻度が 2%以上の主な有害事象について，がん患者対象比較対照試験 (V9222，V9236) の有害事象発現頻度 (0.2 mg 併合群，プラセボ併合群) は，白血球数減少 (6.5%，5.3%)，総蛋白減少 (4.5%，1.3%)，血中尿素増加 (3.9%，0.7%)，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (3.2%，1.3%)，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (3.2%，0.7%)，血中アルカリホスファターゼ増加 (2.6%，2.6%) であった．がん患者では抗がん剤の影響もあるため複数の事象が 2%以上認められたが，発現頻度が 2%以上の副作用はなかった．がん患者対象継続投与試験 (V9237) で，発現頻度が 2%以上の主な臨床検査値に関する有害事象はなかった．非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) 併合で，0.2 mg 併合群の発現頻度が 2%以上の臨床検査値に関する主な有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び尿中蛋白陽性 (各 3.8%) であったが，発現頻度が 2%以上の副作用はなかった.

海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) 併合では，0.2 mg 併合群の発現頻度が 2%以上の臨床検査値に関する有害事象はなかった.

これらの結果から，0.2 mg 群とプラセボ群と比較して，臨床検査値に関する有害事象に大きな違いは認められなかった.

表 2.7.4.3-1 臨床検査値異常変動の有害事象発現頻度 (国内のがん患者対象試験)

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	N=56	N=58	N=56	N=56	N=97	N=96	N=155	N=152	N=131	N=224
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
臨床検査	23 (41.1)	23 (39.7)	13 (23.2)	23 (41.1)	10 (10.3)	4 (4.2)	33 (21.3)	27 (17.8)	16 (12.2)	48 (21.4)
- 白血球数減少	2 (3.6)	6 (10.3)	5 (8.9)	8 (14.3)	4 (4.1)	0	10 (6.5)	8 (5.3)	2 (1.5)	11 (4.9)
- 血中尿素増加	2 (3.6)	5 (8.6)	0	1 (1.8)	1 (1.0)	0	6 (3.9)	1 (0.7)	1 (0.8)	7 (3.1)
- 総蛋白減少	3 (5.4)	6 (10.3)	2 (3.6)	2 (3.6)	1 (1.0)	0	7 (4.5)	2 (1.3)	0	7 (3.1)
- 血中アルカリホスファターゼ増加	0	4 (6.9)	0	4 (7.1)	0	0	4 (2.6)	4 (2.6)	2 (1.5)	6 (2.7)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	4 (6.9)	0	1 (1.8)	1 (1.0)	0	5 (3.2)	1 (0.7)	0	5 (2.2)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	4 (6.9)	0	1 (1.8)	1 (1.0)	1 (1.0)	5 (3.2)	2 (1.3)	0	5 (2.2)
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	3 (5.2)	0	4 (7.1)	0	0	3 (1.9)	4 (2.6)	1 (0.8)	4 (1.8)
- 尿中蛋白陽性	8 (14.3)	4 (6.9)	0	1 (1.8)	0	1 (1.0)	4 (2.6)	2 (1.3)	0	4 (1.8)
- 血中クレアチニン増加	0	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.0)	0	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.8)	3 (1.3)
- 尿中ブドウ糖陽性	2 (3.6)	2 (3.4)	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.8)	3 (1.3)
- ヘモグロビン減少	1 (1.8)	2 (3.4)	0	3 (5.4)	1 (1.0)	0	3 (1.9)	3 (2.0)	0	3 (1.3)
- 血中アルブミン減少	1 (1.8)	2 (3.4)	0	2 (3.6)	0	0	2 (1.3)	2 (1.3)	0	2 (0.9)
- 血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 血中乳酸脱水素酵素増加	0	2 (3.4)	0	1 (1.8)	0	1 (1.0)	2 (1.3)	2 (1.3)	0	2 (0.9)
- 血中トリグリセリド増加	1 (1.8)	0	1 (1.8)	2 (3.6)	1 (1.0)	0	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.8)	2 (0.9)
- 肝機能検査異常	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
- 好中球数減少	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.0)	0	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.9)
- 血小板数減少	2 (3.6)	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.8)	0	3 (3.1)	1 (0.6)	4 (2.6)	1 (0.8)	2 (0.9)
- 赤血球数減少	3 (5.4)	2 (3.4)	0	0	0	0	2 (1.3)	0	0	2 (0.9)
- 体重減少	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (0.9)
- 血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 血中カリウム増加	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 血中プロラクチン異常	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 血中プロラクチン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 血中ナトリウム減少	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 心電図ＱＴ延長	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.4)
- ヘマトクリット減少	1 (1.8)	1 (1.7)	0	3 (5.4)	0	0	1 (0.6)	3 (2.0)	0	1 (0.4)
- 尿中窒素増加	0	1 (1.7)	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 白血球数増加	0	1 (1.7)	0	2 (3.6)	0	0	1 (0.6)	2 (1.3)	0	1 (0.4)

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	N=56	N=58	N=56	N=56	N=97	N=96	N=155	N=152	N=131	N=224
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
- 肝酵素異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 尿中ウロビリノーゲン増加	0	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (0.4)
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
- 血圧上昇	3 (5.4)	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
- 収縮期血圧上昇	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
- 血液学的検査異常	2 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA ver. 16.1
TEAEs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.

表 2.7.4.3-2 臨床検査値異常変動の有害事象発現頻度 (国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験)

	V9238	V9239	V9238 + V9239
System Organ Class - Preferred Term	0.2 mg N=43 n (%)	0.2 mg N=10 n (%)	0.2 mg N=53 n (%)
臨床検査	5 (11.6)	2 (20.0)	7 (13.2)
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (4.7)	0	2 (3.8)
- 尿中蛋白陽性	1 (2.3)	1 (10.0)	2 (3.8)
- 血中カリウム減少	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 血中トリグリセリド増加	0	1 (10.0)	1 (1.9)
- 血中尿酸増加	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (10.0)	1 (1.9)
- 体重減少	0	1 (10.0)	1 (1.9)

MedDRA ver. 16.1
TEAEs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.

表 2.7.4.3-3　臨床検査値異常変動の有害事象発現頻度 (海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験の投与 12 週後まで)

	V9231		V9232		V9235		Overall	
System Organ Class	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo
- Preferred Term	N=271	N=272	N=271	N=274	N=621	N=619	N=1163	N=1165
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
臨床検査	13 (4.8)	19 (7.0)	5 (1.8)	11 (4.0)	6 (1.0)	8 (1.3)	24 (2.1)	38 (3.3)
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (1.1)	7 (2.6)	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0	5 (0.4)	7 (0.6)
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.7)	3 (1.1)	1 (0.4)	0	2 (0.3)	0	5 (0.4)	3 (0.3)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.3)	0	4 (0.3)	1 (0.1)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.3)	3 (0.3)
- 血中ブドウ糖増加	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.3)	0	3 (0.3)	3 (0.3)
- 血中トリグリセリド増加	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.2)
- 肝機能検査異常	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)
- 血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0
- 血中クレアチニン増加	1 (0.4)	0	0	2 (0.7)	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)
- 心電図異常	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0
- ヘマトクリット減少	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)
- 尿中血陽性	1 (0.4)	4 (1.5)	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	5 (0.4)
- ヘモグロビン減少	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	3 (0.5)	1 (0.1)	4 (0.3)
- 尿中赤血球陽性	1 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)
- 体重増加	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
- 尿中白血球陽性	1 (0.4)	2 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)
- 血小板数増加	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	0
- トロポニン増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0
- 細菌検査陽性	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
- 血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.1)	2 (0.2)
- 肝酵素上昇	0	0	1 (0.4)	2 (0.7)	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)
- 呼吸音異常	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0
- 活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
- 血中カルシウム減少	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
- 血中カリウム減少	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
- 血中カリウム増加	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 血中尿素増加	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.2)
- 血中尿酸増加	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
- 心雑音	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 尿中結晶陽性	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.1)

	V9231		V9232		V9235		Overall	
System Organ Class	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo
- Preferred Term	N=271	N=272	N=271	N=274	N=621	N=619	N=1163	N=1165
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
- 国際標準比増加	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
- 酸素飽和度低下	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
- プロトロンビン時間延長	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
- 赤血球数減少	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
- ビタミン B12 減少	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 白血球数増加	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
- 前癌細胞陽性	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
- 血中リン増加	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
- 尿中亜硝酸塩陽性	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (0.2)
- 尿中蛋白陽性	0	2 (0.7)	0	0	0	0	0	2 (0.2)
- トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
- 尿中尿酸異常	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.1)

MedDRA ver. 16.1
TEAEs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.
Adverse events that occurred from the first dosing date to the last dosing date but no later than Day 84 (12 weeks) of V9231, V9232 and V9235 were summarized.

2.7.4.3.2 臨床検査値の推移

腎機能に関する臨床検査値 [血液尿素窒素 (BUN)，血清クレアチニン]，肝機能に関する臨床検査値 [総ビリルビン，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)，アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)，アルカリホスファターゼ (ALP)]，心血管系機能に関する臨床検査値 (クレアチンキナーゼ)，内分泌に関する臨床検査値 (プロラクチン) について，投与期間中のいずれかの時点で，それぞれの項目のカテゴリに分類される変動 (外れ値) を伴った被験者の割合を検討した．国内のがん患者対象試験 (V9222，V9236，V9237) 及び非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) について，それぞれ表 2.7.4.3-4 及び表 2.7.4.3-5 に示す．海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週後までの結果について表 2.7.4.3-6 に示す．

表 2.7.4.3-4 臨床検査値の外れ値の発現頻度 (国内のがん患者対象試験)

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
	0.1 mg N=56 n (%)	0.2 mg N=58 n (%)	0.4 mg N=56 n (%)	Placebo N=56 n (%)	0.2 mg N=97 n (%)	Placebo N=96 n (%)	0.2 mg N=155 n (%)	Placebo N=152 n (%)	0.2 mg N=131 n (%)	0.2 mg N=224 n (%)
BUN (mg/dL)	55	58	56	56	94	96	152	152	129	220
INC >= 50% and value > ULN	2 (3.6)	3 (5.2)	0	2 (3.6)	5 (5.3)	11 (11.5)	8 (5.3)	13 (8.6)	16 (12.4)	22 (10.0)
Creatinine (mg/dL)	55	58	56	56	94	96	152	152	129	220
INC >= 0.3 mg/dL	0	2 (3.4)	3 (5.4)	1 (1.8)	2 (2.1)	6 (6.3)	4 (2.6)	7 (4.6)	11 (8.5)	15 (6.8)
Total bilirubin (mg/dL)	55	58	56	56	94	96	152	152	129	220
INC >= 50% and value > ULN	0	2 (3.4)	0	0	0	2 (2.1)	2 (1.3)	2 (1.3)	2 (1.6)	4 (1.8)
value > ULN	2 (3.6)	2 (3.4)	1 (1.8)	0	1 (1.1)	3 (3.1)	3 (2.0)	3 (2.0)	2 (1.6)	5 (2.3)
value > 2 × ULN	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
AST (IU/L)	55	58	56	56	94	96	152	152	129	220
value > ULN	8 (14.5)	11 (19.0)	10 (17.9)	11 (19.6)	10 (10.6)	11 (11.5)	21 (13.8)	22 (14.5)	25 (19.4)	41 (18.6)
value > 3 × ULN	0	1 (1.7)	1 (1.8)	2 (3.6)	2 (2.1)	0	3 (2.0)	2 (1.3)	1 (0.8)	3 (1.4)
value > 5 × ULN	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
value > 10 × ULN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ALT (IU/L)	55	58	56	56	94	96	152	152	129	220
value > ULN	6 (10.9)	8 (13.8)	7 (12.5)	7 (12.5)	7 (7.4)	3 (3.1)	15 (9.9)	10 (6.6)	15 (11.6)	28 (12.7)
value > 3 × ULN	0	1 (1.7)	1 (1.8)	2 (3.6)	0	0	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.8)	2 (0.9)
value > 5 × ULN	0	1 (1.7)	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
value > 10 × ULN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AST (IU/L) or ALT (IU/L)	55	58	56	56	94	96	152	152	129	220
value > 3 × ULN	0	1 (1.7)	1 (1.8)	2 (3.6)	2 (2.1)	0	3 (2.0)	2 (1.3)	2 (1.6)	4 (1.8)
value > 5 × ULN	0	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
value > 10 × ULN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AST (IU/L) or ALT (IU/L) + Total bilirubin (mg/dL)	55	58	56	56	94	96	152	152	129	220

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
	N=56	N=58	N=56	N=56	N=97	N=96	N=155	N=152	N=131	N=224
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
(AST >= 3 x ULN or ALT >= 3 × ULN) + Total Bilirubin >= 2 × ULN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Alkaline Phosphatase (IU/L)	55	58	56	56	94	96	152	152	129	220
INC >= 50% and value > ULN	1 (1.8)	2 (3.4)	1 (1.8)	4 (7.1)	4 (4.3)	1 (1.0)	6 (3.9)	5 (3.3)	19 (14.7)	25 (11.4)
Creatine kinase (IU/L)	0	0	0	0	94	96	94	96	129	162
value > 5 × ULN	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0
Prolactin (ng/mL)	55	58	56	56	94	96	152	152	129	220
value > 2 × ULN	14 (25.5)	16 (27.6)	16 (28.6)	15 (26.8)	23 (24.5)	27 (28.1)	39 (25.7)	42 (27.6)	31 (24.0)	60 (27.3)

INC: increase from baseline, ULN: upper limit of the normal range
The subjects who met each of criteria at any values during treatment period were counted.

表 2.7.4.3-5 臨床検査値の外れ値の発現頻度 (国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験)

	V9238	V9239	V9238 + V9239
	0.2 mg N=43 n (%)	0.2 mg N=10 n (%)	0.2 mg N=53 n (%)
BUN (mg/dL)	42	10	52
INC >= 50% and value > ULN	2 (4.8)	0	2 (3.8)
Creatinine (mg/dL)	42	10	52
INC >= 0.3 mg/dL	2 (4.8)	0	2 (3.8)
Total bilirubin (mg/dL)	42	10	52
INC >= 50% and value > ULN	0	0	0
value > ULN	3 (7.1)	0	3 (5.8)
value > 2 × ULN	0	0	0
AST (IU/L)	42	10	52
value > ULN	3 (7.1)	1 (10.0)	4 (7.7)
value > 3 ×ULN	0	0	0
value > 5 ×ULN	0	0	0
value > 10 ×ULN	0	0	0
ALT (IU/L)	42	10	52
value > ULN	5 (11.9)	1 (10.0)	6 (11.5)
value > 3 ×ULN	0	0	0
value > 5 ×ULN	0	0	0
value > 10 ×ULN	0	0	0
AST (IU/L) or ALT (IU/L)	42	10	52
value > 3 ×ULN	0	0	0
value > 5 ×ULN	0	0	0
value > 10 ×ULN	0	0	0
AST (IU/L) or ALT (IU/L) + Total bilirubin (mg/dL)	42	10	52
(AST >= 3 ×ULN or ALT >= 3 ×ULN) + Total Bilirubin >= 2 ×ULN	0	0	0
Alkaline Phosphatase (IU/L)	42	10	52
INC >= 50% and value > ULN	1 (2.4)	0	1 (1.9)
Creatine kinase (IU/L)	42	10	52
value > 5 ×ULN	0	0	0
Prolactin (ng/mL)	42	10	52
value > 2 ×ULN	5 (11.9)	3 (30.0)	8 (15.4)

INC: increase from baseline, ULN: upper limit of the normal range
The subjects who met each of criteria at any values during treatment period were counted.

表 2.7.4.3-6 臨床検査値の外れ値の発現頻度 (海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験の投与 12 週後まで)

	V9231		V9232		V9235		Overall		
	0.2 mg n (%)	Placebo n (%)	0.2 mg n (%)	Placebo n (%)	0.2 mg n (%)	Placebo n (%)	0.2 mg n (%)	Placebo n (%)	Difference (95% CI) [a]
BUN (mg/dL)	260	269	266	263	595	591	1121	1123	
INC >= 50% and value > ULN	10 (3.8)	11 (4.1)	11 (4.1)	7 (2.7)	13 (2.2)	14 (2.4)	34 (3.0)	32 (2.8)	0.2 (-1.2, 1.6)
Creatinine (mg/dL)	260	269	266	263	595	591	1121	1123	
INC >= 0.3 mg/dL	10 (3.8)	6 (2.2)	15 (5.6)	12 (4.6)	13 (2.2)	18 (3.0)	38 (3.4)	36 (3.2)	0.2 (-1.3, 1.7)
Total Bilirubin (mg/dL)	260	269	266	263	595	591	1121	1123	
INC >= 50% and value > ULN	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.3)	4 (0.4)	-0.1 (-0.5, 0.4)
Value > ULN	2 (0.8)	3 (1.1)	4 (1.5)	5 (1.9)	6 (1.0)	6 (1.0)	12 (1.1)	14 (1.2)	-0.2 (-1.1, 0.7)
Value > 2 × ULN	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	-0.1 (-0.3, 0.1)
AST (U/L)	260	269	266	263	595	591	1121	1123	
Value > ULN	43 (16.5)	40 (14.9)	24 (9.0)	20 (7.6)	78 (13.1)	73 (12.4)	145 (12.9)	133 (11.8)	1.1 (-1.6, 3.8)
Value > 3 × ULN	1 (0.4)	0	0	0	2 (0.3)	2 (0.3)	3 (0.3)	2 (0.2)	0.1 (-0.3, 0.5)
Value > 5 × ULN	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	-0.1 (-0.3, 0.1)
Value > 10 × ULN	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	-0.1 (-0.3, 0.1)
Value > 20 × ULN	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0 (---, ---)
ALT (U/L)	260	269	266	263	595	591	1121	1123	
Value > ULN	38 (14.6)	30 (11.2)	32 (12.0)	23 (8.7)	62 (10.4)	68 (11.5)	132 (11.8)	121 (10.8)	1.0 (-1.6, 3.6)
Value > 3 × ULN	3 (1.2)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.3)	4 (0.7)	6 (0.5)	5 (0.4)	0.1 (-0.5, 0.7)
Value > 5 × ULN	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.3)	2 (0.2)	0.1 (-0.3, 0.5)
Value > 10 × ULN	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0 (---, ---)
Value > 20 × ULN	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0 (---, ---)
AST (U/L) or ALT (U/L)	260	269	266	263	595	591	1121	1123	
Value > 3 × ULN	3 (1.2)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.5)	4 (0.7)	7 (0.6)	5 (0.4)	0.2 (-0.4, 0.8)
Value > 5 × ULN	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.3)	2 (0.2)	0.1 (-0.3, 0.5)
Value > 10 × ULN	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	-0.1 (-0.3, 0.1)
Value > 20 × ULN	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0 (---, ---)

	V9231		V9232		V9235		Overall		
	0.2 mg n (%)	Placebo n (%)	0.2 mg n (%)	Placebo n (%)	0.2 mg n (%)	Placebo n (%)	0.2 mg n (%)	Placebo n (%)	Difference (95% CI) [a]
AST (U/L) or ALT (U/L) + Total Bilirubin (mg/dL)	260	269	266	263	595	591	1121	1123	
(AST >= 3 × ULN or ALT >= 3 × ULN) + Total Bilirubin >= 2 × ULN	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0 (---, ---)
Alkaline Phosphatase (U/L)	260	269	266	263	595	591	1121	1123	
INC >= 50% and value > ULN	1 (0.4)	5 (1.9)	4 (1.5)	6 (2.3)	5 (0.8)	1 (0.2)	10 (0.9)	12 (1.1)	-0.2 (-1.0, 0.6)
Creatine Kinase (CK) (U/L)	260	269	266	263	595	591	1121	1123	
Value > 5 × ULN	3 (1.2)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	5 (0.4)	3 (0.3)	0.2 (-0.3, 0.7)
Prolactin (uIU/mL)	228	237	236	231	521	512	985	980	
Value > 2 × ULN	6 (2.6)	7 (3.0)	1 (0.4)	5 (2.2)	21 (4.0)	11 (2.1)	28 (2.8)	23 (2.3)	0.5 (-0.9, 1.9)

CI : Confidence Interval
INC: increase from baseline, ULN: upper limit of the normal range
The subjects who met each of criteria at any values up to Week 12 of V9231, V9232 and V9235 were counted.
[a] CIs based on normal approximation may not be reliable for small counts and should be interpreted with caution.

2.7.4.3.2.1 腎機能に関する臨床検査値の推移

BUN について，国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222，V9236) 併合で，いずれかの時点でベースラインからの上昇が 50%以上かつ基準値上限を超えた症例は，0.2 mg 併合群で 5.3% (8/152 例)，プラセボ併合群で 8.6% (13/152 例) であり，プラセボ併合群と比較して大きな差は認められなかった．がん患者対象継続投与試験 (V9237) では 12.4% (16/129 例)，非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) 併合では 3.8% (2/52 例) であった．海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週後までの併合では，0.2 mg 併合群で 3.0% (34/1121 例)，プラセボ併合群で 2.8% (32/1123 例) (群間差：0.2%，差の 95%信頼区間：−1.2%, 1.6%) で，プラセボ併合群と比較して大きな差は認められなかった．

血清クレアチニンについて，国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222，V9236) 併合で，いずれかの時点でベースラインから 0.3 mg/dL 以上上昇した症例は，0.2 mg 併合群で 2.6% (4/152 例)，プラセボ併合群で 4.6% (7/152 例) で，プラセボ併合群と比較して大きな差は認められなかった．がん患者対象継続投与試験 (V9237) では 8.5% (11/129 例)，非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) 併合では 3.8% (2/52 例) であった．海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週後までの併合では，0.2 mg 併合群で 3.4% (38/1121 例)，プラセボ併合群で 3.2% (36/1123 例) (群間差：0.2%，差の 95%信頼区間：−1.3%，1.7%) で，プラセボ併合群と比較して大きな差は認められなかった．

これらの結果から，がん患者，非がん性慢性疼痛患者，並びに国内，海外に関わらず，腎機能検査値に対する大きな影響は認められなかった．

2.7.4.3.2.2 肝機能に関する臨床検査値の推移

総ビリルビンについて，国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222，V9236) 併合で，いずれかの時点でベースラインからの上昇が 50%以上かつ基準値上限を超えた症例は，0.2 mg 併合群で 1.3% (2/152 例)，プラセボ併合群で 1.3% (2/152 例)で，基準値上限の 2 倍を超えた症例はなかった．プラセボ併合群と比較して大きな差は認められなかった．がん患者対象継続投与試験 (V9237) では，いずれかの時点でベースラインからの上昇が 50%以上かつ基準値上限を超えた症例は 1.6% (2/129 例) で，基準値上限の 2 倍を超えた症例は 0.8% (1/129 例) であった．非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) で，いずれかの時点でベースラインからの上昇が 50%以上かつ基準値上限を超えた症例及び基準値上限の 2 倍を超えた症例はなかった．海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週後までの併合で，いずれかの時点でベースラインからの上昇が 50%以上かつ基準値上限を超えた症例は，0.2 mg 併合群で 0.3% (3/1121 例)，プラセボ併合群で 0.4% (4/1123 例) (群間差：−0.1%，差の 95%信頼区間：−0.5%，0.4%) で，基準値上限の 2 倍を超えた症例はプラセボ併合群の 0.1% (1/1123 例) のみ (群間差：−0.1%，差の 95%信頼区間：−0.3%，0.1%) であり，プラセボ併合群と比較して大きな差は認められなかった．

AST あるいは ALT について，国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222，V9236) 併合で，いずれかの時点で基準値上限の 3 倍を超えた症例は 0.2 mg 併合群で 2.0% (3/152 例)，プラセボ併合群で 1.3% (2/152 例)，基準値上限の 5 倍を超えた症例は 0.2 mg 併合群で 0.7% (1/152 例)，プ

ラセボ併合群で 0.7% (1/152 例) で，プラセボ併合群と比較して大きな差は認められなかった．がん患者対象継続投与試験 (V9237) で，いずれかの時点で基準値上限の 3 倍を超えた症例は 1.6% (2/129 例)，基準値上限の 5 倍を超えた症例はなかった．非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) で，いずれかの時点で基準値上限の 3 倍を超えた症例はなかった．海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週後までの併合で，いずれかの時点で AST あるいは ALT が基準値上限の 3 倍を超えた症例は 0.2 mg 併合群で 0.6% (7/1121 例)，プラセボ併合群で 0.4% (5/1123 例) (群間差：0.2%，差の 95% 信頼区間：−0.4%，0.8%)，基準値上限の 5 倍を超えた症例は 0.2 mg 併合群で 0.3% (3/1121 例)，プラセボ併合群で 0.2% (2/1123 例) (群間差：0.1%，差の 95%信頼区間：−0.3%，0.5%)，基準値上限の 10 倍を超えた症例はプラセボ併合群の 1 例のみで，いずれもプラセボ併合群と比較して大きな差は認められなかった．なお，後観察期に発現したため表 2.7.4.3-4 に含まれなかったが，国内試験 (V9222，V9236，V9237，V9238，V9239) 及び海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週後までの併合で，Hy's law に該当 (いずれかの時点で AST あるいは ALT が基準値上限の 3 倍以上，かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上) する症例は，V9237 試験で 1 例 (被験者 ID：9RB003) のみであった．当該被験者は先行試験の V9236 試験でプラセボを服用し，V9237 試験の投与終了 6 日後に全身倦怠感及び黄疸にて救急外来を受診し，院内検査で肝機能値異常 (AST が 3 倍超，総ビリルビンが 2 倍超) が認められた．治験責任 (分担) 医師は，肝機能値異常は原疾患 (S 状結腸がん肝転移) によるものであり，治験薬との因果関係なしと判断した [2.7.6.14.2 項参照]．また，海外の長期投与試験 (V9235) のデータカットオフ後に，0.2 mg 群の 1 例で Hy's law に該当する症例が認められたが，治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された．

ALP について，国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222，V9236) 併合で，いずれかの時点でベースラインからの上昇が 50%以上かつ基準値上限を超えた症例は，0.2 mg 併合群で 3.9% (6/152 例)，プラセボ併合群で 3.3% (5/152 例)で，プラセボ併合群と比較して大きな差は認められなかった．がん患者対象継続投与試験 (V9237) では 14.7% (19/129 例)，非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) 併合では 1.9% (1/52 例) であった．海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週後までの併合では，0.2 mg 併合群で 0.9% (10/1121 例)，プラセボ併合群で 1.1% (12/1123 例) (群間差：−0.2%，差の 95%信頼区間：−1.0%, 0.6%) で，プラセボ併合群と比較して大きな差は認められなかった．

これらの結果から，がん患者，非がん性慢性疼痛患者，並びに国内，海外に関わらず，肝機能検査値に対する大きな影響は認められなかった．

2.7.4.3.2.3 心血管系機能に関する臨床検査値の推移

クレアチンキナーゼについて，国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222，V9236) 併合で，いずれかの時点で基準値上限の 5 倍を超えた症例は，0.2 mg 併合群では認められず，プラセボ併合群で 1.0% (1/96 例) のみで，プラセボ併合群と比較して大きな差は認められなかった．がん患者対象継続投与試験 (V9237) 及び非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238, V9239) では該当症例はなかった．海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験

(V9231，V9232，V9235) の投与 12 週後までの併合では，0.2 mg 併合群で 0.4% (5/1121 例)，プラセボ併合群で 0.3% (3/1123 例) (群間差：0.2%，差の 95%信頼区間：−0.3%，0.7%) で，プラセボ併合群と比較して大きな差は認められなかった.

これらの結果から，がん患者，非がん性慢性疼痛患者，並びに国内，海外に関わらず，心血管系機能検査値に対する大きな影響は認められなかった.

2.7.4.3.2.4 内分泌に関する臨床検査値の推移

ラット 1 ヵ月反復経口投与毒性試験において，本剤を投与した全群の雌ラットで性周期異常が認められた [2.6.6.3.1.2 項及び 2.6.6.3.2 項参照]. また, 雌雄ラットに本剤を単回投与したとき，雌ラットで血漿中プロラクチン濃度が上昇したことから，ラットで認められた性周期異常は血漿中プロラクチン濃度の上昇が原因であることが示唆された [2.6.6.8.3 項参照]. 更に，健康男性被験者を対象とした第 1 相試験 (V9212，V9213) で，高用量の 10 mg 投与で 4 例，30 mg 投与で 1 例に血中プロラクチン上昇が認められ, いずれも治験責任 (分担) 医師により治験薬との因果関係ありと判断された [2.7.6.1.2.3 項及び 2.7.6.4.2.3 項参照]. そのため，これ以降の臨床試験で本剤投与時のプロラクチンの推移について検討した.

国内第 2 相及び第 3 相試験 (V9222，V9236，V9237，V9238，V9239) では，0.2 mg 群で血中プロラクチン異常及び血中プロラクチン増加が各 1 例のみ認められ，いずれも治験責任 (分担) 医師により治験薬との因果関係ありと判断された [2.7.6.13.2 項及び 2.7.6.14.2 項参照].

また，プロラクチンがいずれかの時点で基準値上限の 2 倍を超えた症例は，国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222，V9236) 併合では，0.2 mg 併合群で 25.7% (39/152 例)，プラセボ併合群で 27.6% (42/152 例) であり，プラセボ併合群と比較して大きな差は認められなかった．がん患者対象継続投与試験 (V9237) では 24.0% (31/129 例)，非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) 併合では 15.4% (8/52 例)であった．海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週後までの併合では，0.2 mg 併合群で 2.8% (28/985 例)，プラセボ併合群で 2.3% (23/980 例) (群間差：0.5%，差の 95%信頼区間：−0.9%，1.9%) で，プラセボ併合群と比較して大きな差は認められなかった.

これらの結果から，臨床試験の高用量 (10 mg 群及び 30 mg 群) ではプロラクチン上昇が認められたが，0.2 mg 群ではがん患者，非がん性慢性疼痛患者のいずれでも内分泌検査値に対する大きな影響は認められなかった.

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン及び心電図に関連する有害事象

国内のがん患者対象試験 (V9222，V9236，V9237) 及び非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) のバイタルサイン及び心電図に関連する有害事象として，心臓障害 (SOC) の有害事象別発現頻度をそれぞれ表 2.7.4.4-1 及び表 2.7.4.4-2 に示す．海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週後までの心臓障害 (SOC) の有害事象別発現頻度を表 2.7.4.4-3 に示す.

心臓障害 (SOC) の発現頻度は，国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222，V9236) の併合

では，0.2 mg 併合群で 0.0%，プラセボ併合群で 0.7% (1/152 例) で，プラセボ併合群と比較して大きな差は認められなかった．0.2 mg 併合群ではみられなかったが，V9222 試験で 0.4 mg 群の 1 例 (被験者 ID : 8EK010) に軽度の心室性期外収縮が，プラセボ群の 1 例 (被験者 ID : 8HJ003) に軽度の心電図 QT 延長が認められた．心室性期外収縮は，治験責任 (分担) 医師により治験薬との因果関係はおそらく関連ありと判断された．本事象は不可逆的で回復の見込みがなく，更なる追跡は不要と判断されたため，未回復のまま追跡を終了した．心電図 QT 延長も，治験責任 (分担) 医師により治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断された [2.7.6.12.2 項参照]．また，がん患者対象継続投与試験 (V9237) では 3.8% (5/131 例) 認められたが，軽度の頻脈の 1 例 (被験者 ID : 9MB001) 以外は治験責任 (分担) 医師により治験薬との因果関係なしと判断された．頻脈は化学療法の影響が考えられたが，翌日回復が確認された．治験責任 (分担) 医師により治験薬との因果関係ありと判断されたが，オピオイド離脱症候群とは判断されなかった [2.7.6.14.2 項参照]．非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) の併合では，1.9% (1/53 例) 認められた．V9238 試験の 1 例 (被験者 ID : 2NE004) で発現した中等度の動悸は，治験責任 (分担) 医師により治験薬との因果関係は関連なしと判断された [2.7.6.15.2 項参照].

海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週後までの併合では，バイタルサイン及び心電図に関連する有害事象の発現頻度は 0.2 mg 併合群で 1.2% (14/1163 例)，プラセボ併合群で 0.9% (11/1165 例) であった．事象別でも，プラセボ併合群と比較して 0.2 mg 併合群で特に発現頻度が高い事象は認められなかった.

これらの結果から，がん患者，非がん性慢性疼痛患者，並びに国内，海外に関わらず，バイタルサイン及び心電図に関する有害事象はプラセボ群と比較して大きな差は認められなかった.

表 2.7.4.4-1 バイタルサイン及び心電図に関連する有害事象の発現頻度 (国内のがん患者対象試験)

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	N=56	N=58	N=56	N=56	N=97	N=96	N=155	N=152	N=131	N=224
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
心臓障害	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	5 (3.8)	5 (2.2)
- 心不全	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 頻脈	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 心房細動	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- チアノーゼ	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 心室性期外収縮	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA ver. 16.1
TEAEs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.

表 2.7.4.4-2 バイタルサイン及び心電図に関連する有害事象の発現頻度 (国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験)

	V9238	V9239	V9238 + V9239
System Organ Class	0.2 mg	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	N=43	N=10	N=53
	n (%)	n (%)	n (%)
心臓障害	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 動悸	1 (2.3)	0	1 (1.9)

MedDRA ver. 16.1
TEAEs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.

表 2.7.4.4-3 バイタルサイン及び心電図に関連する有害事象の発現頻度 (海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験の投与 12 週後まで)

	V9231		V9232		V9235		Overall	
System Organ Class	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo
- Preferred Term	N=271	N=272	N=271	N=274	N=621	N=619	N=1163	N=1165
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
心臓障害	3 (1.1)	1 (0.4)	3 (1.1)	3 (1.1)	8 (1.3)	7 (1.1)	14 (1.2)	11 (0.9)
- うっ血性心不全	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.1)
- 動悸	0	0	1 (0.4)	0	2 (0.3)	0	3 (0.3)	0
- 心室性期外収縮	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0
- 急性心筋梗塞	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 心房細動	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
- 心拡大	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 期外収縮	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 心筋梗塞	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 上室性頻脈	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0
- 頻脈	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)
- 狭心症	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
- 不安定狭心症	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 大動脈弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 第一度房室ブロック	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 心停止	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 洞不全症候群	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
- 左室肥大	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
- 拡張機能障害	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 左房拡張	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)

MedDRA ver. 16.1
TEAEs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.
Adverse events that occurred from the first dosing date to Day 84 (12 weeks) of V9231, V9232 and V9235 were summarized.

また，thorough QT/QTc 試験 (V9219) にて，本剤 0.2 mg 及び 1 mg，プラセボ，モキシフロキサシン (陽性対照) を単回経口投与した時の QTcF 間隔に対する影響を検討した．その結果，バイタルサインや身体的所見に関連する心臓障害 (SOC) の有害事象は認められなかったが，QTcF 延長に関連する有害事象として，軽度の心電図 QT 延長 (QTcF 497 ms) が 1 件 (0.2 mg 群) 認められた．治験責任医師により治験薬との因果関係なしと判断され，特に処置を要することなく回復した [2.7.6.11.2 項参照].

なお，心血管系事象 (MACE) の評価及び心血管系機能に関する臨床検査値の推移については，

それぞれ 2.7.4.2.1.4.6 項及び 2.7.4.3.2.3 項に示す.

2.7.4.4.2 バイタルサイン及び心電図の推移

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222，V9236) では，バイタルサイン及び心電図に関して，プラセボ群と比較して 0.2 mg 群で臨床的に重要な変動は認められなかった [2.7.6.12.2 項，2.7.6.13.2 項参照]. がん患者対象継続投与試験 (V9237)，非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) でも，投与前値と比較して臨床的に重要な変動は認められなかった [2.7.6.14.2 項，2.7.6.15.2 項，2.7.6.16.2 項参照].

海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，9235) でも，バイタルサイン及び心電図に関して，プラセボ群と比較して 0.2 mg 群で臨床的に重要な変動は認められなかった [2.7.6.19.2 項，2.7.6.20.2 項，2.7.6.21.2 項参照]. また，バイタルサインに関して，投与期間中のいずれかの時点で, それぞれの項目のカテゴリに分類される変動 (外れ値) を伴った被験者の割合を検討した (表 2.7.4.4-4). いずれのカテゴリにおいても，プラセボ併合群と比較して 0.2 mg 併合群で発現頻度に大きな差は認められなかった.

長期投与試験 (V9235) で, QTcF 間隔が 500 msec 超に該当した症例は 0.2 mg 群で 0.5% (3/621 例)，プラセボ群で 0.0%，QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 60 msec 超に該当した症例は 0.2 mg 群で 1.6% (10/621 例)，プラセボ群で 1.0% (6/619 例) であった [2.7.6.21.2 項参照].

これらの結果から，がん患者，非がん性慢性疼痛患者，並びに国内，海外に関わらず，バイタルサイン及び心電図に関して，プラセボ群と比較して大きな差は認められなかった.

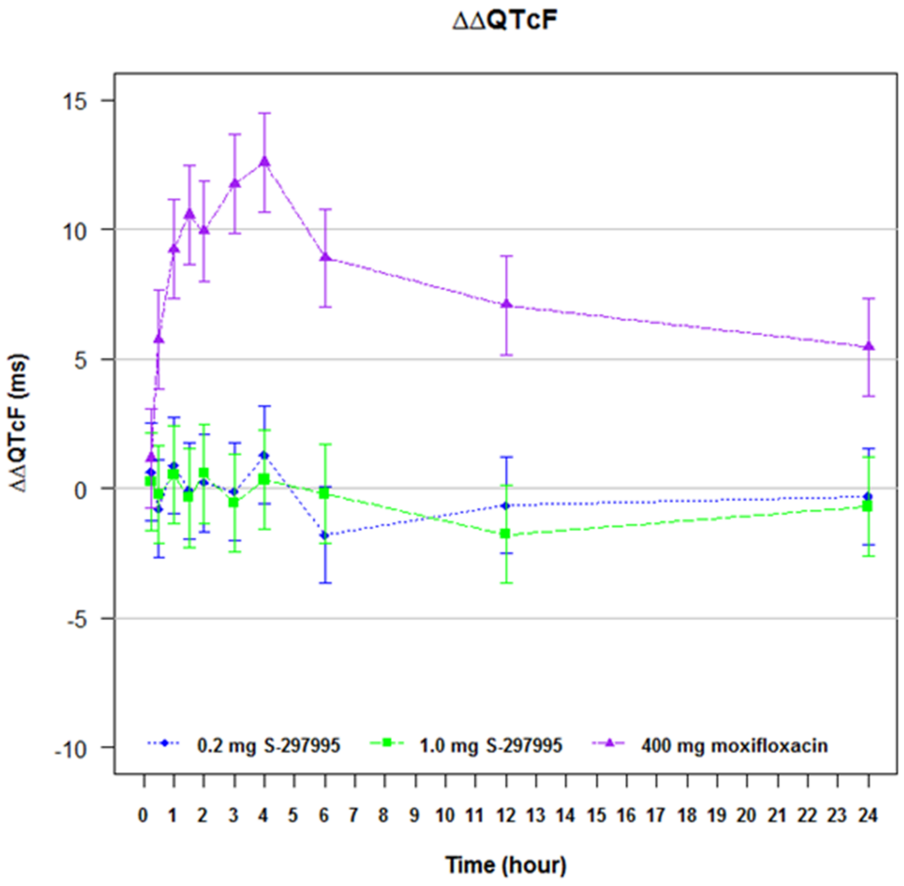
表 2.7.4.4-4 バイタルサイン及び心電図の外れ値 の発現頻度 (海外の非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験の投与 12 週後まで)

	V9231		V9232		V9235		Overall		
	0.2 mg n (%)	Placebo n (%)	0.2 mg n (%)	Placebo n (%)	0.2 mg n (%)	Placebo n (%)	0.2 mg n (%)	Placebo n (%)	Difference (95% CI) [a]
SBP (mmHg)	266	270	268	272	610	613	1144	1155	
Value >= 160 or INC >= 20	71 (26.7)	56 (20.7)	69 (25.7)	67 (24.6)	118 (19.3)	124 (20.2)	258 (22.6)	247 (21.4)	1.2 (-2.2, 4.6)
Value <= 90 or DEC >= 20	47 (17.7)	44 (16.3)	52 (19.4)	67 (24.6)	113 (18.5)	104 (17.0)	212 (18.5)	215 (18.6)	-0.1 (-3.3, 3.1)
DBP (mmHg)	266	270	268	272	610	613	1144	1155	
Value >= 105 or INC >= 15	49 (18.4)	43 (15.9)	51 (19.0)	50 (18.4)	80 (13.1)	82 (13.4)	180 (15.7)	175 (15.2)	0.6 (-2.4, 3.5)
Value <= 50 or DEC >= 15	41 (15.4)	35 (13.0)	35 (13.1)	58 (21.3)	79 (13.0)	86 (14.0)	155 (13.5)	179 (15.5)	-1.9 (-4.8, 0.9)
HR (bpm)	266	270	268	272	610	613	1144	1155	
Value >= 120 or INC >= 15	55 (20.7)	63 (23.3)	44 (16.4)	50 (18.4)	82 (13.4)	115 (18.8)	181 (15.8)	228 (19.7)	-3.9 (-7.0, -0.8)
Value <= 50 or DEC >= 15	47 (17.7)	51 (18.9)	49 (18.3)	54 (19.9)	69 (11.3)	81 (13.2)	165 (14.4)	186 (16.1)	-1.7 (-4.6, 1.3)

CI : Confidence Interval
DEC: decrease from baseline, INC: increase from baseline
The subjects who met each of criteria at any values up to Week 12 of V9231, V9232 and V9235 were counted.
[a] CIs based on normal approximation may not be reliable for small counts and should be interpreted with caution.

また，thorough QT/QTc 試験 (V9219) にて，本剤 0.2 mg 及び 1 mg，プラセボ，モキシフロキサシン (陽性対照) を単回経口投与した時の QTcF 間隔に対する影響を検討した結果，本剤 0.2 mg 及び 1 mg 単回投与時に，QTcF 間隔，HR，心伝導 (PR，QRS 間隔) に臨床的に意味のある変化は認められなかった. 0.2 mg 及び 1 mg 投与後すべての観測時点で, プラセボで補正したベースラインからの変化量は, PR 間隔 (ΔΔPR) で± 2 ms 以内, QRS 幅 (ΔΔQRS) で± 1 ms 以内であった [プラセボで補正した ΔQTcF (ΔΔQTcF) の最大値 : 0.2 mg 投与時 1.3 ms (両側 90%信頼区間の上限 : 3.2 ms)，1 mg 投与時 0.6 ms (両側 90%信頼区間の上限 : 2.5 ms)，モキシフロキサシン投与時 12.6 ms (両側 90%信頼区間の下限が 5 ms 超)] (図 2.7.4.4-1). 以上の結果から，ICH E14 ガイダンスの規定に基づき，thorough QT/QTc 試験の結果は陰性と判断した [2.7.6.11 項参照].

図 2.7.4.4-1 Thorough QT/QTc 試験の各治療群での QTcF のプラセボで補正したベースラインからの変化量 (ΔΔQTcF)



LSmeans and 90% CI are shown. The linear mixed-effects model includes change-from-baseline QTcF as dependent variable, period, sequence, time (categorical), treatment (0.2 and 1 mg of naldemedine, moxifloxacin, and placebo), and time-by-treatment interaction as factors, baseline as covariate, and subject as a random effect for the intercept.

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 性別

国内のがん患者対象試験 (V9222，V9236，V9237) 併合及び非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) 併合では，有害事象発現頻度は男性と女性で大きな差は認められなかったが，副作用発現頻度では女性でやや高い傾向がみられた．海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週までの併合では，有害事象発現頻度が男性と比較して若干女性が高かった．事象別では，国内試験ではがん患者で下痢の副作用発現頻度が女性で特に高く，これが全体の発現頻度に影響したものと考えられたが，それ以外の事象についてはプラセボ群の発現頻度も同様の傾向であることから，男性と女性で大きな差は認められなかった．海外試験では事象により男性と女性で有害事象発現頻度に大きな差は認められなかった．これらの結果から，プラセボ群と比較して国内ではがん患者で副作用発現頻度が女性で高い傾向がみられたが，これは下痢の発現頻度が影響を及ぼしたと考えられた．それ以外の事象についてはプラセボ群の発現頻度も同様の傾向であり，男性と女性で大きな差は認められなかった [2.7.4.2.1.1.5 (1) 項参照].

2.7.4.5.1.2 年齢

国内のがん患者対象試験 (V9222，V9236，V9237) 併合及び非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) 併合では，非高齢者 (65 歳未満) と高齢者 (65 歳以上) との間で有害事象及び副作用の発現頻度に大きな差は認められなかった．海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週までの併合では，40 歳未満で有害事象発現頻度が高い傾向がみられたが，高齢者 (65 歳以上) で有害事象発現頻度が高くなる傾向はみられなかった．これらの結果から，プラセボ群の発現頻度も同様の傾向であることから，がん患者，非がん性慢性疼痛患者，並びに国内，海外に関わらず，高齢者 (65 歳以上) で有害事象及び副作用発現頻度が高くなる傾向は認められなかった [2.7.4.2.1.1.5 (2) 項参照].

2.7.4.5.1.3 BMI

国内のがん患者対象試験 (V9222，V9236，V9237) 併合及び非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) 併合では，BMI が 30 未満のカテゴリは症例数が少なかったため厳密に比較できなかったが，BMI の違いにより有害事象及び副作用の発現頻度に大きな差は認められなかった．海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週までの併合では，BMI が 18.5 未満のカテゴリは症例数が少なかったことから厳密に比較できなかったが，その他のカテゴリでは大きな違いはみられなかった．これらの結果から，症例数が少なく厳密に比較できなかったカテゴリもみられたが，プラセボ群の発現頻度も同様の傾向であることから，BMI により有害事象及び副作用発現頻度に大きな差はないと考えられた [2.7.4.2.1.1.5 (3) 項参照].

2.7.4.5.1.4 腎機能障害患者

外国人軽度，中等度，高度の腎機能障害患者及び血液透析を必要とする重度の末期腎不全患者[Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 法で推定した推算糸球体濾過量 (eGFR) が，それぞれ 60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満, 30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満及び30 mL/min/1.73 m^2 未満], 及び腎機能正常被験者[クレアチニンクリアランス 90 mL/min] を対象とした 0.2 mg 単回投与試験 (V921B) (血液透析を必要とする重度の末期腎不全患者は，血液透析前後に 0.2 mg 単回投与) において，軽度，中等度，高度の腎機能障害患者，及び末期腎不全患者と腎機能正常被験者との薬物動態パラメータを比較した．その結果，高度腎機能障害患者では腎機能正常被験者と比較して，$AUC_{0\text{-}inf}$ が増大した [腎機能正常被験者に対する $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均の比 (90%信頼区間) : 1.3777 (1.1400 – 1.6651)]．また，$t_{1/2}$ の幾何平均値は，腎機能正常被験者 (13.8 時間) と比較して高度腎機能障害患者で延長した(18.7 時間)．しかし，腎機能障害による薬物動態の変動は大きなものではなく ($AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均の比で 1.4 倍未満)，腎機能正常被験者と軽度～重度腎機能障害患者並びに血液透析を要する末期腎不全患者間でナルデメジンの薬物動態に臨床的に意味のある差は認められなかった [2.7.2.2.3.1 項参照]. 本剤は血液透析により除去されなかった [2.7.2.3.5.6 項参照]. 腎機能正常被験者と比較して，発現した有害事象の種類並びに頻度に，腎機能障害の程度による違いはみられなかった．重篤な有害事象や中止に至った有害事象は認められなかった [2.7.6.6.2 項参照].

また，母集団薬物動態解析において，正常から末期の腎機能範囲において，AUC 及び C_{max} と CLcr との間には負の相関が認められたが，ナルデメジンの薬物動態に CLcr による臨床的に意味のある影響は認められないことが示された [2.7.2.3.5.6 項参照].

これらの結果から，軽度から高度及び血液透析を必要とする重度の末期腎機能障害患者への投与についても本剤の投与量を調節する必要はなく，特別な注意喚起は不要と考える．

2.7.4.5.1.5 肝機能障害患者

外国人軽度及び中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh A に分類される軽度の肝機能障害及び Child-Pugh B に分類される中等度の肝機能障害) 及び肝機能正常被験者を対象とした 0.2 mg 単回投与試験 (V921C) において, 軽度及び中等度肝機能障害患者と肝機能正常被験者との薬物動態パラメータの比較を行った．その結果，肝機能正常被験者と比較して軽度及び中等度肝機能障害患者での $AUC_{0\text{-}inf}$ の増大は認められず，軽度及び中等度肝機能障害患者群での肝機能正常被験者に対する $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値の比 (90%信頼区間) はそれぞれ 0.8248 (0.6569，1.0448) 及び 1.0516 (0.8339，1.3262) であった．軽度及び中等度肝機能障害患者の $t_{1/2,z}$ の幾何平均値はそれぞれ 14.0 及び 13.3 時間であり，肝機能正常被験者と比較して (13.5 時間)，延長は認められなかったことから，肝機能正常被験者と比較して，軽度及び中等度肝機能障害患者におけるナルデメジンの薬物動態に臨床的に意味のある差は認められなかった [2.7.2.2.3.2 項参照]. また，肝機能正常被験者と比較して，軽度及び中等度肝機能障害患者で発現した有害事象の種類並びに頻度は同様であった．重篤な有害事象や中止に至った有害事象は認められなかった [2.7.6.7.2 項参照].

これらの結果から，軽度及び中等度の肝機能障害患者への投与については投与量を調節する

必要はなく，肝機能障害に伴う曝露量の増加傾向が認められないことから，重度の肝機能障害患者を含め，特別な注意喚起は不要と考える．

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 ベースラインのオピオイド投与量

国内のがん患者対象試験 (V9222，V9236，V9237) 併合及び非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) 併合では，ベースラインの定時オピオイド投与量 (60 mg/日未満，60 mg/日以上) の違いにより，有害事象発現頻度に大きな差はみられなかったものの，副作用発現頻度では 60 mg/日以上のカテゴリで若干高い傾向がみられた．しかし，プラセボ併合群も同様の傾向であることから，大きな差はないと考えられた．海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較検証試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週までの併合では，ベースラインのオピオイド投与量 (30 mg/日未満，30 mg/日以上 100 mg/日以下，100 mg/日超 200 mg/日以下，200 mg/日超 400 mg/日以下，400 mg/日超) の違いにより，有害事象発現頻度に大きな差は認められなかった．

これらの結果から，プラセボ併合群の発現頻度も同様の傾向であることから，がん患者，非がん性慢性疼痛患者，並びに国内，海外に関わらず，ベースラインのオピオイド投与量により有害事象及び副作用の発現頻度に特に大きな差はないと考えられた [2.7.4.2.1.1.5 (4) 項参照].

2.7.4.5.2.2 併用するオピオイドの種類

国内のがん患者対象試験 (V9222，V9236，V9237) 併合及び非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) 併合では，0.2 mg 併合群のうち治療期にモルヒネを投与された部分集団で有害事象及び副作用発現頻度が若干高い傾向がみられたが，プラセボ併合群も同様の傾向であることから，大きな差はないと考えられた．海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週までの併合では，0.2 mg 併合群のうち治療期にメサドンを投与された部分集団での有害事象発現頻度が他のオピオイドを投与された部分集団と比較して若干高い傾向がみられたが，発現した有害事象のほとんどが軽度及び中等度であった．

これらの結果から，プラセボ併合群の発現頻度も同様の傾向であることから，がん患者，非がん性慢性疼痛患者，並びに国内，海外に関わらず，併用するオピオイドの種類により有害事象及び副作用の発現頻度に特に大きな差はないと考えられた [2.7.4.2.1.1.5 (5) 参照].

2.7.4.5.3 薬物相互作用

本剤とシクロスポリン (P-gp 阻害薬) (V9218 試験)，リファンピシン (強い CYP3A 誘導薬) (V921D 試験), イトラコナゾール及びフルコナゾール (強い CYP3A 阻害薬及び中程度の CYP3A 阻害薬) (V921E 試験) との薬物動態学的相互作用を検討した．

シクロスポリン併用投与により，本剤の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は単独経口投与時と比較して，それぞれ 1.45 倍，1.79 倍，及び 1.78 倍に増大した．本剤の T_{max} はシクロスポリンとの併用による影響を受けず，C_{max} 到達以降の本剤の血漿中濃度はいずれの投与群でも同様の傾きで

あったことから，C_{max} と AUC の変化は主に経口吸収性の増加によるものと考えられた [2.7.2.2.4.1 項参照]．強い CYP3A 誘導薬であるリファンピシン併用投与により，本剤の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は単独経口投与時と比較して，それぞれ約 38%，83%及び 83%低下し，リファンピシンとの併用時の T_{max} の中央値は 0.51 時間であり，単独投与時 (1.00 時間) と比較して早くなった [2.7.2.2.4.2 項参照]．また，強い CYP3A 阻害薬であるイトラコナゾール併用投与により，本剤の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 1.12 倍，2.65 倍，及び 2.91 倍に増大した．T_{max} の中央値は，イトラコナゾールとの併用による影響を受けなかった．中程度の CYP3A 阻害薬であるフルコナゾール併用投与により，本剤の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 1.38 倍，1.88 倍，及び 1.90 倍に増大した．T_{max} の中央値は，フルコナゾールとの併用による影響を受けなかった [2.7.2.2.4.3 項参照]．このことから，強い CYP3A 誘導薬の併用投与により本剤の曝露が減少し，本剤の臨床効果を減弱する可能性がある．また，強い CYP3A 阻害薬の併用投与により本剤の曝露が増大し，有害事象が増加する可能性がある [2.7.2.3.6.2 項参照]．

また，生理学的薬物動態 (PBPK) モデルによるシミュレーションにより，健康成人におけるナルデメジンの薬物動態に及ぼす中程度の CYP3A 誘導薬エファビレンツ反復投与の影響を評価した．その結果，エファビレンツの反復投与後に本剤を併用投与した時の血漿中ナルデメジン濃度は，本剤単独投与時と比較して低かった．エファビレンツ併用時の本剤の C_{max} 及び AUC の本剤単独投与時に対する幾何平均の比は，それぞれ 0.59 (範囲：0.55～0.64) 及び 0.52 (範囲：0.47～0.55) であり，PBPK モデルによるシミュレーションにより，中程度の CYP3A 誘導薬であるエファビレンツの併用により，ナルデメジンの AUC が 48%減少することが推測された [2.7.2.3.6.3 項参照]．

患者背景因子として P-gp 阻害薬の併用が安全性に及ぼす影響を検討した結果，国内試験では P-gp 阻害薬の併用有のカテゴリの被験者数が少なく，厳密に比較できなかった．海外試験では，P-gp 阻害薬の併用有，中程度及び強い CYP3A 阻害薬かつ P-gp 阻害薬の併用無のカテゴリと比較して，P-gp 阻害薬の併用有のカテゴリで有害事象発現頻度がやや高かったものの，いずれもプラセボ群と同様の傾向であることから，P-gp 阻害薬の併用の有無により有害事象の発現頻度に大きな差はないと考えられた (2.7.4.2.1.1.5 (7) 項参照)．また，患者背景因子として CYP3A 阻害薬の併用が安全性に及ぼす影響を検討した結果，強い CYP3A 阻害薬の併用有のカテゴリについては被験者数が少なかったことから，厳密に比較できなかった．その他のカテゴリ (強い CYP3A 阻害薬の併用無，強い CYP3A 阻害薬の併用無かつ中程度の CYP3A 阻害薬の併用有，強い CYP3A 阻害薬の併用無かつ中程度の CYP3A 阻害薬の併用無) ではプラセボ群の発現頻度も同様の傾向であることから，中程度の CYP3A 阻害薬は併用の有無により有害事象の発現頻度に大きな差はないと考えられた (2.7.4.2.1.1.5 (6) 項参照)．

以上の結果から，P-gp 阻害薬及び中程度の CYP3A 阻害薬との併用により有害事象の発現頻度に大きな影響を与えないと考えられたものの，本剤の曝露が 2 倍弱に上昇したことから，有害事象が発現する可能性があること，強い CYP3A 阻害薬の併用投与により本剤の曝露が上昇し，有害事象が発現する可能性があること，並びに強い CYP3A 誘導薬の併用により本剤の曝露が低下し，本剤の臨床効果が減弱する可能性があることから，P-gp 阻害薬，CYP3A 阻害薬，及び CYP3A 誘導薬との併用投与について，添付文書では「3．相互作用 (1) 併用注意」の項に記載

し，注意喚起を行うこととする．

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

国内試験及び海外試験で，本剤群での妊娠症例の報告はなかった．

生殖発生毒性試験では催奇形性は認められなかったが，妊娠中のウサギで流産又は早産がみられ，胎児体重の低値も認められた [2.6.6.6.3.2 項参照]．ラットでは，分娩中の母動物の死亡や哺育不良，母体毒性に起因する生存率の低下や発育遅延がみられた [2.6.6.6.4.2 項参照]．また，ラットでは本剤が胎盤を通過し胎児に移行すること及び乳汁にも移行することが確認された [2.6.4.4.2.5 項及び 2.6.4.6.1.5 項参照]．

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること，また，授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせることとする (添付文書「6. 妊娠，産婦，授乳婦等への投与」参照)．

2.7.4.5.5 過量投与

国内及び海外のこれまでの臨床試験において，企図的過量投与 (PT) は認められていない．また，第 3 相臨床試験 (V9236，V9237，V9238，V9239，V9231，V9232，V9235) で，乱用，誤用，過量投与，投薬過誤 (Special Situation) が発生した場合に，それに関連する有害事象発現の有無について調査したが，それらの報告はなかった．

国内及び海外の用量設定試験 (V9222，V9221) において，臨床至適用量の 2 倍である 1 日 1 回 0.4 mg を 2 週間又は 4 週間投与した被験者で，胃腸障害 (SOC) の副作用発現頻度が増加した．下痢は投与初期に発現頻度が高かった (2.7.4.2.1.1.3 項参照)．また，海外の OBD 単回投与試験 (V9214) で，1 mg を単回投与した被験者で，高度な悪心，胃痙攣を含む薬剤離脱症候群 (PT) の副作用が発現した (2.7.4.2.1.4.4 項参照)．

本剤に特異的な解毒薬はなく，過量投与時にはオピオイド離脱症候群の発現の可能性があることから，そのような徴候や症状がみられた場合にはモニタリングや患者の状態に応じて対症療法を行うこととする (添付文書「8. 過量投与」参照)．

2.7.4.5.6 薬物乱用

薬物依存に関する非臨床試験として，サル自己投与試験，ラット薬物弁別試験，ラット身体依存性試験を実施した．いずれの試験でも本剤の薬物依存性は認められなかった [2.6.6.8.6.2 項，2.6.6.8.7.2 項及び 2.6.6.8.8.2 項参照]．

臨床試験において，本剤の薬物乱用について検討するため，オピオイドを併用していない健康成人を対象とした臨床試験である 9 試験 [表 2.7.4.1-2 のうち，海外腎機能障害患者試験 (V921B)，海外肝機能障害患者試験 (V921C)，及び海外第 1 相オピオイド誘発性嘔気嘔吐単回投与試験 (V9216) を除く] について，FDA ドラフトガイダンス [Guidance for Industry Assessment of Abuse Potential Drugs DRAFT GUIDANCE (January 2010)] が依存性関連有害事象と規定している以下の PT を発現した被験者について，投与量別に集計した結果を表 2.7.4.5-1 に示す．また，

MedDRA の器官別大分類が精神障害 (SOC) 及び神経系障害 (SOC) に該当する有害事象を表 2.7.4.5-2 に示す.

薬物乱用に関する PT :「異常感」,「高揚状態」,「酩酊感」,「多幸気分」,「幻覚」,「幻聴」,「幻味」,「幻嗅」,「共感覚性幻覚」,「触覚性幻覚」,「幻視」,「混合性幻覚」,「入眠時幻覚」,「覚醒時幻覚」,「不相応な情動」,「気分変化」,「体感幻覚」

国内及び海外の第 1 相試験の 9 試験では, 健康成人計 271 例に 0.01～100 mg (臨床用量である 0.2 mg の 20 分の 1～500 倍) が投与され, 依存性関連有害事象は認められなかった. 精神障害 (SOC) に分類される 0.2 mg 併合群, 0.2 mg を超える投与群, プラセボ併合群の有害事象発現頻度はそれぞれ 0.0% (0/112 例), 0.0% (0/126 例), 1.7% (1/60 例), 神経系障害 (SOC) に分類される 0.2 mg 併合群, 0.2 mg を超える投与群, プラセボ併合群の有害事象発現頻度はそれぞれ 4.5% (5/112 例), 4.8% (6/126 例), 1.7% (1/60 例) であった. 事象別では, 浮動性めまい, 頭痛, 傾眠のみであり, 依存性を示すものではなかった.

表 2.7.4.5-1 薬物乱用の発現頻度 (健康成人対象試験)

	V9213		Phase 1 with Single Dose			
	> 0.2 mg	Placebo	0.1 mg	0.2 mg	> 0.2 mg	Placebo
	N=27	N=9	N=6	N=112	N=126	N=60
Adverse Events	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Drug Abuse [a]	0	0	0	0	0	0

[a] PTs of 'Feeling abnormal', 'Elevated mood', 'Feeling drunk', 'Euphoric mood', 'Hallucination', 'Hallucination, auditory', 'Hallucination, gustatory', 'Hallucination, olfactory', 'Hallucination, synaesthetic', 'Hallucination, tactile', 'Hallucination, visual', 'Hallucinations, mixed', 'Hypnagogic hallucination', 'Hypnopompic hallucination', 'Inappropriate affect', 'Mood altered' and 'Somatic hallucination'

表 2.7.4.5-2 「精神障害」及び「神経系障害」の有害事象：国内及び海外の第 1 相試験

	反復投与試験 (V9213)		単回投与試験 (V9211, V9212, V9215, V9218, V9219, V921A, V921D, V921E)			
	>0.2 mg	プラセボ	0.1 mg	0.2 mg	>0.2 mg	プラセボ
System Organ Class	N=27	N=9	N=6	N=112	N=126	N=60
- Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
精神障害	0	0	0	0	0	1 (1.7)
- 不快気分	0	0	0	0	0	1 (1.7)
神経系障害	0	0	0	5 (4.5)	6 (4.8)	1 (1.7)
- 浮動性めまい	0	0	0	1 (0.9)	2 (1.6)	0
- 頭痛	0	0	0	5 (4.5)	3 (2.4)	1 (1.7)
- 傾眠	0	0	0	0	1 (0.8)	0

また, 第 2 相及び第 3 相比較対照試験では, 疼痛管理のためにオピオイドを併用している患者を対象としていたため, 本剤のみによる依存性は評価できないものの, 同様の検索を実施した.

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222, V9236) では, 上記 FDA ドラフトガイダンスで依存性関連有害事象と規定している MedDRA の PT に該当する事象は, V9222 試験の 0.4 mg 群で軽度の異常感 (報告用語 : Feels poorly) が 1 例, V9236 試験の 0.2 mg 群で軽度の幻覚 (報告用

語：Hallucination) が 1 例認められた．異常感は，治験責任 (分担) 医師により治験薬との因果関係ありと判断されたが，本剤の投与を中止後に回復した．幻覚は，治験責任 (分担) 医師により治験薬との因果関係なしと判断され，本剤の投与中止を要することなく回復した．がん患者対象継続投与試験 (V9237) 及び非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) では，上記の依存性関連有害事象に該当する事象はなかった．

国内のがん患者対象試験 (V9222，V9236，V9237) での精神障害 (SOC) 及び神経系障害 (SOC)の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-3 に，非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) での精神障害 (SOC) 及び神経系障害 (SOC) の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-4 に示す．

国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222，V9236) 併合で，精神障害 (SOC) 及び神経系障害 (SOC) に分類される有害事象は，0.2 mg 併合群とプラセボ併合群の発現頻度に大きな差は認められなかった [精神障害：0.2 mg 併合群 4.5% (7/155 例)，プラセボ併合群 3.3% (5/152 例)．神経系障害：0.2 mg 併合群 8.4% (13/155 例)，プラセボ併合群 7.2% (11/152 例)]．事象別では，V9236 試験において 0.2 mg 併合群に軽度の幻覚が 1 例 (上述) 及び軽度の離脱症候群 (報告用語：withdrawal syndrome) が 1 例認められた．いずれも治験責任 (分担) 医師により，治験薬との因果関係なしと判断された．がん患者対象継続投与試験 (V9237) では，精神障害 (SOC) 及び神経系障害 (SOC) に分類される有害事象は，それぞれ 9.9% (13/131 例) 及び 11.5% (15/131 例) 認められたが，依存性関連の可能性のある有害事象は認められなかった．非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) 併合では，精神障害 (SOC) 及び神経系障害 (SOC) に分類される有害事象は，それぞれ 7.5% (4/53 例) 及び 17.0% (9/53 例) 認められたが，依存性関連の可能性のある有害事象は認められなかった．

海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週後までの併合では，上記 FDA ドラフトガイダンスで依存性関連有害事象と規定している MedDRA の PT に該当する事象はなかった．また，精神障害 (SOC) 及び神経系障害 (SOC)の有害事象の発現頻度を表 2.7.4.5-5 に示す．精神障害 (SOC) 及び神経系障害 (SOC) に分類される有害事象は，0.2 mg 併合群とプラセボ併合群の発現頻度に大きな差は認められなかった [精神障害：0.2 mg 併合群 2.5% (29/1163 例)，プラセボ併合群 2.7% (31/1165 例)．神経系障害：0.2 mg 併合群 5.3% (62/1163 例)，プラセボ併合群 5.2% (61/1165 例)]．

これらの結果から，本剤に薬物依存性の傾向は認められなかった．

表 2.7.4.5-3 精神障害 (SOC) 及び神経系障害 (SOC) の有害事象 (国内のがん患者対象試験)

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	N=56	N=58	N=56	N=56	N=97	N=96	N=155	N=152	N=131	N=224
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
精神障害	4 (7.1)	3 (5.2)	1 (1.8)	1 (1.8)	4 (4.1)	4 (4.2)	7 (4.5)	5 (3.3)	13 (9.9)	20 (8.9)
- 不眠症	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.0)	2 (2.1)	1 (0.6)	2 (1.3)	7 (5.3)	8 (3.6)
- 譫妄	1 (1.8)	2 (3.4)	0	0	0	0	2 (1.3)	0	4 (3.1)	6 (2.7)
- 不安	2 (3.6)	1 (1.7)	1 (1.8)	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	0	2 (0.9)
- うつ病	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 幻覚	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 落ち着きのなさ	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.4)
- 離脱症候群	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 不安障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 激越	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
神経系障害	2 (3.6)	8 (13.8)	6 (10.7)	7 (12.5)	5 (5.2)	4 (4.2)	13 (8.4)	11 (7.2)	15 (11.5)	28 (12.5)
- 傾眠	1 (1.8)	3 (5.2)	0	2 (3.6)	2 (2.1)	1 (1.0)	5 (3.2)	3 (2.0)	4 (3.1)	9 (4.0)
- 頭痛	1 (1.8)	1 (1.7)	1 (1.8)	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	5 (3.8)	7 (3.1)
- 感覚鈍麻	0	0	2 (3.6)	1 (1.8)	1 (1.0)	0	1 (0.6)	1 (0.7)	3 (2.3)	4 (1.8)
- 浮動性めまい	0	0	2 (3.6)	3 (5.4)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.6)	4 (2.6)	2 (1.5)	3 (1.3)
- 味覚異常	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (0.9)
- 錯感覚	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
- 末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 振戦	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.9)
- 意識レベルの低下	0	1 (1.7)	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (0.4)
- 構語障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- ジスキネジー	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 失神	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 味覚消失	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 体位性めまい	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
- 不全単麻痺	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
- 末梢性ニューロパチー	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
- 感覚障害	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0

MedDRA ver. 16.1
TEAEs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.

表 2.7.4.5-4 精神障害 (SOC) 及び神経系障害 (SOC) の有害事象 (国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験)

	V9238	V9239	V9238 + V9239
System Organ Class	0.2 mg	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	N=43	N=10	N=53
	n (%)	n (%)	n (%)
精神障害	2 (4.7)	2 (20.0)	4 (7.5)
- 不安	2 (4.7)	2 (20.0)	4 (7.5)
神経系障害	8 (18.6)	1 (10.0)	9 (17.0)
- 傾眠	3 (7.0)	1 (10.0)	4 (7.5)
- 浮動性めまい	2 (4.7)	0	2 (3.8)
- 手根管症候群	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 脳梗塞	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 頭痛	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 意識消失	1 (2.3)	0	1 (1.9)

MedDRA ver. 16.1
TEAEs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.

表 2.7.4.5-5 精神障害 (SOC) 及び神経系障害 (SOC) の有害事象 (海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験の投与 12 週後まで)

	V9231		V9232		V9235		Overall	
System Organ Class	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo
- Preferred Term	N=271	N=272	N=271	N=274	N=621	N=619	N=1163	N=1165
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
精神障害	3 (1.1)	2 (0.7)	6 (2.2)	9 (3.3)	20 (3.2)	20 (3.2)	29 (2.5)	31 (2.7)
- 不安	2 (0.7)	2 (0.7)	3 (1.1)	3 (1.1)	6 (1.0)	6 (1.0)	11 (0.9)	11 (0.9)
- 不眠症	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (0.8)	5 (0.8)	6 (0.5)	6 (0.5)
- うつ病	0	0	1 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.3)	4 (0.6)	3 (0.3)	6 (0.5)
- ストレス	0	0	0	0	3 (0.5)	0	3 (0.3)	0
- 抑うつ気分	0	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0
- 激越	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 錯乱状態	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	0
- 失見当識	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- パニック発作	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	0
- 睡眠障害	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
- 身体化障害	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 過覚醒	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 双極性障害	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
- 大うつ病	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 精神病性障害	0	0	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
- 身体疾患による不安障害	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 薬物依存	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
- リビド消失	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 悪夢	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
- 心的外傷後ストレス障害	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 落ち着きのなさ	0	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)
- 精神状態変化	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
- 感情不安定	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
神経系障害	11 (4.1)	10 (3.7)	18 (6.6)	9 (3.3)	33 (5.3)	42 (6.8)	62 (5.3)	61 (5.2)
- 頭痛	6 (2.2)	3 (1.1)	6 (2.2)	3 (1.1)	14 (2.3)	18 (2.9)	26 (2.2)	24 (2.1)
- 浮動性めまい	2 (0.7)	0	1 (0.4)	2 (0.7)	7 (1.1)	4 (0.6)	10 (0.9)	6 (0.5)
- 片頭痛	0	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.6)	3 (0.5)	7 (0.6)	5 (0.4)
- 錯感覚	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.4)	0	2 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.3)	4 (0.3)
- 振戦	0	0	2 (0.7)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.3)	1 (0.1)
- 感覚鈍麻	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)

	V9231		V9232		V9235		Overall	
System Organ Class	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo
- Preferred Term	N=271	N=272	N=271	N=274	N=621	N=619	N=1163	N=1165
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
- 坐骨神経痛	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0
- 失神	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.2)	0	2 (0.2)	1 (0.1)
- 健忘	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
- 軸索型ニューロパチー	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	0
- 手根管症候群	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
- 味覚異常	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 嗅覚錯誤	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 外傷後頭痛	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 失神寸前の状態	0	0	1 (0.4)	0	0	2 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.2)
- 中毒性脳症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 頚髄神経根障害	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 腰髄神経根障害	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	0
- 下肢静止不能症候群	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
- 断端痛	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 体位性めまい	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
- 脳症	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 神経痛	0	0	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)
- 腓骨神経麻痺	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
- 傾眠	0	1 (0.4)	0	0	0	3 (0.5)	0	4 (0.3)
- 緊張性頭痛	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
- 一過性脳虚血発作	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 三叉神経痛	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 第７脳神経麻痺	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 神経根痛	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
- 後頭神経痛	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)

MedDRA ver. 16.1
TEAEs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.
Adverse events that occurred from the first dosing date to the last dosing date but no later than Day 84 (12 weeks) of V9231, V9232 and V9235 were summarized,

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

国内及び海外を問わず，本剤の離脱症状及び反跳現象を検討することを目的とした臨床試験は実施していない．国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222，V9236) で，治験薬投与終了あるいは中止後の後観察期 (28 日間) において，いずれかの群の発現頻度が 2%以上の有害事象及びすべての副作用発現頻度を，それぞれ付録表 2.7.4.7-57 及び付録表 2.7.4.7-58，付録表 2.7.4.7-59 及び付録表 2.7.4.7-60 に示す．

国内の用量設定試験 (V9222) について，0.2 mg 群で治験薬投与終了あるいは中止後の後観察期における有害事象発現頻度が 2%以上の主な有害事象 (0.2 mg 群，プラセボ群) は，食欲減退及び AST 増加 (それぞれ 6.9%，1.8%)，血中尿素増加 (6.9%，0.0%)，下痢及び白血球数減少 (それぞれ 5.2%，8.9%)，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 (5.2%，7.1%)，悪心 (5.2%，3.6%)，傾眠，尿中蛋白陽性，ALT 増加，及び総蛋白減少 (それぞれ 5.2%，1.8%)，倦怠感 (3.4%，1.8%) 高血圧，嘔吐，腹痛，発疹，及び発熱 (それぞれ 3.4%，0.0%) であった．発現頻度が 2%以上の主な副作用は，AST 増加及び血中尿素増加 (それぞれ 3.4%，0.0%) のみであった．

国内の検証試験 (V9236) について，0.2 mg 群で治験薬投与終了あるいは中止後の発現頻度が 2%以上の主な有害事象 (0.2 mg 群，プラセボ群) は，発熱 (3.1%，1.0%)，悪心 (2.1%，2.1%)，嘔吐及び転倒 (それぞれ 2.1%，1.0%)，傾眠及び鼻出血 (それぞれ 2.1%，0.0%) であった．発現頻度が 2%以上の副作用はなかった．

これらの結果から，本剤投与終了あるいは中止後の後観察期に，0.2 mg 群とプラセボ群で有害事象発現頻度に大きな差はなく，新たな有害事象が増加する傾向はみられなかったことから，本剤での離脱症状並びに反跳現象発現の可能性は低いと考える．

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

器官別大分類が精神障害 (SOC) 及び神経系障害 (SOC) の全体の発現頻度は，国内のがん患者対象比較対照試験 (V9222，V9236) 併合では，0.2 mg 併合群とプラセボ併合群の発現頻度に大きな差は認められなかった [精神障害：0.2 mg 併合群 4.5% (7/155 例)，プラセボ併合群 3.3% (5/152 例)．神経系障害：0.2 mg 併合群 8.4% (13/155 例)，プラセボ併合群 7.2% (11/152 例)]．また，事象別では，2%以上の主な有害事象 (0.2 mg 併合群，プラセボ併合群) として，傾眠 (3.2%，2.0%) がみられたが，2%以上発現した副作用はなかった．がん患者対象継続投与試験 (V9237) では，精神障害 (SOC) 及び神経系障害 (SOC) の有害事象発現頻度はそれぞれ 9.9% (13/131 例) 及び 11.5% (15/131 例) 認められた．事象別では，2%以上の主な有害事象として，不眠症 (5.3%)，頭痛 (3.8%)，譫妄及び傾眠 (各 3.1%)，感覚鈍麻 (2.3%) がみられたが，2%以上発現した副作用はなかった．非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238，V9239) では，精神障害 (SOC) 及び神経系障害 (SOC) に分類される有害事象は，それぞれ 7.5% (4/53 例) 及び 17.0% (9/53 例) 認められた．事象別では，2%以上の主な有害事象として不安及び傾眠 (7.5%)，浮動性めまい (3.8%) がみられたが，2%以上発現した副作用はなかった (2.7.4.5.6 項参照)．

海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験 (V9231，V9232，V9235) の投与 12 週後までの併合で，精神障害 (SOC) 及び神経系障害 (SOC) の有害事象発現頻度は 0.2 mg 併合群とプラセボ併合群の発現頻度に大きな差は認められなかった [精神障害：0.2 mg 併合群 2.5%

(29/1163 例)，プラセボ併合群 2.7% (31/1165 例)．神経系障害：0.2 mg 併合群 5.3% (62/1163 例)，プラセボ併合群 5.2% (61/1165 例)]．事象別でみても，0.2 mg 併合群で 3%以上発現している有害事象はなかった．

これらの結果から，本剤投与中の患者に対し，自動車の運転など危険を伴う機械の操作に際して，現時点で特に注意を要する事象はなく，添付文書では注意喚起を行う必要はないと考える．

2.7.4.6 市販後データ

本製造販売承認申請時点で，本剤はいずれの国でも承認されていない (2016 年 12 月 7 日時点)．また，本製造販売承認申請と同時期の 2016 年 3 月 23 日に，米国において「非がん性慢性疼痛成人患者でのオピオイド誘発性便秘症」を適応症として FDA に新薬承認申請を提出した．

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1 被験者の内訳(海外の非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験)

	V9221				V9231 + V9232		V9235		Overall	
	0.1 mg N=61 n (%)	0.2 mg N=61 n (%)	0.4 mg N=61 n (%)	Placebo N=61 n (%)	0.2 mg N=551 n (%)	Placebo N=549 n (%)	0.2 mg N=623 n (%)	Placebo N=623 n (%)	0.2 mg N=1235 n (%)	Placebo N=1233 n (%)
Subjects Completed	55 (90.2)	54 (88.5)	52 (85.2)	55 (90.2)	470 (85.3)	470 (85.6)	194 (31.1)	191 (30.7)	718 (58.1)	716 (58.1)
Subjects Discontinued	6 (9.8)	7 (11.5)	9 (14.8)	6 (9.8)	81 (14.7)	79 (14.4)	184 (29.5)	181 (29.1)	272 (22.0)	266 (21.6)
Subjects Continuing	0	0	0	0	0	0	245 (39.3)	251 (40.3)	245 (19.8)	251 (20.4)
Primary Reason for Discontinuation										
- Adverse Event	1 (1.6)	4 (6.6)	5 (8.2)	1 (1.6)	30 (5.4)	16 (2.9)	39 (6.3)	29 (4.7)	73 (5.9)	46 (3.7)
- Pregnancy	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- Withdrawal by Subject	1 (1.6)	2 (3.3)	1 (1.6)	0	31 (5.6)	43 (7.8)	55 (8.8)	64 (10.3)	88 (7.1)	107 (8.7)
- Lost to Follow-up	0	0	1 (1.6)	0	9 (1.6)	10 (1.8)	39 (6.3)	28 (4.5)	48 (3.9)	38 (3.1)
- Protocol Violation	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.3)	6 (1.1)	9 (1.6)	36 (5.8)	39 (6.3)	43 (3.5)	50 (4.1)
- Use of Prohibited Treatment	3 (4.9)	0	0	2 (3.3)	0	0	0	0	0	2 (0.2)
- Death	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	4 (0.6)	2 (0.2)	4 (0.3)
- Other	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)	4 (0.7)	1 (0.2)	14 (2.2)	16 (2.6)	18 (1.5)	18 (1.5)

Note: 'Overall' in this table includes one subject randomized twice in the PBO group (12313-005 and 52311-004) and counted as withdrawal by subject, one subject randomized twice in the naldemedine group (12341-003 and 52341-001) and counted as discontinued due to protocol violation and other, two subjects randomized twice, once in each group (PBO and naldemedine: 22322-005 and 52344-007, 52344-005 and 22322-006) and counted as discontinued due to protocol violation, one subject randomized twice in the PBO group (22327-001 and 52357-001) and counted as completed and discontinued due to protocol violation.

表 2.7.4.7-2 前治療定時オピオイド (国内のがん患者対象比較対照試験)

	V9222				V9236		V9222 + V9236	
Drug - Route	0.1 mg N=56 n (%)	0.2 mg N=58 n (%)	0.4 mg N=56 n (%)	Placebo N=56 n (%)	0.2 mg N=97 n (%)	Placebo N=96 n (%)	0.2 mg N=155 n (%)	Placebo N=152 n (%)
OXYCODONE	36 (64.3)	41 (70.7)	39 (69.6)	34 (60.7)	67 (69.1)	68 (70.8)	108 (69.7)	102 (67.1)
- ORAL	36 (64.3)	41 (70.7)	39 (69.6)	34 (60.7)	67 (69.1)	68 (70.8)	108 (69.7)	102 (67.1)
FENTANYL	15 (26.8)	7 (12.1)	11 (19.6)	14 (25.0)	22 (22.7)	22 (22.9)	29 (18.7)	36 (23.7)
- TRANSDERMAL	15 (26.8)	7 (12.1)	11 (19.6)	14 (25.0)	21 (21.6)	22 (22.9)	28 (18.1)	36 (23.7)
- OTHER	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0
MORPHINE	4 (7.1)	8 (13.8)	7 (12.5)	9 (16.1)	7 (7.2)	8 (8.3)	15 (9.7)	17 (11.2)
- ORAL	4 (7.1)	8 (13.8)	7 (12.5)	9 (16.1)	7 (7.2)	8 (8.3)	15 (9.7)	17 (11.2)
CODEINE	1 (1.8)	3 (5.2)	1 (1.8)	0	4 (4.1)	0	7 (4.5)	0
- ORAL	1 (1.8)	3 (5.2)	1 (1.8)	0	4 (4.1)	0	7 (4.5)	0
DIHYDROCODEINE	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0
- ORAL	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0
MYPRODOL	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
- ORAL	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
ULTRACET	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
- ORAL	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)

表 2.7.4.7-3　併用定時オピオイド (国内のがん患者対象比較対照試験)

	V9222				V9236		V9222 + V9236	
Drug	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo
- Route	N=56	N=58	N=56	N=56	N=97	N=96	N=155	N=152
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
OXYCODONE	36 (64.3)	41 (70.7)	39 (69.6)	34 (60.7)	67 (69.1)	68 (70.8)	108 (69.7)	102 (67.1)
- ORAL	36 (64.3)	41 (70.7)	39 (69.6)	34 (60.7)	67 (69.1)	68 (70.8)	108 (69.7)	102 (67.1)
- SUBCUTANEOUS	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
FENTANYL	15 (26.8)	8 (13.8)	11 (19.6)	14 (25.0)	22 (22.7)	22 (22.9)	30 (19.4)	36 (23.7)
- TRANSDERMAL	15 (26.8)	8 (13.8)	11 (19.6)	14 (25.0)	21 (21.6)	22 (22.9)	29 (18.7)	36 (23.7)
- OTHER	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0
MORPHINE	4 (7.1)	8 (13.8)	7 (12.5)	9 (16.1)	7 (7.2)	8 (8.3)	15 (9.7)	17 (11.2)
- ORAL	4 (7.1)	8 (13.8)	7 (12.5)	9 (16.1)	7 (7.2)	8 (8.3)	15 (9.7)	17 (11.2)
CODEINE	1 (1.8)	3 (5.2)	1 (1.8)	0	4 (4.1)	0	7 (4.5)	0
- ORAL	1 (1.8)	3 (5.2)	1 (1.8)	0	4 (4.1)	0	7 (4.5)	0
DIHYDROCODEINE	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0
- ORAL	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0
MYPRODOL	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
- ORAL	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
ULTRACET	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
- ORAL	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)

表 2.7.4.7-4　前治療レスキューオピオイド (国内のがん患者対象比較対照試験)

	V9222				V9236		V9222 + V9236	
Drug	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo
- Route	N=56	N=58	N=56	N=56	N=97	N=96	N=155	N=152
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
OXYCODONE	24 (42.9)	23 (39.7)	24 (42.9)	16 (28.6)	52 (53.6)	46 (47.9)	75 (48.4)	62 (40.8)
- ORAL	24 (42.9)	23 (39.7)	24 (42.9)	16 (28.6)	52 (53.6)	46 (47.9)	75 (48.4)	62 (40.8)
MORPHINE	5 (8.9)	9 (15.5)	6 (10.7)	8 (14.3)	8 (8.2)	11 (11.5)	17 (11.0)	19 (12.5)
- ORAL	4 (7.1)	9 (15.5)	6 (10.7)	7 (12.5)	8 (8.2)	11 (11.5)	17 (11.0)	18 (11.8)
- RECTAL	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
FENTANYL	0	2 (3.4)	1 (1.8)	0	3 (3.1)	2 (2.1)	5 (3.2)	2 (1.3)
- TRANSDERMAL	0	2 (3.4)	0	0	0	0	2 (1.3)	0
- ORAL	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
- OTHER	0	0	0	0	3 (3.1)	1 (1.0)	3 (1.9)	1 (0.7)
TRAMADOL	0	1 (1.7)	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.6)	0
- ORAL	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
- INTRAVENOUS	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-5　併用レスキューオピオイド (国内のがん患者対象比較対照試験)

	V9222				V9236		V9222 + V9236	
Drug	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo
- Route	N=56	N=58	N=56	N=56	N=97	N=96	N=155	N=152
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
OXYCODONE	24 (42.9)	25 (43.1)	24 (42.9)	16 (28.6)	53 (54.6)	46 (47.9)	78 (50.3)	62 (40.8)
- ORAL	24 (42.9)	25 (43.1)	24 (42.9)	16 (28.6)	53 (54.6)	46 (47.9)	78 (50.3)	62 (40.8)
MORPHINE	6 (10.7)	10 (17.2)	5 (8.9)	9 (16.1)	8 (8.2)	11 (11.5)	18 (11.6)	20 (13.2)
- ORAL	5 (8.9)	9 (15.5)	5 (8.9)	8 (14.3)	8 (8.2)	11 (11.5)	17 (11.0)	19 (12.5)
- INTRAVENOUS	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0
- RECTAL	1 (1.8)	1 (1.7)	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)
FENTANYL	0	2 (3.4)	1 (1.8)	0	4 (4.1)	2 (2.1)	6 (3.9)	2 (1.3)
- TRANSDERMAL	0	2 (3.4)	0	0	0	0	2 (1.3)	0
- ORAL	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
- OTHER	0	0	0	0	4 (4.1)	1 (1.0)	4 (2.6)	1 (0.7)
TRAMADOL	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
- ORAL	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
ULTRACET	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
- ORAL	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-6 前治療定時緩下薬 (国内のがん患者対象比較対照試験)

Drug	V9222				V9236		V9222 + V9236	
	0.1 mg N=56 n (%)	0.2 mg N=58 n (%)	0.4 mg N=56 n (%)	Placebo N=56 n (%)	0.2 mg N=97 n (%)	Placebo N=96 n (%)	0.2 mg N=155 n (%)	Placebo N=152 n (%)
MAGNESIUM OXIDE	48 (85.7)	53 (91.4)	51 (91.1)	50 (89.3)	63 (64.9)	67 (69.8)	116 (74.8)	117 (77.0)
SENNOSIDE A+B	6 (10.7)	4 (6.9)	6 (10.7)	5 (8.9)	17 (17.5)	18 (18.8)	21 (13.5)	23 (15.1)
PANTETHINE	5 (8.9)	5 (8.6)	3 (5.4)	7 (12.5)	4 (4.1)	3 (3.1)	9 (5.8)	10 (6.6)
ALOSENN /00476901/	0	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.0)	2 (2.1)	2 (1.3)	3 (2.0)
LUBIPROSTONE	0	0	0	0	2 (2.1)	3 (3.1)	2 (1.3)	3 (2.0)
SODIUM PICOSULFATE	0	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.0)	2 (2.1)	2 (1.3)	3 (2.0)
LAC-B GRANULAR POWDER N	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
LACTULOSE	0	0	2 (3.6)	1 (1.8)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.6)	2 (1.3)
MAGNESIUM	1 (1.8)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
MASHININGAN	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0
PERI-COLACE	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
POLYCARBOPHIL	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0
BIOFERMIN	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
BISACODYL	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
DAIKENCHUTO	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
DAIKENTYUTO	1 (1.8)	0	2 (3.6)	0	0	0	0	0
DAIO-KANZO-TO	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
DULCODOS	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
GLYCERIN /01736901/	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
LAXATIVES	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
MAGNESIUM HYDROXIDE	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
MOSAPRIDE	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
SENNA ALEXANDRINA	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
TOKAKUJOKITO /08062201/	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
UNSPECIFIED HERBAL	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-7 併用定時緩下薬 (国内のがん患者対象比較対照試験)

Drug	V9222				V9236		V9222 + V9236	
	0.1 mg N=56 n (%)	0.2 mg N=58 n (%)	0.4 mg N=56 n (%)	Placebo N=56 n (%)	0.2 mg N=97 n (%)	Placebo N=96 n (%)	0.2 mg N=155 n (%)	Placebo N=152 n (%)
MAGNESIUM OXIDE	48 (85.7)	53 (91.4)	51 (91.1)	50 (89.3)	63 (64.9)	67 (69.8)	116 (74.8)	117 (77.0)
SENNOSIDE A+B	6 (10.7)	4 (6.9)	6 (10.7)	5 (8.9)	17 (17.5)	18 (18.8)	21 (13.5)	23 (15.1)
PANTETHINE	5 (8.9)	5 (8.6)	3 (5.4)	7 (12.5)	4 (4.1)	3 (3.1)	9 (5.8)	10 (6.6)
ALOSENN /00476901/	0	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.0)	2 (2.1)	2 (1.3)	3 (2.0)
LUBIPROSTONE	0	0	0	0	2 (2.1)	3 (3.1)	2 (1.3)	3 (2.0)
SODIUM PICOSULFATE	0	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.0)	2 (2.1)	2 (1.3)	3 (2.0)
LAC-B GRANULAR POWDER N	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
LACTULOSE	0	0	2 (3.6)	1 (1.8)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.6)	2 (1.3)
MAGNESIUM	1 (1.8)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
MASHININGAN	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0
PERI-COLACE	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
POLYCARBOPHIL	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0
BIOFERMIN	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
BISACODYL	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0
DAIKENCHUTO	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
DAIKENTYUTO	1 (1.8)	0	2 (3.6)	0	0	0	0	0
DAIO-KANZO-TO	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
DULCODOS	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
LAXATIVES	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
MAGNESIUM HYDROXIDE	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
MOSAPRIDE	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
SENNA ALEXANDRINA	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
TOKAKUJOKITO /08062201/	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
UNSPECIFIED HERBAL	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-8 前治療定時緩下薬 (国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験)

Drug		V9238 0.2 mg N=43 n (%)	V9239 0.2 mg N=10 n (%)	V9238 + V9239 0.2 mg N=53 n (%)
MAGNESIUM OXIDE		31 (72.1)	8 (80.0)	39 (73.6)
SENNOSIDE A+B		11 (25.6)	1 (10.0)	12 (22.6)
TOKAKUJOKITO	/08062201/	2 (4.7)	1 (10.0)	3 (5.7)
DAIKENCHUTO		2 (4.7)	0	2 (3.8)
LUBIPROSTONE		1 (2.3)	1 (10.0)	2 (3.8)
ALOSENN	/00476901/	1 (2.3)	0	1 (1.9)
CIRCANETTEN		1 (2.3)	0	1 (1.9)
JUNCHOTO		1 (2.3)	0	1 (1.9)
MASHININGAN		1 (2.3)	0	1 (1.9)
SENNA ALEXANDRINA		1 (2.3)	0	1 (1.9)
SODIUM PICOSULFATE		1 (2.3)	0	1 (1.9)

表 2.7.4.7-9 併用定時緩下薬 (国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験)

Drug		V9238 0.2 mg N=43 n (%)	V9239 0.2 mg N=10 n (%)	V9238 + V9239 0.2 mg N=53 n (%)
MAGNESIUM OXIDE		32 (74.4)	8 (80.0)	40 (75.5)
SENNOSIDE A+B		11 (25.6)	1 (10.0)	12 (22.6)
TOKAKUJOKITO	/08062201/	2 (4.7)	1 (10.0)	3 (5.7)
DAIKENCHUTO		2 (4.7)	0	2 (3.8)
LUBIPROSTONE		1 (2.3)	1 (10.0)	2 (3.8)
SODIUM PICOSULFATE		2 (4.7)	0	2 (3.8)
ALOSENN	/00476901/	1 (2.3)	0	1 (1.9)
CIRCANETTEN		1 (2.3)	0	1 (1.9)
DAIOKANZOTO		1 (2.3)	0	1 (1.9)
JUNCHOTO		1 (2.3)	0	1 (1.9)
MASHININGAN		1 (2.3)	0	1 (1.9)
RHEUM PALMATUM		1 (2.3)	0	1 (1.9)
SENNA ALEXANDRINA		1 (2.3)	0	1 (1.9)

表 2.7.4.7-10　前治療レスキュー緩下薬 (国内のがん患者対象比較対照試験)

Drug	V9222				V9236		V9222 + V9236	
	0.1 mg N=56 n (%)	0.2 mg N=58 n (%)	0.4 mg N=56 n (%)	Placebo N=56 n (%)	0.2 mg N=97 n (%)	Placebo N=96 n (%)	0.2 mg N=155 n (%)	Placebo N=152 n (%)
SENNOSIDE A+B	24 (42.9)	34 (58.6)	25 (44.6)	22 (39.3)	43 (44.3)	47 (49.0)	77 (49.7)	69 (45.4)
MAGNESIUM OXIDE	26 (46.4)	20 (34.5)	22 (39.3)	30 (53.6)	38 (39.2)	40 (41.7)	58 (37.4)	70 (46.1)
SODIUM PICOSULFATE	12 (21.4)	18 (31.0)	13 (23.2)	12 (21.4)	28 (28.9)	22 (22.9)	46 (29.7)	34 (22.4)
GLYCERIN /01736901/	9 (16.1)	6 (10.3)	5 (8.9)	3 (5.4)	6 (6.2)	8 (8.3)	12 (7.7)	11 (7.2)
NEW LECICARBON	6 (10.7)	6 (10.3)	3 (5.4)	8 (14.3)	5 (5.2)	8 (8.3)	11 (7.1)	16 (10.5)
SENNA ALEXANDRINA	2 (3.6)	2 (3.4)	1 (1.8)	2 (3.6)	3 (3.1)	1 (1.0)	5 (3.2)	3 (2.0)
BISACODYL	0	2 (3.4)	2 (3.6)	1 (1.8)	2 (2.1)	6 (6.3)	4 (2.6)	7 (4.6)
LACTULOSE	2 (3.6)	2 (3.4)	0	1 (1.8)	2 (2.1)	2 (2.1)	4 (2.6)	3 (2.0)
PANTETHINE	2 (3.6)	2 (3.4)	3 (5.4)	2 (3.6)	2 (2.1)	2 (2.1)	4 (2.6)	4 (2.6)
LAXATIVES	1 (1.8)	3 (5.2)	2 (3.6)	2 (3.6)	0	0	3 (1.9)	2 (1.3)
LUBIPROSTONE	0	0	0	0	2 (2.1)	1 (1.0)	2 (1.3)	1 (0.7)
ALOSENN /00476901/	3 (5.4)	0	4 (7.1)	1 (1.8)	1 (1.0)	2 (2.1)	1 (0.6)	3 (2.0)
CONTACT LAXATIVES	0	0	0	0	1 (1.0)	2 (2.1)	1 (0.6)	2 (1.3)
GLYCEROL	0	0	0	0	1 (1.0)	3 (3.1)	1 (0.6)	3 (2.0)
MASHININGAN	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0
RHEUM PALMATUM	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0
SODIUM BICARBONATE	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
SURULAC-S	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0
BIOFERMIN	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
DAIO-KANZO-TO	2 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0
DULCODOS	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
SENNA SPP.	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
TOUKAKUJOUKITOU	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
UNSPECIFIED HERBAL	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-11 併用レスキュー緩下薬 (国内のがん患者対象比較対照試験)

Drug	V9222				V9236		V9222 + V9236	
	0.1 mg N=56 n (%)	0.2 mg N=58 n (%)	0.4 mg N=56 n (%)	Placebo N=56 n (%)	0.2 mg N=97 n (%)	Placebo N=96 n (%)	0.2 mg N=155 n (%)	Placebo N=152 n (%)
SENNOSIDE A+B	14 (25.0)	15 (25.9)	13 (23.2)	17 (30.4)	18 (18.6)	38 (39.6)	33 (21.3)	55 (36.2)
MAGNESIUM OXIDE	17 (30.4)	9 (15.5)	12 (21.4)	21 (37.5)	17 (17.5)	33 (34.4)	26 (16.8)	54 (35.5)
SODIUM PICOSULFATE	6 (10.7)	7 (12.1)	7 (12.5)	10 (17.9)	17 (17.5)	17 (17.7)	24 (15.5)	27 (17.8)
NEW LECICARBON	2 (3.6)	2 (3.4)	1 (1.8)	6 (10.7)	3 (3.1)	6 (6.3)	5 (3.2)	12 (7.9)
GLYCERIN /01736901/	3 (5.4)	3 (5.2)	1 (1.8)	5 (8.9)	1 (1.0)	5 (5.2)	4 (2.6)	10 (6.6)
PANTETHINE	1 (1.8)	2 (3.4)	2 (3.6)	2 (3.6)	1 (1.0)	2 (2.1)	3 (1.9)	4 (2.6)
LACTULOSE	1 (1.8)	1 (1.7)	0	0	1 (1.0)	2 (2.1)	2 (1.3)	2 (1.3)
ALOSENN /00476901/	3 (5.4)	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.0)	2 (2.1)	1 (0.6)	3 (2.0)
BISACODYL	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.0)	4 (4.2)	1 (0.6)	5 (3.3)
GLYCEROL	0	0	0	0	1 (1.0)	2 (2.1)	1 (0.6)	2 (1.3)
LAXATIVES	1 (1.8)	1 (1.7)	0	2 (3.6)	0	0	1 (0.6)	2 (1.3)
LUBIPROSTONE	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.7)
MASHININGAN	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0
SENNA ALEXANDRINA	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)	1 (1.0)	0	1 (0.6)	1 (0.7)
SODIUM BICARBONATE	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0
SURULAC-S	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0
CONTACT LAXATIVES	0	0	0	0	0	3 (3.1)	0	3 (2.0)
DAIKENTYUTO	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
DAIO-KANZO-TO	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
DULCODOS	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)
SENNA SPP.	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
TOUKAKUJOUKITOU	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
UNSPECIFIED HERBAL	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.7-12 前治療レスキュー緩下薬 (国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験)

Drug		V9238 0.2 mg N=43 n (%)	V9239 0.2 mg N=10 n (%)	V9238 + V9239 0.2 mg N=53 n (%)
SENNOSIDE A+B		14 (32.6)	3 (30.0)	17 (32.1)
MAGNESIUM OXIDE		11 (25.6)	3 (30.0)	14 (26.4)
SODIUM PICOSULFATE		12 (27.9)	2 (20.0)	14 (26.4)
ALOSENN	/00476901/	1 (2.3)	3 (30.0)	4 (7.5)
DAIOKANZOTO		3 (7.0)	0	3 (5.7)
NEW LECICARBON		2 (4.7)	1 (10.0)	3 (5.7)
RHEUM PALMATUM		1 (2.3)	1 (10.0)	2 (3.8)
TOKAKUJOKITO	/08062201/	2 (4.7)	0	2 (3.8)
GLYCERIN	/01736901/	0	1 (10.0)	1 (1.9)

表 2.7.4.7-13 併用レスキュー緩下薬 (国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験)

Drug		V9238 0.2 mg N=43 n (%)	V9239 0.2 mg N=10 n (%)	V9238 + V9239 0.2 mg N=53 n (%)
SENNOSIDE A+B		12 (27.9)	2 (20.0)	14 (26.4)
SODIUM PICOSULFATE		10 (23.3)	2 (20.0)	12 (22.6)
MAGNESIUM OXIDE		9 (20.9)	2 (20.0)	11 (20.8)
NEW LECICARBON		2 (4.7)	1 (10.0)	3 (5.7)
TOKAKUJOKITO	/08062201/	3 (7.0)	0	3 (5.7)
ALOSENN	/00476901/	1 (2.3)	1 (10.0)	2 (3.8)
DAIOKANZOTO		2 (4.7)	0	2 (3.8)
GLYCERIN	/01736901/	1 (2.3)	1 (10.0)	2 (3.8)
RHEUM PALMATUM		1 (2.3)	1 (10.0)	2 (3.8)
GLYCEROL		1 (2.3)	0	1 (1.9)

表 2.7.4.7-14　有害事象の概要 (海外の非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験)

	V9221				V9231 + V9232		V9235		Overall		
	0.1 mg N=61 n (%)	0.2 mg N=60 n (%)	0.4 mg N=61 n (%)	Placebo N=61 n (%)	0.2 mg N=542 n (%)	Placebo N=546 n (%)	0.2 mg N=621 n (%)	Placebo N=619 n (%)	0.2 mg N=1223 n (%)	Placebo N=1226 n (%)	Difference (95% CI)[a]
TEAEs	25 (41.0)	30 (50.0)	34 (55.7)	31 (50.8)	268 (49.4)	255 (46.7)	404 (65.1)	423 (68.3)	702 (57.4)	709 (57.8)	-0.4 (-4.3, 3.5)
ADRs	10 (16.4)	15 (25.0)	24 (39.3)	10 (16.4)	113 (20.8)	76 (13.9)	139 (22.4)	112 (18.1)	267 (21.8)	198 (16.2)	5.7 (2.6, 8.8)
AE Leading to Discontinuation	1 (1.6)	4 (6.7)	5 (8.2)	0	27 (5.0)	13 (2.4)	38 (6.1)	30 (4.8)	69 (5.6)	43 (3.5)	2.1 (0.5, 3.8)
SAEs	2 (3.3)	0	1 (1.6)	0	23 (4.2)	18 (3.3)	54 (8.7)	65 (10.5)	77 (6.3)	83 (6.8)	-0.5 (-2.4, 1.5)
Deaths	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	3 (0.5)	2 (0.2)	3 (0.2)	-0.1 (-0.4, 0.3)

CI : Confidence Interval
ADRs were defined as TEAEs that were considered by the Investigator to be definitely, probably, or possibly related to IMP.
[a] CIs based on normal approximation may not be reliable for small counts and should be interpreted with caution.

表 2.7.4.7-15 投与開始後のすべての有害事象 (国内のがん患者対象試験)

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class - Preferred Term	0.1 mg N=56 n (%)	0.2 mg N=58 n (%)	0.4 mg N=56 n (%)	Placebo N=56 n (%)	0.2 mg N=97 n (%)	Placebo N=96 n (%)	0.2 mg N=155 n (%)	Placebo N=152 n (%)	0.2 mg N=131 n (%)	0.2 mg N=224 n (%)
Subjects with TEAEs	46 (82.1)	49 (84.5)	47 (83.9)	42 (75.0)	54 (55.7)	34 (35.4)	103 (66.5)	76 (50.0)	105 (80.2)	184 (82.1)
感染症および寄生虫症	2 (3.6)	6 (10.3)	6 (10.7)	6 (10.7)	6 (6.2)	8 (8.3)	12 (7.7)	14 (9.2)	31 (23.7)	41 (18.3)
- 鼻咽頭炎	0	3 (5.2)	2 (3.6)	2 (3.6)	1 (1.0)	2 (2.1)	4 (2.6)	4 (2.6)	9 (6.9)	13 (5.8)
- 肺炎	0	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.8)	0	4 (4.2)	1 (0.6)	5 (3.3)	6 (4.6)	7 (3.1)
- 膀胱炎	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.0)	0	1 (0.6)	1 (0.7)	3 (2.3)	4 (1.8)
- 爪囲炎	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (3.1)	4 (1.8)
- 尿路感染	1 (1.8)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	2 (1.5)	3 (1.3)
- 帯状疱疹	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (0.9)
- 上気道感染	0	1 (1.7)	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
- 細菌性肺炎	0	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.3)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
- 膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 気管支炎	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 蜂巣炎	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 感染	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.4)
- 爪真菌症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 歯周炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 咽頭炎	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- インフルエンザ性肺炎	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 肺炎球菌性肺炎	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.4)
- 足部白癬	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 医療機器関連感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 細菌性気管炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- ノロウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 感染性皮膚嚢腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
- 歯肉炎	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
- 膵炎	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
- 口腔カンジダ症	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	N=56	N=58	N=56	N=56	N=97	N=96	N=155	N=152	N=131	N=224
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
- 敗血症	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
- ブドウ球菌感染	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	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）	2 (3.6)	0	2 (3.6)	3 (5.4)	1 (1.0)	4 (4.2)	1 (0.6)	7 (4.6)	17 (13.0)	18 (8.0)
- 肺の悪性新生物	1 (1.8)	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.0)	3 (3.1)	1 (0.6)	4 (2.6)	3 (2.3)	4 (1.8)
- 膵癌	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 乳癌	0	0	0	2 (3.6)	0	0	0	2 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.4)
- 慢性骨髄単球性白血病	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 胃癌	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 炎症性乳癌	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 肺腺癌	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 胸膜の悪性新生物	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 髄膜転移	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 腫瘍熱	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 胸膜悪性中皮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 前立腺癌	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 非小細胞肺癌	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 原発巣不明の悪性新生物	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 胆管癌	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
- 遠隔転移を伴う小細胞肺癌	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 葉状腫瘍	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
血液およびリンパ系障害	6 (10.7)	4 (6.9)	7 (12.5)	6 (10.7)	8 (8.2)	5 (5.2)	12 (7.7)	11 (7.2)	19 (14.5)	30 (13.4)
- 貧血	2 (3.6)	1 (1.7)	2 (3.6)	3 (5.4)	3 (3.1)	2 (2.1)	4 (2.6)	5 (3.3)	8 (6.1)	12 (5.4)
- 好中球減少症	0	1 (1.7)	1 (1.8)	0	1 (1.0)	3 (3.1)	2 (1.3)	3 (2.0)	4 (3.1)	5 (2.2)
- 血小板減少症	0	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.3)	0	3 (2.3)	5 (2.2)
- 発熱性好中球減少症	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	4 (3.1)	4 (1.8)
- 白血球減少症	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (1.5)	3 (1.3)
- 骨髄機能不全	0	2 (3.4)	3 (5.4)	2 (3.6)	0	1 (1.0)	2 (1.3)	3 (2.0)	1 (0.8)	3 (1.3)
- 汎血球減少症	0	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.3)	0	0	2 (0.9)
- 特発性血小板減少性紫斑病	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 赤血球減少症	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	N=56	N=58	N=56	N=56	N=97	N=96	N=155	N=152	N=131	N=224
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
- 鉄欠乏性貧血	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
- 腎性貧血	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 薬物過敏症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
内分泌障害	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 甲状腺機能亢進症	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 甲状腺機能低下症	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
代謝および栄養障害	5 (8.9)	8 (13.8)	8 (14.3)	3 (5.4)	5 (5.2)	1 (1.0)	13 (8.4)	4 (2.6)	20 (15.3)	33 (14.7)
- 食欲減退	3 (5.4)	6 (10.3)	6 (10.7)	2 (3.6)	3 (3.1)	0	9 (5.8)	2 (1.3)	14 (10.7)	23 (10.3)
- 高カリウム血症	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	4 (3.1)	6 (2.7)
- 脱水	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 高カルシウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 高トリグリセリド血症	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (0.4)
- 高尿酸血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 低アルブミン血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 低カルシウム血症	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 低血糖症	0	0	2 (3.6)	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 低カリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 低マグネシウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 低リン酸血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 高脂血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 高コレステロール血症	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 低蛋白血症	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 栄養障害	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	4 (7.1)	3 (5.2)	1 (1.8)	1 (1.8)	4 (4.1)	4 (4.2)	7 (4.5)	5 (3.3)	13 (9.9)	20 (8.9)
- 不眠症	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.0)	2 (2.1)	1 (0.6)	2 (1.3)	7 (5.3)	8 (3.6)
- 譫妄	1 (1.8)	2 (3.4)	0	0	0	0	2 (1.3)	0	4 (3.1)	6 (2.7)
- 不安	2 (3.6)	1 (1.7)	1 (1.8)	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	0	2 (0.9)
- うつ病	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 幻覚	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 落ち着きのなさ	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.4)

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	N=56	N=58	N=56	N=56	N=97	N=96	N=155	N=152	N=131	N=224
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
- 離脱症候群	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 不安障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 激越	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
神経系障害	2 (3.6)	8 (13.8)	6 (10.7)	7 (12.5)	5 (5.2)	4 (4.2)	13 (8.4)	11 (7.2)	15 (11.5)	28 (12.5)
- 傾眠	1 (1.8)	3 (5.2)	0	2 (3.6)	2 (2.1)	1 (1.0)	5 (3.2)	3 (2.0)	4 (3.1)	9 (4.0)
- 頭痛	1 (1.8)	1 (1.7)	1 (1.8)	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	5 (3.8)	7 (3.1)
- 感覚鈍麻	0	0	2 (3.6)	1 (1.8)	1 (1.0)	0	1 (0.6)	1 (0.7)	3 (2.3)	4 (1.8)
- 浮動性めまい	0	0	2 (3.6)	3 (5.4)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.6)	4 (2.6)	2 (1.5)	3 (1.3)
- 味覚異常	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (0.9)
- 錯感覚	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
- 末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 振戦	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.9)
- 意識レベルの低下	0	1 (1.7)	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (0.4)
- 構語障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- ジスキネジー	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 失神	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 味覚消失	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 体位性めまい	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
- 不全単麻痺	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
- 末梢性ニューロパチー	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
- 感覚障害	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
眼障害	0	0	3 (5.4)	1 (1.8)	0	2 (2.1)	0	3 (2.0)	2 (1.5)	2 (0.9)
- 白内障	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 結膜出血	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
- 眼乾燥	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
- 眼瞼浮腫	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
- 流涙増加	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 眼瞼びらん	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
耳および迷路障害	0	1 (1.7)	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.9)
- 感音性難聴	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	N=56	N=58	N=56	N=56	N=97	N=96	N=155	N=152	N=131	N=224
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
- 回転性めまい	0	1 (1.7)	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (0.4)
心臓障害	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	5 (3.8)	5 (2.2)
- 心不全	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 頻脈	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 心房細動	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- チアノーゼ	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 心室性期外収縮	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	3 (5.4)	4 (6.9)	3 (5.4)	1 (1.8)	2 (2.1)	0	6 (3.9)	1 (0.7)	5 (3.8)	10 (4.5)
- 高血圧	1 (1.8)	3 (5.2)	0	0	0	0	3 (1.9)	0	2 (1.5)	5 (2.2)
- 血管痛	0	1 (1.7)	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 血管炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 深部静脈血栓症	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 塞栓症	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 四肢静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 潮紅	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
- 低血圧	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 起立性低血圧	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 大静脈血栓症	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
- 鎖骨下静脈血栓症	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
- 出血性ショック	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (3.6)	3 (5.2)	5 (8.9)	1 (1.8)	4 (4.1)	1 (1.0)	7 (4.5)	2 (1.3)	16 (12.2)	23 (10.3)
- 鼻出血	1 (1.8)	0	2 (3.6)	0	2 (2.1)	0	2 (1.3)	0	4 (3.1)	6 (2.7)
- 喀血	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
- 間質性肺疾患	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	0	2 (0.9)
- 鼻の炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 胸水	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
- 口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 咳嗽	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.4)
- 呼吸困難	1 (1.8)	1 (1.7)	2 (3.6)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- しゃっくり	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	N=56	N=58	N=56	N=56	N=97	N=96	N=155	N=152	N=131	N=224
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
- 鼻閉	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 誤嚥性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 肺臓炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 気胸	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 肺線維症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 喀痰増加	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 下気道の炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 鼻漏	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 上気道の炎症	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	24 (42.9)	31 (53.4)	33 (58.9)	23 (41.1)	26 (26.8)	12 (12.5)	57 (36.8)	35 (23.0)	57 (43.5)	106 (47.3)
- 下痢	16 (28.6)	26 (44.8)	32 (57.1)	17 (30.4)	19 (19.6)	7 (7.3)	45 (29.0)	24 (15.8)	24 (18.3)	68 (30.4)
- 悪心	5 (8.9)	4 (6.9)	3 (5.4)	5 (8.9)	3 (3.1)	4 (4.2)	7 (4.5)	9 (5.9)	17 (13.0)	22 (9.8)
- 嘔吐	5 (8.9)	2 (3.4)	3 (5.4)	0	4 (4.1)	2 (2.1)	6 (3.9)	2 (1.3)	16 (12.2)	22 (9.8)
- 腹痛	2 (3.6)	3 (5.2)	3 (5.4)	0	2 (2.1)	1 (1.0)	5 (3.2)	1 (0.7)	3 (2.3)	8 (3.6)
- 口内炎	1 (1.8)	0	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (2.1)	1 (1.0)	2 (1.3)	2 (1.3)	6 (4.6)	8 (3.6)
- 上腹部痛	0	3 (5.2)	0	1 (1.8)	0	1 (1.0)	3 (1.9)	2 (1.3)	3 (2.3)	6 (2.7)
- 腹部不快感	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)	1 (1.0)	0	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (0.9)
- 腹部膨満	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 腸炎	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
- 痔核	2 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 裂肛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 口唇炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 消化不良	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 便失禁	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 鼓腸	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 萎縮性胃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- イレウス	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.4)
- 食道閉塞症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 口腔内痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 舌苔	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 舌潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	N=56	N=58	N=56	N=56	N=97	N=96	N=155	N=152	N=131	N=224
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
- 歯の障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 歯痛	0	1 (1.7)	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 直腸しぶり	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 腹水	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
- 口内乾燥	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
- 嚥下障害	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 胃炎	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 胃腸出血	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 口腔内出血	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 肛門周囲痛	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
- 歯の知覚過敏	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
肝胆道系障害	1 (1.8)	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (0.9)
- 肝機能異常	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.4)
- 肝損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 胆汁うっ滞性黄疸	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (3.6)	6 (10.3)	6 (10.7)	8 (14.3)	7 (7.2)	2 (2.1)	13 (8.4)	10 (6.6)	31 (23.7)	44 (19.6)
- 発疹	1 (1.8)	2 (3.4)	2 (3.6)	2 (3.6)	1 (1.0)	0	3 (1.9)	2 (1.3)	5 (3.8)	8 (3.6)
- そう痒症	0	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.0)	0	2 (1.3)	1 (0.7)	4 (3.1)	6 (2.7)
- 褥瘡性潰瘍	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	3 (2.3)	4 (1.8)
- 皮膚乾燥	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	4 (3.1)	4 (1.8)
- 手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	2 (1.5)	3 (1.3)
- 冷汗	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 紅斑	0	1 (1.7)	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
- 多汗症	0	0	1 (1.8)	0	2 (2.1)	0	2 (1.3)	0	0	2 (0.9)
- 紫斑	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 脱毛症	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 爪の障害	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 皮膚障害	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.4)

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	N=56	N=58	N=56	N=56	N=97	N=96	N=155	N=152	N=131	N=224
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
- 皮膚剥脱	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 顔面腫脹	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.0)	0	1 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (0.4)
- 蕁麻疹	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 爪破損	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.4)
- 爪甲脱落症	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.4)
- 薬疹	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 嵌入爪	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 寝汗	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
- そう痒性皮疹	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
- 中毒性皮疹	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.7)	1 (1.8)	0	0	1 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	11 (8.4)	12 (5.4)
- 背部痛	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	5 (3.8)	6 (2.7)
- 筋痙縮	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 変形性関節症	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 関節痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 筋肉痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 筋炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 筋骨格硬直	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 筋骨格痛	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	1 (1.7)	0	3 (5.4)	1 (1.0)	0	2 (1.3)	3 (2.0)	7 (5.3)	9 (4.0)
- 血尿	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 蛋白尿	0	1 (1.7)	0	1 (1.8)	1 (1.0)	0	2 (1.3)	1 (0.7)	0	2 (0.9)
- 尿路結石	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 排尿困難	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.4)
- 水腎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 腎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 神経因性膀胱	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 慢性腎不全	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 尿閉	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 腎機能障害	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	N=56	N=58	N=56	N=56	N=97	N=96	N=155	N=152	N=131	N=224
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 腟出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 良性前立腺肥大症	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (5.4)	10 (17.2)	11 (19.6)	4 (7.1)	10 (10.3)	6 (6.3)	20 (12.9)	10 (6.6)	30 (22.9)	48 (21.4)
- 倦怠感	1 (1.8)	3 (5.2)	0	1 (1.8)	4 (4.1)	1 (1.0)	7 (4.5)	2 (1.3)	13 (9.9)	20 (8.9)
- 発熱	1 (1.8)	2 (3.4)	1 (1.8)	0	4 (4.1)	2 (2.1)	6 (3.9)	2 (1.3)	5 (3.8)	11 (4.9)
- 末梢性浮腫	1 (1.8)	1 (1.7)	2 (3.6)	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	6 (4.6)	8 (3.6)
- 疲労	0	2 (3.4)	2 (3.6)	1 (1.8)	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.8)	3 (1.3)
- 無力症	0	1 (1.7)	2 (3.6)	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	0	2 (0.9)
- 胸部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 悪寒	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	0	2 (0.9)
- 注射部位反応	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 浮腫	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.0)	0	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (0.9)
- カテーテル留置部位関連反応	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 歩行障害	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.4)
- 注射部位出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 注射部位疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 注入部位血管外漏出	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 注入部位出血	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 穿刺部位疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 注射部位湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 胸痛	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
- 異常感	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
- 熱感	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 注射部位びらん	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
- 易刺激性	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
- 口渇	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
- 非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
臨床検査	23 (41.1)	23 (39.7)	13 (23.2)	23 (41.1)	10 (10.3)	4 (4.2)	33 (21.3)	27 (17.8)	16 (12.2)	48 (21.4)
- 白血球数減少	2 (3.6)	6 (10.3)	5 (8.9)	8 (14.3)	4 (4.1)	0	10 (6.5)	8 (5.3)	2 (1.5)	11 (4.9)
- 血中尿素増加	2 (3.6)	5 (8.6)	0	1 (1.8)	1 (1.0)	0	6 (3.9)	1 (0.7)	1 (0.8)	7 (3.1)

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	N=56	N=58	N=56	N=56	N=97	N=96	N=155	N=152	N=131	N=224
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
- 総蛋白減少	3 (5.4)	6 (10.3)	2 (3.6)	2 (3.6)	1 (1.0)	0	7 (4.5)	2 (1.3)	0	7 (3.1)
- 血中アルカリホスファターゼ増加	0	4 (6.9)	0	4 (7.1)	0	0	4 (2.6)	4 (2.6)	2 (1.5)	6 (2.7)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	4 (6.9)	0	1 (1.8)	1 (1.0)	0	5 (3.2)	1 (0.7)	0	5 (2.2)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	4 (6.9)	0	1 (1.8)	1 (1.0)	1 (1.0)	5 (3.2)	2 (1.3)	0	5 (2.2)
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	3 (5.2)	0	4 (7.1)	0	0	3 (1.9)	4 (2.6)	1 (0.8)	4 (1.8)
- 尿中蛋白陽性	8 (14.3)	4 (6.9)	0	1 (1.8)	0	1 (1.0)	4 (2.6)	2 (1.3)	0	4 (1.8)
- 血中クレアチニン増加	0	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.0)	0	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.8)	3 (1.3)
- 尿中ブドウ糖陽性	2 (3.6)	2 (3.4)	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.8)	3 (1.3)
- ヘモグロビン減少	1 (1.8)	2 (3.4)	0	3 (5.4)	1 (1.0)	0	3 (1.9)	3 (2.0)	0	3 (1.3)
- 血中アルブミン減少	1 (1.8)	2 (3.4)	0	2 (3.6)	0	0	2 (1.3)	2 (1.3)	0	2 (0.9)
- 血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 血中乳酸脱水素酵素増加	0	2 (3.4)	0	1 (1.8)	0	1 (1.0)	2 (1.3)	2 (1.3)	0	2 (0.9)
- 血中トリグリセリド増加	1 (1.8)	0	1 (1.8)	2 (3.6)	1 (1.0)	0	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.8)	2 (0.9)
- 肝機能検査異常	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
- 好中球数減少	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.0)	0	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.9)
- 血小板数減少	2 (3.6)	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.8)	0	3 (3.1)	1 (0.6)	4 (2.6)	1 (0.8)	2 (0.9)
- 赤血球数減少	3 (5.4)	2 (3.4)	0	0	0	0	2 (1.3)	0	0	2 (0.9)
- 体重減少	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (0.9)
- 血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 血中カリウム増加	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 血中プロラクチン異常	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 血中プロラクチン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 血中ナトリウム減少	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 心電図ＱＴ延長	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.4)
- ヘマトクリット減少	1 (1.8)	1 (1.7)	0	3 (5.4)	0	0	1 (0.6)	3 (2.0)	0	1 (0.4)
- 尿中窒素増加	0	1 (1.7)	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 白血球数増加	0	1 (1.7)	0	2 (3.6)	0	0	1 (0.6)	2 (1.3)	0	1 (0.4)
- 肝酵素異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	N=56	N=58	N=56	N=56	N=97	N=96	N=155	N=152	N=131	N=224
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
- 尿中ウロビリノーゲン増加	0	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (0.4)
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
- 血圧上昇	3 (5.4)	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
- 収縮期血圧上昇	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
- 血液学的検査異常	2 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	0	1 (1.7)	2 (3.6)	4 (7.1)	4 (4.1)	6 (6.3)	5 (3.2)	10 (6.6)	13 (9.9)	17 (7.6)
- 転倒	0	0	0	0	3 (3.1)	1 (1.0)	3 (1.9)	1 (0.7)	1 (0.8)	3 (1.3)
- 挫傷	0	0	1 (1.8)	2 (3.6)	2 (2.1)	0	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.8)	3 (1.3)
- 放射線皮膚損傷	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (1.5)	3 (1.3)
- 擦過傷	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.0)	0	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (0.9)
- 処置による疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 節足動物咬傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 大腿骨骨折	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (0.4)
- 裂傷	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.4)
- 尿道損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 術後貧血	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 創傷出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 口唇損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 歯牙破折	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 靭帯捻挫	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
- 放射線性肺臓炎	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
- 肋骨骨折	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
- 引っかき傷	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
- 皮下血腫	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
- 骨盤骨折	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0

MedDRA ver. 16.1
TEAEs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.

表 2.7.4.7-16 投与開始後のすべての副作用 (国内のがん患者対象試験)

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class - Preferred Term	0.1 mg N=56 n (%)	0.2 mg N=58 n (%)	0.4 mg N=56 n (%)	Placebo N=56 n (%)	0.2 mg N=97 n (%)	Placebo N=96 n (%)	0.2 mg N=155 n (%)	Placebo N=152 n (%)	0.2 mg N=131 n (%)	0.2 mg N=224 n (%)
Subjects with ADRs	23 (41.1)	27 (46.6)	32 (57.1)	22 (39.3)	21 (21.6)	10 (10.4)	48 (31.0)	32 (21.1)	20 (15.3)	67 (29.9)
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	0
- 膀胱炎	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 肺炎	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 貧血	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 白血球減少症	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	3 (5.4)	2 (3.4)	1 (1.8)	0	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (1.9)	1 (0.7)	1 (0.8)	4 (1.8)
- 食欲減退	1 (1.8)	1 (1.7)	1 (1.8)	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	1 (0.8)	3 (1.3)
- 高トリグリセリド血症	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (0.4)
- 高コレステロール血症	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 栄養障害	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
- 激越	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
- 不安	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.4)
- ジスキネジー	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 感覚鈍麻	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 振戦	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.4)
- 浮動性めまい	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 眼乾燥	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
- 流涙増加	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
心臓障害	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 頻脈	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 心室性期外収縮	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
- 潮紅	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
- 出血性ショック	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	N=56	N=58	N=56	N=56	N=97	N=96	N=155	N=152	N=131	N=224
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 鼻漏	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
胃腸障害	15 (26.8)	24 (41.4)	28 (50.0)	15 (26.8)	18 (18.6)	7 (7.3)	42 (27.1)	22 (14.5)	14 (10.7)	55 (24.6)
- 下痢	14 (25.0)	21 (36.2)	28 (50.0)	13 (23.2)	17 (17.5)	5 (5.2)	38 (24.5)	18 (11.8)	12 (9.2)	49 (21.9)
- 腹痛	2 (3.6)	1 (1.7)	3 (5.4)	0	2 (2.1)	1 (1.0)	3 (1.9)	1 (0.7)	2 (1.5)	5 (2.2)
- 嘔吐	0	1 (1.7)	2 (3.6)	0	2 (2.1)	1 (1.0)	3 (1.9)	1 (0.7)	1 (0.8)	4 (1.8)
- 上腹部痛	0	3 (5.2)	0	0	0	0	3 (1.9)	0	0	3 (1.3)
- 腹部膨満	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 悪心	1 (1.8)	1 (1.7)	2 (3.6)	2 (3.6)	0	1 (1.0)	1 (0.6)	3 (2.0)	1 (0.8)	2 (0.9)
- 便失禁	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 直腸しぶり	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 腹部不快感	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 胃腸出血	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 痔核	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 口内炎	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
肝胆道系障害	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 肝機能異常	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (1.7)	3 (5.4)	2 (3.6)	0	0	1 (0.6)	2 (1.3)	2 (1.5)	3 (1.3)
- そう痒症	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
- 発疹	0	0	1 (1.8)	2 (3.6)	0	0	0	2 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.4)
- 皮膚乾燥	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
- 多汗症	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 関節痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 筋肉痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
腎および尿路障害	0	1 (1.7)	0	2 (3.6)	0	0	1 (0.6)	2 (1.3)	0	1 (0.4)
- 蛋白尿	0	1 (1.7)	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (0.4)
- 腎機能障害	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.7)	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (3.1)	0	4 (2.6)	1 (0.7)	0	4 (1.8)
- 悪寒	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	0	2 (0.9)
- 倦怠感	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class - Preferred Term	0.1 mg N=56 n (%)	0.2 mg N=58 n (%)	0.4 mg N=56 n (%)	Placebo N=56 n (%)	0.2 mg N=97 n (%)	Placebo N=96 n (%)	0.2 mg N=155 n (%)	Placebo N=152 n (%)	0.2 mg N=131 n (%)	0.2 mg N=224 n (%)
- 発熱	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 異常感	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
- 易刺激性	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
- 浮腫	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
臨床検査	6 (10.7)	7 (12.1)	1 (1.8)	5 (8.9)	3 (3.1)	1 (1.0)	10 (6.5)	6 (3.9)	3 (2.3)	13 (5.8)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (3.4)	0	0	1 (1.0)	0	3 (1.9)	0	0	3 (1.3)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (3.4)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (1.9)	1 (0.7)	0	3 (1.3)
- 血中尿素増加	1 (1.8)	2 (3.4)	0	0	0	0	2 (1.3)	0	0	2 (0.9)
- 血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
- 血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 血中プロラクチン異常	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 血中プロラクチン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	2 (3.6)	0	0	0	2 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.4)
- ヘマトクリット減少	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 肝機能検査異常	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 赤血球数減少	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 白血球数減少	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 尿中蛋白陽性	3 (5.4)	1 (1.7)	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (0.4)
- 尿中ウロビリノーゲン増加	0	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (0.4)
- 血中アルブミン減少	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
- 血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
- 血中トリグリセリド増加	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 心電図ＱＴ延長	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 総蛋白減少	2 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA ver. 16.1
TEAEs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.

表 2.7.4.7-17　治験薬投与中のすべての有害事象 (国内のがん患者対象試験)

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class - Preferred Term	0.1 mg N=56 n (%)	0.2 mg N=58 n (%)	0.4 mg N=56 n (%)	Placebo N=56 n (%)	0.2 mg N=97 n (%)	Placebo N=96 n (%)	0.2 mg N=155 n (%)	Placebo N=152 n (%)	0.2 mg N=131 n (%)	0.2 mg N=224 n (%)
Subjects with TEAEs	37 (66.1)	39 (67.2)	44 (78.6)	29 (51.8)	43 (44.3)	25 (26.0)	82 (52.9)	54 (35.5)	94 (71.8)	158 (70.5)
感染症および寄生虫症	0	3 (5.2)	5 (8.9)	2 (3.6)	5 (5.2)	4 (4.2)	8 (5.2)	6 (3.9)	24 (18.3)	31 (13.8)
- 鼻咽頭炎	0	2 (3.4)	2 (3.6)	1 (1.8)	1 (1.0)	2 (2.1)	3 (1.9)	3 (2.0)	7 (5.3)	10 (4.5)
- 肺炎	0	0	1 (1.8)	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.3)	5 (3.8)	5 (2.2)
- 膀胱炎	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.0)	0	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (1.5)	3 (1.3)
- 帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 上気道感染	0	1 (1.7)	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
- 細菌性肺炎	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
- 気管支炎	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 爪囲炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 歯周炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 咽頭炎	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- インフルエンザ性肺炎	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 肺炎球菌性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 足部白癬	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 尿路感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 細菌性気管炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- ノロウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 歯肉炎	0	0	1 (1.8)	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）	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 胸膜の悪性新生物	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 胆管癌	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	3 (5.4)	2 (3.4)	3 (5.4)	3 (5.4)	5 (5.2)	4 (4.2)	7 (4.5)	7 (4.6)	16 (12.2)	23 (10.3)
- 貧血	1 (1.8)	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (2.1)	0	3 (1.9)	1 (0.7)	6 (4.6)	9 (4.0)
- 好中球減少症	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	4 (3.1)	5 (2.2)
- 血小板減少症	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	3 (2.3)	4 (1.8)

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	N=56	N=58	N=56	N=56	N=97	N=96	N=155	N=152	N=131	N=224
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
- 発熱性好中球減少症	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	3 (2.3)	3 (1.3)
- 白血球減少症	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (0.9)
- 汎血球減少症	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	2 (0.9)
- 骨髄機能不全	0	1 (1.7)	2 (3.6)	2 (3.6)	0	1 (1.0)	1 (0.6)	3 (2.0)	1 (0.8)	2 (0.9)
- 赤血球減少症	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 腎性貧血	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 薬物過敏症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
内分泌障害	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 甲状腺機能低下症	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
代謝および栄養障害	2 (3.6)	5 (8.6)	3 (5.4)	1 (1.8)	4 (4.1)	0	9 (5.8)	1 (0.7)	17 (13.0)	26 (11.6)
- 食欲減退	1 (1.8)	3 (5.2)	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (3.1)	0	6 (3.9)	1 (0.7)	12 (9.2)	18 (8.0)
- 高カリウム血症	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	3 (2.3)	4 (1.8)
- 脱水	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 高カルシウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 高尿酸血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 低アルブミン血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 低カルシウム血症	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 低血糖症	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 低カリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 低マグネシウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 高コレステロール血症	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	2 (3.6)	2 (3.4)	0	1 (1.8)	2 (2.1)	2 (2.1)	4 (2.6)	3 (2.0)	8 (6.1)	12 (5.4)
- 不眠症	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	5 (3.8)	6 (2.7)
- 譫妄	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	2 (1.5)	3 (1.3)
- 不安	1 (1.8)	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- うつ病	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 幻覚	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 落ち着きのなさ	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.4)
- 激越	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
神経系障害	0	1 (1.7)	3 (5.4)	3 (5.4)	1 (1.0)	2 (2.1)	2 (1.3)	5 (3.3)	11 (8.4)	13 (5.8)

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	N=56	N=58	N=56	N=56	N=97	N=96	N=155	N=152	N=131	N=224
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
- 頭痛	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	4 (3.1)	4 (1.8)
- 感覚鈍麻	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	3 (2.3)	3 (1.3)
- 浮動性めまい	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
- 味覚異常	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (0.9)
- 末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 傾眠	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	2 (1.5)	2 (0.9)
- 振戦	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.9)
- ジスキネジー	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 錯感覚	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 末梢性ニューロパチー	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	2 (3.6)	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.4)
- 白内障	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 結膜出血	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
- 眼瞼浮腫	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
- 眼瞼びらん	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
耳および迷路障害	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
- 感音性難聴	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 回転性めまい	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
心臓障害	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	5 (3.8)	5 (2.2)
- 心不全	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 頻脈	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 心房細動	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 心室性期外収縮	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	2 (3.6)	3 (5.2)	2 (3.6)	0	2 (2.1)	0	5 (3.2)	0	5 (3.8)	9 (4.0)
- 高血圧	0	2 (3.4)	0	0	0	0	2 (1.3)	0	2 (1.5)	4 (1.8)
- 血管痛	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 血管炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 深部静脈血栓症	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 塞栓症	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 四肢静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 潮紅	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	N=56	N=58	N=56	N=56	N=97	N=96	N=155	N=152	N=131	N=224
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
- 起立性低血圧	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 鎖骨下静脈血栓症	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
- 出血性ショック	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (3.6)	1 (1.7)	2 (3.6)	0	2 (2.1)	0	3 (1.9)	0	14 (10.7)	17 (7.6)
- 鼻出血	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	4 (3.1)	4 (1.8)
- 喀血	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
- 鼻の炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 咳嗽	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- しゃっくり	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 間質性肺疾患	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 鼻閉	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 誤嚥性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 肺臓炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 気胸	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 喀痰増加	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 呼吸困難	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
- 上気道の炎症	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	19 (33.9)	27 (46.6)	30 (53.6)	17 (30.4)	23 (23.7)	9 (9.4)	50 (32.3)	26 (17.1)	47 (35.9)	92 (41.1)
- 下痢	15 (26.8)	23 (39.7)	29 (51.8)	14 (25.0)	19 (19.6)	7 (7.3)	42 (27.1)	21 (13.8)	18 (13.7)	59 (26.3)
- 悪心	1 (1.8)	1 (1.7)	2 (3.6)	4 (7.1)	1 (1.0)	2 (2.1)	2 (1.3)	6 (3.9)	13 (9.9)	15 (6.7)
- 嘔吐	2 (3.6)	0	3 (5.4)	0	3 (3.1)	1 (1.0)	3 (1.9)	1 (0.7)	12 (9.2)	15 (6.7)
- 口内炎	0	0	0	1 (1.8)	2 (2.1)	0	2 (1.3)	1 (0.7)	6 (4.6)	8 (3.6)
- 腹痛	2 (3.6)	1 (1.7)	3 (5.4)	0	2 (2.1)	1 (1.0)	3 (1.9)	1 (0.7)	3 (2.3)	6 (2.7)
- 上腹部痛	0	3 (5.2)	0	1 (1.8)	0	0	3 (1.9)	1 (0.7)	2 (1.5)	5 (2.2)
- 腹部不快感	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 腹部膨満	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 裂肛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 便失禁	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	N=56	N=58	N=56	N=56	N=97	N=96	N=155	N=152	N=131	N=224
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
- 鼓腸	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 萎縮性胃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 痔核	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- イレウス	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 食道閉塞症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 口腔内痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 舌苔	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 舌潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 歯の障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 歯痛	0	1 (1.7)	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 直腸しぶり	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 腹水	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
- 口内乾燥	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
- 胃腸出血	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 口腔内出血	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
肝胆道系障害	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 肝機能異常	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	2 (3.4)	3 (5.4)	2 (3.6)	5 (5.2)	1 (1.0)	7 (4.5)	3 (2.0)	25 (19.1)	32 (14.3)
- 発疹	0	1 (1.7)	2 (3.6)	2 (3.6)	0	0	1 (0.6)	2 (1.3)	5 (3.8)	6 (2.7)
- そう痒症	0	1 (1.7)	1 (1.8)	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	3 (2.3)	5 (2.2)
- 皮膚乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (3.1)	4 (1.8)
- 手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	2 (1.5)	3 (1.3)
- 湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 多汗症	0	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.3)	0	0	2 (0.9)
- 冷汗	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 褥瘡性潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 爪の障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 皮膚障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 皮膚剥脱	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	N=56	N=58	N=56	N=56	N=97	N=96	N=155	N=152	N=131	N=224
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
- 皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 顔面腫脹	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 爪破損	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 爪甲脱落症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 紅斑	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
- 寝汗	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	11 (8.4)	12 (5.4)
- 背部痛	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	5 (3.8)	6 (2.7)
- 筋痙縮	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 変形性関節症	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 関節痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 筋肉痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 筋炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 筋骨格硬直	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
腎および尿路障害	0	1 (1.7)	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	4 (3.1)	5 (2.2)
- 血尿	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 水腎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 蛋白尿	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 慢性腎不全	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 尿閉	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 腎機能障害	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 腟出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 良性前立腺肥大症	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.6)	5 (8.6)	7 (12.5)	3 (5.4)	8 (8.2)	5 (5.2)	13 (8.4)	8 (5.3)	23 (17.6)	35 (15.6)
- 倦怠感	0	1 (1.7)	0	1 (1.8)	4 (4.1)	1 (1.0)	5 (3.2)	2 (1.3)	11 (8.4)	16 (7.1)
- 発熱	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	2 (2.1)	1 (1.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	5 (3.8)	7 (3.1)
- 末梢性浮腫	0	1 (1.7)	1 (1.8)	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	4 (3.1)	6 (2.7)
- 無力症	0	1 (1.7)	1 (1.8)	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	0	2 (0.9)
- 悪寒	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	0	2 (0.9)
- 注射部位反応	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	N=56	N=58	N=56	N=56	N=97	N=96	N=155	N=152	N=131	N=224
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
- 胸部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 疲労	0	1 (1.7)	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 注射部位出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 注射部位疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 浮腫	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.0)	0	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.4)
- 注入部位血管外漏出	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 穿刺部位疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 注射部位湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 胸痛	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
- 異常感	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
- 熱感	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 歩行障害	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 注射部位びらん	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
- 口渇	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
- 非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
臨床検査	18 (32.1)	13 (22.4)	10 (17.9)	10 (17.9)	3 (3.1)	2 (2.1)	16 (10.3)	12 (7.9)	8 (6.1)	26 (11.6)
- 白血球数減少	2 (3.6)	3 (5.2)	4 (7.1)	3 (5.4)	3 (3.1)	0	6 (3.9)	3 (2.0)	2 (1.5)	8 (3.6)
- 血中アルカリホスファターゼ増加	0	3 (5.2)	0	1 (1.8)	0	0	3 (1.9)	1 (0.7)	1 (0.8)	4 (1.8)
- 総蛋白減少	3 (5.4)	3 (5.2)	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	3 (1.9)	1 (0.7)	0	3 (1.3)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	2 (0.9)
- 血中乳酸脱水素酵素増加	0	2 (3.4)	0	1 (1.8)	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)	0	2 (0.9)
- 血中トリグリセリド増加	1 (1.8)	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.9)
- 血中尿素増加	2 (3.6)	1 (1.7)	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.9)
- ヘモグロビン減少	0	1 (1.7)	0	1 (1.8)	1 (1.0)	0	2 (1.3)	1 (0.7)	0	2 (0.9)
- 赤血球数減少	2 (3.6)	2 (3.4)	0	0	0	0	2 (1.3)	0	0	2 (0.9)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
- 血中アルブミン減少	1 (1.8)	1 (1.7)	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (0.4)
- 血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	N=56	N=58	N=56	N=56	N=97	N=96	N=155	N=152	N=131	N=224
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
- 血中カリウム増加	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
- 心電図ＱＴ延長	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.4)
- 尿中ブドウ糖陽性	2 (3.6)	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (0.4)
- ヘマトクリット減少	1 (1.8)	1 (1.7)	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (0.4)
- 好中球数減少	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.4)
- 尿中窒素増加	0	1 (1.7)	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 体重減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 白血球数増加	0	1 (1.7)	0	2 (3.6)	0	0	1 (0.6)	2 (1.3)	0	1 (0.4)
- 尿中蛋白陽性	4 (7.1)	1 (1.7)	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (0.4)
- 血中クレアチニン増加	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 血圧上昇	2 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
- 肝機能検査異常	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 血小板数減少	2 (3.6)	0	1 (1.8)	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.3)	0	0
- 血液学的検査異常	2 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 尿中ウロビリノーゲン増加	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
傷害，中毒および処置合併症	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (2.1)	3 (3.1)	2 (1.3)	4 (2.6)	8 (6.1)	9 (4.0)
- 挫傷	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.0)	0	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.9)
- 節足動物咬傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 転倒	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 大腿骨骨折	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (0.4)
- 擦過傷	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 創傷出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 口唇損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 歯牙破折	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 放射線皮膚損傷	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.4)
- 処置による疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 靭帯捻挫	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
- 肋骨骨折	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0

MedDRA ver. 16.1
TEAEs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.

表 2.7.4.7-18 治験薬投与中のすべての副作用 (国内のがん患者対象試験)

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class - Preferred Term	0.1 mg N=56 n (%)	0.2 mg N=58 n (%)	0.4 mg N=56 n (%)	Placebo N=56 n (%)	0.2 mg N=97 n (%)	Placebo N=96 n (%)	0.2 mg N=155 n (%)	Placebo N=152 n (%)	0.2 mg N=131 n (%)	0.2 mg N=224 n (%)
Subjects with ADRs	19 (33.9)	27 (46.6)	31 (55.4)	19 (33.9)	18 (18.6)	9 (9.4)	45 (29.0)	28 (18.4)	17 (13.0)	62 (27.7)
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	0
- 膀胱炎	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 肺炎	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
代謝および栄養障害	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
- 食欲減退	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
- 高コレステロール血症	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
- 激越	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
神経系障害	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.4)
- ジスキネジー	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 感覚鈍麻	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 振戦	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.4)
- 浮動性めまい	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 頻脈	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 心室性期外収縮	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
- 潮紅	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
- 出血性ショック	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	14 (25.0)	23 (39.7)	28 (50.0)	14 (25.0)	17 (17.5)	7 (7.3)	40 (25.8)	21 (13.8)	14 (10.7)	53 (23.7)
- 下痢	13 (23.2)	21 (36.2)	28 (50.0)	13 (23.2)	17 (17.5)	5 (5.2)	38 (24.5)	18 (11.8)	12 (9.2)	49 (21.9)
- 腹痛	2 (3.6)	1 (1.7)	3 (5.4)	0	2 (2.1)	1 (1.0)	3 (1.9)	1 (0.7)	2 (1.5)	5 (2.2)
- 上腹部痛	0	3 (5.2)	0	0	0	0	3 (1.9)	0	0	3 (1.3)
- 腹部膨満	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 嘔吐	0	0	2 (3.6)	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.9)
- 便失禁	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 悪心	1 (1.8)	0	2 (3.6)	1 (1.8)	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.4)
- 直腸しぶり	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	N=56	N=58	N=56	N=56	N=97	N=96	N=155	N=152	N=131	N=224
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
- 腹部不快感	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 胃腸出血	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 口内炎	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
肝胆道系障害	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 肝機能異常	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (1.7)	1 (1.8)	2 (3.6)	0	0	1 (0.6)	2 (1.3)	2 (1.5)	3 (1.3)
- そう痒症	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
- 発疹	0	0	1 (1.8)	2 (3.6)	0	0	0	2 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 関節痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 筋肉痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
腎および尿路障害	0	1 (1.7)	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (0.4)
- 蛋白尿	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 腎機能障害	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (2.1)	0	3 (1.9)	1 (0.7)	0	3 (1.3)
- 悪寒	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	0	2 (0.9)
- 倦怠感	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 異常感	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
- 浮腫	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
臨床検査	4 (7.1)	3 (5.2)	1 (1.8)	2 (3.6)	0	0	3 (1.9)	2 (1.3)	0	4 (1.8)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	2 (0.9)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
- ヘマトクリット減少	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 赤血球数減少	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 白血球数減少	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 血中アルブミン減少	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 血中尿素増加	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 心電図ＱＴ延長	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class - Preferred Term	0.1 mg N=56 n (%)	0.2 mg N=58 n (%)	0.4 mg N=56 n (%)	Placebo N=56 n (%)	0.2 mg N=97 n (%)	Placebo N=96 n (%)	0.2 mg N=155 n (%)	Placebo N=152 n (%)	0.2 mg N=131 n (%)	0.2 mg N=224 n (%)
- 肝機能検査異常	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 総蛋白減少	2 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 尿中蛋白陽性	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 尿中ウロビリノーゲン増加	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0

MedDRA ver. 16.1
TEAEs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.

表 2.7.4.7-19　投与開始後のすべての有害事象 (国内のがん患者対象試験のうち，韓国症例を除く)

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	N=53	N=54	N=53	N=54	N=97	N=96	N=151	N=150	N=131	N=220
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects with TEAEs	44 (83.0)	46 (85.2)	44 (83.0)	41 (75.9)	54 (55.7)	34 (35.4)	100 (66.2)	75 (50.0)	105 (80.2)	181 (82.3)
感染症および寄生虫症	2 (3.8)	6 (11.1)	6 (11.3)	6 (11.1)	6 (6.2)	8 (8.3)	12 (7.9)	14 (9.3)	31 (23.7)	41 (18.6)
- 鼻咽頭炎	0	3 (5.6)	2 (3.8)	2 (3.7)	1 (1.0)	2 (2.1)	4 (2.6)	4 (2.7)	9 (6.9)	13 (5.9)
- 肺炎	0	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	4 (4.2)	1 (0.7)	5 (3.3)	6 (4.6)	7 (3.2)
- 膀胱炎	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.0)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.3)	4 (1.8)
- 爪囲炎	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (3.1)	4 (1.8)
- 尿路感染	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	2 (1.5)	3 (1.4)
- 帯状疱疹	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (0.9)
- 上気道感染	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
- 細菌性肺炎	0	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.3)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
- 膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 気管支炎	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 蜂巣炎	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 感染	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.5)
- 爪真菌症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 歯周炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 咽頭炎	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
- インフルエンザ性肺炎	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
- 肺炎球菌性肺炎	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.5)
- 足部白癬	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 医療機器関連感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 細菌性気管炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- ノロウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
- 感染性皮膚嚢腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- クロストリジウム･ディフィシレ大腸炎	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
- 歯肉炎	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0
- 膵炎	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0
- 口腔カンジダ症	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.7)	0	0

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	N=53	N=54	N=53	N=54	N=97	N=96	N=151	N=150	N=131	N=220
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
- 敗血症	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
- ブドウ球菌感染	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	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）	2 (3.8)	0	2 (3.8)	3 (5.6)	1 (1.0)	4 (4.2)	1 (0.7)	7 (4.7)	17 (13.0)	18 (8.2)
- 肺の悪性新生物	1 (1.9)	0	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.0)	3 (3.1)	1 (0.7)	4 (2.7)	3 (2.3)	4 (1.8)
- 膵癌	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 乳癌	0	0	0	2 (3.7)	0	0	0	2 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.5)
- 慢性骨髄単球性白血病	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 胃癌	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 炎症性乳癌	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 肺腺癌	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 胸膜の悪性新生物	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 髄膜転移	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 腫瘍熱	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 胸膜悪性中皮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 前立腺癌	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 非小細胞肺癌	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 原発巣不明の悪性新生物	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 胆管癌	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0
- 遠隔転移を伴う小細胞肺癌	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 葉状腫瘍	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
血液およびリンパ系障害	6 (11.3)	4 (7.4)	7 (13.2)	6 (11.1)	8 (8.2)	5 (5.2)	12 (7.9)	11 (7.3)	19 (14.5)	30 (13.6)
- 貧血	2 (3.8)	1 (1.9)	2 (3.8)	3 (5.6)	3 (3.1)	2 (2.1)	4 (2.6)	5 (3.3)	8 (6.1)	12 (5.5)
- 好中球減少症	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	1 (1.0)	3 (3.1)	2 (1.3)	3 (2.0)	4 (3.1)	5 (2.3)
- 血小板減少症	0	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.3)	0	3 (2.3)	5 (2.3)
- 発熱性好中球減少症	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	4 (3.1)	4 (1.8)
- 白血球減少症	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.5)	3 (1.4)
- 骨髄機能不全	0	2 (3.7)	3 (5.7)	2 (3.7)	0	1 (1.0)	2 (1.3)	3 (2.0)	1 (0.8)	3 (1.4)
- 汎血球減少症	0	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.3)	0	0	2 (0.9)
- 特発性血小板減少性紫斑病	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
- 赤血球減少症	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	N=53	N=54	N=53	N=54	N=97	N=96	N=151	N=150	N=131	N=220
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
- 鉄欠乏性貧血	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0
- 腎性貧血	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 薬物過敏症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
内分泌障害	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
- 甲状腺機能亢進症	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
- 甲状腺機能低下症	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
代謝および栄養障害	5 (9.4)	7 (13.0)	8 (15.1)	3 (5.6)	5 (5.2)	1 (1.0)	12 (7.9)	4 (2.7)	20 (15.3)	32 (14.5)
- 食欲減退	3 (5.7)	5 (9.3)	6 (11.3)	2 (3.7)	3 (3.1)	0	8 (5.3)	2 (1.3)	14 (10.7)	22 (10.0)
- 高カリウム血症	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	4 (3.1)	6 (2.7)
- 脱水	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 高カルシウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 高トリグリセリド血症	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 高尿酸血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 低アルブミン血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 低カルシウム血症	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
- 低血糖症	0	0	2 (3.8)	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
- 低カリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 低マグネシウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 低リン酸血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 高脂血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 高コレステロール血症	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 低蛋白血症	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 栄養障害	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	3 (5.7)	3 (5.6)	1 (1.9)	1 (1.9)	4 (4.1)	4 (4.2)	7 (4.6)	5 (3.3)	13 (9.9)	20 (9.1)
- 不眠症	0	0	0	0	1 (1.0)	2 (2.1)	1 (0.7)	2 (1.3)	7 (5.3)	8 (3.6)
- 譫妄	1 (1.9)	2 (3.7)	0	0	0	0	2 (1.3)	0	4 (3.1)	6 (2.7)
- 不安	2 (3.8)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	0	2 (0.9)
- うつ病	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 幻覚	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
- 落ち着きのなさ	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.5)

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	N=53	N=54	N=53	N=54	N=97	N=96	N=151	N=150	N=131	N=220
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
- 離脱症候群	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
- 不安障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 激越	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
神経系障害	2 (3.8)	7 (13.0)	5 (9.4)	6 (11.1)	5 (5.2)	4 (4.2)	12 (7.9)	10 (6.7)	15 (11.5)	27 (12.3)
- 傾眠	1 (1.9)	3 (5.6)	0	2 (3.7)	2 (2.1)	1 (1.0)	5 (3.3)	3 (2.0)	4 (3.1)	9 (4.1)
- 頭痛	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	5 (3.8)	7 (3.2)
- 感覚鈍麻	0	0	2 (3.8)	1 (1.9)	1 (1.0)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.3)	4 (1.8)
- 浮動性めまい	0	0	1 (1.9)	2 (3.7)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.7)	3 (2.0)	2 (1.5)	3 (1.4)
- 味覚異常	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (0.9)
- 末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 振戦	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.9)
- 意識レベルの低下	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 構語障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- ジスキネジー	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 錯感覚	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 失神	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
- 味覚消失	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 体位性めまい	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0
- 不全単麻痺	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
- 末梢性ニューロパチー	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0
- 感覚障害	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
眼障害	0	0	3 (5.7)	1 (1.9)	0	2 (2.1)	0	3 (2.0)	2 (1.5)	2 (0.9)
- 白内障	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 結膜出血	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
- 眼乾燥	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0
- 眼瞼浮腫	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0
- 流涙増加	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 眼瞼びらん	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
耳および迷路障害	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.9)
- 感音性難聴	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	N=53	N=54	N=53	N=54	N=97	N=96	N=151	N=150	N=131	N=220
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
- 回転性めまい	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
心臓障害	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.7)	5 (3.8)	5 (2.3)
- 心不全	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 頻脈	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 心房細動	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- チアノーゼ	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 心室性期外収縮	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	3 (5.7)	4 (7.4)	3 (5.7)	1 (1.9)	2 (2.1)	0	6 (4.0)	1 (0.7)	5 (3.8)	10 (4.5)
- 高血圧	1 (1.9)	3 (5.6)	0	0	0	0	3 (2.0)	0	2 (1.5)	5 (2.3)
- 血管痛	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
- 血管炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 深部静脈血栓症	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 塞栓症	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
- 四肢静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 潮紅	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0
- 低血圧	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 起立性低血圧	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 大静脈血栓症	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0
- 鎖骨下静脈血栓症	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0
- 出血性ショック	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (1.9)	3 (5.6)	5 (9.4)	1 (1.9)	4 (4.1)	1 (1.0)	7 (4.6)	2 (1.3)	16 (12.2)	23 (10.5)
- 鼻出血	1 (1.9)	0	2 (3.8)	0	2 (2.1)	0	2 (1.3)	0	4 (3.1)	6 (2.7)
- 喀血	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
- 間質性肺疾患	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	0	2 (0.9)
- 鼻の炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 胸水	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
- 口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 咳嗽	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.5)
- 呼吸困難	0	1 (1.9)	2 (3.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
- しゃっくり	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	N=53	N=54	N=53	N=54	N=97	N=96	N=151	N=150	N=131	N=220
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
- 鼻閉	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 誤嚥性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 肺臓炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 気胸	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 肺線維症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 喀痰増加	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
- 下気道の炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 鼻漏	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 上気道の炎症	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	23 (43.4)	29 (53.7)	32 (60.4)	23 (42.6)	26 (26.8)	12 (12.5)	55 (36.4)	35 (23.3)	57 (43.5)	104 (47.3)
- 下痢	15 (28.3)	24 (44.4)	31 (58.5)	17 (31.5)	19 (19.6)	7 (7.3)	43 (28.5)	24 (16.0)	24 (18.3)	66 (30.0)
- 悪心	5 (9.4)	4 (7.4)	3 (5.7)	5 (9.3)	3 (3.1)	4 (4.2)	7 (4.6)	9 (6.0)	17 (13.0)	22 (10.0)
- 嘔吐	5 (9.4)	2 (3.7)	3 (5.7)	0	4 (4.1)	2 (2.1)	6 (4.0)	2 (1.3)	16 (12.2)	22 (10.0)
- 腹痛	2 (3.8)	3 (5.6)	3 (5.7)	0	2 (2.1)	1 (1.0)	5 (3.3)	1 (0.7)	3 (2.3)	8 (3.6)
- 口内炎	1 (1.9)	0	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (2.1)	1 (1.0)	2 (1.3)	2 (1.3)	6 (4.6)	8 (3.6)
- 上腹部痛	0	3 (5.6)	0	1 (1.9)	0	1 (1.0)	3 (2.0)	2 (1.3)	3 (2.3)	6 (2.7)
- 腹部不快感	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)	1 (1.0)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (0.9)
- 腹部膨満	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 腸炎	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
- 痔核	2 (3.8)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 裂肛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 口唇炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 消化不良	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 便失禁	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
- 鼓腸	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 萎縮性胃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- イレウス	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.5)
- 食道閉塞症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 口腔内痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 舌苔	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 舌潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	N=53	N=54	N=53	N=54	N=97	N=96	N=151	N=150	N=131	N=220
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
- 歯の障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 歯痛	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
- 直腸しぶり	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 腹水	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0
- 口内乾燥	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0
- 嚥下障害	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 胃炎	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 胃腸出血	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 口腔内出血	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 肛門周囲痛	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0
- 歯の知覚過敏	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
肝胆道系障害	1 (1.9)	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (0.9)
- 肝機能異常	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.5)
- 肝損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 胆汁うっ滞性黄疸	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (3.8)	6 (11.1)	5 (9.4)	8 (14.8)	7 (7.2)	2 (2.1)	13 (8.6)	10 (6.7)	31 (23.7)	44 (20.0)
- 発疹	1 (1.9)	2 (3.7)	1 (1.9)	2 (3.7)	1 (1.0)	0	3 (2.0)	2 (1.3)	5 (3.8)	8 (3.6)
- そう痒症	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)	1 (1.0)	0	2 (1.3)	1 (0.7)	4 (3.1)	6 (2.7)
- 褥瘡性潰瘍	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.3)	4 (1.8)
- 皮膚乾燥	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	4 (3.1)	4 (1.8)
- 手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	2 (1.5)	3 (1.4)
- 冷汗	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 紅斑	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
- 多汗症	0	0	1 (1.9)	0	2 (2.1)	0	2 (1.3)	0	0	2 (0.9)
- 紫斑	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 脱毛症	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
- 皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 爪の障害	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 皮膚障害	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.5)

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	N=53	N=54	N=53	N=54	N=97	N=96	N=151	N=150	N=131	N=220
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
- 皮膚剥脱	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 顔面腫脹	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.0)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 蕁麻疹	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
- 爪破損	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.5)
- 爪甲脱落症	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.5)
- 薬疹	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 嵌入爪	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 寝汗	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
- そう痒性皮疹	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0
- 中毒性皮疹	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	11 (8.4)	11 (5.0)
- 背部痛	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	5 (3.8)	5 (2.3)
- 筋痙縮	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 変形性関節症	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 関節痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 筋肉痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 筋炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 筋骨格硬直	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 筋骨格痛	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	1 (1.9)	0	3 (5.6)	1 (1.0)	0	2 (1.3)	3 (2.0)	7 (5.3)	9 (4.1)
- 血尿	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 蛋白尿	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)	1 (1.0)	0	2 (1.3)	1 (0.7)	0	2 (0.9)
- 尿路結石	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 排尿困難	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.5)
- 水腎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 腎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 神経因性膀胱	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 慢性腎不全	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 尿閉	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 腎機能障害	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.7)	0	0

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	N=53	N=54	N=53	N=54	N=97	N=96	N=151	N=150	N=131	N=220
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 腟出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.8)	9 (16.7)	9 (17.0)	4 (7.4)	10 (10.3)	6 (6.3)	19 (12.6)	10 (6.7)	30 (22.9)	47 (21.4)
- 倦怠感	1 (1.9)	3 (5.6)	0	1 (1.9)	4 (4.1)	1 (1.0)	7 (4.6)	2 (1.3)	13 (9.9)	20 (9.1)
- 発熱	1 (1.9)	2 (3.7)	1 (1.9)	0	4 (4.1)	2 (2.1)	6 (4.0)	2 (1.3)	5 (3.8)	11 (5.0)
- 末梢性浮腫	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	6 (4.6)	7 (3.2)
- 疲労	0	2 (3.7)	2 (3.8)	1 (1.9)	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.8)	3 (1.4)
- 無力症	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	0	2 (0.9)
- 胸部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 悪寒	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	0	2 (0.9)
- 注射部位反応	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 浮腫	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.0)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (0.9)
- カテーテル留置部位関連反応	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
- 歩行障害	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.5)
- 注射部位出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 注射部位疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 注入部位血管外漏出	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 注入部位出血	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
- 穿刺部位疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 注射部位湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 胸痛	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
- 異常感	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0
- 注射部位びらん	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0
- 易刺激性	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0
- 口渇	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0
- 非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
臨床検査	23 (43.4)	21 (38.9)	13 (24.5)	23 (42.6)	10 (10.3)	4 (4.2)	31 (20.5)	27 (18.0)	16 (12.2)	46 (20.9)
- 白血球数減少	2 (3.8)	5 (9.3)	5 (9.4)	8 (14.8)	4 (4.1)	0	9 (6.0)	8 (5.3)	2 (1.5)	10 (4.5)
- 血中尿素増加	2 (3.8)	5 (9.3)	0	1 (1.9)	1 (1.0)	0	6 (4.0)	1 (0.7)	1 (0.8)	7 (3.2)
- 総蛋白減少	3 (5.7)	6 (11.1)	2 (3.8)	2 (3.7)	1 (1.0)	0	7 (4.6)	2 (1.3)	0	7 (3.2)

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	N=53	N=54	N=53	N=54	N=97	N=96	N=151	N=150	N=131	N=220
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	4 (7.4)	0	1 (1.9)	1 (1.0)	0	5 (3.3)	1 (0.7)	0	5 (2.3)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	4 (7.4)	0	1 (1.9)	1 (1.0)	1 (1.0)	5 (3.3)	2 (1.3)	0	5 (2.3)
- 血中アルカリホスファターゼ増加	0	3 (5.6)	0	4 (7.4)	0	0	3 (2.0)	4 (2.7)	2 (1.5)	5 (2.3)
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	3 (5.6)	0	4 (7.4)	0	0	3 (2.0)	4 (2.7)	1 (0.8)	4 (1.8)
- 尿中蛋白陽性	8 (15.1)	4 (7.4)	0	1 (1.9)	0	1 (1.0)	4 (2.6)	2 (1.3)	0	4 (1.8)
- 血中クレアチニン増加	0	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.0)	0	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.8)	3 (1.4)
- 尿中ブドウ糖陽性	2 (3.8)	2 (3.7)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	2 (1.3)	1 (0.7)	1 (0.8)	3 (1.4)
- ヘモグロビン減少	1 (1.9)	2 (3.7)	0	3 (5.6)	1 (1.0)	0	3 (2.0)	3 (2.0)	0	3 (1.4)
- 血中アルブミン減少	1 (1.9)	2 (3.7)	0	2 (3.7)	0	0	2 (1.3)	2 (1.3)	0	2 (0.9)
- 血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 血中乳酸脱水素酵素増加	0	2 (3.7)	0	1 (1.9)	0	1 (1.0)	2 (1.3)	2 (1.3)	0	2 (0.9)
- 血中トリグリセリド増加	1 (1.9)	0	1 (1.9)	2 (3.7)	1 (1.0)	0	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.8)	2 (0.9)
- 肝機能検査異常	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
- 好中球数減少	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.0)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.9)
- 血小板数減少	2 (3.8)	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	3 (3.1)	1 (0.7)	4 (2.7)	1 (0.8)	2 (0.9)
- 赤血球数減少	3 (5.7)	2 (3.7)	0	0	0	0	2 (1.3)	0	0	2 (0.9)
- 体重減少	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (0.9)
- 血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 血中カリウム増加	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
- 血中プロラクチン異常	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
- 血中プロラクチン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 血中ナトリウム減少	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
- 心電図ＱＴ延長	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.5)
- ヘマトクリット減少	1 (1.9)	1 (1.9)	0	3 (5.6)	0	0	1 (0.7)	3 (2.0)	0	1 (0.5)
- 尿中窒素増加	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
- 白血球数増加	0	1 (1.9)	0	2 (3.7)	0	0	1 (0.7)	2 (1.3)	0	1 (0.5)
- 肝酵素異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 尿中ウロビリノーゲン増加	0	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.5)

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	N=53	N=54	N=53	N=54	N=97	N=96	N=151	N=150	N=131	N=220
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
- 血圧上昇	3 (5.7)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0
- 収縮期血圧上昇	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0
- 血液学的検査異常	2 (3.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	0	1 (1.9)	2 (3.8)	4 (7.4)	4 (4.1)	6 (6.3)	5 (3.3)	10 (6.7)	13 (9.9)	17 (7.7)
- 転倒	0	0	0	0	3 (3.1)	1 (1.0)	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.8)	3 (1.4)
- 挫傷	0	0	1 (1.9)	2 (3.7)	2 (2.1)	0	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.8)	3 (1.4)
- 放射線皮膚損傷	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.5)	3 (1.4)
- 擦過傷	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.0)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (0.9)
- 処置による疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 節足動物咬傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 大腿骨骨折	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 裂傷	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.5)
- 尿道損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 術後貧血	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
- 創傷出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 口唇損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 歯牙破折	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 靱帯捻挫	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
- 放射線性肺臓炎	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
- 肋骨骨折	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
- 引っかき傷	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0
- 皮下血腫	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
- 骨盤骨折	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0

MedDRA ver. 16.1
TEAEs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.

表 2.7.4.7-20 投与開始後のすべての副作用 (国内のがん患者対象試験のうち，韓国症例を除く)

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	N=53	N=54	N=53	N=54	N=97	N=96	N=151	N=150	N=131	N=220
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects with ADRs	22 (41.5)	25 (46.3)	32 (60.4)	22 (40.7)	21 (21.6)	10 (10.4)	46 (30.5)	32 (21.3)	20 (15.3)	65 (29.5)
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	0
- 膀胱炎	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 肺炎	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 貧血	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 白血球減少症	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	3 (5.7)	2 (3.7)	1 (1.9)	0	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.8)	4 (1.8)
- 食欲減退	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	1 (0.8)	3 (1.4)
- 高トリグリセリド血症	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 高コレステロール血症	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 栄養障害	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
- 激越	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
- 不安	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.5)
- ジスキネジー	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 感覚鈍麻	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 振戦	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.5)
- 浮動性めまい	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 眼乾燥	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0
- 流涙増加	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
心臓障害	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 頻脈	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 心室性期外収縮	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0
- 潮紅	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0
- 出血性ショック	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	N=53	N=54	N=53	N=54	N=97	N=96	N=151	N=150	N=131	N=220
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 鼻漏	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
胃腸障害	14 (26.4)	22 (40.7)	28 (52.8)	15 (27.8)	18 (18.6)	7 (7.3)	40 (26.5)	22 (14.7)	14 (10.7)	53 (24.1)
- 下痢	13 (24.5)	19 (35.2)	28 (52.8)	13 (24.1)	17 (17.5)	5 (5.2)	36 (23.8)	18 (12.0)	12 (9.2)	47 (21.4)
- 腹痛	2 (3.8)	1 (1.9)	3 (5.7)	0	2 (2.1)	1 (1.0)	3 (2.0)	1 (0.7)	2 (1.5)	5 (2.3)
- 嘔吐	0	1 (1.9)	2 (3.8)	0	2 (2.1)	1 (1.0)	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.8)	4 (1.8)
- 上腹部痛	0	3 (5.6)	0	0	0	0	3 (2.0)	0	0	3 (1.4)
- 腹部膨満	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (0.9)
- 悪心	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (3.8)	2 (3.7)	0	1 (1.0)	1 (0.7)	3 (2.0)	1 (0.8)	2 (0.9)
- 便失禁	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
- 直腸しぶり	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 腹部不快感	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 胃腸出血	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 痔核	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 口内炎	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
肝胆道系障害	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 肝機能異常	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (1.9)	3 (5.7)	2 (3.7)	0	0	1 (0.7)	2 (1.3)	2 (1.5)	3 (1.4)
- そう痒症	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
- 発疹	0	0	1 (1.9)	2 (3.7)	0	0	0	2 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.5)
- 皮膚乾燥	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0
- 多汗症	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 関節痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 筋肉痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
腎および尿路障害	0	1 (1.9)	0	2 (3.7)	0	0	1 (0.7)	2 (1.3)	0	1 (0.5)
- 蛋白尿	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 腎機能障害	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.9)	2 (3.8)	1 (1.9)	3 (3.1)	0	4 (2.6)	1 (0.7)	0	4 (1.8)
- 悪寒	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	0	2 (0.9)
- 倦怠感	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class - Preferred Term	0.1 mg N=53 n (%)	0.2 mg N=54 n (%)	0.4 mg N=53 n (%)	Placebo N=54 n (%)	0.2 mg N=97 n (%)	Placebo N=96 n (%)	0.2 mg N=151 n (%)	Placebo N=150 n (%)	0.2 mg N=131 n (%)	0.2 mg N=220 n (%)
- 発熱	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
- 異常感	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0
- 易刺激性	0	0	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0
- 浮腫	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
臨床検査	6 (11.3)	7 (13.0)	1 (1.9)	5 (9.3)	3 (3.1)	1 (1.0)	10 (6.6)	6 (4.0)	3 (2.3)	13 (5.9)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (3.7)	0	0	1 (1.0)	0	3 (2.0)	0	0	3 (1.4)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (3.7)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (2.0)	1 (0.7)	0	3 (1.4)
- 血中尿素増加	1 (1.9)	2 (3.7)	0	0	0	0	2 (1.3)	0	0	2 (0.9)
- 血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
- 血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)
- 血中プロラクチン異常	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
- 血中プロラクチン増加	0	0	0	0	0	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	0	0	0	2 (3.7)	0	0	0	2 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.5)
- ヘマトクリット減少	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
- 肝機能検査異常	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
- 赤血球数減少	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
- 白血球数減少	0	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.5)
- 尿中蛋白陽性	3 (5.7)	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 尿中ウロビリノーゲン増加	0	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.5)
- 血中アルブミン減少	1 (1.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
- 血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
- 血中トリグリセリド増加	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 心電図ＱＴ延長	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 総蛋白減少	2 (3.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA ver. 16.1
ADRs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.

表 2.7.4.7-21 すべての有害事象 (国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験)

System Organ Class - Preferred Term	V9238 0.2 mg N=43 n (%)	V9239 0.2 mg N=10 n (%)	V9238 + V9239 0.2 mg N=53 n (%)
Subjects with TEAEs	38 (88.4)	9 (90.0)	47 (88.7)
感染症および寄生虫症	18 (41.9)	3 (30.0)	21 (39.6)
- 鼻咽頭炎	11 (25.6)	3 (30.0)	14 (26.4)
- 胃腸炎	2 (4.7)	0	2 (3.8)
- インフルエンザ	2 (4.7)	0	2 (3.8)
- 気管支炎	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 蜂巣炎	0	1 (10.0)	1 (1.9)
- 膀胱炎	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 爪真菌症	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 中耳炎	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 慢性中耳炎	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 歯周炎	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 足部白癬	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 尿路感染	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 手白癬	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 感染性皮膚嚢腫	1 (2.3)	0	1 (1.9)
血液およびリンパ系障害	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 貧血	1 (2.3)	0	1 (1.9)
代謝および栄養障害	4 (9.3)	0	4 (7.5)
- 食欲減退	3 (7.0)	0	3 (5.7)
- 高脂血症	1 (2.3)	0	1 (1.9)
精神障害	2 (4.7)	2 (20.0)	4 (7.5)
- 不安	2 (4.7)	2 (20.0)	4 (7.5)
神経系障害	8 (18.6)	1 (10.0)	9 (17.0)
- 傾眠	3 (7.0)	1 (10.0)	4 (7.5)
- 浮動性めまい	2 (4.7)	0	2 (3.8)
- 手根管症候群	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 脳梗塞	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 頭痛	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 意識消失	1 (2.3)	0	1 (1.9)
眼障害	3 (7.0)	0	3 (5.7)
- 白内障	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- アレルギー性結膜炎	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 眼脂	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 硝子体浮遊物	1 (2.3)	0	1 (1.9)
心臓障害	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 動悸	1 (2.3)	0	1 (1.9)
血管障害	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 高血圧	1 (2.3)	0	1 (1.9)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	4 (9.3)	0	4 (7.5)
- 喘息	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 息詰まり感	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 咳嗽	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 減呼吸	1 (2.3)	0	1 (1.9)
胃腸障害	23 (53.5)	5 (50.0)	28 (52.8)
- 下痢	10 (23.3)	4 (40.0)	14 (26.4)
- 悪心	5 (11.6)	1 (10.0)	6 (11.3)
- 嘔吐	4 (9.3)	1 (10.0)	5 (9.4)
- 腹痛	4 (9.3)	0	4 (7.5)
- 上腹部痛	1 (2.3)	1 (10.0)	2 (3.8)

System Organ Class - Preferred Term	V9238 0.2 mg N=43 n (%)	V9239 0.2 mg N=10 n (%)	V9238 + V9239 0.2 mg N=53 n (%)
- 胃炎	1 (2.3)	1 (10.0)	2 (3.8)
- 裂肛	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 口唇炎	0	1 (10.0)	1 (1.9)
- 便秘	0	1 (10.0)	1 (1.9)
- 胃食道逆流性疾患	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- イレウス	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 肛門出血	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 痔出血	1 (2.3)	0	1 (1.9)
肝胆道系障害	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 胆石症	1 (2.3)	0	1 (1.9)
皮膚および皮下組織障害	4 (9.3)	0	4 (7.5)
- 湿疹	2 (4.7)	0	2 (3.8)
- 脱毛症	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 発疹	1 (2.3)	0	1 (1.9)
筋骨格系および結合組織障害	6 (14.0)	0	6 (11.3)
- 関節痛	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 背部痛	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 筋痙縮	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 結節性変形性関節症	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 変形性関節症	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 筋膜疼痛症候群	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 筋骨格系胸痛	1 (2.3)	0	1 (1.9)
腎および尿路障害	3 (7.0)	0	3 (5.7)
- 排尿困難	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 血尿	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 尿道狭窄	1 (2.3)	0	1 (1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (11.6)	2 (20.0)	7 (13.2)
- 倦怠感	1 (2.3)	2 (20.0)	3 (5.7)
- 死亡	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 薬剤離脱症候群	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 歩行障害	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 口渇	1 (2.3)	0	1 (1.9)
臨床検査	5 (11.6)	2 (20.0)	7 (13.2)
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (4.7)	0	2 (3.8)
- 尿中蛋白陽性	1 (2.3)	1 (10.0)	2 (3.8)
- 血中カリウム減少	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 血中トリグリセリド増加	0	1 (10.0)	1 (1.9)
- 血中尿酸増加	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (10.0)	1 (1.9)
- 体重減少	0	1 (10.0)	1 (1.9)
傷害，中毒および処置合併症	6 (14.0)	2 (20.0)	8 (15.1)
- 挫傷	3 (7.0)	0	3 (5.7)
- 転倒	2 (4.7)	0	2 (3.8)
- 靱帯捻挫	2 (4.7)	0	2 (3.8)
- 熱傷	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 処置による疼痛	0	1 (10.0)	1 (1.9)
- 半月板損傷	0	1 (10.0)	1 (1.9)

MedDRA ver. 16.1
TEAEs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.

表 2.7.4.7-22　すべての副作用 (国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験)

	V9238	V9239	V9238 + V9239
System Organ Class - Preferred Term	0.2 mg N=43 n (%)	0.2 mg N=10 n (%)	0.2 mg N=53 n (%)
Subjects with ADRs	12 (27.9)	5 (50.0)	17 (32.1)
精神障害	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 不安	1 (2.3)	0	1 (1.9)
神経系障害	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 浮動性めまい	1 (2.3)	0	1 (1.9)
胃腸障害	9 (20.9)	4 (40.0)	13 (24.5)
- 下痢	6 (14.0)	4 (40.0)	10 (18.9)
- 腹痛	3 (7.0)	0	3 (5.7)
- 悪心	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 嘔吐	1 (2.3)	0	1 (1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.3)	0	1 (1.9)
- 口渇	1 (2.3)	0	1 (1.9)
臨床検査	0	1 (10.0)	1 (1.9)
- 体重減少	0	1 (10.0)	1 (1.9)

MedDRA ver. 16.1
TEAEs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.

表 2.7.4.7-23 投与開始後の 0.2 mg 併合群の発現頻度が 3%以上の副作用 (海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験の投与 12 週後まで)

	V9231		V9232		V9235		Overall	
System Organ Class	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo
- Preferred Term	N=271	N=272	N=271	N=274	N=621	N=619	N=1163	N=1165
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects with ADRs	58 (21.4)	40 (14.7)	52 (19.2)	30 (10.9)	123 (19.8)	87 (14.1)	233 (20.0)	157 (13.5)
胃腸障害	40 (14.8)	17 (6.3)	42 (15.5)	20 (7.3)	92 (14.8)	52 (8.4)	174 (15.0)	89 (7.6)
- 下痢	15 (5.5)	3 (1.1)	17 (6.3)	3 (1.1)	33 (5.3)	11 (1.8)	65 (5.6)	17 (1.5)
- 腹痛	15 (5.5)	4 (1.5)	11 (4.1)	2 (0.7)	29 (4.7)	11 (1.8)	55 (4.7)	17 (1.5)
- 悪心	8 (3.0)	5 (1.8)	10 (3.7)	3 (1.1)	23 (3.7)	9 (1.5)	41 (3.5)	17 (1.5)

MedDRA ver. 16.1
ADRs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.
Adverse events that occurred from the first dosing date to Day 84 (12 weeks) of V9231, V9232 and V9235 were summarized.
Preferred terms with 3% or more of the incidence in either treatment group were shown.

表 2.7.4.7-24　投与開始後の 0.2 mg 併合群の発現頻度が 3%以上の有害事象 (海外の非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験)

	V9221				V9231 + V9232		V9235		Overall	
System Organ Class - Preferred Term	0.1 mg N=61 n (%)	0.2 mg N=60 n (%)	0.4 mg N=61 n (%)	Placebo N=61 n (%)	0.2 mg N=542 n (%)	Placebo N=546 n (%)	0.2 mg N=621 n (%)	Placebo N=619 n (%)	0.2 mg N=1223 n (%)	Placebo N=1226 n (%)
Subjects with TEAEs	25 (41.0)	30 (50.0)	34 (55.7)	31 (50.8)	268 (49.4)	255 (46.7)	404 (65.1)	423 (68.3)	702 (57.4)	709 (57.8)
感染症および寄生虫症	7 (11.5)	9 (15.0)	10 (16.4)	7 (11.5)	92 (17.0)	101 (18.5)	196 (31.6)	207 (33.4)	297 (24.3)	315 (25.7)
- 上気道感染	0	1 (1.7)	1 (1.6)	0	13 (2.4)	12 (2.2)	28 (4.5)	30 (4.8)	42 (3.4)	42 (3.4)
- 尿路感染	1 (1.6)	3 (5.0)	4 (6.6)	1 (1.6)	13 (2.4)	22 (4.0)	25 (4.0)	46 (7.4)	41 (3.4)	69 (5.6)
神経系障害	2 (3.3)	2 (3.3)	3 (4.9)	0	34 (6.3)	23 (4.2)	71 (11.4)	81 (13.1)	107 (8.7)	104 (8.5)
- 頭痛	1 (1.6)	2 (3.3)	3 (4.9)	0	12 (2.2)	6 (1.1)	26 (4.2)	32 (5.2)	40 (3.3)	38 (3.1)
胃腸障害	13 (21.3)	15 (25.0)	21 (34.4)	8 (13.1)	116 (21.4)	75 (13.7)	193 (31.1)	142 (22.9)	324 (26.5)	225 (18.4)
- 下痢	3 (4.9)	3 (5.0)	11 (18.0)	3 (4.9)	42 (7.7)	13 (2.4)	62 (10.0)	31 (5.0)	107 (8.7)	47 (3.8)
- 腹痛	3 (4.9)	5 (8.3)	9 (14.8)	1 (1.6)	31 (5.7)	8 (1.5)	48 (7.7)	18 (2.9)	84 (6.9)	27 (2.2)
- 悪心	1 (1.6)	4 (6.7)	3 (4.9)	1 (1.6)	26 (4.8)	16 (2.9)	46 (7.4)	33 (5.3)	76 (6.2)	50 (4.1)
- 嘔吐	0	0	2 (3.3)	0	8 (1.5)	7 (1.3)	33 (5.3)	18 (2.9)	41 (3.4)	25 (2.0)
- 上腹部痛	1 (1.6)	2 (3.3)	4 (6.6)	0	10 (1.8)	4 (0.7)	28 (4.5)	20 (3.2)	40 (3.3)	24 (2.0)
筋骨格系および結合組織障害	4 (6.6)	3 (5.0)	5 (8.2)	9 (14.8)	51 (9.4)	49 (9.0)	110 (17.7)	104 (16.8)	164 (13.4)	162 (13.2)
- 背部痛	1 (1.6)	0	1 (1.6)	4 (6.6)	16 (3.0)	15 (2.7)	31 (5.0)	28 (4.5)	47 (3.8)	47 (3.8)

MedDRA ver. 16.1
TEAEs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.
Preferred terms with 3% or more of the incidence in either treatment group were shown.

表 2.7.4.7-25　投与開始後の 0.2 mg 併合群の発現頻度が 3%以上の副作用 (海外の非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験)

	V9221				V9231 + V9232		V9235		Overall	
System Organ Class - Preferred Term	0.1 mg N=61 n (%)	0.2 mg N=60 n (%)	0.4 mg N=61 n (%)	Placebo N=61 n (%)	0.2 mg N=542 n (%)	Placebo N=546 n (%)	0.2 mg N=621 n (%)	Placebo N=619 n (%)	0.2 mg N=1223 n (%)	Placebo N=1226 n (%)
Subjects with ADRs	10 (16.4)	15 (25.0)	24 (39.3)	10 (16.4)	113 (20.8)	76 (13.9)	139 (22.4)	112 (18.1)	267 (21.8)	198 (16.2)
胃腸障害	7 (11.5)	12 (20.0)	19 (31.1)	5 (8.2)	82 (15.1)	38 (7.0)	100 (16.1)	66 (10.7)	194 (15.9)	109 (8.9)
- 下痢	1 (1.6)	2 (3.3)	9 (14.8)	2 (3.3)	32 (5.9)	7 (1.3)	36 (5.8)	17 (2.7)	70 (5.7)	26 (2.1)
- 腹痛	2 (3.3)	5 (8.3)	9 (14.8)	1 (1.6)	26 (4.8)	6 (1.1)	31 (5.0)	13 (2.1)	62 (5.1)	20 (1.6)
- 悪心	1 (1.6)	4 (6.7)	3 (4.9)	0	18 (3.3)	8 (1.5)	24 (3.9)	13 (2.1)	46 (3.8)	21 (1.7)

MedDRA ver. 16.1
TEAEs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.
Preferred terms with 3% or more of the incidence in either treatment group were shown.

表 2.7.4.7-26　投与開始後の 0.2 mg 併合群の発現頻度が 2%以上の重症度別副作用 (国内のがん患者対象試験)

System Organ Class - Preferred Term	Severity	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
		0.1 mg N=56 n (%)	0.2 mg N=58 n (%)	0.4 mg N=56 n (%)	Placebo N=56 n (%)	0.2 mg N=97 n (%)	Placebo N=96 n (%)	0.2 mg N=155 n (%)	Placebo N=152 n (%)	0.2 mg N=131 n (%)	0.2 mg N=224 n (%)
Subjects with ADRs	Mild	17 (30.4)	20 (34.5)	25 (44.6)	18 (32.1)	17 (17.5)	5 (5.2)	37 (23.9)	23 (15.1)	12 (9.2)	48 (21.4)
	Moderate	4 (7.1)	7 (12.1)	5 (8.9)	3 (5.4)	2 (2.1)	4 (4.2)	9 (5.8)	7 (4.6)	7 (5.3)	16 (7.1)
	Severe	2 (3.6)	0	2 (3.6)	1 (1.8)	2 (2.1)	1 (1.0)	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.8)	3 (1.3)
	Total	23 (41.1)	27 (46.6)	32 (57.1)	22 (39.3)	21 (21.6)	10 (10.4)	48 (31.0)	32 (21.1)	20 (15.3)	67 (29.9)
感染症および寄生虫症	Mild	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
	Moderate	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	0
- 肺炎	Mild	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
血液およびリンパ系障害	Mild	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
	Total	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 貧血	Mild	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
	Total	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
代謝および栄養障害	Mild	1 (1.8)	2 (3.4)	1 (1.8)	0	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (1.9)	1 (0.7)	1 (0.8)	4 (1.8)
	Moderate	2 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	3 (5.4)	2 (3.4)	1 (1.8)	0	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (1.9)	1 (0.7)	1 (0.8)	4 (1.8)
- 食欲減退	Mild	1 (1.8)	1 (1.7)	1 (1.8)	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	1 (0.8)	3 (1.3)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	1 (1.8)	1 (1.7)	1 (1.8)	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	1 (0.8)	3 (1.3)
胃腸障害	Mild	12 (21.4)	22 (37.9)	21 (37.5)	15 (26.8)	15 (15.5)	5 (5.2)	37 (23.9)	20 (13.2)	10 (7.6)	46 (20.5)

System Organ Class - Preferred Term	Severity	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
		0.1 mg N=56 n (%)	0.2 mg N=58 n (%)	0.4 mg N=56 n (%)	Placebo N=56 n (%)	0.2 mg N=97 n (%)	Placebo N=96 n (%)	0.2 mg N=155 n (%)	Placebo N=152 n (%)	0.2 mg N=131 n (%)	0.2 mg N=224 n (%)
	Moderate	2 (3.6)	2 (3.4)	5 (8.9)	0	1 (1.0)	2 (2.1)	3 (1.9)	2 (1.3)	4 (3.1)	7 (3.1)
	Severe	1 (1.8)	0	2 (3.6)	0	2 (2.1)	0	2 (1.3)	0	0	2 (0.9)
	Total	15 (26.8)	24 (41.4)	28 (50.0)	15 (26.8)	18 (18.6)	7 (7.3)	42 (27.1)	22 (14.5)	14 (10.7)	55 (24.6)
- 下痢	Mild	12 (21.4)	20 (34.5)	22 (39.3)	13 (23.2)	15 (15.5)	4 (4.2)	35 (22.6)	17 (11.2)	8 (6.1)	42 (18.8)
	Moderate	2 (3.6)	1 (1.7)	5 (8.9)	0	0	1 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	4 (3.1)	5 (2.2)
	Severe	0	0	1 (1.8)	0	2 (2.1)	0	2 (1.3)	0	0	2 (0.9)
	Total	14 (25.0)	21 (36.2)	28 (50.0)	13 (23.2)	17 (17.5)	5 (5.2)	38 (24.5)	18 (11.8)	12 (9.2)	49 (21.9)
- 腹痛	Mild	2 (3.6)	1 (1.7)	3 (5.4)	0	2 (2.1)	0	3 (1.9)	0	1 (0.8)	4 (1.8)
	Moderate	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.4)
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	2 (3.6)	1 (1.7)	3 (5.4)	0	2 (2.1)	1 (1.0)	3 (1.9)	1 (0.7)	2 (1.5)	5 (2.2)
- 嘔吐	Mild	0	1 (1.7)	1 (1.8)	0	0	1 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.9)
	Moderate	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
	Severe	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
	Total	0	1 (1.7)	2 (3.6)	0	2 (2.1)	1 (1.0)	3 (1.9)	1 (0.7)	1 (0.8)	4 (1.8)
- 上腹部痛	Mild	0	2 (3.4)	0	0	0	0	2 (1.3)	0	0	2 (0.9)
	Moderate	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	0	3 (5.2)	0	0	0	0	3 (1.9)	0	0	3 (1.3)
- 悪心	Mild	1 (1.8)	1 (1.7)	1 (1.8)	2 (3.6)	0	0	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.8)	2 (0.9)
	Moderate	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	1 (1.8)	1 (1.7)	2 (3.6)	2 (3.6)	0	1 (1.0)	1 (0.6)	3 (2.0)	1 (0.8)	2 (0.9)
- 口内炎	Mild	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
皮膚および皮下組織障害	Mild	0	1 (1.7)	3 (5.4)	2 (3.6)	0	0	1 (0.6)	2 (1.3)	1 (0.8)	2 (0.9)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	0	1 (1.7)	3 (5.4)	2 (3.6)	0	0	1 (0.6)	2 (1.3)	2 (1.5)	3 (1.3)

System Organ Class - Preferred Term	Severity	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
		0.1 mg N=56 n (%)	0.2 mg N=58 n (%)	0.4 mg N=56 n (%)	Placebo N=56 n (%)	0.2 mg N=97 n (%)	Placebo N=96 n (%)	0.2 mg N=155 n (%)	Placebo N=152 n (%)	0.2 mg N=131 n (%)	0.2 mg N=224 n (%)
- そう痒症	Mild	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
- 発疹	Mild	0	0	1 (1.8)	2 (3.6)	0	0	0	2 (1.3)	0	0
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	0	0	1 (1.8)	2 (3.6)	0	0	0	2 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	Mild	0	1 (1.7)	2 (3.6)	0	2 (2.1)	0	3 (1.9)	0	0	3 (1.3)
	Moderate	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
	Severe	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
	Total	0	1 (1.7)	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (3.1)	0	4 (2.6)	1 (0.7)	0	4 (1.8)
- 倦怠感	Mild	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 発熱	Mild	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
	Total	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
臨床検査	Mild	3 (5.4)	3 (5.2)	1 (1.8)	4 (7.1)	1 (1.0)	0	4 (2.6)	4 (2.6)	1 (0.8)	5 (2.2)
	Moderate	2 (3.6)	4 (6.9)	0	1 (1.8)	1 (1.0)	0	5 (3.2)	1 (0.7)	1 (0.8)	6 (2.7)
	Severe	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.6)	1 (0.7)	1 (0.8)	2 (0.9)
	Total	6 (10.7)	7 (12.1)	1 (1.8)	5 (8.9)	3 (3.1)	1 (1.0)	10 (6.5)	6 (3.9)	3 (2.3)	13 (5.8)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Mild	0	2 (3.4)	0	0	1 (1.0)	0	3 (1.9)	0	0	3 (1.3)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	0	2 (3.4)	0	0	1 (1.0)	0	3 (1.9)	0	0	3 (1.3)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Mild	0	2 (3.4)	0	0	0	1 (1.0)	2 (1.3)	1 (0.7)	0	2 (0.9)

System Organ Class - Preferred Term	Severity	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
		0.1 mg N=56 n (%)	0.2 mg N=58 n (%)	0.4 mg N=56 n (%)	Placebo N=56 n (%)	0.2 mg N=97 n (%)	Placebo N=96 n (%)	0.2 mg N=155 n (%)	Placebo N=152 n (%)	0.2 mg N=131 n (%)	0.2 mg N=224 n (%)
	Moderate	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	0	2 (3.4)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (1.9)	1 (0.7)	0	3 (1.3)
- 血中尿素増加	Mild	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Moderate	0	2 (3.4)	0	0	0	0	2 (1.3)	0	0	2 (0.9)
	Severe	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	1 (1.8)	2 (3.4)	0	0	0	0	2 (1.3)	0	0	2 (0.9)
- 血中アルカリホスファターゼ増加	Mild	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
	Moderate	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
	Total	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
- 白血球数減少	Mild	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Moderate	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 総蛋白減少	Mild	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Moderate	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	2 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA ver. 16.1
If a subject experienced the same event more than once, the subject was counted once in more severity category.

表 2.7.4.7-27 投与開始後の 0.2 mg 併合群の発現頻度が 2%以上の重症度別副作用 (国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験)

System Organ Class - Preferred Term	Severity	V9238 0.2 mg N=43 n (%)	V9239 0.2 mg N=10 n (%)	V9238 + V9239 0.2 mg N=53 n (%)
Subjects with ADRs	Mild	7 (16.3)	5 (50.0)	12 (22.6)
	Moderate	5 (11.6)	0	5 (9.4)
	Severe	0	0	0
	Total	12 (27.9)	5 (50.0)	17 (32.1)
胃腸障害	Mild	5 (11.6)	4 (40.0)	9 (17.0)
	Moderate	4 (9.3)	0	4 (7.5)
	Severe	0	0	0
	Total	9 (20.9)	4 (40.0)	13 (24.5)
- 下痢	Mild	3 (7.0)	4 (40.0)	7 (13.2)
	Moderate	3 (7.0)	0	3 (5.7)
	Severe	0	0	0
	Total	6 (14.0)	4 (40.0)	10 (18.9)
- 腹痛	Mild	2 (4.7)	0	2 (3.8)
	Moderate	1 (2.3)	0	1 (1.9)
	Severe	0	0	0
	Total	3 (7.0)	0	3 (5.7)

MedDRA ver. 16.1
If a subject experienced the same event more than once, the subject was counted once in more severity category.

表 2.7.4.7-28 投与開始後の 0.2 mg 併合群の発現頻度が 3%以上の重症度別副作用 (海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験の投与 12 週後まで)

System Organ Class - Preferred Term	Severity	V9231		V9232		V9235		Overall	
		0.2 mg N=271 n (%)	Placebo N=272 n (%)	0.2 mg N=271 n (%)	Placebo N=274 n (%)	0.2 mg N=621 n (%)	Placebo N=619 n (%)	0.2 mg N=1163 n (%)	Placebo N=1165 n (%)
Subjects with ADRs	Mild	29 (10.7)	30 (11.0)	18 (6.6)	20 (7.3)	68 (11.0)	46 (7.4)	115 (9.9)	96 (8.2)
	Moderate	26 (9.6)	7 (2.6)	27 (10.0)	9 (3.3)	42 (6.8)	30 (4.8)	95 (8.2)	46 (3.9)
	Severe	3 (1.1)	3 (1.1)	7 (2.6)	1 (0.4)	13 (2.1)	11 (1.8)	23 (2.0)	15 (1.3)
	Total	58 (21.4)	40 (14.7)	52 (19.2)	30 (10.9)	123 (19.8)	87 (14.1)	233 (20.0)	157 (13.5)
胃腸障害	Mild	22 (8.1)	12 (4.4)	15 (5.5)	15 (5.5)	53 (8.5)	31 (5.0)	90 (7.7)	58 (5.0)
	Moderate	16 (5.9)	2 (0.7)	20 (7.4)	4 (1.5)	31 (5.0)	16 (2.6)	67 (5.8)	22 (1.9)
	Severe	2 (0.7)	3 (1.1)	7 (2.6)	1 (0.4)	8 (1.3)	5 (0.8)	17 (1.5)	9 (0.8)
	Total	40 (14.8)	17 (6.3)	42 (15.5)	20 (7.3)	92 (14.8)	52 (8.4)	174 (15.0)	89 (7.6)
- 下痢	Mild	6 (2.2)	2 (0.7)	8 (3.0)	1 (0.4)	18 (2.9)	5 (0.8)	32 (2.8)	8 (0.7)
	Moderate	8 (3.0)	0	7 (2.6)	1 (0.4)	12 (1.9)	4 (0.6)	27 (2.3)	5 (0.4)
	Severe	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)	2 (0.3)	6 (0.5)	4 (0.3)
	Total	15 (5.5)	3 (1.1)	17 (6.3)	3 (1.1)	33 (5.3)	11 (1.8)	65 (5.6)	17 (1.5)
- 腹痛	Mild	11 (4.1)	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	14 (2.3)	4 (0.6)	27 (2.3)	7 (0.6)
	Moderate	3 (1.1)	1 (0.4)	8 (3.0)	1 (0.4)	11 (1.8)	7 (1.1)	22 (1.9)	9 (0.8)
	Severe	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	4 (0.6)	0	6 (0.5)	1 (0.1)
	Total	15 (5.5)	4 (1.5)	11 (4.1)	2 (0.7)	29 (4.7)	11 (1.8)	55 (4.7)	17 (1.5)
- 悪心	Mild	5 (1.8)	2 (0.7)	4 (1.5)	2 (0.7)	15 (2.4)	7 (1.1)	24 (2.1)	11 (0.9)
	Moderate	3 (1.1)	1 (0.4)	6 (2.2)	1 (0.4)	7 (1.1)	2 (0.3)	16 (1.4)	4 (0.3)
	Severe	0	2 (0.7)	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	2 (0.2)
	Total	8 (3.0)	5 (1.8)	10 (3.7)	3 (1.1)	23 (3.7)	9 (1.5)	41 (3.5)	17 (1.5)

MedDRA ver. 16.1
If a subject experienced the same event more than once, the subject was counted once in more severity category.
Adverse events that occurred from the first dosing date to Day 84 (12 weeks) of V9231, V9232 and V9235 were summarized.
Preferred terms with 3% or more of the incidence in either treatment group were shown.

表 2.7.4.7-29　投与開始後の 0.2 mg 併合群の発現頻度が 2%以上の発現時期別副作用 (国内のがん患者対象試験)

		V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class - Preferred Term	Timing of Onset (Day)	0.1 mg N=56 n (%)	0.2 mg N=58 n (%)	0.4 mg N=56 n (%)	Placebo N=56 n (%)	0.2 mg N=97 n (%)	Placebo N=96 n (%)	0.2 mg N=155 n (%)	Placebo N=152 n (%)	0.2 mg N=131 n (%)	0.2 mg N=224 n (%)
Subjects with ADRs	<=3	4 (7.1)	14 (24.1)	20 (35.7)	5 (8.9)	13 (13.4)	2 (2.1)	27 (17.4)	7 (4.6)	7 (5.3)	32 (14.3)
	>=4 to <=7	6 (11.1)	5 (8.6)	9 (17.3)	3 (5.4)	4 (4.3)	4 (4.2)	9 (6.0)	7 (4.6)	2 (1.5)	11 (5.0)
	>=8 to <=14	13 (24.5)	13 (23.6)	11 (21.6)	15 (27.3)	4 (4.8)	3 (3.3)	17 (12.2)	18 (12.3)	2 (1.5)	19 (9.1)
	>=15 to <=28	---	---	---	---	---	---	---	---	5 (3.9)	4 (3.1)
	>=29 to <=56	---	---	---	---	---	---	---	---	3 (2.5)	7 (5.8)
	>=57 to <=84	---	---	---	---	---	---	---	---	4 (3.6)	3 (2.6)
	>=85	---	---	---	---	---	---	---	---	---	2 (3.6)
	Follow-up	7 (12.5)	6 (10.3)	3 (5.4)	7 (12.5)	4 (4.1)	3 (3.1)	10 (6.5)	10 (6.6)	3 (2.3)	12 (5.4)
	Total	23 (41.1)	27 (46.6)	32 (57.1)	22 (39.3)	21 (21.6)	10 (10.4)	48 (31.0)	32 (21.1)	20 (15.3)	67 (29.9)
胃腸障害	<=3	4 (7.1)	13 (22.4)	20 (35.7)	5 (8.9)	13 (13.4)	2 (2.1)	26 (16.8)	7 (4.6)	5 (3.8)	30 (13.4)
	>=4 to <=7	6 (11.1)	4 (6.9)	8 (15.4)	2 (3.6)	3 (3.3)	3 (3.2)	7 (4.7)	5 (3.3)	2 (1.5)	9 (4.1)
	>=8 to <=14	8 (15.1)	9 (16.4)	8 (15.7)	10 (18.2)	3 (3.6)	2 (2.2)	12 (8.6)	12 (8.2)	2 (1.5)	14 (6.7)
	>=15 to <=28	---	---	---	---	---	---	---	---	3 (2.4)	2 (1.6)
	>=29 to <=56	---	---	---	---	---	---	---	---	3 (2.5)	5 (4.1)
	>=57 to <=84	---	---	---	---	---	---	---	---	3 (2.7)	2 (1.7)
	>=85	---	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (1.8)
	Follow-up	2 (3.6)	1 (1.7)	0	1 (1.8)	1 (1.0)	0	2 (1.3)	1 (0.7)	0	2 (0.9)
	Total	15 (26.8)	24 (41.4)	28 (50.0)	15 (26.8)	18 (18.6)	7 (7.3)	42 (27.1)	22 (14.5)	14 (10.7)	55 (24.6)
- 下痢	<=3	3 (5.4)	13 (22.4)	20 (35.7)	5 (8.9)	13 (13.4)	1 (1.0)	26 (16.8)	6 (3.9)	4 (3.1)	30 (13.4)
	>=4 to <=7	6 (11.1)	2 (3.4)	8 (15.4)	2 (3.6)	3 (3.3)	2 (2.1)	5 (3.3)	4 (2.6)	2 (1.5)	7 (3.2)
	>=8 to <=14	7 (13.2)	9 (16.4)	7 (13.7)	9 (16.4)	2 (2.4)	2 (2.2)	11 (7.9)	11 (7.5)	2 (1.5)	13 (6.3)
	>=15 to <=28	---	---	---	---	---	---	---	---	2 (1.6)	1 (0.8)
	>=29 to <=56	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (0.8)	2 (1.7)
	>=57 to <=84	---	---	---	---	---	---	---	---	3 (2.7)	2 (1.7)
	>=85	---	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (1.8)
	Follow-up	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	14 (25.0)	21 (36.2)	28 (50.0)	13 (23.2)	17 (17.5)	5 (5.2)	38 (24.5)	18 (11.8)	12 (9.2)	49 (21.9)
- 腹痛	<=3	2 (3.6)	1 (1.7)	2 (3.6)	0	2 (2.1)	1 (1.0)	3 (1.9)	1 (0.7)	0	3 (1.3)
	>=4 to <=7	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.5)

System Organ Class - Preferred Term	Timing of Onset (Day)	V9222 0.1 mg N=56 n (%)	V9222 0.2 mg N=58 n (%)	V9222 0.4 mg N=56 n (%)	V9222 Placebo N=56 n (%)	V9236 0.2 mg N=97 n (%)	V9236 Placebo N=96 n (%)	V9222 + V9236 0.2 mg N=155 n (%)	V9222 + V9236 Placebo N=152 n (%)	V9237 0.2 mg N=131 n (%)	Overall 0.2 mg N=224 n (%)
	>=8 to <=14	1 (1.9)	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0
	>=15 to <=28	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (0.8)	0
	>=29 to <=56	---	---	---	---	---	---	---	---	0	1 (0.8)
	>=57 to <=84	---	---	---	---	---	---	---	---	0	0
	>=85	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	Follow-up	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	2 (3.6)	1 (1.7)	3 (5.4)	0	2 (2.1)	1 (1.0)	3 (1.9)	1 (0.7)	2 (1.5)	5 (2.2)

MedDRA ver. 16.1
Timing of onset is calculated as the time in days to onset of the adverse event from the initial administration date of study drug to be analyzed.
Denominator of the incidence for each category is the corresponding 'Number of subjects'. 'Number of subjects' except for 'Follow-up' represents the number of subjects who received the study drug at that time category. 'Number of subjects' for 'Follow-up' represents the number of subjects in the Safety Population.
If a patient has reported more than one event per category, the patient is only counted once for each category.

表 2.7.4.7-30 投与開始後の 0.2 mg 併合群の発現頻度が 2%以上の発現時期別副作用 (国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験)

System Organ Class - Preferred Term	Timing of Onset (Day)	V9238 0.2 mg N=43 n (%)	V9239 0.2 mg N=10 n (%)	V9238 + V9239 0.2 mg N=53 n (%)
Subjects with ADRs	<=3	5 (11.6)	1 (10.0)	6 (11.3)
	>=4 to <=7	3 (7.0)	1 (10.0)	4 (7.5)
	>=8 to <=14	3 (7.0)	1 (10.0)	4 (7.5)
	>=15 to <=28	3 (7.3)	1 (10.0)	4 (7.8)
	>=29 to <=56	1 (2.5)	0	1 (2.0)
	>=57 to <=84	0	0	0
	>=85 to <=168	0	0	0
	>=169 to <=252	0	0	0
	>=253 to <=336	0	1 (14.3)	1 (2.5)
	Follow-up	0	0	0
	Total	12 (27.9)	5 (50.0)	17 (32.1)
胃腸障害	<=3	4 (9.3)	1 (10.0)	5 (9.4)
	>=4 to <=7	2 (4.7)	1 (10.0)	3 (5.7)
	>=8 to <=14	2 (4.7)	1 (10.0)	3 (5.7)
	>=15 to <=28	3 (7.3)	0	3 (5.9)
	>=29 to <=56	1 (2.5)	0	1 (2.0)
	>=57 to <=84	0	0	0
	>=85 to <=168	0	0	0
	>=169 to <=252	0	0	0
	>=253 to <=336	0	1 (14.3)	1 (2.5)
	Follow-up	0	0	0
	Total	9 (20.9)	4 (40.0)	13 (24.5)
- 下痢	<=3	2 (4.7)	1 (10.0)	3 (5.7)
	>=4 to <=7	2 (4.7)	1 (10.0)	3 (5.7)
	>=8 to <=14	1 (2.3)	1 (10.0)	2 (3.8)
	>=15 to <=28	2 (4.9)	0	2 (3.9)
	>=29 to <=56	1 (2.5)	0	1 (2.0)
	>=57 to <=84	0	0	0
	>=85 to <=168	0	0	0
	>=169 to <=252	0	0	0
	>=253 to <=336	0	1 (14.3)	1 (2.5)
	Follow-up	0	0	0
	Total	6 (14.0)	4 (40.0)	10 (18.9)
- 腹痛	<=3	1 (2.3)	0	1 (1.9)
	>=4 to <=7	0	0	0
	>=8 to <=14	2 (4.7)	0	2 (3.8)
	>=15 to <=28	1 (2.4)	0	1 (2.0)
	>=29 to <=56	0	0	0
	>=57 to <=84	0	0	0
	>=85 to <=168	0	0	0
	>=169 to <=252	0	0	0
	>=253 to <=336	0	0	0
	Follow-up	0	0	0
	Total	3 (7.0)	0	3 (5.7)

MedDRA ver. 16.1
Timing of onset is calculated as the time in days to onset of the adverse event from the initial administration date of study drug to be analyzed.
Denominator of the incidence for each category is the corresponding 'Number of subjects'. 'Number of subjects' except for 'Follow-up' represents the number of subjects who received the study drug at that time category. 'Number of subjects' for 'Follow-up' represents the number of subjects in the Safety Population.
If a patient has reported more than one event per category, the patient is only counted once for each category.

表 2.7.4.7-31　投与開始後の 0.2 mg 併合群の発現頻度が 2%以上の転帰別副作用 (国内のがん患者対象試験)

System Organ Class - Preferred Term	Outcome	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
		0.1 mg N=56 n (%)	0.2 mg N=58 n (%)	0.4 mg N=56 n (%)	Placebo N=56 n (%)	0.2 mg N=97 n (%)	Placebo N=96 n (%)	0.2 mg N=155 n (%)	Placebo N=152 n (%)	0.2 mg N=131 n (%)	0.2 mg N=224 n (%)
Subjects with ADRs	Recovered/resolved	15 (26.8)	22 (37.9)	29 (51.8)	19 (33.9)	17 (17.5)	8 (8.3)	39 (25.2)	27 (17.8)	17 (13.0)	57 (25.4)
	Recovering/resolving	7 (12.5)	4 (6.9)	1 (1.8)	2 (3.6)	2 (2.1)	0	6 (3.9)	2 (1.3)	3 (2.3)	9 (4.0)
	Not recovered/not resolved	1 (1.8)	1 (1.7)	2 (3.6)	1 (1.8)	2 (2.1)	2 (2.1)	3 (1.9)	3 (2.0)	0	1 (0.4)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	23 (41.1)	27 (46.6)	32 (57.1)	22 (39.3)	21 (21.6)	10 (10.4)	48 (31.0)	32 (21.1)	20 (15.3)	67 (29.9)
胃腸障害	Recovered/resolved	10 (17.9)	23 (39.7)	27 (48.2)	14 (25.0)	17 (17.5)	7 (7.3)	40 (25.8)	21 (13.8)	14 (10.7)	53 (23.7)
	Recovering/resolving	5 (8.9)	1 (1.7)	0	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	0	2 (0.9)
	Not recovered/not resolved	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	15 (26.8)	24 (41.4)	28 (50.0)	15 (26.8)	18 (18.6)	7 (7.3)	42 (27.1)	22 (14.5)	14 (10.7)	55 (24.6)
- 下痢	Recovered/resolved	11 (19.6)	21 (36.2)	27 (48.2)	13 (23.2)	16 (16.5)	5 (5.2)	37 (23.9)	18 (11.8)	12 (9.2)	48 (21.4)
	Recovering/resolving	3 (5.4)	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
	Not recovered/not resolved	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	14 (25.0)	21 (36.2)	28 (50.0)	13 (23.2)	17 (17.5)	5 (5.2)	38 (24.5)	18 (11.8)	12 (9.2)	49 (21.9)
- 腹痛	Recovered/resolved	2 (3.6)	1 (1.7)	3 (5.4)	0	2 (2.1)	1 (1.0)	3 (1.9)	1 (0.7)	2 (1.5)	5 (2.2)
	Recovering/resolving	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

System Organ Class - Preferred Term	Outcome	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
		0.1 mg N=56 n (%)	0.2 mg N=58 n (%)	0.4 mg N=56 n (%)	Placebo N=56 n (%)	0.2 mg N=97 n (%)	Placebo N=96 n (%)	0.2 mg N=155 n (%)	Placebo N=152 n (%)	0.2 mg N=131 n (%)	0.2 mg N=224 n (%)
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	2 (3.6)	1 (1.7)	3 (5.4)	0	2 (2.1)	1 (1.0)	3 (1.9)	1 (0.7)	2 (1.5)	5 (2.2)

MedDRA ver. 16.1
If a subject experienced the same event more than once, the subject was counted once in the category deemed the most preferable.

表 2.7.4.7-32 投与開始後の 0.2 mg 併合群の発現頻度が 2%以上の転帰別副作用 (国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験)

System Organ Class - Preferred Term	Outcome	V9238 0.2 mg N=43 n (%)	V9239 0.2 mg N=10 n (%)	V9238 + V9239 0.2 mg N=53 n (%)
Subjects with ADRs	Recovered/resolved	12 (27.9)	5 (50.0)	17 (32.1)
	Recovering/resolving	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Fatal	0	0	0
	Unknown	0	0	0
	Total	12 (27.9)	5 (50.0)	17 (32.1)
胃腸障害	Recovered/resolved	9 (20.9)	4 (40.0)	13 (24.5)
	Recovering/resolving	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Fatal	0	0	0
	Unknown	0	0	0
	Total	9 (20.9)	4 (40.0)	13 (24.5)
- 下痢	Recovered/resolved	6 (14.0)	4 (40.0)	10 (18.9)
	Recovering/resolving	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Fatal	0	0	0
	Unknown	0	0	0
	Total	6 (14.0)	4 (40.0)	10 (18.9)
- 腹痛	Recovered/resolved	3 (7.0)	0	3 (5.7)
	Recovering/resolving	0	0	0
	Not recovered/not resolved	0	0	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
	Fatal	0	0	0
	Unknown	0	0	0
	Total	3 (7.0)	0	3 (5.7)

MedDRA ver. 16.1
If a subject experienced the same event more than once, the subject was counted once in the category deemed the most preferable.

表 2.7.4.7-33 投与開始後の 0.2 mg 併合群の発現頻度が 3%以上の転帰別副作用 (海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験の投与 12 週後まで)

System Organ Class - Preferred Term	Outcome	V9231		V9232		V9235		Overall	
		0.2 mg N=271 n (%)	Placebo N=272 n (%)	0.2 mg N=271 n (%)	Placebo N=274 n (%)	0.2 mg N=621 n (%)	Placebo N=619 n (%)	0.2 mg N=1163 n (%)	Placebo N=1165 n (%)
Subjects with ADRs	Recovered/resolved	51 (18.8)	34 (12.5)	41 (15.1)	26 (9.5)	99 (15.9)	67 (10.8)	191 (16.4)	127 (10.9)
	Recovering/resolving	0	3 (1.1)	3 (1.1)	0	3 (0.5)	1 (0.2)	6 (0.5)	4 (0.3)
	Not recovered/not resolved	6 (2.2)	3 (1.1)	7 (2.6)	4 (1.5)	21 (3.4)	16 (2.6)	34 (2.9)	23 (2.0)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	1 (0.4)	0	0	0	0	2 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.2)
	Total	58 (21.4)	40 (14.7)	52 (19.2)	30 (10.9)	123 (19.8)	87 (14.1)	233 (20.0)	157 (13.5)
胃腸障害	Recovered/resolved	36 (13.3)	16 (5.9)	33 (12.2)	17 (6.2)	76 (12.2)	44 (7.1)	145 (12.5)	77 (6.6)
	Recovering/resolving	0	1 (0.4)	4 (1.5)	0	3 (0.5)	1 (0.2)	7 (0.6)	2 (0.2)
	Not recovered/not resolved	3 (1.1)	0	5 (1.8)	3 (1.1)	12 (1.9)	5 (0.8)	20 (1.7)	8 (0.7)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)
	Total	40 (14.8)	17 (6.3)	42 (15.5)	20 (7.3)	92 (14.8)	52 (8.4)	174 (15.0)	89 (7.6)
- 下痢	Recovered/resolved	14 (5.2)	3 (1.1)	16 (5.9)	3 (1.1)	32 (5.2)	10 (1.6)	62 (5.3)	16 (1.4)
	Recovering/resolving	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
	Not recovered/not resolved	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0
	Total	15 (5.5)	3 (1.1)	17 (6.3)	3 (1.1)	33 (5.3)	11 (1.8)	65 (5.6)	17 (1.5)
- 腹痛	Recovered/resolved	14 (5.2)	4 (1.5)	8 (3.0)	2 (0.7)	26 (4.2)	9 (1.5)	48 (4.1)	15 (1.3)
	Recovering/resolving	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	0
	Not recovered/not resolved	1 (0.4)	0	2 (0.7)	0	3 (0.5)	2 (0.3)	6 (0.5)	2 (0.2)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0

System Organ Class - Preferred Term	Outcome	V9231		V9232		V9235		Overall	
		0.2 mg N=271 n (%)	Placebo N=272 n (%)	0.2 mg N=271 n (%)	Placebo N=274 n (%)	0.2 mg N=621 n (%)	Placebo N=619 n (%)	0.2 mg N=1163 n (%)	Placebo N=1165 n (%)
- 悪心	Total	15 (5.5)	4 (1.5)	11 (4.1)	2 (0.7)	29 (4.7)	11 (1.8)	55 (4.7)	17 (1.5)
	Recovered/resolved	7 (2.6)	5 (1.8)	10 (3.7)	2 (0.7)	23 (3.7)	8 (1.3)	40 (3.4)	15 (1.3)
	Recovering/resolving	0	0	0	0	0	0	0	0
	Not recovered/not resolved	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
	Recovered/resolved with sequelae	0	0	0	0	0	0	0	0
	Fatal	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
	Total	8 (3.0)	5 (1.8)	10 (3.7)	3 (1.1)	23 (3.7)	9 (1.5)	41 (3.5)	17 (1.5)

MedDRA ver. 16.1
If a subject experienced the same event more than once, the subject was counted once in the category deemed the most preferable.
Adverse events that occurred from the first dosing date to Day 84 (12 weeks) of V9231, V9232 and V9235 were summarized.
Preferred terms with 3% or more of the incidence in either treatment group were shown.

表 2.7.4.7-34　投与開始後の背景因子別副作用発現頻度 (国内のがん患者対象試験)

Subgroup	Category	V9222 + V9236		V9237	Overall
		0.2 mg	Placebo	0.2 mg	0.2 mg
		N=155	N=152	N=131	N=224
Age (years)	<40	0.0% (0/4)	25.0% (1/4)	0.0% (0/3)	0.0% (0/6)
	>=40 to <65	32.0% (24/75)	16.4% (11/67)	14.9% (10/67)	30.6% (33/108)
	>=65	31.6% (24/76)	24.7% (20/81)	16.4% (10/61)	30.9% (34/110)
	>=75	38.5% (5/13)	12.9% (4/31)	18.2% (4/22)	30.0% (9/30)
BMI (kg/m^2)	<18.5	30.8% (8/26)	17.1% (6/35)	10.3% (3/29)	26.2% (11/42)
	>=18.5 to <25	34.0% (36/106)	23.2% (23/99)	16.7% (14/84)	32.7% (49/150)
	>=25 to <30	19.0% (4/21)	6.7% (1/15)	20.0% (3/15)	24.1% (7/29)
	>=30	0.0% (0/2)	66.7% (2/3)	0.0% (0/3)	0.0% (0/3)
Gender	Male	24.7% (23/93)	21.3% (20/94)	10.8% (8/74)	23.3% (31/133)
	Female	40.3% (25/62)	20.7% (12/58)	21.1% (12/57)	39.6% (36/91)
Opioid Type	Oxycodone	27.8% (30/108)	21.6% (22/102)	14.3% (13/91)	27.2% (43/158)
	Morphine	40.0% (6/15)	17.6% (3/17)	7.7% (1/13)	29.2% (7/24)
	Fentanyl	36.7% (11/30)	22.2% (8/36)	19.4% (7/36)	34.7% (17/49)
	Other	12.5% (1/8)	0.0% (0/1)	0.0% (0/2)	11.1% (1/9)
Baseline Regular Use Opioid per Day (mg)	<60	25.9% (21/81)	15.3% (13/85)	16.7% (12/72)	26.8% (33/123)
	>=60	36.5% (27/74)	28.4% (19/67)	13.6% (8/59)	33.7% (34/101)
Concomitant Use of CYP3A Inhibitor	Strong (Yes)	33.3% (1/3)	0.0% (0/1)	50.0% (1/2)	50.0% (2/4)
	Strong (No)	30.9% (47/152)	21.2% (32/151)	14.7% (19/129)	29.5% (65/220)
	Strong (No) and Moderate (Yes)	42.1% (8/19)	0.0% (0/13)	5.6% (1/18)	25.8% (8/31)
	Strong (No) and Moderate (No)	29.3% (39/133)	23.2% (32/138)	16.2% (18/111)	30.2% (57/189)
Concomitant Use of P-gp Inhibitor	Yes	45.5% (5/11)	0.0% (0/3)	14.3% (1/7)	42.9% (6/14)
	No	29.9% (43/144)	21.5% (32/149)	15.3% (19/124)	29.0% (61/210)

表 2.7.4.7-35 投与開始後の背景因子別副作用発現頻度 (国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験)

Subgroup	Category	V9238 + V9239 0.2 mg N=53
Age (years)	<40	100.0% (2/2)
	>=40 to <65	33.3% (7/21)
	>=65	26.7% (8/30)
	>=75	20.0% (3/15)
BMI (kg/m^2)	<18.5	37.5% (3/8)
	>=18.5 to <25	30.3% (10/33)
	>=25 to <30	36.4% (4/11)
	>=30	0.0% (0/1)
Gender	Male	28.6% (6/21)
	Female	34.4% (11/32)
Opioid Type	Oxycodone	50.0% (5/10)
	Morphine	40.0% (4/10)
	Fentanyl	17.9% (5/28)
	Other	33.3% (5/15)
Baseline Regular Use Opioid per Day (mg)	<60	36.0% (9/25)
	>=60	28.6% (8/28)
Concomitant Use of CYP3A Inhibitor	Strong (Yes)	40.0% (2/5)
	Strong (No)	31.3% (15/48)
	Strong (No) and Moderate (Yes)	---
	Strong (No) and Moderate (No)	31.3% (15/48)
Concomitant Use of P-gp Inhibitor	Yes	28.6% (2/7)
	No	32.6% (15/46)

表 2.7.4.7-36 併用薬カテゴリ別の有害事象発現頻度 (海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験の投与 12 週後まで)

	V9231		V9232		V9235		Overall	
	0.2 mg N=271	PBO N=272	0.2 mg N=271	Placebo N=274	0.2 mg N=621	Placebo N=619	0.2 mg N=1163	Placebo N=1165
P-gp inhibitor	66.7% (10/15)	47.1% (8/17)	65.4% (17/26)	68.0% (17/25)	67.2% (45/67)	61.9% (39/63)	66.7% (72/108)	61.0% (64/105)
Moderate CYP3A inhibitor	66.7% (8/12)	66.7% (12/18)	60.0% (9/15)	72.7% (8/11)	73.7% (28/38)	73.7% (28/38)	69.2% (45/65)	71.6% (48/67)
Strong CYP3A inhibitor	100.0% (2/2)	100.0% (2/2)	100.0% (4/4)	50.0% (2/4)	100.0% (1/1)	40.0% (2/5)	100.0% (7/7)	54.5% (6/11)
None of inhibitor	41.8% (104/249)	40.5% (100/247)	43.7% (104/238)	39.0% (96/246)	45.0% (243/540)	46.0% (250/543)	43.9% (451/1027)	43.1% (446/1036)

Adverse events that occurred from the first dosing date to Day 84 (12 weeks) of V9231, V9232 and V9235 were summarized.
Subjects who did not receive any CYP3A (Moderate or Strong)/P-gp inhibitor were counted as 'None of inhibitor'.
Subjects who received the multiple medications were counted in each category.

表 2.7.4.7-37　0.2 mg 併合群の発現頻度が 2%以上の性別の副作用発現頻度 (国内のがん患者対象試験)

System Organ Class - Preferred Term	V9222 + V9236				V9237		Overall	
	0.2 mg		Placebo		0.2 mg		0.2 mg	
	Male N=93 n (%)	Female N=62 n (%)	Male N=94 n (%)	Female N=58 n (%)	Male N=74 n (%)	Female N=57 n (%)	Male N=133 n (%)	Female N=91 n (%)
Subjects with ADRs	23 (24.7)	25 (40.3)	20 (21.3)	12 (20.7)	8 (10.8)	12 (21.1)	31 (23.3)	36 (39.6)
感染症および寄生虫症	0	0	2 (2.1)	0	0	0	0	0
- 膀胱炎	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
- 肺炎	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0
- 貧血	0	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (1.1)	2 (3.2)	1 (1.1)	0	0	1 (1.8)	1 (0.8)	3 (3.3)
- 食欲減退	1 (1.1)	1 (1.6)	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.8)	2 (2.2)
- 高トリグリセリド血症	0	1 (1.6)	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (1.1)
精神障害	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
- 激越	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.1)
- ジスキネジー	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.1)
- 感覚鈍麻	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.1)
- 振戦	0	0	1 (1.1)	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.1)
眼障害	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
- 流涙増加	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
心臓障害	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.1)
- 頻脈	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
- 鼻漏	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
胃腸障害	20 (21.5)	22 (35.5)	12 (12.8)	10 (17.2)	5 (6.8)	9 (15.8)	25 (18.8)	30 (33.0)
- 下痢	17 (18.3)	21 (33.9)	10 (10.6)	8 (13.8)	5 (6.8)	7 (12.3)	22 (16.5)	27 (29.7)
- 腹痛	1 (1.1)	2 (3.2)	0	1 (1.7)	1 (1.4)	1 (1.8)	2 (1.5)	3 (3.3)
- 嘔吐	1 (1.1)	2 (3.2)	1 (1.1)	0	0	1 (1.8)	1 (0.8)	3 (3.3)
- 上腹部痛	3 (3.2)	0	0	0	0	0	3 (2.3)	0
- 腹部膨満	0	0	0	0	0	2 (3.5)	0	2 (2.2)
- 悪心	1 (1.1)	0	1 (1.1)	2 (3.4)	0	1 (1.8)	1 (0.8)	1 (1.1)

System Organ Class - Preferred Term	V9222 + V9236				V9237		Overall	
	0.2 mg		Placebo		0.2 mg		0.2 mg	
	Male N=93 n (%)	Female N=62 n (%)	Male N=94 n (%)	Female N=58 n (%)	Male N=74 n (%)	Female N=57 n (%)	Male N=133 n (%)	Female N=91 n (%)
- 便失禁	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
- 直腸しぶり	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.1)
- 口内炎	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
- 肝機能異常	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1.1)	0	1 (1.1)	1 (1.7)	1 (1.4)	1 (1.8)	2 (1.5)	1 (1.1)
- そう痒症	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (0.8)	1 (1.1)
- 発疹	0	0	1 (1.1)	1 (1.7)	1 (1.4)	0	1 (0.8)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.1)
- 関節痛	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.1)
- 筋肉痛	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.1)
腎および尿路障害	0	1 (1.6)	2 (2.1)	0	0	0	0	1 (1.1)
- 蛋白尿	0	1 (1.6)	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (1.1)
- 腎機能障害	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.1)	3 (4.8)	0	1 (1.7)	0	0	1 (0.8)	3 (3.3)
- 悪寒	0	2 (3.2)	0	0	0	0	0	2 (2.2)
- 倦怠感	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
- 発熱	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (1.1)
- 浮腫	0	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0
臨床検査	5 (5.4)	5 (8.1)	4 (4.3)	2 (3.4)	2 (2.7)	1 (1.8)	7 (5.3)	6 (6.6)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (3.2)	0	0	0	0	0	3 (2.3)	0
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (3.2)	0	0	1 (1.7)	0	0	3 (2.3)	0
- 血中尿素増加	1 (1.1)	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (1.1)
- 血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.1)	0	0	0	1 (1.4)	0	2 (1.5)	0
- 血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.1)
- 血中プロラクチン異常	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (1.1)
- 血中プロラクチン増加	0	0	0	0	1 (1.4)	0	1 (0.8)	0
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.1)	1 (1.7)	1 (1.4)	0	1 (0.8)	0
- ヘマトクリット減少	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0

System Organ Class - Preferred Term	V9222 + V9236				V9237		Overall	
	0.2 mg		Placebo		0.2 mg		0.2 mg	
	Male N=93 n (%)	Female N=62 n (%)	Male N=94 n (%)	Female N=58 n (%)	Male N=74 n (%)	Female N=57 n (%)	Male N=133 n (%)	Female N=91 n (%)
- 肝機能検査異常	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	1 (1.1)
- 赤血球数減少	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
- 白血球数減少	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
- 尿中蛋白陽性	0	1 (1.6)	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (1.1)
- 尿中ウロビリノーゲン増加	0	1 (1.6)	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (1.1)
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0
- 血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0
- 血中トリグリセリド増加	0	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0
- 心電図ＱＴ延長	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0

MedDRA ver. 16.1
ADRs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.

表 2.7.4.7-38　0.2 mg 併合群の発現頻度が 2%以上の性別の副作用発現頻度 (国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験)

System Organ Class - Preferred Term	V9238 + V9239 0.2 mg	
	Male N=21 n (%)	Female N=32 n (%)
Subjects with ADRs	6 (28.6)	11 (34.4)
胃腸障害	6 (28.6)	7 (21.9)
- 下痢	4 (19.0)	6 (18.8)
- 腹痛	1 (4.8)	2 (6.3)

MedDRA ver. 16.1
ADRs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.

表 2.7.4.7-39 背景因子別の下痢の有害事象発現頻度 (海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験の投与 12 週後まで)

	V9231		V9232		V9235		Overall	
Subgroup	0.2 mg N=271	Placebo N=272	0.2 mg N=271	Placebo N=274	0.2 mg N=621	Placebo N=619	0.2 mg N=1163	Placebo N=1165
Age (years)								
<40	24.0% (6/25)	0.0% (0/26)	4.8% (1/21)	0.0% (0/40)	9.3% (7/75)	0.0% (0/68)	11.6% (14/121)	0.0% (0/134)
>=40 to <65	4.3% (9/208)	2.5% (5/199)	9.7% (20/206)	2.6% (5/196)	7.0% (31/445)	2.9% (14/475)	7.0% (60/859)	2.8% (24/870)
>=65	7.9% (3/38)	2.1% (1/47)	4.5% (2/44)	0.0% (0/38)	9.9% (10/101)	3.9% (3/76)	8.2% (15/183)	2.5% (4/161)
>=75	16.7% (1/6)	0.0% (0/8)	0.0% (0/9)	0.0% (0/5)	9.1% (2/22)	0.0% (0/10)	8.1% (3/37)	0.0% (0/23)
BMI (kg/m^2)								
<18.5	--- (0/0)	0.0% (0/1)	0.0% (0/1)	0.0% (0/3)	0.0% (0/6)	0.0% (0/7)	0.0% (0/7)	0.0% (0/11)
>=18.5 to <25.0	9.3% (5/54)	0.0% (0/54)	9.1% (4/44)	0.0% (0/53)	6.5% (6/93)	5.2% (5/96)	7.9% (15/191)	2.5% (5/203)
>=25.0 to <30.0	4.4% (3/68)	3.1% (2/64)	10.7% (9/84)	0.0% (0/73)	6.3% (12/192)	1.5% (3/194)	7.0% (24/344)	1.5% (5/331)
>=30.0	6.8% (10/148)	2.6% (4/152)	7.0% (10/142)	3.5% (5/143)	9.1% (30/330)	2.8% (9/322)	8.1% (50/620)	2.9% (18/617)
Gender								
Male	6.4% (7/110)	1.0% (1/104)	7.3% (8/110)	0.9% (1/106)	6.7% (16/238)	2.8% (6/217)	6.8% (31/458)	1.9% (8/427)
Female	6.8% (11/161)	3.0% (5/168)	9.3% (15/161)	2.4% (4/168)	8.4% (32/383)	2.7% (11/402)	8.2% (58/705)	2.7% (20/738)
Race								
American Indian or Alaska Native	0.0% (0/1)	0.0% (0/1)	0.0% (0/3)	25.0% (1/4)	0.0% (0/2)	0.0% (0/7)	0.0% (0/6)	8.3% (1/12)

	V9231		V9232		V9235		Overall	
	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo
Subgroup	N=271	N=272	N=271	N=274	N=621	N=619	N=1163	N=1165
Asian	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
	(0/2)	(0/1)	(0/2)	(0/3)	(0/5)	(0/7)	(0/9)	(0/11)
Black or African American	7.5%	0.0%	2.1%	2.6%	5.0%	1.9%	5.0%	1.5%
	(4/53)	(0/48)	(1/48)	(1/39)	(6/120)	(2/108)	(11/221)	(3/195)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0.0%	0.0%	---	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
	(0/1)	(0/2)	(0/0)	(0/1)	(0/2)	(0/1)	(0/3)	(0/4)
White	6.5%	2.7%	10.1%	1.3%	8.5%	3.0%	8.4%	2.5%
	(14/214)	(6/220)	(22/218)	(3/227)	(42/492)	(15/496)	(78/924)	(24/943)
Average total daily dose of opioid at BL (mg)								
<30	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	10.0%	9.1%	6.3%	7.1%
	(0/5)	(0/1)	(0/1)	(0/2)	(1/10)	(1/11)	(1/16)	(1/14)
>=30 to <=100	4.1%	1.4%	7.4%	1.8%	6.3%	3.0%	6.1%	2.4%
	(6/147)	(2/145)	(12/162)	(3/164)	(24/378)	(11/369)	(42/687)	(16/678)
>100 to <=200	7.5%	1.4%	8.6%	1.6%	10.7%	2.0%	9.3%	1.8%
	(5/67)	(1/72)	(6/70)	(1/63)	(14/131)	(3/149)	(25/268)	(5/284)
>200 to <=400	14.0%	7.7%	18.5%	2.9%	10.4%	3.3%	12.9%	4.5%
	(6/43)	(3/39)	(5/27)	(1/34)	(8/77)	(2/61)	(19/147)	(6/134)
>400	11.1%	0.0%	0.0%	0.0%	4.0%	0.0%	4.4%	0.0%
	(1/9)	(0/15)	(0/11)	(0/11)	(1/25)	(0/29)	(2/45)	(0/55)
Opioid dose strata (mg)								
30-100	4.5%	1.3%	6.6%	1.8%	6.8%	3.3%	6.3%	2.5%
	(7/154)	(2/153)	(11/167)	(3/167)	(27/396)	(13/392)	(45/717)	(18/712)
>100	9.4%	3.4%	11.5%	1.9%	9.3%	1.8%	9.9%	2.2%
	(11/117)	(4/119)	(12/104)	(2/107)	(21/225)	(4/227)	(44/446)	(10/453)
Opioid type								
Oxycodone	3.9%	1.9%	8.3%	1.1%	8.6%	2.1%	7.1%	1.8%
	(4/103)	(2/103)	(7/84)	(1/87)	(13/152)	(3/146)	(24/339)	(6/336)

	V9231		V9232		V9235		Overall	
	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo
Subgroup	N=271	N=272	N=271	N=274	N=621	N=619	N=1163	N=1165
Hydrocodone	6.4%	1.9%	8.1%	1.6%	4.2%	4.4%	5.5%	3.3%
	(3/47)	(1/53)	(5/62)	(1/62)	(7/166)	(7/158)	(15/275)	(9/273)
Morphine	4.9%	3.0%	9.7%	2.8%	5.8%	3.1%	6.3%	3.0%
	(2/41)	(1/33)	(3/31)	(1/36)	(5/86)	(3/98)	(10/158)	(5/167)
Fentanyl	23.1%	6.3%	4.3%	0.0%	13.0%	3.9%	12.2%	3.2%
	(3/13)	(1/16)	(1/23)	(0/28)	(7/54)	(2/51)	(11/90)	(3/95)
Methadone	16.7%	0.0%	0.0%	8.3%	16.1%	0.0%	12.2%	1.8%
	(1/6)	(0/11)	(0/12)	(1/12)	(5/31)	(0/32)	(6/49)	(1/55)
Hydromorphone	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	10.0%	0.0%	4.2%	0.0%
	(0/6)	(0/11)	(0/8)	(0/7)	(1/10)	(0/9)	(1/24)	(0/27)

Adverse events that occurred from the first dosing date to Day 84 (12 weeks) of V9231, V9232 and V9235 were summarized.

表 2.7.4.7-40　背景因子別の腹痛の有害事象発現頻度 (海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験の投与 12 週後まで)

	V9231		V9232		V9235		Overall	
	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo
Subgroup	N=271	N=272	N=271	N=274	N=621	N=619	N=1163	N=1165
Age (years)								
<40	12.0%	0.0%	4.8%	2.5%	14.7%	5.9%	12.4%	3.7%
	(3/25)	(0/26)	(1/21)	(1/40)	(11/75)	(4/68)	(15/121)	(5/134)
>=40 to <65	6.3%	3.0%	8.3%	1.5%	11.2%	4.6%	9.3%	3.6%
	(13/208)	(6/199)	(17/206)	(3/196)	(50/445)	(22/475)	(80/859)	(31/870)
>=65	15.8%	2.1%	2.3%	0.0%	5.9%	2.6%	7.1%	1.9%
	(6/38)	(1/47)	(1/44)	(0/38)	(6/101)	(2/76)	(13/183)	(3/161)
>=75	16.7%	12.5%	0.0%	0.0%	9.1%	0.0%	8.1%	4.3%
	(1/6)	(1/8)	(0/9)	(0/5)	(2/22)	(0/10)	(3/37)	(1/23)
BMI (kg/m^2)								
<18.5	---	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	14.3%	0.0%
	(0/0)	(0/1)	(1/1)	(0/3)	(0/6)	(0/7)	(1/7)	(0/11)

	V9231		V9232		V9235		Overall	
	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo
Subgroup	N=271	N=272	N=271	N=274	N=621	N=619	N=1163	N=1165
>=18.5 to <25.0	3.7%	0.0%	11.4%	0.0%	10.8%	6.3%	8.9%	3.0%
	(2/54)	(0/54)	(5/44)	(0/53)	(10/93)	(6/96)	(17/191)	(6/203)
>=25.0 to <30.0	2.9%	6.3%	8.3%	5.5%	10.4%	3.6%	8.4%	4.5%
	(2/68)	(4/64)	(7/84)	(4/73)	(20/192)	(7/194)	(29/344)	(15/331)
>=30.0	11.5%	2.0%	4.2%	0.0%	11.2%	4.7%	9.7%	2.9%
	(17/148)	(3/152)	(6/142)	(0/143)	(37/330)	(15/322)	(60/620)	(18/617)
Gender								
Male	10.0%	2.9%	5.5%	1.9%	9.2%	2.8%	8.5%	2.6%
	(11/110)	(3/104)	(6/110)	(2/106)	(22/238)	(6/217)	(39/458)	(11/427)
Female	6.8%	2.4%	8.1%	1.2%	11.7%	5.5%	9.8%	3.8%
	(11/161)	(4/168)	(13/161)	(2/168)	(45/383)	(22/402)	(69/705)	(28/738)
Race								
American Indian or Alaska Native	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
	(0/1)	(0/1)	(0/3)	(0/4)	(0/2)	(0/7)	(0/6)	(0/12)
Asian	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	20.0%	0.0%	11.1%	0.0%
	(0/2)	(0/1)	(0/2)	(0/3)	(1/5)	(0/7)	(1/9)	(0/11)
Black or African American	7.5%	0.0%	8.3%	0.0%	8.3%	1.9%	8.1%	1.0%
	(4/53)	(0/48)	(4/48)	(0/39)	(10/120)	(2/108)	(18/221)	(2/195)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0.0%	0.0%	---	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
	(0/1)	(0/2)	(0/0)	(0/1)	(0/2)	(0/1)	(0/3)	(0/4)
White	8.4%	3.2%	6.9%	1.8%	11.4%	5.2%	9.6%	3.9%
	(18/214)	(7/220)	(15/218)	(4/227)	(56/492)	(26/496)	(89/924)	(37/943)
Average total daily dose of opioid at BL (mg)								
<30	20.0%	0.0%	0.0%	0.0%	20.0%	0.0%	18.8%	0.0%
	(1/5)	(0/1)	(0/1)	(0/2)	(2/10)	(0/11)	(3/16)	(0/14)
>=30 to <=100	6.1%	2.1%	6.8%	0.6%	7.9%	4.3%	7.3%	2.9%
	(9/147)	(3/145)	(11/162)	(1/164)	(30/378)	(16/369)	(50/687)	(20/678)

	V9231		V9232		V9235		Overall	
	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo
Subgroup	N=271	N=272	N=271	N=274	N=621	N=619	N=1163	N=1165
>100 to <=200	9.0%	1.4%	10.0%	4.8%	11.5%	4.7%	10.4%	3.9%
	(6/67)	(1/72)	(7/70)	(3/63)	(15/131)	(7/149)	(28/268)	(11/284)
>200 to <=400	14.0%	2.6%	3.7%	0.0%	20.8%	4.9%	15.6%	3.0%
	(6/43)	(1/39)	(1/27)	(0/34)	(16/77)	(3/61)	(23/147)	(4/134)
>400	0.0%	13.3%	0.0%	0.0%	16.0%	6.9%	8.9%	7.3%
	(0/9)	(2/15)	(0/11)	(0/11)	(4/25)	(2/29)	(4/45)	(4/55)
Opioid dose strata (mg)								
30-100	6.5%	2.0%	6.0%	0.6%	8.3%	4.3%	7.4%	2.9%
	(10/154)	(3/153)	(10/167)	(1/167)	(33/396)	(17/392)	(53/717)	(21/712)
>100	10.3%	3.4%	8.7%	2.8%	15.1%	4.8%	12.3%	4.0%
	(12/117)	(4/119)	(9/104)	(3/107)	(34/225)	(11/227)	(55/446)	(18/453)
Opioid type								
Oxycodone	5.8%	1.9%	10.7%	1.1%	9.9%	2.7%	8.8%	2.1%
	(6/103)	(2/103)	(9/84)	(1/87)	(15/152)	(4/146)	(30/339)	(7/336)
Hydrocodone	6.4%	3.8%	3.2%	0.0%	6.0%	3.8%	5.5%	2.9%
	(3/47)	(2/53)	(2/62)	(0/62)	(10/166)	(6/158)	(15/275)	(8/273)
Morphine	9.8%	0.0%	3.2%	2.8%	14.0%	7.1%	10.8%	4.8%
	(4/41)	(0/33)	(1/31)	(1/36)	(12/86)	(7/98)	(17/158)	(8/167)
Fentanyl	0.0%	6.3%	4.3%	0.0%	13.0%	5.9%	8.9%	4.2%
	(0/13)	(1/16)	(1/23)	(0/28)	(7/54)	(3/51)	(8/90)	(4/95)
Methadone	33.3%	0.0%	0.0%	8.3%	29.0%	12.5%	22.4%	9.1%
	(2/6)	(0/11)	(0/12)	(1/12)	(9/31)	(4/32)	(11/49)	(5/55)
Hydromorphone	16.7%	0.0%	12.5%	0.0%	10.0%	11.1%	12.5%	3.7%
	(1/6)	(0/11)	(1/8)	(0/7)	(1/10)	(1/9)	(3/24)	(1/27)

Adverse events that occurred from the first dosing date to Day 84 (12 weeks) of V9231, V9232 and V9235 were summarized.

表 2.7.4.7-41 背景因子別の悪心の有害事象発現頻度 (海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験の投与 12 週後まで)

	V9231		V9232		V9235		Overall	
Subgroup	0.2 mg N=271	Placebo N=272	0.2 mg N=271	Placebo N=274	0.2 mg N=621	Placebo N=619	0.2 mg N=1163	Placebo N=1165
Age (years)								
<40	12.0% (3/25)	0.0% (0/26)	0.0% (0/21)	7.5% (3/40)	6.7% (5/75)	0.0% (0/68)	6.6% (8/121)	2.2% (3/134)
>=40 to <65	2.9% (6/208)	2.0% (4/199)	6.3% (13/206)	2.6% (5/196)	5.8% (26/445)	4.4% (21/475)	5.2% (45/859)	3.4% (30/870)
>=65	7.9% (3/38)	4.3% (2/47)	0.0% (0/44)	2.6% (1/38)	5.9% (6/101)	3.9% (3/76)	4.9% (9/183)	3.7% (6/161)
>=75	0.0% (0/6)	12.5% (1/8)	0.0% (0/9)	0.0% (0/5)	4.5% (1/22)	0.0% (0/10)	2.7% (1/37)	4.3% (1/23)
BMI (kg/m^2)								
<18.5	--- (0/0)	0.0% (0/1)	0.0% (0/1)	0.0% (0/3)	0.0% (0/6)	0.0% (0/7)	0.0% (0/7)	0.0% (0/11)
>=18.5 to <25.0	7.4% (4/54)	1.9% (1/54)	2.3% (1/44)	3.8% (2/53)	8.6% (8/93)	2.1% (2/96)	6.8% (13/191)	2.5% (5/203)
>=25.0 to <30.0	1.5% (1/68)	1.6% (1/64)	4.8% (4/84)	4.1% (3/73)	4.2% (8/192)	3.1% (6/194)	3.8% (13/344)	3.0% (10/331)
>=30.0	4.7% (7/148)	2.6% (4/152)	5.6% (8/142)	2.8% (4/143)	6.4% (21/330)	5.0% (16/322)	5.8% (36/620)	3.9% (24/617)
Gender								
Male	1.8% (2/110)	1.0% (1/104)	2.7% (3/110)	0.9% (1/106)	5.9% (14/238)	3.7% (8/217)	4.1% (19/458)	2.3% (10/427)
Female	6.2% (10/161)	3.0% (5/168)	6.2% (10/161)	4.8% (8/168)	6.0% (23/383)	4.0% (16/402)	6.1% (43/705)	3.9% (29/738)
Race								
American Indian or Alaska Native	0.0% (0/1)	0.0% (0/1)	0.0% (0/3)	0.0% (0/4)	0.0% (0/2)	0.0% (0/7)	0.0% (0/6)	0.0% (0/12)

	V9231		V9232		V9235		Overall	
	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo
Subgroup	N=271	N=272	N=271	N=274	N=621	N=619	N=1163	N=1165
Asian	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	20.0%	0.0%	11.1%	0.0%
	(0/2)	(0/1)	(0/2)	(0/3)	(1/5)	(0/7)	(1/9)	(0/11)
Black or African American	3.8%	0.0%	8.3%	2.6%	3.3%	4.6%	4.5%	3.1%
	(2/53)	(0/48)	(4/48)	(1/39)	(4/120)	(5/108)	(10/221)	(6/195)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0.0%	0.0%	---	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	25.0%
	(0/1)	(0/2)	(0/0)	(0/1)	(0/2)	(1/1)	(0/3)	(1/4)
White	4.7%	2.7%	4.1%	3.5%	6.5%	3.6%	5.5%	3.4%
	(10/214)	(6/220)	(9/218)	(8/227)	(32/492)	(18/496)	(51/924)	(32/943)
Average total daily dose of opioid at BL (mg)								
<30	20.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	9.1%	6.3%	7.1%
	(1/5)	(0/1)	(0/1)	(0/2)	(0/10)	(1/11)	(1/16)	(1/14)
>=30 to <=100	1.4%	1.4%	4.9%	4.3%	4.2%	3.8%	3.8%	3.4%
	(2/147)	(2/145)	(8/162)	(7/164)	(16/378)	(14/369)	(26/687)	(23/678)
>100 to <=200	7.5%	1.4%	4.3%	1.6%	7.6%	3.4%	6.7%	2.5%
	(5/67)	(1/72)	(3/70)	(1/63)	(10/131)	(5/149)	(18/268)	(7/284)
>200 to <=400	9.3%	5.1%	3.7%	2.9%	11.7%	4.9%	9.5%	4.5%
	(4/43)	(2/39)	(1/27)	(1/34)	(9/77)	(3/61)	(14/147)	(6/134)
>400	0.0%	6.7%	9.1%	0.0%	8.0%	3.4%	6.7%	3.6%
	(0/9)	(1/15)	(1/11)	(0/11)	(2/25)	(1/29)	(3/45)	(2/55)
Opioid dose strata (mg)								
30-100	1.9%	1.3%	4.8%	4.2%	4.5%	4.1%	4.0%	3.5%
	(3/154)	(2/153)	(8/167)	(7/167)	(18/396)	(16/392)	(29/717)	(25/712)
>100	7.7%	3.4%	4.8%	1.9%	8.4%	3.5%	7.4%	3.1%
	(9/117)	(4/119)	(5/104)	(2/107)	(19/225)	(8/227)	(33/446)	(14/453)
Opioid type								
Oxycodone	2.9%	1.0%	2.4%	3.4%	5.9%	2.1%	4.1%	2.1%
	(3/103)	(1/103)	(2/84)	(3/87)	(9/152)	(3/146)	(14/339)	(7/336)

	V9231		V9232		V9235		Overall	
	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo
Subgroup	N=271	N=272	N=271	N=274	N=621	N=619	N=1163	N=1165
Hydrocodone	0.0%	1.9%	4.8%	3.2%	3.6%	2.5%	3.3%	2.6%
	(0/47)	(1/53)	(3/62)	(2/62)	(6/166)	(4/158)	(9/275)	(7/273)
Morphine	7.3%	0.0%	12.9%	2.8%	5.8%	8.2%	7.6%	5.4%
	(3/41)	(0/33)	(4/31)	(1/36)	(5/86)	(8/98)	(12/158)	(9/167)
Fentanyl	0.0%	12.5%	4.3%	0.0%	9.3%	5.9%	6.7%	5.3%
	(0/13)	(2/16)	(1/23)	(0/28)	(5/54)	(3/51)	(6/90)	(5/95)
Methadone	16.7%	0.0%	8.3%	0.0%	16.1%	0.0%	14.3%	0.0%
	(1/6)	(0/11)	(1/12)	(0/12)	(5/31)	(0/32)	(7/49)	(0/55)
Hydromorphone	0.0%	0.0%	0.0%	14.3%	20.0%	0.0%	8.3%	3.7%
	(0/6)	(0/11)	(0/8)	(1/7)	(2/10)	(0/9)	(2/24)	(1/27)

Adverse events that occurred from the first dosing date to Day 84 (12 weeks) of V9231, V9232 and V9235 were summarized.

表 2.7.4.7-42　0.2 mg 併合群の発現頻度が 2%以上の年齢別の副作用発現頻度 (国内のがん患者対象試験)

	V9222 + V9236				V9237		Overall	
System Organ Class	0.2 mg		Placebo		0.2 mg		0.2 mg	
- Preferred Term	<65	>=65	<65	>=65	<65	>=65	<65	>=65
	N=79	N=76	N=71	N=81	N=70	N=61	N=114	N=110
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects with ADRs	24 (30.4)	24 (31.6)	12 (16.9)	20 (24.7)	10 (14.3)	10 (16.4)	33 (28.9)	34 (30.9)
胃腸障害	21 (26.6)	21 (27.6)	7 (9.9)	15 (18.5)	6 (8.6)	8 (13.1)	26 (22.8)	29 (26.4)
- 下痢	21 (26.6)	17 (22.4)	6 (8.5)	12 (14.8)	5 (7.1)	7 (11.5)	25 (21.9)	24 (21.8)
- 腹痛	2 (2.5)	1 (1.3)	0	1 (1.2)	1 (1.4)	1 (1.6)	3 (2.6)	2 (1.8)

MedDRA ver. 16.1
ADRs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.

表 2.7.4.7-43　0.2 mg 併合群の発現頻度が 2%以上の年齢別の副作用発現頻度 (国内の非がん性慢性疼痛患者オープンラベル対象試験)

System Organ Class - Preferred Term	V9238 + V9239 0.2 mg	
	<65 N=23 n (%)	>=65 N=30 n (%)
Subjects with ADRs	9 (39.1)	8 (26.7)
胃腸障害	7 (30.4)	6 (20.0)
- 下痢	5 (21.7)	5 (16.7)
- 腹痛	2 (8.7)	1 (3.3)

MedDRA ver. 16.1
ADRs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.

表 2.7.4.7-44 重篤な有害事象一覧 (海外の非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験)

	V9221				V9231 + V9232		V9235		Overall	
System Organ Class - Preferred Term	0.1 mg N=61 n (%)	0.2 mg N=60 n (%)	0.4 mg N=61 n (%)	Placebo N=61 n (%)	0.2 mg N=542 n (%)	Placebo N=546 n (%)	0.2 mg N=621 n (%)	Placebo N=619 n (%)	0.2 mg N=1223 n (%)	Placebo N=1226 n (%)
Subjects with SAEs	2 (3.3)	0	1 (1.6)	0	23 (4.2)	18 (3.3)	54 (8.7)	65 (10.5)	77 (6.3)	83 (6.8)
感染症および寄生虫症	1 (1.6)	0	0	0	3 (0.6)	4 (0.7)	15 (2.4)	17 (2.7)	18 (1.5)	21 (1.7)
- 肺炎	0	0	0	0	0	2 (0.4)	7 (1.1)	3 (0.5)	7 (0.6)	5 (0.4)
- 虫垂炎	1 (1.6)	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0
- 蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	2 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)
- 気管支炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 帯状疱疹	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0
- 大葉性肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
- 中耳炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 耳下腺炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 敗血症	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)
- 皮下組織膿瘍	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 尿路感染	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0
- 細菌性関節炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 眼窩蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
- 感染性皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 限局性感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 壊死性筋膜炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- インフルエンザ性肺炎	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
- 歯膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- ウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 尿路性敗血症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 歯感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 細菌性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- シュードモナス性尿路感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 処置後感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)

	V9221				V9231 + V9232		V9235		Overall	
System Organ Class - Preferred Term	0.1 mg N=61 n (%)	0.2 mg N=60 n (%)	0.4 mg N=61 n (%)	Placebo N=61 n (%)	0.2 mg N=542 n (%)	Placebo N=546 n (%)	0.2 mg N=621 n (%)	Placebo N=619 n (%)	0.2 mg N=1223 n (%)	Placebo N=1226 n (%)
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	1 (0.2)	4 (0.6)	3 (0.5)	4 (0.3)	4 (0.3)
- 腺癌	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 結腸腺癌	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 乳癌	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 肺扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 膀胱移行上皮癌	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)
- 小細胞肺癌	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 肺の悪性新生物	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0
- 縦隔リンパ節腫脹	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0
免疫系障害	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0
- 過敏症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)	0
- 脱水	0	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)	0
- 低マグネシウム血症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0
精神障害	0	0	0	0	0	2 (0.4)	3 (0.5)	3 (0.5)	3 (0.2)	5 (0.4)
- パニック発作	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- ストレス	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 精神病性障害	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)
- 急性精神病	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- うつ病	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 自殺念慮	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 精神状態変化	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
神経系障害	0	0	0	0	2 (0.4)	3 (0.5)	7 (1.1)	5 (0.8)	9 (0.7)	8 (0.7)
- 中毒性脳症	0	0	0	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0
- 頚動脈狭窄	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 脳血管発作	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
- 頭痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 意識消失	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 坐骨神経痛	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0

	V9221				V9231 + V9232		V9235		Overall	
System Organ Class	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo
- Preferred Term	N=61	N=60	N=61	N=61	N=542	N=546	N=621	N=619	N=1223	N=1226
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
- 一過性脳虚血発作	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
- 頚髄神経根障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 手根管症候群	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 痙攣	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
- 脊髄性跛行症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 失神	0	0	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.2)
- 代謝性脳症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
心臓障害	0	0	1 (1.6)	0	3 (0.6)	2 (0.4)	3 (0.5)	9 (1.5)	6 (0.5)	11 (0.9)
- うっ血性心不全	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	2 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)
- 急性心筋梗塞	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
- 心筋梗塞	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 上室性頻脈	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0
- 心室性期外収縮	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0
- 狭心症	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)
- 不安定狭心症	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)
- 第一度房室ブロック	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 心停止	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 僧帽弁閉鎖不全症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 洞不全症候群	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
- 左室機能不全	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.5)	2 (0.3)	4 (0.3)	3 (0.2)
- 深部静脈血栓症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)
- 大腿動脈閉塞	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 末梢動脈閉塞性疾患	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 動脈硬化症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 低血圧	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	6 (1.0)	7 (1.1)	8 (0.7)	8 (0.7)
- 慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.5)	4 (0.3)	4 (0.3)
- 肺塞栓症	0	0	0	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0
- 呼吸困難	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 自然気胸	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0

	V9221				V9231 + V9232		V9235		Overall	
System Organ Class	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo
- Preferred Term	N=61	N=60	N=61	N=61	N=542	N=546	N=621	N=619	N=1223	N=1226
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
- 喘息	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 慢性気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 胸膜炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 呼吸不全	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
胃腸障害	0	0	0	0	4 (0.7)	1 (0.2)	5 (0.8)	9 (1.5)	9 (0.7)	10 (0.8)
- 腹痛	0	0	0	0	1 (0.2)	0	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	1 (0.1)
- 虚血性大腸炎	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0
- 便秘	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 十二指腸炎	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0
- 腸炎	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0
- 胃炎	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
- 嘔吐	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)
- 胃軸捻転	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 大腸炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 鼓腸	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 胃排出不全	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 小腸閉塞	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 胃静脈瘤	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (0.2)	0	2 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.2)	1 (0.1)
- 胆石症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0
- 胆管結石	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 胆嚢炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 皮膚壊死	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	3 (0.6)	3 (0.5)	15 (2.4)	14 (2.3)	18 (1.5)	17 (1.4)
- 変形性関節症	0	0	0	0	0	1 (0.2)	4 (0.6)	3 (0.5)	4 (0.3)	4 (0.3)
- 背部痛	0	0	0	0	1 (0.2)	0	2 (0.3)	5 (0.8)	3 (0.2)	5 (0.4)
- 腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0
- 頚部痛	0	0	0	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)	0
- 関節痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0

	V9221				V9231 + V9232		V9235		Overall	
System Organ Class	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo
- Preferred Term	N=61	N=60	N=61	N=61	N=542	N=546	N=621	N=619	N=1223	N=1226
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
- 筋痙縮	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 筋力低下	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0
- 筋肉痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 四肢痛	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0
- 脊柱管狭窄症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 変形性脊椎症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 腱鞘炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 筋骨格系胸痛	0	0	0	0	0	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.2)
- 脊椎すべり症	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
- 関節炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 横紋筋融解症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 椎間板変性症	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)
腎および尿路障害	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	5 (0.8)	1 (0.1)	5 (0.4)
- 急性腎不全	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
- 腎結石症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 腎不全	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 尿閉	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 膀胱脱	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
先天性，家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0
- 動脈管開存症	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0
- 鎌状赤血球貧血クリーゼ	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.6)	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.6)	1 (0.1)	5 (0.4)
- 医療機器位置異常	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 胸痛	1 (1.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 医療機器不具合	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
- 非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.5)	0	3 (0.2)
- 外科手術不成功	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
臨床検査	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 血中カリウム増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
傷害，中毒および処置合併症	0	0	0	0	3 (0.6)	2 (0.4)	3 (0.5)	4 (0.6)	6 (0.5)	6 (0.5)
- 過量投与	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.2)	1 (0.1)

	V9221				V9231 + V9232		V9235		Overall	
System Organ Class	0.1 mg	0.2 mg	0.4 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo	0.2 mg	Placebo
- Preferred Term	N=61	N=60	N=61	N=61	N=542	N=546	N=621	N=619	N=1223	N=1226
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
- 偶発的過量投与	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 靭帯捻挫	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0
- 橈骨骨折	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0
- 下肢骨折	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
- 膝蓋骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 交通事故	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 腱断裂	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
- 外傷性血腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 外傷後頚部症候群	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)
- 末梢動脈再狭窄	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)

MedDRA ver. 16.1
SAEs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.

表 2.7.4.7-45 MedDRA「薬剤離脱 (SMQ)」に該当する基本語 (PT)

薬剤離脱 (SMQ)	
PT	薬物離脱性痙攣; 薬物離脱性頭痛; 薬物離脱維持療法; 薬剤離脱症候群; 新生児薬物離脱症候群; 薬物リハビリテーション; リバウンド効果; ステロイド離脱症候群; 離脱性不整脈; 離脱症候群

表 2.7.4.7-46 オピオイド離脱症候群に関連する可能性がある基本語 (PT)

Source	SMQ, symptom or opioid withdrawal scale item	MedDRA Preferred Term
DSM-V	Dysphoric mood(s)	激越性うつ病; 抑うつ気分; うつ病; 不快気分; 抑うつ症状
	Nausea	悪心
	Vomiting	嘔吐
	Muscle aches	筋肉痛
	Lacrimation	流涙増加
	Rhinorrhea	鼻漏; 鼻炎
	Pupillary dilation	散瞳
	Piloerection	立毛
	Sweating	多汗症; 寝汗; 冷汗
	Diarrhea	下痢
	Yawning	あくび
	Fever	発熱
	Insomnia	不眠症; 中期不眠症; 初期不眠症; 早朝覚醒型不眠症
COWS	Resting Pulse Rate	心拍数増加; 動悸; 頻脈; 洞性頻脈
	Sweating	多汗症; 寝汗; 冷汗
	Restlessness	落ち着きのなさ; アカシジア; 睡眠の質低下
	Pupil size	散瞳
	Bone or Joint aches	骨痛; 関節痛
	Runny nose or tearing	鼻漏; 流涙増加; 鼻炎
	GI Upset	腹部不快感; 上腹部痛; 悪心; 嘔吐; 下痢
	Tremor	振戦; びくびく感
	Yawning	あくび
	Anxiety or Irritability	不安; 不安障害; 易刺激性; 激越
	Gooseflesh skin	立毛
SOWS	"I feel anxious"	不安; 不安障害; 易刺激性; 激越
	"I feel like yawning"	あくび
	"I am perspiring"	多汗症; 寝汗; 冷汗
	"My eyes are teary"	流涙増加
	"My nose is running"	鼻漏; 鼻炎
	"I have goosebumps"	立毛
	"I am shaking"	振戦; びくびく感
	"I have hot flushes"	ほてり; 熱感; 潮紅
SOWS	"I have cold flushes"	悪寒; 冷感
	"My bones and muscles ache"	骨痛; 筋肉痛
	"I feel restless"	落ち着きのなさ; アカシジア
	"I feel nauseous"	悪心
	"I feel like vomiting"	嘔吐
	"My muscles twitch"	筋攣縮; 筋痙縮; ミオクローヌス
	"I have stomach cramps"	上腹部痛
	"I feel like using now"	薬物乱用; 薬物依存; 薬効低下
FDA request	Perspiration	多汗症; 寝汗; 冷汗
	Hyperactive behavior	精神運動亢進
	Joint aches	関節痛

Source	SMQ, symptom or opioid withdrawal scale item	MedDRA Preferred Term
	Abdominal pain	腹痛; 下腹部痛; 上腹部痛
	Stomach cramps	上腹部痛
	Hot flash(es)	ほてり
	Cold flash(es)	冷感
	Cold flush	潮紅
	Sneezing	くしゃみ

表 2.7.4.7-47 COWS 合計スコアのカテゴリ分類 (国内のがん患者対象試験)

Time Point	Category	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237 [a]
		0.1 mg N=56 n (%)	0.2 mg N=58 n (%)	0.4 mg N=56 n (%)	Placebo N=56 n (%)	0.2 mg N=97 n (%)	Placebo N=96 n (%)	0.2 mg N=155 n (%)	Placebo N=152 n (%)	0.2 mg N=131 n (%)
Baseline	< 5	56 (100.0)	58 (100.0)	52 (92.9)	54 (96.4)	97 (100.0)	96 (100.0)	155 (100.0)	150 (98.7)	131 (100.0)
	5-12	0	0	4 (7.1)	2 (3.6)	0	0	0	2 (1.3)	0
	13-24	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	25-36	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	> 36	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	56 (100.0)	58 (100.0)	56 (100.0)	56 (100.0)	97 (100.0)	96 (100.0)	155 (100.0)	152 (100.0)	131 (100.0)
Day 1 (post dose)	< 5	56 (100.0)	57 (100.0)	56 (100.0)	56 (100.0)	97 (100.0)	96 (100.0)	154 (100.0)	152 (100.0)	---
	5-12	0	0	0	0	0	0	0	0	---
	13-24	0	0	0	0	0	0	0	0	---
	25-36	0	0	0	0	0	0	0	0	---
	> 36	0	0	0	0	0	0	0	0	---
	Total	56 (100.0)	57 (100.0)	56 (100.0)	56 (100.0)	97 (100.0)	96 (100.0)	154 (100.0)	152 (100.0)	---
Week 1	< 5	53 (100.0)	52 (96.3)	46 (90.2)	52 (98.1)	85 (100.0)	89 (98.9)	137 (98.6)	141 (98.6)	---
	5-12	0	2 (3.7)	5 (9.8)	1 (1.9)	0	1 (1.1)	2 (1.4)	2 (1.4)	---
	13-24	0	0	0	0	0	0	0	0	---
	25-36	0	0	0	0	0	0	0	0	---
	> 36	0	0	0	0	0	0	0	0	---
	Total	53 (100.0)	54 (100.0)	51 (100.0)	53 (100.0)	85 (100.0)	90 (100.0)	139 (100.0)	143 (100.0)	---
Week 2	< 5	50 (98.0)	53 (100.0)	45 (93.8)	52 (100.0)	82 (100.0)	88 (100.0)	135 (100.0)	140 (100.0)	131 (100.0)
	5-12	1 (2.0)	0	3 (6.3)	0	0	0	0	0	0
	13-24	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	25-36	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	> 36	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	51 (100.0)	53 (100.0)	48 (100.0)	52 (100.0)	82 (100.0)	88 (100.0)	135 (100.0)	140 (100.0)	131 (100.0)
Week 2 or early termination	< 5	53 (98.1)	56 (98.2)	52 (94.5)	54 (98.2)	94 (100.0)	95 (100.0)	150 (99.3)	149 (99.3)	---
	5-12	1 (1.9)	1 (1.8)	3 (5.5)	1 (1.8)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	---
	13-24	0	0	0	0	0	0	0	0	---
	25-36	0	0	0	0	0	0	0	0	---
	> 36	0	0	0	0	0	0	0	0	---
	Total	54 (100.0)	57 (100.0)	55 (100.0)	55 (100.0)	94 (100.0)	95 (100.0)	151 (100.0)	150 (100.0)	---
Week 4	< 5	---	---	---	---	---	---	---	---	126 (99.2)
	5-12	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (0.8)

Time Point	Category	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237 [a]
		0.1 mg N=56 n (%)	0.2 mg N=58 n (%)	0.4 mg N=56 n (%)	Placebo N=56 n (%)	0.2 mg N=97 n (%)	Placebo N=96 n (%)	0.2 mg N=155 n (%)	Placebo N=152 n (%)	0.2 mg N=131 n (%)
	13-24	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	25-36	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	> 36	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	Total	---	---	---	---	---	---	---	---	127 (100.0)
Week 6	< 5	---	---	---	---	---	---	---	---	119 (99.2)
	5-12	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (0.8)
	13-24	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	25-36	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	> 36	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	Total	---	---	---	---	---	---	---	---	120 (100.0)
Week 10	< 5	---	---	---	---	---	---	---	---	113 (100.0)
	5-12	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	13-24	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	25-36	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	> 36	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	Total	---	---	---	---	---	---	---	---	113 (100.0)
Week 14	< 5	---	---	---	---	---	---	---	---	106 (100.0)
	5-12	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	13-24	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	25-36	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	> 36	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	Total	---	---	---	---	---	---	---	---	106 (100.0)
Week 14 or early termination	< 5	---	---	---	---	---	---	---	---	121 (97.6)
	5-12	---	---	---	---	---	---	---	---	2 (1.6)
	13-24	---	---	---	---	---	---	---	---	1 (0.8)
	25-36	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	> 36	---	---	---	---	---	---	---	---	0
	Total	---	---	---	---	---	---	---	---	124 (100.0)

[a] Day 1 in V9236 is considered as Day 1 in V9237. The data collected at pre-dose of study drug at Week 2 were regarded as the time point data.

表 2.7.4.7-48 COWS 合計スコアのカテゴリ分類 (国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験)

Time Point	Category	V9238 0.2 mg N=43 n (%)	V9239 0.2 mg N=10 n (%)	V9238 + V9239 0.2 mg N=53 n (%)
Baseline	< 5	43 (100.0)	10 (100.0)	53 (100.0)
	5-12	0	0	0
	13-24	0	0	0
	25-36	0	0	0
	> 36	0	0	0
	Total	43 (100.0)	10 (100.0)	53 (100.0)
Day 1 (post dose)	< 5	43 (100.0)	10 (100.0)	53 (100.0)
	5-12	0	0	0
	13-24	0	0	0
	25-36	0	0	0
	> 36	0	0	0
	Total	43 (100.0)	10 (100.0)	53 (100.0)
Week 2	< 5	41 (100.0)	10 (100.0)	51 (100.0)
	5-12	0	0	0
	13-24	0	0	0
	25-36	0	0	0
	> 36	0	0	0
	Total	41 (100.0)	10 (100.0)	51 (100.0)
Week 12	< 5	37 (100.0)	8 (100.0)	45 (100.0)
	5-12	0	0	0
	13-24	0	0	0
	25-36	0	0	0
	> 36	0	0	0
	Total	37 (100.0)	8 (100.0)	45 (100.0)
Week 24	< 5	35 (100.0)	7 (100.0)	42 (100.0)
	5-12	0	0	0
	13-24	0	0	0
	25-36	0	0	0
	> 36	0	0	0
	Total	35 (100.0)	7 (100.0)	42 (100.0)
Week 36	< 5	33 (100.0)	7 (100.0)	40 (100.0)
	5-12	0	0	0
	13-24	0	0	0
	25-36	0	0	0
	> 36	0	0	0
	Total	33 (100.0)	7 (100.0)	40 (100.0)
Week 48	< 5	31 (100.0)	7 (100.0)	38 (100.0)
	5-12	0	0	0
	13-24	0	0	0
	25-36	0	0	0
	> 36	0	0	0
	Total	31 (100.0)	7 (100.0)	38 (100.0)
Week 48 or early termination	< 5	40 (100.0)	10 (100.0)	50 (100.0)
	5-12	0	0	0
	13-24	0	0	0
	25-36	0	0	0
	> 36	0	0	0
	Total	40 (100.0)	10 (100.0)	50 (100.0)

表 2.7.4.7-49　MACE に関する各 SMQ に該当する PT

心筋梗塞の SMQ		
	心筋梗塞 (SMQ)	
	PT	急性冠動脈症候群，急性心筋梗塞，血中クレアチンホスホキナーゼ MB 異常，血中クレアチンホスホキナーゼ MB 増加，冠動脈塞栓症，冠動脈閉塞，冠動脈再閉塞，冠動脈血栓症，冠動脈バイパス血栓症，コーニス症候群，心筋梗塞，心筋再潅流障害，気絶心筋，乳頭筋梗塞，処置後心筋梗塞，梗塞後狭心症，無症候性心筋梗塞，トロポニン I 増加，トロポニン増加，トロポニン T 増加，血中クレアチンホスホキナーゼ異常，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，心筋酵素増加，心電図の電気的無活動領域，心電図異常 Q 波，心電図 ST 部分異常，心電図 ST 部分上昇，心電図 ST−T 部分上昇，梗塞，心筋血流スキャン異常，移植血管閉塞
脳血管発作 (脳卒中) の SMQ		
	中枢神経系出血および脳血管性損傷に伴う状態 (SMQ)	
	PT	失認症，一過性黒内障，脳血管造影異常，失語症，バリント症候群，脳損傷，頚動脈形成，頚動脈瘤，頚動脈解離，中枢痛症候群，梅毒性脳動脈瘤破裂，脳ヘモジデリン沈着，脳血管発作予防，シャルコ・ブシャール微小動脈瘤，先天性不全片麻痺，CSF ビリルビン陽性，両麻痺，構語障害，不全片麻痺，片麻痺，内頚動脈屈曲，脳内動脈瘤手術，頭蓋内動脈瘤，修正ランキンスコア減少，修正ランキンスコア増加，不全単麻痺，単麻痺，NIH 脳卒中スケール異常，NIH 脳卒中スケールスコア減少，NIH 脳卒中スケールスコア増加，麻痺，弛緩性麻痺，不全対麻痺，対麻痺，不全麻痺，脳卒中後うつ病，四肢不全麻痺，四肢麻痺，CSF 赤血球陽性，痙性麻痺，痙性対麻痺，脳表ヘモジデリン沈着症，椎骨動脈解離，視覚正中線偏位症候群
	出血性脳血管障害 (SMQ)	
	PT	大脳基底核出血，大脳基底核卒中，脳幹血腫，脳幹出血，脳幹微小出血，脳幹卒中，頚動脈瘤破裂，中枢神経系出血，小脳血腫，小脳出血，小脳微小出血，出血性脳動静脈奇形，脳血腫，脳出血，胎児脳出血，新生児脳出血，脳微小出血，脳血管発作，脳血管障害，硬膜外血腫，頭蓋内出血，出血性脳梗塞，出血性卒中，卒中の出血性変化，脳内血腫除去術，頭蓋内血腫，脳室内出血，新生児脳室内出血，髄膜出血，被殻出血，破裂性脳動脈瘤，脊髄出血，脊髄硬膜外出血，脊髄血腫，進行性脳卒中，くも膜下出血，新生児くも膜下出血，硬膜下血腫，硬膜下血腫除去，硬膜下出血，新生児硬膜下出血，視床出血
	虚血性脳血管障害 (SMQ)	
	PT	大脳基底核梗塞，大脳基底核卒中，脳底動脈閉塞，脳底動脈狭窄，脳底動脈血栓症，腕頭動脈閉塞，脳低酸素症，脳幹梗塞，脳幹部虚血，脳幹卒中，脳幹血栓症，内包性前兆症候群，頚動脈塞栓，頚動脈硬化症，頚動脈バイパス，頚動脈疾患，頚動脈不全，頚動脈閉塞，頚動脈再狭窄，頚動脈狭窄，頚動脈ステント挿入，頚動脈ステント除去，頚動脈血栓症，頚動脈内膜剥離術，頚動脈血行再建，小脳動脈閉塞，小脳動脈血栓症，小脳塞栓症，小脳梗塞，小脳虚血，脳動脈硬化症，大脳動脈塞栓症，大脳動脈閉塞，大脳動脈狭窄，大脳動脈血栓症，脳ガス塞栓症，脳梗塞，胎児脳梗塞，脳虚血，脳血行再建，敗血症性脳梗塞，虚血性脳小血管疾患，脳血栓症，脳血管収縮，大脳静脈血栓症，脳血管発作，脳血管障害，脳血管不全，脳血管狭窄，塞栓性脳梗塞，塞栓性脳卒中，低酸素性虚血性脳症，内耳梗塞，虚血性脳梗塞，虚血性脳卒中，ラクナ梗塞，外側髄症候群，ミラール・ギュブレ症候群，もやもや病，処置後脳卒中，脳実質外動脈閉塞，回復性虚血性神経脱落症候，脊髄動脈塞栓症脊髄動脈血栓症，進行性脳卒中，鎖骨下動脈スチール症候群，視床梗塞，血栓性脳梗塞，血栓性脳卒中，一過性脳虚血発作，血管性脳症，椎骨動脈閉塞，椎骨動脈狭窄，椎骨動脈血栓症，椎骨脳底動脈不全，ワレンベルグ症候群

表 2.7.4.7-50「消化管の穿孔 (SMQ)」及び「消化管の穿孔，潰瘍，出血あるいは閉塞についての非特異的所見/処置 (SMQ)」に該当する基本語 (PT)

消化管の穿孔 (SMQ)	
PT	腹部膿瘍，腹壁膿瘍，腸管膿瘍，後天性気管食道瘻，肛門膿瘍，痔瘻，痔瘻切除，穿孔性吻合部潰瘍，肛門外陰部瘻，大動脈十二指腸瘻，大動脈食道瘻，虫垂膿瘍，穿孔性虫垂炎，化学性腹膜炎，結腸瘻修復，結腸膿瘍，結腸瘻，憩室瘻，憩室穿孔，ダグラス窩膿瘍，十二指腸瘻，十二指腸穿孔，穿孔性十二指腸潰瘍，閉塞を伴う穿孔性十二指腸潰瘍，十二指腸潰瘍修復，小腸結腸瘻，腸管皮膚瘻，腸膀胱瘻，胃瘻，胃瘻修復，胃穿孔，穿孔性胃潰瘍，閉塞性穿孔性胃潰瘍，胃腸吻合部漏出，胃腸管瘻，胃腸管瘻修復，消化管穿孔，穿孔性胃腸潰瘍，胃胸腔瘻，胃脾瘻，回腸瘻，回腸穿孔，回腸潰瘍穿孔，腸管瘻，腸管瘻修復，腸管穿孔，穿孔性腸潰瘍，空腸瘻，空腸穿孔，穿孔性空腸潰瘍，穿孔性大腸潰瘍，大腸穿孔，新生児腸管穿孔，食道瘻，食道瘻修復，食道穿孔，食道破裂，穿孔性食道潰瘍，食道気管支瘻，傍食道膿瘍，穿孔性消化性潰瘍，閉塞性穿孔性消化性潰瘍，穿孔消化性潰瘍かがり縫い，穿孔性潰瘍，会陰膿瘍，直腸周囲膿瘍，腹膜膿瘍，腹膜炎，細菌性腹膜炎，処置による腸管穿孔，直腸膿瘍，直腸瘻修復，直腸穿孔，直腸尿道瘻，後腹膜膿瘍，小腸穿孔，穿孔性小腸潰瘍
消化管の穿孔，潰瘍，出血あるいは閉塞についての非特異的所見/処置 (SMQ)	
PT	血性腹膜透析排液，腐食性胃炎，腸係蹄固定，胃アトニー，胃運動低下，消化管運動低下，血性腹水，腹腔内血腫，腹腔内出血，巨大結腸，腸間膜血腫，腸間膜出血，粘膜びらん，粘膜出血，粘膜潰瘍，麻薬性腸症候群，食道アカラシア，食道アトニー，食道運動低下，腹膜血腫，腹膜出血，後腹膜血腫，後腹膜出血，中毒性腸拡張，腹部不快感，結腸内視鏡検査異常，大腸内視鏡検査異常，小腸内視鏡検査異常，上部消化管内視鏡検査異常，腸炎，腸瘻造設，腸瘻閉鎖，心窩部不快感，試験開腹，胃切除，胃バイパス，胃手術，胃腸吻合，消化器痛，胃腸音異常，回腸手術，回腸切除，回腸結腸バイパス，回腸瘻造設，腸切除，腸通過時間延長，虚血性小腸炎，空腸手術，空腸切除，空腸瘻造設，空腸瘻閉鎖，腹腔鏡検査異常，胎便性腹膜炎，食道不快感，食道線維症，食道痛，食道腸吻合，食道胃十二指腸内視鏡検査異常，食道胃内視鏡検査異常，食道鏡検査異常，直腸結腸炎，直腸鏡検査異常，直腸Ｓ状結腸鏡検査異常，直腸超音波検査異常，Ｓ状結腸鏡検査異常，噴出性嘔吐，胃腸管Ｘ線異常，下部消化管Ｘ線造影異常，上部消化管Ｘ線造影異常

表 2.7.4.7-51　投与開始後の副作用の器官別大分類別発現頻度 (国内のがん患者対象試験)

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class - Preferred Term	0.1 mg N=56 n (%)	0.2 mg N=58 n (%)	0.4 mg N=56 n (%)	Placebo N=56 n (%)	0.2 mg N=97 n (%)	Placebo N=96 n (%)	0.2 mg N=155 n (%)	Placebo N=152 n (%)	0.2 mg N=131 n (%)	0.2 mg N=224 n (%)
Subjects with ADRs	23 (41.1)	27 (46.6)	32 (57.1)	22 (39.3)	21 (21.6)	10 (10.4)	48 (31.0)	32 (21.1)	20 (15.3)	67 (29.9)
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.0)	0	2 (1.3)	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
代謝および栄養障害	3 (5.4)	2 (3.4)	1 (1.8)	0	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (1.9)	1 (0.7)	1 (0.8)	4 (1.8)
精神障害	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
神経系障害	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.4)
眼障害	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
心臓障害	0	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
血管障害	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
胃腸障害	15 (26.8)	24 (41.4)	28 (50.0)	15 (26.8)	18 (18.6)	7 (7.3)	42 (27.1)	22 (14.5)	14 (10.7)	55 (24.6)
肝胆道系障害	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (1.7)	3 (5.4)	2 (3.6)	0	0	1 (0.6)	2 (1.3)	2 (1.5)	3 (1.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
腎および尿路障害	0	1 (1.7)	0	2 (3.6)	0	0	1 (0.6)	2 (1.3)	0	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.7)	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (3.1)	0	4 (2.6)	1 (0.7)	0	4 (1.8)
臨床検査	6 (10.7)	7 (12.1)	1 (1.8)	5 (8.9)	3 (3.1)	1 (1.0)	10 (6.5)	6 (3.9)	3 (2.3)	13 (5.8)

MedDRA ver. 16.1

表 2.7.4.7-52　副作用の器官別大分類別発現頻度 (国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験)

	V9238	V9239	V9238 + V9239
System Organ Class - Preferred Term	0.2 mg N=43 n (%)	0.2 mg N=10 n (%)	0.2 mg N=53 n (%)
Subjects with ADRs	12 (27.9)	5 (50.0)	17 (32.1)
精神障害	1 (2.3)	0	1 (1.9)
神経系障害	1 (2.3)	0	1 (1.9)
胃腸障害	9 (20.9)	4 (40.0)	13 (24.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.3)	0	1 (1.9)
臨床検査	0	1 (10.0)	1 (1.9)

MedDRA ver. 16.1

表 2.7.4.7-53　副作用の器官別大分類別発現頻度 (海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験の投与 12 週後まで)

	V9231		V9232		V9235		Overall	
System Organ Class - Preferred Term	0.2 mg N=271 n (%)	Placebo N=272 n (%)	0.2 mg N=271 n (%)	Placebo N=274 n (%)	0.2 mg N=621 n (%)	Placebo N=619 n (%)	0.2 mg N=1163 n (%)	Placebo N=1165 n (%)
Subjects with ADRs	58 (21.4)	40 (14.7)	52 (19.2)	30 (10.9)	123 (19.8)	87 (14.1)	233 (20.0)	157 (13.5)
感染症および寄生虫症	4 (1.5)	3 (1.1)	2 (0.7)	0	5 (0.8)	4 (0.6)	11 (0.9)	7 (0.6)
血液およびリンパ系障害	2 (0.7)	0	0	0	1 (0.2)	0	3 (0.3)	0
免疫系障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0
代謝および栄養障害	1 (0.4)	0	0	1 (0.4)	8 (1.3)	4 (0.6)	9 (0.8)	5 (0.4)
精神障害	0	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	4 (0.6)	2 (0.3)	5 (0.4)	5 (0.4)
神経系障害	5 (1.8)	6 (2.2)	5 (1.8)	3 (1.1)	14 (2.3)	20 (3.2)	24 (2.1)	29 (2.5)
眼障害	2 (0.7)	0	1 (0.4)	0	2 (0.3)	1 (0.2)	5 (0.4)	1 (0.1)
耳および迷路障害	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
心臓障害	1 (0.4)	0	0	0	3 (0.5)	1 (0.2)	4 (0.3)	1 (0.1)
血管障害	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	6 (1.0)	2 (0.3)	9 (0.8)	5 (0.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (0.7)	0	3 (1.1)	0	4 (0.6)	4 (0.6)	9 (0.8)	4 (0.3)
胃腸障害	40 (14.8)	17 (6.3)	42 (15.5)	20 (7.3)	92 (14.8)	52 (8.4)	174 (15.0)	89 (7.6)
肝胆道系障害	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	6 (2.2)	4 (1.5)	3 (1.1)	1 (0.4)	9 (1.4)	8 (1.3)	18 (1.5)	13 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.7)	3 (1.1)	7 (2.6)	4 (1.5)	9 (1.4)	7 (1.1)	18 (1.5)	14 (1.2)
腎および尿路障害	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	5 (0.8)	4 (0.6)	5 (0.4)	6 (0.5)
生殖系および乳房障害	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (1.5)	3 (1.1)	4 (1.5)	2 (0.7)	18 (2.9)	15 (2.4)	26 (2.2)	20 (1.7)
臨床検査	2 (0.7)	6 (2.2)	3 (1.1)	3 (1.1)	1 (0.2)	2 (0.3)	6 (0.5)	11 (0.9)
傷害，中毒および処置合併症	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)

MedDRA ver. 16.1

Adverse events that occurred from the first dosing date to the last dosing date but no later than Day 84 (12 weeks) of V9231，V9232 and V9235 were summarized,

表 2.7.4.7-54　投与開始後の臨床検査値異常変動の副作用発現頻度 (国内のがん患者対象試験)

	V9222				V9236		V9222 + V9236		V9237	Overall
System Organ Class - Preferred Term	0.1 mg N=56 n (%)	0.2 mg N=58 n (%)	0.4 mg N=56 n (%)	Placebo N=56 n (%)	0.2 mg N=97 n (%)	Placebo N=96 n (%)	0.2 mg N=155 n (%)	Placebo N=152 n (%)	0.2 mg N=131 n (%)	0.2 mg N=224 n (%)
臨床検査	6 (10.7)	7 (12.1)	1 (1.8)	5 (8.9)	3 (3.1)	1 (1.0)	10 (6.5)	6 (3.9)	3 (2.3)	13 (5.8)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (3.4)	0	0	1 (1.0)	0	3 (1.9)	0	0	3 (1.3)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (3.4)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (1.9)	1 (0.7)	0	3 (1.3)
- 血中尿素増加	1 (1.8)	2 (3.4)	0	0	0	0	2 (1.3)	0	0	2 (0.9)
- 血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.8)	2 (0.9)
- 血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- 血中プロラクチン異常	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 血中プロラクチン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.4)
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	2 (3.6)	0	0	0	2 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.4)
- ヘマトクリット減少	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 肝機能検査異常	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 赤血球数減少	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 白血球数減少	0	1 (1.7)	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.4)
- 尿中蛋白陽性	3 (5.4)	1 (1.7)	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (0.4)
- 尿中ウロビリノーゲン増加	0	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	1 (0.6)	1 (0.7)	0	1 (0.4)
- 血中アルブミン減少	1 (1.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
- 血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)	0	0
- 血中トリグリセリド増加	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 心電図ＱＴ延長	0	0	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.7)	0	0
- 総蛋白減少	2 (3.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA ver. 16.1
TEAEs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.

表 2.7.4.7-55　臨床検査値異常変動の副作用発現頻度 (国内の非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験)

	V9238	V9239	V9238 + V9239
System Organ Class	0.2 mg	0.2 mg	0.2 mg
- Preferred Term	N=43	N=10	N=53
	n (%)	n (%)	n (%)
臨床検査	0	1 (10.0)	1 (1.9)
- 体重減少	0	1 (10.0)	1 (1.9)

MedDRA ver. 16.1
TEAEs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.

表 2.7.4.7-56 臨床検査値異常変動の副作用発現頻度 (海外の第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験の投与 12 週後まで)

	V9231		V9232		V9235		Overall	
System Organ Class - Preferred Term	0.2 mg N=271 n (%)	Placebo N=272 n (%)	0.2 mg N=271 n (%)	Placebo N=274 n (%)	0.2 mg N=621 n (%)	Placebo N=619 n (%)	0.2 mg N=1163 n (%)	Placebo N=1165 n (%)
臨床検査	2 (0.7)	6 (2.2)	3 (1.1)	3 (1.1)	1 (0.2)	2 (0.3)	6 (0.5)	11 (0.9)
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.2)
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.4)	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)	0
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	3 (0.3)
- 血中クレアチニン増加	1 (0.4)	0	0	2 (0.7)	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.7)	0	0	1 (0.2)	0	1 (0.1)	2 (0.2)
- 尿中血陽性	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0
- 肝機能検査異常	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	0
- 血小板数増加	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)	0
- 血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)	1 (0.2)	0	1 (0.1)	2 (0.2)
- 肝酵素上昇	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
- 血中トリグリセリド増加	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)	0	2 (0.2)
- 血中尿素増加	0	0	0	2 (0.7)	0	0	0	2 (0.2)
- 血中尿酸増加	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
- 白血球数増加	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.1)
- 血中リン増加	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (0.1)
- トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.1)

MedDRA ver. 16.1
ADRs with the same PT occurring more than once in a subject were counted once.
Adverse events that occurred from the first dosing date to the last dosing date but no later than Day 84 (12 weeks) of V9231, V9232 and V9235 were summarized,

表 2.7.4.7-57 治験薬投与終了あるいは中止後の後観察期 (28 日間) の有害事象発現頻度 (いずれかの群の発現頻度が 2%以上) (国内の後期第 2 相がん患者対象用量設定試験 V9222)

System Organ Class - Preferred Term	Placebo N=56	0.1 mg N=56	0.2 mg N=58	0.4 mg N=56	Total N=170
Patients with any AEs	33 (74) 58.9	27 (40) 48.2	30 (82) 51.7	24 (51) 42.9	81 (173) 47.6
良性, 悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	3 (3) 5.4	2 (2) 3.6	0	1 (1) 1.8	3 (3) 1.8
- 乳癌	2 (2) 3.6	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	3 (3) 5.4	3 (3) 5.4	2 (2) 3.4	4 (4) 7.1	9 (9) 5.3
- 貧血	2 (2) 3.6	1 (1) 1.8	0	1 (1) 1.8	2 (2) 1.2
代謝および栄養障害	2 (2) 3.6	3 (3) 5.4	5 (5) 8.6	5 (5) 8.9	13 (13) 7.6
- 食欲減退	1 (1) 1.8	2 (2) 3.6	4 (4) 6.9	4 (4) 7.1	10 (10) 5.9
神経系障害	5 (7) 8.9	2 (2) 3.6	7 (7) 12.1	3 (3) 5.4	12 (12) 7.1
- 傾眠	1 (1) 1.8	1 (1) 1.8	3 (3) 5.2	0	4 (4) 2.4
- 浮動性めまい	3 (3) 5.4	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
血管障害	1 (1) 1.8	1 (1) 1.8	2 (2) 3.4	2 (2) 3.6	5 (5) 2.9
- 高血圧	0	1 (1) 1.8	2 (2) 3.4	0	3 (3) 1.8
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	1 (1) 1.8	1 (1) 1.8	2 (3) 3.4	4 (4) 7.1	7 (8) 4.1
- 呼吸困難	0	0	1 (1) 1.7	2 (2) 3.6	3 (3) 1.8
- 鼻出血	0	1 (1) 1.8	0	2 (2) 3.6	3 (3) 1.8
胃腸障害	9 (9) 16.1	10 (13) 17.9	8 (12) 13.8	9 (11) 16.1	27 (36) 15.9
- 下痢	5 (5) 8.9	2 (2) 3.6	3 (3) 5.2	6 (6) 10.7	11 (11) 6.5
- 悪心	2 (2) 3.6	4 (4) 7.1	3 (3) 5.2	1 (1) 1.8	8 (8) 4.7
- 嘔吐	0	3 (3) 5.4	2 (3) 3.4	1 (1) 1.8	6 (7) 3.5
- 腹痛	0	0	2 (2) 3.4	0	2 (2) 1.2
皮膚および皮下組織障害	6 (7) 10.7	2 (2) 3.6	5 (7) 8.6	3 (4) 5.4	10 (13) 5.9
- 発疹	0	1 (1) 1.8	2 (3) 3.4	0	3 (4) 1.8
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2) 3.6	2 (2) 3.6	6 (7) 10.3	5 (6) 8.9	13 (15) 7.6
- 倦怠感	1 (1) 1.8	1 (1) 1.8	2 (2) 3.4	0	3 (3) 1.8
- 無力症	0	0	0	2 (3) 3.6	2 (3) 1.2
- 発熱	0	0	2 (2) 3.4	0	2 (2) 1.2
臨床検査	15 (25) 26.8	6 (7) 10.7	16 (31) 27.6	5 (5) 8.9	27 (43) 15.9
- 尿中蛋白陽性	1 (1) 1.8	4 (4) 7.1	3 (3) 5.2	0	7 (7) 4.1
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1) 1.8	0	4 (4) 6.9	0	4 (4) 2.4
- 血中尿素増加	0	0	4 (4) 6.9	0	4 (4) 2.4
- 総蛋白減少	1 (1) 1.8	0	3 (3) 5.2	1 (1) 1.8	4 (4) 2.4
- 白血球数減少	5 (5) 8.9	0	3 (3) 5.2	1 (1) 1.8	4 (4) 2.4
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1) 1.8	0	3 (3) 5.2	0	3 (3) 1.8
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (4) 7.1	0	3 (3) 5.2	0	3 (3) 1.8
- ヘモグロビン減少	2 (2) 3.6	1 (1) 1.8	1 (1) 1.7	0	2 (2) 1.2
- 血中アルカリホスファターゼ増加	3 (3) 5.4	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- ヘマトクリット減少	2 (2) 3.6	0	0	0	0

This table includes the number of Patients (the number of events) and percentage of Patients with AEs.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01, Table 14.3-1.2.2.2.2]

表 2.7.4.7-58 治験薬投与終了あるいは中止後の後観察期 (28 日間) の副作用発現頻度 (国内の後期第 2 相がん患者対象用量設定試験 V9222)

System Organ Class - Preferred Term	Placebo N=56	0.1 mg N=56	0.2 mg N=58	0.4 mg N=56	Total N=170
Patients with any ADRs	7 (9) 12.5	7 (7) 12.5	6 (11) 10.3	3 (5) 5.4	16 (23) 9.4
血液およびリンパ系障害	1 (1) 1.8	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6
- 白血球減少症	0	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6
- 貧血	1 (1) 1.8	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	2 (2) 3.6	2 (2) 3.4	0	4 (4) 2.4
- 食欲減退	0	1 (1) 1.8	1 (1) 1.7	0	2 (2) 1.2
- 高トリグリセリド血症	0	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 栄養障害	0	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6
精神障害	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 不安	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
眼障害	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 眼乾燥	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 流涙増加	1 (1) 1.8	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (1) 1.8	0	0	0	0
- 鼻漏	1 (1) 1.8	0	0	0	0
胃腸障害	1 (1) 1.8	2 (2) 3.6	1 (2) 1.7	0	3 (4) 1.8
- 下痢	0	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6
- 痔核	0	1 (1) 1.8	0	0	1 (1) 0.6
- 悪心	1 (1) 1.8	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 嘔吐	0	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	2 (2) 3.6	2 (2) 1.2
- 皮膚乾燥	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 多汗症	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
腎および尿路障害	1 (1) 1.8	0	0	0	0
- 蛋白尿	1 (1) 1.8	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
- 易刺激性	0	0	0	1 (1) 1.8	1 (1) 0.6
臨床検査	3 (4) 5.4	2 (2) 3.6	5 (7) 8.6	0	7 (9) 4.1
- 尿中蛋白陽性	1 (1) 1.8	2 (2) 3.6	1 (1) 1.7	0	3 (3) 1.8
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (2) 3.4	0	2 (2) 1.2
- 血中尿素増加	0	0	2 (2) 3.4	0	2 (2) 1.2
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 尿中ウロビリノーゲン増加	0	0	1 (1) 1.7	0	1 (1) 0.6
- 血中トリグリセリド増加	1 (1) 1.8	0	0	0	0
- γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (2) 3.6	0	0	0	0

This table includes the number of Patients (the number of events) and percentage of Patients with ADRs.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，Table 14.3-1.2.2.2.2]

表 2.7.4.7-59 治験薬投与終了あるいは中止後の後観察期 (28 日間) の有害事象発現頻度 (いずれかの群の発現頻度が 2%以上) (国内の第 3 相がん患者対象比較対照試験 V9236)

System Organ Class - Preferred Term	0.2 mg N=97	Placebo N=96
Patients with any AEs	21 (41) 21.6	20 (39) 20.8
感染症および寄生虫症	1 (1) 1.0	4 (7) 4.2
- 肺炎	0	2 (2) 2.1
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1) 1.0	4 (4) 4.2
- 肺の悪性新生物	1 (1) 1.0	3 (3) 3.1
血液およびリンパ系障害	3 (4) 3.1	3 (4) 3.1
- 貧血	1 (1) 1.0	2 (2) 2.1
- 好中球減少症	0	2 (2) 2.1
神経系障害	4 (4) 4.1	2 (2) 2.1
- 傾眠	2 (2) 2.1	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (2) 2.1	1 (1) 1.0
- 鼻出血	2 (2) 2.1	0
胃腸障害	4 (5) 4.1	5 (7) 5.2
- 悪心	2 (2) 2.1	2 (2) 2.1
- 嘔吐	2 (3) 2.1	1 (1) 1.0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (3) 3.1	1 (1) 1.0
- 発熱	3 (3) 3.1	1 (1) 1.0
傷害，中毒および処置合併症	3 (4) 3.1	3 (4) 3.1
- 転倒	2 (2) 2.1	1 (1) 1.0

This table includes the number of Patients (the number of events) and percentage of Patients with ADRs.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Table 14.3.1.2.2.1.1]

表 2.7.4.7-60 治験薬投与終了あるいは中止後の後観察期 (28 日間) での副作用発現頻度 (国内の第 3 相がん患者対象比較対照試験 V9236)

System Organ Class - Preferred Term	0.2 mg N=97	Placebo N=96
Patients with any ADRs	4 (6) 4.1	3 (5) 3.1
代謝および栄養障害	0	1 (1) 1.0
- 高トリグリセリド血症	0	1 (1) 1.0
精神障害	0	1 (1) 1.0
- 激越	0	1 (1) 1.0
胃腸障害	1 (1) 1.0	0
- 嘔吐	1 (1) 1.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1) 1.0	0
- 発熱	1 (1) 1.0	0
臨床検査	3 (4) 3.1	1 (3) 1.0
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1) 1.0	0
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1) 1.0	1 (1) 1.0
- 血中プロラクチン異常	1 (1) 1.0	0
- 肝機能検査異常	1 (1) 1.0	0
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (1) 1.0
- 血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (1) 1.0

This table includes the number of Patients (the number of events) and percentage of Patients with ADRs.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，Table 14.3.1.2.2.2.2]

スインプロイク錠0.2mg

第2部 (モジュール2) : CTDの概要 (サマリー)

2.7 臨床概要

2.7.5 参考文献

塩野義製薬株式会社

2.7.5 参考文献

2.7.1 参考文献

参考文献なし.

2.7.2 参考文献

参考文献なし.

2.7.3 参考文献

1. 小宮幸子，加賀谷肇．II 章 背景知識，4. 薬理学的知識，8. オピオイドによる副作用と対策-消化器系の副作用と対策．In：日本緩和医療学会．がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版. P57-60.
2. Rome Foundation. Appendix A: Rome III Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders. Rome Foundation Web site. 2006. http://www.romecriteria.org/assets/pdf/19_RomeIII_apA_885-898.pdf. Accessed February 26, 2016.
3. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. Scand J Gastroenterol 1997; 32: 920-4.
4. 佐々木大輔編：新診断基準 Rome 3；Rome 2 から Rome 3 へ．過敏性腸症候群―脳と腸の対話を求めて．東京，中山書店，182-192，2006.
5. Slappendel R, Simpson K, Dubois D, et al. Validation of the PAC-SYM questionnaire for opioid-induced constipation in patients with chronic low back pain. Eur J Pain 2006; 10 (3): 209-17.
6. Marquis P, De La LC, Dubois D, et al. Development and validation of the Patient Assessment of Constipation Quality of Life questionnaire. Scand J Gastroenterol 2005; 40: 540-51.
7. Koch GG, Carr GJ, Amara IA, et al. 13 Categorical data analysis, 3 Univariate methods for response variables. In: Berry DA, editor. Statistical Methodology in the Pharmaceutical Sciences. New York: Marcel Dekker; 1990; 413-452.

2.7.4 参考文献

1. PRESCRIBING INFORMATION in the US. ENTEREG®. Revised 08/2015. http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/e/entereg/entereg_pi.pdf. Accessed February 26, 2016.
2. Mackey AC, Green L, Greene P, et al. Methylnaltrexone and gastrointestinal perforation. J Pain Symptom Manage 2010; 40 (1): e1-3.
3. PRESCRIBING INFORMATION in the US. RELISTOR®. Revised 09/2014. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021964s010lbl.pdf. Accessed February 26, 2016.

2.7.6 参考文献

参考文献なし.

スインプロイク錠0.2mg

第2部 (モジュール2) : CTDの概要 (サマリー)

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 7
2.7.6 個々の試験のまとめ 11
2.7.6.1 錠剤の BA 及び食事の影響検討試験 (V9212) 13
2.7.6.1.1 試験方法 13
2.7.6.1.2 試験成績 17
2.7.6.1.2.1 被験者の内訳及び特性 17
2.7.6.1.2.2 薬物動態 18
2.7.6.1.2.3 安全性 20
2.7.6.1.3 結論 22
2.7.6.2 商用製剤と治験用製剤との BA/FE 試験 (V921A) 23
2.7.6.2.1 試験方法 23
2.7.6.2.2 試験成績 26
2.7.6.2.2.1 被験者の内訳及び特性 26
2.7.6.2.2.2 薬物動態 27
2.7.6.2.2.3 安全性 30
2.7.6.2.3 結論 32
2.7.6.3 第 1 相単回投与試験 (V9211) 33
2.7.6.3.1 試験方法 33
2.7.6.3.2 試験成績 36
2.7.6.3.2.1 被験者の内訳及び特性 36
2.7.6.3.2.2 薬物動態 37
2.7.6.3.2.3 安全性 39
2.7.6.3.3 結論 41
2.7.6.4 第 1 相反復投与試験 (V9213) 42
2.7.6.4.1 試験方法 42
2.7.6.4.2 試験成績 45
2.7.6.4.2.1 被験者の内訳及び特性 45
2.7.6.4.2.2 薬物動態 46
2.7.6.4.2.3 安全性 48
2.7.6.4.3 結論 50
2.7.6.5 海外マスバランス試験 (V9215) 51
2.7.6.5.1 試験方法 51
2.7.6.5.2 試験成績 54
2.7.6.5.2.1 被験者の内訳及び特性 54
2.7.6.5.2.2 薬物動態 55
2.7.6.5.2.3 安全性 59
2.7.6.5.3 結論 61

2.7.6.6 腎機能障害患者での PK 試験 (V921B) 62
2.7.6.6.1 試験方法 62
2.7.6.6.2 試験成績 71
2.7.6.6.2.1 被験者の内訳及び特性 71
2.7.6.6.2.2 薬物動態 73
2.7.6.6.2.3 安全性 80
2.7.6.6.3 結論 82
2.7.6.7 肝機能障害患者での PK 試験 (V921C) 83
2.7.6.7.1 試験方法 83
2.7.6.7.2 試験成績 86
2.7.6.7.2.1 被験者の内訳及び特性 86
2.7.6.7.2.2 薬物動態 88
2.7.6.7.2.3 安全性 93
2.7.6.7.3 結論 94
2.7.6.8 P-gp 阻害薬シクロスポリンとの DDI 試験 (V9218) 95
2.7.6.8.1 試験方法 95
2.7.6.8.2 試験成績 98
2.7.6.8.2.1 被験者の内訳及び特性 98
2.7.6.8.2.2 薬物動態 99
2.7.6.8.2.3 安全性 102
2.7.6.8.3 結論 104
2.7.6.9 CYP3A 誘導薬リファンピシンとの DDI 試験 (V921D) 105
2.7.6.9.1 試験方法 105
2.7.6.9.2 試験成績 109
2.7.6.9.2.1 被験者の内訳及び特性 109
2.7.6.9.2.2 薬物動態 110
2.7.6.9.2.3 安全性 112
2.7.6.9.3 結論 114
2.7.6.10 CYP3A 阻害薬イトラコナゾール又はフルコナゾールとの DDI 試験 (V921E) 115
2.7.6.10.1 試験方法 115
2.7.6.10.2 試験成績 120
2.7.6.10.2.1 被験者の内訳及び特性 120
2.7.6.10.2.2 薬物動態 121
2.7.6.10.2.3 安全性 125
2.7.6.10.3 結論 127
2.7.6.11 海外 Thorough QT/QTc 試験 (V9219) 128
2.7.6.11.1 試験方法 128
2.7.6.11.2 試験成績 132

2.7.6.11.2.1 被験者の内訳及び特性 132
2.7.6.11.2.2 薬物動態 133
2.7.6.11.2.3 薬力学 (QT/QTc 解析) 135
2.7.6.11.2.4 安全性 138
2.7.6.11.3 結論 140
2.7.6.12 国内 後期第 2 相がん患者対象用量設定試験 (V9222) 141
2.7.6.12.1 試験方法 141
2.7.6.12.2 試験成績 147
2.7.6.12.2.1 被験者の内訳及び特性 147
2.7.6.12.2.2 有効性 151
2.7.6.12.2.3 薬物動態 175
2.7.6.12.2.4 安全性 176
2.7.6.12.3 結論 191
2.7.6.12.4 付録 193
2.7.6.13 国内 第 3 相がん患者対象検証試験 (V9236) 241
2.7.6.13.1 試験方法 241
2.7.6.13.2 試験成績 247
2.7.6.13.2.1 被験者の内訳及び特性 247
2.7.6.13.2.2 有効性 250
2.7.6.13.2.3 薬物動態 266
2.7.6.13.2.4 安全性 267
2.7.6.13.3 結論 282
2.7.6.13.4 付録 283
2.7.6.14 国内 第 3 相がん患者対象継続投与試験 (V9237) 315
2.7.6.14.1 試験方法 315
2.7.6.14.2 試験成績 318
2.7.6.14.2.1 被験者の内訳及び特性 318
2.7.6.14.2.2 有効性 320
2.7.6.14.2.3 安全性 323
2.7.6.14.3 結論 341
2.7.6.14.4 添付資料 342
2.7.6.15 国内 第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238) 394
2.7.6.15.1 試験方法 394
2.7.6.15.2 試験成績 399
2.7.6.15.2.1 被験者の内訳及び特性 399
2.7.6.15.2.2 有効性 402
2.7.6.15.2.3 薬物動態 420
2.7.6.15.2.4 安全性 420

2.7.6.15.3 結論 434
2.7.6.15.4 付録 436
2.7.6.16 国内 第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象オキシコドン塩酸塩併用オープンラベル試験 (V9239) 445
2.7.6.16.1 試験方法 445
2.7.6.16.2 試験成績 454
2.7.6.16.2.1 被験者の内訳及び特性 454
2.7.6.16.2.2 Naldemedine の有効性 456
2.7.6.16.2.3 S-8117 の有効性 474
2.7.6.16.2.4 Naldemedine 薬物動態 474
2.7.6.16.2.5 Naldemedine の安全性 474
2.7.6.16.2.6 S-8117 の安全性 480
2.7.6.16.3 結論 485
2.7.6.17 海外 第 2 相オピオイド誘発性消化管障害単回投与試験 (V9214) 487
2.7.6.17.1 試験方法 487
2.7.6.17.2 試験成績 490
2.7.6.17.2.1 被験者の内訳及び特性 490
2.7.6.17.2.2 有効性 491
2.7.6.17.2.3 薬物動態 492
2.7.6.17.2.4 安全性 495
2.7.6.17.3 結論 497
2.7.6.18 海外 後期第 2 相非がん性慢性疼痛患者対象用量設定試験 (V9221) 498
2.7.6.18.1 試験方法 498
2.7.6.18.2 試験成績 502
2.7.6.18.2.1 被験者の内訳及び特性 502
2.7.6.18.2.2 有効性 506
2.7.6.18.2.3 薬物動態 525
2.7.6.18.2.4 安全性 527
2.7.6.18.3 結論 532
2.7.6.19 海外 第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象検証試験-1 (V9231) 533
2.7.6.19.1 試験方法 533
2.7.6.19.2 試験成績 538
2.7.6.19.2.1 被験者の内訳及び特性 538
2.7.6.19.2.2 有効性 542
2.7.6.19.2.3 薬物動態 568
2.7.6.19.2.4 安全性 568
2.7.6.19.3 結論 577
2.7.6.20 海外 第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象検証試験-2 (V9232) 579

2.7.6.20.1 試験方法 579
2.7.6.20.2 試験成績 584
2.7.6.20.2.1 被験者の内訳及び特性 584
2.7.6.20.2.2 有効性 588
2.7.6.20.2.3 薬物動態 614
2.7.6.20.2.4 安全性 614
2.7.6.20.3 結論 625
2.7.6.21 海外 第 3 相非がん性慢性疼痛患者対象長期投与試験 (V9235) 627
2.7.6.21.1 試験方法 627
2.7.6.21.2 試験成績 632
2.7.6.21.2.1 被験者の内訳及び特性 632
2.7.6.21.2.2 有効性 637
2.7.6.21.2.3 安全性 648
2.7.6.21.3 結論 671
2.7.6.21.4 付録：追加評価期間の安全性 672
2.7.6.22 海外第 1 相オピオイド誘発性嘔気嘔吐単回投与試験 (V9216) 680
2.7.6.22.1 試験方法 680
2.7.6.22.2 試験成績 686
2.7.6.22.2.1 被験者の内訳及び特性 686
2.7.6.22.2.2 有効性 688
2.7.6.22.2.3 薬物動態 688
2.7.6.22.2.4 安全性 692
2.7.6.22.3 結論 693

略号及び用語定義一覧表

略号	英語	日本語
$\%F_e$	percent excreted	排泄率
ADR	adverse drug reaction	副作用
A_e	amount of drug excreted over the sampling interval	排泄量
AE	adverse event	有害事象
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
ANOVA	analysis of variance	分散分析
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24hr}$	AUC from 0 to 24 hours	0～24 時間までの濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	AUC from 0 to infinity	無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}last}$	AUC from 0 to the time point of the last measurable plasma concentration	投与開始から最終測定時点までの濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\tau}$	AUC from 0 to the time point of the dosing interval	投与間隔での濃度－時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BE	bioequivalence	生物学的同等性
BM	bowel movement	排便
BMI	body mass index	—
BPI	brief pain inventory	疼痛評価スケール (BPI)
BSS	Bristol stool form scale	ブリストル便形状スケール
CI	confidence interval	信頼区間
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	apparent total clearance	みかけの全身クリアランス
CL_R	renal clearance	腎クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
COWS	clinical opioid withdrawal scale	退薬症候評価 (COWS)
CSBM	complete spontaneous bowel movement	残便感を伴わない自発排便
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準

略号	英語	日本語
CV%	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
D-2-A	Dependency-2-A	依存性評価 (D-2-A)
D-2-B	Dependency-2-B	依存性評価 (D-2-B)
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ESRD	end-stage renal disease	末期腎不全患者
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	アメリカ食品医薬品局
FE	food effect	食事の影響
GeoCV	geometric coefficient of variation	幾何変動係数
GeoMean	geometric mean	幾何平均
GI	gastrointestinal	胃腸の
GM	geometric mean	幾何平均
HAV	hepatitis A virus	A 型肝炎ウイルス
HBs	hepatitis B surface	B 型肝炎表面
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
ITT	intention-to-treat	—
λ_z	apparent terminal elimination rate constant	見かけの消失速度定数
LOCF	last observation carried forward	—
LS mean	least squares mean	最小二乗平均
M3G	Morphine-3-glucuronide	モルヒネ-3-グルクロナイド
M6G	Morphine-6-glucuronide	モルヒネ-6-グルクロナイド
MACE	Major Adverse Cardiac Events	心血管事象
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mITT	modified intention-to-treat	—
MMRM	mixed-effect model repeated measures	—
MR_{AUC}, $MR_{M/U,AUC}$	metabolic ratio of AUC for naldemedine metabolite to AUC for unchanged naldemedine / naldemedine	代謝物の AUC の naldemedine AUC に対する分子量で換算した比
MR_{Cmax},	metabolic ratio of C_{max} for naldemedine	代謝物の C_{max} の naldemedine C_{max} に対

略号	英語	日本語
$MR_{M/U,Cmax}$	metabolite to C_{max} for unchanged naldemedine / naldemedine	する分子量で換算した比
$MRT_{0\text{-}inf}$	mean residence time	平均滞留時間
MSO_4	morphine sulfate	モルヒネ硫酸塩
Naldemedine	—	ナルデメジン, S-297995 (開発コード番号)
Naldemedine 3-G	naldemedine 3-*O*-β-D-glucuronide	ナルデメジン 3-*O*-β-D-グルクロナイド
Naldemedine 6-G	naldemedine 6-*O*-β-D-glucuronide	ナルデメジン 6-*O*-β-D-グルクロナイド
Nor-naldemedine	—	Nor-ナルデメジン
NRS	numerical rating scale	疼痛評価スケール (NRS)
OBD	opioid-induced bowel dysfunction	オピオイド誘発性消化管障害
OIC	opioid-induced constipation	オピオイド誘発性便秘症
OINE	opioid-induced nausea and emesis	オピオイド誘発性嘔気嘔吐
PAC-QOL	Patient Assessment of Constipation Quality of Life	便秘に関する生活の質の評価，患者報告型便秘 QOL 評価
PAC-SYM	Patient Assessment of Constipation Symptoms	便秘の重症度の評価，患者報告型便秘症状評価
PD	pharmacodynamics	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白質
PK	pharmacokinetics	薬物動態学
POC	proof of concept	—
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
QTc	corrected QT	補正 QT (間隔)
QTcB	ECG QT interval corrected for heart rate using Bazett Formula	Bazett 法による補正 QT (間隔)
QTcF	ECG QT interval corrected for heart rate using Fridericia's Formula	Fridericia 法による補正 QT (間隔)
R_{AUC}	—	初回投与時の AUC に対する反復投与時の AUC との比
R_{Cmax}	—	初回投与時の C_{max} に対する反復投与時の C_{max} との比
S-8117	—	オキシコドン塩酸塩の開発コード番号
SBM	spontaneous bowel movement	自発排便 (レスキュー緩下薬投与後 24

略号	英語	日本語
		時間以内の排便を除く排便), 自然な排便
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SOWS	subjective opioid withdrawal scale	退薬症候評価 (SOWS)
$t_{1/2,z}$	terminal elimination half-life	終末相消失半減期
T_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
Ur	urinary excretion ratio relative to dose	尿中排泄率
VAS	visual analogue scale	疼痛評価スケール (VAS)
V_z	terminal phase volume of distribution following intravenous administration	終末相分布容積 (静注時)
$V_{z/F}$	apparent terminal phase volume of distribution	みかけの終末相分布容積
WOWS	Webster Opiate Withdrawal Scale	ウェブスター退薬症候評価

2.7.6 個々の試験のまとめ

臨床試験一覧表を表 2.7.6-1 に示す.

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表

試験の種類	試験番号	M2.7.6項の見出し番号	試験の略名	実施地域	資料分類	試験報告書の添付資料番号
生物薬剤学試験						
バイオアベイラビリティ (BA) 試験	V9212	2.7.6.1	錠剤のBA及び食事の影響検討試験	国内	評価	5.3.1.1-01
比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験	V921A	2.7.6.2	商用製剤と治験用製剤とのBA/FE試験	海外	評価	5.3.1.2-01
臨床薬物動態 (PK) 試験						
健康被験者における PK 及び初期忍容性試験	V9211	2.7.6.3	第1相単回投与試験	国内	評価	5.3.3.1-01
	V9213	2.7.6.4	第1相反復投与試験	国内	評価	5.3.3.1-02
	V9215	2.7.6.5	マスバランス試験	海外	評価	5.3.3.1-03
内因性要因を検討した PK 試験	V921B	2.7.6.6	腎機能障害患者でのPK試験	海外	評価	5.3.3.3-01
	V921C	2.7.6.7	肝機能障害患者でのPK試験	海外	評価	5.3.3.3-02
外因性要因を検討した PK 試験	V9218	2.7.6.8	P-gp阻害薬シクロスポリンとのDDI試験	海外	評価	5.3.3.4-01
	V921D	2.7.6.9	CYP3A誘導薬リファンピシンとのDDI試験	海外	評価	5.3.3.4-02
	V921E	2.7.6.10	CYP3A阻害薬イトラコナゾール又はフルコナゾールとのDDI試験	国内	評価	5.3.3.4-03
健康被験者での PD 試験及び PK/PD 試験	V9219	2.7.6.11	Thorough QT/QTc試験	海外	評価	5.3.4.1-01
有効性及び安全性試験						
申請する適応症に関する比較対照試験	V9222	2.7.6.12	国内後期第2相がん患者対象用量設定試験	国内[a]	評価	5.3.5.1-01
	V9236	2.7.6.13	国内第3相がん患者対象検証試験	国内	評価	5.3.5.1-02
	V9214	2.7.6.17	海外第2相オピオイド誘発性消化管障害単回投与試験	海外	参考	5.3.5.1-03
	V9221	2.7.6.18	海外後期第2相非がん性慢性疼痛患者対象用量設定試験	海外	参考	5.3.5.1-04
	V9231	2.7.6.19	海外第3相非がん性慢性疼痛患者対象検証試験-1	海外	参考	5.3.5.1-05
	V9232	2.7.6.20	海外第3相非がん性慢性疼痛患者対象検証試験-2	海外	参考	5.3.5.1-06
	V9235	2.7.6.21	海外第3相非がん性慢性疼痛患者対象長期投与試験	海外	参考	5.3.5.1-07 (主要評価期間) 5.3.5.1-08 (追加評価期間)
非対照試験	V9237	2.7.6.14	国内第3相がん患者対象継続投与試験	国内	評価	5.3.5.2-01
	V9238	2.7.6.15	国内第3相非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験	国内	評価	5.3.5.2-02
	V9239	2.7.6.16	国内第3相非がん性慢性疼痛患者対象オキシコドン塩酸塩併用オープンラベル試験	国内	評価	5.3.5.2-03

試験の種類	試験番号	M2.7.6項の見出し番号	試験の略名	実施地域	資料分類	試験報告書の添付資料番号
その他の臨床試験報告書	V9216	2.7.6.22	第1相オピオイド誘発性嘔気嘔吐単回投与試験	海外	参考	5.3.5.4-01

FE：食事の影響，DDI：薬物相互作用，QTc：corrected QT / 補正 QT (間隔)
a 韓国を含む

2.7.6.1 錠剤の BA 及び食事の影響検討試験 (V9212)

[添付資料 5.3.1.1-01]

2.7.6.1.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.1-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.1-2 に示す.

表 2.7.6.1-1 試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	[redacted]09V9212
目的	日本人健康成人男性を対象として，naldemedine 10 mg の溶液製剤と錠剤との単回経口投与時の薬物動態を比較検討し，あわせて錠剤における食事の影響を検討．また，naldemedine 単回経口投与時の安全性及び忍容性を検討.
治験デザイン	オープン，3 組 3 期クロスオーバー
対象疾患及び主要な組み入れ基準	1. 対象 日本人健康成人男性志願者 2. 選択基準 1) スクリーニング実施前に自由意思による治験参加の同意を本人から文書で取得できる者 2) 年齢：20 歳以上 40 歳未満 (同意取得時) 3) スクリーニング検査において健康であると判断された日本人男性志願者 4) 体重：50 kg 以上 80 kg 以下，かつ，BMI「体重 (kg) / {身長 (m)}^{2}」が 18.5 以上 25.0 未満の者 3. 除外基準 1) スクリーニング実施前 3 日以内又は入院前 1 週間以内に，薬剤 (処方薬，市販薬，漢方薬及びサプリメント・ビタミン剤等) を使用した者 2) スクリーニング実施 2 週間前から入院までに，オピオイドを含有する薬剤 (コデインなどの鎮咳薬等) を使用した者 3) スクリーニング実施 4 週間前から入院までに，チトクローム P450 (CYP) による薬物代謝系に対する阻害剤 (イトラコナゾール等) 又は誘導剤 (リファンピシン等) として知られる薬剤を服用した者 4) スクリーニング実施 24 週間前から入院までに，喫煙した者又はニコチンを含有する禁煙補助剤を使用した者 5) 安静時の収縮期血圧が 140 mmHg 以上又は 90 mmHg 未満の者，拡張期血圧が 90 mmHg 以上又は 40 mmHg 未満の者，及び，脈拍数が 90 回/分以上又は 40 回/分未満の者 6) 心電図検査で異常所見があり，治験責任 (分担) 医師が，本治験の被験者として不適当と判断した者 7) 薬物治療又はその他の治療 (食事制限や理学的治療等) を必要とする慢性疾患を有する者 8) 慢性的な便通異常 (慢性便秘，慢性下痢，過敏性腸症候群等) の診断を受けたことがある者 9) 薬剤に起因すると考えられる過敏症又は重篤な副作用の既往を有する者 10) アレルギー症状又はその既往を有する者 (食物アレルギーを含む．ただし，現時点で症状のない花粉症を除く) 11) アルコール依存又は薬物依存の既往を有する者 12) 尿中乱用薬物スクリーニング検査が陽性の者 13) 肝機能障害，あるいはその既往を有する者 14) 神経，胃腸，腎臓，循環器，精神，呼吸器，代謝，内分泌，血液の疾患，その他臨床上重要な疾患，又はそれらの既往を有する者で，治験責任 (分担) 医師が，本治験の被験者として不適当と判断した者 15) 胃，迷走神経，腸の切除等の手術歴のある者 (虫垂切除を除く) 16) スクリーニング実施前 12 週間以内に 400 mL，又は 4 週間以内に 200 mL を超える

項目	内容
	供血を行った者，又はスクリーニングから入院までに採血・供血を行った者 17) 入院前 16 週間以内に他の治験薬の投与を受けた者 18) 治験実施計画書の「被験者の管理」の各項目を遵守できない者 19) 梅毒血清反応，HBs 抗原，HCV 抗体，HIV 抗原・抗体のいずれかの反応が陽性の者 20) 過去に naldemedine (S-297995) を投与されたことのある者 21) その他，治験責任 (分担) 医師が本治験への参加を不適当と判断した者
目標症例数	目標症例数：15 例 (各組 5 例 × 3 組) 登録症例数：15 例 (各組 5 例 × 3 組) 投与症例数：15 例 薬物動態評価対象例数 15 例 安全性評価対象例数 15 例
使用薬剤	Naldemedine 10 mg 溶液製剤又は錠剤
投与方法	Naldemedine 10 mg を 1 日 1 回空腹時又は食後に単回経口投与
投与期間	1 回 (単回投与) × 3 期
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 薬物動態の評価 Naldemedine 10 mg 単回投与時の血漿中濃度 [naldemedine，nor-naldemedine，naldemedine 3-*O*-β-D-glucuronide (naldemedine 3-G)，naldemedine 6-*O*-β-D-glucuronide (naldemedine 6-G) 及びベンズアミジン] を測定し，それらから算出した薬物動態パラメータ [最高血漿中薬物濃度 (C_{max})，最高血漿中薬物濃度到達時間 (T_{max})，血漿中薬物濃度時間曲線下面積 (AUC)，終末相消失半減期 ($t_{1/2,z}$)，平均血漿中滞留時間 ($MRT_{0\text{-}inf}$)] を算出した．製剤の影響及び食事の影響を検討するためにそれぞれの薬物動態パラメータを比較した． 2. 安全性の評価 自覚症状・他覚所見を観察し，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，内分泌学的検査，尿検査)，バイタルサイン (血圧，脈拍数，呼吸数，体温) 及び心電図検査を行い，有害事象発現の有無を評価した．有害事象の重症度は，軽度，中等度，及び高度の 3 段階，因果関係は，「明らかに関連あり」，「おそらく関連あり」，「関連あるかもしれない」，及び「関連なし」の 4 段階で判定した．治験薬との因果関係が「関連なし」以外に判定された有害事象を，副作用として取り扱った．有害事象の発現時期・消失時期，重症度，処置及び転帰の調査内容を勘案し，治験薬との因果関係を判定した．
統計解析方法	1. 薬物動態の解析 各投与条件での naldemedine 10 mg 単回投与時の薬物動態パラメータを算出し，溶液製剤と錠剤との間の薬物動態を比較するとともに，10 mg 錠剤投与時の薬物動態に対する食事の影響を検討した．C_{max}，AUC，$t_{1/2,z}$ 及び $MRT_{0\text{-}inf}$ について，幾何平均値の比及び比の 90% 信頼区間を算出した． 2. 安全性の解析 有害事象を MedDRA (バージョン 12.0) に読み替え，器官別大分類 (system organ class) 及び基本語 (preferred term) 別に集計した．有害事象及び副作用の発現頻度を集計し，発現率の 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法を用いて算出した．また，有害事象及び副作用の器官別大分類別，基本語別の発現例数，発現率及び発現件数を求め，重症度，重篤区分，治験薬の処置，治験薬以外の処置，転帰，治験薬との因果関係の各カテゴリーでの発現例数，発現率及び発現件数も求めた．臨床検査，バイタルサイン及び心電図検査を経時的に実施し，各測定値の要約統計量及び異常値の発現頻度を算出した．尿検査 (定性値) は，異常値の発現頻度を算出した．
実施地域及び施設数	日本，1 医療機関
治験期間	20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月

表 2.7.6.1-2　観察・検査項目及び実施時期

実施時期 / 項目	スクリーニング時	(第 1～3 期で 3 回繰り返し)																				
		投与前日 a)		Day 1																		
時刻*	(空腹時)	(空腹時)	夕食 (19:00)	7:00	朝食	9:00	9:15	9:30	9:45	10:00	10:30	11:00	11:30	12:00	13:00	昼食	14:00	15:00	17:00	19:00	夕食	21:00
投与後経過時間				−2	−0.5	0	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	2.5	3	4	4	5	6	8	10	10	12
入院・通院	通院	入院	←																			
説明・同意取得	●																					
背景因子の調査	●	●[a]																				
選択・除外基準確認	●	●[a]																				
食事			●		●[b]											●					●	
治験薬投与						●[c]																
自覚症状・他覚所見	●	●		●						●					●				●			●
有害事象						←																
免疫学的検査	●																					
尿中乱用薬物スクリーニング	●	●[a]																				
バイタルサイン	●	●		●				●							●				●			●
血液学的検査	●	●		●																		
血液生化学的検査	●	●		●																		
血液凝固系検査	●																					
内分泌学的検査						●				●		●			●				●			
尿検査 [d]	●	●		●																		
心電図検査	●	●		●				●							●				●			●
血漿中薬物濃度測定用検体採取						●[e]	●	●	●	●	●	●	●	●	●		●	●	●	●		●

●：実施　　*：時刻は目安として例示

[a]　第 1 期及び第 2 期の事後検査は，それぞれ第 2 期及び第 3 期の入院日検査も兼ねた．なお，背景因子評価，選択・除外基準確認及び尿中乱用薬物スクリーニングは第 2 期及び第 3 期の入院時には実施しなかった．

[b]　食後投与の組のみ．[c]　食後投与の組は食事開始から 30 分後に投与．[d]　入院中は早朝尿を採取．[e]　投与直前に実施．

表 2.7.6.1-2　観察・検査項目及び実施時期 (続き)

実施時期 / 項目	(第 1～3 期で 3 回繰り返し)												第 3 期のみ
	Day 2					Day 3					Day 4	Day 5-6	Day 7
時刻*	9:00	朝食	昼食	夕食	21:00	9:00	朝食	昼食	夕食	21:00	9:00	—	朝食前
投与後経過時間	24	24	28	34	36	48	48	52	58	60	72	—	—
入院・通院	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	退院		通院
説明・同意取得													
背景因子の調査													
選択・除外基準確認													
食事		●	●	●			●	●	●				
治験薬投与													
自覚症状・他覚所見	●[a]				●	●[a]				●	●[a]		●
有害事象	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
免疫学的検査													
尿中乱用薬物スクリーニング													
バイタルサイン	●[a]										●[a]		●
血液学的検査	●[a]										●[a]		●
血液生化学的検査	●[a]										●[a]		●
血液凝固系検査													
内分泌学的検査	●[a]										●[a]		
尿検査 [b]	●										●		●
心電図検査	●[a]										●[a]		●
血漿中薬物濃度測定用検体採取	●[a]				●	●[a]				●	●[a]		

●：実施　　*：時刻は目安として例示

[a]　朝食前に実施.　[b]　入院中は早朝尿を採取.

[出典：添付資料 5.3.1.1-01　表 9.5-1]

2.7.6.1.2 試験成績

2.7.6.1.2.1 被験者の内訳及び特性

(1) 被験者の内訳

治験に組み入れられた被験者数は 15 例で，3 組 3 期クロスオーバー法で，溶液製剤/空腹時，錠剤/空腹時，及び錠剤/食後経口投与に 5 例ずつ 3 組に分けた．組み入れられた全 15 例に治験薬が投与され，第 1 期 (錠剤/空腹時) に有害事象 (血中プロラクチン増加) で中止した未完了例 1 例を除き，14 例が全治験期間 (第 1 期～第 3 期) の投薬を完了した．そのため，薬物動態解析対象集団は全 15 例であったが，錠剤/空腹時では 15 例が，溶液製剤/空腹時，及び錠剤/食後ではそれぞれ 14 例が対象となった．安全性解析対象集団は薬物動態解析対象集団と同一であった．

(2) 被験者特性

被験者背景を表 2.7.6.1-3 に示す．被験者背景 (平均値) は，年齢 28.2～28.3 歳，身長 171.62～172.03 cm，体重 62.73～62.87 kg，BMI 21.19～21.33 であり，各組の被験者背景に顕著な偏りはなかった．

表 2.7.6.1-3 被験者背景 (薬物動態解析対象集団)

Demographic	Statistic	S-297995 Solution/Fasted N=14	S-297995 Tablet/Fasted N=15	S-297995 Tablet/Fed N=14
Age (years)	N	14	15	14
	Mean	28.2	28.3	28.2
	SD	4.4	4.3	4.4
	Min	21	21	21
	Median	28.0	29.0	28.0
	Max	35	35	35
Height (cm)	N	14	15	14
	Mean	171.62	172.03	171.62
	SD	6.20	6.19	6.20
	Min	162.9	162.9	162.9
	Median	171.20	171.30	171.20
	Max	180.4	180.4	180.4
Weight (kg)	N	14	15	14
	Mean	62.87	62.73	62.87
	SD	6.17	5.97	6.17
	Min	51.4	51.4	51.4
	Median	63.10	62.70	63.10
	Max	73.5	73.5	73.5
BMI (kg/m^2)	N	14	15	14
	Mean	21.33	21.19	21.33
	SD	1.73	1.76	1.73
	Min	19.1	19.1	19.1
	Median	21.15	20.80	21.15
	Max	24.2	24.2	24.2
Ethnicity [a]	Hispanic or Latino	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Not Hispanic or Latino	14 (100.0)	15 (100.0)	14 (100.0)
Race [a]	American Indian or Alaskan Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Asian	14 (100.0)	15 (100.0)	14 (100.0)
	Black or African American	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Demographic	Statistic	S-297995 Solution/Fasted N=14	S-297995 Tablet/Fasted N=15	S-297995 Tablet/Fed N=14
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	White	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sex	Male	14 (100.0)	15 (100.0)	14 (100.0)
Medical History [a]	No	14 (100.0)	14 (93.3)	14 (100.0)
	Yes	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)
Present Disease [a]	No	14 (100.0)	15 (100.0)	14 (100.0)
	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
History of allergy [a]	No	12 (85.7)	13 (86.7)	12 (85.7)
	Yes	2 (14.3)	2 (13.3)	2 (14.3)

SD = standard deviation; Min = minimum; Max = maximum; BMI = body mass index
[a] 例数 (%)

[出典：添付資料 5.3.1.1-01 表 11.2-1]

2.7.6.1.2.2 薬物動態

(1) Naldemedine 10 mg 溶液及び錠剤の BA 比較及び食事の影響

溶液/空腹時，錠剤/空腹時，錠剤/食後の各条件での naldemedine の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-4 に，血漿中薬物濃度時間推移を図 2.7.6.1-1 に示す．また，naldemedine 10 mg の錠剤及び溶液の空腹時単回経口投与時の薬物動態パラメータの幾何平均値の比較を表 2.7.6.1-5 に，naldemedine 10 mg 錠剤の食後及び空腹時単回経口投与時の薬物動態パラメータの幾何平均値の比較を表 2.7.6.1-6 に示す．

溶液/空腹時，錠剤/空腹時，錠剤/食後の各条件における naldemedine の薬物動態パラメータの幾何平均値は，それぞれ C_{max} が 186，169 及び 136 ng/mL，$AUC_{0\text{-last}}$ が 1041，1020，及び 968.6 ng·hr/mL，$AUC_{0\text{-inf}}$ が 1045，1025 及び 972.9 ng·hr/mL，T_{max} の中央値が 0.50，0.75 及び 1.5 時間，$t_{1/2,z}$ の幾何平均値が 11.1，11.4 及び 10.4 時間，$MRT_{0\text{-inf}}$ の幾何平均値が 8.92，9.14 及び 10.1 時間であった．

錠剤/溶液 (空腹時) の幾何平均値の比 (90%信頼区間) は，C_{max} で 0.909 (0.775 - 1.07)，$AUC_{0\text{-last}}$ で 0.980 (0.940 - 1.02)，$AUC_{0\text{-inf}}$ で 0.980 (0.941 - 1.02)，$t_{1/2,z}$ で 1.02 (0.961 - 1.09)，及び $MRT_{0\text{-inf}}$ で 1.02 (0.975 - 1.08) であった．これらの結果から，溶液と錠剤の薬物動態パラメータは C_{max} のみ 90%信頼区間が 0.80～1.25 に入らなかったものの，C_{max}，$AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-inf}}$ はいずれも比の 90%信頼区間が 1 を含み，溶液と錠剤との間に大きな差異はないことが示唆された．

錠剤経口投与時の薬物動態パラメータでの食後/空腹時の幾何平均値の比 (90%信頼区間) は，C_{max} で 0.806 (0.687 - 0.945)，$AUC_{0\text{-last}}$ で 0.951 (0.913 - 0.990)，$AUC_{0\text{-inf}}$ で 0.951 (0.913 - 0.990)，$t_{1/2,z}$ で 0.914 (0.858 - 0.974)，及び $MRT_{0\text{-inf}}$ で 1.10 (1.05 - 1.16) であった．食後投与では naldemedine の吸収が遅延し，C_{max} が 20%減少したが，$AUC_{0\text{-last}}$，$AUC_{0\text{-inf}}$ はいずれも比の 90%信頼区間が 0.80～1.25 に入り，食事の影響の程度は小さかった．

表 2.7.6.1-4 各投与条件での naldemedine 単回経口投与後の naldemedine の薬物動態パラメータ

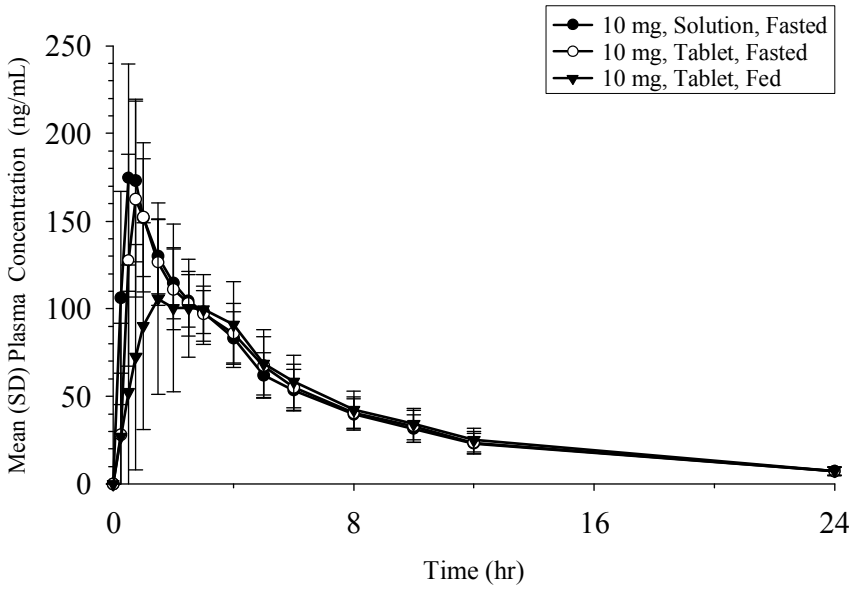
製剤/投与条件	例数	C_{max} [a] (ng/mL)	T_{max} [b] (hr)	$AUC_{0\text{-last}}$ [a] (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-inf}}$ [a] (ng·hr/mL)	$t_{1/2,z}$ [a] (hr)	$MRT_{0\text{-inf}}$ [a] (hr)
溶液/空腹時	14	186 (29.4)	0.50 (0.25, 2.5)	1041 (19.1)	1045 (19.1)	11.1 (10.4)	8.92 (14.7)
錠剤/空腹時	15	169 (26.4)	0.75 (0.50, 4.0)	1020 (17.9)	1025 (17.9)	11.4 (12.2)	9.14 (15.5)
錠剤/食後	14	136 (31.4)	1.5 (0.50, 4.0)	968.6 (22.6)	972.9 (22.6)	10.4 (10.2)	10.1 (14.9)

$MRT_{0\text{-inf}}$：平均滞留時間

[a] 幾何平均値 (%変動係数), [b] 中央値 (最小値～最大値)

[出典：添付資料 5.3.1.1-01 概要 結論, 表 11.4-1]

図 2.7.6.1-1 各投与条件での naldemedine 単回経口投与後の naldemedine の血漿中濃度時間推移



(平均値 ± 標準偏差, 0-24 hr, 溶液/空腹時及び錠剤/食後：n=14, 錠剤/空腹時：n=15)

[出典：添付資料 5.3.1.1-01, 図 11.4-1]

表 2.7.6.1-5 Naldemedine 10 mg の錠剤及び溶液の空腹時単回経口投与時の薬物動態パラメータの幾何平均値の比較

Parameter	Ratio*	90%CI		GeoMean		GeoCV%	
	(Tablet / Solution)	Lower	Upper	Tablet	Solution	Tablet	Solution
Cmax	0.909	0.775	1.07	169	186	26.4	29.4
$AUC_{0\text{-last}}$	0.980	0.940	1.02	1020	1041	17.9	19.1
$AUC_{0\text{-inf}}$	0.980	0.941	1.02	1025	1045	17.9	19.1
$t_{1/2,z}$	1.02	0.961	1.09	11.4	11.1	12.2	10.4
$MRT_{0\text{-inf}}$	1.02	0.975	1.08	9.14	8.92	15.5	14.7

* Ratio = GeoMean of Tablet / GeoMean of Solution

10 mg tablet (fasted): n=15. 10 mg solution (fasted): n=14. GeoMean: geometric mean. GeoCV%; geometric CV%.

CI: confidence interval.

[出典：添付資料 5.3.1.1-01 表 11.4-2]

表 2.7.6.1-6 Naldemedine 10 mg 錠剤の食後及び空腹時単回経口投与時の薬物動態パラメータの幾何平均値の比較

Parameter	Ratio*	90%CI		GeoMean		GeoCV%	
	(Fed / Fasted)	Lower	Upper	Fed	Fasted	Fed	Fasted
Cmax	0.806	0.687	0.945	136	169	31.4	26.4
$AUC_{0\text{-last}}$	0.951	0.913	0.990	968.6	1020	22.6	17.9
$AUC_{0\text{-inf}}$	0.951	0.913	0.990	972.9	1025	22.6	17.9
$t_{1/2,z}$	0.914	0.858	0.974	10.4	11.4	10.2	12.2
$MRT_{0\text{-inf}}$	1.10	1.05	1.16	10.1	9.14	14.9	15.5

* Ratio = GeoMean of Fed / GeoMean of Fasted
10 mg tablet (fed): n=14. 10 mg tablet (fasted): n=15. GeoMean: geometric mean. GeoCV%; geometric CV%.
CI: confidence interval.

[出典：添付資料 5.3.1.1-01 表 11.4-3]

(2) Naldemedine 代謝物の薬物動態

各投与条件での nor-naldemedine の naldemedine に対する $AUC_{0\text{-inf}}$ の比 (MR_{AUC}) は幾何平均値で 20.1%～24.0%であった．Nor-naldemedine の $t_{1/2,z}$ は幾何平均値で 17.0～17.8 時間であり，naldemedine と比較して長かった．Naldemedine 3-G 及び naldemedine 6-G の naldemedine に対する MR_{AUC} はいずれの投与条件でも幾何平均値でそれぞれ 2%以下及び 0.1%以下であった．ベンズアミジンの血漿中濃度はほとんどの測定時点で定量下限 (0.3 ng/mL) 未満であったため，$t_{1/2,z}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ は適切に算出できなかった．

2.7.6.1.2.3 安全性

(1) 有害事象

有害事象及び副作用の発現状況を表 2.7.6.1-7 に示す．有害事象は溶液製剤/空腹時で 14 例中 2 例に 2 件，錠剤/空腹時で 15 例中 3 例に 3 件，錠剤/食後で 14 例中 1 例に 1 件発現した．また，副作用は溶液製剤/空腹時で 14 例中 1 例に 1 件，錠剤/空腹時で 15 例中 3 例に 3 件発現し，錠剤/食後では発現しなかった．

有害事象は溶液製剤/空腹時で細菌性胃腸炎及び血中プロラクチン増加がそれぞれ 14 例中 1 例に 1 件，錠剤/空腹時で血中プロラクチン増加が 15 例中 3 例に 3 件，錠剤/食後でアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が 14 例中 1 例に 1 件認められた．有害事象の重症度は，処置がなされた細菌性胃腸炎のみ中等度と判定され，他はすべて軽度であった．治験薬との因果関係は，血中プロラクチン増加はすべて治験薬との因果関係ありと判定されたが，それ以外は治験薬との因果関係が否定された．有害事象はいずれも回復した．いずれの投与条件でも投与開始日 (Day 1) に有害事象は認められず，投与開始後 3 日目 (Day 3) 以降に発現した有害事象が多かった．

血中プロラクチン増加が計 4 例 (溶液製剤/空腹時で 1 例，錠剤/空腹時で 3 例) に認められた．いずれも第 1 期の治験期間中に認められ，治験薬との因果関係ありと判定された．このうち 1 例で，血中プロラクチン以外の臨床検査値異常及び自覚症状・他覚所見は認められなかったものの，Day 4 に血中プロラクチン値が投与開始前の状態まで回復しなかったことから，第 1 期で治験を終了した．ただし，追跡調査時 (Day 7) には追加の処置を要することなく血中プロラク

チン値が投与開始前の状態まで回復した．また，他の 3 例は Day 4 に追加の処置を要することなく投与開始前の状態まで回復した．

表 2.7.6.1-7 Naldemedine 10 mg 錠剤の BA 及び食事の影響検討試験の有害事象及び副作用発現状況

器官別大分類 (SOC) - 基本語 (PT)	S-297995 溶液製剤/空腹時 N=14	S-297995 錠剤/空腹時 N=15	S-297995 錠剤/食後 N=14
有害事象			
(全体)	2 (2) 14.3%	3 (3) 20.0%	1 (1) 7.1%
感染症および寄生虫症	1 (1) 7.1%	--- ---	--- ---
- 細菌性胃腸炎	1 (1) 7.1%	--- ---	--- ---
臨床検査	1 (1) 7.1%	3 (3) 20.0%	1 (1) 7.1%
- 血中プロラクチン増加	1 (1) 7.1%	3 (3) 20.0%	--- ---
- アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	--- ---	--- ---	1 (1) 7.1%
副作用			
(全体)	1 (1) 7.1%	3 (3) 20.0%	--- ---
臨床検査	1 (1) 7.1%	3 (3) 20.0%	--- ---
- 血中プロラクチン増加	1 (1) 7.1%	3 (3) 20.0%	--- ---

上段に例数 (件数)，下段に発現率を示す．

[出典：添付資料 5.3.1.1-01 表 12.2-2 及び表 12.2-3]

(2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡，重篤な有害事象は発現しなかった．

(3) 重要な有害事象

他の重要な有害事象 （重篤な有害事象を除く，高度な有害事象又は処置を必要とした有害事象) では，処置を必要とした有害事象として溶液製剤/空腹時で細菌性胃腸炎が 14 例中 1 例に 1 件，錠剤/空腹時で血中プロラクチン増加が 15 例中 1 例に 1 件認められた．高度な有害事象は認められなかった．

(4) 臨床検査

有害事象と判断された変動 (アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加・血中プロラクチン増加) 以外に臨床的に重要な異常変動は認められなかった．

(5) バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン及び心電図検査で臨床上問題となる異常は認められなかった.

2.7.6.1.3 結論

溶液製剤及び錠剤の空腹時投与での薬物動態パラメータは C_{max} のみ同等性の判定基準を満たさなかったものの，大きな違いは認められなかった．また，食後投与では naldemedine の吸収が遅延し，C_{max} が 20%低下した．そのため，同等性の判定基準を満たさず naldemedine の薬物動態に及ぼす食事の影響が認められたが，その程度は小さかった.

安全性については，投与後に認められた有害事象は，種類，件数，重症度及び転帰に関して，投与条件間で明らかな差が認められず，臨床的に問題となる有害事象も認められなかった．以上のことから，溶液製剤/空腹時，錠剤/空腹時，及び錠剤/食後のいずれの投与条件でも naldemedine 10 mg 単回投与は安全であり，忍容性も良好であることが確認された.

2.7.6.2 商用製剤と治験用製剤との BA/FE 試験 (V921A)

[添付資料 5.3.1.2-01]

2.7.6.2.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.2-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.2-2 に示す.

表 2.7.6.2-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	■11V921A
目的	3 群 3 期クロスオーバー法による, 米国人健康成人男女を対象とした naldemedine の商用製剤 0.2 mg 錠と治験用製剤 0.1 mg 錠とのバイオアベイラビリティ (BA) 比較及び商用製剤 0.2 mg 錠での食事の影響，並びに安全性及び忍容性の検討.
治験デザイン	単一施設，無作為化，オープン，3 群 3 期クロスオーバー
対象及び 主要な組み入れ基準	1. 対象 米国人健康成人男女 2. 選択基準 1) スクリーニング実施前に自由意思による治験参加の同意を本人から文書で取得できる者. 2) 年齢：18 歳以上 50 歳以下 (同意取得時). 3) 病歴，診察，バイタルサイン，心電図検査，臨床検査から健康であると判断された健康成人男女. 4) 体重：50 kg 以上，かつ，BMI「体重 (kg) /[身長 (m)]^2」が 18 以上 30 以下の者. 5) 臥位での安静時の収縮期血圧が 90～140 mmHg，拡張期血圧が 40～90 mmHg の者．脈拍数が 40～90 回/分の者. 6) 無精子症であるか，そうでない男性の場合，入院日から最終投与 30 日後までの間，適切な避妊法 (殺精子剤とコンドームの併用) で避妊することに合意して実施することができる者. 7) 女性は，妊娠しておらず，授乳中でない者．スクリーニング時から最終投与 30 日後までの間，以下の避妊法で避妊することに合意して実施することができる者 [閉経後である (24 ヵ月以上月経がない) 又は外科的手術 (子宮摘出, 両側卵管結紮術) により不妊である者を除く]: バリア法 (コンドーム又は子宮頸管キャップと殺精子剤との併用) 又は有効性の高い避妊方法 (非ホルモン性の子宮内避妊用具，禁欲，又は男性パートナーの精管切除術). 8) 女性は，血清及び尿妊娠検査が陰性である者. 3. 除外基準 1) 入院前 28 日以内に肝酵素に影響を与える薬剤 (処方薬，市販薬) を使用した者. 2) 入院前 7 日以内に肝酵素に影響を与える薬剤以外の薬剤 (処方薬，市販薬，漢方薬及びサプリメント・ビタミン剤等) を使用した者. 3) 入院前 7 日以内にグレープフルーツ含有物を摂取した者. 4) 入院前 72 時間以内にアルコール又はカフェイン含有物を摂取した者. 5) スクリーニング実施 6 ヵ月以内に喫煙又はニコチン含有物を常用していた者 (スクリーニング時及び入院時の尿コチニンテストで確認). 6) 心電図検査で異常所見があり，治験責任医師が本治験の被験者として不適当と判断した者. 7) 薬物治療又はその他の治療 (食事制限や理学的治療等) を必要とする慢性疾患を有する者. 8) 薬剤に起因すると考えられる過敏症又は重篤な副作用の既往を有する者. 9) アレルギー症状又はその既往を有する者 (食物アレルギーを含む．ただし，現時点で症状のない花粉症を除く). 10) スクリーニング実施 5 年以内に違法薬物の使用歴がある者，処方薬の乱用歴が文書で

<table>
<tr><td></td><td>確認できる者，又は尿中乱用薬物スクリーニング検査が陽性の者.
11) 胃腸の外科手術歴があり，治験責任医師が本治験の被験者として不適当と判断した者.
12) 急性又は慢性疾患，又はそれらの既往を有する者で，治験責任医師が，本治験の被験者として不適当と判断した者.
13) スクリーニング時に HIV 抗原・抗体，HBs 抗原，HCV 抗体，又は活動性 A 型肝炎のいずれかの反応が陽性の者.
14) スクリーニング実施前 4 週間以内に 400 mL，又は 4 週間以内に 200 mL 以上の供血を行った者.
15) 過去に S-297995 を投与されたことがある者.
16) 入院前 30 日以内又は半減期の 6 倍の期間以内 (いずれか長い方) に他の治験薬の投与を受けた者.
17) その他，治験責任医師が本治験への参加を不適当と判断した者.</td></tr>
<tr><td>目標症例数</td><td>目標被験者数：18 例
登録被験者数：18 例
投与被験者数：18 例
薬物動態評価対象例数：18 例
安全性評価対象例数：18 例</td></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>Naldemedine の商用製剤 0.2 mg 錠 (Phase 3 tablet)，治験用製剤 0.1 mg 錠 (Phase 2 tablet)</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>Naldemedine 0.2 mg を下表に従い単回経口投与した．各期の休薬期間は 13 日間とした．
<table>
<tr><td></td><td>第 1 期</td><td>第 2 期</td><td>第 3 期</td></tr>
<tr><td>Sequence 1 (n = 6)</td><td>A</td><td>B</td><td>C</td></tr>
<tr><td>Sequence 2 (n = 6)</td><td>B</td><td>C</td><td>A</td></tr>
<tr><td>Sequence 3 (n = 6)</td><td>C</td><td>A</td><td>B</td></tr>
</table>
投与条件 A：商用製剤 0.2 mg 錠 1 錠，空腹時
投与条件 B：治験用製剤 0.1 mg 錠 2 錠，空腹時
投与条件 C：商用製剤 0.2 mg 錠 1 錠，食後 (FDA 標準の高脂肪/高カロリー食)</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>1 回 (単回投与) × 3 期</td></tr>
<tr><td>評価方法 (項目)
及び評価基準</td><td>1. 薬物動態の評価
Naldemedine の未変化体及び代謝物 (nor-naldemedine) の薬物動態パラメータ [C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，T_{max}，λ_z，$t_{1/2,z}$，CL/F (未変化体のみ)，MRT (未変化体のみ)] を各投与群間で比較した．測定時間は，投与直前及び投与 0.25，0.5，0.75，1，1.5，2，2.5，3，4，5，6，8，10，12，24，36，48，60，72 時間後.

2. 安全性の評価
診察，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査)，バイタルサイン，心電図検査，有害事象及び副作用．治験薬との因果関係が明らかに関連有り，おそらく関連あり，又は関連あるかもしれないと治験責任医師に判断された事象を副作用と定義した.</td></tr>
<tr><td>統計解析方法</td><td>1. 薬物動態の解析
血漿中薬物濃度から算出した naldemedine の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，T_{max}，λ_z，$t_{1/2,z}$，CL/F，MRT について，被験者，投与条件，順序効果及び時期効果を考慮した分散分析を行い，製剤の BA 及び食事の影響を評価した.

2. 安全性の解析
有害事象を MedDRA (バージョン 15.1) に読み替え，器官別大分類 (system organ class) 及び基本語 (preferred term) 別に集計した.</td></tr>
<tr><td>実施地域及び
施設数</td><td>米国，1 医療機関</td></tr>
<tr><td>治験期間</td><td>20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月</td></tr>
</table>

表 2.7.6.2-2 観察・検査項目及び実施時期

Timing / Activity	Screening (Day -21 to -2)	Confinement						Early Termination	EOS Visit
		Period 1 Day -1 Period 2 Day 14 Period 3 Day 28		Day 1 Day 15 Day 29	Day 2 Day 16 Day 30	Day 3 Day 17 Day 31	Day 4 Day 18 Day 32		Day 43 ± 1
Informed consent	X								
Medical history	X	X							
Physical examination: Complete or Abbreviated	C	C					A		C
Inclusion/exclusion criteria	X	X							
Immunological tests: HIV, HBsAg, HCVs, HAV	X								
Urine screen for drugs of abuse, alcohol, and cotinine	X	X							
Pregnancy test (females only) Serum or Urine	S	U							
Vital signs	X	X		X[a]	X[a]	X[a]	X[a]		X
12-lead ECG	X	X		X[b]			X		
Hematology tests	X	X					X		X
Blood chemistry tests	X	X					X		X
Urinalysis	X	X					X		X
Administration of Naldemedine				X					
PK blood [c]				X	X	X	X		
Adverse events	X	X		X	X	X	X		X
Concomitant medications	X	X		X	X	X	X		X

a. Vital signs (body temperature was measured once daily: prior to dosing on Days 1, 15, and 29, and 24 hours post-dose on Days 2, 16, and 30)
Days 1, 15, and 29: prior to dosing, and 1, and 6 hours post-dose (blood pressure and pulse rate)
Days 2, 16, and 30: 24 hours post-dose (blood pressure and pulse rate)
Days 3, 17, and 31: 48 hours post-dose (blood pressure and pulse rate)
Day 4, 18, and 32: 72 hours post-dose (blood pressure and pulse rate)

b. Electrocardiograms on Days 1, 15, and 29: prior to dosing, and 4 hours post-dose

c. During each study period, blood samples were collected prior to dose and at 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 48, 60, and 72 hours post-dose

[出典：添付資料 5.3.1.2-01, Table 9-3]

2.7.6.2.2 試験成績

2.7.6.2.2.1 被験者の内訳及び特性

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.2-3 に示す．治験に組み入れられた被験者数は 18 例であった．14 例が治験を完了し，4 例は少なくとも 1 つの投与期完了後に治験を中止した．中止理由は，1 例が有害事象 (商用製剤 0.2 mg 錠 1 錠の食後投与後に軽度の熱感), 3 例が被験者の申し出であった．結果として，14 例が商用製剤 0.2 mg 錠 1 錠の空腹時投与を，16 例が治験用製剤 0.1 mg 錠 2 錠の空腹時投与を，18 例が商用製剤 0.2 mg 錠 1 錠の食後投与を完了した．薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団には 18 例全例が含まれた．

表 2.7.6.2-3 被験者の内訳

Number of Subjects, n (%):	Sequence 1 (N = 6)	Sequence 2 (N = 6)	Sequence 3 (N = 6)	Total (N = 18)
Enrolled	6 (100)	6 (100)	6 (100)	18 (100)
Completed the Study	6 (100)	4 (66.7)	4 (66.7)	14 (77.8)
Prematurely Discontinued	0	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (22.2)
Adverse Event	0	0	1 (16.7)	1 (5.6)
Withdrawal by Subject	0	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (16.7)
Safety Population	6 (100)	6 (100)	6 (100)	18 (100)
PK Concentration Population	6 (100)	6 (100)	6 (100)	18 (100)
PK Parameter Population	6 (100)	6 (100)	6 (100)	18 (100)

Treatment Sequence 1: ABC; Sequence 2: BCA; Sequence 3: CAB
Treatment A = 1 x 0.2 mg naldemedine Phase 3 tablet in the fasted state
Treatment B = 2 x 0.1 mg naldemedine Phase 2 tablets in the fasted state
Treatment C = 1 x 0.2 mg naldemedine Phase 3 tablet in the fed state

[出典：添付資料 5.3.1.2-01，Table 10-1]

(2) 被験者特性

被験者背景を表 2.7.6.2-4 に示す．薬物動態解析対象集団 18 例の被験者背景は，男性 55.6% (10/18 例)，年齢 [平均値 (範囲)] 38.4 歳 (25～50 歳)，体重 [平均値 (範囲)] 72.45 kg (51.3～94.7 kg)，BMI [平均値 (範囲)] 25.61 (20.3～29.4) であった．

表 2.7.6.2-4 被験者背景 (薬物動態解析対象集団)

Parameter	Sequence 1 (N = 6)	Sequence 2 (N = 6)	Sequence 3 (N = 6)	Total (N = 18)
Sex, n (%)				
Male	5 (83.3)	3 (50.0)	2 (33.3)	10 (55.6)
Female	1 (16.7)	3 (50.0)	4 (66.7)	8 (44.4)
Race, n (%)				
Black or African American	0	2 (33.3)	0	2 (11.1)
White	6 (100.0)	4 (66.7)	6 (100.0)	16 (88.9)
Ethnicity: Hispanic or Latino				
Yes	4 (66.7)	3 (50.0)	3 (50.0)	10 (55.6)
No	2 (33.3)	3 (50.0)	3 (50.0)	8 (44.4)

Parameter	Sequence 1 (N = 6)	Sequence 2 (N = 6)	Sequence 3 (N = 6)	Total (N = 18)
Age, years				
Mean (SD)	37.8 (9.79)	39.2 (8.40)	38.3 (6.95)	38.4 (7.96)
Median	35.0	39.0	37.0	37.0
Min, Max	25, 50	28, 49	29, 50	25, 50
Height, cm				
Mean (SD)	170.7 (6.294)	170.13 (8.71)	162.72 (7.407)	167.85 (8.007)
Median	168.80	170.85	159.10	167.00
Min, Max	163.3, 178.5	160.0, 180.5	155.7, 175.0	155.7, 180.5
Weight, kg				
Mean (SD)	75.33 (9.296)	76.88 (13.933)	65.13 (8.141)	72.45 (11.436)
Median	76.50	77.40	66.50	71.70
Min, Max	59.2, 84.7	59.4, 94.7	51.3, 74.5	51.3, 94.7
BMI (kg/m^2)				
Mean (SD)	25.87 (3.027)	26.38 (2.711)	24.58 (2.572)	25.61 (2.722)
Median	26.40	27.25	25.25	26.40
Min, Max	20.4, 29.4	21.7, 29.1	20.3, 26.9	20.3, 29.4

Treatment Sequence 1: ABC; Sequence 2: BCA; Sequence 3: CAB
Treatment A = 1 x 0.2 mg naldemedine Phase 3 tablet in the fasted state
Treatment B = 2 x 0.1 mg naldemedine Phase 2 tablets in the fasted state
Treatment C = 1 x 0.2 mg naldemedine Phase 3 tablet in the fed state

[出典：添付資料 5.3.1.2-01，Table 14.1.3]

2.7.6.2.2.2 薬物動態

(1) Naldemedine の薬物動態

各投与条件での naldemedine の血漿中薬物動態パラメータ及び統計解析結果を表 2.7.6.2-5 に，平均血漿中濃度時間推移を図 2.7.6.2-1 に示す．

商用製剤 0.2 mg 錠 1 錠を空腹時に投与した時の naldemedine の C_{max} は，治験用製剤 0.1 mg 錠 2 錠を空腹時に投与した時と比較してわずかに高く (13%), $AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ は同等で，T_{max} の中央値は同じであった (0.75 時間)．

商用製剤 0.2 mg 錠 1 錠を食後に投与した時の naldemedine の C_{max} は，商用製剤 0.2 mg 錠 1 錠を空腹時に投与した時と比較して 35%低下し，T_{max} は空腹時の 0.75 時間から 2.50 時間に遅延した．一方，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ に顕著な差はなかった．

表 2.7.6.2-5 各投与条件での naldemedine の薬物動態パラメータ及び統計解析結果

Parameter	Treatment	N	Geometric Mean (CV% Geometric Mean)[a]	A/B Least Squares Geometric Mean Ratio (90% CI)[b]	C/A Least Squares Geometric Mean Ratio (90% CI)[c]
C_{max}	A	15	3.07 (18.7)	1.1328 (1.0183, 1.2602)	
(ng/mL)	B	16	2.74 (26.6)		
	C	18	2.01 (19.0)		0.6488 (0.5846, 0.7200)
$AUC_{0\text{-last}}$	A	14	23.51 (17.0)	1.0446 (1.0006, 1.0905)	
(ng•hr/mL)	B	16	22.43 (16.7)		
	C	18	22.84 (13.9)		0.9677 (0.9266, 1.0106)
$AUC_{0\text{-inf}}$	A	14	23.79 (17.1)	1.0444 (1.0008, 1.0899)	
(ng•hr/mL)	B	16	22.70 (16.7)		
	C	18	23.13 (14.0)		0.9683 (0.9276, 1.0109)
$t_{1/2,z}$ (hr)	A	14	10.9 (14.3)	0.9847 (0.9360, 1.0359)	
	B	16	11.1 (15.8)		
	C	18	10.9 (17.9)		0.9931(0.9437, 1.0452)
CL/F (L/hr)	A	14	8.41 (17.1)	0.9575 (0.9175, 0.9992)	
	B	16	8.81 (16.6)		
	C	18	8.65 (14.0)		1.0327 (0.9892, 1.0781)
MRT (hr)	A	14	12.44 (16.7)	0.9788 (0.9375, 1.0218)	
	B	16	12.68 (16.6)		
	C	18	13.95 (15.5)		1.1138 (1.0665, 1.1632)
T_{max} (hr)	A	15	0.75 (0.50, 2.00)	NA	
	B	16	0.75 (0.50, 2.03)		
	C	18	2.50 (0.75, 5.02)		NA

NA: Not applicable

a. T_{max} is presented as median (range).

b. The analysis is based on the analysis of variance model: ln (Parameter) = Subject + Tablet + Sequence + Period + Random error, where subject is a random effect, treatment, period and sequence are fixed effects and Random error is a random residual error. Results are exponentiated to present geometric mean ratios.

c. The analysis is based on the analysis of variance model: ln (Parameter) = Subject + Food condition + Sequence + Period + Random error, where subject is a random effect, food condition, period and sequence are fixed effects and Random error is a random residual error. Results are exponentiated to present geometric mean ratios.

Treatment A = 1 x 0.2 mg naldemedine Phase 3 tablet in the fasted state

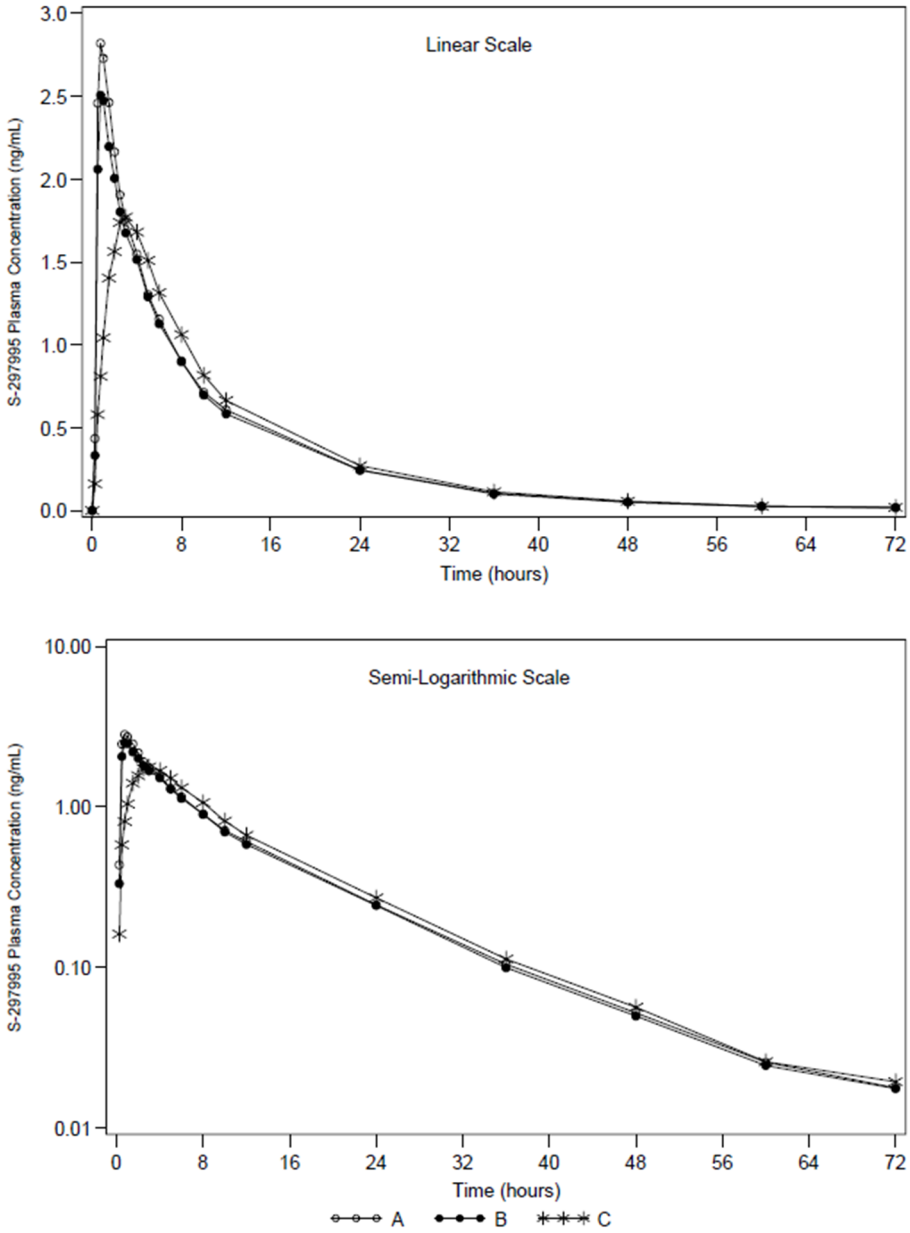
Treatment B = 2 x 0.1 mg naldemedine Phase 2 tablets in the fasted state

Treatment C = 1 x 0.2 mg naldemedine Phase 3 tablet in the fed state

[出典：添付資料 5.3.1.2-01，Table 11-3]

図 2.7.6.2-1　各投与条件での naldemedine の血漿中濃度時間推移

(上段：通常軸，下段：片対数軸)



Treatment A = 1 x 0.2 mg naldemedine Phase 3 tablet in the fasted state
Treatment B = 2 x 0.1 mg naldemedine Phase 2 tablets in the fasted state
Treatment C = 1 x 0.2 mg naldemedine Phase 3 tablet in the fed state

[出典：添付資料 5.3.1.2-01，Figure 11-1]

(2)　Naldemedine 代謝物の薬物動態

各投与条件での nor-naldemedine の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-6 に示す.

商用製剤 0.2 mg 錠 1 錠又は治験用製剤 0.1 mg 錠 2 錠を空腹時に投与した時の nor-naldemedine の薬物動態パラメータは同程度の値であった.

商用製剤 0.2 mg 錠 1 錠を食後に投与した時の nor-naldemedine の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ は，商用

製剤 0.2 mg 錠 1 錠を空腹時に投与した時と比較して低く，T_{max} は遅延した.

表 2.7.6.2-6 各投与条件での nor-naldemedine の薬物動態パラメータ

Parameter	Treatment	N	Geometric Mean (CV% Geometric Mean) [a]
C_{max} (ng/mL)	A	15	0.146 (35.7)
	B	16	0.146 (22.0)
	C	18	0.112 (27.2)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng•hr/mL)	A	14	2.457 (95.1)
	B	16	2.780 (43.2)
	C	18	2.044 (63.2)
T_{max} (hr)	A	15	4.00 (3.00, 10.00)
	B	15	4.00 (4.00, 8.00)
	C	17	8.00 (4.00, 12.10)
$MR_{M/U,Cmax}$	A	15	0.053 (33.5)
	B	16	0.057 (26.6)
	C	18	0.062 (28.7)
$MR_{M/U,AUC}$	A	14	0.116 (105.3)
	B	16	0.138 (47.8)
	C	18	0.100 (67.8)

a. T_{max} is presented as median (range).
Note: $AUC_{0\text{-}inf}$, $t_{1/2,z}$, and MRT of Nor-naldemedine were not summarized due to insufficient data points to characterize a linear terminal phase for all profiles.

Treatment A = 1 x 0.2 mg naldemedine Phase 3 tablet in the fasted state
Treatment B = 2 x 0.1 mg naldemedine Phase 2 tablets in the fasted state
Treatment C = 1 x 0.2 mg naldemedine Phase 3 tablet in the fed state

[出典：添付資料 5.3.1.2-01，Table 11-4]

2.7.6.2.2.3 安全性

(1) 有害事象

投与条件ごとの有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.6.2-7 及び表 2.7.6.2-8 に示す.

合計 10 例の被験者に 17 件の有害事象が認められた. 有害事象はいずれも軽度又は中等度で，治験終了時までに回復した. 副作用は 4 例に 7 件発現し，発現頻度の高い事象は商用製剤 0.2 mg 錠 1 錠を食後投与後に発現した頭痛 (3 例，16.7%) 及び悪心 (2 例，11.1%) であった.

表 2.7.6.2-7 投与条件ごとの有害事象

	有害事象例数 (件数) %		
器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	A (N = 15)	B (N = 16)	C (N = 18)
全体	5 (5) 33.3%	2 (3) 12.5%	5 (9) 27.8%
血液及びリンパ系障害	0 (0) 0.0%	1 (1) 6.3%	0 (0) 0.0%
貧血	0 (0) 0.0%	1 (1) 6.3%	0 (0) 0.0%
耳及び迷路障害	2 (2) 13.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
耳痛	2 (2) 13.3%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
眼障害	0 (0) 0.0%	1 (1) 6.3%	0 (0) 0.0%
霧視	0 (0) 0.0%	1 (1) 6.3%	0 (0) 0.0%
胃腸障害	0 (0) 0.0%	1 (1) 6.3%	2 (2) 11.1%
下痢	0 (0) 0.0%	1 (1) 6.3%	0 (0) 0.0%
悪心	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	2 (2) 11.1%
一般・全身障害及び投与部位の状態	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 5.6%
熱感	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 5.6%
感染症及び寄生虫症	2 (2) 13.3%	0 (0) 0.0%	2 (2) 11.1%
咽頭炎	1 (1) 6.7%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
上気道感染	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 5.6%
尿路感染	1 (1) 6.7%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
ウィルス性上気道感染	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 5.6%
神経系障害	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	3 (4) 16.7%
浮動性めまい	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 5.6%
頭痛	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	3 (3) 16.7%
腎及び尿路障害	1 (1) 6.7%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%
血尿	1 (1) 6.7%	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%

MedDRA Version 15.1
SOC 別の発現率では，治療毎に被験者が同一 SOC 内で 1 件以上の有害事象が認められた場合，1 件として計数し発現率を算出した．PT 別の発現率では，治療毎に被験者が同一 PT 内で 1 件以上の有害事象が認められた場合，1 件として計数し発現率を算出した．
Treatment A = 1 x 0.2 mg naldemedine Phase 3 tablet in the fasted state
Treatment B = 2 x 0.1 mg naldemedine Phase 2 tablets in the fasted state
Treatment C = 1 x 0.2 mg naldemedine Phase 3 tablet in the fed state

[出典：添付資料 5.3.1.2-01，Table 12-2]

表 2.7.6.2-8 投与条件ごとの副作用

	副作用例数 (件数) %		
器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	A (N = 15)	B (N = 16)	C (N = 18)
全体	0 (0) 0.0%	1 (1) 6.3%	3 (6) 16.7%
眼障害	0 (0) 0.0%	1 (1) 6.3%	0 (0) 0.0%
霧視	0 (0) 0.0%	1 (1) 6.3%	0 (0) 0.0%
胃腸障害	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	2 (2) 11.1%
悪心	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	2 (2) 11.1%
神経系障害	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	3 (4) 16.7%
浮動性めまい	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	1 (1) 5.6%
頭痛	0 (0) 0.0%	0 (0) 0.0%	3 (3) 16.7%

MedDRA Version 15.1
SOC 別の発現率では，治療毎に被験者が同一 SOC 内で 1 件以上の副作用が認められた場合，1 件として計数し発現率を算出した．PT 別の発現率では，治療毎に被験者が同一 PT 内で 1 件以上の副作用が認められた場合，1 件として計数し発現率を算出した．
Treatment A = 1 x 0.2 mg naldemedine Phase 3 tablet in the fasted state
Treatment B = 2 x 0.1 mg naldemedine Phase 2 tablets in the fasted state
Treatment C = 1 x 0.2 mg naldemedine Phase 3 tablet in the fed state

[出典：添付資料 5.3.1.2-01，Table 12-2]

(2) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象は発現しなかった．

(3) 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は 1 例にみられた軽度の熱感であり，第 1 期で商用製剤 0.2 mg 錠 1 錠の食後投与後に発現した．

(4) 臨床検査

製剤間並びに食事の有無で臨床検査値に差はみられず，重要な変動もみられなかった．

(5) バイタルサイン及び心電図

製剤間並びに食事の有無でバイタルサイン及び心電図検査に差はみられず，異常所見も認められなかった．

2.7.6.2.3 結論

商用製剤 0.2 mg 錠 1 錠を空腹時に投与した時の naldemedine の C_{max} は，治験用製剤 0.1 mg 錠 2 錠を空腹時に投与した時と比較してわずかに高かったが (13%)，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ は同等であった．商用製剤 0.2 mg 錠 1 錠を高脂肪/高カロリー食摂取後に投与した時の naldemedine の C_{max} は，商用製剤 0.2 mg 錠 1 錠を空腹時に投与した時と比較して 35%低下し，T_{max} は空腹時の 0.75 時間から 2.50 時間に遅延したが，$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-inf}}$ に顕著な差はなかった．

安全性及び忍容性は良好であることが確認された．