表 2.7.6.3-26　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）（続き）

例数	TAP→TAP 100			P→TAP 99		
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
傷害、中毒および処置合併症	47	47.0	136	56	56.6	109
足関節部骨折	1	1.0	1	1	1.0	3
節足動物刺傷	2	2.0	14	5	5.1	6
背部損傷	2	2.0	2	1	1.0	1
医療機器破損	4	4.0	5	3	3.0	3
転倒・転落	2	2.0	2	0	0.0	0
大腿骨骨折	0	0.0	0	1	1.0	1
腓骨骨折	0	0.0	0	2	2.0	2
足骨折	8	8.0	8	6	6.1	8
坐骨骨折	0	0.0	0	1	1.0	1
仙骨骨折	1	1.0	1	0	0.0	0
手骨折	1	1.0	1	1	1.0	1
上腕骨骨折	2	2.0	2	1	1.0	1
損傷	1	1.0	1	2	2.0	2
関節脱臼	1	1.0	1	1	1.0	1
関節捻挫	9	9.0	14	12	12.1	20
靱帯捻挫	1	1.0	1	0	0.0	0
爪裂離	1	1.0	1	1	1.0	1
肋骨骨折	1	1.0	1	1	1.0	1
脊椎圧迫骨折	2	2.0	3	2	2.0	2
皮下血腫	1	1.0	1	0	0.0	0
脛骨骨折	1	1.0	1	2	2.0	2
歯牙損傷	4	4.0	4	1	1.0	1
手首関節骨折	1	1.0	1	0	0.0	0
歯肉損傷	1	1.0	1	0	0.0	0
擦過傷	4	4.0	7	1	1.0	1
挫傷	29	29.0	48	21	21.2	29
処置後出血	3	3.0	3	6	6.1	6
脳挫傷	1	1.0	1	0	0.0	0
創傷	1	1.0	1	3	3.0	3
熱傷	3	3.0	3	3	3.0	3
皮膚裂傷	2	2.0	2	4	4.0	5
骨盤骨折	0	0.0	0	1	1.0	1
靱帯損傷	1	1.0	1	0	0.0	0
四肢損傷	0	0.0	0	1	1.0	1
骨格損傷	1	1.0	1	0	0.0	0
耳擦過傷	0	0.0	0	1	1.0	1
歯牙破折	1	1.0	1	0	0.0	0
処置による疼痛	1	1.0	1	2	2.0	2
靱帯断裂	1	1.0	1	0	0.0	0
外科および内科処置	0	0.0	0	1	1.0	1
抜歯	0	0.0	0	1	1.0	1
社会環境	1	1.0	1	1	1.0	1
タンニング	0	0.0	0	1	1.0	1
男性更年期	1	1.0	1	0	0.0	0

Source：総括報告書（5.3.5.2-1）表 14.3.1-1

表 2.7.6.3-27　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）

例数	TAP→TAP 100			P→TAP 99		
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
感染症および寄生虫症	13	13.0	17	10	10.1	15
気管支炎	1	1.0	1	1	1.0	1
せつ	0	0.0	0	1	1.0	1
帯状疱疹	1	1.0	1	2	2.0	2
麦粒腫	1	1.0	1	0	0.0	0
インフルエンザ	1	1.0	1	0	0.0	0
注射部位感染	1	1.0	1	0	0.0	0
鼻咽頭炎	4	4.0	7	1	1.0	1
口腔カンジダ症	1	1.0	1	0	0.0	0
中耳炎	0	0.0	0	2	2.0	2
咽頭炎	0	0.0	0	1	1.0	1
肺炎	2	2.0	2	2	2.0	3
副鼻腔炎	0	0.0	0	1	1.0	1
皮下組織膿瘍	0	0.0	0	1	1.0	1
足部白癬	1	1.0	1	1	1.0	1
感染性表皮嚢胞	1	1.0	1	1	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）	2	2.0	2	4	4.0	4
肝の悪性新生物	0	0.0	0	1	1.0	1
脂肪腫	1	1.0	1	0	0.0	0
皮膚乳頭腫	1	1.0	1	0	0.0	0
結腸腺腫	0	0.0	0	1	1.0	1
結腸新生物	0	0.0	0	1	1.0	1
消化器新生物	0	0.0	0	1	1.0	1
血液およびリンパ系障害	5	5.0	6	3	3.0	4
貧血	5	5.0	5	2	2.0	3
低色素性貧血	0	0.0	0	1	1.0	1
リンパ節症	1	1.0	1	0	0.0	0
免疫系障害	1	1.0	1	0	0.0	0
季節性アレルギー	1	1.0	1	0	0.0	0
代謝および栄養障害	21	21.0	25	23	23.2	30
食欲不振	1	1.0	1	0	0.0	0
糖尿病	7	7.0	8	11	11.1	12
耐糖能障害	2	2.0	2	2	2.0	2
高コレステロール血症	1	1.0	1	0	0.0	0
高カリウム血症	0	0.0	0	1	1.0	1
高トリグリセリド血症	2	2.0	2	1	1.0	1
高尿酸血症	0	0.0	0	1	1.0	1
食欲減退	1	1.0	1	0	0.0	0
高脂血症	10	10.0	10	12	12.1	13
精神障害	14	14.0	20	14	14.1	17
不安	1	1.0	1	0	0.0	0
うつ病	4	4.0	5	5	5.1	5
摂食障害	1	1.0	1	0	0.0	0
不眠症	6	6.0	6	4	4.0	4
リビドー減退	4	4.0	4	6	6.1	6
身体表現性消化管系障害	1	1.0	1	0	0.0	0
抑うつ症状	0	0.0	0	1	1.0	1
不安障害	2	2.0	2	1	1.0	1
神経系障害	17	17.0	43	21	21.2	34
脳梗塞	3	3.0	3	0	0.0	0
頚腕症候群	0	0.0	0	1	1.0	2
浮動性めまい	7	7.0	20	4	4.0	5
頭痛	8	8.0	10	9	9.1	12
感覚鈍麻	3	3.0	3	6	6.1	6
片頭痛	1	1.0	2	1	1.0	1
ミオクローヌス	1	1.0	1	0	0.0	0
橈骨神経麻痺	0	0.0	0	1	1.0	1
感覚障害	0	0.0	0	1	1.0	1
緊張性頭痛	1	1.0	1	1	1.0	2
振戦	0	0.0	0	2	2.0	2
声帯麻痺	1	1.0	1	0	0.0	0
下肢静止不能症候群	1	1.0	1	0	0.0	0
尺骨神経麻痺	1	1.0	1	0	0.0	0
前骨間神経症候群	0	0.0	0	1	1.0	1
後頭神経痛	0	0.0	0	1	1.0	1

表 2.7.6.3-27　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）（続き）

例数	TAP→TAP 100			P→TAP 99		
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
眼障害	6	6.0	6	7	7.1	7
眼の異常感	1	1.0	1	0	0.0	0
白内障	1	1.0	1	1	1.0	1
結膜出血	1	1.0	1	1	1.0	1
アレルギー性結膜炎	1	1.0	1	2	2.0	2
糖尿病性網膜症	0	0.0	0	1	1.0	1
眼乾燥	0	0.0	0	1	1.0	1
翼状片	1	1.0	1	0	0.0	0
霧視	1	1.0	1	1	1.0	1
耳および迷路障害	3	3.0	4	6	6.1	6
難聴	0	0.0	0	1	1.0	1
耳管開放	1	1.0	1	0	0.0	0
耳鳴	1	1.0	2	3	3.0	3
回転性めまい	0	0.0	0	1	1.0	1
頭位性回転性めまい	1	1.0	1	0	0.0	0
耳不快感	0	0.0	0	1	1.0	1
心臓障害	3	3.0	3	2	2.0	2
不整脈	1	1.0	1	0	0.0	0
慢性心不全	0	0.0	0	1	1.0	1
動悸	2	2.0	2	0	0.0	0
頻脈	0	0.0	0	1	1.0	1
血管障害	28	28.0	33	18	18.2	25
潮紅	0	0.0	0	1	1.0	1
高血圧	5	5.0	5	10	10.1	11
低血圧	1	1.0	1	0	0.0	0
ほてり	23	23.0	27	10	10.1	12
糖尿病性血管障害	0	0.0	0	1	1.0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14	14.0	26	16	16.2	18
喘息	1	1.0	1	1	1.0	1
慢性気管支炎	1	1.0	3	0	0.0	0
咳嗽	1	1.0	2	2	2.0	2
発声障害	1	1.0	2	1	1.0	1
呼吸困難	4	4.0	6	2	2.0	2
鼻出血	2	2.0	2	1	1.0	2
間質性肺疾患	1	1.0	1	0	0.0	0
鼻閉	0	0.0	0	1	1.0	1
咽頭出血	0	0.0	0	1	1.0	1
咽喉頭疼痛	1	1.0	1	0	0.0	0
嚥下性肺炎	3	3.0	3	0	0.0	0
アレルギー性鼻炎	1	1.0	1	1	1.0	1
アレルギー性肉芽腫性血管炎	0	0.0	0	1	1.0	1
上気道の炎症	0	0.0	0	1	1.0	1
鼻痛	1	1.0	1	0	0.0	0
アレルギー性気管支炎	0	0.0	0	1	1.0	1
痰貯留	1	1.0	1	2	2.0	2
咽喉頭不快感	2	2.0	2	2	2.0	2
胃腸障害	28	28.0	40	35	35.4	58
腹部不快感	2	2.0	2	1	1.0	1
腹部腫瘤	0	0.0	0	1	1.0	1
腹痛	0	0.0	0	3	3.0	6
下腹部痛	1	1.0	1	0	0.0	0
裂肛	0	0.0	0	1	1.0	1
口唇炎	0	0.0	0	1	1.0	1
便秘	18	18.0	22	14	14.1	17
下痢	4	4.0	4	3	3.0	3
変色便	0	0.0	0	1	1.0	2
胃潰瘍	0	0.0	0	1	1.0	1
胃炎	5	5.0	5	5	5.1	5
萎縮性胃炎	0	0.0	0	1	1.0	1
歯肉炎	0	0.0	0	2	2.0	3
痔核	0	0.0	0	2	2.0	2
悪心	0	0.0	0	3	3.0	4
食道潰瘍	1	1.0	1	0	0.0	0
消化性潰瘍	0	0.0	0	1	1.0	1
歯周炎	2	2.0	2	1	1.0	1
逆流性食道炎	1	1.0	1	1	1.0	1
流涎過多	0	0.0	0	1	1.0	1
歯の知覚過敏	0	0.0	0	1	1.0	1
胃不快感	0	0.0	0	1	1.0	1
口内炎	1	1.0	1	2	2.0	2
嘔吐	0	0.0	0	1	1.0	1
十二指腸瘢痕	0	0.0	0	1	1.0	1
排便障害	1	1.0	1	0	0.0	0

表 2.7.6.3-27　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）（続き）

例数	TAP→TAP 100			P→TAP 99		
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
肝胆道系障害	10	10.0	12	8	8.1	9
胆嚢炎	1	1.0	1	0	0.0	0
胆石症	1	1.0	1	0	0.0	0
肝機能異常	8	8.0	8	6	6.1	7
脂肪肝	2	2.0	2	0	0.0	0
肝障害	0	0.0	0	2	2.0	2
皮膚および皮下組織障害	19	19.0	23	18	18.2	22
ざ瘡	0	0.0	0	1	1.0	1
脱毛症	3	3.0	3	1	1.0	1
皮膚嚢腫	0	0.0	0	1	1.0	1
湿疹	7	7.0	7	7	7.1	8
皮脂欠乏性湿疹	0	0.0	0	2	2.0	2
紅斑	0	0.0	0	1	1.0	1
多汗症	4	4.0	5	3	3.0	3
神経皮膚炎	1	1.0	1	0	0.0	0
光線過敏性反応	1	1.0	1	0	0.0	0
そう痒症	0	0.0	0	1	1.0	1
発疹	1	1.0	1	1	1.0	2
丘疹	0	0.0	0	1	1.0	1
脂漏性皮膚炎	0	0.0	0	1	1.0	1
皮膚潰瘍	1	1.0	2	0	0.0	0
蕁麻疹	1	1.0	1	0	0.0	0
皮膚硬結	2	2.0	2	0	0.0	0
筋骨格系および結合組織障害	36	36.0	82	34	34.3	66
関節痛	13	13.0	22	12	12.1	15
背部痛	15	15.0	19	9	9.1	11
側腹部痛	1	1.0	1	1	1.0	1
腰部脊柱管狭窄症	0	0.0	0	1	1.0	1
筋痙縮	1	1.0	1	2	2.0	2
筋力低下	2	2.0	2	1	1.0	1
筋骨格痛	2	2.0	2	5	5.1	5
筋痛	8	8.0	9	5	5.1	8
頚部痛	2	2.0	2	1	1.0	1
骨関節炎	0	0.0	0	1	1.0	1
骨粗鬆症	4	4.0	4	3	3.0	3
四肢痛	5	5.0	8	2	2.0	2
関節周囲炎	3	3.0	3	0	0.0	0
関節リウマチ	1	1.0	1	0	0.0	0
変形性脊椎炎	3	3.0	3	4	4.0	5
腱鞘炎	1	1.0	1	2	2.0	5
弾発指	1	1.0	2	1	1.0	1
筋肉疲労	1	1.0	1	0	0.0	0
筋骨格硬直	1	1.0	1	2	2.0	2
四肢不快感	0	0.0	0	2	2.0	2
腎および尿路障害	14	14.0	15	17	17.2	18
膀胱結石	1	1.0	1	0	0.0	0
尿管結石	1	1.0	1	1	1.0	1
尿路結石	2	2.0	2	0	0.0	0
排尿困難	3	3.0	3	1	1.0	1
血尿	2	2.0	2	1	1.0	1
腎結石症	1	1.0	1	1	1.0	1
神経因性膀胱	0	0.0	0	2	2.0	2
夜間頻尿	1	1.0	1	1	1.0	1
頻尿	4	4.0	4	9	9.1	9
残尿	0	0.0	0	1	1.0	1
腎機能障害	0	0.0	0	1	1.0	1
生殖系および乳房障害	12	12.0	13	13	13.1	14
乳房痛	0	0.0	0	1	1.0	1
女性化乳房	1	1.0	1	3	3.0	3
包皮炎	1	1.0	1	0	0.0	0
性機能不全	2	2.0	2	0	0.0	0
精巣萎縮症	1	1.0	1	0	0.0	0
精巣痛	0	0.0	0	1	1.0	1
陰嚢腫瘤	0	0.0	0	1	1.0	1
陰嚢紅斑	1	1.0	1	0	0.0	0
男性性機能不全	3	3.0	3	4	4.0	4
勃起不全	4	4.0	4	4	4.0	4

表 2.7.6.3-27　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）（続き）

	TAP→TAP			P→TAP		
例数	100			99		
器官別大分類 基本語	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
全身障害および投与局所様態	32	32.0	108	31	31.3	56
胸部不快感	1	1.0	2	1	1.0	1
胸痛	6	6.0	7	5	5.1	5
疲労	3	3.0	3	0	0.0	0
異常感	1	1.0	1	2	2.0	3
熱感	1	1.0	1	0	0.0	0
注射部位内出血	4	4.0	4	3	3.0	3
注射部位紅斑	4	4.0	5	2	2.0	2
注射部位出血	0	0.0	0	1	1.0	1
注射部位硬結	10	10.0	16	9	9.1	14
注射部位疼痛	4	4.0	5	1	1.0	1
注射部位そう痒感	1	1.0	1	0	0.0	0
注射部位反応	6	6.0	14	5	5.1	10
倦怠感	6	6.0	8	2	2.0	2
浮腫	1	1.0	1	1	1.0	1
末梢性浮腫	1	1.0	1	4	4.0	5
疼痛	2	2.0	2	0	0.0	0
末梢冷感	3	3.0	3	1	1.0	1
発熱	1	1.0	3	3	3.0	3
口渇	1	1.0	1	0	0.0	0
注射部位腫脹	4	4.0	5	0	0.0	0
硬結	3	3.0	25	1	1.0	3
異物感	0	0.0	0	1	1.0	1
臨床検査	35	35.0	44	21	21.2	34
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	1.0	1	0	0.0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	1.0	1	0	0.0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	1	1.0	1
血中アルブミン減少	0	0.0	0	1	1.0	1
血圧低下	1	1.0	1	1	1.0	1
血圧上昇	0	0.0	0	1	1.0	1
血中トリグリセリド増加	7	7.0	7	3	3.0	3
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1.0	1	2	2.0	2
尿中ブドウ糖陽性	0	0.0	0	1	1.0	1
尿中血陽性	4	4.0	4	1	1.0	1
ヘモグロビン減少	0	0.0	0	1	1.0	1
肝機能検査異常	0	0.0	0	1	1.0	1
尿蛋白	0	0.0	0	1	1.0	1
プロトロンビン時間延長	1	1.0	1	0	0.0	0
体重減少	3	3.0	3	1	1.0	1
体重増加	16	16.0	16	9	9.1	10
白血球数減少	2	2.0	2	0	0.0	0
白血球数増加	1	1.0	1	0	0.0	0
血中リン増加	4	4.0	4	0	0.0	0
血小板数増加	1	1.0	1	0	0.0	0
尿中蛋白陽性	0	0.0	0	1	1.0	1
筋酵素上昇	1	1.0	1	0	0.0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0.0	0	2	2.0	2
肝酵素上昇	0	0.0	0	2	2.0	3
便潜血	0	0.0	0	2	2.0	2
便潜血陽性	0	0.0	0	1	1.0	1
傷害、中毒および処置合併症	8	8.0	9	16	16.2	20
足関節部骨折	0	0.0	0	1	1.0	2
転倒・転落	1	1.0	1	0	0.0	0
腓骨骨折	0	0.0	0	2	2.0	2
足骨折	1	1.0	1	2	2.0	2
上腕骨骨折	1	1.0	1	0	0.0	0
損傷	0	0.0	0	1	1.0	1
関節脱臼	1	1.0	1	0	0.0	0
関節捻挫	1	1.0	1	2	2.0	3
肋骨骨折	0	0.0	0	1	1.0	1
脊椎圧迫骨折	0	0.0	0	1	1.0	1
脛骨骨折	1	1.0	1	2	2.0	2
擦過傷	0	0.0	0	1	1.0	1
挫傷	1	1.0	1	2	2.0	2
処置後出血	1	1.0	1	1	1.0	1
骨盤骨折	0	0.0	0	1	1.0	1
四肢損傷	0	0.0	0	1	1.0	1
歯牙破折	1	1.0	1	0	0.0	0
社会環境	1	1.0	1	0	0.0	0
男性更年期	1	1.0	1	0	0.0	0

Source：総括報告書（5.3.5.2-1）表 14.3.1-2

3）程度別の有害事象の発現頻度

高度の有害事象は、TAP→TAP 群では、嚥下性肺炎が 2 例、蜂巣炎、勃起不全及び転倒・転落が各 1 例に発現した。P→TAP 群では、肺炎、アレルギー性肉芽腫性血管炎及び大腸炎が各 1 例に発現した。

高度の有害事象のうち、嚥下性肺炎、勃起不全、転倒・転落及びアレルギー性肉芽腫性血管炎は治験薬との因果関係が否定されず、転帰は転倒・転落が死亡、勃起不全が未回復、その他の事象は回復であった。治験薬との因果関係が否定された蜂巣炎、大腸炎及び肺炎の転帰は軽快又は回復であった。

TAP→TAP 群で発現頻度が高かった（発現頻度 10%以上）治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、中等度の頻度が高かったのは、便秘（18 例中 16 例）、関節痛（13 例中 9 例）及び背部痛（15 例中 13 例）であった。

P→TAP 群で発現頻度が高かった（発現頻度 10%以上）治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、中等度の頻度が高かったのは、便秘（14 例中 13 例）、関節痛（12 例中 9 例）、糖尿病（11 例中 10 例）及び高血圧（10 例中 10 例）であった。

リビドー減退又は勃起障害に関連する治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、TAP→TAP 群で中等度の治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現したのは、リビドー減退が 4 例中 0 例、勃起不全が 4 例中 0 例（1 例は上記のとおり高度）、男性性機能不全が 3 例中 2 例、性機能不全が 2 例中 2 例であった。P→TAP 群で中等度の治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現したのは、リビドー減退が 6 例中 3 例、勃起不全が 4 例中 0 例、男性性機能不全が 4 例中 3 例であった。

4）発現時期別の有害事象の発現頻度

発現時期〔0～335、336～671、672～（日）〕別の有害事象の解析では、発現頻度が高かった有害事象、並びにリビドー減退又は勃起障害に関連する有害事象のうち、P→TAP 群で発現した糖尿病、高脂血症、リビドー減退、頭痛、ほてり、便秘、男性性機能不全及び勃起不全は、本剤投与開始後の 336～671 日での発現が多かった。

いずれの有害事象も、本剤の継続投与により発現頻度が上昇する傾向はみられなかった。

5）背景項目別の有害事象の発現頻度

年齢（64 歳以下・65 歳以上）及び罹病期間（10 年以下・10 年を超える）で層別したところ、有害事象の発現頻度は 92.9%～100.0%であり、部分集団による違いはみられなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、TAP→TAP 群では 65 歳以上〔64.3%（9/14 例）〕の方が 64 歳以下〔80.2%（69/86 例）〕より低かった。P→TAP 群では 64 歳以下〔88.4%（76/86 例）〕の方が 65 歳以上〔100.0%（13/13 例）〕より低かった。また、TAP→TAP 群では罹病期間 10 年以下の部分集団〔93.2%（41/44 例）〕より 10 年を超える部分集団〔66.1%（37/56 例）〕で低かった。P→TAP 群では罹病期間の部分集団間で発現頻度は同様であった。

6）死亡、その他の重篤な有害事象及び重要な有害事象

① 死亡

治験薬投与開始後に、TAP→TAP 群で 1 例が転倒・転落により死亡した。転倒・転落は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

死亡した被験者は、06DB 試験投与開始 576 日目に、高所から転落して死亡しているのが確認された。自殺・他殺・事故のいずれであるかは不明であり、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。程度は高度であった。

② 重篤な有害事象

死亡以外の重篤な有害事象の発現頻度は、TAP→TAP 群で 17.0%、P→TAP 群で 20.2%であった。重篤な治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、TAP→TAP 群で 12.0%、P→TAP 群で 12.1%であった。重篤な有害事象のうち、程度が高度であった事象は、TAP→TAP 群の嚥下性肺炎 2 件及び蜂巣炎 1 件、P→TAP 群の大腸炎、大腿骨頚部骨折（07OP 試験開始前に発現）及び肺炎の各 1 件であり、TAP→TAP 群の嚥下性肺炎 2 件のみが治験薬との因果関係が否定できない有害事象であった。その他の重篤な有害事象の程度は中等度であった。重篤な有害事象はいずれも軽快又は回復した。

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.3-28 に示した。なお、上述の発現頻度は、先行する 06DB 試験における治験薬投与開始日以降に発現した死亡以外の重篤な有害事象に基づき記載しているが、表 2.7.6.3-28 では、記載の重複を避けるため、06DB 試験中に発現した重篤な有害事象は掲載していない。

表 2.7.6.3-28　重篤な有害事象一覧

投与群	被験者識別コード	発現時期	有害事象名（PT）	TAP二重盲検比較試験投与開始日／長期継続投与試験投与開始日	発現日／（TAP二重盲検比較試験投与開始日からの日数）／（長期継続試験投与開始からの日数）	程度／治験薬との因果関係／治験薬に関する処置・継続治験の治験薬に関する処置	消失日（死亡日）・転帰不明・追跡終了を判断した日（発現からの日数）	転帰／重篤度
TAP→TAP	S-02-001	長期継続投与試験	間質性肺疾患	20[redacted]/11/10 20[redacted]/10/25	20[redacted]/06/01 (934) (585)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず		軽快 重篤
TAP→TAP	S-03-011	長期継続投与試験	嚥下性肺炎	20[redacted]/01/18 20[redacted]/12/28	20[redacted]/05/25 (493) (149)	高度 関連あるかもしれない 該当せず	20[redacted]/08/11 (78)	回復 重篤
TAP→TAP	S-04-001	長期継続投与試験	虫垂炎	20[redacted]/11/24 20[redacted]/11/13	20[redacted]/02/22 (455) (101)	中等度 関連なし 投与量変更せず	20[redacted]/03/01 (8)	回復 重篤
		長期継続投与試験	虫垂炎	20[redacted]/11/24 20[redacted]/11/13	20[redacted]/06/30 (584) (230)	中等度 関連なし 投与量変更せず	20[redacted]/07/16 (16)	回復 重篤
		長期継続投与試験	虫垂炎	20[redacted]/11/24 20[redacted]/11/13	20[redacted]/08/09 (624) (270)	中等度 関連なし 投与量変更せず	20[redacted]/08/23 (14)	回復 重篤
TAP→TAP	S-06-012	長期継続投与試験	脳梗塞	20[redacted]/03/02 20[redacted]/02/12	20[redacted]/03/03 (732) (385)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず		軽快 重篤
TAP→TAP	S-06-016	長期継続投与試験	糖尿病	20[redacted]/03/16 20[redacted]/03/03	20[redacted]/06/08 (815) (462)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	20[redacted]/07/21 (43)	回復 重篤
TAP→TAP	S-08-004	長期継続投与試験	胆嚢炎	20[redacted]/01/24 20[redacted]/01/31	20[redacted]/01/06 (347) (-25)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	20[redacted]/02/22 (47)	回復 重篤
TAP→TAP	S-09-001	長期継続投与試験	肺炎	20[redacted]/11/21 20[redacted]/11/13	20[redacted]/02/13 (449) (92)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	20[redacted]/03/01 (17)	回復 重篤
TAP→TAP	S-10-030	長期継続投与試験	転倒・転落	20[redacted]/12/13 20[redacted]/12/05	20[redacted]/07/11 (576) (219)	高度 関連あるかもしれない 該当せず	20[redacted]/07/11 (0)	死亡 重篤
TAP→TAP	S-10-050	長期継続投与試験	糖尿病	20[redacted]/02/07 20[redacted]/01/30	20[redacted]/04/23 (441) (84)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	20[redacted]/07/17 (85)	回復 重篤

表 2.7.6.3-28　重篤な有害事象一覧（続き）

投与群	被験者識別コード	発現時期	有害事象名（PT）	TAP二重盲検比較試験投与開始日／長期継続投与試験投与開始日	発現日／（TAP二重盲検比較試験投与開始日からの日数）／（長期継続試験投与開始からの日数）	程度／治験薬との因果関係／治験薬に関する処置・継続治験の治験薬に関する処置	消失日（死亡日）・転帰不明・追跡終了を判断した日（発現からの日数）	転帰／重篤度
TAP→TAP	S-10-051	長期継続投与試験	肺炎	20[redacted]/02/02 20[redacted]/01/25	20[redacted]/08/02 (912) (555)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	20[redacted]/08/24 (22)	回復 重篤
TAP→TAP	S-10-065	長期継続投与試験	脛骨骨折	20[redacted]/02/16 20[redacted]/02/08	20[redacted]/09/29 (956) (599)	中等度 関連あるかもしれない 該当せず	20[redacted]/01/06 (99)	回復 重篤
TAP→TAP	S-11-007	長期継続投与試験	嚥下性肺炎	20[redacted]/03/16 20[redacted]/03/13	20[redacted]/12/02 (992) (629)	高度 関連あるかもしれない 該当せず	20[redacted]/01/25 (54)	回復 重篤
TAP→TAP	S-12-004	長期継続投与試験	蜂巣炎	20[redacted]/12/13 20[redacted]/11/27	20[redacted]/04/08 (482) (133)	高度 関連なし 投与量変更せず	20[redacted]/08/04 (118)	回復 重篤
TAP→TAP	S-13-005	長期継続投与試験	骨格損傷	20[redacted]/02/16 20[redacted]/02/05	20[redacted]/12/13 (666) (312)	中等度 関連なし 投与量変更せず	20[redacted]/03/18 (95)	回復 重篤
TAP→TAP	S-14-003	長期継続投与試験	嚥下性肺炎	20[redacted]/11/15 20[redacted]/10/30	20[redacted]/04/29 (531) (182)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	20[redacted]/05/23 (24)	回復 重篤
		長期継続投与試験	脊椎圧迫骨折	20[redacted]/11/15 20[redacted]/10/30	20[redacted]/11/21 (737) (388)	中等度 関連なし 投与量変更せず	20[redacted]/02/21 (92)	回復 重篤
TAP→TAP	S-14-009	長期継続投与試験	嚥下性肺炎	20[redacted]/12/27 20[redacted]/12/12	20[redacted]/04/07 (467) (117)	中等度 関連なし 投与中止	20[redacted]/08/06 (121)	回復 重篤
P→TAP	S-03-006	長期継続投与試験	大腿骨骨折	20[redacted]/12/12 20[redacted]/11/20	20[redacted]/10/09 (667) (324)	中等度 関連なし 投与量変更せず	20[redacted]/01/20 (103)	回復 重篤
P→TAP	S-04-003	長期継続投与試験	肺炎	20[redacted]/12/08 20[redacted]/11/28	20[redacted]/10/28 (690) (335)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	20[redacted]/11/20 (23)	回復 重篤
		長期継続投与試験	肺炎	20[redacted]/12/08 20[redacted]/11/28	20[redacted]/07/15 (950) (595)	中等度 関連あるかもしれない 投与中止	20[redacted]/08/03 (19)	回復 重篤

表 2.7.6.3-28　重篤な有害事象一覧（続き）

投与群	被験者識別コード	発現時期	有害事象名（PT）	TAP二重盲検比較試験投与開始日／長期継続投与試験投与開始日	発現日／（TAP二重盲検比較試験投与開始日からの日数）／（長期継続試験投与開始からの日数）	程度／治験薬との因果関係／治験薬に関する処置・継続治験の治験薬に関する処置	消失日（死亡日）・転帰不明・追跡終了を判断した日（発現からの日数）	転帰／重篤度
P→TAP	S-04-004	長期継続投与試験	脊椎圧迫骨折	20[redacted]/12/22 20[redacted]/12/05	20[redacted]/03/29 (828) (480)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	20[redacted]/07/29 (122)	回復 重篤
P→TAP	S-04-011	長期継続投与試験	尿管結石症	20[redacted]/03/09 20[redacted]/02/19	20[redacted]/06/02 (816) (469)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	20[redacted]/07/28 (56)	回復 重篤
P→TAP	S-06-010	長期継続投与試験	大腸炎	20[redacted]/02/23 20[redacted]/02/12	20[redacted]/01/11 (688) (334)	高度 関連なし 投与量変更せず	20[redacted]/01/13 (2)	回復 重篤
		長期継続投与試験	肝の悪性新生物	20[redacted]/02/23 20[redacted]/02/12	20[redacted]/03/10 (746) (392)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	20[redacted]/06/02 (84)	回復 重篤
P→TAP	S-06-017	長期継続投与試験	結腸腺腫	20[redacted]/03/30 20[redacted]/03/12	20[redacted]/12/03 (979) (631)	中等度 関連あるかもしれない 該当せず		軽快 重篤
P→TAP	S-07-006	長期継続投与試験	細菌性腸炎	20[redacted]/01/26 20[redacted]/01/17	20[redacted]/01/14 (719) (363)	中等度 関連なし 投与量変更せず	20[redacted]/01/24 (10)	回復 重篤
P→TAP	S-07-007	長期継続投与試験	変形性脊椎炎	20[redacted]/01/26 20[redacted]/01/24	20[redacted]/06/07 (863) (500)	中等度 関連なし 投与量変更せず	20[redacted]/06/29 (22)	回復 重篤
P→TAP	S-08-002	長期継続投与試験	咽頭炎	20[redacted]/11/08 20[redacted]/11/01	20[redacted]/01/03 (421) (63)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	20[redacted]/01/21 (18)	回復 重篤
P→TAP	S-08-003	長期継続投与試験	肺炎	20[redacted]/11/22 20[redacted]/11/15	20[redacted]/05/29 (554) (196)	高度 関連なし 投与中止		軽快 重篤
P→TAP	S-10-009	長期継続投与試験	脛骨骨折	20[redacted]/10/25 20[redacted]/10/03	20[redacted]/06/12 (961) (618)	中等度 関連あるかもしれない 該当せず	20[redacted]/08/26 (75)	回復 重篤
P→TAP	S-10-015	長期継続投与試験	鼠径ヘルニア	20[redacted]/11/10 20[redacted]/10/30	20[redacted]/06/11 (579) (225)	中等度 関連なし 投与量変更せず	20[redacted]/11/20 (162)	回復 重篤

表 2.7.6.3-28　重篤な有害事象一覧（続き）

投与群	被験者識別コード	発現時期	有害事象名（PT）	TAP二重盲検比較試験投与開始日／長期継続投与試験投与開始日	発現日／（TAP二重盲検比較試験投与開始日からの日数）／（長期継続試験投与開始からの日数）	程度／治験薬との因果関係／治験薬に関する処置・継続治験の治験薬に関する処置	消失日（死亡日）・転帰不明・追跡終了を判断した日（発現からの日数）	転帰／重篤度
P→TAP	S-10-016	長期継続投与試験	喘息	20[redacted]/11/08 20[redacted]/10/19	20[redacted]/04/30 (539) (194)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	20[redacted]/07/03 (64)	回復 重篤
		長期継続投与試験	腰部脊柱管狭窄症	20[redacted]/11/08 20[redacted]/10/19	20[redacted]/06/02 (572) (227)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	20[redacted]/05/28 (360)	回復 重篤
P→TAP	S-10-055	長期継続投与試験	肛門脱	20[redacted]/02/09 20[redacted]/02/01	20[redacted]/09/30 (599) (242)	中等度 関連なし 投与量変更せず	20[redacted]/12/05 (66)	回復 重篤
P→TAP	S-11-003	長期継続投与試験	上腕骨骨折	20[redacted]/02/16 20[redacted]/02/13	20[redacted]/08/29 (560) (198)	中等度 関連なし 投与量変更せず		軽快 重篤
P→TAP	S-12-001	長期継続投与試験	腓骨骨折	20[redacted]/11/15 20[redacted]/10/30	20[redacted]/07/31 (624) (275)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	20[redacted]/09/17 (48)	回復 重篤
		長期継続投与試験	脛骨骨折	20[redacted]/11/15 20[redacted]/10/30	20[redacted]/04/08 (875) (526)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	20[redacted]/08/31 (145)	回復 重篤

Source：総括報告書（5.3.5.2-1）表 14.3.2-1
TAP 二重盲検比較試験：06DB 試験、長期継続投与試験：07OP 試験
記載の重複を避けるため、06DB 試験中に発現した重篤な有害事象は掲載していない。

③ 治験薬の投与中止に至った有害事象

有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者は、TAP→TAP 群では 1 例、P→TAP 群では 4 例であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象のうち、程度が高度であった事象は、P→TAP 群で発現したアレルギー性肉芽腫性血管炎及び肺炎（各 1 件）であり、アレルギー性肉芽腫性血管炎は治験薬との因果関係が否定できない有害事象であった。転帰は、うつ病が未回復であった以外は、いずれも軽快又は回復であった。

(3) 臨床検査値

TAP→TAP 群では、投与開始後の平均値に特筆すべき変動は認められなかった。P→TAP 群でも、48 週後までのプラセボ投与時と 48 週後以降の本剤投与時で、平均値が大きく変化した臨床検査値はなかった。

尿検査では、投与開始時と比較して 144 週後に 2 段階以上悪化した被験者は、TAP→TAP 群では糖及び潜血で各 6 例、蛋白で各 1 例、P→TAP 群では糖で 5 例、潜血で 3 例及び蛋白で 1 例であった。

赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットは、投与開始時に基準値範囲内で投与後に基準値を下回った被験者が、TAP→TAP 群では 48 週後まで多く、その後減少する傾向がみられ、P→TAP 群では 72 週後以降に増加する傾向がみられ、144 週後では両群で同様の被験者数であった。リン（P）は、投与開始時に基準値範囲内で投与後に基準値を超える被験者が、TAP→TAP 群では 48 週後まで増加し、その後減少する傾向が認められ、P→TAP 群では 60～96 週後に増加する傾向がみられた。

いずれの検査項目も、被験者ごとの推移に投与群間の明らかな違いはみられなかった。

有害事象と判断された臨床検査値の異常はいずれも軽度又は中等度であった。

有害事象と判断された臨床検査値の異常のうち、P→TAP 群より TAP→TAP 群で 2 例以上多く認められたのは、血中トリグリセリド増加（TAP→TAP 群 7 例、P→TAP 群 3 例、以下同順）、尿中血陽性（4 例、2 例）、体重減少（5 例、2 例）、体重増加（18 例、10 例）、血中リン増加（4 例、0 例）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び白血球数減少（各 2 例、0 例）であった。

(4) バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

収縮期血圧・拡張期血圧は、TAP→TAP 群、P→TAP 群ともに変動がほとんどみられなかった。

体重は、TAP→TAP 群では投与開始時の 62.76 ± 9.307 kg から 48 週後の 64.12 ± 9.174 kg、144 週後の 64.96 ± 9.562 kg へと若干の増加がみられた。P→TAP 群では投与開始時（63.44 ± 11.404 kg）と比較して 48 週後（63.59 ± 11.610 kg）ではほとんど変動がみられなかったが、144 週後（65.53 ± 11.247 kg）では若干の増加がみられた。

骨密度は TAP→TAP 群では、第 2、3、4 腰椎のいずれも 48 週後以降に投与開始時に比べて減少した。第 2～4 腰椎の骨密度は投与開始時では 1.0639 ± 0.18078 g/cm^2、48 週後では 1.0056 ± 0.18235 g/cm^2、144 週後では 0.9581 ± 0.18083 g/cm^2 であり、変化率は 48 週後で−5.51%、144 週後で-10.06%であった。P→TAP 群では、第 2、3、4 腰椎のいずれも 48 週後ではほとん

ど変動がなかったが、96 週後以降に投与開始時に比べて減少した。第 2～4 腰椎の骨密度は投与開始時では 1.0867 ± 0.17452 g/cm^2、48 週後では 1.0844 ± 0.17393 g/cm^2、144 週後では 1.0179 ± 0.17368 g/cm^2 であり、変化率は 48 週後で-0.18%、144 週後で-7.04%であった。いずれの時点でも、TAP→TAP 群の方が骨密度の減少率が高かった。

2.7.6.3.2.6 結論

SBMA 患者に本剤又はプラセボを二重盲検下で 48 週間投与し、その後非盲検法にて 96 週間本剤を投与した結果、主要評価項目である投与開始 144 週後の咽頭部バリウム残留率に、06DB 試験開始時と比べて明らかに優れた改善はみられなかった。副次評価項目のうち、QMG Score 合計点に悪化の抑制がみられたが、その他の指標では、有意な改善はみられなかった。被験者には本剤投与に伴う治験薬との因果関係が否定できない有害事象がみられた。

2.7.6.3.2.7 付録

治験薬投与開始後に発現した死亡及び重篤な有害事象の叙述

（1）TAP→TAP 群

1）被験者識別コード：S-02-001

有害事象名：間質性肺疾患（医師記載名：間質性肺炎）

性別：男　TAP 二重盲検比較試験（以下同様）同意取得時年齢：6[redacted]歳

既往歴：なし

合併症：手根管症候群、便秘症、高血圧

経過：

年月日	内容
投与開始8年前※ 4 月頃	歩行 時の疲れやすさ が出現。
投与開始4年前※ 12 月	胸部 CT にて蜂窩肺を認め、肺線維症を指摘された。同時に高 CK 血症を認めたため当科へ紹介となる。
投与開始2年前※ 1 月 7～23 日	当院神経内科へ入院。SBMA の診断となる。
2[redacted]年 11 月 10 日	二重盲検比較試験の治験薬投与開始。
翌年※ 10 月 25 日	長期継続投与試験の投与開始。
投与開始3年後※ 6 月 1 日	労作時の息切れを自覚。
6 月 4 日	胸部 X 線写真で両肺野に網状陰影を認めた。
6 月 5 日	胸部 CT で間質性肺炎疑いとなる。
6 月 8 日	間質性肺炎の精査目的のため当院呼吸器内科へ入院。 ディオバン及び治験薬に対して薬剤リンパ球刺激試験（DLST）を施行し、ディオバンのみ陽性であったため、ディオバンを中止した。 呼吸苦に対しては在宅酸素療法（HOT）を導入し、PSL 30 mg 開始となる。
7 月 11 日	同科退院。以降毎月一回呼吸器内科及び神経内科外来へ通院、PSL を徐々に（10 mg からは毎月 1 mg ずつ）慎重に減量を行う。
投与開始4年後※ 2 月 16 日	胸部レントゲンで改善傾向を維持しており、PSL 5 mg へ減量となる。

程度：中等度

転帰：軽快 （投与開始4年後※2月16日）

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：

AP ソフト、スマイル 40EX、ロキソニン、1%E キシロカイン、ランデル、ディオバン、ステリクロン W0.1%、メチコバール、センナ、ケフラールカプセル、インフルエンザ HA ワクチン

治験責任医師のコメント：

今回認めた肺野の網状影は治験薬を使用する以前から認められたものが拡大したものと考えており、さらにはディオバンが DLST 陽性であったためこれが原因あるいは特発性間質性肺炎＋ディオバンによる薬剤性肺炎と考えられた。治験薬使用との関連は高くないと考えている。しかしながら、本事象は入院による検査を必要としたために重篤な有害事象と判断し報告する。

企業見解：

肺線維症を合併する高齢の男性患者において、治験薬投与開始約 1.5 年、ディオバン（併用被疑薬）開始約 6 年後に間質性肺炎を発症した症例である。イベントは、治験薬継続下、ディオバン中止及びステロイド治療により改善している。DLST 結果は、治験薬は陰性であるが、ディオバンは陽性である。イベント発症は、患者の基礎病態あるいはディオバンとの関連の可能性が考えられるが、本剤が関与した可能性も完全には否定できない。

有害事象：

投与群	被験者識別コード/取扱いFAS/安全性	発現時期	有害事象名/基本語/器官別大分類	TAP二重盲検比較試験投与開始日/長期継続投与試験投与開始日	発現日/(TAP二重盲検比較試験投与開始日からの日数)/(長期継続試験投与開始からの日数)	程度/治験薬との因果関係/治験薬に関する処置・継続治験の治験薬に関する処置	終了時(中止時)・追跡終了時の継続/追跡の必要	消失日(死亡日)・転帰不明・追跡終了を判断した日(発現からの日数)	転帰/重篤度
TAP→TAP	S-02-001 採用 採用	二重盲検比較試験	陰のう皮フ生検後の痛み PT 処置による疼痛 SOC 傷害、中毒および処置合併症	20[redacted]/11/10 20[redacted]/10/25	20[redacted]/10/09 (333)	中等度 関連なし 該当せず	なし	20[redacted]/10/09 (0)	回復 非重篤
		長期継続投与試験	間質性肺炎 PT 間質性肺疾患 SOC 呼吸器、胸郭および縦隔障害	20[redacted]/11/10 20[redacted]/10/25	20[redacted]/06/01 (934) (585)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	あり		軽快 重篤
		長期継続投与試験	口腔カンジダ PT 口腔カンジダ症 SOC 感染症および寄生虫症	20[redacted]/11/10 20[redacted]/10/25	20[redacted]/07/06 (969) (620)	中等度 関連あるかもしれない 該当せず	あり なし		未回復 非重篤

2）被験者識別コード：S-03-011

有害事象名：嚥下性肺炎（医師記載名：誤嚥性肺炎）

性別：男　同意取得時年齢：6[redacted]歳

既往歴：右ソ径ヘルニア

合併症：喘息、サバアレルギー、皮フ炎、便秘症、不眠症、慢性胃炎

経過：

年月日	内容
20[redacted]年 1 月 18 日	二重盲検比較試験の治験薬初回投与。
12 月 28 日	長期継続投与試験の治験薬初回投与。
翌年※ 3 月 21 日	長期継続投与試験の 12 週目評価及び投与。
5 月 25 日	発熱と息切れ有り、近医を受診。
5 月 26 日	他院を受診。右下肺に肺炎像有り、誤嚥性肺炎の診断で入院となった。胸部 X-P で右下葉の肺炎像あり。胸部 CT で、右下葉に気管支内容物あり、周囲～肺底の浸潤像あり。 抗生物質（ペントシリン 2 g 2 回/日）などの点滴を受ける。
6 月 6 日	症状軽快し、他院を退院。
6 月 13 日	本人から当院に電話で、上記の経過報告あり。
6 月 19 日	24 週目評価のため当院を受診。胸部 X-P 上明らかな肺炎像は認められず。 誤嚥性肺炎発現後から食事が摂れず、体重が二重盲検比較試験 0 週時の 54.8 kg（長期継続投与試験 12 週時：50.0 kg）から 43.3 kg に減少。BP = 95/65。安全性を考慮し治験薬投与を見合わせる。
6 月 20 日	食事が摂れず、息苦しさもあると本人から連絡があり、当院へ入院。 PaO_2 = 61.8、$PaCO_2$ = 51.2 のため、酸素療法開始。ビーフリード 500～1500 mL/日点滴開始。ECG 検査では異常所見なし。
6 月 23 日	経管栄養開始。38.0℃台の発熱があり、マキシピーム 1.5 g/日点滴開始。

※新薬承認情報提供時に置き換えた。
年は原則として治験薬投与年を起点とする。

年月日	内容
6月25日	胸部CT上、右下肺野に肺炎像が認められる。
7月1日	解熱あり。マキシピーム中止。酸素療法中止。理学療法開始。
7月4日	耳鼻科受診。喉頭ファイバースコピーでは声帯運動に問題なし。軟口蓋は閉鎖十分。反復水飲みテストで誤嚥なし。
7月9日	再度37.5℃台の発熱あり。マキシピーム1.5 g/日点滴再開。
7月10日	胸部X-Pで右下肺野に浸潤影を認める。
7月16日	解熱あり。マキシピーム中止。
7月25日	胃瘻造設。
7月30日	胸部X-Pで右下肺野に浸潤影を認める。
7月31日	経口食開始となるが、37.5℃台の発熱があり、クラビット内用開始し解熱。 SpO_2 = 96～98%
8月4日	誤嚥を繰り返す傾向があり、今後、嚥下造影を行うことが困難との判断から、治験中止を決定。
8月11日	経口摂取と経管栄養を併用し、自宅へ退院。 肺炎は治癒を認めており、体重減少を残しているが、今回の事象に関しては回復と判断する。

程度：高度

転帰：回復（翌年※ 8月11日）

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：

新富士胃腸薬、セルシン、レキソタン錠、デパス錠、トーワチーム顆粒、1%キシロカインE、ユベラニコチネート、アストミン錠、ムコダイン錠、スペリア錠、ムコソルバン錠、ムコサールLカプセル、スロービット、スピロペント錠、キュバール100エアゾール、ビオフェルミンR錠、ミヤBM細粒、ミヤBM錠、ガスター錠、セルベックスカプセル、タフマックEカプセル、マグラックス錠、プルゼニド錠、セレキノン錠、ガスモチン錠、デキサルチン軟膏口腔用、SPトローチ明治、強力ポステリザン軟膏、0.05%マスキン水、MS冷シップ、歯の充てん剤（詳細不明）、ワカデニン錠、ビタメジンカプセル、シナール顆粒、ダーゼン錠、ツムラ六君子湯エキス顆粒、ケフラールカプセル、クラリシッド錠

治験責任医師のコメント：

本事象は、誤嚥性肺炎の発現により入院となったため、重篤な有害事象と判断した。治験開始時より原疾患によるわずかな嚥下障害は存在していたが、誤嚥を起こしたことはなく、進行も見られていなかった。そのため、本事象は原疾患が影響した事象と考えられるが、治験薬投与中に発現した事象であり、因果関係を完全に否定することはできない。しかし既知の事象であり、再発はしているが、症状も軽快しており死亡のおそれはない。

企業見解：

治験開始時より原疾患によるわずかな嚥下障害が存在し、本剤薬効失効後に再び同様の症状を認めていることから、原疾患に起因する偶発的な嚥下性肺炎が生じたものと考える。

※新薬承認情報提供時に置き換えた。
年は原則として治験薬投与年を起点とする。

有害事象：

投与群	被験者識別コード/取扱いFAS/安全性	発現時期	有害事象名/基本語/器官別大分類	TAP二重盲検比較試験投与開始日/長期継続投与試験投与開始日	発現日/(TAP二重盲検比較試験投与開始日からの日数)/(長期継続試験投与開始からの日数)	程度/治験薬との因果関係/治験薬に関する処置・継続治験の治験薬に関する処置	終了時(中止時)・追跡終了時の継続/追跡の必要	消失日(死亡日)・転帰不明・追跡終了を判断した日(発現からの日数)	転帰/重篤度
TAP→TAP	S-03-011 採用 採用	二重盲検比較試験	口内炎 PT 口内炎 SOC 胃腸障害	20[redacted]/01/18 20[redacted]/12/28	20[redacted]/03/17 (58)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/06/30 (471)	回復 非重篤
		二重盲検比較試験	外痔核 PT 痔核 SOC 胃腸障害	20[redacted]/01/18 20[redacted]/12/28	20[redacted]/04/13 (85)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/08/29 (504)	回復 非重篤
		二重盲検比較試験	う歯 PT 齲歯 SOC 胃腸障害	20[redacted]/01/18 20[redacted]/12/28	20[redacted]/04/06 (78)	軽度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/04/06 (0)	回復 非重篤
		二重盲検比較試験	喘息の悪化 PT 喘息 SOC 呼吸器、胸郭および縦隔障害	20[redacted]/01/18 20[redacted]/12/28	20[redacted]/06/11 (144)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/08/29 (445)	回復 非重篤
		二重盲検比較試験	不眠症の悪化 PT 不眠症 SOC 精神障害	20[redacted]/01/18 20[redacted]/12/28	20[redacted]/06/10 (143)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/06/28 (18)	回復 非重篤
		二重盲検比較試験	慢性胃炎の悪化 PT 胃炎 SOC 胃腸障害	20[redacted]/01/18 20[redacted]/12/28	20[redacted]/02/25 (38)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/08/29 (551)	回復 非重篤
		二重盲検比較試験	便秘症の悪化 PT 便秘 SOC 胃腸障害	20[redacted]/01/18 20[redacted]/12/28	20[redacted]/02/25 (38)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/08/29 (551)	回復 非重篤
		長期継続投与試験	神経性胃炎 PT 身体表現性消化管系障害 SOC 精神障害	20[redacted]/01/18 20[redacted]/12/28	20[redacted]/12/28 (344) (0)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/08/29 (245)	回復 非重篤
		長期継続投与試験	下痢症 PT 下痢 SOC 胃腸障害	20[redacted]/01/18 20[redacted]/12/28	20[redacted]/03/27 (434) (90)	軽度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/06/19 (84)	回復 非重篤
		長期継続投与試験	誤嚥性肺炎 PT 嚥下性肺炎 SOC 呼吸器、胸郭および縦隔障害	20[redacted]/01/18 20[redacted]/12/28	20[redacted]/05/25 (493) (149)	高度 関連あるかもしれない 該当せず	なし	20[redacted]/08/11 (78)	回復 重篤
		長期継続投与試験	体重減少 PT 体重減少 SOC 臨床検査	20[redacted]/01/18 20[redacted]/12/28	20[redacted]/06/19 (518) (174)	中等度 関連なし 該当せず	あり		未回復 非重篤
		長期継続投与試験	嚥下障害 PT 嚥下障害 SOC 胃腸障害	20[redacted]/01/18 20[redacted]/12/28	20[redacted]/06/19 (518) (174)	中等度 関連なし 該当せず	なし	20[redacted]/08/11 (53)	回復 非重篤
		長期継続投与試験	下痢症 PT 下痢 SOC 胃腸障害	20[redacted]/01/18 20[redacted]/12/28	20[redacted]/07/03 (532) (188)	中等度 関連なし 該当せず	なし	20[redacted]/07/16 (13)	回復 非重篤
		長期継続投与試験	胃ろう部疼痛 PT 注入部位疼痛 SOC 全身障害および投与局所様態	20[redacted]/01/18 20[redacted]/12/28	20[redacted]/07/25 (554) (210)	中等度 関連なし 該当せず	なし	20[redacted]/07/26 (1)	回復 非重篤

3）被験者識別コード：S-04-001

有害事象名：虫垂炎（医師記載名：急性虫垂炎）

性別：男　同意取得時年齢：4[redacted]歳

既往歴：なし

合併症：高血圧、高脂血症、アジのアレルギー

経過：

年月日	内容
20[redacted]年 11 月 13 日	長期継続投与試験の治験薬投与開始。
翌年※ 1 月 29 日	長期継続投与試験投与 12 週の治験薬投与
2 月 22 日	朝より腹痛発現。他院を受診し、急性虫垂炎との診断で入院加療となった。ただちに外科的治療は行わず、抗生物質の点滴により内科的治療を優先させる方針となり、チエナム 2 g/日にて点滴静注で投与開始。
2 月 25 日	症状軽快しチエナムの点滴静注を終了。（チエナム 2 g/日　2 月 22 日から 2 月 25 日投与）
3 月 1 日	急性虫垂炎より回復し、退院となる。
4 月 24 日	長期継続投与試験投与 24 週の治験薬投与。

程度：中等度

転帰：回復（翌年※ 3 月 1 日）

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：

1%キシロカイン（エピネフリン入り）、ムコソルバン、アルサルミン液 10%、パリエット錠、重質酸化マグネシウム、センノシド、イソジンスティック、メチコバール錠、強力ネオミノファーゲン C、ネオマレルミン錠、ケフラールカプセル、ミオカマイシン、クラビット

治験責任医師のコメント：

治験期間中に急性虫垂炎を発症しているが、薬効薬理学的に考えると治験期間中にたまたま急性虫垂炎が合併しただけである可能性が非常に高いと考えられ、治験薬との因果関係はないと判断した。

企業見解：

担当医の報告のとおり、治験薬との関連はないと考える。

※新薬承認情報提供時に置き換えた。
年は原則として治験薬投与年を起点とする。

有害事象：

投与群	被験者識別コード/取扱いFAS/安全性	発現時期	有害事象名/基本語/器官別大分類	TAP二重盲検比較試験投与開始日/長期継続投与試験投与開始日	発現日/(TAP二重盲検比較試験投与開始日からの日数)/(長期継続試験投与開始からの日数)	程度/治験薬との因果関係/治験薬に関する処置・継続治験の治験薬に関する処置	終了時(中止時)・追跡終了時の継続/追跡の必要	消失日(死亡日)・転帰不明・追跡終了を判断した日(発現からの日数)	転帰/重篤度
TAP→TAP	S-04-001 採用 採用	二重盲検比較試験	便秘 PT 便秘 SOC 胃腸障害	20[redacted]/11/24 20[redacted]/11/13	20[redacted]/01/18 (55)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/01/21 (3)	回復 非重篤
		二重盲検比較試験	急性上気道炎 PT 上気道の炎症 SOC 呼吸器、胸郭および縦隔障害	20[redacted]/11/24 20[redacted]/11/13	20[redacted]/06/29 (217)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/07/10 (11)	回復 非重篤
		二重盲検比較試験	右手首の痛み PT 関節痛 SOC 筋骨格系および結合組織障害	20[redacted]/11/24 20[redacted]/11/13	20[redacted]/06/01 (189)	軽度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/04/15 (684)	回復 非重篤
		二重盲検比較試験	尋麻疹 PT 蕁麻疹 SOC 皮膚および皮下組織障害	20[redacted]/11/24 20[redacted]/11/13	20[redacted]/08/26 (275)	中等度 関連なし 該当せず	なし	20[redacted]/08/28 (2)	回復 非重篤
		長期継続投与試験	注射部のかゆみ PT 注射部位そう痒感 SOC 全身障害および投与局所様態	20[redacted]/11/24 20[redacted]/11/13	20[redacted]/11/13 (354) (0)	軽度 多分関連あり 投与量変更せず	なし	20[redacted]/11/14 (1)	回復 非重篤
		長期継続投与試験	急性虫垂炎 PT 虫垂炎 SOC 感染症および寄生虫症	20[redacted]/11/24 20[redacted]/11/13	20[redacted]/02/22 (455) (101)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/03/01 (8)	回復 重篤
		長期継続投与試験	急性虫垂炎 PT 虫垂炎 SOC 感染症および寄生虫症	20[redacted]/11/24 20[redacted]/11/13	20[redacted]/06/30 (584) (230)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/07/16 (16)	回復 重篤
		長期継続投与試験	急性虫垂炎 PT 虫垂炎 SOC 感染症および寄生虫症	20[redacted]/11/24 20[redacted]/11/13	20[redacted]/08/09 (624) (270)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/08/23 (14)	回復 重篤
		長期継続投与試験	感冒 PT 鼻咽頭炎 SOC 感染症および寄生虫症	20[redacted]/11/24 20[redacted]/11/13	20[redacted]/12/30 (767) (413)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/04/09 (100)	回復 非重篤
		長期継続投与試験	花粉症 PT 季節性アレルギー SOC 免疫系障害	20[redacted]/11/24 20[redacted]/11/13	20[redacted]/01/10 (778) (424)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/06/15 (156)	回復 非重篤

4）被験者識別コード：S-04-001

有害事象名：虫垂炎（医師記載名：急性虫垂炎）

性別：男　同意取得時年齢：4[redacted]歳

既往歴：なし

合併症：高血圧、高脂血症、アジのアレルギー

経過：

年月日	内容
20[redacted]年 11月13日	長期継続投与試験の治験薬投与開始。
翌年※ 1月29日	長期継続投与試験の治験薬投与。
2月22日	急性虫垂炎により入院。抗生物質の点滴により内科的治療を優先させる方針となり、チエナム2 g/日にて点滴静注で投与開始。
2月25日	症状軽快し、チエナムの点滴静注を終了。（チエナム2 g/日　2月22日から2月25日投与）。
3月1日	急性虫垂炎より回復し、退院となる。
4月24日	急性虫垂炎の治癒を血液学的検査（WBC 5000/μL、CRP 0.2 mg/dL）からも確

※新薬承認情報提供時に置き換えた。年は原則として治験薬投与年を起点とする。

年月日	内容
	認し、長期継続投与試験投与24週時の治験薬投与。
6月30日	朝、腹痛が発現し、他院を受診。下腹部の圧痛及び反跳痛を認め、経過より虫垂炎が疑われ、加療目的のため入院。血液検査にてWBC上昇及びCRP上昇を認め、同日よりパンスポリン2 g/日点滴静注が開始となった。
7月7日	WBC 4210/μL、CRP 0.21 mg/dLとなり、症状改善。
7月8日	急性虫垂炎の回復を確認し、他院を退院。
7月16日	長期継続投与試験投与36週時の診察。WBC 6100/μL、CRP 0.1 mg/dLとなり、再度、急性虫垂炎の回復を確認し、治験薬投与。

程度：中等度

転帰：回復（ 翌年※ 7月16日）

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：

1%キシロカイン（エピネフリン入り）、ムコソルバン、アルサルミン液10%、パリエット錠、重質酸化マグネシウム、センノシド、イソジンスティック、メチコバール錠、強力ネオミノファーゲンC、ネオマレルミン錠、ケフラールカプセル、ミオカマイシン、クラビット、チエナム

治験責任医師のコメント：

翌年※2月22日に発現した急性虫垂炎は 翌年※ 4月24日に治癒を確認し、治験継続については特に問題ないと判断した。今回は2回目の急性虫垂炎の発症であるが、治験薬投与より約2ヵ月後の発症であることから本治験薬の薬効薬理学的な見地から考え偶発的に発現したと考えられ、治験薬との因果関係はないと判断し、 翌年※ 7月16日に治癒を確認している。今後、大腸内視鏡による精査を予定している。

企業見解：

担当医の報告のとおり、治験薬との関連はないと考える。

有害事象：

3）を参照

5）被験者識別コード：S-04-001

有害事象名：虫垂炎（医師記載名：急性虫垂炎）

性別：男　同意取得時年齢：4[redacted]歳

既往歴：なし

合併症：高血圧、高脂血症、アジのアレルギー

経過：

年月日	内容
20[redacted]年 11月13日	長期継続投与試験の治験薬投与開始。
翌年※ 1月29日	長期継続投与試験の治験薬投与。
2月22日	第1回目の急性虫垂炎が発現した。
4月24日	急性虫垂炎の治癒を血液学的検査（WBC 5000/μL、CRP 0.2 mg/dL）からも確認し、長期継続投与試験24週時の治験薬投与。
6月30日	第2回目の急性虫垂炎が発現した。
7月16日	長期継続投与試験36週時の診察を実施し、血液学的検査により WBC 6100/μL、

年月日	内容
	CRP 0.1 mg/dL であるため、急性虫垂炎が回復したと判断し、治験薬の投与を実施した。
8 月 9 日	左下腹部痛が発現したが、被験者の判断により自宅で療養していた。
8 月 10 日	左下腹部痛があり、他院救急外来を受診する。急性虫垂炎の再燃を疑い、腹部単純 CT 施行。 結果、虫垂の腫大はあるものの、以前のものと変化は認められなかった。しかし、WBC 10550/μL、CRP 2.13 mg/dL と軽度上昇を認めたため、経過観察のために入院となる。 入院後、腹痛は右下腹部に限局。McBurney 点に圧痛、反跳痛を認め、急性虫垂炎の再燃と診断。
8 月 11 日	WBC 6770/μL と改善。腹痛も消退傾向であったが、半年で 3 回目の急性虫垂炎のため、手術適応と判断。
8 月 13 日	虫垂切除術施行。
8 月 22 日	抜糸。採血結果、問題なし。
8 月 23 日	術後経過良好にて退院となる。
10 月 16 日	退院後の経過も問題ないことを確認し、長期継続投与試験の治験薬投与を実施した。

程度：中等度

転帰：回復（翌年※ 8 月 23 日）

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：

1%キシロカイン（エピネフリン入り）、ムコソルバン、アルサルミン液 10%、パリエット錠、重質酸化マグネシウム、センノシド、イソジンスティック、メチコバール錠、強力ネオミノファーゲン C、ネオマレルミン錠、ケフラールカプセル、ミオカマイシン、クラビット、チエナム、セルベックス、ソリタ T3、ヴィーン D、セフゾンカプセル、パンスポリン

治験責任医師のコメント：

翌年※ 2 月 22 日に発現した第 1 回目の急性虫垂炎は、翌年※ 4 月 24 日に治癒を確認し、翌年※ 6 月 30 日に発現した第 2 回目の急性虫垂炎については、翌年※ 7 月 16 日に治癒を確認し、治験の継続については特に問題ないと判断した。今回は、3 回目の急性虫垂炎の発症であるが、本治験薬の薬効薬理学的な見地から考え偶発的に発症したと考えられ、切除術施行により完治していることから、治験薬との因果関係はないと判断した。

（翌々年※7月2日 の追加コメント：上記下線部も追加）：その後も健康状態について、観察を続けた結果、特に問題となる事象がないことから、本日をもって報告とした。

企業見解：

担当医の報告のとおり、治験薬との関連はないと考える。

有害事象：

3）を参照

6）被験者識別コード：S-06-012

有害事象名：脳梗塞（医師記載名：脳梗塞）

性別：男　同意取得時年齢：5[redacted]歳

既往歴：腎臓病

合併症：脂肪肝、大腸ポリープ、腰椎椎間板ヘルニア、上室性期外収縮、慢性湿疹、血小板数軽度低値

経過：

年月日	内容
20[redacted]年 3月2日	二重盲検比較試験の治験薬初回投与。
11月6日	二重盲検比較試験の治験薬最終投与。
翌年※ 2月12日	長期継続投与試験の治験薬初回投与。
翌々年※ 1月20日	長期継続投与試験の治験薬48週投与。
2月28日	歩行時にふらつきを自覚。
3月3日	症状が続いていたため、近医を受診。頭部MRIにて右視床に小梗塞を指摘され、加療のため近医に入院し、点滴治療開始（オキリコン160 mg/日、ラジカット60 mg/日）。
3月16日	オキリコン及びラジカット投与終了。
3月17日	プラビックス75 mg/日内服開始。退院し、以後外来フォローとなる。
4月7日	長期継続投与試験60週目の診察にて当院受診。当該事象の報告を受ける。ふらつき感は消失しており、診察上も脳梗塞の後遺症は指摘できなかった。治験継続に問題なしと判断し、治験薬投与。
4月28日	本人に電話をして、脳梗塞再発や内服の副作用が出現していないことを確認した。

程度：中等度

転帰：軽快（翌々年※4月28日）

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：

1%キシロカインE、カフコデN、ポピドンガーグル、セルベックスカプセル、ベゼトン液0.025%、ケジフェン、ケフポリンカプセル、フロモックス錠

治験責任医師のコメント：

後遺症はなく、診察では確認できないが、他院で脳MRIを撮像され、急性期脳梗塞として入院治療を受けたため、重篤な有害事象として報告する。高血圧、糖尿病、脂質異常症や心房細動などの脳梗塞危険因子は指摘されていない。治験期間中の事象であるため、治験薬との因果関係は、「関連あるかもしれない」と判断した。

（翌々年※4月28日の追加コメント）：このたび、他院より薬剤治療の詳細について情報を入手したため、追加報告する。その後再発なく、プラビックス内服による出血傾向は認めていない。脳梗塞の二次予防として、近医からの処方によるプラビックス内服を継続する方針とし、本件に関する有害事象としての経過観察を終了する。

企業見解：

治験薬投与開始約2年後に脳梗塞を発症した症例である。偶発症の可能性も考えられるが、イベントは治験薬投与中に発現しているため、治験薬が関与した可能性も否定できない。

※新薬承認情報提供時に置き換えた。
年は原則として治験薬投与年を起点とする。

有害事象：

投与群	被験者識別コード/取扱いFAS/安全性	発現時期	有害事象名/基本語/器官別大分類	TAP二重盲検比較試験投与開始日/長期継続投与試験投与開始日	発現日/(TAP二重盲検比較試験投与開始日からの日数)/(長期継続試験投与開始からの日数)	程度/治験薬との因果関係/治験薬に関する処置・継続治験の治験薬に関する処置	終了時(中止時)・追跡終了時の継続/追跡の必要	消失日(死亡日)・転帰不明・追跡終了を判断した日(発現からの日数)	転帰/重篤度
TAP→TAP	S-06-012 採用 採用	二重盲検比較試験	感冒 PT 鼻咽頭炎 SOC 感染症および寄生虫症	20[redacted]/03/02 20[redacted]/02/12	20[redacted]/03/23 (21)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/03/25 (2)	回復 非重篤
		長期継続投与試験	発作的発汗 PT 多汗症 SOC 皮膚および皮下組織障害	20[redacted]/03/02 20[redacted]/02/12	20[redacted]/04/01 (396) (49)	軽度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	あり なし		未回復 非重篤
		長期継続投与試験	抑うつ状態疑い PT うつ病 SOC 精神障害	20[redacted]/03/02 20[redacted]/02/12	20[redacted]/08/15 (532) (185)	軽度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/12/01 (108)	回復 非重篤
		長期継続投与試験	体重増加 PT 体重増加 SOC 臨床検査	20[redacted]/03/02 20[redacted]/02/12	20[redacted]/04/22 (417) (70)	軽度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	あり なし		未回復 非重篤
		長期継続投与試験	脳梗塞 PT 脳梗塞 SOC 神経系障害	20[redacted]/03/02 20[redacted]/02/12	20[redacted]/03/03 (732) (385)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	あり なし		軽快 重篤
		長期継続投与試験	不安神経症 PT 不安障害 SOC 精神障害	20[redacted]/03/02 20[redacted]/02/12	20[redacted]/09/28 (941) (594)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	あり なし		未回復 非重篤
		長期継続投与試験	上腹部不快感 PT 腹部不快感 SOC 胃腸障害	20[redacted]/03/02 20[redacted]/02/12	20[redacted]/12/05 (1009) (662)	中等度 関連あるかもしれない 該当せず	あり なし		未回復 非重篤

7）被験者識別コード：S-06-016

有害事象名：糖尿病（医師記載名：糖尿病の悪化）

性別：男　同意取得時年齢：5[redacted]歳

既往歴：カフコデで全身水疱

合併症：糖尿病、高脂血症、頚椎症、腰椎症、左尿管通過障害

経過：

年月日	内容
投与開始4年前※ 12月～	他院にて糖尿病治療開始（アマリール 2 mg/日、グルコバイ 200 mg/日。以降も他院にてフォロー）。
20[redacted]年 3月16日	二重盲検比較試験の治験薬投与前 HbA_{1c}：8.1、随時血糖値：212。治験薬初回投与。
3月30日	グルコバイ 300 mg/日へ増量。
7月20日	アマリール 3 mg/日へ増量。
11月19日	二重盲検比較試験の治験薬最終投与。
12月28日	アマリール 4 mg/日へ増量。
翌年※ 2月14日	HbA_{1c}：9.8、随時血糖値：250。
3月3日	長期継続投与試験の治験薬初回投与。
8月19日	長期継続投与試験の治験薬 24 週投与。
10月1日	アマリール 6 mg/日へ増量。
翌々年※ 2月10日	長期継続投与試験の治験薬 48 週投与。
4月20日	長期継続投与試験の治験薬 60 週投与。HbA_{1c}：9.9、随時血糖値：246。
4月22日	アクトス 15 mg/日追加となる。
5月11日	他院受診。アクトス追加後も血糖コントロール不良。教育入院し、インスリン

※新薬承認情報提供時に置き換えた。
年は原則として治験薬投与年を起点とする。

年月日	内容
	導入が必要と他院担当医より説明される。
6月8日	インスリン導入のため、他院へ教育入院。経口糖尿病治療薬3剤すべてを中止し、ノボラピッド注フレックスペン朝6-昼4-夕4単位、ランタス注ソロスター就寝前6単位開始。
6月11日	ノボラピッド注フレックスペン朝昼夕各6単位、ランタス注ソロスター就寝前8単位へ増量。
6月13日	ノボラピッド注フレックスペン朝8-昼6-夕6単位、ランタス注ソロスター就寝前10単位へ増量し、退院。以降外来フォローとなる。
7月21日	長期継続投与試験の72週目の診察にて当院受診。当該事象の報告を受ける。HbA_{1c}：6.8、随時血糖値：198へ低下。治験継続に問題なしと判断し治験薬投与。

程度：中等度

転帰：回復（翌々年※7月21日）

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：

ボルタレンサポ、ハイペン、1%キシロカインE、ヒアレイン点眼（0.1%）、ロレルコ、コレバイン、ゼチーア、セルベックス、セルベックスカプセル、ベゼトン0.025%、アクアチムクリーム、モーラス30、モーラステープ、アマリール、グルコバイ、アクトス、フロモックス

治験責任医師のコメント：

糖尿病のコントロールの悪化により、他院入院にてインスリン治療が導入されたため重篤な有害事象として報告した。治験期間中の事象であり、因果関係は否定できないが、糖尿病のコントロールに影響する因子は多く、主原因として本治験薬を積極的に考える根拠に乏しいため、「関連あるかもしれない」と判断した。インスリン治療により糖尿病コントロールは改善しており、治験薬継続に問題ないと判断した。

企業見解：

食事療法、運動療法の遵守等の生活習慣上のデータは不明であるが、治験薬投与後に血糖値が上昇しているため、イベント発現に治験薬が関与した可能性は否定できない。

※新薬承認情報提供時に置き換えた。
年は原則として治験薬投与年を起点とする。

有害事象：

投与群	被験者識別コード/取扱い FAS/安全性	発現時期	有害事象名/基本語/器官別大分類	TAP二重盲検比較試験投与開始日/長期継続投与試験投与開始日	発現日/(TAP二重盲検比較試験投与開始日からの日数)/(長期継続試験投与開始からの日数)	程度/治験薬との因果関係/治験薬に関する処置・継続治験の治験薬に関する処置	終了時(中止時)・追跡終了時の継続/追跡の必要	消失日(死亡日)・転帰不明・追跡終了を判断した日(発現からの日数)	転帰/重篤度
TAP→TAP	S-06-016 採用 採用	二重盲検比較試験	左眼球結膜充血 PT 結膜充血 SOC 眼障害	20[redacted]/03/16 20[redacted]/03/03	20[redacted]/08/22 (159)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/08/25 (3)	回復 非重篤
		二重盲検比較試験	皮膚膿瘍 PT 皮下組織膿瘍 SOC 感染症および寄生虫症	20[redacted]/03/16 20[redacted]/03/03	20[redacted]/09/01 (169)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/09/17 (16)	回復 非重篤
		長期継続投与試験	腰椎症の悪化 PT 変形性脊椎炎 SOC 筋骨格系および結合組織障害	20[redacted]/03/16 20[redacted]/03/03	20[redacted]/10/27 (591) (238)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/11/09 (13)	回復 非重篤
		長期継続投与試験	糖尿病の悪化 PT 糖尿病 SOC 代謝および栄養障害	20[redacted]/03/16 20[redacted]/03/03	20[redacted]/06/08 (815) (462)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/07/21 (43)	回復 重篤
		長期継続投与試験	右足首骨折 PT 足関節部骨折 SOC 傷害、中毒および処置合併症	20[redacted]/03/16 20[redacted]/03/03	20[redacted]/01/03 (1024) (671)	中等度 関連なし 該当せず	なし	20[redacted]/01/12 (9)	回復 非重篤

8）被験者識別コード：S-08-004

有害事象名：胆嚢炎（医師記載名：胆石胆のう炎）

性別：男　同意取得時年齢：6[redacted]歳

既往歴：腰椎分離症手術

合併症：高血圧症

経過：

年月日	内容
20[redacted]年 1月24日	二重盲検比較試験の初回投与。
10月4日	二重盲検比較試験の36週目投与終了。
12月18日	二重盲検比較試験終了。
12月19日	長期継続投与試験の同意取得（初回投与は、翌年※/1/17を予定）。
翌年※ 1月6日	15時頃から心窩部痛が出現し、夕食後から更に疼痛が増強。
1月7日	0時頃他院を受診し、そのまま入院。腹部エコー、腹部CT検査施行後、胆石胆嚢炎と診断。絶食、抗生剤点滴（オメガシン）加療にて経過観察。
1月8日	一旦症状の改善がみられたが、午後より再び腹痛、発熱出現し増悪傾向。
1月9日	緊急経皮経肝的胆嚢ドレナージ（PTGBD）施行。
1月22日	胆嚢摘出術。
1月24日	経口開始。
1月29日	抜糸後、創部癒合状態は経過良好にて退院。
1月31日	外来で長期継続投与試験を続行可能と判断し初回投与実施。

程度：中等度

転帰：回復（翌年※2月22日）

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：

デパス、塩酸プロカイン注1%、コスパノン、ディオバン、アムロジン、ユベラニコチネート、タケプロンD、マグラックス、ウルソ、ステリクロンR液0.05%、モーラステープ、メチコバール、フオイパン、ケフラールCap

治験責任医師のコメント：

本事象は、腹部の疝痛発作を呈し精査・治療目的で入院したため重篤であると判断した。精査の結果、胆石もしくは急性胆のう炎による疼痛の可能性が考えられ、腹痛の緩和及び抗生剤による治療を開始した。同年※ 6月7日に引き続き2度目の胆石による疼痛発作であった。本事象は治験薬との関連はない可能性もあるが、治験中2度目のエピソードであることから、「関連はあるかもしれない」と判断した。

企業見解：

胆嚢炎発現までに胆石による疼痛発作を繰り返しており、元々存在した胆石に起因する胆嚢炎が発現したものと考えられる。

有害事象：

投与群	被験者識別コード/取扱いFAS/安全性	発現時期	有害事象名/基本語/器官別大分類	TAP二重盲検比較試験投与開始日/長期継続投与試験投与開始日	発現日/(TAP二重盲検比較試験投与開始日からの日数)/(長期継続試験投与開始からの日数)	程度/治験薬との因果関係/治験薬に関する処置・継続治験の治験薬に関する処置	終了時(中止時)・追跡終了時の継続/追跡の必要	消失日(死亡日)・転帰不明・追跡終了を判断した日(発現からの日数)	転帰/重篤度
TAP→TAP	S-08-004 採用 採用	二重盲検比較試験	胃ポリープ PT 胃ポリープ SOC 胃腸障害	20[redacted]/01/24 20[redacted]/01/31	20[redacted]/03/20 (55)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/03/20 (0)	回復 非重篤
			体熱感 PT 熱感 SOC 全身障害および投与局所様態	20[redacted]/01/24 20[redacted]/01/31	20[redacted]/10/04 (253)	軽度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/07/01 (271)	回復 非重篤
			胆石症 PT 胆石症 SOC 肝胆道系障害	20[redacted]/01/24 20[redacted]/01/31	20[redacted]/05/30 (126)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/11/15 (169)	回復 非重篤
			便秘 PT 便秘 SOC 胃腸障害	20[redacted]/01/24 20[redacted]/01/31	20[redacted]/12/13 (323)	中等度 関連なし 投与量変更せず	あり なし		未回復 非重篤
		長期継続投与試験	胆石胆のう炎 PT 胆嚢炎 SOC 肝胆道系障害	20[redacted]/01/24 20[redacted]/01/31	20[redacted]/01/06 (347) (-25)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/02/22 (47)	回復 重篤

9）被験者識別コード：S-09-001

有害事象名：肺炎（医師記載名：急性肺炎）

性別：男　同意取得時年齢：5[redacted]歳

既往歴：薬疹

合併症：高血圧、高脂血症、肩こり

経過：

年月日	内容
20[redacted]年 11月21日	二重盲検比較試験の治験薬投与開始。
翌年※ 11月13日	長期継続投与試験の治験薬投与開始。

※新薬承認情報提供時に置き換えた。
年は原則として治験薬投与年を起点とする。

年月日	内容
翌々年※ 1月23日	呼吸困難感の訴えあり、当院神経内科受診。以前同様の症状で近医にてホクナリンテープを処方され、症状が軽快されたとの事から本人の希望によりホクナリンテープを処方。
2月5日	呼吸困難感が治癒したことを確認した上で、12週目評価終了後に治験薬投与実施。
2月13日	午後より痰が絡むようになり、職場より帰宅。徐々に呼吸が苦しくなり、夕に他院救急外来へ救急搬送され、入院となる。発熱無し。
2月16日	発熱の発現が認められるが、鼻汁のインフルエンザ抗原陰性。
2月17日	アジスロマイシン内服開始。呼吸困難継続。胸部X-Pで右下肺野の肺炎確認。
2月20日	ABPC/SBT点滴開始。その後、肺炎像消失傾向。
2月24日	AMPC/CVA内服へ変更。
2月29日	AMPC/CVA中止、酸素投与中止。
3月1日	退院

程度：中等度

転帰：回復（翌々年※3月1日）

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：

ロキソニン、1%Eキシロカイン、ディオバン、ホクナリンテープ、0.05%マスキン水、ナパゲルンローション、アリナミンF、エパデールS、オラセフ、フロモックス

治験責任医師のコメント：

本事象は、急性肺炎の発現により他院に入院となったため、重篤であると判断した。2月5日の治験薬投与時点では本事象の素因は無く、2月13日午後より状態が悪化してきており、入院中、肺炎軽快後に実施された嚥下造影検査にて、球麻痺による咽頭部への食塊残留および水の誤嚥が確認されたことから、急性の誤嚥性肺炎が強く疑われる。そのため本事象は原疾患が影響した事象であると考えられるが、既知の事象であり、治験薬との因果関係を積極的に否定できる根拠も無いため、「関連あるかもしれない」と判断した。また、本事象は治験の実施に影響するものではなく、本患者における治験の継続は問題ないと判断した。なお、継続の際には、本事象の経過を十分に注意して観察を行うこととする。

企業見解：

イベントは、本剤投与継続下で抗生剤投与により回復していること、造影検査で誤嚥が確認されていること等から、報告医の見解にあるように基礎疾患に起因する偶発的な嚥下性肺炎が生じたものと考える。

※新薬承認情報提供時に置き換えた。
年は原則として治験薬投与年を起点とする。

有害事象：

投与群	被験者識別コード/取扱い FAS/安全性	発現時期	有害事象名/基本語/器官別大分類	TAP二重盲検比較試験投与開始日/長期継続投与試験投与開始日	発現日/(TAP二重盲検比較試験投与開始日からの日数)/(長期継続試験投与開始からの日数)	程度/治験薬との因果関係/治験薬に関する処置・継続治験の治験薬に関する処置	終了時(中止時)・追跡終了時の継続/追跡の必要	消失日(死亡日)・転帰不明・追跡終了を判断した日(発現からの日数)	転帰/重篤度
TAP→TAP	S-09-001 採用 採用	長期 継続 投与 試験	呼吸困難感 PT 呼吸困難 SOC 呼吸器、胸郭および縦隔障害	20[redacted]/11/21 20[redacted]/11/13	20[redacted]/01/23 (428) (71)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/01/24 (1)	回復 非重篤
		長期 継続 投与 試験	急性肺炎 PT 肺炎 SOC 感染症および寄生虫症	20[redacted]/11/21 20[redacted]/11/13	20[redacted]/02/13 (449) (92)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/03/01 (17)	回復 重篤
		長期 継続 投与 試験	体毛脱落 PT 脱毛症 SOC 皮膚および皮下組織障害	20[redacted]/11/21 20[redacted]/11/13	20[redacted]/03/05 (470) (113)	軽度 多分関連あり 投与量変更せず	あり なし		未回復 非重篤
		長期 継続 投与 試験	ほてり PT ほてり SOC 血管障害	20[redacted]/11/21 20[redacted]/11/13	20[redacted]/03/05 (470) (113)	軽度 多分関連あり 投与量変更せず	あり なし		未回復 非重篤
		長期 継続 投与 試験	睾丸萎縮 PT 精巣萎縮症 SOC 生殖系および乳房障害	20[redacted]/11/21 20[redacted]/11/13	20[redacted]/03/05 (470) (113)	軽度 多分関連あり 投与量変更せず	あり なし		未回復 非重篤
		長期 継続 投与 試験	咽頭痛 PT 咽喉頭疼痛 SOC 呼吸器、胸郭および縦隔障害	20[redacted]/11/21 20[redacted]/11/13	20[redacted]/03/11 (476) (119)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/03/17 (6)	回復 非重篤
		長期 継続 投与 試験	中性脂肪の増加 PT 血中トリグリセリド増加 SOC 臨床検査	20[redacted]/11/21 20[redacted]/11/13	20[redacted]/07/22 (609) (252)	軽度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	あり なし		未回復 非重篤
		長期 継続 投与 試験	感冒 PT 鼻咽頭炎 SOC 感染症および寄生虫症	20[redacted]/11/21 20[redacted]/11/13	20[redacted]/02/01 (803) (446)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/02/17 (16)	回復 非重篤
		長期 継続 投与 試験	体重増加 PT 体重増加 SOC 臨床検査	20[redacted]/11/21 20[redacted]/11/13	20[redacted]/01/19 (790) (433)	軽度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	あり なし		未回復 非重篤
		長期 継続 投与 試験	呼吸困難感 PT 呼吸困難 SOC 呼吸器、胸郭および縦隔障害	20[redacted]/11/21 20[redacted]/11/13	20[redacted]/04/06 (867) (510)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/05/12 (36)	回復 非重篤

10）被験者識別コード：S-10-030

有害事象名：転倒・転落（医師記載名：転落）

性別：男　同意取得時年齢：5[redacted]歳

既往歴：B 型肝炎、爪白癬

合併症：高血圧、眼精疲労、腰痛、高脂血症

経過：

年月日	内容
20[redacted]年 10 月 31 日	二重盲検比較試験のスクリーニング検査（M.I.N.I. 大うつ病エピソードによるうつ病の疑いの有無を含む）を施行し、登録。
12 月 13 日	二重盲検比較試験の治験薬初回投与。
翌年※ 8 月 29 日	二重盲検比較試験の治験薬最終投与。
12 月 5 日	M.I.N.I.（大うつ病エピソードを含む）を用いてうつ病の疑いがないことを確認。長期継続投与試験の治験薬初回投与。
翌々年※ 5 月 20 日	長期継続投与試験の治験薬 24 週投与。
6 月 27 日	腰痛について患者本人より湿布など使用してよいかと問い合わせの電話あり。腰痛治療は問題ないことを伝えた。本人の様子に異常は認めなかった。

※新薬承認情報提供時に置き換えた。
年は原則として治験薬投与年を起点とする。

年月日	内容
7月7日	腰痛の悪化のため、近医の整形外科を受診。ロキソニン（3錠/日）、ミオナール（3錠/日）、ムコスタ（3錠/日）を1週間分処方されたが、服用されたかどうかは不明。外来担当医によると、特に悩んだりしている様子はなく、変わったところは見受けられなかったとのことである。
7月10日	患者本人より電話があり、腰痛は良くなっていると話していた。
7月11日	警察より問い合わせの電話があった。高所から転落し死亡しているのが発見され、自殺・他殺・事故について捜査中であるとの話しであった。
7月12日	警察で死体検案が行われ、高所からの転落に伴う内臓破裂及び多発骨折による失血との見解であった。司法解剖は行われなかった。

程度：高度

転帰：死亡（翌々年※7月11日）

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：

サンテ40、ロキソニン、1%Eキシロカイン、ミオナール、アーチスト、ミカルディス、ネグミンガーグル7%、ムコスタ、SPトローチ、ボスミン注、ステリクロンW0.1%、モーラステープ、MS温シップ「タカミツ」、メチコバール、ケフラール

治験責任医師のコメント：

翌々年※5月20日、24週来院時には抑うつ状態など状態の変化は認められなかった。

翌々年※6月27日、被験者より電話があり担当CRC、医師が話をしたが腰痛についての話のみで、様子に異常は感じられなかった。翌々年※7月10日 の被験者からの電話でも特に変化はなかった。

翌々年※7月11日、警察より電話があり、高所から転落し死亡しているのが確認された。

死亡原因については警察で調査中であり、治験薬との因果関係は不明であるが、死亡という重篤な転帰を迎えており、報告が必要と考えた。

他殺・事故であれば治験薬との関連はないが、自殺であれば因果関係は完全には否定できない。ただし、転落・死亡・自殺の何れであっても既知の事象であるため、現在の状況から15日報告が必要と判断した。

企業見解：

イベント発現までの臨床経過からはうつ状態等、自殺を企図するような徴候は認められておらず、他殺や偶発的事故による可能性も考えられる症例である。しかしながら、転落した状況からは自殺による転落死の可能性も考えられ、本剤がこれらのイベントに関与した可能性はあるかもしれないと考える。

有害事象：

投与群	被験者識別コード/取扱いFAS/安全性	発現時期	有害事象名/基本語/器官別大分類	TAP二重盲検比較試験投与開始日/長期継続投与試験投与開始日	発現日/(TAP二重盲検比較試験投与開始日からの日数)/(長期継続試験投与開始からの日数)	程度/治験薬との因果関係/治験薬に関する処置・継続治験の治験薬に関する処置	終了時(中止時)・追跡終了時の継続/追跡の必要	消失日(死亡日)・転帰不明・追跡終了を判断した日(発現からの日数)	転帰/重篤度
TAP→TAP	S-10-030 採用 採用	二重盲検比較試験	陰嚢皮膚生検後出血 PT 処置後出血 SOC 傷害、中毒および処置合併症	20[redacted]/12/13 20[redacted]/12/05	20[redacted]/12/12 (-1)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/12/12 (0)	回復 非重篤
		二重盲検比較試験	尿潜血 PT 尿中血陽性 SOC 臨床検査	20[redacted]/12/13 20[redacted]/12/05	20[redacted]/02/23 (72)	軽度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/06/05 (102)	回復 非重篤
		二重盲検比較試験	急性咽頭炎 PT 咽頭炎 SOC 感染症および寄生虫症	20[redacted]/12/13 20[redacted]/12/05	20[redacted]/11/05 (327)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/11/10 (5)	回復 非重篤
		長期継続投与試験	Hot flush PT ほてり SOC 血管障害	20[redacted]/12/13 20[redacted]/12/05	20[redacted]/02/19 (433) (76)	軽度 多分関連あり 投与量変更せず	あり	20[redacted]/07/11 (143)	未回復 非重篤
		長期継続投与試験	腰痛の悪化 PT 背部痛 SOC 筋骨格系および結合組織障害	20[redacted]/12/13 20[redacted]/12/05	20[redacted]/06/27 (562) (205)	中等度 関連あるかもしれない 該当せず	あり	20[redacted]/07/11 (14)	軽快 非重篤
		長期継続投与試験	転落 PT 転倒・転落 SOC 傷害、中毒および処置合併症	20[redacted]/12/13 20[redacted]/12/05	20[redacted]/07/11 (576) (219)	高度 関連あるかもしれない 該当せず	なし	20[redacted]/07/11 (0)	死亡 重篤

11）被験者識別コード：S-10-050

有害事象名：糖尿病（医師記載名：糖尿病の悪化）

性別：男　同意取得時年齢：5[redacted]歳

既往歴：脳梗塞、尿路結石

合併症：糖尿病、腰痛・背部痛、頭痛、臀部皮膚炎、花粉症、頚部痛

経過：

年月日	内容
20[redacted]年 2月7日	二重盲検比較試験の治験薬初回投与。
10月10日	二重盲検比較試験の治験薬最終投与。
翌年※ 1月30日	長期継続投与試験の治験薬初回投与。
2月末	口渇・頻尿・倦怠感出現。しかし仕事は通常どおり行っていた。
3月28日	かかりつけ医である他院を受診。この頃は症状が改善していたため、特に検査治療は行わなかった。
3月末	仕事の疲れもあり、この頃より糖分の多いものを過剰に摂取するようになっていた。
4月19日	口渇・頻尿は消失したが、倦怠感は持続していた。
4月23日	長期継続投与試験12週のため来院。臨床検査結果は随時血糖354、HbA_{1c} 9.2%、尿糖4（+）であった。今回は治験薬投与を延期とし、他院内分泌内科へ受診を勧めた。
4月25日	倦怠感が強く、他院内分泌内科を受診したところ、検査結果は随時血糖252、尿糖2（+）であった。アマリールとベイスンを処方され、4月30日入院予定となった。
4月30日	他院内分泌内科に入院。
5月2日	入院後、ベイスンの内服及びインシュリン皮下注射による治療により、空腹時血糖値（FBS）177 mg/dLと改善（軽快）した。
5月7日	当院を受診、FBS 117 mg/dL、HbA_{1c} 8.1%と改善しているのを確認し、治験薬

※新薬承認情報提供時に置き換えた。
年は原則として治験薬投与年を起点とする。

年月日	内容
	の投与を行った（長期継続投与試験 12 週の投与許容範囲内）。
5 月 13 日	5 月 2 日よりアマリール内服からインシュリン皮下注射へ変更となった。インシュリンとベイスンの服用、食事療法により血糖値が安定した。インシュリン（ヒューマログミックス 25 20～22 単位/日）の自己注射の指導を受け、5 月 13 日退院となる。
7 月 17 日	自宅でデキストロチェックを行い、インシュリンの自己注射を継続。徐々に血糖値が下がり、低血糖症状が時々出現することもあった。インシュリン量を 2 単位ずつ減量し、7 月 15 日より中止となった。ベイスンは継続中。 7 月 17 日、長期 24 週のため来院。HbA_{1c} 4.8%、グルコース 152 mg/dL（食後）、尿糖（−）であった。体調は安定し、血糖コントロールも有害事象発現前のレベルまで改善したため、糖尿病の悪化を回復と判断した。

程度：中等度

転帰：回復（ 翌年※ 7 月 17 日）

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：

アネトンせき止め Z 液、イチジク浣腸 30、イヴ、エフストリン顆粒 K、ケンエー浣腸 S40、ナロンエース、パブロン S、ボルタレン坐薬、ロキソニン、1%E キシロカイン、リスボチン点眼薬 0.025%、アプレース細粒、0.1%ステリクロン W 液、リンデロン VG ローション、インテバンクリーム、モーラス 30、モーラステープ、オーラ注カートリッジ、エンピナース PD 錠、アレジオン錠、ツムラ猪苓湯エキス顆粒、ケフラール、ケフラールカプセル、セフゾンカプセル、オムニパーク 350 シリンジ 100

治験責任医師のコメント：

急激な血糖上昇であり、カロリーの過剰摂取が関与しているものと考えられるが、治験薬との因果関係は完全には否定できない。なお、他院内分泌内科の担当医も同様の見解である。

（ 翌年※ 5 月 19 日の追加コメント）：本事象は重篤理由が入院で既知の事象であることから、規制当局への報告対象外である。

企業見解：

本剤投与後に血糖値等の増悪を認めているものの、最終的には本剤投与継続中にベイスン OD のみで血糖コントロールが保たれていることから、イベント発現直前の糖質の過剰摂取が原因と考えられ、本剤投与中に偶発的に発現したイベントと考える。

有害事象：

投与群	被験者識別コード/取扱い FAS/安全性	発現時期	有害事象名/基本語/器官別大分類	TAP二重盲検比較試験投与開始日/長期継続投与試験投与開始日	発現日/(TAP二重盲検比較試験投与開始日からの日数)/(長期継続試験投与開始からの日数)	程度/治験薬との因果関係/治験薬に関する処置・継続治験の治験薬に関する処置	終了時(中止時)・追跡終了時の継続/追跡の必要	消失日(死亡日)・転帰不明・追跡終了を判断した日(発現からの日数)	転帰/重篤度
TAP→TAP	S-10-050 採用 採用	二重盲検比較試験	尿路結石 PT 尿路結石 SOC 腎および尿路障害	20[redacted]/02/07 20[redacted]/01/30	20[redacted]/03/05 (26)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/03/16 (11)	回復 非重篤
		二重盲検比較試験	肝機能障害 PT 肝機能異常 SOC 肝胆道系障害	20[redacted]/02/07 20[redacted]/01/30	20[redacted]/05/09 (91)	軽度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	あり なし		未回復 非重篤
		二重盲検比較試験	脂肪肝 PT 脂肪肝 SOC 肝胆道系障害	20[redacted]/02/07 20[redacted]/01/30	20[redacted]/07/04 (147)	軽度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	あり なし		未回復 非重篤
		二重盲検比較試験	左臼歯脱落 PT 歯の脱落 SOC 胃腸障害	20[redacted]/02/07 20[redacted]/01/30	20[redacted]/09/08 (213)	軽度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/09/08 (0)	回復 非重篤
		二重盲検比較試験	便秘症 PT 便秘 SOC 胃腸障害	20[redacted]/02/07 20[redacted]/01/30	20[redacted]/09/15 (220)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/10/03 (18)	回復 非重篤
		二重盲検比較試験	右臼歯う歯 PT 齲歯 SOC 胃腸障害	20[redacted]/02/07 20[redacted]/01/30	20[redacted]/10/01 (236)	中等度 関連なし 該当せず	なし	20[redacted]/11/02 (32)	回復 非重篤
		二重盲検比較試験	足指冷感 PT 末梢冷感 SOC 全身障害および投与局所様態	20[redacted]/02/07 20[redacted]/01/30	20[redacted]/11/15 (281)	軽度 多分関連あり 投与量変更せず	なし	20[redacted]/03/31 (137)	回復 非重篤
		二重盲検比較試験	足底部ほてり PT ほてり SOC 血管障害	20[redacted]/02/07 20[redacted]/01/30	20[redacted]/11/15 (281)	軽度 多分関連あり 投与量変更せず	あり なし		軽快 非重篤
		二重盲検比較試験	感冒 PT 鼻咽頭炎 SOC 感染症および寄生虫症	20[redacted]/02/07 20[redacted]/01/30	20[redacted]/12/22 (318)	軽度 関連なし 該当せず	なし	20[redacted]/12/24 (2)	回復 非重篤
		二重盲検比較試験	感冒 PT 鼻咽頭炎 SOC 感染症および寄生虫症	20[redacted]/02/07 20[redacted]/01/30	20[redacted]/12/11 (307)	中等度 関連なし 該当せず	なし	20[redacted]/12/15 (4)	回復 非重篤
		長期継続投与試験	口渇 PT 口渇 SOC 全身障害および投与局所様態	20[redacted]/02/07 20[redacted]/01/30	20[redacted]/02/29 (387) (30)	軽度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/04/19 (50)	回復 非重篤
		長期継続投与試験	全身倦怠感 PT 倦怠感 SOC 全身障害および投与局所様態	20[redacted]/02/07 20[redacted]/01/30	20[redacted]/02/29 (387) (30)	軽度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/04/30 (61)	回復 非重篤
		長期継続投与試験	頻尿 PT 頻尿 SOC 腎および尿路障害	20[redacted]/02/07 20[redacted]/01/30	20[redacted]/02/29 (387) (30)	軽度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/04/19 (50)	回復 非重篤
		長期継続投与試験	歯槽膿漏 PT 歯周炎 SOC 胃腸障害	20[redacted]/02/07 20[redacted]/01/30	20[redacted]/04/17 (435) (78)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/04/29 (12)	回復 非重篤
		長期継続投与試験	便秘 PT 便秘 SOC 胃腸障害	20[redacted]/02/07 20[redacted]/01/30	20[redacted]/03/16 (403) (46)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/04/30 (45)	回復 非重篤
		長期継続投与試験	注射部位の皮下出血 PT 注射部位内出血 SOC 全身障害および投与局所様態	20[redacted]/02/07 20[redacted]/01/30	20[redacted]/01/30 (357) (0)	軽度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/02/08 (9)	回復 非重篤
		長期継続投与試験	尿路結石 PT 尿路結石 SOC 腎および尿路障害	20[redacted]/02/07 20[redacted]/01/30	20[redacted]/04/03 (421) (64)	軽度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/04/05 (2)	回復 非重篤
		長期継続投与試験	糖尿病の悪化 PT 糖尿病 SOC 代謝および栄養障害	20[redacted]/02/07 20[redacted]/01/30	20[redacted]/04/23 (441) (84)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/07/17 (85)	回復 重篤

投与群	被験者識別コード/取扱いFAS/安全性	発現時期	有害事象名/基本語/器官別大分類	TAP二重盲検比較試験投与開始日/長期継続投与試験投与開始日	発現日/(TAP二重盲検比較試験投与開始日からの日数)/(長期継続試験投与開始からの日数)	程度/治験薬との因果関係/治験薬に関する処置・継続治験の治験薬に関する処置	終了時(中止時)・追跡終了時の継続/追跡の必要	消失日(死亡日)・転帰不明・追跡終了を判断した日(発現からの日数)	転帰/重篤度
		長期継続投与試験	左頭部皮下血腫 PT 皮下血腫 SOC 傷害、中毒および処置合併症	20[redacted]/02/07 20[redacted]/01/30	20[redacted]/07/02 (511) (154)	軽度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/07/05 (3)	回復 非重篤
		長期継続投与試験	低血糖 PT 低血糖症 SOC 代謝および栄養障害	20[redacted]/02/07 20[redacted]/01/30	20[redacted]/05/16 (464) (107)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/07/17 (62)	回復 非重篤
		長期継続投与試験	尿路結石 PT 尿路結石 SOC 腎および尿路障害	20[redacted]/02/07 20[redacted]/01/30	20[redacted]/08/09 (549) (192)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/09/15 (37)	回復 非重篤
		長期継続投与試験	右足第2･3基節骨骨折 PT 足骨折 SOC 傷害、中毒および処置合併症	20[redacted]/02/07 20[redacted]/01/30	20[redacted]/09/03 (574) (217)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/10/08 (35)	回復 非重篤
		長期継続投与試験	Hot Flush PT ほてり SOC 血管障害	20[redacted]/02/07 20[redacted]/01/30	20[redacted]/08/18 (558) (201)	軽度 多分関連あり 投与量変更せず	あり なし		軽快 非重篤
		長期継続投与試験	頚部痛の悪化 PT 頚部痛 SOC 筋骨格系および結合組織障害	20[redacted]/02/07 20[redacted]/01/30	20[redacted]12/01 (663) (306)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/12/17 (381)	回復 非重篤
		長期継続投与試験	インフルエンザ PT インフルエンザ SOC 感染症および寄生虫症	20[redacted]/02/07 20[redacted]/01/30	20[redacted]/02/17 (741) (384)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/02/22 (5)	回復 非重篤
		長期継続投与試験	尿路結石 PT 尿路結石 SOC 腎および尿路障害	20[redacted]/02/07 20[redacted]/01/30	20[redacted]/02/05 (729) (372)	軽度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/02/05 (0)	回復 非重篤
		長期継続投与試験	糖尿病の悪化 PT 糖尿病 SOC 代謝および栄養障害	20[redacted]/02/07 20[redacted]/01/30	20[redacted]/03/11 (763) (406)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/12/17 (281)	回復 非重篤
		長期継続投与試験	便秘 PT 便秘 SOC 胃腸障害	20[redacted]/02/07 20[redacted]/01/30	20[redacted]/03/12 (764) (407)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/12/17 (280)	回復 非重篤
		長期継続投与試験	倦怠感 PT 倦怠感 SOC 全身障害および投与局所様態	20[redacted]/02/07 20[redacted]/01/30	20[redacted]/03/19 (771) (414)	軽度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/09/09 (174)	回復 非重篤
		長期継続投与試験	尿路結石 PT 尿路結石 SOC 腎および尿路障害	20[redacted]/02/07 20[redacted]/01/30	20[redacted]/06/18 (862) (505)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	あり		未回復 非重篤
		長期継続投与試験	骨粗鬆症 PT 骨粗鬆症 SOC 筋骨格系および結合組織障害	20[redacted]/02/07 20[redacted]/01/30	20[redacted]/06/18 (862) (505)	中等度 多分関連あり 投与量変更せず	あり なし		未回復 非重篤
		長期継続投与試験	右膝捻挫 PT 関節捻挫 SOC 傷害、中毒および処置合併症	20[redacted]/02/07 20[redacted]/01/30	20[redacted]/08/31 (936) (579)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/09/07 (7)	回復 非重篤
		長期継続投与試験	腰痛の悪化 PT 背部痛 SOC 筋骨格系および結合組織障害	20[redacted]/02/07 20[redacted]/01/30	20[redacted]/08/31 (936) (579)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/12/07 (98)	回復 非重篤
		長期継続投与試験	右足部の痛み PT 四肢痛 SOC 筋骨格系および結合組織障害	20[redacted]/02/07 20[redacted]/01/30	20[redacted]/09/15 (951) (594)	中等度 関連なし 該当せず	なし	20[redacted]/09/18 (3)	回復 非重篤

12）被験者識別コード：S-10-051

有害事象名：肺炎（医師記載名：肺炎）

性別：男　同意取得時年齢：5[redacted]歳

既往歴：右腓骨骨折、帯状疱疹

合併症：腰痛、両膝関節痛、頭痛、慢性胃炎、手指関節痛、変形性腰椎症、中途覚醒

経過：

年月日	内容
20[redacted]年 2月2日	二重盲検比較試験の治験薬初回投与。
10月12日	二重盲検比較試験の治験薬最終投与。
翌年※ 1月25日	長期継続投与試験の治験薬初回投与。
翌々年※ 6月11日	長期継続投与試験の治験薬72週投与。
8月2日	咽頭部違和感、食思不振などを自覚し、近医を受診。感染症を疑われ抗生剤を投与された。
8月10日	発熱、咳嗽、喀痰が増加したため夜間救急病院を受診。
8月11日	他院呼吸器内科を受診。肺炎と診断され入院した。 抗生剤点滴により治療された。
8月24日	回復したため、同院を退院した。
9月2日	長期継続投与試験の84週来院を確認するため本人に電話した際、今回入院した件の報告を受けた。現在は仕事に復帰している。

程度：中等度

転帰：回復（翌々年※8月24日）

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：

アリナミンEXプラス、オロナインH軟膏、キャベジン、ノーシン、バファリン、パブロンS錠、パブロンエース顆粒、ビタミンB1、B6、B12錠「NVP」EX、プレコール持続性カプセル、レンドルミンD錠、インテバンSP、ロキソニン錠、1%Eキシロカイン、ダントリウム、フマルトン点眼液、クラビット点眼液、リボスチン点眼液、ユベラニコチネート、ムコダイン錠、ムコソルバン、ムコサールLカプセル、リン酸コデイン散1%、テオロング錠、メプチンミニ錠、イソジンガーグル、ビオフェルミン、ガスポートD錠、ムコスタ錠、ナウゼリン錠、ステリクロンW0.1%、ミルタックス、エバテックローション3%、メチコバール、芍薬甘草湯、ケフラール、フロモックス錠、ビクシリンS錠、バクシダール錠、アシロベック、アラーゼ軟膏

治験責任医師のコメント：

本事象（肺炎）は偶発症である可能性が高いが、治験薬投与後に生じた有害事象であることから治験薬との因果関係を完全には否定できないと判断した。

翌々年※8月2日の時点から感染症（呼吸器）が疑われていたと考えられるため、有害事象（肺炎）の発症を翌々年※8月2日と推定した。

肺炎が完治し、翌々年※8月24日に退院したことを入院時の主治医に確認し得たため、転帰は回復とした。

企業見解：

偶発的なイベントと考えられ、本剤との関連はないと考える。

有害事象：

投与群	被験者識別コード/取扱い FAS/安全性	発現時期	有害事象名/基本語/器官別大分類	TAP二重盲検比較試験投与開始日/長期継続投与試験投与開始日	発現日/(TAP二重盲検比較試験投与開始日からの日数)/(長期継続試験投与開始からの日数)	程度/治験薬との因果関係/治験薬に関する処置・継続治験の治験薬に関する処置	終了時(中止時)・追跡終了時の継続/追跡の必要	消失日(死亡日)・転帰不明・追跡終了を判断した日(発現からの日数)	転帰/重篤度
TAP→TAP	S-10-051 採用 採用	二重盲検比較試験	皮膚乾燥 PT 皮膚乾燥 SOC 皮膚および皮下組織障害	20[redacted]/02/02 20[redacted]/01/25	20[redacted]/01/15 (-18)	軽度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/02/20 (36)	回復 非重篤
		二重盲検比較試験	治験薬注射部位の局所反応(発赤・痒み) PT 注射部位反応 SOC 全身障害および投与局所様態	20[redacted]/02/02 20[redacted]/01/25	20[redacted]/02/16 (14)	軽度 多分関連あり 投与量変更せず	なし	20[redacted]/02/16 (0)	回復 非重篤
		二重盲検比較試験	左手打撲(転倒による) PT 挫傷 SOC 傷害、中毒および処置合併症	20[redacted]/02/02 20[redacted]/01/25	20[redacted]/02/28 (26)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/03/03 (3)	回復 非重篤
		二重盲検比較試験	下顎擦過創 PT 擦過傷 SOC 傷害、中毒および処置合併症	20[redacted]/02/02 20[redacted]/01/25	20[redacted]/02/28 (26)	軽度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/03/03 (3)	回復 非重篤
		二重盲検比較試験	頭痛の悪化 PT 頭痛 SOC 神経系障害	20[redacted]/02/02 20[redacted]/01/25	20[redacted]/03/06 (32)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/03/07 (1)	回復 非重篤
		二重盲検比較試験	右下肢ミオクローヌス PT ミオクローヌス SOC 神経系障害	20[redacted]/02/02 20[redacted]/01/25	20[redacted]/03/07 (33)	軽度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/03/07 (0)	回復 非重篤
		二重盲検比較試験	左肘擦過傷 PT 擦過傷 SOC 傷害、中毒および処置合併症	20[redacted]/02/02 20[redacted]/01/25	20[redacted]/03/11 (37)	軽度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/03/20 (9)	回復 非重篤
		二重盲検比較試験	変形性腰椎症の悪化 PT 変形性脊椎炎 SOC 筋骨格系および結合組織障害	20[redacted]/02/02 20[redacted]/01/25	20[redacted]/03/21 (47)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	あり なし		未回復 非重篤
		二重盲検比較試験	左顎関節痛 PT 関節痛 SOC 筋骨格系および結合組織障害	20[redacted]/02/02 20[redacted]/01/25	20[redacted]/03/19 (45)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/03/22 (3)	回復 非重篤
		二重盲検比較試験	嗄声 PT 発声障害 SOC 呼吸器、胸郭および縦隔障害	20[redacted]/02/02 20[redacted]/01/25	20[redacted]/03/25 (51)	軽度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/05/15 (51)	回復 非重篤
		二重盲検比較試験	有痛性筋痙攣 PT 筋痙縮 SOC 筋骨格系および結合組織障害	20[redacted]/02/02 20[redacted]/01/25	20[redacted]/03/31 (57)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/10/30 (213)	回復 非重篤
		二重盲検比較試験	両鼻翼痛 PT 鼻痛 SOC 呼吸器、胸郭および縦隔障害	20[redacted]/02/02 20[redacted]/01/25	20[redacted]/05/15 (102)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/06/25 (41)	回復 非重篤
		二重盲検比較試験	皮疹 PT 発疹 SOC 皮膚および皮下組織障害	20[redacted]/02/02 20[redacted]/01/25	20[redacted]/07/12 (160)	軽度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/07/26 (14)	回復 非重篤
		二重盲検比較試験	皮疹 PT 発疹 SOC 皮膚および皮下組織障害	20[redacted]/02/02 20[redacted]/01/25	20[redacted]/08/01 (180)	軽度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/08/02 (1)	回復 非重篤
		二重盲検比較試験	帯状疱疹(左三叉神経第2枝) PT 帯状疱疹 SOC 感染症および寄生虫症	20[redacted]/02/02 20[redacted]/01/25	20[redacted]/08/10 (189)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/08/29 (19)	回復 非重篤
		二重盲検比較試験	慢性胃炎の悪化 PT 胃炎 SOC 胃腸障害	20[redacted]/02/02 20[redacted]/01/25	20[redacted]/10/08 (248)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/10/12 (4)	回復 非重篤
		二重盲検比較試験	咽頭部違和感 PT 咽喉頭不快感 SOC 呼吸器、胸郭および縦隔障害	20[redacted]/02/02 20[redacted]/01/25	20[redacted]/11/19 (290)	軽度 関連あるかもしれない 該当せず	なし	20[redacted]/11/27 (8)	回復 非重篤
		長期継続投与試験	注射部位内出血 PT 注射部位内出血 SOC 全身障害および投与局所様態	20[redacted]/02/02 20[redacted]/01/25	20[redacted]/01/26 (358) (1)	軽度 明らかに関連あり 投与量変更せず	なし	20[redacted]/02/09 (14)	回復 非重篤

投与群	被験者識別コード/取扱い FAS/安全性	発現時期	有害事象名/基本語/器官別大分類	TAP二重盲検比較試験投与開始日/長期継続投与試験投与開始日	発現日/(TAP二重盲検比較試験投与開始日からの日数)/(長期継続試験投与開始からの日数)	程度/治験薬との因果関係/治験薬に関する処置・継続治験の治験薬に関する処置	終了時（中止時）・追跡終了時の継続/追跡の必要	消失日（死亡日）・転帰不明・追跡終了を判断した日（発現からの日数）	転帰/重篤度
		長期	関節痛(両肘・左肩)	20[redacted]/02/02	20[redacted]/02/01	中等度	あり		未回復
		継続	PT 関節痛	20[redacted]/01/25	(364)	関連あるかもしれない	なし		非重篤
		投与	SOC 筋骨格系および結		(7)	投与量変更せず			
		試験	合組織障害						
		長期	不眠症	20[redacted]/02/02	20[redacted]/02/13	中等度	なし	20[redacted]/11/10	回復
		継続	PT 不眠症	20[redacted]/01/25	(376)	関連あるかもしれない		(636)	非重篤
		投与	SOC 精神障害		(19)	投与量変更せず			
		試験							
		長期	歯牙充填物脱落	20[redacted]/02/02	20[redacted]/02/19	中等度	なし	20[redacted]/04/15	回復
		継続	PT 医療機器破損	20[redacted]/01/25	(382)	関連なし		(56)	非重篤
		投与	SOC 傷害、中毒および		(25)	投与量変更せず			
		試験	処置合併症						
		長期	感冒	20[redacted]/02/02	20[redacted]/03/06	中等度	なし	20[redacted]/03/17	回復
		継続	PT 鼻咽頭炎	20[redacted]/01/25	(398)	関連なし		(11)	非重篤
		投与	SOC 感染症および寄生		(41)	投与量変更せず			
		試験	虫症						
		長期	花粉症	20[redacted]/02/02	20[redacted]/03/20	中等度	なし	20[redacted]/04/06	回復
		継続	PT 季節性アレルギー	20[redacted]/01/25	(412)	関連なし		(17)	非重篤
		投与	SOC 免疫系障害		(55)	投与量変更せず			
		試験							
		長期	感冒	20[redacted]/02/02	20[redacted]/04/17	中等度	なし	20[redacted]/04/23	回復
		継続	PT 鼻咽頭炎	20[redacted]/01/25	(440)	関連なし		(6)	非重篤
		投与	SOC 感染症および寄生		(83)	投与量変更せず			
		試験	虫症						
		長期	食欲低下	20[redacted]/02/02	20[redacted]/04/17	軽度	なし	20[redacted]/05/03	回復
		継続	PT 食欲減退	20[redacted]/01/25	(440)	関連あるかもしれない		(16)	非重篤
		投与	SOC 代謝および栄養障		(83)	投与量変更せず			
		試験	害						
		長期	感冒	20[redacted]/02/02	20[redacted]/05/03	中等度	なし	20[redacted]/06/28	回復
		継続	PT 鼻咽頭炎	20[redacted]/01/25	(456)	関連なし		(56)	非重篤
		投与	SOC 感染症および寄生		(99)	投与量変更せず			
		試験	虫症						
		長期	嗄声	20[redacted]/02/02	20[redacted]/06/10	軽度	あり		軽快
		継続	PT 発声障害	20[redacted]/01/25	(494)	関連あるかもしれない	なし		非重篤
		投与	SOC 呼吸器、胸郭およ		(137)	投与量変更せず			
		試験	び縦隔障害						
		長期	耳管開放症	20[redacted]/02/02	20[redacted]/06/10	軽度	あり		未回復
		継続	PT 耳管開放	20[redacted]/01/25	(494)	関連あるかもしれない	なし		非重篤
		投与	SOC 耳および迷路障害		(137)	投与量変更せず			
		試験							
		長期	感冒	20[redacted]/02/02	20[redacted]/09/14	中等度	なし	20[redacted]/11/16	回復
		継続	PT 鼻咽頭炎	20[redacted]/01/25	(590)	関連なし		(63)	非重篤
		投与	SOC 感染症および寄生		(233)	投与量変更せず			
		試験	虫症						
		長期	体重減少	20[redacted]/02/02	20[redacted]/10/03	軽度	あり		未回復
		継続	PT 体重減少	20[redacted]/01/25	(609)	関連あるかもしれない	なし		非重篤
		投与	SOC 臨床検査		(252)	投与量変更せず			
		試験							
		長期	全身倦怠感	20[redacted]/02/02	20[redacted]/01/01	中等度	あり		未回復
		継続	PT 倦怠感	20[redacted]/01/25	(333)	関連あるかもしれない	なし		非重篤
		投与	SOC 全身障害および投		(-24)	投与量変更せず			
		試験	与局所様態						
		長期	排尿障害	20[redacted]/02/02	20[redacted]/10/01	軽度	あり		未回復
		継続	PT 排尿困難	20[redacted]/01/25	(607)	関連あるかもしれない	なし		非重篤
		投与	SOC 腎および尿路障害		(250)	投与量変更せず			
		試験							
		長期	感冒	20[redacted]/02/02	20[redacted]/12/12	中等度	なし	20[redacted]/12/22	回復
		継続	PT 鼻咽頭炎	20[redacted]/01/25	(679)	関連なし		(10)	非重篤
		投与	SOC 感染症および寄生		(322)	投与量変更せず			
		試験	虫症						
		長期	下痢	20[redacted]/02/02	20[redacted]/01/01	中等度	なし	20[redacted]/01/03	回復
		継続	PT 下痢	20[redacted]/01/25	(699)	関連あるかもしれない		(2)	非重篤
		投与	SOC 胃腸障害		(342)	投与量変更せず			
		試験							
		長期	右上肢痛	20[redacted]/02/02	20[redacted]/01/12	中等度	なし	20[redacted]/08/31	回復
		継続	PT 四肢痛	20[redacted]/01/25	(710)	関連あるかもしれない		(231)	非重篤
		投与	SOC 筋骨格系および結		(353)	投与量変更せず			
		試験	合組織障害						

投与群	被験者識別コード/取扱いFAS/安全性	発現時期	有害事象名/基本語/器官別大分類	TAP二重盲検比較試験投与開始日/長期継続投与試験投与開始日	発現日/(TAP二重盲検比較試験投与開始日からの日数)/(長期継続試験投与開始からの日数)	程度/治験薬との因果関係/治験薬に関する処置・継続治験の治験薬に関する処置	終了時(中止時)・追跡終了時の継続/追跡の必要	消失日(死亡日)・転帰不明・追跡終了を判断した日(発現からの日数)	転帰/重篤度
		長期	感冒	20[redacted]/02/02	20[redacted]/01/27	中等度	なし	20[redacted]/01/31	回復
		継続	PT 鼻咽頭炎	20[redacted]/01/25	(725)	関連なし		(4)	非重篤
		投与	SOC 感染症および寄生		(368)	投与量変更せず			
		試験	虫症						
		長期	アレルギー性結膜炎	20[redacted]/02/02	20[redacted]/02/28	中等度	なし	20[redacted]/03/14	回復
		継続	PT アレルギー性結膜炎	20[redacted]/01/25	(757)	関連あるかもしれない		(14)	非重篤
		投与	SOC 眼障害		(400)	投与量変更せず			
		試験							
		長期	頚部痛	20[redacted]/02/02	20[redacted]/01/12	中等度	なし	20[redacted]/08/31	回復
		継続	PT 頚部痛	20[redacted]/01/25	(710)	関連あるかもしれない		(231)	非重篤
		投与	SOC 筋骨格系および結		(353)	投与量変更せず			
		試験	合組織障害						
		長期	感冒	20[redacted]/02/02	20[redacted]/03/07	軽度	なし	20[redacted]/03/14	回復
		継続	PT 鼻咽頭炎	20[redacted]/01/25	(764)	関連なし		(7)	非重篤
		投与	SOC 感染症および寄生		(407)	投与量変更せず			
		試験	虫症						
		長期	注射部位疼痛	20[redacted]/02/02	20[redacted]/03/13	軽度	なし	20[redacted]/03/13	回復
		継続	PT 注射部位疼痛	20[redacted]/01/25	(770)	明らかに関連あり		(0)	非重篤
		投与	SOC 全身障害および投		(413)	投与量変更せず			
		試験	与局所様態						
		長期	発熱	20[redacted]/02/02	20[redacted]/04/06	中等度	なし	20[redacted]/05/14	回復
		継続	PT 発熱	20[redacted]/01/25	(794)	関連あるかもしれない		(38)	非重篤
		投与	SOC 全身障害および投		(437)	投与量変更せず			
		試験	与局所様態						
		長期	発熱	20[redacted]/02/02	20[redacted]/05/26	中等度	なし	20[redacted]/06/17	回復
		継続	PT 発熱	20[redacted]/01/25	(844)	関連あるかもしれない		(22)	非重篤
		投与	SOC 全身障害および投		(487)	投与量変更せず			
		試験	与局所様態						
		長期	発熱	20[redacted]/02/02	20[redacted]/07/02	中等度	なし	20[redacted]/07/15	回復
		継続	PT 発熱	20[redacted]/01/25	(881)	関連あるかもしれない		(13)	非重篤
		投与	SOC 全身障害および投		(524)	投与量変更せず			
		試験	与局所様態						
		長期	肺炎	20[redacted]/02/02	20[redacted]/08/02	中等度	なし	20[redacted]/08/24	回復
		継続	PT 肺炎	20[redacted]/01/25	(912)	関連あるかもしれない		(22)	重篤
		投与	SOC 感染症および寄生		(555)	投与量変更せず			
		試験	虫症						
		長期	目の周りの湿疹	20[redacted]/02/02	20[redacted]/08/06	中等度	なし	20[redacted]/08/12	回復
		継続	PT 湿疹	20[redacted]/01/25	(916)	関連あるかもしれない		(6)	非重篤
		投与	SOC 皮膚および皮下組		(559)	投与量変更せず			
		試験	織障害						
		長期	便秘	20[redacted]/02/02	20[redacted]/08/13	中等度	なし	20[redacted]/08/31	回復
		継続	PT 便秘	20[redacted]/01/25	(923)	関連あるかもしれない		(18)	非重篤
		投与	SOC 胃腸障害		(566)	投与量変更せず			
		試験							
		長期	帯状疱疹	20[redacted]/02/02	20[redacted]/08/14	中等度	なし	20[redacted]/08/21	回復
		継続	PT 帯状疱疹	20[redacted]/01/25	(924)	関連あるかもしれない		(7)	非重篤
		投与	SOC 感染症および寄生		(567)	投与量変更せず			
		試験	虫症						
		長期	左環指基節骨骨折	20[redacted]/02/02	20[redacted]/11/24	中等度	なし	20[redacted]/12/21	回復
		継続	PT 手骨折	20[redacted]/01/25	(1026)	関連なし		(27)	非重篤
		投与	SOC 傷害、中毒および		(669)	該当せず			
		試験	処置合併症						
		長期	尿潜血	20[redacted]/02/02	20[redacted]/12/10	軽度	あり		未回復
		継続	PT 尿中血陽性	20[redacted]/01/25	(1042)	関連あるかもしれない			非重篤
		投与	SOC 臨床検査		(685)	該当せず			
		試験							

13）被験者識別コード：S-10-065

有害事象名：脛骨骨折［医師記載名：左脛骨骨折（膝顆間隆起部）］

性別：男　同意取得時年齢：5[redacted]歳

既往歴：大腸ポリープ、胃潰瘍、急性気管支炎

合併症：糖尿病、高脂血症、飛蚊症、左門歯損傷、両膝痛、両足関節痛、手足先のしびれ、足先の冷感、不眠（中途覚醒）

経過：

年月日	内容
20[redacted]年 2月16日	二重盲検比較試験の治験薬初回投与。
10月31日	二重盲検比較試験の治験薬最終投与。
翌年※ 2月8日	長期継続投与試験の治験薬初回投与。
翌々年※ 9月9日	長期継続投与試験の治験薬84週投与。
9月29日	自宅にて転倒。救急車にてA病院に搬送され、左脛骨骨折（顆間隆起部）と診断される。ギプス固定の処置を受け、安静目的のため入院。
10月1日	本人からの電話を受け、当該事象の発現を確認した。
10月8日	リハビリ目的にてB病院へ転院。
11月14日	同院退院。現在は同院へリハビリ通院中。
12月17日	長期継続投与試験長期96週最終評価のため来院。現在は、長下肢装具を使用して平行棒1往復くらいできるようになったとのことであったが、下肢への負担軽減のため長期96週評価項目である6-minute walkは行わなかった。

程度：中等度

転帰：回復　（投与開始3年後※1月6日）

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：

レンドルミンD錠、マイスリー、ハイペン、オムニカイン1%、1%Eキシロカイン、セルベックス、プルゼニド錠、ラキソベロン、0.1%ステリクロンW液、アルメタ軟膏0.1%、モーラステープ、モーラス60、歯科用キシロカインカートリッジ、ツムラ補中益気湯エキス顆粒、ケフラールカプセル、ケフラール、セフゾン、フロモックス、インフルエンザHAワクチン

治験責任医師のコメント：

本事象は転倒による偶発的な骨折であるが、治験薬投与開始後に発症したため、治験薬による影響が否定できないと考え、因果関係を「関連あるかもしれない」とした。

重篤性については入院治療したため「重篤」と判断した。

（投与開始3年後※1月13日の追加コメント）：リハビリ病院を退院した翌々年※11月14日 をもって「軽快」とした。

企業見解：

原疾患のため元々歩行が不安定で転倒リスクの高い症例であり、偶発的な転倒による骨折であった可能性が高いと考える。

有害事象：

投与群	被験者識別コード/取扱いFAS/安全性	発現時期	有害事象名/基本語/器官別大分類	TAP二重盲検比較試験投与開始日/長期継続投与試験投与開始日	発現日/(TAP二重盲検比較試験投与開始日からの日数)/(長期継続試験投与開始からの日数)	程度/治験薬との因果関係/治験薬に関する処置・継続治験の治験薬に関する処置	終了時(中止時)・追跡終了時の継続/追跡の必要	消失日(死亡日)・転帰不明・追跡終了を判断した日(発現からの日数)	転帰/重篤度
TAP→TAP	S-10-065 採用 採用	二重盲検比較試験	左足背裂傷 PT 皮膚裂傷 SOC 傷害、中毒および処置合併症	20[redacted]/02/16 20[redacted]/02/08	20[redacted]/02/16 (0)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/02/24 (8)	回復 非重篤
		二重盲検比較試験	陰萎(性欲低下・射精障害) PT 勃起不全 SOC 生殖系および乳房障害	20[redacted]/02/16 20[redacted]/02/08	20[redacted]/02/26 (10)	軽度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	あり なし		未回復 非重篤
		二重盲検比較試験	不眠 PT 不眠症 SOC 精神障害	20[redacted]/02/16 20[redacted]/02/08	20[redacted]/02/23 (7)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	あり なし		軽快 非重篤
		二重盲検比較試験	右第2・3趾打撲 PT 挫傷 SOC 傷害、中毒および処置合併症	20[redacted]/02/16 20[redacted]/02/08	20[redacted]/06/10 (114)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/06/20 (10)	回復 非重篤
		二重盲検比較試験	歯の充填物の脱落 PT 医療機器破損 SOC 傷害、中毒および処置合併症	20[redacted]/02/16 20[redacted]/02/08	20[redacted]/10/09 (235)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/10/09 (0)	回復 非重篤
		二重盲検比較試験	湿疹 PT 湿疹 SOC 皮膚および皮下組織障害	20[redacted]/02/16 20[redacted]/02/08	20[redacted]/08/10 (175)	軽度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/08/14 (4)	回復 非重篤
		二重盲検比較試験	陰部湿疹 PT 湿疹 SOC 皮膚および皮下組織障害	20[redacted]02/16 20[redacted]/02/08	20[redacted]/08/01 (166)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/01/30 (182)	回復 非重篤
		二重盲検比較試験	体重減少 PT 体重減少 SOC 臨床検査	20[redacted]/02/16 20[redacted]/02/08	20[redacted]/10/31 (257)	軽度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/01/15 (76)	回復 非重篤
		長期継続投与試験	歯の充填物の脱落 PT 医療機器破損 SOC 傷害、中毒および処置合併症	20[redacted]/02/16 20[redacted]/02/08	20[redacted]/04/06 (415) (58)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/04/17 (11)	回復 非重篤
		長期継続投与試験	高脂血症の悪化 PT 高脂血症 SOC 代謝および栄養障害	20[redacted]/02/16 20[redacted]/02/08	20[redacted]/04/18 (427) (70)	軽度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/12/17 (608)	回復 非重篤
		長期継続投与試験	便秘症 PT 便秘 SOC 胃腸障害	20[redacted]/02/16 20[redacted]/02/08	20[redacted]/06/01 (471) (114)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	あり なし		軽快 非重篤
		長期継続投与試験	左脛骨骨折(膝顆間隆起部) PT 脛骨骨折 SOC 傷害、中毒および処置合併症	20[redacted]/02/16 20[redacted]/02/08	20[redacted]/09/29 (956) (599)	中等度 関連あるかもしれない 該当せず	なし	20[redacted]/01/06 (99)	回復 重篤

14）被験者識別コード：S-11-007

有害事象名：嚥下性肺炎（医師記載名：誤嚥性肺炎）

性別：男　同意取得時年齢：4[redacted]歳

既往歴：腸ヘルニア

合併症：高血圧

経過：

年月日	内容
20[redacted]年 3月16日	二重盲検比較試験の治験薬初回投与。
翌年※ 3月13日	長期継続投与試験の治験薬初回投与。

※新薬承認情報提供時に置き換えた。
年は原則として治験薬投与年を起点とする。

年月日	内容
翌々年※ 10月22日	長期継続投与試験の治験薬最終投与（84週）。
11月27日	咳・痰あり。
12月2日	他院へ緊急入院。誤嚥性肺炎と診断された。 パズクロス500 mg×2回/day開始。
12月3日	挿管、人工呼吸器装着（～12/16）。 ノルアドレナリン、12/3～12/14（7～10 mg/hr） ドルミカム、12/3～12/6（3 mg/hr） プロポフォール、12/3～12/6（7 mg/hr） エラスポール、12/3～12/9（300 mg/day）
12月4日	パズクロス終了。
12月5日	ゾシン4.5 g×3回/day開始。
12月14日	気管切開。
12月16日	ゾシン終了。
12月24日	患者家族より、上記について電話連絡あり。 経管栄養（経鼻、エフツーアルファー1200 mL/day）にて経過観察中。
12月25日	治験責任医師が本人および家族と面談し、本治験を中止することとした。
投与開始3年後※ 1月25日	症状が軽快したため、他院を退院。

程度：高度

転帰：回復　（投与開始3年後※1月25日）

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：

PL顆粒、キシロカインE0.5%、ノルバスク、メジコン、ムコダイン、ステリクロンW0.05%、ケフラールカプセル

治験責任医師のコメント：

喀痰排出が困難であったため気管挿管し、喀痰排出を行った。

治験薬最終投与は終了しているものの、薬効が持続している期間に発現した事象であるため、治験薬との因果関係は否定できない。

企業見解：

基礎疾患は誤嚥を起こしやすく、治験薬が嚥下機能に影響を及ぼすとは考えにくい。

有害事象：

投与群	被験者識別コード/取扱いFAS/安全性	発現時期	有害事象名/基本語/器官別大分類	TAP二重盲検比較試験投与開始日/長期継続投与試験投与開始日	発現日/(TAP二重盲検比較試験投与開始日からの日数)/(長期継続試験投与開始からの日数)	程度/治験薬との因果関係/治験薬に関する処置・継続治験の治験薬に関する処置	終了時(中止時)・追跡終了時の継続/追跡の必要	消失日(死亡日)・転帰不明・追跡終了を判断した日(発現からの日数)	転帰/重篤度
TAP→TAP	S-11-007 採用 採用	二重盲検比較試験	感冒 PT 鼻咽頭炎 SOC 感染症および寄生虫症	20[redacted]/03/16 20[redacted]/03/13	20[redacted]/10/27 (225)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/12/03 (37)	回復 非重篤
		二重盲検比較試験	血小板高値 PT 血小板数増加 SOC 臨床検査	20[redacted]/03/16 20[redacted]/03/13	20[redacted]/11/19 (248)	軽度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/02/13 (86)	回復 非重篤
		長期継続投与試験	誤嚥性肺炎 PT 嚥下性肺炎 SOC 呼吸器、胸郭および縦隔障害	20[redacted]/03/16 20[redacted]/03/13	20[redacted]/12/02 (992) (629)	高度 関連あるかもしれない 該当せず	なし	20[redacted]/01/25 (54)	回復 重篤

15）被験者識別コード：S-12-004

有害事象名：蜂巣炎（医師記載名：左下腿の蜂窩織炎）

性別：男　同意取得時年齢：5[redacted]歳

既往歴：出血性胃潰瘍、副鼻腔炎

合併症：胃潰瘍、アレルギー性鼻炎、高脂血症、高血圧

経過：

年月日	内容
2[redacted]年 12月13日	二重盲検比較試験の治験薬初回投与。
翌年※ 8月21日	二重盲検比較試験の治験薬最終投与。
11月27日	長期継続投与試験の治験薬初回投与。以降12週ごとに来院し、評価、治験薬投与を実施。
翌々年※ 4月8日	トラクター（農機具）を運転中、操作ミスのため2 mほどトラクターごと転落。左下腿を車体に挟まれた。歩行も可能であり打撲、擦過傷であったため様子観察とした。
4月9日	左下腿に内出血と腫脹が出現したため、近医受診。3日分内服処方（ケフラールカプセル、ダーゼン、ロルカム、ムコスタ）にて経過観察。骨折などの所見なし。 以降ケフラールを除く上記同薬剤継続。
4月18日	ダーゼン、ペオン、ムコスタに薬剤変更し内服継続（～4/28）。
4月28日	左下腿内側部より浸出液あり、近医再受診し切開により排膿、ペンローズドレーン留置。創部の加療目的により入院。 同日よりセフメタゾン2 g/日（～5/2）、アドナ50 mg/日（～4/30）点滴により加療。
5月3日	ペンローズドレーン抜去。ケフラール内服（～5/7）。
5月16日	症状が軽快し、退院となる。
5月19日	長期継続投与試験の24週後来院時に上記の情報を得る。 入院加療を行った近医へ電話にて確認。蜂窩織炎で入院加療であったことを確認。 現在、治療なし。創部の経過も良好でガーゼ保護のみ。 長期継続投与試験24週の評価観察も問題なく実施。
8月4日	長期継続投与試験36週後の来院。 創部の経過良好。回復を確認する。

程度：高度

転帰：回復（翌々年※8月4日）

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：

1%Eキシロカイン、カルデナリン錠、ニューロタン錠、アムロジン錠、メバロチン錠、ザンタック錠、ラニタック錠、アルサルミン細粒、0.05%グルコン酸クロルヘキシジン、ケフラールカプセル

治験責任医師のコメント：

本事象は 翌々年※4月8日の 蜂窩織炎による処置と二次感染予防にて、入院加療を行ったため重篤と判断した。

今回は事故に起因する外傷部位からの感染であり、治験薬との因果関係はなしと判断している。

（ 翌々年※8月4日の追加コメント ：上記下線部も追加）：創部の順調な経過から、回復を確認したので本報告をもって最終報告とする。

※新薬承認情報提供時に置き換えた。
年は原則として治験薬投与年を起点とする。

企業見解：

報告医のコメントどおり、本剤との関連はないと考える。

有害事象：

投与群	被験者識別コード/取扱いFAS/安全性	発現時期	有害事象名/基本語/器官別大分類	TAP二重盲検比較試験投与開始日/長期継続投与試験投与開始日	発現日/(TAP二重盲検比較試験投与開始日からの日数)/(長期継続試験投与開始からの日数)	程度/治験薬との因果関係/治験薬に関する処置・継続治験の治験薬に関する処置	終了時(中止時)・追跡終了時の継続/追跡の必要	消失日(死亡日)・転帰不明・追跡終了を判断した日(発現からの日数)	転帰/重篤度
TAP→TAP	S-12-004 採用 採用	長期継続投与試験	左下腿の蜂窩織炎 PT 蜂巣炎 SOC 感染症および寄生虫症	20[redacted]/12/13 20[redacted]/11/27	20[redacted]/04/08 (482) (133)	高度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/08/04 (118)	回復 重篤
		長期継続投与試験	インフルエンザ PT インフルエンザ SOC 感染症および寄生虫症	20[redacted]/12/13 20[redacted]1/27	20[redacted]/01/15 (764) (415)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/01/20 (5)	回復 非重篤

16）被験者識別コード：S-13-005

有害事象名：骨格損傷（医師記載名：左膝頸骨骨挫傷）

性別：男　同意取得時年齢：4[redacted]歳

既往歴：なし

合併症：高血圧、高脂血症、高尿酸血症

経過：

年月日	内容
20[redacted]年 2月16日	二重盲検比較試験の治験薬初回投与。
10月16日	二重盲検比較試験の治験薬最終投与。
翌年※ 2月5日	長期継続投与試験の治験薬初回投与。
10月7日	長期継続投与試験の治験薬36週投与。
12月13日	椅子を持って立とうとしたところ、転倒し、近医受診。骨レントゲンでは、異常はなかった。
12月17日	他院整形外科主治医より連絡あり。 12/15に、腫れが引かないため、受診。MRIで、左膝脛骨骨挫傷見られ、安静目的のため入院。
翌々年※ 1月13日	治験薬投与のため一時退院し、当院受診。装具装着のみで主に安静、1週間前より、リハビリ開始していたが、移動は車椅子を使用。
1月14日	長期継続投与試験の治験薬48週評価及び投与。
2月5日	1/16の骨レントゲンの結果、入院加療の必要なく、退院になったとの連絡あり。
3月17日	長期継続投与試験の治験薬60週評価及び投与のため当院受診。2週間前より患肢の全荷重可能となり、自力で装具装着のまま杖歩行可能となっている。

程度：中等度

転帰：回復（翌々年※3月18日）

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：

レンドルミン、ドグマチール、パキシル、PL顆粒、1%Eキシロカイン、バイカロン、ノルバスク、メバロチン錠、ベゼトン液0.025%、モーラステープ、ユリノーム、ケフラールカプセル

治験責任医師のコメント：

① 今回の事象は突発的事故であるため治験薬との因果関係はないと考える。

② 入院が必要となったので「重篤な有害事象」と考える。

（翌々年※3月18日 の追加コメント）:翌々年※2/5 に自宅退院になった連絡を受けていたが、主に車椅子での生活、歩行も安定していないため、長期継続投与試験の治験薬 60 週評価及び投与のための来院時に経過について確認。

患肢への全荷重可能となり、歩行も安定していたため、回復と判断した。

企業見解：

報告医の見解どおり、治験薬との関連はないと考える。

有害事象：

投与群	被験者識別コード/取扱いFAS/安全性	発現時期	有害事象名/基本語/器官別大分類	TAP二重盲検比較試験投与開始日/長期継続投与試験投与開始日	発現日/(TAP二重盲検比較試験投与開始日からの日数)/(長期継続試験投与開始からの日数)	程度/治験薬との因果関係/治験薬に関する処置・継続治験の治験薬に関する処置	終了時(中止時)・追跡終了時の継続/追跡の必要	消失日(死亡日)・転帰不明・追跡終了を判断した日(発現からの日数)	転帰/重篤度
TAP→TAP	S-13-005 採用 採用	二重盲検比較試験	勃起障害 PT 勃起不全 SOC 生殖系および乳房障害	20[redacted]/02/16 20[redacted]/02/05	20[redacted]/05/01 (74)	高度 明らかに関連あり 投与量変更せず	あり なし		未回復 非重篤
		二重盲検比較試験	感冒 PT 鼻咽頭炎 SOC 感染症および寄生虫症	20[redacted]/02/16 20[redacted]/02/05	20[redacted]/12/03 (290)	中等度 関連なし 該当せず	なし	20[redacted]/12/04 (1)	回復 非重篤
		長期継続投与試験	うつ状態 PT うつ病 SOC 精神障害	20[redacted]/02/16 20[redacted]/02/05	20[redacted]/03/15 (393) (39)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/04/18 (34)	回復 非重篤
		長期継続投与試験	うつ状態 PT うつ病 SOC 精神障害	20[redacted]/02/16 20[redacted]/02/05	20[redacted]/12/05 (658) (304)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	あり なし		未回復 非重篤
		長期継続投与試験	逆流性食道炎 PT 逆流性食道炎 SOC 胃腸障害	20[redacted]/02/16 20[redacted]/02/05	20[redacted]/12/25 (678) (324)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/09/14 (263)	回復 非重篤
		長期継続投与試験	左膝脛骨骨挫傷 PT 骨格損傷 SOC 傷害、中毒および処置合併症	20[redacted]/02/16 20[redacted]/02/05	20[redacted]/12/13 (666) (312)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/03/18 (95)	回復 重篤
		長期継続投与試験	睡眠時無呼吸症候群 PT 睡眠時無呼吸症候群 SOC 呼吸器、胸郭および縦隔障害	20[redacted]/02/16 20[redacted]/02/05	20[redacted]/02/17 (732) (378)	中等度 関連なし 投与量変更せず	あり なし		軽快 非重篤
		長期継続投与試験	左足指打撲 PT 挫傷 SOC 傷害、中毒および処置合併症	20[redacted]/02/16 20[redacted]/02/05	20[redacted]/08/29 (925) (571)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/12/16 (109)	回復 非重篤

17）被験者識別コード：S-14-003

有害事象名：嚥下性肺炎（医師記載名：誤嚥性肺炎）

性別：男　同意取得時年齢：6[redacted]歳

既往歴：なし

合併症：高血圧、高脂血症、腰痛症、自律神経失調症

経過：

年月日	内容
20[redacted]年 11 月 15 日	二重盲検比較試験の治験薬初回投与。
翌年※ 7 月 25 日	二重盲検比較試験の治験薬最終投与。

※新薬承認情報提供時に置き換えた。
年は原則として治験薬投与年を起点とする。

年月日	内容
10 月 30 日	長期継続投与試験の治験薬初回投与。
翌々年※ 4 月 15 日	長期継続投与試験 24 週時の検査及び評価実施し、治験薬投与。
4 月 29 日	湿性咳漱出現し、夜間に呼吸困難感出現。
4 月 30 日	A 病院を受診し、誤嚥性肺炎を疑われ、紹介にて B 病院に入院。
5 月 1 日	C 病院に転院となる。
5 月 7 日	被験者の家族より当院担当医へ入院した旨の連絡が入る。 入院先医療機関に問い合わせたところ、スルバシリン 6 g 2×（5/1~5/7）が投与されており、症状は軽快中であることを確認する。 胸部 CT において両下肺野に炎症性変化が認められていた。
5 月 8 日	抗生剤が変更になり、クラビット（100）4T 2×（5/8～5/12）が投与される。
5 月 13 日	胸写、CT での異常陰影消失を確認。 WBC 12070/μL（入院時）→8690/μL、CRP 5.72 mg/dL→0.15 mg/dL と改善している。
5 月 23 日	入院中に呼吸リハ、運動リハを行い、病前状態まで回復したことが確認されたため、C 病院を退院となる。
7 月 8 日	長期継続投与試験 36 週時の検査・評価・治験薬投与のため当院来院。退院後、変わりなく経過しており、検査・評価・治験薬投与が終了し帰宅する。

程度：中等度

転帰：回復（翌々年※5月23日）

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：

グランダキシン錠、リルテック錠、キシロカイン注射液「1%」E、ミオナール錠、ニューロタン錠、ディオバン、ムコスタ、スワブスティックヘキシジン、パテルテープ、セクターローション、メチコバール錠、フロモックス

治験責任医師のコメント：

本事象は、誤嚥性肺炎の発現により入院となったため、重篤であると判断した。治験開始時より原疾患によるわずかな嚥下障害はみられていたが、誤嚥を起こす程の状態ではなく、その後も明らかな進行はみられていなかった。そのため、本事象は原疾患が影響した事象と考えられるが、治験薬投与中に発現した事象であり因果関係を完全に否定することはできない。

しかし既知の事象であり、有害事象の発現以前の状態まで回復されたことも確認したため、本報告をもって最終報告とする。（下線部は翌々年※9 月 9 日の変更・追加コメント）

企業見解：

基礎疾患による可能性が考えられるが、イベントは本剤投与中に発現していることから、本剤の関与も否定できない。

有害事象：

投与群	被験者識別コード/取扱いFAS/安全性	発現時期	有害事象名/基本語/器官別大分類	TAP二重盲検比較試験投与開始日/長期継続投与試験投与開始日	発現日/(TAP二重盲検比較試験投与開始日からの日数)/(長期継続試験投与開始からの日数)	程度/治験薬との因果関係/治験薬に関する処置・継続治験の治験薬に関する処置	終了時(中止時)・追跡終了時の継続/追跡の必要	消失日(死亡日)・転帰不明・追跡終了を判断した日(発現からの日数)	転帰/重篤度
TAP→TAP	S-14-003 採用 採用	長期継続投与試験	誤嚥性肺炎	20[redacted]/11/15	20[redacted]/04/29 (531)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/05/23 (24)	回復 重篤
		長期継続投与試験	PT 嚥下性肺炎	20[redacted]/10/30	(182)				
		長期継続投与試験	SOC 呼吸器、胸郭および縦隔障害						
		長期継続投与試験	第2腰椎圧迫骨折	20[redacted]/11/15	20[redacted]/11/21 (737)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/02/21 (92)	回復 重篤
		長期継続投与試験	PT 脊椎圧迫骨折	20[redacted]/10/30	(388)				
		長期継続投与試験	SOC 傷害、中毒および処置合併症						

18）被験者識別コード：S-14-003

有害事象名：脊椎圧迫骨折（医師記載名：第2腰椎圧迫骨折）

性別：男　同意取得時年齢：[redacted]歳

既往歴：なし

合併症：高血圧、高脂血症、腰痛症、自律神経失調症

経過：

年月日	内容
20[redacted]年 11月15日	二重盲検比較試験の治験薬初回投与。
翌年※ 7月25日	二重盲検比較試験の治験薬最終投与。
10月30日	長期継続投与試験の治験薬初回投与。
翌々年※ 10月1日	長期継続投与試験48週時の検査及び評価を実施し、治験薬投与。
11月21日	自宅にてトイレに行こうとして転倒。A病院を受診し、腰椎圧迫骨折の診断にてB病院へ紹介され入院となる。
12月1日	被験者の家族より、転倒による腰椎骨折のため近院に入院中のため治験60週時の来院予定日（12/10）に来院できそうにない旨の連絡があり、本事象の発現を知る。 担当医より入院先へ問い合わせ、現在の状態はコルセット固定にて安静。ボルタレン坐薬、ノイロトロピン静注にて経過観察中である。
12月23日	被験者家族に電話連絡し、入院中であることを確認。治験60週時の来院日を投与開始3年後※1月7日とする。
投与開始3年後※ 1月7日	長期継続投与試験60週時の検査及び評価を実施し、治験薬投与。入院中で、コルセット固定、安静加療中であることを確認。ボルタレン坐薬を翌々年※12月11日まで、ノイロトロピンを翌々年※12月4日まで使用したことを確認。
3月18日	投与開始3年後※2月21日にB病院を退院したことを、本来院時に確認。退院をもって、本有害事象の回復とする。

程度：中等度

転帰：回復　（投与開始3年後※2月21日）

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：

グランダキシン錠、リルテック錠、キシロカイン注射液「1%」E、ミオナール錠、ニューロタン錠、ディオバン、ムコスタ、スワブスティックヘキシジン、パテルテープ、セクターローション、メチコバール錠、フロモックス、ブロプレス、オルメテック、ムコダイン錠、

※新薬承認情報提供時に置き換えた。
年は原則として治験薬投与年を起点とする。

ビソルボン、ムコソルバン、ファモチジン、ソルメドロール、生食、ソリタT3、スルバシリン、クラビット

治験責任医師のコメント：

本事象は、腰椎骨折により入院となったため重篤であると判断した。翌年※ 10月と翌々年※ 10月の骨塩検査の結果、著変なく、腰椎骨折は転倒により偶発的に起こった事象であり、転倒は原疾患が影響したものと考えられるため、治験薬との因果関係はないと考える。
（投与開始3年後※9月9日の追加コメント：上記下線部も追加）：転帰は回復であり、本報告をもって最終報告とする。

企業見解：

担当医の報告のとおり、治験薬との関連はないと考える。

有害事象：

17）を参照

19）被験者識別コード：S-14-009

有害事象名：嚥下性肺炎（医師記載名：誤嚥性肺炎）

性別：男　同意取得時年齢：[redacted]歳

既往歴：なし

合併症：糖尿病、貧血、痔、下痢、慢性胃炎、爪白癬、腰痛症

経過：

年月日	内容
20[redacted]年 12月27日	二重盲検比較試験の治験薬初回投与。
翌年※ 9月5日	二重盲検比較試験の治験薬最終投与。
12月12日	長期継続投与試験の治験薬初回投与。
翌々年※ 3月5日	長期継続投与試験12週時の検査及び評価を実施し、治験薬投与。
4月7日	痰の量が増加し始め、喀出が困難となる。
4月10日	37℃台の発熱が出現。
4月15日	全身倦怠感出現。体動時に咳が出現するようになる。
4月18日	定期の当院外来受診で、誤嚥性肺炎が疑われ、入院となる。 WBC 18900/μL、CRP 26.39 mg/dL、胸部X線にて、両側下肺野に肺炎像あり。 本日、ビーフリード500 mL、ソルアセトD輸液500 mL×2、ユナシン-S 1.5 g×2V、生食100 mLが投与開始となる。 絶食とし、誤嚥性肺炎にはユナシン-S 6.0 g/日に加え、ダラシンS 1200 mg/日を継続して投与することとなる。 胸部X-P、CTより両側肺尖部に陳旧性肺結核を疑う所見があり、そこにアスペルギローマを起こしている可能性が高いと呼吸器内科医師に指摘される。アスペルギルス抗原検査を提出し、細胞診の結果と発熱の様子で抗真菌剤の投与を検討する。
4月19日	内服薬は錠剤・カプセル剤をすべて散剤・顆粒剤等（錠剤はつぶし）に変更。 セルシンは中止し、整腸剤はビオフェルミンRへ変更する。 SpO_2 80台後半～92%のため鼻カニューレにてO_2 3L下で経過観察。その後、動脈血ガスpO_2 61.3 mmHg、sO_2 91.9%のためO_2 5Lマスクにて経過観察となる。
4月20日	呼吸状態悪化のため、呼吸管理目的でICUへ入室し、気管内挿管となる。挿管後は呼吸状態安定。 ダントリウム中止。

年月日	内容
4月22日	アスペルギルス抗原(−)であるが、β-Dグルカン60.7 pg/mLのためブイフェンドの投与を開始する。
4月24日	ICUより神経内科病棟へ転棟となり、耳鼻咽喉科医師による気管切開施行。
4月25日	胸部X-Pでは左肺全体に陰影が増強している。
4月26日	経管栄養剤が合わないためか、下痢が発現。
4月27日	呼吸状態は改善傾向にある。水様性下痢が持続している。
4月28日	WBC 3700/μL、CRP 3.62 mg/dLと改善している。β-Dグルカンも17.8 pg/mLと正常化している。 胃粘膜障害があるため、フェロミアを中止する。
5月1日	抗真菌薬をブイフェンドからイトリゾール内用液に変更。
5月2日	抗生剤をユナシン-S 6.0 g/日、ダラシンS 1200 mg/日からパセトクール2 g/日に変更する。
5月7日	リハビリ室での理学療法及びベッドサイドでの言語療法を開始する。
5月15日	本日まででパセトクールの投与を中止する。
5月18日	胸部CTにより、左右肺尖部の空洞、右中葉、左下葉の含気のある部分は改善確認。CRP 0.2 mg/dL、β-Dグルカン13.1 pg/mLであるが、イトリゾールは呼吸器内科医師指示により継続。 状態の改善から転院を考慮し、ソーシャルワーカーに相談。
5月27日	長期継続投与試験24週時の検査及び評価を実施し、治験薬投与。
5月28日	他院へ転院。
7月14日	当院耳鼻咽喉科へ喉頭気管分離術施行の目的で入院となる。
7月15日	喉頭気管分離術施行予定のため、治験における評価が不可能と判断し、治験中止とする。 中止時の評価及び検査を実施する。（嚥下造影のみ7/16に実施）
7月17日	喉頭気管分離術施行。
7月23日	術後より7/22までペントシリン4 g/日を投与し、本日よりメイアクト3 g 3×内服に変更となる。
7月25日	手術部位の全抜糸施行。
7月28日	色素水嚥下にてleakなく、経口摂取開始となる。
7月30日	VTR食道造影施行し、特に問題なし。
7月31日	五分がゆを問題なく摂取できている。
8月6日	普通食摂取可能となり、経過良好のため退院となる。 喉頭気管分離術により今後の誤嚥、誤嚥性肺炎の予防が可能となったため、本事象の回復とする。

程度：中等度

転帰：回復（翌々年※8月6日 ）

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：

セルシン錠、ボルタレン錠、キシロカイン注射液「1%」E、ダントリウムカプセル、ニコチン酸トコフェロール、ビオフェルミン、ラックビー微粒N、ロペミンカプセル、ガスポート、セルベックスカプセル、セレガスロン、コロネル錠、スワブスティックヘキシジン、MS温シップ、メチコバール錠、フェロミア錠、エンシュアリキッド、フロモックス

治験責任医師のコメント：

本事象は、誤嚥性肺炎の発現により当院入院となったため重篤であると判断した。

当該被験者は 同年※11月21日の二重盲検比較試験開始時に、すでに原疾患による嚥下障害がみられており、その後明らかな進行は見られていなかった。そのため、本事象は原疾患が影響した事象と考えられ、治験薬との「因果関係はなし」と判断した。

（翌々年※10月8日の 追加コメント）：また、肺アスペルギローマを併発していたが、CTなどの所見より、治験薬投与開始以前より存在していた可能性が高く、治験薬投与開始後に

※新薬承認情報提供時に置き換えた。
年は原則として治験薬投与年を起点とする。

悪化しているとは考えられないため、治験薬との「因果関係はなし」と判断した。検査データも改善しており、抗真菌薬は継続して服用が必要であるが、追跡調査は不要と考える。

本報告をもって、最終報告とする。

企業見解：

治験責任医師の報告によると、患者には原疾患による嚥下障害があるため、当該事象は原疾患が影響したと考えられるため、治験責任医師の評価に準じ、企業としても本治験薬との因果関係はないと考える。

有害事象：

投与群	被験者識別コード/取扱いFAS/安全性	発現時期	有害事象名/基本語/器官別大分類	TAP二重盲検比較試験投与開始日/長期継続投与試験投与開始日	発現日/(TAP二重盲検比較試験投与開始日からの日数)/(長期継続試験投与開始からの日数)	程度/治験薬との因果関係/治験薬に関する処置・継続治験の治験薬に関する処置	終了時(中止時)・追跡終了時の継続/追跡の必要	消失日(死亡日)・転帰不明・追跡終了を判断した日(発現からの日数)	転帰/重篤度
TAP→TAP	S-14-009 採用 採用	長期継続投与試験	頭痛 PT 頭痛 SOC 神経系障害	20[redacted]/12/27 20[redacted]/12/12	20[redacted]/12/28 (366) (16)	軽度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/01/05 (8)	回復 非重篤
		長期継続投与試験	誤嚥性肺炎 PT 嚥下性肺炎 SOC 呼吸器、胸郭および縦隔障害	20[redacted]/12/27 20[redacted]/12/12	20[redacted]/04/07 (467) (117)	中等度 関連なし 投与中止	なし	20[redacted]/08/06 (121)	回復 重篤
		長期継続投与試験	下痢の悪化 PT 下痢 SOC 胃腸障害	20[redacted]/12/27 20[redacted]/12/12	20[redacted]/04/25 (485) (135)	軽度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/05/27 (32)	回復 非重篤
		長期継続投与試験	便秘 PT 便秘 SOC 胃腸障害	20[redacted]/12/27 20[redacted]/12/12	20[redacted]/04/20 (480) (130)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/04/23 (3)	回復 非重篤
		長期継続投与試験	肺アスペルギローマ PT アスペルギローマ SOC 感染症および寄生虫症	20[redacted]/12/27 20[redacted]/12/12	20[redacted]/04/18 (478) (128)	中等度 関連なし 投与量変更せず	あり		未回復 非重篤
		長期継続投与試験	頭痛 PT 頭痛 SOC 神経系障害	20[redacted]/12/27 20[redacted]/12/12	20[redacted]/05/26 (516) (166)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/05/26 (0)	回復 非重篤
		長期継続投与試験	皮膚発赤(臀部、陰部) PT 紅斑 SOC 皮膚および皮下組織障害	20[redacted]/12/27 20[redacted]/12/12	20[redacted]/05/01 (491) (141)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/05/21 (20)	回復 非重篤

(2) P→TAP 群

1) 被験者識別コード：S-03-006

有害事象名：大腿骨骨折（医師記載名：左大腿骨骨折）

性別：男　同意取得時年齢：5[redacted]歳

既往歴：なし

合併症：なし

経過：

年月日	内容
20[redacted]年 12月12日	二重盲検比較試験の治験薬初回投与。
翌年※	長期継続投与試験の治験薬初回投与。

年月日	内容
11 月 20 日	
翌々年※ 7 月 18 日	長期継続投与試験の 36 週目評価及び投与。
10 月 9 日	自宅でベッドから下りようとして転倒。救急車で A 病院へ搬送される。X-P 上、左大腿骨骨折が認められ、鋼線牽引を開始。入院となる。
10 月 10 日	妻から電話で上記の連絡あり。
10 月 17 日	腰椎麻酔（0.5%マーカイン等比重 3 mL）下で手術（逆行性髄内釘）施行。 10/17～18 フルマリン 1 g×2 回/日使用。10/9～10/24 ロルカム錠(4)とムコスタ錠(100)を使用。 原疾患による下肢筋力低下のため、十分な仮骨形成を待ってから患肢への荷重を開始することとなる。
11 月 10 日	リハビリテーション目的で B 病院へ転院。
11 月 26 日	介助で車椅子移動が可能となったため、B 病院から外泊下で当院外来受診。自力での起立・立位保持がまだ困難な状態だが、他の所見に問題はなく、治験薬投与継続可能と判断。投与期間から 20 日遅れたが、48 週目の評価と治験薬投与を実施。
投与開始3年後※ 1 月 20 日	長期継続投与試験の 60 週目評価及び投与のため来院。 本人から 投与開始3年後※1/19にB病院を退院 したとの報告あり。リハビリテーションは終了しており、患肢への全荷重可能となり、自力でつかまり歩行ができる状態となっている。

程度：中等度

転帰：回復 （投与開始3年後※1月20日）

重篤な有害事象発現までに併用した薬剤：

ジキニン鼻炎顆粒、1%キシロカイン E、ムコスタ錠、0.05%マスキン水、ケフラールカプセル

治験責任医師のコメント：

原疾患の症状から日常的に身体のバランスや歩行状態など不安定であり、転倒しやすい状況にあった。

本事象は、眩暈などから起こった転倒ではないことから、偶発的な事象であると考えられる。

転倒時の患部への加重による骨折と考えられるため本事象と治験薬との関連性はないと判断した。

（翌々年※12月2日 の追加コメント）：骨折の回復は順調。48 週目の治験薬投与を行ったが、入院継続中であるため経過報告とする。

（投与開始3年後※1月21日の追加コメント）：全荷重可能となり、自宅へ退院。骨折は回復と判断し最終報告とする。

企業見解：

報告医の見解どおり、治験薬との関連はないと考える。

有害事象：

投与群	被験者識別コード/取扱いFAS/安全性	発現時期	有害事象名/基本語/器官別大分類	TAP二重盲検比較試験投与開始日/長期継続投与試験投与開始日	発現日/(TAP二重盲検比較試験投与開始日からの日数)/(長期継続試験投与開始からの日数)	程度/治験薬との因果関係/治験薬に関する処置・継続治験の治験薬に関する処置	終了時(中止時)・追跡終了時の継続/追跡の必要	消失日(死亡日)・転帰不明・追跡終了を判断した日(発現からの日数)	転帰/重篤度
P→TAP	S-03-006 採用 採用	二重盲検比較試験 長期継続投与試験	アレルギー性鼻炎 PT アレルギー性鼻炎 SOC 呼吸器、胸郭および縦隔障害	20[redacted]/12/12 20[redacted]/11/20	20[redacted]/02/20 (70)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/03/06 (14)	回復 非重篤
		長期継続投与試験	左大腿骨骨折 PT 大腿骨骨折 SOC 傷害、中毒および処置合併症	20[redacted]/12/12 20[redacted]/11/20	20[redacted]/10/09 (667) (324)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/01/20 (103)	回復 重篤
		長期継続投与試験	便秘 PT 便秘 SOC 胃腸障害	20[redacted]/12/12 20[redacted]/11/20	20[redacted]/10/12 (670) (327)	中等度 関連なし 投与量変更せず	なし	20[redacted]/10/25 (13)	回復 非重篤
		長期継続投与試験	体重増加 PT 体重増加 SOC 臨床検査	20[redacted]/12/12 20[redacted]/11/20	20[redacted]/01/20 (770) (427)	軽度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	あり		軽快 非重篤
		長期継続投与試験	左腓骨骨折 PT 腓骨骨折 SOC 傷害、中毒および処置合併症	20[redacted]/12/12 20[redacted]/11/20	20[redacted]/04/20 (860) (517)	中等度 関連あるかもしれない 投与量変更せず	なし	20[redacted]/06/12 (53)	回復 非重篤

2）被験者識別コード：S-04-003

有害事象名：肺炎（医師記載名：肺炎）

性別：男　同意取得時年齢：6[redacted]歳

既往歴：胃かいよう

合併症：高血圧、腰椎ヘルニア、便秘症

経過：

年月日	内容
20[redacted]年 11 月 28 日	長期継続投与試験の治験薬投与開始。
翌年※ 8 月 12 日	長期継続投与試験 36 週目の治験薬投与を実施。
10 月 26 日	下肢の脱力、歩行困難が発現したが、被験者本人の判断により自宅療養をしていた。
10 月 29 日	38.4℃の発熱、咳嗽が発現した。血液学的検査により WBC 16000/μL、CRP 27 mg/dL、肺野での湿性ラ音を聴取したため、胸部 X-P、胸部 CT を実施したところ、右下葉に高度の肺炎像を認め、肺炎と診断されたため、当院へ入院した。
10 月 29 日	肺炎の診断にて絶食、酸素吸入、抗生剤の静脈内投与を開始した。 10/29~11/6　モダシン 2 g/日、ダラシン S 1200 mg/日 11/7　モダシン 2 g/日、ダラシン S 600 mg/日 11/8～11/9　モダシン 2 g/日 11/10～11/12 モダシン 1 g/日
11 月 5 日	食事の経口摂取開始。
11 月 7 日	発熱、炎症反応共に改善し（WBC 6100/μL、CRP 1.5 mg/dL）、酸素吸入中止。
11 月 18 日	無気肺については、改善傾向ではあったが残存したため、呼吸器内科にて気管支鏡を行った。悪性腫瘍の所見は認めず、分泌物貯留によるものの可能性が高いと診断された。気管支鏡による吸痰後、無気肺はほぼ改善した。
11 月 20 日	CRP 低値陽性が 2 回続く。通常時から CRP 低値陰性を示すことがしばしばあったため、肺炎の回復と判断する。
11 月 26 日	WBC 5200/μL、CRP 0.2 mg/dL、と炎症反応が正常化する。
11 月 28 日	回復後の経過も問題なく、長期継続投与試験 48 週目の治験薬投与を実施。

※新薬承認情報提供時に置き換えた。
年は原則として治験薬投与年を起点とする。