ラパリムスゲル 0.2%

製造販売承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.7　臨床概要

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

ノーベルファーマ株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.7 臨床概要 4
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 8
2.7.1.4 付録 9
2.7.1.5 参考文献 10

略語・略号一覧

略語・略号	内容
CV	coefficient of variance（変動係数）
GMP	Good Manufacturing Practice（医薬品の製造管理および品質管理に関する基準）
IS	internal standard（内標準物質）
LC/MS/MS	liquid chromatography- tandem mass spectrometry sustem（液体クロマトグラフ・タンデム質量分析計）
LLOQ	Lower Limit of Quantification（定量下限）
NPC-12G	第Ⅲ相試験及び長期試験の治験薬として用いた製剤であり、今回の承認申請製剤（ラパリムスゲル 0.2%）（申請製剤）
OECD	The Organisation for Economic Co-operation and Development（経済協力開発機構）
OSD-001	大阪大学で開発されたシロリムスゲル製剤の開発番号であり、第 I/II 相試験の治験薬として使用。0.05%、0.1%、0.2%濃度の 3 製剤がある。
pmol	pico mole（10^{-12} mol）
RE	relative error（相対誤差）
rpm	revolution per minute（1 分間の回転数）
SD	standard deviation（標準偏差）
TSC	tuberous sclerosis complex（結節性硬化症）
Ver	Version（版）
$ZnSO_4$	Zinc sulfate（硫酸亜鉛）

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発過程

国内において最初にシロリムスを外用剤として臨床に用いたのは大阪大学医学部附属病院皮膚科の金田らであった。金田ら[1)]はタクロリムス軟膏（プロトピック®軟膏 0.03%小児用）に Rapamune®2 mg 錠(シロリムス 2 mg 錠)を粉砕篩過した粉末を混ぜ合わせたシロリムス軟膏 0.2%（含タクロリムス）を結節性硬化症（TSC）患者の皮膚病変に対する臨床研究に使用した＜2.7.5.1-1＞。また、金田ら[2)]は同様に Rapamune® 2 mg 錠を粉砕篩過した粉末を主薬とし、白色ワセリン等を基剤としたシロリムス軟膏 0.2%及びイソプロパノールを基剤としたシロリムスゲル 0.2%を試作し、同様の臨床研究に使用した。これらの製剤化の経験を踏まえ、金田らは、シロリムス原薬を外国から調達し、GMP 下で OSD-001 を作製した。OSD-001 は、シロリムスゲル 0.2%の処方をベースにし、基剤をイソプロパノールからエタノールに変更したゲル剤である。エタノールは、イソプロパノールとともに消毒薬に利用され、皮膚刺激性は両者にほとんど差異はない[3)]が、イソプロパノールは吸入、誤飲した場合に気道や全身への毒性が強い[4)]ことから変更された。このエタノールを基剤とする製剤は医師主導第 I/II 相試験＜5.3.5.1-1＞に用いられ、NPC-12G 0.2%（申請製剤）のプロトタイプ製剤となった。NPC-12G では、特に添加物である[redacted]の使用実績が承認薬にないことから、これをトリエタノールアミンに処方変更した。NPC-12G 及び OSD-001 の製剤情報を表 2.7.1-1 に提示する。なお、NPC-12G の詳細な製剤設計は＜2.3.P.2.2.1＞に、ロット分析は＜2.3.P.5.4＞に記載した。

表 2.7.1-1 NPC-12G 及び OSD-001 の製剤情報

製剤	成分	使用した臨床試験	製剤の製造番号（製造日）	製造場所
NPC-12G（申請製剤）	シロリムス カルボキシビニルポリマー エタノール トリエタノールアミン 精製水	第Ⅲ相試験（検証試験）（5.3.5.1-2）	NP12G[redacted]（20[redacted]/[redacted]/[redacted]） NP12G[redacted]（20[redacted]/[redacted]/[redacted]）	[redacted]
		長期試験（5.3.5.2-1）（5.3.5.2-2）	NP12G[redacted]（20[redacted]/[redacted]/[redacted]） NP12G[redacted]（20[redacted]/[redacted]/[redacted]） NP12G[redacted]（20[redacted]/[redacted]/[redacted]） NP12G[redacted]（20[redacted]/[redacted]/[redacted]）	[redacted]
			NP12G[redacted]（20[redacted]/[redacted]/[redacted]）	[redacted]
OSD-001	シロリムス カルボキシビニルポリマー エタノール [redacted] 精製水	第 I/II 相試験（5.3.5.1-1）	OSD-001 0.05%：180C13A OSD-001 0.1%：22N013B OSD-001 0.2%：14JA14C プラセボ：170C13P	大阪大学医学部附属病院薬剤部

*1：[redacted]

2.7.1.1.2 in vitro 放出試験

NPC-12G と OSD-001 の製剤特性の比較は、「局所皮膚適用製剤（半固形製剤及び貼付剤）の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン」[5)]を参考に、製剤の放出挙動に基づいて同等性を評価し、両製剤は同等であることを確認した。この結果の要約は 2.7.1.3 に示した。

2.7.1.1.3 分析法バリデーション

以下に示す分析法バリデーションは、いずれも Guidance for Industry; Bioanalytical Method Validation[6)]に準じ、株式会社 LSI メディエンスにて実施した。

(1) 第 I/II 相試験（医師主導治験）で用いた分析法

＜添付資料 5.3.1.4-1＞

ヒト全血にシロリムスを添加した試料をメタノール及びメタノール/$ZnSO_4$混合液にて除タンパクし、固相抽出をした後、液体クロマトグラフ・タンデム質量分析計（LC/MS/MS）を用いて内標準法で定量を行った（表 2.7.1-2）。 検量線と定量には、タンデム質量分析計 API4000™付属の解析ソフト Analyst（Ver.1.5、AB SCIEX）を用いた。シロリムス検量線は 0.1～100 ng/mL の定量範囲で良好な直線性を示した。また、シロリムス及び内標準物質（IS）とした ascomycin の検出を妨害するようなクロマトグラム上のピークは認められず、選択性に問題はなかった。シロリムス定量値の分析単位内（日内変動）及び分析単位間（日間変動）の真度及び精度は、いずれも計画時に定めた基準内であった。

表 2.7.1-2 第 I/II 相試験で用いた分析法バリデーション要約

項目		結果
試験報告書番号		PRD13-211
分析対象物質		シロリムス
ブランクマトリックス		ヒト全血
選択性		妨害ピークなし
直線性		0.1～100 ng/mL
検量線		%RE: -14.4 ～ 12.9%
キャリーオーバー（3 日間）		妨害ピークなし
定量下限濃度（0.1 ng/mL）の真度（%RE）と精度（%CV）		%RE: 3.0% 、%CV: 14.4%
分析単位内の真度（%RE）と精度（%CV）		%RE: -5.0 ～ 7.1%、%CV: 2.9 ～ 8.1%
分析単位間 （3 日間）の真度（%RE）と精度（%CV）		%RE: -4.2 ～ 2.2%、%CV: 4.9 ～ 6.6%
回収率	シロリムス	0.2 ng/mL: 67.8%、80 ng/mL: 69.3%
	IS（ascomycin）	78.2%
マトリックス効果		0.2 ng/mL: %CV: 5.4%、80 ng/mL: %CV: 3.7%
前処置後試料中安定性（4℃、24 時間）		0.2 ng/mL: 110.4%、80 ng/mL: 98.7%
前処置後試料中安定性（4℃、48 時間）		0.2 ng/mL: 111.1%、80 ng/mL: 112.7%
凍結融解安定性（3 回）		0.2 ng/mL: 88.0%、80 ng/mL: 106.1%
短期保存安定性（室温、24 時間）		0.2 ng/mL: 98.6%、80 ng/mL: 88.2%
長期保存安定性（-20℃、2 週間）		0.2 ng/mL: 97.4%、80 ng/mL: 103.8%
長期保存安定性（-20℃、1 ヵ月）		0.2 ng/mL: 97.8%、80 ng/mL: 102.8%
長期保存安定性（-20℃、3 ヵ月）		0.2 ng/mL: 94.1%、80 ng/mL: 105.0%
長期保存安定性（-20℃、6 ヵ月）		0.2 ng/mL: 91.0%、80 ng/mL: 104.4%
長期保存安定性（-20℃、9 ヵ月）		0.2 ng/mL: 98.5%、80 ng/mL: 101.8%
標準溶液中安定性（室温、24 時間）		100 μg/mL: 103.4%、0.5 ng/mL: 90.6%
標準溶液中安定性（4℃、2 週間）		100 μg/mL: 103.4%、0.5 ng/mL: 87.9%
標準溶液中安定性（4℃、1 ヵ月）		100 μg/mL: 104.1%、0.5 ng/mL: 108.9%

%RE：相対誤差（実測値－理論値）／理論値×100
%CV：変動係数（標準偏差／平均実測値）×100
判定基準:
　%RE: within ±15.0%（±20.0% at LLOQ）
　%CV: ≤15.0%（≤20.0% at LLOQ）
　安定性の許容範囲: 100±15.0%

(2) 検証試験及び長期試験で用いた分析法

＜添付資料 5.3.1.4-2＞

上記(1)の分析法とほぼ同じ方法にて、ヒト全血にシロリムスを添加した試料をメタノール/$ZnSO_4$混合溶液で除タンパクし、固相抽出をした後、液体クロマトグラフ・タンデム質量分析計（LC/MS/MS）を用いて内標準法で定量を行った（表 2.7.1-3）。本法は、タクロリムスの同時分析法の確立を目的として開発したものである。上記(1)の分析法との主な相違点は、メタノールでの除タンパクと$ZnSO_4$での除タンパクを同時に行うよう変更した点であった。 検量線と定量には、タンデム質量分析計 API4000™又は 4000 QTRAP®付属の解析ソフト Analyst（Ver.1.5、AB SCIEX）を用いた。シロリムス検量線は 0.1～100 ng/mL の定量範囲で良好な直線性を示した。また、シロリムス、タクロリムス及び内標準物質とした ascomycin の検出を妨害するようなクロマトグラム上のピークは認められず、選択性に問題はなかった。 シロリムス定量値の分析単位内（日内変動）及び分析単位間（日間変動）の真度及び精度は、いずれも計画時に定めた基

準内であった。なお、本法を用いて測定した NPC-12G の検証試験＜5.3.5.1-2＞及び長期試験＜5.3.5.2-1＞＜5.3.5.2-2＞における報告では、シロリムスの濃度結果のみを入手した。

表 2.7.1-3 検証試験及び長期試験で用いた分析法バリデーションの要約

項目		結果
試験報告書番号		PRD14-414
分析対象物質		シロリムス
ブランクマトリックス		ヒト全血
選択性		妨害ピークなし
直線性		0.1～100 ng/mL
検量線		%RE: -9.7 ～ 7.6%
Carryover		妨害ピークなし
定量下限濃度（0.1 ng/mL）の真度（%RE）と精度（%CV）		%RE: 17.4%、%CV: 4.4%
分析単位内の真度（%RE）と精度（%CV）		%RE: -10.2 ～ -5.3%、%CV: 1.7 ～ 5.0%
分析単位間 （3 日間）の真度（%RE）と精度（%CV）		%RE: -9.7 ～ -3.0%、%CV: 3.1 ～ 6.5%
回収率	シロリムス	0.2 ng/mL: 55.4%、80 ng/mL: 65.1%
	IS（ascomycin）	75.3%
マトリックス効果		0.2 ng/mL:%CV: 3.7%、80 ng/mL:%CV: 1.5%
前処置後試料中安定性（4℃、24 時間）		0.2 ng/mL: 104.5%、80 ng/mL: 96.4%
前処置後試料中安定性（4℃、48 時間）		0.2 ng/mL: 96.9%、80 ng/mL: 90.9%
標準溶液中安定性（室温、24 時間）		100 μg/mL: 100.1%、1 ng/mL: 98.1%
標準溶液中安定性（4℃、1 ヵ月）		100 μg/mL: 100.5%、1 ng/mL: 97.0%
標準溶液中安定性（4℃、3 ヵ月）		100 μg/mL: 102.4%、1 ng/mL: 100.4%

%RE：相対誤差（実測値－理論値）／理論値×100
%VC：変動係数（標準偏差／平均実測値）×100
判定基準:
　%RE: within ±15.0%（±20.0% at LLOQ）
　%CV: ≤15.0%（≤20.0% at LLOQ）
　安定性の許容範囲: 100±15.0%

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

(1) NPC-12G 及び OSD-001 の in vitro ヒト皮膚透過性試験

＜添付資料 4.2.2.2-1＞

Franz 型水平静止セルを用いて、NPC-12G 及び OSD-001 のヒト皮膚透過性を比較した（表 2.7.1-4）。試験は、OECD Guideline for the testing of chemicals[7)]に準じて実施した。

透過セルにヒト皮膚を装着し、NPC-12G 0.2%及び OSD-001 0.2%の 2 製剤を白人由来のヒト皮膚に約 4.4 mg（2.5 mg/cm^2）を適用し、シロリムスの透過量及び皮膚中存在量を測定した。本試験で用いた皮膚については、トリチウム水の透過係数を指標とした integrity を確認し、問題ないものを使用した。

2 製剤をヒト皮膚（2 ドナー、各 n=2）に適用後 2、4、6、8、10 及び 24 時間の 6 時点でレセプター液を採取した際、いずれの時点においてもシロリムスが検出されなかった。NPC-12G 適用後 24 時間の角層下皮膚中濃度は 0.2978 ng/mg tissue（適用量の 0.42%）であり、角質層には適用量の 2.80%が存在した。一方、OSD-001 を適用後 24 時間の角層下皮膚中濃度は 0.2505 ng/mg tissue（適用量の 0.34%）であり、角質層には適用量の 2.30%が存在した。

両製剤ともに角質層から表皮・真皮へのシロリムスの移行が認められた。また、両製剤中のシロリムスは同程度の皮膚移行性があるものと考えられた。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

(1) NPC-12G の治験薬処方変更に伴う放出挙動の同等性確認

＜5.4.1-1＞

NPC-12G 0.2%及び OSD-001 0.2%の製剤の放出挙動に基づいて同等性を検討した。結果の要約は表 2.7.1-5 に示した。「局所皮膚適用製剤（半固形製剤及び貼付剤）の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン」[5)]に準じてパドルオーバーディスク法により両製剤の 0～180 分までの放出率を求めた。平均放出率の推移を図 2.7.1-1 に示す。放出率が 70%を超えた 120 分時点及びその半分程度の放出率を示す 30 分時点の平均放出率の比(試験製剤／標準製剤)は、それぞれ 1.0（72.5/74.2)、1.2（33.3/28.4)であり、同等性の判定基準である「平均放出率の比で 0.8 から 1.2 の範囲」を示したことから、両製剤は同等であることを確認した。

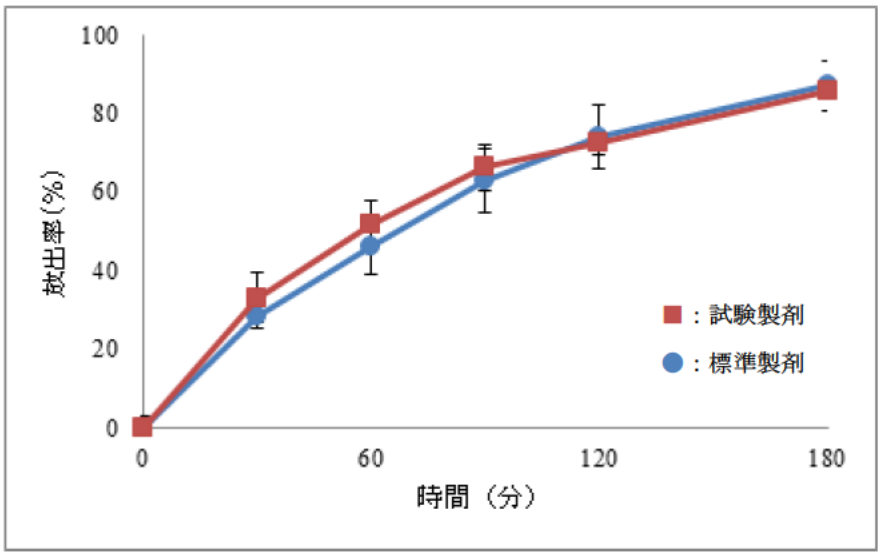


図 2.7.1-1 NPC-12G 0.2%（試験製剤）と OSD-001 0.2%（標準製剤）の放出曲線（放出率の平均±SD）の比較

2.7.1.4 付録

表 2.7.1-4 In vitro ヒト皮膚透過性試験の要約

試験番号	試験の目的	試験方法	サンプルサイズ	適用後 24 時間の角質層中及び角層下皮膚中シロリムス濃度		試験報告書添付場所
[redacted]	NPC-12G 0.2%ゲル及び OSD-001 0.2%の in vitro ヒト皮膚透過性試験	Franz 型水平静止セルの透過セルにヒト皮膚を装着し，NPC-12G 0.2%及び OSD-001 0.2%をそれぞれ約 4.4 mg (2.5 mg/cm^2) 適用して、角質層中及び角層下皮膚中濃度を LC/MS/MS 法にて測定した。	白人皮膚 2 ドナー 各 n=2	NPC-12G 0.2%	OSD-001 0.2%	4.2.2.2-1
				角質層　適用量の 2.8%	2.3%	
				角層下（表皮・真皮） 0.2978 ng/mg tissue (0.3257 pmol/mg tissue) 適用量の 0.42%	0.2505 ng/mg tissue (0.2740 pmol/mg tissue) 適用量の 0.34%	

表 2.7.1-5 In vitro 放出試験の要約

試験番号	製品（バッチ番号）	剤型	条件	平均放出率±SD (%)					試験報告書添付場所
[redacted]	OSD-001 (190C151D)	0.2%ゲル	パドルオーバーディスク法 試験液：pH6.0 の 0.05 mol/L リン酸塩緩衝液 回転数：50 rpm 温度：32.0±0.5℃ 試験回数：12 ベッセル	30 28.4±2.7	60 46.1±7.0	90 63.0±8.0	120 74.2±8.1	180 分 87.2±6.4	5.4.1-1
	NPC-12G (NP12G[redacted])	0.2%ゲル		33.3±3.5	51.8±6.3	66.4±6.4	72.5±5.7	85.7±3.0	

2.7.1.5 参考文献

1) Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Nakamura A, Matsumoto S, Katayama I. A topical combination of rapamycin and tacrolimus for the treatment of angiofibroma due to tuberous sclerosis complex (TSC): a pilot study of nine Japanese patients with TSC of different disease severity. Br J Dermatol. 2011 Oct;165(4):912-6.

2) Tanaka M, Wataya-Kaneda M, Nakamura A, Matsumoto S, Katayama I. First left-right comparative study of topical rapamycin vs. vehicle for facial angiofibromas in patients with tuberous sclerosis complex. Br J Dermatol. 2013 Dec;169(6):1314-8.

3) Y’s Letter No.16 アルコール系消毒薬について.2003.
(http://www.yoshida-pharm.com/wp/pdf/letter_16.pdf)

4) GPS 安全性要約書 イソプロピルアルコール (IPA) 2013.
(http://www.mitsuichem.com/ps/pdf/67-63-0j.pdf)

5) 局所皮膚適用製剤（半固形製剤及び貼付剤）の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン（薬食審査発 1101 第 1 号、平成 22 年 11 月 1 日）
(http://www.japal.org/wp-content/uploads/mt/20101101_1101-1.pdf)

6) Guidance for Industry;Bioanalytical Method Validation. Center for Drug Evaluation and Research & Center for Veterinary Medicine, Food and Drug Administration, May 2001
(https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance/ucm070107.pdf)

7) OECD Guideline for the testing of chemicals (Skin Absorption: in vitro Method [OECD/OCDE, No. 428 Adopted: April 13, 2004])
(http://www.oecd-ilibrary.org/docserver/download/9742801e.pdf?expires=1489762676&id=id&accname=guest&checksum=C21EBE1DB5B1DEA2FE695476BD880533)

ラパリムスゲル 0.2%

製造販売承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.7　臨床概要

2.7.2　臨床薬理試験

ノーベルファーマ株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.7.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 9
2.7.2.4 特別な試験 22
2.7.2.5 付録 22
2.7.2.6 参考文献 22

略語・略号一覧

略語・略号	内容
C_{max}	最高血中濃度
CYP3A4	シトクロム P450 の分子種の一種
HDL	high-density lipoprotein（高密度リポタンパク質）
LC/MS/MS	liquid chromatography- tandem mass spectrometry（液体クロマトグラフ・タンデム質量分析）
LDL	low-density lipoprotein（低密度リポタンパク質）
NPC-12G	第 III 相試験及び長期試験の治験薬として用いた製剤であり、今回の承認申請製剤（ラパリムスゲル 0.2%）
OSD-001	大阪大学で開発されたシロリムスゲル製剤の開発番号であり、第 I/II 相試験の治験薬として使用。0.05%、0.1%、0.2%濃度の 3 製剤がある。
SD	standard deviation（標準偏差）
t_{max}	最高血中濃度到達時間（C_{max} 到達時間）
本剤	シロリムスゲル製剤である NPC-12G 及び OSD-001 を区別せずに表現

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

本剤は、皮膚病変に直接塗布する外用シロリムスゲル剤である。第 I/II 相試験では、シロリムス濃度 0.05%、0.1%及び 0.2%を含有する OSD-001 製剤を、第Ⅲ相試験（検証試験）及び長期試験では、シロリムス濃度 0.2%を含有する NPC-12G 製剤（申請製剤）を用い、薬物動態を検討した＜2.7.1.1.1＞。両製剤の同等性については、in vitro 放出挙動及び in vitro ヒト皮膚透過性試験により検討した＜2.7.1.1.1＞。なお、本項では、NPC-12G、OSD-001 を特に区別する必要がない場合には、両者を「本剤」という。

本項では、表 2.7.2-1 のとおり 4 試験の概要について示すが、本剤が皮膚外用剤であり、作用部位が血中へ移行する前の皮膚局所と考えられること、本剤投与後の血中濃度は検出されないか、検出されても定量限界（0.1 ng/mL）付近であることから、薬物動態学的パラメータや薬物相互作用等の検討は行わなかった。また、本剤が血中へ移行した後の体内動態については、経口投与した際の詳細な薬物動態がラパリムス®錠の承認申請資料として既に報告済み[1)]であることから、概略の紹介に留め、詳細は含めなかった。

なお、2.5（臨床概括評価）及び 2.7（臨床概要）に示す血中シロリムス濃度は特に断らない限り全血を用いた LC/MS/MS 法により測定した結果である。

表 2.7.2-1 薬物動態試験

試験	デザイン	試験方法	薬物動態検討項目	試験報告書添付場所
ヒト皮膚透過性試験	in vitro 試験	Franz 型水平静止セルの透過セルにヒト皮膚を装着し，NPC-12G 0.2%及び OSD-001 0.2%をそれぞれ約 4.4 mg（2.5 mg/cm^2）適用して、レセプター液中、角質層中及び角層下皮膚中濃度を LC/MS/MS により測定した。	レセプター液中、角質層中及び角層下（表皮・真皮）シロリムス濃度	＜4.2.2.2-1＞
第 I/II 相試験	無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験	OSD-001 0.05%、0.1%及び 0.2%を皮膚病変に 1 日 2 回投与し、投与開始日（投与開始前、1 時間値）、投与開始 2 週後（トラフ値）、4 週後（トラフ値）、8 週後（トラフ値）及び 12 週後時点（トラフ値及び 1 時間値）の全血中シロリムス濃度を測定した。なお、濃度測定結果は、データ固定後に取得した。	全血中シロリムス濃度	＜5.3.5.1-1＞
第Ⅲ相試験（検証試験）	無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験	NPC-12G 0.2%を皮膚病変に 1 日 2 回投与し、投与開始 4 及び 12 週後時点の任意時間の全血中シロリムス濃度を測定した。なお、濃度測定結果は、データ固定後に取得した。	全血中シロリムス濃度	＜5.3.5.1-2＞
長期試験	非盲検試験	NPC-12G 0.2%を皮膚病変に原則 1 日 2 回投与し、投与開始 3、6、9 及び 12 ヵ月後時点の任意時間の全血中シロリムス濃度を測定した。	全血中シロリムス濃度	＜5.3.5.2-1＞ ＜5.3.5.2-2＞

OSD-001：NPC-12G のプロトタイプの製剤＜2.7.1.1.1＞

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 in vitro ヒト皮膚透過性試験

＜4.2.2.2-1＞

Franz 型水平静止セルの透過セルにヒト皮膚を装着し，NPC-12G 0.2%及び OSD-001 0.2%をそれぞれ 2.5 mg/cm^2 適用して、角質層中及び角層下皮膚中濃度を LC/MS/MS 法にて測定した。その結果、NPC-12G は塗布後 24 時間に角質層へ塗布量の 2.80%、角層下の表皮・真皮には塗布量の 0.42%のシロリムスが移行することが確認された。24 時間以内には、レセプター液にシロリムスが検出されなかったことから NPC-12G の血中への移行は 24 時間以上の時間を要することが明らかとなった。なお、NPC-12G と OSD-001 は同程度の移行率を示した＜2.7.1.2＞。

2.7.2.2.2 第Ⅰ/Ⅱ相試験の薬物動態

＜5.3.5.1-1＞

結節性硬化症に伴う顔面皮膚病変を有する成人及び小児患者 36 例を対象として、OSD-001 の有効性、安全性及び薬物動態を、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験により検討した。実薬として 0.05%(n=8)、0.1%(n=8)及び 0.2%(n=8)の 3 つの OSD-001 製剤及びプラセボ(n=12)を 1 日 2 回（朝、夕）、1 日最大量を 375 mg（シロリムス量として、0.05%：0.19 mg、0.1%：0.38 mg、0.2%：0.75 mg）として、12 週間顔面皮膚病変に塗布した。血中薬物濃度は、投与開始日（投与前値及び 1 時間値）、投与開始 2 週後（トラフ値）、4 週後（トラフ値）、8 週後（トラフ値）及び 12 週後（トラフ値及び 1 時間値）に測定した（表 2.7.2-2、図 2.7.2-1）。なお、トラフ値とは来院当日の朝の塗布直前の濃度とした。この結果、投与開始日（投与開始前、1 時間後）はいずれの実薬群も全血中シロリムス濃度は検出されなかった。また、0.05%群では、投与 12 週後のトラフ値で 1 例に検出された以外は定量限界未満であった。高濃度群ほど、また投与週を追うほど検出例が増えた。定量限界以上の検出例での平均濃度は、投与 2 週後以後はほとんど変化がなく、投与 12 週後のトラフ値と 1 時間値も同レベルであった。なお、最大レベルは 0.2%群（投与 12 週後の 1 時間値）でみられた 0.25 ng/mL であった。

表 2.7.2-2 第 I/II 相試験における全血中シロリムス濃度の平均値（±SD）

OSD-001 製剤	n	開始日 (投与前値)	開始日 (1 時間値)	2 週後 (トラフ値)	4 週後 (トラフ値)	8 週後 (トラフ値)	12 週後 (トラフ値)	12 週後 (1 時間値)
0.05%	8	nd	nd	nd	nd	nd	0.11 (n=1)	nd
0.1%	8	nd	nd	0.13 (n=1)	nd	0.14 (n=1)	0.14 ±0.03 (n=3)	0.15 ±0.04 (n=4)
0.2%	8	nd	nd	0.15 ±0.01 (n=2)	0.17 ±0.03 (n=4)	0.15 ±0.03 (n=6)	0.16 ±0.04 (n=6)	0.16 ±0.06 (n=6)

nd：定量限界（0.1 ng/mL）未満　　(ng/mL)
平均値（±SD）は定量限界以上の検出例で算出した。トラフ値は朝の塗布直前の濃度とした。
（n）：検出例数

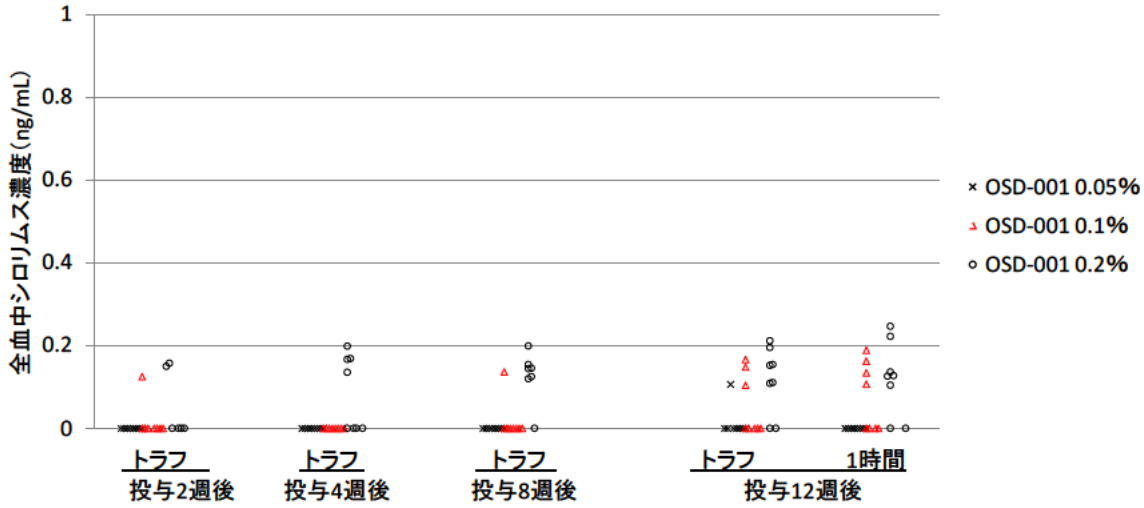


図 2.7.2-1 第 I/II 相試験の全血中シロリムス濃度散布図

OSD-001 の 0.05%、0.1%及び 0.2%を皮膚病変に 1 日 2 回投与したときの投与開始 2 週後、4 週後、8 週後及び 12 週後の全血中シロリムス濃度をプロットした。ただし、投与開始日の投与開始前及び投与 1 時間値は定量限界未満であり、図中には提示せず。
定量限界（0.1 ng/mL）未満は 0 ng/mL として表示した。

2.7.2.2.3 検証試験の薬物動態

＜5.3.5.1-2＞

結節性硬化症に伴う血管線維腫を有する成人及び小児患者 62 例を対象として、NPC-12G の無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験を実施し、有効性の検証及び安全性の検討とともに血中濃度を測定した。先行した第 I/II 相試験では、0.2%群をみる限り投与 2 週後以後はほとんどシロリムス濃度に変化がなく、かつ投与 12 週後のトラフ値と 1 時間値も同レベルであった。このため血中濃度測定用の採血時間を特に規定せず、ポピュレーション法に準じて来院時の任意の時間に採血した。投与方法は、治験薬を 1 日 2 回（朝、就寝前）、1 日最大量を 5 歳以下には 400 mg（シロリムス量として 0.8 mg）、6～11 歳には 600 mg（同 1.2 mg）、12 歳以上の小児及び成人には 800 mg（同 1.6 mg）として、12 週間顔面又は頭部の皮膚病変に塗布した。全血中シロリムス濃度は、投与開始前、投与開始 4 週後及び 12 週後に、LC/MS/MS 法にて中央測定した。この結果、投与開始 4 週後で 90%、12 週後で 70%の患者でシロリムス濃度が検出され、その平均濃度は 0.22～0.24 ng/mL、最大値は 0.50 ng/mL であった（表 2.7.2-3、図 2.7.2-2）。平均濃度は、第 I/II 相試験に比べてやや高かったが、投与量が増えていることに起因すると考えられた。

表 2.7.2-3 検証試験における全血中シロリムス濃度の要約

NPC-12G 0.2%	n	定量限界以上の検出例数（%）	平均値±SD（ng/mL）	最大値（ng/mL）
投与開始前	30	0	nd	nd
投与開始 4 週後	30	27（90%）	0.22±0.08	0.39
投与開始 12 週後	30	21（70%）	0.24±0.11	0.50

nd：定量限界（0.1 ng/mL）未満
平均値±SD は定量限界以上の検出例で算出した。

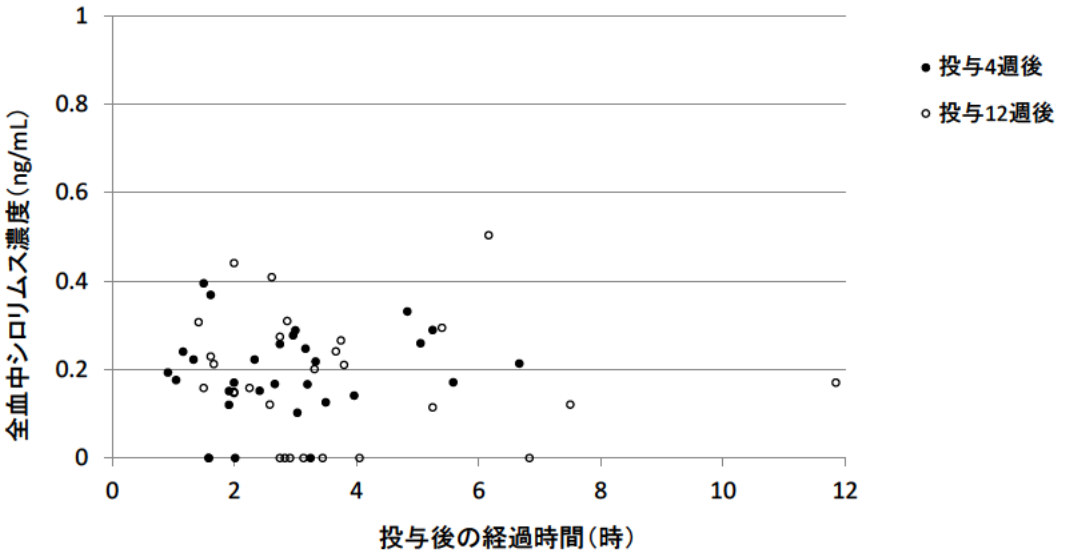


図 2.7.2-2 検証試験の全血中シロリムス濃度散布図

NPC-12G（0.2%）を皮膚病変に 1 日 2 回投与したときの投与開始 4 週後及び 12 週後の任意測定時間の全血中シロリムス濃度。
定量限界（0.1 ng/mL）未満は 0 ng/mL として表示した。

2.7.2.2.4 長期試験の薬物動態

＜5.3.5.2-1＞＜5.3.5.2-2＞

結節性硬化症に伴う血管線維腫、頭部局面又は頭部白斑のいずれかを有する成人及び小児患者 94 例を対象として、NPC-12G（0.2%製剤）を 52 週以上投与する非盲検、非対照の長期試験を実施し、全血中シロリムス濃度を測定した。検証試験と同様に、血中濃度測定用の採血時間を特に規定せず、ポピュレーション法に準じて来院時の任意の時間に採血した。投与方法は、治験薬を 1 日 2 回（朝、就寝前）、1 日最大量を 5 歳以下には 400 mg（シロリムス量として 0.8 mg）、6～11 歳には 600 mg（同 1.2 mg）、12 歳以上の小児及び成人には 800 mg（同 1.6 mg）として、顔面又は頭部の血管線維腫、白斑及び局面の各病変部に均一に塗布した。全血中シロリムス濃度は、投与開始前、投与開始 12 週後、26 週後、39 週後、52 週後及び中止時に、LC/MS/MS 法にて中央測定した。

その結果、投与開始前において 94 例中 9 例（9.6%）に定量限界（0.1 ng/mL）以上の濃度が検出された（表 2.7.2-4）。投与期間中の血中濃度の検出率は、成人の投与開始 52 週後では 43.6%と低かったが、その他は成人、小児とも 60～80%であった。投与後の平均血中濃度は 0.26～0.34 ng/mL、最大値は 3.27 ng/mL であった。

測定直前の治験薬投与から測定（採血）までの経過時間と測定濃度の散布図を、図 2.7.2-3 に示した。いずれの測定時点においても測定直前の投与から測定までの経過時間は任意としたが、ほとんどの測定値は 0.5 ng/mL 以下に集まり、経過時間による推移は明らかではなかった。また、測定時点間で異なるような傾向も認められなかった。

表 2.7.2-4 長期試験における全血中シロリムス濃度の要約

NPC-12G 0.2%		n	定量限界*1 以上の検出例数（%）	平均値±SD *2 (ng/mL)	最大値 (ng/mL)
全体	投与開始前	94	9（ 9.6%）	0.58±0.36	1.19
	投与開始 12 週後	89	69（77.5%）	0.34±0.46	3.27
	投与開始 26 週後	88	64（72.7%）	0.28±0.27	1.79
	投与開始 39 週後	89	60（67.4%）	0.26±0.25	1.80
	投与開始 52 週後	88	46（52.3%）	0.27±0.14	0.68
成人	投与開始前	44	3（ 6.8%）	0.57±0.35	0.97
	投与開始 12 週後	41	32（78.0%）	0.43±0.63	3.27
	投与開始 26 週後	39	29（74.4%）	0.28±0.26	1.21
	投与開始 39 週後	40	25（62.5%）	0.24±0.16	0.85
	投与開始 52 週後	39	17（43.6%）	0.29±0.15	0.68
小児	投与開始前	50	6（12.0%）	0.58±0.39	1.19
	投与開始 12 週後	48	37（77.1%）	0.27±0.21	1.32
	投与開始 26 週後	49	35（71.4%）	0.28±0.29	1.79
	投与開始 39 週後	49	35（71.4%）	0.28±0.30	1.80
	投与開始 52 週後	49	29（59.2%）	0.25±0.14	0.61

中止時に測定された濃度データは含めていない。
*1：定量限界 0.1 ng/mL
*2：平均値±SD は定量限界以上の検出例で算出した。

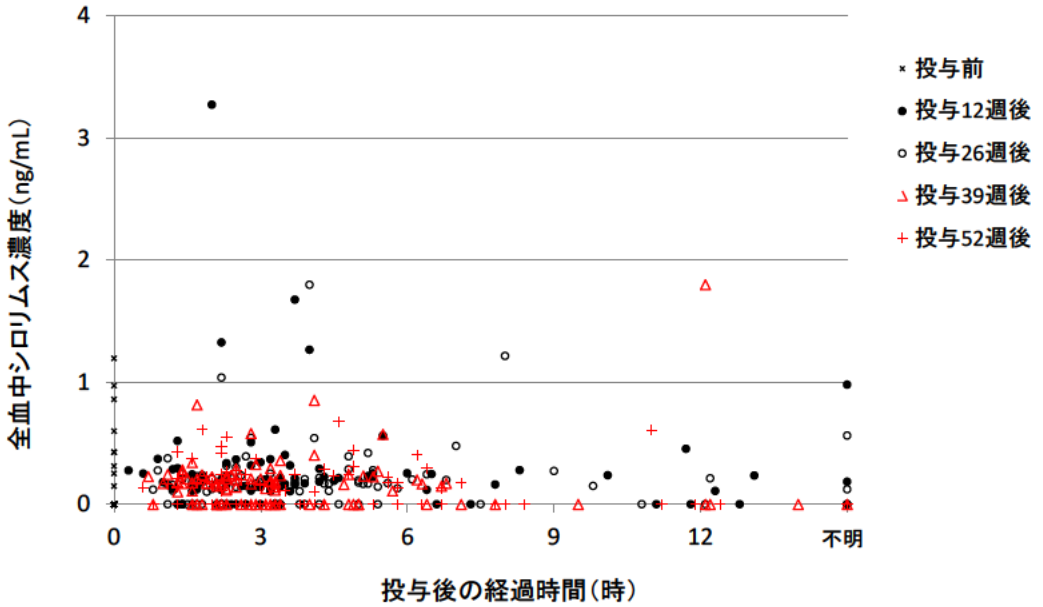


図 2.7.2-3　長期試験の全血中シロリムス濃度散布図

NPC-12G（0.2%）を皮膚病変に 1 日 2 回投与したときの投与開始 12、26、39 及び 52 週後の任意測定時間の全血中シロリムス濃度。
中止時に測定された濃度データは含めていない。
定量限界（0.1 ng/mL）未満は 0 ng/mL として表示した。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 経口投与時の薬物動態の概要（背景情報）

外用剤である本剤の薬物動態に関する情報は次項に示すとおり限られるが、経口剤ではラパリムス®錠の承認申請時にシロリムスの薬物動態が詳細に検討されている[1)]。すなわち、シロリムスは経口投与後速やかに吸収され、投与後約 2 時間で血中濃度はピークに達する(t_{max})。シロリムス 2 mg 投与時の C_{max} の平均±SD は 4.5±1.0 ng/mL であった。また、定常状態時に日本人リンパ脈管筋腫症患者（女性 10 例、43.0±8.0 歳、体重 51.7±8.5 kg）にシロリムス錠 2 mg を経口投与したときの C_{max} は 22.4±9.4 ng/mL、$t_{1/2}$ は 47.7±41.0 h、C_{trough} は 8.2±4.1 ng/mL であった。シロリムスは、血中ではほとんどが赤血球に局在し、全血／血漿比は健康成人で 28～106 と高く、かつ大きなバラツキがみられた。シロリムスは血漿中では、97.5%が血漿タンパク、LDL、HDL 等に結合した状態で存在し、遊離で存在するのは 2.5%であった。ただし、ほとんどが赤血球中に取り込まれているため、全血中に占める遊離画分は 0.1%未満と考えられた。シロリムスは、主に小腸及び肝臓の CYP3A4 により代謝を受ける。ヒトでの主代謝物は 7 つ同定され、O-脱メチル化及び水酸化により広範に代謝される。グルクロン酸抱合体や硫酸抱合体は認められなかった。また、シロリムスは小腸の P-糖蛋白の強い基質であり、P-糖蛋白の多剤排出ポンプにより腸細胞からの対向輸送を受ける。このため、経口投与時の全身バイオアベイラビリティは約 19%と低い。投与量の 93.2%は投与後 15 日間で回収され、累積の尿中及び糞中への排泄量は、それぞれ 2.2±0.9%、91.0±8.0%であった。尿中排泄は少なく，腎機能障害が及ぼすシロリムスの排泄への影響はほとんどないことを示した。

なお、ラパリムス®錠のリンパ脈管筋腫症における治療濃度域はトラフ値で 5～15 ng/mL とされている。また、欧米等の外国で承認を受けている腎移植後の拒絶反応の予防については、標準リスク患者の治療濃度域は、酵素免疫測定法[2)]で 5～15 ng/mL[3)]（LC/MS/MS で 4～12 ng/mL）とされている。

2.7.2.3.2 本剤の皮膚適用後の薬物動態

OSD-001 0.05%、0.1%及び 0.2%（第 I/II 相試験）及び NPC-12G（検証試験及び長期試験）を皮膚病変にそれぞれ 1 日 2 回投与したときの全血中シロリムス濃度について、患者ごとの変動、内因性要因として男女別及び成人・小児別の変動、濃度-反応関係として血管線維腫の改善・非改善別の変動、濃度-副作用関係として皮膚刺激症状の有無別の変動を以下のとおり検討した。さらに 1 日投与量と血中濃度との関係についても検討した。なお、本項に示した解析はいずれも探索的に実施したものである。

(1) 患者ごとの全血中シロリムス濃度の推移

第 I/II 相試験及び検証試験においては、0.2%製剤では投与開始前に全例定量限界未満であったが、投与 4 週後に半数以上の患者（第 I/II 相：50%、検証：90%）で、定量限界（0.1 ng/mL）を超える濃度が検出され、以後ほぼ定常状態にあることが確認された（図 2.7.2-4、図 2.7.2-5）。

ただし、検証試験において投与 4 週後で濃度が検出されていたものの 12 週後に定量限界未満となった患者が 7 例（23.3%）に認められ、逆に投与 4 週後から 12 週後で濃度がほぼ 2 倍に上昇した患者も 1 例認められた。評価時点間での個体内変動は比較的小さかった。0.05%及び 0.1%製剤では投与 12 週後にようやく検出例（0.05%：1 例、0.1%：3 例）がみられた程度であり、変動について検討できなかった。

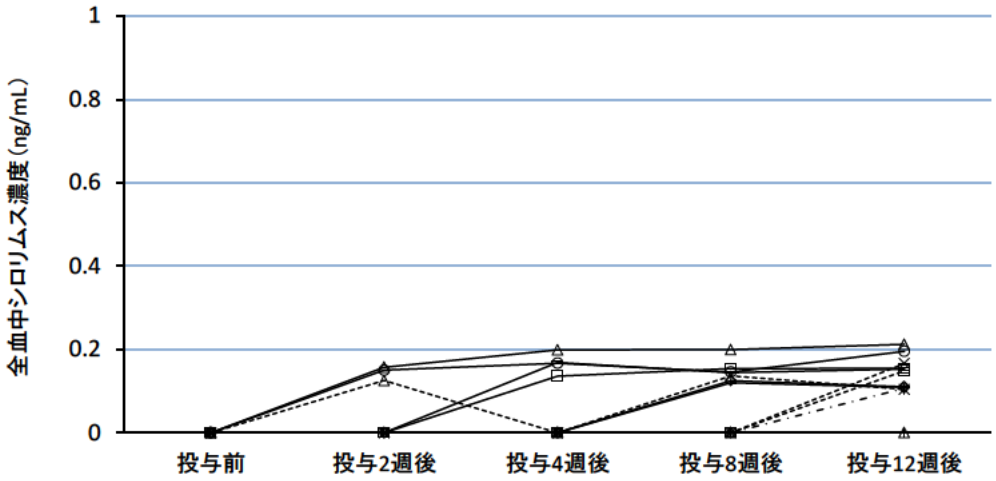


図 2.7.2-4 OSD-001 0.05%、0.1%、0.2%の個々の患者の全血中シロリムストラフ濃度推移（第 I/II 相試験）

OSD-001 を皮膚病変に 1 日 2 回投与したときの、トラフ濃度の推移を患者ごとに描いた。
定量限界（0.1 ng/mL）未満は 0 ng/mL として表示した。
破線：OSD-001 0.05%、点線：OSD-001 0.1%、実線：OSD-001 0.2%

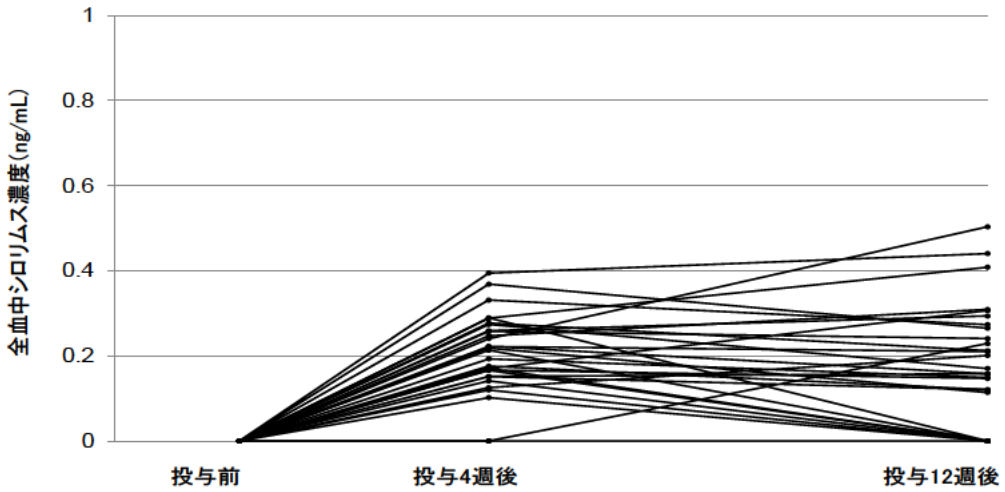


図 2.7.2-5 NPC-12G（0.2%）の個々の患者の全血中シロリムス濃度の推移（検証試験）

NPC-12G を皮膚病変に 1 日 2 回投与したときの濃度推移を患者ごとに描いた。
各測定時点の測定直前の投与から測定までの経過時間は患者により任意（投与後約 1～12 時間）とした。
定量限界（0.1 ng/mL）未満は 0 ng/mL として表示した。

一方、長期試験においては、投与開始前で定量限界以上の濃度が検出された症例が 94 例中 9 例に認められ、そのうち 4 例は 0.5 ng/mL を超えていた（図 2.7.2-6）。これらの 9 例では、1 例を除いて前治療薬又は併用薬としてシロリムスが使用された情報はなく、定量限界以上の濃度が検出された理由は不明であった。また、投与開始 12 週後において 3 ng/mL を超える増加が認められた症例が 1 例（NPC-[redacted]）あったが、シロリムス経口剤などの併用情報はなく、濃度が増加した理由は不明であった。その他の症例においては、第 I/II 相試験又は検証試験と同様な濃度レベルで投与開始 52 週後まで推移した。なお、投与期間が長くなるつれて血中濃度が増加する傾向は認められなかった。

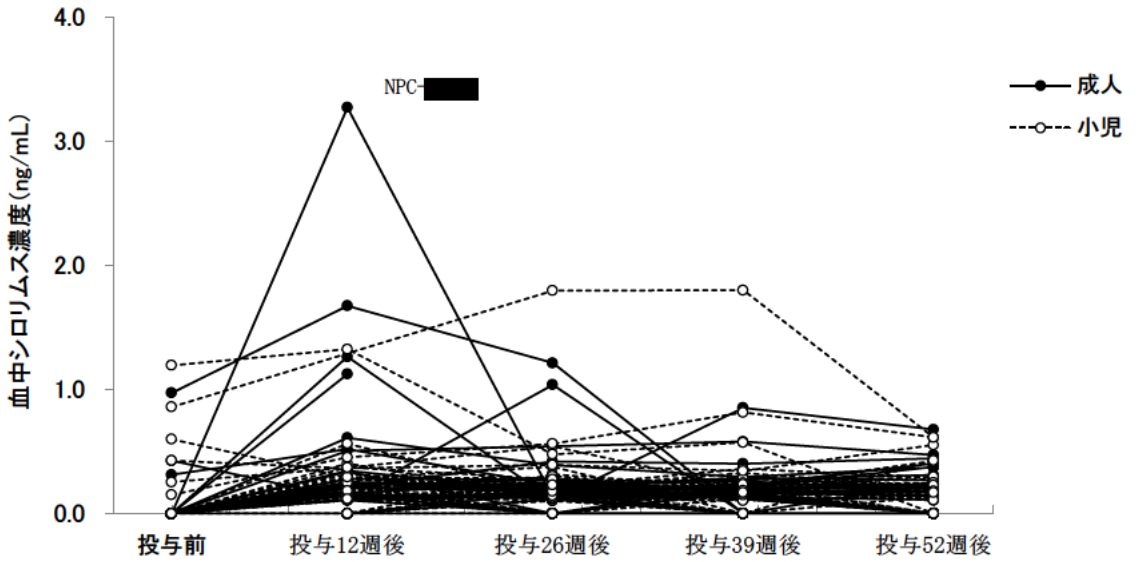


図 2.7.2-6 NPC-12G（0.2%）の個々の患者の全血中シロリムス濃度の推移（長期試験）

NPC-12G を皮膚病変に 1 日 2 回投与したときの濃度推移を患者ごとに描いた。
各測定時点の測定直前の投与から測定までの経過時間は患者により任意（投与後約 1～12 時間）とした。中止時に測定された濃度データは含めていない。
定量限界（0.1 ng/mL）未満は 0 ng/mL として表示した。

(2) 男女別全血中シロリムス濃度

男女別全血中シロリムス濃度の散布図（図 2.7.2-7、図 2.7.2-8、図 2.7.2-9）に示すとおり、第 I/II 相試験、検証試験及び長期試験ともほぼ同レベルの分布であり、男女間に濃度の差は認められなかった。

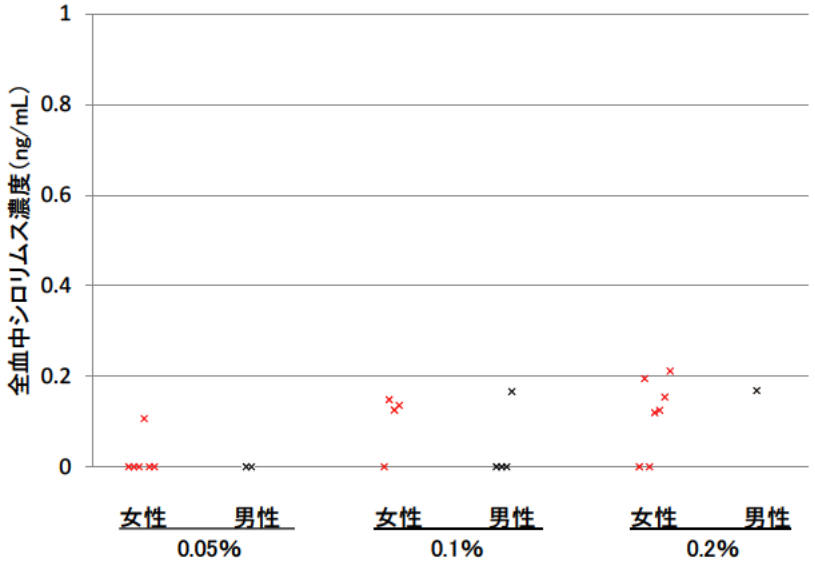


図 2.7.2-7 OSD-001 0.05%、0.1%、0.2%の男女別全血中シロリムス濃度散布図（第 I/II 相試験）

OSD-001 を皮膚病変に 1 日 2 回 12 週間投与したときの各評価時点のトラフ値又は 1 時間値（投与日及び投与 12 週後）のうち、最大値をプロットした。
定量限界（0.1 ng/mL）未満は 0 ng/mL として表示した。

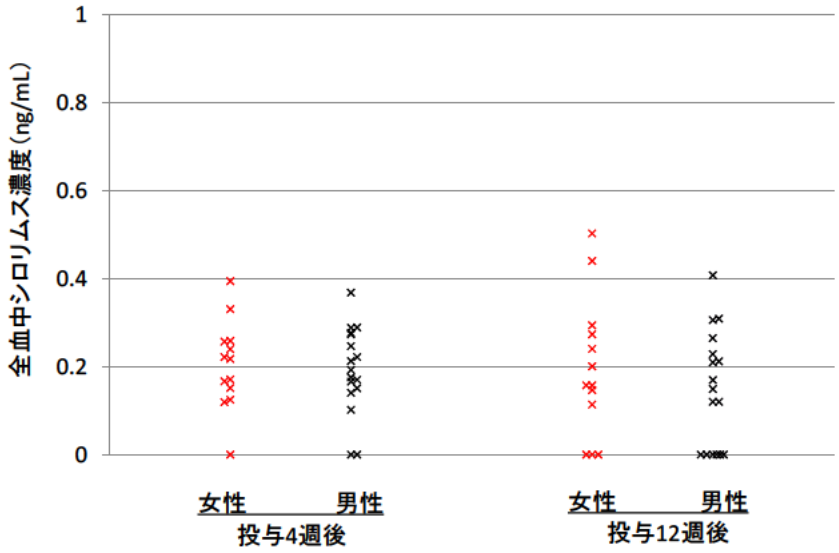


図 2.7.2-8 NPC-12G（0.2%）の男女別全血中シロリムス濃度散布図（検証試験）

NPC-12G を皮膚病変に 1 日 2 回投与したときの投与開始 4 週後及び 12 週後の濃度をプロットした。
各測定時点の測定直前の投与から測定までの経過時間は患者により任意(投与後約 1～12 時間)とした。
定量限界（0.1 ng/mL）未満は 0 ng/mL として表示した。
線形モデル（女性 vs 男性）：投与開始 4 週後 P=0.755、投与開始 12 週後 P=0.378

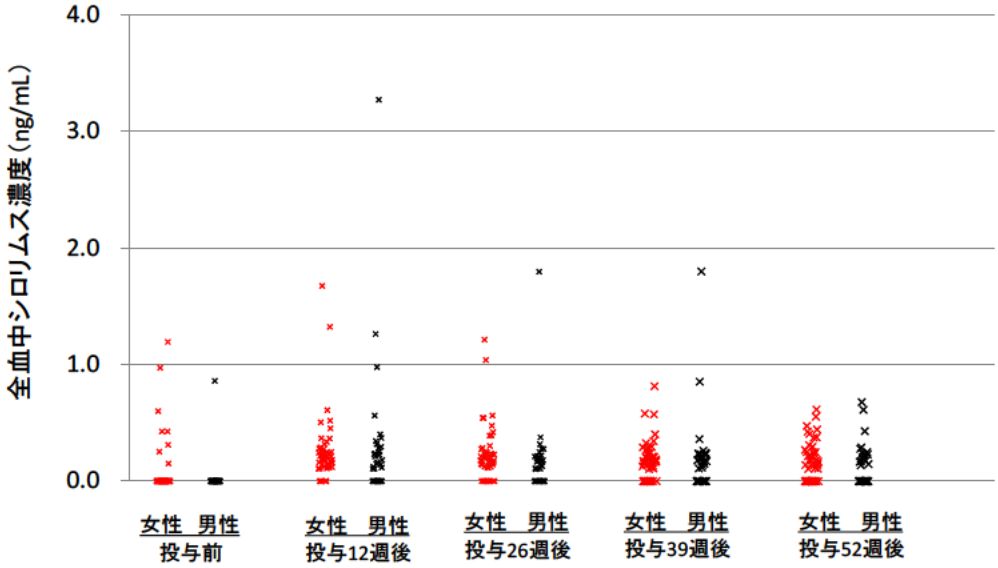


図 2.7.2-9 NPC-12G（0.2%）の男女別全血中シロリムス濃度散布図（長期試験）

NPC-12G を皮膚病変に 1 日 2 回投与したときの投与開始前、投与開始 12、26、39 及び 52 週後の濃度を男女別にプロットした。
各測定時点の測定直前の投与から測定までの経過時間は患者により任意(投与後約 1～12 時間)とした。
中止時に測定された濃度データは含めていない。
定量限界（0.1 ng/mL）未満は 0 ng/mL として表示した。
線形モデル（女性 vs 男性）：共変量=投与前値、投与開始 12 週後 P=0.296、投与開始 26 週後 P=0.919、投与開始 39 週後 P=0.354、投与開始 52 週後 P=0.693

(3) 成人・小児別全血中シロリムス濃度

成人・小児別全血中シロリムス濃度の散布図（図 2.7.2-10、図 2.7.2-11、図 2.7.2-12）に示すとおり、第 I/II 相試験、検証試験及び長期試験ともほぼ同レベルの分布であり、成人・小児間に濃度の差は認められなかった。

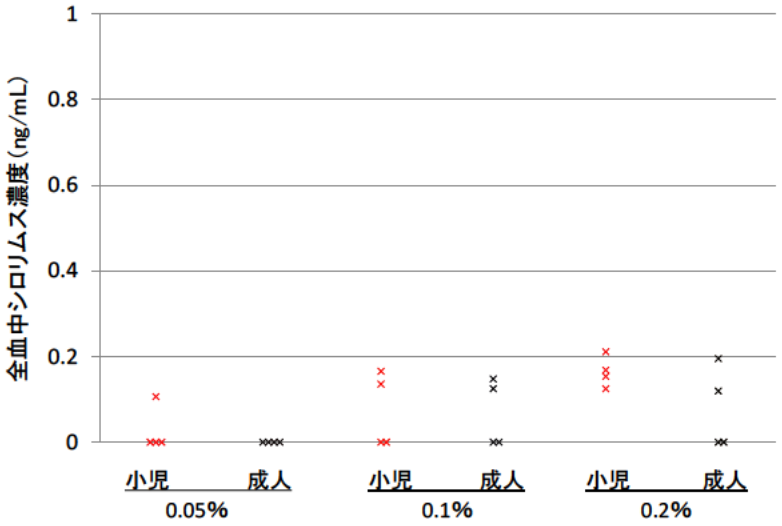


図 2.7.2-10 OSD-001 0.05%、0.1%、0.2%の成人・小児別全血中シロリムス濃度散布図（第 I/II 相試験）

OSD-001 を皮膚病変に 1 日 2 回 12 週間投与したときの各評価時点のトラフ値又は 1 時間値（投与開始日及び投与開始 12 週後）のうち、最大値をプロットした。
定量限界（0.1 ng/mL）未満は 0 ng/mL として表示した。

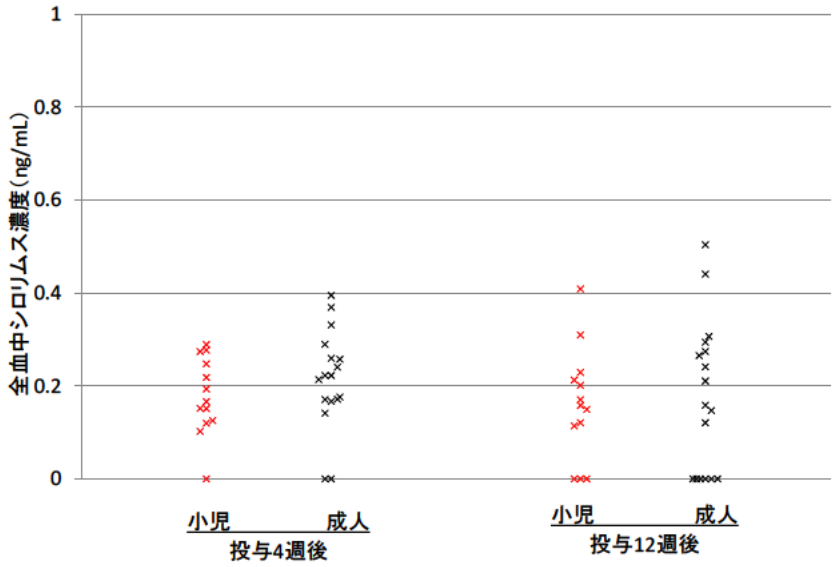


図 2.7.2-11 NPC-12G（0.2%）の成人・小児別全血中シロリムス濃度散布図（検証試験）

NPC-12G を皮膚病変に 1 日 2 回投与したときの投与開始 4 週後及び 12 週後の濃度をプロットした。各測定時点の測定直前の投与から測定までの経過時間は患者により任意（投与後約 1～12 時間）とした。定量限界（0.1 ng/mL）未満は 0 ng/mL として表示した。
線形モデル（小児 vs 成人）：投与開始 4 週後 P=0.338、投与開始 12 週後 P=0.786

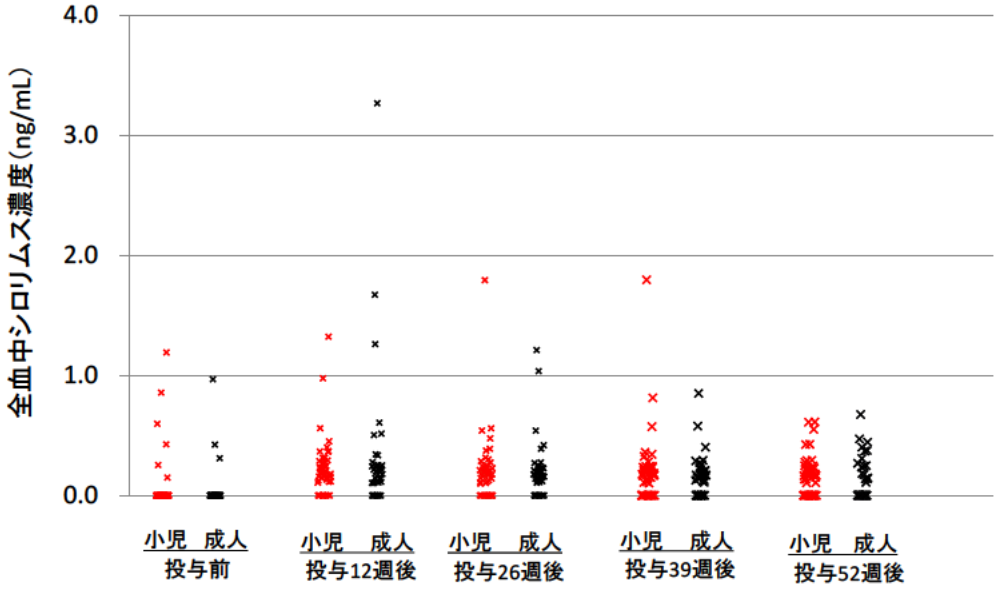


図 2.7.2-12 NPC-12G（0.2%）の小児・成人別全血中シロリムス濃度散布図（長期試験）

NPC-12G を皮膚病変に 1 日 2 回投与したときの投与開始前、投与開始 12、26、39 及び 52 週後の濃度を小児・成人別にプロットした。
各測定時点の測定直前の投与から測定までの経過時間は患者により任意（投与後約 1～12 時間）とした。
中止時に測定された濃度データは含めていない。
定量限界（0.1 ng/mL）未満は 0 ng/mL として表示した。
線形モデル（小児 vs 成人）：共変量＝投与前値、投与開始 12 週後 P=0.120、投与開始 26 週後 P=0.467、投与開始 39 週後 P=0.431、投与開始 52 週後 P=0.663

(4) 血管線維腫の改善・非改善別全血中シロリムス濃度

検証試験において判定された改善度（中央写真判定）に基づいて、改善又は著明改善と判定された患者を「改善」例、やや改善、不変、やや悪化、悪化又は評価不能と判定された患者を「非改善」例として改善・非改善の区分別に全血中シロリムス濃度を比較した。図 2.7.2-13 に示すとおり、改善・非改善間に濃度の差は認められなかった。

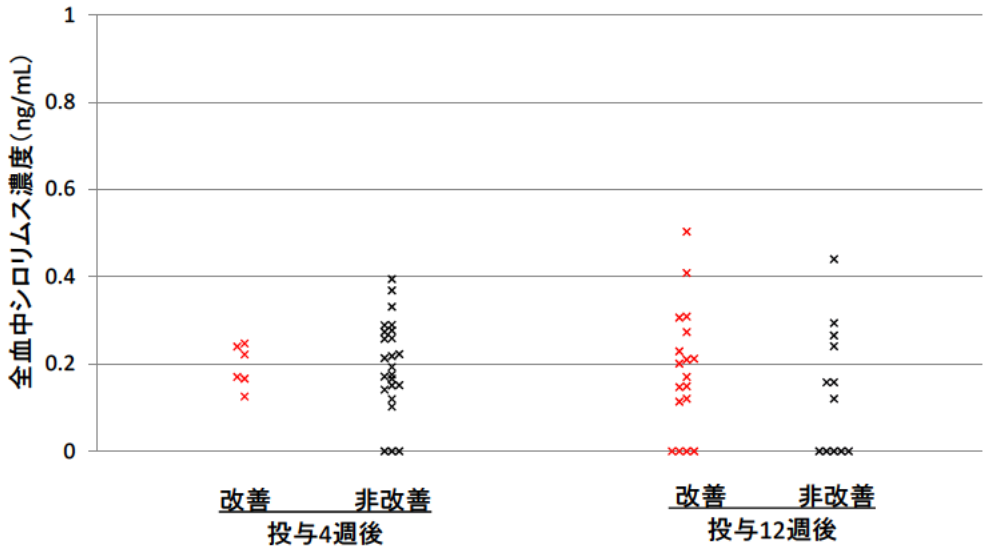


図 2.7.2-13 NPC-12G（0.2%）の改善・非改善別全血中シロリムス濃度散布図（検証試験）
NPC-12G を皮膚病変に 1 日 2 回投与したときの投与開始 4 週後及び 12 週後の濃度をプロットした。
各測定時点の測定直前の投与から測定までの経過時間は患者により任意(投与後約 1～12 時間)とした。
定量限界（0.1 ng/mL）未満は 0 ng/mL として表示した。
線形モデル（改善 vs 非改善）：投与開始 4 週後 P=0.944、投与開始 12 週後 P=0.393

一方、長期試験においても同様に中央写真判定がなされた 68 例（12 ヵ月中間報告分）の血管線維腫の改善度を改善と非改善（評価不能を除く）に分けて、全血中シロリムス濃度を比較した（図 2.7.2-14）。この結果、投与開始 26 週後及び 39 週後では改善例と非改善例の平均値に有意差が認められたが、いずれも極めてわずかな差（投与開始 26 週後：改善 0.214 ng/mL vs 非改善 0.215 ng/mL、P=0.007；投与開始 39 週後：改善 0.197 ng/mL vs 非改善 0.099 ng/mL、P=0.046）であり、濃度-反応的に意味のある濃度差とは考えられなかった。投与開始 12 週後及び 52 週後には差は認められなかった。

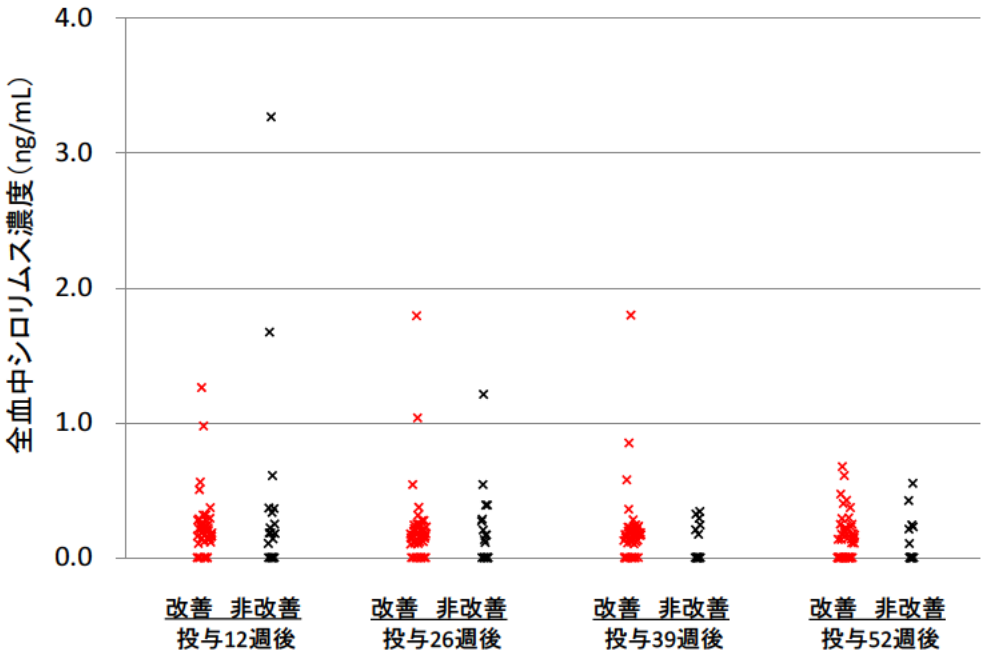


図 2.7.2-14 NPC-12G（0.2%）の改善・非改善別全血中シロリムス濃度散布図（長期試験）

NPC-12G を皮膚病変に 1 日 2 回投与したときの投与開始 12、26、39 及び 52 週後の濃度を、中央判定委員会による改善（改善以上）・非改善（やや改善以下）別にプロットした。
各測定時点の測定直前の投与から測定までの経過時間は患者により任意(投与後約 1～12 時間)とした。
中止時に測定された濃度データは含めていない。
定量限界（0.1 ng/mL）未満は 0 ng/mL として表示した。
線形モデル(改善 vs 非改善):共変量＝投与前値、投与開始 12 週後 P=0.230、投与開始 26 週後 P=0.007、投与開始 39 週後 P=0.046、投与開始 52 週後 P=0.384

(5) 皮膚刺激症状の発現有無別全血中シロリムス濃度

検証試験の NPC-12G 群において発現した有害事象のうち、皮膚刺激症状（そう痒症、接触性皮膚炎、皮脂欠乏症、適用部位刺激感、皮膚刺激、皮膚乾燥、紅斑、眼刺激、ざ瘡様皮膚炎）が発現した症例と発現していない症例で全血中シロリムス濃度を比較した。図 2.7.2-15 に示すとおり、投与開始 4 週後、12 週後とも発現有無間に濃度の差は認められなかった。

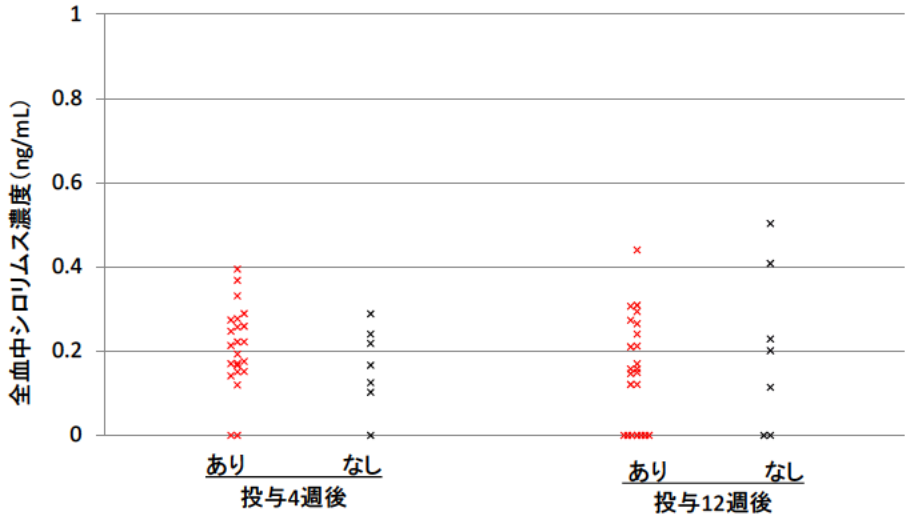


図 2.7.2-15 NPC-12G（0.2%）の皮膚刺激症状の発現有無別全血中シロリムス濃度散布図（検証試験）

NPC-12G を皮膚病変に 1 日 2 回投与したときの投与開始 4 週後及び 12 週後の濃度をプロットした。
各測定時点の測定直前の投与から測定までの経過時間は患者により任意(投与後約 1～12 時間)とした。
定量限界（0.1 ng/mL）未満は 0 ng/mL として表示した。
線形モデル（発現あり vs なし）：投与開始 4 週後 P=0.288、投与開始 12 週後 P=0.406

同様に、長期試験についても投与 52 週後までに発現した有害事象のうち、皮膚刺激症状が発現した症例と発現していない症例で全血中シロリムス濃度を比較した。なお、皮膚刺激症状の内訳は、皮膚乾燥（31.9%）、適用部位刺激感（28.7%）、湿疹（10.6%）、ざ瘡様皮膚炎、接触皮膚炎、紅斑及びそう痒症（各 9.6%）、眼刺激（7.4%）、蕁麻疹（6.4%）などであった。図 2.7.2-16 に示すとおり、いずれの投与時点においても発現の有無間に濃度の差は認められなかった。

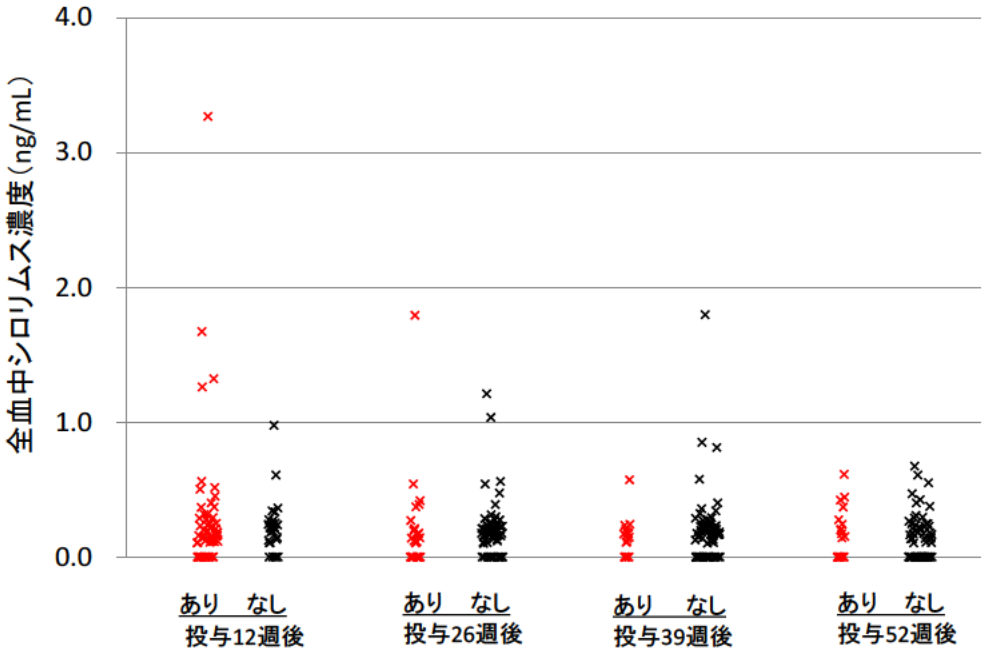


図 2.7.2-16 NPC-12G（0.2%）の皮膚刺激症状の発現有無別全血中シロリムス濃度散布図（長期試験）

NPC-12G を皮膚病変に 1 日 2 回投与したときの投与開始 12、26、39 及び 52 週後の濃度を、有害事象で認められた皮膚刺激症状の有無別にプロットした。
各測定時点の測定直前の投与から測定までの経過時間は患者により任意（投与後約 1～12 時間）とした。
中止時に測定された濃度データは含めていない。
定量限界（0.1 ng/mL）未満は 0 ng/mL として表示した。
線形モデル（発現あり vs なし）：共変量＝投与前値、投与開始 12 週後 P=0.607、投与開始 26 週後 P=0.904、投与開始 39 週後 P=0.280、投与開始 52 週後 P=0.692

(6) 1 日投与量と全血中シロリムス濃度との関係

NPC-12G の 1 日投与量と全血中シロリムス濃度の関係を図 2.7.2-17 にプロットし、回帰直線を予測した。検証試験では、投与開始 4 週後、12 週後とも平均 1 日投与量はおおむね 300 ～1200 mg で 0.1～0.4 ng/mL に分布した。投与期間の違いは明確ではなかった。回帰係数から投与開始 4 週後、12 週後とも濃度は投与量 1 グラムあたり 0.2 ng/mL 高まることが予測された。ただし、投与開始 12 週後と 1 日投与量との関係は明確ではなかった（4 週後：P＝0.008、12 週後：P=0.140）。

長期試験においても同様に 1 日投与量と全血中シロリムス濃度の関係を検討した。図 2.7.2-18 に示すとおり、濃度はやや右上がりに分布し、回帰係数から投与量 1 グラムあたり概ね 0.3～0.5 ng/mL 増加（各測定時期とも P<0.05）することが予測された。

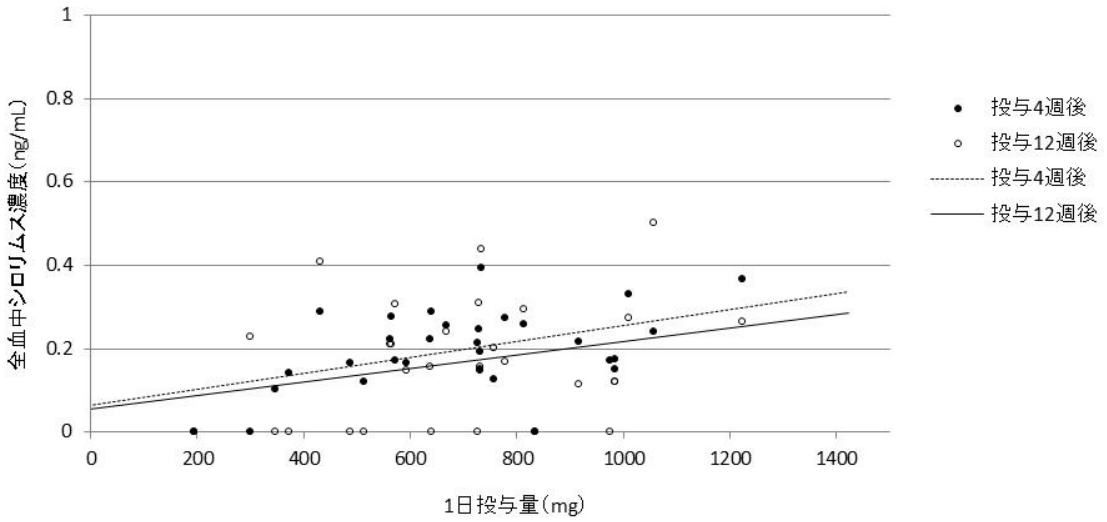


図 2.7.2-17 NPC-12G の平均 1 日投与量と全血中シロリムス濃度の関係（検証試験）

NPC-12G(0.2%)を皮膚病変に 1 日 2 回投与したときの投与開始 4 週後及び 12 週後の濃度をプロットした。
各測定時点の測定直前の投与から測定までの経過時間は患者により任意（投与後約 1～12 時間）とした。
平均 1 日投与量は、患者ごとに 12 週間で使用した全投与量から 1 日あたりの平均投与量を算出した。
定量限界（0.1 ng/mL）未満は 0 ng/mL として表示した。
回帰直線 Y；濃度（ng/mL）、X；投与量（グラム）：
投与開始 4 週後　：Y= 0.2X + 0.07（傾き 0 との比較 P=0.008）
投与開始 12 週後：Y= 0.2X + 0.05（傾き 0 との比較 P=0.140）

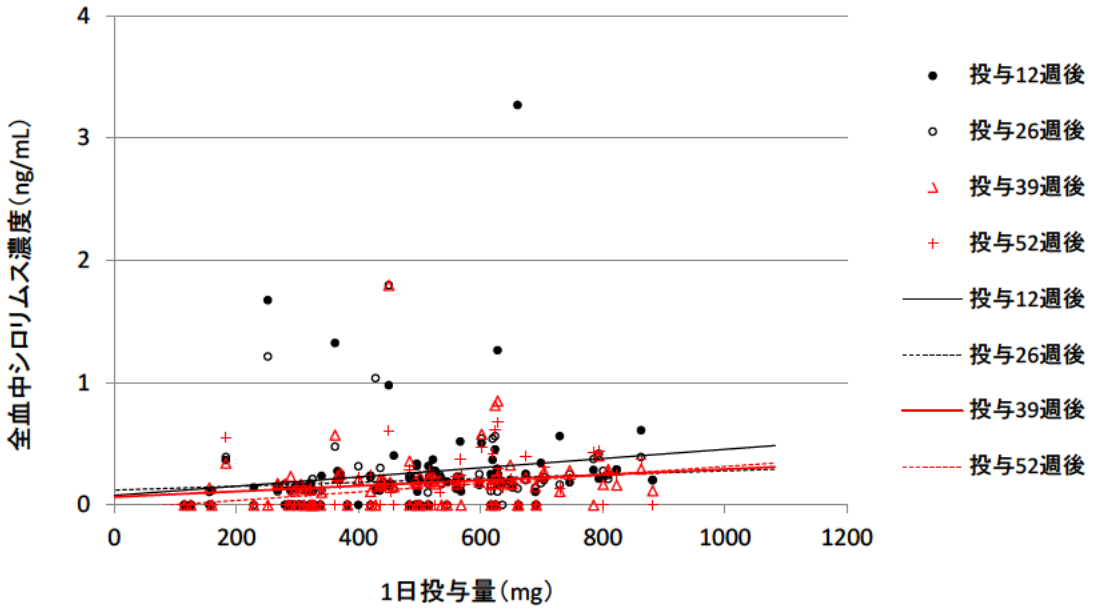


図 2.7.2-18 NPC-12G の平均 1 日投与量と全血中シロリムス濃度の関係（長期試験）

NPC-12G（0.2%）を皮膚病変に 1 日 2 回投与したときの投与後の濃度をプロットし、投与時点ごとに回帰直線を描いた。
各測定時点の測定直前の投与から測定までの経過時間は患者により任意（投与後約 1～12 時間）とした。
平均 1 日投与量は、患者ごとに 52 週間で使用した全投与量から算出した。
中止時に測定された濃度データは含めていない。
定量限界（0.1 ng/mL）未満は 0 ng/mL として表示した。
回帰直線 Y；濃度（ng/mL）、X；投与量（グラム）：
投与 12 週後：Y= 0.48X − 0.03（傾き 0 との比較 P=0.043）
投与 26 週後：Y= 0.25X + 0.02（傾き 0 との比較 P=0.028）
投与 39 週後：Y= 0.28X + 0.01（傾き 0 との比較 P=0.029）
投与 52 週後：Y= 0.38X − 0.05（傾き 0 との比較 P<0.001）

2.7.2.4 特別な試験

該当なし

2.7.2.5 付録

該当なし

2.7.2.6 参考文献

1) 新薬の承認に関する資料（ラパリムス錠 1mg）2014
（http://www.pmda.go.jp/drugs/2014/P201400096/index.html）＜5.4.2-1＞
2) Sirolimus IMx Package insert (EIA) #0131
3) MacDonald A, Scarola J, Burke JT, Zimmerman JJ. Clinical pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of sirolimus. Clin Ther. 2000;22 Suppl B:B101-121.

ラパリムスゲル0.2%

製造販売承認申請書添付資料

第2部（モジュール2）

2.7　臨床概要

2.7.3　臨床的有効性

ノーベルファーマ株式会社

目次

略語・略号一覧 . . . 3
2.7.3 臨床的有効性 . . . 4
2.7.3.1 背景及び概観 . . . 4
2.7.3.1.1 有効性を評価した臨床試験 . . . 4
2.7.3.1.2 試験デザインと対照治療 . . . 4
2.7.3.1.3 対象患者の選択 . . . 5
2.7.3.1.4 有効性の評価項目 . . . 8
2.7.3.1.5 投与量及び投与期間とその設定根拠 . . . 16
2.7.3.1.6 症例数とその設定根拠 . . . 18
2.7.3.1.7 解析方法 . . . 19
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 . . . 21
2.7.3.2.1 第 I/II 相試験 . . . 21
2.7.3.2.2 検証試験 . . . 23
2.7.3.2.3 長期試験 . . . 26
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 . . . 29
2.7.3.3.1 試験対象集団 . . . 29
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 . . . 35
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 . . . 69
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 . . . 106
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 . . . 108
2.7.3.6 付録 . . . 109
2.7.3.7 参考文献 . . . 109

略語・略号一覧

略語・略号	内容
CDLQI	Children’s Dermatology Life Quality Index（小児の皮膚の状態に関するアンケート）
DLQI	Dermatology Life Quality Index（皮膚の状態に関するアンケート）
LAM	Lymphangioleiomyomatosis（リンパ脈管筋腫症）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
mTOR	mammalian Target of Rapamycin（哺乳類ラパマイシン標的蛋白質）
mTORC1	mammalian Target of Rapamycin Complex 1（哺乳類ラパマイシン標的蛋白質複合体 1）
PGA	the Physician’s Global Assessment of Clinical Condition（医師による臨床症状の全般評価）
QOL	Quality Of Life（生活の質）
SD	Standard Deviation（標準偏差）
TSC	Tuberous Sclerosis Complex（結節性硬化症）

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性を評価した臨床試験

結節性硬化症に伴う皮膚病変に対するラパリムスゲル 0.2%の有効性を評価した臨床試験は、シロリムスゲル（OSD-001）を用いた医師主導プラセボ対照二重盲検試験[1)]（以下、「第 I/II 相試験」）、NPC-12G の有効性の検証を目的とした第 III 相試験（以下、「検証試験」）及び NPC-12G の長期投与時の安全性を検討する長期投与試験（以下、「長期試験」）の 3 試験である。

各試験の目的、デザイン、用法・用量、症例数及び主な有効性評価項目を表 2.7.3.1.1-1 に示す。

なお、＜2.7.1.3＞項に記載したとおり、OSD-001 と NPC-12G は同等であることから、以下では特に断りがない限り、OSD-001 及び NPC-12G をまとめて「本剤」という。

表 2.7.3.1.1-1 有効性を評価した臨床試験の一覧

試験の種類 試験番号	実施時期 （現状）	目的	デザイン	用法・用量 症例数	主な有効性評価項目	添付資料番号
第 I/II 相試験 OSD-001-001	2013 年 12 月 ～ 2014 年 7 月 （終了）	安全性の検討 有効用量の探索 薬物動態の検討	単施設 プラセボ対照 二重盲検 無作為化	プラセボ：12 OSD-001 0.05%：8 0.1%：8 0.2%：8 1 日 2 回 12 週間	・血管線維腫の体積及び紅色調の改善度に基づく合成変数 ・顔面病変の全般改善度 ・患者満足度	＜5.3.5.1-1＞
検証試験 NPC-12G-1	2015 年 12 月 ～ 2016 年 10 月 （終了）	有効性の検証 安全性の検討	多施設共同 プラセボ対照 二重盲検 層別無作為化	プラセボ：32 NPC-12G 0.2%：30 1 日 2 回 12 週間	・血管線維腫の改善度 ・頭部局面の改善度 ・頭部白斑の改善度 ・血管線維腫の改善率 ・頭部局面の改善率 ・頭部白斑の改善率 ・DLQI/CDLQI	＜5.3.5.1-2＞
長期試験 NPC-12G-2	2016 年 2 月 ～ 承認時 （実施中）	長期投与時の安全性及び有効性の検討	多施設共同 非盲検 非対照	NPC-12G 0.2%：94 1 日 2 回	血管線維腫の改善度 頭部局面の改善度 頭部白斑の改善度 血管線維腫の改善率 頭部局面の改善率 頭部白斑の改善率 DLQI/CDLQI 患者満足度	＜5.3.5.2-1＞ ＜5.3.5.2-2＞

2.7.3.1.2 試験デザインと対照治療

(1) 第 I/II 相試験

第 I/II 相試験は、血管線維腫を有する結節性硬化症患者を対象に、成人小児別かつ投与量ごとにプラセボ対照二重盲検無作為化並行群配置とする群増量デザイン（図 2.7.3.1-1）で実施された。

投与濃度は 0%（プラセボ）、0.05%、0.1%、0.2%の 4 種類であり、投与濃度ごとに成人（19 歳以上）及び小児（18 歳以下）ともに本剤群に 4 例、プラセボ群に 2 例を割り付けた。

患者登録及び治験薬投与は、成人かつ低濃度群から開始された。すなわち、最初に成人患者6例に対して本剤0.05%（4例）又はプラセボ（2例）を投与し、その安全性を確認した上で成人患者6例に対する本剤0.1%（4例）又はプラセボ（2例）の投与に移行した。同様に、本剤0.1%投与時の安全性を確認した上で、成人患者6例に対する本剤0.2%（4例）又はプラセボ（2例）の投与に移行した。小児患者に対しては、それぞれの投与濃度について成人患者における安全性が確認された後に当該濃度の投与を開始した。例えば、成人患者における本剤0.05%投与時の安全性が確認されてから小児患者に対する本剤0.05%の投与を開始した。各投与濃度の安全性の確認は、投与開始4週後までの投与中止に至る有害事象の発現例数及びその内容に基づいて、治験責任医師が判断した。

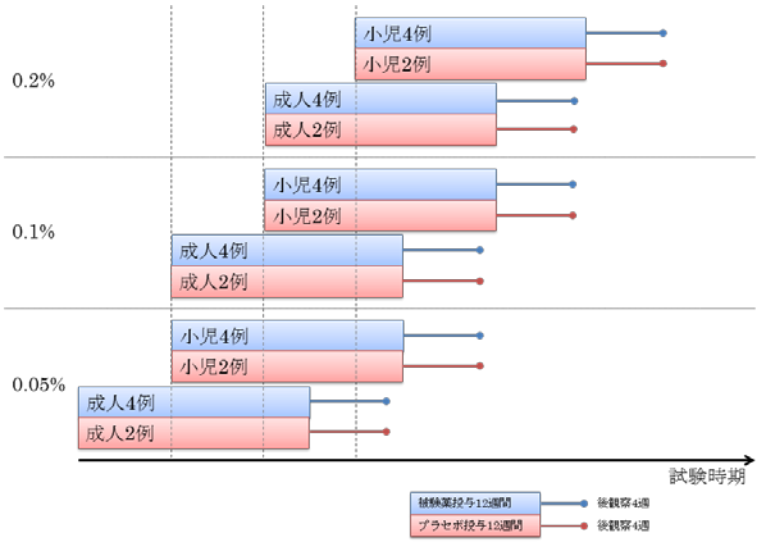


図 2.7.3.1-1 第 I/II 相試験のデザイン

(2) 検証試験

検証試験は、本剤の有効性及び安全性を客観的に評価するため、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較試験とした。無作為化は、成人（19歳以上）と小児（18歳以下）の各年齢層別に置換ブロック法で実施した。

(3) 長期試験

長期試験は、本剤の長期投与時の安全性を検討することを主目的としたため、非盲検、非対照試験とした。

2.7.3.1.3 対象患者の選択

本剤の有効性を評価した3試験のそれぞれで設定した選択基準及び除外基準の詳細は、2.7.3.2 項に示した。概略は以下のとおりである。

(1) 選択基準

3 試験のいずれにおいても、3 歳以上の結節性硬化症と確定診断された患者を対象とした。

患者の年齢に関しては、第 I/II 相試験では上限が 65 歳未満に設定されたが、検証試験及び長期試験では、症状が認められるすべての年齢層を対象とするために上限は設定しなかった。

診断に際しては、第 I/II 相試験では日本皮膚科学会ガイドラインにおける診断基準[2)]（表 2.7.3.1.3-1）が用いられた。一方、検証試験及び長期試験では、試験計画時点で最新の診断基準である国際 TSC コンセンサスカンファレンス (2012 年) に基づく診断基準[3)]（表 2.7.3.1.3-2 及び表 2.7.3.1.3-3）を用いた。ただし、両診断基準において臨床症状に基づく確定診断基準に大きな違いはなく、検証試験及び長期試験で遺伝的診断基準に基づいて診断された症例はなかったことから、各試験における対象患者に本質的な違いはないと考えられた。

皮膚病変に関しては、第 I/II 相試験及び検証試験においては、主要評価の対象病変である血管線維腫の丘疹（長径 2 mm 以上、紅色調を有するもの）が 3 ヵ所以上ある患者を対象とした。一方、長期試験ではより多くの患者を組み入れつつ、血管線維腫以外の皮膚病変に対する有効性を検討するため、頭部（首から上）に血管線維腫、白斑、局面（線維性頭部局面）のいずれかの病変がある患者を対象とした。

表 2.7.3.1.3-1 日本皮膚科学会ガイドラインの診断基準

大症状
1. 顔面の血管線維腫または前額部，頭部の結合織よりなる局面
2. 非外傷性多発性爪囲線維腫
3. 3つ以上の白斑（hypomelanotic macules, three or more）
4. シカグリパンチ（shagreen patch/connective tissue nevus）
5. 多発性の網膜の過誤腫（multiple retinal nodular hamartomas）
6. 大脳皮質結節（cortical tuber）＊1
7. 脳室上衣下結節（subependymal nodule）
8. 脳室上衣下巨大細胞性星状細胞腫（subependymal giant cell astrocytoma）
9. 心の横紋筋腫（cardiac rhabdomyoma）
10. 肺リンパ管筋腫症（lymphangiomyomatosis）＊2
11. 腎血管筋脂肪腫（renal angiomyolipoma）＊2

小症状
1. 歯エナメル質の多発性小腔（multiple, randomly distributed dental enamel pits）
2. 過誤腫性直腸ポリープ（hamartomatous rectal polyp）＊3
3. 骨シスト（bone cyst）＊4
4. 放射状大脳白質神経細胞移動線（cerebral white matter radial migration lines）＊1, 4, 5
5. 歯肉の線維腫（gingival fibromas）
6. 腎以外の過誤腫（nonrenal hamartoma）＊3
7. 網膜無色素斑（retinal achromic patch）
8. 散在性小白斑（confetti skin lesions）
9. 多発性腎嚢腫（multiple renal cyst）＊3

Definitive TSC：大症状2つ，または大症状1つと小症状2つ
Probable TSC：大症状1つと小症状1つ
Possible TSC：大症状1つ，または小症状2つ以上

＊1 cortical tuber と cerebral white matter radial migration lines の両症状を同時に認める場合は1つと考える．
＊2 lymphangiomyomatosis と renal angiomyolipoma の両症状がある場合は Definitive TSC と診断するには他の症状を認める必要がある．
＊3 組織診断があることが好ましい．
＊4 レントゲン所見で充分である．
＊5 3つ以上の radial migration lines は大症状に入れるべきだという意見もある．

生殖細胞モザイク（Germline Mosaicism）の診断基準
1. 二人以上の子供が結節性硬化症に罹患している
2. 両親のいずれも結節性硬化症の症状がない
以上の2項目を満足する場合

表 2.7.3.1.3-2 国際 TSC コンセンサスカンファレンス（2012 年）の診断基準（原文）

A. Genetic diagnostic criteria

The identification of either a TSC1 or TSC2 pathogenic mutation in DNA from normal tissue is sufficient to make a definite diagnosis of tuberous sclerosis complex (TSC). A pathogenic mutation is defined as a mutation that clearly inactivates the function of the TSC1 or TSC2 proteins (e.g., out-of-frame indel or nonsense mutation), prevents protein synthesis (e.g., large genomic deletion), or is a missense mutation whose effect on protein function has been established by functional assessment (www.lovd.nl/TSC1, www.lovd/TSC2, and Hoogeveen-Westerveld et al., 2012 and 2013). Other TSC1 or TSC2 variants whose effect on function is less certain do not meet these criteria, and are not sufficient to make a definite diagnosis of TSC. Note that 10% to 25% of TSC patients have no mutation identified by conventional genetic testing, and a normal result does not exclude TSC, or have any effect on the use of clinical diagnostic criteria to diagnose TSC.

B. Clinical diagnostic criteria

Major features

1. Hypomelanotic macules (≥3, at least 5-mm diameter)
2. Angiofibromas (≥3) or fibrous cephalic plaque
3. Ungual fibromas (≥2)
4. Shagreen patch
5. Multiple retinal hamartomas
6. Cortical dysplasias*
7. Subependymal nodules
8. Subependymal giant cell astrocytoma
9. Cardiac rhabdomyoma
10. Lymphangioleiomyomatosis (LAM)†
11. Angiomyolipomas (≥2)†

Minor features

1. "Confetti" skin lesions
2. Dental enamel pits (>3)
3. Intraoral fibromas (≥2)
4. Retinal achromic patch
5. Multiple renal cysts
6. Nonrenal hamartomas

Definite diagnosis: Two major features or one major feature with ≥2 minor features

Possible diagnosis: Either one major feature or ≥2 minor features

* Includes tubers and cerebral white matter radial migration lines.

† A combination of the two major clinical features (LAM and angiomyolipomas) without other features does not meet criteria for a definite diagnosis.

表 2.7.3.1.3-3 国際 TSC コンセンサスカンファレンス（2012 年）の診断基準（和訳）

A. 遺伝的診断基準

正常組織から抽出した DNA において TSC1 あるいは TSC2 の「病的変異」が特定できれば、結節性硬化症の確定診断に十分である。病的変異とは TSC1 又は TSC2 タンパク質機能の不活性化（フレームシフト変異あるいはナンセンス変異）、タンパク質合成障害（大きい欠失）、あるいはタンパク質機能に影響を及ぼすことが機能評価（www.lovd.nl/TSC1, www.lovd/TSC2, and Hoogeveen-Westerveld et al. 2012 and 2013）で確実なミスセンス変異として定義される。TSC1 あるいは TSC2 遺伝子の塩基置換によるタンパク質の機能への影響が不確実な場合、「病的変異」と断定することはできず、結節性硬化症の確定診断とはならない。結節性硬化症患者の 10～25%は従来の遺伝子検査では変異を特定できないこと、遺伝子検査*が正常でも結節性硬化症を除外し得ないこと、あるいは遺伝子検査で正常でも結節性硬化症の臨床的診断基準の使用に何ら影響しないことに留意すべきである。

B. 臨床的診断基準

大症状

1. 低色素性白斑(3 個以上、直径 5 mm 以上)
2. 顔面血管線維腫(3 個以上)あるいは前額線維隆起斑
3. 爪囲線維腫(2 個以上)
4. シャグリンパッチ(粒起革様皮)
5. 多発性網膜過誤腫
6. 皮質異形成*
7. 上衣下結節
8. 上衣下巨細胞性星細胞腫
9. 心横紋筋腫
10. リンパ脈管筋腫症(LAM)†
11. 血管筋脂肪腫(2 個以上)†

小症状

1. 散在性(Confetti)皮膚病変
2. 歯エナメル陥凹(3 ヵ所以上)
3. 口腔内線維腫(2 個以上)
4. 網膜無色斑
5. 多発性腎嚢胞
6. 非腎臓性過誤腫

確定診断（definite TSC） = 上記大症状 2 項目以上、あるいは大症状 1 項目と小症状 2 項目以上

推定診断（possible TSC） = 上記大症状 1 項目、あるいは小症状 2 項目以上

* 皮質結節・放射状大脳白質神経細胞移動線を含める

† LAM と腎血管筋脂肪腫の組み合わせで、他の特徴がない場合には、確定診断とはならない

(2) 除外基準

3 試験のいずれにおいても、本剤が光線過敏症を誘発するおそれがあること及び本剤にエタノールが含まれることを考慮して、血管線維腫の病変部又はその周辺部にびらん、潰瘍等の所見がある患者やアルコール過敏症の既往・合併がある患者は除外した。

各試験固有の除外基準として、第 I/II 相試験及び検証試験においては、有効性及び安全性評価への影響の観点から、本剤以外の mammalian Target of Rapamycin（mTOR）阻害剤やシロリムスと構造が類似したタクロリムス外用剤（プロトピック®軟膏）、並びに血管線維腫病変部へのレーザー治療及び外科的治療等による前治療に関する除外基準を設定した。また、検証試験においては、中央写真判定による有効性評価を実施したため、静止指示が守れないなど、病変部の写真を適切に撮影することが困難な患者を除外した。検証試験及び長期試験においては、シロリムスの免疫抑制作用や錠剤（ラパリムス®錠）使用時に高頻度で認められる副作用を考慮して、血糖値、コレステロール及びトリグリセリドの各臨床検査値に関する除外基準を設けた。

2.7.3.1.4 有効性の評価項目

第 I/II 相試験及び検証試験では、血管線維腫を有効性の主要評価対象病変とした。

血管線維腫の臨床評価に際しては、血管線維腫の重症度を示す直接的な指標としての「腫瘤の大きさ」と、血管拡張や血管増生の程度を示す指標としての「腫瘤の紅色調」の 2 つの要素が重要な治療指標と考えられたことから、3 試験のいずれにおいても「腫瘤の大きさ」と「紅色調」の 2 要素に基づいて血管線維腫の評価を実施した。

一方、3 試験を計画した時点で、血管線維腫を含む結節性硬化症に伴う皮膚病変の重症度基準や臨床評価に関する標準手法は確立されておらず、各試験における有効性評価は、医師主導治験として実施された第 I/II 相試験と、申請者が実施した検証試験及び長期試験とで異なる手法が用いられた。

(1) 第 I/II 相試験の有効性評価項目

1) 血管線維腫の評価

血管線維腫の評価に関しては、長径が 2 mm 以上かつ紅色調を有する孤立性丘疹のうち、大きい順にかつ離れた部位から 3 ヵ所を事前に評価対象腫瘤として選択した上で、投与開始直前（ベースライン時点）の状態との比較に基づく、評価対象腫瘤の「体積和の変化率（積和比）」と「紅色調の改善度」の 2 つの観点から評価を実施した。

腫瘤の体積は、「長径×短径×短径÷2」をもって算出し、表 2.7.3.1.4-1 に示す基準に従って、評価対象とする 3 腫瘤の体積和の変化率に基づく「体積の改善度」及び「体積の改善度スコア」を評価した。

腫瘤の紅色調は、その状態を表 2.7.3.1.4-2 に示す PANTONE® 色見本の色調に基づいて判定し、その結果に応じて表 2.7.3.1.4-3 の基準に基づいて評価値を定めた。さらに、評価対象とする 3 腫瘤の評価値和の変化量に応じて、表 2.7.3.1.4-4 に示す基準に従って「紅色調

の改善度」及び「紅色調の改善度スコア」を評価した。

表 2.7.3.1.4-1 腫瘤の体積に関する改善度と改善度スコアの判定基準

改善度スコア	改善度	体積和の変化率に関する基準
2.0	著明改善	80%以上の縮小
1.0	中等度改善	50%以上、80%未満の縮小
0.5	軽度改善	20%以上、50%未満の縮小
0.0	不変	±20%未満の変化
-1.0	増悪	20%以上の増大

表 2.7.3.1.4-2 血管線維腫の紅色調の状態

レベル	PANTONE® 色見本に基づく紅色調の状態
1	PANTONE® 489C と同じかそれより淡い
2	PANTONE® 486C と同じかそれより淡い
3	PANTONE® 7416C と同じかそれより淡い
4	PANTONE® 485C と同じかそれより淡い
5	PANTONE® 704C と同じかそれより淡い
6	PANTONE® 704C より濃い

表 2.7.3.1.4-3 腫瘤の紅色調の状態と評価値の判定基準

評価値	腫瘤の紅色調の状態
1	PANTONE® 489C と同じ、もしくはそれより淡い
2	PANTONE® 486C と同じ、もしくはそれより淡い
3	PANTONE® 7416C と同じ、もしくはそれより淡い
4	PANTONE® 485C と同じ、もしくはそれより淡い
5	PANTONE® 704C と同じ、もしくはそれより淡い
6	PANTONE® 704C より濃い

表 2.7.3.1.4-4 腫瘤の紅色調に関する改善度と改善度スコアの判定基準

改善度スコア	改善度	紅色調の評価値和の変化量に関する基準
2.0	著明改善	評価値の和の変化量が 9 以上
1.0	中等度改善	評価値の和の変化量が 6～8
0.5	軽度改善	評価値の和の変化量が 3～5
0.0	不変	評価値の和の変化量が-2～2
-1.0	増悪	評価値の和の変化量が-12～-3

上記の各評価をふまえて、第 I/II 相試験においては下記の計算式に基づいて、評価対象 3 腫瘤の体積及び紅色調の各改善度スコアの和を合成変数として算出し、投与開始 12 週後における合成変数を主要評価項目として、投与終了 4 週後における合成変数を副次評価項目として、それぞれ評価した。また、投与開始 12 週後及び投与終了 4 週後における評価対象 3 腫瘤の体積及び紅色調の各改善度スコアについても、それぞれ副次評価項目とした。

なお、合成変数は、-2 から 4 までの 13 段階（0.5 ポイント刻み）で表示され、0 を不変として、正／負それぞれの方向に数値が大きくなるほど改善／悪化していることを示す。

合成変数の計算式：
合成変数 ＝［腫瘤の体積の改善度スコア］＋［腫瘤の紅色調の改善度スコア］

なお、血管線維腫の腫瘤の体積及び紅色調に関する各改善度スコアや、その和である合成変数は、第 I/II 相試験とそれ以前に実施した臨床試験[4), 5)]（以下、「先行試験」）のみで用いられた評価項目である。当該評価項目の使用に際しては、血管線維腫の改善度を順序カテゴリー尺度で表現することの妥当性や合成変数の妥当性が確認されていない状況であった。しかしながら、先行試験における評価との整合性、さらに血管線維腫の状態を評価する上でともに重要な要素である腫瘤の体積と紅色調について、両者の改善の程度が相関しない患者も多くみられることをふまえて、腫瘤の体積と紅色調の合成指標が望ましいとの考えのもと、第 I/II 相試験における有効性評価項目として設定された。

2) 局面の評価

局面の評価に関しては、その高さを著明隆起（およそ 2 mm 以上の隆起）、中等度隆起（およそ 1 mm 以上、2 mm 未満の隆起）、軽度隆起（およそ 1 mm 未満の隆起）、隆起なしの 4 段階で判定し、表 2.7.3.1.4-5 に示す判定基準に基づいてその改善度スコアを副次評価項目として評価した。

表 2.7.3.1.4-5 局面の改善度スコアの判定基準

改善度スコア	基準
-1.0	悪化
0.0	変化なし
0.5	1 段階の改善
1.0	2 段階の改善
2.0	3 段階の改善

3) 白斑及び紅斑の評価

白斑の評価に関しては、分光測色計を用いて顔面白斑部と近接した正常部それぞれにおいて測定した L 値（色の明度を表す指標）の差（ΔL 値）を算出し、ΔL 値の投与開始前後の差を副次評価項目として評価した。

紅斑の評価に関しては、分光測色計による紅斑部の a 値(赤方向の色相と彩度を表す指標)の投与開始前後の差を副次評価項目として評価した。

4) 顔面病変の全般改善度の評価

治験責任医師又は治験分担医師（以下、「治験責任医師等」）が、投与開始 12 週後に顔面病変（血管線維腫、局面、白斑、紅斑）全体の改善度を総合的に評価し、著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、増悪の 5 段階で判定した結果を副次評価項目とした。

5) 患者満足度の評価

投与開始 12 週後において、治療に対する満足度を患者が 5 段階（非常に満足、満足、やや満足、不満、非常に不満）で判定した結果を副次評価項目とした。

(2) 検証試験及び長期試験の有効性評価項目

検証試験及び長期試験においては、多施設共同治験における評価者間のばらつきを防止し、結節性硬化症に伴う皮膚病変の多様な症状を可能な限り客観的に評価するため、病変部写真を用いた中央判定によって本剤の有効性を評価した。

中央写真判定を実施する中央写真判定委員は、治験責任医師、治験分担医師、治験協力者、治験調整医師、医学専門家、治験依頼者等の治験の依頼又は実施に係る者から独立し、かつ日常の診療において血管線維腫の患者を診療している皮膚科医で、治験依頼者と直接的な利害関係のない者として 3 名を選定した。

中央写真判定委員は、つい立てで仕切られた各スペースに設置されたモニター画面を通して、実施医療機関から提供された皮膚病変の画像を基に、盲検下でそれぞれ独立して判定した。中央写真判定の結果は、中央写真判定委員 3 名の判定に基づき多数決により決定したが、3 名の判定が異なった場合は合議により決定した。中央写真判定の判定対象は、血管線維腫の改善度、血管線維腫の大きさの改善度、血管線維腫の紅色調の改善度、白斑の改善度及び局面の改善度とした。

なお、中央写真判定結果との一致度を調べる目的で、実際に患者を直接観察している治験責任医師等による判定も実施した。

1) 血管線維腫の評価

血管線維腫の評価に関しては、腫瘤の大きさ及び紅色調の 2 要素を考慮し、表 2.7.3.1.4-6 に示す判定基準を目安として、治験薬の投与開始直前（ベースライン時点）の状態との比較に基づく「血管線維腫の改善度」を判定した。また、要素ごとの改善度も臨床的に重要な意味を有することから、「血管線維腫の大きさの改善度」を表 2.7.3.1.4-7 に示す判定基準を目安として、また「血管線維腫の紅色調の改善度」を表 2.7.3.1.4-8 に示す判定基準を目安としてそれぞれ判定した。なお、血管線維腫の紅色調の状態に関しては、表 2.7.3.1.4-2 に示す基準でそのレベルを判定した。

検証試験においては、投与開始 4、8、12 週後及び投与終了 4 週後に各評価を実施した。主要評価項目は「投与開始 12 週後における中央写真判定による血管線維腫の改善度」とした。投与開始 4、8 週後及び投与終了 4 週後における中央写真判定による血管線維腫の改善度、各評価時点における治験責任医師等の判定による血管線維腫の改善度、並びに各評価時点における中央写真判定及び治験責任医師等の判定による血管線維腫の大きさ及び紅色調の改善度は、それぞれ副次評価項目とした。

長期試験においては、投与開始 4、8、12、26、39、52 週後に各改善度の評価を実施した。有効性に関する主要評価項目は設定せず、中央写真判定及び治験責任医師等による改善度評価は、いずれも副次評価項目とした。

なお、各改善度の判定基準については、両試験の開始前に中央写真判定委員による模擬判定にて評価者間及び評価者内一致性を確認した。また、評価の統一基準の遵守方法に関する

説明文書により判定基準の解釈の明確化と統一を図り、写真撮影方法の手順書化により撮影画像の質を確保することで、各改善度の判定基準は、検証試験及び長期試験における有効性評価において問題なく使用可能であると判断した。

表 2.7.3.1.4-6 血管線維腫の改善度の判定基準

改善度	判定基準（目安）
著明改善	全体的に腫瘤の縮小や平坦化、又は消失が認められる。 おおむね全体的に赤みが大幅に薄くなる、又は正常部とほぼ同程度の色調になる。
改善	おおむね全体的に腫瘤の縮小や平坦化が認められ、赤みが薄くなる。 又は、部分的に腫瘤が消失して赤みが大幅に薄くなる。
やや改善	部分的に腫瘤の縮小や平坦化が認められ、赤みが薄くなる。 又は、おおむね全体的に赤みがやや薄くなる。
不変	腫瘤の状態や赤みに明確な変化が認められない。
やや悪化	部分的に腫瘤の増大や新生が認められ、赤みが濃くなる。 又は、おおむね全体的に赤みがやや濃くなる。
悪化	おおむね全体的に腫瘤の増大や新生、又は部分的に腫瘤の大幅な増大が認められ、赤みが濃くなる。もしくはそれ以上の悪化が認められる。

【用語の定義】

全体的	：ベースライン時の病変範囲の約 75%以上
おおむね全体的	：ベースライン時の病変範囲の約 50～75%
部分的	：ベースライン時の病変範囲の約 25～50%
大幅に薄くなる	：PANTONE® 色見本に基づく紅色調の状態の 3 段階以上の変化
薄くなる／濃くなる	：PANTONE® 色見本に基づく紅色調の状態の 2 段階の変化
やや薄くなる／やや濃くなる	：PANTONE® 色見本に基づく紅色調の状態の 1 段階の変化

表 2.7.3.1.4-7 血管線維腫の大きさの改善度の判定基準

改善度	判定基準（目安）
著明改善	全体的に腫瘤の縮小や平坦化、又は消失が認められる。
改善	おおむね全体的に腫瘤の縮小や平坦化が認められる。 又は、部分的に腫瘤の消失が認められる。
やや改善	部分的に腫瘤の縮小や平坦化が認められる。
不変	腫瘤の大きさに明確な変化が認められない。
やや悪化	部分的に腫瘤の増大や新生が認められる。
悪化	おおむね全体的に腫瘤の増大や新生、又は部分的に腫瘤の大幅な増大が認められる。 もしくはそれ以上の悪化が認められる。

【用語の定義】

全体的	：ベースライン時の病変範囲の約 75%以上
おおむね全体的	：ベースライン時の病変範囲の約 50～75%
部分的	：ベースライン時の病変範囲の約 25～50%

表 2.7.3.1.4-8 血管線維腫の紅色調の改善度の判定基準

改善度	判定基準（目安）
著明改善	おおむね全体的に赤みが大幅に薄くなる。又は、おおむね全体的に正常部とほぼ同程度の色調になる。
改善	おおむね全体的に赤みが薄くなる。又は、部分的に赤みが大幅に薄くなる。
やや改善	おおむね全体的に赤みがやや薄くなる。又は、部分的に赤みが薄くなる。
不変	腫瘤の赤みに明確な変化が認められない。
やや悪化	おおむね全体的に赤みがやや濃くなる。又は、部分的に赤みが濃くなる。
悪化	おおむね全体的に赤みが濃くなる。 又は、部分的に赤みが大幅に濃くなる。 もしくは、それ以上の悪化が認められる。

【用語の定義】
おおむね全体的　　：ベースライン時の病変範囲の約 50%以上
部分的　　：ベースライン時の病変範囲の約 25～50%
大幅に薄くなる　　：PANTONE®色見本に基づく紅色調の状態の 3 段階以上の変化
薄くなる／濃くなる　　：PANTONE®色見本に基づく紅色調の状態の 2 段階の変化
やや薄くなる／やや濃くなる　　：PANTONE®色見本に基づく紅色調の状態の 1 段階の変化

2) 頭部局面の評価

頭部局面の評価に関しては、その隆起の変化の程度に応じて、表 2.7.3.1.4-9 に示す判定基準を目安として「頭部局面の改善度」を判定した。

検証試験においては投与開始 4、8、12 週後及び投与終了 4 週後に、長期試験においては投与開始 4、8、12、26、39、52 週後に評価を実施し、中央写真判定及び治験責任医師等による改善度評価はいずれも副次評価項目とした。

表 2.7.3.1.4-9 頭部局面の改善度の判定基準

改善度	判定基準（目安）
著明改善	隆起が約 75%以上縮小する。
改善	隆起が約 50～75%縮小する。
やや改善	隆起が約 25～50%縮小する。
不変	隆起の程度に明確な変化が認められない。
やや悪化	隆起が約 25～50%増大する。
悪化	隆起が約 50%以上増大する。

3) 頭部白斑の評価

頭部白斑の評価に関しては、病変部近傍の正常部との色調比較に基づく色調及び病変の面積等に関するベースラインからの変化を総合的に考慮し、表 2.7.3.1.4-10 に示す判定基準を目安として「頭部白斑の改善度」を判定した。

検証試験においては投与開始 4、8、12 週後及び投与終了 4 週後に、長期試験においては投与開始 4、8、12、26、39、52 週後に評価を実施し、中央写真判定及び治験責任医師等による改善度評価はいずれも副次評価項目とした。

表 2.7.3.1.4-10 頭部白斑の改善度の判定基準

改善度	判定基準（目安）
著明改善	正常部の皮膚とほぼ同程度の色調となる（正常部と区別し難い）。 大きさが約 75%以上縮小する。
改善	正常部の皮膚の色調に近づく（正常部と区別できる）。 大きさが約 50～75%縮小する。
やや改善	正常部の皮膚の色調にやや近づく。 大きさが約 25～50%縮小する。
不変	色調や大きさに明確な変化が認められない。
やや悪化	正常部の皮膚との色調の違いがやや明確になる。 大きさが約 25～50%拡大する。
悪化	正常部の皮膚との色調の違いが明確になる。 大きさが約 50%以上拡大する。

4）血管線維腫及びその大きさと紅色調、並びに頭部の白斑及び局面の改善率

中央写真判定及び治験責任医師等による血管線維腫及びその大きさと紅色調、並びに頭部の白斑及び局面の各改善度の判定において、6 段階の改善度を改善／非改善に 2 極化して評価結果をより明確化するため、著明改善又は改善と判定された患者の割合を「改善率」として算出した。各改善率は、いずれも副次評価項目とした。

5）QOL の評価

a）DLQI 及び CDLQI の合計スコアの変化量

DLQI[6]及び CDLQI[7]は、皮膚疾患特異的な QOL 尺度であり、全 10 項目からなる簡便な患者アンケートである。いずれも日本語版[8]が作成され、その信頼性及び妥当性が確認されており、皮膚疾患を対象とした国内治験においても使用実績がある尺度である。また、当該尺度は様々な皮膚疾患の QOL 尺度を測定、比較することが可能とされている。

現在までに、結節性硬化症に伴う皮膚病変に特異的な QOL 評価尺度は開発されていないが、本尺度の開発者である Dr. Andrew Finlay の見解をふまえて、血管線維腫を主とした結節性硬化症に伴う皮膚病変に対しても本尺度を適用可能と判断し、DLQI 及び CDLQI の合計スコアのベースラインからの変化量を検証試験及び長期試験における副次評価項目とした。

検証試験ではスクリーニング検査時の年齢、長期試験では同意取得時の年齢に基づいて、16 歳以上の患者では DLQI、16 歳未満の患者では CDLQI を用いた。DLQI 及び CDLQI の評価では、患者の過去 1 週間における QOL について、それぞれ表 2.7.3.1.4-11 及び表 2.7.3.1.4-13 に示す質問をし、患者自身による 4 段階の回答（表 2.7.3.1.4-12、表 2.7.3.1.4-14）に対応する項目ごとのスコアに基づいて全 10 項目の総合スコアを算出した。さらに、投与開始後の各評価時点における DLQI 及び CDLQI の合計スコアについて、治験薬の投与開始直前（ベースライン）時点の合計スコアからの変化量を求めた。

表 2.7.3.1.4-11 DLQI

下位尺度	得点	質問	
症状・感情	0-6	1	ここ１週間、皮膚にかゆみや痛み（ひりひり、ぴりぴり、ずきずきするような）を感じましたか。
		2	ここ１週間、皮膚の状態のせいで、恥ずかしく思ったり、まわりの人の目が気になったりすることがありましたか。
日常活動	0-6	3	ここ１週間、皮膚の状態のせいで、買い物や家事、家の仕事をするのに支障がありましたか。
		4	ここ１週間、皮膚の状態のせいで、服装に影響がありましたか。
レジャー	0-6	5	ここ１週間、皮膚の状態のせいで、人付き合いや自由時間の過ごし方に影響がありましたか。
		6	ここ１週間、皮膚の状態のせいで、スポーツをするのに支障がありましたか。
仕事・学校	0-3	7	ここ１週間、皮膚の状態のせいで、仕事や勉強が全くできないことがありましたか。 →“いいえ”と答えた方のみにおうかがいします。 ここ１ 週間、皮膚の状態のせいで、仕事や勉強の効率が落ちるようなことがありましたか。
人間関係	0-6	8	ここ１週間、皮膚の状態のせいで、夫（あるいは妻）、恋人、親しい友人、身内や親戚の人たちとの関係がうまくいかないことがありましたか。
		9	ここ１週間、皮膚の状態のせいで、性生活に支障がありましたか。
治療	0-3	10	ここ１週間、皮膚の治療や手入れのために、たとえば家が散らかったり、治療や手入れに時間がかかりすぎるなどの問題がありましたか。

表 2.7.3.1.4-12 DLQI スコアリングの基準

得点	回答内容
3 点	非常に（質問 7 のみ「はい」）
2 点	かなり
1 点	少し
0 点	全くない、この質問は私にあてはまらない

表 2.7.3.1.4-13 CDLQI

質問	
1	この１週間、どのくらい皮膚がかゆくて、ひっかきたくて、ひりひりして、痛かったですか。
2	この１週間、どのくらい皮膚のせいで恥ずかしかったり、気になったり、動転したり、悲しくなったりしましたか。
3	この１週間、どのくらい皮膚のことが友だち関係に影響しましたか。
4	この１週間、どのくらい皮膚のせいで普通と違う特別な服や靴を使ったり変えたりしましたか。
5	この１週間、どのくらい皮膚の問題が外に出かけることや、遊ぶことや趣味に影響しましたか。
6	この１週間、どのくらい皮膚の問題で水泳や運動を中止しましたか。
7	先週は学校がありましたか。それとも休み期間でしたか。 学校があった人は →この１週間、皮膚のせいで学校の勉強にどのくらい影響がでましたか。 休み期間だった人は →この１週間、皮膚の問題で休日の楽しみがどのくらいだめになりましたか。
8	この１週間、皮膚のせいで変な呼ばれ方をしたり、からかわれたり、いじめられたり、質問されたり、避けられたりなどのいやなことがどのくらいありましたか。
9	この１週間、皮膚のことでどのくらい眠れませんでしたか。
10	この１週間、皮膚の治療はどのくらいたいへんでしたか。

表 2.7.3.1.4-14 CDLQI スコアリングの基準

得点	回答内容
3点	ものすごく（質問7の「学校に行けなかった」も含む）
2点	かなり
1点	すこし
0点	ぜんぜん

b）患者満足度

長期試験では、投与開始 12、26、39、52 週後において、本剤による治療の満足度（患者満足度）を、患者又はその代諾者等が 5 段階（非常に満足、満足、どちらとも言えない、不満、非常に不満）で評価した。

2.7.3.1.5 投与量及び投与期間とその設定根拠

本剤の有効性を評価した 3 試験における、用法・用量及び投与期間を表 2.7.3.1.5-1 に示す。

表 2.7.3.1.5-1 3 試験の用法・用量及び投与期間

	第 I/II 相試験	検証試験	長期試験
投与期間	12 週間	12 週間	治験終了時又は製造販売承認時まで
用法・用量	プラセボ、本剤（0.05%、0.1%、0.2%）のいずれかを 1 日 2 回（朝、夕）	プラセボ、本剤（0.2%）のいずれかを 1 日 2 回(朝、就寝前)	本剤（0.2%）を 1 日 2 回（朝、就寝前）
用法・用量の調整	不可	不可	有害事象が認められた場合は、必要に応じて 1 日 1 回（就寝前）への減量可。減量後の再増量をはじめ、用法・用量の調整は責任医師等の判断で適宜可。
塗布上限量	約 375 mg/日	表 2.7.3.1.5-2 のとおり	表 2.7.3.1.5-2 のとおり

(1) 第 I/II 相試験

第 I/II 相試験を実施した大阪大学医学部附属病院皮膚科の金田らは、それ以前に実施した先行試験[4), 5)]において、結節性硬化症患者に対して 0.2%の各種シロリムス外用剤を 1 日 2 回、12 週間投与することにより、血管線維腫の紅色調の変化、丘疹サイズの縮小、皮疹の平坦化などの効果が認められることを報告した。また、いずれの試験においても副作用は認められず、血中シロリムス濃度も定量限界未満であった。

その後、同院の皮膚科及び薬剤部にて皮膚透過性の観点から製剤処方の改良がなされたことを受け、第 I/II 相試験においては 0.2%が最高投与濃度として設定され、より安全と考えられる投与濃度で有効性が認められるかを検討する目的で、0.1%及び 0.05%も投与濃度として設定された。投与期間については過去の臨床試験に準じて 12 週間と設定された。

また、第 I/II 相試験では治験薬がポンプ式チューブ（1 プッシュ：約 125 mg）に充填されており、実施可能性を考慮して、病変部の単位面積あたりの投与量は 50 cm^2 あたり約 125 mg、投与量の上限（塗布上限量）は 1 回あたり 1.5 プッシュ、1 日あたり 3 プッシュ（約 375 mg）に設定された。

(2) 検証試験及び長期試験

2.7.3.2.1 項に示す第 I/II 相試験の結果から、成人と小児のいずれにおいても本剤の推奨濃度は 0.2%であり、1 日 2 回で 12 週間投与した際の忍容性及び有効性評価の実施可能性についても問題ないと考えられたことから、検証試験及び長期試験における本剤の投与濃度は 0.2%、検証試験における投与期間は 12 週間とした。

病変部の単位面積あたりの投与量は、第 I/II 相試験での設定に準じて 50 cm^2 あたり約 125 mg に設定した。一方、塗布上限量に関して、血管線維腫を含む頭部の皮膚病変に対して塗布するための必要量を適切に確保するためには、第 I/II 相試験までの投与経験から、1 日あたりの塗布上限量として第 I/II 相試験での規定の 2 倍程度が必要と考えられた。そこで、当該上限量を塗布した場合の安全性について、以下のように検討した。

まず、病変部局所での投与量は、第 I/II 相試験と同じく 50 cm^2 あたり 125 mg を目安とすることから、局所的な薬物濃度の上昇の程度やそれに伴って生じる何らかの有害事象の程度及び発現率などは第 I/II 相試験と同程度であると予想された。一方、塗布上限量を増やすことで血中シロリムス濃度が高まる可能性が考えられた。この点に関して、第 I/II 相試験では、0.2%群の成人患者においては 3/4 例で 0.10～0.20 ng/mL、小児患者では全 4 例で 0.11～0.25 ng/mL の血中濃度が検出されたものの、シロリムス錠剤（ラパリムス®錠）2 mg/日の経口投与で定常状態にあるリンパ脈管筋腫症（LAM）患者に同 2 mg を食後単回投与したときの定常状態の血中トラフ濃度（平均値：8.2 ng/mL）[9)] と比べると極めて低値であった。また、LAM に対する臨床試験で設定された目標トラフ濃度（5～15 ng/mL）や外国添付文書においてシロリムス単剤で免疫抑制作用の維持に必要とされるトラフ濃度の下限値（12 ng/mL、いずれもクロマトグラフ法）と比較しても約 1/60～1/20 という非常に低濃度であり、本試験における塗布上限量が第 I/II 相試験の 2 倍程度であれば、血中濃度は第 I/II 相試験と同様に極めて低濃度で推移すると考えられた。すなわち、シロリムス錠剤投与時に懸念される何らかの全身的副作用が発現する可能性は非常に小さく、局所的皮膚症状及び全身的副作用の懸念は、いずれも第 I/II 相試験と同程度であると考えられたことから、1 日あたりの塗布上限量を第 I/II 相試験の 2 倍程度で設定することに問題はないと考えられた。

なお、検証試験及び長期試験の治験薬はアルミラミネート製チューブ又はアルミチューブに充填されており、第 I/II 相試験のように塗布上限量を細かく設定することは困難であった。そこで、表 2.7.3.1.5-2 に示すとおり、年齢区分（場合によっては体表面積区分）に応じた 1 日あたりの塗布上限量を設定し、それを遵守させるために、治験薬の処方本数についても来院間隔に応じて上限を設定した。

表 2.7.3.1.5-2 検証試験及び長期試験における塗布上限量

年齢区分	体表面積の目安	1 日あたりの塗布上限量 押し出す長さの目安 [a]		検証試験における 処方本数の上限 （次回来院まで [b]）	長期試験における 処方本数の上限 （1 ヵ月あたり）
5 歳以下	0.8 m^2 未満	400 mg	①約 2～3 cm 分 ②約 1 cm 分	10g チューブ 2 本	10g チューブ 2 本
6～11 歳	0.8 m^2 以上 1.3 m^2 未満	600 mg	①約 3～4 cm 分 ②約 1.5～2 cm 分	10g チューブ 3 本	10g チューブ 2 本
12 歳以上	1.3 m^2 以上	800 mg	①約 4～5 cm 分 ②約 2.5 cm 分	10g チューブ 4 本	10g チューブ 3 本

a：①と②は、それぞれ検証試験及び長期試験の一部ロット（製造番号：NP12C[redacted]、NP12C[redacted]、NP12C[redacted]、NP12C[redacted]）、長期試験の一部ロット（製造番号：NP12C[redacted]）の各治験薬チューブから押し出した長さの目安を示す
b：検証試験の治験薬投与期間における規定来院間隔は一定（4 週、許容期間±1 週）とした

2.7.3.1.6 症例数とその設定根拠

(1) 第 I/II 相試験

第 I/II 相試験は本剤を結節性硬化症患者に初めて投与する探索段階の試験であり、安全性と有効性の両方の観点から症例数の設定がなされた。

まず、安全性の観点から、重大な有害事象の真の発生確率が 5%の時に観測された発生割合が 25%以上となって投与を中止する確率（第 1 種の過誤確率）を 10%以下に抑えた上で、真の発生確率が 25%以上の時には重大な有害事象の発生割合が 25%以上となる確率が相対的に高くなる症例数が検討された。また、有効性の観点では、プラセボ群に割り付けられる症例数の最少化を考慮しつつ、先行試験[4),5)]の結果と第 I/II 相試験で用いる検定方法に基づいて、3 種類の各投与濃度内の群間比較において約 80%の検出力を確保できる症例数が検討された。

その結果、成人と小児のいずれについても投与群ごとに 6 例（本剤群 4 例、プラセボ群 2 例）、合計としてそれぞれ 18 例が必要と考えられ、成人と小児の合計として 36 例（本剤群 24 例、プラセボ群 12 例）が目標症例数として設定された。

(2) 検証試験

血管線維腫の臨床経過や病態を考慮しつつ、第 I/II 相試験の各種データを詳細に検討した結果、血管線維腫の状態が検証試験の選択基準に合致する小児患者と成人患者の間に明確な薬剤反応性の違いはないものと考えられ、推奨濃度や評価方法が同一であることから、検証試験は小児患者と成人患者のデータを併合して解析することとした。従って、検証試験における目標症例数は、成人（19 歳以上）と小児（18 歳以下）を合わせた全例での主要評価項目の解析において十分な検出力を確保しつつ、成人と小児それぞれにおける本剤の有効性及び安全性についても、部分集団での検討が可能な例数を設定した。

具体的には、まず写真判定による本剤の効果の大きさを知るために、第 I/II 相試験に参加した患者 36 例（本剤群 24 例、プラセボ群 12 例）のベースライン及び投与開始 12 週後の病変部写真を用いて、2.7.3.1.4 項の(2)に示した判定基準に従って血管線維腫の改善度の模擬写真判定を実施した。その評価結果を参考として、表 2.7.3.1.6-1 のとおり改善度分布を作成した。

表 2.7.3.1.6-1 模擬写真判定による血管線維腫の改善度分布

対象	投与群	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化
小児	本剤	12	33%	42%	14%	11%	0%	0%
	プラセボ	6	0%	0%	21%	29%	50%	0%
成人	本剤	12	0%	42%	47%	11%	0%	0%
	プラセボ	6	0%	0%	21%	62%	17%	0%

この分布に基づいて、本剤群とプラセボ群の症例数比率を 1：1、有意水準を両側 0.05、順序尺度を仮定して成人及び小児における必要症例数を求めた。その結果、部分集団での解析として、成人と小児同時に検出力（$1-\beta$）＝ 0.8 を満たす症例数はそれぞれ 21 例、17 例となり、中止・脱落例を考慮すると、小児 20 例、成人 25 例（合計 45 例）が最低必要症例数と考えられた。

さらに、探索的に小児における各年齢区分での解析が可能となるよう小児の症例数をより多く集積するため、また、より多くの安全性データを収集するため、全体として 60 例を目標症例数として設定することとした。なお、この目標症例数における主要評価項目である全例（成人小児全体）での検出力は 0.99 以上であった。

(3) 長期試験

長期試験については、その主目的が長期投与時の安全性の検討であることから、検証試験に参加したすべての患者が参加可能な計画とした。加えて、選択除外基準に抵触したために検証試験に参加できなかった患者（例：血管線維腫の丘疹が 2 ヵ所以下、2 mm 未満、又は紅色調を有しない患者、mTOR 阻害剤やタクロリムス外用剤を使用中の患者など）も参加可能とした。

上記患者を 20 例と見込み、検証試験の目標症例数 60 例と合わせた「80 例以上」を長期試験における目標症例数として設定した。

2.7.3.1.7 解析方法

(1) 解析対象集団

第 I/II 相試験では、治験薬を投与された 36 例の患者すべてを安全性及び有効性の解析対象集団として扱った。検証試験及び長期試験においても、治験薬を投与された患者すべて（検証試験：62 例、長期試験：94 例）を安全性及び有効性の解析対象集団とした。

(2) 有効性評価項目の解析方法

本剤の有効性を評価した 3 試験のそれぞれで計画した有効性評価項目に関する解析方法の詳細は、2.7.3.2 項に示した。概略は以下のとおりである。

1) 第 I/II 相試験

有効性に関する主要評価項目である「投与開始 12 週後の腫瘤の大きさと紅色調の合成変数」、腫瘤の大きさ及び紅色調の改善度、並びに全般改善度に関しては、評価値の頻度分布を投与量群ごとに示すとともに、本剤群とプラセボ群の差を Wilcoxon 順位和検定により解析した。腫瘤体積、腫瘤体積のベースライン値に対する変化量及び腫瘤の紅色調の測定値については、経時推移を一覧表に示すとともに、繰返し測定データに関する分散分析により投与量、成人と小児、投与開始からの時間の効果を測定値又はその対数変換値を用いて解析した。有意水準は副次評価項目を含め片側 5%とし、プラセボ、本剤 0.05%、0.1%及び 0.2%の投与量間で用量反応曲線を推定し、多重性を考慮した Shirley-Williams 検定を用いて用量反応性を評価した。

2) 検証試験

有効性の主要評価項目である「中央写真判定による投与開始 12 週後の血管線維腫の改善度」を含め、中央写真判定及び治験責任医師等の判定による各評価時点の血管線維腫及びその大きさと紅色調、頭部の白斑及び局面の各改善度、並びに DLQI/CDLQI の合計スコアのベースラインからの変化量については、本剤群とプラセボ群の 2 群間を Wilcoxon 順位和検定により比較した。また、中央写真判定及び治験責任医師等の判定による各改善度における「改善」以上の患者の割合（改善率）について、評価時点ごとに本剤群とプラセボ群の 2 群間を Fisher 直接確率検定により比較した。

3) 長期試験

長期試験については、その主目的が長期投与時の安全性の検討であり、比較対照群も設定しなかったことから、各有効性評価項目については、その特性に応じて要約統計量や症例数、割合等を適切な方法で算出するのみとした。

なお、中間解析として全例が投与開始 6 ヵ月後の検査・観察を終えると想定された時点でカットオフし、当該カットオフデータ（6 ヵ月データ）に基づく解析結果を「6 ヵ月中間報告」としてまとめ、承認申請資料とした。同様に、未来院の 1 例を除く全例が投与開始 12 ヵ月後の検査・観察を終えた時点でカットオフし、当該カットオフデータ（12 ヵ月データ）に基づく解析結果を「12 ヵ月中間報告」としてまとめ、審査期間中に追加提出した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 第 I/II 相試験

第 I/II 相試験の方法と結果の要約を、表 2.7.3.2.1-1 に示す。

表 2.7.3.2.1-1 第 I/II 相試験の方法と結果の要約

試験番号	OSD-001-001
添付資料番号	＜5.3.5.1-1＞
標題	結節性硬化症に伴う顔面皮膚病変に対する OSD-001 の安全性と有効用量を推定する投与量ごとにプラセボ対照二重盲検無作為化並行群配置とする群増量試験（第 I/II 相）
目的	結節性硬化症に伴う顔面皮膚病変の成人及び小児患者を対象として、本剤の 0.05%～0.2%までの用量範囲において安全に投与可能な最大用量を推定するとともに、皮膚病変の改善を指標として有効用量を探索する。 また、本剤を顔面局所に投与した場合の薬物動態を検討する。
試験デザイン	単施設、プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群配置、群増量試験
対象	結節性硬化症に伴う顔面皮膚病変（血管線維腫及び局面、紅斑又は白斑）を有する患者
選択基準	(1) 日本皮膚科学会の結節性硬化症のガイドラインの診断基準により、結節性硬化症と確定診断できた患者 (2) 顔面に血管線維腫の孤立性丘疹（長径が 2 mm 以上で、紅色調を有するもの）を少なくとも 3 ヵ所以上認める患者（紅色調を有するとは紅色調の評価値 2 以上をいう。） (3) 血管線維腫へのレーザー治療及び外科的治療が適応できない患者、あるいは外科的治療を希望しない患者 (4) 治験責任医師又は治験分担医師の指示に従い、本人もしくは代諾者が患者日誌を記入することができる患者 (5) 本試験の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人又は代諾者の自由意思による文書同意が得られた患者 (6) 同意取得時に年齢が 3 歳以上、65 歳未満の患者
除外基準	(1) 計画的な塗布あるいは経過のフォローができない患者 (2) 病変部に重篤なびらんや潰瘍等の皮膚病変がある患者 (3) マクロライド系の抗生物質に対して、アレルギーのある患者 (4) 症例登録前 12 ヵ月以内にシロリムス、エベロリムス（mTORC1 阻害剤）又はテムシロリムス（mTORC1 阻害剤）による治療を受けた患者 (5) 症例登録前 3 ヵ月以内にタクロリムスの塗布療法を受けた患者 (6) 症例登録前 6 ヵ月以内に、対象部位にレーザー治療や外科的治療を受けた患者 (7) 重篤な心疾患・肝疾患・肺疾患・血液疾患等、本試験の参加に不適当と考えられる合併症を有する患者 (8) アルコール過敏症の患者 (9) 妊娠又は妊娠している可能性のある患者及び授乳中の患者 (10) 治験参加期間中に有効な避妊法を実施することに同意できない患者 (11) 同意取得日前 6 ヵ月以内に他の治験に参加した患者 (12) 本試験に参加することが不適当と治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者
治験薬	被験薬：OSD-001（0.05%、0.1%、0.2%の 3 種） 対照薬：プラセボ
投与量	1 日 2 回（朝、夕）、対象部位に塗布した。投与量は病変部 50 cm^2 あたり 1 プッシュ（約 125 mg）を基準とし、病変の大きさに応じて適量を塗布した。ただし、1 回 1.5 プッシュ、1 日 3 プッシュを上限とした。
投与期間	12 週間（投与後の後観察期間 4 週間）
症例数 （解析対象例数）	36 例（成人 18 例、小児 18 例）、各投与濃度 12 例 被験薬群（0.05%群、0.1%群、0.2%群）各 8 例（成人 4 例、小児 4 例） プラセボ群各 4 例（成人 2 例、小児 2 例）
試験スケジュール	＜2.7.6.1.1＞を参照
有効性評価項目	【主要評価項目】 ・ 投与開始 12 週後における合成変数（評価対象 3 腫瘤の体積及び紅色調の改善度スコアの和）

表 2.7.3.2.1-1 第 I/II 相試験の方法と結果の要約（続き）

有効性評価項目（続き）	【副次評価項目】 ・ 投与終了 4 週後における合成変数 ・ 投与開始 12 週後における腫瘤体積の改善度（評価対象 3 腫瘤の体積和の変化率に基づく改善度） ・ 投与開始 12 週後における腫瘤紅色調の改善度（評価対象 3 腫瘤の紅色調評価値和の変化量に基づく改善度） ・ 局面の改善度（隆起の高さの変化に基づく改善度） ・ 白斑、紅斑の程度 ・ 測定部位の組織所見 ・ 投与開始 12 週後における顔面病変の全般改善度 ・ 投与開始 12 週後における患者満足度
安全性評価項目	【主要評価項目】 ・ 投与開始 4 週間以内における治験薬の投与中止又は治験の中止に至る有害事象 【その他】 ・ 皮膚刺激症状（塗布部位における紅斑、丘疹、水疱、びらん、鱗屑付着、その他の症状） ・ 有害事象の内容、重篤度、重症度、転帰 ・ 臨床検査 ・ 血中シロリムス濃度
有効性評価項目に関する解析方法	【有効性解析対象集団】 登録例のうち、治験薬を投与されていない患者及び投与開始後の主要評価項目のスコアがない患者を除いた集団とした。 【主要評価項目】 ・ 投与開始 12 週後における合成変数に関して、成人小児別の部分集団及び全体集団（小児と成人を併合）について、評価値の頻度分布を投与量群ごとに示すとともに、全体集団で本剤群とプラセボ群の分布の差を Wilcoxon 順位和検定で評価した。 ・ P 値は片側で正確計算法による値とし、有意水準は 5%とした。 ・ 有効性に関する用量反応曲線を推定することを目的とし、プラセボ群を併合した上で、プラセボ、0.05%、0.1%、0.2%の投与量の間で用量反応曲線を推定し、多重性を考慮した Shirley-Williams 検定を用いて用量反応性（下降手順にて 0.2%、0.1%、0.05%の順に検定）を評価した（結果は＜2.7.6.1＞を参照）。 【副次評価項目】 ・ 投与終了 4 週後における合成変数、腫瘤体積の改善度、腫瘤紅色調の改善度及び顔面病変の全般改善度に関して、主要評価と同じ解析を実施した。 ・ 腫瘤体積及びそのベースラインからの変化量については、経時推移を一覧表に示すとともに、繰返し測定データに関する分散分析により投与量、成人と小児、投与開始からの時間の効果を測定値の対数変換値を用いて解析した（結果は＜2.7.6.1＞を参照）。 ・ 腫瘤の紅色調の測定値については、経時推移を一覧表に示すとともに、測定値を目的変数とし、投与群、成人・小児、評価時期、Slope（投与群×評価時期）を固定効果とする繰返し測定データに関する分散分析により解析した。測定値は対数変換値を用いた（結果は＜2.7.6.1＞を参照）。 ・ P 値は片側で正確計算法による値とし、有意水準は 5%とした。
有効性の結果	【主要評価項目】 投与開始 12 週後における合成変数について、全体では 0.05%群及び 0.2%群が、成人では 0.2%群が、小児ではすべての本剤群がそれぞれプラセボ群に比べて有意に優れ、血管線維腫の改善が認められた。 【副次評価項目】 ・ 投与終了 4 週後における合成変数については、成人及び小児の部分集団ではいずれの両群間にも有意差は認められなかったが、全体ではすべての本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れ、血管線維腫の改善が認められた。 ・ 投与開始 12 週後における腫瘤体積の改善度については、成人ではいずれの両群間にも有意差は認められなかったが、全体では 0.05%群及び 0.2%群が、小児では 0.2%群がそれぞれプラセボ群に比べて有意に優れ、腫瘤体積の縮小が認められた。 ・ 投与開始 12 週後における腫瘤紅色調の改善度及び顔面病変の全般改善度については、全体及び小児では 0.05%群及び 0.2%群が、成人では 0.2%群がそれぞれプラセボ群に比べて有意に優れ、腫瘤紅色調及び顔面皮膚病変の改善が認められた。 ・ 投与開始 12 週後における患者満足度については、成人ではいずれの両群間にも有意差は認められなかったが、全体では 0.05%群が、小児ではすべての本剤群がそれぞれプラセボ群に比べて有意に優れ、高い満足度が認められた。 ・ 局面の改善度、白斑及び紅斑の程度並びに測定部位の組織所見については、評価対象例数が少なく十分な検討ができなかった。

表 2.7.3.2.1-1 第 I/II 相試験の方法と結果の要約（続き）

安全性の結果	有害事象として、本剤 0.2%群で皮膚乾燥を主とする皮膚刺激症状が多く認められたが、重症度はいずれも軽度又は中等度であり、処置により回復し治験継続が可能であった。また、重篤な副作用の発現はなく、投与中止に至った症例もなかった。よって、本剤のシロリムス濃度として 0.2%までは忍容性があると考えられた。
実施施設	1 施設（大阪大学医学部附属病院）
実施期間	2013 年 12 月～2014 年 7 月

2.7.3.2.2 検証試験

検証試験の方法と結果の要約を、表 2.7.3.2.2-1 に示す。

表 2.7.3.2.2-1 検証試験の方法と結果の要約

試験番号	NPC-12G-1
添付資料番号	＜5.3.5.1-2＞
標題	結節性硬化症に伴う皮膚病変を対象とした NPC-12G の第 III 相試験
目的	結節性硬化症に伴う血管線維腫に対する本剤の有効性を検証するとともに、他の皮膚病変に対する有効性、安全性について検討する。
試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、層別無作為化、二重盲検群間比較
対象	結節性硬化症に伴う血管線維腫を有する患者
選択基準	(1) 同意取得時の年齢が 3 歳以上の男女。 (2) 結節性硬化症の診断基準（International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference 2012）における Definite diagnosis に該当する患者。 (3) スクリーニング検査時に顔面に血管線維腫の丘疹（長径 2 mm 以上、紅色調を有するもの）を 3 ヵ所以上認める患者。 (4) 血管線維腫に対するレーザー治療及び外科的治療（液体窒素療法、光線療法を含む）の適応が困難な患者又はレーザー治療及び外科的治療（液体窒素療法、光線療法を含む）を希望しない患者。 (5) 治験参加にあたり十分な説明を受け、かつ説明内容を十分に理解した上で、患者本人又は代諾者の自由意思に基づく文書同意が得られた患者。
除外基準	(1) 本人又は代諾者等による治験薬の計画的な塗布が困難な患者。 (2) 血管線維腫の病変部又はその周辺に、びらん、潰瘍、皮疹等の臨床所見があり、安全性又は有効性の評価に影響を与えると考えられる患者。 (3) 静止指示が守れないなど、病変部の写真を適切に撮影することが困難であると考えられる患者。 (4) シロリムスに対するアレルギー又はアルコール過敏症の既往・合併がある患者。 (5) 悪性腫瘍、感染症、重篤な心疾患、肝機能障害、腎機能障害、血液疾患を合併している患者（医薬品等の副作用の重篤度分類基準におけるグレード 2 以上を参考に治験責任医師又は治験分担医師（以下、治験責任医師等）が判断する）。 (6) 管理不良な糖尿病（空腹時血糖値>140 mg/dL 又は食後血糖値>200 mg/dL）、脂質異常症（コレステロール >300 mg/dL 又は >7.75 mmol/L、トリグリセリド >300 mg/dL 又は >3.42 mmol/L のいずれか）など、本試験の参加に不適当と考えられる疾患を合併している患者。 (7) 仮登録前 12 ヵ月以内に mTOR 阻害作用を有する薬剤（シロリムス、エベロリムス、テムシロリムス等）を使用した患者。 (8) 仮登録前 3 ヵ月以内に、血管線維腫の病変部にタクロリムス外用剤を使用した患者。 (9) 仮登録前 6 ヵ月以内に、血管線維腫の病変部にレーザー治療や外科的治療（液体窒素療法、光線療法を含む）を受けた患者。 (10) 妊娠中又は妊娠している可能性のある患者及び授乳中の患者。 (11) 治験参加同意日以降、後観察期間又は中止後フォローアップが完了するまで適切に避妊することに同意できない患者。 (12) 仮登録前 6 ヵ月以内に他の治験に参加し、治験薬を使用した患者。 (13) その他、治験責任医師等が本試験への参加が不適当と判断した患者。
治験薬	被験薬：NPC-12G ゲル 0.2%（本剤） 対照薬：プラセボ

表 2.7.3.2.2-1 検証試験の方法と結果の要約（続き）

<table>
<tr><td>投与量</td><td>本剤あるいはプラセボゲルのいずれかを 1 日 2 回（朝・就寝前）、顔面又は頭部の病変部に均一に塗布した。血管線維腫病変部に塗布した後に、頭部（首から上）の白斑及び局面に塗布することとした。
投与量は、病変部 50 cm^2 あたり 125 mg（チューブから押し出した長さとして約 0.5～1 cm）を目安とし、1 日あたりの投与量と次回規定来院まで（約 1 ヵ月間）の処方チューブ本数について、年齢区分に応じて以下のように上限を設定した。ただし、各年齢区分の標準的な体格（体表面積）から大きく逸脱する患者については、年齢区分ではなく体表面積区分に応じた投与量及び処方本数の上限値を採用した。

<table>
<tr><th>年齢区分</th><th>体表面積の目安</th><th>1 日あたりの
塗布上限量</th><th>次回規定来院までの
処方本数の上限</th></tr>
<tr><td>5 歳以下</td><td>0.8 m^2 未満</td><td>400 mg（約 2～3 cm 分）</td><td>10 g チューブ 2 本</td></tr>
<tr><td>6～11 歳</td><td>0.8 m^2 以上 1.3 m^2 未満</td><td>600 mg（約 3～4 cm 分）</td><td>10 g チューブ 3 本</td></tr>
<tr><td>12 歳以上</td><td>1.3 m^2 以上</td><td>800 mg（約 4～5 cm 分）</td><td>10 g チューブ 4 本</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>12 週間（投与後の後観察期間 4 週間）</td></tr>
<tr><td>症例数
（解析対象例数）</td><td>計画時：
60 例（各群 30 例、本登録例数として）
ただし、少なくとも小児 20 例、成人 25 例をそれぞれ組み入れることとし、両投与群の合計として、少なくとも以下に示す各年齢区分別の症例数を確保するものとした。

<table>
<tr><th>年齢区分</th><th>体表面積の目安</th><th>最少確保症例数</th></tr>
<tr><td>5 歳以下</td><td>0.8 m^2 未満</td><td>3 例</td></tr>
<tr><td>6～11 歳</td><td>0.8 m^2 以上 1.3 m^2 未満</td><td>6 例</td></tr>
<tr><td>12～18 歳</td><td rowspan="2">1.3 m^2 以上</td><td>6 例</td></tr>
<tr><td>19 歳以上</td><td>25 例</td></tr>
</table>

解析時：
治験薬投与例数：62 例
有効性解析対象例数：62 例
安全性解析対象例数：62 例</td></tr>
<tr><td>試験スケジュール</td><td>＜2.7.6.2.1＞を参照</td></tr>
<tr><td>有効性評価項目</td><td>【主要評価項目】
投与開始 12 週後における中央写真判定による血管線維腫の改善度

【副次評価項目】
以下の 7 項目の評価時期は、(1)は投与開始 4、8 週後及び投与終了 4 週後、(2)～(7)はいずれも投与開始 4、8、12 週後及び投与終了 4 週後とした。
(1)　血管線維腫の改善度（中央写真判定）
(2)　血管線維腫の改善度（治験責任医師等の判定）
(3)　血管線維腫の大きさの改善度（中央写真判定及び治験責任医師等の判定）
(4)　血管線維腫の紅色調の改善度（中央写真判定及び治験責任医師等の判定）
(5)　頭部（首から上）の白斑及び局面の改善度（中央写真判定及び治験責任医師等の判定）
(6)　主要評価項目及び副次評価項目(1)～(5)における「改善」以上の患者の割合（改善率）
(7)　DLQI 及び CDLQI の合計スコアの変化量</td></tr>
<tr><td>安全性評価項目</td><td>(1)　有害事象及び副作用の発現率
(2)　重篤な有害事象及び副作用
(3)　重要な有害事象及び副作用
(4)　臨床検査、バイタルサイン
(5)　血中シロリムス濃度</td></tr>
<tr><td>有効性評価項目に関する解析方法</td><td>【主要評価項目】
中央写真判定による投与開始 12 週後（又は中止時）における血管線維腫の改善度について、Wilcoxon 順位和検定により本剤群とプラセボ群の 2 群間で比較した。</td></tr>
</table>

表 2.7.3.2.2-1 検証試験の方法と結果の要約（続き）

有効性評価項目に関する解析方法（続き）	【副次評価項目】 投与開始 4、8、12 週後及び投与終了 4 週後の各評価時点で以下の解析を行った。 (1) 血管線維腫の改善度（中央写真判定による投与開始 12 週後を除く）について、Wilcoxon 順位和検定により本剤群とプラセボ群の 2 群間で比較した。 (2) 血管線維腫の大きさ及び紅色調、頭部の白斑及び局面の各改善度について、Wilcoxon 順位和検定により本剤群とプラセボ群の 2 群間で比較した。 (3) 各改善度における「改善」以上の患者の割合（改善率）について、Fisher 直接確率検定により本剤群とプラセボ群の 2 群間で比較した。 (4) DLQI/CDLQI のそれぞれ合計スコアのベースラインからの変化量について、Wilcoxon 順位和検定により本剤群とプラセボ群の 2 群間で比較した。 (5) DLQI の各下位尺度スコアのベースラインからの変化量について、Wilcoxon 順位和検定により本剤群とプラセボ群の 2 群間で比較した。
有効性の結果	【主要評価項目】 投与開始 12 週後の血管線維腫の改善度（中央写真判定）は、本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（P<0.001）。 【副次評価項目】 ・ 血管線維腫の改善度（中央写真判定）は、投与開始 4、8 週後及び投与終了 4 週後のいずれの時点においても、本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（P<0.001）。 ・ 血管線維腫の大きさ及び紅色調の各改善度（中央写真判定）は、いずれの評価時点においても、本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（P<0.001）。 ・ 血管線維腫の改善率（中央写真判定）は、投与開始 4、8 及び 12 週後において、本剤群がプラセボ群に比べて有意に高率であった（P<0.05）。 ・ 血管線維腫の大きさの改善率（中央写真判定）は、投与開始 4、8 及び 12 週後において、また血管線維腫の紅色調の改善率（中央写真判定）は、投与開始 8 及び 12 週後において、本剤群がプラセボ群に比べてそれぞれ有意に高率であった（P<0.01）。 ・ 頭部の局面の改善度（中央写真判定）は、投与開始 4、8 及び 12 週後において、本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（P<0.01）。 ・ 局面の改善率（中央写真判定）は、投与開始 8 及び 12 週後において、本剤群がプラセボ群に比べて有意に高率であった（P<0.05）。 ・ 頭部の白斑の改善度（中央写真判定）は、評価対象例数が 9 例と少なく、いずれの評価時点においても、両群間に有意差は認められなかった。 ・ DLQI 及び CDLQI については、ベースライン時点における合計スコアが両群とも 2 点に満たず、それぞれの合計スコア及び DLQI の各下位尺度スコアのベースラインからの変化量について意義のある検討はできなかった。 ・ 血管線維腫の改善度に関する中央写真判定と治験責任医師等の判定はおおむね一致した。
安全性の結果	皮膚乾燥、適用部位刺激感及びそう痒症が比較的高頻度に認められたが、高度の有害事象は認められず、すべて投与継続が可能であったことから、本剤は良好な忍容性を示した。
実施施設	9 施設（日本）
実施期間	2015 年 12 月～2016 年 10 月

2.7.3.2.3 長期試験

長期試験の方法と結果（12 ヵ月データ）の要約を、表 2.7.3.2.3-1 に示す。

なお、中央写真判定委員会は、ベースラインから有効性の最終評価時点である投与開始 52 週後までの画像一式が揃い、その補正が完了した症例が一定数集積した時点での随時開催としたため、中央写真判定による評価対象例数は、有効性解析対象例数よりも少なくなっている。

表 2.7.3.2.3-1 長期試験の方法と結果（12 ヵ月データ）の要約

試験番号	NPC-12G-2
添付資料番号	＜5.3.5.2-2＞
標題	結節性硬化症に伴う皮膚病変を対象とした NPC-12G の長期投与試験
目的	結節性硬化症に伴う血管線維腫及び他の皮膚病変に対する本剤の長期投与時の安全性及び有効性について検討する。また、代替治療薬のない患者に対して薬剤を継続提供する。
試験デザイン	非盲検、非対照、多施設共同試験
対象	結節性硬化症に伴う皮膚病変（血管線維腫、頭部局面又は頭部白斑）を有する患者
選択基準	(1) 同意取得時の年齢が 3 歳以上の男女。 (2) 結節性硬化症の診断基準（International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference 2012）における Definite diagnosis に該当する患者。 (3) スクリーニング又はベースライン時点で頭部（首から上）に結節性硬化症に伴う血管線維腫、白斑、局面のいずれかの病変がある患者。 (4) 患者本人又は家族等より本剤の使用又は使用継続の要望がある患者。 (5) 治験責任医師又は治験分担医師（以下、治験責任医師等）により、本剤の使用又は使用継続が妥当と判断された患者。 (6) 治験参加にあたり十分な説明を受け、かつ説明内容を十分に理解した上で、患者本人又は代諾者の自由意思に基づく文書同意が得られた患者。
除外基準	(1) 検証試験を中止の申し出（同意の撤回）により中止した患者。 (2) 検証試験において、妥当な理由のない未塗布（塗布忘れ等）の回数が全体の 25%超であった患者。 (3) 血管線維腫の病変部又はその周辺に、びらん、潰瘍、皮疹等の臨床所見があり、安全性又は有効性の評価に影響を与えると考えられる患者。 (4) シロリムスに対するアレルギー、アルコール過敏症の既往・合併がある患者。 (5) 悪性腫瘍、感染症、重篤な心疾患、肝機能障害、腎機能障害、血液疾患を合併している患者（医薬品等の副作用の重篤度分類基準におけるグレード 2 以上を参考に治験責任医師等が判断する）。 (6) 管理不良な糖尿病（空腹時血糖値>140 mg/dL 又は食後血糖値>200 mg/dL）、脂質異常症（コレステロール >300 mg/dL 又は >7.75 mmol/L、トリグリセリド >300 mg/dL 又は >3.42 mmol/L のいずれか）など、本試験の参加に不適当と考えられる疾患を合併している患者。 (7) 妊娠中又は妊娠している可能性のある患者及び授乳中の患者。 (8) 治験参加同意日以降、治験終了まで又は中止後フォローアップが完了するまで適切に避妊することに同意できない患者。 (9) 治験参加同意日の 6 ヵ月前以降に本剤の検証試験を除く他の治験に参加し、治験薬を使用した患者。 (10) 治験責任医師等が、本試験への参加が不適当と判断した患者。
治験薬	NPC-12G ゲル 0.2%（本剤）
投与量	本剤を 1 日 2 回（朝・就寝前）、顔面の血管線維腫、頭部（首から上）の白斑及び局面の各病変部に均一に塗布した。 投与量は、病変部 50cm^2 あたり 125 mg（チューブから押し出した長さとしておよそ 0.5～1 cm、製造番号が NP12G[redacted] 以降の治験薬ではおよそ 0.3 cm）を目安とし、年齢区分に応じた 1 日あたりの塗布上限量を超えない範囲で塗布した。 有害事象が認められ、責任医師等により用法・用量の調整が必要と判断された場合は、1 日 1 回（就寝前）の塗布への減量を可能とした。減量後の再増量をはじめとして用法・用量の調整は責任医師等の判断で適宜可能としたが、用法・用量の変更理由を明らかにした。 安全性を考慮して、1 日あたりの投与量と 1 ヵ月あたりの処方チューブ本数について、年齢区分に応じて以下のように上限を設定した。ただし、各年齢区分の標準的な体格（体表面積）から大きく逸脱する患者については、年齢ではなく体表面積区分に応じた投与量及び処方本数の上限値を採用した。

表 2.7.3.2.3-1 長期試験の方法と結果（12 ヵ月データ）の要約（続き）

<table>
<tr><td>投与量（続き）</td><td>
<table>
<tr><th>年齢区分</th><th>体表面積の目安</th><th colspan="2">1 日あたりの
塗布上限量</th><th>1 ヵ月あたりの
処方本数の上限</th></tr>
<tr><td>5 歳以下</td><td>0.8 m^2未満</td><td>400 mg</td><td>①約 2～3 cm 分
②約 1 cm 分</td><td>10 g チューブ 2 本</td></tr>
<tr><td>6～11 歳</td><td>0.8 m^2以上
1.3 m^2未満</td><td>600 mg</td><td>①約 3～4 cm 分
②約 1.5～2 cm 分</td><td>10 g チューブ 2 本</td></tr>
<tr><td>12 歳以上</td><td>1.3 m^2以上</td><td>800 mg</td><td>①約 4～5 cm 分
②約 2.5 cm 分</td><td>10 g チューブ 3 本</td></tr>
</table>
＊：①製造番号が NP12G[redacted]、NP12G[redacted]、NP12G[redacted]、NP12G[redacted] の治験薬
②製造番号が NP12G[redacted] の治験薬
</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>治験終了時又は製造販売承認時まで
ただし、有効性データの収集は 52 週後（12 ヵ月後）時点までとした。
なお、製造販売承認後は製造販売後臨床試験に切り替えて、本剤（市販薬）の使用が可能となった日又は 2018 年 9 月 30 日のうちいずれか早い日まで投与を継続することとした。</td></tr>
<tr><td>症例数
（解析対象例数）</td><td>計画時：
80 例以上
解析時：
治験薬投与例数：94 例
有効性解析対象例数：92 例
安全性解析対象例数：94 例</td></tr>
<tr><td>試験スケジュール</td><td>＜2.7.6.3.1＞を参照</td></tr>
<tr><td>有効性評価項目</td><td>投与開始 4、8、12、26、39、52 週後における
(1)　中央写真判定及び治験責任医師等の判定による血管線維腫の改善度
(2)　中央写真判定及び治験責任医師等の判定による血管線維腫の大きさの改善度
(3)　中央写真判定及び治験責任医師等の判定による血管線維腫の紅色調の改善度
(4)　中央写真判定及び治験責任医師等の判定による頭部（首から上）の白斑及び局面の改善度
(5)　副次評価項目 1)～4)における「改善」以上の患者の割合（改善率）
(6)　DLQI／CDLQI 合計スコアのベースラインからの変化量
投与開始 12、26、39、52 週後における
(7)　患者満足度</td></tr>
<tr><td>安全性評価項目</td><td>【主要評価項目】
(1)　有害事象に伴う中止率（Kaplan-Meier 曲線）
(2)　中止に至る有害事象の内容、発現率
【副次評価項目】
(1)　有害事象及び副作用
(2)　休薬（中断）に至る有害事象及び副作用
(3)　中止に至る副作用
(4)　重篤な有害事象及び副作用
(5)　用法・用量の変更に至る有害事象及び副作用
(6)　重要な有害事象及び副作用
(7)　臨床検査、バイタルサイン
(8)　血中シロリムス濃度</td></tr>
<tr><td>有効性評価項目に関する解析方法</td><td>項目の特性に応じて要約統計量や症例数、割合等を適切な方法で算出した。</td></tr>
<tr><td>有効性の結果</td><td>・ 投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後における血管線維腫の改善率は、中央写真判定では各々20.6%（14/68 例）、44.8%（30/67 例）、64.6%（42/65 例）、69.2%（45/65 例）、73.8%（48/65 例）及び 75.4%（49/65 例）、治験責任医師等の判定では各々22.0%（20/91 例）、28.9%（26/90 例）、46.1%（41/89 例）、48.9%（43/88 例）、54.5%（48/88 例）及び 60.9%（53/87 例）であり、いずれも経時的に上昇した。
・ 血管線維腫の大きさの改善率は、中央写真判定と治験責任医師等の判定のいずれにおいても、血管線維種の改善率とほぼ同様の推移を示し、血管線維腫の紅色調の改善率は、中央写真判定においてやや増減があったものの、投与期間全体を通じた傾向としては血管線維種の改善率とほぼ同様の推移を示した。
・ 投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後における頭部の局面の改善率は、中央写真判定では各々0.0%（0/30 例）、6.7%（2/30 例）、28.6%（8/28 例）、46.4%（13/28 例）、64.3%（18/28 例）及び 67.9%（19/28 例）、治験責任医師等の判定では各々8.5%（4/47 例）、12.8%（6/47 例）、23.9%（11/46 例）、31.1%（14/45 例）、40.0%（18/45 例）及び 53.3%（24/45 例）であり、いずれも経時的に上昇した。</td></tr>
</table>

表 2.7.3.2.3-1 長期試験の方法と結果（12 ヵ月データ）の要約（続き）

有効性の結果（続き）	・投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後における頭部の白斑の改善率は、中央写真判定では各々0.0%（0/17 例）、11.8%（2/17 例）、31.3%（5/16 例）、52.9%（9/17 例）、64.7%（11/17 例）及び 76.5%（13/17 例）、治験責任医師等の判定では各々0.0%（0/18 例）、16.7%（3/18 例）、23.5%（4/17 例）、27.8%（5/18 例）、61.1%（11/18 例）及び 61.1%（11/18 例）であり、いずれもほぼ経時的に上昇した。 ・DLQI 及び CDLQI については、ベースライン時点における合計スコアの平均値がそれぞれ 1.4、0.7 と低く、合計スコアはほとんど変化しなかった。 ・投与開始 12、26、39 及び 52 週後における患者満足度について、「非常に満足」又は「満足」と回答した症例の割合は、81.1～89.8%であった。
安全性の結果	・「有害事象に伴う中止がない症例」の割合（95%信頼区間）は 97.9%（91.8～99.5%）であった。 ・中止に至った有害事象及び副作用の発現率は、ともに全体では 2.1%（2/94 例）、成人では 2.3%（1/44 例）、小児では 2.0%（1/50 例）であった。中止に至った有害事象は、眼刺激、紅斑及び接触皮膚炎が各 1 件であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかったが、すべて軽度であり、治験薬投与中止後にいずれの症状も回復した。 ・有害事象の発現率は、全体では 96.8%（91/94 例）、成人では 95.5%（42/44 例）、小児では 98.0%（49/50 例）であった。また、副作用の発現率は、全体では 72.3%（68/94 例）、成人では 68.2%（30/44 例）、小児では 76.0%（38/50 例）であった。 ・主な有害事象は、上咽頭炎（44.7%）、皮膚乾燥（31.9%）、適用部位刺激感（28.7%）、ざ瘡（23.4%）、インフルエンザ、口内炎、接触皮膚炎及び湿疹（11.7%）、ざ瘡様皮膚炎、紅斑及びそう痒症（9.6%）、毛包炎（8.5%）、眼刺激及び皮膚擦過傷（7.4%）、口角口唇炎、胃腸炎、蕁麻疹及び節足動物刺傷（6.4%）、てんかん、上気道の炎症及び発熱（5.3%）であった。 ・主な副作用は、適用部位刺激感（28.7%）、皮膚乾燥（25.5%）、ざ瘡（12.8%）、そう痒症（8.5%）、眼刺激（7.4%）、ざ瘡様皮膚炎及び紅斑（6.4%）、接触皮膚炎（5.3%）であった。そのうち、投与期間が長くなるにつれて発現率が上昇した事象は認められなかった。一方、眼刺激と適用部位刺激感は、他の時期と比較して投与開始 1 週以内の発現率が高いことから、投与直後に発現する可能性が高い事象であると考えられた。 ・死亡例の報告はなかった。 ・重篤な有害事象は、7 例で 8 件（脳梁離断が 2 件、気胸、治療的塞栓術、マイコプラズマ性肺炎、誤った投与経路、痙攣発作及び脳浮腫が各 1 件）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。 ・休薬（中断）に至った有害事象は、全体では 23/94 例（24.5%）、成人では 10/44 例（22.7%）、小児では 13/50 例（26.0%）に認められた。そのうち、中等度の事象が 7 例に 9 件（接触皮膚炎が 3 例 3 件、皮膚擦過傷が 2 例 2 件、湿疹、適用部位刺激感、蕁麻疹、ざ瘡様皮膚炎が各 1 例 1 件）認められたが、いずれも回復した。また、大部分の事象は軽度であり、高度の事象は認められなかった。 ・用法・用量の変更に至った有害事象は、2/94 例（2.1%）に 4 件（適用部位出血が 1 例 2 件、ほてり及び適用部位異常感が 1 例で各 1 件）認められ、いずれも成人の症例であった。いずれも治験薬との因果関係は否定されなかったが、すべて軽度であり、1 日 1 回で投与を継続したまま回復又は軽快した。 ・皮膚刺激症状に該当する有害事象は、全体では 78/94 例（83.0%）で 189 件、成人では 35/44 例（79.5%）で 90 件、小児では 43/50 例（86.0%）で 99 件発現した。189 件のうち、162 件（85.7%）が軽度であり、高度の事象は認められなかった。全体での発現率が 5%以上であったのは、皮膚乾燥（31.9%）、適用部位刺激感（28.7%）、湿疹（10.6%）、ざ瘡様皮膚炎、接触皮膚炎、紅斑及びそう痒症（各 9.6%）、眼刺激（7.4%）、蕁麻疹（6.4%）であった。 ・皮膚刺激症状に該当する副作用は、全体では 62/94 例（66.0%）で 112 件、成人では 27/44 例（61.4%）で 55 件、小児では 35/50 例（70.0%）で 57 件認められた。そのうち、全体での発現率が 5%以上であったのは、適用部位刺激感（28.7%）、皮膚乾燥（25.5%）、そう痒症（8.5%）、眼刺激（7.4%）、ざ瘡様皮膚炎及び紅斑（各 6.4%）、接触皮膚炎（5.3%）であり、特に適用部位刺激感及び皮膚乾燥の発現率が高かった。 ・臨床検査値及びバイタルサインに、臨床上問題となる異常変動は認められなかった。 ・投与開始 12、26、39 及び 52 週後の血中シロリムス濃度の平均値は、成人では 0.239～0.431 ng/mL、小児では 0.253～0.280 ng/mL であり、成人と小児との間に大きな差はなく、大部分の症例で検出された濃度は極めて低値であった。
実施施設	10 施設（日本）
実施期間	2016 年 2 月～製造販売承認時（実施中） 製造販売承認後は、製造販売後臨床試験に切り替えて 2018 年 10 月まで（投与期間は 2018 年 9 月 30 日まで）継続することとした。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 患者の内訳

(1) 第 I/II 相試験

第 I/II 相試験の患者の内訳を、図 2.7.3.3-1 に示す。

登録症例数は 36 例であり、成人（19 歳以上）と小児（18 歳以下）が 18 例ずつであった。成人と小児はいずれも、それぞれ投与濃度として 0.05%、0.1%及び 0.2%の各投与群に 6 例ずつ（プラセボ群 2 例、本剤群 4 例）割り付けられた。すべての投与群で割り付けられた全例に治験薬が投与され、いずれの投与群においても中止例はなく、全例が試験を完了した。

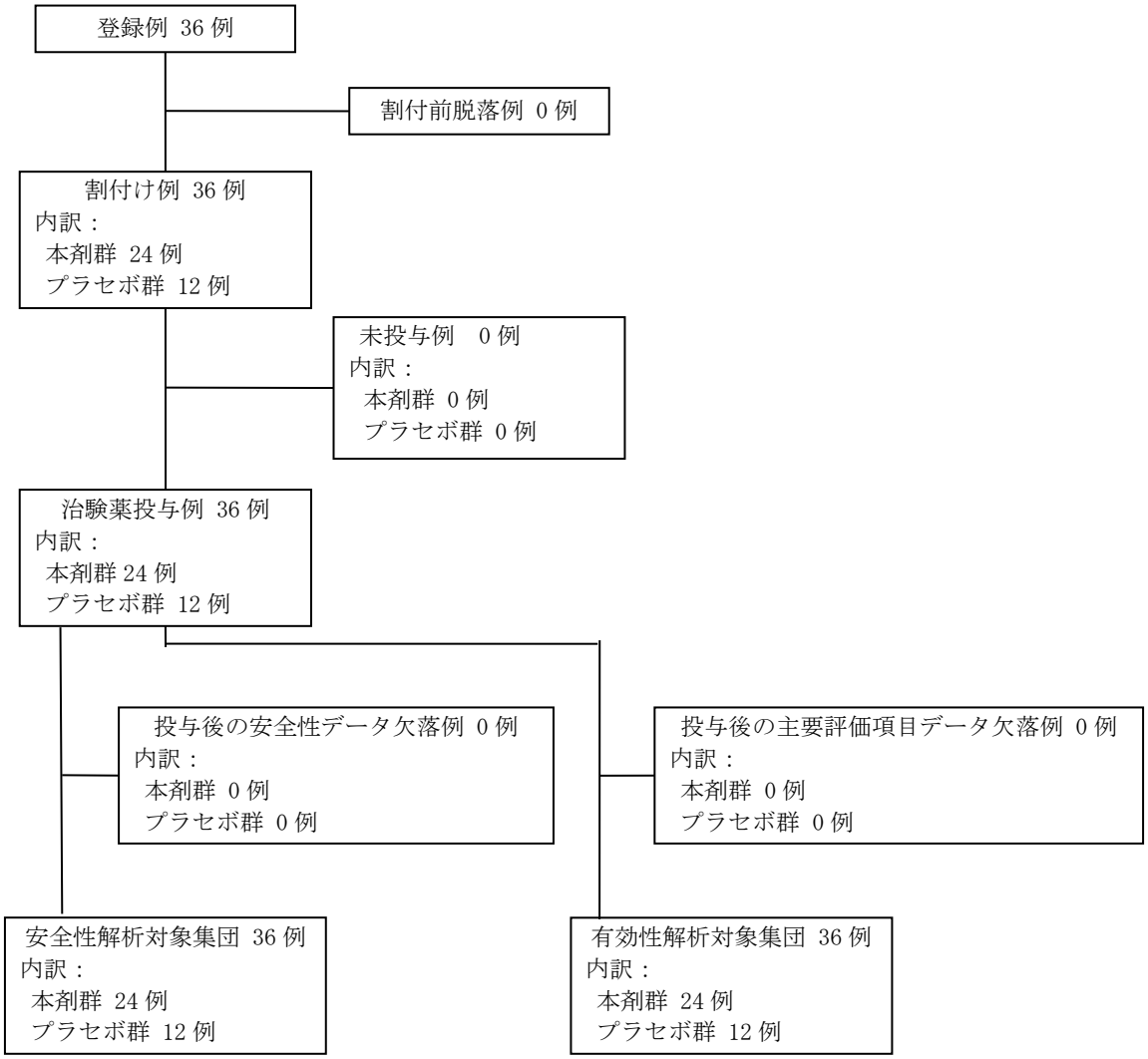


図 2.7.3.3-1 第 I/II 相試験の患者の内訳

引用先：5.3.5.1-1　図 10.1-1

(2) 検証試験

検証試験の患者の内訳を、図 2.7.3.3-2 に示す。

登録症例数は 62 例であり、成人（19 歳以上）が 35 例、小児（18 歳以下）が 27 例であった。本剤群に 30 例（成人 17 例、小児 13 例）、プラセボ群に 32 例（成人 18 例、小児 14 例）が割り付けられ、全例（本剤群 30 例、プラセボ群 32 例）に治験薬が投与され、治験薬未投与症例はなかった。いずれの投与群においても中止例はなく、全例（本剤群 30 例、プラセボ群 32 例）が試験を完了した。

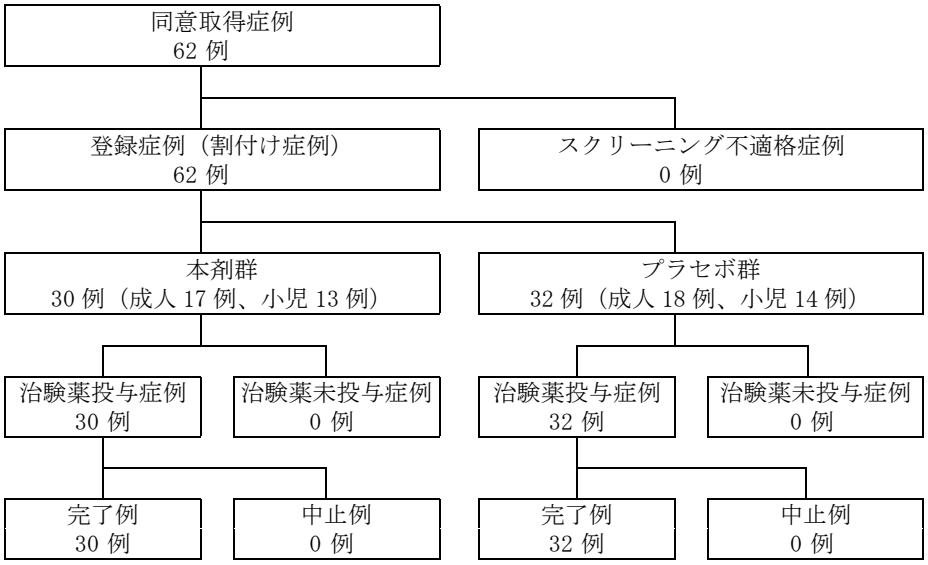


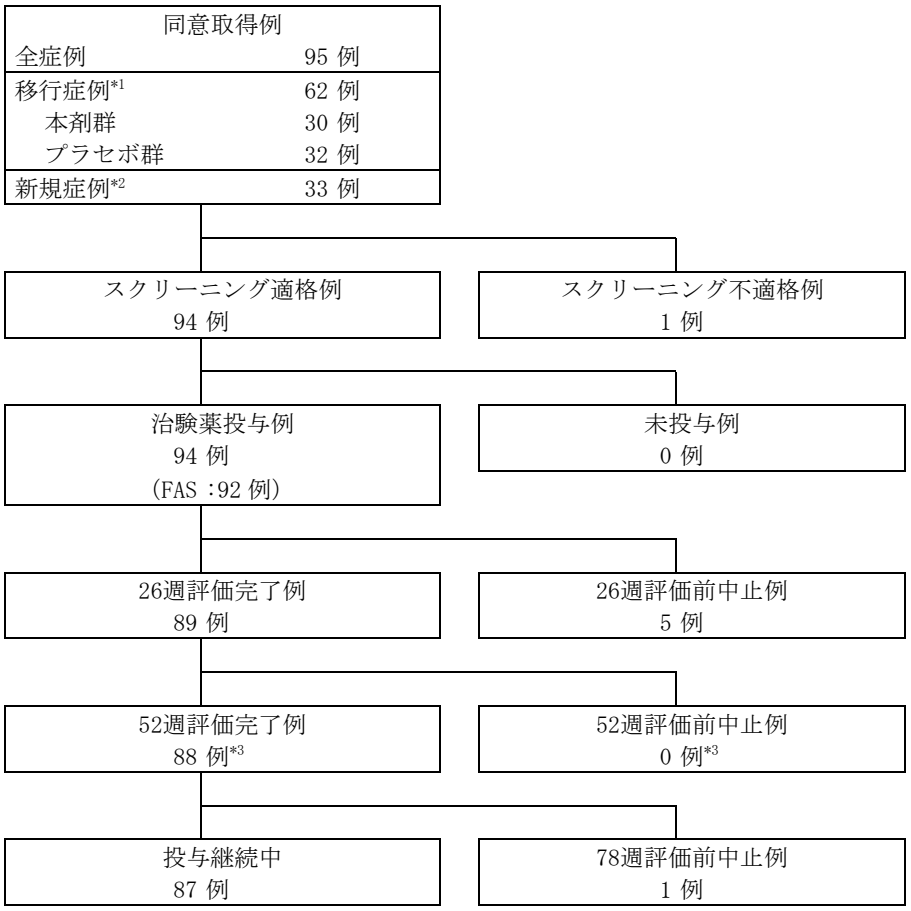
図 2.7.3.3-2 検証試験の患者の内訳

引用先：5.3.5.1-2　図 10-1

(3) 長期試験

長期試験の患者の内訳を、図 2.7.3.3-3 に示す。

登録症例数は 94 例であり、成人（19 歳以上）が 44 例、小児（18 歳以下）が 50 例であった。全例に本剤が投与され、88 例が本試験の投与開始 52 週後時点の評価までを完了し、その直後に中止した 1 例を除く 87 例が投与を継続している。投与開始 26 週後（6 ヵ月後）までに 5 例、投与開始 78 週後（52 週後時点の評価完了直後）に 1 例が、それぞれ中止した。中止理由の内訳は、「患者又はその代諾者から中止の申し出」が 5 例、「有害事象の発現」が 1 例であった。なお、1 例は予定されていた投与開始 52 週後時点の来院がなく、12 ヵ月中間報告時点で 52 週後時点の評価完了及び中止のいずれも確認されていない。



*1：検証試験から移行した症例
*2：長期試験から参加した症例
*3：1 例は予定されていた投与開始 52 週後時点の来院がなく、52 週評価完了及び中止のいずれも未確認

図 2.7.3.3-3 長期試験の患者の内訳

引用先：5.3.5.2-2　図 10-1（図 14.1.1）

2.7.3.3.1.2 患者の人口統計学的特性及びベースライン値

第 I/II 相試験、検証試験及び長期試験（以下、「3 試験」）に参加した患者の人口統計学的特性及び各種ベースライン値を表 2.7.3.3.1-1 に示す。

いずれの試験においても、性別、年齢、身長、体重のほか、結節性硬化症患者に多く認められる合併症として、知的能力障害及びてんかんの有無について検討した。なお、第 I/II 相試験で認められた合併症は MedDRA 20.1 版に読み替えた。遺伝子診断の有無、mTOR 阻害剤及びタクロリムス外用剤の前治療歴の有無に関しては、検証試験及び長期試験のみで調査した。

性別については、検証試験において本剤群とプラセボ群の間で男女比率に偏り（Fisher 直接確率検定：P=0.125）がみられたため、2.7.3.3.3.2 項にて、男女別に主要評価項目の結果を検討した。

年齢に関して、第 I/II 相試験及び検証試験では 3～5 歳の症例は 0 例であったが、長期試験では 4 例であった。当該 4 例における本剤の有効性については、2.7.3.3.3.4 項にて検討した。

身長、体重及び知的能力障害の合併の有無については、投与群間での偏りや試験間での大きな違いはみられなかった。知的能力障害は、いずれの試験においても約半数の患者に合併しており、結節性硬化症患者における一般的な合併率（40～50%）[10]と同程度であった。

てんかんについては、いずれの試験においてもおよそ 6～7 割の患者に合併しており、結節性硬化症患者における一般的な合併率（80～90%）[10]よりやや低かった。合併の有無について、検証試験において偏りがみられたため（P=0.128）、2.7.3.3.3.3 項にて、てんかんの合併の有無別に主要評価項目の結果を検討した。

遺伝子診断の有無については、遺伝子診断「あり」は検証試験ではプラセボ群の 1 例のみであり、長期試験でも 4 例のみであった。

mTOR 阻害剤及びタクロリムス外用剤の前治療の有無についても、投与群間の偏りや試験間での大きな違いはみられなかった。

表 2.7.3.3.1-1 3試験の人口統計学的特性及び各種ベースライン値

項目	カテゴリ／要約統計量	第I/II相試験						検証試験			長期試験	併合		
		PLA群 n=12	本剤群合計 n=24	Fisher検定/t検定	0.05%群 n=8	0.1%群 n=8	0.2%群 n=8	PLA群 n=32	本剤群 n=30	Fisher検定/t検定	本剤群 n=92	PLA群 n=44	本剤群 n=146	Fisher検定/t検定
性別	男性	6 (50.0)	7 (29.2)	P=0.281	2 (25.0)	4 (50.0)	1 (12.5)	11 (34.4)	17 (56.7)	P=0.125	40 (43.5)	17 (38.6)	64 (43.8)	P=0.604
	女性	6 (50.0)	17 (70.8)		6 (75.0)	4 (50.0)	7 (87.5)	21 (65.6)	13 (43.3)		52 (56.5)	27 (61.4)	82 (56.2)	
年齢(歳)	3～5歳	0	0	P=1.000	0	0	0	0	0	P=1.000	4 (4.3)	0	4 (2.7)	P=0.854
	6～11歳	4 (33.3)	7 (29.2)		2 (25.0)	2 (25.0)	3 (37.5)	6 (18.8)	6 (20.0)		22 (23.9)	10 (22.7)	35 (24.0)	
	12～18歳	2 (16.7)	5 (20.8)		2 (25.0)	2 (25.0)	1 (12.5)	8 (25.0)	7 (23.3)		23 (25.0)	10 (22.7)	35 (24.0)	
	19歳以上	6 (50.0)	12 (50.0)		4 (50.0)	4 (50.0)	4 (50.0)	18 (56.3)	17 (56.7)		43 (46.7)	24 (54.5)	72 (49.3)	
	小児（18歳以下）	6 (50.0)	12 (50.0)	P=1.000	4 (50.0)	4 (50.0)	4 (50.0)	14 (43.8)	13 (43.3)	P=1.000	49 (53.3)	20 (45.5)	74 (50.7)	P=0.607
	成人（19歳以上）	6 (50.0)	12 (50.0)		4 (50.0)	4 (50.0)	4 (50.0)	18 (56.3)	17 (56.7)		43 (46.7)	24 (54.5)	72 (49.3)	
	平均値	19.0	20.0	P=0.812	20.9	20.0	19.1	23.3	21.6	P=0.574	21.0	22.1	20.9	P=0.567
	標準偏差	12.65	11.34		13.58	10.80	10.95	12.61	11.15		12.52	12.62	11.99	
	中央値	16.0	18.5		19.0	18.0	18.0	20.0	20.5		17.0	19.0	18.0	
	最小値	6	6		6	8	6	6	7		3	6	3	
	最大値	42	47		47	42	37	53	48		53	53	53	
身長(cm)	平均値	146.93	149.41	P=0.710	148.04	153.78	146.43	156.21	156.83	P=0.865	151.61	153.68	152.32	P=0.647
	標準偏差	20.138	18.037		23.486	14.375	16.633	14.002	14.652		18.037	16.204	17.454	
	中央値	150.05	153.55		153.00	156.60	148.05	158.55	160.50		155.95	155.80	156.90	
	最小値	115.0	109.3		109.3	133.0	120.2	111.9	120.8		95.0	111.9	95.0	
	最大値	175.0	175.0		175.0	170.0	165.8	174.0	175.8		175.7	175.0	175.8	
体重(kg)	平均値	42.18	44.86	P=0.646	49.03	47.15	38.40	53.67	49.34	P=0.294	47.38	50.54	47.37	P=0.273
	標準偏差	16.052	16.511		19.279	16.537	13.308	17.394	14.646		17.097	17.631	16.475	
	中央値	46.90	47.55		47.75	52.50	39.80	53.30	52.15		48.90	52.35	49.00	
	最小値	17.8	21.2		23.4	25.6	21.2	22.0	20.6		14.5	17.8	14.5	
	最大値	62.0	75.4		75.4	65.2	55.0	88.8	79.7		90.1	88.8	90.1	
遺伝子診断の有無	有	－	－	－	－	－	－	1 (3.1)	0	P=1.000	4 (4.3)	1 (3.1)	4 (3.3)	P=1.000
	無	－	－		－	－	－	31 (96.9)	30 (100.0)		88 (95.7)	31 (96.9)	118 (96.7)	
TSC1変異の有無	有	－	－	－	－	－	－	0	0	－	0	0	0	－
	無	－	－		－	－	－	1 (100.0)	0		4 (100.0)	1 (100.0)	4 (100.0)	
TSC2変異の有無	有	－	－	－	－	－	－	0	0	－	1 (25.0)	0	1 (25.0)	P=1.000
	無	－	－		－	－	－	1 (100.0)	0		3 (75.0)	1 (100.0)	3 (75.0)	
合併症「知的能力障害」	有	6 (50.0)	10 (41.7)	P=0.729	4 (50.0)	4 (50.0)	2 (25.0)	12 (37.5)	14 (46.7)	P=0.607	43 (46.7)	18 (40.9)	67 (45.9)	P=0.607
	無	6 (50.0)	14 (58.3)		4 (50.0)	4 (50.0)	6 (75.0)	20 (62.5)	16 (53.3)		49 (53.3)	26 (59.1)	79 (54.1)	
合併症「てんかん」	有	9 (75.0)	16 (66.7)	P=0.715	6 (75.0)	5 (62.5)	5 (62.5)	16 (50.0)	21 (70.0)	P=0.128	59 (64.1)	25 (56.8)	96 (65.8)	P=0.289
	無	3 (25.0)	8 (33.3)		2 (25.0)	3 (37.5)	3 (37.5)	16 (50.0)	9 (30.0)		33 (35.9)	19 (43.2)	50 (34.2)	
前治療薬「mTOR阻害剤」の有無	有	－	－	－	－	－	－	11 (34.4)	7 (23.3)	P=0.408	34 (37.0)	11 (34.4)	41 (33.6)	P=1.000
	無	－	－		－	－	－	21 (65.6)	23 (76.7)		58 (63.0)	21 (65.6)	81 (66.4)	
前治療薬「タクロリムス外用剤」の有無	有	－	－	－	－	－	－	0	0	－	3 (3.3)	0	3 (2.5)	P=1.000
	無	－	－		－	－	－	32 (100.0)	30 (100.0)		89 (96.7)	32 (100.0)	119 (97.5)	

合併症「知的能力障害」：PT名「知的能力障害」「重度精神遅滞」「２１トリソミー」「自閉症スペクトラム障害」
合併症「てんかん」：PT名「てんかん」「熱性痙攣」「点頭てんかん」「痙攣発作」「てんかん重積状態」「てんかん性脳症」
前治療薬としてのmTOR阻害剤については、第I/II相試験における本剤群及びプラセボ群の区別はされていない
PLA群：プラセボ群

検証試験及び長期試験に参加した患者（有効性解析対象集団）について、スクリーニング時点の結節性硬化症診断基準における大症状及び小症状の合併状況を、表 2.7.3.3.1-2 に示す。

検証試験において、小症状の歯エナメル陥凹（近年は歯エナメル小窩と表記される）が「有」の患者がやや本剤群に多かったが、その他、投与群間での偏りや試験間で大きな違いのある症状はなかった。

検証試験及び長期試験における各皮膚症状の合併率は、白斑（低色素性白斑）は 62.9%（39/62 例）及び 66.3%（61/92 例）、シャグリンパッチは 62.9%（39/62 例）及び 62.0%（57/92 例）、爪囲線維腫（近年は爪線維腫と表記される）は 41.9%（26/62 例）及び 34.8%（32/92 例）であった。前額線維隆起斑（近年は線維性頭部局面と表記される）に関しては、検証試験及び長期試験における頭部局面の評価対象となった患者はそれぞれ 29/62 例（46.8%）及び 47/92 例（51.1%）であった。結節性硬化症患者における一般的な合併率[2), 3)]と比較すると、白斑の合併率はやや低く、シャグリンパッチの合併率はやや高く、頭部局面の合併率は高かった。

表 2.7.3.3.1-2 検証試験及び長期試験における大症状及び小症状の合併状況

項目		有無	検証試験			長期試験
			本剤群（30 例）	プラセボ群（32 例）	Fisher 直接確率検定	全例（92 例）
大症状	低色素性白斑（3 個以上、直径 5 mm 以上）	有	17（ 56.7%）	22（ 68.8%）	P=0.431	61（ 66.3%）
		無	13（ 43.3%）	10（ 31.3%）		31（ 33.7%）
	顔面血管線維腫（3 個以上）あるいは前額線維隆起斑	有	30（100.0%）	32（100.0%）	-	92（100.0%）
		無	0（ 0.0%）	0（ 0.0%）		0（ 0.0%）
	爪囲線維腫（2 個以上）	有	14（ 46.7%）	12（ 37.5%）	P=0.607	32（ 34.8%）
		無	16（ 53.3%）	20（ 62.5%）		60（ 65.2%）
	シャグリンパッチ（粒起革様皮）	有	19（ 63.3%）	20（ 62.5%）	P=1.000	57（ 62.0%）
		無	11（ 36.7%）	12（ 37.5%）		35（ 38.0%）
	多発性網膜過誤腫	有	5（ 16.7%）	9（ 28.1%）	P=0.367	28（ 30.4%）
		無	25（ 83.3%）	23（ 71.9%）		64（ 69.6%）
	皮質異形成	有	16（ 53.3%）	21（ 65.6%）	P=0.438	55（ 59.8%）
		無	14（ 46.7%）	11（ 34.4%）		37（ 40.2%）
	上衣下結節	有	19（ 63.3%）	24（ 75.0%）	P=0.411	66（ 71.7%）
		無	11（ 36.7%）	8（ 25.0%）		26（ 28.3%）
	上衣下巨細胞性星細胞腫	有	4（ 13.3%）	2（ 6.3%）	P=0.418	10（ 10.9%）
		無	26（ 86.7%）	30（ 93.8%）		82（ 89.1%）
	心横紋筋腫	有	3（ 10.0%）	6（ 18.8%）	P=0.475	19（ 20.7%）
		無	27（ 90.0%）	26（ 81.3%）		73（ 79.3%）
	リンパ脈管筋腫症（LAM）	有	5（ 16.7%）	7（ 21.9%）	P=0.751	16（ 17.4%）
		無	25（ 83.3%）	25（ 78.1%）		76（ 82.6%）
	血管筋脂肪腫（2 個以上）	有	18（ 60.0%）	16（ 50.0%）	P=0.456	56（ 60.9%）
		無	12（ 40.0%）	16（ 50.0%）		36（ 39.1%）
小症状	散在性（Confetti）皮膚病変	有	1（ 3.3%）	3（ 9.4%）	P=0.613	6（ 6.5%）
		無	29（ 96.7%）	29（ 90.6%）		86（ 93.5%）
	歯エナメル陥凹（3 ヵ所以上）	有	11（ 36.7%）	5（ 15.6%）	P=0.083	23（ 25.0%）
		無	19（ 63.3%）	27（ 84.4%）		69（ 75.0%）
	口腔内線維腫（2 個以上）	有	5（ 16.7%）	3（ 9.4%）	P=0.467	13（ 14.1%）
		無	25（ 83.3%）	29（ 90.6%）		79（ 85.9%）
	網膜無色斑	有	2（ 6.7%）	1（ 3.1%）	P=0.607	3（ 3.3%）
		無	28（ 93.3%）	31（ 96.9%）		89（ 96.7%）
	多発性腎嚢胞	有	6（ 20.0%）	5（ 15.6%）	P=0.746	18（ 19.6%）
		無	24（ 80.0%）	27（ 84.4%）		74（ 80.4%）
	非腎臓性過誤腫	有	5（ 16.7%）	7（ 21.9%）	P=0.751	14（ 15.2%）
		無	25（ 83.3%）	25（ 78.1%）		78（ 84.8%）

引用先：：5.3.5.1-2　表 14.1.5、5.3.5.2-2　表 14.1.4

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 主要評価項目

主要評価項目は、第 I/II 相試験及び検証試験のいずれも血管線維腫に関する評価項目とした。第 I/II 相試験では、評価対象 3 腫瘤における投与開始 12 週後の体積の変化率と紅色調の改善度に基づく「合成変数」とし、検証試験では中央写真判定による投与開始 12 週後の「血管線維腫の改善度」とした。なお、長期試験では有効性に関する主要評価項目は設定しなかった。

(1) 第 I/II 相試験

投与開始 12 週後の合成変数の分布を、表 2.7.3.3.2-1 に示す。

投与開始 12 週後の合成変数の分布は、0.05%群、0.2%群及び本剤併合がプラセボ群に比べて有意に優れていた（0.05%群：P=0.010、0.2%群：P<0.001、本剤併合：P=0.001）。

なお、Shirley-Williams の多重比較検定の結果は、＜2.7.6.1.2.2＞項に示した。

表 2.7.3.3.2-1 投与開始 12 週後の合成変数の分布（第 I/II 相試験）

シロリムス濃度	例数	合成変数値													P 値*
		-2	-1.5	-1	-0.5	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	
プラセボ	12	1	0	3	0	2	2	1	2	0	1	0	0	0	-
0.05%	8	0	0	0	0	0	1	3	1	1	0	2	0	0	P=0.010
0.1%	8	0	0	0	0	1	1	3	2	1	0	0	0	0	P=0.060
0.2%	8	0	0	0	0	0	0	0	5	1	0	2	0	0	P<0.001
本剤併合	24	0	0	0	0	1	2	6	8	3	0	4	0	0	P=0.001

*：Wilcoxon 順位和検定（vs プラセボ群）

引用先：5.3.5.1-1　表 11.4-5

(2) 検証試験

中央写真判定による投与開始 12 週後の血管線維腫の改善度の分布を、表 2.7.3.3.2-2 に示す。

本剤群ではそれぞれ「著明改善」が 16.7%（5/30 例）、「改善」が 43.3%（13/30 例）、「やや改善」が 36.7%（11/30 例）、「不変」が 3.3%（1/30 例）であったのに対し、プラセボ群では「やや改善」が 15.6%（5/32 例）、「不変」が 81.3%（26/32 例）、「評価不能」が 3.1%（1/32 例）であり、本剤群ではプラセボ群に比べて有意な改善が認められた（Wilcoxon 順位和検定：P<0.001）。

表 2.7.3.3.2-2 投与開始 12 週後の血管線維腫の改善度の分布（中央写真判定、検証試験）

群	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能	P 値 a)
本剤	30	5(16.7)	13(43.3)	11(36.7)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
プラセボ	32	0(0.0)	0(0.0)	5(15.6)	26(81.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.1)	

例数（%）

a) Wilcoxon 順位和検定

判定不能は、解析から除外した。

引用先：5.3.5.1-2　表 11-3、表 11-4（表 14.2.2.1）

2.7.3.3.2.2 副次評価項目及びその他の評価項目

2.7.3.3.2.2.1 血管線維腫に対する効果

(1) 第 I/II 相試験

投与終了 4 週後（投与開始 16 週後）の合成変数の分布を、表 2.7.3.3.2-3 に示す。

投与終了 4 週後の合成変数の分布は、すべての本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（Wilcoxon 順位和検定、0.05%群：P=0.026、0.1%群：P=0.045、0.2%群：P=0.034）。

表 2.7.3.3.2-3 投与終了 4 週後の合成変数の分布（第 I/II 相試験）

シロリムス濃度	例数	合成変数値													P 値*
		-2	-1.5	-1	-0.5	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	
プラセボ	12	0	0	1	1	2	4	1	2	0	1	0	0	0	-
0.05%	8	0	0	0	0	0	2	2	1	2	0	1	0	0	P=0.026
0.1%	8	0	0	0	0	0	2	2	3	1	0	0	0	0	P=0.045
0.2%	8	0	0	0	0	0	1	4	2	1	0	0	0	0	P=0.034
本剤併合	24	0	0	0	0	0	5	8	6	4	0	1	0	0	P=0.008

*：Wilcoxon 順位和検定（vs プラセボ群）
引用先：5.3.5.1-1　表 11.4-11

第 I/II 相試験では、投与開始 2、4、8、12 週後及び投与終了 4 週後（投与開始 16 週後）の各時点で合成変数による評価が実施された。ベースラインからの合成変数の変化量（最小二乗平均）の経時推移を、図 2.7.3.3-4 に示す。

0.2%群及び 0.05%群の合成変数は、投与開始後から経時的に上昇してそれぞれ投与開始 8～12 週後及び投与開始 12 週後にピークを示し、血管線維腫の改善が認められた。プラセボ群は投与開始以降、投与終了 4 週後まで合成変数の上昇は認められなかった。

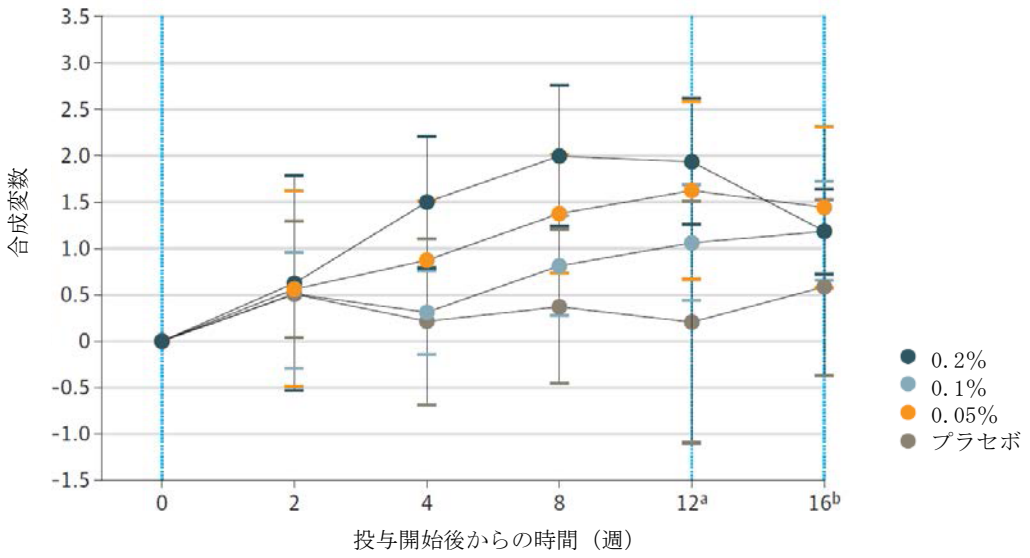


図 2.7.3.3-4 合成変数の経時推移（第 I/II 相試験）
引用先：＜5.4.3-1 参＞　Figure 2A

(2) 検証試験

1) 血管線維腫の改善度

主要評価のタイミングである投与開始 12 週後を含め、各評価時点における「中央写真判定による血管線維腫の改善度」の分布を表 2.7.3.3.2-4 に示す。また、各評価時点における「治験責任医師等の判定による血管線維腫の改善度」の分布を表 2.7.3.3.2-5 に示す。

副次評価項目として設定した、中央写真判定による投与開始 4、8 週後及び投与終了 4 週後の血管線維腫の改善度は、いずれも本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（いずれも P<0.001）。

治験責任医師等の判定による血管線維腫の改善度についても、いずれの評価時点においても、本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（いずれも P<0.05）。

表 2.7.3.3.2-4 血管線維腫の改善度の分布（中央写真判定、検証試験）

時期	群	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能	P 値 a)
投与開始 4 週後	本剤	30	0(0.0)	6(20.0)	19(63.3)	5(16.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
	プラセボ	32	0(0.0)	0(0.0)	5(15.6)	27(84.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
投与開始 8 週後	本剤	30	3(10.0)	10(33.3)	15(50.0)	2(6.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
	プラセボ	32	0(0.0)	0(0.0)	7(21.9)	25(78.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
投与開始 12 週後	本剤	30	5(16.7)	13(43.3)	11(36.7)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
	プラセボ	32	0(0.0)	0(0.0)	5(15.6)	26(81.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.1)	
投与終了 4 週後	本剤	30	0(0.0)	3(10.0)	17(56.7)	10(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
	プラセボ	32	0(0.0)	0(0.0)	4(12.5)	28(87.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	

例数（%）
a) Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-2　表 11-3、表 11-4（表 14.2.2.1）

表 2.7.3.3.2-5 血管線維腫の改善度の分布（治験責任医師等の判定、検証試験）

時期	群	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	P 値 a)
投与開始 4 週後	本剤	30	1(3.3)	3(10.0)	13(43.3)	13(43.3)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.012
	プラセボ	32	1(3.1)	2(6.3)	4(12.5)	25(78.1)	0(0.0)	0(0.0)	
投与開始 8 週後	本剤	30	2(6.7)	4(13.3)	12(40.0)	11(36.7)	1(3.3)	0(0.0)	P=0.008
	プラセボ	32	0(0.0)	2(6.3)	6(18.8)	23(71.9)	1(3.1)	0(0.0)	
投与開始 12 週後	本剤	30	3(10.0)	4(13.3)	14(46.7)	9(30.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.002
	プラセボ	32	1(3.1)	1(3.1)	8(25.0)	22(68.8)	0(0.0)	0(0.0)	
投与終了 4 週後	本剤	30	2(6.7)	2(6.7)	12(40.0)	14(46.7)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.014
	プラセボ	32	1(3.1)	1(3.1)	5(15.6)	25(78.1)	0(0.0)	0(0.0)	

例数（%）
a) Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-2　表 14.2.8.1

2) 血管線維腫の改善度の中央写真判定と治験責任医師等の判定の一致性

投与開始 4、8、12 週後及び投与終了 4 週後の血管線維腫の改善度について、中央写真判定と治験責任医師等の判定の一致性を、表 2.7.3.3.2-6 に示す。

投与開始 4、8、12 週後及び投与終了 4 週後の血管線維腫の改善度に関するケンドールの一致係数（W）は、各々0.72、0.75、0.70 及び 0.71 を示し、血管線維腫の改善度に関する中央写真判定と治験責任医師等の判定はおおむね一致していた。

表 2.7.3.3.2-6 血管線維腫の改善度の中央写真判定と治験責任医師等の判定の一致性（検証試験）

時期	例数	中央写真判定	治験責任医師等の判定						相関分析 a)
			著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	
投与開始4週後	62	著明改善	0	0	0	0	0	0	W=0.72 P<0.001
		改善	0	1	3	2	0	0	
		やや改善	1	3	11	9	0	0	
		不変	1	1	3	27	0	0	
		やや悪化	0	0	0	0	0	0	
		悪化	0	0	0	0	0	0	
		評価不能	0	0	0	0	0	0	
投与開始8週後	62	著明改善	1	0	2	0	0	0	W=0.75 P<0.001
		改善	1	3	3	3	0	0	
		やや改善	0	2	9	11	0	0	
		不変	0	1	4	20	2	0	
		やや悪化	0	0	0	0	0	0	
		悪化	0	0	0	0	0	0	
		評価不能	0	0	0	0	0	0	
投与開始12週後	62	著明改善	2	0	2	1	0	0	W=0.70 P<0.001
		改善	1	3	4	5	0	0	
		やや改善	0	2	9	5	0	0	
		不変	1	0	7	19	0	0	
		やや悪化	0	0	0	0	0	0	
		悪化	0	0	0	0	0	0	
		評価不能	0	0	0	1	0	0	
投与終了4週後	62	著明改善	0	0	0	0	0	0	W=0.71 P<0.001
		改善	1	0	2	0	0	0	
		やや改善	1	1	10	9	0	0	
		不変	1	2	5	30	0	0	
		やや悪化	0	0	0	0	0	0	
		悪化	0	0	0	0	0	0	
		評価不能	0	0	0	0	0	0	

a) W：ケンドール一致係数
引用先：5.3.5.1-2　表 11-5（表 14.2.14.1）

3) 血管線維腫の改善率

検証試験の副次評価項目として、「血管線維腫の改善度」において「著明改善」又は「改善」と判定された患者の割合を「血管線維腫の改善率」として算出した。

各評価時点における「中央写真判定による血管線維腫の改善率」を表 2.7.3.3.2-7 に、また、「治験責任医師等の判定による血管線維腫の改善率」を表 2.7.3.3.2-8 にそれぞれ示す。

中央写真判定による投与開始 4、8、12 週後及び投与終了 4 週後の血管線維腫の改善率は、本剤群では各々20.0%（6/30 例）、43.3%（13/30 例）、60.0%（18/30 例）及び 10.0%（3/30 例）であり、投与開始 12 週後に最も高い改善率を示した。一方、プラセボ群ではいずれの評価時点においても 0.0%（0/32 例）であり、治験薬投与期間中である投与開始 4、8 及び 12 週後において、本剤群とプラセボ群との間に有意差が認められた（Fisher 直接確率検定：いずれも P<0.05）。

治験責任医師等の判定による血管線維腫の改善率については、いずれの時点においても両群間に有意差は認められなかった。

表 2.7.3.3.2-7 血管線維腫の改善率（中央写真判定、検証試験）

時期	群	例数	改善 a)	非改善 b)	P 値 c)
投与開始 4 週後	本剤	30	6(20.0)	24(80.0)	P=0.010
	プラセボ	32	0(0.0)	32(100.0)	
投与開始 8 週後	本剤	30	13(43.3)	17(56.7)	P<0.001
	プラセボ	32	0(0.0)	32(100.0)	
投与開始 12 週後	本剤	30	18(60.0)	12(40.0)	P<0.001
	プラセボ	32	0(0.0)	32(100.0)	
投与終了 4 週後	本剤	30	3(10.0)	27(90.0)	P=0.107
	プラセボ	32	0(0.0)	32(100.0)	

例数（%）
a）改善：著明改善又は改善
b）非改善：やや改善、不変、やや悪化、悪化又は評価不能
c）Fisher 直接確率検定
引用先：5.3.5.1-2　表 11-10（表 14.2.4.1）

表 2.7.3.3.2-8 血管線維腫の改善率（治験責任医師等の判定、検証試験）

時期	群	例数	改善 a)	非改善 b)	P 値 c)
投与開始 4 週後	本剤	30	4(13.3)	26(86.7)	P=0.703
	プラセボ	32	3(9.4)	29(90.6)	
投与開始 8 週後	本剤	30	6(20.0)	24(80.0)	P=0.141
	プラセボ	32	2(6.3)	30(93.8)	
投与開始 12 週後	本剤	30	7(23.3)	23(76.7)	P=0.077
	プラセボ	32	2(6.3)	30(93.8)	
投与終了 4 週後	本剤	30	4(13.3)	26(86.7)	P=0.418
	プラセボ	32	2(6.3)	30(93.8)	

例数（%）
a）改善：著明改善又は改善
b）非改善：やや改善、不変、やや悪化、悪化
c）Fisher 直接確率検定
引用先：5.3.5.1-2　表 14.2.10.1

(3) 長期試験

1) 血管線維腫の改善度

各評価時点における「中央写真判定による血管線維腫の改善度」の分布を表 2.7.3.3.2-9 に示す。また、各評価時点における「治験責任医師等の判定による血管線維腫の改善度」の分布を表 2.7.3.3.2-10 に示す。

表 2.7.3.3.2-9 血管線維腫の改善度の分布（中央写真判定、長期試験）

時期	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能
投与開始 4 週後	68	0(0.0)	14(20.6)	40(58.8)	12(17.6)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.9)
投与開始 8 週後	67	0(0.0)	30(44.8)	29(43.3)	5(7.5)	0(0.0)	0(0.0)	3(4.5)
投与開始 12 週後	65	2(3.1)	40(61.5)	18(27.7)	3(4.6)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.1)
投与開始 26 週後	65	4(6.2)	41(63.1)	17(26.2)	2(3.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.5)
投与開始 39 週後	65	8(12.3)	40(61.5)	16(24.6)	1(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 52 週後	65	13(20.0)	36(55.4)	15(23.1)	1(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

例数（%）
引用先：5.3.5.2-2　表 11-4（表 14.2.1.1）

表 2.7.3.3.2-10 血管線維腫の改善度の分布（治験責任医師等の判定、長期試験）

時期	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化
投与開始 4 週後	91	6(6.6)	14(15.4)	39(42.9)	32(35.2)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 8 週後	90	8(8.9)	18(20.0)	43(47.8)	20(22.2)	1(1.1)	0(0.0)
投与開始 12 週後	89	11(12.4)	30(33.7)	31(34.8)	17(19.1)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 26 週後	88	12(13.6)	31(35.2)	29(33.0)	15(17.0)	1(1.1)	0(0.0)
投与開始 39 週後	88	15(17.0)	33(37.5)	30(34.1)	10(11.4)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 52 週後	87	20(23.0)	33(37.9)	28(32.2)	6(6.9)	0(0.0)	0(0.0)

例数（%）
引用先：5.3.5.2-2　表 14.2.7.1

2) 血管線維腫の改善度の中央写真判定と治験責任医師等の判定の一致性

各評価時点における血管線維腫の改善度について、中央写真判定と治験責任医師等の判定の一致性を、表 2.7.3.3.2-11 に示す。各評価時点における血管線維腫の改善度に関するケンドールの一致係数（W）は、0.66～0.73 を示し、血管線維腫の改善度に関する中央写真判定と治験責任医師等の判定はおおむね一致していた。

表 2.7.3.3.2-11 血管線維腫の改善度の中央写真判定と治験責任医師等の判定の一致性（長期試験）

時期	解析対象例数		治験責任医師等の判定						ケンドール一致係数
		中央写真判定	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	
投与開始4週後	68	著明改善	0	0	0	0	0	0	W=0.67
		改善	3	3	8	0	0	0	P=0.002
		やや改善	3	5	17	15	0	0	
		不変	0	2	4	6	0	0	
		やや悪化	0	0	0	0	0	0	
		悪化	0	0	0	0	0	0	
		評価不能	0	0	1	1	0	0	
投与開始8週後	67	著明改善	0	0	0	0	0	0	W=0.73
		改善	5	13	9	3	0	0	P<0.001
		やや改善	1	1	22	5	0	0	
		不変	1	0	1	2	1	0	
		やや悪化	0	0	0	0	0	0	
		悪化	0	0	0	0	0	0	
		評価不能	0	0	3	0	0	0	
投与開始12週後	65	著明改善	0	2	0	0	0	0	W=0.68
		改善	7	17	14	2	0	0	P=0.002
		やや改善	2	4	11	1	0	0	
		不変	0	0	0	3	0	0	
		やや悪化	0	0	0	0	0	0	
		悪化	0	0	0	0	0	0	
		評価不能	0	1	1	0	0	0	
投与開始26週後	65	著明改善	1	3	0	0	0	0	W=0.66
		改善	7	17	15	2	0	0	P=0.005
		やや改善	2	5	8	2	0	0	
		不変	0	0	0	1	1	0	
		やや悪化	0	0	0	0	0	0	
		悪化	0	0	0	0	0	0	
		評価不能	0	1	0	0	0	0	
投与開始39週後	65	著明改善	2	4	2	0	0	0	W=0.67
		改善	9	20	10	1	0	0	P=0.003
		やや改善	2	3	9	2	0	0	
		不変	0	0	0	1	0	0	
		やや悪化	0	0	0	0	0	0	
		悪化	0	0	0	0	0	0	
		評価不能	0	0	0	0	0	0	
投与開始52週後	65	著明改善	8	3	1	1	0	0	W=0.70
		改善	7	18	11	0	0	0	P<0.001
		やや改善	2	5	6	2	0	0	
		不変	0	0	0	1	0	0	
		やや悪化	0	0	0	0	0	0	
		悪化	0	0	0	0	0	0	
		評価不能	0	0	0	0	0	0	

a) W：ケンドール一致係数

引用先：5.3.5.2-2　表 11-5（表 14.2.13.1）

3) 血管線維腫の改善率

「血管線維腫の改善度」において「著明改善」又は「改善」と判定された患者の割合を「血管線維腫の改善率」として算出した。

各評価時点における「中央写真判定による血管線維腫の改善率」を表 2.7.3.3.2-12 に、また、「治験責任医師等の判定による血管線維腫の改善率」を表 2.7.3.3.2-13 にそれぞれ示す。

中央写真判定による投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後の血管線維腫の改善率は、それぞれ 20.6%（14/68 例）、44.8%（30/67 例）、64.6%（42/65 例）、69.2%（45/65 例）、73.8%（48/65 例）及び 75.4%（49/65 例）であり、経時的に上昇した。

治験責任医師等の判定による投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後の血管線維腫の改善率は、それぞれ 22.0%（20/91 例）、28.9%（26/90 例）、46.1%（41/89 例）、48.9%（43/88 例）、54.5%（48/88 例）及び 60.9%（53/87 例）であり、経時的に上昇した。

表 2.7.3.3.2-12 血管線維腫の改善率（中央写真判定、長期試験）

時期	例数	改善 a)	非改善 b)
投与開始 4 週後	68	14(20.6)	54(79.4)
投与開始 8 週後	67	30(44.8)	37(55.2)
投与開始 12 週後	65	42(64.6)	23(35.4)
投与開始 26 週後	65	45(69.2)	20(30.8)
投与開始 39 週後	65	48(73.8)	17(26.2)
投与開始 52 週後	65	49(75.4)	16(24.6)

例数（%）
a）改善：著明改善又は改善
b）非改善：やや改善、不変、やや悪化、悪化又は評価不能
引用先：5.3.5.2-2　表 14.2.2.1

表 2.7.3.3.2-13 血管線維腫の改善率（治験責任医師等の判定、長期試験）

時期	例数	改善 a)	非改善 b)
投与開始 4 週後	91	20(22.0)	71(78.0)
投与開始 8 週後	90	26(28.9)	64(71.1)
投与開始 12 週後	89	41(46.1)	48(53.9)
投与開始 26 週後	88	43(48.9)	45(51.1)
投与開始 39 週後	88	48(54.5)	40(45.5)
投与開始 52 週後	87	53(60.9)	34(39.1)

例数（%）
a）改善：著明改善又は改善
b）非改善：やや改善、不変、やや悪化又は悪化
引用先：5.3.5.2-2　表 14.2.8.1

(4) 試験結果の比較

第 I/II 相試験と検証試験とで評価方法は異なるものの、本剤 0.2%を 12 週間投与することにより、いずれの試験においても、また投与開始 12 週後及び投与終了 4 週後のいずれの評価時点においても、本剤群ではプラセボ群と比較して血管線維腫の有意な改善が認められた。

また、検証試験と長期試験のいずれにおいても、血管線維腫の改善率は経時的に上昇した。

2.7.3.3.2.2.2 血管線維腫の大きさに対する効果

(1) 第 I/II 相試験

第 I/II 相試験においては、2.7.3.1.4 項の(1)の 1)に示したとおり、事前に評価対象として定めた 3 腫瘤の「体積和の変化率（積和比)」に基づく「腫瘤体積の改善度」によって血管線維腫の大きさに対する本剤の有効性を評価した。

副次評価項目として設定された「投与開始 12 週後の腫瘤体積の改善度」の分布を、表 2.7.3.3.2-14 に示す。

投与開始 12 週後の腫瘤体積の改善度の分布は、0.05%群、0.2%群及び本剤併合がプラセボ群に比べて有意に優れていた（Wilcoxon 順位和検定 0.05%群：P=0.031、0.2%群：P=0.004、併合群：P=0.004)。

表 2.7.3.3.2-14 投与開始 12 週後の腫瘤体積の改善度の分布（第 I/II 相試験）

シロリムス濃度	例数	改善度					P 値*
		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	増悪	
プラセボ	12	1	2	2	3	4	-
0.05%	8	2	2	3	1	0	P=0.031
0.1%	8	0	4	2	2	0	P=0.063
0.2%	8	2	5	1	0	0	P=0.004
本剤併合	24	4	11	6	3	0	P=0.004

*：Wilcoxon 順位和検定（vs プラセボ群）
引用先：5.3.5.1-1　表 11.4-17

第 I/II 相試験では、投与開始 2、4、8、12 週後及び投与終了 4 週後（投与開始 16 週後）の各時点で血管線維腫の評価対象腫瘤の体積が測定された。ベースラインからの腫瘤体積和の変化率の経時推移を、図 2.7.3.3-5 に示す。

0.05%群及び 0.1%群では投与開始 2 週後以降、0.2%群では投与開始 4 週後以降、それぞれベースラインと比較して腫瘤体積和の有意な縮小が認められた。一方、プラセボ群では投与開始 8 週後まではベースラインと比較して腫瘤体積和の有意な縮小が認められたものの、投与開始 12 週後及び投与終了 4 週後（投与開始 16 週後）では縮小は認められなかった。

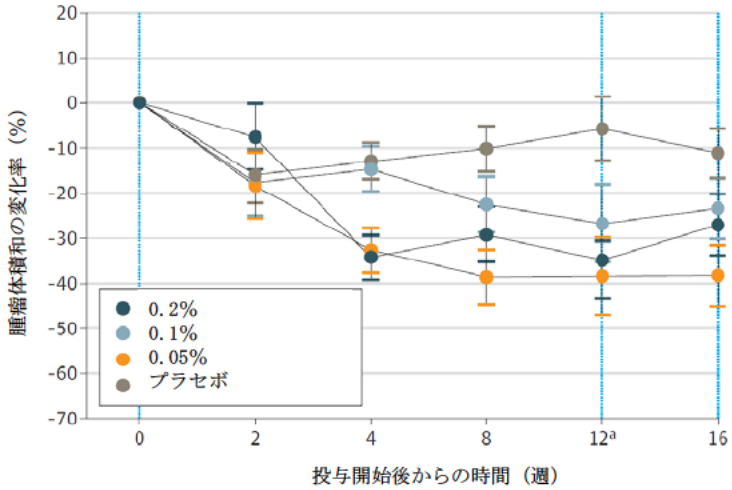


図 2.7.3.3-5 腫瘤体積の変化率の経時推移（第 I/II 相試験）

引用先：<5.4.3-1 参>　Figure 3A

(2) 検証試験

1) 血管線維腫の大きさの改善度

検証試験においては、表 2.7.3.1.4-7 に示す判定基準を目安として、中央写真判定及び治験責任医師等の判定による「血管線維腫の大きさの改善度」を用いて、血管線維腫の大きさに対する本剤の有効性を評価した。すなわち、血管線維腫の病変範囲や腫瘤の消失／新生の有無の観点も含めて血管線維腫の大きさを評価した。

各評価時点における「中央写真判定による血管線維腫の大きさの改善度」の分布及び「治験責任医師等の判定による血管線維腫の大きさの改善度」の分布を、それぞれ表 2.7.3.3.2-15 及び表 2.7.3.3.2-16 に示す。

中央写真判定による血管線維腫の大きさの改善度は、投与開始 4、8、12 週後及び投与終了 4 週後のいずれの評価時点においても、本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（Wilcoxon 順位和検定：いずれも P<0.001）。

また、治験責任医師等の判定による血管線維腫の大きさの改善度についても、いずれの評価時点においても、本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（いずれも P<0.05）。

表 2.7.3.3.2-15 血管線維腫の大きさの改善度の分布（中央写真判定、検証試験）

時期	群	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能	P 値 a)
投与開始 4 週後	本剤	30	0(0.0)	7(23.3)	14(46.7)	9(30.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
	プラセボ	32	0(0.0)	0(0.0)	3(9.4)	29(90.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
投与開始 8 週後	本剤	30	3(10.0)	10(33.3)	12(40.0)	5(16.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
	プラセボ	32	0(0.0)	1(3.1)	4(12.5)	27(84.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
投与開始 12 週後	本剤	30	5(16.7)	13(43.3)	10(33.3)	2(6.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
	プラセボ	32	0(0.0)	1(3.1)	2(6.3)	28(87.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.1)	
投与終了 4 週後	本剤	30	0(0.0)	3(10.0)	15(50.0)	12(40.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
	プラセボ	32	0(0.0)	0(0.0)	1(3.1)	31(96.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	

例数（%）

a）Wilcoxon 順位和検定

引用先：5.3.5.1-2　表 11-6（表 14.2.2.2）

表 2.7.3.3.2-16 血管線維腫の大きさの改善度の分布（治験責任医師等の判定、検証試験）

時期	群	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	P 値 a)
投与開始 4 週後	本剤	30	1(3.3)	4(13.3)	11(36.7)	14(46.7)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.003
	プラセボ	32	1(3.1)	1(3.1)	3(9.4)	27(84.4)	0(0.0)	0(0.0)	
投与開始 8 週後	本剤	30	2(6.7)	4(13.3)	9(30.0)	14(46.7)	1(3.3)	0(0.0)	P=0.014
	プラセボ	32	0(0.0)	1(3.1)	5(15.6)	26(81.3)	0(0.0)	0(0.0)	
投与開始 12 週後	本剤	30	3(10.0)	5(16.7)	10(33.3)	12(40.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
	プラセボ	32	0(0.0)	2(6.3)	4(12.5)	26(81.3)	0(0.0)	0(0.0)	
投与終了 4 週後	本剤	30	2(6.7)	4(13.3)	9(30.0)	15(50.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.005
	プラセボ	32	1(3.1)	1(3.1)	3(9.4)	27(84.4)	0(0.0)	0(0.0)	

例数（%）
a）Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-2　表 14.2.8.2

2）血管線維腫の大きさの改善率

検証試験の副次評価項目として、「血管線維腫の大きさの改善度」において「著明改善」又は「改善」と判定された患者の割合を「血管線維腫の大きさの改善率」として算出した。

各評価時点における「中央写真判定による血管線維腫の大きさの改善率」を表 2.7.3.3.2-17 に、また、「治験責任医師等の判定による血管線維腫の大きさの改善率」を表 2.7.3.3.2-18 にそれぞれ示す。

中央写真判定による投与開始 4、8、12 週後及び投与終了 4 週後の血管線維腫の大きさの改善率は、本剤群では各々23.3%（7/30 例）、43.3%（13/30 例）、60.0%（18/30 例）及び 10.0%（3/30 例）と投与開始 12 週後に最も高い改善率を示した。一方、プラセボ群では各々0.0%（0/32 例）、3.1%（1/32 例）、3.1%（1/32 例）及び 0.0%（0/32 例）であり、治験薬投与期間中である投与開始 4、8 及び 12 週後において本剤群とプラセボ群との間に有意差が認められた（Fisher 直接確率検定：いずれも P<0.01）。

治験責任医師等の判定による血管線維腫の大きさの改善率については、本剤群では各々16.7%（5/30 例）、20.0%（6/30 例）、26.7%（8/30 例）及び 20.0%（6/30 例）と投与開始 12 週後に最も高くなった。一方、プラセボ群では各々6.3%（2/32 例）、3.1%（1/32 例）、6.3%（2/32 例）及び 6.3%（2/32 例）であり、投与開始 8 及び 12 週後において本剤群とプラセボ群との間に有意差が認められた（それぞれ P=0.050、P=0.040）。

表 2.7.3.3.2-17 血管線維腫の大きさの改善率（中央写真判定、検証試験）

時期	群	例数	改善 a)	非改善 b)	P 値 c)
投与開始 4 週後	本剤	30	7(23.3)	23(76.7)	P=0.004
	プラセボ	32	0(0.0)	32(100.0)	
投与開始 8 週後	本剤	30	13(43.3)	17(56.7)	P<0.001
	プラセボ	32	1(3.1)	31(96.9)	
投与開始 12 週後	本剤	30	18(60.0)	12(40.0)	P<0.001
	プラセボ	32	1(3.1)	31(96.9)	
投与終了 4 週後	本剤	30	3(10.0)	27(90.0)	P=0.107
	プラセボ	32	0(0.0)	32(100.0)	

例数（%）
a）改善：著明改善又は改善
b）非改善：やや改善、不変、やや悪化、悪化又は評価不能
c）Fisher 直接確率検定
引用先：5.3.5.1-2　表 11-11（表 14.2.4.2）

表 2.7.3.3.2-18 血管線維腫の大きさの改善率（治験責任医師等の判定、検証試験）

時期	群	例数	改善 a)	非改善 b)	P 値 c)
投与開始 4 週後	本剤	30	5(16.7)	25(83.3)	P=0.249
	プラセボ	32	2(6.3)	30(93.8)	
投与開始 8 週後	本剤	30	6(20.0)	24(80.0)	P=0.050
	プラセボ	32	1(3.1)	31(96.9)	
投与開始 12 週後	本剤	30	8(26.7)	22(73.3)	P=0.040
	プラセボ	32	2(6.3)	30(93.8)	
投与終了 4 週後	本剤	30	6(20.0)	24(80.0)	P=0.141
	プラセボ	32	2(6.3)	30(93.8)	

例数（%）
a）改善：著明改善又は改善
b）非改善：やや改善、不変、やや悪化、悪化
c）Fisher 直接確率検定
引用先：5.3.5.1-2　表 14.2.10.2

(3) 長期試験

1) 血管線維腫の大きさの改善度

長期試験においては、検証試験と同様の方法で血管線維腫の大きさに対する本剤の有効性を評価した。

各評価時点における「中央写真判定による血管線維腫の大きさの改善度」の分布及び「治験責任医師等の判定による血管線維腫の大きさの改善度」の分布を、それぞれ表 2.7.3.3.2-19 及び表 2.7.3.3.2-20 に示す。

表 2.7.3.3.2-19 血管線維腫の大きさの改善度の分布（中央写真判定、長期試験）

時期	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能
投与開始 4 週後	68	0(0.0)	3(4.4)	45(66.2)	18(26.5)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.9)
投与開始 8 週後	67	0(0.0)	22(32.8)	35(52.2)	7(10.4)	0(0.0)	0(0.0)	3(4.5)
投与開始 12 週後	65	1(1.5)	36(55.4)	23(35.4)	3(4.6)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.1)
投与開始 26 週後	65	4(6.2)	39(60.0)	20(30.8)	1(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.5)
投与開始 39 週後	65	9(13.8)	41(63.1)	14(21.5)	1(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 52 週後	65	16(24.6)	35(53.8)	13(20.0)	1(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

例数（%）
引用先：5.3.5.2-2　表 11-6（表 14.2.1.2）

表 2.7.3.3.2-20 血管線維腫の大きさの改善度の分布（治験責任医師等の判定、長期試験）

時期	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化
投与開始 4 週後	91	6(6.6)	10(11.0)	34(37.4)	41(45.1)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 8 週後	90	8(8.9)	15(16.7)	35(38.9)	32(35.6)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 12 週後	89	11(12.4)	25(28.1)	28(31.5)	25(28.1)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 26 週後	88	11(12.5)	31(35.2)	23(26.1)	22(25.0)	1(1.1)	0(0.0)
投与開始 39 週後	88	14(15.9)	30(34.1)	24(27.3)	20(22.7)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 52 週後	87	18(20.7)	32(36.8)	22(25.3)	15(17.2)	0(0.0)	0(0.0)

例数（%）
引用先：5.3.5.2-2　表 14.2.7.2

2) 血管線維腫の大きさの改善率

「血管線維腫の大きさの改善度」において「著明改善」又は「改善」と判定された患者の割合を「血管線維腫の大きさの改善率」として算出した。

各評価時点における「中央写真判定による血管線維腫の大きさの改善率」を表 2.7.3.3.2-21 に、また、「治験責任医師等の判定による血管線維腫の大きさの改善率」を表 2.7.3.3.2-22 にそれぞれ示す。

中央写真判定による投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後の血管線維腫の大きさの改善率は、それぞれ 4.4%（3/68 例）、32.8%（22/67 例）、56.9%（37/65 例）、66.2%（43/65 例）、76.9%（50/65 例）及び 78.5%（51/65 例）であり、経時的に上昇した。

治験責任医師等の判定による投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後の血管線維腫の大きさの改善率は、それぞれ 17.6%（16/91 例）、25.6%（23/90 例）、40.4%（36/89 例）、47.7%（42/88 例）、50.0%（44/88 例）及び 57.5%（50/87 例）であり、経時的に上昇した。

表 2.7.3.3.2-21 血管線維腫の大きさの改善率（中央写真判定、長期試験）

時期	例数	改善 a)	非改善 b)
投与開始 4 週後	68	3(4.4)	65(95.6)
投与開始 8 週後	67	22(32.8)	45(67.2)
投与開始 12 週後	65	37(56.9)	28(43.1)
投与開始 26 週後	65	43(66.2)	22(33.8)
投与開始 39 週後	65	50(76.9)	15(23.1)
投与開始 52 週後	65	51(78.5)	14(21.5)

例数（%）
a）改善：著明改善又は改善
b）非改善：やや改善、不変、やや悪化、悪化又は評価不能
引用先：5.3.5.2-2　表 14.2.2.2

表 2.7.3.3.2-22 血管線維腫の大きさの改善率（治験責任医師等の判定、長期試験）

時期	例数	改善 a)	非改善 b)
投与開始 4 週後	91	16(17.6)	75(82.4)
投与開始 8 週後	90	23(25.6)	67(74.4)
投与開始 12 週後	89	36(40.4)	53(59.6)
投与開始 26 週後	88	42(47.7)	46(52.3)
投与開始 39 週後	88	44(50.0)	44(50.0)
投与開始 52 週後	87	50(57.5)	37(42.5)

例数（%）
a）改善：著明改善又は改善
b）非改善：やや改善、不変、やや悪化又は悪化
引用先：5.3.5.2-2　表 14.2.8.2

(4) 試験結果の比較

第 I/II 相試験と検証試験とで評価方法は異なるものの、本剤 0.2%を 12 週間投与することにより、いずれの試験においても本剤群ではプラセボ群と比較して血管線維腫の大きさの有意な改善が認められた。

また、検証試験と長期試験のいずれにおいても、血管線維腫の大きさの改善率は経時的に上昇した。

2.7.3.3.2.2.3 血管線維腫の紅色調に対する効果

(1) 第 I/II 相試験

第 I/II 相試験においては、2.7.3.1.4 項の(1)の 1)に示したとおり、事前に評価対象として定めた 3 腫瘤の「紅色調評価値和の変化量」に基づく「紅色調の改善度」によって血管線維腫の紅色調に対する本剤の有効性を評価した。

副次評価項目として設定された「投与開始 12 週後の紅色調の改善度」の分布を、表 2.7.3.3.2-23 に示す。

投与開始 12 週後の紅色調の改善度の分布は、0.05%群、0.2%群及び本剤併合がプラセボ群に比べて有意に優れていた（Wilcoxon 順位和検定、0.05%群：P=0.005、0.2%群：P=0.001、併合群：P=0.001）。

表 2.7.3.3.2-23 投与開始 12 週後の紅色調の改善度の分布（第 I/II 相試験）

シロリムス濃度	例数	改善度					P 値*
		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	増悪	
プラセボ	12	0	0	5	6	1	-
0.05%	8	0	4	3	1	0	P=0.005
0.1%	8	0	2	3	3	0	P=0.104
0.2%	8	0	4	4	0	0	P=0.001
本剤併合	24	0	10	10	4	0	P=0.001

*：Wilcoxon 順位和検定（vs プラセボ群）
引用先：5.3.5.1-1　表 11.4-23

第 I/II 相試験では、投与開始 2、4、8、12 週後及び投与終了 4 週後（投与開始 16 週後）の各時点で血管線維腫の評価対象腫瘤の紅色調の評価が実施された。ベースラインからの紅色調評価値和の変化量の経時推移を図 2.7.3.3-6 に示す。

各本剤群では、いずれも投与開始以降、投与終了 4 週後までベースラインと比較して紅色調評価値和の有意な低下が認められた。一方、プラセボ群では、投与開始 2、4 週後及び投与終了 4 週後の時点でベースラインと比較して紅色調評価値和の有意な低下が認められたものの、その変化量は本剤群と比較して小さく、投与開始 8 及び 12 週後では低下は認められなかった。

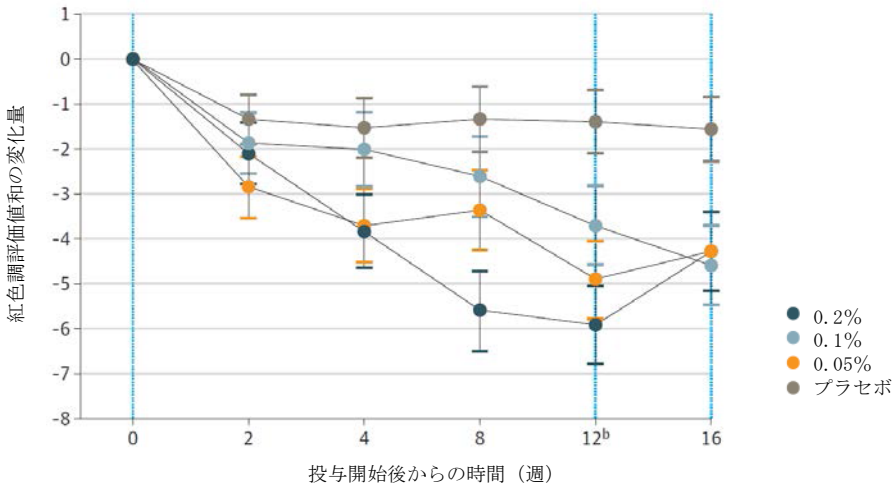


図 2.7.3.3-6 紅色調評価値和の変化量の経時推移（第 I/II 相試験）

引用先：＜5.4.3-1 参＞　Figure 3B

(2) 検証試験

1) 血管線維腫の紅色調の改善度

検証試験においては、表 2.7.3.1.4-8 に示す判定基準と表 2.7.3.1.4-2 に示す血管線維腫の紅色調の状態に関する基準を目安として、中央写真判定及び治験責任医師等の判定による「血管線維腫の紅色調の改善度」を用いて、血管線維腫の紅色調に対する本剤の有効性を評価した。

各評価時点における「中央写真判定による血管線維腫の紅色調の改善度」の分布及び「治験責任医師等の判定による血管線維腫の紅色調の改善度」の分布を、それぞれ表 2.7.3.3.2-24 及び表 2.7.3.3.2-25 に示す。

中央写真判定による血管線維腫の紅色調の改善度は、投与開始 4、8、12 週後及び投与終了 4 週後のいずれの評価時点においても、本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（Wilcoxon 順位和検定：いずれも P<0.001）。

一方、治験責任医師等の判定による血管線維腫の紅色調の改善度については、投与開始 8 週後時点では本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（P=0.046）が、投与開始 4、12 週後及び投与終了 4 週後では両群間に有意差は認められなかった。

表 2.7.3.3.2-24 血管線維腫の紅色調の改善度の分布（中央写真判定、検証試験）

時期	群	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能	P 値 a)
投与開始 4 週後	本剤	30	0(0.0)	3(10.0)	17(56.7)	10(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
	プラセボ	32	0(0.0)	0(0.0)	3(9.4)	29(90.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
投与開始 8 週後	本剤	30	1(3.3)	8(26.7)	13(43.3)	7(23.3)	1(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
	プラセボ	32	0(0.0)	0(0.0)	2(6.3)	30(93.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
投与開始 12 週後	本剤	30	2(6.7)	10(33.3)	12(40.0)	6(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
	プラセボ	32	0(0.0)	0(0.0)	3(9.4)	28(87.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.1)	
投与終了 4 週後	本剤	30	0(0.0)	3(10.0)	13(43.3)	14(46.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
	プラセボ	32	0(0.0)	0(0.0)	2(6.3)	30(93.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	

例数（%）

a) Wilcoxon 順位和検定

引用先：5.3.5.1-2　表 11-7（表 14.2.2.3）

表 2.7.3.3.2-25 血管線維腫の紅色調の改善度の分布（治験責任医師等の判定、検証試験）

時期	群	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	P 値 a)
投与開始 4 週後	本剤	30	1(3.3)	3(10.0)	10(33.3)	16(53.3)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.066
	プラセボ	32	2(6.3)	1(3.1)	4(12.5)	25(78.1)	0(0.0)	0(0.0)	
投与開始 8 週後	本剤	30	2(6.7)	5(16.7)	5(16.7)	17(56.7)	1(3.3)	0(0.0)	P=0.046
	プラセボ	32	1(3.1)	0(0.0)	5(15.6)	24(75.0)	2(6.3)	0(0.0)	
投与開始 12 週後	本剤	30	3(10.0)	4(13.3)	8(26.7)	13(43.3)	2(6.7)	0(0.0)	P=0.100
	プラセボ	32	1(3.1)	0(0.0)	8(25.0)	23(71.9)	0(0.0)	0(0.0)	
投与終了 4 週後	本剤	30	2(6.7)	3(10.0)	7(23.3)	18(60.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.085
	プラセボ	32	0(0.0)	1(3.1)	6(18.8)	25(78.1)	0(0.0)	0(0.0)	

例数（%）
a）Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-2　表 14.2.8.3

2）血管線維腫の紅色調の改善率

検証試験の副次評価項目として、「血管線維腫の紅色調の改善度」において「著明改善」又は「改善」と判定された患者の割合を「血管線維腫の紅色調の改善率」として算出した。

各評価時点における「中央写真判定による血管線維腫の紅色調の改善率」を表 2.7.3.3.2-26 に、また、「治験責任医師等の判定による血管線維腫の紅色調の改善率」を表 2.7.3.3.2-27 にそれぞれ示す。

中央写真判定による投与開始 4、8、12 週後及び投与終了 4 週後の血管線維腫の紅色調の改善率は、本剤群では各々10.0%（3/30 例）、30.0%（9/30 例）、40.0%（12/30 例）及び 10.0%（3/30 例）と投与開始 12 週後に最も高い改善率を示した。一方、プラセボ群ではいずれも 0.0%（0/32 例）であり、投与開始 8 及び 12 週後において本剤群とプラセボ群との間に有意差が認められた（Fisher 直接確率検定：いずれも P<0.001）。

治験責任医師等の判定による血管線維腫の紅色調の改善率については、本剤群では各々 13.3%（4/30 例）、23.3%（7/30 例）、23.3%（7/30 例）及び 16.7%（5/30 例）であった。一方、プラセボ群では各々9.4%（3/32 例）、3.1%（1/32 例）、3.1%（1/32 例）及び 3.1%（1/32 例）であり、投与開始 8 及び 12 週後において本剤群とプラセボ群との間に有意差が認められた（いずれも P=0.024）。

表 2.7.3.3.2-26 血管線維腫の紅色調の改善率（中央写真判定、検証試験）

時期	群	例数	改善 a)	非改善 b)	P 値 c)
投与開始 4 週後	本剤	30	3(10.0)	27(90.0)	P=0.107
	プラセボ	32	0(0.0)	32(100.0)	
投与開始 8 週後	本剤	30	9(30.0)	21(70.0)	P<0.001
	プラセボ	32	0(0.0)	32(100.0)	
投与開始 12 週後	本剤	30	12(40.0)	18(60.0)	P<0.001
	プラセボ	32	0(0.0)	32(100.0)	
投与終了 4 週後	本剤	30	3(10.0)	27(90.0)	P=0.107
	プラセボ	32	0(0.0)	32(100.0)	

例数（%）
a）改善：著明改善又は改善
b）非改善：やや改善、不変、やや悪化、悪化又は評価不能
c）Fisher 直接確率検定
引用先：5.3.5.1-2　表 11-12（表 14.2.4.3）

表 2.7.3.3.2-27 血管線維腫の紅色調の改善率（治験責任医師等の判定、検証試験）

時期	群	例数	改善 a)	非改善 b)	P 値 c)
投与開始 4 週後	本剤	30	4(13.3)	26(86.7)	P=0.703
	プラセボ	32	3(9.4)	29(90.6)	
投与開始 8 週後	本剤	30	7(23.3)	23(76.7)	P=0.024
	プラセボ	32	1(3.1)	31(96.9)	
投与開始 12 週後	本剤	30	7(23.3)	23(76.7)	P=0.024
	プラセボ	32	1(3.1)	31(96.9)	
投与終了 4 週後	本剤	30	5(16.7)	25(83.3)	P=0.099
	プラセボ	32	1(3.1)	31(96.9)	

例数（%）
a）改善：著明改善又は改善
b）非改善：やや改善、不変、やや悪化、悪化
c）Fisher 直接確率検定
引用先：5.3.5.1-2　表 14.2.10.3

(3) 長期試験

1) 血管線維腫の紅色調の改善度

長期試験においては、検証試験と同様の方法で血管線維腫の紅色調に対する本剤の有効性を評価した。

各評価時点における「中央写真判定による血管線維腫の紅色調の改善度」の分布及び「治験責任医師等の判定による血管線維腫の紅色調の改善度」の分布を、それぞれ表 2.7.3.3.2-28 及び表 2.7.3.3.2-29 に示す。

表 2.7.3.3.2-28 血管線維腫の紅色調の改善度の分布（中央写真判定、長期試験）

時期	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能
投与開始 4 週後	68	0(0.0)	8(11.8)	43(63.2)	15(22.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.9)
投与開始 8 週後	67	0(0.0)	16(23.9)	39(58.2)	9(13.4)	0(0.0)	0(0.0)	3(4.5)
投与開始 12 週後	65	3(4.6)	18(27.7)	37(56.9)	5(7.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(3.1)
投与開始 26 週後	65	3(4.6)	25(38.5)	29(44.6)	7(10.8)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.5)
投与開始 39 週後	65	1(1.5)	24(36.9)	35(53.8)	5(7.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 52 週後	65	4(6.2)	26(40.0)	29(44.6)	6(9.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

例数（%）
引用先：5.3.5.2-2　表 11-7（表 14.2.1.3）

表 2.7.3.3.2-29 血管線維腫の紅色調の改善度の分布（治験責任医師等の判定、長期試験）

時期	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化
投与開始 4 週後	91	6(6.6)	8(8.8)	44(48.4)	32(35.2)	1(1.1)	0(0.0)
投与開始 8 週後	90	6(6.7)	18(20.0)	39(43.3)	26(28.9)	1(1.1)	0(0.0)
投与開始 12 週後	89	8(9.0)	25(28.1)	36(40.4)	20(22.5)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 26 週後	88	9(10.2)	30(34.1)	27(30.7)	20(22.7)	2(2.3)	0(0.0)
投与開始 39 週後	88	12(13.6)	35(39.8)	25(28.4)	16(18.2)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 52 週後	87	19(21.8)	31(35.6)	24(27.6)	13(14.9)	0(0.0)	0(0.0)

例数（%）
引用先：5.3.5.2-2　表 14.2.7.3

2) 血管線維腫の紅色調の改善率

「血管線維腫の紅色調の改善度」において「著明改善」又は「改善」と判定された患者の割合を「血管線維腫の紅色調の改善率」として算出した。

各評価時点における「中央写真判定による血管線維腫の紅色調の改善率」を表 2.7.3.3.2-30 に、また、「治験責任医師等の判定による血管線維腫の紅色調の改善率」を表 2.7.3.3.2-31 にそれぞれ示す。

中央写真判定による投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後の血管線維腫の紅色調の改善率は、それぞれ 11.8%（8/68 例）、23.9%（16/67 例）、32.3%（21/65 例）、43.1%（28/65 例）、38.5%（25/65 例）、46.2%（30/65 例）であり、ほぼ経時的に上昇した。

治験責任医師等の判定による投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後の血管線維腫の紅色調の改善率は、それぞれ 15.4%（14/91 例）、26.7%（24/90 例）、37.1%（33/89 例）、44.3%（39/88 例）、53.4%（47/88 例）及び 57.5%（50/87 例）であり、経時的に上昇した。

表 2.7.3.3.2-30 血管線維腫の紅色調の改善率（中央写真判定、長期試験）

時期	例数	改善 a)	非改善 b)
投与開始 4 週後	68	8(11.8)	60(88.2)
投与開始 8 週後	67	16(23.9)	51(76.1)
投与開始 12 週後	65	21(32.3)	44(67.7)
投与開始 26 週後	65	28(43.1)	37(56.9)
投与開始 39 週後	65	25(38.5)	40(61.5)
投与開始 52 週後	65	30(46.2)	35(53.8)

例数（%）
a）改善：著明改善又は改善
b）非改善：やや改善、不変、やや悪化、悪化又は評価不能
引用先：5.3.5.2-2　表 14.2.2.3

表 2.7.3.3.2-31 血管線維腫の紅色調の改善率（治験責任医師等の判定、長期試験）

時期	例数	改善 a)	非改善 b)
投与開始 4 週後	91	14(15.4)	77(84.6)
投与開始 8 週後	90	24(26.7)	66(73.3)
投与開始 12 週後	89	33(37.1)	56(62.9)
投与開始 26 週後	88	39(44.3)	49(55.7)
投与開始 39 週後	88	47(53.4)	41(46.6)
投与開始 52 週後	87	50(57.5)	37(42.5)

例数（%）
a）改善：著明改善又は改善
b）非改善：やや改善、不変、やや悪化又は悪化
引用先：5.3.5.2-2　表 14.2.8.3

(4) 試験結果の比較

第 I/II 相試験と検証試験とで評価方法は異なるものの、本剤 0.2%を 12 週間投与することにより、いずれの試験においても本剤群ではプラセボ群と比較して血管線維腫の紅色調の有意な改善が認められた。

また、検証試験と長期試験のいずれにおいても、血管線維腫の紅色調の改善率は経時的に上昇した。

2.7.3.3.2.2.4 頭部線維性局面に対する効果

(1) 第 I/II 相試験

第 I/II 相試験においては、2.7.3.1.4 項の(1)の 2)に示したとおり、局面の高さを「著明隆起」～「隆起なし」の 4 段階で判定し、表 2.7.3.1.4-5 に示す判定基準に基づいて局面の改善度スコアを副次評価項目として評価した。

顔面に局面がある症例は、それぞれプラセボ群では 9/12 例（中等度隆起 7 例、軽度隆起 2 例)、0.05%群では 5/8 例（中等度隆起 4 例、軽度隆起 1 例)、0.1%群では 4/8 例（中等度隆起 2 例、軽度隆起 2 例)、0.2%群では 4/8 例（中等度隆起 3 例、軽度隆起 1 例）であった。

「投与開始 12 週後の局面の改善度スコア」の分布を、表 2.7.3.3.2-32 に示す。

投与開始 12 週後の局面の改善度スコアの分布は、いずれの濃度の本剤群においてもプラセボ群との間に有意差は認められなかった。なお、投与開始 12 週後の局面の改善度スコアの平均値±SD は、プラセボ群で 0.28±0.62、0.05%群で 0.30±0.45、0.1%群で 0.63±0.25、0.2%群で 0.38±0.25、本剤併合で 0.42±0.34 であった。

表 2.7.3.3.2-32 投与開始 12 週後の局面の改善度スコアの分布（第 I/II 相試験）

シロリムス濃度	例数	改善度スコア					P 値*
		-1 悪化	0 変化なし	0.5 1 段階の改善	1.0 2 段階の改善	2.0 3 段階の改善	
プラセボ	9	1	3	3	2	0	-
0.05%	5	0	3	1	1	0	0.8878
0.1%	4	0	0	3	1	0	0.3242
0.2%	4	0	1	3	0	0	0.9342
本剤併合	13	0	4	7	2	0	0.6937

*：Wilcoxon 順位和検定（vs プラセボ群）

(2) 検証試験

1) 頭部局面の改善度

検証試験においては、頭部局面の隆起の変化の程度に応じて、表 2.7.3.1.4-9 に示す判定基準を目安として、中央写真判定及び治験責任医師等の判定による「頭部局面の改善度」を用いて、頭部局面に対する本剤の有効性を評価した。

副次評価項目として設定した各評価時点における「中央写真判定による頭部局面の改善度」の分布及び「治験責任医師等の判定による頭部局面の改善度」の分布を、それぞれ表 2.7.3.3.2-33 及び表 2.7.3.3.2-34 に示す。

中央写真判定による頭部局面の改善度は、治験薬投与期間中である投与開始 4、8 及び 12 週後の各評価時点において、本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（Wilcoxon 順位

和検定：いずれも P<0.01)。投与終了 4 週後においては、両群間に有意差は認められなかった。

また、治験責任医師等の判定による頭部局面の改善度についても、投与開始 4、8 及び 12 週後の各評価時点において、本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（いずれも P<0.05)。投与終了 4 週後においては、両群間に有意差は認められなかった。

表 2.7.3.3.2-33 頭部局面の改善度の分布（中央写真判定、検証試験）

時期	群	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能	P 値 a)
投与開始 4 週後	本剤	13	0(0.0)	1(7.7)	8(61.5)	4(30.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.003
	プラセボ	15	0(0.0)	0(0.0)	2(13.3)	13(86.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
投与開始 8 週後	本剤	13	0(0.0)	4(30.8)	7(53.8)	2(15.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.004
	プラセボ	16	0(0.0)	0(0.0)	6(37.5)	10(62.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
投与開始 12 週後	本剤	13	0(0.0)	6(46.2)	6(46.2)	1(7.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.002
	プラセボ	16	0(0.0)	1(6.3)	6(37.5)	9(56.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
投与終了 4 週後	本剤	13	0(0.0)	2(15.4)	4(30.8)	7(53.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.386
	プラセボ	16	0(0.0)	1(6.3)	4(25.0)	11(68.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	

例数（%）
a) Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-2　表 11-9（表 14.2.5.2）

表 2.7.3.3.2-34 頭部局面の改善度の分布（治験責任医師等の判定、検証試験）

時期	群	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	P 値 a)
投与開始 4 週後	本剤	13	0(0.0)	2(15.4)	3(23.1)	8(61.5)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.035
	プラセボ	16	0(0.0)	0(0.0)	1(6.3)	15(93.8)	0(0.0)	0(0.0)	
投与開始 8 週後	本剤	13	0(0.0)	2(15.4)	4(30.8)	7(53.8)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.026
	プラセボ	16	1(6.3)	0(0.0)	0(0.0)	15(93.8)	0(0.0)	0(0.0)	
投与開始 12 週後	本剤	13	1(7.7)	1(7.7)	4(30.8)	7(53.8)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.021
	プラセボ	16	0(0.0)	1(6.3)	0(0.0)	15(93.8)	0(0.0)	0(0.0)	
投与終了 4 週後	本剤	13	0(0.0)	0(0.0)	3(23.1)	10(76.9)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.212
	プラセボ	16	0(0.0)	0(0.0)	1(6.3)	15(93.8)	0(0.0)	0(0.0)	

例数（%）
a) Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-2　表 14.2.11.2

2) 頭部局面の改善率

検証試験の副次評価項目として、「頭部局面の改善度」において「著明改善」又は「改善」と判定された患者の割合を「局面の改善率」として算出した。

各評価時点における「中央写真判定による頭部局面の改善率」を表 2.7.3.3.2-35 に、また、「治験責任医師等の判定による頭部局面の改善率」を表 2.7.3.3.2-36 にそれぞれ示す。

中央写真判定による投与開始 4、8、12 週後及び投与終了 4 週後の頭部局面の改善率は、本剤群では各々7.7%（1/13 例）、30.8%（4/13 例）、46.2%（6/13 例）及び 15.4%（2/13 例）と投与開始 12 週後に最も高い改善率を示した。一方、プラセボ群では各々0.0%（0/15 例）、0.0%（0/16 例）、6.3%（1/16 例）及び 6.3%（1/16 例）であり、投与開始 8 及び 12 週後において本剤群とプラセボ群との間に有意差が認められた（Fisher 直接確率検定：いずれも P<0.05)。

治験責任医師等の判定による頭部局面の改善率については、いずれの時点においても両群間に有意差は認められなかった。

表 2.7.3.3.2-35 頭部局面の改善率（中央写真判定、検証試験）

時期	群	例数	改善 a)	非改善 b)	P 値 c)
投与開始 4 週後	本剤	13	1(7.7)	12(92.3)	P=0.464
	プラセボ	15	0(0.0)	15(100.0)	
投与開始 8 週後	本剤	13	4(30.8)	9(69.2)	P=0.030
	プラセボ	16	0(0.0)	16(100.0)	
投与開始 12 週後	本剤	13	6(46.2)	7(53.8)	P=0.026
	プラセボ	16	1(6.3)	15(93.8)	
投与終了 4 週後	本剤	13	2(15.4)	11(84.6)	P=0.573
	プラセボ	16	1(6.3)	15(93.8)	

例数（%）
a）改善：著明改善又は改善
b）非改善：やや改善、不変、やや悪化、悪化又は評価不能
c）Fisher 直接確率検定
引用先：5.3.5.1-2　表 11-14（表 14.2.7.2）

表 2.7.3.3.2-36 頭部局面の改善率（治験責任医師等の判定、検証試験）

時期	群	例数	改善 a)	非改善 b)	P 値 c)
投与開始 4 週後	本剤	13	2(15.4)	11(84.6)	P=0.192
	プラセボ	16	0(0.0)	16(100.0)	
投与開始 8 週後	本剤	13	2(15.4)	11(84.6)	P=0.573
	プラセボ	16	1(6.3)	15(93.8)	
投与開始 12 週後	本剤	13	2(15.4)	11(84.6)	P=0.573
	プラセボ	16	1(6.3)	15(93.8)	
投与終了 4 週後	本剤	13	0(0.0)	13(100.0)	-
	プラセボ	16	0(0.0)	16(100.0)	

例数（%）
a）改善：著明改善又は改善
b）非改善：やや改善、不変、やや悪化、悪化
c）Fisher 直接確率検定
引用先：5.3.5.1-2　表 14.2.13.2

(3) 長期試験

1) 頭部局面の改善度

長期試験においては、検証試験と同様の方法で頭部局面に対する本剤の有効性を評価した。

各評価時点における「中央写真判定による頭部局面の改善度」の分布及び「治験責任医師等の判定による頭部局面の改善度」の分布を、それぞれ表 2.7.3.3.2-37 及び表 2.7.3.3.2-38 に示す。

表 2.7.3.3.2-37 頭部局面の改善度の分布（中央写真判定、長期試験）

時期	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能
投与開始 4 週後	30	0(0.0)	0(0.0)	12(40.0)	18(60.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 8 週後	30	0(0.0)	2(6.7)	21(70.0)	7(23.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 12 週後	28	0(0.0)	8(28.6)	19(67.9)	1(3.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 26 週後	28	0(0.0)	13(46.4)	14(50.0)	1(3.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 39 週後	28	3(10.7)	15(53.6)	10(35.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 52 週後	28	7(25.0)	12(42.9)	9(32.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

例数（%）
引用先：5.3.5.2-2　表 11-9（表 14.2.4.2）

表 2.7.3.3.2-38 頭部局面の改善度の分布（治験責任医師等の判定、長期試験）

時期	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化
投与開始 4 週後	47	1(2.1)	3(6.4)	11(23.4)	32(68.1)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 8 週後	47	1(2.1)	5(10.6)	22(46.8)	19(40.4)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 12 週後	46	2(4.3)	9(19.6)	20(43.5)	15(32.6)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 26 週後	45	3(6.7)	11(24.4)	19(42.2)	12(26.7)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 39 週後	45	5(11.1)	13(28.9)	19(42.2)	8(17.8)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 52 週後	45	5(11.1)	19(42.2)	13(28.9)	8(17.8)	0(0.0)	0(0.0)

例数（%）
引用先：5.3.5.2-2　表 14.2.10.2

2）頭部局面の改善率

「頭部局面の改善度」において「著明改善」又は「改善」と判定された患者の割合を「局面の改善率」として算出した。

各評価時点における「中央写真判定による頭部局面の改善率」を表 2.7.3.3.2-39 に、また、「治験責任医師等の判定による頭部局面の改善率」を表 2.7.3.3.2-40 にそれぞれ示す。

中央写真判定による投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後の頭部局面の改善率は、それぞれ 0.0%（0/30 例）、6.7%（2/30 例）、28.6%（8/28 例）、46.4%（13/28 例）、64.3%（18/28 例）及び 67.9%（19/28 例）であり、経時的に上昇した。

治験責任医師等の判定による投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後の頭部局面の改善率は、それぞれ 8.5%（4/47 例）、12.8%（6/47 例）、23.9%（11/46 例）、31.1%（14/45 例）、40.0%（18/45 例）及び 53.3%（24/45 例）であり、経時的に上昇した。

表 2.7.3.3.2-39 頭部局面の改善率（中央写真判定、長期試験）

時期	例数	改善 a)	非改善 b)
投与開始 4 週後	30	0(0.0)	30(100.0)
投与開始 8 週後	30	2(6.7)	28(93.3)
投与開始 12 週後	28	8(28.6)	20(71.4)
投与開始 26 週後	28	13(46.4)	15(53.6)
投与開始 39 週後	28	18(64.3)	10(35.7)
投与開始 52 週後	28	19(67.9)	9(32.1)

例数（%）
a）改善：著明改善又は改善
b）非改善：やや改善、不変、やや悪化、悪化又は評価不能
引用先：5.3.5.2-2　表 14.2.5.2

表 2.7.3.3.2-40 頭部局面の改善率（治験責任医師等の判定、長期試験）

時期	例数	改善 a)	非改善 b)
投与開始 4 週後	47	4(8.5)	43(91.5)
投与開始 8 週後	47	6(12.8)	41(87.2)
投与開始 12 週後	46	11(23.9)	35(76.1)
投与開始 26 週後	45	14(31.1)	31(68.9)
投与開始 39 週後	45	18(40.0)	27(60.0)
投与開始 52 週後	45	24(53.3)	21(46.7)

例数（%）
a）改善：著明改善又は改善
b）非改善：やや改善、不変、やや悪化又は悪化
引用先：5.3.5.2-2　表 14.2.11.2

(4) 試験結果の比較

第 I/II 相試験では本剤群とプラセボ群との間に有意差は認められなかったが、検証試験では本剤 0.2%を 12 週間投与することにより、プラセボ群と比較して本剤群で頭部局面の有意な改善が認められた。

また、検証試験と長期試験のいずれにおいても、頭部局面の改善率は経時的に上昇した。

2.7.3.3.2.2.5 白斑に対する効果

(1) 第 I/II 相試験

第 I/II 相試験においては、分光測色計を用いて顔面白斑部と近接した正常部それぞれにおいて測定した L 値（色の明度を表す指標）の差（ΔL 値）を白斑の程度と定義し、ΔL 値の投与開始前後の差（変化量）に基づいて白斑の改善度を評価した。

ΔL 値の変化量のデータが得られた症例は、プラセボ群の 3 例及び 0.1%群と 0.2%群の各 1 例の計 5 例のみ（いずれも小児）であった。

ΔL 値の変化量（平均値±SD）は、プラセボ群（3 例）の投与開始 12 週後では-2.197±1.7895、投与終了 4 週後では-1.613±1.0992、0.1%群と 0.2%群（各 1 例）の投与開始 12 週後ではそれぞれ 1.090 及び 0.670、投与終了 4 週後では 1.450、-0.160 であり、投与開始 12 週後及び投与終了 4 週後のいずれの時点においても、プラセボ群に対する各投与群の差の推定値に有意差は認められなかった。

(2) 検証試験

1) 頭部白斑の改善度

検証試験においては、頭部白斑病変部近傍の正常部との色調比較に基づく色調及び病変の面積等に関するベースラインからの変化を総合的に考慮し、表 2.7.3.1.4-10 に示す判定基準を目安として、中央写真判定及び治験責任医師等の判定による「頭部白斑の改善度」を用いて、頭部白斑に対する本剤の有効性を評価した。

頭部白斑に関する解析対象例数は、それぞれ本剤群 4 例、プラセボ群 5 例のみであった。

各評価時点における「中央写真判定による頭部白斑の改善度」の分布及び「治験責任医師等の判定による頭部白斑の改善度」の分布を、それぞれ表 2.7.3.3.2-41 及び表 2.7.3.3.2-42 に示す。

中央写真判定による頭部白斑の改善度は、いずれの時点においても両群間に有意差は認められなかった。また、治験責任医師等の判定による頭部白斑の改善度についても、いずれの時点においても両群間に有意差は認められなかった。

表 2.7.3.3.2-41 頭部白斑の改善度の分布（中央写真判定、検証試験）

時期	群	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能	P 値 a)
投与開始 4 週後	本剤	4	0(0.0)	0(0.0)	2(50.0)	2(50.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.888
	プラセボ	5	0(0.0)	0(0.0)	3(60.0)	2(40.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
投与開始 8 週後	本剤	4	0(0.0)	0(0.0)	3(75.0)	1(25.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.739
	プラセボ	5	0(0.0)	1(20.0)	2(40.0)	1(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(20.0)	
投与開始 12 週後	本剤	4	0(0.0)	1(25.0)	3(75.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=1.000
	プラセボ	5	0(0.0)	2(40.0)	2(40.0)	1(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
投与終了 4 週後	本剤	4	0(0.0)	1(25.0)	3(75.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.143
	プラセボ	5	0(0.0)	0(0.0)	3(60.0)	2(40.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	

例数（%）
a) Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-2　表 11-8（表 14.2.5.1）

表 2.7.3.3.2-42 頭部白斑の改善度の分布（治験責任医師等の判定、検証試験）

時期	群	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	P 値 a)
投与開始 4 週後	本剤	4	0(0.0)	0(0.0)	1(25.0)	3(75.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.371
	プラセボ	5	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	5(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	
投与開始 8 週後	本剤	4	0(0.0)	0(0.0)	1(25.0)	3(75.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.371
	プラセボ	5	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	5(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	
投与開始 12 週後	本剤	4	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.237
	プラセボ	5	0(0.0)	0(0.0)	2(40.0)	3(60.0)	0(0.0)	0(0.0)	
投与終了 4 週後	本剤	4	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.502
	プラセボ	5	0(0.0)	0(0.0)	1(20.0)	4(80.0)	0(0.0)	0(0.0)	

例数（%）
a) Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-2　表 14.2.11.1

2) 頭部白斑の改善率

検証試験の副次評価項目として、「頭部白斑の改善度」において「著明改善」又は「改善」と判定された患者の割合を「頭部白斑の改善率」として算出した。

各評価時点における「中央写真判定による頭部白斑の改善率」を表 2.7.3.3.2-43 に、また、「治験責任医師等の判定による頭部白斑の改善率」を表 2.7.3.3.2-44 にそれぞれ示す。

中央写真判定による頭部白斑の改善率は、いずれの時点においても両群間に有意差は認められなかった。また、治験責任医師等の判定による頭部白斑の改善率についても、いずれの時点においても両群間に有意差は認められなかった。

表 2.7.3.3.2-43 白斑の改善率（中央写真判定、検証試験）

時期	群	例数	改善 a)	非改善 b)	P 値 c)
投与開始 4 週後	本剤	4	0(0.0)	4(100.0)	-
	プラセボ	5	0(0.0)	5(100.0)	
投与開始 8 週後	本剤	4	0(0.0)	4(100.0)	P=1.000
	プラセボ	5	1(20.0)	4(80.0)	
投与開始 12 週後	本剤	4	1(25.0)	3(75.0)	P=1.000
	プラセボ	5	2(40.0)	3(60.0)	
投与終了 4 週後	本剤	4	1(25.0)	3(75.0)	P=0.444
	プラセボ	5	0(0.0)	5(100.0)	

例数（%）
a）改善：著明改善又は改善
b）非改善：やや改善、不変、やや悪化、悪化又は評価不能
c）Fisher 直接確率検定
引用先：5.3.5.1-2　表 11-13（表 14.2.7.1）

表 2.7.3.3.2-44 白斑の改善率（治験責任医師等の判定、検証試験）

時期	群	例数	改善 a)	非改善 b)	P 値 c)
投与開始 4 週後	本剤	4	0(0.0)	4(100.0)	-
	プラセボ	5	0(0.0)	5(100.0)	
投与開始 8 週後	本剤	4	0(0.0)	4(100.0)	-
	プラセボ	5	0(0.0)	5(100.0)	
投与開始 12 週後	本剤	4	0(0.0)	4(100.0)	-
	プラセボ	5	0(0.0)	5(100.0)	
投与終了 4 週後	本剤	4	0(0.0)	4(100.0)	-
	プラセボ	5	0(0.0)	5(100.0)	

例数（%）
a）改善：著明改善又は改善
b）非改善：やや改善、不変、やや悪化、悪化
c）Fisher 直接確率検定
引用先：5.3.5.1-2　表 14.2.13.1

(3) 長期試験

1) 頭部白斑の改善度

長期試験においては、検証試験と同様の方法で頭部白斑に対する本剤の有効性を評価した。

各評価時点における「中央写真判定による頭部白斑の改善度」の分布及び「治験責任医師等の判定による頭部白斑の改善度」の分布を、それぞれ表 2.7.3.3.2-45 及び表 2.7.3.3.2-46 に示す。

表 2.7.3.3.2-45 頭部白斑の改善度の分布（中央写真判定、長期試験）

時期	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能
投与開始 4 週後	17	0(0.0)	0(0.0)	7(41.2)	10(58.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 8 週後	17	0(0.0)	2(11.8)	11(64.7)	4(23.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 12 週後	16	0(0.0)	5(31.3)	8(50.0)	3(18.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 26 週後	17	1(5.9)	8(47.1)	7(41.2)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 39 週後	17	4(23.5)	7(41.2)	6(35.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 52 週後	17	5(29.4)	8(47.1)	4(23.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

例数（%）
引用先：5.3.5.2-2　表 11-8（表 14.2.4.1）

表 2.7.3.3.2-46 頭部白斑の改善度の分布（治験責任医師等の判定、長期試験）

時期	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化
投与開始 4 週後	18	0(0.0)	0(0.0)	2(11.1)	16(88.9)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 8 週後	18	0(0.0)	3(16.7)	3(16.7)	12(66.7)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 12 週後	17	1(5.9)	3(17.6)	5(29.4)	8(47.1)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 26 週後	18	1(5.6)	4(22.2)	9(50.0)	4(22.2)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 39 週後	18	4(22.2)	7(38.9)	2(11.1)	5(27.8)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 52 週後	18	4(22.2)	7(38.9)	3(16.7)	4(22.2)	0(0.0)	0(0.0)

例数（%）
引用先：5.3.5.2-2　表 14.2.10.1

2) 頭部白斑の改善率

「頭部白斑の改善度」において「著明改善」又は「改善」と判定された患者の割合を「頭部白斑の改善率」として算出した。

各評価時点における「中央写真判定による頭部白斑の改善率」を表 2.7.3.3.2-47 に、また、「治験責任医師等の判定による頭部白斑の改善率」を表 2.7.3.3.2-48 にそれぞれ示す。

中央写真判定による投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後の頭部白斑の改善率は、それぞれ 0.0%（0/17 例）、11.8%（2/17 例）、31.3%（5/16 例）、52.9%（9/17 例）、64.7%（11/17 例）及び 76.5%（13/17 例）であり、経時的に上昇した。

治験責任医師等の判定による投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後の頭部白斑の改善率は、それぞれ 0.0%（0/18 例）、16.7%（3/18 例）、23.5%（4/17 例）、27.8%（5/18 例）、61.1%（11/18 例）及び 61.1%（11/18 例）であり、投与開始 39 週後まで経時的に上昇した。

表 2.7.3.3.2-47 頭部白斑の改善率（中央写真判定、長期試験）

時期	例数	改善 a)	非改善 b)
投与開始 4 週後	17	0(0.0)	17(100.0)
投与開始 8 週後	17	2(11.8)	15(88.2)
投与開始 12 週後	16	5(31.3)	11(68.8)
投与開始 26 週後	17	9(52.9)	8(47.1)
投与開始 39 週後	17	11(64.7)	6(35.3)
投与開始 52 週後	17	13(76.5)	4(23.5)

例数（%）
a）改善：著明改善又は改善
b）非改善：やや改善、不変、やや悪化、悪化又は評価不能
引用先：5.3.5.2-2　表 14.2.5.1

表 2.7.3.3.2-48 頭部白斑の改善率（治験責任医師等の判定、長期試験）

時期	例数	改善 a)	非改善 b)
投与開始 4 週後	18	0(0.0)	18(100.0)
投与開始 8 週後	18	3(16.7)	15(83.3)
投与開始 12 週後	17	4(23.5)	13(76.5)
投与開始 26 週後	18	5(27.8)	13(72.2)
投与開始 39 週後	18	11(61.1)	7(38.9)
投与開始 52 週後	18	11(61.1)	7(38.9)

例数（%）
a）改善：著明改善又は改善
b）非改善：やや改善、不変、やや悪化又は悪化
引用先：5.3.5.2-2　表 14.2.11.1

(4) 試験結果の比較

第 I/II 相試験と検証試験とで評価方法は異なるが、いずれの試験においても治験薬の投与対象部位を顔面又は頭部（首から上）に限定したこともあり、頭部白斑に関する有効性解析対象例数が非常に少なく、頭部白斑に対する本剤の有効性について十分な検討はできなかった。

長期試験においては、頭部白斑の改善率は中央写真判定では経時的に上昇し、治験責任医師等の判定では投与開始 39 週後まで経時的に上昇し、その後は同値で推移した。

(5) 白斑に対するシロリムスの有効性に関する臨床報告

参考データとして、白斑に対するシロリムスの有効性に関する臨床報告 5 件[11)-15)]の内容を、表 2.7.3.3.2-49 にまとめる。

表 2.7.3.3.2-49 白斑に対するシロリムスの有効性に関する臨床報告

著者	Wataya-Kaneda M, et al.[11]	Wataya-Kaneda M, et al.[12]	Knöpfel N, et al.[13]	Tarasewicz A, et al.[14]	Micozkadioglu H, et al.[15]
添付資料	＜5.4.3-6 参＞	＜5.4.3-7 参＞	＜5.4.3-8 参＞	＜5.4.3-9 参＞	＜5.4.3-10 参＞
標題	TSC 白斑に対する局所ラパマイシンの有効性に関する臨床的及び組織学的検討	TSC 白斑を有する患者に対する mTOR 阻害剤ラパマイシンの局所製剤の新規適用	局所 0.2%ラパマイシンによる TSC の顔面血管線維腫及び白斑の治療	TSC 患者における腎移植後の治療選択肢としてのラパマイシン	TSC 患者の腎、脳及び皮膚病変に対するラパマイシン治療
実施国 実施施設	日本 1 施設	日本 1 施設	スペイン 1 施設	ポーランド 1 施設	トルコ 1 施設
実施時期	2011 年～	不明	不明	2005 年～	不明
試験デザイン	前向き研究	症例報告	症例報告	症例報告	症例報告
対象患者 性別・年齢	白斑を有する TSC 患者	TSC 患者	TSC 患者	腎移植後の TSC 患者	TSC 患者
症例数	6 例	2 例	1 例	1 例	1 例
性別	男性 4 例 女性 2 例	いずれも男性	男性	女性	女性
年齢	平均 11.7 歳 （範囲：3～33 歳）	2 歳、8 歳	13 歳	47 歳	37 歳
薬剤	シロリムスゲル 0.2%	シロリムスゲル又は軟膏 0.2%	シロリムス軟膏 0.2%	シロリムス経口剤（剤形不明）	シロリムス経口剤（剤形不明）
用法・用量	1 日 2 回、病変部に塗布した。	1 日 2 回、病変部に塗布した。	1 日 1 回、5 日/週、顔面の病変部に塗布した。	2 mg/日で投与した。	2 mg/日で投与した。
投与期間	12 週間	12 週間	12 ヵ月	2 年以上	6 ヵ月
評価方法	写真 分光測色計で測定した白斑部及びその近傍の正常部の明度 L 値の差(ΔL)	規定なし	規定なし	規定なし	規定なし
有効性の結果	写真での評価で白斑の改善が認められ、非露光部より露光部でより改善が認められた。 非露光部の ΔL は投与終了 4 及び 12 週後に有意に低下した。 露光部の ΔL は投与開始 12 週後、並びに投与終了 4 及び 12 週後に有意に低下した。	投与開始 12 週後に両症例において、白斑の改善が認められた。 症例 1（8 歳、ゲル）の血管線維腫、症例 2（2 歳、軟膏）の紅斑も改善が認められた。 投与終了 3 ヵ月後に症例 1 の血管線維腫が再発し、症例 2 の白斑と紅斑も軽度の再発が認められた。	顔面の白斑の明らかな改善が認められた。 血管線維腫は投与開始 2 週後から数が減少し、12 週後に最大の効果が認められた。	腎移植 2 年後時点において、顔面血管線維腫の改善、散在性皮膚病変や白斑の色調軽減、腰部シャグリンパッチの著明な縮小が認められた。	投与期間中に血管線維腫、体幹の白斑及び軟属腫の各皮膚症状の改善が認められた。 また、血管筋脂肪腫と上衣下巨細胞性星細胞腫も改善を認めた。
安全性の結果	有害事象は認められなかった。 血中シロリムス濃度は定量限界（0.6 ng/mL）未満であった。	皮膚所見や臨床検査に関する有害事象は認められなかった。血中シロリムス濃度は定量限界（0.3 ng/mL）未満であった。	局所及び全身の有害事象は認められず、忍容性は良好であった。血中シロリムス濃度は定量限界（0.3 ng/mL）未満であった。	免疫抑制治療や TSC に伴う有害事象は認められなかった。	血清脂質レベルの中等度上昇が認められたが、忍容性は良好であった。

2.7.3.3.2.2.6 QOL に対する効果

(1) 第 I/II 相試験

第 I/II 相試験では、患者による主観評価として投与開始 12 週後における治療に対する満足度（患者満足度）を 5 段階（非常に満足、満足、やや満足、不満、非常に不満）で評価した。

副次評価項目として設定された「投与開始 12 週後の患者満足度」の分布を、表 2.7.3.3.2-50 に示す。

投与開始 12 週後の患者満足度は、0.05%群及び本剤併合でプラセボ群に比べて有意に高かった（Wilcoxon 順位和検定、0.05%群：P=0.021、併合群：P=0.016）。

表 2.7.3.3.2-50 患者満足度の分布（第 I/II 相試験）

シロリムス濃度	例数	改善度					P 値*
		非常に満足	満足	やや満足	不満	非常に不満	
プラセボ	12	2	0	3	5	2	-
0.05%	8	2	1	5	0	0	P=0.021
0.1%	8	3	0	2	3	0	P=0.143
0.2%	8	0	5	2	0	1	P=0.059
本剤併合	24	5	6	9	3	1	P=0.016

*：Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-1　表 11.4-35

(2) 検証試験

検証試験においては、2.7.3.1.4 項の(2)の 5)に示したとおり、皮膚疾患特異的な QOL 尺度である DLQI 及び CDLQI を用いて、患者の QOL に対する本剤の有効性を評価した。

副次評価項目として設定した DLQI 及び CDLQI の合計スコアの変化量を表 2.7.3.3.2-51 に示す。

CDLQI（16 歳未満の患者を対象に実施）の合計スコアの変化量は、各評価時点及び各投与群の平均値は-0.7～0.6 といずれも非常に小さく、本剤群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

DLQI（16 歳以上の患者を対象に実施）の合計スコアの変化量についても、各評価時点及び各投与群の平均値は-1.1～0.4 といずれも非常に小さかった。

いずれの尺度に関しても、約半数の症例のベースライン時点の合計スコアが 0 であり、ベースライン時点における合計スコアの平均値が 0.8～2.4 と非常に低く、それぞれの合計スコアのベースラインからの変化量について意義のある検討はできなかった。

表 2.7.3.3.2-51 DLQI 及び CDLQI の合計スコアのベースラインからの変化量（検証試験）

尺度／対象	時期	項目	本剤群 (30 例)	プラセボ群 (32 例)	P 値 [b)]
CDLQI 16 歳未満 [a)]	ベースライン （実測値）	例数 平均値（標準偏差） 中央値（最小値,最大値）	10 1.2（1.55） 0.5（0，4）	10 0.8（0.92） 0.5（0，2）	P=0.745
	投与開始 4 週後	例数 平均値（標準偏差） 中央値（最小値,最大値）	10 0.0（1.70） 0.0（-3，3）	10 0.6（1.26） 1.0（-2，2）	P=0.315
	投与開始 8 週後	例数 平均値（標準偏差） 中央値（最小値,最大値）	10 -0.7（1.49） -0.5（-3，2）	10 0.1（1.60） 0.0（-2，3）	P=0.289
	投与開始 12 週後	例数 平均値（標準偏差） 中央値（最小値,最大値）	10 -0.4（2.07） 0.0（-4，3）	10 0.1（1.91） 0.0（-2，4）	P=0.639
	投与終了 4 週後	例数 平均値（標準偏差） 中央値（最小値,最大値）	10 -0.7（1.57） 0.0（-4，1）	10 -0.4（1.35） 0.0（-2，2）	P=0.903
DLQI 16 歳以上 [a)]	ベースライン （実測値）	例数 平均値（標準偏差） 中央値（最小値,最大値）	16 2.1（4.65） 0.0（0，16）	18 2.4（3.16） 1.0（0，11）	P=0.148
	投与開始 4 週後	例数 平均値（標準偏差） 中央値（最小値,最大値）	16 0.4（4.94） 1.0（-14，11）	18 -0.6（2.52） 0.0（-8，3）	P=0.144
	投与開始 8 週後	例数 平均値（標準偏差） 中央値（最小値,最大値）	16 -0.6（4.03） 1.0（-12，2）	18 -1.1（2.87） 0.0（-9，3）	P=0.033
	投与開始 12 週後	例数 平均値（標準偏差） 中央値（最小値,最大値）	16 -0.1（3.43） 0.5（-12，3）	18 -0.9（2.49） 0.0（-8，3）	P=0.076
	投与終了 4 週後	例数 平均値（標準偏差） 中央値（最小値,最大値）	16 -0.5（4.46） 0.0（-16，3）	18 -1.0（1.85） -1.0（-4，3）	P=0.045

a) 第 1 回来院時の年齢
b) Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-2　表 11-15（表 14.2.15.2）

(3) 長期試験

長期試験においては、検証試験と同様に皮膚疾患特異的な QOL 尺度である DLQI（16 歳以上の患者を対象に実施）及び CDLQI（16 歳未満の患者を対象に実施）を用いて、患者の QOL に対する本剤の有効性を評価した。また、患者又は代諾者等による主観評価として投与開始 12、26、39 及び 52 週後における治療に対する満足度（患者満足度）を 5 段階（非常に満足、満足、どちらとも言えない、不満、非常に不満）で評価した。

1) DLQI 及び CDLQI

DLQI 及び CDLQI の合計スコアの変化量を表 2.7.3.3.2-52 に示す。

投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後の DLQI 及び CDLQI の合計スコアのベースラインからの変化量の平均値は、それぞれ-0.5～0.5、-0.2～0.3 であり、ほとんど変化しなかった。

いずれの尺度に関しても、半数又はそれ以上の症例のベースライン時点の合計スコアが 0 であり、ベースライン時点における合計スコアの平均値はそれぞれ 1.4、0.7 と非常に低く、各合計スコアのベースラインからの変化量について意義のある検討はできなかった。

表 2.7.3.3.2-52 DLQI 及び CDLQI の合計スコアのベースラインからの変化量（長期試験）

時期	項目	16 歳未満 [a] CDLQI を使用		16 歳以上 [a] DLQI を使用	
		変化量	検定結果 [b]	変化量	検定結果 [b]
ベースライン（実測値）	例数 平均値（標準偏差） 中央値（最小値,最大値）	36 0.7(1.09) 0.0(0,4)		46 1.4(2.67) 0.5(0,13)	
投与開始 4 週後	例数 平均値（標準偏差） 中央値（最小値,最大値）	36 0.3(1.33) 0.0(-2,5)	p=0.142	46 0.3(1.72) 0.0(-6,5)	p=0.309
投与開始 8 週後	例数 平均値（標準偏差） 中央値（最小値,最大値）	34 0.1(1.30) 0.0(-3,3)	p=0.600	44 0.5(2.82) 0.0(-4,13)	p=0.245
投与開始 12 週後	例数 平均値（標準偏差） 中央値（最小値,最大値）	32 0.1(1.34) 0.0(-2,4)	p=0.601	43 -0.1(2.11) 0.0(-6,6)	p=0.829
投与開始 26 週後	例数 平均値（標準偏差） 中央値（最小値,最大値）	33 -0.2(1.09) 0.0(-3,2)	p=0.211	41 0.0(1.96) 0.0(-6,4)	p=0.937
投与開始 39 週後	例数 平均値（標準偏差） 中央値（最小値,最大値）	33 0.1(1.44) 0.0(-4,4)	p=0.720	41 -0.4(1.83) 0.0(-8,3)	p=0.155
投与開始 52 週後	例数 平均値（標準偏差） 中央値（最小値,最大値）	33 0.0(1.52) 0.0(-4,5)	p=1.000	40 -0.5(2.19) 0.0(-8,4)	p=0.202

a)第 1 回来院時の年齢
b)対応のある t 検定
引用先：5.3.5.2-2　表 11-10（表 14.2.14.2）

2) 患者満足度

投与開始 12、26、39 及び 52 週後の患者満足度の分布を表 2.7.3.3.2-53 に示す。

投与開始 12、26、39 及び 52 週後の患者満足度について、「満足」以上（「非常に満足」又は「満足」）と回答した症例の割合は、それぞれ 81.1%（73/90 例）、83.1%（74/89 例）、86.5%（77/89 例）及び 89.8%（79/88 例）であり、「非常に不満」と回答した症例はなかった。

表 2.7.3.3.2-53 患者満足度の分布（長期試験）

時期	例数	非常に満足	満足	どちらとも言えない	不満	非常に不満
投与開始 12 週後	90	19(21.1)	54(60.0)	17(18.9)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 26 週後	89	20(22.5)	54(60.7)	15(16.9)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 39 週後	89	17(19.1)	60(67.4)	10(11.2)	2(2.2)	0(0.0)
投与開始 52 週後	88	22(25.0)	57(64.8)	7(8.0)	2(2.3)	0(0.0)

例数（%）
引用先：5.3.5.2-2　表 11-11（表 14.2.15）

(4) 試験結果の比較

DLQI 及び CDLQI については、検証試験及び長期試験のいずれにおいてもベースライン時点における各合計スコアの平均値が非常に低く、合計スコアのベースラインからの変化量について意義のある検討はできなかった。

患者満足度については、評価を行った第 I/II 相試験及び長期試験のいずれにおいても、本剤による治療に満足している患者の割合（第 I/II 相試験：やや満足以上、長期試験：満足以上）は 80%を超えていた。

2.7.3.3.2.2.7 臨床試験におけるその他の検討

第 I/II 相試験でのみ実施された有効性評価として、全般改善度と顔面の紅斑に関する結果を以下にまとめる。

(1) 全般改善度

第 I/II 相試験では、治験責任医師等による顔面皮膚病変全体（血管線維腫、局面、白斑及び紅斑）の総合的な評価として、「全般改善度」を 5 段階（著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、増悪）で評価した。

副次評価項目として設定された「投与開始 12 週後の全般改善度」の分布（成人小児全体）を表 2.7.3.3.2-54 に示す。

投与開始 12 週後の全般改善度は、0.05%群、0.2%群及び本剤併合がプラセボ群に比べて有意に優れていた(Wilcoxon 順位和検定、0.05%群:P=0.008、0.2%群:P<0.001、併合群:P=0.001)。

表 2.7.3.3.2-54 全般改善度の分布（第 I/II 相試験）

シロリムス濃度	例数	改善度					P 値*
		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	増悪	
プラセボ	12	1	1	1	9	0	-
0.05%	8	2	2	3	1	0	P=0.008
0.1%	8	2	1	2	3	0	P=0.080
0.2%	8	1	6	1	0	0	P<0.001
本剤併合	24	5	9	6	4	0	P=0.001

*：Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-1　表 11.4-29

(2) 紅斑

第 I/II 相試験では、分光測色計により測定した紅斑部の a 値（赤方向の色度を表す指標）を紅斑の程度と定義し、a 値の投与開始前後の差（変化量）に基づいて紅斑の改善度を評価した。

a 値の変化量のデータが得られた症例は、プラセボ群の 6 例、0.05%群の 5 例及び 0.1%群と 0.2%群の各 1 例の計 13 例であった。

各時点の測定値の平均値について、投与開始 12 週後及び投与終了 4 週後のいずれの時点においても、プラセボ群に対する各投与群の差の推定値に有意差は認められなかった。

2.7.3.3.2.2.8 シャグリンパッチ及び爪線維腫に対する効果

シャグリンパッチは、思春期以降に背部、腰仙部、腹部に非対称性に好発する軽度隆起した局面であり、大きさは数 mm から大きなものでは 10 cm 以上に達する。5 歳以下で大きな病変が認められることは少なく、5 歳以上の結節性硬化症患者の 50%に認められる[2)]。

爪線維腫は、爪の基部や爪甲上、爪甲縁から生じる長楕円形の軟骨様硬の腫瘤であり、30 歳以上の結節性硬化症患者の 88%に認められる[2)]。

いずれも結節性硬化症の診断基準における大症状であるが、本剤の有効性を検討した 3 試験においては、シャグリンパッチ及び爪線維腫を治験薬投与及び有効性評価の対象とはしなかったため、それらに対する本剤の有効性に関する臨床試験データは得られていない。

参考データとして、シャグリンパッチ及び爪線維腫に対するシロリムス経口剤（液剤の外用を含む）の有効性に関する臨床報告 3 件[14), 16), 17)]の内容を、表 2.7.3.3.2-55 に示す。

表 2.7.3.3.2-55 シャグリンパッチ及び爪線維腫に関する臨床報告

著者	Nathan N, et al.[16]	Tarasewicz A, et al.[14]	Muzic JG, et al.[17]
添付資料	＜5.4.3-11 参＞	＜5.4.3-9 参＞	＜5.4.3-12 参＞
標題	シロリムス経口剤の長期投与中の TSC 皮膚腫瘍の改善	TSC 患者における腎移植後の治療選択肢としてのラパマイシン	ラパマイシン局所投与による TSC に伴う爪線維腫の成功的治療
実施国・施設	米国 1 施設	ポーランド 1 施設	米国 1 施設
実施時期	不明	2005 年～	不明
試験デザイン	後向き研究	症例報告	症例報告
症例数	14 例 + 無治療 12 例	1 例	1 例
対象患者 性別・年齢	TSC-LAM 患者 全例女性、平均 37 歳（範囲：25～52 歳）	腎移植後の TSC 患者女性、47 歳	TSC 患者 女性、幼児
薬剤	シロリムス経口剤（剤形不明）	シロリムス経口剤（剤形不明）	シロリムス液剤 1 mg/mL
用法・用量	2 mg/日で投与開始し、血中濃度が 5～15 ng/mL となるよう投与量を調整した。	2 mg/日で投与した。	液剤を 1 日 2 回、病変部に局所投与した（爪線維腫には密封療法）。
投与期間	血管線維腫の評価対象患者（9 例） ：平均 12 ヵ月 シャグリンパッチの評価対象患者（7 例） ：平均 10 ヵ月 爪線維腫の評価対象患者（5 例） ：平均 6.5 ヵ月	2 年以上	6 ヵ月
有効性の評価項目	写真等に基づく PGA（the Physician’s Global Assessment of Clinical Condition：悪化(6)～消失(0)の 7 段階判定）	設定なし	設定なし
有効性の結果	①血管線維腫 ・PGA の平均値（範囲）は 4.5（1.5～5）であり、無治療群と比較して、有意な改善が認められた（P=0.018）。 ・改善率：7/9 例（78%） ②シャグリンパッチ ・PGA の平均値（範囲）は 4.5（3.5～5）であり、無治療群と比較して、有意な改善が認められた（P=0.039） ・改善率：6/7 例（71%） ③爪線維腫 ・PGA の平均値（範囲）は 4.66（2.75～5）であり、無治療群と比較して、有意な改善は認められなかった（P=0.109） ・改善率：3/5 例（60%）	腎移植 2 年後時点において、顔面血管線維腫の改善、散在性皮膚病変や白斑の色調軽減、腰部シャグリンパッチの著明な縮小が認められた。	投与開始 2 ヵ月後時点で爪線維腫の改善が認められた。 さらに投与開始 6 ヵ月後時点では爪線維腫は視認できなくなり、爪ジストロフィーも減弱したため、投与を終了した。 投与終了 6 ヵ月後時点で再発の兆候は認められなかった。
安全性の結果	治療群 14 例に発現した有害事象は以下のとおり。 ・ざ瘡様皮膚炎：6 例 ・口内炎：3 例、そのうち 1 例は投与中止 ・爪の脆弱化：1 例 ・足部浮腫：1 例 ・血圧上昇及び頭痛：1 例 ・腸不快感：1 例、一時的に投与中断	免疫抑制治療や TSC に伴う有害事象は認められなかった	有害事象は認められず、忍容性は良好であった。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 成人小児別の結果

2.7.3.3.3.1.1 血管線維腫に対する効果

(1) 第 I/II 相試験

第 I/II 相試験の主要評価項目として設定された「投与開始 12 週後の合成変数」の成人小児別の分布を、表 2.7.3.3.3-1 及び表 2.7.3.3.3-2 に示す。

投与開始 12 週後の合成変数の分布は、成人では 0.2%群及び本剤併合がプラセボ群に比べて有意に優れていた（いずれも P<0.05）。小児では、すべての本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（Wilcoxon 順位和検定：いずれも P<0.05）。

表 2.7.3.3.3-1 投与開始 12 週後の合成変数の分布（成人、第 I/II 相試験）

シロリムス濃度	例数	合成変数値													P 値*
		-2	-1.5	-1	-0.5	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	
プラセボ	6	0	0	2	0	1	0	1	2	0	0	0	0	0	-
0.05%	4	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0	P=0.090
0.1%	4	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	P=0.310
0.2%	4	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	P=0.048
本剤併合	12	0	0	0	0	1	2	2	3	3	0	1	0	0	P=0.047

*：Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-1　表 11.4-1

表 2.7.3.3.3-2 投与開始 12 週後の合成変数の分布（小児、第 I/II 相試験）

シロリムス濃度	例数	合成変数値													P 値*
		-2	-1.5	-1	-0.5	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	
プラセボ	6	1	0	1	0	1	2	0	0	0	1	0	0	0	-
0.05%	4	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	1	0	0	P=0.029
0.1%	4	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	P=0.038
0.2%	4	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	0	0	P=0.014
本剤併合	12	0	0	0	0	0	0	4	5	0	0	3	0	0	P=0.005

*：Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-1　表 11.4-3

副次評価項目として設定された投与終了 4 週後（投与開始 16 週後）の合成変数の成人小児別の分布を、表 2.7.3.3.3-3 及び表 2.7.3.3.3-4 に示す。

投与終了 4 週後の合成変数の分布は、成人ではいずれの濃度の本剤群においてもプラセボ群との間に有意差は認められなかったが、本剤併合はプラセボ群に比べて有意に優れていた（Wilcoxon 順位和検定：P=0.021）。小児では、本剤併合を含むいずれの濃度の本剤群においてもプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

表 2.7.3.3.3-3 投与終了 4 週後の合成変数の分布（成人、第 I/II 相試験）

シロリムス濃度	例数	合成変数値													P 値*
		-2	-1.5	-1	-0.5	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	
プラセボ	6	6	0	0	1	0	1	2	1	1	0	0	0	0	-
0.05%	4	4	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	P=0.067
0.1%	4	4	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	P=0.100
0.2%	4	4	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	P=0.105
本剤併合	12	12	0	0	0	0	0	2	5	2	2	0	1	0	P=0.021

*：Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-1　表 11.4-7

表 2.7.3.3.3-4 投与終了 4 週後の合成変数の分布（小児、第 I/II 相試験）

シロリムス濃度	例数	合成変数値													P 値*
		-2	-1.5	-1	-0.5	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	
プラセボ	6	6	0	0	0	1	1	2	0	1	0	1	0	0	-
0.05%	4	4	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	P=0.195
0.1%	4	4	0	0	0	0	0	1	1	2	0	0	0	0	P=0.257
0.2%	4	4	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	P=0.195
本剤併合	12	12	0	0	0	0	0	3	3	4	2	0	0	0	P=0.118

*：Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-1　表 11.4-9

成人及び小児のそれぞれについて、投与終了 4 週後（投与開始 16 週後）までの、ベースラインからの合成変数の変化量の経時推移を、図 2.7.3.3-7 に示す。

成人では、0.2%群及び 0.05%群において、合成変数は投与開始後から経時的に上昇してそれぞれ投与開始 8 週後にピークを示し、血管線維腫の改善が認められた。小児では、いずれの本剤群においても、合成変数は投与開始後から経時的に上昇して投与開始 12 週後にピークを示し、血管線維腫の改善が認められた。

プラセボ群では、投与期間中に合成変数の上昇は認められなかった。

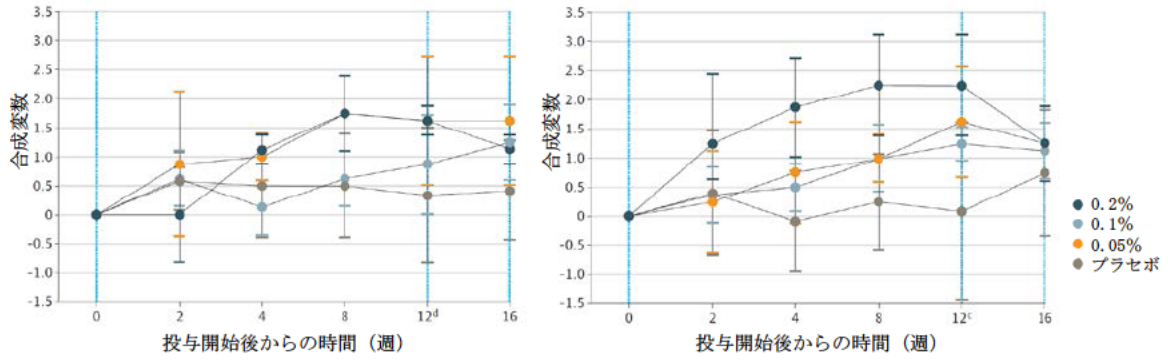


図 2.7.3.3-7 成人及び小児での合成変数の経時推移（第 I/II 相試験、左：成人、右：小児）
引用先：<5.4.3-1 参>　Figure 2B 及び 2C

(2) 検証試験

1) 血管線維腫の改善度

投与開始 4、8、12 週後及び投与終了 4 週後における「中央写真判定による血管線維腫の改善度」の成人小児別の分布を表 2.7.3.3.3-5 に示す。

また、各評価時点における「治験責任医師等の判定による血管線維腫の改善度」の成人小児別の分布を表 2.7.3.3.3-6 に示す。

中央写真判定による血管線維腫の改善度は、成人及び小児のいずれの集団においても、またいずれの評価時点においても本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（Wilcoxon 順位和検定、小児の投与終了 4 週後：P=0.004、他はいずれも P<0.001）。

治験責任医師等の判定による血管線維腫の改善度は、投与開始 12 週後では成人及び小児のいずれの集団においても、本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（いずれも P<0.05）。さらに、小児については他のすべての評価時点においても本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（いずれも P<0.05）。

表 2.7.3.3.3-5 成人小児別の血管線維腫の改善度の分布（中央写真判定、検証試験）

集団	時期	群	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能	P 値 a)
成人	投与開始 4 週後	本剤	17	0(0.0)	4(23.5)	9(52.9)	4(23.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
		プラセボ	18	0(0.0)	0(0.0)	2(11.1)	16(88.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与開始 8 週後	本剤	17	2(11.8)	3(17.6)	10(58.8)	2(11.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
		プラセボ	18	0(0.0)	0(0.0)	3(16.7)	15(83.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与開始 12 週後	本剤	17	3(17.6)	4(23.5)	10(58.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
		プラセボ	18	0(0.0)	0(0.0)	2(11.1)	15(83.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(5.6)	
	投与終了 4 週後	本剤	17	0(0.0)	2(11.8)	8(47.1)	7(41.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
		プラセボ	18	0(0.0)	0(0.0)	1(5.6)	17(94.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
小児	投与開始 4 週後	本剤	13	0(0.0)	2(15.4)	10(76.9)	1(7.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
		プラセボ	14	0(0.0)	0(0.0)	3(21.4)	11(78.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与開始 8 週後	本剤	13	1(7.7)	7(53.8)	5(38.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
		プラセボ	14	0(0.0)	0(0.0)	4(28.6)	10(71.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与開始 12 週後	本剤	13	2(15.4)	9(69.2)	1(7.7)	1(7.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
		プラセボ	14	0(0.0)	0(0.0)	3(21.4)	11(78.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与終了 4 週後	本剤	13	0(0.0)	1(7.7)	9(69.2)	3(23.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.004
		プラセボ	14	0(0.0)	0(0.0)	3(21.4)	11(78.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	

例数（%）
a) Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-2　表 11-4（表 14.2.2.1）

表 2.7.3.3.3-6 成人小児別の血管線維腫の改善度の分布（治験責任医師等の判定、検証試験）

集団	時期	群	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	P 値 a)
成人	投与開始 4 週後	本剤	17	1(5.9)	1(5.9)	6(35.3)	9(52.9)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.572
		プラセボ	18	1(5.6)	2(11.1)	3(16.7)	12(66.7)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与開始 8 週後	本剤	17	2(11.8)	1(5.9)	7(41.2)	6(35.3)	1(5.9)	0(0.0)	P=0.226
		プラセボ	18	0(0.0)	2(11.1)	4(22.2)	12(66.7)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与開始 12 週後	本剤	17	2(11.8)	2(11.8)	9(52.9)	4(23.5)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.039
		プラセボ	18	1(5.6)	1(5.6)	5(27.8)	11(61.1)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与終了 4 週後	本剤	17	2(11.8)	1(5.9)	5(29.4)	9(52.9)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.266
		プラセボ	18	1(5.6)	1(5.6)	3(16.7)	13(72.2)	0(0.0)	0(0.0)	
小児	投与開始 4 週後	本剤	13	0(0.0)	2(15.4)	7(53.8)	4(30.8)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.001
		プラセボ	14	0(0.0)	0(0.0)	1(7.1)	13(92.9)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与開始 8 週後	本剤	13	0(0.0)	3(23.1)	5(38.5)	5(38.5)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.008
		プラセボ	14	0(0.0)	0(0.0)	2(14.3)	11(78.6)	1(7.1)	0(0.0)	
	投与開始 12 週後	本剤	13	1(7.7)	2(15.4)	5(38.5)	5(38.5)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.025
		プラセボ	14	0(0.0)	0(0.0)	3(21.4)	11(78.6)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与終了 4 週後	本剤	13	0(0.0)	1(7.7)	7(53.8)	5(38.5)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.013
		プラセボ	14	0(0.0)	0(0.0)	2(14.3)	12(85.7)	0(0.0)	0(0.0)	

例数（%）
a) Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-2　表 14.2.8.1

2) 血管線維腫の改善率

投与開始 4、8、12 週後及び投与終了 4 週後における「血管線維腫の改善度」において「著明改善」又は「改善」と判定された患者の割合を「血管線維腫の改善率」として算出した。

成人小児別の「中央写真判定による血管線維腫の改善率」を表 2.7.3.3.3-7 に、その経時推移を図 2.7.3.3-8 にそれぞれ示す。また、「治験責任医師等の判定による血管線維腫の改善率」を表 2.7.3.3.3-8 に示す。

中央写真判定による血管線維腫の改善率は、成人では投与期間中である投与開始 4、8 及び 12 週後において、小児では投与開始 8 及び 12 週後において、それぞれ本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（Fisher 直接確率検定：いずれも $P<0.05$）。また、本剤群に関しては、成人と小児のいずれの集団においても、全体集団と同様に投与開始 12 週後に最も高い改善率を示した。

治験責任医師等の判定による血管線維腫の改善率は、成人と小児のいずれの集団においても、またいずれの時点においても両群間に有意差は認められなかった。

表 2.7.3.3.3-7 成人小児別の血管線維腫の改善率（中央写真判定、検証試験）

集団	時期	群	例数	改善 a)	非改善 b)	P 値 c)
成人	投与開始 4 週後	本剤	17	4(23.5)	13(76.5)	P=0.045
		プラセボ	18	0(0.0)	18(100.0)	
	投与開始 8 週後	本剤	17	5(29.4)	12(70.6)	P=0.019
		プラセボ	18	0(0.0)	18(100.0)	
	投与開始 12 週後	本剤	17	7(41.2)	10(58.8)	P=0.003
		プラセボ	18	0(0.0)	18(100.0)	
	投与終了 4 週後	本剤	17	2(11.8)	15(88.2)	P=0.229
		プラセボ	18	0(0.0)	18(100.0)	
小児	投与開始 4 週後	本剤	13	2(15.4)	11(84.6)	P=0.222
		プラセボ	14	0(0.0)	14(100.0)	
	投与開始 8 週後	本剤	13	8(61.5)	5(38.5)	P<0.001
		プラセボ	14	0(0.0)	14(100.0)	
	投与開始 12 週後	本剤	13	11(84.6)	2(15.4)	P<0.001
		プラセボ	14	0(0.0)	14(100.0)	
	投与終了 4 週後	本剤	13	1(7.7)	12(92.3)	P=0.481
		プラセボ	14	0(0.0)	14(100.0)	

例数（%）
a）改善：著明改善又は改善
b）非改善：やや改善、不変、やや悪化、悪化又は評価不能
c）Fisher 直接確率検定
引用先：5.3.5.1-2　表 11-10（表 14.2.4.1）

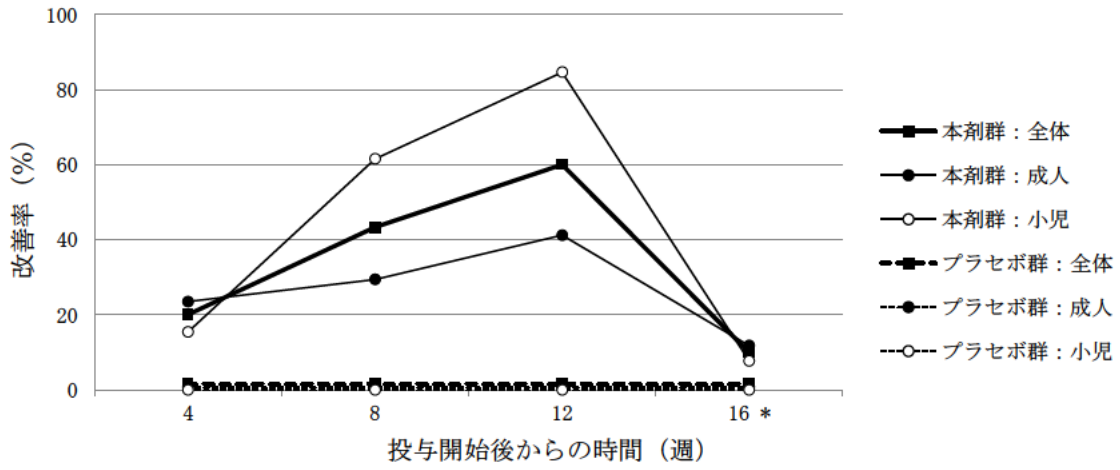


図 2.7.3.3-8 血管線維腫の改善率の経時推移
*：投与終了 4 週後と同義

表 2.7.3.3.3-8 成人小児別の血管線維腫の改善率（治験責任医師等の判定、検証試験）

集団	時期	群	例数	改善 a)	非改善 b)	P 値 c)
成人	投与開始 4 週後	本剤	17	2(11.8)	15(88.2)	P=1.000
		プラセボ	18	3(16.7)	15(83.3)	
	投与開始 8 週後	本剤	17	3(17.6)	14(82.4)	P=0.658
		プラセボ	18	2(11.1)	16(88.9)	
	投与開始 12 週後	本剤	17	4(23.5)	13(76.5)	P=0.402
		プラセボ	18	2(11.1)	16(88.9)	
	投与終了 4 週後	本剤	17	3(17.6)	14(82.4)	P=0.658
		プラセボ	18	2(11.1)	16(88.9)	
小児	投与開始 4 週後	本剤	13	2(15.4)	11(84.6)	P=0.222
		プラセボ	14	0(0.0)	14(100.0)	
	投与開始 8 週後	本剤	13	3(23.1)	10(76.9)	P=0.098
		プラセボ	14	0(0.0)	14(100.0)	
	投与開始 12 週後	本剤	13	3(23.1)	10(76.9)	P=0.098
		プラセボ	14	0(0.0)	14(100.0)	
	投与終了 4 週後	本剤	13	1(7.7)	12(92.3)	P=0.481
		プラセボ	14	0(0.0)	14(100.0)	

例数（%）
a）改善：著明改善又は改善
b）非改善：やや改善、不変、やや悪化、悪化
c）Fisher 直接確率検定
引用先：5.3.5.1-2　表 14.2.10.1

(3) 長期試験

1) 血管線維腫の改善度

投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後における「中央写真判定による血管線維腫の改善度」の成人小児別の分布を表 2.7.3.3.3-9 に示す。

また、各評価時点における「治験責任医師等の判定による血管線維腫の改善度」の成人小児別の分布を表 2.7.3.3.3-10 に示す。

表 2.7.3.3.3-9 成人小児別の血管線維腫の改善度の分布（中央写真判定、長期試験）

集団	評価時期	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能
成人	投与開始 4 週後	30	0(0.0)	4(13.3)	17(56.7)	8(26.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)
	投与開始 8 週後	29	0(0.0)	11(37.9)	15(51.7)	2(6.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.4)
	投与開始 12 週後	28	0(0.0)	14(50.0)	13(46.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.6)
	投与開始 26 週後	27	0(0.0)	17(63.0)	10(37.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 39 週後	27	2(7.4)	17(63.0)	8(29.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 52 週後	27	3(11.1)	19(70.4)	5(18.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
小児	投与開始 4 週後	38	0(0.0)	10(26.3)	23(60.5)	4(10.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)
	投与開始 8 週後	38	0(0.0)	19(50.0)	14(36.8)	3(7.9)	0(0.0)	0(0.0)	2(5.3)
	投与開始 12 週後	37	2(5.4)	26(70.3)	5(13.5)	3(8.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)
	投与開始 26 週後	38	4(10.5)	24(63.2)	7(18.4)	2(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)
	投与開始 39 週後	38	6(15.8)	23(60.5)	8(21.1)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 52 週後	38	10(26.3)	17(44.7)	10(26.3)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

例数（%）
引用先：5.3.5.2-2　表 11-4（表 14.2.1.1）

表 2.7.3.3.3-10 成人小児別の血管線維腫の改善度の分布（治験責任医師等の判定、長期試験）

集団	評価時期	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化
成人	投与開始 4 週後	43	3(7.0)	4(9.3)	21(48.8)	15(34.9)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 8 週後	42	6(14.3)	5(11.9)	19(45.2)	12(28.6)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 12 週後	42	7(16.7)	12(28.6)	16(38.1)	7(16.7)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 26 週後	40	7(17.5)	10(25.0)	13(32.5)	10(25.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 39 週後	40	8(20.0)	10(25.0)	17(42.5)	5(12.5)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 52 週後	39	9(23.1)	12(30.8)	16(41.0)	2(5.1)	0(0.0)	0(0.0)
小児	投与開始 4 週後	48	3(6.3)	10(20.8)	18(37.5)	17(35.4)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 8 週後	48	2(4.2)	13(27.1)	24(50.0)	8(16.7)	1(2.1)	0(0.0)
	投与開始 12 週後	47	4(8.5)	18(38.3)	15(31.9)	10(21.3)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 26 週後	48	5(10.4)	21(43.8)	16(33.3)	5(10.4)	1(2.1)	0(0.0)
	投与開始 39 週後	48	7(14.6)	23(47.9)	13(27.1)	5(10.4)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 52 週後	48	11(22.9)	21(43.8)	12(25.0)	4(8.3)	0(0.0)	0(0.0)

例数（%）
引用先：5.3.5.2-2　表 14.2.7.1

2) 血管線維腫の改善率

投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後における「血管線維腫の改善度」において「著明改善」又は「改善」と判定された患者の割合を「血管線維腫の改善率」として算出した。

成人小児別の「中央写真判定による血管線維腫の改善率」を表 2.7.3.3.3-11 に、その経時推移を図 2.7.3.3-9 にそれぞれ示す。また、「治験責任医師等の判定による血管線維腫の改善率」を表 2.7.3.3.3-12 に示す。

中央写真判定による投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後の血管線維腫の改善率は、成人では、それぞれ 13.3%（4/30 例）、37.9%（11/29 例）、50.0%（14/28 例）、63.0%（17/27 例）、70.4%（19/27 例）及び 81.5%（22/27 例）であり、投与開始 52 週後まで経時的に上昇した。小児では、それぞれ 26.3%（10/38 例）、50.0%（19/38 例）、75.7%（28/37 例）、73.7%（28/38 例）、76.3%（29/38 例）及び 71.1%（27/38 例）であり、投与開始 12 週後まで経時的に上昇し、それ以降は同程度で推移した。

治験責任医師等の判定による投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後の血管線維腫の改善率は、成人では、それぞれ 16.3%（7/43 例）、26.2%（11/42 例）、45.2%（19/42 例）、42.5%（17/40 例）、45.0%（18/40 例）及び 53.8%（21/39 例）であり、一時的な微減があったものの、ほぼ経時的に上昇した。小児では、それぞれ 27.1%（13/48 例）、31.3%（15/48 例）、46.8%（22/47 例）、54.2%（26/48 例）、62.5%（30/48 例）及び 66.7%（32/48 例）であり、投与開始 52 週後まで経時的に上昇した。

表 2.7.3.3.3-11 成人小児別の血管線維腫の改善率（中央写真判定、長期試験）

集団	時期	例数	改善 a)	非改善 b)
成人	投与開始 4 週後	30	4(13.3)	26(86.7)
	投与開始 8 週後	29	11(37.9)	18(62.1)
	投与開始 12 週後	28	14(50.0)	14(50.0)
	投与開始 26 週後	27	17(63.0)	10(37.0)
	投与開始 39 週後	27	19(70.4)	8(29.6)
	投与開始 52 週後	27	22(81.5)	5(18.5)
小児	投与開始 4 週後	38	10(26.3)	28(73.7)
	投与開始 8 週後	38	19(50.0)	19(50.0)
	投与開始 12 週後	37	28(75.7)	9(24.3)
	投与開始 26 週後	38	28(73.7)	10(26.3)
	投与開始 39 週後	38	29(76.3)	9(23.7)
	投与開始 52 週後	38	27(71.1)	11(28.9)

例数（%）
a) 改善：著明改善又は改善
b) 非改善：やや改善、不変、やや悪化、悪化又は評価不能
引用先：5.3.5.2-2　表 14.2.2.1

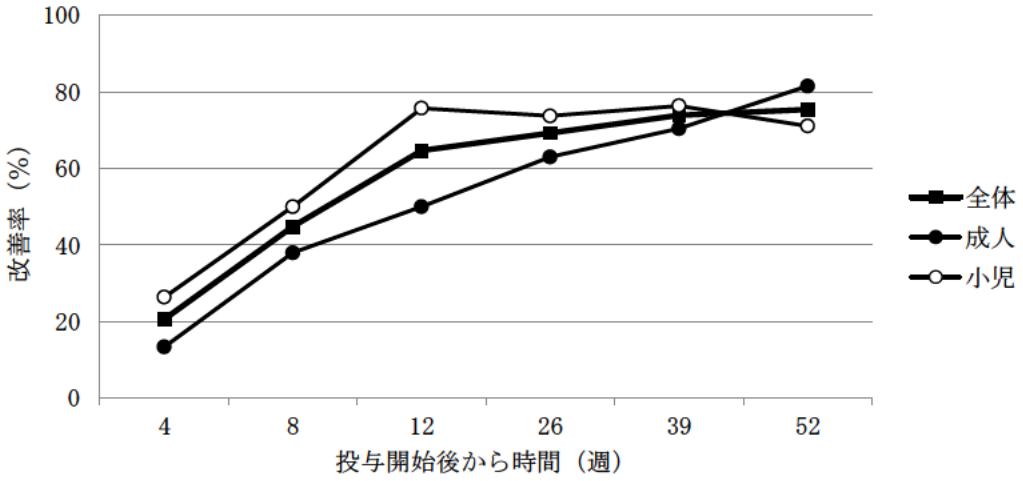


図 2.7.3.3-9 血管線維腫の改善率の経時推移（中央写真判定、長期試験）

表 2.7.3.3.3-12 成人小児別の血管線維腫の改善率（治験責任医師等の判定、長期試験）

集団	時期	例数	改善 a)	非改善 b)
成人	投与開始 4 週後	43	7(16.3)	36(83.7)
	投与開始 8 週後	42	11(26.2)	31(73.8)
	投与開始 12 週後	42	19(45.2)	23(54.8)
	投与開始 26 週後	40	17(42.5)	23(57.5)
	投与開始 39 週後	40	18(45.0)	22(55.0)
	投与開始 52 週後	39	21(53.8)	18(46.2)
小児	投与開始 4 週後	48	13(27.1)	35(72.9)
	投与開始 8 週後	48	15(31.3)	33(68.8)
	投与開始 12 週後	47	22(46.8)	25(53.2)
	投与開始 26 週後	48	26(54.2)	22(45.8)
	投与開始 39 週後	48	30(62.5)	18(37.5)
	投与開始 52 週後	48	32(66.7)	16(33.3)

例数（%）
a) 改善：著明改善又は改善
b) 非改善：やや改善、不変、やや悪化又は悪化
引用先：5.3.5.2-2　表 14.2.8.1

(4) 試験結果の比較

第 I/II 相試験と検証試験とで評価方法は異なるものの、本剤 0.2%を 12 週間投与することにより、いずれの試験（検証試験については中央写真判定）においても、また成人と小児のいずれの部分集団においても本剤群ではプラセボ群と比較して血管線維腫の有意な改善が認められた。

また、検証試験と長期試験のいずれにおいても、血管線維腫の改善率は成人と小児のいずれの部分集団においても投与開始 12 週後まで経時的に上昇した。長期試験において、小児では中央写真判定による投与開始 12 週後以降の改善率は同程度で推移したが、成人及び治験責任医師等の判定による小児の改善率は、投与開始 52 週後までほぼ経時的に上昇した。

2.7.3.3.3.1.2 血管線維腫の大きさに対する効果

(1) 第 I/II 相試験

副次評価項目として設定された「投与開始 12 週後の腫瘤体積の改善度」の成人小児別の分布を、表 2.7.3.3.3-13 及び表 2.7.3.3.3-14 に示す。

投与開始 12 週後の腫瘤体積の改善度の分布は、成人では本剤併合を含むいずれの濃度の本剤群においてもプラセボ群との間に有意差は認められなかった。小児では、0.2%群及び本剤併合がプラセボ群に比べて有意に優れていた（Wilcoxon 順位和検定：いずれも P<0.05）。

表 2.7.3.3.3-13 投与開始 12 週後の腫瘤体積の改善度の分布（成人、第 I/II 相試験）

シロリムス濃度	例数	改善度					P 値*
		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	増悪	
プラセボ	6	0	2	1	1	2	-
0.05%	4	1	1	1	1	0	P=0.195
0.1%	4	0	2	0	2	0	P=0.290
0.2%	4	0	3	1	0	0	P=0.119
本剤併合	12	1	6	2	3	0	P=0.090

*：Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-1　表 11.4-13

表 2.7.3.3.3-14 投与開始 12 週後の腫瘤体積の改善度の分布（小児、第 I/II 相試験）

シロリムス濃度	例数	改善度					P 値*
		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	増悪	
プラセボ	6	1	0	1	2	2	-
0.05%	4	1	1	2	0	0	P=0.067
0.1%	4	0	2	2	0	0	P=0.067
0.2%	4	2	2	0	0	0	P=0.029
本剤併合	12	3	5	4	0	0	P=0.012

*：Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-1　表 11.4-15

第 I/II 相試験では、投与開始 2、4、8、12 週後及び投与終了 4 週後（投与開始 16 週後）の各時点で血管線維腫の評価対象腫瘤の体積が測定された。成人及び小児それぞれのベースラインからの腫瘤体積和の変化量の経時推移を図 2.7.3.3-10 に示す。

成人では、0.2%群において投与開始 4 週後から 12 週後まで腫瘤体積が有意に減少し、改善が認められた。小児では、0.1%群の投与開始 4 週後を除いて、すべての本剤群で腫瘤体積が投与開始 4 週後から 12 週後まで経時的に有意に減少した。

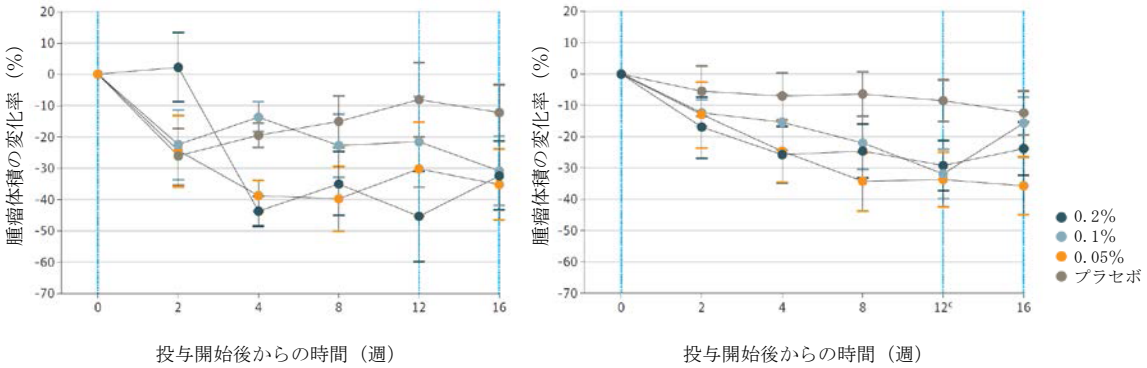


図 2.7.3.3-10 腫瘤体積の変化量の経時推移（第 I/II 相試験、左：成人、右：小児）

引用先：<5.4.3-1 参>　Figure 3C 及び 3E

(2) 検証試験

1) 血管線維腫の大きさの改善度

投与開始 4、8、12 週後及び投与終了 4 週後における「中央写真判定による血管線維腫の大きさの改善度」の成人小児別の分布を表 2.7.3.3.3-15 に示す。

また、各評価時点における「治験責任医師等の判定による血管線維腫の大きさの改善度」の成人小児別の分布を表 2.7.3.3.3-16 に示す。

中央写真判定による血管線維腫の大きさの改善度は、成人及び小児のいずれの集団においても、またいずれの評価時点においても本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（Wilcoxon 順位和検定：成人の投与終了 4 週後：P=0.001、他はいずれも P<0.001）。

治験責任医師等の判定による血管線維腫の大きさの改善度は、投与開始 12 週後では成人及び小児のいずれの集団においても、本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（いずれも P<0.05）。さらに、小児については、他のすべての評価時点においても本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（いずれも P<0.05）。

表 2.7.3.3.3-15 成人小児別の血管線維腫の大きさの改善度の分布（中央写真判定、検証試験）

集団	時期	群	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能	P 値 a)
成人	投与開始 4 週後	本剤	17	0(0.0)	4(23.5)	6(35.3)	7(41.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
		プラセボ	18	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	18(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与開始 8 週後	本剤	17	2(11.8)	4(23.5)	7(41.2)	4(23.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
		プラセボ	18	0(0.0)	0(0.0)	1(5.6)	17(94.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与開始 12 週後	本剤	17	2(11.8)	5(29.4)	9(52.9)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
		プラセボ	18	0(0.0)	0(0.0)	1(5.6)	16(88.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(5.6)	
	投与終了 4 週後	本剤	17	0(0.0)	1(5.9)	7(41.2)	9(52.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.001
		プラセボ	18	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	18(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
小児	投与開始 4 週後	本剤	13	0(0.0)	3(23.1)	8(61.5)	2(15.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
		プラセボ	14	0(0.0)	0(0.0)	3(21.4)	11(78.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与開始 8 週後	本剤	13	1(7.7)	6(46.2)	5(38.5)	1(7.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
		プラセボ	14	0(0.0)	1(7.1)	3(21.4)	10(71.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与開始 12 週後	本剤	13	3(23.1)	8(61.5)	1(7.7)	1(7.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
		プラセボ	14	0(0.0)	1(7.1)	1(7.1)	12(85.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与終了 4 週後	本剤	13	0(0.0)	2(15.4)	8(61.5)	3(23.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
		プラセボ	14	0(0.0)	0(0.0)	1(7.1)	13(92.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	

例数（%）
a) Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-2　表 11-6（表 14.2.2.2）

表 2.7.3.3.3-16 成人小児別の血管線維腫の大きさの改善度の分布
（治験責任医師等の判定、検証試験）

集団	時期	群	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	P 値 a)
成人	投与開始 4 週後	本剤	17	1(5.9)	1(5.9)	7(41.2)	8(47.1)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.198
		プラセボ	18	1(5.6)	1(5.6)	3(16.7)	13(72.2)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与開始 8 週後	本剤	17	2(11.8)	0(0.0)	7(41.2)	7(41.2)	1(5.9)	0(0.0)	P=0.218
		プラセボ	18	0(0.0)	1(5.6)	4(22.2)	13(72.2)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与開始 12 週後	本剤	17	2(11.8)	2(11.8)	7(41.2)	6(35.3)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.037
		プラセボ	18	0(0.0)	2(11.1)	3(16.7)	13(72.2)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与終了 4 週後	本剤	17	2(11.8)	1(5.9)	5(29.4)	9(52.9)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.158
		プラセボ	18	1(5.6)	1(5.6)	2(11.1)	14(77.8)	0(0.0)	0(0.0)	
小児	投与開始 4 週後	本剤	13	0(0.0)	3(23.1)	4(30.8)	6(46.2)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.002
		プラセボ	14	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	14(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与開始 8 週後	本剤	13	0(0.0)	4(30.8)	2(15.4)	7(53.8)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.019
		プラセボ	14	0(0.0)	0(0.0)	1(7.1)	13(92.9)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与開始 12 週後	本剤	13	1(7.7)	3(23.1)	3(23.1)	6(46.2)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.008
		プラセボ	14	0(0.0)	0(0.0)	1(7.1)	13(92.9)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与終了 4 週後	本剤	13	0(0.0)	3(23.1)	4(30.8)	6(46.2)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.009
		プラセボ	14	0(0.0)	0(0.0)	1(7.1)	13(92.9)	0(0.0)	0(0.0)	

例数（%）
a) Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-2　表 14.2.8.2

2）血管線維腫の大きさの改善率

投与開始 4、8、12 週後及び投与終了 4 週後における「血管線維腫の大きさの改善度」において「著明改善」又は「改善」と判定された患者の割合を「血管線維腫の大きさの改善率」として算出した。

成人小児別の「中央写真判定による血管線維腫の大きさの改善率」を表 2.7.3.3.3-17 に、その経時推移を図 2.7.3.3-11 にそれぞれ示す。また、「治験責任医師等の判定による血管線

維腫の大きさの改善率」を表 2.7.3.3.3-18 に示す。

中央写真判定による血管線維腫の大きさの改善率は、成人では投与期間中である投与開始4、8及び12週後において、小児では投与開始8及び12週後において、それぞれ本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（Fisher直接確率検定：いずれもP<0.05）。また、本剤群に関しては、成人と小児のいずれの集団においても、全体集団と同様に投与開始12週後に最も高い改善率を示した。

治験責任医師等の判定による血管線維腫の大きさの改善率は、成人ではいずれの時点においても本剤群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった。小児では投与開始8及び12週後において、それぞれ本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（いずれもP<0.05）。

表 2.7.3.3.3-17 成人小児別の血管線維腫の大きさの改善率（中央写真判定、検証試験）

集団	時期	群	例数	改善 a)	非改善 b)	P値 c)
成人	投与開始4週後	本剤	17	4(23.5)	13(76.5)	P=0.045
		プラセボ	18	0(0.0)	18(100.0)	
	投与開始8週後	本剤	17	6(35.3)	11(64.7)	P=0.008
		プラセボ	18	0(0.0)	18(100.0)	
	投与開始12週後	本剤	17	7(41.2)	10(58.8)	P=0.003
		プラセボ	18	0(0.0)	18(100.0)	
	投与終了4週後	本剤	17	1(5.9)	16(94.1)	P=0.486
		プラセボ	18	0(0.0)	18(100.0)	
小児	投与開始4週後	本剤	13	3(23.1)	10(76.9)	P=0.098
		プラセボ	14	0(0.0)	14(100.0)	
	投与開始8週後	本剤	13	7(53.8)	6(46.2)	P=0.013
		プラセボ	14	1(7.1)	13(92.9)	
	投与開始12週後	本剤	13	11(84.6)	2(15.4)	P<0.001
		プラセボ	14	1(7.1)	13(92.9)	
	投与終了4週後	本剤	13	2(15.4)	11(84.6)	P=0.222
		プラセボ	14	0(0.0)	14(100.0)	

例数（%）
a）改善：著明改善又は改善
b）非改善：やや改善、不変、やや悪化、悪化又は評価不能
c）Fisher直接確率検定
引用先：5.3.5.1-2　表11-11（表14.2.4.2）

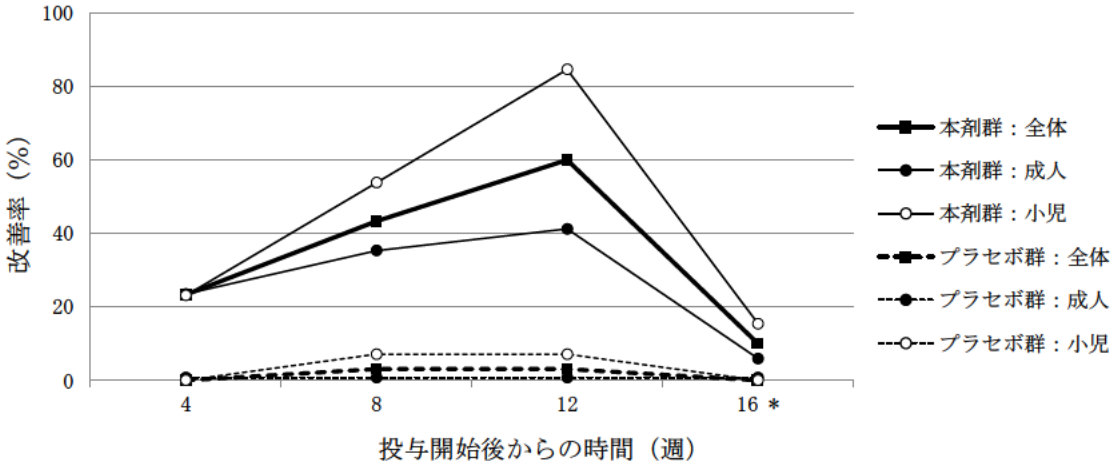


図 2.7.3.3-11 血管線維腫の大きさの改善率の経時推移
*：投与終了4週後と同義

表 2.7.3.3.3-18 成人小児別の血管線維腫の大きさの改善率
（治験責任医師等の判定、検証試験）

集団	時期	群	例数	改善 a)	非改善 b)	P 値 c)
成人	投与開始 4 週後	本剤	30	5(16.7)	25(83.3)	P=0.100
		プラセボ	32	2(6.3)	30(93.8)	
	投与開始 8 週後	本剤	30	6(20.0)	24(80.0)	P=0.603
		プラセボ	32	1(3.1)	31(96.9)	
	投与開始 12 週後	本剤	30	8(26.7)	22(73.3)	P=0.402
		プラセボ	32	2(6.3)	30(93.8)	
	投与終了 4 週後	本剤	30	6(20.0)	24(80.0)	P=0.658
		プラセボ	32	2(6.3)	30(93.8)	
小児	投与開始 4 週後	本剤	17	2(11.8)	15(88.2)	P=0.098
		プラセボ	18	2(11.1)	16(88.9)	
	投与開始 8 週後	本剤	17	2(11.8)	15(88.2)	P=0.041
		プラセボ	18	1(5.6)	17(94.4)	
	投与開始 12 週後	本剤	17	4(23.5)	13(76.5)	P=0.041
		プラセボ	18	2(11.1)	16(88.9)	
	投与終了 4 週後	本剤	17	3(17.6)	14(82.4)	P=0.098
		プラセボ	18	2(11.1)	16(88.9)	

例数（%）
a）改善：著明改善又は改善
b）非改善：やや改善、不変、やや悪化、悪化
c）Fisher 直接確率検定
引用先：5.3.5.1-2　表 14.2.10.2

(3) 長期試験

1) 血管線維腫の大きさの改善度

投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後における「中央写真判定による血管線維腫の大きさの改善度」の成人小児別の分布を表 2.7.3.3.3-19 に示す。

また、各評価時点における「治験責任医師等の判定による血管線維腫の大きさの改善度」の成人小児別の分布を表 2.7.3.3.3-20 に示す。

表 2.7.3.3.3-19 成人小児別の血管線維腫の大きさの改善度の分布（中央写真判定、長期試験）

集団	評価時期	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能
成人	投与開始 4 週後	30	0(0.0)	0(0.0)	18(60.0)	11(36.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)
	投与開始 8 週後	29	0(0.0)	7(24.1)	18(62.1)	3(10.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.4)
	投与開始 12 週後	28	0(0.0)	13(46.4)	14(50.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.6)
	投与開始 26 週後	27	0(0.0)	16(59.3)	11(40.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 39 週後	27	2(7.4)	19(70.4)	6(22.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 52 週後	27	7(25.9)	16(59.3)	4(14.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
小児	投与開始 4 週後	38	0(0.0)	3(7.9)	27(71.1)	7(18.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)
	投与開始 8 週後	38	0(0.0)	15(39.5)	17(44.7)	4(10.5)	0(0.0)	0(0.0)	2(5.3)
	投与開始 12 週後	37	1(2.7)	23(62.2)	9(24.3)	3(8.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)
	投与開始 26 週後	38	4(10.5)	23(60.5)	9(23.7)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)
	投与開始 39 週後	38	7(18.4)	22(57.9)	8(21.1)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 52 週後	38	9(23.7)	19(50.0)	9(23.7)	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

例数（%）
引用先：5.3.5.2-2　表 11-6（表 14.2.1.2）

表 2.7.3.3.3-20 成人小児別の血管線維腫の大きさの改善度の分布
（治験責任医師等の判定、長期試験）

集団	評価時期	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化
成人	投与開始 4 週後	43	4(9.3)	2(4.7)	18(41.9)	19(44.2)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 8 週後	42	5(11.9)	5(11.9)	16(38.1)	16(38.1)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 12 週後	42	6(14.3)	10(23.8)	14(33.3)	12(28.6)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 26 週後	40	6(15.0)	11(27.5)	8(20.0)	15(37.5)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 39 週後	40	7(17.5)	9(22.5)	14(35.0)	10(25.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 52 週後	39	9(23.1)	11(28.2)	12(30.8)	7(17.9)	0(0.0)	0(0.0)
小児	投与開始 4 週後	48	2(4.2)	8(16.7)	16(33.3)	22(45.8)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 8 週後	48	3(6.3)	10(20.8)	19(39.6)	16(33.3)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 12 週後	47	5(10.6)	15(31.9)	14(29.8)	13(27.7)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 26 週後	48	5(10.4)	20(41.7)	15(31.3)	7(14.6)	1(2.1)	0(0.0)
	投与開始 39 週後	48	7(14.6)	21(43.8)	10(20.8)	10(20.8)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 52 週後	48	9(18.8)	21(43.8)	10(20.8)	8(16.7)	0(0.0)	0(0.0)

例数（%）
引用先：5.3.5.2-2　表 14.2.7.2

2) 血管線維腫の大きさの改善率

投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後における「血管線維腫の大きさの改善度」において「著明改善」又は「改善」と判定された患者の割合を「血管線維腫の大きさの改善率」として算出した。

成人小児別の「中央写真判定による血管線維腫の大きさの改善率」を表 2.7.3.3.3-21 に、その経時推移を図 2.7.3.3-12 にそれぞれ示す。また、「治験責任医師等の判定による血管線維腫の大きさの改善率」を表 2.7.3.3.3-22 に示す。

中央写真判定による投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後の血管線維腫の大きさの改善率は、成人では、それぞれ 0.0%（0/30 例）、24.1%（7/29 例）、46.4%（13/28 例）、59.3%（16/27 例）、77.8%（21/27 例）及び 85.2%（23/27 例）であり、投与開始 52 週後まで経時的に上昇した。小児では、それぞれ 7.9%（3/38 例）、39.5%（15/38 例）、64.9%（24/37 例）、71.1%（27/38 例）、76.3%（29/38 例）及び 73.7%（28/38 例）であり、投与開始 39 週後まで経時的に上昇し、それ以降は同程度で推移した。

治験責任医師等の判定による投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後の血管線維腫の大きさの改善率は、成人では、それぞれ 14.0%（6/43 例）、23.8%（10/42 例）、38.1%（16/42 例）、42.5%（17/40 例）、40.0%（16/40 例）及び 51.3%（20/39 例）、小児では、それぞれ 20.8%（10/48 例）、27.1%（13/48 例）、42.6%（20/47 例）、52.1%（25/48 例）、58.3%（28/48 例）及び 62.5%（30/48 例）であり、成人ではほぼ経時的に、小児では経時的に上昇した。

表 2.7.3.3.3-21 成人小児別の血管線維腫の大きさの改善率（中央写真判定、長期試験）

集団	時期	例数	改善 a)	非改善 b)
成人	投与開始 4 週後	30	0(0.0)	30(100.0)
	投与開始 8 週後	29	7(24.1)	22(75.9)
	投与開始 12 週後	28	13(46.4)	15(53.6)
	投与開始 26 週後	27	16(59.3)	11(40.7)
	投与開始 39 週後	27	21(77.8)	6(22.2)
	投与開始 52 週後	27	23(85.2)	4(14.8)
小児	投与開始 4 週後	38	3(7.9)	35(92.1)
	投与開始 8 週後	38	15(39.5)	23(60.5)
	投与開始 12 週後	37	24(64.9)	13(35.1)
	投与開始 26 週後	38	27(71.1)	11(28.9)
	投与開始 39 週後	38	29(76.3)	9(23.7)
	投与開始 52 週後	38	28(73.7)	10(26.3)

例数（%）
a) 改善：著明改善又は改善
b) 非改善：やや改善、不変、やや悪化、悪化又は評価不能
引用先：5.3.5.2-2　表 14.2.2.2

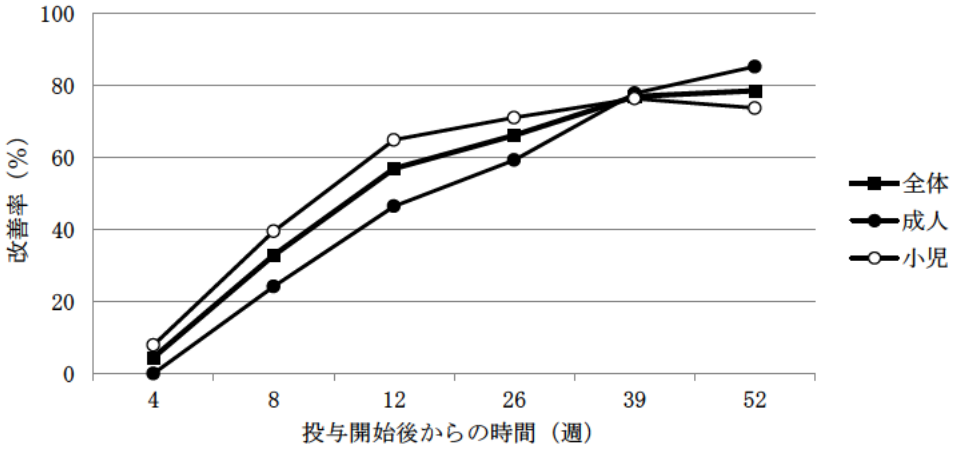


図 2.7.3.3-12 血管線維腫の大きさの改善率の経時推移（中央写真判定、長期試験）

表 2.7.3.3.3-22 成人小児別の血管線維腫の大きさの改善率
（治験責任医師等の判定、長期試験）

集団	時期	例数	改善 a)	非改善 b)
成人	投与開始 4 週後	43	6(14.0)	37(86.0)
	投与開始 8 週後	42	10(23.8)	32(76.2)
	投与開始 12 週後	42	16(38.1)	26(61.9)
	投与開始 26 週後	40	17(42.5)	23(57.5)
	投与開始 39 週後	40	16(40.0)	24(60.0)
	投与開始 52 週後	39	20(51.3)	19(48.7)
小児	投与開始 4 週後	48	10(20.8)	38(79.2)
	投与開始 8 週後	48	13(27.1)	35(72.9)
	投与開始 12 週後	47	20(42.6)	27(57.4)
	投与開始 26 週後	48	25(52.1)	23(47.9)
	投与開始 39 週後	48	28(58.3)	20(41.7)
	投与開始 52 週後	48	30(62.5)	18(37.5)

例数（%）
a) 改善：著明改善又は改善
b) 非改善：やや改善、不変、やや悪化又は悪化
引用先：5.3.5.2-2　表 14.2.8.2

(4) 試験結果の比較

第 I/II 相試験と検証試験とで評価方法は異なるものの、本剤 0.2%を 12 週間投与することにより、いずれの試験（検証試験については中央写真判定）においても、小児の本剤群ではプラセボ群と比較して血管線維腫の大きさの有意な改善が認められた。

成人に関しては、第 I/II 相試験の血管線維腫の大きさの改善度では両群間に有意差は認められなかったが、投与開始 12 週後において、0.2%群の改善度分布は 4 例中 3 例が中等度改善、1 例が軽度改善であり、腫瘤体積の縮小率も 0.2%群が最も高かった。また、検証試験（中央写真判定）においても、本剤群では治療期間を通じてプラセボ群より有意な改善が認められていることから、成人でも本剤 0.2%群に関する結果は試験間で同様の傾向であったと考えられた。

また、検証試験と長期試験のいずれにおいても、血管線維腫の大きさの改善率は成人と小児のいずれの部分集団においても投与開始 12 週後まで経時的に上昇し、長期試験においてはその後も投与開始 39 週後又は 52 週後までほぼ経時的に上昇した。

2.7.3.3.3.1.3 血管線維腫の紅色調に対する効果

(1) 第 I/II 相試験

副次評価項目として設定された「投与開始 12 週後の紅色調の改善度」の成人小児別の分布を、表 2.7.3.3.3-23 及び表 2.7.3.3.3-24 に示す。

投与開始 12 週後の紅色調の改善度の分布は、成人では 0.2%群、小児では 0.05%群、0.2%群及び本剤併合がプラセボ群に比べて有意に優れていた（Wilcoxon 順位和検定：いずれも P<0.05）。

表 2.7.3.3.3-23 投与開始 12 週後の紅色調の改善度の分布（成人、第 I/II 相試験）

シロリムス濃度	例数	改善度					P 値*
		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	増悪	
プラセボ	6	0	0	3	3	0	-
0.05%	4	0	3	0	1	0	P=0.076
0.1%	4	0	1	1	2	0	P=0.452
0.2%	4	0	2	2	0	0	P=0.048
本剤併合	12	0	6	3	3	0	P=0.067

*：Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-1　表 11.4-19

表 2.7.3.3.3-24 投与開始 12 週後の紅色調の改善度の分布（小児、第 I/II 相試験）

シロリムス濃度	例数	改善度					P 値*
		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	増悪	
プラセボ	6	0	0	2	3	1	-
0.05%	4	0	1	3	0	0	P=0.048
0.1%	4	0	1	2	1	0	P=0.138
0.2%	4	0	2	2	0	0	P=0.029
本剤併合	12	0	4	7	1	0	P=0.008

*：Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-1　表 11.4-21

第 I/II 相試験では、投与開始 2、4、8、12 週後及び投与終了 4 週後（投与開始 16 週後）の各時点で血管線維腫の評価対象腫瘤の紅色調の評価が実施された。成人及び小児それぞれのベースラインからの紅色調評価値和の変化量の経時推移を図 2.7.3.3-13 に示す。

成人では、0.05%群で投与開始 2 週後から、0.2%群では投与開始 8 週後からいずれも 12 週後まで、0.1%群では投与開始 4 及び 12 週後において、それぞれ紅色調評価値和は有意に低下し、血管線維腫の紅色調の改善が認められた。小児では、0.05%群では投与開始 8 週後を除いて 2 週後から 12 週後まで、0.2%群では投与開始 4 週後から 12 週後まで、それぞれ紅色調評価値和は有意に低下し、血管線維腫の紅色調の改善が認められた。

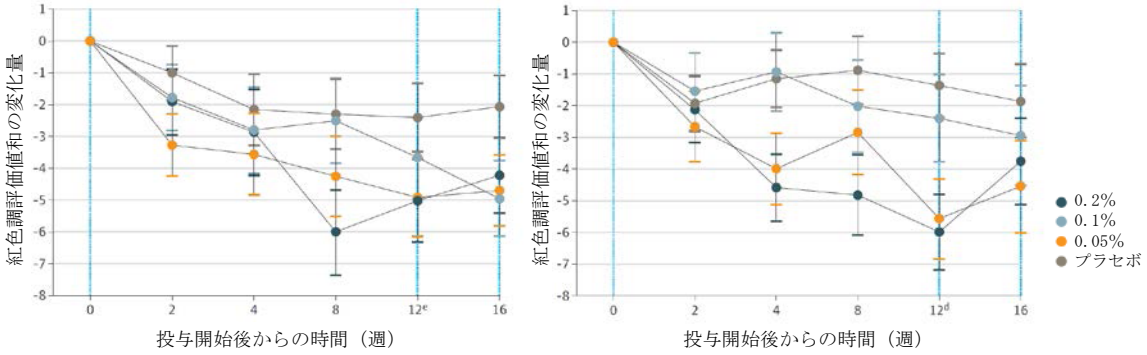


図 2.7.3.3-13 紅色調評価値和の変化量の経時推移（第 I/II 相試験、左：成人、右：小児）

引用先：<5.4.3-1 参>　Figure 3D 及び 3F

(2) 検証試験

1) 血管線維腫の紅色調の改善度

投与開始 4、8、12 週後及び投与終了 4 週後における「中央写真判定による血管線維腫の紅色調の改善度」の成人小児別の分布を表 2.7.3.3.3-25 に示す。

また、各評価時点における「治験責任医師等の判定による血管線維腫の紅色調の改善度」の成人小児別の分布を表 2.7.3.3.3-26 に示す。

中央写真判定による血管線維腫の紅色調の改善度は、成人及び小児のいずれの集団においても、またいずれの評価時点においても本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（Wilcoxon 順位和検定：いずれも P<0.05）。

治験責任医師等の判定による血管線維腫の紅色調の改善度は、成人ではいずれの評価時点においても本剤群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった。小児については、投与開始 12 週後では両群間に有意差は認められなかったが、4 及び 8 週後において本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（いずれも P<0.05）。

表 2.7.3.3.3-25 成人小児別の血管線維腫の紅色調の改善度の分布（中央写真判定、検証試験）

集団	時期	群	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能	P 値 a)
成人	投与開始 4 週後	本剤	17	0(0.0)	3(17.6)	7(41.2)	7(41.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
		プラセボ	18	0(0.0)	0(0.0)	1(5.6)	17(94.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与開始 8 週後	本剤	17	1(5.9)	3(17.6)	7(41.2)	5(29.4)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.001
		プラセボ	18	0(0.0)	0(0.0)	1(5.6)	17(94.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与開始 12 週後	本剤	17	1(5.9)	5(29.4)	7(41.2)	4(23.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
		プラセボ	18	0(0.0)	0(0.0)	1(5.6)	16(88.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(5.6)	
	投与終了 4 週後	本剤	17	0(0.0)	2(11.8)	7(41.2)	8(47.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
		プラセボ	18	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	18(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
小児	投与開始 4 週後	本剤	13	0(0.0)	0(0.0)	10(76.9)	3(23.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.001
		プラセボ	14	0(0.0)	0(0.0)	2(14.3)	12(85.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与開始 8 週後	本剤	13	0(0.0)	5(38.5)	6(46.2)	2(15.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
		プラセボ	14	0(0.0)	0(0.0)	1(7.1)	13(92.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与開始 12 週後	本剤	13	1(7.7)	5(38.5)	5(38.5)	2(15.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
		プラセボ	14	0(0.0)	0(0.0)	2(14.3)	12(85.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与終了 4 週後	本剤	13	0(0.0)	1(7.7)	6(46.2)	6(46.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.032
		プラセボ	14	0(0.0)	0(0.0)	2(14.3)	12(85.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	

例数（%）
a) Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-2　表 11-7（表 14.2.2.3）

表 2.7.3.3.3-26 成人小児別の血管線維腫の紅色調の改善度の分布
（治験責任医師等の判定、検証試験）

集団	時期	群	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	P 値 a)
成人	投与開始 4 週後	本剤	17	1(5.9)	2(11.8)	3(17.6)	11(64.7)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.748
		プラセボ	18	2(11.1)	1(5.6)	2(11.1)	13(72.2)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与開始 8 週後	本剤	17	2(11.8)	2(11.8)	2(11.8)	10(58.8)	1(5.9)	0(0.0)	P=0.541
		プラセボ	18	1(5.6)	0(0.0)	4(22.2)	12(66.7)	1(5.6)	0(0.0)	
	投与開始 12 週後	本剤	17	3(17.6)	1(5.9)	5(29.4)	6(35.3)	2(11.8)	0(0.0)	P=0.378
		プラセボ	18	1(5.6)	0(0.0)	5(27.8)	12(66.7)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与終了 4 週後	本剤	17	2(11.8)	1(5.9)	3(17.6)	11(64.7)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.506
		プラセボ	18	0(0.0)	1(5.6)	4(22.2)	13(72.2)	0(0.0)	0(0.0)	
小児	投与開始 4 週後	本剤	13	0(0.0)	1(7.7)	7(53.8)	5(38.5)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.013
		プラセボ	14	0(0.0)	0(0.0)	2(14.3)	12(85.7)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与開始 8 週後	本剤	13	0(0.0)	3(23.1)	3(23.1)	7(53.8)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.016
		プラセボ	14	0(0.0)	0(0.0)	1(7.1)	12(85.7)	1(7.1)	0(0.0)	
	投与開始 12 週後	本剤	13	0(0.0)	3(23.1)	3(23.1)	7(53.8)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.122
		プラセボ	14	0(0.0)	0(0.0)	3(21.4)	11(78.6)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与終了 4 週後	本剤	13	0(0.0)	2(15.4)	4(30.8)	7(53.8)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.065
		プラセボ	14	0(0.0)	0(0.0)	2(14.3)	12(85.7)	0(0.0)	0(0.0)	

例数（%）
a) Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-2　表 14.2.8.3

2）血管線維腫の紅色調の改善率

投与開始 4、8、12 週後及び投与終了 4 週後における「血管線維腫の紅色調の改善度」において「著明改善」又は「改善」と判定された患者の割合を「血管線維腫の紅色調の改善率」として算出した。

成人小児別の「中央写真判定による血管線維腫の紅色調の改善率」を表 2.7.3.3.3-27 に、その経時推移を図 2.7.3.3-14 にそれぞれ示す。また、「治験責任医師等の判定による血管線

維腫の紅色調の改善率」を表 2.7.3.3.3-28 に示す。

中央写真判定による血管線維腫の紅色調の改善率は、成人及び小児のいずれの部分集団においても投与開始 8 及び 12 週後において、それぞれ本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（Fisher 直接確率検定：いずれも P<0.05）。また、本剤群に関しては、成人と小児のいずれの集団においても、全体集団と同様に投与開始 12 週後に最も高い改善率を示した。

治験責任医師等の判定による血管線維腫の紅色調の改善率は、成人及び小児のいずれの部分集団についても、いずれの評価時点においても本剤群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

表 2.7.3.3.3-27 成人小児別の血管線維腫の紅色調の改善率（中央写真判定、検証試験）

集団	時期	群	例数	改善 a)	非改善 b)	P 値 c)
成人	投与開始 4 週後	本剤	17	3(17.6)	14(82.4)	P=0.104
		プラセボ	18	0(0.0)	18(100.0)	
	投与開始 8 週後	本剤	17	4(23.5)	13(76.5)	P=0.045
		プラセボ	18	0(0.0)	18(100.0)	
	投与開始 12 週後	本剤	17	6(35.3)	11(64.7)	P=0.008
		プラセボ	18	0(0.0)	18(100.0)	
	投与終了 4 週後	本剤	17	2(11.8)	15(88.2)	P=0.229
		プラセボ	18	0(0.0)	18(100.0)	
小児	投与開始 4 週後	本剤	13	0(0.0)	13(100.0)	-
		プラセボ	14	0(0.0)	14(100.0)	
	投与開始 8 週後	本剤	13	5(38.5)	8(61.5)	P=0.016
		プラセボ	14	0(0.0)	14(100.0)	
	投与開始 12 週後	本剤	13	6(46.2)	7(53.8)	P=0.006
		プラセボ	14	0(0.0)	14(100.0)	
	投与終了 4 週後	本剤	13	1(7.7)	12(92.3)	P=0.481
		プラセボ	14	0(0.0)	14(100.0)	

例数（%）
a）改善：著明改善又は改善
b）非改善：やや改善、不変、やや悪化、悪化又は評価不能
c）Fisher 直接確率検定
引用先：5.3.5.1-2　表 11-12（表 14.2.4.3）

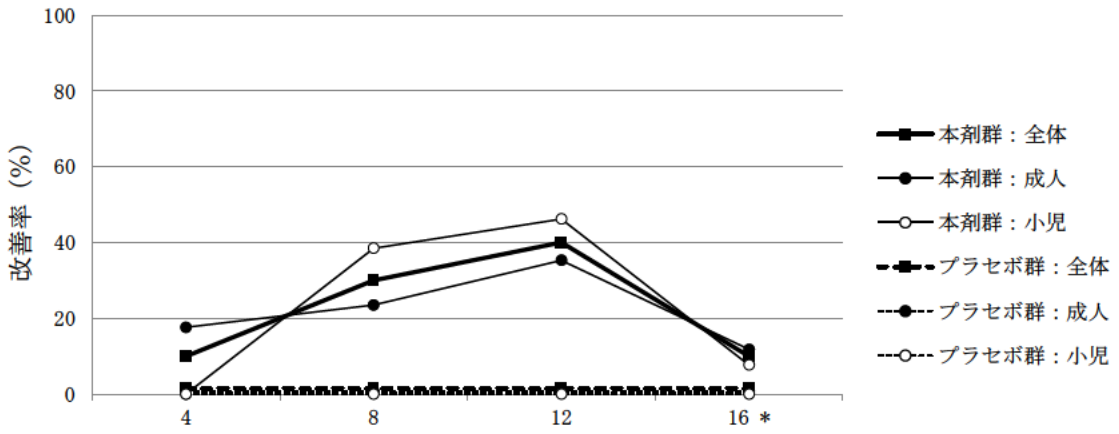


図 2.7.3.3-14 血管線維腫の紅色調の改善率の経時推移
*：投与終了 4 週後と同義

表 2.7.3.3.3-28 成人小児別の血管線維腫の紅色調の改善率
（治験責任医師等の判定、検証試験）

集団	時期	群	例数	改善 a)	非改善 b)	P 値 c)
成人	投与開始 4 週後	本剤	17	3(17.6)	14(82.4)	P=0.100
		プラセボ	18	3(16.7)	15(83.3)	
	投与開始 8 週後	本剤	17	4(23.5)	13(76.5)	P=0.177
		プラセボ	18	1(5.6)	17(94.4)	
	投与開始 12 週後	本剤	17	4(23.5)	13(76.5)	P=0.177
		プラセボ	18	1(5.6)	17(94.4)	
	投与終了 4 週後	本剤	17	3(17.6)	14(82.4)	P=0.338
		プラセボ	18	1(5.6)	17(94.4)	
小児	投与開始 4 週後	本剤	13	1(7.7)	12(92.3)	P=0.481
		プラセボ	14	0(0.0)	14(100.0)	
	投与開始 8 週後	本剤	13	3(23.1)	10(76.9)	P=0.098
		プラセボ	14	0(0.0)	14(100.0)	
	投与開始 12 週後	本剤	13	3(23.1)	10(76.9)	P=0.098
		プラセボ	14	0(0.0)	14(100.0)	
	投与終了 4 週後	本剤	13	2(15.4)	11(84.6)	P=0.222
		プラセボ	14	0(0.0)	14(100.0)	

例数（%）
a）改善：著明改善又は改善
b）非改善：やや改善、不変、やや悪化、悪化
c）Fisher 直接確率検定
引用先：5.3.5.1-2　表 14.2.10.3

(3) 長期試験

1) 血管線維腫の紅色調の改善度

投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後における「中央写真判定による血管線維腫の紅色調の改善度」の成人小児別の分布を表 2.7.3.3.3-29 に示す。

また、各評価時点における「治験責任医師等の判定による血管線維腫の紅色調の改善度」の成人小児別の分布を表 2.7.3.3.3-30 に示す。

表 2.7.3.3.3-29 成人小児別の血管線維腫の紅色調の改善度の分布（中央写真判定、長期試験）

集団	評価時期	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能
成人	投与開始 4 週後	30	0(0.0)	3(10.0)	16(53.3)	10(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)
	投与開始 8 週後	29	0(0.0)	5(17.2)	17(58.6)	6(20.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.4)
	投与開始 12 週後	28	0(0.0)	4(14.3)	21(75.0)	2(7.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.6)
	投与開始 26 週後	27	0(0.0)	10(37.0)	14(51.9)	3(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 39 週後	27	0(0.0)	8(29.6)	16(59.3)	3(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 52 週後	27	1(3.7)	12(44.4)	11(40.7)	3(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
小児	投与開始 4 週後	38	0(0.0)	5(13.2)	27(71.1)	5(13.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)
	投与開始 8 週後	38	0(0.0)	11(28.9)	22(57.9)	3(7.9)	0(0.0)	0(0.0)	2(5.3)
	投与開始 12 週後	37	3(8.1)	14(37.8)	16(43.2)	3(8.1)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)
	投与開始 26 週後	38	3(7.9)	15(39.5)	15(39.5)	4(10.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)
	投与開始 39 週後	38	1(2.6)	16(42.1)	19(50.0)	2(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 52 週後	38	3(7.9)	14(36.8)	18(47.4)	3(7.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

例数（%）
引用先：5.3.5.2-2　表 11-7（表 14.2.1.3）

表 2.7.3.3.3-30 成人小児別の血管線維腫の紅色調の改善度の分布
（治験責任医師等の判定、長期試験）

集団	評価時期	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化
成人	投与開始 4 週後	43	3(7.0)	2(4.7)	23(53.5)	14(32.6)	1(2.3)	0(0.0)
	投与開始 8 週後	42	4(9.5)	9(21.4)	16(38.1)	13(31.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 12 週後	42	6(14.3)	10(23.8)	18(42.9)	8(19.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 26 週後	40	5(12.5)	12(30.0)	12(30.0)	10(25.0)	1(2.5)	0(0.0)
	投与開始 39 週後	40	7(17.5)	14(35.0)	11(27.5)	8(20.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 52 週後	39	8(20.5)	14(35.9)	12(30.8)	5(12.8)	0(0.0)	0(0.0)
小児	投与開始 4 週後	48	3(6.3)	6(12.5)	21(43.8)	18(37.5)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 8 週後	48	2(4.2)	9(18.8)	23(47.9)	13(27.1)	1(2.1)	0(0.0)
	投与開始 12 週後	47	2(4.3)	15(31.9)	18(38.3)	12(25.5)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 26 週後	48	4(8.3)	18(37.5)	15(31.3)	10(20.8)	1(2.1)	0(0.0)
	投与開始 39 週後	48	5(10.4)	21(43.8)	14(29.2)	8(16.7)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 52 週後	48	11(22.9)	17(35.4)	12(25.0)	8(16.7)	0(0.0)	0(0.0)

例数（%）
引用先：5.3.5.2-2　表 14.2.7.3

2) 血管線維腫の紅色調の改善率

投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後における「血管線維腫の紅色調の改善度」において「著明改善」又は「改善」と判定された患者の割合を「血管線維腫の紅色調の改善率」として算出した。

成人小児別の「中央写真判定による血管線維腫の紅色調の改善率」を表 2.7.3.3.3-31 に、その経時推移を図 2.7.3.3-15 にそれぞれ示す。また、「治験責任医師等の判定による血管線維腫の紅色調の改善率」を表 2.7.3.3.3-32 に示す。

中央写真判定による投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後の血管線維腫の紅色調の改善率は、成人では、それぞれ 10.0%（3/30 例）、17.2%（5/29 例）、14.3%（4/28 例）、37.0%（10/27 例）、29.6%（8/27 例）及び 48.1%（13/27 例）であり、やや増減しつつも全体的には経時的に上昇する傾向であった。小児では、それぞれ 13.2%（5/38 例）、28.9%（11/38 例）、45.9%（17/37 例）、47.4%（18/38 例）、44.7%（17/38 例）及び 44.7%（17/38 例）であり、投与開始 12 週後まで経時的に上昇し、それ以降は同程度で推移した。

治験責任医師等の判定による投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後の血管線維腫の紅色調の改善率は、成人では、それぞれ 11.6%（5/43 例）、31.0%（13/42 例）、38.1%（16/42 例）、42.5%（17/40 例）、52.5%（21/40 例）及び 56.4%（22/39 例）、小児では、それぞれ 18.8%（9/48 例）、22.9%（11/48 例）、36.2%（17/47）、45.8%（22/48 例）、54.2%（26/48 例）及び 58.3%（28/48 例）であり、いずれも経時的に上昇した。

表 2.7.3.3.3-31 成人小児別の血管線維腫の紅色調の改善率（中央写真判定、長期試験）

集団	時期	例数	改善 a)	非改善 b)
成人	投与開始 4 週後	30	3 (10.0)	27 (90.0)
	投与開始 8 週後	29	5 (17.2)	24 (82.8)
	投与開始 12 週後	28	4 (14.3)	24 (85.7)
	投与開始 26 週後	27	10 (37.0)	17 (63.0)
	投与開始 39 週後	27	8 (29.6)	19 (70.4)
	投与開始 52 週後	27	13 (48.1)	14 (51.9)
小児	投与開始 4 週後	38	5 (13.2)	33 (86.8)
	投与開始 8 週後	38	11 (28.9)	27 (71.1)
	投与開始 12 週後	37	17 (45.9)	20 (54.1)
	投与開始 26 週後	38	18 (47.4)	20 (52.6)
	投与開始 39 週後	38	17 (44.7)	21 (55.3)
	投与開始 52 週後	38	17 (44.7)	21 (55.3)

例数（%）
a) 改善：著明改善又は改善
b) 非改善：やや改善、不変、やや悪化、悪化又は評価不能
引用先：5.3.5.2-2　表 14.2.2.3

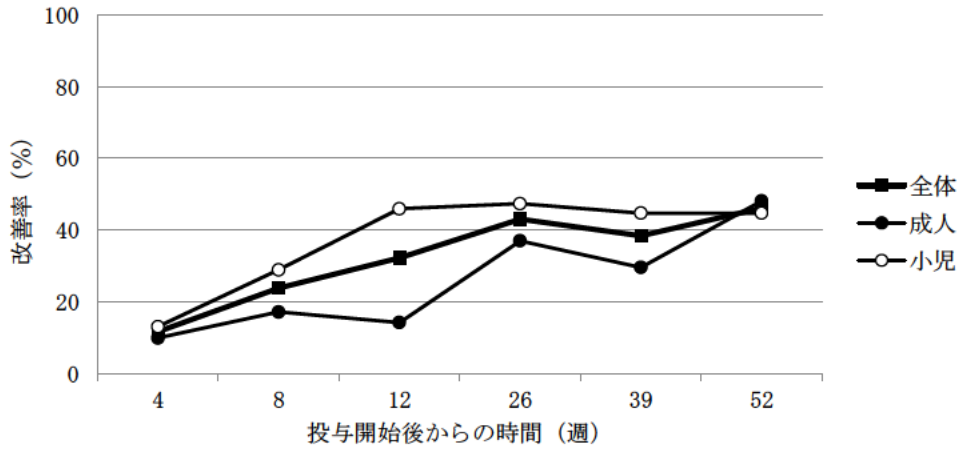


図 2.7.3.3-15 血管線維腫の紅色調の改善率の経時推移（中央写真判定、長期試験）

表 2.7.3.3.3-32 成人小児別の血管線維腫の紅色調の改善率
（治験責任医師等の判定、長期試験）

集団	時期	例数	改善 a)	非改善 b)
成人	投与開始 4 週後	43	5 (11.6)	38 (88.4)
	投与開始 8 週後	42	13 (31.0)	29 (69.0)
	投与開始 12 週後	42	16 (38.1)	26 (61.9)
	投与開始 26 週後	40	17 (42.5)	23 (57.5)
	投与開始 39 週後	40	21 (52.5)	19 (47.5)
	投与開始 52 週後	39	22 (56.4)	17 (43.6)
小児	投与開始 4 週後	48	9 (18.8)	39 (81.3)
	投与開始 8 週後	48	11 (22.9)	37 (77.1)
	投与開始 12 週後	47	17 (36.2)	30 (63.8)
	投与開始 26 週後	48	22 (45.8)	26 (54.2)
	投与開始 39 週後	48	26 (54.2)	22 (45.8)
	投与開始 52 週後	48	28 (58.3)	20 (41.7)

例数（%）
a) 改善：著明改善又は改善
b) 非改善：やや改善、不変、やや悪化又は悪化
引用先：5.3.5.2-2　表 14.2.8.3

(4) 試験結果の比較

第 I/II 相試験と検証試験とで評価方法は異なるものの、本剤 0.2%を 12 週間投与することにより、いずれの試験（検証試験については中央写真判定）においても、また成人と小児のいずれの部分集団においても本剤群ではプラセボ群と比較して血管線維腫の紅色調の有意な改善が認められた。

また、検証試験と長期試験のいずれにおいても、血管線維腫の紅色調の改善率は成人と小児のいずれの部分集団においても投与開始 12 週後まではほぼ経時的に上昇した。長期試験の中央写真判定においては、小児では投与開始 12 週後以降の改善率は同程度で推移したが、成人ではやや増減しつつも投与期間全体ではおおむね経時的に上昇する傾向であった。治験責任医師等の判定においては、成人と小児のいずれの部分集団においても投与開始 52 週後まで経時的に上昇した。

2.7.3.3.3.1.4 頭部線維性局面に対する効果

(1) 第 I/II 相試験

投与開始 12 週後における「局面の改善度スコア」の成人小児別の分布を、表 2.7.3.3.3-33 及び表 2.7.3.3.3-34 に示す。

投与開始 12 週後の局面の改善度スコアの分布は、成人及び小児のいずれにおいても、また、いずれの濃度の本剤群においてもプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

なお、投与開始 12 週後の局面の改善度スコアの平均値±SD は、成人ではプラセボ群で 0.25±0.87、0.05%群で 0.25±0.35、0.1%群で 0.75±0.35、0.2%群で 0.25±0.35、本剤併合で 0.42±0.38 であった。一方、小児ではプラセボ群で 0.30±0.45、0.05%群で 0.33±0.58、0.1%群で 0.50±0.00、0.2%群で 0.50±0.00、本剤併合で 0.43±0.35 であった。

表 2.7.3.3.3-33 投与開始 12 週後の局面の改善度スコアの分布（成人、第 I/II 相試験）

シロリムス濃度	例数	改善度スコア					P 値*
		-1 悪化	0 変化なし	0.5 1 段階の改善	1.0 2 段階の改善	2.0 3 段階の改善	
プラセボ	4	1	0	2	1	0	-
0.05%	2	0	1	1	0	0	P=0.8057
0.1%	2	0	0	1	1	0	P=0.6171
0.2%	2	0	1	1	0	0	P=0.8057
本剤併合	6	0	2	3	1	0	P=1.0000

*：Wilcoxon 順位和検定

表 2.7.3.3.3-34 投与開始 12 週後の局面の改善度スコアの分布（小児、第 I/II 相試験）

シロリムス濃度	例数	改善度スコア					P 値*
		-1 悪化	0 変化なし	0.5 1 段階の改善	1.0 2 段階の改善	2.0 3 段階の改善	
プラセボ	5	0	3	1	1	0	-
0.05%	3	0	2	0	1	0	P=1.0000
0.1%	2	0	0	2	0	0	P=0.5303
0.2%	2	0	0	2	0	0	P=0.5303
本剤併合	7	0	2	4	1	0	P=0.5391

*：Wilcoxon 順位和検定

(2) 検証試験

1) 頭部局面の改善度

投与開始 4、8、12 週後及び投与終了 4 週後における「中央写真判定による頭部局面の改善度」の成人小児別の分布を表 2.7.3.3.3-35 に示す。

また、各評価時点における「治験責任医師等の判定による頭部局面の改善度」の成人小児別の分布を表 2.7.3.3.3-36 に示す。

中央写真判定による頭部局面の改善度は、成人ではいずれの評価時点においても本剤群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった。小児については、投与開始 4、8 及び 12 週

後において本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（Wilcoxon 順位和検定：いずれも P<0.05）。

治験責任医師等の判定による頭部局面の改善度は、成人ではいずれの評価時点においても本剤群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった。小児については、投与開始 4、8 及び 12 週後において本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（いずれも P<0.05）。

表 2.7.3.3.3-35 成人小児別の頭部局面の改善度の分布（中央写真判定、検証試験）

集団	時期	群	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能	P 値 a)
成人	投与開始 4 週後	本剤	5	0(0.0)	0(0.0)	3(60.0)	2(40.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.137
		プラセボ	7	0(0.0)	0(0.0)	1(14.3)	6(85.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与開始 8 週後	本剤	5	0(0.0)	3(60.0)	0(0.0)	2(40.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.143
		プラセボ	7	0(0.0)	0(0.0)	2(28.6)	5(71.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与開始 12 週後	本剤	5	0(0.0)	2(40.0)	2(40.0)	1(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.114
		プラセボ	7	0(0.0)	0(0.0)	3(42.9)	4(57.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与終了 4 週後	本剤	5	0(0.0)	1(20.0)	1(20.0)	3(60.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.336
		プラセボ	7	0(0.0)	0(0.0)	1(14.3)	6(85.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
小児	投与開始 4 週後	本剤	8	0(0.0)	1(12.5)	5(62.5)	2(25.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.017
		プラセボ	8	0(0.0)	0(0.0)	1(12.5)	7(87.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与開始 8 週後	本剤	8	0(0.0)	1(12.5)	7(87.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.014
		プラセボ	9	0(0.0)	0(0.0)	4(44.4)	5(55.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与開始 12 週後	本剤	8	0(0.0)	4(50.0)	4(50.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.016
		プラセボ	9	0(0.0)	1(11.1)	3(33.3)	5(55.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与終了 4 週後	本剤	8	0(0.0)	1(12.5)	3(37.5)	4(50.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.872
		プラセボ	9	0(0.0)	1(11.1)	3(33.3)	5(55.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	

例数（%）
a) Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-2　表 11-9（表 14.2.5.2）

表 2.7.3.3.3-36 成人小児別の頭部局面の改善度の分布
（治験責任医師等の判定、検証試験）

集団	時期	群	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	P 値 a)
成人	投与開始 4 週後	本剤	5	0(0.0)	0(0.0)	1(20.0)	4(80.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.900
		プラセボ	7	0(0.0)	0(0.0)	1(14.3)	6(85.7)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与開始 8 週後	本剤	5	0(0.0)	0(0.0)	1(20.0)	4(80.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=1.000
		プラセボ	7	1(14.3)	0(0.0)	0(0.0)	6(85.7)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与開始 12 週後	本剤	5	0(0.0)	0(0.0)	2(40.0)	3(60.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.521
		プラセボ	7	0(0.0)	1(14.3)	0(0.0)	6(85.7)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与終了 4 週後	本剤	5	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	5(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.499
		プラセボ	7	0(0.0)	0(0.0)	1(14.3)	6(85.7)	0(0.0)	0(0.0)	
小児	投与開始 4 週後	本剤	8	0(0.0)	2(25.0)	2(25.0)	4(50.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.023
		プラセボ	9	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	9(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与開始 8 週後	本剤	8	0(0.0)	2(25.0)	3(37.5)	3(37.5)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.008
		プラセボ	9	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	9(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与開始 12 週後	本剤	8	1(12.5)	1(12.5)	2(25.0)	4(50.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.024
		プラセボ	9	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	9(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	投与終了 4 週後	本剤	8	0(0.0)	0(0.0)	3(37.5)	5(62.5)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.059
		プラセボ	9	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	9(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	

例数（%）
a) Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-2　表 14.2.11.2

2）頭部局面の改善率

投与開始 4、8、12 週後及び投与終了 4 週後における「頭部局面の改善度」において「著明改善」又は「改善」と判定された患者の割合を「頭部局面の改善率」として算出した。

成人小児別の「中央写真判定による頭部局面の改善率」を表 2.7.3.3.3-37 に、その経時推移を図 2.7.3.3-16 にそれぞれ示す。また、「治験責任医師等の判定による頭部局面の改善率」を表 2.7.3.3.3-38 に示す。

中央写真判定による頭部局面の改善率は、成人では投与開始 8 週後に最も高い改善率を示し、本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れていた（Fisher 直接確率検定：P=0.045）。投与開始 4、12 週後及び投与終了 4 週後では両群間に有意差は認められなかった。小児では、いずれの評価時点においても両群間に有意差は認められなかった。

治験責任医師等の判定による頭部局面の改善率は、成人及び小児のいずれの部分集団についても、いずれの評価時点においても両群間に有意差は認められなかった。

表 2.7.3.3.3-37 成人小児別の頭部局面の改善率（中央写真判定、検証試験）

集団	時期	群	例数	改善 a)	非改善 b)	P 値 c)
成人	投与開始 4 週後	本剤	5	0(0.0)	5(100.0)	-
		プラセボ	7	0(0.0)	7(100.0)	
	投与開始 8 週後	本剤	5	3(60.0)	2(40.0)	P=0.045
		プラセボ	7	0(0.0)	7(100.0)	
	投与開始 12 週後	本剤	5	2(40.0)	3(60.0)	P=0.152
		プラセボ	7	0(0.0)	7(100.0)	
	投与終了 4 週後	本剤	5	1(20.0)	4(80.0)	P=0.417
		プラセボ	7	0(0.0)	7(100.0)	
小児	投与開始 4 週後	本剤	8	1(12.5)	7(87.5)	P=1.000
		プラセボ	8	0(0.0)	8(100.0)	
	投与開始 8 週後	本剤	8	1(12.5)	7(87.5)	P=0.471
		プラセボ	9	0(0.0)	9(100.0)	
	投与開始 12 週後	本剤	8	4(50.0)	4(50.0)	P=0.131
		プラセボ	9	1(11.1)	8(88.9)	
	投与終了 4 週後	本剤	8	1(12.5)	7(87.5)	P=1.000
		プラセボ	9	1(11.1)	8(88.9)	

例数（%）
a）改善：著明改善又は改善
b）非改善：やや改善、不変、やや悪化、悪化又は評価不能
c）Fisher 直接確率検定
引用先：5.3.5.1-2　表 11-14（表 14.2.7.2）

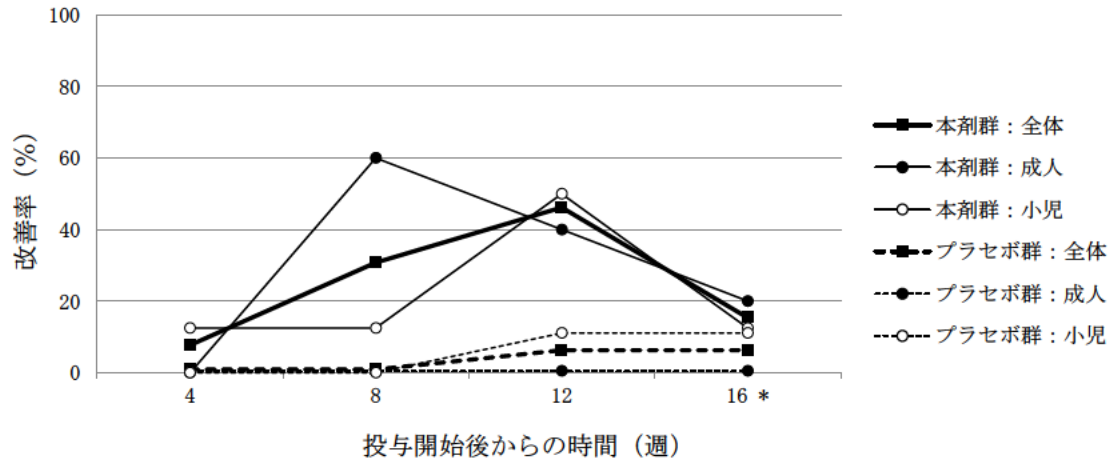


図 2.7.3.3-16 頭部局面の改善率の経時推移

*：投与終了 4 週後と同義

表 2.7.3.3.3-38 成人小児別の頭部局面の改善率（治験責任医師等の判定、検証試験）

集団	時期	群	例数	改善 a)	非改善 b)	P 値 c)
成人	投与開始 4 週後	本剤	5	0(0.0)	5(100.0)	–
		プラセボ	7	0(0.0)	7(100.0)	
	投与開始 8 週後	本剤	5	0(0.0)	5(100.0)	P=1.000
		プラセボ	7	1(14.3)	6(85.7)	
	投与開始 12 週後	本剤	5	0(0.0)	5(100.0)	P=1.000
		プラセボ	7	1(14.3)	6(85.7)	
	投与終了 4 週後	本剤	5	0(0.0)	5(100.0)	–
		プラセボ	7	0(0.0)	7(100.0)	
小児	投与開始 4 週後	本剤	8	2(25.0)	6(75.0)	P=0.206
		プラセボ	9	0(0.0)	9(100.0)	
	投与開始 8 週後	本剤	8	2(25.0)	6(75.0)	P=0.206
		プラセボ	9	0(0.0)	9(100.0)	
	投与開始 12 週後	本剤	8	2(25.0)	6(75.0)	P=0.206
		プラセボ	9	0(0.0)	9(100.0)	
	投与終了 4 週後	本剤	8	0(0.0)	8(100.0)	–
		プラセボ	9	0(0.0)	9(100.0)	

例数（%）

a）改善：著明改善又は改善

b）非改善：やや改善、不変、やや悪化、悪化

c）Fisher 直接確率検定

引用先：5.3.5.1-2　表 14.2.13.2

(3) 長期試験

1) 頭部局面の改善度

投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後における「中央写真判定による頭部局面の改善度」の成人小児別の分布を表 2.7.3.3.3-39 に示す。

また、各評価時点における「治験責任医師等の判定による頭部局面の改善度」の成人小児別の分布を表 2.7.3.3.3-40 に示す。

表 2.7.3.3.3-39 成人小児別の頭部局面の改善度の分布（中央写真判定、長期試験）

集団	評価時期	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能
成人	投与開始 4 週後	7	0(0.0)	0(0.0)	1(14.3)	6(85.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 8 週後	7	0(0.0)	0(0.0)	5(71.4)	2(28.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 12 週後	6	0(0.0)	1(16.7)	5(83.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 26 週後	5	0(0.0)	2(40.0)	2(40.0)	1(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 39 週後	5	1(20.0)	2(40.0)	2(40.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 52 週後	5	1(20.0)	3(60.0)	1(20.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
小児	投与開始 4 週後	23	0(0.0)	0(0.0)	11(47.8)	12(52.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 8 週後	23	0(0.0)	2(8.7)	16(69.6)	5(21.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 12 週後	22	0(0.0)	7(31.8)	14(63.6)	1(4.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 26 週後	23	0(0.0)	11(47.8)	12(52.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 39 週後	23	2(8.7)	13(56.5)	8(34.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 52 週後	23	6(26.1)	9(39.1)	8(34.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

例数（%）

引用先：5.3.5.2-2　表 11-9（表 14.2.4.2）

表 2.7.3.3.3-40 成人小児別の頭部局面の改善度の分布（治験責任医師等の判定、長期試験）

集団	評価時期	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化
成人	投与開始 4 週後	16	0(0.0)	1(6.3)	4(25.0)	11(68.8)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 8 週後	16	0(0.0)	2(12.5)	8(50.0)	6(37.5)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 12 週後	16	0(0.0)	5(31.3)	5(31.3)	6(37.5)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 26 週後	14	0(0.0)	5(35.7)	3(21.4)	6(42.9)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 39 週後	14	1(7.1)	4(28.6)	6(42.9)	3(21.4)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 52 週後	14	0(0.0)	7(50.0)	3(21.4)	4(28.6)	0(0.0)	0(0.0)
小児	投与開始 4 週後	31	1(3.2)	2(6.5)	7(22.6)	21(67.7)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 8 週後	31	1(3.2)	3(9.7)	14(45.2)	13(41.9)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 12 週後	30	2(6.7)	4(13.3)	15(50.0)	9(30.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 26 週後	31	3(9.7)	6(19.4)	16(51.6)	6(19.4)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 39 週後	31	4(12.9)	9(29.0)	13(41.9)	5(16.1)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 52 週後	31	5(16.1)	12(38.7)	10(32.3)	4(12.9)	0(0.0)	0(0.0)

例数（%）

引用先：5.3.5.2-2　表 14.2.10.2

2) 頭部局面の改善率

投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後における「頭部局面の改善度」において「著明改善」又は「改善」と判定された患者の割合を「頭部局面の改善率」として算出した。

成人小児別の「中央写真判定による頭部局面の改善率」を表 2.7.3.3.3-41 に、その経時推移を図 2.7.3.3-17 にそれぞれ示す。また、「治験責任医師等の判定による頭部局面の改善率」を表 2.7.3.3.3-42 に示す。

中央写真判定による投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後の頭部局面の改善率は、成人では、それぞれ 0.0%（0/7 例）、0.0%（0/7 例）、16.7%（1/6 例）、40.0%（2/5 例）、60.0%（3/5 例）及び 80.0%（4/5 例）であり、経時的に上昇した。小児では、それぞれ 0.0%（0/23 例）、8.7%（2/23 例）、31.8%（7/22 例）、47.8%（11/23 例）、65.2%（15/23 例）及び 65.2%（15/23 例）であり、投与開始 39 週後まで経時的に上昇し、その後は同値で推移した。

治験責任医師等の判定による投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後の頭部局面の改善率は、成人では、それぞれ 6.3%（1/16 例）、12.5%（2/16 例）、31.3%（5/16 例）、35.7%（5/14 例）、35.7%（5/14 例）及び 50.0%（7/14 例）、小児ではそれぞれ 9.7%（3/31 例）、12.9%（4/31 例）、20.0%（6/30 例）、29.0%（9/31 例）、41.9%（13/31 例）及び 54.8%（17/31 例）であり、いずれも経時的に上昇した。

表 2.7.3.3.3-41 成人小児別の頭部局面の改善率（中央写真判定、長期試験）

集団	時期	例数	改善 a)	非改善 b)
成人	投与開始 4 週後	7	0(0.0)	7(100.0)
	投与開始 8 週後	7	0(0.0)	7(100.0)
	投与開始 12 週後	6	1(16.7)	5(83.3)
	投与開始 26 週後	5	2(40.0)	3(60.0)
	投与開始 39 週後	5	3(60.0)	2(40.0)
	投与開始 52 週後	5	4(80.0)	1(20.0)
小児	投与開始 4 週後	23	0(0.0)	23(100.0)
	投与開始 8 週後	23	2(8.7)	21(91.3)
	投与開始 12 週後	22	7(31.8)	15(68.2)
	投与開始 26 週後	23	11(47.8)	12(52.2)
	投与開始 39 週後	23	15(65.2)	8(34.8)
	投与開始 52 週後	23	15(65.2)	8(34.8)

例数（%）
a）改善：著明改善又は改善
b）非改善：やや改善、不変、やや悪化、悪化又は評価不能
引用先：5.3.5.2-2　表 14.2.5.2

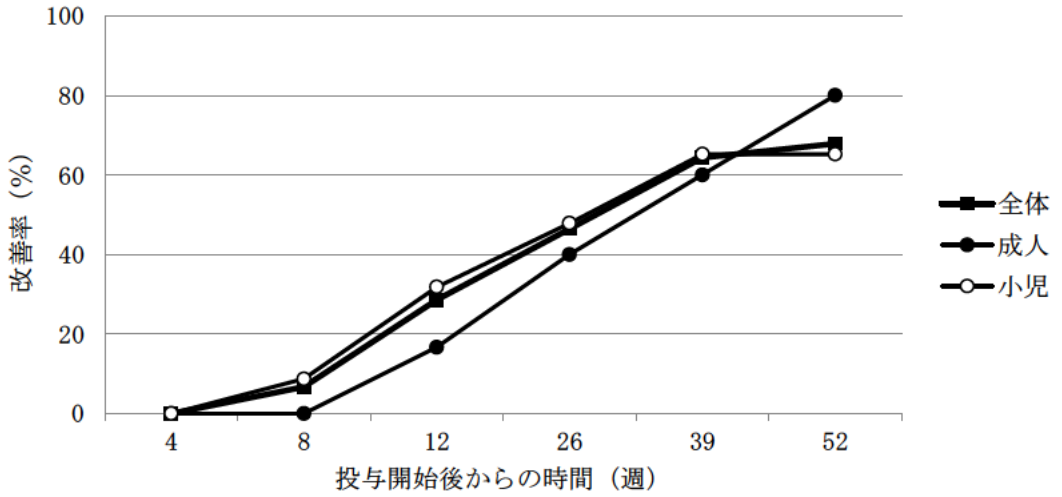


図 2.7.3.3-17 頭部局面の改善率の経時推移（中央写真判定、長期試験）

表 2.7.3.3.3-42 成人小児別の頭部局面の改善率（治験責任医師等の判定、長期試験）

集団	時期	例数	改善 a)	非改善 b)
成人	投与開始 4 週後	16	1(6.3)	15(93.8)
	投与開始 8 週後	16	2(12.5)	14(87.5)
	投与開始 12 週後	16	5(31.3)	11(68.8)
	投与開始 26 週後	14	5(35.7)	9(64.3)
	投与開始 39 週後	14	5(35.7)	9(64.3)
	投与開始 52 週後	14	7(50.0)	7(50.0)
小児	投与開始 4 週後	31	3(9.7)	28(90.3)
	投与開始 8 週後	31	4(12.9)	27(87.1)
	投与開始 12 週後	30	6(20.0)	24(80.0)
	投与開始 26 週後	31	9(29.0)	22(71.0)
	投与開始 39 週後	31	13(41.9)	18(58.1)
	投与開始 52 週後	31	17(54.8)	14(45.2)

例数（%）
a）改善：著明改善又は改善
b）非改善：やや改善、不変、やや悪化又は悪化
引用先：5.3.5.2-2　表 14.2.11.2

(4) 試験結果の比較

第 I/II 相試験では、局面の有効性評価対象例数（成人 10 例、小児 12 例）が少なかったため、成人小児別では意義のある検討ができなかった。検証試験では、成人（12 例）の部分集団については第 I/II 相試験と同様の理由で十分な検討ができなかったが、小児の部分集団においては、本剤群ではプラセボ群と比較して頭部局面の有意な改善が認められた。

また、検証試験と長期試験における頭部局面の改善率は、検証試験における成人を除いていずれの部分集団においても経時的に上昇した。

2.7.3.3.3.1.5 白斑に対する効果

第 I/II 相試験において、白斑の改善度の指標とした ΔL 値の変化量のデータが得られた症例（5 例のみ）はいずれも小児であり、成人患者のデータは得られなかった。

また、検証試験において白斑の評価を実施した症例（9 例）のうち、成人は本剤群の 1 例のみであり、プラセボ群と比較できなかった。小児では、いずれの時点においても本剤群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

長期試験についても成人の評価対象例数は 1 例のみであり、成人小児別の検討はできなかった。

2.7.3.3.3.1.6 QOL に対する効果

(1) 第 I/II 相試験

患者による主観評価として、5 段階（非常に満足、満足、やや満足、不満、非常に不満）で評価された「投与開始 12 週後の患者満足度」の成人小児別の分布を表 2.7.3.3.3-43 及び表 2.7.3.3.3-44 に示す。

投与開始 12 週後の患者満足度は、成人では本剤併合を含むいずれの濃度の本剤群においてもプラセボ群との間に有意差は認められなかった。小児における患者満足度は、すべての本剤群でプラセボ群に比べて有意に高かった（Wilcoxon 順位和検定：いずれも P<0.05）。

表 2.7.3.3.3-43 患者満足度の分布（成人、第 I/II 相試験）

シロリムス濃度	例数	改善度					P 値*
		非常に満足	満足	やや満足	不満	非常に不満	
プラセボ	6	1	0	3	1	1	-
0.05%	4	1	0	3	0	0	P=0.290
0.1%	4	1	0	0	3	0	P=0.319
0.2%	4	0	2	1	0	1	P=0.376
本剤併合	12	2	2	4	3	1	P=0.373

*：Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-1　表 11.4-31

表 2.7.3.3.3-44 患者満足度の分布（小児、第 I/II 相試験）

シロリムス濃度	例数	改善度					P 値*
		非常に満足	満足	やや満足	不満	非常に不満	
プラセボ	6	1	0	0	4	1	-
0.05%	4	1	1	2	0	0	P=0.043
0.1%	4	2	0	2	0	0	P=0.024
0.2%	4	0	3	1	0	0	P=0.024
本剤併合	12	3	4	5	0	0	P=0.003

*：Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-1　表 11.4-33

(2) 検証試験及び長期試験

検証試験及び長期試験においては、QOL に対する本剤の有効性を検討するために、皮膚疾患特異的な QOL 尺度である DLQI 及び CDLQI を用いた。

DLQI は 16 歳以上、CDLQI は 16 歳未満の患者を対象にそれぞれ実施しており、評価尺度別の結果がおおむね成人小児別の結果に合致する。また、DLQI を実施した小児（16～18 歳）は、検証試験及び長期試験でそれぞれ 4 例及び 8 例のみであったことから、DLQI について成人小児別の検討は実施しなかった。

なお、評価尺度別の結果は 2.7.3.3.2.2.6 項の(2)及び(3)に示した。

一方、長期試験において副次評価項目とした患者満足度について、投与開始 12、26、39 及び 52 週後の成人小児別の分布を表 2.7.3.3.3-45 に示す。

投与開始 12、26、39 及び 52 週後の患者満足度について、「満足」以上（「非常に満足」又は「満足」）と回答した症例の割合は、成人ではそれぞれ 71.4%（30/42 例）、75.0%（30/40 例）、80.0%（32/40 例）及び 87.2%（34/39 例）であり、経時的に増加した。小児では、それぞれ 89.6%（43/48 例）、89.8%（44/49 例）、91.8%（45/49 例）及び 91.8%（45/49 例）であり、時期によって満足度に大きな変動はなかった。総じて成人に比べて小児の方が満足度はやや高く、「非常に不満」と回答した症例はなかった。

表 2.7.3.3.3-45 成人小児別の患者満足度の分布（長期試験）

集団	時期	例数	非常に満足	満足	どちらとも言えない	不満	非常に不満
成人	投与開始 12 週後	42	6(14.3)	24(57.1)	12(28.6)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 26 週後	40	4(10.0)	26(65.0)	10(25.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 39 週後	40	4(10.0)	28(70.0)	7(17.5)	1(2.5)	0(0.0)
	投与開始 52 週後	39	5(12.8)	29(74.4)	5(12.8)	0(0.0)	0(0.0)
小児	投与開始 12 週後	48	13(27.1)	30(62.5)	5(10.4)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 26 週後	49	16(32.7)	28(57.1)	5(10.2)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 39 週後	49	13(26.5)	32(65.3)	3(6.1)	1(2.0)	0(0.0)
	投与開始 52 週後	49	17(34.7)	28(57.1)	2(4.1)	2(4.1)	0(0.0)

例数（%）
引用先：5.3.5.2-2　表 11-11（表 14.2.15）

2.7.3.3.3.1.7 臨床試験におけるその他の検討

第 I/II 相試験でのみ実施された有効性評価のうち、治験責任医師等による顔面皮膚病変全体（血管線維腫、局面、白斑及び紅斑）の総合的な評価として実施された「投与開始 12 週後の全般改善度」について、成人小児別の結果を表 2.7.3.3.3-46 及び表 2.7.3.3.3-47 に示す。

投与開始 12 週後の全般改善度は、成人の 0.2%群、小児の 0.05%群、0.2%群及び本剤併合が、それぞれプラセボ群に比べて有意に優れていた（Wilcoxon 順位和検定：いずれも P<0.05）。

表 2.7.3.3.3-46 全般改善度の分布（成人、第 I/II 相試験）

シロリムス濃度	例数	改善度					P 値*
		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	増悪	
プラセボ	6	0	1	1	4	0	-
0.05%	4	0	2	1	1	0	P=0.190
0.1%	4	0	1	1	2	0	P=0.476
0.2%	4	0	3	1	0	0	P=0.043
本剤併合	12	0	6	3	3	0	P=0.084

*：Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-1　表 11.4-25

表 2.7.3.3.3-47 全般改善度の分布（小児、第 I/II 相試験）

シロリムス濃度	例数	改善度					P 値*
		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	増悪	
プラセボ	6	1	0	0	5	0	-
0.05%	4	2	0	2	0	0	P=0.024
0.1%	4	2	0	1	1	0	P=0.119
0.2%	4	1	3	0	0	0	P=0.024
本剤併合	12	5	3	3	1	0	P=0.014

*：Wilcoxon 順位和検定
引用先：5.3.5.1-1　表 11.4-27

2.7.3.3.3.2 男女別の結果

2.7.3.3.1.2 項に記載したとおり、検証試験の人口統計学的特性に関して、本剤群とプラセボ群との間で男女比率にわずかに偏りがみられた（Fisher 直接確率検定：P=0.125）。そこで、検証試験の主要評価項目である「中央写真判定による投与開始 12 週後の血管線維腫の改善度」及びその改善率について男女別に解析した。

その結果を、表 2.7.3.3.3-48 及び表 2.7.3.3.3-49 に示す。

「中央写真判定による投与開始 12 週後の血管線維腫の改善度」は、男性及び女性のいずれの部分集団においても、本剤群ではプラセボ群に比べて有意な改善が認められた（Wilcoxon 順位和検定：いずれも P<0.001）。

また、「中央写真判定による投与開始 12 週後の血管線維腫の改善率」についても、男性及び女性のいずれの部分集団においても、本剤群ではプラセボ群に比べて有意に高い改善率を示した（Fisher 直接確率検定：いずれも P<0.001）。

表 2.7.3.3.3-48 男女別の投与開始 12 週後の血管線維腫の改善度の分布（中央写真判定、検証試験）

集団	群	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能	P 値 a)
男性	本剤	17	4(23.5)	7(41.2)	5(29.4)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
	プラセボ	11	0(0.0)	0(0.0)	2(18.2)	9(81.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
女性	本剤	13	1(7.7)	6(46.2)	6(46.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
	プラセボ	21	0(0.0)	0(0.0)	3(14.3)	17(80.9)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.8)	

例数（%）
a）Wilcoxon 順位和検定、検定の多重性は考慮していない

表 2.7.3.3.3-49 男女別の投与開始 12 週後の血管線維腫の改善率（中央写真判定、検証試験）

集団	群	例数	改善 a)	非改善 b)	P 値 c)
男性	本剤	17	11(64.7)	6(35.3)	P<0.001
	プラセボ	11	0(0.0)	11(100.0)	
女性	本剤	13	7(53.9)	6(46.1)	P<0.001
	プラセボ	21	0(0.0)	21(100.0)	

例数（%）
a）改善：著明改善又は改善
b）非改善：やや改善、不変、やや悪化、悪化又は評価不能
c）Fisher 直接確率検定

2.7.3.3.3.3 てんかんの合併の有無別の結果

2.7.3.3.1.2 項に記載したとおり、検証試験の人口統計学的特性に関して、本剤群とプラセボ群との間で、てんかんの合併の有無にわずかに偏りがみられた（Fisher 直接確率検定：P=0.128）。そこで、検証試験の主要評価項目である「投与開始 12 週後の中央写真判定による血管線維腫の改善度」及びその改善率について、てんかんの合併の有無別に解析した。

その結果を、表 2.7.3.3.3-50 及び表 2.7.3.3.3-51 に示す。

「中央写真判定による投与開始 12 週後の血管線維腫の改善度」は、てんかんの合併が「有」及び「無」のいずれの部分集団においても、本剤群ではプラセボ群に比べて有意な改善が認められた（Wilcoxon 順位和検定：いずれも P<0.001）。

また、「中央写真判定による投与開始 12 週後の血管線維腫の改善率」についても、てんかんの合併が「有」及び「無」のいずれの部分集団においても、本剤群ではプラセボ群に比べて有意に高い改善率を示した（Fisher 直接確率検定：いずれも P<0.01）。

表 2.7.3.3.3-50 合併症（てんかん）の有無別の投与開始 12 週後の血管線維腫の改善度の分布（中央写真判定、検証試験）

集団	群	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能	P 値 a)
てんかん無	本剤	9	1(11.1)	4(44.4)	4(44.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
	プラセボ	16	0(0.0)	0(0.0)	1(6.3)	14(87.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(6.3)	
てんかん有	本剤	21	4(19.1)	9(42.9)	7(33.3)	1(4.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P<0.001
	プラセボ	16	0(0.0)	0(0.0)	4(25.0)	12(75.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	

例数（%）
a）Wilcoxon 順位和検定、検定の多重性は考慮していない

表 2.7.3.3.3-51 合併症（てんかん）の有無別の投与開始 12 週後の血管線維腫の改善率（中央写真判定、検証試験）

集団	群	例数	改善 a)	非改善 b)	P 値 c)
男性	本剤	9	5(55.6)	4(44.4)	P=0.002
	プラセボ	16	0(0.0)	16(100.0)	
女性	本剤	21	13(61.9)	8(38.1)	P<0.001
	プラセボ	16	0(0.0)	16(100.0)	

例数（%）
a）改善：著明改善又は改善
b）非改善：やや改善、不変、やや悪化、悪化又は評価不能
c）Fisher 直接確率検定

2.7.3.3.3.4 低年齢患者（3～5 歳）における結果

3 試験のいずれにおいても、3 歳以上の結節性硬化症と確定診断された患者を対象としたが、第 I/II 相試験及び検証試験では、3～5 歳の症例は 0 例であった。一方、長期試験では 4 例が登録されたことから、当該 4 例の有効性データを以下にまとめた。

なお、4 例のうち 1 例は、12 ヵ月中間報告時点で中央写真判定が未実施である。

(1) 血管線維腫

3～5 歳の症例の、投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後における「中央写真判定による血管線維腫の改善度」及び「治験責任医師等の判定による血管線維腫の改善度」の分布、並びに各判定における改善率を表 2.7.3.3.3-52 に示す。

表 2.7.3.3.3-52 血管線維腫の改善度の分布と改善率（3～5 歳、長期試験）

判定	評価時期	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能	改善率 a)
中央写真判定	4 週後	3	0(0.0)	0(0.0)	3(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	8 週後	3	0(0.0)	1(33.3)	2(66.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)
	12 週後	3	0(0.0)	2(66.7)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(66.7)
	26 週後	3	1(33.3)	1(33.3)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(66.7)
	39 週後	3	2(66.7)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(66.7)
	52 週後	3	1(33.3)	1(33.3)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(66.7)
治験責任医師等の判定	4 週後	4	0(0.0)	1(25.0)	1(25.0)	2(50.0)	0(0.0)	0(0.0)	-	1(25.0)
	8 週後	4	1(25.0)	0(0.0)	2(50.0)	1(25.0)	0(0.0)	0(0.0)	-	1(25.0)
	12 週後	4	1(25.0)	0(0.0)	3(75.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	-	1(25.0)
	26 週後	4	1(25.0)	1(25.0)	2(50.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	-	2(50.0)
	39 週後	4	1(25.0)	1(25.0)	2(50.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	-	2(50.0)
	52 週後	4	1(25.0)	2(50.0)	0(0.0)	1(25.0)	0(0.0)	0(0.0)	-	3(75.0)

例数（%）
a）改善：著明改善又は改善
引用先：5.3.5.2-2　表 14.2.1.1、表 14.2.2.1、表 14.2.7.1、表 14.2.8.1

3～5 歳の症例の、投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後における「中央写真判定による血管線維腫の大きさの改善度」及び「治験責任医師等の判定による血管線維腫の大きさ改善度」の分布、並びに各判定における改善率を表 2.7.3.3.3-53 に示す。

表 2.7.3.3.3-53 症例の血管線維腫の大きさの改善度の分布と改善率（3～5 歳、長期試験）

判定	評価時期	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能	改善率 a)
中央写真判定	4 週後	3	0(0.0)	0(0.0)	2(66.7)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	8 週後	3	0(0.0)	1(33.3)	2(66.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)
	12 週後	3	0(0.0)	1(33.3)	2(66.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)
	26 週後	3	1(33.3)	1(33.3)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(66.7)
	39 週後	3	2(66.7)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(66.7)
	52 週後	3	2(66.7)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(66.7)
治験責任医師等の判定	4 週後	4	0 (0.0)	1(25.0)	1(25.0)	2(50.0)	0(0.0)	0(0.0)	-	1(25.0)
	8 週後	4	1(25.0)	0(0.0)	1(25.0)	2(50.0)	0(0.0)	0(0.0)	-	1(25.0)
	12 週後	4	1(25.0)	0(0.0)	3(75.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	-	1(25.0)
	26 週後	4	1(25.0)	1(25.0)	2(50.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	-	2(50.0)
	39 週後	4	1(25.0)	1(25.0)	1(25.0)	1(25.0)	0(0.0)	0(0.0)	-	2(50.0)
	52 週後	4	1(25.0)	2(50.0)	0(0.0)	1(25.0)	0(0.0)	0(0.0)	-	3(75.0)

例数（%）
a）改善：著明改善又は改善
引用先：5.3.5.2-2　表 14.2.1.2、表 14.2.2.2、表 14.2.7.2、表 14.2.8.2

3～5 歳の症例の、投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後における「中央写真判定による血管線維腫の紅色調の改善度」及び「治験責任医師等の判定による血管線維腫の紅色調の改善度」の分布、並びに各判定における改善率を表 2.7.3.3.3-54 に示す。

表 2.7.3.3.3-54 血管線維腫の紅色調の改善度の分布と改善率（3～5 歳、長期試験）

判定	評価時期	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能	改善率 a)
中央写真判定	4 週後	3	0(0.0)	0(0.0)	3(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	8 週後	3	0(0.0)	0(0.0)	3(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	12 週後	3	0(0.0)	1(33.3)	2(66.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)
	26 週後	3	0(0.0)	2(66.7)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(66.7)
	39 週後	3	0(0.0)	2(66.7)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(66.7)
	52 週後	3	0(0.0)	1(33.3)	2(66.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)
治験責任医師等の判定	4 週後	4	0(0.0)	1(25.0)	2(50.0)	1(25.0)	0(0.0)	0(0.0)	-	1(25.0)
	8 週後	4	1(25.0)	0(0.0)	2(50.0)	1(25.0)	0(0.0)	0(0.0)	-	1(25.0)
	12 週後	4	1(25.0)	0(0.0)	3(75.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	-	1(25.0)
	26 週後	4	2(50.0)	0(0.0)	1(25.0)	1(25.0)	0(0.0)	0(0.0)	-	2(50.0)
	39 週後	4	2(50.0)	0(0.0)	2(50.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	-	2(50.0)
	52 週後	4	2(50.0)	0(0.0)	1(25.0)	1(25.0)	0(0.0)	0(0.0)	-	2(50.0)

例数（%）
a）改善：著明改善又は改善
引用先：5.3.5.2-2　表 14.2.1.3、表 14.2.2.3、表 14.2.7.3、表 14.2.8.3

(2) 頭部局面

3～5 歳の症例のうち、評価対象となる頭部局面を有する患者は 2 例であった。この 2 例における投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後における「中央写真判定による頭部局面の改善度」及び「治験責任医師等の判定による頭部局面の改善度」の分布、並びに各判定における改善率を表 2.7.3.3.3-55 に示す。

表 2.7.3.3.3-55 頭部局面の改善度の分布と改善率（3～5 歳、長期試験）

判定	評価時期	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	評価不能	改善率 a)
中央写真判定	4 週後	2	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	8 週後	2	0(0.0)	0(0.0)	2(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	12 週後	2	0(0.0)	1(50.0)	1(50.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(50.0)
	26 週後	2	0(0.0)	1(50.0)	1(50.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(50.0)
	39 週後	2	1(50.0)	1(50.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(100.0)
	52 週後	2	2(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(100.0)
治験責任医師等の判定	4 週後	2	0(0.0)	0(0.0)	1(50.0)	1(50.0)	0(0.0)	0(0.0)	-	0(0.0)
	8 週後	2	0(0.0)	0(0.0)	2(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	-	0(0.0)
	12 週後	2	0(0.0)	0(0.0)	2(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	-	0(0.0)
	26 週後	2	0(0.0)	1(50.0)	1(50.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	-	1(50.0)
	39 週後	2	0(0.0)	1(50.0)	1(50.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	-	1(50.0)
	52 週後	2	0(0.0)	1(50.0)	0(0.0)	1(50.0)	0(0.0)	0(0.0)	-	1(50.0)

例数（%）
a）改善：著明改善又は改善
引用先：5.3.5.2-2　表 14.2.4.2、表 14.2.5.2、表 14.2.10.2、表 14.2.11.2

(3) その他の有効性に関する検討

頭部白斑を有する 3～5 歳の症例は 1 例のみであり、投与開始 52 週後までの改善度は中央写真判定と治験責任医師等による判定のいずれにおいても、「やや改善」又は「不変」であった。

CDLQI 合計スコアは、いずれの評価時期においても大きな変動は認められなかった。

投与開始 12、26、39 及び 52 週後における「患者満足度」の分布を、表 2.7.3.3.3-56 に示す。

表 2.7.3.3.3-56 患者満足度の分布（3～5 歳、長期試験）

時期	例数	非常に満足	満足	どちらとも言えない	不満	非常に不満
投与開始 12 週後	4	1(25.0)	2(50.0)	1(25.0)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 26 週後	4	1(25.0)	2(50.0)	1(25.0)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 39 週後	4	2(50.0)	2(50.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
投与開始 52 週後	4	2(50.0)	1(25.0)	0(0.0)	1(25.0)	0(0.0)

例数（%）
引用先：5.3.5.2-2　表 14.2.15

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

(1) 推奨する用法・用量

本剤の用法・用量を以下のとおり推奨する。

【用法・用量】(案)
通常、成人及び小児には 1 日 2 回、適量を患部に塗布する。
なお、症状により適宜増減する。

(2) 用法・用量の設定根拠

大阪大学医学部附属病院皮膚科の金田らが実施した先行試験[4), 5)]において、結節性硬化症患者に対して 0.2%のシロリムス外用剤を 1 日 2 回、12 週間投与することにより、血管線維腫の紅色調の変化、丘疹サイズの縮小、皮疹の平坦化などの効果が認められた。また、いずれの試験においても副作用は認められず、血中シロリムス濃度も定量限界未満であった。

第 I/II 相試験においては、投与濃度として 0.05%、0.1%及び 0.2%の 3 群が設定され、先行試験と同様に 1 日 2 回（朝、夕）、12 週間投与した時の本剤の安全性と有効性についてプラセボを対照に検討された。なお、投与量は病変部 50 cm^2 あたり 125 mg を目安とした。

その結果、有効性の主要評価項目であった「投与開始 12 週後における合成変数」は、全体では 0.05%群及び 0.2%群が、成人では 0.2%群が、小児ではすべての本剤群がそれぞれプラセボ群に比べて有意に優れ、血管線維腫の改善が認められた。また、副次評価項目であった「投与開始 12 週後における腫瘤体積の改善度」については、成人ではいずれの濃度の本剤群においてもプラセボ群との間に有意差は認められなかったが、全体では 0.05%群及び 0.2%群が、小児では 0.2%群がそれぞれプラセボ群に比べて有意に優れ、腫瘤体積の縮小が認められた。同様に、「投与開始 12 週後における紅色調の改善度」及び「顔面病変の全般改善度」については、全体及び小児では 0.05%群及び 0.2%群が、成人では 0.2%群がそれぞれプラセボ群に比べて有意に優れ、腫瘤紅色調及び顔面皮膚病変の改善が認められた。

一方、安全性に関して、有害事象の発現件数は 0.2%群で多かったが、成人 0.2%群で発現した気胸（1 例 2 件、因果関係なし）を除いてすべて軽度又は中等度の事象であった。また、成人と小児で発現状況が大きく異なる事象は認められなかった。本剤併合（3 群合計 24 例）において発現率が 5%以上であった有害事象は、皮膚乾燥、鼻咽頭炎、ざ瘡様皮膚炎、適用部位刺激感及び処置による疼痛であり、ざ瘡様皮膚炎を除いて発現例数は各群で同程度であった。ざ瘡様皮膚炎は 0.2%群でのみ 3 例 3 件認められたが、程度はすべて軽度であり、いずれも処置なく回復し、再発も認められなかった。

重篤な有害事象は、てんかん（1 例 1 件、成人プラセボ群）と気胸（1 例 2 件、成人 0.2%群）が認められたが、いずれも原疾患である結節性硬化症に伴う合併症であり、治験薬との因果関係は否定された。また、中止に至る有害事象は認められなかった。第 I/II 相試験において重要な有害事象として定義された皮膚刺激症状（ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、易刺激性及び乾皮症）は、0.2%群での発現率が高く、特に皮膚乾燥の発現率（0.2%群：4/8 例、0.1%群：3/8 例、

0.05%群：3/8 例、プラセボ群：1/12 例）が高かった。ただし、皮膚乾燥を含むいずれの皮膚刺激症状も非重篤かつ軽度又は中等度の事象であり、薬剤投与による処置にて適切に対処可能であった。また、いずれの事象も回復し、治験継続が可能であったことから、臨床的に問題となる有害事象ではないと考えられた。

以上をふまえ、第 I/II 相試験で検討された 0.05～0.2%の 3 濃度において、成人及び小児のいずれにおいても 0.2%ゲルが最も有効であり、1 日 2 回で 12 週間塗布した際の忍容性についても問題ないと考えられたことから、本剤の推奨投与濃度は成人及び小児のいずれにおいても 0.2%であると考えられた。

そこで、検証試験と長期試験においては、第 I/II 相試験の投与方法に準じて、結節性硬化症に伴う皮膚病変部に対して、本剤 0.2%を 1 日 2 回（朝、就寝前）、病変部 50 cm^2 あたり 125 mg を目安として塗布した。ただし、治験薬の塗布部位は顔面と頭部の皮膚病変部に限定し、表 2.7.3.1.5-2 に示す 1 日あたりの塗布上限量を設定した。

その結果、検証試験においては、主要評価項目である「中央写真判定による投与開始 12 週後の血管線維腫の改善度」は、本剤群がプラセボ群に対して有意に優れた（Wilcoxon 順位和検定：$P<0.001$）。また、この結果は、成人及び小児のいずれの部分集団においても同様であった（いずれも $P<0.001$）。さらに、中央写真判定による血管線維腫の大きさ、血管線維腫の紅色調及び頭部局面のいずれの改善度に関しても、投与開始 12 週後において本剤群がプラセボ群に対して有意に優れた（いずれも $P<0.01$）。

安全性に関しては、検証試験では投与開始直後の時期を中心に本剤投与後に好発する副作用として、皮膚乾燥、適用部位刺激感及びそう痒症が認められたが、高度の事象はなく、適切な処置によりすべて十分に管理可能であった。

長期試験においては、本剤の投与中止に至った有害事象として、眼刺激、紅斑及び接触皮膚炎が各 1 件認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかったが、重症度はすべて軽度であり、治験薬投与中止後にいずれの症状も回復した。休薬（中断）に至った有害事象（一部の病変のみに対する部分休薬を含む）は 23/94 例（24.5%）に認められたが、大部分の事象は軽度であり、高度の事象は認められなかった。用法用量の変更（1 日 1 回への減量）に至った有害事象は、適用部位出血が 1 例 2 件、ほてりと適用部位異常感覚が同一症例にて各 1 件発現した。いずれも因果関係が否定されなかったが、すべて軽度の事象であり、いずれも減量により回復又は軽快した。以上より、上記の用法・用量（案）にて、本剤の長期使用時の安全性は十分確保できるものと考えられた。

なお、本剤は外用剤であり、作用部位は血中へ移行する前の皮膚局所であると考えられることから、血中シロリムス濃度と各種皮膚病変の改善度について詳細な検討は行わなかったが、血管線維腫の改善・非改善別に血中シロリムス濃度を比較したところ、意味のある差は認められなかった＜図 2.7.2-13、図 2.7.2-14＞。

一方、結節性硬化症に伴う皮膚病変は、病変ごとに発症時期や合併率が異なり、血管線維腫は乳幼児期から生じ、線維性頭部局面は血管線維腫にやや遅れて生じる場合が多い。また、爪線維腫や病変部面積が比較的広いシャグリンパッチは思春期以降に生じることが多く、いずれの皮膚病変も経時的に進行・増加することから、症状の有無やその程度によって本剤の塗布範

囲は患者ごとに大きく変わると考えられる。症状に応じて投与量を増やした場合、皮膚局所での薬物濃度に影響はないと考えられるものの、血中移行量が増加して血中シロリムス濃度が高まることが想定される。しかし、＜2.7.2.3.2＞（6）における検討のとおり、投与量が 1 日あたり 1 g 増加しても血中シロリムス濃度の増加は約 0.2～0.5 ng/mL に留まった。すなわち、検証試験及び長期試験で使用された投与量を超えて使用された場合でも、血中シロリムス濃度の上昇は限定的であると考えられた。また、検証試験における 1 日あたりの平均投与量が塗布上限量を超えた症例について、有害事象の発現状況を確認した結果、塗布上限量を超えていない症例及びプラセボ群と比較して、有害事象の発現件数が増加する傾向は認められなかった。さらに、塗布上限量を超えた場合においても、血中シロリムス濃度が上昇する傾向はみられなかったことから、症状に応じた多少の増量によって全身性の副作用が発現する可能性は低いものと考えられた。

従って、本剤の投与量は、各皮膚病変の有無やそれらの症状の程度、有害事象の有無やその程度などを考慮して適宜調整することが望ましいと考えられたことから、前述の用法・用量(案)を設定した。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

(1) 効果の持続、耐薬性

検証試験において本剤を 12 週間投与した結果、中央写真判定による血管線維腫、血管線維腫の大きさ及び紅色調の各改善率は、いずれも投与終了時点である投与開始 12 週後に最も高い改善率を示した（それぞれ、図 2.7.3.3-8、図 2.7.3.3-11 及び図 2.7.3.3-14）。また、中央写真判定による頭部局面の改善率についても、同様の結果であった（図 2.7.3.3-16）。

第 I/II 相試験においても、本剤群の合成変数、腫瘤体積の変化量及び紅色調評価値和の変化量の経時推移（それぞれ、図 2.7.3.3-4、図 2.7.3.3-5 及び図 2.7.3.3-6）は、全体として 12 週間を通じて経時的に改善していく傾向が認められた。

長期試験（12 ヵ月中間報告）においては、本剤の長期投与時の有効性について、投与開始 52 週後（12 ヵ月後）までの判定結果に基づいて評価を行った。その結果、中央写真判定及び治験責任医師等による判定のいずれにおいても、血管線維腫、血管線維腫の大きさ及び紅色調の各改善率は、投与開始 52 週後時点までほぼ経時的に上昇した。一方、長期試験において何らかの理由により投与を一旦中断（一部の病変のみに対する部分休薬は含まない）し、その後に再開した患者は 12 例であった。これらの患者において、本剤の投与を中断した前後の有効性評価の結果が大きく異なる症例や、投与中断前と比較して投与再開後に改善が認められない症例はなかった。

以上より、3 試験において本剤を 1 日 2 回で投与した期間中に効果の減弱は認められず、投与中断後の再開時にも有効性が認められたことから、本剤は投与開始から少なくとも 12 ヵ月間は効果が持続し、耐薬性は示さないものと考えられた。

なお、Cinar ら[18]は、シロリムスクリーム剤（院内製剤）を小児の結節性硬化症患者 12 例に投与した臨床試験において、投与終了 6 ヵ月後時点で再発した血管線維腫が、3 ヵ月間の再投与により再び改善することを報告している。

(2) 反跳現象

検証試験において、本剤群における血管線維腫の改善率は、投与終了時点である投与開始 12 週後で 60.0%であったのに対し、投与終了 4 週後には 10.0%に低下した。血管線維腫の大きさ及び紅色調、並びに頭部局面の各改善率についても、それぞれ 60.0%から 10.0%、40.0%から 10.0%、46.2%から 15.4%に低下しており、投与終了に伴い血管線維腫及び局面の再発が認められた。

ただし、投与開始時点と比較して各改善度（中央写真判定）が悪化方向に判定された症例はなく、大半の症例は「やや改善」又は「不変」と判定されていることから、本剤投与中止に伴う反跳現象は認められなかった。

2.7.3.6 付録

該当なし

2.7.3.7 参考文献

1) Wataya-Kaneda M, Nakamura A, Tanaka M, et al. Efficacy and Safety of Topical Sirolimus Therapy for Facial Angiofibromas in the Tuberous Sclerosis Complex: A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2017;153(1):39-48. ＜5.4.3-1 参＞
2) 金田眞理, 吉田雄一, 久保田由美子ら. 結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン. 日皮会誌. 2008;118(9):1667-76. ＜5.4.3-2 参＞
3) Northrup H, Krueger DA. Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. Pediatr Neurol. 2013;49:243-54. ＜5.4.3-3 参＞
4) Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Nakamura A, et al. A topical combination of rapamycin and tacrolimus for the treatment of angiofibroma due to tuberous sclerosis complex (TSC): a pilot study of nine Japanese patients with TSC of different disease severity. Br J Dermatol. 2011;165(4):912-6.
5) Tanaka M, Wataya-Kaneda M, Nakamura A, et al. First left-right comparative study of topical rapamycin vs. vehicle for facial angiofibromas in patients with tuberous sclerosis complex. Br J Dermatol. 2013;169(6):1314-8.
6) Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use.Clin Exp Dermatol. 1994;19(3):210-6. ＜5.4.3-4 参＞
7) Lewis-Jones MS, Finlay AY. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. Br J Dermatol. 1995;132(6):942-9. ＜5.4.3-5 参＞
8) 福原俊一編. 皮膚疾患の QOL 評価. DLQI、Skindex29 日本語版マニュアル. 照林社、東京、2004.

9) ラパリムス錠®1mg 医薬品インタビューフォーム. 第 3 版. 2014.
10) 日本結節性硬化症学会編. 結節性硬化症の診断と治療最前線. 診断と治療社、東京、2016.
11) Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Yang L, et al. Clinical and Histologic Analysis of the Efficacy of Topical Rapamycin Therapy Against Hypomelanotic Macules in Tuberous Sclerosis Complex. JAMA Dermatol. 2015;151(7):722-30. ＜5.4.3-6 参＞
12) Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Nakamura A, et al. A novel application of topical rapamycin formulation, an inhibitor of mTOR, for patients with hypomelanotic macules in tuberous sclerosis complex. Arch Dermatol. 2012;148(1):138-9. ＜5.4.3-7 参＞
13) Knöpfel N, Martín-Santiago A, Bauza A, et al. Topical 0.2% rapamycin to treat facial angiofibromas and hypomelanotic macules in tuberous sclerosis. Actas Dermosifiliogr. 2014;105(8):802-3. ＜5.4.3-8 参＞
14) Tarasewicz A, Debska-Slizień A, Konopa J, et al. Rapamycin as a therapy of choice after renal transplantation in a patient with tuberous sclerosis complex. Transplant Proc. 2009; 41(9): 3677-82. ＜5.4.3-9 参＞
15) Micozkadioglu H, Koc Z, Ozelsancak R, et al. Rapamycin therapy for renal, brain, and skin lesions in a tuberous sclerosis patient. Ren Fail. 2010;32(10):1233-6. ＜5.4.3-10 参＞
16) Nathan N, Wang JA, Li S, et al. Improvement of tuberous sclerosis complex (TSC) skin tumors during long-term treatment with oral sirolimus. J Am Acad Dermatol. 2015;73(5):802-808. ＜5.4.3-11 参＞
17) Muzic JG, Kindle SA, Tollefson MM. Successful treatment of subungual fibromas of tuberous sclerosis with topical rapamycin. JAMA Dermatol. 2014;150(9):1024-5.＜5.4.3-12 参＞
18) Cinar SL, Kartal D, Bayram AK, et al. Topical sirolimus for the treatment of angiofibromas in tuberous sclerosis. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2017;83(1):27-32.

ラパリムスゲル 0.2%

製造販売承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.7　臨床概要

2.7.4　臨床的安全性

ノーベルファーマ株式会社

目次

略語・略号一覧 . . . 3
2.7.4 臨床的安全性 . . . 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 . . . 4
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 . . . 4
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 . . . 6
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 . . . 8
2.7.4.2 有害事象 . . . 10
2.7.4.2.1 有害事象の解析 . . . 10
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 . . . 80
2.7.4.3 臨床検査値の評価 . . . 80
2.7.4.3.1 第 I/II 相試験における臨床検査値の評価 . . . 80
2.7.4.3.2 検証試験における臨床検査値の評価 . . . 80
2.7.4.3.3 長期試験における臨床検査値の評価 . . . 81
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 . . . 82
2.7.4.4.1 第 I/II 相試験におけるバイタルサインの評価 . . . 82
2.7.4.4.2 検証試験におけるバイタルサインの評価 . . . 88
2.7.4.4.3 長期試験におけるバイタルサインの評価 . . . 93
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 . . . 96
2.7.4.5.1 内因性要因 . . . 96
2.7.4.5.2 外因性要因 . . . 151
2.7.4.5.3 薬物相互作用 . . . 167
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 . . . 167
2.7.4.5.5 過量投与 . . . 167
2.7.4.5.6 薬物乱用 . . . 172
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 . . . 172
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 . . . 172
2.7.4.6 市販後データ . . . 172
2.7.4.7 付録 . . . 172
2.7.4.7.1 臨床検査項目の要約統計量及び推移図 . . . 172
2.7.4.7.2 有害事象の読替え . . . 256

略語・略号一覧

略語・略号	内容
ALT(GPT)	Alanine Aminotransferase(Glutamic Pyruvate Transaminase（アラニンアミノトランスフェラーゼ)
Al-P	Alkaline Phosphatase（アルカリフォスファターゼ)
AST (GOT)	Aspartate Aminotransferase(Glutamic Oxaloacetic Transaminase)（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)
BUN	Blood Urea Nitrogen（血中尿素窒素)
CK(CPK)	Creatine Kinase（クレアチンキナーゼ)
CRP	C-reactive protein（C-反応性蛋白)
hCG	human chorionic gonadotropin（ヒト絨毛性ゴナドトロピン)
HDL	High Density Lipoprotein
LDH	Lactate Dehydrogenase（乳酸脱水素酵素)
LDL	low-density lipoprotein
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集)
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin（哺乳類ラパマイシン標的タンパク質)
PT	Preferred Term（MedDRA 用語「基本語」)
PLA	Placebo（プラセボ)
PMDA	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
SAE	Serious Adverse Event（重篤な有害事象)
SOC	System Organ Class（MedDRA 用語「器官別大分類」)
TG	Triglyceride（中性脂肪)

2.7.4 臨床的安全性

結節性硬化症に伴う顔面皮膚病変に対するシロリムスゲル（OSD-001）の安全性と有効用量を推定するための医師主導プラセボ対照無作為化二重盲検試験（第 I/II 相）が、大阪大学医学部附属病院にて実施された。0.2%までのシロリムスゲルにより血管線維腫の有意な改善が認められ、その忍容性が確認された。

上記結果を受けて、申請者は結節性硬化症に伴う血管線維腫に対するシロリムスゲル（NPC-12G）の有効性を検証するとともに、他の皮膚病変に対する有効性、安全性について検討することを目的として、第 III 相試験を実施した。また、シロリムスゲル（NPC-12G）の長期投与時の安全性を検討することを目的とした長期投与試験は実施中である。なお、第 III 相試験の症例は全例が長期投与試験に移行した。

本項では、第 I/II 相試験、第 III 試験及び長期投与試験（12 ヵ月中間報告）の安全性の試験成績を要約した。

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

2.7.4.1.1.1 総括的安全性評価計画

ラパリムスゲル 0.2%の結節性硬化症（Tuberous Sclerosis Complex）に伴う皮膚病変に対する安全性評価は、医師主導プラセボ対照無作為化二重盲検試験（以下、「第 I/II 相試験」）、第 III 相試験（以下、「検証試験」）及び長期投与試験（以下、「長期試験」）の安全性データに基づき行った。

＜2.7.1.3＞項で述べたとおり、第 I/II 相試験のシロリムスゲル（OSD-001）0.2%と検証試験及び長期試験の NPC-12G 0.2%は同等であること、かつ第 I/II 相試験、検証試験及び長期試験の患者背景において、安全性評価に影響を与えるような差異がないことから、適宜各試験の評価結果を示すとともに、試験結果を併合した評価結果を記載した。また、本項においては、第 I/II 相試験のシロリムスゲル（OSD-001）並びに検証試験及び長期試験の NPC-12G 0.2%を「本剤」という。

第 I/II 相試験、検証試験及び長期試験は、いずれも安全性の評価資料として取り扱った。ただし、長期試験は継続中であるため、2.7.4 項 には 12 ヵ月カットオフデータを中間報告として含め、各症例が投与開始 52 週後の観察を終了した日（データカットオフ日）までのデータで、12 ヵ月中間解析を実施した。なお、6 ヵ月中間解析時の 6 ヵ月データに投与開始 52 週後以降のデータが含まれていた症例は、その範囲のデータも解析の対象とし、以上をまとめて「12 ヵ月データ」とした。また、規定来院時に評価、測定するデータについては、12 ヵ月データでデータクリーニング済みのすべてのデータを対象に解析した。

これらの臨床試験一覧を表 2.7.4.1-1 に示す。

表 2.7.4.1-1 安全性を評価した臨床試験の一覧

試験の種類 試験番号	実施時期 (現状)	試験デザイン	使用製剤	投与期間	主な安全性評価項目	添付資料番号
第 I/II 相試験 OSD-001-001	2013 年 12 月 ～ 2014 年 7 月 (終了)	単施設 プラセボ対照 二重盲検 無作為化	本剤群： OSD-001 0.05% 0.1% 0.2% プラセボ群	12 週間	・有害事象の内容、重篤度、重症度、転帰及び臨床検査所見 ・皮膚刺激症状 ・血中シロリムス濃度	＜5.3.5.1-1＞
検証試験 NPC-12G-1	2015 年 12 月 ～ 2016 年 10 月 (終了)	多施設共同 プラセボ対照 二重盲検 層別無作為化	本剤群： NPC-12G 0.2% プラセボ群	12 週間	・有害事象及び副作用の発現率 ・重篤な有害事象及び副作用 ・重要な有害事象及び副作用 ・臨床検査、バイタルサイン ・血中シロリムス濃度	＜5.3.5.1-2＞
長期試験 NPC-12G-2	2016 年 2 月 ～ 承認時 (実施中)	多施設共同 非盲検 非対照	本剤群： NPC-12G 0.2%	52 週超 (承認時まで)	・有害事象に伴う中止率 ・中止に至る有害事象の内容、発現率 ・有害事象及び副作用 ・休薬（中断）に至る有害事象及び副作用 ・中止に至る副作用 ・重篤な有害事象及び副作用 ・用法・用量の変更に至る有害事象及び副作用 ・重要な有害事象及び副作用 ・臨床検査、バイタルサイン ・血中シロリムス濃度	＜5.3.5.2-1＞ ＜5.3.5.2-2＞

2.7.4.1.1.2 安全性試験の記述

有害事象は、治験薬投与後に発現したあらゆる好ましくないあるいは意図しない自覚症状及び他覚所見とし、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を副作用とした。有害事象名は、電子症例報告書に入力された有害事象名を MedDRA 20.1 版に従い、器官別大分類（System Organ Class：SOC）及び基本語（Preferred Terms：PT）を用いて集計した。

結節性硬化症患者を対象に実施された第 I/II 相試験、検証試験及び長期試験における臨床検査項目一覧を表 2.7.4.1-2 に示す。

身体的検査は、3 試験のいずれもバイタルサインとして、脈拍及び血圧を測定した。血液学的検査は 3 試験とも同様に実施したが、血液生化学的検査の CRP、尿検査の円柱は第 I/II 相試験のみで測定され、総蛋白、アルブミン、HDL-コレステロール及び LDL-コレステロールは検証試験及び長期試験のみで測定した。妊娠検査については、すべての試験で妊娠可能な女性のみを対象に尿中 hCG 又は血清 hCG のいずれかを測定した。また、血中シロリムス濃度はすべての試験で測定した。

臨床検査値の異常変動の判定は、各医療機関における臨床検査基準値に基づいて治験責任医師又は治験分担医師（以下、「治験責任医師等」）が行った。

表 2.7.4.1-2 各臨床試験における臨床検査項目一覧

	第 I/II 相試験	検証試験及び長期試験
血液学的検査	白血球数、赤血球数、白血球分画（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球）血小板数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値	白血球数、赤血球数、白血球分画（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球）血小板数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値
血液生化学的検査	AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、γ-GTP、LDH、CPK、血清クレアチニン、Na、K、Ca、Cl、P、BUN、中性脂肪、コレステロール、血糖、CRP	総蛋白、アルブミン、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、Al-P、LDH、CK（CPK）、総ビリルビン、総コレステロール、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、中性脂肪（TG）、BUN、クレアチニン、血糖、Ca、Na、K、P、Cl
尿検査	赤血球、蛋白、糖、ウロビリノーゲン、円柱	尿潜血、蛋白、糖、ウロビリノーゲン
妊娠検査（妊娠可能な女性のみ）	尿中 hCG 又は血清 hCG	尿中 hCG 又は血清 hCG

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

各試験における投与期間、投与方法、1 日あたりの塗布上限量及び安全性評価例数を表 2.7.4.1-3 に示す。のべ 192 例の患者に治験薬が投与され、そのうち本剤が投与されたのは 148 例、プラセボが投与されたのは 44 例であった。ただし、長期試験の 94 例中 30 例は検証試験の本剤群から、32 例はプラセボ群からそれぞれ移行した症例であった。シロリムス濃度別では、0.05%及び 0.1%が各 8 例、0.2%がのべ 132 例であった。

治験薬の投与方法は、いずれの試験においても 1 日 2 回（朝・夕又は就寝前）、病変部に均一に塗布することとした。投与量についても、病変部 50 cm^2 あたり 125 mg の基準はいずれの試験においても同一であった。ただし、第 I/II 相試験の 1 日あたりの塗布上限量は 375 mg であり、検証試験及び長期試験では、年齢区分や体表面積区分に応じて 1 日あたりの塗布上限量を 400 mg、600 mg 及び 800 mg のいずれかに設定した。

2.7.4 項では、1 日あたりの平均投与量を曝露量として取り扱うこととした。

各試験における曝露量別の例数を表 2.7.4.1-4 に、投与期間別の曝露例数を表 2.7.4.1-5 に示す。第 I/II 相試験は、回収治験薬の計量を実施していないため、曝露量の参考値として 1 日あたりの塗布上限量を平均投与量とした。検証試験及び長期試験においては、回収治験薬の重量及び投与状況から 1 日あたりの平均投与量を算出した。

本剤の 1 日あたりの平均投与量でみたときの曝露量別の例数は、第 I/II 相試験では 375 mg 未満が 24 例、検証試験では 400 mg 未満が 4 例、400～600 mg 未満が 7 例、600～800 mg 未満が 10 例、800 mg 以上が 9 例であった。また、長期試験では 400 mg 未満が 30 例、400～600 mg 未満が 36 例、600～800 mg 未満が 23 例、800 mg 以上が 5 例であった。

投与期間別の例数は、シロリムス濃度別に 0.05%及び 0.1%群では、0～1 週、2～4 週、5～8 週、9～12 週のいずれの区分においても各 8 例であった。12 週を超えた症例数は治験実施計画書で規定された評価許容範囲において、84 日を超過した症例数であった。また、0.2%では、0～1 週及び 2～4 週が 132 例、5～8 週が 131 例、9～12 週が 130 例、13～26 週が 126 例、27～52 週が 89 例、52 週超が 45 例であった。

なお、シロリムス濃度 0.2%については、第 I/II 相試験における OSD-001 0.2%群と検証試験及び長期試験における NPC-12G 群の合計として示し、また、13～26 週には、第 I/II 相試験及び検証試験において規定来院日が 84 日を超えた症例と長期試験の症例の合計として示した。

表 2.7.4.1-3 各臨床試験の一覧

試験名	シロリムス濃度	投与期間	投与方法	1 日あたりの塗布上限量	安全性評価例数
第 I/II 相試験	0.05%	12 週間	1 日 2 回(朝､夕)、対象病変部に均一に塗布	375 mg	本剤群　：8 例 プラセボ群：4 例
	0.1%	12 週間			本剤群　：8 例 プラセボ群：4 例
	0.2%	12 週間			本剤群　：8 例 プラセボ群：4 例
検証試験	0.2%	12 週間	1 日 2 回（朝・就寝前)、対象病変部に均一に塗布	400～800 mg	本剤群　：30 例 プラセボ群：32 例
長期試験	0.2%	52 週間超 (承認時まで)		400～800 mg	本剤群　：94 例

表 2.7.4.1-4 本剤の曝露量別の例数

試験名	平均投与量(/日)	例数
第 I/II 相試験	375 mg 未満※1	24 例
検証試験	400 mg 未満	4 例
	400～600 mg 未満	7 例
	600～800 mg 未満	10 例
	800 mg 以上	9 例
長期試験	400 mg 未満	30 例
	400～600 mg 未満	36 例
	600～800 mg 未満	23 例
	800 mg 以上	5 例

※1：回収治験薬の計量を実施していないため、1 日あたりの塗布上限量を平均投与量とした。

表 2.7.4.1-5 本剤の投与期間別の曝露例数

シロリムス濃度	0～1 週 (1～7 日)	2～4 週 (8～28 日)	5～8 週 (29～56 日)	9～12 週 (57～84 日)	13～26 週 (85～182 日)	27～52 週 (183～364 日)	52 週超 (365 日～)
0.05%	8	8	8	8	6	0	0
0.1%	8	8	8	8	7	0	0
0.2%※1	132	132	131	130	126	89	45

※1：第 I/II 相試験における OSD-001 0.2%群と検証試験及び長期試験における NPC-12G 群の合計
＊：長期試験については、規定最終観察日までの日数を投与期間とした。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

第 I/II 相試験、検証試験、長期試験及び 3 試験の併合における安全性評価解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性を表 2.7.4.1-6 に示す。

いずれの試験においても、性別、年齢、身長、体重のほか、結節性硬化症患者に多く認められる合併症として、知的能力障害及びてんかんの有無について検討した。なお、第 I/II 相試験で認められた合併症は MedDRA 20.1 版に読替えを行った。遺伝子診断の有無、mTOR 阻害剤及びタクロリムス外用剤の前治療歴の有無に関しては、検証試験及び長期試験で調査した。

性別については、検証試験において本剤群とプラセボ群の間で男女比率に偏りがみられた（Fisher 直接確率検定：P=0.125）ものの、3 試験の併合では、本剤群とプラセボ群の間に偏りはなかった。

年齢については、年齢区分 3～5 歳の症例は長期試験でのみ登録され、4 例であった。3 試験併合では、本剤群とプラセボ群の間に偏りはなかった。

身長及び体重については、検証試験並びに 3 試験併合のいずれにおいても偏りはみられなかった。

遺伝子診断の有無は検証試験及び長期試験で調査し、遺伝子診断ありは、検証試験におけるプラセボ群の 1 例、長期試験では 4 例であった。

知的能力障害、重度精神遅滞、21 トリソミー及び自閉症スペクトラム障害を合併している症例を、知的能力障害ありとして取り扱った。知的能力障害の有無については、検証試験並びに併合において偏りはみられなかった。また、てんかんについては、てんかん、熱性痙攣、点頭てんかん、痙攣発作、てんかん重積状態及びてんかん性脳症を合併している症例を、てんかんありとして取り扱うこととした。てんかんの有無については、検証試験において偏りがみられた（Fisher 直接確率検定：P=0.128）ものの、3 試験併合では、本剤群とプラセボ群の間に偏りはなかった。

mTOR 阻害剤の前治療の有無は検証試験及び長期試験で調査され、検証試験並びに併合のいずれにおいても偏りはみられなかった。なお、長期試験に移行した検証試験の全症例の前治療歴については、長期試験開始時のスクリーニングデータは検証試験のデータを採用した。また、長期試験には検証試験からの移行例が含まれるが、これらの症例は mTOR 阻害剤の前治療歴には含めていない。

タクロリムス外用剤については、長期試験の 3 例のみ治療歴があった。

人口統計学的特性の項目で第 I/II 相試験、検証試験及び長期試験に明らかな違いはなく、患者背景に関して、各試験間に安全性評価に影響を与えるような違いはないものと判断した。

従って、ラパリムスゲル 0.2%の安全性において、第 I/II 相試験、検証試験及び長期試験の試験結果を併合して安全性の評価に利用することは可能であると考えられた。

表 2.7.4.1-6 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

項目	カテゴリ／要約統計量	第I/II相試験						検証試験			長期試験	併合		
		PLA群 n=12	本剤群合計 n=24	Fisher検定/t検定	0.05%群 n=8	0.1%群 n=8	0.2%群 n=8	PLA群 n=32	本剤群 n=30	Fisher検定/t検定	本剤群 n=94	PLA群 n=44	本剤群 n=148	Fisher検定/t検定
性別	男性	6 (50.0)	7 (29.2)	P=0.281	2 (25.0)	4 (50.0)	1 (12.5)	11 (34.4)	17 (56.7)	P=0.125	41 (43.6)	17 (38.6)	65 (43.9)	P=0.604
	女性	6 (50.0)	17 (70.8)		6 (75.0)	4 (50.0)	7 (87.5)	21 (65.6)	13 (43.3)		53 (56.4)	27 (61.4)	83 (56.1)	
年齢(歳)	3～5歳	0	0	P=1.000	0	0	0	0	0	P=1.000	4 (4.3)	0	4 (2.7)	P=0.863
	6～11歳	4 (33.3)	7 (29.2)		2 (25.0)	2 (25.0)	3 (37.5)	6 (18.8)	6 (20.0)		22 (23.4)	10 (22.7)	35 (23.6)	
	12～18歳	2 (16.7)	5 (20.8)		2 (25.0)	2 (25.0)	1 (12.5)	8 (25.0)	7 (23.3)		24 (25.5)	10 (22.7)	36 (24.3)	
	19歳以上	6 (50.0)	12 (50.0)		4 (50.0)	4 (50.0)	4 (50.0)	18 (56.3)	17 (56.7)		44 (46.8)	24 (54.5)	73 (49.3)	
	小児 (18歳以下)	6 (50.0)	12 (50.0)	P=1.000	4 (50.0)	4 (50.0)	4 (50.0)	14 (43.8)	13 (43.3)	P=1.000	50 (53.2)	20 (45.5)	75 (50.7)	P=0.608
	成人 (19歳以上)	6 (50.0)	12 (50.0)		4 (50.0)	4 (50.0)	4 (50.0)	18 (56.3)	17 (56.7)		44 (46.8)	24 (54.5)	73 (49.3)	
	平均値	19.0	20.0	P=0.812	20.9	20.0	19.1	23.3	21.6	P=0.574	21.0	22.1	21.0	P=0.576
	標準偏差	12.65	11.34		13.58	10.80	10.95	12.61	11.15		12.45	12.62	11.96	
	中央値	16.0	18.5		19.0	18.0	18.0	20.0	20.5		17.0	19.0	18.0	
	最小値	6	6		6	8	6	6	7		3	6	3	
	最大値	42	47		47	42	37	53	48		53	53	53	
身長(cm)	平均値	146.93	149.41	P=0.710	148.04	153.78	146.43	156.21	156.83	P=0.865	151.86	153.68	152.47	P=0.683
	標準偏差	20.138	18.037		23.486	14.375	16.633	14.002	14.652		17.933	16.204	17.388	
	中央値	150.05	153.55		153.00	156.60	148.05	158.55	160.50		156.70	155.80	157.00	
	最小値	115.0	109.3		109.3	133.0	120.2	111.9	120.8		95.0	111.9	95.0	
	最大値	175.0	175.0		175.0	170.0	165.8	174.0	175.8		175.7	175.0	175.8	
体重(kg)	平均値	42.18	44.86	P=0.646	49.03	47.15	38.40	53.67	49.34	P=0.294	47.55	50.54	47.47	P=0.286
	標準偏差	16.052	16.511		19.279	16.537	13.308	17.394	14.646		16.957	17.631	16.392	
	中央値	46.90	47.55		47.75	52.50	39.80	53.30	52.15		49.00	52.35	49.05	
	最小値	17.8	21.2		23.4	25.6	21.2	22.0	20.6		14.5	17.8	14.5	
	最大値	62.0	75.4		75.4	65.2	55.0	88.8	79.7		90.1	88.8	90.1	
遺伝子診断の有無	有	－	－	－	－	－	－	1 (3.1)	0	P=1.000	4 (4.3)	1 (3.1)	4 (3.2)	P=1.000
	無	－	－		－	－	－	31 (96.9)	30 (100.0)		90 (95.7)	31 (96.9)	120 (96.8)	
TSC1変異の有無	有	－	－	－	－	－	－	0	0	－	0	0	0	－
	無	－	－		－	－	－	1 (100.0)	0		4 (100.0)	1 (100.0)	4 (100.0)	
TSC2変異の有無	有	－	－	－	－	－	－	0	0	－	1 (25.0)	0	1 (25.0)	P=1.000
	無	－	－		－	－	－	1 (100.0)	0		3 (75.0)	1 (100.0)	3 (75.0)	
合併症「知的能力障害」	有	6 (50.0)	10 (41.7)	P=0.729	4 (50.0)	4 (50.0)	2 (25.0)	12 (37.5)	14 (46.7)	P=0.607	44 (46.8)	18 (40.9)	68 (45.9)	P=0.607
	無	6 (50.0)	14 (58.3)		4 (50.0)	4 (50.0)	6 (75.0)	20 (62.5)	16 (53.3)		50 (53.2)	26 (59.1)	80 (54.1)	
合併症「てんかん」	有	9 (75.0)	16 (66.7)	P=0.715	6 (75.0)	5 (62.5)	5 (62.5)	16 (50.0)	21 (70.0)	P=0.128	60 (63.8)	25 (56.8)	97 (65.5)	P=0.292
	無	3 (25.0)	8 (33.3)		2 (25.0)	3 (37.5)	3 (37.5)	16 (50.0)	9 (30.0)		34 (36.2)	19 (43.2)	51 (34.5)	
前治療薬「mTOR阻害剤」の有無	有	－	－	－	－	－	－	11 (34.4)	7 (23.3)	P=0.408	34 (36.2)	11 (34.4)	41 (33.1)	P=1.000
	無	－	－		－	－	－	21 (65.6)	23 (76.7)		60 (63.8)	21 (65.6)	83 (66.9)	
前治療薬「タクロリムス外用剤」の有無	有	－	－	－	－	－	－	0	0	－	3 (3.2)	0	3 (2.4)	P=1.000
	無	－	－		－	－	－	32 (100.0)	30 (100.0)		91 (96.8)	32 (100.0)	121 (97.6)	

合併症「知的能力障害」：PT名「知的能力障害」「重度精神遅滞」「２１トリソミー」「自閉症スペクトラム障害」
合併症「てんかん」：PT名「てんかん」「熱性痙攣」「点頭てんかん」「痙攣発作」「てんかん重積状態」「てんかん性脳症」
前治療薬としてのmTOR阻害剤については、第I/II相試験における本剤群及びプラセボ群の区別はされていない
PLA群：プラセボ群

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4 項においては、第 I/II 相試験の本剤群（0.05%群、0.1%群及び 0.2%群）、検証試験の本剤群並びに長期試験を併合した集団を「本剤併合」、第 I/II 相試験のプラセボ群及び検証試験のプラセボ群を併合した集団を「プラセボ併合」という。

各試験及び併合における有害事象並びに副作用の発現率を表 2.7.4.2-1 に示す。

本剤併合における有害事象の発現率は 93.2%であり、副作用の発現率は 70.3%であった。一方、プラセボ併合では、有害事象が 65.9%、副作用が 40.9%に認められた。有害事象及び副作用の発現率は、いずれもプラセボ併合に比べて本剤併合で高かった。

検証試験における有害事象及び副作用の発現率は、プラセボ群に比べて本剤群で高かった。また、検証試験の本剤群、長期試験における有害事象及び副作用の発現率は、いずれも本剤併合と同程度であった。

表 2.7.4.2-1 試験別の有害事象及び副作用の発現率

試験	第 I/II 相試験				検証試験		長期試験	併合	
投与群	プラセボ	0.05%	0.1%	0.2%	プラセボ	0.2%	0.2%	プラセボ	本剤
対象例数	12	8	8	8	32	30	94	44	148
有害事象 例数 (%)	7 (58.3)	6 (75.0)	7 (87.5)	7 (87.5)	22 (68.8)	27 (90.0)	91 (96.8)	29 (65.9)	138 (93.2)
副作用 例数 (%)	3 (25.0)	3 (37.5)	4 (50.0)	7 (87.5)	15 (46.9)	22 (73.3)	68 (72.3)	18 (40.9)	104 (70.3)

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

本剤併合において 5%以上の発現率で認められた有害事象及び副作用を、それぞれ比較的よく見られる有害事象（以下、「主な有害事象」）及び比較的よく見られる副作用（以下、「主な副作用」）として取り扱うこととした。

2.7.4.2.1.1.1 全体の有害事象及び副作用

すべての有害事象並びにすべての副作用の発現率を、それぞれ表 2.7.4.2-2 及び表 2.7.4.2-3 に示す。

有害事象の発現率は、本剤併合で 93.2%、プラセボ併合で 65.9%であり、本剤併合とプラセボ併合で有意差が認められた（Fisher 直接確率検定：P<0.001）。また、副作用の発現率は、本剤併合で 70.3%、プラセボ併合で 40.9%であり、有害事象と同様に副作用の発現率においても本剤併合とプラセボ併合で有意差が認められた（Fisher 直接確率検定：P<0.001）。

なお、血中シロリムス濃度別の有害事象及び副作用については、2.7.4.2.1.1.6 項で詳細を検討した。血中シロリムス濃度の増加に伴う有害事象の発現率の上昇は認められなかった。

(1) 有害事象

本剤併合における主な有害事象として、皮膚乾燥 34.5%の発現率が最も高く、次いで、上咽頭炎が 33.1%、適用部位刺激感が 27.0%、ざ瘡が 16.9%、そう痒症が 10.8%、インフルエンザが 9.5%、口内炎及びざ瘡様皮膚炎が各 8.8%、接触皮膚炎が 8.1%、湿疹 7.4%、紅斑が 6.8%、毛包炎及び眼刺激が各 5.4%の順で認められた。また、プラセボ併合では、適用部位刺激感が 25.0%、上咽頭炎及び皮膚乾燥が 11.4%、そう痒症が 9.1%、眼刺激及び口内炎が各 4.5%、インフルエンザが 2.3%の順で認められた。ざ瘡、ざ瘡様皮膚炎、接触皮膚炎、湿疹、紅斑並びに毛包炎はプラセボ併合における発現はなかった。

主な有害事象のうち、皮膚乾燥、上咽頭炎、ざ瘡及びざ瘡様皮膚炎は本剤併合とプラセボ併合で有意差が認められた(Fisher 直接確率検定:それぞれ P=0.002、P=0.004、P=0.002、P=0.042)。

(2) 副作用

本剤併合における主な副作用として、皮膚乾燥 30.4%の発現率が最も高く、次いで、適用部位刺激感が 27.0%、ざ瘡が 10.1%、そう痒症が 8.8%、ざ瘡様皮膚炎が 6.1%、眼刺激が 5.4%の順で認められた。皮膚乾燥、適用部位刺激感、そう痒症及び眼刺激については、プラセボ併合においても、それぞれ 11.4%、25.0%、9.1%、4.5%に認められた。

主な副作用のうち、皮膚乾燥及びざ瘡は本剤併合とプラセボ併合で有意差が認められた（Fisher 直接確率検定：それぞれ P=0.011、P=0.024）。

主な有害事象及び副作用のうち、皮膚乾燥はプラセボ併合に比べて本剤併合の発現率が高く、ざ瘡及びざ瘡様皮膚炎は本剤併合でのみ発現した。

適用部位刺激感及び眼刺激は、すべての事象が副作用と判定され、本剤併合とプラセボ併合の発現率は同程度であった。また、そう痒症の発現率についても本剤併合とプラセボ併合の発現率は同程度であった。

表 2.7.4.2-2 全体の有害事象の発現率

SOC名 PT名	第I/II相試験				検証試験		長期試験	併合		Fisher直接確率検定*
	PLA群 n=12	0.05%群 n=8	0.1%群 n=8	0.2%群 n=8	PLA群 n=32	本剤群 n=30	本剤群 n=94	PLA群 n=44	本剤群 n=148	
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	
合計	7 (58.3)	6 (75.0)	7 (87.5)	7 (87.5)	22 (68.8)	27 (90.0)	91 (96.8)	29 (65.9)	138 (93.2)	P<0.001
感染症および寄生虫症	**2 (16.7)**	**3 (37.5)**	**3 (37.5)**	**1 (12.5)**	**7 (21.9)**	**7 (23.3)**	**55 (58.5)**	**9 (20.5)**	**69 (46.6)**	**P=0.003**
口角口唇炎	0	0	0	0	0	0	6 (6.4)	0	6 (4.1)	P=0.339
気管支炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
結膜炎	0	0	0	0	0	0	3 (3.2)	0	3 (2.0)	P=1.000
膀胱炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
毛包炎	0	0	0	0	0	0	8 (8.5)	0	8 (5.4)	P=0.202
せつ	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
胃腸炎	0	0	0	0	0	1 (3.3)	6 (6.4)	0	7 (4.7)	P=0.355
歯肉炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
帯状疱疹	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	P=1.000
麦粒腫	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (0.7)	P=1.000
膿痂疹	0	0	0	0	1 (3.1)	0	0	1 (2.3)	0	P=0.229
インフルエンザ	1 (8.3)	0	0	0	0	3 (10.0)	11 (11.7)	1 (2.3)	14 (9.5)	P=0.198
伝染性軟属腫	0	0	0	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.4)	P=1.000
上咽頭炎	2 (16.7)	3 (37.5)	2 (25.0)	1 (12.5)	3 (9.4)	1 (3.3)	42 (44.7)	5 (11.4)	49 (33.1)	P=0.004
外耳炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
爪囲炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
マイコプラズマ性肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
副鼻腔炎	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (1.1)	2 (4.5)	1 (0.7)	P=0.132
扁桃炎	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (1.1)	1 (2.3)	1 (0.7)	P=0.407
上気道感染	0	0	0	0	0	0	3 (3.2)	0	3 (2.0)	P=1.000
尿路感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
外陰部膣カンジダ症	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (0.7)	P=1.000
口腔ヘルペス	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.1)	0	2 (2.1)	1 (2.3)	3 (2.0)	P=1.000
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.4)	P=1.000
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**	**2 (6.7)**	**3 (3.2)**	**0**	**5 (3.4)**	**P=0.591**
リンパ管腫	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (0.7)	P=1.000
皮膚の新生物	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.4)	P=1.000
腎血管筋脂肪腫	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (0.7)	P=1.000
血液およびリンパ系障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (2.1)**	**0**	**2 (1.4)**	**P=1.000**
貧血	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
免疫系障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (3.3)**	**1 (1.1)**	**0**	**2 (1.4)**	**P=1.000**
季節性アレルギー	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.1)	0	2 (1.4)	P=1.000
代謝および栄養障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**5 (5.3)**	**0**	**5 (3.4)**	**P=0.591**
高コレステロール血症	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.4)	P=1.000
食欲減退	0	0	0	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.4)	P=1.000
精神障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (3.1)**	**0**	**4 (4.3)**	**1 (2.3)**	**4 (2.7)**	**P=1.000**
攻撃性	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
激越	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
摂食障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
不眠症	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (1.1)	1 (2.3)	1 (0.7)	P=0.407
社交不安障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
神経系障害	**1 (8.3)**	**0**	**0**	**0**	**2 (6.3)**	**0**	**14 (14.9)**	**3 (6.8)**	**14 (9.5)**	**P=0.767**
意識変容状態	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
運動失調	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.4)	P=1.000
てんかん	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.1)	0	5 (5.3)	2 (4.5)	5 (3.4)	P=0.661
頭痛	0	0	0	0	0	0	4 (4.3)	0	4 (2.7)	P=0.575
意識消失	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
錯感覚	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (1.1)	1 (2.3)	1 (0.7)	P=0.407
痙攣発作	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
傾眠	0	0	0	0	0	0	3 (3.2)	0	3 (2.0)	P=1.000
脳浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
白質病変	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
眼障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (6.3)**	**2 (6.7)**	**14 (14.9)**	**2 (4.5)**	**16 (10.8)**	**P=0.375**
眼瞼炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.4)	P=1.000
眼瞼紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
眼刺激	0	0	0	0	2 (6.3)	1 (3.3)	7 (7.4)	2 (4.5)	8 (5.4)	P=1.000
眼瞼浮腫	0	0	0	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.4)	P=1.000
眼充血	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (0.7)	P=1.000
角膜落屑	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
仮性近視	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
心臓障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.1)**	**0**	**1 (0.7)**	**P=1.000**
心室性期外収縮	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
血管障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**3 (3.2)**	**0**	**3 (2.0)**	**P=1.000**
血腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
起立性低血圧	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
ほてり	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**0**	**0**	**1 (12.5)**	**2 (6.3)**	**1 (3.3)**	**17 (18.1)**	**2 (4.5)**	**19 (12.8)**	**P=0.170**
咳嗽	0	0	0	0	0	0	3 (3.2)	0	3 (2.0)	P=1.000
労作性呼吸困難	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
鼻出血	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.1)	0	2 (1.4)	P=1.000
鼻乾燥	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (0.7)	P=1.000
気胸	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (1.1)	0	2 (1.4)	P=1.000
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0	3 (3.2)	0	3 (2.0)	P=1.000
鼻漏	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
くしゃみ	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
上気道の炎症	0	0	0	0	2 (6.3)	0	5 (5.3)	2 (4.5)	5 (3.4)	P=0.661
鼻部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
口腔咽頭痛	0	0	0	1 (12.5)	0	0	3 (3.2)	0	4 (2.7)	P=0.575

表 2.7.4.2-2 全体の有害事象の発現率（続き）

SOC名 PT名	第I/II相試験				検証試験		長期試験	併合		Fisher直接確率検定*
	PLA群 n=12	0.05%群 n=8	0.1%群 n=8	0.2%群 n=8	PLA群 n=32	本剤群 n=30	本剤群 n=94	PLA群 n=44	本剤群 n=148	
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	
胃腸障害	**0**	**1 (12.5)**	**0**	**2 (25.0)**	**4 (12.5)**	**4 (13.3)**	**24 (25.5)**	**4 (9.1)**	**31 (20.9)**	**P=0.079**
腹部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
腹痛	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.1)	0	2 (1.4)	P=1.000
下腹部痛	0	0	0	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.4)	P=1.000
アフタ性潰瘍	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	P=1.000
口唇炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
便秘	0	0	0	1 (12.5)	0	0	3 (3.2)	0	4 (2.7)	P=0.575
齲歯	0	0	0	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.4)	P=1.000
下痢	0	0	0	0	1 (3.1)	0	2 (2.1)	1 (2.3)	2 (1.4)	P=0.544
腸炎	0	0	0	0	0	1 (3.3)	2 (2.1)	0	3 (2.0)	P=1.000
食中毒	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
胃出血	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (0.7)	P=1.000
胃炎	0	0	0	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.4)	P=1.000
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
悪心	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
急性膵炎	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (0.7)	P=1.000
口内炎	0	0	0	1 (12.5)	2 (6.3)	1 (3.3)	11 (11.7)	2 (4.5)	13 (8.8)	P=0.527
嘔吐	0	0	0	1 (12.5)	1 (3.1)	0	2 (2.1)	1 (2.3)	3 (2.0)	P=1.000
心窩部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
口の錯感覚	0	0	0	0	1 (3.1)	0	0	1 (2.3)	0	P=0.229
肝胆道系障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (2.1)**	**0**	**2 (1.4)**	**P=1.000**
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
薬物性肝障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
皮膚および皮下組織障害	**1 (8.3)**	**4 (50.0)**	**4 (50.0)**	**7 (87.5)**	**8 (25.0)**	**19 (63.3)**	**76 (80.9)**	**9 (20.5)**	**110 (74.3)**	**P<0.001**
ざ瘡	0	0	1 (12.5)	0	0	2 (6.7)	22 (23.4)	0	25 (16.9)	P=0.002
脱毛症	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (1.1)	1 (2.3)	1 (0.7)	P=0.407
円形脱毛症	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (0.7)	P=1.000
寒冷蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
皮膚嚢腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	3 (3.2)	0	3 (2.0)	P=1.000
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	3 (37.5)	0	1 (3.3)	9 (9.6)	0	13 (8.8)	P=0.042
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
アトピー性皮膚炎	0	0	1 (12.5)	0	1 (3.1)	0	2 (2.1)	1 (2.3)	3 (2.0)	P=1.000
接触皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (3.3)	11 (11.7)	0	12 (8.1)	P=0.072
薬疹	0	0	0	0	0	0	3 (3.2)	0	3 (2.0)	P=1.000
皮膚乾燥	1 (8.3)	3 (37.5)	3 (37.5)	4 (50.0)	4 (12.5)	11 (36.7)	30 (31.9)	5 (11.4)	51 (34.5)	P=0.002
湿疹	0	0	0	0	0	0	11 (11.7)	0	11 (7.4)	P=0.072
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (1.1)	0	2 (1.4)	P=1.000
貨幣状湿疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
紅斑	0	0	0	0	0	1 (3.3)	9 (9.6)	0	10 (6.8)	P=0.120
結節性紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
嵌入爪	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
汗疹	0	0	0	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.4)	P=1.000
爪甲剥離症	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
丘疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
粃糠疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
痒疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
そう痒症	0	0	0	0	4 (12.5)	7 (23.3)	9 (9.6)	4 (9.1)	16 (10.8)	P=1.000
発疹	0	0	0	0	0	0	3 (3.2)	0	3 (2.0)	P=1.000
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	4 (4.3)	0	4 (2.7)	P=0.575
皮膚ぴらん	1 (8.3)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)	P=0.407
皮膚刺激	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.1)	0	2 (1.4)	P=1.000
日光皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
皮下気腫	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (0.7)	P=1.000
蕁麻疹	0	0	0	1 (12.5)	0	0	6 (6.4)	0	7 (4.7)	P=0.355
乾皮症	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (0.7)	P=1.000
全身紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
皮脂欠乏症	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (0.7)	P=1.000
皮膚出血	0	0	0	0	0	1 (3.3)	3 (3.2)	0	4 (2.7)	P=0.575
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**1 (12.5)**	**0**	**0**	**0**	**1 (3.3)**	**8 (8.5)**	**0**	**10 (6.8)**	**P=0.120**
関節痛	0	0	0	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.4)	P=1.000
背部痛	0	0	0	0	0	1 (3.3)	3 (3.2)	0	4 (2.7)	P=0.575
側腹部痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
筋肉痛	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	P=1.000
骨端症	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
椎間板突出	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
足変形	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
腎および尿路障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (3.3)**	**4 (4.3)**	**0**	**5 (3.4)**	**P=0.591**
排尿困難	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
血尿	0	0	0	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.4)	P=1.000
失禁	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
蛋白尿	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (0.7)	P=1.000
尿失禁	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
生殖系および乳房障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**3 (3.2)**	**0**	**3 (2.0)**	**P=1.000**
月経困難症	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
卵巣出血	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
外陰膣発疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (16.7)**	**1 (12.5)**	**1 (12.5)**	**0**	**11 (34.4)**	**13 (43.3)**	**37 (39.4)**	**13 (29.5)**	**52 (35.1)**	**P=0.587**
適用部位刺激感	2 (16.7)	1 (12.5)	1 (12.5)	0	9 (28.1)	11 (36.7)	27 (28.7)	11 (25.0)	40 (27.0)	P=0.848
異常感	0	0	0	0	1 (3.1)	0	2 (2.1)	1 (2.3)	2 (1.4)	P=0.544
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
倦怠感	0	0	0	0	0	0	3 (3.2)	0	3 (2.0)	P=1.000
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
発熱	0	0	0	0	1 (3.1)	1 (3.3)	5 (5.3)	1 (2.3)	6 (4.1)	P=1.000
腫脹	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (0.7)	P=1.000
口渇	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
適用部位異常感覚	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
適用部位腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
適用部位出血	0	0	0	0	0	0	3 (3.2)	0	3 (2.0)	P=1.000

表 2.7.4.2-2 全体の有害事象の発現率（続き）

SOC名 PT名	第I/II相試験				検証試験		長期試験	併合		Fisher直接確率検定*
	PLA群 n=12	0.05%群 n=8	0.1%群 n=8	0.2%群 n=8	PLA群 n=32	本剤群 n=30	本剤群 n=94	PLA群 n=44	本剤群 n=148	
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	
臨床検査	1 (8.3)	0	0	0	2 (6.3)	1 (3.3)	13 (13.8)	3 (6.8)	14 (9.5)	P=0.767
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	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	1 (3.1)	0	3 (3.2)	1 (2.3)	3 (2.0)	P=1.000
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
血中カリウム減少	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
血圧低下	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (0.7)	P=1.000
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	1 (3.1)	0	3 (3.2)	1 (2.3)	3 (2.0)	P=1.000
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	P=0.229
好酸球数増加	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
尿中血陽性	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
体重減少	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
白血球数減少	0	0	0	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.4)	P=1.000
血小板数増加	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
傷害、中毒および処置合併症	1 (8.3)	0	1 (12.5)	1 (12.5)	4 (12.5)	2 (6.7)	20 (21.3)	5 (11.4)	24 (16.2)	P=0.631
節足動物刺傷	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (3.3)	6 (6.4)	1 (2.3)	7 (4.7)	P=0.685
鎖骨骨折	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
凍傷	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
靱帯捻挫	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
引っかき傷	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (1.1)	1 (2.3)	1 (0.7)	P=0.407
擦過傷	0	0	0	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.4)	P=1.000
挫傷	0	0	0	0	1 (3.1)	0	4 (4.3)	1 (2.3)	4 (2.7)	P=1.000
創傷	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
四肢損傷	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
処置による低血圧	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (0.7)	P=1.000
誤った投与経路	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
処置による疼痛	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0	0	2 (1.4)	P=1.000
皮膚擦過傷	0	0	0	0	2 (6.3)	0	7 (7.4)	2 (4.5)	7 (4.7)	P=1.000
皮膚創傷	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (0.7)	P=1.000
外科および内科処置	0	0	0	0	0	0	3 (3.2)	0	3 (2.0)	P=1.000
治療的塞栓術	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
脳梁離断	0	0	0	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.4)	P=1.000

MedDRA/J Ver.20.1
同一症例の同一PTは1例とカウントした。
*：本剤併合 vs プラセボ併合

表 2.7.4.2-3 全体の副作用の発現率

SOC名 PT名	第I/II相試験				検証試験		長期試験	併合		Fisher直接確率検定*
	PLA群 n=12	0.05%群 n=8	0.1%群 n=8	0.2%群 n=8	PLA群 n=32	本剤群 n=30	本剤群 n=94	PLA群 n=44	本剤群 n=148	
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	
合計	3 (25.0)	3 (37.5)	4 (50.0)	7 (87.5)	15 (46.9)	22 (73.3)	68 (72.3)	18 (40.9)	104 (70.3)	P<0.001
感染症および寄生虫症	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.1)	0	4 (4.3)	1 (2.3)	5 (3.4)	P=1.000
結膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
毛包炎	0	0	0	0	0	0	3 (3.2)	0	3 (2.0)	P=1.000
せつ	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (3.1)	0	0	1 (2.3)	0	P=0.229
口腔ヘルペス	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	P=1.000
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
神経系障害	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (1.1)	1 (2.3)	1 (0.7)	P=0.407
錯感覚	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (1.1)	1 (2.3)	1 (0.7)	P=0.407
眼障害	0	0	0	0	2 (6.3)	2 (6.7)	7 (7.4)	2 (4.5)	9 (6.1)	P=1.000
眼瞼紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
眼刺激	0	0	0	0	2 (6.3)	1 (3.3)	7 (7.4)	2 (4.5)	8 (5.4)	P=1.000
眼充血	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (0.7)	P=1.000
血管障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
ほてり	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
鼻部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
胃腸障害	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (3.3)	1 (1.1)	0	3 (2.0)	P=1.000
急性膵炎	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (0.7)	P=1.000
口内炎	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (1.1)	0	2 (1.4)	P=1.000
皮膚および皮下組織障害	1 (8.3)	3 (37.5)	3 (37.5)	7 (87.5)	7 (21.9)	16 (53.3)	56 (59.6)	8 (18.2)	85 (57.4)	P<0.001
ざ瘡	0	0	1 (12.5)	0	0	2 (6.7)	12 (12.8)	0	15 (10.1)	P=0.024
皮膚嚢腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	2 (25.0)	0	1 (3.3)	6 (6.4)	0	9 (6.1)	P=0.122
接触皮膚炎	0	0	0	0	0	0	5 (5.3)	0	5 (3.4)	P=0.591
皮膚乾燥	1 (8.3)	3 (37.5)	3 (37.5)	4 (50.0)	4 (12.5)	11 (36.7)	24 (25.5)	5 (11.4)	45 (30.4)	P=0.011
湿疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
紅斑	0	0	0	0	0	0	6 (6.4)	0	6 (4.1)	P=0.339
そう痒症	0	0	0	0	4 (12.5)	5 (16.7)	8 (8.5)	4 (9.1)	13 (8.8)	P=1.000
発疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
皮膚刺激	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (0.7)	P=1.000
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
乾皮症	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (0.7)	P=1.000
皮脂欠乏症	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (0.7)	P=1.000
皮膚出血	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.1)	0	2 (1.4)	P=1.000
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (0.7)	P=1.000
蛋白尿	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (0.7)	P=1.000
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (16.7)	1 (12.5)	1 (12.5)	0	10 (31.3)	11 (36.7)	31 (33.0)	12 (27.3)	44 (29.7)	P=0.851
適用部位刺激感	2 (16.7)	1 (12.5)	1 (12.5)	0	9 (28.1)	11 (36.7)	27 (28.7)	11 (25.0)	40 (27.0)	P=0.848
異常感	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (1.1)	1 (2.3)	1 (0.7)	P=0.407
適用部位異常感覚	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
適用部位腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
適用部位出血	0	0	0	0	0	0	3 (3.2)	0	3 (2.0)	P=1.000
臨床検査	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (2.3)	1 (0.7)	P=0.407
C－反応性蛋白増加	1 (8.3)	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	P=0.229
血小板数増加	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	1 (3.1)	0	2 (2.1)	1 (2.3)	2 (1.4)	P=0.544
皮膚擦過傷	0	0	0	0	1 (3.1)	0	2 (2.1)	1 (2.3)	2 (1.4)	P=0.544

MedDRA/J Ver.20.1
同一症例の同一PTは1例とカウントした。
*：本剤併合 vs プラセボ併合

2.7.4.2.1.1.2 重症度別の有害事象及び副作用

重症度別の有害事象及び副作用の発現率を、それぞれ表 2.7.4.2-4 及び表 2.7.4.2-5 に示す。

重症度は、第 I/II 相試験、検証試験及び長期試験のいずれにおいても、3 段階（軽度、中等度及び高度）で評価された。なお、第 I/II 相試験の重度は 2.7.4 項においては高度と読み替えた。

(1) 有害事象

重症度別の有害事象の発現率は、本剤併合で、高度 4.7%、中等度 37.8%、軽度 83.8%であった。プラセボ併合では、高度と判定された有害事象はなく、中等度 13.6%、軽度 59.1%であった。

高度と判定された有害事象は、気胸が 1.4%、マイコプラズマ性肺炎、意識消失、脳浮腫、治療的塞栓術及び脳梁離断が各 0.7%であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定できると治験責任医師等により判定された。なお、意識消失は本剤の休薬期間中の発現であった。

2.7.4.2.1.1.1 項に示した主な有害事象のうち、本剤併合において、中等度と判定された有害事象は上咽頭炎が 10.1%、皮膚乾燥が 6.8%、インフルエンザが 5.4%、接触皮膚炎及び適用部位刺激感が各 3.4%、ざ瘡が 2.7%、口内炎が 2.0%、そう痒症が 1.4%、ざ瘡様皮膚炎及び湿疹が各 0.7%であり、その他はすべて軽度と判定された。

(2) 副作用

本剤併合及びプラセボ併合ともに高度と判定された副作用はなかった。本剤併合で、中等度と判定された副作用は 14.2%、軽度は 62.8%であった。プラセボ併合において中等度、軽度と判定された副作用は、それぞれ 2.3%、40.9%であった。

2.7.4.2.1.1.1 項に示した主な副作用のうち、中等度と判定された有害事象は皮膚乾燥 5.4%、適用部位刺激感 3.4%、ざ瘡 2.7%、そう痒症 1.4%であり、その他はすべて軽度と判定された。

重症度別の有害事象及び副作用では、高度と判定された副作用はなく、有害事象は 4.7%であったが、治験薬の投与量を変更することなく消失又は回復が確認された。その他は、いずれの事象も重症度は軽度又は中等度であった。

表 2.7.4.2-4 重症度別の有害事象の発現率

SOC名 PT名	PLA群 n=44			本剤群全体 n=148			0.05%群 n=8			0.1%群 n=8			0.2%群 n=132		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
合計	26 (59.1)	6 (13.6)	0	124 (83.8)	56 (37.8)	7 (4.7)	3 (37.5)	3 (37.5)	0	4 (50.0)	3 (37.5)	0	117 (88.6)	50 (37.9)	7 (5.3)
感染症および寄生虫症	**7 (15.9)**	**2 (4.5)**	**0**	**50 (33.8)**	**28 (18.9)**	**1 (0.7)**	**2 (25.0)**	**1 (12.5)**	**0**	**1 (12.5)**	**2 (25.0)**	**0**	**47 (35.6)**	**25 (18.9)**	**1 (0.8)**
口角口唇炎	0	0	0	6 (4.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	6 (4.5)	0	0
気管支炎	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
蜂巣炎	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
結膜炎	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	2 (1.5)	0
膀胱炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
毛包炎	0	0	0	8 (5.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	8 (6.1)	0	0
せつ	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
胃腸炎	0	0	0	5 (3.4)	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	5 (3.8)	2 (1.5)	0
歯肉炎	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
帯状疱疹	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0
麦粒腫	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
膿痂疹	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	1 (2.3)	0	0	7 (4.7)	8 (5.4)	0	0	0	0	0	0	0	7 (5.3)	8 (6.1)	0
伝染性軟属腫	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
上咽頭炎	4 (9.1)	1 (2.3)	0	37 (25.0)	15 (10.1)	0	2 (25.0)	1 (12.5)	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	34 (25.8)	13 (9.8)	0
外耳炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
爪囲炎	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
マイコプラズマ性肺炎	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
副鼻腔炎	1 (2.3)	1 (2.3)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
扁桃炎	1 (2.3)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
上気道感染	0	0	0	0	3 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.3)	0
尿路感染	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
口腔ヘルペス	1 (2.3)	0	0	3 (2.0)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	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**	**3 (2.0)**	**2 (1.4)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**3 (2.3)**	**2 (1.5)**	**0**
リンパ管腫	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
皮膚の新生物	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
腎血管筋脂肪腫	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
血液およびリンパ系障害	**0**	**0**	**0**	**2 (1.4)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (1.5)**	**0**	**0**
貧血	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
免疫系障害	**0**	**0**	**0**	**2 (1.4)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (1.5)**	**0**	**0**
季節性アレルギー	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0
代謝および栄養障害	**0**	**0**	**0**	**5 (3.4)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**5 (3.8)**	**0**	**0**
高コレステロール血症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0
食欲減退	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0
精神障害	**1 (2.3)**	**0**	**0**	**4 (2.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**4 (3.0)**	**0**	**0**
攻撃性	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
激越	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
摂食障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
不眠症	1 (2.3)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
社交不安障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0

表 2.7.4.2-4 重症度別の有害事象の発現率（続き）

SOC名 PT名	PLA群 n=44			本剤群全体 n=148			0.05%群 n=8			0.1%群 n=8			0.2%群 n=132		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）
神経系障害	1（2.3）	2（4.5）	0	12（8.1）	2（1.4）	2（1.4）	0	0	0	0	0	0	12（9.1）	2（1.5）	2（1.5）
意識変容状態	0	0	0	0	1（0.7）	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	0
運動失調	0	0	0	1（0.7）	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	0	0
浮動性めまい	0	0	0	1（0.7）	1（0.7）	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	1（0.8）	0
てんかん	0	2（4.5）	0	5（3.4）	0	0	0	0	0	0	0	0	5（3.8）	0	0
頭痛	0	0	0	4（2.7）	0	0	0	0	0	0	0	0	4（3.0）	0	0
意識消失	0	0	0	0	0	1（0.7）	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）
錯感覚	1（2.3）	0	0	1（0.7）	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	0	0
痙攣発作	0	0	0	0	1（0.7）	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	0
傾眠	0	0	0	3（2.0）	0	0	0	0	0	0	0	0	3（2.3）	0	0
脳浮腫	0	0	0	0	0	1（0.7）	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）
白質病変	0	0	0	1（0.7）	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	0	0
眼障害	2（4.5）	0	0	16（10.8）	0	0	0	0	0	0	0	0	16（12.1）	0	0
眼瞼炎	0	0	0	1（0.7）	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	0	0
アレルギー性結膜炎	0	0	0	2（1.4）	0	0	0	0	0	0	0	0	2（1.5）	0	0
眼瞼紅斑	0	0	0	1（0.7）	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	0	0
眼刺激	2（4.5）	0	0	8（5.4）	0	0	0	0	0	0	0	0	8（6.1）	0	0
眼瞼浮腫	0	0	0	2（1.4）	0	0	0	0	0	0	0	0	2（1.5）	0	0
眼充血	0	0	0	1（0.7）	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	0	0
角膜落屑	0	0	0	1（0.7）	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	0	0
仮性近視	0	0	0	1（0.7）	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	0	0
心臓障害	0	0	0	1（0.7）	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	0	0
心室性期外収縮	0	0	0	1（0.7）	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	0	0
血管障害	0	0	0	2（1.4）	1（0.7）	0	0	0	0	0	0	0	2（1.5）	1（0.8）	0
血腫	0	0	0	1（0.7）	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	0	0
起立性低血圧	0	0	0	0	1（0.7）	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	0
ほてり	0	0	0	1（0.7）	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2（4.5）	0	0	12（8.1）	7（4.7）	2（1.4）	0	0	0	0	0	0	12（9.1）	7（5.3）	2（1.5）
咳嗽	0	0	0	1（0.7）	2（1.4）	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	2（1.5）	0
労作性呼吸困難	0	0	0	1（0.7）	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	0	0
鼻出血	0	0	0	2（1.4）	0	0	0	0	0	0	0	0	2（1.5）	0	0
鼻乾燥	0	0	0	0	1（0.7）	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	0
気胸	0	0	0	0	0	2（1.4）	0	0	0	0	0	0	0	0	2（1.5）
アレルギー性鼻炎	0	0	0	1（0.7）	2（1.4）	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	2（1.5）	0
鼻漏	0	0	0	0	1（0.7）	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	0
くしゃみ	0	0	0	1（0.7）	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	0	0
上気道の炎症	2（4.5）	0	0	4（2.7）	1（0.7）	0	0	0	0	0	0	0	4（3.0）	1（0.8）	0
鼻部不快感	0	0	0	1（0.7）	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	1（0.7）	3（2.0）	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	3（2.3）	0

表 2.7.4.2-4 重症度別の有害事象の発現率（続き）

SOC名 PT名	PLA群 n=44			本剤群全体 n=148			0.05%群 n=8			0.1%群 n=8			0.2%群 n=132		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
胃腸障害	**4 (9.1)**	**0**	**0**	**23 (15.5)**	**9 (6.1)**	**0**	**1 (12.5)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**22 (16.7)**	**9 (6.8)**	**0**
腹部不快感	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
腹痛	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
下腹部痛	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0
アフタ性潰瘍	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
便秘	0	0	0	2 (1.4)	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0
齲歯	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
下痢	1 (2.3)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
腸炎	0	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0
食中毒	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
胃出血	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
胃炎	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
悪心	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
急性膵炎	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
口内炎	2 (4.5)	0	0	10 (6.8)	3 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	10 (7.6)	3 (2.3)	0
嘔吐	1 (2.3)	0	0	1 (0.7)	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	2 (1.5)	0
心窩部不快感	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
口の錯感覚	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	**0**	**0**	**0**	**2 (1.4)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (1.5)**	**0**	**0**
肝機能異常	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
薬物性肝障害	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0

表 2.7.4.2-4 重症度別の有害事象の発現率（続き）

SOC名 PT名	PLA群 n=44			本剤群全体 n=148			0.05%群 n=8			0.1%群 n=8			0.2%群 n=132		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
皮膚および皮下組織障害	**8 (18.2)**	**2 (4.5)**	**0**	**97 (65.5)**	**30 (20.3)**	**0**	**2 (25.0)**	**2 (25.0)**	**0**	**3 (37.5)**	**1 (12.5)**	**0**	**92 (69.7)**	**27 (20.5)**	**0**
ざ瘡	0	0	0	21 (14.2)	4 (2.7)	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	20 (15.2)	4 (3.0)	0
脱毛症	1 (2.3)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
円形脱毛症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
寒冷蕁麻疹	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
皮膚嚢腫	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
皮膚炎	0	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	13 (8.8)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	13 (9.8)	1 (0.8)	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
アトピー性皮膚炎	0	1 (2.3)	0	0	3 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	2 (1.5)	0
接触皮膚炎	0	0	0	8 (5.4)	5 (3.4)	0	0	0	0	0	0	0	8 (6.1)	5 (3.8)	0
薬疹	0	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0
皮膚乾燥	5 (11.4)	0	0	41 (27.7)	10 (6.8)	0	2 (25.0)	1 (12.5)	0	3 (37.5)	0	0	36 (27.3)	9 (6.8)	0
湿疹	0	0	0	10 (6.8)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	10 (7.6)	1 (0.8)	0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
貨幣状湿疹	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
紅斑	0	0	0	10 (6.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	10 (7.6)	0	0
結節性紅斑	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
嵌入爪	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
汗疹	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0
爪甲剥離症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
丘疹	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
粃糠疹	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
痒疹	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
そう痒症	3 (6.8)	1 (2.3)	0	14 (9.5)	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	14 (10.6)	2 (1.5)	0
発疹	0	0	0	3 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.3)	0	0
そう痒性皮疹	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	4 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (3.0)	0	0
皮膚びらん	0	1 (2.3)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
皮膚刺激	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0
日光皮膚炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
皮下気腫	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
蕁麻疹	0	0	0	3 (2.0)	4 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.3)	4 (3.0)	0
乾皮症	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
全身紅斑	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
皮脂欠乏症	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
皮膚出血	0	0	0	4 (2.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (3.0)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**0**	**0**	**8 (5.4)**	**2 (1.4)**	**0**	**1 (12.5)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**7 (5.3)**	**2 (1.5)**	**0**
関節痛	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0
背部痛	0	0	0	3 (2.0)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.3)	1 (0.8)	0
側腹部痛	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
筋肉痛	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
骨端症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
椎間板突出	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
足変形	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0

表 2.7.4.2-4 重症度別の有害事象の発現率（続き）

SOC名 PT名	PLA群 n=44			本剤群全体 n=148			0.05%群 n=8			0.1%群 n=8			0.2%群 n=132		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
腎および尿路障害	**0**	**0**	**0**	**5 (3.4)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**5 (3.8)**	**0**	**0**
排尿困難	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
血尿	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0
失禁	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
蛋白尿	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
尿失禁	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
生殖系および乳房障害	**0**	**0**	**0**	**2 (1.4)**	**1 (0.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (1.5)**	**1 (0.8)**	**0**
月経困難症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
卵巣出血	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
外陰腟発疹	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**13 (29.5)**	**0**	**0**	**48 (32.4)**	**7 (4.7)**	**0**	**1 (12.5)**	**0**	**0**	**1 (12.5)**	**0**	**0**	**46 (34.8)**	**7 (5.3)**	**0**
適用部位刺激感	11 (25.0)	0	0	35 (23.6)	5 (3.4)	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	33 (25.0)	5 (3.8)	0
異常感	1 (2.3)	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
倦怠感	0	0	0	3 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.3)	0	0
末梢性浮腫	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
発熱	1 (2.3)	0	0	4 (2.7)	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	4 (3.0)	2 (1.5)	0
腫脹	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
口渇	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
適用部位異常感覚	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
適用部位腫脹	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
適用部位出血	0	0	0	3 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.3)	0	0
臨床検査	**3 (6.8)**	**0**	**0**	**14 (9.5)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**14 (10.6)**	**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	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.3)	0	0	3 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.3)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
血中カリウム減少	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
血圧低下	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
血中トリグリセリド増加	1 (2.3)	0	0	3 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.3)	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好酸球数増加	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
尿中血陽性	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
体重減少	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
白血球数減少	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0
血小板数増加	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0

表 2.7.4.2-4 重症度別の有害事象の発現率（続き）

SOC名 PT名	PLA群 n=44			本剤群全体 n=148			0.05%群 n=8			0.1%群 n=8			0.2%群 n=132		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
傷害、中毒および処置合併症	**4 (9.1)**	**1 (2.3)**	**0**	**19 (12.8)**	**8 (5.4)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (12.5)**	**0**	**19 (14.4)**	**7 (5.3)**	**0**
節足動物刺傷	0	1 (2.3)	0	5 (3.4)	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	5 (3.8)	2 (1.5)	0
鎖骨骨折	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
凍傷	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
靭帯捻挫	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
引っかき傷	1 (2.3)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
擦過傷	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0
挫傷	1 (2.3)	0	0	2 (1.4)	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0
創傷	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
四肢損傷	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
処置による低血圧	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
誤った投与経路	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
処置による疼痛	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (0.8)	0
皮膚擦過傷	2 (4.5)	0	0	5 (3.4)	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	5 (3.8)	2 (1.5)	0
皮膚創傷	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
外科および内科処置	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**	**2 (1.4)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.8)**	**2 (1.5)**
治療的塞栓術	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
脳梁離断	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)

MedDRA/J Ver.20.1
同一症例の同一PTは1例とカウントした。

表 2.7.4.2-5 重症度別の副作用の発現率

SOC名 PT名	PLA群 n=44			本剤群全体 n=148			0.05%群 n=8			0.1%群 n=8			0.2%群 n=132		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
合計	18 (40.9)	1 (2.3)	0	93 (62.8)	21 (14.2)	0	2 (25.0)	1 (12.5)	0	4 (50.0)	0	0	87 (65.9)	20 (15.2)	0
感染症および寄生虫症	**1 (2.3)**	**0**	**0**	**5 (3.4)**	**0**	**0**	**1 (12.5)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**4 (3.0)**	**0**	**0**
結膜炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
毛包炎	0	0	0	3 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.3)	0	0
せつ	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
副鼻腔炎	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.8)**	**0**	**0**
高トリグリセリド血症	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
神経系障害	**1 (2.3)**	**0**	**0**	**1 (0.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.8)**	**0**	**0**
錯感覚	1 (2.3)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
眼障害	**2 (4.5)**	**0**	**0**	**9 (6.1)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**9 (6.8)**	**0**	**0**
眼瞼紅斑	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
眼刺激	2 (4.5)	0	0	8 (5.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	8 (6.1)	0	0
眼充血	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
血管障害	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.8)**	**0**	**0**
ほてり	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.8)**	**0**	**0**
鼻部不快感	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
胃腸障害	**0**	**0**	**0**	**2 (1.4)**	**1 (0.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (1.5)**	**1 (0.8)**	**0**
急性膵炎	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
口内炎	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0
皮膚および皮下組織障害	**7 (15.9)**	**1 (2.3)**	**0**	**72 (48.6)**	**18 (12.2)**	**0**	**2 (25.0)**	**1 (12.5)**	**0**	**3 (37.5)**	**0**	**0**	**67 (50.8)**	**17 (12.9)**	**0**
ざ瘡	0	0	0	11 (7.4)	4 (2.7)	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	10 (7.6)	4 (3.0)	0
皮膚嚢腫	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
皮膚炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	9 (6.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	9 (6.8)	0	0
接触皮膚炎	0	0	0	4 (2.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	4 (3.0)	1 (0.8)	0
皮膚乾燥	5 (11.4)	0	0	37 (25.0)	8 (5.4)	0	2 (25.0)	1 (12.5)	0	3 (37.5)	0	0	32 (24.2)	7 (5.3)	0
湿疹	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
紅斑	0	0	0	6 (4.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	6 (4.5)	0	0
そう痒症	3 (6.8)	1 (2.3)	0	11 (7.4)	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	11 (8.3)	2 (1.5)	0
発疹	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
そう痒性皮疹	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
皮膚刺激	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
乾皮症	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
皮脂欠乏症	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
皮膚出血	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0
腎および尿路障害	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.8)**	**0**	**0**
蛋白尿	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**12 (27.3)**	**0**	**0**	**39 (26.4)**	**5 (3.4)**	**0**	**1 (12.5)**	**0**	**0**	**1 (12.5)**	**0**	**0**	**37 (28.0)**	**5 (3.8)**	**0**
適用部位刺激感	11 (25.0)	0	0	35 (23.6)	5 (3.4)	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0	0	33 (25.0)	5 (3.8)	0
異常感	1 (2.3)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
適用部位異常感覚	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
適用部位腫脹	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
適用部位出血	0	0	0	3 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.3)	0	0

表 2.7.4.2-5 重症度別の副作用の発現率 （続き）

SOC名 PT名	PLA群 n=44			本剤群全体 n=148			0.05%群 n=8			0.1%群 n=8			0.2%群 n=132		
	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
	例数 （%）	例数 （%）	例数 （%）	例数 （%）	例数 （%）	例数 （%）	例数 （%）	例数 （%）	例数 （%）	例数 （%）	例数 （%）	例数 （%）	例数 （%）	例数 （%）	例数 （%）
臨床検査	1 (2.3)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血小板数増加	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.3)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
皮膚擦過傷	1 (2.3)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0

MedDRA/J Ver.20.1
同一症例の同一PTは1例とカウントした。

2.7.4.2.1.1.3 発現時期別の有害事象及び副作用

発現時期別の有害事象及び副作用の発現率を、それぞれ表 2.7.4.2-6 及び表 2.7.4.2-7 に示す。第 I/II 相試験及び検証試験のいずれも治験実施計画書で規定された投与期間は 12 週間であるため、表中の 13～26 週には来院許容範囲内で投与継続中であった症例が含まれる。

なお、長期試験は 12 ヵ月中間報告であることから、本項においては投与開始後 12 ヵ月（52 週）までの期間を検討した。

(1) 有害事象

本剤併合における有害事象発現率の経時的推移は、投与開始 0～1 週が 32.4%、2～4 週が 39.9%、5～8 週が 30.6%、9～12 週が 38.4%、13～26 週が 50.4%、27～52 週が 70.8%、投与終了後の発現が 11.7%であった。一方、プラセボ併合における有害事象発現率の経時的推移は、0～1 週が 29.5%、2～4 週が 13.6%、5～8 週が 20.5%、9～12 週が 15.9%、13～26 週が 3.2%、投与終了後の発現が 15.9%であった。

2.7.4.2.1.1.1 項に示した主な有害事象のうち、本剤併合では、皮膚乾燥は投与開始 2～4 週で、適用部位刺激感は投与開始 0～1 週で最も高い発現率を示した。また、眼刺激は投与開始 0～1 週、27～52 週でのみ発現が認められた。インフルエンザ、上咽頭炎及びざ瘡は、他の時期に比べて投与開始 27～52 週で高い発現率を示し、上咽頭炎は発現率が経時的に上昇する傾向であった。なお、毛包炎、口内炎、ざ瘡様皮膚炎、接触皮膚炎、湿疹、紅斑並びにそう痒症については、時期別の発現率に一定の傾向はなかった。一方、プラセボ併合では、皮膚乾燥、そう痒症適用部位刺激感及び眼刺激のいずれも投与開始 0～1 週で最も高い発現率を示した。

(2) 副作用

本剤併合における副作用発現率の経時的推移は、投与開始 0～1 週が 29.7%、2～4 週が 25.0%、5～8 週が 10.9%、9～12 週が 11.6%、13～26 週が 17.3%、27～52 週が 21.3%であり、投与終了後の発現はなかった。プラセボ併合における副作用発現率の経時的推移は、0～1 週が 29.5%、2～4 週が 9.1%、5～8 週が 4.5%、9～12 週及び投与終了後の発現が各 2.3%であった。

2.7.4.2.1.1.1 項に示した主な副作用のうち、本剤併合及びプラセボ併合のいずれにおいても、経時的に発現率が上昇傾向を示す事象は認められなかった。本剤併合において、皮膚乾燥は投与開始 2～4 週で、適用部位刺激感は投与開始 0～1 週で最も高い発現率を示し、眼刺激は投与開始 0～1 週、27～52 週でのみ発現が認められ、有害事象と同様の傾向であった。ざ瘡様皮膚炎並びにそう痒症については、時期別の発現率に一定の傾向はなかった。一方、プラセボ併合では、皮膚乾燥、そう痒症及び適用部位刺激感のいずれも投与開始 0～1 週で最も高い発現率を示した。

主な有害事象及び副作用のうち、投与開始後の早い時期に好発する有害事象及び副作用として、皮膚乾燥、適用部位刺激感及び眼刺激が認められた。

皮膚乾燥については、プラセボ併合に比べて本剤併合の投与開始 2～4 週の発現率がより高かった。適用部位刺激感及び眼刺激は、本剤併合及びプラセボ併合のいずれにおいても投与開始直後である投与開始 0～1 週での発現率が最も高かった。

本剤併合において投与終了後に認められた有害事象は、毛包炎、上咽頭炎及びそう痒症であった。毛包炎及びそう痒症は、有害事象及び副作用の発現傾向に一定の傾向は認められず、上咽頭炎の発現率は経時的に上昇する傾向を示したものの、高い発現率を示した発現時期区分は投与開始 27～52 週の区分であり、区分の期間が長かったことから、発現率は経時的に上昇する有害事象ではないと考えられた。従って、本剤投与による遅発性の有害事象はないと考えられた。

表 2.7.4.2-6 発現時期別の有害事象の発現率

SOC名 PT名	0.05%群						0.1%群						0.2%群							
	0～1週 n=8	2～4週 n=8	5～8週 n=8	9～12週 n=8	13～26週 n=6	投与終了後 n=8	0～1週 n=8	2～4週 n=8	5～8週 n=8	9～12週 n=8	13～26週 n=7	投与終了後 n=8	0～1週 n=132	2～4週 n=132	5～8週 n=131	9～12週 n=130	13～26週 n=126	27～52週 n=89	52週超 n=45	投与終了後 n=44
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
合計	2 (25.0)	3 (37.5)	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	1 (12.5)	4 (50.0)	2 (25.0)	0	1 (14.3)	1 (12.5)	45 (34.1)	52 (39.4)	43 (32.8)	55 (42.3)	69 (54.8)	63 (70.8)	11 (24.4)	5 (11.4)
感染症および寄生虫症	**0**	**2 (25.0)**	**0**	**1 (12.5)**	**0**	**1 (12.5)**	**0**	**1 (12.5)**	**1 (12.5)**	**0**	**1 (14.3)**	**0**	**1 (0.8)**	**13 (9.8)**	**16 (12.2)**	**13 (10.0)**	**27 (21.4)**	**37 (41.6)**	**4 (8.9)**	**1 (2.3)**
口角口唇炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (3.0)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0
気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	2 (2.2)	0	0
膀胱炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
毛包炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	2 (1.5)	2 (1.6)	3 (3.4)	0	1 (2.3)
せつ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.6)	4 (4.5)	0	0
歯肉炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
麦粒腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
膿痂疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	4 (3.1)	1 (0.8)	0	8 (9.0)	0	0
伝染性軟属腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.6)	0	0	0
上咽頭炎	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)	0	0	1 (14.3)	0	1 (0.8)	4 (3.0)	7 (5.3)	8 (6.2)	18 (14.3)	26 (29.2)	4 (8.9)	1 (2.3)
外耳炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
爪囲炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
マイコプラズマ性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
扁桃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
上気道感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	2 (2.2)	0	0
尿路感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
外陰部膣カンジダ症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (1.1)	0	0
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.2)	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**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.8)**	**0**	**1 (0.8)**	**2 (1.5)**	**0**	**1 (1.1)**	**0**	**0**
リンパ管腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
皮膚の新生物	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
腎血管筋脂肪腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.8)**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.8)**	**0**	**0**	**0**
貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
免疫系障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.8)**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.1)**	**0**	**0**
季節性アレルギー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.1)	0	0
代謝および栄養障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.8)**	**0**	**4 (3.2)**	**0**	**1 (2.2)**	**0**
高コレステロール血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.6)	0	0	0
食欲減退	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	1 (2.2)	0
精神障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.8)**	**0**	**2 (1.5)**	**0**	**2 (2.2)**	**0**	**0**
攻撃性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
激越	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
摂食障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
不眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
社交不安障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
神経系障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.8)**	**2 (1.5)**	**3 (2.3)**	**0**	**6 (4.8)**	**6 (6.7)**	**1 (2.2)**	**0**
意識変容状態	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
運動失調	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	1 (1.1)	0	0
てんかん	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	2 (1.5)	0	1 (0.8)	2 (2.2)	0	0
頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)	2 (2.2)	0	0
意識消失	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
錯感覚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
痙攣発作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
傾眠	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (1.1)	1 (2.2)	0
脳浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
白質病変	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0

表 2.7.4.2-6 発現時期別の有害事象の発現率（続き）

SOC名 PT名	0.05%群						0.1%群						0.2%群							
	0～1週 n=8	2～4週 n=8	5～8週 n=8	9～12週 n=8	13～26週 n=6	投与終了後 n=8	0～1週 n=8	2～4週 n=8	5～8週 n=8	9～12週 n=8	13～26週 n=7	投与終了後 n=8	0～1週 n=132	2～4週 n=132	5～8週 n=131	9～12週 n=130	13～26週 n=126	27～52週 n=89	52週超 n=45	投与終了後 n=44
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
眼障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6 (4.5)	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (0.8)	5 (4.0)	4 (4.5)	0	0
眼瞼炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
眼瞼紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0
眼刺激	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6 (4.5)	0	0	0	0	2 (2.2)	0	0
眼瞼浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.6)	1 (1.1)	0	0
眼充血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
角膜落屑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
仮性近視	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
心臓障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (1.1)	1 (2.2)	0
血腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
起立性低血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0
ほてり	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	3 (2.3)	4 (3.1)	7 (5.6)	5 (5.6)	0	2 (4.5)
咳嗽	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (1.1)	0	0
労作性呼吸困難	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (2.3)
鼻乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
気胸	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	1 (2.3)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.6)	1 (1.1)	0	0
鼻漏	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
くしゃみ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
上気道の炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	3 (2.4)	0	0	0
鼻部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.1)	0	0
胃腸障害	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	4 (3.0)	4 (3.1)	3 (2.3)	11 (8.7)	8 (9.0)	1 (2.2)	0
腹部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
腹痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	0
下腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (1.1)	0	0
アフタ性潰瘍	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
便秘	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	2 (2.2)	0	0
齲歯	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.2)	0	0
下痢	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.2)	0	0
腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.4)	0	0	0
食中毒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
胃出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
胃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (1.1)	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
悪心	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0
急性膵炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	3 (2.3)	1 (0.8)	3 (2.3)	3 (2.4)	2 (2.2)	1 (2.2)	0
嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	0	0
心窩部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
口の錯感覚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.6)	0	0	0
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
薬物性肝障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0

表 2.7.4.2-6 発現時期別の有害事象の発現率（続き）

SOC名 PT名	0.05%群						0.1%群						0.2%群							
	0～1週 n=8	2～4週 n=8	5～8週 n=8	9～12週 n=8	13～26週 n=6	投与終了後 n=8	0～1週 n=8	2～4週 n=8	5～8週 n=8	9～12週 n=8	13～26週 n=7	投与終了後 n=8	0～1週 n=132	2～4週 n=132	5～8週 n=131	9～12週 n=130	13～26週 n=126	27～52週 n=89	52週超 n=45	投与終了後 n=44
	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）
皮膚および皮下組織障害	1（12.5）	3（37.5）	0	0	0	0	0	4（50.0）	1（12.5）	0	0	0	19（14.4）	35（26.5）	18（13.7）	27（20.8）	34（27.0）	36（40.4）	5（11.1）	1（2.3）
ざ瘡	0	0	0	0	0	0	0	0	1（12.5）	0	0	0	1（0.8）	1（0.8）	6（4.6）	4（3.1）	6（4.8）	7（7.9）	1（2.2）	0
脱毛症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	0	0	0
円形脱毛症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	0	0	0	0
寒冷蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	0	0	0	0
皮膚嚢腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	0	0	0
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3（2.4）	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3（2.3）	1（0.8）	2（1.5）	6（4.8）	1（1.1）	1（2.2）	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（1.1）	0	0
アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	1（12.5）	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	0	1（0.8）	0	0	0
接触皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2（1.5）	4（3.0）	0	2（1.5）	3（2.4）	4（4.5）	0	0
薬疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	2（1.5）	1（0.8）	0	0	0
皮膚乾燥	1（12.5）	2（25.0）	0	0	0	0	0	3（37.5）	0	0	0	0	11（8.3）	17（12.9）	5（3.8）	4（3.1）	5（4.0）	8（9.0）	2（4.4）	0
湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3（2.3）	0	2（1.5）	3（2.4）	5（5.6）	1（2.2）	0
皮脂欠乏性湿疹	0	1（12.5）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	0	0	0	0	0	0
貨幣状湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	1（1.1）	0	0
紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2（1.5）	3（2.3）	3（2.3）	0	1（0.8）	1（1.1）	0	0
結節性紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	0	0	0
嵌入爪	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（1.1）	0	0
汗疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	0	0	1（0.8）	0	0	0
爪甲剥離症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（1.1）	0	0
丘疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	0	0	0	1（1.1）	0	0
粃糠疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	0	0	0
痒疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（1.1）	0	0
そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4（3.0）	3（2.3）	1（0.8）	4（3.1）	1（0.8）	2（2.2）	0	1（2.3）
発疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3（2.3）	1（0.8）	1（0.8）	0	0	0	0
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（1.1）	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	1（0.8）	2（2.2）	0	0
皮膚ぴらん	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	0	0	0
皮膚刺激	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	0	0	0	1（1.1）	0	0
日光皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（1.1）	0	0
皮下気腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	1（0.8）	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	3（2.4）	3（3.4）	0	0
乾皮症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	0	0	0	0	0	0
全身紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	0	0	0
皮脂欠乏症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	0	0	0	0
皮膚出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	0	2（1.5）	1（0.8）	1（1.1）	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1（12.5）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	1（0.8）	1（0.8）	4（3.2）	5（5.6）	0	0
関節痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	1（0.8）	1（1.1）	0	0
背部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	1（0.8）	0	1（0.8）	2（2.2）	0	0
側腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（1.1）	0	0
筋肉痛	1（12.5）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨端症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	0	0	0
椎間板突出	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（1.1）	0	0
足変形	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2（1.5）	0	2（1.6）	1（1.1）	0	0
排尿困難	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	0	0	0	0	0
血尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2（1.5）	0	0	0	0	0
失禁	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	0	0	0
蛋白尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.8）	0	0	0
尿失禁	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（1.1）	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3（3.4）	0	0
月経困難症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（1.1）	0	0
卵巣出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（1.1）	0	0
外陰腟発疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（1.1）	0	0

表 2.7.4.2-6 発現時期別の有害事象の発現率（続き）

SOC名 PT名	0.05%群						0.1%群						0.2%群							
	0～1週 n=8	2～4週 n=8	5～8週 n=8	9～12週 n=8	13～26週 n=6	投与終了後 n=8	0～1週 n=8	2～4週 n=8	5～8週 n=8	9～12週 n=8	13～26週 n=7	投与終了後 n=8	0～1週 n=132	2～4週 n=132	5～8週 n=131	9～12週 n=130	13～26週 n=126	27～52週 n=89	52週超 n=45	投与終了後 n=44
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	26 (19.7)	12 (9.1)	6 (4.6)	4 (3.1)	10 (7.9)	4 (4.5)	0	0
適用部位刺激感	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	26 (19.7)	8 (6.1)	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (3.2)	1 (1.1)	0	0
異常感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (2.2)	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
倦怠感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	2 (1.5)	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
発熱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	2 (1.5)	0	3 (2.4)	0	0	0
腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
口渇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
適用部位異常感覚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
適用部位腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
適用部位出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	1 (1.1)	0	0
臨床検査	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	6 (4.8)	6 (6.7)	1 (2.2)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (3.4)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
血中カリウム減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
血圧低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.1)	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好酸球数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
尿中血陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
体重減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
白血球数減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (2.2)	0
血小板数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (0.8)	3 (2.3)	11 (8.7)	6 (6.7)	1 (2.2)	2 (4.5)
節足動物刺傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (4.0)	0	1 (2.2)	1 (2.3)
鎖骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
凍傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
靭帯捻挫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
引っかき傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
擦過傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (1.1)	0	0
挫傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	2 (1.6)	1 (1.1)	0	0
創傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
四肢損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
処置による低血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	1 (2.3)
誤った投与経路	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
処置による疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (2.3)
皮膚擦過傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	3 (2.4)	2 (2.2)	0	0
皮膚創傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
外科および内科処置	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (1.1)	0	1 (2.3)
治療的塞栓術	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)
脳梁離断	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (1.1)	0	0

MedDRA/J Ver.20.1
同一症例の同一PTは1例とカウントした。

表 2.7.4.2-6 発現時期別の有害事象の発現率（続き）

SOC名 PT名	PLA群						本剤群全体							
	0～1週 n=44	2～4週 n=44	5～8週 n=44	9～12週 n=44	13～26週 n=31	投与終了後 n=44	0～1週 n=148	2～4週 n=148	5～8週 n=147	9～12週 n=146	13～26週 n=139	27～52週 n=89	52週超 n=45	投与終了後 n=60
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
合計	13 (29.5)	6 (13.6)	9 (20.5)	7 (15.9)	1 (3.2)	7 (15.9)	48 (32.4)	59 (39.9)	45 (30.6)	56 (38.4)	70 (50.4)	63 (70.8)	11 (24.4)	7 (11.7)
感染症および寄生虫症	**1 (2.3)**	**0**	**3 (6.8)**	**1 (2.3)**	**0**	**6 (13.6)**	**1 (0.7)**	**16 (10.8)**	**17 (11.6)**	**14 (9.6)**	**28 (20.1)**	**37 (41.6)**	**4 (8.9)**	**2 (3.3)**
口角口唇炎	0	0	0	0	0	0	0	4 (2.7)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0
気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	2 (2.2)	0	0
膀胱炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
毛包炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	2 (1.4)	2 (1.4)	3 (3.4)	0	1 (1.7)
せつ	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	4 (4.5)	0	0
歯肉炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
麦粒腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
膿痂疹	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	2 (1.4)	4 (2.7)	1 (0.7)	0	8 (9.0)	0	0
伝染性軟属腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0
上咽頭炎	0	0	2 (4.5)	1 (2.3)	0	2 (4.5)	1 (0.7)	6 (4.1)	7 (4.8)	9 (6.2)	19 (13.7)	26 (29.2)	4 (8.9)	2 (3.3)
外耳炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
爪囲炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
マイコプラズマ性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
副鼻腔炎	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
扁桃炎	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
上気道感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	2 (2.2)	0	0
尿路感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	1 (1.1)	0	0
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.2)	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**	**1 (0.7)**	**0**	**1 (0.7)**	**2 (1.4)**	**0**	**1 (1.1)**	**0**	**0**
リンパ管腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
皮膚の新生物	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
腎血管筋脂肪腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**	**0**	**0**	**0**
貧血	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
免疫系障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.1)**	**0**	**0**
季節性アレルギー	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.1)	0	0
代謝および栄養障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**	**0**	**4 (2.9)**	**0**	**1 (2.2)**	**0**
高コレステロール血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0
食欲減退	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	1 (2.2)	0
精神障害	**0**	**1 (2.3)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**	**0**	**2 (1.4)**	**0**	**2 (2.2)**	**0**	**0**
攻撃性	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
激越	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
摂食障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
不眠症	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
社交不安障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
神経系障害	**1 (2.3)**	**0**	**0**	**1 (2.3)**	**0**	**1 (2.3)**	**1 (0.7)**	**2 (1.4)**	**3 (2.0)**	**0**	**6 (4.3)**	**6 (6.7)**	**1 (2.2)**	**0**
意識変容状態	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
運動失調	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	1 (1.1)	0	0
てんかん	0	0	0	1 (2.3)	0	1 (2.3)	0	1 (0.7)	2 (1.4)	0	1 (0.7)	2 (2.2)	0	0
頭痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)	2 (2.2)	0	0
意識消失	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
錯感覚	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
痙攣発作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
傾眠	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.1)	1 (2.2)	0
脳浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
白質病変	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0

表 2.7.4.2-6 発現時期別の有害事象の発現率（続き）

SOC名 PT名	PLA群						本剤群全体							
	0～1週 n=44	2～4週 n=44	5～8週 n=44	9～12週 n=44	13～26週 n=31	投与終了後 n=44	0～1週 n=148	2～4週 n=148	5～8週 n=147	9～12週 n=146	13～26週 n=139	27～52週 n=89	52週超 n=45	投与終了後 n=60
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
眼障害	2 (4.5)	0	0	0	0	0	6 (4.1)	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	5 (3.6)	4 (4.5)	0	0
眼瞼炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0
眼瞼紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0
眼刺激	2 (4.5)	0	0	0	0	0	6 (4.1)	0	0	0	0	2 (2.2)	0	0
眼瞼浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.4)	1 (1.1)	0	0
眼充血	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
角膜落屑	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
仮性近視	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
心臓障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (1.1)	1 (2.2)	0
血腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
起立性低血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.2)	0
ほてり	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.7)	3 (2.0)	4 (2.7)	7 (5.0)	5 (5.6)	0	2 (3.3)
咳嗽	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (1.1)	0	0
労作性呼吸困難	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.7)
鼻乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
気胸	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	1 (1.7)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.4)	1 (1.1)	0	0
鼻漏	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
くしゃみ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
上気道の炎症	0	0	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	3 (2.2)	0	0	0
鼻部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (1.1)	0	0
胃腸障害	0	2 (4.5)	2 (4.5)	0	0	0	2 (1.4)	5 (3.4)	4 (2.7)	3 (2.1)	11 (7.9)	8 (9.0)	1 (2.2)	0
腹部不快感	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
腹痛	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0
下腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (1.1)	0	0
アフタ性潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
口唇炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
便秘	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0	2 (2.2)	0	0
齲歯	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.2)	0	0
下痢	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.2)	0	0
腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.2)	0	0	0
食中毒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
胃出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
胃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (1.1)	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
悪心	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0
急性膵炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
口内炎	0	0	2 (4.5)	0	0	0	1 (0.7)	3 (2.0)	1 (0.7)	3 (2.1)	3 (2.2)	2 (2.2)	1 (2.2)	0
嘔吐	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	0
心窩部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
口の錯感覚	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
薬物性肝障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0

表 2.7.4.2-6 発現時期別の有害事象の発現率（続き）

SOC名 PT名	PLA群						本剤群全体							
	0～1週 n=44	2～4週 n=44	5～8週 n=44	9～12週 n=44	13～26週 n=31	投与終了後 n=44	0～1週 n=148	2～4週 n=148	5～8週 n=147	9～12週 n=146	13～26週 n=139	27～52週 n=89	52週超 n=45	投与終了後 n=60
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
皮膚および皮下組織障害	5 (11.4)	2 (4.5)	1 (2.3)	2 (4.5)	1 (3.2)	1 (2.3)	20 (13.5)	42 (28.4)	19 (12.9)	27 (18.5)	34 (24.5)	36 (40.4)	5 (11.1)	1 (1.7)
ざ瘡	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	7 (4.8)	4 (2.7)	6 (4.3)	7 (7.9)	1 (2.2)	0
脱毛症	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
円形脱毛症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
寒冷蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
皮膚嚢腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.2)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.0)	1 (0.7)	2 (1.4)	6 (4.3)	1 (1.1)	1 (2.2)	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0
接触皮膚炎	0	0	0	0	0	0	2 (1.4)	4 (2.7)	0	2 (1.4)	3 (2.2)	4 (4.5)	0	0
薬疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0
皮膚乾燥	3 (6.8)	2 (4.5)	0	1 (2.3)	0	0	12 (8.1)	22 (14.9)	5 (3.4)	4 (2.7)	5 (3.6)	8 (9.0)	2 (4.4)	0
湿疹	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.0)	0	2 (1.4)	3 (2.2)	5 (5.6)	1 (2.2)	0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0
貨幣状湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (1.1)	0	0
紅斑	0	0	0	0	0	0	2 (1.4)	3 (2.0)	3 (2.0)	0	1 (0.7)	1 (1.1)	0	0
結節性紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
嵌入爪	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
汗疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0	0
爪甲剥離症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
丘疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.1)	0	0
粃糠疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
痒疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
そう痒症	3 (6.8)	0	1 (2.3)	0	0	1 (2.3)	4 (2.7)	3 (2.0)	1 (0.7)	4 (2.7)	1 (0.7)	2 (2.2)	0	1 (1.7)
発疹	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (2.2)	0	0
皮膚びらん	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
皮膚刺激	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.1)	0	0
日光皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
皮下気腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	3 (2.2)	3 (3.4)	0	0
乾皮症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
全身紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
皮脂欠乏症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
皮膚出血	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (1.1)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	4 (2.9)	5 (5.6)	0	0
関節痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (1.1)	0	0
背部痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	2 (2.2)	0	0
側腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0	0
骨端症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
椎間板突出	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
足変形	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0	2 (1.4)	1 (1.1)	0	0
排尿困難	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
血尿	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0
失禁	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
蛋白尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
尿失禁	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (3.4)	0	0
月経困難症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
卵巣出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
外陰腟発疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0

表 2.7.4.2-6 発現時期別の有害事象の発現率（続き）

SOC名 PT名	PLA群						本剤群全体							
	0～1週 n=44	2～4週 n=44	5～8週 n=44	9～12週 n=44	13～26週 n=31	投与終了後 n=44	0～1週 n=148	2～4週 n=148	5～8週 n=147	9～12週 n=146	13～26週 n=139	27～52週 n=89	52週超 n=45	投与終了後 n=60
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**9 (20.5)**	**2 (4.5)**	**1 (2.3)**	**1 (2.3)**	**0**	**0**	**27 (18.2)**	**13 (8.8)**	**6 (4.1)**	**4 (2.7)**	**10 (7.2)**	**4 (4.5)**	**0**	**0**
適用部位刺激感	8 (18.2)	2 (4.5)	1 (2.3)	0	0	0	27 (18.2)	9 (6.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	4 (2.9)	1 (1.1)	0	0
異常感	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (2.2)	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
倦怠感	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.4)	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
発熱	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.4)	0	3 (2.2)	0	0	0
腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
口渇	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
適用部位異常感覚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
適用部位腫脹	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
適用部位出血	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.4)	2 (1.4)	1 (0.7)	0	1 (1.1)	0	0
臨床検査	**0**	**0**	**3 (6.8)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (1.4)**	**6 (4.3)**	**6 (6.7)**	**1 (2.2)**	**0**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (3.4)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
血中カリウム減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
血圧低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (1.1)	0	0
C－反応性蛋白増加	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好酸球数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
尿中血陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
体重減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
白血球数減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (2.2)	0
血小板数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**0**	**2 (4.5)**	**1 (2.3)**	**0**	**2 (4.5)**	**1 (0.7)**	**2 (1.4)**	**1 (0.7)**	**3 (2.1)**	**11 (7.9)**	**6 (6.7)**	**1 (2.2)**	**3 (5.0)**
節足動物刺傷	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	5 (3.6)	0	1 (2.2)	1 (1.7)
鎖骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
凍傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
靭帯捻挫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
引っかき傷	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
擦過傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (1.1)	0	0
挫傷	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)	0	0	0	2 (1.4)	1 (1.1)	0	0
創傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
四肢損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
処置による低血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	1 (1.7)
誤った投与経路	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
処置による疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	2 (3.3)
皮膚擦過傷	0	0	1 (2.3)	0	0	1 (2.3)	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	3 (2.2)	2 (2.2)	0	0
皮膚創傷	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
外科および内科処置	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**	**1 (1.1)**	**0**	**1 (1.7)**
治療的塞栓術	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)
脳梁離断	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (1.1)	0	0

MedDRA/J Ver.20.1
同一症例の同一PTは1例とカウントした。

表 2.7.4.2-7 発現時期別の副作用の発現率

SOC名 PT名	0.05%群						0.1%群						0.2%群							
	0～1週 n=8	2～4週 n=8	5～8週 n=8	9～12週 n=8	13～26週 n=6	投与終了後 n=8	0～1週 n=8	2～4週 n=8	5～8週 n=8	9～12週 n=8	13～26週 n=7	投与終了後 n=8	0～1週 n=132	2～4週 n=132	5～8週 n=131	9～12週 n=130	13～26週 n=126	27～52週 n=89	52週超 n=45	投与終了後 n=44
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
合計	1 (12.5)	2 (25.0)	0	0	0	0	1 (12.5)	3 (37.5)	1 (12.5)	0	0	0	42 (31.8)	32 (24.2)	15 (11.5)	17 (13.1)	24 (19.0)	19 (21.3)	2 (4.4)	0
感染症および寄生虫症	**0**	**1 (12.5)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.8)**	**0**	**1 (0.8)**	**1 (0.8)**	**2 (2.2)**	**0**	**0**
結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
毛包炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.1)	0	0
せつ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.8)**	**0**	**0**	**0**
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
神経系障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.8)**	**0**	**0**	**0**
錯感覚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
眼障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**6 (4.5)**	**1 (0.8)**	**1 (0.8)**	**0**	**0**	**2 (2.2)**	**0**	**0**
眼瞼紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
眼刺激	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6 (4.5)	0	0	0	0	2 (2.2)	0	0
眼充血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
血管障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.8)**	**0**	**0**	**0**	**0**
ほてり	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.1)**	**0**	**0**
鼻部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
胃腸障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.8)**	**1 (0.8)**	**1 (0.8)**	**0**	**0**	**0**
急性膵炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	**1 (12.5)**	**2 (25.0)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**3 (37.5)**	**1 (12.5)**	**0**	**0**	**0**	**19 (14.4)**	**25 (18.9)**	**11 (8.4)**	**12 (9.2)**	**15 (11.9)**	**15 (16.9)**	**2 (4.4)**	**0**
ざ瘡	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	4 (3.1)	4 (3.1)	2 (1.6)	3 (3.4)	1 (2.2)	0
皮膚嚢腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.3)	0	0	5 (4.0)	1 (1.1)	0	0
接触皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (2.2)	0	0
皮膚乾燥	1 (12.5)	2 (25.0)	0	0	0	0	0	3 (37.5)	0	0	0	0	11 (8.3)	16 (12.1)	4 (3.1)	4 (3.1)	4 (3.2)	4 (4.5)	1 (2.2)	0
湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	2 (1.5)	0	0	1 (1.1)	0	0
そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (3.0)	3 (2.3)	1 (0.8)	3 (2.3)	1 (0.8)	1 (1.1)	0	0
発疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
皮膚刺激	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
乾皮症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
皮脂欠乏症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
皮膚出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	1 (1.1)	0	0
腎および尿路障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.8)**	**0**	**0**	**0**
蛋白尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**1 (12.5)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (12.5)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**26 (19.7)**	**10 (7.6)**	**3 (2.3)**	**3 (2.3)**	**5 (4.0)**	**3 (3.4)**	**0**	**0**
適用部位刺激感	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	26 (19.7)	7 (5.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (3.2)	1 (1.1)	0	0
異常感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.1)	0	0
適用部位異常感覚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
適用部位腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
適用部位出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	1 (1.1)	0	0
臨床検査	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.8)**	**0**	**0**	**0**
C－反応性蛋白増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血小板数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.8)**	**1 (0.8)**	**0**	**0**	**0**
皮膚擦過傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0

MedDRA/J Ver. 20.1
同一症例の同一PTは1例とカウントした。

表 2.7.4.2-7 発現時期別の副作用の発現率（続き）

SOC名 PT名	PLA群						本剤群全体							
	0～1週 n=44	2～4週 n=44	5～8週 n=44	9～12週 n=44	13～26週 n=31	投与終了後 n=44	0～1週 n=148	2～4週 n=148	5～8週 n=147	9～12週 n=146	13～26週 n=139	27～52週 n=89	52週超 n=45	投与終了後 n=60
	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）
合計	13（29.5）	4（9.1）	2（4.5）	1（2.3）	0	1（2.3）	44（29.7）	37（25.0）	16（10.9）	17（11.6）	24（17.3）	19（21.3）	2（4.4）	0
感染症および寄生虫症	1（2.3）	0	0	0	0	0	0	2（1.4）	0	1（0.7）	1（0.7）	2（2.2）	0	0
結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（1.1）	0	0
毛包炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.7）	1（0.7）	1（1.1）	0	0
せつ	0	0	0	0	0	0	0	1（0.7）	0	1（0.7）	0	0	0	0
副鼻腔炎	1（2.3）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0	1（0.7）	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.7）	0	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.7）	0	0	0
神経系障害	1（2.3）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.7）	0	0	0
錯感覚	1（2.3）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.7）	0	0	0
眼障害	2（4.5）	0	0	0	0	0	6（4.1）	1（0.7）	1（0.7）	0	0	2（2.2）	0	0
眼瞼紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.7）	0	0	0	0	0
眼刺激	2（4.5）	0	0	0	0	0	6（4.1）	0	0	0	0	2（2.2）	0	0
眼充血	0	0	0	0	0	0	0	1（0.7）	0	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.7）	0	0	0	0
ほてり	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.7）	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（1.1）	0	0
鼻部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（1.1）	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.7）	1（0.7）	1（0.7）	0	0	0
急性膵炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.7）	0	0	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.7）	1（0.7）	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	5（11.4）	2（4.5）	1（2.3）	1（2.3）	0	1（2.3）	20（13.5）	30（20.3）	12（8.2）	12（8.2）	15（10.8）	15（16.9）	2（4.4）	0
ざ瘡	0	0	0	0	0	0	0	1（0.7）	5（3.4）	4（2.7）	2（1.4）	3（3.4）	1（2.2）	0
皮膚嚢腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.7）	0	0	0
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.7）	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	3（2.0）	0	0	5（3.6）	1（1.1）	0	0
接触皮膚炎	0	0	0	0	0	0	2（1.4）	1（0.7）	0	1（0.7）	1（0.7）	2（2.2）	0	0
皮膚乾燥	3（6.8）	2（4.5）	0	1（2.3）	0	0	12（8.1）	21（14.2）	4（2.7）	4（2.7）	4（2.9）	4（4.5）	1（2.2）	0
湿疹	0	0	0	0	0	0	0	1（0.7）	0	0	0	0	0	0
紅斑	0	0	0	0	0	0	2（1.4）	1（0.7）	2（1.4）	0	0	1（1.1）	0	0
そう痒症	3（6.8）	0	1（2.3）	0	0	1（2.3）	4（2.7）	3（2.0）	1（0.7）	3（2.1）	1（0.7）	1（1.1）	0	0
発疹	0	0	0	0	0	0	0	1（0.7）	0	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（1.1）	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（1.1）	0	0
皮膚刺激	0	0	0	0	0	0	0	1（0.7）	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.7）	0	0	0
乾皮症	0	0	0	0	0	0	0	1（0.7）	0	0	0	0	0	0
皮脂欠乏症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.7）	0	0	0	0
皮膚出血	0	0	0	0	0	0	0	1（0.7）	0	1（0.7）	0	1（1.1）	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.7）	0	0	0
蛋白尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.7）	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	9（20.5）	2（4.5）	1（2.3）	0	0	0	27（18.2）	11（7.4）	3（2.0）	3（2.1）	5（3.6）	3（3.4）	0	0
適用部位刺激感	8（18.2）	2（4.5）	1（2.3）	0	0	0	27（18.2）	8（5.4）	1（0.7）	1（0.7）	4（2.9）	1（1.1）	0	0
異常感	1（2.3）	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.7）	1（0.7）	1（1.1）	0	0
適用部位異常感覚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.7）	0	0	0	0
適用部位腫脹	0	0	0	0	0	0	0	1（0.7）	0	0	0	0	0	0
適用部位出血	0	0	0	0	0	0	0	2（1.4）	2（1.4）	1（0.7）	0	1（1.1）	0	0
臨床検査	0	0	1（2.3）	0	0	0	0	0	0	0	1（0.7）	0	0	0
C－反応性蛋白増加	0	0	1（2.3）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血小板数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（0.7）	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	1（2.3）	0	0	0	1（0.7）	1（0.7）	0	0	0
皮膚擦過傷	0	0	0	0	0	1（2.3）	0	0	0	1（0.7）	1（0.7）	0	0	0

MedDRA/J Ver.20.1
同一症例の同一PTは1例とカウントした。

2.7.4.2.1.1.4 消失時期別の有害事象及び副作用

消失時期別の有害事象及び副作用の発現率を、それぞれ表 2.7.4.2-8 及び表 2.7.4.2-9 に示す。

本項においても、2.7.4.2.1.1.3 項と同様に、投与開始後 12 ヵ月（52 週）までの期間を検討し、長期試験は継続中であることから未回復は検討から除外した。

(1) 有害事象

本剤併合における有害事象の消失時期別の発現率は、発現日から起算して「0 週以降 1 週以内に消失」が 46.6%、「2 週以降 4 週以内に消失」が 53.4%、「5 週以降 12 週以内に消失」が 42.6%、「13 週以降 26 週以内に消失」が 32.4%、「27 週以降 52 週以内に消失」が 16.0%であった。本剤併合における投与開始後 52 週までの期間では、「27 週以降 52 週以内に消失」の発現率が低い発現率を示した。一方、プラセボ併合では、「0 週以降 1 週以内に消失」が 20.5%、「2 週以降 4 週以内に消失」が 22.7%、「5 週以降 12 週以内に消失」が 31.8%、「13 週以降 26 週以内に消失」が 18.2%、「未回復」が 6.8%であった。

2.7.4.2.1.1.1 項に示した主な有害事象のうち、本剤併合において、上咽頭炎の発現率は「0 週以降 1 週以内に消失」及び「2 週以降 4 週以内に消失」の区分で高く、また、インフルエンザは上咽頭炎と類似した傾向であった。ざ瘡は「0 週以降 1 週以内に消失」及び「2 週以降 4 週以内に消失」の区分に該当した症例はなかった。皮膚乾燥は、本剤併合では「5 週以降 12 週以内に消失」、「13 週以降 26 週以内に消失」の区分で高く、プラセボ併合では「2 週以降 4 週以内に消失」の区分で高かった。適用部位刺激感は、本剤併合、プラセボ併合のいずれにおいても、「13 週以降 26 週以内に消失」の区分でやや高かった。その他の事象では、有害事象の持続期間に一定の傾向は認められなかった。

(2) 副作用

本剤併合における副作用の消失時期別の発現率は、発現日から起算して「0 週以降 1 週以内に消失」が 9.5%、「2 週以降 4 週以内に消失」が 14.9%、「5 週以降 12 週以内に消失」が 19.6%、「13 週以降 26 週以内に消失」が 18.2%、「27 週以降 52 週以内に消失」が 7.4%であった。一方、プラセボ併合では、「0 週以降 1 週以内に消失」が 4.5%であり、「2 週以降 4 週以内に消失」、「5 週以降 12 週以内に消失」並びに「13 週以降 26 週以内に消失」はいずれも 15.9%であった。

2.7.4.2.1.1.1 項に示した主な副作用のうち、ざ瘡、皮膚乾燥及び適用部位刺激感は本剤併合、プラセボ併合のいずれも有害事象と同様の傾向を示した。

主な有害事象及び副作用のうち、皮膚乾燥及びざ瘡は有害事象発現後 4 週までに消失又は回復した症例は少なく、「5 週以降 12 週以内に消失」及び「13 週以降 26 週以内に消失」がやや高かったことから、本剤併合では発現から消失までに 4 週間以上を要する症例が多いと考えられた。また、適用部位刺激感は本剤併合及びプラセボ併合のいずれにおいても、すべての消失時期の区分で認められたため、有害事象の持続期間に一定の傾向はないものと考えられた。

なお、上咽頭炎及びインフルエンザは感染症であり、有害事象発現後 4 週までに消失又は回復した症例が多かった。

表 2.7.4.2-8 消失時期別の有害事象の発現率

SOC名 PT名	0.05%群 n=8					0.1%群 n=8					0.2%群 n=132							PLA群 n=44					本剤群全体 n=148						
	0～1週 n=8	2～4週 n=8	5～12週 n=8	13～26週 n=8	未回復 n=8	0～1週 n=8	2～4週 n=8	5～12週 n=8	13～26週 n=8	未回復 n=8	0～1週 n=132	2～4週 n=132	5～12週 n=132	13～26週 n=132	27～52週 n=94	52週超 n=94	未回復 n=132	0～1週 n=44	2～4週 n=44	5～12週 n=44	13～26週 n=44	未回復 n=44	0～1週 n=148	2～4週 n=148	5～12週 n=148	13～26週 n=148	27～52週 n=94	52週超 n=94	未回復 n=148
	例数 %	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 %	例数 %	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 %	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 %	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 %	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
合計	0	4 (50.0)	1 (12.5)	2 25.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	3 (37.5)	3 (37.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	68 51.5)	72 (54.5)	59 (44.7)	45 (34.1)	15 (16.0)	6 (6.4)	65 (49.2)	9 (20.5)	10 (22.7)	14 (31.8)	8 18.2)	3 (6.8)	69 (46.6)	79 (53.4)	63 (42.6)	48 32.4)	15 (16.0)	6 (6.4)	67 (45.3)
感染症および寄生虫症	0	3 (37.5)	1 (12.5)	0	0	0	2 (25.0)	1 (12.5)	0	0	43 32.6)	33 (25.0)	13 (9.8)	4 (3.0)	0	0	5 (3.8)	3 (6.8)	4 (9.1)	3 (6.8)	0	0	43 (29.1)	38 (25.7)	15 (10.1)	4 2.7)	0	0	5 (3.4)
口角口唇炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 0.8)	1 (0.8)	3 (2.3)	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.0)	1 0.7)	0	0	1 (0.7)
気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0	1 (0.7)
膀胱炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
毛包炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 0.8)	2 (1.5)	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (1.4)	2 1.4)	0	0	1 (0.7)
せつ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6 4.5)	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6 (4.1)	2 (1.4)	0	0	0	0	0
歯肉炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
麦粒腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
膿痂疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10 (7.6)	5 (3.8)	0	0	0	0	0	0	0	1 2.3)	0	0	10 (6.8)	5 (3.4)	0	0	0	0	0
伝染性軟属腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	1 0.7)	0	0	0	1 (0.7)
上咽頭炎	0	3 (37.5)	0	0	0	0	2 (25.0)	0	0	0	29 (22.0)	22 (16.7)	5 (3.8)	0	0	0	1 (0.8)	3 (6.8)	1 (2.3)	1 2.3)	0	0	29 (19.6)	27 (18.2)	5 3.4)	0	0	0	1 (0.7)
外耳炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
爪囲炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
マイコプラズマ性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	2 (4.5)	0	0	0	0	0	1 0.7)	0	0	0	0
扁桃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
上気道感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 0.8)	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.4)	0	0	0	0	0
尿路感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 0.7)	0	0	0	0
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)	1 0.7)	1 (0.7)	0	0	0
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0	3 (2.0)
リンパ管腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
皮膚の新生物	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0
腎血管筋脂肪腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 0.7)	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
免疫系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0
季節性アレルギー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.5)	2 (2.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 0.7)	2 (1.4)	2 (2.1)	0	0
高コレステロール血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (1.1)	0	0
食欲減退	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 0.7)	1 (0.7)	0	0	0
精神障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	0	2 (1.5)	0	0	1 2.3)	0	0	0	2 (1.4)	0	1 (0.7)	0	0	2 (1.4)
攻撃性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
激越	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 0.7)	0	0	0
摂食障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
不眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
社交不安障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
神経系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9 6.8)	3 (2.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.1)	0	4 (3.0)	1 (2.3)	0	1 (2.3)	1 2.3)	0	9 (6.1)	3 (2.0)	1 (0.7)	1 0.7)	1 (1.1)	0	4 (2.7)
意識変容状態	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
運動失調	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 0.7)	1 (0.7)	0	0	0
てんかん	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	0	3 (2.3)	1 (2.3)	0	1 (2.3)	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0	3 (2.0)
頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	3 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
意識消失	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
錯感覚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
痙攣発作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
傾眠	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.0)	0	0	0	0	0
脳浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
白質病変	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
眼障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 2.3)	4 (3.0)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	7 (5.3)	0	0	0	2 (4.5)	0	3 (2.0)	4 (2.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	7 (4.7)
眼瞼炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 0.7)	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0
眼瞼紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
眼刺激	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	6 (4.5)	0	0	0	2 (4.5)	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	6 (4.1)
眼瞼浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0
眼充血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 0.7)	0	0	0	0
角膜落屑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
仮性近視	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
心臓障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
心室性期外収縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
血管障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
血腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 0.7)	0	0	0	0
起立性低血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
ほてり	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.2-8 消失時期別の有害事象の発現率（続き）

SOC名 PT名	0.05%群 n=8					0.1%群 n=8					0.2%群 n=132							PLA群 n=44					本剤群全体 n=148						
	0～1週 n=8	2～4週 n=8	5～12週 n=8	13～26週 n=8	未回復 n=8	0～1週 n=8	2～4週 n=8	5～12週 n=8	13～26週 n=8	未回復 n=8	0～1週 n=132	2～4週 n=132	5～12週 n=132	13～26週 n=132	27～52週 n=94	52週超 n=94	未回復 n=132	0～1週 n=44	2～4週 n=44	5～12週 n=44	13～26週 n=44	未回復 n=44	0～1週 n=148	2～4週 n=148	5～12週 n=148	13～26週 n=148	27～52週 n=94	52週超 n=94	未回復 n=148
	例数 %	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 %	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 %	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 %	例数 (%)	例数 (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8 (6.1)	7 (5.3)	4 (3.0)	2 (1.5)	0	0	2 (1.5)	0	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0	8 (5.4)	7 (4.7)	4 (2.7)	2 1.4)	0	0	2 (1.4)
咳嗽	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.4)	0	0	0	0	0
労作性呼吸困難	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0
鼻乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
気胸	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.4)	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0	1 (0.7)
鼻漏	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
くしゃみ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
上気道の炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	3 (2.3)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (2.3)	1 2.3)	0	0	1 (0.7)	3 (2.0)	1 0.7)	0	0	0	0
鼻部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
胃腸障害	0	1 12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	11 (8.3)	10 (7.6)	5 (3.8)	2 (1.5)	1 (1.1)	0	10 (7.6)	2 (4.5)	2 (4.5)	0	0	0	11 (7.4)	11 (7.4)	5 (3.4)	2 (1.4)	1 (1.1)	0	10 (6.8)
腹部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
腹痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
下腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	1 0.7)	0	0	0	0	1 0.7)
アフタ性潰瘍	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 0.7)	0	0	0	0	0
口唇炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
便秘	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0
齲歯	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
下痢	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0	1 2.3)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0
腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 2.0)	0	0	0	0	0	0
食中毒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 0.7)	0	0	0	0	0	0
胃出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
胃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 0.8)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (1.1)	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
悪心	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0
急性膵炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	3 2.3)	2 (1.5)	0	0	0	8 (6.1)	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.7)	3 (2.0)	2 (1.4)	0	0	0	8 (5.4)
嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	3 (2.0)	0	0	0	0	0	0
心窩部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
口の錯感覚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
薬物性肝障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (12.5)	2 25.0)	1 (12.5)	0	0	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	21 15.9)	25 (18.9)	36 (27.3)	28 (21.2)	9 (9.6)	4 (4.3)	44 (33.3)	1 (2.3)	4 (9.1)	6 (13.6)	0	1 (2.3)	21 (14.2)	25 (16.9)	39 (26.4)	31 20.9)	9 (9.6)	4 (4.3)	46 (31.1)
ざ瘡	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	4 (3.0)	4 (3.0)	2 (2.1)	0	15 (11.4)	0	0	0	0	0	0	0	5 (3.4)	4 2.7)	2 (2.1)	0	15 (10.1)
脱毛症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
円形脱毛症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
寒冷蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 0.7)	0	0	0	0
皮膚嚢腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	1 0.7)	0	0	0	2 (1.4)
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (1.5)	4 (3.0)	1 1.1)	0	4 (3.0)	0	0	0	0	0	0	2 (1.4)	2 1.4)	4 (2.7)	1 (1.1)	0	4 (2.7)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 0.7)	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 12.5)	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.0)
接触皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	4 (3.0)	6 (4.5)	2 (1.5)	2 (2.1)	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	4 (2.7)	6 (4.1)	2 (1.4)	2 (2.1)	0	1 (0.7)
薬疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	1 (12.5)	2 (25.0)	0	0	0	2 (25.0)	1 12.5)	0	3 (2.3)	5 (3.8)	12 (9.1)	8 (6.1)	3 (3.2)	2 (2.1)	18 (13.6)	0	3 (6.8)	2 (4.5)	0	0	3 (2.0)	5 3.4)	15 (10.1)	11 (7.4)	3 (3.2)	2 (2.1)	18 12.2)
湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.3)	3 (2.3)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	4 (3.0)	0	0	0	0	0	3 (2.0)	3 2.0)	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	4 2.7)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 0.7)
貨幣状湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0	0
紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.3)	3 (2.3)	2 (1.5)	1 0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	3 (2.0)	3 2.0)	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	1 0.7)
結節性紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
嵌入爪	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
汗疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
爪甲剥離症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
丘疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
粃糠疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
痒疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	3 (2.3)	3 (2.3)	4 (3.0)	0	2 (2.1)	3 (2.3)	1 (2.3)	0	3 (6.8)	0	0	1 (0.7)	3 (2.0)	3 (2.0)	4 (2.7)	0	2 (2.1)	3 (2.0)
発疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 3.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (2.7)
皮膚びらん	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
皮膚刺激	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
日光皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
皮下気腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (3.0)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (2.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0	0
乾皮症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 0.7)	0	0	0
全身紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
皮脂欠乏症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
皮膚出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 2.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	4 (3.0)	0	0	0	5 (3.8)	0	0	0	0	0	0	3 (2.0)	4 (2.7)	0	0	0	5 (3.4)
関節痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 0.7)	0	0	0	1 (0.7)
背部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	2 (1.5)	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	2 1.4)	0	0	0	2 (1.4)
側腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
筋肉痛	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
骨端症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
椎間板突出	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
足変形	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 0.7)

表 2.7.4.2-8 消失時期別の有害事象の発現率（続き）

SOC名 PT名	0.05%群 n=8					0.1%群 n=8					0.2%群 n=132							PLA群 n=44					本剤群全体 n=148						
	0～1週 n=8	2～4週 n=8	5～12週 n=8	13～26週 n=8	未回復 n=8	0～1週 n=8	2～4週 n=8	5～12週 n=8	13～26週 n=8	未回復 n=8	0～1週 n=132	2～4週 n=132	5～12週 n=132	13～26週 n=132	27～52週 n=94	52週超 n=94	未回復 n=132	0～1週 n=44	2～4週 n=44	5～12週 n=44	13～26週 n=44	未回復 n=44	0～1週 n=148	2～4週 n=148	5～12週 n=148	13～26週 n=148	27～52週 n=94	52週超 n=94	未回復 n=148
	例数 %	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 %	例数 %	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 %	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 %	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 %	例数 %	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 %	例数 %	例数 (%)	例数 (%)
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 2.3)	0	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.0)	0	2 (1.4)	0	0	0	0
排尿困難	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
血尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0	0
失禁	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
蛋白尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 0.7)	0	0	0	0
尿失禁	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.4)	0	0	0	0	0
月経困難症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
卵巣出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
外陰腟発疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	10 (7.6)	13 (9.8)	6 (4.5)	10 (7.6)	4 (4.3)	2 (2.1)	14 (10.6)	3 (6.8)	2 (4.5)	3 (6.8)	5 (11.4)	0	10 (6.8)	14 (9.5)	7 (4.7)	10 (6.8)	4 (4.3)	2 (2.1)	14 (9.5)
適用部位刺激感	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	3 (2.3)	6 (4.5)	4 (3.0)	9 (6.8)	1 (1.1)	2 (2.1)	13 (9.8)	1 (2.3)	2 (4.5)	3 (6.8)	5 (11.4)	0	3 (2.0)	7 (4.7)	5 (3.4)	9 (6.1)	1 (1.1)	2 (2.1)	13 (8.8)
異常感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	2 (1.4)	1 0.7)	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 0.7)	0	0	0	0	0
倦怠感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (1.1)	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (1.1)	0	1 0.7)
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
発熱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (3.0)	2 (1.5)	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	4 (2.7)	2 1.4)	0	0	0	0	0
腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
口渇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
適用部位異常感覚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
適用部位腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
適用部位出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	2 (1.5)	1 0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0
臨床検査	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 3.0)	2 (1.5)	3 (3.2)	0	6 (4.5)	0	0	2 (4.5)	1 (2.3)	0	0	0	4 (2.7)	2 (1.4)	3 (3.2)	0	6 (4.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	2 (1.5)	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	1 0.7)	0	0	2 (1.4)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
血中カリウム減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
血圧低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	2 (1.4)	0	1 (1.1)	0	0
C一反応性蛋白増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好酸球数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
尿中血陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
体重減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
白血球数減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 0.7)
血小板数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 0.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	5 (3.8)	8 (6.1)	6 (4.5)	5 3.8)	0	1 (1.1)	3 (2.3)	1 (2.3)	1 2.3)	1 (2.3)	0	2 (4.5)	6 (4.1)	8 5.4)	6 (4.1)	5 (3.4)	0	1 (1.1)	3 2.0)
節足動物刺傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)	2 1.4)	2 (1.4)	0	0	0	2 1.4)
鎖骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
凍傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
靭帯捻挫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
引っかき傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
擦過傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0	0
挫傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 0.8)	1 (0.8)	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 1.1)	0
創傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
四肢損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
処置による低血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
誤った投与経路	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
処置による疼痛	0	0	0	0	0	1 12.5)	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
皮膚擦過傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	3 2.3)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.7)	3 (2.0)	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0
皮膚創傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
外科および内科処置	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
治療的塞栓術	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
脳梁離断	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.20.1
同一症例の同一PTは1例とカウントした。

表 2.7.4.2-9 消失時期別の副作用の発現率

SOC名 PT名	0.05%群 n=8					0.1%群 n=8					0.2%群 n=132							PLA群 n=44					本剤群全体 n=148						
	0～1週 n=8	2～4週 n=8	5～12週 n=8	13～26週 n=8	未回復 n=8	0～1週 n=8	2～4週 n=8	5～12週 n=8	13～26週 n=8	未回復 n=8	0～1週 n=132	2～4週 n=132	5～12週 n=132	13～26週 n=132	27～52週 n=94	52週超 n=94	未回復 n=132	0～1週 n=44	2～4週 n=44	5～12週 n=44	13～26週 n=44	未回復 n=44	0～1週 n=148	2～4週 n=148	5～12週 n=148	13～26週 n=148	27～52週 n=94	52週超 n=94	未回復 n=148
	例数 %	例数 %	例数 %	例数 %	例数 %	例数 %	例数 %	例数 %	例数 %	例数 %	例数 %	例数 %	例数 %	例数 %	例数 %	例数 %	例数 %	例数 %	例数 %	例数 %	例数 %	例数 %	例数 %	例数 %	例数 %	例数 %	例数 %	例数 %	例数 %
合計	0	0	1 (12.5)	2 (25.0)	0	0	1 (12.5)	2 (25.0)	1 (12.5)	0	14 10.6)	21 (15.9)	26 (19.7)	24 (18.2)	7 (7.4)	5 5.3)	39 (29.5)	2 (4.5)	7 (15.9)	7 (15.9)	7 15.9)	0	14 (9.5)	22 (14.9)	29 (19.6)	27 18.2)	7 (7.4)	5 (5.3)	39 (26.4)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	1 0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	2 (1.5)	0	1 (2.3)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.4)	1 0.7)	0	0	2 (1.4)
結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
毛包炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
せつ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 0.7)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
神経系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
錯感覚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	6 (4.5)	0	0	0	2 (4.5)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	6 (4.1)
眼瞼紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
眼刺激	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	6 (4.5)	0	0	0	2 (4.5)	0	0	1 0.7)	0	1 (0.7)	0	0	6 4.1)
眼充血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
ほてり	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
鼻部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
急性膵炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 0.8)	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (12.5)	2 (25.0)	0	0	0	2 (25.0)	1 (12.5)	0	10 (7.6)	12 (9.1)	20 15.2)	16 (12.1)	5 (5.3)	4 (4.3)	31 (23.5)	1 2.3)	3 (6.8)	5 (11.4)	0	0	10 6.8)	12 (8.1)	23 (15.5)	19 (12.8)	5 (5.3)	4 (4.3)	31 (20.9)
ざ瘡	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	3 2.3)	1 (0.8)	1 (1.1)	0	9 (6.8)	0	0	0	0	0	0	0	4 (2.7)	1 (0.7)	1 (1.1)	0	9 (6.1)
皮膚嚢腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (1.1)	0	3 2.3)	0	0	0	0	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.4)	1 1.1)	0	3 (2.0)
接触皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (2.3)	1 (0.8)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.0)	1 (0.7)	1 1.1)	0	0
皮膚乾燥	0	0	1 (12.5)	2 (25.0)	0	0	0	2 (25.0)	1 (12.5)	0	3 (2.3)	3 2.3)	10 (7.6)	8 (6.1)	2 (2.1)	2 (2.1)	14 10.6)	0	3 (6.8)	2 (4.5)	0	0	3 (2.0)	3 (2.0)	13 (8.8)	11 (7.4)	2 2.1)	2 (2.1)	14 (9.5)
湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	2 1.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 0.8)	0	0	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	1 (0.7)
そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	2 1.5)	2 (1.5)	3 (2.3)	0	2 (2.1)	3 2.3)	1 (2.3)	0	3 (6.8)	0	0	1 (0.7)	2 (1.4)	2 (1.4)	3 (2.0)	0	2 (2.1)	3 (2.0)
発疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)
皮膚刺激	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0	0
乾皮症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
皮脂欠乏症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 0.7)	0	0	0	0
皮膚出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0	1 0.7)	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 0.7)	0	0	0	0
蛋白尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 0.7)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 12.5)	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	5 (3.8)	9 (6.8)	5 (3.8)	10 (7.6)	2 2.1)	2 (2.1)	13 (9.8)	2 (4.5)	2 (4.5)	3 6.8)	5 (11.4)	0	5 (3.4)	10 (6.8)	6 (4.1)	10 (6.8)	2 (2.1)	2 (2.1)	13 (8.8)
適用部位刺激感	0	0	1 12.5)	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	3 (2.3)	6 (4.5)	4 (3.0)	9 (6.8)	1 1.1)	2 (2.1)	13 (9.8)	1 (2.3)	2 (4.5)	3 (6.8)	5 (11.4)	0	3 (2.0)	7 (4.7)	5 3.4)	9 (6.1)	1 (1.1)	2 (2.1)	13 (8.8)
異常感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	0
適用部位異常感覚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0
適用部位腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 0.7)	0	0	0	0	0
適用部位出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	2 1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0
臨床検査	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
C－反応性蛋白増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血小板数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	1 0.8)	0	0	0	0	1 2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0
皮膚熱傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	1 0.8)	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0	0

MedDRA/J Ver.20.1
同一症例の同一PTは1例とカウントした。

2.7.4.2.1.1.5 曝露量別の有害事象及び副作用

曝露量別の有害事象及び副作用の発現率を、それぞれ表 2.7.4.2-10 及び表 2.7.4.2-11 に示す。なお、曝露量は 1 日あたりの平均投与量とした。

(1) 有害事象

本剤の曝露量別の有害事象の発現率は、600 mg/日未満では 93.1%、600 mg/日以上では 93.6%であり、同程度であった。

2.7.4.2.1.1.1 項に示した主な有害事象のうち、曝露量別の有害事象の発現率で差異が認められた事象は、ざ瘡様皮膚炎、インフルエンザ、湿疹及び毛包炎であり、いずれの事象も 600 mg/日以上に比べて 600 mg/日未満での発現率が高かった。その発現率は、600 mg/日未満では、それぞれ 10.9%、12.9%、8.9%、6.9%であり、600 mg/日以上では、それぞれ 4.3%、2.1%、4.3%、2.1%であった。なお、皮膚乾燥、適用部位刺激感及びその他の主な有害事象については、600 mg/日未満と 600 mg/日以上での発現率に大きな差はなかった。

(2) 副作用

本剤の曝露量別の副作用の発現率は、600 mg/日未満では 71.3%、600 mg/日以上では 68.1%であり、有害事象と同様に同程度であった。

2.7.4.2.1.1.1 項に示した主な副作用のうち、曝露量別の副作用の発現率で差異が認められた事象は、ざ瘡様皮膚炎のみであった。600 mg/日以上に比べて 600 mg/日未満での発現率が高く、その発現率は、600 mg/日未満では 7.9%、600 mg/日以上では 2.1%であった。なお、皮膚乾燥、適用部位刺激感及びそう痒症については、600 mg/日未満と 600 mg/日以上での発現率に大きな差はなかった。

曝露量別で発現率の違いが認められた有害事象はざ瘡様皮膚炎、インフルエンザ、湿疹及び毛包炎の 4 事象であり、副作用ではざ瘡様皮膚炎のみでった。いずれの事象も曝露量別の発現率に差異が認められたものの、600 mg/日以上に比べて 600 mg/日未満で高い発現率を示した。従って、曝露量の増加に伴って発現率が上昇した有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-10 曝露量別の有害事象の発現率

SOC名 PT名	PLA群 n=44	～600mg未満 本剤群全体 n=101	 0.05%群 n=8	 0.1%群 n=8	 0.2%群 n=85	600mg以上 本剤群全体 n=47	 0.05%群 n=0	 0.1%群 n=0	 0.2%群 n=47
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
合計	29 (65.9)	94 (93.1)	6 (75.0)	7 (87.5)	81 (95.3)	44 (93.6)	0	0	44 (93.6)
感染症および寄生虫症	**9 (20.5)**	**52 (51.5)**	**3 (37.5)**	**3 (37.5)**	**46 (54.1)**	**17 (36.2)**	**0**	**0**	**17 (36.2)**
口角口唇炎	0	4 (4.0)	0	0	4 (4.7)	2 (4.3)	0	0	2 (4.3)
気管支炎	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
蜂巣炎	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
結膜炎	0	2 (2.0)	0	0	2 (2.4)	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
膀胱炎	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
毛包炎	0	7 (6.9)	0	0	7 (8.2)	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
せつ	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
胃腸炎	0	5 (5.0)	0	0	5 (5.9)	2 (4.3)	0	0	2 (4.3)
歯肉炎	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
帯状疱疹	0	1 (1.0)	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0
麦粒腫	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
膿痂疹	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	1 (2.3)	13 (12.9)	0	0	13 (15.3)	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
伝染性軟属腫	0	2 (2.0)	0	0	2 (2.4)	0	0	0	0
上咽頭炎	5 (11.4)	37 (36.6)	3 (37.5)	2 (25.0)	32 (37.6)	12 (25.5)	0	0	12 (25.5)
外耳炎	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
爪囲炎	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
マイコプラズマ性肺炎	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
副鼻腔炎	2 (4.5)	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
扁桃炎	1 (2.3)	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
上気道感染	0	3 (3.0)	0	0	3 (3.5)	0	0	0	0
尿路感染	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
口腔ヘルペス	1 (2.3)	3 (3.0)	1 (12.5)	0	2 (2.4)	0	0	0	0
ノロウイルス性胃腸炎	0	2 (2.0)	0	0	2 (2.4)	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**	**4 (4.0)**	**0**	**0**	**4 (4.7)**	**1 (2.1)**	**0**	**0**	**1 (2.1)**
リンパ管腫	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
皮膚の新生物	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	0	2 (2.0)	0	0	2 (2.4)	0	0	0	0
腎血管筋脂肪腫	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	**0**	**1 (1.0)**	**0**	**0**	**1 (1.2)**	**1 (2.1)**	**0**	**0**	**1 (2.1)**
貧血	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
鉄欠乏性貧血	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
免疫系障害	**0**	**2 (2.0)**	**0**	**0**	**2 (2.4)**	**0**	**0**	**0**	**0**
季節性アレルギー	0	2 (2.0)	0	0	2 (2.4)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	**0**	**4 (4.0)**	**0**	**0**	**4 (4.7)**	**1 (2.1)**	**0**	**0**	**1 (2.1)**
高コレステロール血症	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	0	2 (2.0)	0	0	2 (2.4)	0	0	0	0
食欲減退	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
精神障害	**1 (2.3)**	**4 (4.0)**	**0**	**0**	**4 (4.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**
攻撃性	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
激越	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
摂食障害	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
不眠症	1 (2.3)	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
社交不安障害	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
神経系障害	**3 (6.8)**	**11 (10.9)**	**0**	**0**	**11 (12.9)**	**3 (6.4)**	**0**	**0**	**3 (6.4)**
意識変容状態	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
運動失調	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
浮動性めまい	0	2 (2.0)	0	0	2 (2.4)	0	0	0	0
てんかん	2 (4.5)	2 (2.0)	0	0	2 (2.4)	3 (6.4)	0	0	3 (6.4)
頭痛	0	4 (4.0)	0	0	4 (4.7)	0	0	0	0
意識消失	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
錯感覚	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
痙攣発作	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
傾眠	0	3 (3.0)	0	0	3 (3.5)	0	0	0	0
脳浮腫	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
白質病変	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
眼障害	**2 (4.5)**	**10 (9.9)**	**0**	**0**	**10 (11.8)**	**6 (12.8)**	**0**	**0**	**6 (12.8)**
眼瞼炎	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	0	2 (4.3)	0	0	2 (4.3)
眼瞼紅斑	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
眼刺激	2 (4.5)	5 (5.0)	0	0	5 (5.9)	3 (6.4)	0	0	3 (6.4)
眼瞼浮腫	0	2 (2.0)	0	0	2 (2.4)	0	0	0	0
眼充血	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
角膜落屑	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
仮性近視	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
心臓障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.1)**	**0**	**0**	**1 (2.1)**
心室性期外収縮	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
血管障害	**0**	**3 (3.0)**	**0**	**0**	**3 (3.5)**	**0**	**0**	**0**	**0**
血腫	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
起立性低血圧	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
ほてり	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0

表 2.7.4.2-10 曝露量別の有害事象の発現率（続き）

SOC名 PT名	PLA群 n=44	～600mg未満				600mg以上			
		本剤群全体 n=101	0.05%群 n=8	0.1%群 n=8	0.2%群 n=85	本剤群全体 n=47	0.05%群 n=0	0.1%群 n=0	0.2%群 n=47
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2 (4.5)**	**13 (12.9)**	**0**	**0**	**13 (15.3)**	**6 (12.8)**	**0**	**0**	**6 (12.8)**
咳嗽	0	2 (2.0)	0	0	2 (2.4)	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
労作性呼吸困難	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
鼻出血	0	2 (2.0)	0	0	2 (2.4)	0	0	0	0
鼻乾燥	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
気胸	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
アレルギー性鼻炎	0	2 (2.0)	0	0	2 (2.4)	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
鼻漏	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
くしゃみ	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
上気道の炎症	2 (4.5)	4 (4.0)	0	0	4 (4.7)	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
鼻部不快感	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
口腔咽頭痛	0	4 (4.0)	0	0	4 (4.7)	0	0	0	0
胃腸障害	**4 (9.1)**	**18 (17.8)**	**1 (12.5)**	**0**	**17 (20.0)**	**13 (27.7)**	**0**	**0**	**13 (27.7)**
腹部不快感	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
腹痛	0	2 (2.0)	0	0	2 (2.4)	0	0	0	0
下腹部痛	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
アフタ性潰瘍	0	1 (1.0)	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0
口唇炎	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
便秘	0	3 (3.0)	0	0	3 (3.5)	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
齲歯	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
下痢	1 (2.3)	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
腸炎	0	0	0	0	0	3 (6.4)	0	0	3 (6.4)
食中毒	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
胃出血	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
胃炎	0	2 (2.0)	0	0	2 (2.4)	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
悪心	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
急性膵炎	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
口内炎	2 (4.5)	7 (6.9)	0	0	7 (8.2)	6 (12.8)	0	0	6 (12.8)
嘔吐	1 (2.3)	2 (2.0)	0	0	2 (2.4)	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
心窩部不快感	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
口の錯感覚	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	**0**	**1 (1.0)**	**0**	**0**	**1 (1.2)**	**1 (2.1)**	**0**	**0**	**1 (2.1)**
肝機能異常	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
薬物性肝障害	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	**9 (20.5)**	**74 (73.3)**	**4 (50.0)**	**4 (50.0)**	**66 (77.6)**	**36 (76.6)**	**0**	**0**	**36 (76.6)**
ざ瘡	0	16 (15.8)	0	1 (12.5)	15 (17.6)	9 (19.1)	0	0	9 (19.1)
脱毛症	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
円形脱毛症	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
寒冷蕁麻疹	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
皮膚嚢腫	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
皮膚炎	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	2 (4.3)	0	0	2 (4.3)
ざ瘡様皮膚炎	0	11 (10.9)	0	0	11 (12.9)	2 (4.3)	0	0	2 (4.3)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	1 (2.3)	3 (3.0)	0	1 (12.5)	2 (2.4)	0	0	0	0
接触皮膚炎	0	8 (7.9)	0	0	8 (9.4)	4 (8.5)	0	0	4 (8.5)
薬疹	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	2 (4.3)	0	0	2 (4.3)
皮膚乾燥	5 (11.4)	36 (35.6)	3 (37.5)	3 (37.5)	30 (35.3)	15 (31.9)	0	0	15 (31.9)
湿疹	0	9 (8.9)	0	0	9 (10.6)	2 (4.3)	0	0	2 (4.3)
皮脂欠乏性湿疹	0	2 (2.0)	1 (12.5)	0	1 (1.2)	0	0	0	0
貨幣状湿疹	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
紅斑	0	7 (6.9)	0	0	7 (8.2)	3 (6.4)	0	0	3 (6.4)
結節性紅斑	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
嵌入爪	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
汗疹	0	2 (2.0)	0	0	2 (2.4)	0	0	0	0
爪甲剥離症	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
丘疹	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
粃糠疹	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
痒疹	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
そう痒症	4 (9.1)	10 (9.9)	0	0	10 (11.8)	6 (12.8)	0	0	6 (12.8)
発疹	0	2 (2.0)	0	0	2 (2.4)	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
脂漏性皮膚炎	0	4 (4.0)	0	0	4 (4.7)	0	0	0	0
皮膚びらん	1 (2.3)	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
皮膚刺激	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
日光皮膚炎	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
皮下気腫	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
蕁麻疹	0	5 (5.0)	0	0	5 (5.9)	2 (4.3)	0	0	2 (4.3)
乾皮症	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
全身紅斑	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
皮脂欠乏症	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
皮膚出血	0	2 (2.0)	0	0	2 (2.4)	2 (4.3)	0	0	2 (4.3)
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**8 (7.9)**	**1 (12.5)**	**0**	**7 (8.2)**	**2 (4.3)**	**0**	**0**	**2 (4.3)**
関節痛	0	2 (2.0)	0	0	2 (2.4)	0	0	0	0
背部痛	0	3 (3.0)	0	0	3 (3.5)	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
側腹部痛	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
筋肉痛	0	1 (1.0)	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0
骨端症	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
椎間板突出	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
足変形	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0

表 2.7.4.2-10 曝露量別の有害事象の発現率（続き）

SOC名 PT名	PLA群 n=44	～600mg未満 本剤群全体 n=101	 0.05%群 n=8	 0.1%群 n=8	 0.2%群 n=85	600mg以上 本剤群全体 n=47	 0.05%群 n=0	 0.1%群 n=0	 0.2%群 n=47
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
腎および尿路障害	**0**	**4 (4.0)**	**0**	**0**	**4 (4.7)**	**1 (2.1)**	**0**	**0**	**1 (2.1)**
排尿困難	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
血尿	0	2 (2.0)	0	0	2 (2.4)	0	0	0	0
失禁	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
蛋白尿	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
尿失禁	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
生殖系および乳房障害	**0**	**1 (1.0)**	**0**	**0**	**1 (1.2)**	**2 (4.3)**	**0**	**0**	**2 (4.3)**
月経困難症	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
卵巣出血	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
外陰腟発疹	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	**13 (29.5)**	**33 (32.7)**	**1 (12.5)**	**1 (12.5)**	**31 (36.5)**	**19 (40.4)**	**0**	**0**	**19 (40.4)**
適用部位刺激感	11 (25.0)	26 (25.7)	1 (12.5)	1 (12.5)	24 (28.2)	14 (29.8)	0	0	14 (29.8)
異常感	1 (2.3)	2 (2.0)	0	0	2 (2.4)	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
倦怠感	0	3 (3.0)	0	0	3 (3.5)	0	0	0	0
末梢性浮腫	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
発熱	1 (2.3)	4 (4.0)	0	0	4 (4.7)	2 (4.3)	0	0	2 (4.3)
腫脹	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
口渇	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
適用部位異常感覚	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
適用部位腫脹	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
適用部位出血	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	2 (4.3)	0	0	2 (4.3)
臨床検査	**3 (6.8)**	**11 (10.9)**	**0**	**0**	**11 (12.9)**	**3 (6.4)**	**0**	**0**	**3 (6.4)**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.3)	2 (2.0)	0	0	2 (2.4)	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
血中カリウム減少	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
血圧低下	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
血中トリグリセリド増加	1 (2.3)	3 (3.0)	0	0	3 (3.5)	0	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
好酸球数増加	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
尿中血陽性	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
低比重リポ蛋白増加	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
体重減少	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
白血球数減少	0	2 (2.0)	0	0	2 (2.4)	0	0	0	0
血小板数増加	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
傷害、中毒および処置合併症	**5 (11.4)**	**18 (17.8)**	**0**	**1 (12.5)**	**17 (20.0)**	**6 (12.8)**	**0**	**0**	**6 (12.8)**
節足動物刺傷	1 (2.3)	7 (6.9)	0	0	7 (8.2)	0	0	0	0
鎖骨骨折	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
凍傷	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
靭帯捻挫	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
引っかき傷	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
擦過傷	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
挫傷	1 (2.3)	4 (4.0)	0	0	4 (4.7)	0	0	0	0
創傷	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
四肢損傷	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
処置による低血圧	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
誤った投与経路	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
処置による疼痛	0	2 (2.0)	0	1 (12.5)	1 (1.2)	0	0	0	0
皮膚擦過傷	2 (4.5)	6 (5.9)	0	0	6 (7.1)	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
皮膚創傷	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
外科および内科処置	**0**	**3 (3.0)**	**0**	**0**	**3 (3.5)**	**0**	**0**	**0**	**0**
治療的塞栓術	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
脳梁離断	0	2 (2.0)	0	0	2 (2.4)	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.20.1
同一症例の同一PTは1例とカウントした。

表 2.7.4.2-11 曝露量別の副作用の発現率

SOC名 PT名	PLA群 n=44	～600mg未満				600mg以上			
		本剤群全体 n=101	0.05%群 n=8	0.1%群 n=8	0.2%群 n=85	本剤群全体 n=47	0.05%群 n=0	0.1%群 n=0	0.2%群 n=47
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
合計	18 (40.9)	72 (71.3)	3 (37.5)	4 (50.0)	65 (76.5)	32 (68.1)	0	0	32 (68.1)
感染症および寄生虫症	**1 (2.3)**	**4 (4.0)**	**1 (12.5)**	**0**	**3 (3.5)**	**1 (2.1)**	**0**	**0**	**1 (2.1)**
結膜炎	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
毛包炎	0	3 (3.0)	0	0	3 (3.5)	0	0	0	0
せつ	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
副鼻腔炎	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	1 (1.0)	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	**0**	**1 (1.0)**	**0**	**0**	**1 (1.2)**	**0**	**0**	**0**	**0**
高トリグリセリド血症	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
神経系障害	**1 (2.3)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.1)**	**0**	**0**	**1 (2.1)**
錯感覚	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
眼障害	**2 (4.5)**	**6 (5.9)**	**0**	**0**	**6 (7.1)**	**3 (6.4)**	**0**	**0**	**3 (6.4)**
眼瞼紅斑	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
眼刺激	2 (4.5)	5 (5.0)	0	0	5 (5.9)	3 (6.4)	0	0	3 (6.4)
眼充血	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
血管障害	**0**	**1 (1.0)**	**0**	**0**	**1 (1.2)**	**0**	**0**	**0**	**0**
ほてり	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.1)**	**0**	**0**	**1 (2.1)**
鼻部不快感	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
胃腸障害	**0**	**2 (2.0)**	**0**	**0**	**2 (2.4)**	**1 (2.1)**	**0**	**0**	**1 (2.1)**
急性膵炎	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
口内炎	0	2 (2.0)	0	0	2 (2.4)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	**8 (18.2)**	**62 (61.4)**	**3 (37.5)**	**3 (37.5)**	**56 (65.9)**	**23 (48.9)**	**0**	**0**	**23 (48.9)**
ざ瘡	0	11 (10.9)	0	1 (12.5)	10 (11.8)	4 (8.5)	0	0	4 (8.5)
皮膚嚢腫	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
ざ瘡様皮膚炎	0	8 (7.9)	0	0	8 (9.4)	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
接触皮膚炎	0	3 (3.0)	0	0	3 (3.5)	2 (4.3)	0	0	2 (4.3)
皮膚乾燥	5 (11.4)	33 (32.7)	3 (37.5)	3 (37.5)	27 (31.8)	12 (25.5)	0	0	12 (25.5)
湿疹	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
紅斑	0	6 (5.9)	0	0	6 (7.1)	0	0	0	0
そう痒症	4 (9.1)	9 (8.9)	0	0	9 (10.6)	4 (8.5)	0	0	4 (8.5)
発疹	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
脂漏性皮膚炎	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
皮膚刺激	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
蕁麻疹	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
乾皮症	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
皮脂欠乏症	0	0	0	0	0	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
皮膚出血	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	1 (2.1)	0	0	1 (2.1)
腎および尿路障害	**0**	**1 (1.0)**	**0**	**0**	**1 (1.2)**	**0**	**0**	**0**	**0**
蛋白尿	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**12 (27.3)**	**28 (27.7)**	**1 (12.5)**	**1 (12.5)**	**26 (30.6)**	**16 (34.0)**	**0**	**0**	**16 (34.0)**
適用部位刺激感	11 (25.0)	26 (25.7)	1 (12.5)	1 (12.5)	24 (28.2)	14 (29.8)	0	0	14 (29.8)
異常感	1 (2.3)	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
適用部位異常感覚	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
適用部位腫脹	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
適用部位出血	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	2 (4.3)	0	0	2 (4.3)
臨床検査	**1 (2.3)**	**1 (1.0)**	**0**	**0**	**1 (1.2)**	**0**	**0**	**0**	**0**
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
血小板数増加	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	**1 (2.3)**	**2 (2.0)**	**0**	**0**	**2 (2.4)**	**0**	**0**	**0**	**0**
皮膚擦過傷	1 (2.3)	2 (2.0)	0	0	2 (2.4)	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.20.1
同一症例の同一PTは1例とカウントした。

2.7.4.2.1.1.6 血中シロリムス濃度別の有害事象及び副作用

血中シロリムス濃度別の有害事象及び副作用の発現率を、それぞれ表 2.7.4.2-12 及び表 2.7.4.2-13 に示す。

(1) 有害事象

血中シロリムス濃度別の有害事象の発現率は、0.2 ng/mL 未満が 69.6%、0.2 ng/mL 以上 0.5 ng/mL 未満が 36.5%、0.5 ng/mL 以上 1.0 ng/mL 未満が 5.4%、1.0 ng/mL 以上が 4.7%であり、0.2 ng/mL 未満での発現率が最も高かった。

2.7.4.2.1.1.1 項に示した主な有害事象のうち、紅斑の発現率は 0.2 ng/mL 未満及び 0.2 ng/mL 以上 0.5 ng/mL 未満が同率の 2.7%であった。紅斑以外の主な有害事象は、0.2 ng/mL 未満における発現率が高かった。また、そう痒症、接触皮膚炎、湿疹及び眼刺激の 4 事象は、0.5 ng/mL 以上での発現はなかった。

(2) 副作用

血中シロリムス濃度別の副作用の発現率は、0.2 ng/mL 未満が 46.6%、0.2 ng/mL 以上 0.5 ng/mL 未満が 20.9%、0.5 ng/mL 以上 1.0 ng/mL 未満が 2.0%、1.0 ng/mL 以上が 2.7%であり、有害事象と同様に 0.2 ng/mL 未満での発現率が最も高かった。

2.7.4.2.1.1.1 項に示した主な副作用のうち、ざ瘡の発現率は、0.2 ng/mL 未満と 0.2 ng/mL 以上 0.5 ng/mL 未満が同率の 4.7%であった。ざ瘡以外の主な副作用は、0.2 ng/mL 未満における発現率が高かった。また、そう痒症、ざ瘡様皮膚炎及び眼刺激は、0.5 ng/mL 以上での発現はなかった。

血中シロリムス濃度別の有害事象及び副作用において、血中シロリムス濃度の上昇に伴って、発現率が上昇する有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-12 血中シロリムス濃度別の有害事象

SOC名	PLA群 n=44	0.05%群 n=8				0.1%群 n=8				0.2%群 n=132					本剤群全体 n=148				
PT名	プラセボ	0.2ng/mL 未満	0.2ng/mL 以上 0.5ng/mL 未満	0.5ng/mL 以上 1ng/mL 未満	1ng/mL 以上	0.2ng/mL 未満	0.2ng/mL 以上 0.5ng/mL 未満	0.5ng/mL 以上 1ng/mL 未満	1ng/mL 以上	0.2ng/mL 未満	0.2ng/mL 以上 0.5ng/mL 未満	0.5ng/mL 以上 1ng/mL 未満	1ng/mL 以上	不明	0.2ng/mL 未満	0.2ng/mL 以上 0.5ng/mL 未満	0.5ng/mL 以上 1ng/mL 未満	1ng/mL 以上	不明
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
合計	29 (65.9)	6 (75.0)	0	0	0	7 (87.5)	0	0	0	90 (68.2)	54 (40.9)	8 (6.1)	7 (5.3)	2 (1.5)	103 (69.6)	54 (36.5)	8 (5.4)	7 (4.7)	2 (1.4)
感染症および寄生虫症	**9 (20.5)**	**3 (37.5)**	**0**	**0**	**0**	**3 (37.5)**	**0**	**0**	**0**	**44 (33.3)**	**25 (18.9)**	**5 (3.8)**	**3 (2.3)**	**0**	**50 (33.8)**	**25 (16.9)**	**5 (3.4)**	**3 (2.0)**	**0**
口角口唇炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (3.0)	3 (2.3)	0	0	0	4 (2.7)	3 (2.0)	0	0	0
気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
膀胱炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
毛包炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7 (5.3)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	7 (4.7)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
せつ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (3.0)	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	4 (2.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
歯肉炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
帯状疱疹	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
麦粒腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
膿痂疹	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	7 (5.3)	6 (4.5)	1 (0.8)	0	0	7 (4.7)	6 (4.1)	1 (0.7)	0	0
伝染性軟属腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0
上咽頭炎	5 (11.4)	3 (37.5)	0	0	0	2 (25.0)	0	0	0	32 (24.2)	14 (10.6)	4 (3.0)	1 (0.8)	0	37 (25.0)	14 (9.5)	4 (2.7)	1 (0.7)	0
外耳炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
爪囲炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
マイコプラズマ性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
副鼻腔炎	2 (4.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
扁桃炎	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
上気道感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	1 (0.8)	0	2 (1.4)	0	0	1 (0.7)	0
尿路感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
口腔ヘルペス	1 (2.3)	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.4)	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**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**3 (2.3)**	**2 (1.5)**	**0**	**0**	**0**	**3 (2.0)**	**2 (1.4)**	**0**	**0**	**0**
リンパ管腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
皮膚の新生物	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0
腎血管筋脂肪腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (1.5)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (1.4)**	**0**	**0**	**0**	**0**
貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
免疫系障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (1.5)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (1.4)**	**0**	**0**	**0**	**0**
季節性アレルギー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**5 (3.8)**	**1 (0.8)**	**0**	**0**	**0**	**5 (3.4)**	**1 (0.7)**	**0**	**0**	**0**
高コレステロール血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0
食欲減退	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0
精神障害	**1 (2.3)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**3 (2.3)**	**1 (0.8)**	**0**	**1 (0.8)**	**0**	**3 (2.0)**	**1 (0.7)**	**0**	**1 (0.7)**	**0**
攻撃性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
激越	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
摂食障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
不眠症	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0
社交不安障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0

表 2.7.4.2-12 血中シロリムス濃度別の有害事象（続き）

SOC名	PLA群 n=44	0.05%群 n=8				0.1%群 n=8				0.2%群 n=132					本剤群全体 n=148				
PT名	プラセボ	0.2ng/mL 未満	0.2ng/mL 以上 0.5ng/mL 未満	0.5ng/mL 以上 1ng/mL 未満	1ng/mL 以上	0.2ng/mL 未満	0.2ng/mL 以上 0.5ng/mL 未満	0.5ng/mL 以上 1ng/mL 未満	1ng/mL 以上	0.2ng/mL 未満	0.2ng/mL 以上 0.5ng/mL 未満	0.5ng/mL 以上 1ng/mL 未満	1ng/mL 以上	不明	0.2ng/mL 未満	0.2ng/mL 以上 0.5ng/mL 未満	0.5ng/mL 以上 1ng/mL 未満	1ng/mL 以上	不明
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
神経系障害	**3 (6.8)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**10 (7.6)**	**5 (3.8)**	**0**	**1 (0.8)**	**0**	**10 (6.8)**	**5 (3.4)**	**0**	**1 (0.7)**	**0**
意識変容状態	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
運動失調	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0
てんかん	2 (4.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.3)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	3 (2.0)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.3)	1 (0.8)	0	0	0	3 (2.0)	1 (0.7)	0	0	0
意識消失	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
錯感覚	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
痙攣発作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
傾眠	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0
脳浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
白質病変	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
眼障害	**2 (4.5)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**10 (7.6)**	**4 (3.0)**	**2 (1.5)**	**0**	**1 (0.8)**	**10 (6.8)**	**4 (2.7)**	**2 (1.4)**	**0**	**1 (0.7)**
眼瞼炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	0
眼瞼紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
眼刺激	2 (4.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (3.0)	3 (2.3)	0	0	1 (0.8)	4 (2.7)	3 (2.0)	0	0	1 (0.7)
眼瞼浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0
眼充血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
角膜落屑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
仮性近視	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
心臓障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.8)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**	**0**	**0**	**0**
心室性期外収縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
血管障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (1.5)**	**0**	**1 (0.8)**	**0**	**0**	**2 (1.4)**	**0**	**1 (0.7)**	**0**	**0**
血腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
起立性低血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
ほてり	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2 (4.5)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**10 (7.6)**	**7 (5.3)**	**1 (0.8)**	**1 (0.8)**	**0**	**10 (6.8)**	**7 (4.7)**	**1 (0.7)**	**1 (0.7)**	**0**
咳嗽	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0
労作性呼吸困難	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0
鼻乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
気胸	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0
鼻漏	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
くしゃみ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
上気道の炎症	2 (4.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.3)	2 (1.5)	0	0	0	3 (2.0)	2 (1.4)	0	0	0
鼻部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.3)	0	0	1 (0.8)	0	3 (2.0)	0	0	1 (0.7)	0

表 2.7.4.2-12 血中シロリムス濃度別の有害事象（続き）

SOC名	PLA群 n=44	0.05%群 n=8				0.1%群 n=8				0.2%群 n=132					本剤群全体 n=148				
PT名	プラセボ	0.2ng/mL未満	0.2ng/mL以上0.5ng/mL未満	0.5ng/mL以上1ng/mL未満	1ng/mL以上	0.2ng/mL未満	0.2ng/mL以上0.5ng/mL未満	0.5ng/mL以上1ng/mL未満	1ng/mL以上	0.2ng/mL未満	0.2ng/mL以上0.5ng/mL未満	0.5ng/mL以上1ng/mL未満	1ng/mL以上	不明	0.2ng/mL未満	0.2ng/mL以上0.5ng/mL未満	0.5ng/mL以上1ng/mL未満	1ng/mL以上	不明
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
胃腸障害	**4 (9.1)**	**1 (12.5)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**19 (14.4)**	**7 (5.3)**	**1 (0.8)**	**3 (2.3)**	**0**	**20 (13.5)**	**7 (4.7)**	**1 (0.7)**	**3 (2.0)**	**0**
腹部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
腹痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0
下腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
アフタ性潰瘍	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
口唇炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
便秘	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	0	2 (1.4)	2 (1.4)	0	0	0
齲歯	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0
下痢	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0
腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0
食中毒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
胃出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
胃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
悪心	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
急性膵炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
口内炎	2 (4.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	7 (5.3)	3 (2.3)	1 (0.8)	2 (1.5)	0	7 (4.7)	3 (2.0)	1 (0.7)	2 (1.4)	0
嘔吐	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0	0	3 (2.0)	0	0	0	0
心窩部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
口の錯感覚	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.8)**	**1 (0.8)**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.7)**	**1 (0.7)**	**0**	**0**
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
薬物性肝障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0

表 2.7.4.2-12 血中シロリムス濃度別の有害事象（続き）

SOC名	PLA群 n=44	0.05%群 n=8				0.1%群 n=8				0.2%群 n=132					本剤群全体 n=148				
PT名	プラセボ	0.2ng/mL未満	0.2ng/mL以上0.5ng/mL未満	0.5ng/mL以上1ng/mL未満	1ng/mL以上	0.2ng/mL未満	0.2ng/mL以上0.5ng/mL未満	0.5ng/mL以上1ng/mL未満	1ng/mL以上	0.2ng/mL未満	0.2ng/mL以上0.5ng/mL未満	0.5ng/mL以上1ng/mL未満	1ng/mL以上	不明	0.2ng/mL未満	0.2ng/mL以上0.5ng/mL未満	0.5ng/mL以上1ng/mL未満	1ng/mL以上	不明
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
皮膚および皮下組織障害	**9 (20.5)**	**4 (50.0)**	**0**	**0**	**0**	**4 (50.0)**	**0**	**0**	**0**	**69 (52.3)**	**36 (27.3)**	**5 (3.8)**	**4 (3.0)**	**2 (1.5)**	**77 (52.0)**	**36 (24.3)**	**5 (3.4)**	**4 (2.7)**	**2 (1.4)**
ざ瘡	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	12 (9.1)	9 (6.8)	1 (0.8)	2 (1.5)	0	13 (8.8)	9 (6.1)	1 (0.7)	2 (1.4)	0
脱毛症	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
円形脱毛症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
寒冷蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
皮膚嚢腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0	0	3 (2.0)	0	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9 (6.8)	4 (3.0)	0	1 (0.8)	0	9 (6.1)	4 (2.7)	0	1 (0.7)	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	1 (2.3)	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	3 (2.0)	0	0	0	0
接触皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8 (6.1)	4 (3.0)	0	0	1 (0.8)	8 (5.4)	4 (2.7)	0	0	1 (0.7)
薬疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
皮膚乾燥	5 (11.4)	3 (37.5)	0	0	0	3 (37.5)	0	0	0	32 (24.2)	13 (9.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	38 (25.7)	13 (8.8)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10 (7.6)	2 (1.5)	0	0	0	10 (6.8)	2 (1.4)	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0
貨幣状湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (3.0)	4 (3.0)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (2.7)	4 (2.7)	0	1 (0.7)	1 (0.7)
結節性紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
嵌入爪	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
汗疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0
爪甲剥離症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
丘疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
粃糠疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
痒疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
そう痒症	4 (9.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	12 (9.1)	4 (3.0)	0	0	0	12 (8.1)	4 (2.7)	0	0	0
発疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	2 (1.5)	0	1 (0.7)	0	0	2 (1.4)	0
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	0	2 (1.4)	2 (1.4)	0	0	0
皮膚びらん	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
皮膚刺激	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0
日光皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
皮下気腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (3.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	5 (3.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
乾皮症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
全身紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
皮脂欠乏症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
皮膚出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	0	2 (1.4)	2 (1.4)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**1 (12.5)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**8 (6.1)**	**3 (2.3)**	**0**	**0**	**0**	**9 (6.1)**	**3 (2.0)**	**0**	**0**	**0**
関節痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (3.0)	1 (0.8)	0	0	0	4 (2.7)	1 (0.7)	0	0	0
側腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
筋肉痛	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
骨端症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
椎間板突出	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
足変形	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0

表 2.7.4.2-12 血中シロリムス濃度別の有害事象（続き）

SOC名 PT名	PLA群 n=44	0.05%群 n=8				0.1%群 n=8				0.2%群 n=132					本剤群全体 n=148				
	プラセボ	0.2ng/mL 未満	0.2ng/mL 以上 0.5ng/mL 未満	0.5ng/mL 以上 1ng/mL 未満	1ng/mL 以上	0.2ng/mL 未満	0.2ng/mL 以上 0.5ng/mL 未満	0.5ng/mL 以上 1ng/mL 未満	1ng/mL 以上	0.2ng/mL 未満	0.2ng/mL 以上 0.5ng/mL 未満	0.5ng/mL 以上 1ng/mL 未満	1ng/mL 以上	不明	0.2ng/mL 未満	0.2ng/mL 以上 0.5ng/mL 未満	0.5ng/mL 以上 1ng/mL 未満	1ng/mL 以上	不明
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (3.8)	0	0	0	0	5 (3.4)	0	0	0	0
排尿困難	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0
失禁	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
蛋白尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
尿失禁	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	2 (1.5)	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.4)	0	0	0
月経困難症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
卵巣出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
外陰腟発疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (29.5)	1 (12.5)	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	33 (25.0)	13 (9.8)	2 (1.5)	3 (2.3)	0	35 (23.6)	13 (8.8)	2 (1.4)	3 (2.0)	0
適用部位刺激感	11 (25.0)	1 (12.5)	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	24 (18.2)	11 (8.3)	1 (0.8)	2 (1.5)	0	26 (17.6)	11 (7.4)	1 (0.7)	2 (1.4)	0
異常感	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
倦怠感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	2 (1.5)	0	1 (0.7)	0	0	2 (1.4)	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
発熱	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (3.0)	2 (1.5)	0	0	0	4 (2.7)	2 (1.4)	0	0	0
腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
口渇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
適用部位異常感覚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
適用部位腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
適用部位出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0	0	3 (2.0)	0	0	0	0
臨床検査	3 (6.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	10 (7.6)	4 (3.0)	1 (0.8)	0	0	10 (6.8)	4 (2.7)	1 (0.7)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血中カリウム減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血圧低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
血中トリグリセリド増加	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0	0	3 (2.0)	0	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好酸球数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
尿中血陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
体重減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
白血球数減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0
血小板数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	5 (11.4)	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	13 (9.8)	8 (6.1)	2 (1.5)	2 (1.5)	0	14 (9.5)	8 (5.4)	2 (1.4)	2 (1.4)	0
節足動物刺傷	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	3 (2.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	2 (1.4)	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
鎖骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
凍傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
靭帯捻挫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
引っかき傷	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
擦過傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0
挫傷	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	0	2 (1.4)	2 (1.4)	0	0	0
創傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0
四肢損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
処置による低血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
誤った投与経路	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
処置による疼痛	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	2 (1.4)	0	0	0	0
皮膚擦過傷	2 (4.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (3.0)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	4 (2.7)	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0
皮膚創傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
外科および内科処置	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
治療的塞栓術	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0
脳梁離断	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0

MedDRA/J Ver.20.1
同一症例の同一PTは1例とカウントした。

表 2.7.4.2-13 血中シロリムス濃度別の副作用

SOC名	PLA群 n=44	0.05%群 n=8				0.1%群 n=8				0.2%群 n=132					本剤群全体 n=148				
PT名	プラセボ	0.2ng/mL 未満	0.2ng/mL 以上 0.5ng/mL 未満	0.5ng/mL 以上 1ng/mL 未満	1ng/mL 以上	0.2ng/mL 未満	0.2ng/mL 以上 0.5ng/mL 未満	0.5ng/mL 以上 1ng/mL 未満	1ng/mL 以上	0.2ng/mL 未満	0.2ng/mL 以上 0.5ng/mL 未満	0.5ng/mL 以上 1ng/mL 未満	1ng/mL 以上	不明	0.2ng/mL 未満	0.2ng/mL 以上 0.5ng/mL 未満	0.5ng/mL 以上 1ng/mL 未満	1ng/mL 以上	不明
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
合計	18 (40.9)	3 (37.5)	0	0	0	4 (50.0)	0	0	0	62 (47.0)	31 (23.5)	3 (2.3)	4 (3.0)	2 (1.5)	69 (46.6)	31 (20.9)	3 (2.0)	4 (2.7)	2 (1.4)
感染症および寄生虫症	1 (2.3)	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0
結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
毛包炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	0	2 (1.4)	1 (0.7)	0	0	0
せつ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
副鼻腔炎	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
神経系障害	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
錯感覚	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
眼障害	2 (4.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (3.8)	3 (2.3)	0	0	1 (0.8)	5 (3.4)	3 (2.0)	0	0	1 (0.7)
眼瞼紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
眼刺激	2 (4.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (3.0)	3 (2.3)	0	0	1 (0.8)	4 (2.7)	3 (2.0)	0	0	1 (0.7)
眼充血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
ほてり	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
鼻部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	2 (1.5)	0	0	0	1 (0.7)	2 (1.4)	0	0	0
急性膵炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	8 (18.2)	3 (37.5)	0	0	0	3 (37.5)	0	0	0	52 (39.4)	24 (18.2)	2 (1.5)	3 (2.3)	2 (1.5)	58 (39.2)	24 (16.2)	2 (1.4)	3 (2.0)	2 (1.4)
ざ瘡	0	0	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	6 (4.5)	7 (5.3)	0	1 (0.8)	0	7 (4.7)	7 (4.7)	0	1 (0.7)	0
皮膚嚢腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6 (4.5)	3 (2.3)	0	0	0	6 (4.1)	3 (2.0)	0	0	0
接触皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0	1 (0.8)	2 (1.4)	2 (1.4)	0	0	1 (0.7)
皮膚乾燥	5 (11.4)	3 (37.5)	0	0	0	3 (37.5)	0	0	0	27 (20.5)	11 (8.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	33 (22.3)	11 (7.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	0
湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (3.0)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (2.7)	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)
そう痒症	4 (9.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	10 (7.6)	3 (2.3)	0	0	0	10 (6.8)	3 (2.0)	0	0	0
発疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
皮膚刺激	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
乾皮症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
皮脂欠乏症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
皮膚出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
蛋白尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (27.3)	1 (12.5)	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	28 (21.2)	11 (8.3)	1 (0.8)	2 (1.5)	0	30 (20.3)	11 (7.4)	1 (0.7)	2 (1.4)	0
適用部位刺激感	11 (25.0)	1 (12.5)	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	24 (18.2)	11 (8.3)	1 (0.8)	2 (1.5)	0	26 (17.6)	11 (7.4)	1 (0.7)	2 (1.4)	0
異常感	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
適用部位異常感覚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
適用部位腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0	0
適用部位出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.3)	0	0	0	0	3 (2.0)	0	0	0	0
臨床検査	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
C－反応性蛋白増加	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血小板数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0
皮膚擦過傷	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0

MedDRA/J Ver.20.1
同一症例の同一PTは1例とカウントした。

2.7.4.2.1.2 死亡

第 I/II 相試験、検証試験及び長期試験のいずれの試験においても、死亡例の報告はなかった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

試験別のその他の重篤な有害事象（以下、「重篤な有害事象」）の発現率を表 2.7.4.2-14 に示す。

重篤な有害事象は、第 I/II 相試験の 0.2%群で 1 例 2 件、プラセボ群で 1 例 1 件、検証試験の本剤群で 1 例 2 件、長期試験では 7 例 8 件に認められ、本剤併合における重篤な有害事象の発現率は 6.1%であった。

表 2.7.4.2-14 試験別の重篤な有害事象の発現率

試験	第 I/II 相試験				検証試験		長期試験	本剤合計
投与群	0.05%	0.1%	0.2%	プラセボ	NPC-12G	プラセボ	NPC-12G	
安全性評価例数	8	8	8	12	30	32	94	148
SAE 例数(%)	0	0	1(12.5)	1(8.3)	1(3.3)	0	7(7.4)	9(6.1)

(1) 第 I/II 相試験における重篤な有害事象

第 I/II 相試験で認められた重篤な有害事象の要約を表 2.7.4.2-15 に示す。

重篤な有害事象がプラセボ群及び本剤 0.2%群の各 1 例に発現した。いずれの症例も成人であり、小児では重篤な有害事象は認められなかった。

重篤性は、いずれの事象も「治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされるもの」であった。また、いずれも治験薬との因果関係は否定され、症状の消失又は回復が確認された。

表 2.7.4.2-15 重篤な有害事象の要約（第 I/II 相試験）

識別コード 年齢・性別 投与群	有害事象名[*1]	重篤性	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係	治験薬の投与期間	経過
P-[redacted] 2[redacted] 歳・男性 プラセボ群	てんかん 〔てんかん〕	入院又は入院期間の延長	該当せず[*2]	回復	否定できる	[redacted] ～ [redacted]	SAE 発現日：[redacted] （治験薬投与 82 日目） 転帰日　：投与123日目
P-[redacted] 3[redacted] 歳・女性 0.2%群	気胸 〔両側再発性気胸〕	入院又は入院期間の延長	変更せず	回復	否定できる	[redacted] ～ [redacted]	SAE 発現日：[redacted] （治験薬投与 31 日目） 転帰日　：投与101日目 胸腔ドレナージ施行 胸腔鏡下肺被覆術施行
	気胸 〔再発性気胸〕	入院又は入院期間の延長	該当せず[*2]	回復	否定できる	同上	SAE 発現日：[redacted] （治験薬投与 107 日目） 転帰日　：投与132日目 胸腔ドレナージ施行 胸腔鏡下肺被覆術施行

*1：MedDRA（PT）〔症例報告書の医師記載有害事象名〕
*2：投与終了後のため該当せず
引用先：＜5.3.5.1-1＞

*情報提供時に転帰日は投与開始からの日数に置き換えを行った。

各事象について、治験薬との因果関係を判断した治験責任医師の見解を以下に示す。

1)　てんかん〔医師記載有害事象名：てんかん〕：P-[redacted]（プラセボ群）
本事象は合併症であるてんかんの悪化によるものであり、治験薬投与終了後に悪化したものであることから、治験薬との因果関係は「否定できる」と判断した。

2)　気胸〔医師記載有害事象名：両側再発性気胸〕：P-[redacted]（0.2%群）
本事象は合併症であるリンパ脈管筋腫症の症状と考えられることから、治験薬との因果関係は「否定できる」と判断した。

3)　気胸〔医師記載有害事象名：再発性気胸〕：P-[redacted]（0.2%群）
本事象は両側再発性気胸と同様、合併症であるリンパ脈管筋腫症の症状と考えられることから、治験薬との因果関係は「否定できる」と判断した。

(2) 検証試験における重篤な有害事象

検証試験で認められた重篤な有害事象の要約を表 2.7.4.2-16 に示す。

重篤な有害事象が本剤群の 1 例（2 件）に認められた。当該症例は成人であり、小児では重篤な有害事象は認められなかった。

重篤性は、いずれの事象も「治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされるもの」であった。また、治験薬との因果関係は、急性膵炎は否定できない、胃出血は否定できると判定されたが、いずれの事象も治験薬の投与期間中に症状の消失又は回復が確認された。

表 2.7.4.2-16 重篤な有害事象の要約（検証試験）

識別コード 年齢・性別 投与群	有害事象名*1	重篤性	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係	治験薬の投与期間	経過
NPC-[redacted] 2[redacted] 歳・男性 本剤群	急性膵炎 〔急性膵炎〕	入院又は入院期間の延長	変更せず	回復	否定できない	[redacted] ～ [redacted]	SAE 発現日：[redacted] （治験薬投与 40 日目） 転帰日　：投与64日目
	胃出血 〔胃出血〕	入院又は入院期間の延長	変更せず	回復	否定できる	同上	SAE 発現日：[redacted] （治験薬投与 40 日目） 転帰日　：投与64日目

*1：MedDRA（PT）〔症例報告書の医師記載有害事象名〕
引用先：<5.3.5.1-2>　表 16.2.5.2.　表 16.2.7.1.

各事象について、治験薬との因果関係を判断した治験責任医師の見解を以下に示す。

1)　急性膵炎〔医師記載有害事象名：急性膵炎〕（NPC-[redacted]：本剤群）
本事象について、呑気・高度便秘による著明な腸管ガスによる膵臓の圧迫が原因と考えられるため、治験薬との因果関係は乏しいと判断するが、ラパマイシンによる急性膵炎が文献上報告されており、関連性を否定できないと判断した。

2)　胃出血〔医師記載有害事象名：胃出血〕（NPC-[redacted]：本剤群）
本事象について、原因は不明であるが臨床経過から治験薬との因果関係は否定できると判断した。

*情報提供時に転帰日は投与開始からの日数に置き換えを行った。

(3) 長期試験における重篤な有害事象

長期試験で認められた重篤な有害事象の要約を表 2.7.4.2-17 に示す。

重篤な有害事象は 7 例 (8 件) に認められた。7 例のうち、成人は 2 例、小児は 5 例であった。

重篤性は、「治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされるもの」及び「治験実施計画書に規定された重篤な有害事象基準に準じて重篤であるもの」であった。また、すべての事象が治験薬との因果関係は否定できると判定され、治験薬の投与量を変更せずに症状の消失又は回復が確認された。

表 2.7.4.2-17 重篤な有害事象の要約（長期試験）

識別コード 年齢・性別	有害事象名*1	重篤性	治験薬の処置	転帰	治験薬との因果関係	治験薬の投与期間	経過
NPC-[redacted] 3[redacted] 歳・女性	気胸 〔左肺気胸〕	入院又は入院期間の延長 その他*2	変更せず	回復	否定できる	[redacted] ～ 継続中	SAE 発現日：[redacted] （治験薬投与 142 日目） 転帰日　：投与188日目
NPC-[redacted] 3[redacted] 歳・男性	治療的塞栓術 〔治療的塞栓術〕	入院又は入院期間の延長	該当せず*3	回復	否定できる	[redacted] ～ [redacted]	SAE 発現日：[redacted] （治験薬投与 104 日目） 転帰日　：投与106日目
NPC-[redacted] 1[redacted] 歳・男性	マイコプラズマ性肺炎 〔マイコプラズマ肺炎〕	入院又は入院期間の延長	変更せず	回復	否定できる	[redacted] ～ 継続中	SAE 発現日：[redacted] （治験薬投与 78 日目） 転帰日　：投与102日目
NPC-[redacted] [redacted] 歳・男性	脳梁離断 〔脳梁離断〕	入院又は入院期間の延長	変更せず	回復	否定できる	[redacted] ～ 継続中	SAE 発現日：[redacted] （治験薬投与 132 日目） 転帰日　：投与146日目
NPC-[redacted] [redacted] 歳・男性	誤った投与経路 〔誤った投与経路〕	その他*2	変更せず	回復	否定できる	[redacted] ～ 継続中	SAE 発現日：[redacted] （治験薬投与 117 日目） 転帰日　：投与117日目
	脳梁離断 〔脳梁離断〕	入院又は入院期間の延長	変更せず	回復	否定できる	同上	SAE 発現日：[redacted] （治験薬投与 300 日目） 転帰日　：投与360日目
NPC-[redacted] [redacted] 歳・男性	痙攣発作 〔痙攣発作〕	入院又は入院期間の延長	変更せず	回復	否定できる	[redacted] ～ 継続中	SAE 発現日：[redacted] （治験薬投与 136 日目） 転帰日　：投与137日目
NPC-[redacted] [redacted] 歳・女性	脳浮腫 〔脳浮腫〕	入院又は入院期間の延長	変更せず	回復	否定できる	[redacted] ～ 継続中	SAE 発現日：[redacted] （治験薬投与 136 日目） 転帰日　：投与142日目

*1：MedDRA (PT)〔症例報告書の医師記載有害事象名〕

*2：下記 1)～5) に準じて重篤であるもの

1) 死亡、2) 死亡につながるおそれのあるもの、3) 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされるもの、4) 障害、5) 障害につながるおそれのあるもの

*3：投与終了後のため該当せず

引用先：＜5.3.5.2-2＞　表 16.2.5.3.　表 16.2.7.1.　表 16.2.7.2.

各事象について、治験薬との因果関係を判断した治験責任医師の見解を以下に示す。

1)　気胸〔医師記載有害事象名：左肺気胸〕(NPC-[redacted])

治験薬は外用薬であり全身作用は極めて少ないと思われる。

2)　治療的塞栓術〔医師記載有害事象名：治療的塞栓術〕(NPC-[redacted])

*情報提供時に転帰日は投与開始からの日数に置き換えを行った。

腎血管筋脂肪腫は結節性硬化症による症状であり原疾患に含まれる。また、今回の入院は治療変更に伴う入院であり、腎血管筋脂肪腫が悪化したわけではない。腎血管筋脂肪腫は治験薬投与開始以前からの症状のため、治験薬との因果関係はない。

3) マイコプラズマ性肺炎〔医師記載有害事象名：マイコプラズマ肺炎〕(NPC-[redacted])
アフィニトールによる免疫抑制作用によって引き起こされたものである。

4) 脳梁離断〔医師記載有害事象名：脳梁離断〕(NPC-[redacted])
本事象は原疾患の合併症の治療を目的として予定されたものであり、てんかんの症状についての悪化は認められず、また、治験薬は皮膚病変に対する外用剤であり、全身作用は極めて低いと考えられる。そのため、本事象と治験薬との因果関係は否定される。

5) 誤った投与経路〔医師記載有害事象名：誤った投与経路〕(NPC-[redacted])
本事象は合併症であるてんかん発作により偶発的に生じたものであるため、治験薬との因果関係は否定できると考えられる。

6) 脳梁離断〔医師記載有害事象名：脳梁離断〕(NPC-[redacted])
治験薬は皮膚病変に対する外用剤であるため全身性の作用は極めて低いと考えられ、さらに治験薬投与開始から著明に West 症候群の悪化が認められないため、本事象との治験薬の因果関係は否定できる。

7) 痙攣発作〔医師記載有害事象名：痙攣発作〕(NPC-[redacted])
原疾患の合併症に関連する事象であるため、治療薬とは直接的な関係はないと考える。また、治験薬は皮膚病変に対する外用剤であり、全身作用は極めて低いと考えられる。そのため、本事象と治験薬との因果関係は否定できると判断する。

8) 脳浮腫〔医師記載有害事象名：脳浮腫〕(NPC-[redacted])
脳外科術後に高頻度に起こり得る合併症であり、今回もそうであると考える。治験薬は、皮膚病変に対する外用剤であり、全身作用は極めて低いと考えられることより本事象と治験薬との因果関係は否定できると判断する。

以上より、第 I/II 相試験、検証試験及び長期試験で認められた重篤な有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、検証試験で認められた急性膵炎の 1 件のみであった。本事象について、治験責任医師は「因果関係は乏しいと判断するが、関連性を否定できない」との見解を示しており、治験薬の投与量を変更せずに投与を継続したまま症状が回復していること、また、当該症例の血中シロリムス濃度が極めて低濃度(投与開始 4 週後:0.3684 ng/mL、投与開始 12 週後：0.2651 ng/mL) であったことなどを考慮すると、当該事象が本剤によって発現した可能性は低いものと考えられた。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

本剤の臨床試験における「その他の重要な有害事象」は、治験薬投与中止に至った有害事象、治験薬の休薬又は中断に至った有害事象、治験薬の減量に至った有害事象及び皮膚刺激症状とした。皮膚刺激症状については、本剤が外用剤であること、基剤にエタノールを含むこと並びに本剤と構造が類似しているタクロリムス水和物の軟膏剤（プロトピック®軟膏）の安全性プロファイルを参考にし、本剤の重要な有害事象の一つとして定義した。

2.7.4.2.1.4.1 治験薬投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の要約を表 2.7.4.2-18 に示す。

第 I/II 相試験及び検証試験において、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

長期試験において、長期試験で投与中止に至った有害事象は 2 例（3 件）に認められ、その内訳は、眼刺激、紅斑及び接触皮膚炎の 3 件であった。いずれの事象も治験薬投与開始直後もしくは早期に有害事象の発現が認められ、投与中止後に有害事象の消失又は回復が確認された。また、すべての事象が治験薬との因果関係は否定できないと判定された。

眼刺激、紅斑は同一症例に認められ、治験責任医師等が治験の継続が困難であると判断した。なお、接触皮膚炎の発現が認められた症例の主な中止理由は、被験者又はその代諾者からの中止の申し出であった。

表 2.7.4.2-18 投与中止に至った有害事象の要約

試験	識別コード 年齢・性別 投与群	当該症例の 皮膚病変	有害事象名 〔医師記載事象名〕	発現部位	治験薬との 因果関係	発現期間	治験薬の 処置	転帰	治験薬 投与期間	治験責任医師等の見解等
長期 試験	NPC-[redacted] 3[redacted] 歳・女性	血管線維腫	眼刺激 〔眼の刺激〕	未塗布部位	否定できない	[redacted] ～ [redacted]	投与中止	回復	[redacted] ～ [redacted]	眼の近くに外用しており、関連ありと考える。
			紅斑 〔皮膚発赤〕	治験薬塗布 部位	否定できない	[redacted] ～ [redacted]	投与中止	回復	同上	塗布部位に一致するため。
	NPC-[redacted] 1[redacted] 歳・男性	血管線維腫	接触皮膚炎 〔接触皮膚炎〕	治験薬塗布 部位	否定できない	[redacted] ～ [redacted]	投与中止	回復	[redacted] ～ [redacted]	塗布部位に一致するため。

引用先：＜5.3.5.2-2＞　表 16.2.5.3.　表 16.2.7.1.　表 16.2.7.11.

*情報提供時に発現期間及び治験薬投与期間は投与開始、中止からの日数もしくは期間の日数に置き換えを行った。

2.7.4.2.1.4.2 治験薬の部分中止に至った有害事象

結節性硬化症の皮膚病変の一部に対して治験薬の投与中止に至った有害事象の要約を表 2.7.4.2-19 に示す。

第 I/II 相試験及び長期試験において、部分中止された症例はなかった。

検証試験において、結節性硬化症の皮膚病変の一部に対して治験薬の投与が中止された有害事象は 2 例（2 件）に認められ、その内訳は、ざ瘡（本剤群、1 例 1 件）、そう痒症（プラセボ群、1 例 1 件）であった。いずれの事象も治験薬塗布部位における有害事象の発現であり、治験薬との因果関係は否定できないと判定された。なお、有害事象の発現部位への投与再開はなかったが、発現部位以外への投与は継続された。

表 2.7.4.2-19 結節性硬化症の皮膚病変の一部分において投与中止に至った有害事象の要約

試験	識別コード 年齢・性別 投与群	当該症例の皮膚病変	治験薬の投与変更となった病変部位	有害事象名 〔医師記載事象名〕	発現部位	治験薬との因果関係	発現期間 （転帰）	治験薬の処置	中断/中止期間	治験薬投与期間	治験責任医師等の見解等
検証試験	NPC-[redacted] 2[redacted] 歳・女性 本剤群	血管線維腫	血管線維腫（額中央部のみ）	ざ瘡 〔尋常性ざ瘡〕	治験薬塗布部位	否定できない	[redacted]投与36日目 ～ [redacted]投与中止61日目 （回復）	投与中止	[redacted]投与46日目 ～ 再開なし	[redacted] ～ [redacted]85日間	治験薬塗布部位に発現し、ざ瘡部位のみ塗布中止後に有害事象が回復したため、治験薬との因果関係は否定できないとされた。 ざ瘡は治験薬塗布部位に認められた小さいにきびであり、ざ瘡発現部位以外の血管線維腫には投与が継続された。
	NPC-[redacted] [redacted] 歳・男性 プラセボ群	血管線維腫 局面（首） 白斑（左頬）	局面（頚部）	そう痒症 〔頚部局面部の痒み〕	治験薬塗布部位	否定できない	[redacted]投与1日目 ～ [redacted]投与中止53日目 （回復）	投与中止	[redacted]投与3日目 ～ 再開なし	[redacted] ～ [redacted]92日間	投与開始日より治験薬塗布部位に発現した痒みであり、治験薬との因果関係は否定できないとされた。 有害事象発現部位である頚部局面のみ塗布中止（局面への塗布は[redacted]投与1日目[redacted]夜～[redacted]2日目[redacted]夜の2日間のみ）し、治験期間終了まで同部位に対する塗布はなかった。 なお、局面以外への治験薬投与は継続された。

引用先：<5.3.5.1-2>　表 16.2.5.2.　表 16.2.7.1.　表 16.2.7.7.

*情報提供時に発現期間、中断/中止期間及び治験薬投与期間は投与開始、中止からの日数もしくは期間の日数に置き換えを行った。

2.7.4.2.1.4.3 治験薬の休薬又は中断に至った有害事象

治験薬の投与が休薬又は中断に至った有害事象の要約を表 2.7.4.2-20 に示す。

第 I/II 相試験において、治験薬の休薬又は中断に至った有害事象は認められなかった。

検証試験においては、本剤群の 1 例（1 件）に、長期試験では 13 例（19 件）に認められ、多くが治験薬塗布部位に認められた皮膚に関連する有害事象であった。接触皮膚炎が 4 件で最も多く、次いで適用部位刺激感が 3 件であり、その他の事象はいずれも各 1 件であった。

治験薬の投与が休薬又は中断に至った有害事象のうち、治験薬未塗布部位に発現した有害事象は 3 件（接触皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、皮膚刺激が各 1 件）であり、皮膚症状ではない有害事象は、肝機能異常 1 件であった。これらはすべての事象について、治験薬との因果関係が否定された。その他の 16 件については、すべてが治験薬塗布部位に生じた皮膚に関連する有害事象であった。

12 ヵ月カットオフ時点で未回復であった長期試験の皮膚刺激 1 件を除き、すべての事象について消失又は回復が確認された。

表 2.7.4.2-20 治験薬の休薬又は中断に至った有害事象

試験	識別コード 年齢・性別 投与群	当該症例の 皮膚病変	有害事象名 〔医師記載 事象名〕	発現部位	治験薬との 因果関係	発現期間 (転帰)	治験薬 の処置	中断/中止 期間 (日数)	治験薬 投与期間	治験責任医師等の見解等
検証試験	NPC-[redacted] 3[redacted] 歳・女性 本剤群	血管線維腫 局面(頭頂) 白斑	接触皮膚炎 〔接触皮膚炎〕	未塗布部位	否定できる	投与18日目 ～ 投与中止6日目 (回復)	投与 中断	投与22日目 夜 ～ [redacted] 朝 (6 日間)	[redacted] ～ 92日間	治験薬未塗布部位である口囲に出現した紅斑であり、食物等による刺激性接触皮膚炎と考えられ、治験薬との因果関係は否定された。念のため一時的に治験薬の塗布を中断した。
長期試験	NPC-[redacted] 1[redacted] 歳・男性	血管線維腫 局面(右頬)	湿疹 〔急性湿疹〕	治験薬塗布 部位	否定 できない	投与8日目 ～ 投与中止15日目 (回復)	投与 中断	投与15日目 ～ [redacted] (14 日間)	[redacted] ～ 継続中	アトピー性皮膚炎の悪化によるものもしくは治験薬の刺激による一過性の反応と考える。
	NPC-[redacted] 2[redacted] 歳・男性	血管線維腫	紅斑 〔紅斑〕	治験薬塗布 部位	否定 できない	投与2日目 ～ 投与中止26日目 (回復)	投与 中断	投与4日目 ～ [redacted] (58 日間)	[redacted] ～ 継続中	既知の副作用であり、因果関係は否定できない。
			適用部位刺激感 〔皮膚刺激症状〕	治験薬塗布 部位	否定 できない	投与65日目 ～ 投与中止47日目 (回復)	投与 中断	投与67日目 ～ [redacted] (46 日間)	同上	休薬から再開した時点で症状出現があり因果関係は否定できない。
			適用部位刺激感 〔皮膚刺激症状〕	治験薬塗布 部位	否定 できない	投与117日目 ～ 投与中止78日目 (回復)	投与 中断	投与118日目 ～ [redacted] (86 日間)	同上	既知の副作用であり、治験薬と皮膚刺激症状に関連あり。
			適用部位刺激感 〔皮膚刺激症状〕	治験薬塗布 部位	否定 できない	投与209日目 ～ 投与中止31日目 (回復)	投与 中断	投与209日目 ～ [redacted] (30 日間)	同上	既知の副作用であり因果関係は否定できない。
	NPC-[redacted] 3[redacted] 歳・女性	血管線維腫	接触皮膚炎 〔接触皮膚炎 (両頬)〕	治験薬塗布 部位	否定 できない	投与320日目 ～ 投与中止43日目 (回復)	投与 中断	投与323日目 ～ [redacted] (42 日間)	[redacted] ～ 継続中	治験薬による接触皮膚炎と考えられる。治験薬塗布部位に発現したため。
	NPC-[redacted] [redacted] 歳・男性	血管線維腫 局面(前額・右頬)	全身紅斑 〔全身（顔面を含む）に散在する紅斑〕	治験薬塗布 部位	否定できる	投与178日目 ～ 投与中止6日目 (回復)	投与 中断	投与178日目 ～ [redacted] (5 日間)	[redacted] ～ 継続中	治験薬塗布していない部位にも発症したため。投与197日目、電話インタビューの際に母親より学校では顔面以外にも紅斑が出現したことが報告されたため、記載内容も変更した。因果関係についての見解は同上にて変更なし。

*情報提供時に発現期間、中断/中止期間及び治験薬投与期間は投与開始、中止からの日数もしくは期間の日数に置き換えを行った。

表 2.7.4.2-20 治験薬の休薬又は中断に至った有害事象（続き）

試験	識別コード 年齢・性別 投与群	当該症例の 皮膚病変	有害事象名 〔医師記載 事象名〕	発現部位	治験薬との 因果関係	発現期間 （転帰）	治験薬 の処置	中断/中止 期間 （日数）	治験薬 投与期間	治験責任医師等の見解等
長期 試験	NPC-[redacted] 2[redacted] 歳・男性	血管線維腫 局面(右頬)	蕁麻疹 〔じんま疹様紅斑〕	治験薬塗布 部位	否定 できない	投与125日目 ～ 投与中止12日目 （回復）	投与 中断	投与135日目 ～ [redacted] （74 日間）	[redacted] ～ 継続中	病変部は、治験薬塗布部位および未塗布部位に及んだ。顔をこすったり、ふとんにこすりつける習癖あり。因果関係ありの理由は、長期試験になってから出現したため。未塗布部位出現は、そうは、摩擦により未塗布部位への治験薬付着が考えられる。
			皮膚擦過傷 〔擦過傷〕	治験薬塗布 部位	否定 できない	投与125日目 ～ 投与中止75日目 （回復）	投与 中断	投与135日目 ～ [redacted] （74 日間）	同上	病変部は、治験薬塗布部位および未塗布部位に及んだ。顔をこすったり、ふとんにこすりつける習癖あり。因果関係ありの理由は、長期試験になってから出現したため。未塗布部位出現は、そうは、摩擦により未塗布部位への治験薬付着が考えられる。
			そう痒症 〔皮膚のかゆみ〕	治験薬塗布 部位	否定 できない	投与125日目 ～ 投与中止75日目 （回復）	投与 中断	投与135日目 ～ [redacted] （74 日間）	同上	病変部は、治験薬塗布部位および未塗布部位に及んだ。顔をこすったり、ふとんにこすりつける習癖あり。因果関係ありの理由は、長期試験になってから出現したため。未塗布部位出現は、そうは、摩擦により未塗布部位への治験薬付着が考えられる。
	NPC-[redacted] 2[redacted] 歳・女性	血管線維腫 局面(左頬)	適用部位腫脹 〔塗布部位の腫脹〕	治験薬塗布 部位	否定 できない	投与18日目 ～ 投与中止17日目 （回復）	投与 中断	投与18日目 ～ [redacted] （39 日間）	[redacted] ～ 継続中	山芋による接触皮膚炎が生じた後に本事象が生じたため、以後、ヤマイモ摂取を控えたところ本事象は生じなかった。ヤマイモ摂取の際に揮発性の物質が顔面に付着し、皮膚バリアに異常をきたし、治験薬により本事象を引き起こした可能性は否定できないため、関連ありとした。
			異常感 〔塗布部位の違和感〕	治験薬塗布 部位	否定 できない	投与57日目 ～ 投与中止0日目 （回復）	投与 中断	投与58日目 ～ [redacted] （13 日間）	同上	塗布部位に高頻度におこるので因果関係あり。
	NPC-[redacted] 3[redacted] 歳・女性	血管線維腫	発疹 〔発疹（右頬）〕	治験薬塗布 部位	否定できる	投与24日目 ～ 投与中止6日目 （回復）	投与 中断	投与24日目 ～ [redacted] （5 日間）	[redacted] ～ 継続中	今までも時々出現していた。生理前後の発疹と判断したため。休薬に至った有害事象は消失しているため投与再開とする。

*情報提供時に発現期間、中断/中止期間及び治験薬投与期間は投与開始、中止からの日数もしくは期間の日数に置き換えを行った。

表 2.7.4.2-20 治験薬の休薬又は中断に至った有害事象（続き）

試験	識別コード 年齢・性別 投与群	当該症例の皮膚病変	有害事象名 〔医師記載事象名〕	発現部位	治験薬との因果関係	発現期間 （転帰）	治験薬の処置	中断/中止期間 （日数）	治験薬投与期間	治験責任医師等の見解等
長期試験	NPC-[redacted] 1[redacted] 歳・女性	血管線維腫 局面（額のほか多数）	肝機能異常 〔肝機能障害〕	－	否定できる	投与176日目 ～ 投与中止22日目 （回復）	投与中断	投与176日目 ～ [redacted] （21 日間）	[redacted] ～ 継続中	1 ヵ月間の食思不振からの急激な回復による肝機能異常と考えるため、治験薬との因果関係なし。
	NPC-[redacted] 1[redacted] 歳・女性	血管線維腫 局面（右頬） 白斑（額）	接触皮膚炎 〔接触皮膚炎〕	治験薬塗布部位	否定できない	投与84日目 ～ 投与中止13日目 （回復）	投与中断	投与115日目 ～ [redacted] （12 日間）	[redacted] ～ 継続中	治験薬塗布後に治験薬塗布部位に出現している皮疹であるため、同治験薬による有害事象であったと考えられる。
	NPC-[redacted] 4[redacted] 歳・女性	血管線維腫	接触皮膚炎 〔接触皮膚炎〕	治験薬塗布部位	否定できる	投与154日目 ～ 投与中止51日目 （回復）	投与中断	投与183日目 ～ [redacted] （50 日間）	[redacted] ～ 継続中	事象回復後、治験薬を塗布しても問題なく経過しており、因果関係は否定的である。
	NPC-[redacted] 1[redacted] 歳・男性	血管線維腫 白斑（塗布対象外）	ざ瘡 〔尋常性ざ瘡〕	治験薬塗布部位	否定できない	投与120日目 ～ 投与中止84日目 （回復）	投与中断	投与268日目 ～ [redacted] （83 日間）	[redacted] ～ 継続中	ざ瘡の副作用が 28%と報告あり
	NPC-[redacted] 1[redacted] 歳・女性	血管線維腫 局面（左眼周辺）	ざ瘡様皮膚炎 〔ざ瘡様発疹の悪化〕	未塗布部位	否定できる	投与36日目 ～ 投与中止11日目 （回復）	投与中断	投与37日目 ～ [redacted] （10 日間）	[redacted] ～ 継続中	治験薬塗布部位と一致していないこととアクアチムローション塗布後に悪化しているため因果関係なしと考えた。
	NPC-[redacted] 1[redacted] 歳・男性	血管線維腫 局面（右額） 白斑（右顎下、頚部）	皮膚刺激 〔刺激性皮膚炎（皮膚刺激）〕	未塗布部位	否定できる	投与228日目 ～ [redacted] （未回復）	投与中断	－*	[redacted] ～ 継続中	外鼻孔外側の紅斑と治験薬の因果関係については、今回の紅斑が鼻をかむことによって生じている刺激性皮膚炎と考えられるため、因果関係はないものと考える。

*：12 ヵ月カットオフ時点では情報未入手
引用先：＜5.3.5.1-2＞　表 16.2.5.6.　表 16.2.7.1.　表 16.2.7.7.
引用先：＜5.3.5.2-2＞　表 16.2.5.3.　表 16.2.7.1.　表 16.2.7.11.

*情報提供時に発現期間、中断/中止期間及び治験薬投与期間は投与開始、中止からの日数もしくは期間の日数に置き換えを行った。

2.7.4.2.1.4.4 治験薬の部分休薬又は部分中断に至った有害事象

結節性硬化症の皮膚病変の一部に対して治験薬の投与が休薬又は中断に至った有害事象の要約を表 2.7.4.2-21 に示す。

第 I/II 相試験及びに検証試験において、部分休薬又は部分中断された症例はなかった。

長期試験では 15 例（17 件）に認められ、結膜炎の 1 件を除き、すべての事象が皮膚に関連する有害事象であり、治験薬塗布部位における発現が多かった。部分休薬又は部分中断された有害事象の内訳は、接触皮膚炎、ざ瘡、発疹及び皮膚擦過傷が各 2 件、その他の事象はいずれも各 1 件であった。

治験薬未塗布部位に発現した皮膚乾燥及び口角口唇炎の各 1 件は、治験薬との因果関係が否定された。結節性硬化症の皮膚病変である局面への治験薬投与が中断された症例では、有害事象であるざ瘡の発現部位が未塗布部位ではあるものの、塗布部位と近接していたこと、治験薬の塗布中断後に回復が認められたことから、治験薬との因果関係は否定できないと判定され、また、結膜炎 1 件についても、治験薬との因果関係は否定できないと判定された。

12 ヵ月カットオフ時点で未回復であった長期試験のそう痒性皮疹及び結膜炎の各 1 件を除き、すべての事象について消失又は回復が確認された。

表 2.7.4.2-21 結節性硬化症の皮膚病変の一部分において治験薬の休薬又は中断に至った有害事象

試験	識別コード 年齢・性別	当該症例の 皮膚病変	治験薬の投与 変更となった 病変部位	有害事象名 〔医師記載 事象名〕	発現部位	治験薬 との 因果関係	発現期間 (転帰)	治験薬 の処置	中断/中止 期間*	治験薬 投与期間	治験責任医師等の見解等
長期 試験	NPC-[redacted] 3[redacted] 歳・女性	血管線維腫	血管線維腫 (両頬)	適用部位刺激感 〔皮膚刺激症状 (両頬)〕	治験薬 塗布部位	否定 できない	投与166日目 ～ 投与中止50日目 (回復)	投与 中断	投与183日目 ～ [redacted] (49 日間)	[redacted] ～ 継続中	治験薬塗布部位と一致しており、因果関係ありと考えられる。
	NPC-[redacted] 2[redacted] 歳・男性	血管線維腫 局面(右額)	血管線維腫 (左鼻翼)	適用部位出血 〔左鼻翼腫瘤か らの出血〕	治験薬 塗布部位	否定 できない	投与31日目 ～ 投与中止35日目 (回復)	投与 中断	投与84日目 ～ [redacted] (125 日間)	[redacted] ～ 継続中	治療開始前にも出血の既往はある。今回、塗布部位に一致して複数回発生しているため、有害事象とし、左鼻翼のみ治験薬塗布を中断した。 投与118日目で有害事象は回復したものの、投与125日目から蕁麻疹、皮膚擦過傷及びそう痒症が発現し 投与135日目から休薬された。上記 3 事象が回復した後の来院日である 投与209日目から治験薬が再開となった。 上記経緯より、当該有害事象の中断期間は 投与84日目 ～投与208日目 として取り扱った。 参照先：表 2.7.4.2-20
	NPC-[redacted] 1[redacted] 歳・女性	血管線維腫	血管線維腫 (右上下眼瞼)	眼瞼紅斑 〔紅斑（右上下 眼瞼)〕	治験薬 塗布部位	否定 できない	投与51日目 ～ 投与中止1日目 (回復)	投与 中断	投与57日目 ～ 部分休薬 継続中 (-日間)	[redacted] ～ 継続中	塗布部位のため。
	NPC-[redacted] 3[redacted] 歳・女性	血管線維腫	血管線維腫 (左頬・顎)	発疹 〔発疹(左頬・ 顎)〕	治験薬 塗布部位	否定 できる	投与27日目 ～ 投与中止29日目 (回復)	投与 中断	投与29日目 ～ [redacted] (28 日間)	[redacted] ～ 継続中	今までも時々出現していた。生理前後の発疹と判断したため。これ以上の回復が期待できない状態で本剤による治療再開が必要であると判断。一部症状が残っている部分、跡については避けて塗るよう指示。投与29日目 現在では軽快と判断していたが 57日目回復を確認したため、転帰を修正した。
			同上	発疹 〔発疹(左頬・ 顎)〕	治験薬 塗布部位	否定 できる	投与29日目 ～ 投与中止29日目 (回復)	投与 中断	同上	同上	

*情報提供時に発現期間、中断/中止期間及び治験薬投与期間は投与開始、中止からの日数もしくは期間の日数に置き換えを行った。

表 2.7.4.2-21 結節性硬化症の皮膚病変の一部分において治験薬の休薬又は中断に至った有害事象（続き）

試験	識別コード 年齢・性別	当該症例の皮膚病変	治験薬の投与変更となった病変部位	有害事象名 〔医師記載事象名〕	発現部位	治験薬との因果関係	発現期間 （転帰）	治験薬の処置	中断/中止期間*	治験薬投与期間	治験責任医師等の見解等
長期試験	NPC-[redacted] 1[redacted] 歳・男性	血管線維腫	血管線維腫 （左鼻）	皮膚擦過傷 〔擦過傷（ハナ）〕	治験薬塗布部位	否定できる	[redacted]投与282日目[redacted] ～ [redacted]投与中止78日目[redacted] （回復）	投与中断	[redacted]投与288日目[redacted] ～ [redacted] （77 日間）	[redacted] ～ 継続中	偶発的事象のため
	NPC-[redacted] 5[redacted] 歳・女性	血管線維腫	血管線維腫 （左鼻横）	ざ瘡 〔ざ瘡〕	治験薬塗布部位	否定できる	[redacted]投与186日目[redacted] ～ [redacted]投与中止85日目[redacted] （回復）	投与中断	[redacted]投与190日目[redacted] ～ [redacted] （84 日間）	[redacted] ～ 継続中	偶発的事象のため。
	NPC-[redacted] [redacted] 歳・男性	血管線維腫 局面（右こめかみ）	血管線維腫 （口角部）	接触皮膚炎 〔接触皮膚炎〕	治験薬塗布部位	否定できない	[redacted]投与1日目[redacted] ～ [redacted]投与中止20日目[redacted] （回復）	投与中断	[redacted]投与10日目[redacted] ～ [redacted] （19 日間）	[redacted] ～ 継続中	治験薬塗布部位に出現した事象であるため因果関係ありと考える。
	NPC-[redacted] 1[redacted] 歳・女性	血管線維腫 局面（右頬） 白斑（額）	血管線維腫 （鼻唇溝部）	接触皮膚炎 〔接触皮フ炎〕	治験薬塗布部位	否定できる	[redacted]投与262日目[redacted] ～ [redacted]投与中止6日目[redacted] （回復）	投与中断	[redacted]投与265日目[redacted] ～ [redacted] （5 日間）	[redacted] ～ 継続中	本事象はニゾラールが被疑薬であると考えられるため治験薬との直接的な因果関係はなしとする。
	NPC-[redacted] 1[redacted] 歳・女性	血管線維腫 局面（左右頚部，後頭部） 白斑（右額）	血管線維腫 （右頬部）	皮膚擦過傷 〔擦過傷（右頬部）〕	治験薬塗布部位	否定できる	[redacted]投与212日目[redacted] ～ [redacted]投与中止14日目[redacted] （回復）	投与中断	[redacted]投与212日目[redacted] ～ [redacted] （13 日間）	[redacted] ～ 継続中	外傷によるものであり、治験薬との因果関係はない。
	NPC-[redacted] 1[redacted] 歳・女性	血管線維腫 局面（左眼周辺）	血管線維腫 （頬）	ざ瘡様皮膚炎 〔ざ瘡様発疹の悪化〕	治験薬塗布部位	否定できない	[redacted]投与212日目[redacted] ～ [redacted]投与中止17日目[redacted] （回復）	投与中断	[redacted]投与212日目[redacted] ～ [redacted] （16 日間）	[redacted] ～ 継続中	処置：ざ瘡様発疹が増悪した血管線維腫付近には治験薬を中断とし、局面へは継続外用とした。洗顔の励行。 治験薬外用部位に生じているため、因果関係ありと考える。
	NPC-[redacted] 1[redacted] 歳・男性	血管線維腫 局面（頚部） 白斑（左眉上）	血管線維腫 （鼻唇溝部、口唇部）	皮膚乾燥 〔鼻唇溝部皮膚の乾燥〕	未塗布部位	否定できる	[redacted]投与55日目[redacted] ～ [redacted]投与中止8日目[redacted] （回復）	投与中断	[redacted]投与57日目[redacted] ～ [redacted] （7 日間）	[redacted] ～ 継続中	未塗布部位に生じている反応なので、治験薬との関連はなしと考える。 鱗屑症状は乾燥症状である。

*情報提供時に発現期間、中断/中止期間及び治験薬投与期間は投与開始、中止からの日数もしくは期間の日数に置き換えを行った。

表 2.7.4.2-21 結節性硬化症の皮膚病変の一部分において治験薬の休薬又は中断に至った有害事象（続き）

試験	識別コード 年齢・性別	当該症例の 皮膚病変	治験薬の投与 変更となった 病変部位	有害事象名 〔医師記載 事象名〕	発現部位	治験薬 との 因果関係	発現期間 （転帰）	治験薬 の処置	中断/中止 期間*	治験薬 投与期間	治験責任医師等の見解等
長期 試験	NPC-[redacted] 1[redacted] 歳・女性	血管線維腫 局面（右顎）	血管線維腫 （両頬部）	そう痒性皮疹 〔頬部の掻痒性 紅色皮疹〕	治験薬 塗布部位	否定 できない	[redacted] ～ [redacted] （未回復）	投与 中断	[redacted] ～ 部分休薬 継続中 （-日間）	[redacted] ～ 継続中	治験薬塗布部位であり、因果関係ありと考える。
				結膜炎 〔結膜炎〕	-	否定 できない	[redacted] ～ [redacted] （未回復）	投与 中断	[redacted] ～ 部分休薬 継続中 （-日間）	同上	治験薬使用中に生じたため、因果関係は否定できず、関連ありとした。
	NPC-[redacted] 4[redacted] 歳・女性	血管線維腫	血管線維腫 （右頬部）	紅斑 〔右頬部の紅 斑〕	治験薬 塗布部位	否定 できる	[redacted] ～ [redacted] （回復）	投与 中断	[redacted] ～ [redacted] （16 日間）	[redacted] ～ 継続中	改善するまで、皮疹部（右頬部の紅斑）は治験薬の塗布を中止。 治験薬塗布部位に発生した紅斑であるが、比較的境界明瞭であり、他の部位に生じていないため、治験薬との関連性は低いと考える。
	NPC-[redacted] [redacted] 歳・女性	血管線維腫 白斑（塗布対 象外）	血管線維腫 （口角付近）	口角口唇炎 〔口角炎〕	未塗布 部位	否定 できる	[redacted] ～ [redacted] （回復）	投与 中断	[redacted] ～ [redacted] （43 日間）	[redacted] ～ 継続中	口角炎は粘膜であり、病変部でなく治験薬未塗布部位のため 右口角付近の血管線維腫のみ治験薬塗布を中断。
	NPC-[redacted] 3[redacted] 歳・男性	血管線維腫 局面（左額， 右頬）	局面（額）	ざ瘡 〔ざ瘡悪化（前 額部局面周囲）〕	未塗布 部位	否定 できない	[redacted] ～ [redacted] （回復）	投与 中断	[redacted] ～ [redacted] （45 日間）	[redacted] ～ [redacted]	ざ瘡出現部位は局面周囲ではあるが治験薬塗布部位ではなかったがご家族の希望もあり一時投与を中断した。 治験薬塗布部位ではないが、塗布部位と近いこと、治験薬中止後に回復したこともあり、治験薬との因果関係は否定できない。

引用先：<5.3.5.2-2>　表 16.2.5.3.　表 16.2.5.4.　表 16.2.7.1.　表 16.2.7.11.

*情報提供時に発現期間、中断/中止期間及び治験薬投与期間は投与開始、中止からの日数もしくは期間の日数に置き換えを行った。

2.7.4.2.1.4.5 治験薬の減量に至った有害事象

治験薬の投与が減量に至った有害事象の要約を表 2.7.4.2-22 に示す。

第 I/II 相試験及び検証試験においては、治験実施計画書で治験薬の減量を認めていなかったことから、該当する症例はなかった。

長期試験では 2 例（4 件）に認められ、ほてり及び適用部位異常感覚が各 1 件、適用部位出血が 2 件であった。すべての事象が治験薬塗布部位に発現した有害事象であり、治験薬との因果関係は否定できないと判定されたが、いずれも軽度であり、すべての事象は消失又は回復が確認された。

表 2.7.4.2-22 治験薬の減量に至った有害事象

試験	識別コード 年齢・性別	当該症例の 皮膚病変	有害事象名 〔医師記載 事象名〕	発現部位	治験薬 との 因果関係	発現期間 (転帰)	治験薬の 処置	減量期間 (日数)	治験薬 投与期間	治験責任医師等の見解等
長期 試験	NPC-[redacted] 2[redacted] 歳・女性	血管線維腫 局面(左頬)	ほてり 〔顔面のほてり感〕	治験薬 塗布部位	否定 できない	[redacted] ～ [redacted] (回復)	減量	[redacted] ～ 減量継続中 (-日間)	[redacted] ～ 継続中	治験薬成分のアルコールによるもの。
			適用部位異常感覚 〔顔面皮膚の重い感じ〕	治験薬 塗布部位	否定 できない	[redacted] ～ [redacted] (回復)	減量	[redacted] ～ 減量継続中 (-日間)	同上	治験薬成分のアルコールによるもの。塗布により再燃するが時間が経っても顔面皮膚の重い感じは残る。
	NPC-[redacted] 3[redacted] 歳・男性	血管線維腫 局面(塗布対象外)	適用部位出血 〔血管線維腫からの出血〕	治験薬 塗布部位	否定 できない	[redacted] ～ [redacted] (回復)	減量	[redacted] ～ [redacted] (11 日間)	[redacted] ～ 継続中	治験薬の影響を否定できないため。 血管線維腫からの出血を繰り返すため、最終出血日を転帰日とした。出血リスクを考慮したうえでの有害事象の処置（減量）である。
			適用部位出血 〔血管線維腫からの出血〕	治験薬 塗布部位	否定 できない	[redacted] ～ [redacted] (回復)	減量	[redacted] ～ [redacted] (98 日間)	同上	治験薬の影響を否定できないため。

引用先：<5.3.5.2-2>　表 16.2.5.3.　表 16.2.5.4.　表 16.2.7.1.　表 16.2.7.11.

*情報提供時に発現期間及び減量期間は投与開始からの日数に置き換えを行った。

2.7.4.2.1.4.6 皮膚刺激症状に該当する有害事象

2.7.4.2.1.4.6.1 皮膚刺激症状に該当する有害事象の特定

第 I/II 相試験、検証試験及び長期試験で認められた有害事象のうち、皮膚刺激症状に該当する有害事象一覧を表 2.7.4.2-23 に示す。

皮膚刺激症状に該当する有害事象は、第 I/II 相試験、検証試験及び長期試験のいずれにおいても、治験計画時に「塗布部位における紅斑、丘疹、水疱、びらん、浮腫など」と定義しており、発現したすべての有害事象から皮膚刺激症状に該当する事象を、第 I/II 相試験では医師主導治験の治験責任医師が、検証試験及び長期試験においては医学専門家の意見を聴取した上で申請者がそれぞれ特定した。第 I/II 相試験では、MedDRA PT 名で、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、易刺激性及び乾皮症の 4 事象を皮膚刺激症状として取り扱うこととされた。検証試験及び長期試験では、乾皮症の発現は認められなかった。

2.7.4 項では、第 I/II 相試験、検証試験及び長期試験のいずれかの試験において特定された有害事象を皮膚刺激症状に該当する有害事象として取り扱うこととした。なお、検証試験並びに長期試験では、治験薬塗布部位に発現した「刺激」に関する有害事象すべてを適用部位刺激感に読み替えていることから、第 I/II 相試験の易刺激性については、すべての事象が治験薬塗布部位であることを確認し、検証試験と同様に適用部位刺激感に読み替えて集計した。

表 2.7.4.2-23 皮膚刺激症状に該当する有害事象一覧

MedDRA SOC	MedDRA PT
感染症および寄生虫症	結膜炎、膿痂疹
神経系障害	錯感覚
眼障害	眼瞼紅斑、眼刺激、眼瞼浮腫、眼充血
血管障害	ほてり
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻部不快感
皮膚および皮下組織障害	皮膚嚢腫、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、薬疹、皮膚乾燥、湿疹、皮脂欠乏性湿疹、貨幣状湿疹、紅斑、結節性紅斑、汗疹、粃糠疹、痒疹、そう痒症、発疹、そう痒性皮疹、脂漏性皮膚炎、皮膚びらん、皮膚刺激、日光皮膚炎、蕁麻疹、乾皮症、全身紅斑、皮脂欠乏症
生殖系および乳房障害	外陰腟発疹
一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位刺激感、異常感、適用部位異常感覚、適用部位腫脹
傷害、中毒および処置合併症	処置による疼痛

MedDRA/J Ver.20.1

2.7.4.2.1.4.6.2 皮膚刺激症状に該当する有害事象

皮膚刺激症状に該当する有害事象の発現率を表 2.7.4.2-24 に、副作用の発現率を表 2.7.4.2-25 にそれぞれ示す。

(1) 有害事象

皮膚刺激症状に該当する有害事象の発現率は、本剤併合で 80.4%、プラセボ併合で 40.9%であり、プラセボ併合に比べて本剤併合で発現率が高く、有意差が認められた（Fisher 直接確率検定：P<0.001）。

発現率が 5%以上であった皮膚刺激症状に該当する有害事象の発現率は、本剤併合では、皮膚乾燥 34.5%が最も高く、次いで、適用部位刺激感 27.0%、そう痒症 10.8%、ざ瘡様皮膚炎 8.8%、接触皮膚炎、湿疹及び紅斑が各 6.8%、眼刺激が 5.4%の順であった。一方、プラセボ併合での発現率は、適用部位刺激感の 25.0%が最も高く、次いで、皮膚乾燥 11.4%、そう痒症 9.1%、眼刺激 4.5%であった。皮膚乾燥及びざ瘡様皮膚炎は、本剤併合とプラセボ併合で有意差が認められた（Fisher 直接確率検定：それぞれ P=0.002、P=0.042）。皮膚刺激症状に該当する主な有害事象のうち、そう痒症、ざ瘡様皮膚炎、接触皮膚炎、湿疹、紅斑及び眼刺激は第 I/II 相試験の 0.05%及び 0.1%における発現はなかった。

(2) 副作用

皮膚刺激症状に該当する副作用の発現率は、本剤併合で 65.5%、プラセボ併合では 40.9%であり、有害事象と同様にプラセボ併合に比べて本剤併合で発現率が高く、有意差が認められた（Fisher 直接確率検定：P=0.005）。

発現率が 5%以上であった皮膚刺激症状に該当する副作用の発現率は、本剤併合では、皮膚乾燥 30.4%が最も高く、次いで、適用部位刺激感 27.0%、そう痒症 8.8%、ざ瘡様皮膚炎 6.1%、眼刺激が 5.4%の順であった。一方、プラセボ併合では、適用部位刺激感の 25.0%が最も高く、次いで、皮膚乾燥 11.4%、そう痒症 9.1%であった。皮膚乾燥は、有害事象と同様に、本剤併合とプラセボ併合で有意差が認められた（Fisher 直接確率検定：P=0.011）。

皮膚刺激症状に該当する主な副作用のうち、そう痒症、ざ瘡様皮膚炎、眼刺激は第 I/II 相試験の 0.05%及び 0.1%における発現はなかった。

皮膚刺激症状に該当する有害事象では、皮膚乾燥及び適用部位刺激感が高頻度に認められた。また、適用部位刺激感及び眼刺激はすべての事象が治験責任医師等により副作用と判定され、皮膚乾燥についても 88%が副作用と判定された。

表 2.7.4.2-24 皮膚刺激症状に該当する有害事象の発現率

SOC名 PT名	第I/II相試験				検証試験		長期試験	併合		Fisher直接確率検定*
	PLA群 n=12	0.05%群 n=8	0.1%群 n=8	0.2%群 n=8	PLA群 n=32	本剤群 n=30	本剤群 n=94	PLA群 n=44	本剤群全体 n=148	
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	
合計	3 (25.0)	4 (50.0)	6 (75.0)	7 (87.5)	15 (46.9)	24 (80.0)	78 (83.0)	18 (40.9)	119 (80.4)	P<0.001
感染症および寄生虫症	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (3.1)**	**0**	**1 (1.1)**	**1 (2.3)**	**1 (0.7)**	**P=0.407**
結膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
膿痂疹	0	0	0	0	1 (3.1)	0	0	1 (2.3)	0	P=0.229
神経系障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (3.1)**	**0**	**1 (1.1)**	**1 (2.3)**	**1 (0.7)**	**P=0.407**
錯感覚	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (1.1)	1 (2.3)	1 (0.7)	P=0.407
眼障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (6.3)**	**2 (6.7)**	**9 (9.6)**	**2 (4.5)**	**11 (7.4)**	**P=0.736**
眼瞼紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
眼刺激	0	0	0	0	2 (6.3)	1 (3.3)	7 (7.4)	2 (4.5)	8 (5.4)	P=1.000
眼瞼浮腫	0	0	0	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.4)	P=1.000
眼充血	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (0.7)	P=1.000
血管障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.1)**	**0**	**1 (0.7)**	**P=1.000**
ほてり	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.1)**	**0**	**1 (0.7)**	**P=1.000**
鼻部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
皮膚および皮下組織障害	**1 (8.3)**	**4 (50.0)**	**4 (50.0)**	**7 (87.5)**	**7 (21.9)**	**18 (60.0)**	**70 (74.5)**	**8 (18.2)**	**103 (69.6)**	**P<0.001**
皮膚嚢腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	3 (3.2)	0	3 (2.0)	P=1.000
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	3 (37.5)	0	1 (3.3)	9 (9.6)	0	13 (8.8)	P=0.042
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
アトピー性皮膚炎	0	0	1 (12.5)	0	1 (3.1)	0	2 (2.1)	1 (2.3)	3 (2.0)	P=1.000
接触皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (3.3)	9 (9.6)	0	10 (6.8)	P=0.120
薬疹	0	0	0	0	0	0	3 (3.2)	0	3 (2.0)	P=1.000
皮膚乾燥	1 (8.3)	3 (37.5)	3 (37.5)	4 (50.0)	4 (12.5)	11 (36.7)	30 (31.9)	5 (11.4)	51 (34.5)	P=0.002
湿疹	0	0	0	0	0	0	10 (10.6)	0	10 (6.8)	P=0.120
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (1.1)	0	2 (1.4)	P=1.000
貨幣状湿疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
紅斑	0	0	0	0	0	1 (3.3)	9 (9.6)	0	10 (6.8)	P=0.120
結節性紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
汗疹	0	0	0	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.4)	P=1.000
粃糠疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
痒疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
そう痒症	0	0	0	0	4 (12.5)	7 (23.3)	9 (9.6)	4 (9.1)	16 (10.8)	P=1.000
発疹	0	0	0	0	0	0	3 (3.2)	0	3 (2.0)	P=1.000
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	4 (4.3)	0	4 (2.7)	P=0.575
皮膚びらん	1 (8.3)	0	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (2.3)	1 (0.7)	P=0.407
皮膚刺激	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.1)	0	2 (1.4)	P=1.000
日光皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
蕁麻疹	0	0	0	1 (12.5)	0	0	6 (6.4)	0	7 (4.7)	P=0.355
乾皮症	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (0.7)	P=1.000
全身紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
皮脂欠乏症	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (0.7)	P=1.000
生殖系および乳房障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.1)**	**0**	**1 (0.7)**	**P=1.000**
外陰膣発疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (16.7)**	**1 (12.5)**	**1 (12.5)**	**0**	**10 (31.3)**	**11 (36.7)**	**28 (29.8)**	**12 (27.3)**	**41 (27.7)**	**P=1.000**
適用部位刺激感	2 (16.7)	1 (12.5)	1 (12.5)	0	9 (28.1)	11 (36.7)	27 (28.7)	11 (25.0)	40 (27.0)	P=0.848
異常感	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (1.1)	1 (2.3)	1 (0.7)	P=0.407
適用部位異常感覚	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
適用部位腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**0**	**1 (12.5)**	**1 (12.5)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (1.4)**	**P=1.000**
処置による疼痛	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	0	0	2 (1.4)	P=1.000

MedDRA/J Ver.20.1
同一症例の同一PTは1例とカウントした。
*：本剤併合 vs プラセボ併合

表 2.7.4.2-25 皮膚刺激症状に該当する副作用の発現率

SOC名 PT名	第I/II相試験				検証試験		長期試験	併合		Fisher直接確率検定*
	PLA群 n=12	0.05%群 n=8	0.1%群 n=8	0.2%群 n=8	PLA群 n=32	本剤群 n=30	本剤群 n=94	PLA群 n=44	本剤群全体 n=148	
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	
合計	3 (25.0)	3 (37.5)	4 (50.0)	7 (87.5)	15 (46.9)	21 (70.0)	62 (66.0)	18 (40.9)	97 (65.5)	P=0.005
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
結膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
神経系障害	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (1.1)	1 (2.3)	1 (0.7)	P=0.407
錯感覚	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (1.1)	1 (2.3)	1 (0.7)	P=0.407
眼障害	0	0	0	0	2 (6.3)	2 (6.7)	7 (7.4)	2 (4.5)	9 (6.1)	P=1.000
眼瞼紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
眼刺激	0	0	0	0	2 (6.3)	1 (3.3)	7 (7.4)	2 (4.5)	8 (5.4)	P=1.000
眼充血	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (0.7)	P=1.000
血管障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
ほてり	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
鼻部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
皮膚および皮下組織障害	1 (8.3)	3 (37.5)	3 (37.5)	7 (87.5)	7 (21.9)	15 (50.0)	48 (51.1)	8 (18.2)	76 (51.4)	P<0.001
皮膚嚢腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	2 (25.0)	0	1 (3.3)	6 (6.4)	0	9 (6.1)	P=0.122
接触皮膚炎	0	0	0	0	0	0	5 (5.3)	0	5 (3.4)	P=0.591
皮膚乾燥	1 (8.3)	3 (37.5)	3 (37.5)	4 (50.0)	4 (12.5)	11 (36.7)	24 (25.5)	5 (11.4)	45 (30.4)	P=0.011
湿疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
紅斑	0	0	0	0	0	0	6 (6.4)	0	6 (4.1)	P=0.339
そう痒症	0	0	0	0	4 (12.5)	5 (16.7)	8 (8.5)	4 (9.1)	13 (8.8)	P=1.000
発疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
皮膚刺激	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (0.7)	P=1.000
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
乾皮症	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (0.7)	P=1.000
皮脂欠乏症	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (0.7)	P=1.000
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (16.7)	1 (12.5)	1 (12.5)	0	10 (31.3)	11 (36.7)	28 (29.8)	12 (27.3)	41 (27.7)	P=1.000
適用部位刺激感	2 (16.7)	1 (12.5)	1 (12.5)	0	9 (28.1)	11 (36.7)	27 (28.7)	11 (25.0)	40 (27.0)	P=0.848
異常感	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (1.1)	1 (2.3)	1 (0.7)	P=0.407
適用部位異常感覚	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
適用部位腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000

MedDRA/J Ver.20.1
同一症例の同一PTは1例とカウントした。
*：本剤併合 vs プラセボ併合

2.7.4.2.1.4.6.3 皮膚刺激症状の要因の検討

皮膚刺激症状の発現に影響を及ぼした患者背景因子の有無を検討するため、第 I/II 相試験、検証試験及び長期試験（12 ヵ月報告）のデータに基づきロジスティック回帰モデルを用いて、ステップワイズ変数増減法により変数選択した。皮膚刺激症状の有無を目的変数、治験薬（本剤、プラセボ）、年齢、成人・小児別、性別、身長、体重、体表面積、治験薬投与量、外用剤併用の有無、皮膚の合併症の有無をそれぞれ説明変数として解析した。ただし、外用剤については、当該有害事象の発現前から使用されていたものに限定した。その結果、治験薬のみが説明変数として残り、最適モデルとして選択された（P<0.001）。患者背景が影響したものは認められなかった。

2.7.4.2.1.4.7 光線過敏症に該当する有害事象

第 I/II 相試験においては、発現した皮膚症状と光線曝露とを関連づけた調査がなされなかったが、検証試験及び長期試験においては、皮膚刺激症状に該当する有害事象が発現した際には治験責任医師等の見解を確認した。その結果、検証試験では光線過敏症に該当する有害事象は認められず、長期試験の 2 例に光線過敏症を疑わせる有害事象が認められた。

光線過敏症を疑わせる有害事象は、日光皮膚炎 1 件及び紅斑 2 件であり、紅斑は同一症例に発現した。

日光皮膚炎は治験薬未塗布部位に発現し、重症度は軽度であった。治験薬の用法・用量の変更や何らかの処置を要することなく、消失又は回復が確認された。

紅斑は 2 件とも顔面全体、体幹に発赤を生じたが、いずれの事象も軽度であり、治験薬の用法・用量の変更や何らかの処置を要することなく、翌日又は 2 日後に消失又は回復が確認された。

いずれの試験においても、試験期間中は日焼け止めの使用や帽子の着用、日傘の利用などによる直射日光回避対策を講じたことから、当該対応が光線過敏症の発現が抑制された可能性が考えられた。

2.7.4.2.1.4.8 器官別又は症候群別有害事象の解析

器官別の有害事象及び副作用の発現率を、それぞれ表 2.7.4.2-26 及び表 2.7.4.2-27 に示す。

(1) 有害事象

本剤併合における器官別有害事象の発現率は、「皮膚および皮下組織障害」の発現率が 74.3%で最も高く、次いで、「感染症および寄生虫症」が 46.6%、「一般・全身障害および投与部位の状態」が 35.1%、「胃腸障害」が 20.9%、「傷害、中毒および処置合併症」が 16.2%、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」が 12.8%、「眼障害」が 10.8%、「神経系障害」並びに「臨床検査」が 9.5%、「筋骨格系および結合組織障害」が 6.8%の順であった。「良性、悪性および詳細不明の新生物」、「代謝および栄養障害」、「腎および尿路障害」、「精神障害」、「血管障害」、「生殖系および乳房障害」、「外科および内科処置」、「血液およびリンパ系障害」、「免疫系障害」、「肝胆道系障害」、「心臓障害」については、器官別の発現率は 5%未満であった。

一方、プラセボ併合では、「一般・全身障害および投与部位の状態」の発現率が 29.5%で最も高く、次いで、「感染症および寄生虫症」並びに「皮膚および皮下組織障害」が各 20.5%、「傷害、中毒および処置合併症」が 11.4%、「胃腸障害」が 9.1%、「神経系障害」並びに「臨床検査」が各 6.8%の順であった。「眼障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」並びに「精神障害」については、器官別の発現率は 5%未満であった。

器官別の「皮膚および皮下組織障害」並びに「感染症および寄生虫症」では、本剤併合とプラセボ併合で有意差が認められた（Fisher 直接確率検定：それぞれ P<0.001、P=0.003）。

(2) 副作用

本剤併合における器官別副作用の発現率は、「皮膚および皮下組織障害」の発現率が 57.4%で最も高く、次いで、「一般・全身障害および投与部位の状態」が 29.7%、「眼障害」が 6.1%であった。「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」、「傷害、中毒および処置合併症」、「代謝および栄養障害」、「神経系障害」、「血管障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「腎および尿路障害」、「臨床検査」については、器官別の発現率は 5%未満であった。

一方、プラセボ併合では、「一般・全身障害および投与部位の状態」の発現率が 27.3%で最も高く、次いで、「皮膚および皮下組織障害」が 18.2%であった。「眼障害」、「感染症および寄生虫症」、「神経系障害」、「臨床検査」並びに「傷害、中毒および処置合併症」については、器官別の発現率は 5%未満であった。

器官別の「皮膚および皮下組織障害」では、本剤併合とプラセボ併合で有意差が認められた（Fisher 直接確率検定：P<0.001）。

器官別の有害事象及び副作用については、「皮膚および皮下組織障害」並びに「一般・全身障害および投与部位の状態」の発現率が他の器官別大分類（SOC）に比べて高い発現率を示した。

2.7.4.2.1.1 項で前述したとおり、「一般・全身障害および投与部位の状態」の器官別大分類では適用部位刺激感が、また、「皮膚および皮下組織障害」の器官別大分類では皮膚乾燥などが高頻度で認められたことに起因すると考察される。

なお、「感染症および寄生虫症」は有害事象の発現率では本剤併合とプラセボ併合で有意差が認められたが、副作用では有意差はなかった（Fisher 直接確率検定：有害事象 P=0.003、副作用 P=1.000）。

表 2.7.4.2-26 器官別の有害事象

SOC名	第I/II相試験				検証試験		長期試験	併合		Fisher直接確率検定*
	PLA群 n=12	0.05%群 n=8	0.1%群 n=8	0.2%群 n=8	PLA群 n=32	本剤群 n=30	本剤群 n=94	PLA群 n=44	本剤群 n=148	
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	
合計	7 (58.3)	6 (75.0)	7 (87.5)	7 (87.5)	22 (68.8)	27 (90.0)	91 (96.8)	29 (65.9)	138 (93.2)	P<0.001
感染症および寄生虫症	2 (16.7)	3 (37.5)	3 (37.5)	1 (12.5)	7 (21.9)	7 (23.3)	55 (58.5)	9 (20.5)	69 (46.6)	P=0.003
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	2 (6.7)	3 (3.2)	0	5 (3.4)	P=0.591
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.4)	P=1.000
免疫系障害	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.1)	0	2 (1.4)	P=1.000
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	0	5 (5.3)	0	5 (3.4)	P=0.591
精神障害	0	0	0	0	1 (3.1)	0	4 (4.3)	1 (2.3)	4 (2.7)	P=1.000
神経系障害	1 (8.3)	0	0	0	2 (6.3)	0	14 (14.9)	3 (6.8)	14 (9.5)	P=0.767
眼障害	0	0	0	0	2 (6.3)	2 (6.7)	14 (14.9)	2 (4.5)	16 (10.8)	P=0.375
心臓障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
血管障害	0	0	0	0	0	0	3 (3.2)	0	3 (2.0)	P=1.000
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (12.5)	2 (6.3)	1 (3.3)	17 (18.1)	2 (4.5)	19 (12.8)	P=0.170
胃腸障害	0	1 (12.5)	0	2 (25.0)	4 (12.5)	4 (13.3)	24 (25.5)	4 (9.1)	31 (20.9)	P=0.079
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	2 (2.1)	0	2 (1.4)	P=1.000
皮膚および皮下組織障害	1 (8.3)	4 (50.0)	4 (50.0)	7 (87.5)	8 (25.0)	19 (63.3)	76 (80.9)	9 (20.5)	110 (74.3)	P<0.001
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (12.5)	0	0	0	1 (3.3)	8 (8.5)	0	10 (6.8)	P=0.120
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	1 (3.3)	4 (4.3)	0	5 (3.4)	P=0.591
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	0	3 (3.2)	0	3 (2.0)	P=1.000
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (16.7)	1 (12.5)	1 (12.5)	0	11 (34.4)	13 (43.3)	37 (39.4)	13 (29.5)	52 (35.1)	P=0.587
臨床検査	1 (8.3)	0	0	0	2 (6.3)	1 (3.3)	13 (13.8)	3 (6.8)	14 (9.5)	P=0.767
傷害、中毒および処置合併症	1 (8.3)	0	1 (12.5)	1 (12.5)	4 (12.5)	2 (6.7)	20 (21.3)	5 (11.4)	24 (16.2)	P=0.631
外科および内科処置	0	0	0	0	0	0	3 (3.2)	0	3 (2.0)	P=1.000

MedDRA/J Ver.20.1
同一症例の同一PTは1例とカウントした。
*：本剤併合 vs プラセボ併合

表 2.7.4.2-27 器官別の副作用

SOC名	第I/II相試験				検証試験		長期試験	併合		Fisher直接確率検定*
	PLA群 n=12	0.05%群 n=8	0.1%群 n=8	0.2%群 n=8	PLA群 n=32	本剤群 n=30	本剤群 n=94	PLA群 n=44	本剤群 n=148	
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	
合計	3 (25.0)	3 (37.5)	4 (50.0)	7 (87.5)	15 (46.9)	22 (73.3)	68 (72.3)	18 (40.9)	104 (70.3)	P<0.001
感染症および寄生虫症	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.1)	0	4 (4.3)	1 (2.3)	5 (3.4)	P=1.000
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
神経系障害	0	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (1.1)	1 (2.3)	1 (0.7)	P=0.407
眼障害	0	0	0	0	2 (6.3)	2 (6.7)	7 (7.4)	2 (4.5)	9 (6.1)	P=1.000
血管障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.7)	P=1.000
胃腸障害	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (3.3)	1 (1.1)	0	3 (2.0)	P=1.000
皮膚および皮下組織障害	1 (8.3)	3 (37.5)	3 (37.5)	7 (87.5)	7 (21.9)	16 (53.3)	56 (59.6)	8 (18.2)	85 (57.4)	P<0.001
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (0.7)	P=1.000
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (16.7)	1 (12.5)	1 (12.5)	0	10 (31.3)	11 (36.7)	31 (33.0)	12 (27.3)	44 (29.7)	P=0.851
臨床検査	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (2.3)	1 (0.7)	P=0.407
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	1 (3.1)	0	2 (2.1)	1 (2.3)	2 (1.4)	P=0.544

MedDRA/J Ver.20.1
同一症例の同一PTは1例とカウントした。
*：本剤併合 vs プラセボ併合

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

第 I/II 相試験、検証試験及び長期試験のいずれの試験においても、試験期間中の死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象は、2.7.4.2.1.3 項「その他の重篤な有害事象」に記載し、また、その他の重要な有害事象は、2.7.4.2.1.4 項「その他の重要な有害事象」に記載した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

本項では、第 I/II 相試験、検証試験及び長期試験の 12 ヵ月中間解析データを試験ごとに要約した。

なお、臨床検査値の変動のうち、治験責任医師等により臨床的に意義があると判断された異常変動は別途有害事象として 2.7.4.2.1.1.1 項で取り扱った。

2.7.4.3.1 第 I/II 相試験における臨床検査値の評価

第 I/II 相試験における血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査は、投与開始前（ベースライン）、投与開始 2 週後、4 週後、8 週後及び 12 週後で実施された。

(1) 血液学的検査項目

血液学的検査項目に関する有害事象は認められなかった。

なお、血液学的検査の各測定値の要約統計量を付録の表 2.7.4.7-1 に、検査項目ごとの推移図を付録の図 2.7.4.7-1～10 に示した。

(2) 血液生化学的検査項目

プラセボ群の 1 例に C-反応性蛋白増加の有害事象が認められたものの、その他の症例で血液生化学的検査に関する有害事象は認められなかった。

なお、血液生化学的検査の各測定値の要約統計量を付録の表 2.7.4.7-2 に、検査項目ごとの推移図を付録の図 2.7.4.7-11～27 に示した。

(3) 尿検査項目

尿検査項目に関する有害事象は認められなかった。

なお、尿検査の各測定値の投与前後のクロステーブルを付録の表 2.7.4.7-3 に示した。

2.7.4.3.2 検証試験における臨床検査値の評価

検証試験における血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査は、投与開始前（ベースライン）、投与開始 4 週後、12 週後で実施された。

(1) 血液学的検査項目

いずれの項目においても本剤群とプラセボ群でベースライン値に有意差は認められず、血液学的検査項目に関する有害事象の発現は認められなかった。

なお、血液学的検査の各測定値の要約統計量を付録の表 2.7.4.7-4 に、検査項目ごとの推移図を付録の図 2.7.4.7-28～37 に示した。

(2) 血液生化学的検査項目

アルブミンの全体及び成人、中性脂肪（TG）の全体、カルシウム（Ca）、カリウム（K）及びクロール（Cl）の成人において、本剤群とプラセボ群でベースライン値に偏りがみられた。

プラセボ群において、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び血中トリグリセリド増加がそれぞれ 1 例に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、その他の症例で血液生化学的検査に関する有害事象は認められなかった。

なお、血液生化学的検査の各測定値の要約統計量を付録の表 2.7.4.7-5 に、検査項目ごとの推移図を付録の図 2.7.4.7-38～58 に示した。

(3) 尿検査項目

臨床検査項目に関する有害事象として、本剤群において蛋白尿が 1 例に認められたが、治験薬投与開始前より「蛋白尿」を合併している症例であり、軽度かつ特に処置なく投与終了後の追跡調査で回復したため、臨床上問題となる事象ではないと考えられた。

なお、尿検査の各測定値の投与前後のクロステーブルを付録の表 2.7.4.7-6 に示した。

2.7.4.3.3 長期試験における臨床検査値の評価

長期試験における血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査は、投与開始前（ベースライン）、投与開始 12 週後、26 週後、39 週後、52 週後で実施された。

(1) 血液学的検査項目

血液学的検査項目に関する有害事象は、白血球数減少が 2 例、血小板数増加が 1 例、好酸球数増加が 1 例に認められた。白血球数減少及び好酸球数増加は治験薬との因果関係は否定されたが、血小板数増加については治験薬との因果関係は否定できないと判定された。

なお、血液学的検査の各測定値の要約統計量を付録の表 2.7.4.7-7 に、検査項目ごとの推移図を付録の図 2.7.4.7-59～68 に示した。

(2) 血液生化学的検査項目

血液生化学的検査に関する有害事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び血中トリグリセリド増加が各 3 例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中カリウム減少及び低比重リポ蛋白増加が各 1 例に認められたものの、すべての事象が治験薬との因果関係は否定された。

なお、血液生化学的検査の各測定値の要約統計量を付録の表 2.7.4.7-8 に、検査項目ごとの推移図を付録の図 2.7.4.7-69～89 に示した。

(3) 尿検査項目

臨床検査項目に関する有害事象として、尿中蛋白陽性及び尿中血陽性が各 1 例に認められたものの、治験薬との因果関係は否定された。

なお、尿検査の各測定値の投与前後のクロステーブルを付録の表 2.7.4.7-9 に示した。

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

本項では、第 I/II 相試験及び検証試験及び長期試験の 12 ヵ月中間解析データを試験ごとに要約した。

なお、バイタルサイン（血圧、脈拍数）の変動のうち、治験責任医師等により臨床的に意義があると判断された異常変動は別途有害事象として 2.7.4.2.1.1.1 項で取り扱った。

2.7.4.4.1 第 I/II 相試験におけるバイタルサインの評価

第 I/II 相試験におけるバイタルサイン（血圧、脈拍数）の測定は、ベースライン、投与開始 2 週後、4 週後、8 週後、12 週後及び投与終了 4 週後で実施された。なお、登録前又は治験薬投与開始直前のデータをベースライン値とした。

バイタルサインの測定値の要約統計量を、表 2.7.4.4-1 に示す。また、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の推移図を投与群別に図 2.7.4.4-1～6 に示す。

処置による低血圧が 1 例（0.2%群）に 3 件認められたが、当該症例は重篤な有害事象に前述した気胸の症例であり、処置による低血圧の 3 件はいずれも胸腔鏡下肺被覆術の術中麻酔に伴うものであり、治験薬との因果関係は否定された（2.7.4.2.1.3 ）。その他、バイタルサイン（血圧、脈拍数）について、臨床上問題となる所見は認められなかった。

表 2.7.4.4-1 バイタルサインの要約統計量（第 I/II 相試験）

検査項目	集団	群	時期	要約統計量							
				例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%信頼区間	
										下限	上限
収縮期血圧 (mmHg)	全体	本剤群	ベースライン	24	115.1	13.80	92	115.0	155	109.30	120.95
			投与開始2週後	24	113.6	12.68	91	112.0	140	108.27	118.98
			投与開始4週後	24	116.3	15.18	93	118.0	147	109.92	122.74
			投与開始8週後	24	115.7	15.34	90	115.0	147	109.19	122.15
			投与開始12週後	24	114.6	15.34	92	110.5	144	108.15	121.10
			投与終了4週後	24	113.6	13.52	96	110.5	144	107.87	119.29
		プラセボ群	ベースライン	12	122.1	13.67	108	119.0	156	113.40	130.77
			投与開始2週後	12	121.6	16.28	107	113.0	163	111.24	131.93
			投与開始4週後	12	124.0	24.69	94	120.0	189	108.31	139.69
			投与開始8週後	12	122.3	16.29	100	118.0	152	111.90	132.60
			投与開始12週後	12	124.8	17.56	101	121.5	172	113.60	135.90
			投与終了4週後	12	123.6	23.24	94	118.5	180	108.82	138.35
	成人	本剤群	ベースライン	12	120.3	15.02	102	115.5	155	110.71	129.79
			投与開始2週後	12	119.8	12.35	102	118.5	140	111.99	127.68
			投与開始4週後	12	122.5	13.28	101	125.5	147	114.06	130.94
			投与開始8週後	12	120.3	10.29	105	119.0	146	113.71	126.79
			投与開始12週後	12	120.1	15.47	103	118.0	144	110.26	129.91
			投与終了4週後	12	118.8	14.24	98	113.5	144	109.70	127.80
		プラセボ群	ベースライン	6	128.7	15.82	113	123.5	156	112.06	145.27
			投与開始2週後	6	129.8	19.05	112	126.5	163	109.84	149.83
			投与開始4週後	6	139.5	25.94	117	133.5	189	112.28	166.72
			投与開始8週後	6	129.2	16.58	109	128.5	152	111.76	146.57
			投与開始12週後	6	133.7	19.58	119	125.5	172	113.12	154.22
			投与終了4週後	6	131.7	28.88	94	127.5	180	101.36	161.97
	小児	本剤群	ベースライン	12	110.0	10.74	92	110.0	124	103.18	116.82
			投与開始2週後	12	107.4	9.99	91	108.0	127	101.07	113.76
			投与開始4週後	12	110.2	14.92	93	106.5	140	100.69	119.65
			投与開始8週後	12	111.1	18.46	90	110.0	147	99.36	122.81
			投与開始12週後	12	109.2	13.70	92	106.5	135	100.46	117.87
			投与終了4週後	12	108.4	11.02	96	105.0	127	101.42	115.42
		プラセボ群	ベースライン	6	115.5	7.53	108	113.5	128	107.60	123.40
			投与開始2週後	6	113.3	7.55	107	111.5	128	105.41	121.26
			投与開始4週後	6	108.5	9.61	94	110.0	123	98.42	118.58
			投与開始8週後	6	115.3	13.92	100	110.5	137	100.72	129.95
			投与開始12週後	6	115.8	10.19	101	115.5	133	105.14	126.52
			投与終了4週後	6	115.5	14.07	99	114.0	140	100.74	130.26
拡張期血圧 (mmHg)	全体	本剤群	ベースライン	24	75.8	10.21	60	75.5	98	71.44	80.06
			投与開始2週後	24	75.6	10.81	53	75.0	96	71.06	80.19
			投与開始4週後	24	77.6	10.85	56	75.0	99	73.00	82.16
			投与開始8週後	24	73.3	14.17	44	78.0	95	67.31	79.27
			投与開始12週後	24	70.8	10.28	54	69.0	90	66.49	75.17
			投与終了4週後	24	73.0	9.42	56	72.5	92	69.06	77.02
		プラセボ群	ベースライン	12	75.0	11.27	63	71.0	99	67.84	82.16
			投与開始2週後	12	79.0	15.90	60	76.0	121	68.90	89.10
			投与開始4週後	12	77.8	16.98	53	72.5	118	67.04	88.62
			投与開始8週後	12	77.5	13.02	58	75.0	101	69.23	85.77
			投与開始12週後	12	77.8	11.70	62	76.5	105	70.32	85.18
			投与終了4週後	12	75.6	12.32	59	73.5	100	67.75	83.41
	成人	本剤群	ベースライン	12	78.6	7.98	65	78.0	96	73.51	83.66
			投与開始2週後	12	81.1	10.52	68	76.5	96	74.40	87.77
			投与開始4週後	12	82.4	11.80	66	82.5	99	74.92	89.92
			投与開始8週後	12	78.8	9.55	57	80.5	92	72.68	84.82
			投与開始12週後	12	73.8	11.03	54	75.0	90	66.74	80.76
			投与終了4週後	12	74.5	10.60	56	74.0	92	67.77	81.23
		プラセボ群	ベースライン	6	80.5	11.95	68	76.5	99	67.96	93.04
			投与開始2週後	6	86.8	18.03	72	80.0	121	67.92	105.75
			投与開始4週後	6	89.2	16.58	73	87.5	118	71.76	106.57
			投与開始8週後	6	85.0	11.03	74	81.5	101	73.43	96.57
			投与開始12週後	6	84.7	11.96	71	84.0	105	72.11	97.22
			投与終了4週後	6	82.3	13.00	69	79.0	100	68.69	95.98
	小児	本剤群	ベースライン	12	72.9	11.70	60	68.0	98	65.48	80.35
			投与開始2週後	12	70.2	8.29	53	70.5	83	64.90	75.43
			投与開始4週後	12	72.8	7.46	56	73.5	85	68.01	77.49
			投与開始8週後	12	67.8	16.22	44	68.0	95	57.52	78.14
			投与開始12週後	12	67.9	8.98	54	67.5	84	62.21	73.62
			投与終了4週後	12	71.6	8.28	60	69.0	87	66.32	76.85
		プラセボ群	ベースライン	6	69.5	8.02	63	67.5	85	61.08	77.92
			投与開始2週後	6	71.2	9.17	60	70.5	86	61.54	80.79
			投与開始4週後	6	66.5	7.15	53	70.0	72	59.00	74.00
			投与開始8週後	6	70.0	10.79	58	67.5	89	58.68	81.32
			投与開始12週後	6	70.8	6.59	62	70.5	78	63.92	77.74
			投与終了4週後	6	68.8	7.47	59	70.0	77	61.00	76.67

表 2.7.4.4-1 バイタルサインの要約統計量（第 I/II 相試験）（続き）

検査項目	集団	群	時期	要約統計量							
				例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%信頼区間	
										下限	上限
脈拍数（/分）	全体	本剤群	ベースライン	24	77.6	13.73	57	74.0	115	71.83	83.42
			投与開始2週後	24	78.8	16.05	54	76.5	115	72.01	85.57
			投与開始4週後	24	76.8	10.73	55	76.0	96	72.22	81.28
			投与開始8週後	24	79.7	13.61	61	78.0	112	73.92	85.41
			投与開始12週後	24	79.9	13.25	60	78.5	110	74.32	85.51
			投与終了4週後	24	81.4	14.34	54	82.5	111	75.36	87.47
		プラセボ群	ベースライン	12	79.2	7.21	66	79.0	87	74.59	83.75
			投与開始2週後	12	75.9	8.41	60	74.0	88	70.57	81.26
			投与開始4週後	12	80.7	9.33	59	80.0	95	74.74	86.59
			投与開始8週後	12	75.7	12.70	53	76.0	100	67.60	83.74
			投与開始12週後	12	79.9	10.83	68	79.0	102	73.03	86.80
			投与終了4週後	12	81.2	6.21	69	83.0	90	77.22	85.11
	成人	本剤群	ベースライン	12	73.3	9.40	57	73.0	88	67.28	79.22
			投与開始2週後	12	72.1	12.35	54	72.0	90	64.23	79.93
			投与開始4週後	12	73.3	10.75	55	73.0	95	66.42	80.08
			投与開始8週後	12	74.8	10.84	62	75.0	96	67.94	81.72
			投与開始12週後	12	74.1	9.99	60	73.0	93	67.74	80.43
			投与終了4週後	12	74.3	12.60	54	72.0	98	66.33	82.34
		プラセボ群	ベースライン	6	75.5	6.60	66	76.0	86	68.58	82.42
			投与開始2週後	6	74.0	7.18	67	72.0	88	66.46	81.54
			投与開始4週後	6	84.3	8.38	75	83.5	95	75.54	93.13
			投与開始8週後	6	74.3	13.60	61	72.0	100	60.06	88.61
			投与開始12週後	6	79.7	15.91	68	71.0	102	62.97	96.36
			投与終了4週後	6	79.7	8.64	69	79.5	90	70.60	88.73
	小児	本剤群	ベースライン	12	82.0	16.25	62	75.5	115	71.68	92.32
			投与開始2週後	12	85.5	16.97	60	88.5	115	74.72	96.28
			投与開始4週後	12	80.3	9.91	61	79.0	96	73.95	86.55
			投与開始8週後	12	84.5	14.78	61	82.5	112	75.11	93.89
			投与開始12週後	12	85.8	13.89	64	87.0	110	76.92	94.58
			投与終了4週後	12	88.5	12.71	60	89.5	111	80.42	96.58
		プラセボ群	ベースライン	6	82.8	6.21	71	85.5	87	76.32	89.35
			投与開始2週後	6	77.8	9.77	60	80.0	88	67.58	88.08
			投与開始4週後	6	77.0	9.42	59	79.0	87	67.11	86.89
			投与開始8週後	6	77.0	12.87	53	78.0	90	63.50	90.50
			投与開始12週後	6	80.2	2.23	78	80.0	84	77.83	82.51
			投与終了4週後	6	82.7	2.16	80	83.5	85	80.40	84.93

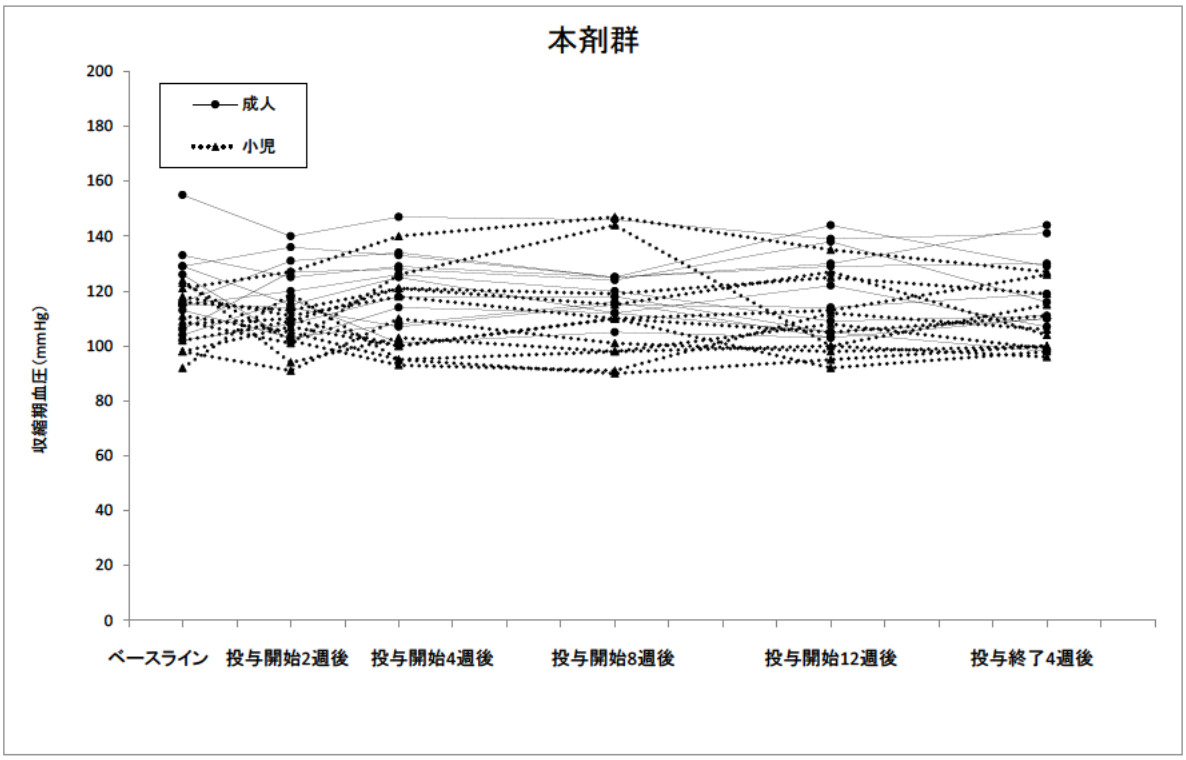


図 2.7.4.4-1 収縮期血圧の推移図（第 I/II 相試験：本剤群）

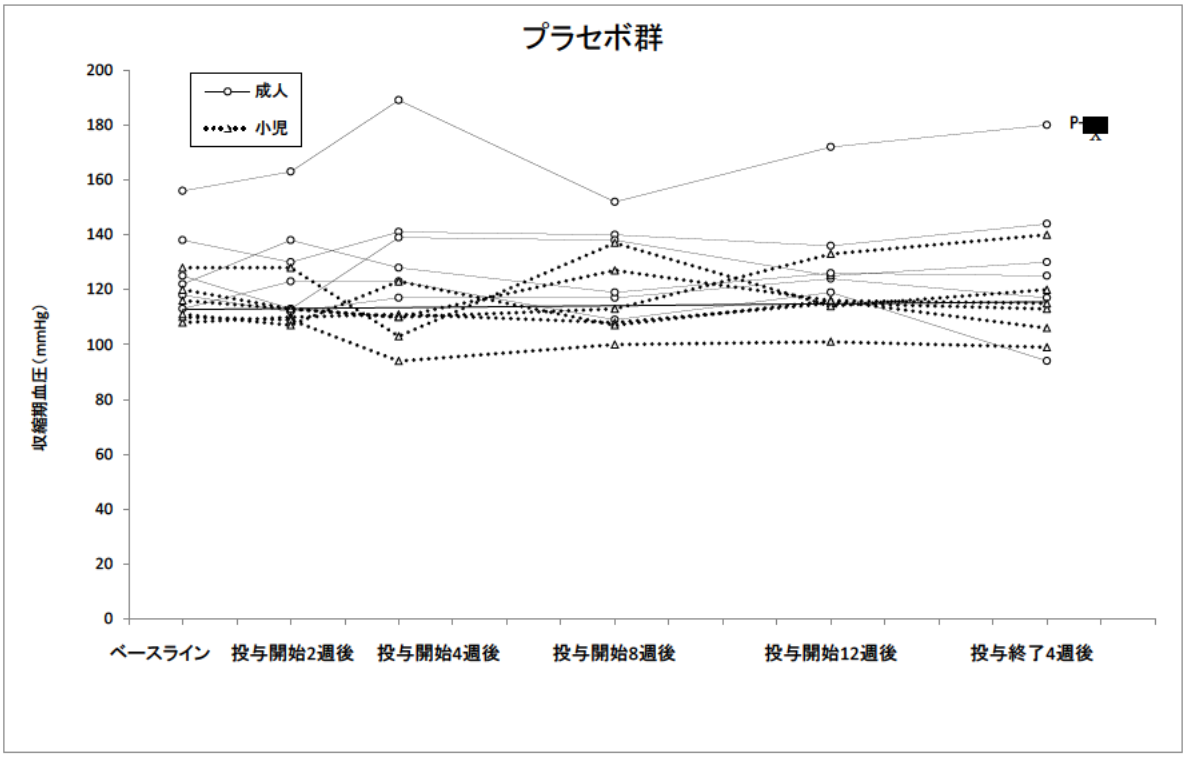


図 2.7.4.4-2 収縮期血圧の推移図（第 I/II 相試験：プラセボ群）

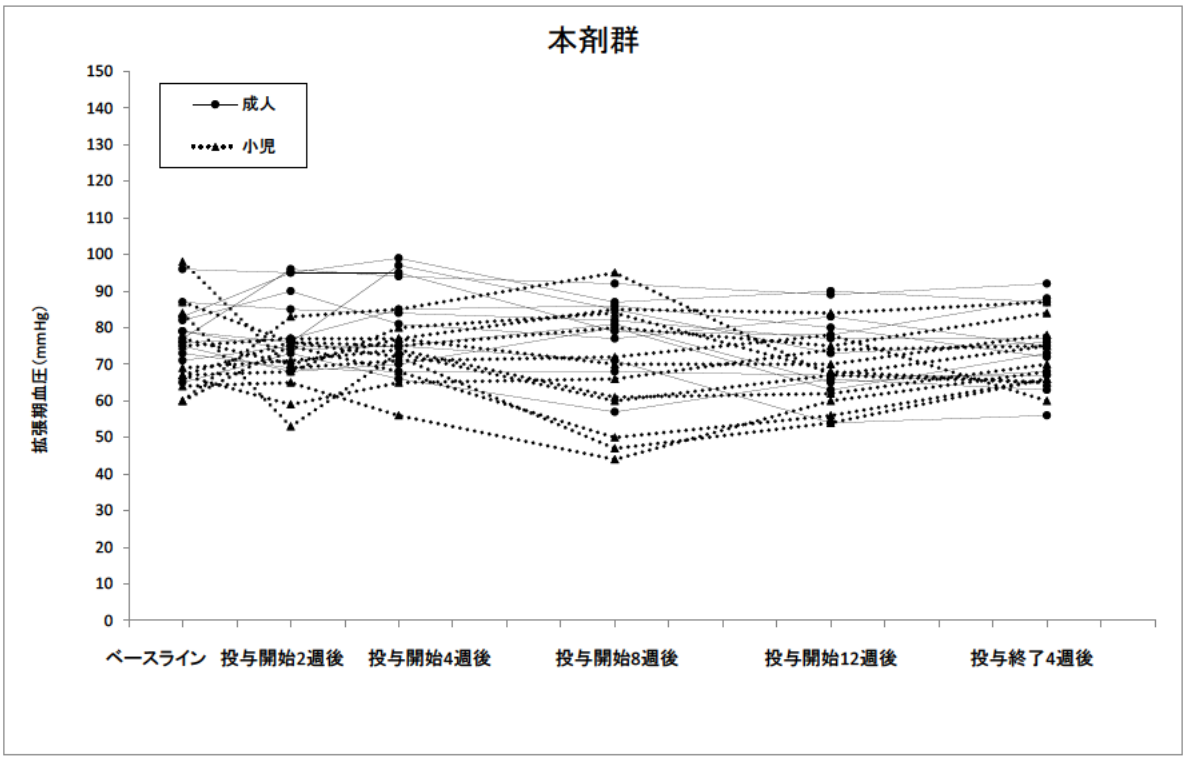


図 2.7.4.4-3 拡張期血圧の推移図（第 I/II 相試験：本剤群）

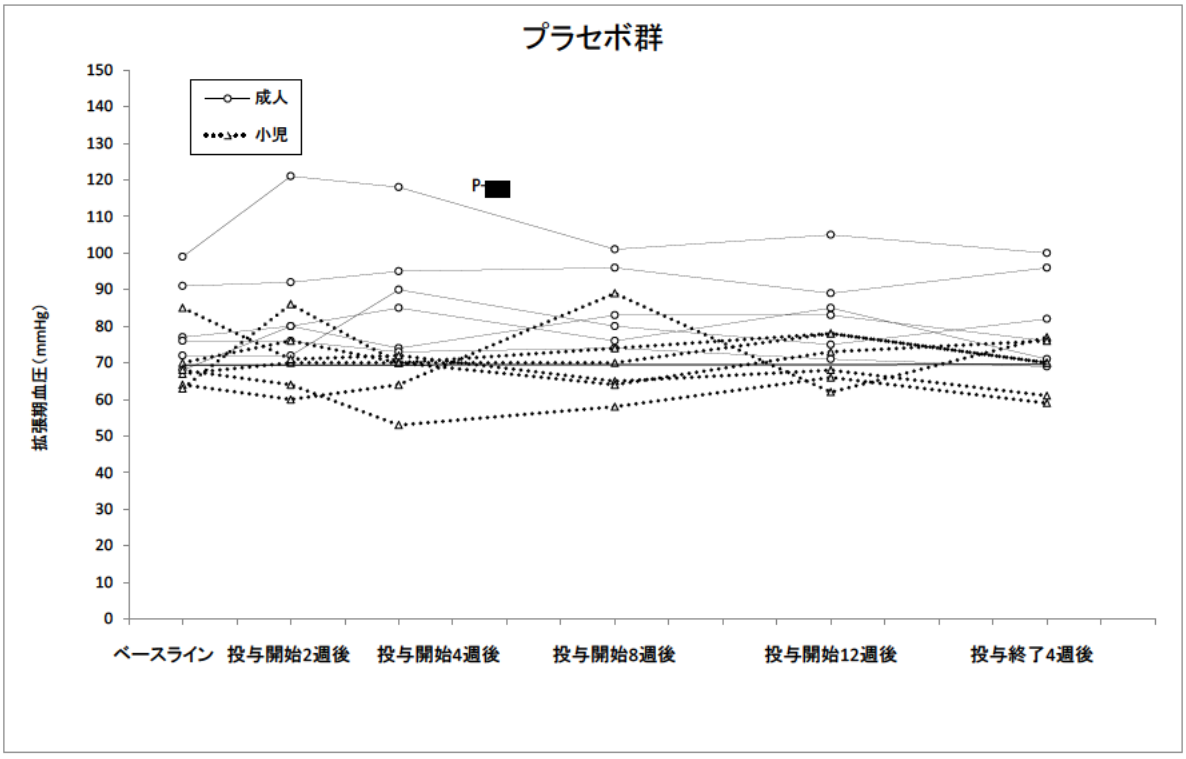


図 2.7.4.4-4 拡張期血圧の推移図（第 I/II 相試験：プラセボ群）

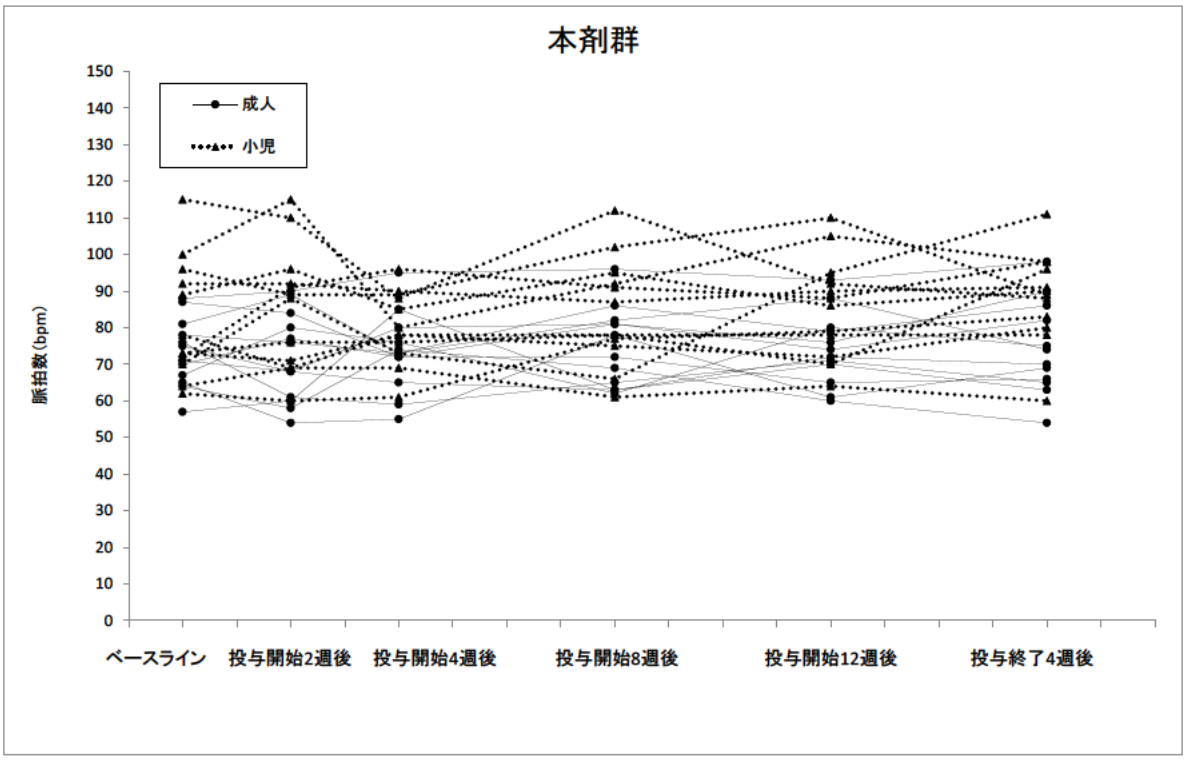


図 2.7.4.4-5 脈拍数の推移図（第 I/II 相試験：本剤群）

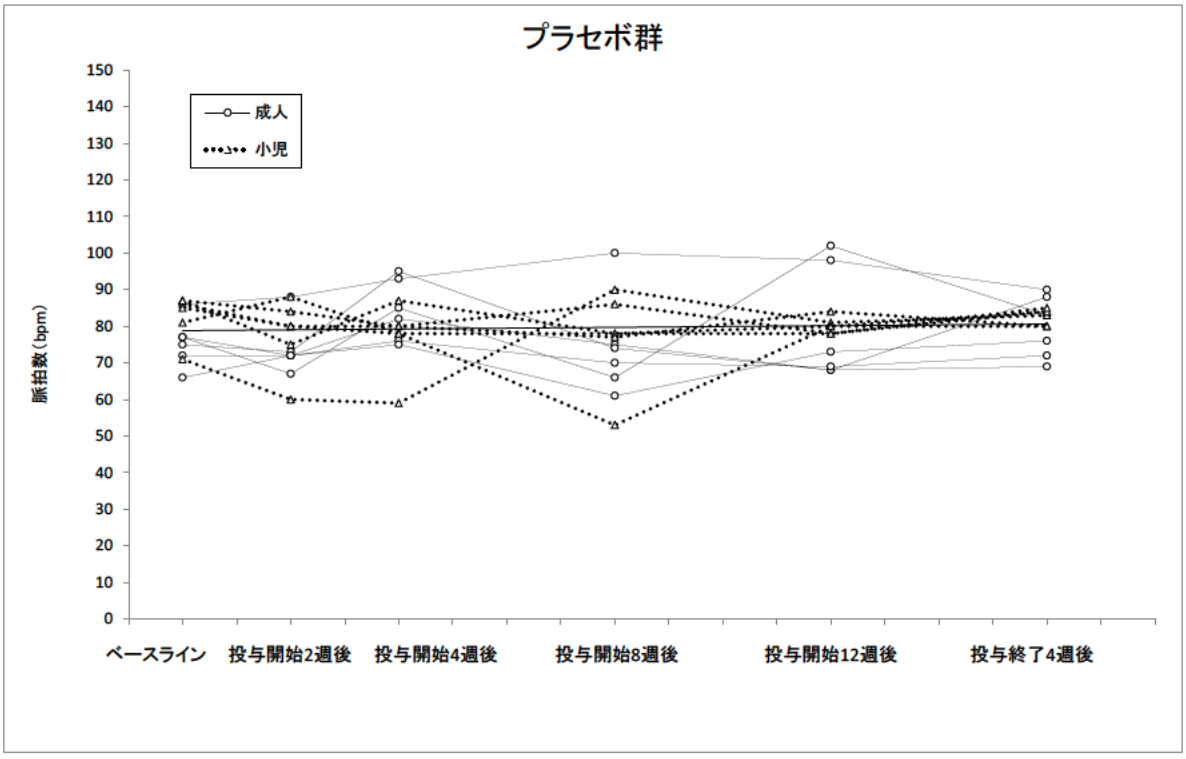


図 2.7.4.4-6 脈拍数の推移図（第 I/II 相試験：プラセボ群）

2.7.4.4.2 検証試験におけるバイタルサインの評価

検証試験におけるバイタルサイン（血圧、脈拍数）の測定は、ベースライン、投与開始 4 週後、8 週後、12 週後及び投与終了 4 週後で実施された。なお、スクリーニング又はベースラインのデータをベースライン値とした。

バイタルサインの測定値の要約統計量を、表 2.7.4.4-2 に示す。また、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の推移図を投与群別に図 2.7.4.4-7～12 に示す。

1 例 1 件（本剤群）に血圧低下の有害事象が認められたが、治験責任医師等は、本事象はてんかん発作などの影響によるため治験薬との因果関係は否定した。

その他、バイタルサインについて、臨床上問題となる所見は認められなかった。

表 2.7.4.4-2 バイタルサインの要約統計量（検証試験）

項目	集団	群	時期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%信頼区間		ベースラインの群間比較
										下限	上限	
収縮期血圧（mmHg）	全体	NPC-12G群	ベースライン	30	117.4	13.61	83	117.0	147	112.35	122.52	P=0.973
			投与開始4週後	30	117.9	12.61	92	120.0	144	113.22	122.64	
			投与開始8週後	30	115.4	15.18	80	117.0	144	109.70	121.03	
			投与開始12週後	30	117.2	14.97	83	117.0	156	111.64	122.82	
			投与終了4週後	30	112.7	13.84	81	113.0	143	107.50	117.84	
		プラセボ群	ベースライン	32	117.3	14.78	92	114.5	146	111.98	122.64	
			投与開始4週後	32	118.7	15.62	92	115.0	159	113.06	124.32	
			投与開始8週後	32	117.6	14.18	92	119.0	147	112.48	122.71	
			投与開始12週後	32	118.7	14.63	95	116.5	147	113.41	123.96	
			投与終了4週後	32	116.4	13.61	86	117.0	141	111.50	121.31	
	成人	NPC-12G群	ベースライン	17	122.0	11.37	102	120.0	147	116.15	127.85	P=0.920
			投与開始4週後	17	122.4	10.45	107	122.0	144	116.98	127.73	
			投与開始8週後	17	121.8	11.33	103	121.0	144	115.94	127.59	
			投与開始12週後	17	121.8	14.55	94	121.0	156	114.34	129.31	
			投与終了4週後	17	117.7	10.77	100	120.0	143	112.17	123.25	
		プラセボ群	ベースライン	18	121.6	11.43	100	118.0	143	115.93	127.29	
			投与開始4週後	18	122.3	17.31	92	121.0	159	113.67	130.89	
			投与開始8週後	18	122.6	11.32	99	120.0	137	116.98	128.24	
			投与開始12週後	18	124.1	13.94	99	122.0	147	117.18	131.04	
			投与終了4週後	18	122.3	10.98	102	123.5	141	116.88	127.79	
	小児	NPC-12G群	ベースライン	13	111.5	14.40	83	113.0	139	102.76	120.16	P=0.958
			投与開始4週後	13	112.2	13.23	92	112.0	135	104.16	120.15	
			投与開始8週後	13	107.0	15.86	80	112.0	136	97.41	116.59	
			投与開始12週後	13	111.2	13.78	83	112.0	136	102.90	119.56	
			投与終了4週後	13	106.1	15.01	81	109.0	138	97.00	115.15	
		プラセボ群	ベースライン	14	111.8	17.08	92	106.0	146	101.93	121.64	
			投与開始4週後	14	114.1	12.21	98	111.5	150	107.02	121.12	
			投与開始8週後	14	111.1	15.24	92	107.5	147	102.35	119.94	
			投与開始12週後	14	111.7	12.78	95	108.5	139	104.34	119.09	
			投与終了4週後	14	108.8	13.16	86	107.5	137	101.19	116.38	
拡張期血圧（mmHg）	全体	NPC-12G群	ベースライン	30	73.0	12.53	31	74.5	97	68.32	77.68	P=0.563
			投与開始4週後	30	73.0	11.35	52	75.0	93	68.80	77.27	
			投与開始8週後	30	71.8	13.76	48	73.0	111	66.66	76.94	
			投与開始12週後	30	73.6	11.28	52	73.5	94	69.39	77.81	
			投与終了4週後	30	70.2	10.70	46	72.0	90	66.17	74.16	
		プラセボ群	ベースライン	32	71.3	10.28	56	69.5	96	67.61	75.02	
			投与開始4週後	32	70.7	14.60	44	69.5	114	65.45	75.98	
			投与開始8週後	32	69.5	11.20	48	66.0	94	65.49	73.57	
			投与開始12週後	32	72.1	12.27	51	72.5	97	67.64	76.49	
			投与終了4週後	32	68.0	12.01	50	66.5	100	63.67	72.33	
	成人	NPC-12G群	ベースライン	17	78.9	8.75	64	78.0	97	74.39	83.38	P=0.169
			投与開始4週後	17	76.5	10.37	58	77.0	90	71.20	81.86	
			投与開始8週後	17	75.8	11.23	51	78.0	91	70.05	81.60	
			投与開始12週後	17	77.1	10.40	59	78.0	94	71.71	82.40	
			投与終了4週後	17	74.0	8.94	60	76.0	90	69.40	78.60	
		プラセボ群	ベースライン	18	74.3	10.26	60	71.5	96	69.23	79.44	
			投与開始4週後	18	75.6	14.02	49	75.0	114	68.58	82.53	
			投与開始8週後	18	71.2	10.44	57	68.5	94	65.98	76.36	
			投与開始12週後	18	76.8	10.70	56	75.0	97	71.46	82.10	
			投与終了4週後	18	73.3	11.73	60	72.5	100	67.50	79.17	
	小児	NPC-12G群	ベースライン	13	65.3	12.82	31	65.0	83	57.56	73.06	P=0.624
			投与開始4週後	13	68.5	11.31	52	67.0	93	61.63	75.30	
			投与開始8週後	13	66.5	15.37	48	63.0	111	57.25	75.83	
			投与開始12週後	13	69.1	11.15	52	68.0	88	62.34	75.82	
			投与終了4週後	13	65.2	11.04	46	69.0	82	58.48	71.82	
		プラセボ群	ベースライン	14	67.4	9.24	56	64.5	86	62.09	72.76	
			投与開始4週後	14	64.5	13.33	44	65.0	93	56.80	72.20	
			投与開始8週後	14	67.4	12.18	48	66.0	87	60.40	74.46	
			投与開始12週後	14	66.0	11.79	51	66.5	97	59.19	72.81	
			投与終了4週後	14	61.1	8.59	50	62.0	78	56.18	66.10	
脈拍数（/分）	全体	NPC-12G群	ベースライン	30	81.4	11.70	52	80.5	113	77.06	85.80	P=0.614
			投与開始4週後	30	79.7	11.80	64	76.5	110	75.26	84.07	
			投与開始8週後	30	78.7	12.04	48	78.0	113	74.20	83.20	
			投与開始12週後	30	76.0	10.30	57	72.5	96	72.15	79.85	
			投与終了4週後	30	78.5	10.29	57	78.0	104	74.63	82.31	
		プラセボ群	ベースライン	32	79.8	14.20	50	80.5	115	74.63	84.87	
			投与開始4週後	32	80.5	14.16	60	78.5	122	75.36	85.58	
			投与開始8週後	32	83.6	12.91	61	82.0	126	78.94	88.25	
			投与開始12週後	32	81.6	16.01	60	76.5	136	75.85	87.40	
			投与終了4週後	32	80.1	10.52	64	79.5	103	76.33	83.92	
	成人	NPC-12G群	ベースライン	17	80.9	8.25	59	80.0	93	76.70	85.18	P=0.140
			投与開始4週後	17	74.6	5.69	64	75.0	88	71.72	77.57	
			投与開始8週後	17	78.7	8.33	64	79.0	89	74.42	82.99	
			投与開始12週後	17	74.5	9.69	60	72.0	96	69.55	79.51	
			投与終了4週後	17	77.9	7.15	61	80.0	86	74.27	81.62	
		プラセボ群	ベースライン	18	75.3	13.17	50	75.5	101	68.73	81.83	
			投与開始4週後	18	79.4	12.12	60	76.5	100	73.42	85.47	
			投与開始8週後	18	80.9	9.91	68	79.5	106	76.02	85.87	
			投与開始12週後	18	79.0	12.32	63	75.0	113	72.87	85.13	
			投与終了4週後	18	78.0	9.54	67	75.5	101	73.25	82.75	
	小児	NPC-12G群	ベースライン	13	82.1	15.47	52	81.0	113	72.73	91.43	P=0.549
			投与開始4週後	13	86.2	14.53	69	80.0	110	77.45	95.01	
			投与開始8週後	13	78.7	16.06	48	77.0	113	68.99	88.40	
			投与開始12週後	13	77.9	11.15	57	77.0	96	71.19	84.66	
			投与終了4週後	13	79.2	13.67	57	75.0	104	70.89	87.41	
		プラセボ群	ベースライン	14	85.5	13.82	63	84.0	115	77.52	93.48	
			投与開始4週後	14	81.8	16.82	60	80.5	122	72.07	91.50	
			投与開始8週後	14	87.0	15.71	61	84.5	126	77.93	96.07	
			投与開始12週後	14	85.0	19.76	60	83.5	136	73.59	96.41	
			投与終了4週後	14	82.9	11.43	64	82.0	103	76.26	89.46	

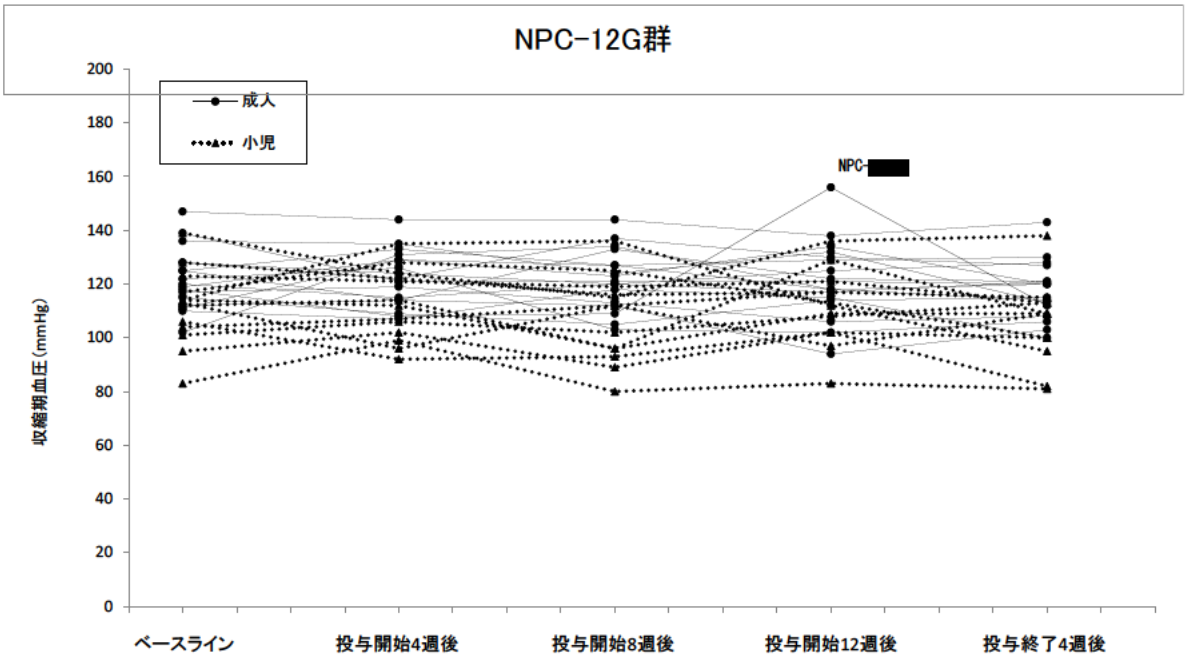


図 2.7.4.4-7 収縮期血圧の推移図（検証試験：本剤群）

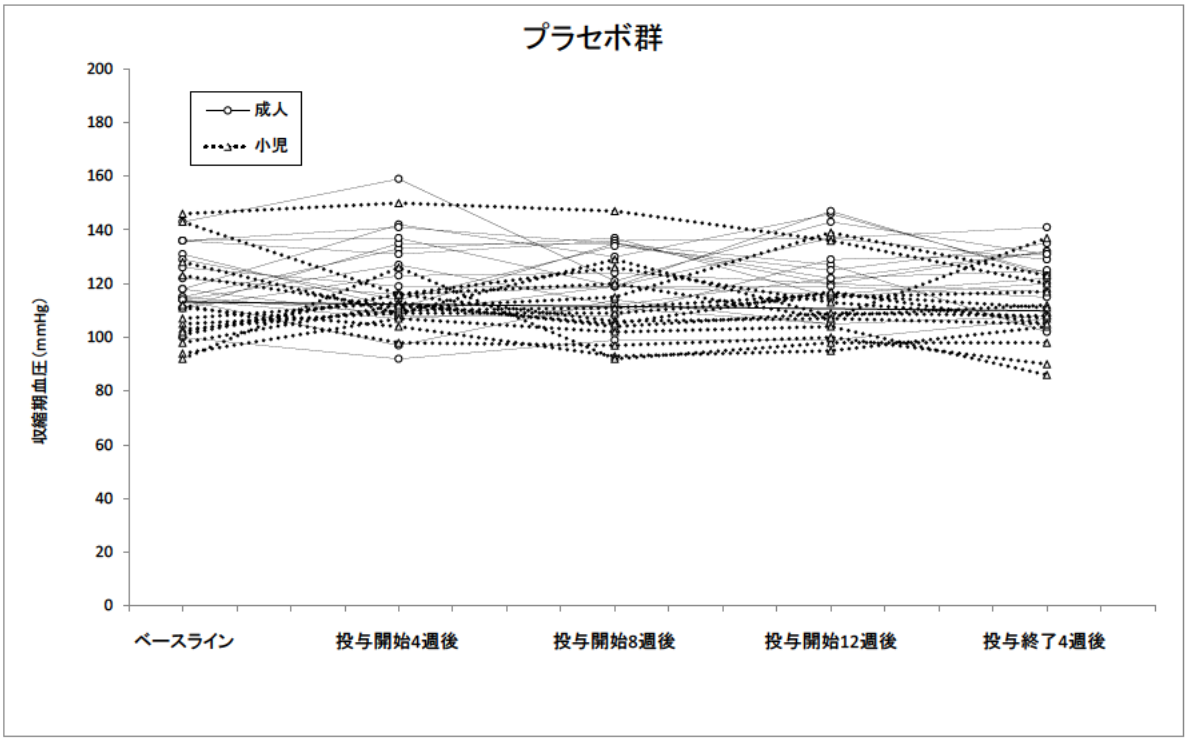


図 2.7.4.4-8 収縮期血圧の推移図（検証試験：プラセボ群）

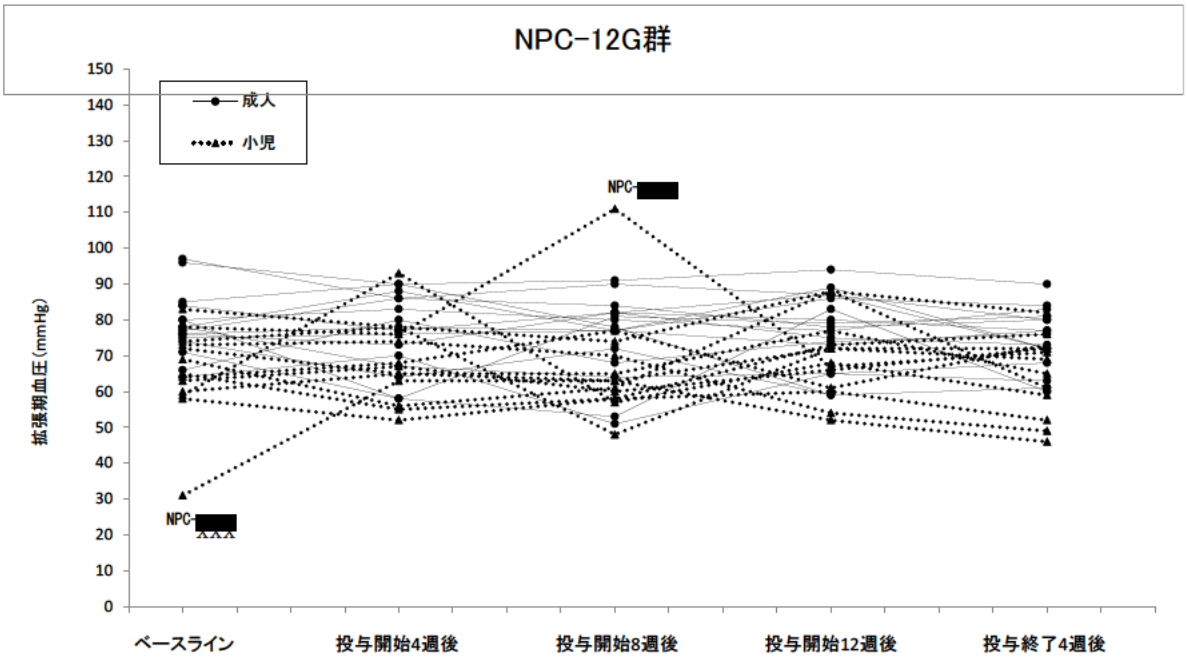


図 2.7.4.4-9 拡張期血圧の推移図（検証試験：本剤群）

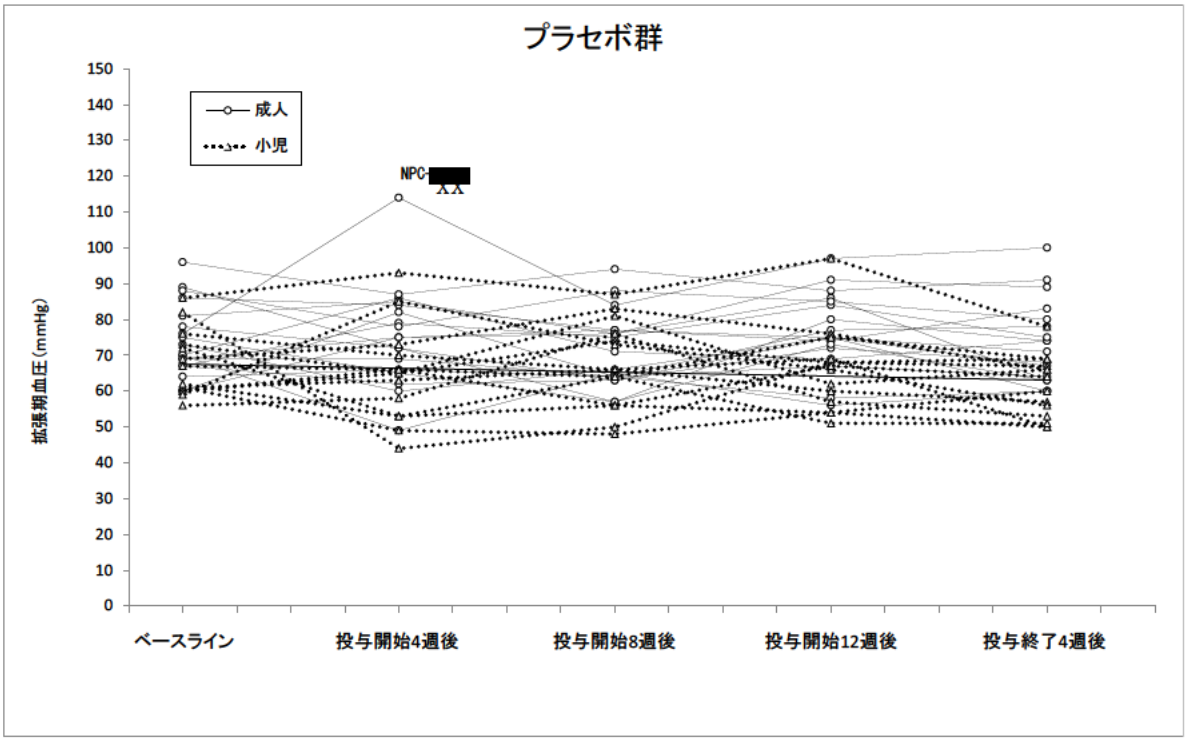


図 2.7.4.4-10 拡張期血圧の推移図（検証試験：プラセボ群）

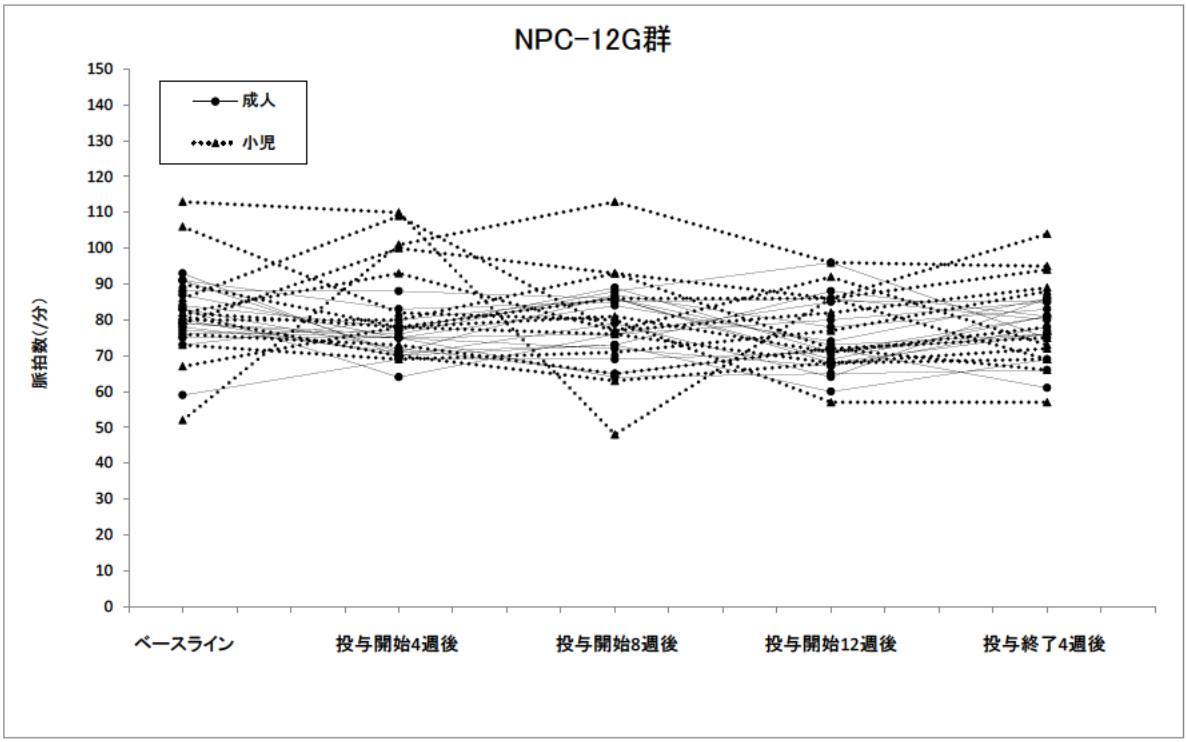


図 2.7.4.4-11 脈拍数の推移図（検証試験：本剤群）

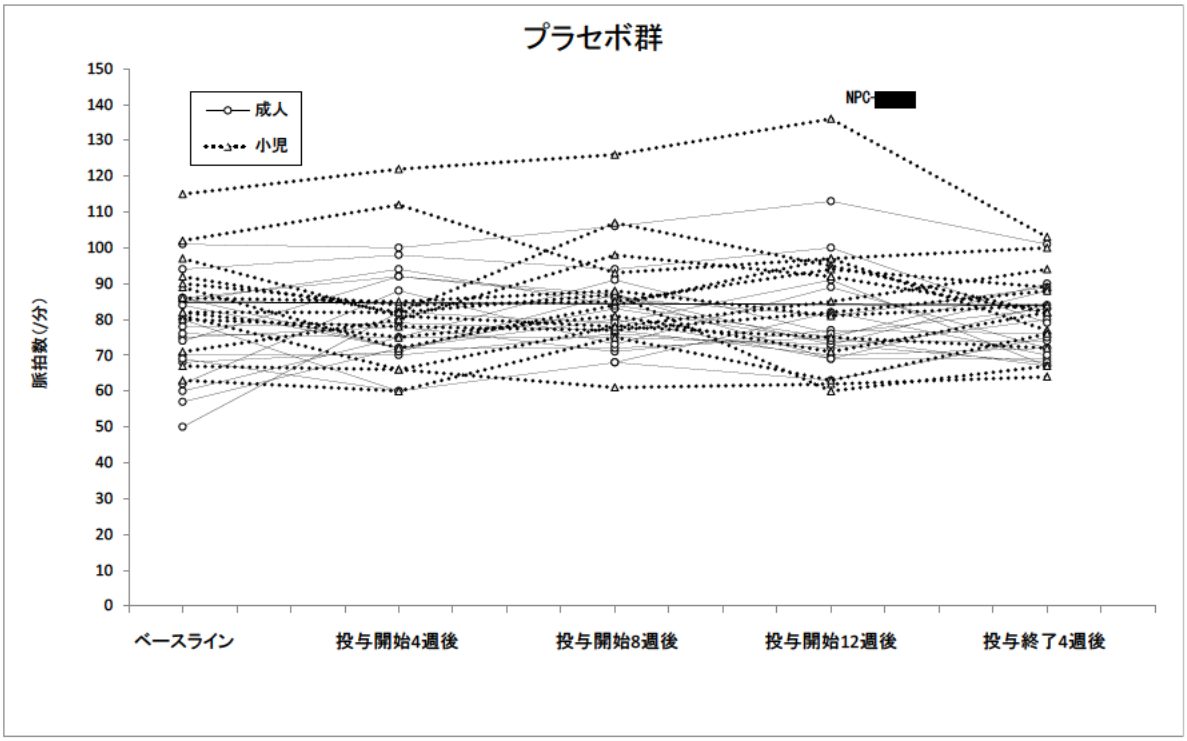


図 2.7.4.4-12 脈拍数の推移図（検証試験：プラセボ群）

2.7.4.4.3 長期試験におけるバイタルサインの評価

長期試験におけるバイタルサイン（血圧、脈拍数）の測定は、ベースライン、投与開始 4 週後、8 週後、12 週後、16 週後、21 週後、26 週後、39 週後、52 週後で実施された。なお、スクリーニング又はベースラインのデータをベースライン値とした。

バイタルサインの測定値の要約統計量を、表 2.7.4.4-3 に示す。また、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の推移図を図 2.7.4.4-13～15 に示す。

起立性低血圧が 1 例に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。その他、バイタルサイン（血圧、脈拍数）について、臨床上問題となる所見は認められなかった。

表 2.7.4.4-3 バイタルサインの要約統計量（長期試験）

項目	集団	時期	例数	実測値					変化量					
				平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	対応のあるt検定
収縮期血圧(mmHg)	全体	ベースライン	94	115.6	15.56	82	115.0	169	-	-	-	-	-	-
		投与開始4週後	92	115.3	14.39	76	114.0	146	0.0	13.00	-34	1.0	29	p=0.974
		投与開始8週後	90	112.4	15.71	78	111.0	154	-2.7	14.63	-50	-1.5	33	p=0.080
		投与開始12週後	89	112.8	13.45	82	113.0	156	-2.4	14.10	-42	1.0	31	p=0.113
		投与開始16週後	89	113.1	14.65	64	111.0	168	-2.0	14.24	-37	-4.0	34	p=0.191
		投与開始21週後	87	112.5	17.13	55	110.0	163	-2.4	15.74	-46	-2.0	35	p=0.166
		投与開始26週後	88	114.9	15.91	80	112.0	157	-0.1	13.04	-34	0.0	24	p=0.929
		投与開始39週後	88	113.7	15.53	83	112.0	161	-1.4	13.13	-34	0.5	30	p=0.321
		投与開始52週後	87	114.3	14.31	82	114.0	148	-0.8	15.85	-46	-1.0	37	p=0.632
		投与開始65週後	3	104.7	10.69	98	99.0	117	-7.3	15.14	-18	-14.0	10	p=0.490
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始91週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	成人	ベースライン	44	121.2	14.08	88	121.5	169	-	-	-	-	-	-
		投与開始4週後	43	122.4	13.60	92	125.0	146	1.5	11.69	-23	2.0	28	p=0.394
		投与開始8週後	42	119.0	14.54	96	118.0	154	-1.6	12.30	-35	-1.5	26	p=0.398
		投与開始12週後	42	118.2	13.45	98	119.5	156	-2.4	11.61	-24	-0.5	25	p=0.187
		投与開始16週後	41	118.2	14.19	94	117.0	168	-2.4	11.86	-28	-3.0	28	p=0.200
		投与開始21週後	39	120.9	17.40	86	120.0	163	0.5	13.64	-25	-2.0	35	p=0.834
		投与開始26週後	40	122.5	15.86	92	125.0	157	1.8	11.79	-24	1.5	24	p=0.347
		投与開始39週後	40	119.6	15.48	94	117.0	161	-1.1	10.75	-19	-1.5	30	p=0.531
		投与開始52週後	39	119.7	13.68	90	124.0	148	-1.3	12.20	-24	-1.0	37	p=0.507
		投与開始65週後	2	107.5	13.44	98	107.5	117	-2.0	16.97	-14	-2.0	10	p=0.895
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始91週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	小児	ベースライン	50	110.7	15.27	82	110.5	148	-	-	-	-	-	-
		投与開始4週後	49	109.1	12.06	76	109.0	131	-1.3	14.03	-34	-1.0	29	p=0.531
		投与開始8週後	48	106.7	14.50	78	107.0	145	-3.7	16.47	-50	-1.5	33	p=0.125
		投与開始12週後	47	107.9	11.53	82	108.0	132	-2.4	16.14	-42	1.0	31	p=0.317
		投与開始16週後	48	108.8	13.74	64	107.0	138	-1.6	16.11	-37	-4.0	34	p=0.488
		投与開始21週後	48	105.7	13.66	55	105.0	141	-4.6	17.06	-46	-3.5	28	p=0.065
		投与開始26週後	48	108.7	13.09	80	109.5	137	-1.7	13.92	-34	-0.5	22	p=0.399
		投与開始39週後	48	108.7	13.87	83	106.0	148	-1.7	14.93	-34	1.0	25	p=0.443
		投与開始52週後	48	110.0	13.41	82	110.0	137	-0.4	18.41	-46	0.0	32	p=0.876
		投与開始65週後	1	99.0	-	99	99.0	99	-18.0	-	-18	-18.0	-18	-
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始91週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4.4-3 バイタルサインの要約統計量（長期試験）（続き）

項目	集団	時期	例数	実測値					変化量					
				平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	対応のあるt検定
拡張期血圧（mmHg）	全体	ベースライン	94	70.9	13.03	46	70.5	112	－	－	－	－	－	－
		投与開始4週後	92	70.7	12.37	44	69.5	97	0.2	12.87	-30	-0.5	50	p=0.897
		投与開始8週後	90	68.9	11.26	49	67.5	106	-2.0	11.94	-47	-1.0	24	p=0.112
		投与開始12週後	89	68.4	12.78	40	68.0	114	-2.5	12.29	-57	-1.0	39	p=0.057
		投与開始16週後	89	69.7	12.18	48	69.0	121	-1.2	12.51	-33	0.0	44	p=0.371
		投与開始21週後	87	69.4	12.98	31	69.0	123	-1.5	12.30	-31	-1.0	28	p=0.257
		投与開始26週後	88	70.8	11.75	47	70.5	114	-0.2	11.45	-33	0.5	34	p=0.897
		投与開始39週後	88	71.0	11.25	48	70.0	108	0.0	12.20	-32	0.0	31	p=0.972
		投与開始52週後	87	71.0	11.21	52	68.0	108	-0.1	11.69	-35	1.0	32	p=0.920
		投与開始65週後	3	69.3	9.29	63	65.0	80	-1.3	5.51	-5	-4.0	5	p=0.716
		投与開始78週後	0	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		投与開始91週後	0	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		投与開始104週後	0	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	成人	ベースライン	44	75.2	11.37	58	75.5	112	－	－	－	－	－	－
		投与開始4週後	43	74.5	10.41	54	73.0	97	-0.7	8.43	-22	-1.0	19	p=0.615
		投与開始8週後	42	73.5	11.62	53	73.0	106	-1.5	10.14	-28	-1.5	18	p=0.351
		投与開始12週後	42	72.7	12.96	40	73.0	114	-2.2	8.79	-20	-1.5	23	p=0.107
		投与開始16週後	41	73.3	11.98	54	74.0	121	-1.6	9.12	-27	0.0	15	p=0.258
		投与開始21週後	39	74.7	13.83	50	76.0	123	-0.4	9.29	-30	0.0	18	p=0.811
		投与開始26週後	40	73.4	12.58	54	72.5	114	-1.8	8.80	-21	-0.5	16	p=0.197
		投与開始39週後	40	74.8	11.64	53	74.5	108	-0.4	7.73	-17	0.0	15	p=0.730
		投与開始52週後	39	74.1	9.70	58	73.0	100	-1.6	9.34	-22	0.0	16	p=0.302
		投与開始65週後	2	71.5	12.02	63	71.5	80	0.0	7.07	-5	0.0	5	p=1.000
		投与開始78週後	0	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		投与開始91週後	0	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		投与開始104週後	0	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	小児	ベースライン	50	67.1	13.31	46	66.0	99	－	－	－	－	－	－
		投与開始4週後	49	67.4	13.07	44	65.0	97	0.9	15.83	-30	1.0	50	p=0.693
		投与開始8週後	48	64.9	9.36	49	64.0	89	-2.5	13.40	-47	-0.5	24	p=0.202
		投与開始12週後	47	64.6	11.45	40	65.0	90	-2.8	14.84	-57	0.0	39	p=0.208
		投与開始16週後	48	66.6	11.60	48	66.0	109	-0.8	14.89	-33	-1.5	44	p=0.707
		投与開始21週後	48	65.0	10.50	31	66.5	89	-2.4	14.32	-31	-2.0	28	p=0.244
		投与開始26週後	48	68.6	10.65	47	69.5	97	1.2	13.19	-33	1.5	34	p=0.522
		投与開始39週後	48	67.9	9.97	48	65.5	92	0.4	15.02	-32	-0.5	31	p=0.841
		投与開始52週後	48	68.5	11.80	52	66.5	108	1.0	13.28	-35	1.5	32	p=0.589
		投与開始65週後	1	65.0	－	65	65.0	65	-4.0	－	-4	-4.0	-4	－
		投与開始78週後	0	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		投与開始91週後	0	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		投与開始104週後	0	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
脈拍数（/分）	全体	ベースライン	94	80.9	12.39	53	81.0	117	－	－	－	－	－	－
		投与開始4週後	92	80.6	12.19	52	79.0	111	-0.5	10.00	-23	1.0	27	p=0.662
		投与開始8週後	90	82.6	14.03	42	83.5	115	1.8	14.36	-62	2.0	51	p=0.241
		投与開始12週後	89	80.5	13.01	52	80.0	123	-0.2	12.64	-37	1.0	35	p=0.854
		投与開始16週後	89	82.9	14.70	55	81.0	146	1.9	14.55	-44	3.0	58	p=0.219
		投与開始21週後	87	81.3	13.43	52	80.0	125	0.4	14.12	-39	1.0	45	p=0.785
		投与開始26週後	88	82.8	13.13	50	83.0	118	1.9	14.42	-37	2.0	45	p=0.223
		投与開始39週後	88	82.1	13.25	62	80.0	130	1.2	11.79	-22	0.5	42	p=0.345
		投与開始52週後	87	81.4	11.34	60	80.0	108	0.4	14.30	-36	0.0	45	p=0.782
		投与開始65週後	3	88.0	16.52	72	87.0	105	0.7	14.43	-16	9.0	9	p=0.944
		投与開始78週後	0	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		投与開始91週後	0	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		投与開始104週後	0	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	成人	ベースライン	44	77.6	8.64	61	76.0	101	－	－	－	－	－	－
		投与開始4週後	43	77.1	10.29	62	75.0	107	-0.2	9.60	-19	-1.0	19	p=0.900
		投与開始8週後	42	79.4	11.43	61	76.0	109	2.2	9.55	-16	2.5	23	p=0.149
		投与開始12週後	42	79.0	12.36	55	79.5	113	1.8	10.52	-19	1.5	28	p=0.278
		投与開始16週後	41	78.0	10.33	55	77.0	103	0.6	9.30	-21	1.0	22	p=0.665
		投与開始21週後	39	77.2	9.66	52	79.0	95	0.1	11.48	-32	1.0	27	p=0.945
		投与開始26週後	40	78.0	10.01	56	77.0	98	0.8	11.24	-25	2.0	25	p=0.665
		投与開始39週後	40	78.8	10.40	62	78.0	107	1.5	8.68	-19	2.0	25	p=0.281
		投与開始52週後	39	78.7	10.57	60	78.0	105	1.4	11.36	-22	1.0	28	p=0.435
		投与開始65週後	2	96.0	12.73	87	96.0	105	9.0	0.00	9	9.0	9	－
		投与開始78週後	0	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		投与開始91週後	0	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		投与開始104週後	0	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	小児	ベースライン	50	83.8	14.40	53	84.0	117	－	－	－	－	－	－
		投与開始4週後	49	83.6	13.00	52	84.0	111	-0.7	10.42	-23	1.0	27	p=0.643
		投与開始8週後	48	85.4	15.54	42	85.0	115	1.5	17.63	-62	0.5	51	p=0.569
		投与開始12週後	47	81.8	13.56	52	80.0	123	-2.1	14.14	-37	-1.0	35	p=0.322
		投与開始16週後	48	87.0	16.61	55	84.0	146	3.0	17.89	-44	3.5	58	p=0.251
		投与開始21週後	48	84.6	15.16	52	82.0	125	0.6	16.06	-39	0.0	45	p=0.782
		投与開始26週後	48	86.8	14.16	50	86.0	118	2.8	16.67	-37	4.0	45	p=0.248
		投与開始39週後	48	84.9	14.75	62	81.5	130	0.9	13.95	-22	-1.0	42	p=0.644
		投与開始52週後	48	83.6	11.59	64	83.5	108	-0.4	16.37	-36	-1.5	45	p=0.868
		投与開始65週後	1	72.0	－	72	72.0	72	-16.0	－	-16	-16.0	-16	－
		投与開始78週後	0	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		投与開始91週後	0	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		投与開始104週後	0	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－

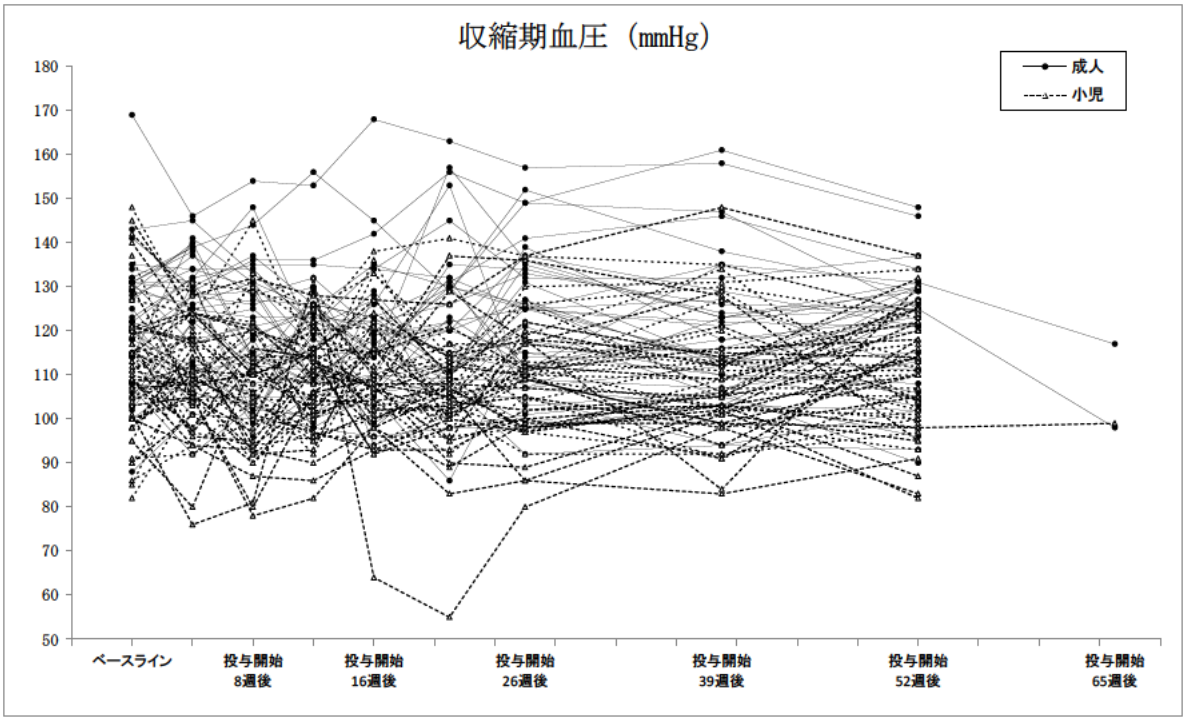


図 2.7.4.4-13 収縮期血圧の推移図（長期試験）

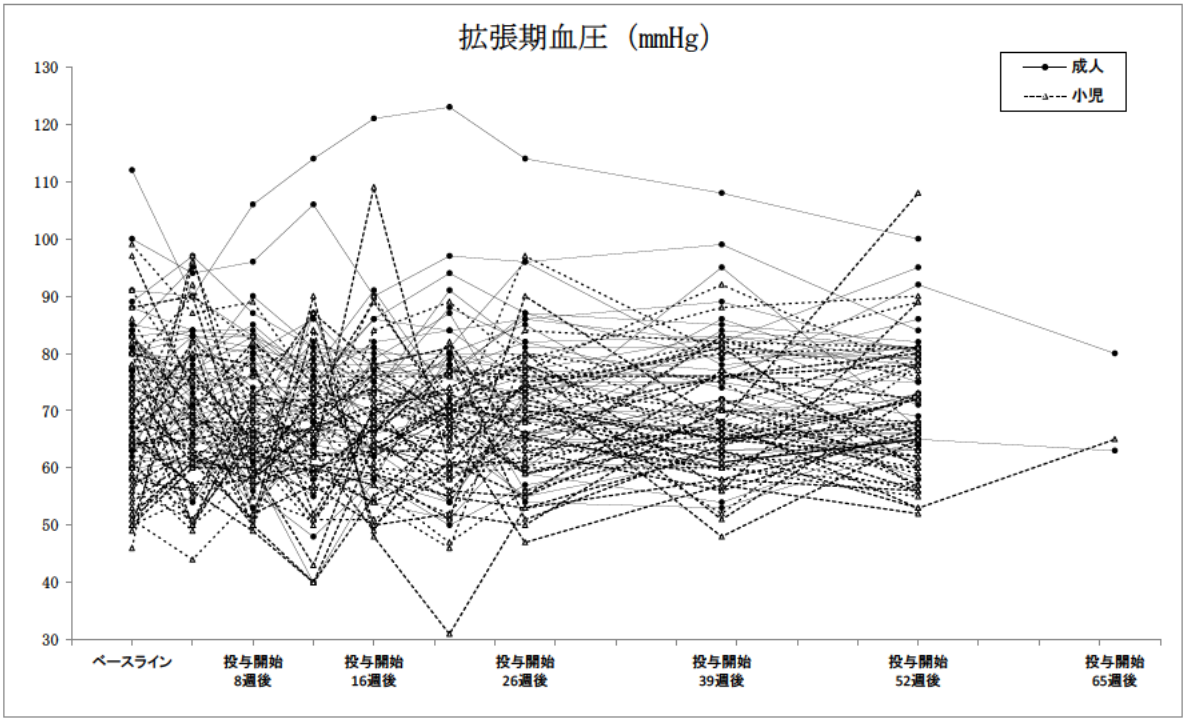


図 2.7.4.4-14 拡張期血圧の推移図（長期試験）

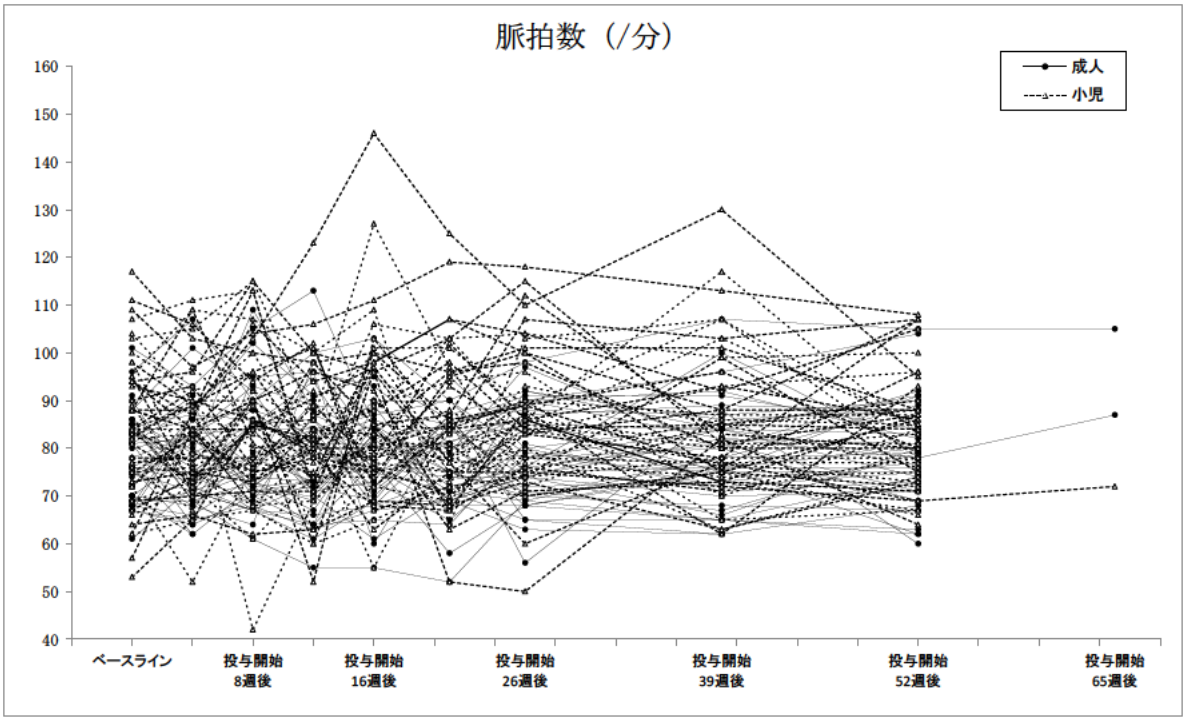


図 2.7.4.4-15 脈拍数の推移図（長期試験）

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

2.7.4.1.3 項に前述した人口統計学的特性で検討した内因性要因別の有害事象及び副作用の発現率を表 2.7.4.5-1 に示す。また、各要因別の有害事象及び副作用の詳細を 2.7.4.5.1.1 ～7 項に提示した。

表 2.7.4.5-1 内因性要因別の有害事象及び副作用の発現率

項目	カテゴリ	第I/II相試験							
		PLA群		0.05%群		0.1%群		0.2%群	
		有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
性別	男性	5 /6 (83.3)	2 /6 (33.3)	1 /2 (50.0)	0 /2 (0.0)	3 /4 (75.0)	1 /4 (25.0)	1 /1 (100.0)	1 /1 (100.0)
	女性	2 /6 (33.3)	1 /6 (16.7)	5 /6 (83.3)	3 /6 (50.0)	4 /4 (100.0)	3 /4 (75.0)	6 /7 (85.7)	6 /7 (85.7)
年齢別	3～5歳	0 /0 －	0 /0 －	0 /0 －	0 /0 －	0 /0 －	0 /0 －	0 /0 －	0 /0 －
	6～11歳	2 /4 (50.0)	0 /4 (0.0)	2 /2 (100.0)	0 /2 (0.0)	1 /2 (50.0)	0 /2 (0.0)	3 /3 (100.0)	3 /3 (100.0)
	12～18歳	1 /2 (50.0)	1 /2 (50.0)	1 /2 (50.0)	1 /2 (50.0)	2 /2 (100.0)	1 /2 (50.0)	1 /1 (100.0)	1 /1 (100.0)
	19歳以上	4 /6 (66.7)	2 /6 (33.3)	3 /4 (75.0)	2 /4 (50.0)	4 /4 (100.0)	3 /4 (75.0)	3 /4 (75.0)	3 /4 (75.0)
成人小児別	小児(18歳以下)	3 /6 (50.0)	1 /6 (16.7)	3 /4 (75.0)	1 /4 (25.0)	3 /4 (75.0)	1 /4 (25.0)	4 /4 (100.0)	4 /4 (100.0)
	成人(19歳以上)	4 /6 (66.7)	2 /6 (33.3)	3 /4 (75.0)	2 /4 (50.0)	4 /4 (100.0)	3 /4 (75.0)	3 /4 (75.0)	3 /4 (75.0)
身長別	140cm未満	2 /4 (50.0)	0 /4 (0.0)	2 /2 (100.0)	0 /2 (0.0)	1 /2 (50.0)	0 /2 (0.0)	2 /2 (100.0)	2 /2 (100.0)
	140cm以上160cm未満	2 /4 (50.0)	2 /4 (50.0)	3 /4 (75.0)	3 /4 (75.0)	2 /2 (100.0)	1 /2 (50.0)	4 /4 (100.0)	4 /4 (100.0)
	160cm以上	3 /4 (75.0)	1 /4 (25.0)	1 /2 (50.0)	0 /2 (0.0)	4 /4 (100.0)	3 /4 (75.0)	1 /2 (50.0)	1 /2 (50.0)
体重別	40kg未満	3 /5 (60.0)	1 /5 (20.0)	2 /2 (100.0)	0 /2 (0.0)	2 /3 (66.7)	0 /3 (0.0)	4 /4 (100.0)	4 /4 (100.0)
	40kg以上60kg未満	3 /6 (50.0)	2 /6 (33.3)	3 /3 (100.0)	3 /3 (100.0)	3 /3 (100.0)	3 /3 (100.0)	3 /4 (75.0)	3 /4 (75.0)
	60kg以上	1 /1 (100.0)	0 /1 (0.0)	1 /3 (33.3)	0 /3 (0.0)	2 /2 (100.0)	1 /2 (50.0)	0 /0 －	0 /0 －
合併症「知的能力障害」	有	3 /6 (50.0)	2 /6 (33.3)	2 /4 (50.0)	1 /4 (25.0)	3 /4 (75.0)	1 /4 (25.0)	1 /2 (50.0)	1 /2 (50.0)
	無	4 /6 (66.7)	1 /6 (16.7)	4 /4 (100.0)	2 /4 (50.0)	4 /4 (100.0)	3 /4 (75.0)	6 /6 (100.0)	6 /6 (100.0)
合併症「てんかん」	有	5 /9 (55.6)	2 /9 (22.2)	4 /6 (66.7)	1 /6 (16.7)	4 /5 (80.0)	1 /5 (20.0)	4 /5 (80.0)	4 /5 (80.0)
	無	2 /3 (66.7)	1 /3 (33.3)	2 /2 (100.0)	2 /2 (100.0)	3 /3 (100.0)	3 /3 (100.0)	3 /3 (100.0)	3 /3 (100.0)

表 2.7.4.5-1 内因性要因別の有害事象及び副作用の発現率（続き）

項目	カテゴリ	検証試験				長期試験		併合			
		PLA群		本剤群		本剤群		PLA群		本剤群	
		有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
性別	男性	10 /11 (90.9)	6 /11 (54.5)	16 /17 (94.1)	13 /17 (76.5)	39 /41 (95.1)	32 /41 (78.0)	15 /17 (88.2)	8 /17 (47.1)	60 /65 (92.3)	47 /65 (72.3)
	女性	12 /21 (57.1)	9 /21 (42.9)	11 /13 (84.6)	9 /13 (69.2)	52 /53 (98.1)	36 /53 (67.9)	14 /27 (51.9)	10 /27 (37.0)	78 /83 (94.0)	57 /83 (68.7)
年齢別	3～5歳	0 /0 －	0 /0 －	0 /0 －	0 /0 －	4 /4 (100.0)	2 /4 (50.0)	0 /0 －	0 /0 －	4 /4 (100.0)	2 /4 (50.0)
	6～11歳	3 /6 (50.0)	2 /6 (33.3)	5 /6 (83.3)	3 /6 (50.0)	21 /22 (95.5)	16 /22 (72.7)	5 /10 (50.0)	2 /10 (20.0)	32 /35 (91.4)	22 /35 (62.9)
	12～18歳	7 /8 (87.5)	4 /8 (50.0)	5 /7 (71.4)	4 /7 (57.1)	24 /24 (100.0)	20 /24 (83.3)	8 /10 (80.0)	5 /10 (50.0)	33 /36 (91.7)	27 /36 (75.0)
	19歳以上	12 /18 (66.7)	9 /18 (50.0)	17 /17 (100.0)	15 /17 (88.2)	42 /44 (95.5)	30 /44 (68.2)	16 /24 (66.7)	11 /24 (45.8)	69 /73 (94.5)	53 /73 (72.6)
成人小児別	小児(18歳以下)	10 /14 (71.4)	6 /14 (42.9)	10 /13 (76.9)	7 /13 (53.8)	49 /50 (98.0)	38 /50 (76.0)	13 /20 (65.0)	7 /20 (35.0)	69 /75 (92.0)	51 /75 (68.0)
	成人(19歳以上)	12 /18 (66.7)	9 /18 (50.0)	17 /17 (100.0)	15 /17 (88.2)	42 /44 (95.5)	30 /44 (68.2)	16 /24 (66.7)	11 /24 (45.8)	69 /73 (94.5)	53 /73 (72.6)
身長別	140cm未満	2 /3 (66.7)	1 /3 (33.3)	5 /5 (100.0)	3 /5 (60.0)	20 /20 (100.0)	13 /20 (65.0)	4 /7 (57.1)	1 /7 (14.3)	30 /31 (96.8)	18 /31 (58.1)
	140cm以上160cm未満	9 /15 (60.0)	7 /15 (46.7)	6 /9 (66.7)	4 /9 (44.4)	36 /37 (97.3)	26 /37 (70.3)	11 /19 (57.9)	9 /19 (47.4)	51 /56 (91.1)	38 /56 (67.9)
	160cm以上	11 /14 (78.6)	7 /14 (50.0)	16 /16 (100.0)	15 /16 (93.8)	35 /37 (94.6)	29 /37 (78.4)	14 /18 (77.8)	8 /18 (44.4)	57 /61 (93.4)	48 /61 (78.7)
体重別	40kg未満	5 /8 (62.5)	3 /8 (37.5)	7 /8 (87.5)	5 /8 (62.5)	31 /32 (96.9)	22 /32 (68.8)	8 /13 (61.5)	4 /13 (30.8)	46 /49 (93.9)	31 /49 (63.3)
	40kg以上60kg未満	10 /14 (71.4)	8 /14 (57.1)	14 /16 (87.5)	13 /16 (81.3)	42 /42 (100.0)	31 /42 (73.8)	13 /20 (65.0)	10 /20 (50.0)	65 /68 (95.6)	53 /68 (77.9)
	60kg以上	7 /10 (70.0)	4 /10 (40.0)	6 /6 (100.0)	4 /6 (66.7)	18 /20 (90.0)	15 /20 (75.0)	8 /11 (72.7)	4 /11 (36.4)	27 /31 (87.1)	20 /31 (64.5)
遺伝子診断の有無	有	1 /1 (100.0)	1 /1 (100.0)	0 /0 －	0 /0 －	4 /4 (100.0)	3 /4 (75.0)	1 /1 (100.0)	1 /1 (100.0)	4 /4 (100.0)	3 /4 (75.0)
	無	21 /31 (67.7)	14 /31 (45.2)	27 /30 (90.0)	22 /30 (73.3)	87 /90 (96.7)	65 /90 (72.2)	21 /31 (67.7)	14 /31 (45.2)	114 /120 (95.0)	87 /120 (72.5)
TSC1変異の有無	有	0 /0 －	0 /0 －	0 /0 －	0 /0 －	0 /0 －	0 /0 －	0 /0 －	0 /0 －	0 /0 －	0 /0 －
	無	1 /1 (100.0)	1 /1 (100.0)	0 /0 －	0 /0 －	4 /4 (100.0)	3 /4 (75.0)	1 /1 (100.0)	1 /1 (100.0)	4 /4 (100.0)	3 /4 (75.0)
TSC2変異の有無	有	0 /0 －	0 /0 －	0 /0 －	0 /0 －	1 /1 (100.0)	0 /1 (0.0)	0 /0 －	0 /0 －	1 /1 (100.0)	0 /1 (0.0)
	無	1 /1 (100.0)	1 /1 (100.0)	0 /0 －	0 /0 －	3 /3 (100.0)	3 /3 (100.0)	1 /1 (100.0)	1 /1 (100.0)	3 /3 (100.0)	3 /3 (100.0)
合併症「知的能力障害」	有	10 /12 (83.3)	5 /12 (41.7)	12 /14 (85.7)	9 /14 (64.3)	43 /44 (97.7)	29 /44 (65.9)	13 /18 (72.2)	7 /18 (38.9)	61 /68 (89.7)	41 /68 (60.3)
	無	12 /20 (60.0)	10 /20 (50.0)	15 /16 (93.8)	13 /16 (81.3)	48 /50 (96.0)	39 /50 (78.0)	16 /26 (61.5)	11 /26 (42.3)	77 /80 (96.3)	63 /80 (78.8)
合併症「てんかん」	有	12 /16 (75.0)	7 /16 (43.8)	18 /21 (85.7)	14 /21 (66.7)	58 /60 (96.7)	41 /60 (68.3)	17 /25 (68.0)	9 /25 (36.0)	88 /97 (90.7)	61 /97 (62.9)
	無	10 /16 (62.5)	8 /16 (50.0)	9 /9 (100.0)	8 /9 (88.9)	33 /34 (97.1)	27 /34 (79.4)	12 /19 (63.2)	9 /19 (47.4)	50 /51 (98.0)	43 /51 (84.3)

合併症「知的能力障害」：PT名「知的能力障害」「重度精神遅滞」「２１トリソミー」「自閉症スペクトラム障害」
合併症「てんかん」：PT名「てんかん」「熱性痙攣」「点頭てんかん」「痙攣発作」「てんかん重積状態」「てんかん性脳症」

2.7.4.5.1.1 男女別の有害事象及び副作用

男女別の有害事象及び副作用の発現率を、それぞれ表 2.7.4.5-2 及び表 2.7.4.5-3 に示す。

(1) 有害事象

男性における有害事象の発現率は、本剤併合で 92.3%、プラセボ併合では 88.2%であり、本剤併合とプラセボ併合は同程度であった。一方、女性では、本剤併合で 94.0%、プラセボ併合では 51.9%であり、本剤併合で高かった。本剤併合における発現率は同程度であり、男女間の発現率に違いはなかったが、プラセボ併合では女性に比べて男性における発現率が高かった。

2.7.4.2.1.1.1 項に示した主な有害事象のうち、本剤併合において男女間における発現率に差異が認められた有害事象は、眼刺激、口内炎、ざ瘡様皮膚炎、接触皮膚炎及びそう痒症であった。

1) 眼刺激

本剤併合における発現率は、男性 1.5%、女性 8.4%であり、男性に比べて女性で高かった。

2) 口内炎

本剤併合における発現率は、男性 12.3%、女性 6.0%であり、女性に比べて男性で高かった。

3) ざ瘡様皮膚炎

本剤併合における発現率は、男性 4.6%、女性 12.0%であり、男性に比べて女性で高く、プラセボ群における発現はなかった。

4) 接触皮膚炎

本剤併合における発現率は、男性 4.6%、女性 10.8%であり、男性に比べて女性で高く、プラセボ群における発現はなかった。

5) そう痒症

本剤併合における発現率は、男性 15.4%、女性 7.2%であり、女性に比べて男性で高かった。

(2) 副作用

男性における副作用の発現率は、本剤併合で 72.3%、プラセボ併合では 47.1%であり、プラセボ併合に比べて本剤併合の発現率が高かった。一方、女性では、本剤併合で 68.7%、プラセボ併合では 37.0%であり、男性と同様に本剤併合で高かった。本剤併合における発現率は同程度であり、男女間の発現率に大きな違いはなかったが、プラセボ併合では女性に比べて男性における発現率がやや高かった。

2.7.4.2.1.1.1 項に示した主な副作用のうち、本剤併合において男女間における発現率に差異が認められた副作用は、眼刺激、ざ瘡様皮膚炎及びそう痒症であった。

1) 眼刺激

眼刺激は、すべての事象が副作用と判定されたことから、有害事象と同様の傾向であった。

2) ざ瘡様皮膚炎

本剤併合における発現率は、男性 3.1%、女性 8.4%であり、男性に比べて女性で高かった。

3）そう痒症

本剤併合における発現率は、男性 15.4%、女性 3.6%であり、女性に比べて男性で高かった。

以上より、本剤投与において、男女間で発現率の傾向に差異が認められた有害事象は、眼刺激、口内炎、ざ瘡様皮膚炎、接触皮膚炎及びそう痒症であり、副作用では、眼刺激、ざ瘡様皮膚炎及びそう痒症であった。

女性に比べて男性の発現率が高かった有害事象は口内炎及びそう痒症であり、一方、男性に比べて女性で高かった有害事象は眼刺激、ざ瘡様皮膚炎及び接触皮膚炎であった。

なお、本剤投与において高頻度で認められた皮膚乾燥及び適用部位刺激感の発現率については、男女間の差異はなかった。

表 2.7.4.5-2 男女別の有害事象の発現率

SOC名 PT名	男性					女性				
	PLA群 n=17	本剤群全体 n=65	0.05%群 n=2	0.1%群 n=4	0.2%群 n=59	PLA群 n=27	本剤群全体 n=83	0.05%群 n=6	0.1%群 n=4	0.2%群 n=73
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
合計	15 (88.2)	60 (92.3)	1 (50.0)	3 (75.0)	56 (94.9)	14 (51.9)	78 (94.0)	5 (83.3)	4 (100.0)	69 (94.5)
感染症および寄生虫症	**6 (35.3)**	**29 (44.6)**	**0**	**2 (50.0)**	**27 (45.8)**	**3 (11.1)**	**40 (48.2)**	**3 (50.0)**	**1 (25.0)**	**36 (49.3)**
口角口唇炎	0	2 (3.1)	0	0	2 (3.4)	0	4 (4.8)	0	0	4 (5.5)
気管支炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
結膜炎	0	0	0	0	0	0	3 (3.6)	0	0	3 (4.1)
膀胱炎	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
毛包炎	0	4 (6.2)	0	0	4 (6.8)	0	4 (4.8)	0	0	4 (5.5)
せつ	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
胃腸炎	0	2 (3.1)	0	0	2 (3.4)	0	5 (6.0)	0	0	5 (6.8)
歯肉炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
帯状疱疹	0	1 (1.5)	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0
麦粒腫	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
膿痂疹	1 (5.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	1 (5.9)	8 (12.3)	0	0	8 (13.6)	0	6 (7.2)	0	0	6 (8.2)
伝染性軟属腫	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
上咽頭炎	4 (23.5)	18 (27.7)	0	1 (25.0)	17 (28.8)	1 (3.7)	31 (37.3)	3 (50.0)	1 (25.0)	27 (37.0)
外耳炎	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
爪囲炎	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
マイコプラズマ性肺炎	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	1 (5.9)	0	0	0	0	1 (3.7)	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
扁桃炎	1 (5.9)	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
上気道感染	0	2 (3.1)	0	0	2 (3.4)	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
尿路感染	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	1 (3.7)	3 (3.6)	1 (16.7)	0	2 (2.7)
ノロウイルス性胃腸炎	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
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**	**1 (1.5)**	**0**	**0**	**1 (1.7)**	**0**	**4 (4.8)**	**0**	**0**	**4 (5.5)**
リンパ管腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
皮膚の新生物	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
皮膚乳頭腫	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
腎血管筋脂肪腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
血液およびリンパ系障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (2.4)**	**0**	**0**	**2 (2.7)**
貧血	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
免疫系障害	**0**	**1 (1.5)**	**0**	**0**	**1 (1.7)**	**0**	**1 (1.2)**	**0**	**0**	**1 (1.4)**
季節性アレルギー	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
代謝および栄養障害	**0**	**1 (1.5)**	**0**	**0**	**1 (1.7)**	**0**	**4 (4.8)**	**0**	**0**	**4 (5.5)**
高コレステロール血症	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0	0	2 (2.4)	0	0	2 (2.7)
食欲減退	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
精神障害	**1 (5.9)**	**1 (1.5)**	**0**	**0**	**1 (1.7)**	**0**	**3 (3.6)**	**0**	**0**	**3 (4.1)**
攻撃性	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
激越	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
摂食障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
不眠症	1 (5.9)	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
社交不安障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
神経系障害	**1 (5.9)**	**6 (9.2)**	**0**	**0**	**6 (10.2)**	**2 (7.4)**	**8 (9.6)**	**0**	**0**	**8 (11.0)**
意識変容状態	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
運動失調	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	2 (3.1)	0	0	2 (3.4)	0	0	0	0	0
てんかん	1 (5.9)	3 (4.6)	0	0	3 (5.1)	1 (3.7)	2 (2.4)	0	0	2 (2.7)
頭痛	0	0	0	0	0	0	4 (4.8)	0	0	4 (5.5)
意識消失	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
錯感覚	0	0	0	0	0	1 (3.7)	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
痙攣発作	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
傾眠	0	3 (4.6)	0	0	3 (5.1)	0	0	0	0	0
脳浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
白質病変	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
眼障害	**1 (5.9)**	**6 (9.2)**	**0**	**0**	**6 (10.2)**	**1 (3.7)**	**10 (12.0)**	**0**	**0**	**10 (13.7)**
眼瞼炎	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
眼瞼紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
眼刺激	1 (5.9)	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	1 (3.7)	7 (8.4)	0	0	7 (9.6)
眼瞼浮腫	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
眼充血	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
角膜落屑	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
仮性近視	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
心臓障害	**0**	**1 (1.5)**	**0**	**0**	**1 (1.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
心室性期外収縮	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
血管障害	**0**	**2 (3.1)**	**0**	**0**	**2 (3.4)**	**0**	**1 (1.2)**	**0**	**0**	**1 (1.4)**
血腫	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
起立性低血圧	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
ほてり	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (5.9)**	**9 (13.8)**	**0**	**0**	**9 (15.3)**	**1 (3.7)**	**10 (12.0)**	**0**	**0**	**10 (13.7)**
咳嗽	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	2 (2.4)	0	0	2 (2.7)
労作性呼吸困難	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
鼻出血	0	2 (3.1)	0	0	2 (3.4)	0	0	0	0	0
鼻乾燥	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
気胸	0	0	0	0	0	0	2 (2.4)	0	0	2 (2.7)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0	3 (3.6)	0	0	3 (4.1)
鼻漏	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
くしゃみ	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
上気道の炎症	1 (5.9)	4 (6.2)	0	0	4 (6.8)	1 (3.7)	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
鼻部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
口腔咽頭痛	0	2 (3.1)	0	0	2 (3.4)	0	2 (2.4)	0	0	2 (2.7)

表 2.7.4.5-2 男女別の有害事象の発現率（続き）

SOC名 PT名	男性					女性				
	PLA群 n=17	本剤群全体 n=65	0.05%群 n=2	0.1%群 n=4	0.2%群 n=59	PLA群 n=27	本剤群全体 n=83	0.05%群 n=6	0.1%群 n=4	0.2%群 n=73
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
胃腸障害	2 (11.8)	14 (21.5)	0	0	14 (23.7)	2 (7.4)	17 (20.5)	1 (16.7)	0	16 (21.9)
腹部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
腹痛	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
下腹部痛	0	0	0	0	0	0	2 (2.4)	0	0	2 (2.7)
アフタ性潰瘍	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (16.7)	0	0
口唇炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
便秘	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	3 (3.6)	0	0	3 (4.1)
齲歯	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
下痢	1 (5.9)	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
腸炎	0	3 (4.6)	0	0	3 (5.1)	0	0	0	0	0
食中毒	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
胃出血	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
胃炎	0	0	0	0	0	0	2 (2.4)	0	0	2 (2.7)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
悪心	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
急性膵炎	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
口内炎	1 (5.9)	8 (12.3)	0	0	8 (13.6)	1 (3.7)	5 (6.0)	0	0	5 (6.8)
嘔吐	1 (5.9)	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	2 (2.4)	0	0	2 (2.7)
心窩部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
口の錯感覚	0	0	0	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
薬物性肝障害	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	6 (35.3)	49 (75.4)	0	2 (50.0)	47 (79.7)	3 (11.1)	61 (73.5)	4 (66.7)	2 (50.0)	55 (75.3)
ざ瘡	0	9 (13.8)	0	0	9 (15.3)	0	16 (19.3)	0	1 (25.0)	15 (20.5)
脱毛症	1 (5.9)	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
円形脱毛症	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
寒冷蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
皮膚嚢腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
皮膚炎	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	2 (2.4)	0	0	2 (2.7)
ざ瘡様皮膚炎	0	3 (4.6)	0	0	3 (5.1)	0	10 (12.0)	0	0	10 (13.7)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	1 (5.9)	3 (4.6)	0	1 (25.0)	2 (3.4)	0	0	0	0	0
接触皮膚炎	0	3 (4.6)	0	0	3 (5.1)	0	9 (10.8)	0	0	9 (12.3)
薬疹	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	2 (2.4)	0	0	2 (2.7)
皮膚乾燥	3 (17.6)	23 (35.4)	0	1 (25.0)	22 (37.3)	2 (7.4)	28 (33.7)	3 (50.0)	2 (50.0)	23 (31.5)
湿疹	0	5 (7.7)	0	0	5 (8.5)	0	6 (7.2)	0	0	6 (8.2)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	0	0	0	2 (2.4)	1 (16.7)	0	1 (1.4)
貨幣状湿疹	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
紅斑	0	5 (7.7)	0	0	5 (8.5)	0	5 (6.0)	0	0	5 (6.8)
結節性紅斑	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
嵌入爪	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
汗疹	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
爪甲剥離症	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
丘疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
粃糠疹	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
痒疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
そう痒症	2 (11.8)	10 (15.4)	0	0	10 (16.9)	2 (7.4)	6 (7.2)	0	0	6 (8.2)
発疹	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	2 (2.4)	0	0	2 (2.7)
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
脂漏性皮膚炎	0	2 (3.1)	0	0	2 (3.4)	0	2 (2.4)	0	0	2 (2.7)
皮膚びらん	1 (5.9)	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
皮膚刺激	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
日光皮膚炎	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
皮下気腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
蕁麻疹	0	4 (6.2)	0	0	4 (6.8)	0	3 (3.6)	0	0	3 (4.1)
乾皮症	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
全身紅斑	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
皮脂欠乏症	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
皮膚出血	0	2 (3.1)	0	0	2 (3.4)	0	2 (2.4)	0	0	2 (2.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	3 (4.6)	1 (50.0)	0	2 (3.4)	0	7 (8.4)	0	0	7 (9.6)
関節痛	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
背部痛	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	3 (3.6)	0	0	3 (4.1)
側腹部痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
筋肉痛	0	1 (1.5)	1 (50.0)	0	0	0	0	0	0	0
骨端症	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
椎間板突出	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
足変形	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
腎および尿路障害	0	4 (6.2)	0	0	4 (6.8)	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
排尿困難	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
血尿	0	2 (3.1)	0	0	2 (3.4)	0	0	0	0	0
失禁	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
蛋白尿	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
尿失禁	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	0	3 (3.6)	0	0	3 (4.1)
月経困難症	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
卵巣出血	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
外陰膣発疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (17.6)	24 (36.9)	0	0	24 (40.7)	10 (37.0)	28 (33.7)	1 (16.7)	1 (25.0)	26 (35.6)
適用部位刺激感	3 (17.6)	16 (24.6)	0	0	16 (27.1)	8 (29.6)	24 (28.9)	1 (16.7)	1 (25.0)	22 (30.1)
異常感	0	0	0	0	0	1 (3.7)	2 (2.4)	0	0	2 (2.7)
インフルエンザ様疾患	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
倦怠感	0	2 (3.1)	0	0	2 (3.4)	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
発熱	0	4 (6.2)	0	0	4 (6.8)	1 (3.7)	2 (2.4)	0	0	2 (2.7)
腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
口渇	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
適用部位異常感覚	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
適用部位腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
適用部位出血	0	2 (3.1)	0	0	2 (3.4)	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)

表 2.7.4.5-2 男女別の有害事象の発現率（続き）

SOC名 PT名	男性					女性				
	PLA群 n=17	本剤群全体 n=65	0.05%群 n=2	0.1%群 n=4	0.2%群 n=59	PLA群 n=27	本剤群全体 n=83	0.05%群 n=6	0.1%群 n=4	0.2%群 n=73
	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）
臨床検査	2（11.8）	6（9.2）	0	0	6（10.2）	1（3.7）	8（9.6）	0	0	8（11.0）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1（1.5）	0	0	1（1.7）	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1（5.9）	2（3.1）	0	0	2（3.4）	0	1（1.2）	0	0	1（1.4）
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1（1.5）	0	0	1（1.7）	0	0	0	0	0
血中カリウム減少	0	1（1.5）	0	0	1（1.7）	0	0	0	0	0
血圧低下	0	1（1.5）	0	0	1（1.7）	0	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加	1（5.9）	2（3.1）	0	0	2（3.4）	0	1（1.2）	0	0	1（1.4）
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	0	0	0	1（3.7）	0	0	0	0
好酸球数増加	0	0	0	0	0	0	1（1.2）	0	0	1（1.4）
尿中血陽性	0	0	0	0	0	0	1（1.2）	0	0	1（1.4）
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	0	0	1（1.2）	0	0	1（1.4）
体重減少	0	0	0	0	0	0	1（1.2）	0	0	1（1.4）
白血球数減少	0	1（1.5）	0	0	1（1.7）	0	1（1.2）	0	0	1（1.4）
血小板数増加	0	1（1.5）	0	0	1（1.7）	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	0	0	1（1.2）	0	0	1（1.4）
傷害、中毒および処置合併症	3（17.6）	14（21.5）	0	0	14（23.7）	2（7.4）	10（12.0）	0	1（25.0）	9（12.3）
節足動物刺傷	0	4（6.2）	0	0	4（6.8）	1（3.7）	3（3.6）	0	0	3（4.1）
鎖骨骨折	0	0	0	0	0	0	1（1.2）	0	0	1（1.4）
凍傷	0	0	0	0	0	0	1（1.2）	0	0	1（1.4）
靭帯捻挫	0	0	0	0	0	0	1（1.2）	0	0	1（1.4）
引っかき傷	1（5.9）	1（1.5）	0	0	1（1.7）	0	0	0	0	0
擦過傷	0	1（1.5）	0	0	1（1.7）	0	1（1.2）	0	0	1（1.4）
挫傷	0	3（4.6）	0	0	3（5.1）	1（3.7）	1（1.2）	0	0	1（1.4）
創傷	0	1（1.5）	0	0	1（1.7）	0	0	0	0	0
四肢損傷	0	1（1.5）	0	0	1（1.7）	0	0	0	0	0
処置による低血圧	0	0	0	0	0	0	1（1.2）	0	0	1（1.4）
誤った投与経路	0	1（1.5）	0	0	1（1.7）	0	0	0	0	0
処置による疼痛	0	0	0	0	0	0	2（2.4）	0	1（25.0）	1（1.4）
皮膚擦過傷	2（11.8）	5（7.7）	0	0	5（8.5）	0	2（2.4）	0	0	2（2.7）
皮膚創傷	0	1（1.5）	0	0	1（1.7）	0	0	0	0	0
外科および内科処置	0	3（4.6）	0	0	3（5.1）	0	0	0	0	0
治療的塞栓術	0	1（1.5）	0	0	1（1.7）	0	0	0	0	0
脳梁離断	0	2（3.1）	0	0	2（3.4）	0	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.20.1
同一症例の同一PTは1例とカウントした。

表 2.7.4.5-3 男女別の副作用の発現率

SOC名 PT名	男性					女性				
	PLA群 n=17	本剤群全体 n=65	0.05%群 n=2	0.1%群 n=4	0.2%群 n=59	PLA群 n=27	本剤群全体 n=83	0.05%群 n=6	0.1%群 n=4	0.2%群 n=73
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
合計	8 (47.1)	47 (72.3)	0	1 (25.0)	46 (78.0)	10 (37.0)	57 (68.7)	3 (50.0)	3 (75.0)	51 (69.9)
感染症および寄生虫症	**0**	**1 (1.5)**	**0**	**0**	**1 (1.7)**	**1 (3.7)**	**4 (4.8)**	**1 (16.7)**	**0**	**3 (4.1)**
結膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
毛包炎	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	2 (2.4)	0	0	2 (2.7)
せつ	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	1 (16.7)	0	0
代謝および栄養障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.2)**	**0**	**0**	**1 (1.4)**
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
神経系障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (3.7)**	**1 (1.2)**	**0**	**0**	**1 (1.4)**
錯感覚	0	0	0	0	0	1 (3.7)	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
眼障害	**1 (5.9)**	**2 (3.1)**	**0**	**0**	**2 (3.4)**	**1 (3.7)**	**7 (8.4)**	**0**	**0**	**7 (9.6)**
眼瞼紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
眼刺激	1 (5.9)	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	1 (3.7)	7 (8.4)	0	0	7 (9.6)
眼充血	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
血管障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.2)**	**0**	**0**	**1 (1.4)**
ほてり	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.2)**	**0**	**0**	**1 (1.4)**
鼻部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
胃腸障害	**0**	**3 (4.6)**	**0**	**0**	**3 (5.1)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
急性膵炎	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
口内炎	0	2 (3.1)	0	0	2 (3.4)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	**5 (29.4)**	**41 (63.1)**	**0**	**1 (25.0)**	**40 (67.8)**	**3 (11.1)**	**44 (53.0)**	**3 (50.0)**	**2 (50.0)**	**39 (53.4)**
ざ瘡	0	5 (7.7)	0	0	5 (8.5)	0	10 (12.0)	0	1 (25.0)	9 (12.3)
皮膚嚢腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
ざ瘡様皮膚炎	0	2 (3.1)	0	0	2 (3.4)	0	7 (8.4)	0	0	7 (9.6)
接触皮膚炎	0	3 (4.6)	0	0	3 (5.1)	0	2 (2.4)	0	0	2 (2.7)
皮膚乾燥	3 (17.6)	21 (32.3)	0	1 (25.0)	20 (33.9)	2 (7.4)	24 (28.9)	3 (50.0)	2 (50.0)	19 (26.0)
湿疹	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
紅斑	0	3 (4.6)	0	0	3 (5.1)	0	3 (3.6)	0	0	3 (4.1)
そう痒症	2 (11.8)	10 (15.4)	0	0	10 (16.9)	2 (7.4)	3 (3.6)	0	0	3 (4.1)
発疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
皮膚刺激	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
蕁麻疹	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
乾皮症	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
皮脂欠乏症	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
皮膚出血	0	2 (3.1)	0	0	2 (3.4)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.2)**	**0**	**0**	**1 (1.4)**
蛋白尿	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	**3 (17.6)**	**18 (27.7)**	**0**	**0**	**18 (30.5)**	**9 (33.3)**	**26 (31.3)**	**1 (16.7)**	**1 (25.0)**	**24 (32.9)**
適用部位刺激感	3 (17.6)	16 (24.6)	0	0	16 (27.1)	8 (29.6)	24 (28.9)	1 (16.7)	1 (25.0)	22 (30.1)
異常感	0	0	0	0	0	1 (3.7)	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
適用部位異常感覚	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
適用部位腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
適用部位出血	0	2 (3.1)	0	0	2 (3.4)	0	1 (1.2)	0	0	1 (1.4)
臨床検査	**0**	**1 (1.5)**	**0**	**0**	**1 (1.7)**	**1 (3.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**
C－反応性蛋白増加	0	0	0	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0
血小板数増加	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	**1 (5.9)**	**2 (3.1)**	**0**	**0**	**2 (3.4)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
皮膚擦過傷	1 (5.9)	2 (3.1)	0	0	2 (3.4)	0	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.20.1
同一症例の同一PTは1例とカウントした。

2.7.4.5.1.2 年齢別の有害事象及び副作用

2.7.4.5.1.2.1 年齢別の有害事象及び副作用

検証試験及び長期試験の治験実施計画書で規定した年齢区分別の有害事象及び副作用の発現率を、それぞれ表 2.7.4.5-4 及び表 2.7.4.5-5 に示す。

年齢区分は、3～5 歳、6～11 歳、12～18 歳及び 19 歳以上の 4 つの区分とした。第 I/II 相試験及び検証試験においては、3～5 歳の症例はいなかったが、長期試験では、3～5 歳の症例が 4 例登録された。3～5 歳の低年齢患者の有害事象及び副作用の詳細については、2.7.4.5.1.2.2 項に後述する。

(1) 有害事象

3～5 歳の年齢区分における有害事象の発現率は、本剤併合 100.0%であり、当該区分は長期試験の症例のみであるため、プラセボは該当しない。6～11 歳の年齢区分では、本剤併合 91.4%、プラセボ併合 50.0%であり、12～18 歳の年齢区分では、本剤併合 91.7%、プラセボ併合 80.0%であった。また、19 歳以上では、本剤併合 94.5%、プラセボ併合 66.7%であった。本剤併合における有害事象の発現率は、いずれの区分においても同程度であった。

3～5 歳の年齢区分の症例数は 4 例と極めて少数であることから、2.7.4.5.1.2.2 項で別途検討することとし、年齢区分別の差異については、6 歳以上の 3 つの区分で本剤併合の発現率を検討した。2.7.4.2.1.1.1 項に示した主な有害事象のうち、6～11 歳、12～18 歳及び 19 歳以上の各年齢区分別での発現率に差異が認められた有害事象は、インフルエンザ、眼刺激、口内炎、ざ瘡、接触皮膚炎及びそう痒症であった。

1) インフルエンザ

本剤併合における発現率は、6～11 歳が 25.7%、12～18 歳が 11.1%、19 歳以上が 1.4%であり、6～11 歳の区分における発現率が高かった。年齢とともに発現率が低下した。

2) 眼刺激

本剤併合における発現率は、12～18 歳が 11.1%、19 歳以上が 4.1%であり、12～18 歳の区分における発現率が高かった。なお、6～11 歳での発現はなかった。

3) 口内炎

本剤併合における発現率は、6～11 歳が 5.7%、12～18 歳が 13.9%、19 歳以上が 8.2%であり、12～18 歳の区分における発現率がやや高かった。

4) ざ瘡

本剤併合における発現率は、6～11 歳が 8.6%、12～18 歳が 19.4%、19 歳以上が 20.5%であり、12～18 歳及び 19 歳以上の区分における発現率が高く、同程度であった。

5) 接触皮膚炎

本剤併合における発現率は、6～11 歳が 2.9%、12～18 歳が 8.3%、19 歳以上が 9.6%であり、12～18 歳及び 19 歳以上の区分における発現率がやや高く、同程度であった。

6）そう痒症

本剤併合における発現率は、12～18 歳が 11.1%、19 歳以上が 16.4%であり、19 歳以上の区分における発現率が高かった。6～11 歳での発現はなかった。

(2) 副作用

3～5 歳の年齢区分における副作用の発現率は、本剤併合で 50.0%であった。6～11 歳の年齢区分における副作用の発現率は、本剤併合 62.9%、プラセボ併合 20.0%であり、12～18 歳では、本剤併合 75.0%、プラセボ併合 50.0%、19 歳以上では、本剤併合 72.6%、プラセボ併合 45.8%であった。

有害事象と同様に、年齢区分別の差異については、6 歳以上の 3 つの区分で検討することとした。2.7.4.2.1.1.1 項に示した主な副作用のうち、6～11 歳、12～18 歳及び 19 歳以上の各年齢区分別で本剤併合の発現率に差異が認められた副作用は、眼刺激、ざ瘡様皮膚炎及びそう痒症であった。

1）眼刺激

眼刺激は、すべての事象が副作用と判定されたことから、有害事象と同様の傾向であった。

2）ざ瘡様皮膚炎

本剤併合における発現率は、6～11 歳が 2.9%、12～18 歳が 11.1%、19 歳以上が 5.5%であり、12～18 歳の区分における発現率が高かった。

3）そう痒症

本剤併合における発現率は、12～18 歳が 11.1%、19 歳以上が 12.3%であり、12～18 歳と 19 歳以上の区分はほぼ同程度であった。6～11 歳での発現はなかった。

以上より、年齢別発現率の傾向に差異が認められた有害事象に関して、インフルエンザは年齢とともに発現率は低下する傾向を示した一方、ざ瘡及び接触皮膚炎は年齢とともに発現率が上昇する傾向が認められた。そう痒症は、6～11 歳の区分における発現はなく、有害事象では 12～18 歳の区分に比べて 19 歳以上で高かったため、ざ瘡と同様に年齢とともに発現率が上昇する傾向が示唆されたが、副作用の発現率では 12～18 歳と 19 歳以上で同程度であった。また、眼刺激及び口内炎については一定の傾向はないものと考えられた。

本剤投与において高頻度で認められた皮膚乾燥及び適用部位刺激感は、年齢区分別に大きな差異はなかった。

2.7.4.5.1.2.2 低年齢患者（3～5 歳）における有害事象及び副作用

(1) 有害事象

3～5 歳の年齢区分の本剤併合において認められた事象は、上咽頭炎及び血中トリグリセリド増加が各 50.0%（2 例）、痙攣発作、眼刺激、下痢、接触皮膚炎、薬疹、湿疹、汗疹、蕁麻疹、発熱、挫傷、四肢損傷、皮膚擦過傷、脳梁離断が各 25.0%（1 例）であった。これら有害事象

のうち、2.7.4.2.1.1.1 項に示した主な有害事象に該当する事象は、上咽頭炎、眼刺激、接触皮膚炎及び湿疹の4事象であった。痙攣発作並びに四肢損傷は6歳以上での発現はなかったが、痙攣発作は合併症に起因する有害事象、四肢損傷は外傷による有害事象であったことから、3～5 歳の低年齢区分に特有の有害事象とは考え難かった。

(2) 副作用

3～5 歳の年齢区分の本剤併合において認められた事象は、眼刺激及び接触皮膚炎が各 25.0%（1 例）であった。眼刺激及び接触皮膚炎はいずれの事象も、6 歳以上の区分でも認められる事象であることから、3～5 歳の低年齢区分に特有の有害事象とは考え難かった。

以上より、3～5 歳の年齢区分に認められた有害事象及び副作用は、いずれの年齢区分でも起こり得る事象であると考えられた。

表 2.7.4.5-4 年齢別の有害事象の発現率

SOC名 PT名	3～5歳					6～11歳					12～18歳					19歳以上				
	PLA群 n=0	本剤群全体 n=4	0.05%群 n=0	0.1%群 n=0	0.2%群 n=4	PLA群 n=10	本剤群全体 n=35	0.05%群 n=2	0.1%群 n=2	0.2%群 n=31	PLA群 n=10	本剤群全体 n=36	0.05%群 n=2	0.1%群 n=2	0.2%群 n=32	PLA群 n=24	本剤群全体 n=73	0.05%群 n=4	0.1%群 n=4	0.2%群 n=65
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
合計	0	4 (100.0)	0	0	4 (100.0)	5 (50.0)	32 (91.4)	2 (100.0)	1 (50.0)	29 (93.5)	8 (80.0)	33 (91.7)	1 (50.0)	2 (100.0)	30 (93.8)	16 (66.7)	69 (94.5)	3 (75.0)	4 (100.0)	62 (95.4)
感染症および寄生虫症	**0**	**2 (50.0)**	**0**	**0**	**2 (50.0)**	**3 (30.0)**	**21 (60.0)**	**1 (50.0)**	**1 (50.0)**	**19 (61.3)**	**3 (30.0)**	**20 (55.6)**	**0**	**1 (50.0)**	**19 (59.4)**	**3 (12.5)**	**26 (35.6)**	**2 (50.0)**	**1 (25.0)**	**23 (35.4)**
口角口唇炎	0	0	0	0	0	0	2 (5.7)	0	0	2 (6.5)	0	0	0	0	0	0	4 (5.5)	0	0	4 (6.2)
気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0
蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
結膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
膀胱炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0
毛包炎	0	0	0	0	0	0	2 (5.7)	0	0	2 (6.5)	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	5 (6.8)	0	0	5 (7.7)
せつ	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	3 (8.6)	0	0	3 (9.7)	0	2 (5.6)	0	0	2 (6.3)	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.1)
歯肉炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (50.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
麦粒腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0
膿痂疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	9 (25.7)	0	0	9 (29.0)	0	4 (11.1)	0	0	4 (12.5)	1 (4.2)	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
伝染性軟属腫	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0
上咽頭炎	0	2 (50.0)	0	0	2 (50.0)	3 (30.0)	14 (40.0)	1 (50.0)	0	13 (41.9)	1 (10.0)	14 (38.9)	0	1 (50.0)	13 (40.6)	1 (4.2)	19 (26.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	16 (24.6)
外耳炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪囲炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
マイコプラズマ性肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
扁桃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0
上気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.1)
尿路感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	1 (4.2)	2 (2.7)	1 (25.0)	0	1 (1.5)
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
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**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (5.7)**	**0**	**0**	**2 (6.5)**	**0**	**1 (2.8)**	**0**	**0**	**1 (3.1)**	**0**	**2 (2.7)**	**0**	**0**	**2 (3.1)**
リンパ管腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
皮膚の新生物	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0
腎血管筋脂肪腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
血液およびリンパ系障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.8)**	**0**	**0**	**1 (3.1)**	**0**	**1 (1.4)**	**0**	**0**	**1 (1.5)**
貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0
免疫系障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.8)**	**0**	**0**	**1 (3.1)**	**0**	**1 (1.4)**	**0**	**0**	**1 (1.5)**
季節性アレルギー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
代謝および栄養障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.9)**	**0**	**0**	**1 (3.2)**	**0**	**1 (2.8)**	**0**	**0**	**1 (3.1)**	**0**	**3 (4.1)**	**0**	**0**	**3 (4.6)**
高コレステロール血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.1)
食欲減退	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0
精神障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.9)**	**0**	**0**	**1 (3.2)**	**1 (10.0)**	**2 (5.6)**	**0**	**0**	**2 (6.3)**	**0**	**1 (1.4)**	**0**	**0**	**1 (1.5)**
攻撃性	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
激越	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
摂食障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
不眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0
社交不安障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0
神経系障害	**0**	**1 (25.0)**	**0**	**0**	**1 (25.0)**	**0**	**4 (11.4)**	**0**	**0**	**4 (12.9)**	**1 (10.0)**	**3 (8.3)**	**0**	**0**	**3 (9.4)**	**2 (8.3)**	**6 (8.2)**	**0**	**0**	**6 (9.2)**
意識変容状態	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
運動失調	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	2 (5.7)	0	0	2 (6.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
てんかん	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	2 (5.6)	0	0	2 (6.3)	1 (4.2)	3 (4.1)	0	0	3 (4.6)
頭痛	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.1)
意識消失	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
錯感覚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	1 (4.2)	0	0	0	0
痙攣発作	0	1 (25.0)	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傾眠	0	0	0	0	0	0	2 (5.7)	0	0	2 (6.5)	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
脳浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白質病変	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)

表 2.7.4.5-4 年齢別の有害事象の発現率（続き）

SOC名 PT名	3～5歳					6～11歳					12～18歳					19歳以上				
	PLA群 n=0	本剤群全体 n=4	0.05%群 n=0	0.1%群 n=0	0.2%群 n=4	PLA群 n=10	本剤群全体 n=35	0.05%群 n=2	0.1%群 n=2	0.2%群 n=31	PLA群 n=10	本剤群全体 n=36	0.05%群 n=2	0.1%群 n=2	0.2%群 n=32	PLA群 n=24	本剤群全体 n=73	0.05%群 n=4	0.1%群 n=4	0.2%群 n=65
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
眼障害	0	1 (25.0)	0	0	1 (25.0)	1 (10.0)	3 (8.6)	0	0	3 (9.7)	0	5 (13.9)	0	0	5 (15.6)	1 (4.2)	7 (9.6)	0	0	7 (10.8)
眼瞼炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.1)
眼瞼紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0
眼刺激	0	1 (25.0)	0	0	1 (25.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	4 (11.1)	0	0	4 (12.5)	1 (4.2)	3 (4.1)	0	0	3 (4.6)
眼瞼浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.1)
眼充血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0
角膜落屑	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
仮性近視	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.1)
血腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
起立性低血圧	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ほてり	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	1 (10.0)	6 (17.1)	0	0	6 (19.4)	0	5 (13.9)	0	0	5 (15.6)	1 (4.2)	8 (11.0)	0	0	8 (12.3)
咳嗽	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	2 (5.6)	0	0	2 (6.3)	0	0	0	0	0
労作性呼吸困難	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
鼻出血	0	0	0	0	0	0	2 (5.7)	0	0	2 (6.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
気胸	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.1)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
鼻漏	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
くしゃみ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0
上気道の炎症	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	2 (5.6)	0	0	2 (6.3)	1 (4.2)	2 (2.7)	0	0	2 (3.1)
鼻部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	0	3 (4.1)	0	0	3 (4.6)
胃腸障害	0	1 (25.0)	0	0	1 (25.0)	0	4 (11.4)	0	0	4 (12.9)	1 (10.0)	7 (19.4)	0	0	7 (21.9)	3 (12.5)	19 (26.0)	1 (25.0)	0	18 (27.7)
腹部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
腹痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.1)
下腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.1)
アフタ性潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (25.0)	0	0
口唇炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
便秘	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (5.6)	0	0	2 (6.3)	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.1)
齲歯	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (5.6)	0	0	2 (6.3)	0	0	0	0	0
下痢	0	1 (25.0)	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0
腸炎	0	0	0	0	0	0	2 (5.7)	0	0	2 (6.5)	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
食中毒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
胃出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
胃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.1)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
悪心	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
急性膵炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
口内炎	0	0	0	0	0	0	2 (5.7)	0	0	2 (6.5)	0	5 (13.9)	0	0	5 (15.6)	2 (8.3)	6 (8.2)	0	0	6 (9.2)
嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	3 (4.1)	0	0	3 (4.6)
心窩部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
口の錯感覚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0
薬物性肝障害	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.5-4 年齢別の有害事象の発現率（続き）

SOC名 PT名	3～5歳					6～11歳					12～18歳					19歳以上				
	PLA群 n=0	本剤群全体 n=4	0.05%群 n=0	0.1%群 n=0	0.2%群 n=4	PLA群 n=10	本剤群全体 n=35	0.05%群 n=2	0.1%群 n=2	0.2%群 n=31	PLA群 n=10	本剤群全体 n=36	0.05%群 n=2	0.1%群 n=2	0.2%群 n=32	PLA群 n=24	本剤群全体 n=73	0.05%群 n=4	0.1%群 n=4	0.2%群 n=65
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**3 (75.0)**	**0**	**0**	**3 (75.0)**	**2 (20.0)**	**24 (68.6)**	**1 (50.0)**	**0**	**23 (74.2)**	**2 (20.0)**	**27 (75.0)**	**1 (50.0)**	**1 (50.0)**	**25 (78.1)**	**5 (20.8)**	**56 (76.7)**	**2 (50.0)**	**3 (75.0)**	**51 (78.5)**
ざ瘡	0	0	0	0	0	0	3 (8.6)	0	0	3 (9.7)	0	7 (19.4)	0	0	7 (21.9)	0	15 (20.5)	0	1 (25.0)	14 (21.5)
脱毛症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
円形脱毛症	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
寒冷蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
皮膚嚢腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.1)
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	0	0	2 (5.7)	0	0	2 (6.5)	0	4 (11.1)	0	0	4 (12.5)	0	7 (9.6)	0	0	7 (10.8)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	1 (10.0)	2 (5.6)	0	1 (50.0)	1 (3.1)	0	0	0	0	0
接触皮膚炎	0	1 (25.0)	0	0	1 (25.0)	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	3 (8.3)	0	0	3 (9.4)	0	7 (9.6)	0	0	7 (10.8)
薬疹	0	1 (25.0)	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	1 (10.0)	12 (34.3)	0	0	12 (38.7)	1 (10.0)	11 (30.6)	1 (50.0)	0	10 (31.3)	3 (12.5)	28 (38.4)	2 (50.0)	3 (75.0)	23 (35.4)
湿疹	0	1 (25.0)	0	0	1 (25.0)	0	3 (8.6)	0	0	3 (9.7)	0	3 (8.3)	0	0	3 (9.4)	0	4 (5.5)	0	0	4 (6.2)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (50.0)	0	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0
貨幣状湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
紅斑	0	0	0	0	0	0	3 (8.6)	0	0	3 (9.7)	0	2 (5.6)	0	0	2 (6.3)	0	5 (6.8)	0	0	5 (7.7)
結節性紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嵌入爪	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0
汗疹	0	1 (25.0)	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0
爪甲剥離症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
丘疹	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
糜糠疹	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痒疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
そう痒症	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (10.0)	4 (11.1)	0	0	4 (12.5)	2 (8.3)	12 (16.4)	0	0	12 (18.5)
発疹	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.1)
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.1)
皮膚びらん	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
皮膚刺激	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
日光皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮下気腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
蕁麻疹	0	1 (25.0)	0	0	1 (25.0)	0	2 (5.7)	0	0	2 (6.5)	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	3 (4.1)	0	0	3 (4.6)
乾皮症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
全身紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮脂欠乏症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0
皮膚出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (5.5)	0	0	4 (6.2)
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**3 (8.3)**	**0**	**0**	**3 (9.4)**	**0**	**7 (9.6)**	**1 (25.0)**	**0**	**6 (9.2)**
関節痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
背部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (5.5)	0	0	4 (6.2)
側腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (25.0)	0	0
骨端症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0
椎間板突出	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
足変形	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
腎および尿路障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.9)**	**0**	**0**	**1 (3.2)**	**0**	**1 (2.8)**	**0**	**0**	**1 (3.1)**	**0**	**3 (4.1)**	**0**	**0**	**3 (4.6)**
排尿困難	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
血尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.1)
失禁	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
蛋白尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
尿失禁	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.9)**	**0**	**0**	**1 (3.2)**	**0**	**1 (2.8)**	**0**	**0**	**1 (3.1)**	**0**	**1 (1.4)**	**0**	**0**	**1 (1.5)**
月経困難症	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
卵巣出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
外陰腟発疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.5-4 年齢別の有害事象の発現率（続き）

SOC名 PT名	3～5歳					6～11歳					12～18歳					19歳以上				
	PLA群 n=0	本剤群全体 n=4	0.05%群 n=0	0.1%群 n=0	0.2%群 n=4	PLA群 n=10	本剤群全体 n=35	0.05%群 n=2	0.1%群 n=2	0.2%群 n=31	PLA群 n=10	本剤群全体 n=36	0.05%群 n=2	0.1%群 n=2	0.2%群 n=32	PLA群 n=24	本剤群全体 n=73	0.05%群 n=4	0.1%群 n=4	0.2%群 n=65
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (25.0)	0	0	1 (25.0)	0	9 (25.7)	0	0	9 (29.0)	4 (40.0)	14 (38.9)	0	1 (50.0)	13 (40.6)	9 (37.5)	28 (38.4)	1 (25.0)	0	27 (41.5)
適用部位刺激感	0	0	0	0	0	0	7 (20.0)	0	0	7 (22.6)	4 (40.0)	11 (30.6)	0	1 (50.0)	10 (31.3)	7 (29.2)	22 (30.1)	1 (25.0)	0	21 (32.3)
異常感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	1 (4.2)	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0
倦怠感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.1)
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
発熱	0	1 (25.0)	0	0	1 (25.0)	0	2 (5.7)	0	0	2 (6.5)	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	1 (4.2)	2 (2.7)	0	0	2 (3.1)
腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
口渇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
適用部位異常感覚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
適用部位腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
適用部位出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.1)
臨床検査	0	2 (50.0)	0	0	2 (50.0)	0	3 (8.6)	0	0	3 (9.7)	1 (10.0)	2 (5.6)	0	0	2 (6.3)	2 (8.3)	7 (9.6)	0	0	7 (10.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	1 (10.0)	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
血中カリウム減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
血圧低下	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加	0	2 (50.0)	0	0	2 (50.0)	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0
好酸球数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0
尿中血陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
体重減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
白血球数減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.1)
血小板数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (50.0)	0	0	2 (50.0)	1 (10.0)	8 (22.9)	0	0	8 (25.8)	2 (20.0)	3 (8.3)	0	0	3 (9.4)	2 (8.3)	11 (15.1)	0	1 (25.0)	10 (15.4)
節足動物刺傷	0	0	0	0	0	1 (10.0)	5 (14.3)	0	0	5 (16.1)	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
鎖骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
凍傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0
靭帯捻挫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0
引っかき傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
擦過傷	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
挫傷	0	1 (25.0)	0	0	1 (25.0)	0	2 (5.7)	0	0	2 (6.5)	1 (10.0)	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0
創傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
四肢損傷	0	1 (25.0)	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
処置による低血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
誤った投与経路	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
処置による疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.7)	0	0	1 (1.5)
皮膚擦過傷	0	1 (25.0)	0	0	1 (25.0)	0	2 (5.7)	0	0	2 (6.5)	1 (10.0)	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	1 (4.2)	3 (4.1)	0	0	3 (4.6)
皮膚創傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
外科および内科処置	0	1 (25.0)	0	0	1 (25.0)	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
治療的塞栓術	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
脳梁離断	0	1 (25.0)	0	0	1 (25.0)	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.20.1
同一症例の同一PTは1例とカウントした。

表 2.7.4.5-5 年齢別の副作用の発現率

SOC名 PT名	3～5歳					6～11歳					12～18歳					19歳以上				
	PLA群 n=0	本剤群全体 n=4	0.05%群 n=0	0.1%群 n=0	0.2%群 n=4	PLA群 n=10	本剤群全体 n=35	0.05%群 n=2	0.1%群 n=2	0.2%群 n=31	PLA群 n=10	本剤群全体 n=36	0.05%群 n=2	0.1%群 n=2	0.2%群 n=32	PLA群 n=24	本剤群全体 n=73	0.05%群 n=4	0.1%群 n=4	0.2%群 n=65
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
合計	0	2 (50.0)	0	0	2 (50.0)	2 (20.0)	22 (62.9)	0	0	22 (71.0)	5 (50.0)	27 (75.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	25 (78.1)	11 (45.8)	53 (72.6)	2 (50.0)	3 (75.0)	48 (73.8)
感染症および寄生虫症	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (5.7)**	**0**	**0**	**2 (6.5)**	**0**	**2 (5.6)**	**0**	**0**	**2 (6.3)**	**1 (4.2)**	**1 (1.4)**	**1 (25.0)**	**0**	**0**
結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0
毛包炎	0	0	0	0	0	0	2 (5.7)	0	0	2 (6.5)	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0
せつ	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	1 (25.0)	0	0
代謝および栄養障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.4)**	**0**	**0**	**1 (1.5)**
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
神経系障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.8)**	**0**	**0**	**1 (3.1)**	**1 (4.2)**	**0**	**0**	**0**	**0**
錯感覚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	1 (4.2)	0	0	0	0
眼障害	**0**	**1 (25.0)**	**0**	**0**	**1 (25.0)**	**1 (10.0)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**5 (13.9)**	**0**	**0**	**5 (15.6)**	**1 (4.2)**	**3 (4.1)**	**0**	**0**	**3 (4.6)**
眼瞼紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0
眼刺激	0	1 (25.0)	0	0	1 (25.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	4 (11.1)	0	0	4 (12.5)	1 (4.2)	3 (4.1)	0	0	3 (4.6)
眼充血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0
血管障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.4)**	**0**	**0**	**1 (1.5)**
ほてり	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.4)**	**0**	**0**	**1 (1.5)**
鼻部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
胃腸障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.9)**	**0**	**0**	**1 (3.2)**	**0**	**1 (2.8)**	**0**	**0**	**1 (3.1)**	**0**	**1 (1.4)**	**0**	**0**	**1 (1.5)**
急性膵炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
口内炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	**0**	**1 (25.0)**	**0**	**0**	**1 (25.0)**	**2 (20.0)**	**19 (54.3)**	**0**	**0**	**19 (61.3)**	**2 (20.0)**	**21 (58.3)**	**1 (50.0)**	**0**	**20 (62.5)**	**4 (16.7)**	**44 (60.3)**	**2 (50.0)**	**3 (75.0)**	**39 (60.0)**
ざ瘡	0	0	0	0	0	0	3 (8.6)	0	0	3 (9.7)	0	3 (8.3)	0	0	3 (9.4)	0	9 (12.3)	0	1 (25.0)	8 (12.3)
皮膚嚢腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	4 (11.1)	0	0	4 (12.5)	0	4 (5.5)	0	0	4 (6.2)
接触皮膚炎	0	1 (25.0)	0	0	1 (25.0)	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	2 (5.6)	0	0	2 (6.3)	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	1 (10.0)	12 (34.3)	0	0	12 (38.7)	1 (10.0)	9 (25.0)	1 (50.0)	0	8 (25.0)	3 (12.5)	24 (32.9)	2 (50.0)	3 (75.0)	19 (29.2)
湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0
紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	2 (5.6)	0	0	2 (6.3)	0	3 (4.1)	0	0	3 (4.6)
そう痒症	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (10.0)	4 (11.1)	0	0	4 (12.5)	2 (8.3)	9 (12.3)	0	0	9 (13.8)
発疹	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚刺激	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
乾皮症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
皮脂欠乏症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	0	0	0	0
皮膚出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.1)
腎および尿路障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.4)**	**0**	**0**	**1 (1.5)**
蛋白尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**7 (20.0)**	**0**	**0**	**7 (22.6)**	**4 (40.0)**	**12 (33.3)**	**0**	**1 (50.0)**	**11 (34.4)**	**8 (33.3)**	**25 (34.2)**	**1 (25.0)**	**0**	**24 (36.9)**
適用部位刺激感	0	0	0	0	0	0	7 (20.0)	0	0	7 (22.6)	4 (40.0)	11 (30.6)	0	1 (50.0)	10 (31.3)	7 (29.2)	22 (30.1)	1 (25.0)	0	21 (32.3)
異常感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
適用部位異常感覚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
適用部位腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
適用部位出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.8)	0	0	1 (3.1)	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.1)
臨床検査	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (4.2)**	**1 (1.4)**	**0**	**0**	**1 (1.5)**
C－反応性蛋白増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)	0	0	0	0
血小板数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.9)**	**0**	**0**	**1 (3.2)**	**1 (10.0)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.4)**	**0**	**0**	**1 (1.5)**
皮膚擦過傷	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.2)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)

MedDRA/J Ver.20.1
同一症例の同一PTは1例とカウントした。

2.7.4.5.1.3 成人・小児別の有害事象及び副作用

本剤は製造販売後において小児における使用が想定されることから、各試験の治験実施計画書に従って、成人を 19 歳以上、小児を 18 歳以下と定義し、成人・小児別の有害事象及び副作用の発現率を、それぞれ表 2.7.4.5-6 及び表 2.7.4.5-7 に示す。

(1) 有害事象

成人における有害事象の発現率は、本剤併合で 94.5%、プラセボ併合では 66.7%であった。一方、小児では、本剤併合で 92.0%、プラセボ併合では 65.0%であった。本剤併合における成人と小児の発現率は同程度であり、成人・小児別の有害事象発現率に違いはなかった。

2.7.4.2.1.1.1 項に示した主な有害事象のうち、本剤併合において成人と小児で発現率に差異が認められた有害事象は、インフルエンザ及びそう痒症であった。

1) インフルエンザ

本剤併合における発現率は、成人 1.4%、小児 17.3%であり、成人に比べて小児で高かった。

2) そう痒症

本剤併合における発現率は、成人 16.4%、小児 5.3%であり、小児に比べて成人で高かった。

(2) 副作用

成人における副作用の発現率は、本剤併合で 72.6%、プラセボ併合では 45.8%であった。一方、小児では、本剤併合で 68.0%、プラセボ併合では 35.0%であった。本剤併合における成人と小児の発現率は同程度であり、成人・小児別の副作用発現率に違いはなかった。

2.7.4.2.1.1.1 項に示した主な副作用のうち、成人と小児で発現率に差異が認められた副作用は、そう痒症のみであった。

1) そう痒症

本剤併合における発現率は、成人 12.3%、小児 5.3%であり、小児に比べて成人で高かった。

成人と小児で発現率の傾向に差異が認められた有害事象及び副作用に関して、そう痒症は、有害事象及び副作用のいずれも小児に比べて成人での発現率が高かった。なお、インフルエンザは、すべての事象が治験薬との因果関係が否定された。

本剤投与において高頻度で認められた皮膚乾燥及び適用部位刺激感は、成人と小児の区分別に大きな差異はなかった。

表 2.7.4.5-6 成人・小児別の有害事象の発現率

SOC名 PT名	成人					小児				
	PLA群 n=24	本剤群全体 n=73	0.05%群 n=4	0.1%群 n=4	0.2%群 n=65	PLA群 n=20	本剤群全体 n=75	0.05%群 n=4	0.1%群 n=4	0.2%群 n=67
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
合計	16 (66.7)	69 (94.5)	3 (75.0)	4 (100.0)	62 (95.4)	13 (65.0)	69 (92.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	63 (94.0)
感染症および寄生虫症	3 (12.5)	26 (35.6)	2 (50.0)	1 (25.0)	23 (35.4)	6 (30.0)	43 (57.3)	1 (25.0)	2 (50.0)	40 (59.7)
口角口唇炎	0	4 (5.5)	0	0	4 (6.2)	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.0)
気管支炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
蜂巣炎	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
結膜炎	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.0)
膀胱炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
毛包炎	0	5 (6.8)	0	0	5 (7.7)	0	3 (4.0)	0	0	3 (4.5)
せつ	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
胃腸炎	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.1)	0	5 (6.7)	0	0	5 (7.5)
歯肉炎	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (25.0)	0
麦粒腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
膿痂疹	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0
インフルエンザ	1 (4.2)	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	13 (17.3)	0	0	13 (19.4)
伝染性軟属腫	0	0	0	0	0	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.0)
上咽頭炎	1 (4.2)	19 (26.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	16 (24.6)	4 (20.0)	30 (40.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	28 (41.8)
外耳炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
爪囲炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
マイコプラズマ性肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
副鼻腔炎	1 (4.2)	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	1 (5.0)	0	0	0	0
扁桃炎	0	0	0	0	0	1 (5.0)	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
上気道感染	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.1)	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
尿路感染	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
外陰部膣カンジダ症	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (4.2)	2 (2.7)	1 (25.0)	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
ノロウイルス性胃腸炎	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
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	2 (2.7)	0	0	2 (3.1)	0	3 (4.0)	0	0	3 (4.5)
リンパ管腫	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
皮膚の新生物	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	0	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.0)
腎血管筋脂肪腫	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
貧血	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
免疫系障害	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
季節性アレルギー	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
代謝および栄養障害	0	3 (4.1)	0	0	3 (4.6)	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.0)
高コレステロール血症	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.1)	0	0	0	0	0
食欲減退	0	0	0	0	0	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.0)
精神障害	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	1 (5.0)	3 (4.0)	0	0	3 (4.5)
攻撃性	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
激越	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
摂食障害	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
不眠症	0	0	0	0	0	1 (5.0)	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
社交不安障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
神経系障害	2 (8.3)	6 (8.2)	0	0	6 (9.2)	1 (5.0)	8 (10.7)	0	0	8 (11.9)
意識変容状態	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
運動失調	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.0)
てんかん	1 (4.2)	3 (4.1)	0	0	3 (4.6)	1 (5.0)	2 (2.7)	0	0	2 (3.0)
頭痛	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.1)	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.0)
意識消失	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
錯感覚	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
痙攣発作	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
傾眠	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.0)
脳浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
白質病変	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
眼障害	1 (4.2)	7 (9.6)	0	0	7 (10.8)	1 (5.0)	9 (12.0)	0	0	9 (13.4)
眼瞼炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
アレルギー性結膜炎	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.1)	0	0	0	0	0
眼瞼紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
眼刺激	1 (4.2)	3 (4.1)	0	0	3 (4.6)	1 (5.0)	5 (6.7)	0	0	5 (7.5)
眼瞼浮腫	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.1)	0	0	0	0	0
眼充血	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
角膜落屑	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
仮性近視	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
心臓障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
心室性期外収縮	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
血管障害	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.1)	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
血腫	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
起立性低血圧	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
ほてり	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.2)	8 (11.0)	0	0	8 (12.3)	1 (5.0)	11 (14.7)	0	0	11 (16.4)
咳嗽	0	0	0	0	0	0	3 (4.0)	0	0	3 (4.5)
労作性呼吸困難	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	0	0	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.0)
鼻乾燥	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
気胸	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.1)	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.0)
鼻漏	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
くしゃみ	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
上気道の炎症	1 (4.2)	2 (2.7)	0	0	2 (3.1)	1 (5.0)	3 (4.0)	0	0	3 (4.5)
鼻部不快感	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	3 (4.1)	0	0	3 (4.6)	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)

表 2.7.4.5-6 成人・小児別の有害事象の発現率（続き）

SOC名 PT名	成人					小児				
	PLA群 n=24	本剤群全体 n=73	0.05%群 n=4	0.1%群 n=4	0.2%群 n=65	PLA群 n=20	本剤群全体 n=75	0.05%群 n=4	0.1%群 n=4	0.2%群 n=67
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
胃腸障害	3 (12.5)	19 (26.0)	1 (25.0)	0	18 (27.7)	1 (5.0)	12 (16.0)	0	0	12 (17.9)
腹部不快感	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
腹痛	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.1)	0	0	0	0	0
下腹部痛	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.1)	0	0	0	0	0
アフタ性潰瘍	0	1 (1.4)	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0
口唇炎	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
便秘	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.1)	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.0)
齲歯	0	0	0	0	0	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.0)
下痢	0	0	0	0	0	1 (5.0)	2 (2.7)	0	0	2 (3.0)
腸炎	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.0)
食中毒	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
胃出血	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
胃炎	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.1)	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
悪心	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
急性膵炎	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
口内炎	2 (8.3)	6 (8.2)	0	0	6 (9.2)	0	7 (9.3)	0	0	7 (10.4)
嘔吐	0	3 (4.1)	0	0	3 (4.6)	1 (5.0)	0	0	0	0
心窩部不快感	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
口の錯感覚	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.0)
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
薬物性肝障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
皮膚および皮下組織障害	5 (20.8)	56 (76.7)	2 (50.0)	3 (75.0)	51 (78.5)	4 (20.0)	54 (72.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	51 (76.1)
ざ瘡	0	15 (20.5)	0	1 (25.0)	14 (21.5)	0	10 (13.3)	0	0	10 (14.9)
脱毛症	1 (4.2)	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
円形脱毛症	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
寒冷蕁麻疹	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
皮膚嚢腫	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
皮膚炎	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.1)	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
ざ瘡様皮膚炎	0	7 (9.6)	0	0	7 (10.8)	0	6 (8.0)	0	0	6 (9.0)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (5.0)	3 (4.0)	0	1 (25.0)	2 (3.0)
接触皮膚炎	0	7 (9.6)	0	0	7 (10.8)	0	5 (6.7)	0	0	5 (7.5)
薬疹	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.0)
皮膚乾燥	3 (12.5)	28 (38.4)	2 (50.0)	3 (75.0)	23 (35.4)	2 (10.0)	23 (30.7)	1 (25.0)	0	22 (32.8)
湿疹	0	4 (5.5)	0	0	4 (6.2)	0	7 (9.3)	0	0	7 (10.4)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	0	0	0	2 (2.7)	1 (25.0)	0	1 (1.5)
貨幣状湿疹	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
紅斑	0	5 (6.8)	0	0	5 (7.7)	0	5 (6.7)	0	0	5 (7.5)
結節性紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
嵌入爪	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
汗疹	0	0	0	0	0	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.0)
爪甲剥離症	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
丘疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
粃糠疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
痒疹	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
そう痒症	2 (8.3)	12 (16.4)	0	0	12 (18.5)	2 (10.0)	4 (5.3)	0	0	4 (6.0)
発疹	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.1)	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
脂漏性皮膚炎	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.1)	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.0)
皮膚びらん	1 (4.2)	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
皮膚刺激	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
日光皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
皮下気腫	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	3 (4.1)	0	0	3 (4.6)	0	4 (5.3)	0	0	4 (6.0)
乾皮症	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
全身紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
皮脂欠乏症	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
皮膚出血	0	4 (5.5)	0	0	4 (6.2)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	7 (9.6)	1 (25.0)	0	6 (9.2)	0	3 (4.0)	0	0	3 (4.5)
関節痛	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
背部痛	0	4 (5.5)	0	0	4 (6.2)	0	0	0	0	0
側腹部痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
筋肉痛	0	1 (1.4)	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0
骨端症	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
椎間板突出	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
足変形	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	3 (4.1)	0	0	3 (4.6)	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.0)
排尿困難	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
血尿	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.1)	0	0	0	0	0
失禁	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
蛋白尿	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
尿失禁	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
生殖系および乳房障害	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.0)
月経困難症	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
卵巣出血	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
外陰膣発疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (37.5)	28 (38.4)	1 (25.0)	0	27 (41.5)	4 (20.0)	24 (32.0)	0	1 (25.0)	23 (34.3)
適用部位刺激感	7 (29.2)	22 (30.1)	1 (25.0)	0	21 (32.3)	4 (20.0)	18 (24.0)	0	1 (25.0)	17 (25.4)
異常感	1 (4.2)	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
倦怠感	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.1)	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
末梢性浮腫	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
発熱	1 (4.2)	2 (2.7)	0	0	2 (3.1)	0	4 (5.3)	0	0	4 (6.0)
腫脹	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
口渇	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
適用部位異常感覚	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
適用部位腫脹	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
適用部位出血	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.1)	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)

表 2.7.4.5-6 成人・小児別の有害事象の発現率（続き）

SOC名 PT名	成人					小児				
	PLA群 n=24	本剤群全体 n=73	0.05%群 n=4	0.1%群 n=4	0.2%群 n=65	PLA群 n=20	本剤群全体 n=75	0.05%群 n=4	0.1%群 n=4	0.2%群 n=67
	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）
臨床検査	2（8.3）	7（9.6）	0	0	7（10.8）	1（5.0）	7（9.3）	0	0	7（10.4）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1（1.4）	0	0	1（1.5）	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1（1.4）	0	0	1（1.5）	1（5.0）	2（2.7）	0	0	2（3.0）
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1（1.4）	0	0	1（1.5）	0	0	0	0	0
血中カリウム減少	0	1（1.4）	0	0	1（1.5）	0	0	0	0	0
血圧低下	0	0	0	0	0	0	1（1.3）	0	0	1（1.5）
血中トリグリセリド増加	1（4.2）	0	0	0	0	0	3（4.0）	0	0	3（4.5）
Ｃ－反応性蛋白増加	1（4.2）	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好酸球数増加	0	0	0	0	0	0	1（1.3）	0	0	1（1.5）
尿中血陽性	0	1（1.4）	0	0	1（1.5）	0	0	0	0	0
低比重リポ蛋白増加	0	1（1.4）	0	0	1（1.5）	0	0	0	0	0
体重減少	0	1（1.4）	0	0	1（1.5）	0	0	0	0	0
白血球数減少	0	2（2.7）	0	0	2（3.1）	0	0	0	0	0
血小板数増加	0	1（1.4）	0	0	1（1.5）	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	1（1.4）	0	0	1（1.5）	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2（8.3）	11（15.1）	0	1（25.0）	10（15.4）	3（15.0）	13（17.3）	0	0	13（19.4）
節足動物刺傷	0	1（1.4）	0	0	1（1.5）	1（5.0）	6（8.0）	0	0	6（9.0）
鎖骨骨折	0	1（1.4）	0	0	1（1.5）	0	0	0	0	0
凍傷	0	0	0	0	0	0	1（1.3）	0	0	1（1.5）
靭帯捻挫	0	0	0	0	0	0	1（1.3）	0	0	1（1.5）
引っかき傷	1（4.2）	1（1.4）	0	0	1（1.5）	0	0	0	0	0
擦過傷	0	1（1.4）	0	0	1（1.5）	0	1（1.3）	0	0	1（1.5）
挫傷	0	0	0	0	0	1（5.0）	4（5.3）	0	0	4（6.0）
創傷	0	1（1.4）	0	0	1（1.5）	0	0	0	0	0
四肢損傷	0	0	0	0	0	0	1（1.3）	0	0	1（1.5）
処置による低血圧	0	1（1.4）	0	0	1（1.5）	0	0	0	0	0
誤った投与経路	0	0	0	0	0	0	1（1.3）	0	0	1（1.5）
処置による疼痛	0	2（2.7）	0	1（25.0）	1（1.5）	0	0	0	0	0
皮膚擦過傷	1（4.2）	3（4.1）	0	0	3（4.6）	1（5.0）	4（5.3）	0	0	4（6.0）
皮膚創傷	0	1（1.4）	0	0	1（1.5）	0	0	0	0	0
外科および内科処置	0	1（1.4）	0	0	1（1.5）	0	2（2.7）	0	0	2（3.0）
治療的塞栓術	0	1（1.4）	0	0	1（1.5）	0	0	0	0	0
脳梁離断	0	0	0	0	0	0	2（2.7）	0	0	2（3.0）

MedDRA/J Ver.20.1
同一症例の同一PTは1例とカウントした。

表 2.7.4.5-7 成人・小児別の副作用の発現率

SOC名 PT名	成人					小児				
	PLA群 n=24	本剤群全体 n=73	0.05%群 n=4	0.1%群 n=4	0.2%群 n=65	PLA群 n=20	本剤群全体 n=75	0.05%群 n=4	0.1%群 n=4	0.2%群 n=67
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
合計	11 (45.8)	53 (72.6)	2 (50.0)	3 (75.0)	48 (73.8)	7 (35.0)	51 (68.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	49 (73.1)
感染症および寄生虫症	**1 (4.2)**	**1 (1.4)**	**1 (25.0)**	**0**	**0**	**0**	**4 (5.3)**	**0**	**0**	**4 (6.0)**
結膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
毛包炎	0	0	0	0	0	0	3 (4.0)	0	0	3 (4.5)
せつ	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
副鼻腔炎	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	1 (1.4)	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	**0**	**1 (1.4)**	**0**	**0**	**1 (1.5)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
高トリグリセリド血症	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
神経系障害	**1 (4.2)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.3)**	**0**	**0**	**1 (1.5)**
錯感覚	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
眼障害	**1 (4.2)**	**3 (4.1)**	**0**	**0**	**3 (4.6)**	**1 (5.0)**	**6 (8.0)**	**0**	**0**	**6 (9.0)**
眼瞼紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
眼刺激	1 (4.2)	3 (4.1)	0	0	3 (4.6)	1 (5.0)	5 (6.7)	0	0	5 (7.5)
眼充血	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
血管障害	**0**	**1 (1.4)**	**0**	**0**	**1 (1.5)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
ほてり	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**1 (1.4)**	**0**	**0**	**1 (1.5)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
鼻部不快感	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
胃腸障害	**0**	**1 (1.4)**	**0**	**0**	**1 (1.5)**	**0**	**2 (2.7)**	**0**	**0**	**2 (3.0)**
急性膵炎	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	0	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.0)
皮膚および皮下組織障害	**4 (16.7)**	**44 (60.3)**	**2 (50.0)**	**3 (75.0)**	**39 (60.0)**	**4 (20.0)**	**41 (54.7)**	**1 (25.0)**	**0**	**40 (59.7)**
ざ瘡	0	9 (12.3)	0	1 (25.0)	8 (12.3)	0	6 (8.0)	0	0	6 (9.0)
皮膚嚢腫	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
皮膚炎	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	4 (5.5)	0	0	4 (6.2)	0	5 (6.7)	0	0	5 (7.5)
接触皮膚炎	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	4 (5.3)	0	0	4 (6.0)
皮膚乾燥	3 (12.5)	24 (32.9)	2 (50.0)	3 (75.0)	19 (29.2)	2 (10.0)	21 (28.0)	1 (25.0)	0	20 (29.9)
湿疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
紅斑	0	3 (4.1)	0	0	3 (4.6)	0	3 (4.0)	0	0	3 (4.5)
そう痒症	2 (8.3)	9 (12.3)	0	0	9 (13.8)	2 (10.0)	4 (5.3)	0	0	4 (6.0)
発疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
皮膚刺激	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
乾皮症	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
皮脂欠乏症	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
皮膚出血	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.1)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	**0**	**1 (1.4)**	**0**	**0**	**1 (1.5)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
蛋白尿	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**8 (33.3)**	**25 (34.2)**	**1 (25.0)**	**0**	**24 (36.9)**	**4 (20.0)**	**19 (25.3)**	**0**	**1 (25.0)**	**18 (26.9)**
適用部位刺激感	7 (29.2)	22 (30.1)	1 (25.0)	0	21 (32.3)	4 (20.0)	18 (24.0)	0	1 (25.0)	17 (25.4)
異常感	1 (4.2)	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
適用部位異常感覚	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
適用部位腫脹	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
適用部位出血	0	2 (2.7)	0	0	2 (3.1)	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)
臨床検査	**1 (4.2)**	**1 (1.4)**	**0**	**0**	**1 (1.5)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
C－反応性蛋白増加	1 (4.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血小板数増加	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**1 (1.4)**	**0**	**0**	**1 (1.5)**	**1 (5.0)**	**1 (1.3)**	**0**	**0**	**1 (1.5)**
皮膚擦過傷	0	1 (1.4)	0	0	1 (1.5)	1 (5.0)	1 (1.3)	0	0	1 (1.5)

MedDRA/J Ver.20.1
同一症例の同一PTは1例とカウントした。

2.7.4.5.1.4 身長別の有害事象及び副作用

身長別の有害事象及び副作用の発現率を、それぞれ表 2.7.4.5-8 及び表 2.7.4.5-9 に示す。

身長の区分は、140 cm 未満、140 cm 以上 160 cm 未満及び 160 cm 以上の 3 区分とした。

(1) 有害事象

140 cm 未満における有害事象の発現率は、本剤併合 96.8%、プラセボ併合 57.1%であり、140 cm 以上 160 cm 未満では、本剤併合 91.1%、プラセボ併合 57.9%であった。また、160 cm 以上では、本剤併合 93.4%、プラセボ併合 77.8%であった。本剤併合における有害事象の発現率は、いずれの身長区分においても同程度であった。

2.7.4.2.1.1.1 項に示した主な有害事象のうち、本剤併合において身長別で発現率に差異が認められた事象は、インフルエンザ、上咽頭炎、眼刺激、口内炎、ざ瘡、接触皮膚炎、湿疹、そう痒症並びに適用部位刺激感であった。

1) インフルエンザ

本剤併合における発現率は、140 cm 未満で 19.4%、140 cm 以上 160 cm 未満で 8.9%、160 cm 以上で 4.9%であった。身長が高くなるにつれて、発現率は低下した。

2) 上咽頭炎

本剤併合における発現率は、140 cm 未満で 41.9%、140 cm 以上 160 cm 未満で 46.4%、160 cm 以上で 16.4%であった。160 cm 以上に比べて 140 cm 未満及び 140 cm 以上 160 cm 未満での発現率が高かった。

3) 眼刺激

本剤併合における発現率は、140 cm 未満で 3.2%、140 cm 以上 160 cm 未満で 10.7%、160 cm 以上で 1.6%であった。140 cm 以上 160 cm 未満での発現率が高かった。

4) 口内炎

本剤併合における発現率は、140 cm 以上 160 cm 未満で 12.5%、160 cm 以上で 9.8%であり、140 cm 未満における発現はなかった。140 cm 以上 160 cm 未満と 160 cm 以上では大きな差異はなかった。

5) ざ瘡

本剤併合における発現率は、140 cm 未満で 3.2%、140 cm 以上 160 cm 未満で 23.2%、160 cm 以上で 18.0%であった。140 cm 未満に比べて 140 cm 以上 160 cm 未満及び 160 cm 以上での発現率が高かった。

6) 接触皮膚炎

本剤併合における発現率は、140 cm 未満で 6.5%、140 cm 以上 160 cm 未満で 12.5%、160 cm 以上で 4.9%であった。140 cm 以上 160 cm 未満での発現率が高かった。

7) 湿疹

本剤併合における発現率は、140 cm 未満で 12.9%、140 cm 以上 160 cm 未満で 7.1%、160 cm 以上で 4.9%であった。身長が高くなるにつれて、発現率は低下した。

8）そう痒症

本剤併合における発現率は、140 cm 以上 160 cm 未満で 5.4%、160 cm 以上で 21.3%であり、140 cm 未満における発現はなかった。身長が高くなるにつれて、発現率が上昇した。

9）適用部位刺激感

本剤併合における発現率は、140 cm 未満で 16.1%、140 cm 以上 160 cm 未満で 26.8%、160 cm 以上で 32.8%であった。身長が高くなるにつれて、発現率が上昇した。

(2) 副作用

140 cm 未満における副作用の発現率は、本剤併合 58.1%、プラセボ併合 14.3%であり、140 cm 以上 160 cm 未満では、本剤併合 67.9%、プラセボ併合 47.4%であった。また、160 cm 以上では、本剤併合 78.7%、プラセボ併合 44.4%であった。本剤併合における発現率は、身長が高くなるにつれて上昇する傾向がみられた。

2.7.4.2.1.1.1 項に示した主な副作用のうち、本剤併合において身長別で発現率に差異が認められた事象は、眼刺激、ざ瘡、ざ瘡様皮膚炎、そう痒症及び適用部位刺激感であった。

1）眼刺激

眼刺激は、すべての事象が副作用と判定されたことから、有害事象と同様の傾向であった。

2）ざ瘡

本剤併合における発現率は、140 cm 未満で 3.2%、140 cm 以上 160 cm 未満で 12.5%、160 cm 以上で 11.5%であった。140 cm 未満に比べて 140 cm 以上 160 cm 未満及び 160 cm 以上での発現率が高かった。

3）ざ瘡様皮膚炎

本剤併合における発現率は、140 cm 未満で 3.2%、140 cm 以上 160 cm 未満で 10.7%、160 cm 以上で 3.3%であった。140 cm 以上 160 cm 未満での発現率が高かった。

4）そう痒症

本剤併合における発現率は、140 cm 以上 160 cm 未満で 3.6%、160 cm 以上で 18.0%であり、140 cm 未満における発現はなかった。身長が高くなるにつれて、発現率が上昇した。

5）適用部位刺激感

適用部位刺激感は、すべての事象が副作用と判定されたことから、有害事象と同様の傾向であった。

身長別で発現率に差異が認められた有害事象は、眼刺激、口内炎、ざ瘡、接触皮膚炎、湿疹、そう痒症及び適用部位刺激感であった。

ざ瘡の発現率は、有害事象及び副作用ともに 140 cm 未満に比べて、140 cm 以上 160 cm 未満及び 160 cm 以上の区分でやや高かった。また、眼刺激の発現率は、140 cm 未満及び 160 cm 以上に比べて 140 cm 以上 160 cm 未満の区分で高かった。

そう痒症及び適用部位刺激感は、身長が高くなるにつれて発現率が上昇する傾向が認められた。ただし、いずれの事象も同じ身長区分におけるプラセボ併合と比較では、プラセボと本剤で明らかな傾向はなかった。

また、口内炎及び接触皮膚炎は 2.7.4.2.1.1.1 項に示した主な副作用には該当しない。口内炎はほとんどの事象が治験薬との因果関係は否定されており、接触皮膚炎については、身長別の有害事象発現率に一定の傾向はなかった。

なお、本剤投与において高頻度で認められた皮膚乾燥については、身長区分別での発現率に差異はなかった。また、インフルエンザ及び上咽頭炎は、すべての事象が治験薬との因果関係が否定された。

表 2.7.4.5-8 身長別の有害事象の発現率

SOC名 PT名	140cm未満					140～160cm未満					160cm以上				
	PLA群 n=7	本剤群全体 n=31	0.05%群 n=2	0.1%群 n=2	0.2%群 n=27	PLA群 n=19	本剤群全体 n=56	0.05%群 n=4	0.1%群 n=2	0.2%群 n=50	PLA群 n=18	本剤群全体 n=61	0.05%群 n=2	0.1%群 n=4	0.2%群 n=55
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
合計	4 (57.1)	30 (96.8)	2 (100.0)	1 (50.0)	27 (100.0)	11 (57.9)	51 (91.1)	3 (75.0)	2 (100.0)	46 (92.0)	14 (77.8)	57 (93.4)	1 (50.0)	4 (100.0)	52 (94.5)
感染症および寄生虫症	**2 (28.6)**	**20 (64.5)**	**1 (50.0)**	**1 (50.0)**	**18 (66.7)**	**4 (21.1)**	**31 (55.4)**	**2 (50.0)**	**1 (50.0)**	**28 (56.0)**	**3 (16.7)**	**18 (29.5)**	**0**	**1 (25.0)**	**17 (30.9)**
口角口唇炎	0	2 (6.5)	0	0	2 (7.4)	0	3 (5.4)	0	0	3 (6.0)	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
気管支炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
結膜炎	0	0	0	0	0	0	3 (5.4)	0	0	3 (6.0)	0	0	0	0	0
膀胱炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
毛包炎	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.7)	0	3 (5.4)	0	0	3 (6.0)	0	4 (6.6)	0	0	4 (7.3)
せつ	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	0	2 (6.5)	0	0	2 (7.4)	0	5 (8.9)	0	0	5 (10.0)	0	0	0	0	0
歯肉炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
帯状疱疹	0	1 (3.2)	0	1 (50.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
麦粒腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
膿痂疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	0
インフルエンザ	0	6 (19.4)	0	0	6 (22.2)	0	5 (8.9)	0	0	5 (10.0)	1 (5.6)	3 (4.9)	0	0	3 (5.5)
伝染性軟属腫	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.7)	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
上咽頭炎	2 (28.6)	13 (41.9)	1 (50.0)	0	12 (44.4)	2 (10.5)	26 (46.4)	2 (50.0)	1 (50.0)	23 (46.0)	1 (5.6)	10 (16.4)	0	1 (25.0)	9 (16.4)
外耳炎	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪囲炎	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
マイコプラズマ性肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	1 (14.3)	0	0	0	0	1 (5.3)	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
扁桃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
上気道感染	0	0	0	0	0	0	3 (5.4)	0	0	3 (6.0)	0	0	0	0	0
尿路感染	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	1 (5.3)	3 (5.4)	1 (25.0)	0	2 (4.0)	0	0	0	0	0
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0**	**2 (6.5)**	**0**	**0**	**2 (7.4)**	**0**	**1 (1.8)**	**0**	**0**	**1 (2.0)**	**0**	**2 (3.3)**	**0**	**0**	**2 (3.6)**
リンパ管腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
皮膚の新生物	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
腎血管筋脂肪腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.8)**	**0**	**0**	**1 (2.0)**	**0**	**1 (1.6)**	**0**	**0**	**1 (1.8)**
貧血	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
免疫系障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.8)**	**0**	**0**	**1 (2.0)**	**0**	**1 (1.6)**	**0**	**0**	**1 (1.8)**
季節性アレルギー	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
代謝および栄養障害	**0**	**1 (3.2)**	**0**	**0**	**1 (3.7)**	**0**	**4 (7.1)**	**0**	**0**	**4 (8.0)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
高コレステロール血症	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	0	0	2 (4.0)	0	0	0	0	0
食欲減退	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.7)	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
精神障害	**0**	**1 (3.2)**	**0**	**0**	**1 (3.7)**	**0**	**3 (5.4)**	**0**	**0**	**3 (6.0)**	**1 (5.6)**	**0**	**0**	**0**	**0**
攻撃性	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
激越	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
摂食障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
不眠症	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	1 (5.6)	0	0	0	0
社交不安障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.5-8 身長別の有害事象の発現率（続き）

SOC名 PT名	140cm未満					140～160cm未満					160cm以上				
	PLA群 n=7	本剤群全体 n=31	0.05%群 n=2	0.1%群 n=2	0.2%群 n=27	PLA群 n=19	本剤群全体 n=56	0.05%群 n=4	0.1%群 n=2	0.2%群 n=50	PLA群 n=18	本剤群全体 n=61	0.05%群 n=2	0.1%群 n=4	0.2%群 n=55
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
神経系障害	**0**	**5 (16.1)**	**0**	**0**	**5 (18.5)**	**1 (5.3)**	**3 (5.4)**	**0**	**0**	**3 (6.0)**	**2 (11.1)**	**6 (9.8)**	**0**	**0**	**6 (10.9)**
意識変容状態	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
運動失調	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	2 (6.5)	0	0	2 (7.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
てんかん	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (11.1)	5 (8.2)	0	0	5 (9.1)
頭痛	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.7)	0	2 (3.6)	0	0	2 (4.0)	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
意識消失	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
錯感覚	0	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
痙攣発作	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傾眠	0	2 (6.5)	0	0	2 (7.4)	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
脳浮腫	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白質病変	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
眼障害	**0**	**4 (12.9)**	**0**	**0**	**4 (14.8)**	**2 (10.5)**	**8 (14.3)**	**0**	**0**	**8 (16.0)**	**0**	**4 (6.6)**	**0**	**0**	**4 (7.3)**
眼瞼炎	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
眼瞼紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
眼刺激	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.7)	2 (10.5)	6 (10.7)	0	0	6 (12.0)	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
眼瞼浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
眼充血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
角膜落屑	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
仮性近視	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.6)**	**0**	**0**	**1 (1.8)**
心室性期外収縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
血管障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (3.6)**	**0**	**0**	**2 (4.0)**	**0**	**1 (1.6)**	**0**	**0**	**1 (1.8)**
血腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
起立性低血圧	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
ほてり	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (14.3)**	**3 (9.7)**	**0**	**0**	**3 (11.1)**	**0**	**10 (17.9)**	**0**	**0**	**10 (20.0)**	**1 (5.6)**	**6 (9.8)**	**0**	**0**	**6 (10.9)**
咳嗽	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.7)	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
労作性呼吸困難	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
鼻出血	0	2 (6.5)	0	0	2 (7.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻乾燥	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
気胸	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	0	0	2 (4.0)	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	2 (3.3)	0	0	2 (3.6)
鼻漏	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
くしゃみ	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
上気道の炎症	1 (14.3)	0	0	0	0	0	2 (3.6)	0	0	2 (4.0)	1 (5.6)	3 (4.9)	0	0	3 (5.5)
鼻部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0	3 (5.4)	0	0	3 (6.0)	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)

表 2.7.4.5-8 身長別の有害事象の発現率（続き）

SOC名 PT名	140cm未満					140～160cm未満					160cm以上				
	PLA群 n=7	本剤群全体 n=31	0.05%群 n=2	0.1%群 n=2	0.2%群 n=27	PLA群 n=19	本剤群全体 n=56	0.05%群 n=4	0.1%群 n=2	0.2%群 n=50	PLA群 n=18	本剤群全体 n=61	0.05%群 n=2	0.1%群 n=4	0.2%群 n=55
	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）
胃腸障害	**0**	**3（9.7）**	**0**	**0**	**3（11.1）**	**2（10.5）**	**16（28.6）**	**1（25.0）**	**0**	**15（30.0）**	**2（11.1）**	**12（19.7）**	**0**	**0**	**12（21.8）**
腹部不快感	0	0	0	0	0	0	1（1.8）	0	0	1（2.0）	0	0	0	0	0
腹痛	0	0	0	0	0	0	1（1.8）	0	0	1（2.0）	0	1（1.6）	0	0	1（1.8）
下腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2（3.3）	0	0	2（3.6）
アフタ性潰瘍	0	0	0	0	0	0	1（1.8）	1（25.0）	0	0	0	0	0	0	0
口唇炎	0	0	0	0	0	0	1（1.8）	0	0	1（2.0）	0	0	0	0	0
便秘	0	0	0	0	0	0	3（5.4）	0	0	3（6.0）	0	1（1.6）	0	0	1（1.8）
齲歯	0	0	0	0	0	0	1（1.8）	0	0	1（2.0）	0	1（1.6）	0	0	1（1.8）
下痢	0	1（3.2）	0	0	1（3.7）	0	1（1.8）	0	0	1（2.0）	1（5.6）	0	0	0	0
腸炎	0	2（6.5）	0	0	2（7.4）	0	0	0	0	0	0	1（1.6）	0	0	1（1.8）
食中毒	0	0	0	0	0	0	1（1.8）	0	0	1（2.0）	0	0	0	0	0
胃出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（1.6）	0	0	1（1.8）
胃炎	0	0	0	0	0	0	2（3.6）	0	0	2（4.0）	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	1（1.8）	0	0	1（2.0）	0	0	0	0	0
悪心	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（1.6）	0	0	1（1.8）
急性膵炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（1.6）	0	0	1（1.8）
口内炎	0	0	0	0	0	1（5.3）	7（12.5）	0	0	7（14.0）	1（5.6）	6（9.8）	0	0	6（10.9）
嘔吐	0	0	0	0	0	0	1（1.8）	0	0	1（2.0）	1（5.6）	2（3.3）	0	0	2（3.6）
心窩部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（1.6）	0	0	1（1.8）
口の錯感覚	0	0	0	0	0	1（5.3）	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2（3.6）**	**0**	**0**	**2（4.0）**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	1（1.8）	0	0	1（2.0）	0	0	0	0	0
薬物性肝障害	0	0	0	0	0	0	1（1.8）	0	0	1（2.0）	0	0	0	0	0

表 2.7.4.5-8 身長別の有害事象の発現率（続き）

SOC名 PT名	140cm未満					140～160cm未満					160cm以上				
	PLA群 n=7	本剤群全体 n=31	0.05%群 n=2	0.1%群 n=2	0.2%群 n=27	PLA群 n=19	本剤群全体 n=56	0.05%群 n=4	0.1%群 n=2	0.2%群 n=50	PLA群 n=18	本剤群全体 n=61	0.05%群 n=2	0.1%群 n=4	0.2%群 n=55
	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）
皮膚および皮下組織障害	**1（14.3）**	**22（71.0）**	**1（50.0）**	**0**	**21（77.8）**	**4（21.1）**	**41（73.2）**	**3（75.0）**	**1（50.0）**	**37（74.0）**	**4（22.2）**	**47（77.0）**	**0**	**3（75.0）**	**44（80.0）**
ざ瘡	0	1（3.2）	0	0	1（3.7）	0	13（23.2）	0	0	13（26.0）	0	11（18.0）	0	1（25.0）	10（18.2）
脱毛症	0	0	0	0	0	0	1（1.8）	0	0	1（2.0）	1（5.6）	0	0	0	0
円形脱毛症	0	1（3.2）	0	0	1（3.7）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
寒冷蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	1（1.8）	0	0	1（2.0）	0	0	0	0	0
皮膚嚢腫	0	0	0	0	0	0	1（1.8）	0	0	1（2.0）	0	0	0	0	0
皮膚炎	0	1（3.2）	0	0	1（3.7）	0	1（1.8）	0	0	1（2.0）	0	1（1.6）	0	0	1（1.8）
ざ瘡様皮膚炎	0	2（6.5）	0	0	2（7.4）	0	7（12.5）	0	0	7（14.0）	0	4（6.6）	0	0	4（7.3）
アレルギー性皮膚炎	0	1（3.2）	0	0	1（3.7）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	0	1（3.2）	0	0	1（3.7）	0	0	0	0	0	1（5.6）	2（3.3）	0	1（25.0）	1（1.8）
接触皮膚炎	0	2（6.5）	0	0	2（7.4）	0	7（12.5）	0	0	7（14.0）	0	3（4.9）	0	0	3（5.5）
薬疹	0	1（3.2）	0	0	1（3.7）	0	1（1.8）	0	0	1（2.0）	0	1（1.6）	0	0	1（1.8）
皮膚乾燥	1（14.3）	9（29.0）	0	0	9（33.3）	2（10.5）	17（30.4）	3（75.0）	1（50.0）	13（26.0）	2（11.1）	25（41.0）	0	2（50.0）	23（41.8）
湿疹	0	4（12.9）	0	0	4（14.8）	0	4（7.1）	0	0	4（8.0）	0	3（4.9）	0	0	3（5.5）
皮脂欠乏性湿疹	0	1（3.2）	1（50.0）	0	0	0	1（1.8）	0	0	1（2.0）	0	0	0	0	0
貨幣状湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（1.6）	0	0	1（1.8）
紅斑	0	3（9.7）	0	0	3（11.1）	0	4（7.1）	0	0	4（8.0）	0	3（4.9）	0	0	3（5.5）
結節性紅斑	0	0	0	0	0	0	1（1.8）	0	0	1（2.0）	0	0	0	0	0
嵌入爪	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（1.6）	0	0	1（1.8）
汗疹	0	1（3.2）	0	0	1（3.7）	0	0	0	0	0	0	1（1.6）	0	0	1（1.8）
爪甲剥離症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（1.6）	0	0	1（1.8）
丘疹	0	1（3.2）	0	0	1（3.7）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
粃糠疹	0	1（3.2）	0	0	1（3.7）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痒疹	0	0	0	0	0	0	1（1.8）	0	0	1（2.0）	0	0	0	0	0
そう痒症	0	0	0	0	0	3（15.8）	3（5.4）	0	0	3（6.0）	1（5.6）	13（21.3）	0	0	13（23.6）
発疹	0	1（3.2）	0	0	1（3.7）	0	1（1.8）	0	0	1（2.0）	0	1（1.6）	0	0	1（1.8）
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	1（1.8）	0	0	1（2.0）	0	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	0	1（3.2）	0	0	1（3.7）	0	1（1.8）	0	0	1（2.0）	0	2（3.3）	0	0	2（3.6）
皮膚びらん	0	0	0	0	0	0	1（1.8）	0	0	1（2.0）	1（5.6）	0	0	0	0
皮膚刺激	0	0	0	0	0	0	1（1.8）	0	0	1（2.0）	0	1（1.6）	0	0	1（1.8）
日光皮膚炎	0	1（3.2）	0	0	1（3.7）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮下気腫	0	0	0	0	0	0	1（1.8）	0	0	1（2.0）	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	2（6.5）	0	0	2（7.4）	0	3（5.4）	0	0	3（6.0）	0	2（3.3）	0	0	2（3.6）
乾皮症	0	0	0	0	0	0	1（1.8）	0	0	1（2.0）	0	0	0	0	0
全身紅斑	0	1（3.2）	0	0	1（3.7）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮脂欠乏症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（1.6）	0	0	1（1.8）
皮膚出血	0	0	0	0	0	0	2（3.6）	0	0	2（4.0）	0	2（3.3）	0	0	2（3.6）
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**4（7.1）**	**0**	**0**	**4（8.0）**	**0**	**6（9.8）**	**1（50.0）**	**0**	**5（9.1）**
関節痛	0	0	0	0	0	0	1（1.8）	0	0	1（2.0）	0	1（1.6）	0	0	1（1.8）
背部痛	0	0	0	0	0	0	1（1.8）	0	0	1（2.0）	0	3（4.9）	0	0	3（5.5）
側腹部痛	0	0	0	0	0	0	1（1.8）	0	0	1（2.0）	0	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（1.6）	1（50.0）	0	0
骨端症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（1.6）	0	0	1（1.8）
椎間板突出	0	0	0	0	0	0	1（1.8）	0	0	1（2.0）	0	0	0	0	0
足変形	0	0	0	0	0	0	1（1.8）	0	0	1（2.0）	0	0	0	0	0

表 2.7.4.5-8 身長別の有害事象の発現率（続き）

SOC名 PT名	140cm未満					140～160cm未満					160cm以上				
	PLA群 n=7	本剤群全体 n=31	0.05%群 n=2	0.1%群 n=2	0.2%群 n=27	PLA群 n=19	本剤群全体 n=56	0.05%群 n=4	0.1%群 n=2	0.2%群 n=50	PLA群 n=18	本剤群全体 n=61	0.05%群 n=2	0.1%群 n=4	0.2%群 n=55
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
腎および尿路障害	**0**	**1 (3.2)**	**0**	**0**	**1 (3.7)**	**0**	**1 (1.8)**	**0**	**0**	**1 (2.0)**	**0**	**3 (4.9)**	**0**	**0**	**3 (5.5)**
排尿困難	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
血尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.3)	0	0	2 (3.6)
失禁	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
蛋白尿	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
尿失禁	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
生殖系および乳房障害	**0**	**1 (3.2)**	**0**	**0**	**1 (3.7)**	**0**	**1 (1.8)**	**0**	**0**	**1 (2.0)**	**0**	**1 (1.6)**	**0**	**0**	**1 (1.8)**
月経困難症	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
卵巣出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
外陰腟発疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**8 (25.8)**	**0**	**0**	**8 (29.6)**	**8 (42.1)**	**18 (32.1)**	**1 (25.0)**	**0**	**17 (34.0)**	**5 (27.8)**	**26 (42.6)**	**0**	**1 (25.0)**	**25 (45.5)**
適用部位刺激感	0	5 (16.1)	0	0	5 (18.5)	6 (31.6)	15 (26.8)	1 (25.0)	0	14 (28.0)	5 (27.8)	20 (32.8)	0	1 (25.0)	19 (34.5)
異常感	0	0	0	0	0	1 (5.3)	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
倦怠感	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	2 (3.3)	0	0	2 (3.6)
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
発熱	0	3 (9.7)	0	0	3 (11.1)	1 (5.3)	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	2 (3.3)	0	0	2 (3.6)
腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
口渇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
適用部位異常感覚	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
適用部位腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
適用部位出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (4.9)	0	0	3 (5.5)
臨床検査	**0**	**5 (16.1)**	**0**	**0**	**5 (18.5)**	**1 (5.3)**	**6 (10.7)**	**0**	**0**	**6 (12.0)**	**2 (11.1)**	**3 (4.9)**	**0**	**0**	**3 (5.5)**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.7)	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	1 (5.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
血中カリウム減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
血圧低下	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加	0	3 (9.7)	0	0	3 (11.1)	0	0	0	0	0	1 (5.6)	0	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好酸球数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
尿中血陽性	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
体重減少	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
白血球数減少	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	0	0	2 (4.0)	0	0	0	0	0
血小板数増加	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)

表 2.7.4.5-8 身長別の有害事象の発現率（続き）

SOC名 PT名	140cm未満					140～160cm未満					160cm以上				
	PLA群 n=7	本剤群全体 n=31	0.05%群 n=2	0.1%群 n=2	0.2%群 n=27	PLA群 n=19	本剤群全体 n=56	0.05%群 n=4	0.1%群 n=2	0.2%群 n=50	PLA群 n=18	本剤群全体 n=61	0.05%群 n=2	0.1%群 n=4	0.2%群 n=55
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
傷害、中毒および処置合併症	**1 (14.3)**	**9 (29.0)**	**0**	**0**	**9 (33.3)**	**1 (5.3)**	**6 (10.7)**	**0**	**1 (50.0)**	**5 (10.0)**	**3 (16.7)**	**9 (14.8)**	**0**	**0**	**9 (16.4)**
節足動物刺傷	1 (14.3)	4 (12.9)	0	0	4 (14.8)	0	2 (3.6)	0	0	2 (4.0)	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
鎖骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
凍傷	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
靭帯捻挫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
引っかき傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
擦過傷	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.7)	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
挫傷	0	3 (9.7)	0	0	3 (11.1)	1 (5.3)	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
創傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
四肢損傷	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
処置による低血圧	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
誤った投与経路	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
処置による疼痛	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	0	1 (50.0)	1 (2.0)	0	0	0	0	0
皮膚擦過傷	0	3 (9.7)	0	0	3 (11.1)	0	0	0	0	0	2 (11.1)	4 (6.6)	0	0	4 (7.3)
皮膚創傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
外科および内科処置	**0**	**2 (6.5)**	**0**	**0**	**2 (7.4)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.6)**	**0**	**0**	**1 (1.8)**
治療的塞栓術	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
脳梁離断	0	2 (6.5)	0	0	2 (7.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.20.1
同一症例の同一PTは1例とカウントした。

表 2.7.4.5-9 身長別の副作用の発現率

SOC名 PT名	140cm未満					140～160cm未満					160cm以上				
	PLA群 n=7	本剤群全体 n=31	0.05%群 n=2	0.1%群 n=2	0.2%群 n=27	PLA群 n=19	本剤群全体 n=56	0.05%群 n=4	0.1%群 n=2	0.2%群 n=50	PLA群 n=18	本剤群全体 n=61	0.05%群 n=2	0.1%群 n=4	0.2%群 n=55
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
合計	1 (14.3)	18 (58.1)	0	0	18 (66.7)	9 (47.4)	38 (67.9)	3 (75.0)	1 (50.0)	34 (68.0)	8 (44.4)	48 (78.7)	0	3 (75.0)	45 (81.8)
感染症および寄生虫症	**0**	**1 (3.2)**	**0**	**0**	**1 (3.7)**	**1 (5.3)**	**3 (5.4)**	**1 (25.0)**	**0**	**2 (4.0)**	**0**	**1 (1.6)**	**0**	**0**	**1 (1.8)**
結膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
毛包炎	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.7)	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
せつ	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.8)**	**0**	**0**	**1 (2.0)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
神経系障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (5.3)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.6)**	**0**	**0**	**1 (1.8)**
錯感覚	0	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
眼障害	**0**	**1 (3.2)**	**0**	**0**	**1 (3.7)**	**2 (10.5)**	**6 (10.7)**	**0**	**0**	**6 (12.0)**	**0**	**2 (3.3)**	**0**	**0**	**2 (3.6)**
眼瞼紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
眼刺激	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.7)	2 (10.5)	6 (10.7)	0	0	6 (12.0)	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
眼充血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
血管障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.8)**	**0**	**0**	**1 (2.0)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
ほてり	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.8)**	**0**	**0**	**1 (2.0)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
鼻部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
胃腸障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (3.6)**	**0**	**0**	**2 (4.0)**	**0**	**1 (1.6)**	**0**	**0**	**1 (1.8)**
急性膵炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
口内炎	0	0	0	0	0	0	2 (3.6)	0	0	2 (4.0)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	**1 (14.3)**	**15 (48.4)**	**0**	**0**	**15 (55.6)**	**4 (21.1)**	**30 (53.6)**	**3 (75.0)**	**1 (50.0)**	**26 (52.0)**	**3 (16.7)**	**40 (65.6)**	**0**	**2 (50.0)**	**38 (69.1)**
ざ瘡	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.7)	0	7 (12.5)	0	0	7 (14.0)	0	7 (11.5)	0	1 (25.0)	6 (10.9)
皮膚嚢腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.7)	0	6 (10.7)	0	0	6 (12.0)	0	2 (3.3)	0	0	2 (3.6)
接触皮膚炎	0	2 (6.5)	0	0	2 (7.4)	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	2 (3.3)	0	0	2 (3.6)
皮膚乾燥	1 (14.3)	9 (29.0)	0	0	9 (33.3)	2 (10.5)	14 (25.0)	3 (75.0)	1 (50.0)	10 (20.0)	2 (11.1)	22 (36.1)	0	2 (50.0)	20 (36.4)
湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
紅斑	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.7)	0	3 (5.4)	0	0	3 (6.0)	0	2 (3.3)	0	0	2 (3.6)
そう痒症	0	0	0	0	0	3 (15.8)	2 (3.6)	0	0	2 (4.0)	1 (5.6)	11 (18.0)	0	0	11 (20.0)
発疹	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚刺激	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
乾皮症	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
皮脂欠乏症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)
皮膚出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.3)	0	0	2 (3.6)

表 2.7.4.5-9 身長別の副作用の発現率（続き）

SOC名 PT名	140cm未満					140～160cm未満					160cm以上				
	PLA群 n=7	本剤群全体 n=31	0.05%群 n=2	0.1%群 n=2	0.2%群 n=27	PLA群 n=19	本剤群全体 n=56	0.05%群 n=4	0.1%群 n=2	0.2%群 n=50	PLA群 n=18	本剤群全体 n=61	0.05%群 n=2	0.1%群 n=4	0.2%群 n=55
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
腎および尿路障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.8)**	**0**	**0**	**1 (2.0)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
蛋白尿	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**5 (16.1)**	**0**	**0**	**5 (18.5)**	**7 (36.8)**	**16 (28.6)**	**1 (25.0)**	**0**	**15 (30.0)**	**5 (27.8)**	**23 (37.7)**	**0**	**1 (25.0)**	**22 (40.0)**
適用部位刺激感	0	5 (16.1)	0	0	5 (18.5)	6 (31.6)	15 (26.8)	1 (25.0)	0	14 (28.0)	5 (27.8)	20 (32.8)	0	1 (25.0)	19 (34.5)
異常感	0	0	0	0	0	1 (5.3)	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
適用部位異常感覚	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
適用部位腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
適用部位出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (4.9)	0	0	3 (5.5)
臨床検査	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (5.3)**	**1 (1.8)**	**0**	**0**	**1 (2.0)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
C－反応性蛋白増加	0	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血小板数増加	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**1 (3.2)**	**0**	**0**	**1 (3.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (5.6)**	**1 (1.6)**	**0**	**0**	**1 (1.8)**
皮膚擦過傷	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (1.6)	0	0	1 (1.8)

MedDRA/J Ver.20.1
同一症例の同一PTは1例とカウントした。

2.7.4.5.1.5 体重別の有害事象及び副作用

体重別の有害事象及び副作用の発現率を、それぞれ表 2.7.4.5-10 及び表 2.7.4.5-11 に示す。

体重の区分は、40 kg 未満、40 kg 以上 60 kg 未満及び 60 kg 以上の 3 区分とした。

(1) 有害事象

40 kg 未満における有害事象の発現率は、本剤併合 93.9%、プラセボ併合 61.5%であり、40 kg 以上 60 kg 未満では、本剤併合 95.6%、プラセボ併合 65.0%であった。また、60 kg 以上では、本剤併合 87.1%、プラセボ併合 72.7%であった。本剤併合における発現率は、いずれの体重区分においても同程度であった。

2.7.4.2.1.1.1 項に示した主な有害事象のうち、体重別で本剤併合での発現率に差異が認められた事象は、インフルエンザ、上咽頭炎、眼刺激、ざ瘡、ざ瘡様皮膚炎、接触皮膚炎、そう痒症並びに適用部位刺激感であった。

1) インフルエンザ

本剤併合における発現率は、40 kg 未満で 18.4%、40 kg 以上 60 kg 未満で 5.9%、60 kg 以上で 3.2%であった。体重増加とともに発現率が低下する傾向であった。

2) 上咽頭炎

本剤併合における発現率は、40 kg 未満で 36.7%、40 kg 以上 60 kg 未満で 38.2%、60 kg 以上で 16.1%であり、60 kg 以上に比べて 40 kg 未満及び 40 kg 以上 60 kg 未満での発現率が高かった。

3) 眼刺激

本剤併合における発現率は、40 kg 未満で 2.0%、40 kg 以上 60 kg 未満で 10.3%であった。60 kg 以上での発現はなく、40 kg 未満易比べて 40 kg 以上 60 kg 未満での発現率が高かった。

4) ざ瘡

本剤併合における発現率は、40 kg 未満で 6.1%、40 kg 以上 60 kg 未満で 25.0%、60 kg 以上で 16.1%であり、40 kg 以上 60 kg 未満での発現率が高かった。

5) ざ瘡様皮膚炎

本剤併合における発現率は、40 kg 未満で 10.2%、40 kg 以上 60 kg 未満で 11.8%であった。60 kg 以上での発現はなく、40 kg 未満と 40 kg 以上 60 kg 未満は同程度であった。

6) 接触皮膚炎

本剤併合における発現率は、40 kg 未満で 4.1%、40 kg 以上 60 kg 未満で 11.8%、60 kg 以上で 6.5%であり、40 kg 以上 60 kg 未満での発現率がやや高かった。

7) そう痒症

本剤併合における発現率は、40 kg 未満で 6.1%、40 kg 以上 60 kg 未満で 11.8%、60 kg 以上で 16.1%であり、体重増加とともに発現率が上昇する傾向であった。

8）適用部位刺激感

本剤併合における発現率は、40 kg 未満で 18.4%、40 kg 以上 60 kg 未満で 29.4%、60 kg 以上で 35.5%であり、体重増加とともに発現率が上昇する傾向であった。

(2) 副作用

40 kg 未満における副作用の発現率は、本剤併合 63.3%、プラセボ併合 30.8%であり、40 kg 以上 60 kg 未満では、本剤併合 77.9%、プラセボ併合 50.0%であった。また、60 kg 以上では、本剤併合 64.5%、プラセボ併合 36.4%であった。いずれの体重区分においても、プラセボ併合に比べて本剤併合の発現率が高かった。本剤併合における体重区分では、40 kg 以上 60 kg 未満が高い発現率を示し、40 kg 未満と 60 kg 以上は同程度であった。

2.7.4.2.1.1.1 項に示した主な副作用のうち、体重別で発現率に差異が認められた事象は、眼刺激、ざ瘡、ざ瘡様皮膚炎、そう痒症及び適用部位刺激感であった。

1）眼刺激

眼刺激は、すべての事象が副作用と判定されたことから、有害事象と同様の傾向であった。

2）ざ瘡

本剤併合における発現率は、40 kg 未満で 6.1%、40 kg 以上 60 kg 未満で 14.7%、60 kg 以上で 6.5%であり、40 kg 以上 60 kg 未満での発現率が高かった。

3）ざ瘡様皮膚炎

本剤併合における発現率は、40 kg 未満で 8.2%、40 kg 以上 60 kg 未満で 7.4%であった。60 kg 以上での発現はなく、40 kg 未満と 40 kg 以上 60 kg 未満は同程度であった。

4）そう痒症

本剤併合における発現率は、40 kg 未満で 6.1%、40 kg 以上 60 kg 未満で 8.8%、60 kg 以上 12.9%であり、体重増加とともに発現率が上昇する傾向であった。

5）適用部位刺激感

適用部位刺激感は、すべての事象が副作用と判定されたことから、有害事象と同様の傾向であった。

体重別で発現率に差異が認められた有害事象は、眼刺激、ざ瘡、ざ瘡様皮膚炎、接触皮膚炎、そう痒症及び適用部位刺激感であった。

ざ瘡の発現率は、有害事象では 40 kg 以上 60 kg 未満の区分での発現率が高かったものの、副作用の発現率では他の区分との差異は小さくなった。ざ瘡様皮膚炎の発現率は、60 kg 以上での発現はなく、40 kg 未満と 40 kg 以上 60 kg 未満は同程度であった。

眼刺激は 40 kg 以上 60 kg 未満の区分における発現率が高かったが、同区分ではプラセボ併合においても認められた。

そう痒症及び適用部位刺激感は、有害事象、副作用ともに体重増加とともに発現率が上昇する傾向であったが、プラセボ併合においても、本剤併合と同程度の発現率を示したことから、発現率の上昇が本剤の影響によるとは考えにくい。

なお、本剤投与において高頻度で認められた皮膚乾燥については、体重区分別でのの発現率に差異はなかった。また、インフルエンザ及び上咽頭炎は、すべての事象が治験薬との因果関係が否定された。

表 2.7.4.5-10 体重別の有害事象の発現率

SOC名 PT名	40kg未満					40～60kg未満					60kg以上				
	PLA群 n=13	本剤群全体 n=49	0.05%群 n=2	0.1%群 n=3	0.2%群 n=44	PLA群 n=20	本剤群全体 n=68	0.05%群 n=3	0.1%群 n=3	0.2%群 n=62	PLA群 n=11	本剤群全体 n=31	0.05%群 n=3	0.1%群 n=2	0.2%群 n=26
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
合計	8 (61.5)	46 (93.9)	2 (100.0)	2 (66.7)	42 (95.5)	13 (65.0)	65 (95.6)	3 (100.0)	3 (100.0)	59 (95.2)	8 (72.7)	27 (87.1)	1 (33.3)	2 (100.0)	24 (92.3)
感染症および寄生虫症	**3 (23.1)**	**27 (55.1)**	**1 (50.0)**	**1 (33.3)**	**25 (56.8)**	**4 (20.0)**	**33 (48.5)**	**2 (66.7)**	**1 (33.3)**	**30 (48.4)**	**2 (18.2)**	**9 (29.0)**	**0**	**1 (50.0)**	**8 (30.8)**
口角口唇炎	0	3 (6.1)	0	0	3 (6.8)	0	2 (2.9)	0	0	2 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.8)
気管支炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.8)
結膜炎	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.3)	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.8)
膀胱炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
毛包炎	0	2 (4.1)	0	0	2 (4.5)	0	3 (4.4)	0	0	3 (4.8)	0	3 (9.7)	0	0	3 (11.5)
せつ	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	0	5 (10.2)	0	0	5 (11.4)	0	2 (2.9)	0	0	2 (3.2)	0	0	0	0	0
歯肉炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
帯状疱疹	0	1 (2.0)	0	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
麦粒腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
膿痂疹	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	0	9 (18.4)	0	0	9 (20.5)	0	4 (5.9)	0	0	4 (6.5)	1 (9.1)	1 (3.2)	0	0	1 (3.8)
伝染性軟属腫	0	2 (4.1)	0	0	2 (4.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上咽頭炎	3 (23.1)	18 (36.7)	1 (50.0)	0	17 (38.6)	1 (5.0)	26 (38.2)	2 (66.7)	1 (33.3)	23 (37.1)	1 (9.1)	5 (16.1)	0	1 (50.0)	4 (15.4)
外耳炎	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪囲炎	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
マイコプラズマ性肺炎	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (5.0)	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
扁桃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (3.2)	0	0	1 (3.8)
上気道感染	0	3 (6.1)	0	0	3 (6.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿路感染	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	1 (5.0)	3 (4.4)	1 (33.3)	0	2 (3.2)	0	0	0	0	0
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0**	**2 (4.1)**	**0**	**0**	**2 (4.5)**	**0**	**3 (4.4)**	**0**	**0**	**3 (4.8)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
リンパ管腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
皮膚の新生物	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.3)	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
腎血管筋脂肪腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (2.9)**	**0**	**0**	**2 (3.2)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
貧血	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
免疫系障害	**0**	**1 (2.0)**	**0**	**0**	**1 (2.3)**	**0**	**1 (1.5)**	**0**	**0**	**1 (1.6)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
季節性アレルギー	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.3)	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	**0**	**1 (2.0)**	**0**	**0**	**1 (2.3)**	**0**	**3 (4.4)**	**0**	**0**	**3 (4.8)**	**0**	**1 (3.2)**	**0**	**0**	**1 (3.8)**
高コレステロール血症	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0	0	2 (2.9)	0	0	2 (3.2)	0	0	0	0	0
食欲減退	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.8)
精神障害	**0**	**1 (2.0)**	**0**	**0**	**1 (2.3)**	**1 (5.0)**	**3 (4.4)**	**0**	**0**	**3 (4.8)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
攻撃性	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
激越	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
摂食障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
不眠症	0	0	0	0	0	1 (5.0)	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
社交不安障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.5-10 体重別の有害事象の発現率（続き）

SOC名 PT名	40kg未満					40～60kg未満					60kg以上				
	PLA群 n=13	本剤群全体 n=49	0.05%群 n=2	0.1%群 n=3	0.2%群 n=44	PLA群 n=20	本剤群全体 n=68	0.05%群 n=3	0.1%群 n=3	0.2%群 n=62	PLA群 n=11	本剤群全体 n=31	0.05%群 n=3	0.1%群 n=2	0.2%群 n=26
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
神経系障害	**0**	**5 (10.2)**	**0**	**0**	**5 (11.4)**	**2 (10.0)**	**7 (10.3)**	**0**	**0**	**7 (11.3)**	**1 (9.1)**	**2 (6.5)**	**0**	**0**	**2 (7.7)**
意識変容状態	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
運動失調	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	2 (4.1)	0	0	2 (4.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
てんかん	0	0	0	0	0	1 (5.0)	3 (4.4)	0	0	3 (4.8)	1 (9.1)	2 (6.5)	0	0	2 (7.7)
頭痛	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.3)	0	3 (4.4)	0	0	3 (4.8)	0	0	0	0	0
意識消失	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
錯感覚	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.8)
痙攣発作	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傾眠	0	2 (4.1)	0	0	2 (4.5)	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
脳浮腫	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白質病変	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
眼障害	**1 (7.7)**	**4 (8.2)**	**0**	**0**	**4 (9.1)**	**1 (5.0)**	**11 (16.2)**	**0**	**0**	**11 (17.7)**	**0**	**1 (3.2)**	**0**	**0**	**1 (3.8)**
眼瞼炎	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	0	0	2 (2.9)	0	0	2 (3.2)	0	0	0	0	0
眼瞼紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
眼刺激	1 (7.7)	1 (2.0)	0	0	1 (2.3)	1 (5.0)	7 (10.3)	0	0	7 (11.3)	0	0	0	0	0
眼瞼浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.8)
眼充血	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
角膜落屑	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
仮性近視	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.5)**	**0**	**0**	**1 (1.6)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
心室性期外収縮	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
血管障害	**0**	**1 (2.0)**	**0**	**0**	**1 (2.3)**	**0**	**2 (2.9)**	**0**	**0**	**2 (3.2)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
血腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
起立性低血圧	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ほてり	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (7.7)**	**6 (12.2)**	**0**	**0**	**6 (13.6)**	**1 (5.0)**	**11 (16.2)**	**0**	**0**	**11 (17.7)**	**0**	**2 (6.5)**	**0**	**0**	**2 (7.7)**
咳嗽	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.3)	0	2 (2.9)	0	0	2 (3.2)	0	0	0	0	0
労作性呼吸困難	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
鼻出血	0	2 (4.1)	0	0	2 (4.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻乾燥	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
気胸	0	0	0	0	0	0	2 (2.9)	0	0	2 (3.2)	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.3)	0	2 (2.9)	0	0	2 (3.2)	0	0	0	0	0
鼻漏	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
くしゃみ	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
上気道の炎症	1 (7.7)	1 (2.0)	0	0	1 (2.3)	1 (5.0)	3 (4.4)	0	0	3 (4.8)	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.8)
鼻部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.3)	0	2 (2.9)	0	0	2 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.8)

表 2.7.4.5-10 体重別の有害事象の発現率（続き）

SOC名 PT名	40kg未満					40～60kg未満					60kg以上				
	PLA群 n=13	本剤群全体 n=49	0.05%群 n=2	0.1%群 n=3	0.2%群 n=44	PLA群 n=20	本剤群全体 n=68	0.05%群 n=3	0.1%群 n=3	0.2%群 n=62	PLA群 n=11	本剤群全体 n=31	0.05%群 n=3	0.1%群 n=2	0.2%群 n=26
	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）
胃腸障害	**0**	**7（14.3）**	**0**	**0**	**7（15.9）**	**4（20.0）**	**18（26.5）**	**1（33.3）**	**0**	**17（27.4）**	**0**	**6（19.4）**	**0**	**0**	**6（23.1）**
腹部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（3.2）	0	0	1（3.8）
腹痛	0	0	0	0	0	0	2（2.9）	0	0	2（3.2）	0	0	0	0	0
下腹部痛	0	0	0	0	0	0	1（1.5）	0	0	1（1.6）	0	1（3.2）	0	0	1（3.8）
アフタ性潰瘍	0	0	0	0	0	0	1（1.5）	1（33.3）	0	0	0	0	0	0	0
口唇炎	0	0	0	0	0	0	1（1.5）	0	0	1（1.6）	0	0	0	0	0
便秘	0	0	0	0	0	0	4（5.9）	0	0	4（6.5）	0	0	0	0	0
齲歯	0	0	0	0	0	0	2（2.9）	0	0	2（3.2）	0	0	0	0	0
下痢	0	1（2.0）	0	0	1（2.3）	1（5.0）	0	0	0	0	0	1（3.2）	0	0	1（3.8）
腸炎	0	2（4.1）	0	0	2（4.5）	0	0	0	0	0	0	1（3.2）	0	0	1（3.8）
食中毒	0	0	0	0	0	0	1（1.5）	0	0	1（1.6）	0	0	0	0	0
胃出血	0	1（2.0）	0	0	1（2.3）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃炎	0	0	0	0	0	0	1（1.5）	0	0	1（1.6）	0	1（3.2）	0	0	1（3.8）
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	1（1.5）	0	0	1（1.6）	0	0	0	0	0
悪心	0	0	0	0	0	0	1（1.5）	0	0	1（1.6）	0	0	0	0	0
急性膵炎	0	1（2.0）	0	0	1（2.3）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	0	3（6.1）	0	0	3（6.8）	2（10.0）	8（11.8）	0	0	8（12.9）	0	2（6.5）	0	0	2（7.7）
嘔吐	0	0	0	0	0	1（5.0）	3（4.4）	0	0	3（4.8）	0	0	0	0	0
心窩部不快感	0	0	0	0	0	0	1（1.5）	0	0	1（1.6）	0	0	0	0	0
口の錯感覚	0	0	0	0	0	1（5.0）	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	**0**	**1（2.0）**	**0**	**0**	**1（2.3）**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1（3.2）**	**0**	**0**	**1（3.8）**
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（3.2）	0	0	1（3.8）
薬物性肝障害	0	1（2.0）	0	0	1（2.3）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.5-10 体重別の有害事象の発現率（続き）

SOC名 PT名	40kg未満					40～60kg未満					60kg以上				
	PLA群 n=13	本剤群全体 n=49	0.05%群 n=2	0.1%群 n=3	0.2%群 n=44	PLA群 n=20	本剤群全体 n=68	0.05%群 n=3	0.1%群 n=3	0.2%群 n=62	PLA群 n=11	本剤群全体 n=31	0.05%群 n=3	0.1%群 n=2	0.2%群 n=26
	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）
皮膚および皮下組織障害	**3（23.1）**	**34（69.4）**	**1（50.0）**	**0**	**33（75.0）**	**4（20.0）**	**55（80.9）**	**3（100.0）**	**2（66.7）**	**50（80.6）**	**2（18.2）**	**21（67.7）**	**0**	**2（100.0）**	**19（73.1）**
ざ瘡	0	3（6.1）	0	0	3（6.8）	0	17（25.0）	0	1（33.3）	16（25.8）	0	5（16.1）	0	0	5（19.2）
脱毛症	0	0	0	0	0	0	1（1.5）	0	0	1（1.6）	1（9.1）	0	0	0	0
円形脱毛症	0	1（2.0）	0	0	1（2.3）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
寒冷蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	1（1.5）	0	0	1（1.6）	0	0	0	0	0
皮膚嚢腫	0	0	0	0	0	0	1（1.5）	0	0	1（1.6）	0	0	0	0	0
皮膚炎	0	1（2.0）	0	0	1（2.3）	0	2（2.9）	0	0	2（3.2）	0	0	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	5（10.2）	0	0	5（11.4）	0	8（11.8）	0	0	8（12.9）	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	1（2.0）	0	0	1（2.3）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	0	1（2.0）	0	0	1（2.3）	1（5.0）	1（1.5）	0	0	1（1.6）	0	1（3.2）	0	1（50.0）	0
接触皮膚炎	0	2（4.1）	0	0	2（4.5）	0	8（11.8）	0	0	8（12.9）	0	2（6.5）	0	0	2（7.7）
薬疹	0	1（2.0）	0	0	1（2.3）	0	1（1.5）	0	0	1（1.6）	0	1（3.2）	0	0	1（3.8）
皮膚乾燥	2（15.4）	14（28.6）	0	0	14（31.8）	3（15.0）	28（41.2）	3（100.0）	2（66.7）	23（37.1）	0	9（29.0）	0	1（50.0）	8（30.8）
湿疹	0	4（8.2）	0	0	4（9.1）	0	4（5.9）	0	0	4（6.5）	0	3（9.7）	0	0	3（11.5）
皮脂欠乏性湿疹	0	2（4.1）	1（50.0）	0	1（2.3）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
貨幣状湿疹	0	0	0	0	0	0	1（1.5）	0	0	1（1.6）	0	0	0	0	0
紅斑	0	3（6.1）	0	0	3（6.8）	0	5（7.4）	0	0	5（8.1）	0	2（6.5）	0	0	2（7.7）
結節性紅斑	0	1（2.0）	0	0	1（2.3）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嵌入爪	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（3.2）	0	0	1（3.8）
汗疹	0	1（2.0）	0	0	1（2.3）	0	1（1.5）	0	0	1（1.6）	0	0	0	0	0
爪甲剥離症	0	0	0	0	0	0	1（1.5）	0	0	1（1.6）	0	0	0	0	0
丘疹	0	1（2.0）	0	0	1（2.3）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
粃糠疹	0	1（2.0）	0	0	1（2.3）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痒疹	0	0	0	0	0	0	1（1.5）	0	0	1（1.6）	0	0	0	0	0
そう痒症	1（7.7）	3（6.1）	0	0	3（6.8）	2（10.0）	8（11.8）	0	0	8（12.9）	1（9.1）	5（16.1）	0	0	5（19.2）
発疹	0	1（2.0）	0	0	1（2.3）	0	1（1.5）	0	0	1（1.6）	0	1（3.2）	0	0	1（3.8）
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	1（1.5）	0	0	1（1.6）	0	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	0	1（2.0）	0	0	1（2.3）	0	2（2.9）	0	0	2（3.2）	0	1（3.2）	0	0	1（3.8）
皮膚びらん	0	0	0	0	0	1（5.0）	1（1.5）	0	0	1（1.6）	0	0	0	0	0
皮膚刺激	0	1（2.0）	0	0	1（2.3）	0	1（1.5）	0	0	1（1.6）	0	0	0	0	0
日光皮膚炎	0	1（2.0）	0	0	1（2.3）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮下気腫	0	0	0	0	0	0	1（1.5）	0	0	1（1.6）	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	3（6.1）	0	0	3（6.8）	0	2（2.9）	0	0	2（3.2）	0	2（6.5）	0	0	2（7.7）
乾皮症	0	0	0	0	0	0	1（1.5）	0	0	1（1.6）	0	0	0	0	0
全身紅斑	0	1（2.0）	0	0	1（2.3）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮脂欠乏症	0	0	0	0	0	0	1（1.5）	0	0	1（1.6）	0	0	0	0	0
皮膚出血	0	0	0	0	0	0	4（5.9）	0	0	4（6.5）	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**1（2.0）**	**0**	**0**	**1（2.3）**	**0**	**6（8.8）**	**0**	**0**	**6（9.7）**	**0**	**3（9.7）**	**1（33.3）**	**0**	**2（7.7）**
関節痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2（6.5）	0	0	2（7.7）
背部痛	0	1（2.0）	0	0	1（2.3）	0	3（4.4）	0	0	3（4.8）	0	0	0	0	0
側腹部痛	0	0	0	0	0	0	1（1.5）	0	0	1（1.6）	0	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（3.2）	1（33.3）	0	0
骨端症	0	0	0	0	0	0	1（1.5）	0	0	1（1.6）	0	0	0	0	0
椎間板突出	0	0	0	0	0	0	1（1.5）	0	0	1（1.6）	0	0	0	0	0
足変形	0	0	0	0	0	0	1（1.5）	0	0	1（1.6）	0	0	0	0	0

表 2.7.4.5-10 体重別の有害事象の発現率（続き）

SOC名 PT名	40kg未満					40～60kg未満					60kg以上				
	PLA群 n=13	本剤群全体 n=49	0.05%群 n=2	0.1%群 n=3	0.2%群 n=44	PLA群 n=20	本剤群全体 n=68	0.05%群 n=3	0.1%群 n=3	0.2%群 n=62	PLA群 n=11	本剤群全体 n=31	0.05%群 n=3	0.1%群 n=2	0.2%群 n=26
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
腎および尿路障害	**0**	**1 (2.0)**	**0**	**0**	**1 (2.3)**	**0**	**3 (4.4)**	**0**	**0**	**3 (4.8)**	**0**	**1 (3.2)**	**0**	**0**	**1 (3.8)**
排尿困難	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.8)
血尿	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.8)
失禁	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
蛋白尿	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
尿失禁	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	**0**	**1 (2.0)**	**0**	**0**	**1 (2.3)**	**0**	**2 (2.9)**	**0**	**0**	**2 (3.2)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
月経困難症	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
卵巣出血	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
外陰腟発疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**3 (23.1)**	**12 (24.5)**	**0**	**0**	**12 (27.3)**	**7 (35.0)**	**28 (41.2)**	**1 (33.3)**	**1 (33.3)**	**26 (41.9)**	**3 (27.3)**	**12 (38.7)**	**0**	**0**	**12 (46.2)**
適用部位刺激感	2 (15.4)	9 (18.4)	0	0	9 (20.5)	6 (30.0)	20 (29.4)	1 (33.3)	1 (33.3)	18 (29.0)	3 (27.3)	11 (35.5)	0	0	11 (42.3)
異常感	0	0	0	0	0	1 (5.0)	2 (2.9)	0	0	2 (3.2)	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
倦怠感	0	0	0	0	0	0	3 (4.4)	0	0	3 (4.8)	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
発熱	1 (7.7)	3 (6.1)	0	0	3 (6.8)	0	3 (4.4)	0	0	3 (4.8)	0	0	0	0	0
腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
口渇	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
適用部位異常感覚	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
適用部位腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
適用部位出血	0	0	0	0	0	0	2 (2.9)	0	0	2 (3.2)	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.8)
臨床検査	**0**	**7 (14.3)**	**0**	**0**	**7 (15.9)**	**2 (10.0)**	**4 (5.9)**	**0**	**0**	**4 (6.5)**	**1 (9.1)**	**3 (9.7)**	**0**	**0**	**3 (11.5)**
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	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.3)	1 (5.0)	2 (2.9)	0	0	2 (3.2)	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
血中カリウム減少	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
血圧低下	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加	0	3 (6.1)	0	0	3 (6.8)	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好酸球数増加	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
尿中血陽性	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.8)
体重減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.8)
白血球数減少	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.3)	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
血小板数増加	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.8)

表 2.7.4.5-10 体重別の有害事象の発現率（続き）

SOC名 PT名	40kg未満					40～60kg未満					60kg以上				
	PLA群 n=13	本剤群全体 n=49	0.05%群 n=2	0.1%群 n=3	0.2%群 n=44	PLA群 n=20	本剤群全体 n=68	0.05%群 n=3	0.1%群 n=3	0.2%群 n=62	PLA群 n=11	本剤群全体 n=31	0.05%群 n=3	0.1%群 n=2	0.2%群 n=26
	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）
傷害、中毒および処置合併症	**1（7.7）**	**12（24.5）**	**0**	**1（33.3）**	**11（25.0）**	**3（15.0）**	**8（11.8）**	**0**	**0**	**8（12.9）**	**1（9.1）**	**4（12.9）**	**0**	**0**	**4（15.4）**
節足動物刺傷	1（7.7）	5（10.2）	0	0	5（11.4）	0	2（2.9）	0	0	2（3.2）	0	0	0	0	0
鎖骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（3.2）	0	0	1（3.8）
凍傷	0	1（2.0）	0	0	1（2.3）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
靭帯捻挫	0	0	0	0	0	0	1（1.5）	0	0	1（1.6）	0	0	0	0	0
引っかき傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（9.1）	1（3.2）	0	0	1（3.8）
擦過傷	0	1（2.0）	0	0	1（2.3）	0	1（1.5）	0	0	1（1.6）	0	0	0	0	0
挫傷	0	3（6.1）	0	0	3（6.8）	1（5.0）	1（1.5）	0	0	1（1.6）	0	0	0	0	0
創傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1（3.2）	0	0	1（3.8）
四肢損傷	0	1（2.0）	0	0	1（2.3）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
処置による低血圧	0	0	0	0	0	0	1（1.5）	0	0	1（1.6）	0	0	0	0	0
誤った投与経路	0	1（2.0）	0	0	1（2.3）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
処置による疼痛	0	1（2.0）	0	1（33.3）	0	0	1（1.5）	0	0	1（1.6）	0	0	0	0	0
皮膚擦過傷	0	3（6.1）	0	0	3（6.8）	2（10.0）	3（4.4）	0	0	3（4.8）	0	1（3.2）	0	0	1（3.8）
皮膚創傷	0	0	0	0	0	0	1（1.5）	0	0	1（1.6）	0	0	0	0	0
外科および内科処置	**0**	**2（4.1）**	**0**	**0**	**2（4.5）**	**0**	**1（1.5）**	**0**	**0**	**1（1.6）**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
治療的塞栓術	0	0	0	0	0	0	1（1.5）	0	0	1（1.6）	0	0	0	0	0
脳梁離断	0	2（4.1）	0	0	2（4.5）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.20.1
同一症例の同一PTは1例とカウントした。

表 2.7.4.5-11 体重別の副作用の発現率

SOC名 PT名	40kg未満					40～60kg未満					60kg以上				
	PLA群 n=13	本剤群全体 n=49	0.05%群 n=2	0.1%群 n=3	0.2%群 n=44	PLA群 n=20	本剤群全体 n=68	0.05%群 n=3	0.1%群 n=3	0.2%群 n=62	PLA群 n=11	本剤群全体 n=31	0.05%群 n=3	0.1%群 n=2	0.2%群 n=26
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
合計	4 (30.8)	31 (63.3)	0	0	31 (70.5)	10 (50.0)	53 (77.9)	3 (100.0)	3 (100.0)	47 (75.8)	4 (36.4)	20 (64.5)	0	1 (50.0)	19 (73.1)
感染症および寄生虫症	**0**	**2 (4.1)**	**0**	**0**	**2 (4.5)**	**1 (5.0)**	**3 (4.4)**	**1 (33.3)**	**0**	**2 (3.2)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
結膜炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
毛包炎	0	2 (4.1)	0	0	2 (4.5)	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
せつ	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.5)**	**0**	**0**	**1 (1.6)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
神経系障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (5.0)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (3.2)**	**0**	**0**	**1 (3.8)**
錯感覚	0	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.8)
眼障害	**1 (7.7)**	**1 (2.0)**	**0**	**0**	**1 (2.3)**	**1 (5.0)**	**8 (11.8)**	**0**	**0**	**8 (12.9)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
眼瞼紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
眼刺激	1 (7.7)	1 (2.0)	0	0	1 (2.3)	1 (5.0)	7 (10.3)	0	0	7 (11.3)	0	0	0	0	0
眼充血	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
血管障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.5)**	**0**	**0**	**1 (1.6)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
ほてり	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.5)**	**0**	**0**	**1 (1.6)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
鼻部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
胃腸障害	**0**	**3 (6.1)**	**0**	**0**	**3 (6.8)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
急性膵炎	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	0	2 (4.1)	0	0	2 (4.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	**3 (23.1)**	**26 (53.1)**	**0**	**0**	**26 (59.1)**	**4 (20.0)**	**44 (64.7)**	**3 (100.0)**	**2 (66.7)**	**39 (62.9)**	**1 (9.1)**	**15 (48.4)**	**0**	**1 (50.0)**	**14 (53.8)**
ざ瘡	0	3 (6.1)	0	0	3 (6.8)	0	10 (14.7)	0	1 (33.3)	9 (14.5)	0	2 (6.5)	0	0	2 (7.7)
皮膚嚢腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	4 (8.2)	0	0	4 (9.1)	0	5 (7.4)	0	0	5 (8.1)	0	0	0	0	0
接触皮膚炎	0	2 (4.1)	0	0	2 (4.5)	0	3 (4.4)	0	0	3 (4.8)	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	2 (15.4)	14 (28.6)	0	0	14 (31.8)	3 (15.0)	22 (32.4)	3 (100.0)	2 (66.7)	17 (27.4)	0	9 (29.0)	0	1 (50.0)	8 (30.8)
湿疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
紅斑	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.3)	0	4 (5.9)	0	0	4 (6.5)	0	1 (3.2)	0	0	1 (3.8)
そう痒症	1 (7.7)	3 (6.1)	0	0	3 (6.8)	2 (10.0)	6 (8.8)	0	0	6 (9.7)	1 (9.1)	4 (12.9)	0	0	4 (15.4)
発疹	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚刺激	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
乾皮症	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
皮脂欠乏症	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
皮膚出血	0	0	0	0	0	0	2 (2.9)	0	0	2 (3.2)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.5)**	**0**	**0**	**1 (1.6)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
蛋白尿	0	0	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.5-11 体重別の副作用の発現率（続き）

SOC名 PT名	40kg未満					40～60kg未満					60kg以上				
	PLA群 n=13	本剤群全体 n=49	0.05%群 n=2	0.1%群 n=3	0.2%群 n=44	PLA群 n=20	本剤群全体 n=68	0.05%群 n=3	0.1%群 n=3	0.2%群 n=62	PLA群 n=11	本剤群全体 n=31	0.05%群 n=3	0.1%群 n=2	0.2%群 n=26
	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）
一般・全身障害および投与部位の状態	**2（15.4）**	**9（18.4）**	**0**	**0**	**9（20.5）**	**7（35.0）**	**23（33.8）**	**1（33.3）**	**1（33.3）**	**21（33.9）**	**3（27.3）**	**12（38.7）**	**0**	**0**	**12（46.2）**
適用部位刺激感	2（15.4）	9（18.4）	0	0	9（20.5）	6（30.0）	20（29.4）	1（33.3）	1（33.3）	18（29.0）	3（27.3）	11（35.5）	0	0	11（42.3）
異常感	0	0	0	0	0	1（5.0）	1（1.5）	0	0	1（1.6）	0	0	0	0	0
適用部位異常感覚	0	0	0	0	0	0	1（1.5）	0	0	1（1.6）	0	0	0	0	0
適用部位腫脹	0	0	0	0	0	0	1（1.5）	0	0	1（1.6）	0	0	0	0	0
適用部位出血	0	0	0	0	0	0	2（2.9）	0	0	2（3.2）	0	1（3.2）	0	0	1（3.8）
臨床検査	**0**	**1（2.0）**	**0**	**0**	**1（2.3）**	**1（5.0）**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	0	0	0	1（5.0）	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血小板数増加	0	1（2.0）	0	0	1（2.3）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**1（2.0）**	**0**	**0**	**1（2.3）**	**1（5.0）**	**1（1.5）**	**0**	**0**	**1（1.6）**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
皮膚擦過傷	0	1（2.0）	0	0	1（2.3）	1（5.0）	1（1.5）	0	0	1（1.6）	0	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.20.1
同一症例の同一PTは1例とカウントした。

2.7.4.5.1.6 知的能力障害の有無別の有害事象及び副作用

2.7.4.1.3 項で前述した結節性硬化症患者に多く認められる合併症である、知的能力障害の有無別の有害事象及び副作用を検討した。合併症のうち、知的能力障害、重度精神遅滞、21 トリソミー及び自閉症スペクトラム障害を知的能力障害として取り扱った。知的能力障害の有無別の有害事象及び副作用の発現率を、それぞれ表 2.7.4.5-12 及び表 2.7.4.5-13 に示す。

(1) 有害事象

知的能力障害ありの有害事象の発現率は、本剤併合 89.7%、プラセボ併合 72.2%であった。一方、知的能力障害なしでは、本剤併合 96.3%、プラセボ併合 61.5%であった。知的能力障害の有無にかかわらず、プラセボ併合に比べて本剤併合の発現率が高かった。本剤併合における知的能力障害の有無別での発現率は、知的能力障害ありに比べて知的能力障害なしでの発現率がやや高かった。

2.7.4.2.1.1.1 項に示した主な有害事象のうち、知的能力障害の有無別における本剤併合での発現率に差異が認められた有害事象は、眼刺激、口内炎、皮膚乾燥、紅斑及び適用部位刺激感であった。

1) 眼刺激

本剤併合における発現率は、知的能力障害ありで 7.4%、知的能力障害なしで 3.8%であり、知的能力障害ありでの発現率がやや高かった。

2) 口内炎

本剤併合における発現率は、知的能力障害ありで 11.8%、知的能力障害なしで 6.3%であり、知的能力障害ありでの発現率がやや高かった。

3) 皮膚乾燥

本剤併合における発現率は、知的能力障害ありで 27.9%、知的能力障害なしで 40.0%であり、知的能力障害なしでの発現率が高かった。

4) 紅斑

本剤併合における発現率は、知的能力障害ありで 4.4%、知的能力障害なしで 8.8%であり、知的能力障害なしでの発現率が高かった。

5) 適用部位刺激感

本剤併合における発現率は、知的能力障害ありで 14.7%、知的能力障害なしで 37.5%であり、知的能力障害なしでの発現率が高かった。

(2) 副作用

知的能力障害ありの副作用の発現率は、本剤併合 60.3%、プラセボ併合 38.9%であった。一方、知的能力障害なしの発現率は、本剤併合 78.8%、プラセボ併合 42.3%であった。知的能力障害の有無にかかわらず、プラセボ併合に比べて本剤併合の発現率が高かった。本剤併合にお

ける知的能力障害の有無別での発現率は、知的能力障害ありに比べて知的能力障害なしでの発現率が高かった。

2.7.4.2.1.1.1 項に示した主な副作用のうち、知的能力障害の有無別における本剤併合での発現率に差異が認められた副作用は、眼刺激、皮膚乾燥及び適用部位刺激感であった。

1）眼刺激

適用部位刺激感は、すべての事象が副作用と判定されたことから、有害事象と同様の傾向であった。

2）皮膚乾燥

本剤併合における発現率は、知的能力障害ありで 23.5%、知的能力障害なしで 36.3%であり、知的能力障害なしでの発現率が高かった。

3）適用部位刺激感

適用部位刺激感は、すべての事象が副作用と判定されたことから、有害事象と同様の傾向であった。

知的能力障害の有無別において、有害事象及び副作用の発現傾向に差異が認められた事象のうち、皮膚乾燥及び適用部位刺激感は、いずれの事象も知的能力障害ありに比べて知的能力障害なしで発現率が高かった。また、これらの事象は、2.7.4.2.1.4.6 項において検討した皮膚刺激症状に該当する有害事象であった。眼刺激については、知的能力障害なしに比べて知的能力障害ありでの発現率が高かった。

なお、第 I/II 相試験、検証試験及び長期試験の併合において、知的能力障害を合併している症例の割合は 44.8%（86/192 例）であった。

表 2.7.4.5-12 知的能力障害の有無別の有害事象の発現率

SOC名 PT名	合併症「知的能力障害」あり					合併症「知的能力障害」なし				
	PLA群 n=18	本剤群全体 n=68	0.05%群 n=4	0.1%群 n=4	0.2%群 n=60	PLA群 n=26	本剤群全体 n=80	0.05%群 n=4	0.1%群 n=4	0.2%群 n=72
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
合計	13 (72.2)	61 (89.7)	2 (50.0)	3 (75.0)	56 (93.3)	16 (61.5)	77 (96.3)	4 (100.0)	4 (100.0)	69 (95.8)
感染症および寄生虫症	**4 (22.2)**	**35 (51.5)**	**1 (25.0)**	**2 (50.0)**	**32 (53.3)**	**5 (19.2)**	**34 (42.5)**	**2 (50.0)**	**1 (25.0)**	**31 (43.1)**
口角口唇炎	0	4 (5.9)	0	0	4 (6.7)	0	2 (2.5)	0	0	2 (2.8)
気管支炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
結膜炎	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	2 (2.5)	0	0	2 (2.8)
膀胱炎	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
毛包炎	0	3 (4.4)	0	0	3 (5.0)	0	5 (6.3)	0	0	5 (6.9)
せつ	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
胃腸炎	0	2 (2.9)	0	0	2 (3.3)	0	5 (6.3)	0	0	5 (6.9)
歯肉炎	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1 (25.0)	0
麦粒腫	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
膿痂疹	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	0	7 (10.3)	0	0	7 (11.7)	1 (3.8)	7 (8.8)	0	0	7 (9.7)
伝染性軟属腫	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
上咽頭炎	2 (11.1)	24 (35.3)	1 (25.0)	2 (50.0)	21 (35.0)	3 (11.5)	25 (31.3)	2 (50.0)	0	23 (31.9)
外耳炎	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
爪囲炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
マイコプラズマ性肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	2 (7.7)	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
扁桃炎	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
上気道感染	0	2 (2.9)	0	0	2 (3.3)	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
尿路感染	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
外陰部膣カンジダ症	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (5.6)	0	0	0	0	0	3 (3.8)	1 (25.0)	0	2 (2.8)
ノロウイルス性胃腸炎	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
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**	**1 (1.5)**	**0**	**0**	**1 (1.7)**	**0**	**4 (5.0)**	**0**	**0**	**4 (5.6)**
リンパ管腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
皮膚の新生物	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
皮膚乳頭腫	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
腎血管筋脂肪腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
血液およびリンパ系障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (2.5)**	**0**	**0**	**2 (2.8)**
貧血	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
免疫系障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (2.5)**	**0**	**0**	**2 (2.8)**
季節性アレルギー	0	0	0	0	0	0	2 (2.5)	0	0	2 (2.8)
代謝および栄養障害	**0**	**2 (2.9)**	**0**	**0**	**2 (3.3)**	**0**	**3 (3.8)**	**0**	**0**	**3 (4.2)**
高コレステロール血症	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0	0	2 (2.5)	0	0	2 (2.8)
食欲減退	0	2 (2.9)	0	0	2 (3.3)	0	0	0	0	0
精神障害	**1 (5.6)**	**2 (2.9)**	**0**	**0**	**2 (3.3)**	**0**	**2 (2.5)**	**0**	**0**	**2 (2.8)**
攻撃性	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
激越	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
摂食障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
不眠症	1 (5.6)	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
社交不安障害	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
神経系障害	**2 (11.1)**	**7 (10.3)**	**0**	**0**	**7 (11.7)**	**1 (3.8)**	**7 (8.8)**	**0**	**0**	**7 (9.7)**
意識変容状態	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
運動失調	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	2 (2.9)	0	0	2 (3.3)	0	0	0	0	0
てんかん	2 (11.1)	3 (4.4)	0	0	3 (5.0)	0	2 (2.5)	0	0	2 (2.8)
頭痛	0	0	0	0	0	0	4 (5.0)	0	0	4 (5.6)
意識消失	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
錯感覚	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	1 (3.8)	0	0	0	0
痙攣発作	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
傾眠	0	2 (2.9)	0	0	2 (3.3)	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
脳浮腫	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
白質病変	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
眼障害	**0**	**9 (13.2)**	**0**	**0**	**9 (15.0)**	**2 (7.7)**	**7 (8.8)**	**0**	**0**	**7 (9.7)**
眼瞼炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
アレルギー性結膜炎	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
眼瞼紅斑	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
眼刺激	0	5 (7.4)	0	0	5 (8.3)	2 (7.7)	3 (3.8)	0	0	3 (4.2)
眼瞼浮腫	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
眼充血	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
角膜落屑	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
仮性近視	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
心臓障害	**0**	**1 (1.5)**	**0**	**0**	**1 (1.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
心室性期外収縮	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
血管障害	**0**	**1 (1.5)**	**0**	**0**	**1 (1.7)**	**0**	**2 (2.5)**	**0**	**0**	**2 (2.8)**
血腫	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
起立性低血圧	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
ほてり	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2 (11.1)**	**6 (8.8)**	**0**	**0**	**6 (10.0)**	**0**	**13 (16.3)**	**0**	**0**	**13 (18.1)**
咳嗽	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	2 (2.5)	0	0	2 (2.8)
労作性呼吸困難	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
鼻出血	0	2 (2.9)	0	0	2 (3.3)	0	0	0	0	0
鼻乾燥	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
気胸	0	0	0	0	0	0	2 (2.5)	0	0	2 (2.8)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0	3 (3.8)	0	0	3 (4.2)
鼻漏	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
くしゃみ	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
上気道の炎症	2 (11.1)	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	4 (5.0)	0	0	4 (5.6)
鼻部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
口腔咽頭痛	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	3 (3.8)	0	0	3 (4.2)

表 2.7.4.5-12 知的能力障害の有無別の有害事象の発現率（続き）

SOC名 PT名	合併症「知的能力障害」あり					合併症「知的能力障害」なし				
	PLA群 n=18	本剤群全体 n=68	0.05%群 n=4	0.1%群 n=4	0.2%群 n=60	PLA群 n=26	本剤群全体 n=80	0.05%群 n=4	0.1%群 n=4	0.2%群 n=72
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
胃腸障害	3 (16.7)	13 (19.1)	0	0	13 (21.7)	1 (3.8)	18 (22.5)	1 (25.0)	0	17 (23.6)
腹部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
腹痛	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
下腹部痛	0	0	0	0	0	0	2 (2.5)	0	0	2 (2.8)
アフタ性潰瘍	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (25.0)	0	0
口唇炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
便秘	0	2 (2.9)	0	0	2 (3.3)	0	2 (2.5)	0	0	2 (2.8)
齲歯	0	2 (2.9)	0	0	2 (3.3)	0	0	0	0	0
下痢	1 (5.6)	2 (2.9)	0	0	2 (3.3)	0	0	0	0	0
腸炎	0	2 (2.9)	0	0	2 (3.3)	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
食中毒	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
胃出血	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
胃炎	0	0	0	0	0	0	2 (2.5)	0	0	2 (2.8)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
悪心	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
急性膵炎	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
口内炎	2 (11.1)	8 (11.8)	0	0	8 (13.3)	0	5 (6.3)	0	0	5 (6.9)
嘔吐	1 (5.6)	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	2 (2.5)	0	0	2 (2.8)
心窩部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
口の錯感覚	0	0	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
肝機能異常	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
薬物性肝障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
皮膚および皮下組織障害	4 (22.2)	47 (69.1)	1 (25.0)	2 (50.0)	44 (73.3)	5 (19.2)	63 (78.8)	3 (75.0)	2 (50.0)	58 (80.6)
ざ瘡	0	11 (16.2)	0	0	11 (18.3)	0	14 (17.5)	0	1 (25.0)	13 (18.1)
脱毛症	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
円形脱毛症	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
寒冷蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
皮膚嚢腫	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
皮膚炎	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	2 (2.5)	0	0	2 (2.8)
ざ瘡様皮膚炎	0	7 (10.3)	0	0	7 (11.7)	0	6 (7.5)	0	0	6 (8.3)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	1 (5.6)	2 (2.9)	0	1 (25.0)	1 (1.7)	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
接触皮膚炎	0	4 (5.9)	0	0	4 (6.7)	0	8 (10.0)	0	0	8 (11.1)
薬疹	0	2 (2.9)	0	0	2 (3.3)	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
皮膚乾燥	3 (16.7)	19 (27.9)	1 (25.0)	1 (25.0)	17 (28.3)	2 (7.7)	32 (40.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	28 (38.9)
湿疹	0	5 (7.4)	0	0	5 (8.3)	0	6 (7.5)	0	0	6 (8.3)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	0	0	0	2 (2.5)	1 (25.0)	0	1 (1.4)
貨幣状湿疹	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
紅斑	0	3 (4.4)	0	0	3 (5.0)	0	7 (8.8)	0	0	7 (9.7)
結節性紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
嵌入爪	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
汗疹	0	0	0	0	0	0	2 (2.5)	0	0	2 (2.8)
爪甲剥離症	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
丘疹	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
粃糠疹	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
痒疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
そう痒症	1 (5.6)	6 (8.8)	0	0	6 (10.0)	3 (11.5)	10 (12.5)	0	0	10 (13.9)
発疹	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	2 (2.5)	0	0	2 (2.8)
そう痒性皮疹	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	0	2 (2.9)	0	0	2 (3.3)	0	2 (2.5)	0	0	2 (2.8)
皮膚びらん	1 (5.6)	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
皮膚刺激	0	0	0	0	0	0	2 (2.5)	0	0	2 (2.8)
日光皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
皮下気腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
蕁麻疹	0	3 (4.4)	0	0	3 (5.0)	0	4 (5.0)	0	0	4 (5.6)
乾皮症	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
全身紅斑	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
皮脂欠乏症	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
皮膚出血	0	2 (2.9)	0	0	2 (3.3)	0	2 (2.5)	0	0	2 (2.8)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (2.9)	0	0	2 (3.3)	0	8 (10.0)	1 (25.0)	0	7 (9.7)
関節痛	0	0	0	0	0	0	2 (2.5)	0	0	2 (2.8)
背部痛	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	3 (3.8)	0	0	3 (4.2)
側腹部痛	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (25.0)	0	0
骨端症	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
椎間板突出	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
足変形	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
腎および尿路障害	0	3 (4.4)	0	0	3 (5.0)	0	2 (2.5)	0	0	2 (2.8)
排尿困難	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
血尿	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
失禁	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
蛋白尿	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
尿失禁	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	2 (2.5)	0	0	2 (2.8)
月経困難症	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
卵巣出血	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
外陰膣発疹	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (22.2)	19 (27.9)	0	0	19 (31.7)	9 (34.6)	33 (41.3)	1 (25.0)	1 (25.0)	31 (43.1)
適用部位刺激感	3 (16.7)	10 (14.7)	0	0	10 (16.7)	8 (30.8)	30 (37.5)	1 (25.0)	1 (25.0)	28 (38.9)
異常感	0	0	0	0	0	1 (3.8)	2 (2.5)	0	0	2 (2.8)
インフルエンザ様疾患	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
倦怠感	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	2 (2.5)	0	0	2 (2.8)
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
発熱	1 (5.6)	4 (5.9)	0	0	4 (6.7)	0	2 (2.5)	0	0	2 (2.8)
腫脹	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
口渇	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
適用部位異常感覚	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
適用部位腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
適用部位出血	0	3 (4.4)	0	0	3 (5.0)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.5-12 知的能力障害の有無別の有害事象の発現率（続き）

SOC名 PT名	合併症「知的能力障害」あり					合併症「知的能力障害」なし				
	PLA群 n=18	本剤群全体 n=68	0.05%群 n=4	0.1%群 n=4	0.2%群 n=60	PLA群 n=26	本剤群全体 n=80	0.05%群 n=4	0.1%群 n=4	0.2%群 n=72
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
臨床検査	3 (16.7)	8 (11.8)	0	0	8 (13.3)	0	6 (7.5)	0	0	6 (8.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (5.6)	3 (4.4)	0	0	3 (5.0)	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
血中カリウム減少	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
血圧低下	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
血中トリグリセリド増加	1 (5.6)	2 (2.9)	0	0	2 (3.3)	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好酸球数増加	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
尿中血陽性	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
体重減少	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
白血球数減少	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
血小板数増加	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (22.2)	14 (20.6)	0	1 (25.0)	13 (21.7)	1 (3.8)	10 (12.5)	0	0	10 (13.9)
節足動物刺傷	0	3 (4.4)	0	0	3 (5.0)	1 (3.8)	4 (5.0)	0	0	4 (5.6)
鎖骨骨折	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
凍傷	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
靭帯捻挫	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
引っかき傷	1 (5.6)	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
擦過傷	0	2 (2.9)	0	0	2 (3.3)	0	0	0	0	0
挫傷	1 (5.6)	3 (4.4)	0	0	3 (5.0)	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
創傷	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
四肢損傷	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
処置による低血圧	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
誤った投与経路	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
処置による疼痛	0	1 (1.5)	0	1 (25.0)	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
皮膚擦過傷	2 (11.1)	4 (5.9)	0	0	4 (6.7)	0	3 (3.8)	0	0	3 (4.2)
皮膚創傷	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
外科および内科処置	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	2 (2.5)	0	0	2 (2.8)
治療的塞栓術	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
脳梁離断	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)

MedDRA/J Ver.20.1
同一症例の同一PTは1例とカウントした。

表 2.7.4.5-13 知的能力障害の有無別の副作用の発現率

SOC名 PT名	合併症「知的能力障害」あり					合併症「知的能力障害」なし				
	PLA群 n=18	本剤群全体 n=68	0.05%群 n=4	0.1%群 n=4	0.2%群 n=60	PLA群 n=26	本剤群全体 n=80	0.05%群 n=4	0.1%群 n=4	0.2%群 n=72
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
合計	7 (38.9)	41 (60.3)	1 (25.0)	1 (25.0)	39 (65.0)	11 (42.3)	63 (78.8)	2 (50.0)	3 (75.0)	58 (80.6)
感染症および寄生虫症	**0**	**2 (2.9)**	**0**	**0**	**2 (3.3)**	**1 (3.8)**	**3 (3.8)**	**1 (25.0)**	**0**	**2 (2.8)**
結膜炎	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
毛包炎	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	2 (2.5)	0	0	2 (2.8)
せつ	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	1 (3.8)	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	1 (25.0)	0	0
代謝および栄養障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.3)**	**0**	**0**	**1 (1.4)**
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
神経系障害	**0**	**1 (1.5)**	**0**	**0**	**1 (1.7)**	**1 (3.8)**	**0**	**0**	**0**	**0**
錯感覚	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	1 (3.8)	0	0	0	0
眼障害	**0**	**5 (7.4)**	**0**	**0**	**5 (8.3)**	**2 (7.7)**	**4 (5.0)**	**0**	**0**	**4 (5.6)**
眼瞼紅斑	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
眼刺激	0	5 (7.4)	0	0	5 (8.3)	2 (7.7)	3 (3.8)	0	0	3 (4.2)
眼充血	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
血管障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.3)**	**0**	**0**	**1 (1.4)**
ほてり	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.3)**	**0**	**0**	**1 (1.4)**
鼻部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
胃腸障害	**0**	**2 (2.9)**	**0**	**0**	**2 (3.3)**	**0**	**1 (1.3)**	**0**	**0**	**1 (1.4)**
急性膵炎	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
口内炎	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
皮膚および皮下組織障害	**4 (22.2)**	**34 (50.0)**	**1 (25.0)**	**1 (25.0)**	**32 (53.3)**	**4 (15.4)**	**51 (63.8)**	**2 (50.0)**	**2 (50.0)**	**47 (65.3)**
ざ瘡	0	5 (7.4)	0	0	5 (8.3)	0	10 (12.5)	0	1 (25.0)	9 (12.5)
皮膚嚢腫	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
ざ瘡様皮膚炎	0	4 (5.9)	0	0	4 (6.7)	0	5 (6.3)	0	0	5 (6.9)
接触皮膚炎	0	2 (2.9)	0	0	2 (3.3)	0	3 (3.8)	0	0	3 (4.2)
皮膚乾燥	3 (16.7)	16 (23.5)	1 (25.0)	1 (25.0)	14 (23.3)	2 (7.7)	29 (36.3)	2 (50.0)	2 (50.0)	25 (34.7)
湿疹	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
紅斑	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	5 (6.3)	0	0	5 (6.9)
そう痒症	1 (5.6)	6 (8.8)	0	0	6 (10.0)	3 (11.5)	7 (8.8)	0	0	7 (9.7)
発疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
そう痒性皮疹	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
皮膚刺激	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
蕁麻疹	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
乾皮症	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
皮脂欠乏症	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
皮膚出血	0	2 (2.9)	0	0	2 (3.3)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.3)**	**0**	**0**	**1 (1.4)**
蛋白尿	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	**3 (16.7)**	**13 (19.1)**	**0**	**0**	**13 (21.7)**	**9 (34.6)**	**31 (38.8)**	**1 (25.0)**	**1 (25.0)**	**29 (40.3)**
適用部位刺激感	3 (16.7)	10 (14.7)	0	0	10 (16.7)	8 (30.8)	30 (37.5)	1 (25.0)	1 (25.0)	28 (38.9)
異常感	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
適用部位異常感覚	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
適用部位腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1 (1.4)
適用部位出血	0	3 (4.4)	0	0	3 (5.0)	0	0	0	0	0
臨床検査	**1 (5.6)**	**1 (1.5)**	**0**	**0**	**1 (1.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
C－反応性蛋白増加	1 (5.6)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血小板数増加	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.7)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	**1 (5.6)**	**2 (2.9)**	**0**	**0**	**2 (3.3)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
皮膚擦過傷	1 (5.6)	2 (2.9)	0	0	2 (3.3)	0	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.20.1
同一症例の同一PTは1例とカウントした。

2.7.4.5.1.7 てんかんの有無別の有害事象及び副作用

2.7.4.1.3 項で前述した結節性硬化症患者に多く認められる合併症である、てんかんの有無別の有害事象及び副作用を検討した。合併症のうち、てんかん、熱性痙攣、点頭てんかん、痙攣発作、てんかん重積状態及びてんかん性脳症をてんかんとして取り扱った。てんかんの有無別の有害事象及び副作用の発現率を、それぞれ表 2.7.4.5-14 及び表 2.7.4.5-15 に示す。

(1) 有害事象

てんかんありの有害事象の発現率は、本剤併合 90.7%、プラセボ併合 68.0%であった。一方、てんかんなしでは、本剤併合 98.0%、プラセボ併合 63.2%であった。てんかんの有無にかかわらず、本剤併合での発現率は同程度であり、プラセボ併合に比べて本剤併合の発現率が高かった。

2.7.4.2.1.1.1 項に示した主な有害事象のうち、てんかんの有無別における本剤併合での発現率に差異が認められた有害事象は、口内炎、接触皮膚炎、皮膚乾燥、そう痒症及び適用部位刺激感であった。

1) 口内炎

発現率は、てんかんありで 11.3%、てんかんなしで 3.9%であり、てんかんありでの発現率が高かった。

2) 接触皮膚炎

発現率は、てんかんありで 5.2%、てんかんなしで 13.7%であり、てんかんなしでの発現率が高かった。

3) 皮膚乾燥

発現率は、てんかんありで 30.9%、てんかんなしで 41.2%であり、てんかんなしでの発現率がやや高かった。

4) そう痒症

発現率は、てんかんありで 8.2%、てんかんなしで 15.7%であり、てんかんなしでの発現率が高かった。

5) 適用部位刺激感

発現率は、てんかんありで 16.5%、てんかんなしで 47.1%であり、てんかんなしでの発現率が高かった。

(2) 副作用

てんかんありの副作用の発現率は、本剤併合 62.9%、プラセボ併合 36.0%であった。一方、てんかんなしでは、本剤併合 84.3%、プラセボ併合 47.4%であった。てんかんの有無にかかわらず、プラセボ併合に比べて本剤併合での発現率が高く、本剤併合での比較では、てんかんなしの発現率が高かった。

2.7.4.2.1.1.1 項に示した主な副作用のうち、てんかんの有無別における本剤併合での発現率に差異が認められた副作用は、ざ瘡様皮膚炎及び適用部位刺激感であった。

1）ざ瘡様皮膚炎

発現率は、てんかんありで 4.1%、てんかんなしで 9.8%であり、てんかんなしでの発現率が高かった。

2）適用部位刺激感

適用部位刺激感は、すべての事象が副作用と判定されたことから、有害事象と同様の傾向であった。

てんかんの有無別において、有害事象及び副作用の発現傾向に差異が認められた事象のうち、皮膚乾燥及び適用部位刺激感は、2.7.4.2.1.4.6 項において検討した皮膚刺激症状に該当する有害事象であり、いずれの事象もてんかんありに比べてんかんなしでの発現率が高かった。

第 I/II 相試験、検証試験及び長期試験の併合において、てんかんを合併している症例の割合は 63.5%（122/192 例）であった。てんかんを合併している症例のうち、知的能力障害も合併している症例の割合は 70.5%(86/122 例)であり、高頻度で知的能力障害の合併が認められた。従って、2.7.4.5.1.6 項に前述した知的能力障害の有無別の有害事象及び副作用発現率と類似した傾向が認められた。

表 2.7.4.5-14 てんかんの有無別の有害事象の発現率

SOC名 PT名	合併症「てんかん」あり					合併症「てんかん」なし				
	PLA群 n=25	本剤群全体 n=97	0.05%群 n=6	0.1%群 n=5	0.2%群 n=86	PLA群 n=19	本剤群全体 n=51	0.05%群 n=2	0.1%群 n=3	0.2%群 n=46
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
合計	17 (68.0)	88 (90.7)	4 (66.7)	4 (80.0)	80 (93.0)	12 (63.2)	50 (98.0)	2 (100.0)	3 (100.0)	45 (97.8)
感染症および寄生虫症	7 (28.0)	47 (48.5)	1 (16.7)	3 (60.0)	43 (50.0)	2 (10.5)	22 (43.1)	2 (100.0)	0	20 (43.5)
口角口唇炎	0	4 (4.1)	0	0	4 (4.7)	0	2 (3.9)	0	0	2 (4.3)
気管支炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
結膜炎	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	2 (3.9)	0	0	2 (4.3)
膀胱炎	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
毛包炎	0	4 (4.1)	0	0	4 (4.7)	0	4 (7.8)	0	0	4 (8.7)
せつ	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
胃腸炎	0	4 (4.1)	0	0	4 (4.7)	0	3 (5.9)	0	0	3 (6.5)
歯肉炎	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
帯状疱疹	0	1 (1.0)	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0
麦粒腫	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
膿痂疹	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	0	10 (10.3)	0	0	10 (11.6)	1 (5.3)	4 (7.8)	0	0	4 (8.7)
伝染性軟属腫	0	2 (2.1)	0	0	2 (2.3)	0	0	0	0	0
上咽頭炎	4 (16.0)	32 (33.0)	1 (16.7)	2 (40.0)	29 (33.7)	1 (5.3)	17 (33.3)	2 (100.0)	0	15 (32.6)
外耳炎	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
爪囲炎	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
マイコプラズマ性肺炎	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	1 (4.0)	0	0	0	0	1 (5.3)	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
扁桃炎	1 (4.0)	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
上気道感染	0	2 (2.1)	0	0	2 (2.3)	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
尿路感染	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
外陰部腟カンジダ症	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (4.0)	0	0	0	0	0	3 (5.9)	1 (50.0)	0	2 (4.3)
ノロウイルス性胃腸炎	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	3 (3.1)	0	0	3 (3.5)	0	2 (3.9)	0	0	2 (4.3)
リンパ管腫	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
皮膚の新生物	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
腎血管筋脂肪腫	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
貧血	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
免疫系障害	0	0	0	0	0	0	2 (3.9)	0	0	2 (4.3)
季節性アレルギー	0	0	0	0	0	0	2 (3.9)	0	0	2 (4.3)
代謝および栄養障害	0	2 (2.1)	0	0	2 (2.3)	0	3 (5.9)	0	0	3 (6.5)
高コレステロール血症	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0	0	2 (3.9)	0	0	2 (4.3)
食欲減退	0	2 (2.1)	0	0	2 (2.3)	0	0	0	0	0
精神障害	1 (4.0)	2 (2.1)	0	0	2 (2.3)	0	2 (3.9)	0	0	2 (4.3)
攻撃性	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
激越	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
摂食障害	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
不眠症	1 (4.0)	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
社交不安障害	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
神経系障害	2 (8.0)	8 (8.2)	0	0	8 (9.3)	1 (5.3)	6 (11.8)	0	0	6 (13.0)
意識変容状態	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
運動失調	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	2 (2.1)	0	0	2 (2.3)	0	0	0	0	0
てんかん	2 (8.0)	4 (4.1)	0	0	4 (4.7)	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
頭痛	0	0	0	0	0	0	4 (7.8)	0	0	4 (8.7)
意識消失	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
錯感覚	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	1 (5.3)	0	0	0	0
痙攣発作	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
傾眠	0	2 (2.1)	0	0	2 (2.3)	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
脳浮腫	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
白質病変	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
眼障害	1 (4.0)	10 (10.3)	0	0	10 (11.6)	1 (5.3)	6 (11.8)	0	0	6 (13.0)
眼瞼炎	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
眼瞼紅斑	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
眼刺激	1 (4.0)	5 (5.2)	0	0	5 (5.8)	1 (5.3)	3 (5.9)	0	0	3 (6.5)
眼瞼浮腫	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
眼充血	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
角膜落屑	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
仮性近視	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
心臓障害	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
血管障害	0	2 (2.1)	0	0	2 (2.3)	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
血腫	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
起立性低血圧	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
ほてり	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (8.0)	11 (11.3)	0	0	11 (12.8)	0	8 (15.7)	0	0	8 (17.4)
咳嗽	0	2 (2.1)	0	0	2 (2.3)	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
労作性呼吸困難	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
鼻出血	0	2 (2.1)	0	0	2 (2.3)	0	0	0	0	0
鼻乾燥	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
気胸	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0	3 (5.9)	0	0	3 (6.5)
鼻漏	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
くしゃみ	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
上気道の炎症	2 (8.0)	3 (3.1)	0	0	3 (3.5)	0	2 (3.9)	0	0	2 (4.3)
鼻部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
口腔咽頭痛	0	2 (2.1)	0	0	2 (2.3)	0	2 (3.9)	0	0	2 (4.3)

表 2.7.4.5-14 てんかんの有無別の有害事象の発現率（続き）

SOC名 PT名	合併症「てんかん」あり					合併症「てんかん」なし				
	PLA群 n=25	本剤群全体 n=97	0.05%群 n=6	0.1%群 n=5	0.2%群 n=86	PLA群 n=19	本剤群全体 n=51	0.05%群 n=2	0.1%群 n=3	0.2%群 n=46
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
胃腸障害	3 (12.0)	18 (18.6)	0	0	18 (20.9)	1 (5.3)	13 (25.5)	1 (50.0)	0	12 (26.1)
腹部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
腹痛	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
下腹部痛	0	0	0	0	0	0	2 (3.9)	0	0	2 (4.3)
アフタ性潰瘍	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (50.0)	0	0
口唇炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
便秘	0	2 (2.1)	0	0	2 (2.3)	0	2 (3.9)	0	0	2 (4.3)
齲歯	0	2 (2.1)	0	0	2 (2.3)	0	0	0	0	0
下痢	1 (4.0)	2 (2.1)	0	0	2 (2.3)	0	0	0	0	0
腸炎	0	3 (3.1)	0	0	3 (3.5)	0	0	0	0	0
食中毒	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
胃出血	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
胃炎	0	0	0	0	0	0	2 (3.9)	0	0	2 (4.3)
胃食道逆流性疾患	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
悪心	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
急性膵炎	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
口内炎	2 (8.0)	11 (11.3)	0	0	11 (12.8)	0	2 (3.9)	0	0	2 (4.3)
嘔吐	1 (4.0)	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	2 (3.9)	0	0	2 (4.3)
心窩部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
口の錯感覚	0	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	2 (2.1)	0	0	2 (2.3)	0	0	0	0	0
肝機能異常	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
薬物性肝障害	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	5 (20.0)	69 (71.1)	2 (33.3)	2 (40.0)	65 (75.6)	4 (21.1)	41 (80.4)	2 (100.0)	2 (66.7)	37 (80.4)
ざ瘡	0	16 (16.5)	0	0	16 (18.6)	0	9 (17.6)	0	1 (33.3)	8 (17.4)
脱毛症	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	1 (5.3)	0	0	0	0
円形脱毛症	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
寒冷蕁麻疹	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
皮膚嚢腫	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
皮膚炎	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	2 (3.9)	0	0	2 (4.3)
ざ瘡様皮膚炎	0	7 (7.2)	0	0	7 (8.1)	0	6 (11.8)	0	0	6 (13.0)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	1 (4.0)	3 (3.1)	0	1 (20.0)	2 (2.3)	0	0	0	0	0
接触皮膚炎	0	5 (5.2)	0	0	5 (5.8)	0	7 (13.7)	0	0	7 (15.2)
薬疹	0	2 (2.1)	0	0	2 (2.3)	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
皮膚乾燥	3 (12.0)	30 (30.9)	1 (16.7)	1 (20.0)	28 (32.6)	2 (10.5)	21 (41.2)	2 (100.0)	2 (66.7)	17 (37.0)
湿疹	0	7 (7.2)	0	0	7 (8.1)	0	4 (7.8)	0	0	4 (8.7)
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (1.0)	1 (16.7)	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
貨幣状湿疹	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
紅斑	0	6 (6.2)	0	0	6 (7.0)	0	4 (7.8)	0	0	4 (8.7)
結節性紅斑	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
嵌入爪	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
汗疹	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
爪甲剥離症	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
丘疹	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
粃糠疹	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
痒疹	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
そう痒症	2 (8.0)	8 (8.2)	0	0	8 (9.3)	2 (10.5)	8 (15.7)	0	0	8 (17.4)
発疹	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	2 (3.9)	0	0	2 (4.3)
そう痒性皮疹	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	0	2 (2.1)	0	0	2 (2.3)	0	2 (3.9)	0	0	2 (4.3)
皮膚びらん	1 (4.0)	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
皮膚刺激	0	2 (2.1)	0	0	2 (2.3)	0	0	0	0	0
日光皮膚炎	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
皮下気腫	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
蕁麻疹	0	5 (5.2)	0	0	5 (5.8)	0	2 (3.9)	0	0	2 (4.3)
乾皮症	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
全身紅斑	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
皮脂欠乏症	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
皮膚出血	0	3 (3.1)	0	0	3 (3.5)	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
筋骨格系および結合組織障害	0	4 (4.1)	1 (16.7)	0	3 (3.5)	0	6 (11.8)	0	0	6 (13.0)
関節痛	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
背部痛	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	3 (5.9)	0	0	3 (6.5)
側腹部痛	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
筋肉痛	0	1 (1.0)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
骨端症	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
椎間板突出	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
足変形	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
腎および尿路障害	0	3 (3.1)	0	0	3 (3.5)	0	2 (3.9)	0	0	2 (4.3)
排尿困難	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
血尿	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
失禁	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
蛋白尿	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
尿失禁	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	2 (3.9)	0	0	2 (4.3)
月経困難症	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
卵巣出血	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
外陰膣発疹	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (16.0)	27 (27.8)	0	0	27 (31.4)	9 (47.4)	25 (49.0)	1 (50.0)	1 (33.3)	23 (50.0)
適用部位刺激感	4 (16.0)	16 (16.5)	0	0	16 (18.6)	7 (36.8)	24 (47.1)	1 (50.0)	1 (33.3)	22 (47.8)
異常感	0	0	0	0	0	1 (5.3)	2 (3.9)	0	0	2 (4.3)
インフルエンザ様疾患	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
倦怠感	0	2 (2.1)	0	0	2 (2.3)	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
発熱	0	5 (5.2)	0	0	5 (5.8)	1 (5.3)	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
腫脹	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
口渇	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
適用部位異常感覚	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
適用部位腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
適用部位出血	0	3 (3.1)	0	0	3 (3.5)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.5-14 てんかんの有無別の有害事象の発現率（続き）

SOC名 PT名	合併症「てんかん」あり					合併症「てんかん」なし				
	PLA群 n=25	本剤群全体 n=97	0.05%群 n=6	0.1%群 n=5	0.2%群 n=86	PLA群 n=19	本剤群全体 n=51	0.05%群 n=2	0.1%群 n=3	0.2%群 n=46
	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）
臨床検査	2（8.0）	9（9.3）	0	0	9（10.5）	1（5.3）	5（9.8）	0	0	5（10.9）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1（1.0）	0	0	1（1.2）	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1（4.0）	3（3.1）	0	0	3（3.5）	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1（1.0）	0	0	1（1.2）	0	0	0	0	0
血中カリウム減少	0	1（1.0）	0	0	1（1.2）	0	0	0	0	0
血圧低下	0	1（1.0）	0	0	1（1.2）	0	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加	1（4.0）	3（3.1）	0	0	3（3.5）	0	0	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	0	0	0	1（5.3）	0	0	0	0
好酸球数増加	0	0	0	0	0	0	1（2.0）	0	0	1（2.2）
尿中血陽性	0	0	0	0	0	0	1（2.0）	0	0	1（2.2）
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	0	0	1（2.0）	0	0	1（2.2）
体重減少	0	0	0	0	0	0	1（2.0）	0	0	1（2.2）
白血球数減少	0	1（1.0）	0	0	1（1.2）	0	1（2.0）	0	0	1（2.2）
血小板数増加	0	1（1.0）	0	0	1（1.2）	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	1（1.0）	0	0	1（1.2）	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	5（20.0）	19（19.6）	0	1（20.0）	18（20.9）	0	5（9.8）	0	0	5（10.9）
節足動物刺傷	1（4.0）	5（5.2）	0	0	5（5.8）	0	2（3.9）	0	0	2（4.3）
鎖骨骨折	0	1（1.0）	0	0	1（1.2）	0	0	0	0	0
凍傷	0	0	0	0	0	0	1（2.0）	0	0	1（2.2）
靭帯捻挫	0	0	0	0	0	0	1（2.0）	0	0	1（2.2）
引っかき傷	1（4.0）	1（1.0）	0	0	1（1.2）	0	0	0	0	0
擦過傷	0	2（2.1）	0	0	2（2.3）	0	0	0	0	0
挫傷	1（4.0）	3（3.1）	0	0	3（3.5）	0	1（2.0）	0	0	1（2.2）
創傷	0	1（1.0）	0	0	1（1.2）	0	0	0	0	0
四肢損傷	0	1（1.0）	0	0	1（1.2）	0	0	0	0	0
処置による低血圧	0	0	0	0	0	0	1（2.0）	0	0	1（2.2）
誤った投与経路	0	1（1.0）	0	0	1（1.2）	0	0	0	0	0
処置による疼痛	0	1（1.0）	0	1（20.0）	0	0	1（2.0）	0	0	1（2.2）
皮膚擦過傷	2（8.0）	6（6.2）	0	0	6（7.0）	0	1（2.0）	0	0	1（2.2）
皮膚創傷	0	1（1.0）	0	0	1（1.2）	0	0	0	0	0
外科および内科処置	0	3（3.1）	0	0	3（3.5）	0	0	0	0	0
治療的塞栓術	0	1（1.0）	0	0	1（1.2）	0	0	0	0	0
脳梁離断	0	2（2.1）	0	0	2（2.3）	0	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.20.1
同一症例の同一PTは1例とカウントした。

表 2.7.4.5-15 てんかんの有無別の副作用の発現率

SOC名 PT名	合併症「てんかん」あり					合併症「てんかん」なし				
	PLA群 n=25	本剤群全体 n=97	0.05%群 n=6	0.1%群 n=5	0.2%群 n=86	PLA群 n=19	本剤群全体 n=51	0.05%群 n=2	0.1%群 n=3	0.2%群 n=46
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
合計	9 (36.0)	61 (62.9)	1 (16.7)	1 (20.0)	59 (68.6)	9 (47.4)	43 (84.3)	2 (100.0)	3 (100.0)	38 (82.6)
感染症および寄生虫症	**0**	**2 (2.1)**	**0**	**0**	**2 (2.3)**	**1 (5.3)**	**3 (5.9)**	**1 (50.0)**	**0**	**2 (4.3)**
結膜炎	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
毛包炎	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	2 (3.9)	0	0	2 (4.3)
せつ	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	1 (50.0)	0	0
代謝および栄養障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.0)**	**0**	**0**	**1 (2.2)**
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
神経系障害	**0**	**1 (1.0)**	**0**	**0**	**1 (1.2)**	**1 (5.3)**	**0**	**0**	**0**	**0**
錯感覚	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	1 (5.3)	0	0	0	0
眼障害	**1 (4.0)**	**5 (5.2)**	**0**	**0**	**5 (5.8)**	**1 (5.3)**	**4 (7.8)**	**0**	**0**	**4 (8.7)**
眼瞼紅斑	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
眼刺激	1 (4.0)	5 (5.2)	0	0	5 (5.8)	1 (5.3)	3 (5.9)	0	0	3 (6.5)
眼充血	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
血管障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.0)**	**0**	**0**	**1 (2.2)**
ほてり	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.0)**	**0**	**0**	**1 (2.2)**
鼻部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
胃腸障害	**0**	**3 (3.1)**	**0**	**0**	**3 (3.5)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
急性膵炎	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
口内炎	0	2 (2.1)	0	0	2 (2.3)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	**5 (20.0)**	**52 (53.6)**	**1 (16.7)**	**1 (20.0)**	**50 (58.1)**	**3 (15.8)**	**33 (64.7)**	**2 (100.0)**	**2 (66.7)**	**29 (63.0)**
ざ瘡	0	9 (9.3)	0	0	9 (10.5)	0	6 (11.8)	0	1 (33.3)	5 (10.9)
皮膚嚢腫	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
ざ瘡様皮膚炎	0	4 (4.1)	0	0	4 (4.7)	0	5 (9.8)	0	0	5 (10.9)
接触皮膚炎	0	3 (3.1)	0	0	3 (3.5)	0	2 (3.9)	0	0	2 (4.3)
皮膚乾燥	3 (12.0)	27 (27.8)	1 (16.7)	1 (20.0)	25 (29.1)	2 (10.5)	18 (35.3)	2 (100.0)	2 (66.7)	14 (30.4)
湿疹	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
紅斑	0	3 (3.1)	0	0	3 (3.5)	0	3 (5.9)	0	0	3 (6.5)
そう痒症	2 (8.0)	7 (7.2)	0	0	7 (8.1)	2 (10.5)	6 (11.8)	0	0	6 (13.0)
発疹	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
そう痒性皮疹	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
皮膚刺激	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
乾皮症	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
皮脂欠乏症	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
皮膚出血	0	2 (2.1)	0	0	2 (2.3)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.0)**	**0**	**0**	**1 (2.2)**
蛋白尿	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	**4 (16.0)**	**19 (19.6)**	**0**	**0**	**19 (22.1)**	**8 (42.1)**	**25 (49.0)**	**1 (50.0)**	**1 (33.3)**	**23 (50.0)**
適用部位刺激感	4 (16.0)	16 (16.5)	0	0	16 (18.6)	7 (36.8)	24 (47.1)	1 (50.0)	1 (33.3)	22 (47.8)
異常感	0	0	0	0	0	1 (5.3)	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
適用部位異常感覚	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
適用部位腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (2.2)
適用部位出血	0	3 (3.1)	0	0	3 (3.5)	0	0	0	0	0
臨床検査	**0**	**1 (1.0)**	**0**	**0**	**1 (1.2)**	**1 (5.3)**	**0**	**0**	**0**	**0**
C－反応性蛋白増加	0	0	0	0	0	1 (5.3)	0	0	0	0
血小板数増加	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	**1 (4.0)**	**2 (2.1)**	**0**	**0**	**2 (2.3)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
皮膚擦過傷	1 (4.0)	2 (2.1)	0	0	2 (2.3)	0	0	0	0	0

MedDRA/J Ver.20.1
同一症例の同一PTは1例とカウントした。

2.7.4.5.2 外因性要因

第 I/II 相試験において、mTOR 阻害剤及びタクロリムス外用剤の治療歴がある症例の調査は実施されなかったことから、検証試験及び長期試験における外因性要因を検討した。

外因性要因として、mTOR 阻害剤（シロリムス、エベロリムス、テムシロリムス）の前治療の有無及び併用の有無、タクロリムス外用剤の前治療の有無及び併用の有無とした。外因性要因別の有害事象及び副作用の発現率を表 2.7.4.5-16 に示す。

2.7.4.2.1.1.1 項で前述したとおり、本剤の臨床試験における安全性の評価は、第 I/II 相試験、検証試験及び長期試験の 3 試験である。医師主導治験である第 I/II 相試験に参加した症例の一部は、検証試験に参加しており、これらの症例は検証試験では、mTOR 阻害剤の治療歴ありとなった。なお、第 I/II 相試験における投与群（本剤、プラセボ）の調査はなされておらず、区別されていない。また、長期試験に移行した検証試験の全症例の前治療歴については、長期試験開始時のスクリーニングデータは検証試験のデータを採用し、これらの症例は mTOR 阻害剤の前治療歴には含めていない。

mTOR 阻害剤の治療歴の有無別について、有害事象及び副作用の詳細を 2.7.4.5.2.1 項に提示した。また、長期試験においては、mTOR 阻害剤との併用が可能であったことから、mTOR 阻害剤の併用有無別について有害事象及び副作用の詳細を 2.7.4.5.2.2 項に提示した。

検証試験において、タクロリムス外用剤の治療歴及び併用はなかった。長期試験では、タクロリムス外用剤の治療歴ありが 3 例、併用ありが 2 例と少数であったことから、有害事象及び副作用の発現率の集計は行わず、2.7.4.5.2.3 項及び 2.7.4.5.2.4 項で個別に検討した。

表 2.7.4.5-16 外因性要因別の有害事象及び副作用の発現率（検証試験、長期試験）

項目		カテゴリ	検証試験				長期試験		併合			
			PLA群		本剤群		本剤群		PLA群		本剤群	
			有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
mTOR阻害剤	前治療薬	有	5 /11 (45.5)	2 /11 (18.2)	5 /7 (71.4)	4 /7 (57.1)	32 /34 (94.1)	22 /34 (64.7)	5 /11 (45.5)	2 /11 (18.2)	37 /41 (90.2)	26 /41 (63.4)
		無	17 /21 (81.0)	13 /21 (61.9)	22 /23 (95.7)	18 /23 (78.3)	59 /60 (98.3)	46 /60 (76.7)	17 /21 (81.0)	13 /21 (61.9)	81 /83 (97.6)	64 /83 (77.1)
	併用薬	有	0 /0 -	0 /0 -	0 /0 -	0 /0 -	14 /14 (100.0)	10 /14 (71.4)	0 /0 -	0 /0 -	14 /14 (100.0)	10 /14 (71.4)
		無	22 /32 (68.8)	15 /32 (46.9)	27 /30 (90.0)	22 /30 (73.3)	77 /80 (96.3)	58 /80 (72.5)	22 /32 (68.8)	15 /32 (46.9)	104 /110 (94.5)	80 /110 (72.7)
タクロリムス外用剤	前治療薬	有	0 /0 -	0 /0 -	0 /0 -	0 /0 -	3 /3 (100.0)	3 /3 (100.0)	0 /0 -	0 /0 -	3 /3 (100.0)	3 /3 (100.0)
		無	22 /32 (68.8)	15 /32 (46.9)	27 /30 (90.0)	22 /30 (73.3)	88 /91 (96.7)	65 /91 (71.4)	22 /32 (68.8)	15 /32 (46.9)	115 /121 (95.0)	87 /121 (71.9)
	併用薬	有	0 /0 -	0 /0 -	0 /0 -	0 /0 -	2 /2 (100.0)	2 /2 (100.0)	0 /0 -	0 /0 -	2 /2 (100.0)	2 /2 (100.0)
		無	22 /32 (68.8)	15 /32 (46.9)	27 /30 (90.0)	22 /30 (73.3)	89 /92 (96.7)	66 /92 (71.7)	22 /32 (68.8)	15 /32 (46.9)	116 /122 (95.1)	88 /122 (72.1)

2.7.4.5.2.1 mTOR 阻害剤の治療歴の有無別の有害事象及び副作用

mTOR 阻害剤の治療歴の有無別の有害事象及び副作用の発現率を、それぞれ表 2.7.4.5-17 及び表 2.7.4.5-18 に示す。

mTOR 阻害剤であるシロリムス、エベロリムス及びテムシロリムスのうち、前治療としてテムシロリムスが使用された症例はなかった。

(1) 有害事象

mTOR 阻害剤の治療歴ありの有害事象の発現率は、本剤併合 90.2%、プラセボ併合 45.5%であった。一方、mTOR 阻害剤の治療歴なしでは、本剤併合 97.6%、プラセボ併合 81.0%であった。mTOR 阻害剤の治療歴の有無にかかわらず、プラセボ併合に比べて本剤併合で高い発現率を示した。

2.7.4.2.1.1.1 項に示した主な有害事象のうち、mTOR 阻害剤の治療歴の有無別における本剤併合での発現率に差異が認められた有害事象は、インフルエンザ、ざ瘡様皮膚炎、湿疹及び紅斑であった。

1) インフルエンザ

発現率は、治療歴ありで 17.1%、治療歴なしで 8.4%であり、治療歴ありでの発現率が高かった。

2) ざ瘡様皮膚炎

発現率は、治療歴ありで 17.1%、治療歴なしで 3.6%であり、治療歴ありでの発現率が高かった。

3) 湿疹

発現率は、治療歴ありで 4.9%、治療歴なしで 10.8%であり、治療歴なしでの発現率が高かった。

4) 紅斑

発現率は、治療歴ありで 4.9%、治療歴なしで 9.6%であり、治療歴なしでの発現率が高かった。

(2) 副作用

mTOR 阻害剤の治療歴ありの副作用の発現率は、本剤併合 63.4%、プラセボ併合 18.2%であった。一方、mTOR 阻害剤の治療歴なしでは、本剤併合 77.1%、プラセボ併合 61.9%であった。mTOR 阻害剤の治療歴の有無にかかわらず、プラセボ併合に比べて本剤併合で高い発現率を示し、本剤併合における治療歴の有無別では、治療歴ありに比べて治療歴なしでの発現率がやや高かった。

2.7.4.2.1.1.1 項に示した主な副作用のうち、mTOR 阻害剤の治療歴の有無別における本剤併合での発現率に差異が認められた事象は、ざ瘡様皮膚炎のみであった。

1) ざ瘡様皮膚炎

発現率は、治療歴ありで 9.8%、治療歴なしで 3.6%であり、治療歴ありでの発現率が高かった。

mTOR 阻害剤の治療歴の有無における主な有害事象では、インフルエンザ、ざ瘡様皮膚炎、湿疹及び紅斑の 4 事象に発現率の差異が認められたものの、主な副作用における発現率に差異が認められた事象はざ瘡様皮膚炎のみであった。

表 2.7.4.5-17 mTOR 阻害剤治療歴の有無別の有害事象

SOC名 PT名	mTOR阻害剤の治療歴有		mTOR阻害剤の治療歴無	
	PLA群 n=11	本剤群 n=41	PLA群 n=21	本剤群 n=83
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
合計	5 (45.5)	37 (90.2)	17 (81.0)	81 (97.6)
感染症および寄生虫症	**1 (9.1)**	**20 (48.8)**	**6 (28.6)**	**42 (50.6)**
口角口唇炎	0	2 (4.9)	0	4 (4.8)
気管支炎	0	1 (2.4)	0	0
蜂巣炎	0	0	0	1 (1.2)
結膜炎	0	1 (2.4)	0	2 (2.4)
膀胱炎	0	0	0	1 (1.2)
毛包炎	0	2 (4.9)	0	6 (7.2)
せつ	0	0	0	1 (1.2)
胃腸炎	0	3 (7.3)	0	4 (4.8)
歯肉炎	0	0	0	1 (1.2)
麦粒腫	0	0	0	1 (1.2)
膿痂疹	0	0	1 (4.8)	0
インフルエンザ	0	7 (17.1)	0	7 (8.4)
伝染性軟属腫	0	1 (2.4)	0	1 (1.2)
上咽頭炎	1 (9.1)	14 (34.1)	2 (9.5)	29 (34.9)
外耳炎	0	0	0	1 (1.2)
爪囲炎	0	0	0	1 (1.2)
マイコプラズマ性肺炎	0	1 (2.4)	0	0
副鼻腔炎	0	0	1 (4.8)	1 (1.2)
扁桃炎	0	0	1 (4.8)	1 (1.2)
上気道感染	0	3 (7.3)	0	0
尿路感染	0	1 (2.4)	0	0
外陰部膣カンジダ症	0	0	0	1 (1.2)
口腔ヘルペス	0	1 (2.4)	1 (4.8)	1 (1.2)
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	0	2 (2.4)
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**	**2 (4.9)**	**0**	**3 (3.6)**
リンパ管腫	0	0	0	1 (1.2)
皮膚の新生物	0	0	0	1 (1.2)
皮膚乳頭腫	0	2 (4.9)	0	0
腎血管筋脂肪腫	0	0	0	1 (1.2)
血液およびリンパ系障害	**0**	**0**	**0**	**2 (2.4)**
貧血	0	0	0	1 (1.2)
鉄欠乏性貧血	0	0	0	1 (1.2)
免疫系障害	**0**	**0**	**0**	**2 (2.4)**
季節性アレルギー	0	0	0	2 (2.4)
代謝および栄養障害	**0**	**2 (4.9)**	**0**	**3 (3.6)**
高コレステロール血症	0	0	0	1 (1.2)
高トリグリセリド血症	0	0	0	2 (2.4)
食欲減退	0	2 (4.9)	0	0
精神障害	**0**	**3 (7.3)**	**1 (4.8)**	**1 (1.2)**
攻撃性	0	1 (2.4)	0	0
激越	0	1 (2.4)	0	0
摂食障害	0	0	0	1 (1.2)
不眠症	0	1 (2.4)	1 (4.8)	0
社交不安障害	0	1 (2.4)	0	0
神経系障害	**0**	**3 (7.3)**	**2 (9.5)**	**11 (13.3)**
意識変容状態	0	1 (2.4)	0	0
運動失調	0	1 (2.4)	0	0
浮動性めまい	0	2 (4.9)	0	0
てんかん	0	1 (2.4)	1 (4.8)	4 (4.8)
頭痛	0	0	0	4 (4.8)
意識消失	0	0	0	1 (1.2)
錯感覚	0	0	1 (4.8)	1 (1.2)
痙攣発作	0	0	0	1 (1.2)
傾眠	0	2 (4.9)	0	1 (1.2)
脳浮腫	0	0	0	1 (1.2)
白質病変	0	0	0	1 (1.2)

表 2.7.4.5-17 mTOR阻害剤治療歴の有無別の有害事象（続き）

SOC名 PT名	mTOR阻害剤の治療歴有		mTOR阻害剤の治療歴無	
	PLA群 n=11	本剤群 n=41	PLA群 n=21	本剤群 n=83
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
眼障害	**0**	**3 (7.3)**	**2 (9.5)**	**13 (15.7)**
眼瞼炎	0	0	0	1 (1.2)
アレルギー性結膜炎	0	0	0	2 (2.4)
眼瞼紅斑	0	1 (2.4)	0	0
眼刺激	0	2 (4.9)	2 (9.5)	6 (7.2)
眼瞼浮腫	0	1 (2.4)	0	1 (1.2)
眼充血	0	0	0	1 (1.2)
角膜落屑	0	0	0	1 (1.2)
仮性近視	0	0	0	1 (1.2)
心臓障害	**0**	**0**	**0**	**1 (1.2)**
心室性期外収縮	0	0	0	1 (1.2)
血管障害	**0**	**1 (2.4)**	**0**	**2 (2.4)**
血腫	0	0	0	1 (1.2)
起立性低血圧	0	1 (2.4)	0	0
ほてり	0	0	0	1 (1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**6 (14.6)**	**2 (9.5)**	**12 (14.5)**
咳嗽	0	1 (2.4)	0	2 (2.4)
労作性呼吸困難	0	1 (2.4)	0	0
鼻出血	0	0	0	2 (2.4)
気胸	0	0	0	1 (1.2)
アレルギー性鼻炎	0	1 (2.4)	0	2 (2.4)
鼻漏	0	1 (2.4)	0	0
くしゃみ	0	1 (2.4)	0	0
上気道の炎症	0	0	2 (9.5)	5 (6.0)
鼻部不快感	0	0	0	1 (1.2)
口腔咽頭痛	0	3 (7.3)	0	0
胃腸障害	**0**	**11 (26.8)**	**4 (19.0)**	**17 (20.5)**
腹部不快感	0	1 (2.4)	0	0
腹痛	0	1 (2.4)	0	1 (1.2)
下腹部痛	0	2 (4.9)	0	0
口唇炎	0	0	0	1 (1.2)
便秘	0	3 (7.3)	0	0
齲歯	0	1 (2.4)	0	1 (1.2)
下痢	0	1 (2.4)	1 (4.8)	1 (1.2)
腸炎	0	1 (2.4)	0	2 (2.4)
食中毒	0	0	0	1 (1.2)
胃出血	0	0	0	1 (1.2)
胃炎	0	0	0	2 (2.4)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (1.2)
悪心	0	1 (2.4)	0	0
急性膵炎	0	0	0	1 (1.2)
口内炎	0	5 (12.2)	2 (9.5)	7 (8.4)
嘔吐	0	2 (4.9)	1 (4.8)	0
心窩部不快感	0	1 (2.4)	0	0
口の錯感覚	0	0	1 (4.8)	0
肝胆道系障害	**0**	**2 (4.9)**	**0**	**0**
肝機能異常	0	1 (2.4)	0	0
薬物性肝障害	0	1 (2.4)	0	0
皮膚および皮下組織障害	**1 (9.1)**	**29 (70.7)**	**7 (33.3)**	**66 (79.5)**
ざ瘡	0	8 (19.5)	0	16 (19.3)
脱毛症	0	0	1 (4.8)	1 (1.2)
円形脱毛症	0	1 (2.4)	0	0
寒冷蕁麻疹	0	0	0	1 (1.2)
皮膚嚢腫	0	0	0	1 (1.2)
皮膚炎	0	1 (2.4)	0	2 (2.4)
ざ瘡様皮膚炎	0	7 (17.1)	0	3 (3.6)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (2.4)	0	0
アトピー性皮膚炎	0	0	1 (4.8)	2 (2.4)
接触皮膚炎	0	3 (7.3)	0	9 (10.8)
薬疹	0	1 (2.4)	0	2 (2.4)
皮膚乾燥	1 (9.1)	14 (34.1)	3 (14.3)	27 (32.5)
湿疹	0	2 (4.9)	0	9 (10.8)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	1 (1.2)
貨幣状湿疹	0	0	0	1 (1.2)
紅斑	0	2 (4.9)	0	8 (9.6)
結節性紅斑	0	1 (2.4)	0	0
嵌入爪	0	0	0	1 (1.2)
汗疹	0	0	0	2 (2.4)
爪甲剥離症	0	0	0	1 (1.2)
丘疹	0	0	0	1 (1.2)
粃糠疹	0	0	0	1 (1.2)
痒疹	0	0	0	1 (1.2)
そう痒症	0	4 (9.8)	4 (19.0)	12 (14.5)
発疹	0	0	0	3 (3.6)
そう痒性皮疹	0	1 (2.4)	0	0
脂漏性皮膚炎	0	1 (2.4)	0	3 (3.6)
皮膚刺激	0	0	0	2 (2.4)
日光皮膚炎	0	0	0	1 (1.2)
蕁麻疹	0	3 (7.3)	0	3 (3.6)
全身紅斑	0	0	0	1 (1.2)
皮脂欠乏症	0	0	0	1 (1.2)
皮膚出血	0	0	0	4 (4.8)

表 2.7.4.5-17 mTOR阻害剤治療歴の有無別の有害事象（続き）

SOC名 PT名	mTOR阻害剤の治療歴有		mTOR阻害剤の治療歴無	
	PLA群 n=11	本剤群 n=41	PLA群 n=21	本剤群 n=83
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**4 (9.8)**	**0**	**5 (6.0)**
関節痛	0	1 (2.4)	0	1 (1.2)
背部痛	0	2 (4.9)	0	2 (2.4)
側腹部痛	0	1 (2.4)	0	0
骨端症	0	0	0	1 (1.2)
椎間板突出	0	0	0	1 (1.2)
足変形	0	0	0	1 (1.2)
腎および尿路障害	**0**	**2 (4.9)**	**0**	**3 (3.6)**
排尿困難	0	0	0	1 (1.2)
血尿	0	1 (2.4)	0	1 (1.2)
失禁	0	1 (2.4)	0	0
蛋白尿	0	0	0	1 (1.2)
尿失禁	0	0	0	1 (1.2)
生殖系および乳房障害	**0**	**2 (4.9)**	**0**	**1 (1.2)**
月経困難症	0	0	0	1 (1.2)
卵巣出血	0	1 (2.4)	0	0
外陰腟発疹	0	1 (2.4)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**3 (27.3)**	**13 (31.7)**	**8 (38.1)**	**37 (44.6)**
適用部位刺激感	2 (18.2)	11 (26.8)	7 (33.3)	27 (32.5)
異常感	0	1 (2.4)	1 (4.8)	1 (1.2)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	1 (1.2)
倦怠感	0	2 (4.9)	0	1 (1.2)
末梢性浮腫	0	0	0	1 (1.2)
発熱	1 (9.1)	2 (4.9)	0	4 (4.8)
腫脹	0	0	0	1 (1.2)
口渇	0	1 (2.4)	0	0
適用部位異常感覚	0	0	0	1 (1.2)
適用部位腫脹	0	0	0	1 (1.2)
適用部位出血	0	0	0	3 (3.6)
臨床検査	**1 (9.1)**	**5 (12.2)**	**1 (4.8)**	**9 (10.8)**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (1.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (2.4)	1 (4.8)	2 (2.4)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	1 (1.2)
血中カリウム減少	0	0	0	1 (1.2)
血圧低下	0	0	0	1 (1.2)
血中トリグリセリド増加	1 (9.1)	0	0	3 (3.6)
好酸球数増加	0	0	0	1 (1.2)
尿中血陽性	0	1 (2.4)	0	0
低比重リポ蛋白増加	0	1 (2.4)	0	0
体重減少	0	0	0	1 (1.2)
白血球数減少	0	1 (2.4)	0	1 (1.2)
血小板数増加	0	1 (2.4)	0	0
尿中蛋白陽性	0	1 (2.4)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	**2 (18.2)**	**8 (19.5)**	**2 (9.5)**	**14 (16.9)**
節足動物刺傷	0	3 (7.3)	0	4 (4.8)
鎖骨骨折	0	1 (2.4)	0	0
凍傷	0	0	0	1 (1.2)
靭帯捻挫	0	0	0	1 (1.2)
引っかき傷	1 (9.1)	1 (2.4)	0	0
擦過傷	0	2 (4.9)	0	0
挫傷	1 (9.1)	2 (4.9)	0	2 (2.4)
創傷	0	1 (2.4)	0	0
四肢損傷	0	0	0	1 (1.2)
誤った投与経路	0	1 (2.4)	0	0
皮膚擦過傷	0	0	2 (9.5)	7 (8.4)
皮膚創傷	0	0	0	1 (1.2)
外科および内科処置	**0**	**1 (2.4)**	**0**	**2 (2.4)**
治療的塞栓術	0	0	0	1 (1.2)
脳梁離断	0	1 (2.4)	0	1 (1.2)

MedDRA/J Ver.20.1
同一症例の同一PTは1例とカウントした。

表 2.7.4.5-18 mTOR阻害剤治療歴の有無別の副作用

SOC名 PT名	mTOR阻害剤の治療歴有		mTOR阻害剤の治療歴無	
	PLA群 n=11	本剤群 n=41	PLA群 n=21	本剤群 n=83
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
合計	2 (18.2)	26 (63.4)	13 (61.9)	64 (77.1)
感染症および寄生虫症	**0**	**1 (2.4)**	**1 (4.8)**	**3 (3.6)**
結膜炎	0	1 (2.4)	0	0
毛包炎	0	0	0	3 (3.6)
せつ	0	0	0	1 (1.2)
副鼻腔炎	0	0	1 (4.8)	0
代謝および栄養障害	**0**	**0**	**0**	**1 (1.2)**
高トリグリセリド血症	0	0	0	1 (1.2)
神経系障害	**0**	**0**	**1 (4.8)**	**1 (1.2)**
錯感覚	0	0	1 (4.8)	1 (1.2)
眼障害	**0**	**2 (4.9)**	**2 (9.5)**	**7 (8.4)**
眼瞼紅斑	0	1 (2.4)	0	0
眼刺激	0	2 (4.9)	2 (9.5)	6 (7.2)
眼充血	0	0	0	1 (1.2)
血管障害	**0**	**0**	**0**	**1 (1.2)**
ほてり	0	0	0	1 (1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**0**	**0**	**1 (1.2)**
鼻部不快感	0	0	0	1 (1.2)
胃腸障害	**0**	**0**	**0**	**2 (2.4)**
急性膵炎	0	0	0	1 (1.2)
口内炎	0	0	0	1 (1.2)
皮膚および皮下組織障害	**1 (9.1)**	**20 (48.8)**	**6 (28.6)**	**52 (62.7)**
ざ瘡	0	5 (12.2)	0	9 (10.8)
皮膚嚢腫	0	0	0	1 (1.2)
皮膚炎	0	1 (2.4)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	4 (9.8)	0	3 (3.6)
接触皮膚炎	0	1 (2.4)	0	4 (4.8)
皮膚乾燥	1 (9.1)	11 (26.8)	3 (14.3)	24 (28.9)
湿疹	0	0	0	1 (1.2)
紅斑	0	1 (2.4)	0	5 (6.0)
そう痒症	0	3 (7.3)	4 (19.0)	10 (12.0)
発疹	0	0	0	1 (1.2)
そう痒性皮疹	0	1 (2.4)	0	0
脂漏性皮膚炎	0	1 (2.4)	0	0
皮膚刺激	0	0	0	1 (1.2)
蕁麻疹	0	0	0	1 (1.2)
皮脂欠乏症	0	0	0	1 (1.2)
皮膚出血	0	0	0	2 (2.4)
腎および尿路障害	**0**	**0**	**0**	**1 (1.2)**
蛋白尿	0	0	0	1 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (18.2)**	**11 (26.8)**	**8 (38.1)**	**31 (37.3)**
適用部位刺激感	2 (18.2)	11 (26.8)	7 (33.3)	27 (32.5)
異常感	0	0	1 (4.8)	1 (1.2)
適用部位異常感覚	0	0	0	1 (1.2)
適用部位腫脹	0	0	0	1 (1.2)
適用部位出血	0	0	0	3 (3.6)
臨床検査	**0**	**1 (2.4)**	**0**	**0**
血小板数増加	0	1 (2.4)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**0**	**1 (4.8)**	**2 (2.4)**
皮膚擦過傷	0	0	1 (4.8)	2 (2.4)

MedDRA/J Ver.20.1
同一症例の同一PTは1例とカウントした。

2.7.4.5.2.2 mTOR 阻害剤の併用の有無別の有害事象及び副作用

mTOR 阻害剤の併用の有無別の有害事象及び副作用の発現率を、それぞれ表 2.7.4.5-19 及び表 2.7.4.5-20 に示す。

なお、第 I/II 相試験並びに検証試験においては mTOR 阻害剤の併用は不可であったことから、併用ありの区分におけるプラセボの症例はなかった。また、長期試験において、テムシロリムスが併用された症例はなかった。

(1) 有害事象

mTOR 阻害剤の併用ありの有害事象の発現率は、本剤併合 100.0%であり、全例に有害事象の発現が認められた。一方、mTOR 阻害剤の併用なしでは、本剤併合 94.5%、プラセボ併合 68.8%であった。本剤併合における mTOR 阻害剤の併用なしの区分においても 94.5%と高い発現率であり、mTOR 阻害剤併用有無別の発現率に違いはなかった。

2.7.4.2.1.1.1 項に示した主な有害事象のうち、mTOR 阻害剤の併用の有無別における本剤併合での発現率に差異が認められた有害事象は、毛包炎、眼刺激、口内炎、ざ瘡様皮膚炎及び接触皮膚炎であった。

1) 毛包炎

発現率は、併用なしで 7.3%であり、併用ありにおける発現はなかった。

2) 眼刺激

発現率は、併用ありで 14.3%、併用なしで 5.5%であり、併用ありでの発現率が高かった。

3) 口内炎

発現率は、併用ありで 42.9%、併用なしで 5.5%であり、併用ありでの発現率が高かった。

4) ざ瘡様皮膚炎

発現率は、併用ありで 28.6%、併用なしで 5.5%であり、併用ありでの発現率が高かった。

5) 接触皮膚炎

発現率は、併用なしで 10.9%であり、併用ありにおける発現はなかった。

(2) 副作用

mTOR 阻害剤の併用ありの副作用の発現率は、本剤併合 71.4%であり、mTOR 阻害剤の併用なしでは、本剤併合 72.7%、プラセボ併合 46.9%であった。本剤併合において、mTOR 阻害剤の併用の有無別の副作用の発現率は同程度であった。

2.7.4.2.1.1.1 項に示した主な副作用のうち、mTOR 阻害剤の併用の有無別における本剤併合での発現率に差異が認められた事象は眼刺激及びざ瘡様皮膚炎であった。

1) 眼刺激

発現率は、併用ありで 14.3%、併用なしで 5.5%であり、併用ありでの発現率が高かった。

2) ざ瘡様皮膚炎

発現率は、併用ありで 21.4%、併用なしで 3.6%であり、併用ありでの発現率が高かった。

mTOR 阻害剤の併用の有無における主な有害事象では毛包炎、眼刺激、口内炎、ざ瘡様皮膚炎及び接触皮膚炎の 5 事象に、主な副作用では眼刺激及びざ瘡様皮膚炎の 2 事象の発現率に差異が認められた。毛包炎及び接触皮膚炎は、mTOR 阻害剤の併用ありでの発現はなく、眼刺激、口内炎、ざ瘡様皮膚炎は、いずれの事象も mTOR 阻害剤の併用ありの区分での発現率が高かった。

口内炎及びざ瘡様皮膚炎は、mTOR 阻害剤であるシロリムス及びエベロリムスの添付文書にも記載されており、よくみられる副作用であることから、併用した経口の mTOR 阻害剤の影響が大きかったと考えられる。

表 2.7.4.5-19 mTOR 阻害剤併用の有無別の有害事象

SOC名 PT名	「mTOR阻害剤」併用あり		「mTOR阻害剤」併用なし	
	PLA群 n=0	本剤群 n=14	PLA群 n=32	本剤群 n=110
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
合計	0	14 (100.0)	22 (68.8)	104 (94.5)
感染症および寄生虫症	**0**	**6 (42.9)**	**7 (21.9)**	**56 (50.9)**
口角口唇炎	0	0	0	6 (5.5)
気管支炎	0	1 (7.1)	0	0
蜂巣炎	0	0	0	1 (0.9)
結膜炎	0	1 (7.1)	0	2 (1.8)
膀胱炎	0	0	0	1 (0.9)
毛包炎	0	0	0	8 (7.3)
せつ	0	0	0	1 (0.9)
胃腸炎	0	1 (7.1)	0	6 (5.5)
歯肉炎	0	0	0	1 (0.9)
麦粒腫	0	0	0	1 (0.9)
膿痂疹	0	0	1 (3.1)	0
インフルエンザ	0	2 (14.3)	0	12 (10.9)
伝染性軟属腫	0	0	0	2 (1.8)
上咽頭炎	0	5 (35.7)	3 (9.4)	38 (34.5)
外耳炎	0	0	0	1 (0.9)
爪囲炎	0	0	0	1 (0.9)
マイコプラズマ性肺炎	0	1 (7.1)	0	0
副鼻腔炎	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
扁桃炎	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
上気道感染	0	1 (7.1)	0	2 (1.8)
尿路感染	0	0	0	1 (0.9)
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	1 (0.9)
口腔ヘルペス	0	1 (7.1)	1 (3.1)	1 (0.9)
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	0	2 (1.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0**	**0**	**0**	**5 (4.5)**
リンパ管腫	0	0	0	1 (0.9)
皮膚の新生物	0	0	0	1 (0.9)
皮膚乳頭腫	0	0	0	2 (1.8)
腎血管筋脂肪腫	0	0	0	1 (0.9)
血液およびリンパ系障害	**0**	**0**	**0**	**2 (1.8)**
貧血	0	0	0	1 (0.9)
鉄欠乏性貧血	0	0	0	1 (0.9)
免疫系障害	**0**	**0**	**0**	**2 (1.8)**
季節性アレルギー	0	0	0	2 (1.8)
代謝および栄養障害	**0**	**1 (7.1)**	**0**	**4 (3.6)**
高コレステロール血症	0	1 (7.1)	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	2 (1.8)
食欲減退	0	0	0	2 (1.8)
精神障害	**0**	**2 (14.3)**	**1 (3.1)**	**2 (1.8)**
攻撃性	0	0	0	1 (0.9)
激越	0	0	0	1 (0.9)
摂食障害	0	1 (7.1)	0	0
不眠症	0	1 (7.1)	1 (3.1)	0
社交不安障害	0	0	0	1 (0.9)
神経系障害	**0**	**3 (21.4)**	**2 (6.3)**	**11 (10.0)**
意識変容状態	0	0	0	1 (0.9)
運動失調	0	0	0	1 (0.9)
浮動性めまい	0	0	0	2 (1.8)
てんかん	0	1 (7.1)	1 (3.1)	4 (3.6)
頭痛	0	1 (7.1)	0	3 (2.7)
意識消失	0	0	0	1 (0.9)
錯感覚	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
痙攣発作	0	0	0	1 (0.9)
傾眠	0	0	0	3 (2.7)
脳浮腫	0	0	0	1 (0.9)
白質病変	0	1 (7.1)	0	0
眼障害	**0**	**2 (14.3)**	**2 (6.3)**	**14 (12.7)**
眼瞼炎	0	0	0	1 (0.9)
アレルギー性結膜炎	0	0	0	2 (1.8)
眼瞼紅斑	0	1 (7.1)	0	0
眼刺激	0	2 (14.3)	2 (6.3)	6 (5.5)
眼瞼浮腫	0	0	0	2 (1.8)
眼充血	0	0	0	1 (0.9)
角膜落屑	0	0	0	1 (0.9)
仮性近視	0	0	0	1 (0.9)
心臓障害	**0**	**0**	**0**	**1 (0.9)**
心室性期外収縮	0	0	0	1 (0.9)
血管障害	**0**	**1 (7.1)**	**0**	**2 (1.8)**
血腫	0	0	0	1 (0.9)
起立性低血圧	0	1 (7.1)	0	0
ほてり	0	0	0	1 (0.9)

表 2.7.4.5-19 mTOR 阻害剤併用の有無別の有害事象（続き）

SOC名 PT名	「mTOR阻害剤」併用あり		「mTOR阻害剤」併用なし	
	PLA群 n=0	本剤群 n=14	PLA群 n=32	本剤群 n=110
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**4 (28.6)**	**2 (6.3)**	**14 (12.7)**
咳嗽	0	1 (7.1)	0	2 (1.8)
労作性呼吸困難	0	1 (7.1)	0	0
鼻出血	0	0	0	2 (1.8)
気胸	0	0	0	1 (0.9)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	3 (2.7)
鼻漏	0	1 (7.1)	0	0
くしゃみ	0	1 (7.1)	0	0
上気道の炎症	0	0	2 (6.3)	5 (4.5)
鼻部不快感	0	0	0	1 (0.9)
口腔咽頭痛	0	2 (14.3)	0	1 (0.9)
胃腸障害	**0**	**8 (57.1)**	**4 (12.5)**	**20 (18.2)**
腹部不快感	0	0	0	1 (0.9)
腹痛	0	1 (7.1)	0	1 (0.9)
下腹部痛	0	1 (7.1)	0	1 (0.9)
口唇炎	0	0	0	1 (0.9)
便秘	0	3 (21.4)	0	0
齲歯	0	1 (7.1)	0	1 (0.9)
下痢	0	0	1 (3.1)	2 (1.8)
腸炎	0	0	0	3 (2.7)
食中毒	0	1 (7.1)	0	0
胃出血	0	0	0	1 (0.9)
胃炎	0	0	0	2 (1.8)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (0.9)
悪心	0	1 (7.1)	0	0
急性膵炎	0	0	0	1 (0.9)
口内炎	0	6 (42.9)	2 (6.3)	6 (5.5)
嘔吐	0	1 (7.1)	1 (3.1)	1 (0.9)
心窩部不快感	0	0	0	1 (0.9)
口の錯感覚	0	0	1 (3.1)	0
肝胆道系障害	**0**	**1 (7.1)**	**0**	**1 (0.9)**
肝機能異常	0	0	0	1 (0.9)
薬物性肝障害	0	1 (7.1)	0	0
皮膚および皮下組織障害	**0**	**13 (92.9)**	**8 (25.0)**	**82 (74.5)**
ざ瘡	0	3 (21.4)	0	21 (19.1)
脱毛症	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
円形脱毛症	0	0	0	1 (0.9)
寒冷蕁麻疹	0	0	0	1 (0.9)
皮膚嚢腫	0	0	0	1 (0.9)
皮膚炎	0	0	0	3 (2.7)
ざ瘡様皮膚炎	0	4 (28.6)	0	6 (5.5)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	1 (0.9)
アトピー性皮膚炎	0	0	1 (3.1)	2 (1.8)
接触皮膚炎	0	0	0	12 (10.9)
薬疹	0	1 (7.1)	0	2 (1.8)
皮膚乾燥	0	6 (42.9)	4 (12.5)	35 (31.8)
湿疹	0	1 (7.1)	0	10 (9.1)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	1 (0.9)
貨幣状湿疹	0	0	0	1 (0.9)
紅斑	0	1 (7.1)	0	9 (8.2)
結節性紅斑	0	1 (7.1)	0	0
嵌入爪	0	0	0	1 (0.9)
汗疹	0	0	0	2 (1.8)
爪甲剥離症	0	0	0	1 (0.9)
丘疹	0	0	0	1 (0.9)
粃糠疹	0	0	0	1 (0.9)
痒疹	0	0	0	1 (0.9)
そう痒症	0	1 (7.1)	4 (12.5)	15 (13.6)
発疹	0	2 (14.3)	0	1 (0.9)
そう痒性皮疹	0	1 (7.1)	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	4 (3.6)
皮膚刺激	0	0	0	2 (1.8)
日光皮膚炎	0	0	0	1 (0.9)
蕁麻疹	0	2 (14.3)	0	4 (3.6)
全身紅斑	0	0	0	1 (0.9)
皮脂欠乏症	0	0	0	1 (0.9)
皮膚出血	0	0	0	4 (3.6)
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**1 (7.1)**	**0**	**8 (7.3)**
関節痛	0	0	0	2 (1.8)
背部痛	0	1 (7.1)	0	3 (2.7)
側腹部痛	0	0	0	1 (0.9)
骨端症	0	0	0	1 (0.9)
椎間板突出	0	0	0	1 (0.9)
足変形	0	0	0	1 (0.9)
腎および尿路障害	**0**	**1 (7.1)**	**0**	**4 (3.6)**
排尿困難	0	0	0	1 (0.9)
血尿	0	1 (7.1)	0	1 (0.9)
失禁	0	0	0	1 (0.9)
蛋白尿	0	0	0	1 (0.9)
尿失禁	0	0	0	1 (0.9)

表 2.7.4.5-19 mTOR阻害剤併用の有無別の有害事象（続き）

SOC名 PT名	「mTOR阻害剤」併用あり		「mTOR阻害剤」併用なし	
	PLA群 n=0	本剤群 n=14	PLA群 n=32	本剤群 n=110
	例数（%）	例数（%）	例数（%）	例数（%）
生殖系および乳房障害	**0**	**1（7.1）**	**0**	**2（1.8）**
月経困難症	0	0	0	1（0.9）
卵巣出血	0	0	0	1（0.9）
外陰腟発疹	0	1（7.1）	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**6（42.9）**	**11（34.4）**	**44（40.0）**
適用部位刺激感	0	3（21.4）	9（28.1）	35（31.8）
異常感	0	0	1（3.1）	2（1.8）
インフルエンザ様疾患	0	0	0	1（0.9）
倦怠感	0	3（21.4）	0	0
末梢性浮腫	0	1（7.1）	0	0
発熱	0	2（14.3）	1（3.1）	4（3.6）
腫脹	0	0	0	1（0.9）
口渇	0	1（7.1）	0	0
適用部位異常感覚	0	0	0	1（0.9）
適用部位腫脹	0	0	0	1（0.9）
適用部位出血	0	0	0	3（2.7）
臨床検査	**0**	**2（14.3）**	**2（6.3）**	**12（10.9）**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1（0.9）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1（7.1）	1（3.1）	2（1.8）
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	1（0.9）
血中カリウム減少	0	0	0	1（0.9）
血圧低下	0	0	0	1（0.9）
血中トリグリセリド増加	0	0	1（3.1）	3（2.7）
好酸球数増加	0	0	0	1（0.9）
尿中血陽性	0	0	0	1（0.9）
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	1（0.9）
体重減少	0	0	0	1（0.9）
白血球数減少	0	1（7.1）	0	1（0.9）
血小板数増加	0	0	0	1（0.9）
尿中蛋白陽性	0	0	0	1（0.9）
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**4（28.6）**	**4（12.5）**	**18（16.4）**
節足動物刺傷	0	3（21.4）	0	4（3.6）
鎖骨骨折	0	0	0	1（0.9）
凍傷	0	0	0	1（0.9）
靭帯捻挫	0	0	0	1（0.9）
引っかき傷	0	0	1（3.1）	1（0.9）
擦過傷	0	0	0	2（1.8）
挫傷	0	0	1（3.1）	4（3.6）
創傷	0	0	0	1（0.9）
四肢損傷	0	0	0	1（0.9）
誤った投与経路	0	0	0	1（0.9）
皮膚擦過傷	0	1（7.1）	2（6.3）	6（5.5）
皮膚創傷	0	0	0	1（0.9）
外科および内科処置	**0**	**1（7.1）**	**0**	**2（1.8）**
治療的塞栓術	0	1（7.1）	0	0
脳梁離断	0	0	0	2（1.8）

MedDRA/J Ver.20.1
同一症例の同一PTは1例とカウントした。

表 2.7.4.5-20 mTOR阻害剤併用の有無別の副作用

SOC名 PT名	「mTOR阻害剤」併用あり		「mTOR阻害剤」併用なし	
	PLA群 n=0	本剤群 n=14	PLA群 n=32	本剤群 n=110
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
合計	0	10 (71.4)	15 (46.9)	80 (72.7)
感染症および寄生虫症	**0**	**1 (7.1)**	**1 (3.1)**	**3 (2.7)**
結膜炎	0	1 (7.1)	0	0
毛包炎	0	0	0	3 (2.7)
せつ	0	0	0	1 (0.9)
副鼻腔炎	0	0	1 (3.1)	0
代謝および栄養障害	**0**	**0**	**0**	**1 (0.9)**
高トリグリセリド血症	0	0	0	1 (0.9)
神経系障害	**0**	**0**	**1 (3.1)**	**1 (0.9)**
錯感覚	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
眼障害	**0**	**2 (14.3)**	**2 (6.3)**	**7 (6.4)**
眼瞼紅斑	0	1 (7.1)	0	0
眼刺激	0	2 (14.3)	2 (6.3)	6 (5.5)
眼充血	0	0	0	1 (0.9)
血管障害	**0**	**0**	**0**	**1 (0.9)**
ほてり	0	0	0	1 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**0**	**0**	**1 (0.9)**
鼻部不快感	0	0	0	1 (0.9)
胃腸障害	**0**	**0**	**0**	**2 (1.8)**
急性膵炎	0	0	0	1 (0.9)
口内炎	0	0	0	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**9 (64.3)**	**7 (21.9)**	**63 (57.3)**
ざ瘡	0	1 (7.1)	0	13 (11.8)
皮膚嚢腫	0	0	0	1 (0.9)
皮膚炎	0	0	0	1 (0.9)
ざ瘡様皮膚炎	0	3 (21.4)	0	4 (3.6)
接触皮膚炎	0	0	0	5 (4.5)
皮膚乾燥	0	5 (35.7)	4 (12.5)	30 (27.3)
湿疹	0	0	0	1 (0.9)
紅斑	0	1 (7.1)	0	5 (4.5)
そう痒症	0	1 (7.1)	4 (12.5)	12 (10.9)
発疹	0	0	0	1 (0.9)
そう痒性皮疹	0	1 (7.1)	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	1 (0.9)
皮膚刺激	0	0	0	1 (0.9)
蕁麻疹	0	0	0	1 (0.9)
皮脂欠乏症	0	0	0	1 (0.9)
皮膚出血	0	0	0	2 (1.8)
腎および尿路障害	**0**	**0**	**0**	**1 (0.9)**
蛋白尿	0	0	0	1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**3 (21.4)**	**10 (31.3)**	**39 (35.5)**
適用部位刺激感	0	3 (21.4)	9 (28.1)	35 (31.8)
異常感	0	0	1 (3.1)	1 (0.9)
適用部位異常感覚	0	0	0	1 (0.9)
適用部位腫脹	0	0	0	1 (0.9)
適用部位出血	0	0	0	3 (2.7)
臨床検査	**0**	**0**	**0**	**1 (0.9)**
血小板数増加	0	0	0	1 (0.9)
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**0**	**1 (3.1)**	**2 (1.8)**
皮膚擦過傷	0	0	1 (3.1)	2 (1.8)

MedDRA/J Ver.20.1
同一症例の同一PTは1例とカウントした。

2.7.4.5.2.3 タクロリムス外用剤の治療歴の有無別の有害事象及び副作用

タクロリムス外用剤の治療歴ありの症例は、長期試験の 3 例（識別コード：NPC-[redacted]、NPC-[redacted]、NPC-[redacted]）であった。この 3 例において認められた有害事象の概要を以下に示す。

NPC-[redacted] で認められた有害事象は、ざ瘡様皮膚炎、伝染性軟属腫であり、NPC-[redacted] では、胃腸炎（2 件）、インフルエンザ、マイコプラズマ性肺炎、蕁麻疹、結節性紅斑、上気道感染、口腔咽頭痛、薬物性肝障害、ざ瘡、上咽頭炎、起立性低血圧、口内炎並びに節足動物刺傷が認められた。また、NPC-[redacted] では、浮動性めまい（2 件）、誤った投与経路、上咽頭炎、インフルエンザ、皮膚乾燥、適用部位刺激感、攻撃性、傾眠、運動失調、食欲減退（2 件）、脳梁離断、激越、挫傷並びに擦過傷が認められた。

上記の有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定されなかった副作用は、NPC-[redacted] のざ瘡様皮膚炎、NPC-[redacted] のざ瘡、NPC-[redacted] では、皮膚乾燥並びに適用部位刺激感であった。これらはいずれも治験薬塗布部位における有害事象の発現であり、2.7.4.2.1.1.1 項に示した主な有害事象に該当する事象であった。

また、NPC-[redacted] のマイコプラズマ性肺炎、NPC-[redacted] の誤った投与経路及び脳梁離断については、重篤な有害事象であったが、2.7.4.2.1.3 項に前述したとおり、治験薬との因果関係は否定された。

なお、いずれの症例も原疾患である結節性硬化症に伴う血管線維腫の治療目的でタクロリムス外用剤が使用されていた。また、いずれの症例もタクロリムス外用剤の使用を終了してから治験開始まで 5 年以上が経過していた。

2.7.4.5.2.4 タクロリムス外用剤の併用の有無別の有害事象及び副作用

タクロリムス外用剤の併用ありの症例は、長期試験の 2 例（識別コード:NPC-[redacted]、NPC-[redacted]）であった。これらの症例に認められた有害事象の概要を表 2.7.4.5-21 に示す。

タクロリムス外用剤は、いずれの症例においても有害事象の脂漏性皮膚炎に対する治療として使用され、12 ヵ月カットオフ時点での転帰は未回復であった。NPC-[redacted] における当該事象の発現は、治験薬未塗布部位での発現であり、治験薬との因果関係は否定された。一方、NPC-[redacted] では治験薬塗布部位での発現であり、治験薬との因果関係は否定できないと判定された。

いずれの症例においても、本剤とタクロリムス外用剤の併用が起因となる有害事象の発現はなく、脂漏性皮膚炎が発現した時点での直近のシロリムス血中濃度は、NPC-[redacted] で 0.2784 ng/mL、NPC-[redacted] で 0.2286 ng/mL であり、血中濃度の上昇は認められなかった。

*情報提供時に被験者識別コードはアルファベットに置き換えを行った。

表 2.7.4.5-21 タクロリムス外用剤の併用ありの症例に認められた有害事象の概要

試験	識別コード 年齢・性別	有害事象名 〔医師記載事象名〕	発症部位	治験薬との 因果関係	発現期間	転帰	治験薬の 処置	処置内容 (薬剤名)	タクロリムス 使用期間	治験薬 投与期間	血中濃度[*1] (ng/mL)
長期 試験	NPC-[redacted] 4[redacted] 歳・女性	口腔ヘルペス 〔口唇ヘルペス〕	未塗布 部位	否定できる	投与95日目 ～ 投与224日目	回復	投与量 変更せず	バルトレックス錠 500 mg、プロペト、アボコート軟膏 0.1%	[redacted]	[redacted] ～ 継続中	0.2784
		適用部位刺激感 〔皮膚刺激症状〕	治験薬 塗布部位	否定 できない	投与85日目 ～ 投与423日目	未回復	投与量 変更せず	ビーソフテンローション 0.3%、ヘパリン類似物質油性クリーム 0.3%「日医工」		同上	0.2784
		副鼻腔炎 〔副鼻腔炎〕	－	否定できる	投与128日目 ～ 投与231日目	回復	投与量 変更せず	メイアクト MS 錠 100 mg、ムコダイン錠 500 mg ビオフェルミン R 散、ナゾネックス点鼻液 50μg112 噴霧用、モンテルカスト錠 10mg、ロキソニン錠 60 mg		同上	0.2784
		脂漏性皮膚炎 〔脂漏性湿疹(両頬、鼻、下顎、上眼瞼、額、耳前部)〕	未塗布 部位	否定できる	投与95日目 ～ 投与423日目	未回復	投与量 変更せず	ニゾラールクリーム 2%、キンダベート軟膏 0.05%、白色ワセリン「日医工」、サトウザルベ軟膏 10%、フエナゾールクリーム５%、ビーソフテンクリーム 0.3%、レダコートクリーム 0.1%、プロトピック軟膏 0.1、リンデロン VG ローション、プロペト		同上	0.2784
		足変形 〔右足外反母趾〕	－	否定できる	投与146日目 ～ 投与423日目	未回復	投与量 変更せず	ハイペン錠 200 mg、ガスロン N 錠、ロキソプロフェン Na テープ、セレコックス錠 100 mg、ムコスタ錠 100 mg		同上	0.2715
		ざ瘡 〔ざ瘡〕	未塗布 部位	否定できる	投与135日目 ～ 投与236日目	回復	投与量 変更せず	ダラシン T ゲル１%		同上	0.2715
		皮膚出血 〔皮膚出血〕	治験薬 塗布部位	否定できる	投与139日目 ～ 投与148日目	回復	投与量 変更せず	－		同上	0.2715
		皮膚乾燥 〔乾燥(右手、右すね)〕	未塗布 部位	否定できる	投与240日目 ～ 投与423日目	未回復	投与量 変更せず	ビーソフテンローション 0.3%、ヘパリン類似物質油性クリーム 0.3%「日医工」		同上	0.1720
		椎間板突出 〔椎間板ヘルニア〕	－	否定できる	投与246日目 ～ 投与423日目	未回復	投与量 変更せず	セレコックス錠100 mg、ムコスタ錠100 mg		同上	0.1720
		痒疹〔痒疹(両下腿)〕	未塗布 部位	否定できる	投与256日目 ～ 投与423日目	未回復	投与量 変更せず	ナジフロキサシンクリーム１%「トーワ」、亜鉛華単軟膏、アンテベート軟膏 0.05%、ヒルドイドソフト軟膏 0.3%		同上	0.1720

*情報提供時に発現期間は投与開始からの日数に置き換えを行った。

表 2.7.4.5-21 タクロリムス外用剤の併用ありの症例に認められた有害事象の概要（続き）

試験	識別コード 年齢・性別	有害事象名 〔医師記載事象名〕	発症部位	治験薬との 因果関係	発現期間	転帰	治験薬の 処置	処置内容 （薬剤名）	タクロリムス 使用期間	治験薬 投与期間	血中濃度*1 (ng/mL)
長期 試験		皮膚出血 〔皮フ出血〕	治験薬 塗布部位	否定できる	投与149日目 ～ 投与158日目	回復	投与量 変更せず	－		同上	0.2715
		接触皮膚炎 〔接触性皮膚炎の悪化〕	未塗布 部位	否定できる	投与157日目 ～ 投与423日目	未回復	投与量 変更せず	アンテベート軟膏 0.05%、レスタミンコーワクリーム 1%、アンフラベート 0.05%クリーム、アレグラ 60 mg		同上	0.2715
		胃炎 〔胃炎〕	－	否定できる	投与259日目 ～ 投与300日目	回復	投与量 変更せず	タケプロン OD 錠 15mg、プリンペラン５ｍｇ		同上	0.1720
		そう痒症 〔皮膚掻痒症(右下肢)〕	未塗布 部位	否定できる	投与284日目 ～ 投与300日目	回復	投与量 変更せず	フェナゾール軟膏		同上	0.1720
		上咽頭炎 〔感冒〕	－	否定できる	投与311日目 ～ 投与331日目	回復	投与量 変更せず	PL 配合顆粒、ムコダイン 500mg		同上	0.1720
	NPC-[redacted] 1[redacted] 歳・女性	接触皮膚炎 〔接触皮膚炎〕	治験薬 塗布部位	否定 できない	投与84日目 ～ 投与127日目	回復	投与中断	ワセリン、ヒルドイドソフト軟膏 0.3%、オリブ油、ロコイドクリーム		[redacted] ～ 継続中	0.3167
		脂漏性皮膚炎 〔脂漏性皮膚炎〕	治験薬 塗布部位	否定 できない	投与190日目 ～ 投与470日目	未回復	投与量 変更せず	ニゾラールクリーム、小児用プロトピック軟膏 0.03%、ロコイドクリーム		同上	0.2286
		接触皮膚炎 〔接触皮フ炎〕	治験薬 塗布部位	否定できる	投与262日目 ～ 投与270日目	回復	投与中断	ロコイドクリーム		同上	0.1796
		ざ瘡様皮膚炎 〔ざ瘡様皮疹〕	未塗布 部位	否定できる	投与377日目 ～ 投与552日目	回復	投与量 変更せず	ベピオゲル 2.5%		同上	0.1751

*1：発現時直近のシロリムス濃度

引用先：＜5.3.5.2-2＞　表 16.2.4.6.　表 16.2.7.1.　表 16.2.7.11.

*情報提供時に発現期間は投与開始からの日数に置き換えを行った。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

本剤の臨床試験において、薬物相互作用に関する検討は実施しておらず、薬物相互作用が疑われる有害事象は認められなかった。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

本剤の臨床試験において、妊婦及び授乳婦は対象から除外しており、妊婦及び授乳婦への使用は検討していない。

2.7.4.5.5 過量投与

3 試験における対象年齢は 3 歳以上であり、対象患者層の体表面積には大きな幅があるため、検証試験と長期試験においては、表 2.7.4.5-22 に示すとおり、年齢区分又は体表面積区分に応じて 1 日あたりの塗布上限量を設定した。

治験薬投与期間中の 1 日あたりの平均投与量（mg/日）の要約統計量について、検証試験の本剤群を表 2.7.4.5-23 に、長期試験を表 2.7.4.5-24 に示す。平均値はいずれの集団においても塗布上限量の範囲内であった。検証試験の本剤群の成人、小児（12～18 歳）及び小児（6～11 歳）における平均投与量の最大値は、それぞれ 1.22 g/日、0.98 g/日及び 0.78 g/日であった。また、長期試験においては、成人、小児（12～18 歳）、小児（6～11 歳）及び小児（3～5 歳）で、それぞれ 0.88 g/日、0.82 g/日、0.63 g/日、0.38 g/日であった。

設定した塗布上限量を超えた理由として、検証試験及び長期試験のいずれの試験においても、本剤がチューブ入りの外用剤であるため、塗布上限量を厳密に遵守することが困難であるケースが少なからずあったと推察された。そこで、検証試験の本剤群において塗布上限量を超えた症例の一覧を表 2.7.4.5-25 に、長期試験の一覧を表 2.7.4.5-26 に示す。

塗布上限量を超えた症例について、有害事象の発現状況及び詳細を確認した結果、塗布上限量を超えていない症例及びプラセボ群における有害事象の発現件数と比較して、発現件数が増加する傾向は認められなかった。また、血中シロリムス濃度が上昇する傾向はみられなかったが、塗布上限量を超えた症例のうち 1 例（識別コード：NPC-[redacted]）においては、血中シロリムス濃度が最大値を示した。当該症例の規定来院ごとの一日あたりの平均投与量は、投与開始日から投与開始 4 週後の期間が 1096.43 mg/日、投与開始 4 週後から 8 週後の期間が 1192.86 mg/日、投与開始 8 週後から 12 週後の期間が 882.14 mg/日であり、血中シロリムス濃度が最大値を示した投与開始 12 週後の直前の期間である投与開始 8 週後から 12 週後の期間において特段に投与量が増加した経緯はなかった。長期試験の 1 例（識別コード：NPC-[redacted]）では、薬疹が認められたが、治験薬未塗布部位における発現であったことから、本剤との因果関係は否定された。

検証試験及び長期試験において、本剤の投与量に関連すると考えられる有害事象は認められず、塗布上限量の超過が原因とされた有害事象の報告はなかった。

以上より、本剤の塗布許容量は不明であるものの、安全性が確立している投与量のおおよその上限は、成人では 1.2 g/日、小児（12～18 歳）では 1.0 g/日、小児（6～11 歳）では 0.8 g/日、小児（3～5 歳）では 0.4 g/日であると考えられた。

なお、第 I/II 相試験において使用された治験薬は、ポンプ式のチューブに充填されており、かつ 1 日 3 プッシュを上限（1 プッシュあたり約 125 mg）としていたことから、正確な投与量の算出は不可能であるものの、過量投与に至る事例はなかったと推察された。

表 2.7.4.5-22 検証試験及び長期試験における塗布上限量

年齢区分	体表面積の目安	1 日あたりの塗布上限量	検証試験	長期試験
			処方本数の上限（次回来院まで）	処方本数の上限（1 ヵ月あたり）
5 歳以下	0.8 m^2未満	400 mg	10 g チューブ 2 本	10 g チューブ 2 本
6～11 歳	0.8 m^2以上 1.3 m^2未満	600 mg	10 g チューブ 3 本	10 g チューブ 2 本
12 歳以上	1.3 m^2以上	800 mg	10 g チューブ 4 本	10 g チューブ 3 本

表 2.7.4.5-23 平均投与量の要約統計量（検証試験）

集団	時期*	例数	平均値（mg/日）	標準偏差	最小値（mg/日）	最大値（mg/日）
全体	投与開始～投与開始 12 週後	30	695.69	242.345	195.2	1223.8
成人（19 歳以上）	投与開始～投与開始 12 週後	17	741.34	259.531	195.2	1223.8
小児（18 歳以下）	投与開始～投与開始 12 週後	13	636.00	212.868	298.8	984.7
6～11 歳	投与開始～投与開始 12 週後	6	588.78	192.474	298.8	777.4
12～18 歳	投与開始～投与開始 12 週後	7	676.46	235.826	346.8	984.7

*：平均投与量は治験薬配布日～次回の治験薬配布日前日までを投与期間として算出

表 2.7.4.5-24 平均投与量の要約統計量（長期試験）

項目		区分	要約統計量					
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
1日平均投与量（mg/日）		全体	94	483.11	183.681	51.7	496.0	882.5
		成人（19歳以上）	44	512.14	198.647	114.9	528.2	882.5
		小児（18歳以下）	50	457.56	167.281	51.7	470.7	823.2
		3～5歳	4	248.07	109.756	155.9	227.4	381.6
		6～11歳	22	445.93	110.833	183.0	468.0	627.3
		12～18歳	24	503.14	192.091	51.7	507.6	823.2
時期別	全体	投与開始日～投与開始12週後	94	530.58	185.081	110.0	528.5	931.5
		投与開始12週後～投与開始16週後	89	515.17	205.797	76.2	512.1	1017.1
		投与開始16週後～投与開始21週後	86	489.11	200.167	55.8	471.4	932.4
		投与開始21週後～投与開始26週後	86	468.00	197.976	60.0	464.2	953.6
		投与開始26週後～投与開始39週後	85	479.16	199.099	17.9	456.1	852.2
		投与開始39週後～投与開始52週後	87	471.02	242.624	-700.0	492.3	903.6
		投与開始52週後以降	3	487.76	52.247	447.6	468.8	546.8
	成人	投与開始日～投与開始12週後	44	559.85	191.220	110.0	602.1	931.5
		投与開始12週後～投与開始16週後	40	561.86	218.069	76.2	602.5	1017.1
		投与開始16週後～投与開始21週後	38	530.38	223.327	55.8	582.1	932.4
		投与開始21週後～投与開始26週後	37	509.04	220.551	60.0	528.6	953.6
		投与開始26週後～投与開始39週後	38	505.70	209.295	93.4	476.1	852.2
		投与開始39週後～投与開始52週後	39	514.76	227.914	93.8	505.2	900.0
		投与開始52週後以降	2	497.23	70.157	447.6	497.2	546.8
	小児	投与開始日～投与開始12週後	50	504.81	177.426	144.7	518.5	829.6
		投与開始12週後～投与開始16週後	49	477.05	188.966	82.1	500.0	938.1
		投与開始16週後～投与開始21週後	48	456.44	175.304	188.1	437.4	877.3
		投与開始21週後～投与開始26週後	49	437.01	175.061	158.8	437.8	765.7
		投与開始26週後～投与開始39週後	47	457.70	190.001	17.9	451.4	835.7
		投与開始39週後～投与開始52週後	48	435.48	250.674	-700.0	481.6	903.6
		投与開始52週後以降	1	468.83	－	468.8	468.8	468.8
	3～5歳	投与開始日～投与開始12週後	4	233.30	88.224	144.7	223.5	341.6
		投与開始12週後～投与開始16週後	4	310.65	169.287	157.1	282.7	520.0
		投与開始16週後～投与開始21週後	4	286.13	87.887	188.1	297.9	360.7
		投与開始21週後～投与開始26週後	4	224.31	55.712	158.8	227.6	283.3
		投与開始26週後～投与開始39週後	4	213.82	156.104	17.9	226.4	384.6
		投与開始39週後～投与開始52週後	4	292.57	154.205	146.9	261.7	500.0
		投与開始52週後以降	0	－	－	－	－	－
	6～11歳	投与開始日～投与開始12週後	22	453.03	113.313	244.1	470.7	611.7
		投与開始12週後～投与開始16週後	22	422.57	144.368	82.1	481.9	589.3
		投与開始16週後～投与開始21週後	21	417.95	127.634	219.0	432.1	636.4
		投与開始21週後～投与開始26週後	22	414.72	124.160	174.3	420.7	597.1
		投与開始26週後～投与開始39週後	21	446.71	123.295	119.8	456.1	596.5
		投与開始39週後～投与開始52週後	22	475.35	166.866	103.3	491.0	903.6
		投与開始52週後以降	1	468.83	－	468.8	468.8	468.8
	12～18歳	投与開始日～投与開始12週後	24	597.53	173.123	218.0	590.9	829.6
		投与開始12週後～投与開始16週後	23	558.10	198.083	246.4	550.0	938.1
		投与開始16週後～投与開始21週後	23	521.20	196.770	248.6	565.7	877.3
		投与開始21週後～投与開始26週後	23	495.31	198.622	193.8	537.1	765.7
		投与開始26週後～投与開始39週後	22	512.53	215.680	187.1	538.0	835.7
		投与開始39週後～投与開始52週後	22	421.59	321.927	-700.0	472.8	844.0
		投与開始52週後以降	0	－	－	－	－	－

＊：平均投与量は治験薬配布日～次回の治験薬配布日前日までを投与期間として算出

表 2.7.4.5-25 塗布上限量を超えた症例の一覧（検証試験：本剤群）

識別コード	成人/小児	塗布上限量	1日あたりの平均投与量	塗布上限量からの逸脱量	有害事象						血中濃度*3 (ng/mL)
					発現件数	事象名 (MedDRA PT)	治験薬投与に関する処置	転帰	因果関係	発現部位	
NPC-[redacted]	成人	800 mg	1223.8 mg	423.8 mg	3	急性膵炎*1	投与量変更せず	回復	否定できない	－	0.3684
						胃出血*1	投与量変更せず	回復	否定できる	－	
						そう痒症	投与量変更せず	回復	否定できない	治験薬塗布部位	
NPC-[redacted]	成人	800 mg	835.7 mg	35.7 mg	1	皮膚刺激	投与量変更せず	回復	否定できない	未塗布部位	ND
NPC-[redacted]	成人	800 mg	1057.1 mg	257.1 mg	3	ざ瘡*2	投与中止	回復	否定できない	治験薬塗布部位	0.5033
						腫脹	投与量変更せず	回復	否定できる	未塗布部位	
						外陰部腟カンジダ症	投与量変更せず	回復	否定できる	未塗布部位	
NPC-[redacted]	小児	600 mg	728.6 mg	128.6 mg	4	胃腸炎	投与量変更せず	回復	否定できる	－	0.3090
						紅斑	投与量変更せず	回復	否定できる	治験薬塗布部位	
						発熱	投与量変更せず	回復	否定できる	－	
						血圧低下	投与量変更せず	回復	否定できる	－	
NPC-[redacted]	小児	800 mg	915.5 mg	115.5 mg	0	－	－	－	－	－	0.2180
NPC-[redacted]	成人	800 mg	976.2 mg	176.2 mg	1	適用部位刺激感	投与量変更せず	回復	否定できない	治験薬塗布部位	0.1708
NPC-[redacted]	成人	800 mg	1011.0 mg	211.0 mg	1	そう痒症	投与量変更せず	回復	否定できる	未塗布部位	0.3311
NPC-[redacted]	小児	800 mg	984.7 mg	184.7 mg	1	適用部位刺激感	投与量変更せず	回復	否定できない	治験薬塗布部位	0.1509
NPC-[redacted]	小児	600 mg	732.1 mg	132.1 mg	2	皮膚乾燥	投与量変更せず	回復	否定できない	治験薬塗布部位	0.1578
						円形脱毛症	投与量変更せず	軽快	否定できる	未塗布部位	
NPC-[redacted]	小児	600 mg	777.4 mg	177.4 mg	3	適用部位刺激感	投与量変更せず	回復	否定できない	治験薬塗布部位	0.2737
						皮膚乾燥	投与量変更せず	回復	否定できない	治験薬塗布部位	
						腸炎	投与量変更せず	回復	否定できる	－	
NPC-[redacted]	成人	800 mg	813.5 mg	13.5 mg	1	適用部位刺激感	投与量変更せず	回復	否定できない	治験薬塗布部位	0.2938
NPC-[redacted]	成人	800 mg	985.5 mg	185.5 mg	4	口内炎	投与量変更せず	回復	否定できる	未塗布部位	0.1757
						ざ瘡様皮膚炎	投与量変更せず	回復	否定できない	治験薬塗布部位	
						皮膚乾燥	投与量変更せず	回復	否定できない	治験薬塗布部位	
						皮膚創傷	投与量変更せず	回復	否定できる	治験薬塗布部位	

ND：定量限界（0.1 ng/mL）未満
*1：（2.7.4.2.1.3 ）
*2：（2.7.4.2.1.4.2 ）
*3：投与開始 4 週後及び 12 週後の測定値のうち最大値
引用先：＜5.3.5.1-2＞表 16.2.5.5.　表 16.2.5.6.　表 16.2.7.1.

表 2.7.4.5-26 塗布上限量を超えた症例の一覧（長期試験）

識別コード	成人小児	塗布上限量	1日あたりの平均投与量	塗布上限量からの逸脱量	有害事象						血中濃度*1 (ng/mL)
					発現件数	事象名 (MedDRA PT)	治験薬投与に関する処置	転帰	因果関係	発現部位	
NPC-[redacted]	成人	800 mg	809 mg	9 mg	1	歯肉炎	投与量変更せず	回復	否定できる	－	0.2441
NPC-[redacted]	小児	800 mg	823 mg	23 mg	1	薬疹	投与量変更せず	回復	否定できる	未塗布部位	0.2886
NPC-[redacted]	小児	400 mg	420 mg	20 mg	2	血中トリグリセリド増加	投与量変更せず	回復	否定できる	－	ND
						脳浮腫	投与量変更せず	回復	否定できる	－	0.2226
NPC-[redacted]	成人	800 mg	801 mg	1 mg	3	適用部位刺激感	投与量変更せず	回復	否定できない	治験薬塗布部位	0.2226
						皮膚乾燥	投与量変更せず	回復	否定できない	治験薬塗布部位	0.2226
						蕁麻疹	投与量変更せず	回復	否定できる	未塗布部位	0.1668
NPC-[redacted]	成人	800 mg	882 mg	82 mg	0	－	－	－	－	－	－
NPC-[redacted]	成人	800 mg	863 mg	63 mg	2	上咽頭炎	投与量変更せず	回復	否定できる	－	0.3903
						下腹部痛	投与量変更せず	回復	否定できる	－	0.2936
						卵巣出血	投与量変更せず	回復	否定できる	－	0.2936
						皮膚乾燥	投与量変更せず	未回復	否定できる	未塗布部位	0.3710
NPC-[redacted]	小児	600 mg	627 mg	27 mg	10	口角口唇炎	投与量変更せず	回復	否定できる	未塗布部位	0.2942
						適用部位刺激感	投与量変更せず	回復	否定できない	治験薬塗布部位	0.2942
						外耳炎	投与量変更せず	回復	否定できる	－	0.2942
						上咽頭炎	投与量変更せず	回復	否定できる	－	0.2942
						角膜落屑	投与量変更せず	回復	否定できる	－	0.2942
						上咽頭炎	投与量変更せず	回復	否定できる	－	0.1787
						腸炎	投与量変更せず	回復	否定できる	－	0.1787
						皮膚炎	投与量変更せず	未回復	否定できる	未塗布部位	0.1787
						上咽頭炎	投与量変更せず	回復	否定できる	－	0.2271
						上咽頭炎	投与量変更せず	回復	否定できる	－	0.2271

*1：発現時直近のシロリムス濃度
ND：定量限界（0.1 ng/mL）未満
引用先：＜5.3.5.2-2＞表 16.2.5.1.　表 16.2.5.8.　表 16.2.5.10.　表 16.2.7.1.　表 16.2.7.11.

2.7.4.5.6 薬物乱用

本剤の臨床試験において、薬物乱用が疑われる有害事象は認められなかった。また、文献情報において、薬物乱用は報告されていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

本剤の臨床試験において、投与終了後に発現した有害事象とその発現率は、上咽頭炎及び処置による疼痛が各 3.3%、毛包炎、鼻出血、気胸、そう痒症、節足動物刺傷、処置による低血圧並びに治療的塞栓術が各 1.7%であった。これらの有害事象の発現例数は 1～2 例であり、すべての事象が治験薬との因果関係は否定された。従って、本剤の投与中止に伴う離脱症状及び反跳現象はないものと考えられた。(2.7.4.2.1.1.3 、2.7.4.2.1.1.4)

なお、文献情報において、離脱症状及び反跳現象が発現するという報告はされていない。

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

本剤の臨床試験において、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に関する検討はなされていない。また、文献情報において、これらに関する報告はなされていない。

2.7.4.6 市販後データ

該当しない。

ただし、本剤と有効成分が同一であるラパリムス錠 1 mg は、「リンパ脈管筋腫症」の効能・効果で、2014 年 7 月に製造販売承認されている。

第 5 回安全性定期報告書(2016 年 3 月 15 日～2017 年 3 月 14 日)を、2017 年 6 月 8 日＜5.3.6-1 参＞に PMDA に提出している。

2.7.4.7 付録

2.7.4.7.1 臨床検査項目の要約統計量及び推移図

2.7.4.7.1.1 第 I/II 相試験における臨床検査項目の要約統計量及び推移図

2.7.4.3.1 項の付録として、第 I/II 相試験における血液学的検査の要約統計量を表 2.7.4.7-1 に、検査項目ごとの推移図を図 2.7.4.7-1～10 に示し、血液生化学的検査項目の要約統計量を表 2.7.4.7-2 に、検査項目ごとの推移図を図 2.7.4.7-11～27 に示す。また、尿検査の各測定値の投与前後のクロステーブルを表 2.7.4.7-3 に示した。

表 2.7.4.7-1 血液学的検査の要約統計量（第 I/II 相試験）

検査項目	集団	群	時期	要約統計量							
				例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%信頼区間	
										下限	上限
白血球数	全体	本剤群	ベースライン	24	6.046	1.2653	3.59	5.860	8.81	5.5115	6.5801
($10^3/\mu L$)			投与開始2週後	24	6.145	1.6416	3.16	6.085	9.94	5.4514	6.8378
			投与開始4週後	24	5.873	1.3269	2.91	5.765	9.10	5.3126	6.4332
			投与開始8週後	23	5.554	1.3362	2.53	5.680	8.11	4.9761	6.1317
			投与開始12週後	24	5.933	1.2501	4.08	5.780	8.93	5.4046	6.4604
		プラセボ群	ベースライン	12	6.295	2.0408	3.15	5.810	10.88	4.9983	7.5917
			投与開始2週後	12	6.373	1.8853	3.27	6.060	10.34	5.1746	7.5704
			投与開始4週後	12	6.076	1.0204	4.38	5.850	8.01	5.4275	6.7242
			投与開始8週後	12	6.269	1.6709	3.33	6.160	8.78	5.2075	7.3308
			投与開始12週後	12	6.353	2.3479	2.96	5.955	10.11	4.8607	7.8443
	成人	本剤群	ベースライン	12	6.226	1.3850	3.59	6.290	8.81	5.3458	7.1058
			投与開始2週後	12	6.118	1.2277	4.37	6.085	7.87	5.3383	6.8984
			投与開始4週後	12	5.666	0.8297	4.68	5.480	7.22	5.1387	6.1930
			投与開始8週後	12	5.733	1.2690	3.95	5.520	8.11	4.9271	6.5396
			投与開始12週後	12	6.038	1.0892	4.14	6.015	7.88	5.3455	6.7295
		プラセボ群	ベースライン	6	6.472	2.6721	3.15	5.845	10.88	3.6675	9.2759
			投与開始2週後	6	6.117	1.9434	3.27	6.060	8.24	4.0772	8.1561
			投与開始4週後	6	5.837	1.2101	4.38	5.805	8.01	4.5668	7.1065
			投与開始8週後	6	5.903	2.0017	3.33	5.700	8.78	3.8027	8.0039
			投与開始12週後	6	5.897	2.4934	2.96	6.085	9.50	3.2800	8.5133
	小児	本剤群	ベースライン	12	5.866	1.1656	4.45	5.380	8.11	5.1252	6.6064
			投与開始2週後	12	6.171	2.0312	3.16	5.985	9.94	4.8802	7.4614
			投与開始4週後	12	6.080	1.7028	2.91	6.490	9.10	4.9981	7.1619
			投与開始8週後	11	5.358	1.4408	2.53	5.760	7.58	4.3902	6.3262
			投与開始12週後	12	5.828	1.4343	4.08	5.605	8.93	4.9162	6.7388
		プラセボ群	ベースライン	6	6.118	1.3957	4.21	5.810	8.36	4.6536	7.5831
			投与開始2週後	6	6.628	1.9712	4.95	6.065	10.34	4.5596	8.6970
			投与開始4週後	6	6.315	0.8301	5.11	6.345	7.31	5.4439	7.1861
			投与開始8週後	6	6.635	1.3470	5.13	6.295	8.54	5.2214	8.0486
			投与開始12週後	6	6.808	2.3265	4.61	5.955	10.11	4.3669	9.2498
赤血球数	全体	本剤群	ベースライン	24	4.660	0.3909	3.83	4.615	5.72	4.4954	4.8255
($10^6/\mu L$)			投与開始2週後	24	4.643	0.3911	3.72	4.620	5.55	4.4782	4.8085
			投与開始4週後	24	4.681	0.4184	3.78	4.715	5.66	4.5046	4.8579
			投与開始8週後	23	4.701	0.4404	3.65	4.630	5.72	4.5109	4.8918
			投与開始12週後	24	4.686	0.3784	3.62	4.735	5.38	4.5265	4.8460
		プラセボ群	ベースライン	12	4.668	0.3929	4.16	4.540	5.41	4.4187	4.9180
			投与開始2週後	12	4.618	0.3425	4.08	4.670	5.09	4.3999	4.8351
			投与開始4週後	12	4.584	0.4334	3.94	4.610	5.27	4.3088	4.8595
			投与開始8週後	12	4.620	0.4910	3.49	4.695	5.20	4.3080	4.9320
			投与開始12週後	12	4.708	0.4559	3.87	4.695	5.35	4.4178	4.9972
	成人	本剤群	ベースライン	12	4.768	0.4342	4.28	4.565	5.72	4.4925	5.0442
			投与開始2週後	12	4.747	0.3858	4.34	4.635	5.55	4.5015	4.9918
			投与開始4週後	12	4.786	0.4396	4.15	4.655	5.66	4.5065	5.0652
			投与開始8週後	12	4.763	0.4906	4.12	4.635	5.72	4.4508	5.0742
			投与開始12週後	12	4.709	0.3763	4.24	4.625	5.38	4.4701	4.9483
		プラセボ群	ベースライン	6	4.757	0.4433	4.16	4.730	5.41	4.2915	5.2219
			投与開始2週後	6	4.620	0.3787	4.08	4.670	5.09	4.2225	5.0175
			投与開始4週後	6	4.647	0.4979	3.94	4.690	5.27	4.1242	5.1691
			投与開始8週後	6	4.615	0.5724	3.49	4.780	5.06	4.0144	5.2156
			投与開始12週後	6	4.760	0.5386	3.87	4.815	5.35	4.1948	5.3252
	小児	本剤群	ベースライン	12	4.553	0.3248	3.83	4.640	4.90	4.3461	4.7589
			投与開始2週後	12	4.540	0.3843	3.72	4.620	4.97	4.2958	4.7842
			投与開始4週後	12	4.577	0.3859	3.78	4.730	5.03	4.3315	4.8219
			投与開始8週後	11	4.635	0.3906	3.65	4.580	5.12	4.3721	4.8970
			投与開始12週後	12	4.663	0.3958	3.62	4.780	5.10	4.4119	4.9148
		プラセボ群	ベースライン	6	4.580	0.3526	4.25	4.475	5.18	4.2099	4.9501
			投与開始2週後	6	4.615	0.3385	4.18	4.660	5.04	4.2598	4.9702
			投与開始4週後	6	4.522	0.3950	3.99	4.575	4.99	4.1072	4.9362
			投与開始8週後	6	4.625	0.4503	4.14	4.540	5.20	4.1525	5.0975
			投与開始12週後	6	4.655	0.4007	4.15	4.695	5.09	4.2345	5.0755
好中球	全体	本剤群	ベースライン	24	51.75	11.030	26.6	50.30	74.0	47.097	56.412
(%)			投与開始2週後	24	54.71	9.804	38.2	53.95	75.2	50.569	58.848
			投与開始4週後	24	51.15	7.771	34.7	51.50	63.9	47.869	54.431
			投与開始8週後	23	50.71	10.945	30.6	52.60	69.9	45.980	55.446
			投与開始12週後	24	52.63	9.610	37.0	52.15	75.9	48.575	56.691
		プラセボ群	ベースライン	12	50.48	12.813	32.3	49.10	75.7	42.342	58.624
			投与開始2週後	12	50.84	13.456	33.6	51.50	72.5	42.292	59.391
			投与開始4週後	12	51.25	15.041	27.3	46.10	78.0	41.693	60.807
			投与開始8週後	12	50.17	12.781	26.3	49.45	69.5	42.046	58.287
			投与開始12週後	12	49.48	12.952	35.2	43.90	72.9	41.246	57.704
	成人	本剤群	ベースライン	12	57.91	9.171	47.8	56.50	74.0	52.081	63.735
			投与開始2週後	12	57.56	8.008	48.4	55.50	72.4	52.470	62.646
			投与開始4週後	12	54.56	6.068	44.6	55.40	63.9	50.703	58.414
			投与開始8週後	12	57.63	7.599	44.5	57.10	69.9	52.805	62.461
			投与開始12週後	12	55.50	8.217	45.7	52.90	75.9	50.279	60.721
		プラセボ群	ベースライン	6	59.50	11.013	48.6	57.15	75.7	47.942	71.058
			投与開始2週後	6	58.92	11.846	39.8	58.25	72.5	46.485	71.348
			投与開始4週後	6	63.18	10.562	46.6	64.20	78.0	52.099	74.268
			投与開始8週後	6	59.05	9.662	43.3	60.20	69.5	48.910	69.190
			投与開始12週後	6	56.63	14.313	38.4	56.75	72.9	41.613	71.654
	小児	本剤群	ベースライン	12	45.60	9.362	26.6	45.70	58.3	39.652	51.548
			投与開始2週後	12	51.86	10.913	38.2	49.45	75.2	44.924	58.792
			投与開始4週後	12	47.74	8.005	34.7	48.05	59.1	42.655	52.828
			投与開始8週後	11	43.16	8.937	30.6	41.90	56.9	37.160	49.168
			投与開始12週後	12	49.77	10.377	37.0	49.30	70.4	43.174	56.360
		プラセボ群	ベースライン	6	41.47	6.690	32.3	41.15	51.4	34.446	48.488
			投与開始2週後	6	42.77	10.075	33.6	38.60	60.7	32.193	53.340
			投与開始4週後	6	39.32	6.662	27.3	40.15	45.6	32.325	46.308
			投与開始8週後	6	41.28	8.753	26.3	42.40	50.6	32.097	50.469
			投与開始12週後	6	42.32	6.419	35.2	41.20	53.6	35.580	49.053

表 2.7.4.7-1 血液学的検査の要約統計量（第 I/II 相試験）（続き）

検査項目	集団	群	時期	要約統計量							
				例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%信頼区間	
										下限	上限
リンパ球 (%)	全体	本剤群	ベースライン	24	38.52	10.985	19.9	38.75	68.2	33.878	43.155
			投与開始2週後	24	35.67	8.907	17.5	36.25	52.8	31.910	39.432
			投与開始4週後	24	38.86	7.451	27.9	38.20	55.9	35.716	42.009
			投与開始8週後	23	37.88	9.976	20.5	36.40	58.6	33.564	42.192
			投与開始12週後	24	36.15	10.786	16.6	37.95	56.2	31.591	40.700
		プラセボ群	ベースライン	12	38.47	10.725	15.1	41.05	54.6	31.653	45.281
			投与開始2週後	12	37.23	11.293	18.2	36.30	52.3	30.050	44.400
			投与開始4週後	12	36.00	12.359	14.9	37.75	55.4	28.148	43.852
			投与開始8週後	12	37.49	10.573	19.1	38.60	58.1	30.774	44.210
			投与開始12週後	12	37.38	9.833	17.6	40.20	47.3	31.136	43.631
	成人	本剤群	ベースライン	12	33.38	8.048	19.9	33.40	43.7	28.270	38.497
			投与開始2週後	12	34.10	7.946	20.4	34.65	45.9	29.052	39.148
			投与開始4週後	12	36.84	6.326	27.9	36.55	46.6	32.822	40.861
			投与開始8週後	12	33.17	8.013	20.5	33.75	46.0	28.076	38.258
			投与開始12週後	12	33.43	9.091	18.4	33.65	46.9	27.649	39.201
		プラセボ群	ベースライン	6	31.88	11.036	15.1	33.40	44.9	20.302	43.465
			投与開始2週後	6	32.28	11.287	18.2	33.20	49.5	20.439	44.128
			投与開始4週後	6	27.82	10.949	14.9	27.55	46.2	16.326	39.307
			投与開始8週後	6	30.93	9.325	19.1	31.95	43.2	21.148	40.719
			投与開始12週後	6	32.20	11.565	17.6	34.40	47.0	20.063	44.337
	小児	本剤群	ベースライン	12	43.65	11.403	26.1	42.80	68.2	36.405	50.895
			投与開始2週後	12	37.24	9.868	17.5	37.60	52.8	30.972	43.511
			投与開始4週後	12	40.88	8.194	28.0	42.00	55.9	35.677	46.090
			投与開始8週後	11	43.02	9.625	28.3	41.40	58.6	36.552	49.484
			投与開始12週後	12	38.87	12.019	16.6	38.60	56.2	31.230	46.503
		プラセボ群	ベースライン	6	45.05	5.219	39.4	44.70	54.6	39.573	50.527
			投与開始2週後	6	42.17	9.725	28.0	43.25	52.3	31.961	52.373
			投与開始4週後	6	44.18	7.445	36.9	41.90	55.4	36.371	51.996
			投与開始8週後	6	44.05	7.468	37.3	41.40	58.1	36.213	51.887
			投与開始12週後	6	42.57	3.806	36.1	43.35	47.3	38.572	46.561
単球 (%)	全体	本剤群	ベースライン	24	6.08	1.815	3.4	5.75	10.8	5.309	6.841
			投与開始2週後	24	5.83	2.015	3.6	5.95	12.7	4.982	6.684
			投与開始4週後	24	5.76	1.532	3.9	5.25	10.0	5.111	6.405
			投与開始8週後	23	6.41	1.946	3.9	5.80	11.1	5.571	7.255
			投与開始12週後	24	5.77	1.677	3.0	5.60	9.7	5.063	6.479
		プラセボ群	ベースライン	12	6.14	2.011	3.9	5.80	11.2	4.864	7.419
			投与開始2週後	12	5.86	2.574	3.3	5.80	12.8	4.223	7.494
			投与開始4週後	12	6.48	3.104	4.2	6.10	15.9	4.511	8.455
			投与開始8週後	12	5.88	2.594	3.8	5.05	13.3	4.227	7.523
			投与開始12週後	12	6.54	3.209	3.8	5.75	15.8	4.502	8.581
	成人	本剤群	ベースライン	12	5.68	1.419	3.4	5.60	8.1	4.782	6.585
			投与開始2週後	12	5.33	1.351	3.6	5.25	7.5	4.467	6.183
			投与開始4週後	12	5.44	1.151	3.9	5.10	8.0	4.710	6.173
			投与開始8週後	12	5.77	1.551	4.2	5.40	9.8	4.781	6.752
			投与開始12週後	12	5.58	1.565	3.0	5.60	7.7	4.589	6.578
		プラセボ群	ベースライン	6	5.55	1.349	3.9	5.65	7.0	4.135	6.965
			投与開始2週後	6	5.12	1.520	3.3	5.00	7.0	3.522	6.712
			投与開始4週後	6	5.67	0.836	4.5	6.10	6.4	4.789	6.544
			投与開始8週後	6	5.45	1.410	3.9	5.05	7.8	3.971	6.929
			投与開始12週後	6	5.77	1.833	3.8	5.40	9.1	3.843	7.690
	小児	本剤群	ベースライン	12	6.47	2.130	3.8	5.75	10.8	5.113	7.820
			投与開始2週後	12	6.34	2.470	3.6	6.20	12.7	4.772	7.911
			投与開始4週後	12	6.08	1.835	4.4	5.30	10.0	4.909	7.241
			投与開始8週後	11	7.12	2.154	3.9	7.10	11.1	5.671	8.565
			投与開始12週後	12	5.96	1.832	3.4	5.80	9.7	4.794	7.122
		プラセボ群	ベースライン	6	6.73	2.497	4.2	5.90	11.2	4.113	9.354
			投与開始2週後	6	6.60	3.309	3.6	6.00	12.8	3.128	10.072
			投与開始4週後	6	7.30	4.346	4.2	5.65	15.9	2.739	11.861
			投与開始8週後	6	6.30	3.519	3.8	5.15	13.3	2.608	9.992
			投与開始12週後	6	7.32	4.226	4.3	5.85	15.8	2.881	11.752
好酸球 (%)	全体	本剤群	ベースライン	24	2.91	3.694	0.0	1.80	18.5	1.353	4.472
			投与開始2週後	24	3.08	3.214	0.0	2.45	14.1	1.718	4.432
			投与開始4週後	24	3.47	3.446	0.0	2.30	14.6	2.016	4.926
			投与開始8週後	23	4.18	4.410	0.0	2.80	16.9	2.275	6.090
			投与開始12週後	24	4.74	6.064	0.0	2.40	22.2	2.181	7.302
		プラセボ群	ベースライン	12	4.13	3.405	0.8	3.00	10.7	1.970	6.297
			投与開始2週後	12	5.24	4.523	1.1	3.80	15.4	2.368	8.115
			投与開始4週後	12	5.41	4.868	0.3	2.90	12.7	2.316	8.501
			投与開始8週後	12	5.47	4.425	1.1	3.90	12.8	2.655	8.278
			投与開始12週後	12	5.63	3.701	1.4	5.05	12.8	3.273	7.977
	成人	本剤群	ベースライン	12	2.14	1.799	0.7	1.35	6.9	0.999	3.285
			投与開始2週後	12	2.13	1.452	0.9	1.80	5.9	1.203	3.047
			投与開始4週後	12	2.35	1.480	0.8	2.15	6.4	1.409	3.291
			投与開始8週後	12	2.56	2.167	0.8	2.10	8.7	1.182	3.935
			投与開始12週後	12	4.64	6.202	1.0	2.35	22.2	0.701	8.582
		プラセボ群	ベースライン	6	2.30	1.147	0.8	2.60	3.5	1.096	3.504
			投与開始2週後	6	2.88	1.314	1.2	3.10	4.4	1.505	4.262
			投与開始4週後	6	2.53	2.222	0.3	1.80	6.4	0.201	4.866
			投与開始8週後	6	3.50	2.252	1.1	3.40	7.3	1.137	5.863
			投与開始12週後	6	4.35	2.667	1.4	4.05	8.0	1.552	7.148
	小児	本剤群	ベースライン	12	3.68	4.898	0.0	2.70	18.5	0.571	6.796
			投与開始2週後	12	4.03	4.186	0.0	2.70	14.1	1.365	6.685
			投与開始4週後	12	4.59	4.461	0.0	3.10	14.6	1.757	7.426
			投与開始8週後	11	5.95	5.569	0.0	4.60	16.9	2.214	9.696
			投与開始12週後	12	4.84	6.196	0.0	2.75	20.0	0.905	8.778
		プラセボ群	ベースライン	6	5.97	4.015	1.4	6.00	10.7	1.753	10.180
			投与開始2週後	6	7.60	5.471	1.1	7.15	15.4	1.859	13.341
			投与開始4週後	6	8.28	5.230	1.2	11.05	12.7	2.795	13.772
			投与開始8週後	6	7.43	5.360	1.9	7.70	12.8	1.809	13.058
			投与開始12週後	6	6.90	4.374	1.5	6.85	12.8	2.310	11.490

表 2.7.4.7-1 血液学的検査の要約統計量（第 I/II 相試験）（続き）

検査項目	集団	群	時期	要約統計量							
				例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%信頼区間	
										下限	上限
好塩基球 (%)	全体	本剤群	ベースライン	24	0.74	0.402	0.1	0.70	1.7	0.572	0.911
			投与開始2週後	24	0.71	0.419	0.1	0.60	1.6	0.535	0.890
			投与開始4週後	24	0.76	0.360	0.3	0.70	1.7	0.606	0.910
			投与開始8週後	23	0.81	0.426	0.3	0.70	1.8	0.629	0.997
			投与開始12週後	24	0.71	0.414	0.2	0.70	1.9	0.534	0.883
		プラセボ群	ベースライン	12	0.78	0.379	0.2	0.75	1.4	0.534	1.016
			投与開始2週後	12	0.83	0.438	0.2	0.85	1.5	0.555	1.111
			投与開始4週後	12	0.86	0.382	0.2	0.80	1.6	0.615	1.101
			投与開始8週後	12	1.00	0.488	0.4	0.90	1.8	0.690	1.310
			投与開始12週後	12	1.05	0.545	0.2	1.15	2.1	0.704	1.396
	成人	本剤群	ベースライン	12	0.88	0.439	0.1	0.95	1.7	0.605	1.162
			投与開始2週後	12	0.89	0.373	0.3	1.00	1.3	0.655	1.129
			投与開始4週後	12	0.81	0.332	0.4	0.75	1.3	0.598	1.019
			投与開始8週後	12	0.88	0.461	0.4	0.65	1.8	0.582	1.168
			投与開始12週後	12	0.85	0.458	0.3	0.70	1.9	0.559	1.141
		プラセボ群	ベースライン	6	0.77	0.378	0.3	0.70	1.3	0.370	1.163
			投与開始2週後	6	0.80	0.385	0.3	0.85	1.2	0.396	1.204
			投与開始4週後	6	0.80	0.310	0.5	0.70	1.4	0.475	1.125
			投与開始8週後	6	1.07	0.484	0.5	0.90	1.8	0.558	1.575
			投与開始12週後	6	1.05	0.476	0.4	1.15	1.7	0.550	1.550
	小児	本剤群	ベースライン	12	0.60	0.319	0.2	0.55	1.3	0.397	0.803
			投与開始2週後	12	0.53	0.398	0.1	0.45	1.6	0.280	0.787
			投与開始4週後	12	0.71	0.394	0.3	0.60	1.7	0.458	0.959
			投与開始8週後	11	0.75	0.393	0.3	0.70	1.6	0.481	1.010
			投与開始12週後	12	0.57	0.323	0.2	0.50	1.2	0.362	0.772
		プラセボ群	ベースライン	6	0.78	0.417	0.2	0.80	1.4	0.346	1.221
			投与開始2週後	6	0.87	0.520	0.2	0.80	1.5	0.321	1.413
			投与開始4週後	6	0.92	0.467	0.2	0.85	1.6	0.427	1.406
			投与開始8週後	6	0.93	0.528	0.4	0.95	1.8	0.379	1.487
			投与開始12週後	6	1.05	0.653	0.2	1.05	2.1	0.364	1.736
血小板数 ($10^3/\mu L$)	全体	本剤群	ベースライン	24	260.8	63.76	137	239.5	410	233.82	287.68
			投与開始2週後	24	257.4	59.83	133	256.0	398	232.15	282.68
			投与開始4週後	24	266.0	59.41	131	261.5	384	240.91	291.09
			投与開始8週後	23	257.2	58.93	140	264.0	372	231.73	282.70
			投与開始12週後	24	261.3	76.79	121	247.5	484	228.91	293.76
		プラセボ群	ベースライン	12	270.1	50.28	200	273.0	354	238.13	302.03
			投与開始2週後	12	273.6	57.77	190	284.0	352	236.88	310.29
			投与開始4週後	12	267.0	59.03	184	264.0	359	229.50	304.50
			投与開始8週後	12	314.6	126.66	166	278.5	613	234.11	395.06
			投与開始12週後	12	278.8	75.70	192	277.0	455	230.65	326.85
	成人	本剤群	ベースライン	12	251.5	62.49	137	245.0	357	211.79	291.21
			投与開始2週後	12	243.3	54.63	133	251.0	325	208.62	278.04
			投与開始4週後	12	247.9	62.83	131	248.5	354	208.00	287.84
			投与開始8週後	12	251.3	65.79	140	261.5	372	209.53	293.13
			投与開始12週後	12	258.8	95.54	121	236.5	484	198.13	319.53
		プラセボ群	ベースライン	6	260.3	61.39	200	249.5	354	195.91	324.75
			投与開始2週後	6	254.5	69.96	190	232.0	352	181.08	327.92
			投与開始4週後	6	245.8	67.13	184	226.0	359	175.39	316.28
			投与開始8週後	6	306.0	164.53	166	268.0	613	133.33	478.67
			投与開始12週後	6	251.5	70.17	192	223.5	365	177.86	325.14
	小児	本剤群	ベースライン	12	270.0	66.41	211	239.5	410	227.81	312.19
			投与開始2週後	12	271.5	63.77	175	268.5	398	230.98	312.02
			投与開始4週後	12	284.1	52.15	213	283.0	384	250.95	317.22
			投与開始8週後	11	263.6	52.84	180	264.0	333	228.14	299.14
			投与開始12週後	12	263.8	56.47	213	250.0	416	227.95	299.71
		プラセボ群	ベースライン	6	279.8	39.57	236	278.5	329	238.30	321.36
			投与開始2週後	6	292.7	39.65	231	296.5	351	251.05	334.28
			投与開始4週後	6	288.2	45.65	225	296.0	345	240.26	336.07
			投与開始8週後	6	323.2	89.70	226	306.5	448	229.03	417.30
			投与開始12週後	6	306.0	76.81	234	291.0	455	225.39	386.61
ヘモグロビン (g/dL)	全体	本剤群	ベースライン	24	13.69	1.323	9.6	13.65	16.6	13.129	14.246
			投与開始2週後	24	13.71	1.409	9.2	13.90	16.4	13.118	14.307
			投与開始4週後	24	13.69	1.403	9.2	13.70	16.4	13.095	14.280
			投与開始8週後	23	13.76	1.519	8.6	14.10	15.9	13.104	14.418
			投与開始12週後	24	13.71	1.460	8.5	13.85	15.8	13.092	14.325
		プラセボ群	ベースライン	12	14.17	1.340	12.9	13.65	16.8	13.315	15.018
			投与開始2週後	12	13.89	1.215	12.4	13.60	16.0	13.119	14.664
			投与開始4週後	12	13.90	1.497	11.7	13.60	16.7	12.949	14.851
			投与開始8週後	12	13.82	1.603	10.5	13.75	16.2	12.798	14.835
			投与開始12週後	12	14.03	1.627	11.7	13.65	16.9	13.000	15.067
	成人	本剤群	ベースライン	12	14.12	1.220	12.0	13.95	16.6	13.341	14.892
			投与開始2週後	12	14.15	1.227	12.2	14.20	16.4	13.370	14.930
			投与開始4週後	12	14.10	1.224	12.2	13.95	16.4	13.322	14.878
			投与開始8週後	12	13.99	1.224	11.3	14.15	15.9	13.214	14.769
			投与開始12週後	12	13.93	1.054	12.2	13.90	15.8	13.263	14.603
		プラセボ群	ベースライン	6	14.80	1.670	12.9	14.60	16.8	13.048	16.552
			投与開始2週後	6	14.27	1.527	12.4	14.50	16.0	12.665	15.869
			投与開始4週後	6	14.40	1.885	12.0	14.45	16.7	12.422	16.378
			投与開始8週後	6	14.18	2.114	10.5	14.25	16.2	11.965	16.402
			投与開始12週後	6	14.68	2.087	11.7	14.70	16.9	12.494	16.873
	小児	本剤群	ベースライン	12	13.26	1.331	9.6	13.40	15.0	12.413	14.104
			投与開始2週後	12	13.28	1.492	9.2	13.35	15.1	12.327	14.223
			投与開始4週後	12	13.28	1.499	9.2	13.65	14.9	12.322	14.228
			投与開始8週後	11	13.51	1.816	8.6	14.00	15.4	12.289	14.729
			投与開始12週後	12	13.48	1.798	8.5	13.80	15.3	12.341	14.626
		プラセボ群	ベースライン	6	13.53	0.446	13.0	13.50	14.2	13.066	14.001
			投与開始2週後	6	13.52	0.763	12.4	13.55	14.7	12.716	14.317
			投与開始4週後	6	13.40	0.883	11.7	13.60	14.1	12.473	14.327
			投与開始8週後	6	13.45	0.927	11.8	13.50	14.5	12.477	14.423
			投与開始12週後	6	13.38	0.674	12.4	13.55	14.1	12.676	14.090

表 2.7.4.7-1 血液学的検査の要約統計量（第 I/II 相試験）（続き）

検査項目	集団	群	時期	要約統計量							
				例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%信頼区間	
										下限	上限
ヘマトクリット値 (%)	全体	本剤群	ベースライン	24	41.21	3.302	31.9	40.95	50.1	39.818	42.607
			投与開始2週後	24	41.04	3.335	30.8	41.20	48.4	39.633	42.450
			投与開始4週後	24	41.48	3.556	31.3	41.95	49.5	39.977	42.981
			投与開始8週後	23	41.56	3.704	29.7	41.80	47.8	39.959	43.163
			投与開始12週後	24	41.30	3.539	28.9	41.40	47.0	39.806	42.794
		プラセボ群	ベースライン	12	42.13	3.882	36.9	40.75	50.4	39.658	44.592
			投与開始2週後	12	41.78	3.247	38.4	40.20	48.1	39.712	43.838
			投与開始4週後	12	41.41	3.870	36.1	40.70	48.6	38.950	43.867
			投与開始8週後	12	41.35	4.077	33.5	41.90	48.0	38.760	43.940
			投与開始12週後	12	42.28	3.940	37.3	41.50	49.4	39.780	44.786
	成人	本剤群	ベースライン	12	42.75	2.953	39.3	41.85	50.1	40.874	44.626
			投与開始2週後	12	42.49	2.622	39.3	42.30	48.4	40.826	44.157
			投与開始4週後	12	42.84	3.146	38.6	43.10	49.5	40.843	44.841
			投与開始8週後	12	42.62	3.102	35.2	43.00	47.8	40.646	44.588
			投与開始12週後	12	42.19	2.704	38.5	41.90	47.0	40.474	43.910
		プラセボ群	ベースライン	6	44.18	4.302	40.0	43.60	50.4	39.669	48.698
			投与開始2週後	6	43.10	3.817	38.9	43.35	48.1	39.094	47.106
			投与開始4週後	6	43.10	4.714	37.8	43.25	48.6	38.153	48.047
			投与開始8週後	6	42.62	5.157	33.5	42.70	48.0	37.205	48.029
			投与開始12週後	6	44.17	4.860	37.3	44.80	49.4	39.066	49.267
	小児	本剤群	ベースライン	12	39.68	2.987	31.9	40.15	44.2	37.777	41.573
			投与開始2週後	12	39.59	3.435	30.8	40.40	44.6	37.409	41.774
			投与開始4週後	12	40.12	3.535	31.3	40.80	44.5	37.870	42.363
			投与開始8週後	11	40.41	4.099	29.7	41.30	45.9	37.655	43.163
			投与開始12週後	12	40.41	4.141	28.9	40.85	45.4	37.777	43.039
		プラセボ群	ベースライン	6	40.07	2.118	36.9	39.70	42.5	37.844	42.290
			投与開始2週後	6	40.45	2.099	38.4	39.80	44.5	38.247	42.653
			投与開始4週後	6	39.72	1.962	36.1	40.10	41.7	37.658	41.776
			投与開始8週後	6	40.08	2.473	36.3	40.15	42.8	37.488	42.679
			投与開始12週後	6	40.40	1.417	38.3	40.55	41.8	38.913	41.887

表 2.7.4.7-2 血液生化学的検査の要約統計量（第 I/II 相試験）

検査項目	集団	群	時期	要約統計量							
				例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%信頼区間	
										下限	上限
AST(U/L)	全体	本剤群	ベースライン	24	20.0	5.24	12	21.0	30	17.83	22.25
			投与開始2週後	24	19.0	5.28	11	19.0	28	16.77	21.23
			投与開始4週後	24	20.5	5.84	13	21.5	36	18.03	22.97
			投与開始8週後	24	20.1	5.40	12	20.5	29	17.80	22.37
			投与開始12週後	24	20.0	5.48	11	20.5	29	17.69	22.31
		プラセボ群	ベースライン	12	21.5	4.03	15	22.5	27	18.94	24.06
			投与開始2週後	12	21.8	5.52	12	21.5	29	18.32	25.34
			投与開始4週後	11	22.7	6.99	11	21.0	36	18.03	27.42
			投与開始8週後	10	20.0	5.06	10	20.5	27	16.38	23.62
			投与開始12週後	12	20.3	4.86	12	20.5	28	17.16	23.34
	成人	本剤群	ベースライン	12	17.9	4.62	12	16.5	26	14.98	20.85
			投与開始2週後	12	16.4	4.17	12	15.0	27	13.77	19.06
			投与開始4週後	12	17.3	3.70	14	16.5	25	14.98	19.68
			投与開始8週後	12	16.9	3.80	12	16.0	23	14.50	19.33
			投与開始12週後	12	17.0	4.20	11	15.5	25	14.33	19.67
		プラセボ群	ベースライン	6	20.0	3.90	15	20.5	25	15.91	24.09
			投与開始2週後	6	18.8	4.96	12	19.0	27	13.63	24.03
			投与開始4週後	6	22.3	8.85	11	20.0	36	13.05	31.62
			投与開始8週後	6	18.2	4.36	10	19.5	22	13.60	22.74
			投与開始12週後	6	18.0	4.24	12	19.0	23	13.55	22.45
	小児	本剤群	ベースライン	12	22.2	5.11	12	22.0	30	18.92	25.42
			投与開始2週後	12	21.6	5.14	11	21.5	28	18.32	24.85
			投与開始4週後	12	23.7	5.97	13	23.5	36	19.87	27.46
			投与開始8週後	12	23.3	4.97	13	24.5	29	20.09	26.41
			投与開始12週後	12	23.0	5.05	13	23.5	29	19.79	26.21
		プラセボ群	ベースライン	6	23.0	3.90	16	23.5	27	18.91	27.09
			投与開始2週後	6	24.8	4.58	17	25.5	29	20.03	29.64
			投与開始4週後	5	23.2	4.87	16	24.0	28	17.16	29.24
			投与開始8週後	4	22.8	5.32	16	24.0	27	14.29	31.21
			投与開始12週後	6	22.5	4.68	16	22.5	28	17.59	27.41
ALT(U/L)	全体	本剤群	ベースライン	24	15.5	10.24	7	13.0	54	11.13	19.78
			投与開始2週後	24	13.8	6.88	7	12.5	39	10.93	16.74
			投与開始4週後	24	15.2	9.23	8	13.5	55	11.27	19.06
			投与開始8週後	24	15.2	7.52	7	14.0	42	11.99	18.34
			投与開始12週後	24	15.1	6.12	8	13.0	33	12.54	17.71
		プラセボ群	ベースライン	12	17.9	6.53	8	15.5	28	13.77	22.07
			投与開始2週後	12	16.6	6.91	9	15.0	33	12.19	20.97
			投与開始4週後	12	19.3	11.41	9	15.5	43	12.00	26.50
			投与開始8週後	12	15.9	8.58	5	14.5	38	10.47	21.37
			投与開始12週後	12	15.3	5.85	6	16.0	27	11.62	19.05
	成人	本剤群	ベースライン	12	18.6	13.85	7	14.5	54	9.78	27.39
			投与開始2週後	12	15.5	9.23	7	12.0	39	9.64	21.36
			投与開始4週後	12	16.8	12.68	9	12.5	55	8.77	24.89
			投与開始8週後	12	16.3	10.36	7	13.5	42	9.67	22.83
			投与開始12週後	12	16.2	7.57	8	13.5	33	11.36	20.97
		プラセボ群	ベースライン	6	18.3	5.65	12	18.0	27	12.41	24.26
			投与開始2週後	6	15.0	4.94	9	15.0	21	9.82	20.18
			投与開始4週後	6	19.5	12.85	9	15.0	43	6.02	32.98
			投与開始8週後	6	14.5	6.09	5	16.0	22	8.11	20.89
			投与開始12週後	6	14.7	4.63	9	16.0	20	9.80	19.53
	小児	本剤群	ベースライン	12	12.3	2.50	10	12.5	18	10.75	13.92
			投与開始2週後	12	12.2	2.76	7	13.0	16	10.41	13.92
			投与開始4週後	12	13.5	3.32	8	13.5	18	11.39	15.61
			投与開始8週後	12	14.1	2.91	8	14.0	19	12.24	15.93
			投与開始12週後	12	14.1	4.34	8	13.0	23	11.33	16.84
		プラセボ群	ベースライン	6	17.5	7.84	8	15.0	28	9.27	25.73
			投与開始2週後	6	18.2	8.64	9	15.5	33	9.10	27.23
			投与開始4週後	6	19.0	11.01	9	15.5	40	7.45	30.55
			投与開始8週後	6	17.3	10.95	7	13.5	38	5.84	28.82
			投与開始12週後	6	16.0	7.27	6	14.5	27	8.37	23.63
ALP(U/L)	全体	本剤群	ベースライン	24	443.1	309.31	123	323.0	1247	312.51	573.74
			投与開始2週後	24	454.1	341.33	115	307.5	1196	310.00	598.25
			投与開始4週後	24	446.0	323.43	120	300.5	1205	309.38	582.53
			投与開始8週後	24	464.2	355.54	118	287.5	1350	314.08	614.34
			投与開始12週後	24	461.2	372.43	113	286.0	1549	303.95	618.47
		プラセボ群	ベースライン	12	469.3	294.43	164	359.0	986	282.18	656.32
			投与開始2週後	12	470.6	303.32	157	359.5	949	277.86	663.31
			投与開始4週後	12	486.8	306.52	171	371.5	967	292.00	681.50
			投与開始8週後	12	460.6	289.75	167	346.0	949	276.48	644.68
			投与開始12週後	12	491.7	324.23	150	364.5	1003	285.66	697.67
	成人	本剤群	ベースライン	12	231.9	91.01	123	204.5	427	174.09	289.74
			投与開始2週後	12	221.3	96.86	115	187.5	441	159.71	282.79
			投与開始4週後	12	222.5	100.10	120	187.0	436	158.90	286.10
			投与開始8週後	12	220.5	86.03	118	194.0	414	165.84	275.16
			投与開始12週後	12	219.5	81.44	113	196.5	427	167.76	271.24
		プラセボ群	ベースライン	6	224.5	52.94	164	207.5	291	168.94	280.06
			投与開始2週後	6	213.0	53.30	157	199.5	282	157.07	268.93
			投与開始4週後	6	225.8	53.00	171	212.5	294	170.22	281.45
			投与開始8週後	6	220.0	52.36	167	212.0	281	165.05	274.95
			投与開始12週後	6	216.7	57.29	150	207.5	288	156.54	276.79
	小児	本剤群	ベースライン	12	654.3	307.30	171	700.0	1247	459.08	849.58
			投与開始2週後	12	687.0	340.43	171	730.0	1196	470.70	903.30
			投与開始4週後	12	669.4	315.85	174	671.5	1205	468.73	870.10
			投与開始8週後	12	707.9	356.83	166	744.5	1350	481.20	934.63
			投与開始12週後	12	702.9	394.86	180	672.0	1549	452.03	953.80
		プラセボ群	ベースライン	6	714.0	210.10	427	773.5	986	493.52	934.48
			投与開始2週後	6	728.2	200.83	437	806.5	949	517.41	938.93
			投与開始4週後	6	747.7	201.25	449	819.0	967	536.47	958.86
			投与開始8週後	6	701.2	207.49	411	754.0	949	483.42	918.92
			投与開始12週後	6	766.7	215.61	441	778.5	1003	540.40	992.93

表 2.7.4.7-2 血液生化学的検査の要約統計量（第 I/II 相試験）（続き）

検査項目	集団	群	時期	要約統計量							
				例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%信頼区間	
										下限	上限
γGTP(U/L)	全体	本剤群	ベースライン	24	27.1	23.74	8	20.0	112	17.06	37.11
			投与開始2週後	24	25.4	20.29	9	19.5	98	16.85	33.98
			投与開始4週後	24	25.3	20.72	9	18.0	96	16.50	34.00
			投与開始8週後	24	27.0	23.17	9	20.0	109	17.22	36.78
			投与開始12週後	24	26.5	24.43	8	18.0	125	16.23	36.86
		プラセボ群	ベースライン	12	28.4	21.00	10	18.5	79	15.07	41.76
			投与開始2週後	12	25.8	17.32	8	18.5	65	14.83	36.84
			投与開始4週後	12	25.8	15.97	8	19.0	60	15.61	35.89
			投与開始8週後	12	25.8	16.79	9	20.0	62	15.17	36.50
			投与開始12週後	12	25.5	17.31	8	19.0	61	14.50	36.50
	成人	本剤群	ベースライン	12	24.3	19.28	10	20.5	81	12.00	36.50
			投与開始2週後	12	23.8	16.78	9	19.0	69	13.09	34.41
			投与開始4週後	12	23.3	17.94	9	18.5	75	11.85	34.65
			投与開始8週後	12	22.9	13.45	9	20.0	58	14.37	31.46
			投与開始12週後	12	20.8	10.66	8	18.0	46	14.06	27.61
		プラセボ群	ベースライン	6	26.2	15.16	10	19.5	48	10.26	42.07
			投与開始2週後	6	23.7	12.55	8	20.0	41	10.50	36.84
			投与開始4週後	6	24.0	12.98	8	20.5	41	10.38	37.62
			投与開始8週後	6	23.3	13.95	9	18.5	43	8.69	37.98
			投与開始12週後	6	23.5	15.67	8	17.5	46	7.06	39.94
	小児	本剤群	ベースライン	12	29.9	28.10	8	20.0	112	12.07	47.77
			投与開始2週後	12	27.1	23.94	9	19.5	98	11.87	42.29
			投与開始4週後	12	27.3	23.81	10	18.0	96	12.12	42.38
			投与開始8週後	12	31.1	30.09	9	20.0	109	11.97	50.20
			投与開始12週後	12	32.3	32.60	9	18.0	125	11.54	52.96
		プラセボ群	ベースライン	6	30.7	26.99	10	18.5	79	2.34	58.99
			投与開始2週後	6	28.0	22.16	10	18.5	65	4.74	51.26
			投与開始4週後	6	27.5	19.62	11	19.0	60	6.91	48.09
			投与開始8週後	6	28.3	20.26	12	20.0	62	7.08	49.59
			投与開始12週後	6	27.5	20.10	11	19.0	61	6.41	48.59
LDH(U/L)	全体	本剤群	ベースライン	24	190.6	44.69	94	183.0	275	171.71	209.45
			投与開始2週後	24	186.1	49.15	75	180.5	284	165.33	206.84
			投与開始4週後	21	185.3	46.58	96	171.0	272	164.08	206.49
			投与開始8週後	22	188.5	49.07	87	181.0	305	166.75	210.25
			投与開始12週後	24	187.6	47.20	90	182.0	277	167.65	207.51
		プラセボ群	ベースライン	12	205.3	41.53	150	209.0	284	178.86	231.64
			投与開始2週後	11	207.9	46.14	150	195.0	305	176.91	238.91
			投与開始4週後	11	213.2	48.23	151	208.0	285	180.78	245.58
			投与開始8週後	9	213.6	43.49	160	212.0	292	180.13	246.98
			投与開始12週後	11	207.1	36.85	141	209.0	257	182.33	231.85
	成人	本剤群	ベースライン	12	159.3	28.62	94	158.5	210	141.15	177.52
			投与開始2週後	12	155.9	35.68	75	158.0	207	133.25	178.58
			投与開始4週後	11	155.9	29.30	96	148.0	209	136.22	175.60
			投与開始8週後	11	160.0	33.21	87	161.0	211	137.69	182.31
			投与開始12週後	12	155.8	37.49	90	153.0	225	132.01	179.65
		プラセボ群	ベースライン	6	190.3	43.25	150	185.0	258	144.94	235.72
			投与開始2週後	6	199.2	42.36	150	187.0	255	154.72	243.62
			投与開始4週後	6	202.0	56.11	151	185.0	277	143.11	260.89
			投与開始8週後	5	214.6	54.76	160	212.0	292	146.60	282.60
			投与開始12週後	5	199.4	39.23	141	209.0	246	150.68	248.12
	小児	本剤群	ベースライン	12	221.8	35.01	176	221.5	275	199.59	244.08
			投与開始2週後	12	216.3	42.35	157	214.5	284	189.34	243.16
			投与開始4週後	10	217.6	40.64	168	208.0	272	188.53	246.67
			投与開始8週後	11	217.0	46.54	160	208.0	305	185.73	248.27
			投与開始12週後	12	219.3	32.44	166	222.5	277	198.72	239.95
		プラセボ群	ベースライン	6	220.2	37.27	180	214.5	284	181.05	259.28
			投与開始2週後	5	218.4	53.18	176	195.0	305	152.37	284.43
			投与開始4週後	5	226.6	38.31	187	210.0	285	179.04	274.16
			投与開始8週後	4	212.3	32.25	177	211.0	250	160.93	263.57
			投与開始12週後	6	213.5	37.10	166	215.5	257	174.57	252.43
CPK(U/L)	全体	本剤群	ベースライン	24	100.5	57.13	45	73.5	245	76.37	124.63
			投与開始2週後	24	91.0	49.34	29	66.5	206	70.17	111.83
			投与開始4週後	24	104.4	78.40	27	76.0	414	71.27	137.48
			投与開始8週後	24	99.3	42.97	27	91.0	191	81.15	117.43
			投与開始12週後	24	94.9	47.56	25	87.0	190	74.84	115.00
		プラセボ群	ベースライン	12	108.5	100.13	39	84.0	412	44.88	172.12
			投与開始2週後	12	118.1	97.94	44	95.0	414	55.86	180.31
			投与開始4週後	12	120.4	78.69	53	97.5	351	70.42	170.41
			投与開始8週後	12	100.7	65.10	39	82.5	285	59.30	142.03
			投与開始12週後	12	102.3	67.23	47	87.5	305	59.62	145.05
	成人	本剤群	ベースライン	12	76.8	42.24	45	57.5	172	49.99	103.67
			投与開始2週後	12	74.2	47.50	29	58.0	206	43.98	104.35
			投与開始4週後	12	80.5	50.17	27	68.5	218	48.62	112.38
			投与開始8週後	12	87.7	46.74	27	83.5	191	57.97	117.36
			投与開始12週後	12	86.8	59.97	25	60.5	190	48.73	124.94
		プラセボ群	ベースライン	6	130.5	139.03	54	75.0	412	-15.40	276.40
			投与開始2週後	6	143.8	133.78	61	95.0	414	3.44	284.23
			投与開始4週後	6	149.8	101.42	79	114.5	351	43.40	256.27
			投与開始8週後	6	116.2	89.27	39	81.0	285	22.49	209.85
			投与開始12週後	6	116.3	95.31	47	84.5	305	16.31	216.36
	小児	本剤群	ベースライン	12	124.2	61.80	63	112.0	245	84.90	163.43
			投与開始2週後	12	107.8	47.06	52	100.0	201	77.93	137.73
			投与開始4週後	12	128.3	95.35	59	110.5	414	67.67	188.83
			投与開始8週後	12	110.9	37.16	50	116.5	156	87.31	134.52
			投与開始12週後	12	103.0	31.46	45	106.5	146	83.01	122.99
		プラセボ群	ベースライン	6	86.5	39.60	39	91.0	147	44.94	128.06
			投与開始2週後	6	92.3	40.14	44	90.5	146	50.21	134.46
			投与開始4週後	6	91.0	35.47	53	84.0	141	53.77	128.23
			投与開始8週後	6	85.2	27.90	50	86.5	121	55.89	114.44
			投与開始12週後	6	88.3	19.72	63	87.5	120	67.63	109.03

表 2.7.4.7-2 血液生化学的検査の要約統計量（第 I/II 相試験）（続き）

検査項目	集団	群	時期	要約統計量							
				例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%信頼区間	
										下限	上限
血清クレアチニン (mg/dL)	全体	本剤群	ベースライン	24	0.522	0.1636	0.23	0.495	0.86	0.4530	0.5912
			投与開始2週後	24	0.540	0.1658	0.26	0.510	0.88	0.4696	0.6096
			投与開始4週後	24	0.548	0.1654	0.27	0.520	0.90	0.4785	0.6182
			投与開始8週後	24	0.543	0.1700	0.24	0.530	0.91	0.4716	0.6151
			投与開始12週後	24	0.543	0.1593	0.31	0.535	0.93	0.4761	0.6106
		プラセボ群	ベースライン	12	0.550	0.2394	0.22	0.490	0.94	0.3979	0.7021
			投与開始2週後	12	0.549	0.2334	0.21	0.500	0.87	0.4009	0.6975
			投与開始4週後	12	0.554	0.2361	0.22	0.505	0.92	0.4041	0.7042
			投与開始8週後	12	0.558	0.2271	0.23	0.510	0.91	0.4132	0.7018
			投与開始12週後	12	0.570	0.2439	0.26	0.525	0.98	0.4150	0.7250
	成人	本剤群	ベースライン	12	0.623	0.1326	0.43	0.590	0.86	0.5391	0.7076
			投与開始2週後	12	0.647	0.1323	0.47	0.645	0.88	0.5626	0.7307
			投与開始4週後	12	0.647	0.1396	0.47	0.610	0.90	0.5579	0.7354
			投与開始8週後	12	0.646	0.1444	0.44	0.600	0.91	0.5541	0.7376
			投与開始12週後	12	0.628	0.1497	0.42	0.575	0.93	0.5324	0.7226
		プラセボ群	ベースライン	6	0.738	0.1744	0.49	0.800	0.94	0.5553	0.9214
			投与開始2週後	6	0.737	0.1611	0.52	0.825	0.87	0.5676	0.9057
			投与開始4週後	6	0.743	0.1681	0.53	0.800	0.92	0.5669	0.9198
			投与開始8週後	6	0.745	0.1464	0.56	0.800	0.91	0.5914	0.8986
			投与開始12週後	6	0.767	0.1755	0.55	0.815	0.98	0.5825	0.9508
	小児	本剤群	ベースライン	12	0.421	0.1265	0.23	0.410	0.71	0.3404	0.5012
			投与開始2週後	12	0.433	0.1224	0.26	0.425	0.73	0.3547	0.5103
			投与開始4週後	12	0.450	0.1289	0.27	0.435	0.75	0.3681	0.5319
			投与開始8週後	12	0.441	0.1290	0.24	0.435	0.75	0.3589	0.5228
			投与開始12週後	12	0.459	0.1232	0.31	0.430	0.76	0.3809	0.5374
		プラセボ群	ベースライン	6	0.362	0.1026	0.22	0.355	0.49	0.2539	0.4694
			投与開始2週後	6	0.362	0.0977	0.21	0.380	0.48	0.2592	0.4642
			投与開始4週後	6	0.365	0.0922	0.22	0.390	0.48	0.2682	0.4618
			投与開始8週後	6	0.370	0.0874	0.23	0.375	0.46	0.2783	0.4617
			投与開始12週後	6	0.373	0.0852	0.26	0.385	0.50	0.2839	0.4628
Na(mEq/L)	全体	本剤群	ベースライン	24	140.2	1.61	137	140.5	143	139.53	140.89
			投与開始2週後	24	139.5	1.29	137	140.0	142	138.96	140.04
			投与開始4週後	24	139.9	1.70	136	140.0	142	139.16	140.59
			投与開始8週後	24	140.0	1.50	137	140.0	143	139.37	140.63
			投与開始12週後	24	139.9	1.61	135	140.0	143	139.24	140.60
		プラセボ群	ベースライン	12	140.0	1.60	138	140.0	142	138.99	141.01
			投与開始2週後	12	140.2	1.27	138	140.0	142	139.36	140.97
			投与開始4週後	12	139.5	1.17	138	139.5	141	138.76	140.24
			投与開始8週後	12	140.2	2.29	135	140.0	143	138.71	141.62
			投与開始12週後	12	139.7	1.50	137	139.5	142	138.72	140.62
	成人	本剤群	ベースライン	12	140.0	2.04	137	140.0	143	138.70	141.30
			投与開始2週後	12	139.7	1.37	137	140.0	141	138.80	140.54
			投与開始4週後	12	139.7	2.02	136	139.5	142	138.39	140.95
			投与開始8週後	12	139.8	1.70	137	140.0	142	138.76	140.91
			投与開始12週後	12	139.9	2.15	135	140.0	143	138.55	141.28
		プラセボ群	ベースライン	6	140.5	1.64	138	141.0	142	138.78	142.22
			投与開始2週後	6	140.5	1.64	138	141.0	142	138.78	142.22
			投与開始4週後	6	140.0	1.10	138	140.0	141	138.85	141.15
			投与開始8週後	6	141.0	1.67	138	142.0	142	139.24	142.76
			投与開始12週後	6	140.3	1.86	137	140.5	142	138.38	142.29
	小児	本剤群	ベースライン	12	140.4	1.08	139	140.5	142	139.73	141.11
			投与開始2週後	12	139.3	1.23	137	139.0	142	138.55	140.12
			投与開始4週後	12	140.1	1.38	138	140.0	142	139.21	140.96
			投与開始8週後	12	140.2	1.34	139	140.0	143	139.32	141.02
			投与開始12週後	12	139.9	0.90	139	140.0	142	139.34	140.49
		プラセボ群	ベースライン	6	139.5	1.52	138	139.5	142	137.91	141.09
			投与開始2週後	6	139.8	0.75	139	140.0	141	139.04	140.62
			投与開始4週後	6	139.0	1.10	138	139.0	141	137.85	140.15
			投与開始8週後	6	139.3	2.66	135	140.0	143	136.54	142.12
			投与開始12週後	6	139.0	0.63	138	139.0	140	138.34	139.66
K(mEq/L)	全体	本剤群	ベースライン	24	4.21	0.409	3.7	4.10	5.5	4.036	4.381
			投与開始2週後	24	4.25	0.298	3.7	4.25	4.7	4.120	4.372
			投与開始4週後	24	4.24	0.269	3.7	4.20	4.8	4.128	4.355
			投与開始8週後	24	4.26	0.239	3.8	4.30	4.7	4.161	4.364
			投与開始12週後	24	4.21	0.307	3.8	4.10	5.0	4.083	4.342
		プラセボ群	ベースライン	12	4.35	0.383	3.8	4.25	5.1	4.107	4.593
			投与開始2週後	12	4.49	0.438	4.0	4.45	5.4	4.213	4.770
			投与開始4週後	11	4.34	0.347	3.9	4.20	4.8	4.103	4.570
			投与開始8週後	10	4.36	0.357	4.0	4.20	5.2	4.105	4.615
			投与開始12週後	12	4.44	0.278	4.1	4.40	5.1	4.265	4.618
	成人	本剤群	ベースライン	12	4.36	0.494	3.8	4.20	5.5	4.044	4.672
			投与開始2週後	12	4.24	0.320	3.7	4.20	4.7	4.038	4.445
			投与開始4週後	12	4.28	0.263	4.0	4.20	4.8	4.108	4.442
			投与開始8週後	12	4.33	0.234	3.9	4.35	4.7	4.176	4.474
			投与開始12週後	12	4.26	0.306	4.0	4.10	5.0	4.064	4.453
		プラセボ群	ベースライン	6	4.25	0.315	3.8	4.20	4.7	3.920	4.580
			投与開始2週後	6	4.27	0.234	4.0	4.30	4.5	4.021	4.512
			投与開始4週後	6	4.20	0.322	3.9	4.05	4.7	3.862	4.538
			投与開始8週後	6	4.20	0.167	4.0	4.20	4.5	4.024	4.376
			投与開始12週後	6	4.32	0.117	4.1	4.35	4.4	4.194	4.439
	小児	本剤群	ベースライン	12	4.06	0.235	3.7	4.05	4.4	3.909	4.208
			投与開始2週後	12	4.25	0.288	3.8	4.30	4.7	4.067	4.433
			投与開始4週後	12	4.21	0.281	3.7	4.25	4.6	4.030	4.387
			投与開始8週後	12	4.20	0.237	3.8	4.20	4.6	4.049	4.351
			投与開始12週後	12	4.17	0.314	3.8	4.05	4.7	3.967	4.366
		プラセボ群	ベースライン	6	4.45	0.446	3.9	4.40	5.1	3.982	4.918
			投与開始2週後	6	4.72	0.496	4.1	4.80	5.4	4.197	5.237
			投与開始4週後	5	4.50	0.332	4.1	4.60	4.8	4.088	4.912
			投与開始8週後	4	4.60	0.455	4.2	4.50	5.2	3.877	5.323
			投与開始12週後	6	4.57	0.344	4.1	4.50	5.1	4.205	4.928

表 2.7.4.7-2 血液生化学的検査の要約統計量（第 I/II 相試験）（続き）

検査項目	集団	群	時期	要約統計量							
				例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%信頼区間	
										下限	上限
Ca(mg/dL)	全体	本剤群	ベースライン	24	9.24	0.356	8.4	9.30	9.8	9.091	9.392
			投与開始2週後	24	9.23	0.410	8.0	9.20	10.2	9.052	9.398
			投与開始4週後	24	9.22	0.340	8.7	9.20	9.9	9.077	9.364
			投与開始8週後	24	9.21	0.392	8.4	9.30	9.9	9.043	9.374
			投与開始12週後	24	9.18	0.367	8.5	9.20	9.8	9.028	9.338
		プラセボ群	ベースライン	12	9.36	0.387	8.6	9.50	10.0	9.112	9.604
			投与開始2週後	12	9.28	0.415	8.3	9.30	9.8	9.020	9.547
			投与開始4週後	12	9.31	0.440	8.5	9.20	10.2	9.029	9.588
			投与開始8週後	12	9.23	0.479	8.5	9.15	10.0	8.929	9.538
			投与開始12週後	12	9.22	0.463	8.6	9.10	10.1	8.923	9.511
	成人	本剤群	ベースライン	12	9.25	0.403	8.4	9.25	9.8	8.994	9.506
			投与開始2週後	12	9.18	0.292	8.7	9.20	9.9	8.998	9.369
			投与開始4週後	12	9.14	0.329	8.8	9.10	9.9	8.933	9.351
			投与開始8週後	12	9.14	0.410	8.4	9.15	9.8	8.881	9.402
			投与開始12週後	12	9.09	0.358	8.5	9.10	9.7	8.864	9.319
		プラセボ群	ベースライン	6	9.28	0.488	8.6	9.30	10.0	8.772	9.795
			投与開始2週後	6	9.07	0.459	8.3	9.15	9.7	8.585	9.548
			投与開始4週後	6	9.12	0.366	8.5	9.15	9.6	8.733	9.500
			投与開始8週後	6	9.10	0.447	8.5	9.10	9.8	8.631	9.569
			投与開始12週後	6	9.03	0.432	8.6	8.90	9.7	8.580	9.487
	小児	本剤群	ベースライン	12	9.23	0.320	8.7	9.35	9.6	9.030	9.437
			投与開始2週後	12	9.27	0.512	8.0	9.30	10.2	8.941	9.592
			投与開始4週後	12	9.30	0.346	8.7	9.35	9.9	9.080	9.520
			投与開始8週後	12	9.28	0.379	8.4	9.30	9.9	9.034	9.516
			投与開始12週後	12	9.28	0.367	8.6	9.40	9.8	9.042	9.508
		プラセボ群	ベースライン	6	9.43	0.280	9.1	9.50	9.8	9.139	9.728
			投与開始2週後	6	9.50	0.237	9.1	9.55	9.8	9.252	9.748
			投与開始4週後	6	9.50	0.452	9.0	9.40	10.2	9.026	9.974
			投与開始8週後	6	9.37	0.513	8.8	9.30	10.0	8.829	9.905
			投与開始12週後	6	9.40	0.452	9.0	9.25	10.1	8.926	9.874
Cl(mEq/L)	全体	本剤群	ベースライン	24	105.8	2.87	101	105.0	114	104.58	107.01
			投与開始2週後	24	105.1	3.17	100	104.5	113	103.79	106.46
			投与開始4週後	24	105.4	2.96	101	104.5	113	104.17	106.67
			投与開始8週後	24	105.4	3.28	101	105.0	115	104.03	106.80
			投与開始12週後	24	105.7	2.51	101	105.0	112	104.65	106.77
		プラセボ群	ベースライン	12	104.4	1.31	101	105.0	106	103.58	105.25
			投与開始2週後	12	105.2	1.75	103	105.5	108	104.06	106.28
			投与開始4週後	12	104.5	1.09	103	104.5	107	103.81	105.19
			投与開始8週後	12	104.9	1.31	103	105.5	106	104.08	105.75
			投与開始12週後	12	104.5	1.78	101	105.0	107	103.37	105.63
	成人	本剤群	ベースライン	12	105.3	1.92	103	105.0	110	104.11	106.55
			投与開始2週後	12	104.9	2.68	102	104.0	112	103.21	106.62
			投与開始4週後	12	105.0	2.37	103	104.0	111	103.49	106.51
			投与開始8週後	12	104.8	2.60	101	104.0	110	103.10	106.40
			投与開始12週後	12	105.3	2.27	102	104.5	109	103.89	106.78
		プラセボ群	ベースライン	6	104.5	0.84	103	105.0	105	103.62	105.38
			投与開始2週後	6	105.5	1.87	103	105.5	108	103.54	107.46
			投与開始4週後	6	104.7	1.37	103	104.5	107	103.23	106.10
			投与開始8週後	6	105.3	0.82	104	105.5	106	104.48	106.19
			投与開始12週後	6	105.3	0.82	104	105.5	106	104.48	106.19
	小児	本剤群	ベースライン	12	106.3	3.62	101	105.5	114	103.95	108.55
			投与開始2週後	12	105.3	3.70	100	105.0	113	102.98	107.68
			投与開始4週後	12	105.8	3.51	101	105.0	113	103.60	108.06
			投与開始8週後	12	106.1	3.85	101	105.0	115	103.64	108.53
			投与開始12週後	12	106.1	2.78	101	105.0	112	104.32	107.85
		プラセボ群	ベースライン	6	104.3	1.75	101	105.0	106	102.50	106.17
			投与開始2週後	6	104.8	1.72	103	105.0	107	103.03	106.64
			投与開始4週後	6	104.3	0.82	103	104.5	105	103.48	105.19
			投与開始8週後	6	104.5	1.64	103	104.5	106	102.78	106.22
			投与開始12週後	6	103.7	2.16	101	103.5	107	101.40	105.93
P(mg/dL)	全体	本剤群	ベースライン	24	3.74	0.491	3.0	3.70	5.0	3.530	3.945
			投与開始2週後	24	3.98	0.523	3.2	3.90	5.2	3.754	4.196
			投与開始4週後	24	3.91	0.590	3.0	3.85	5.3	3.659	4.158
			投与開始8週後	24	4.01	0.514	3.3	3.95	5.3	3.795	4.230
			投与開始12週後	24	3.96	0.578	3.2	3.90	5.4	3.718	4.207
		プラセボ群	ベースライン	12	3.97	0.665	2.8	4.05	4.7	3.544	4.389
			投与開始2週後	12	4.20	0.754	3.0	4.15	5.5	3.721	4.679
			投与開始4週後	12	4.12	0.677	3.2	4.15	5.1	3.687	4.547
			投与開始8週後	12	4.15	0.705	3.4	3.85	5.2	3.702	4.598
			投与開始12週後	12	4.22	0.689	3.3	4.35	5.0	3.779	4.654
	成人	本剤群	ベースライン	12	3.44	0.332	3.0	3.40	4.0	3.231	3.652
			投与開始2週後	12	3.67	0.239	3.2	3.65	4.1	3.515	3.818
			投与開始4週後	12	3.53	0.358	3.0	3.50	4.1	3.306	3.761
			投与開始8週後	12	3.77	0.380	3.3	3.70	4.5	3.525	4.008
			投与開始12週後	12	3.66	0.452	3.2	3.60	4.8	3.371	3.946
		プラセボ群	ベースライン	6	3.53	0.592	2.8	3.50	4.5	2.912	4.155
			投与開始2週後	6	3.73	0.638	3.0	3.65	4.9	3.064	4.403
			投与開始4週後	6	3.65	0.536	3.2	3.50	4.7	3.088	4.212
			投与開始8週後	6	3.62	0.194	3.4	3.55	3.9	3.413	3.820
			投与開始12週後	6	3.78	0.605	3.3	3.55	4.9	3.149	4.418
	小児	本剤群	ベースライン	12	4.03	0.450	3.2	4.05	5.0	3.747	4.319
			投与開始2週後	12	4.28	0.554	3.2	4.20	5.2	3.931	4.635
			投与開始4週後	12	4.28	0.542	3.4	4.20	5.3	3.939	4.628
			投与開始8週後	12	4.26	0.526	3.4	4.20	5.3	3.924	4.593
			投与開始12週後	12	4.27	0.542	3.3	4.20	5.4	3.923	4.611
		プラセボ群	ベースライン	6	4.40	0.415	3.6	4.60	4.7	3.965	4.835
			投与開始2週後	6	4.67	0.568	3.8	4.60	5.5	4.071	5.263
			投与開始4週後	6	4.58	0.445	3.8	4.60	5.1	4.117	5.050
			投与開始8週後	6	4.68	0.611	3.5	4.80	5.2	4.042	5.325
			投与開始12週後	6	4.65	0.476	3.7	4.80	5.0	4.150	5.150

表 2.7.4.7-2 血液生化学的検査の要約統計量（第 I/II 相試験）（続き）

検査項目	集団	群	時期	要約統計量							
				例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%信頼区間	
										下限	上限
BUN(mg/dL)	全体	本剤群	ベースライン	24	12.7	3.20	8	12.5	21	11.32	14.02
			投与開始2週後	24	12.2	3.31	7	11.5	18	10.81	13.61
			投与開始4週後	24	12.3	3.36	8	12.0	20	10.92	13.75
			投与開始8週後	24	11.8	3.40	7	11.5	20	10.31	13.19
			投与開始12週後	24	12.0	2.74	8	12.0	18	10.88	13.20
		プラセボ群	ベースライン	12	11.5	2.43	8	12.0	14	9.96	13.04
			投与開始2週後	12	12.3	3.47	8	12.5	19	10.13	14.54
			投与開始4週後	12	11.8	2.60	8	11.0	16	10.10	13.40
			投与開始8週後	12	11.7	2.81	8	12.0	16	9.88	13.45
			投与開始12週後	12	11.8	2.41	9	11.5	15	10.30	13.36
	成人	本剤群	ベースライン	12	12.2	4.00	8	12.0	21	9.63	14.71
			投与開始2週後	12	11.8	3.90	7	11.5	18	9.35	14.31
			投与開始4週後	12	11.7	3.06	8	11.5	19	9.73	13.61
			投与開始8週後	12	11.3	4.23	7	10.5	20	8.65	14.02
			投与開始12週後	12	11.6	3.23	8	11.0	18	9.53	13.64
		プラセボ群	ベースライン	6	11.7	2.42	8	12.0	14	9.12	14.21
			投与開始2週後	6	11.7	3.50	8	11.5	16	7.99	15.34
			投与開始4週後	6	11.2	2.71	8	10.0	15	8.32	14.02
			投与開始8週後	6	11.0	3.10	8	10.5	15	7.75	14.25
			投与開始12週後	6	12.8	2.14	10	13.0	15	10.59	15.08
	小児	本剤群	ベースライン	12	13.2	2.21	10	13.0	17	11.76	14.57
			投与開始2週後	12	12.6	2.71	9	11.5	17	10.86	14.31
			投与開始4週後	12	13.0	3.64	8	12.0	20	10.69	15.31
			投与開始8週後	12	12.2	2.44	10	12.0	19	10.61	13.72
			投与開始12週後	12	12.5	2.20	8	12.0	16	11.11	13.89
		プラセボ群	ベースライン	6	11.3	2.66	8	11.5	14	8.54	14.12
			投与開始2週後	6	13.0	3.63	9	12.5	19	9.19	16.81
			投与開始4週後	6	12.3	2.58	9	12.5	16	9.62	15.04
			投与開始8週後	6	12.3	2.58	9	12.5	16	9.62	15.04
			投与開始12週後	6	10.8	2.40	9	10.0	15	8.31	13.35
中性脂肪(mg/dL)	全体	本剤群	ベースライン	24	85.8	44.85	41	72.0	192	66.81	104.69
			投与開始2週後	24	72.8	34.46	35	59.0	157	58.28	87.39
			投与開始4週後	24	73.8	31.26	36	65.0	150	60.59	86.99
			投与開始8週後	24	78.5	49.78	26	68.0	247	57.52	99.56
			投与開始12週後	24	80.4	54.64	30	63.0	286	57.30	103.45
		プラセボ群	ベースライン	12	104.8	65.57	29	98.0	244	63.17	146.49
			投与開始2週後	12	77.8	44.84	31	62.0	152	49.34	106.32
			投与開始4週後	12	90.8	84.25	34	54.0	333	37.22	144.28
			投与開始8週後	12	79.4	54.33	31	51.5	183	44.90	113.94
			投与開始12週後	12	80.8	51.02	32	69.0	208	48.33	113.17
	成人	本剤群	ベースライン	12	91.3	50.08	41	81.5	192	59.43	123.07
			投与開始2週後	12	69.4	32.68	43	59.0	157	48.65	90.18
			投与開始4週後	12	72.0	23.50	41	65.0	110	57.07	86.93
			投与開始8週後	12	79.7	54.96	41	68.0	247	44.75	114.58
			投与開始12週後	12	84.9	65.35	44	66.5	286	43.40	126.44
		プラセボ群	ベースライン	6	125.0	38.05	83	126.0	181	85.07	164.93
			投与開始2週後	6	96.8	42.17	53	91.0	152	52.58	141.09
			投与開始4週後	6	86.3	43.55	47	77.0	154	40.63	132.04
			投与開始8週後	6	96.0	48.32	34	95.5	170	45.29	146.71
			投与開始12週後	6	84.3	30.38	45	88.5	122	52.45	116.22
	小児	本剤群	ベースライン	12	80.3	40.40	41	66.5	173	54.58	105.92
			投与開始2週後	12	76.3	37.28	35	66.5	141	52.57	99.93
			投与開始4週後	12	75.6	38.53	36	64.5	150	51.10	100.06
			投与開始8週後	12	77.4	46.46	26	65.0	203	47.90	106.94
			投与開始12週後	12	75.8	43.90	30	58.5	194	47.94	103.73
		プラセボ群	ベースライン	6	84.7	83.87	29	44.0	244	-3.35	172.68
			投与開始2週後	6	58.8	42.17	31	39.0	140	14.58	103.09
			投与開始4週後	6	95.2	116.92	34	51.5	333	-27.54	217.87
			投与開始8週後	6	62.8	59.15	31	42.5	183	0.76	124.91
			投与開始12週後	6	77.2	69.09	32	42.0	208	4.66	149.67
コレステロール(mg/dL)	全体	本剤群	ベースライン	24	182.0	35.67	130	177.0	278	166.94	197.06
			投与開始2週後	24	182.5	29.89	130	178.5	261	169.88	195.12
			投与開始4週後	24	180.8	34.16	135	173.5	275	166.37	195.22
			投与開始8週後	24	181.8	35.86	141	170.0	285	166.61	196.89
			投与開始12週後	24	180.7	38.49	118	176.5	288	164.42	196.92
		プラセボ群	ベースライン	12	179.2	31.77	138	172.0	242	158.98	199.35
			投与開始2週後	12	177.3	29.53	131	176.5	245	158.57	196.09
			投与開始4週後	12	179.3	28.92	150	172.0	249	160.96	197.71
			投与開始8週後	12	172.5	32.35	139	159.5	232	151.94	193.06
			投与開始12週後	12	171.0	32.57	121	160.0	216	150.30	191.70
	成人	本剤群	ベースライン	12	188.3	33.25	138	186.5	240	167.12	209.38
			投与開始2週後	12	188.3	30.23	130	188.5	234	169.12	207.54
			投与開始4週後	12	186.2	30.91	138	186.0	238	166.53	205.81
			投与開始8週後	12	187.3	31.93	142	186.0	241	167.05	207.62
			投与開始12週後	12	186.5	37.55	118	190.0	242	162.64	210.36
		プラセボ群	ベースライン	6	187.2	34.81	148	184.0	242	150.64	223.70
			投与開始2週後	6	177.2	39.49	131	178.0	245	135.72	218.61
			投与開始4週後	6	183.8	35.91	154	172.0	249	146.15	221.52
			投与開始8週後	6	175.7	33.81	139	165.5	221	140.19	211.15
			投与開始12週後	6	175.2	37.00	121	179.5	216	136.33	214.00
	小児	本剤群	ベースライン	12	175.8	38.33	130	165.5	278	151.39	200.11
			投与開始2週後	12	176.7	29.66	145	174.0	261	157.82	195.51
			投与開始4週後	12	175.4	37.70	135	167.0	275	151.46	199.37
			投与開始8週後	12	176.2	40.02	141	164.0	285	150.74	201.60
			投与開始12週後	12	174.8	40.16	133	166.5	288	149.32	200.35
		プラセボ群	ベースライン	6	171.2	29.24	138	164.0	222	140.48	201.85
			投与開始2週後	6	177.5	18.93	156	176.5	202	157.64	197.36
			投与開始4週後	6	174.8	22.41	150	172.0	210	151.32	198.35
			投与開始8週後	6	169.3	33.70	143	157.0	232	133.97	204.70
			投与開始12週後	6	166.8	30.38	130	157.0	216	134.95	198.72

表 2.7.4.7-2 血液生化学的検査の要約統計量（第 I/II 相試験）（続き）

検査項目	集団	群	時期	要約統計量							
				例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%信頼区間	
										下限	上限
血糖値(mg/dL)	全体	本剤群	ベースライン	24	97.5	17.60	77	93.5	161	90.02	104.89
			投与開始2週後	24	95.2	26.66	74	91.5	216	83.91	106.42
			投与開始4週後	23	93.2	15.53	78	93.0	157	86.50	99.93
			投与開始8週後	24	94.2	28.45	71	90.0	223	82.15	106.18
			投与開始12週後	24	96.0	29.11	79	90.0	230	83.67	108.25
		プラセボ群	ベースライン	12	89.1	10.03	75	87.5	105	82.71	95.46
			投与開始2週後	12	89.5	4.25	84	89.5	96	86.80	92.20
			投与開始4週後	12	87.7	9.70	68	88.5	100	81.50	93.83
			投与開始8週後	12	91.9	17.12	74	88.5	143	81.04	102.80
			投与開始12週後	12	88.4	6.63	75	90.0	98	84.21	92.63
	成人	本剤群	ベースライン	12	99.6	21.00	79	94.5	161	86.24	112.93
			投与開始2週後	12	102.3	36.28	79	94.5	216	79.28	125.39
			投与開始4週後	12	95.1	20.76	78	93.0	157	81.89	108.27
			投与開始8週後	12	100.3	39.35	80	90.0	223	75.33	125.33
			投与開始12週後	12	103.0	40.39	83	92.5	230	77.34	128.66
		プラセボ群	ベースライン	6	89.8	11.92	75	89.5	105	77.32	102.35
			投与開始2週後	6	90.0	4.29	84	90.0	96	85.50	94.50
			投与開始4週後	6	90.7	8.89	80	92.5	100	81.34	100.00
			投与開始8週後	6	88.8	5.49	82	88.5	95	83.07	94.60
			投与開始12週後	6	89.8	5.88	82	91.5	98	83.66	96.00
	小児	本剤群	ベースライン	12	95.3	14.03	77	92.5	129	86.42	104.25
			投与開始2週後	12	88.0	7.60	74	88.5	98	83.17	92.83
			投与開始4週後	11	91.2	6.90	81	90.0	105	86.55	95.82
			投与開始8週後	12	88.0	7.82	71	90.0	97	83.03	92.97
			投与開始12週後	12	88.9	5.71	79	88.0	102	85.29	92.55
		プラセボ群	ベースライン	6	88.3	8.82	78	87.5	100	79.07	97.59
			投与開始2週後	6	89.0	4.56	84	89.0	95	84.21	93.79
			投与開始4週後	6	84.7	10.31	68	86.0	98	73.85	95.48
			投与開始8週後	6	95.0	24.33	74	88.5	143	69.47	120.53
			投与開始12週後	6	87.0	7.56	75	89.0	94	79.06	94.94
CRP(mg/dL)	全体	本剤群	ベースライン	24	0.160	0.3675	0.04	0.040	1.85	0.0048	0.3152
			投与開始2週後	24	0.078	0.0808	0.04	0.040	0.31	0.0434	0.1116
			投与開始4週後	24	0.123	0.2923	0.04	0.040	1.47	-0.0009	0.2459
			投与開始8週後	24	0.096	0.1081	0.04	0.040	0.46	0.0502	0.1415
			投与開始12週後	24	0.354	0.9366	0.04	0.040	3.65	-0.0418	0.7493
		プラセボ群	ベースライン	12	0.174	0.2349	0.04	0.040	0.75	0.0249	0.3234
			投与開始2週後	12	0.089	0.0836	0.04	0.040	0.29	0.0360	0.1423
			投与開始4週後	12	0.356	0.7532	0.04	0.050	2.65	-0.1227	0.8344
			投与開始8週後	12	0.193	0.4701	0.04	0.040	1.68	-0.1053	0.4920
			投与開始12週後	12	0.135	0.1268	0.04	0.065	0.40	0.0544	0.2156
	成人	本剤群	ベースライン	12	0.072	0.0598	0.04	0.040	0.21	0.0337	0.1097
			投与開始2週後	12	0.048	0.0160	0.04	0.040	0.09	0.0373	0.0577
			投与開始4週後	12	0.065	0.0581	0.04	0.040	0.23	0.0281	0.1019
			投与開始8週後	12	0.099	0.1232	0.04	0.040	0.46	0.0209	0.1774
			投与開始12週後	12	0.360	1.0377	0.04	0.040	3.65	-0.2993	1.0193
		プラセボ群	ベースライン	6	0.290	0.2972	0.04	0.230	0.75	-0.0219	0.6019
			投与開始2週後	6	0.110	0.1035	0.04	0.055	0.29	0.0013	0.2187
			投与開始4週後	6	0.640	1.0250	0.04	0.165	2.65	-0.4357	1.7157
			投与開始8週後	6	0.338	0.6600	0.04	0.040	1.68	-0.3543	1.0310
			投与開始12週後	6	0.180	0.1441	0.04	0.175	0.40	0.0288	0.3312
	小児	本剤群	ベースライン	12	0.248	0.5116	0.04	0.070	1.85	-0.0767	0.5734
			投与開始2週後	12	0.108	0.1070	0.04	0.040	0.31	0.0395	0.1755
			投与開始4週後	12	0.180	0.4099	0.04	0.040	1.47	-0.0805	0.4405
			投与開始8週後	12	0.093	0.0962	0.04	0.040	0.34	0.0314	0.1536
			投与開始12週後	12	0.348	0.8703	0.04	0.045	3.09	-0.2055	0.9005
		プラセボ群	ベースライン	6	0.058	0.0299	0.04	0.040	0.11	0.0269	0.0898
			投与開始2週後	6	0.068	0.0601	0.04	0.040	0.19	0.0052	0.1314
			投与開始4週後	6	0.072	0.0601	0.04	0.040	0.19	0.0086	0.1348
			投与開始8週後	6	0.048	0.0098	0.04	0.045	0.06	0.0380	0.0587
			投与開始12週後	6	0.090	0.0988	0.04	0.050	0.29	-0.0137	0.1937

表 2.7.4.7-3 尿検査の投与前後のクロステーブル（第 I/II 相試験）

項目	群	時期		ベースライン						
				−	±	1+	2+	3+	4+	合計
尿中赤血球	本剤群	投与開始2週後	−	14 (66.7%)	0	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)	0	16 (76.2%)
			±	1 (4.8%)	0	0	0	1 (4.8%)	0	2 (9.5%)
			1+	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	1 (4.8%)
			2+	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	1 (4.8%)
			3+	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	1 (4.8%)
			4+	0	0	0	0	0	0	0
			合計	18 (85.7%)	0	1 (4.8%)	0	2 (9.5%)	0	21 (100.0%)
		投与開始4週後	−	17 (81.0%)	0	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)	0	19 (90.5%)
			±	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	1 (4.8%)
			1+	0	0	0	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)
			4+	0	0	0	0	0	0	0
			合計	18 (85.7%)	0	1 (4.8%)	0	2 (9.5%)	0	21 (100.0%)
		投与開始8週後	−	14 (70.0%)	0	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)	0	16 (80.0%)
			±	2 (10.0%)	0	0	0	1 (5.0%)	0	3 (15.0%)
			1+	1 (5.0%)	0	0	0	0	0	1 (5.0%)
			2+	0	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0	0
			合計	17 (85.0%)	0	1 (5.0%)	0	2 (10.0%)	0	20 (100.0%)
		投与開始12週後	−	18 (85.7%)	0	0	0	2 (9.5%)	0	20 (95.2%)
			±	0	0	1 (4.8%)	0	0	0	1 (4.8%)
			1+	0	0	0	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0	0
			合計	18 (85.7%)	0	1 (4.8%)	0	2 (9.5%)	0	21 (100.0%)
	プラセボ群	投与開始2週後	−	9 (75.0%)	1 (8.3%)	0	0	0	0	10 (83.3%)
			±	0	0	0	0	0	0	0
			1+	1 (8.3%)	0	0	0	0	0	1 (8.3%)
			2+	0	0	0	0	0	0	0
			3+	1 (8.3%)	0	0	0	0	0	1 (8.3%)
			4+	0	0	0	0	0	0	0
			合計	11 (91.7%)	1 (8.3%)	0	0	0	0	12 (100.0%)
		投与開始4週後	−	10 (90.9%)	1 (9.1%)	0	0	0	0	11 (100.0%)
			±	0	0	0	0	0	0	0
			1+	0	0	0	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0	0
			合計	10 (90.9%)	1 (9.1%)	0	0	0	0	11 (100.0%)
		投与開始8週後	−	10 (90.9%)	1 (9.1%)	0	0	0	0	11 (100.0%)
			±	0	0	0	0	0	0	0
			1+	0	0	0	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0	0
			合計	10 (90.9%)	1 (9.1%)	0	0	0	0	11 (100.0%)
		投与開始12週後	−	9 (81.8%)	0	0	0	0	0	9 (81.8%)
			±	1 (9.1%)	0	0	0	0	0	1 (9.1%)
			1+	0	0	0	0	0	0	0
			2+	0	1 (9.1%)	0	0	0	0	1 (9.1%)
			3+	0	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0	0
			合計	10 (90.9%)	1 (9.1%)	0	0	0	0	11 (100.0%)
尿蛋白	本剤群	投与開始2週後	−	10 (47.6%)	1 (4.8%)	2 (9.5%)	0	0	0	13 (61.9%)
			±	4 (19.0%)	3 (14.3%)	0	0	0	0	7 (33.3%)
			1+	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	1 (4.8%)
			2+	0	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0	0
			合計	15 (71.4%)	4 (19.0%)	2 (9.5%)	0	0	0	21 (100.0%)
		投与開始4週後	−	14 (66.7%)	2 (9.5%)	0	0	0	0	16 (76.2%)
			±	1 (4.8%)	0	1 (4.8%)	0	0	0	2 (9.5%)
			1+	0	1 (4.8%)	1 (4.8%)	0	0	0	2 (9.5%)
			2+	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	1 (4.8%)
			3+	0	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0	0
			合計	15 (71.4%)	4 (19.0%)	2 (9.5%)	0	0	0	21 (100.0%)
		投与開始8週後	−	11 (55.0%)	3 (15.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	15 (75.0%)
			±	2 (10.0%)	0	1 (5.0%)	0	0	0	3 (15.0%)
			1+	1 (5.0%)	1 (5.0%)	0	0	0	0	2 (10.0%)
			2+	0	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0	0
			合計	14 (70.0%)	4 (20.0%)	2 (10.0%)	0	0	0	20 (100.0%)
		投与開始12週後	−	12 (57.1%)	1 (4.8%)	0	0	0	0	13 (61.9%)
			±	3 (14.3%)	2 (9.5%)	2 (9.5%)	0	0	0	7 (33.3%)
			1+	0	1 (4.8%)	0	0	0	0	1 (4.8%)
			2+	0	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0	0
			合計	15 (71.4%)	4 (19.0%)	2 (9.5%)	0	0	0	21 (100.0%)
	プラセボ群	投与開始2週後	−	7 (58.3%)	0	0	0	0	0	7 (58.3%)
			±	1 (8.3%)	3 (25.0%)	0	0	0	0	4 (33.3%)
			1+	0	0	0	1 (8.3%)	0	0	1 (8.3%)
			2+	0	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0	0
			合計	8 (66.7%)	3 (25.0%)	0	1 (8.3%)	0	0	12 (100.0%)
		投与開始4週後	−	5 (45.5%)	1 (9.1%)	0	0	0	0	6 (54.5%)
			±	1 (9.1%)	1 (9.1%)	0	0	0	0	2 (18.2%)
			1+	1 (9.1%)	1 (9.1%)	0	0	0	0	2 (18.2%)
			2+	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	1 (9.1%)
			3+	0	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0	0
			合計	7 (63.6%)	3 (27.3%)	0	1 (9.1%)	0	0	11 (100.0%)
		投与開始8週後	−	6 (54.5%)	1 (9.1%)	0	0	0	0	7 (63.6%)
			±	0	2 (18.2%)	0	0	0	0	2 (18.2%)
			1+	1 (9.1%)	0	0	1 (9.1%)	0	0	2 (18.2%)
			2+	0	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0	0
			合計	7 (63.6%)	3 (27.3%)	0	1 (9.1%)	0	0	11 (100.0%)
		投与開始12週後	−	6 (54.5%)	1 (9.1%)	0	0	0	0	7 (63.6%)
			±	1 (9.1%)	2 (18.2%)	0	0	0	0	3 (27.3%)
			1+	0	0	0	1 (9.1%)	0	0	1 (9.1%)
			2+	0	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0	0
			合計	7 (63.6%)	3 (27.3%)	0	1 (9.1%)	0	0	11 (100.0%)

表 2.7.4.7-3 尿検査の投与前後のクロステーブル（第 I/II 相試験）（続き）

項目	群	時期		ベースライン						
				−	±	1+	2+	3+	4+	合計
尿糖	本剤群	投与開始2週後	−	20 (95.2%)	0	0	0	0	0	20 (95.2%)
			±	0	0	0	0	0	0	0
			1+	0	0	0	0	0	0	0
			2+	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	1 (4.8%)
			3+	0	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0	0
			合計	21 (100.0%)	0	0	0	0	0	21 (100.0%)
		投与開始4週後	−	21 (100.0%)	0	0	0	0	0	21 (100.0%)
			±	0	0	0	0	0	0	0
			1+	0	0	0	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0	0
			合計	21 (100.0%)	0	0	0	0	0	21 (100.0%)
		投与開始8週後	−	19 (95.0%)	0	0	0	0	0	19 (95.0%)
			±	0	0	0	0	0	0	0
			1+	1 (5.0%)	0	0	0	0	0	1 (5.0%)
			2+	0	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0	0
			合計	20 (100.0%)	0	0	0	0	0	20 (100.0%)
		投与開始12週後	−	20 (95.2%)	0	0	0	0	0	20 (95.2%)
			±	0	0	0	0	0	0	0
			1+	0	0	0	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0	0
			3+	1 (4.8%)	0	0	0	0	0	1 (4.8%)
			4+	0	0	0	0	0	0	0
			合計	21 (100.0%)	0	0	0	0	0	21 (100.0%)
	プラセボ群	投与開始2週後	−	12 (100.0%)	0	0	0	0	0	12 (100.0%)
			±	0	0	0	0	0	0	0
			1+	0	0	0	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0	0
			合計	12 (100.0%)	0	0	0	0	0	12 (100.0%)
		投与開始4週後	−	11 (100.0%)	0	0	0	0	0	11 (100.0%)
			±	0	0	0	0	0	0	0
			1+	0	0	0	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0	0
			合計	11 (100.0%)	0	0	0	0	0	11 (100.0%)
		投与開始8週後	−	11 (100.0%)	0	0	0	0	0	11 (100.0%)
			±	0	0	0	0	0	0	0
			1+	0	0	0	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0	0
			合計	11 (100.0%)	0	0	0	0	0	11 (100.0%)
		投与開始12週後	−	11 (100.0%)	0	0	0	0	0	11 (100.0%)
			±	0	0	0	0	0	0	0
			1+	0	0	0	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0	0
			合計	11 (100.0%)	0	0	0	0	0	11 (100.0%)
ウロビリノーゲン	本剤群	投与開始2週後	−	0	0	0	0	0	0	0
			±	0	19 (90.5%)	0	0	0	0	19 (90.5%)
			1+	0	2 (9.5%)	0	0	0	0	2 (9.5%)
			2+	0	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0	0
			合計	0	21 (100.0%)	0	0	0	0	21 (100.0%)
		投与開始4週後	−	0	0	0	0	0	0	0
			±	0	21 (100.0%)	0	0	0	0	21 (100.0%)
			1+	0	0	0	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0	0
			合計	0	21 (100.0%)	0	0	0	0	21 (100.0%)
		投与開始8週後	−	0	0	0	0	0	0	0
			±	0	20 (100.0%)	0	0	0	0	20 (100.0%)
			1+	0	0	0	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0	0
			合計	0	20 (100.0%)	0	0	0	0	20 (100.0%)
		投与開始12週後	−	0	0	0	0	0	0	0
			±	0	19 (90.5%)	0	0	0	0	19 (90.5%)
			1+	0	2 (9.5%)	0	0	0	0	2 (9.5%)
			2+	0	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0	0
			合計	0	21 (100.0%)	0	0	0	0	21 (100.0%)
	プラセボ群	投与開始2週後	−	0	0	0	0	0	0	0
			±	0	12 (100.0%)	0	0	0	0	12 (100.0%)
			1+	0	0	0	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0	0
			合計	0	12 (100.0%)	0	0	0	0	12 (100.0%)
		投与開始4週後	−	0	0	0	0	0	0	0
			±	0	11 (100.0%)	0	0	0	0	11 (100.0%)
			1+	0	0	0	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0	0
			合計	0	11 (100.0%)	0	0	0	0	11 (100.0%)
		投与開始8週後	−	0	0	0	0	0	0	0
			±	0	11 (100.0%)	0	0	0	0	11 (100.0%)
			1+	0	0	0	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0	0
			合計	0	11 (100.0%)	0	0	0	0	11 (100.0%)
		投与開始12週後	−	0	0	0	0	0	0	0
			±	0	11 (100.0%)	0	0	0	0	11 (100.0%)
			1+	0	0	0	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0	0
			合計	0	11 (100.0%)	0	0	0	0	11 (100.0%)

表 2.7.4.7-3 尿検査の投与前後のクロステーブル（第 I/II 相試験）（続き）

項目	群	時期		ベースライン						
				−	±	1+	2+	3+	4+	合計
円柱	本剤群	投与開始2週後	−	17 (94.4%)	0	1 (5.6%)	0	0	0	18 (100.0%)
			±	0	0	0	0	0	0	0
			1+	0	0	0	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0	0
			合計	17 (94.4%)	0	1 (5.6%)	0	0	0	18 (100.0%)
		投与開始4週後	−	16 (94.1%)	0	1 (5.9%)	0	0	0	17 (100.0%)
			±	0	0	0	0	0	0	0
			1+	0	0	0	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0	0
			合計	16 (94.1%)	0	1 (5.9%)	0	0	0	17 (100.0%)
		投与開始8週後	−	16 (94.1%)	0	1 (5.9%)	0	0	0	17 (100.0%)
			±	0	0	0	0	0	0	0
			1+	0	0	0	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0	0
			合計	16 (94.1%)	0	1 (5.9%)	0	0	0	17 (100.0%)
		投与開始12週後	−	15 (88.2%)	0	1 (5.9%)	0	0	0	16 (94.1%)
			±	0	0	0	0	0	0	0
			1+	1 (5.9%)	0	0	0	0	0	1 (5.9%)
			2+	0	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0	0
			合計	16 (94.1%)	0	1 (5.9%)	0	0	0	17 (100.0%)
	プラセボ群	投与開始2週後	−	9 (100.0%)	0	0	0	0	0	9 (100.0%)
			±	0	0	0	0	0	0	0
			1+	0	0	0	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0	0
			合計	9 (100.0%)	0	0	0	0	0	9 (100.0%)
		投与開始4週後	−	7 (87.5%)	0	0	0	0	0	7 (87.5%)
			±	0	0	0	0	0	0	0
			1+	1 (12.5%)	0	0	0	0	0	1 (12.5%)
			2+	0	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0	0
			合計	8 (100.0%)	0	0	0	0	0	8 (100.0%)
		投与開始8週後	−	7 (87.5%)	0	0	0	0	0	7 (87.5%)
			±	0	0	0	0	0	0	0
			1+	1 (12.5%)	0	0	0	0	0	1 (12.5%)
			2+	0	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0	0
			合計	8 (100.0%)	0	0	0	0	0	8 (100.0%)
		投与開始12週後	−	8 (100.0%)	0	0	0	0	0	8 (100.0%)
			±	0	0	0	0	0	0	0
			1+	0	0	0	0	0	0	0
			2+	0	0	0	0	0	0	0
			3+	0	0	0	0	0	0	0
			4+	0	0	0	0	0	0	0
			合計	8 (100.0%)	0	0	0	0	0	8 (100.0%)

表示は、例数（%：例数／各週の評価対象例数）

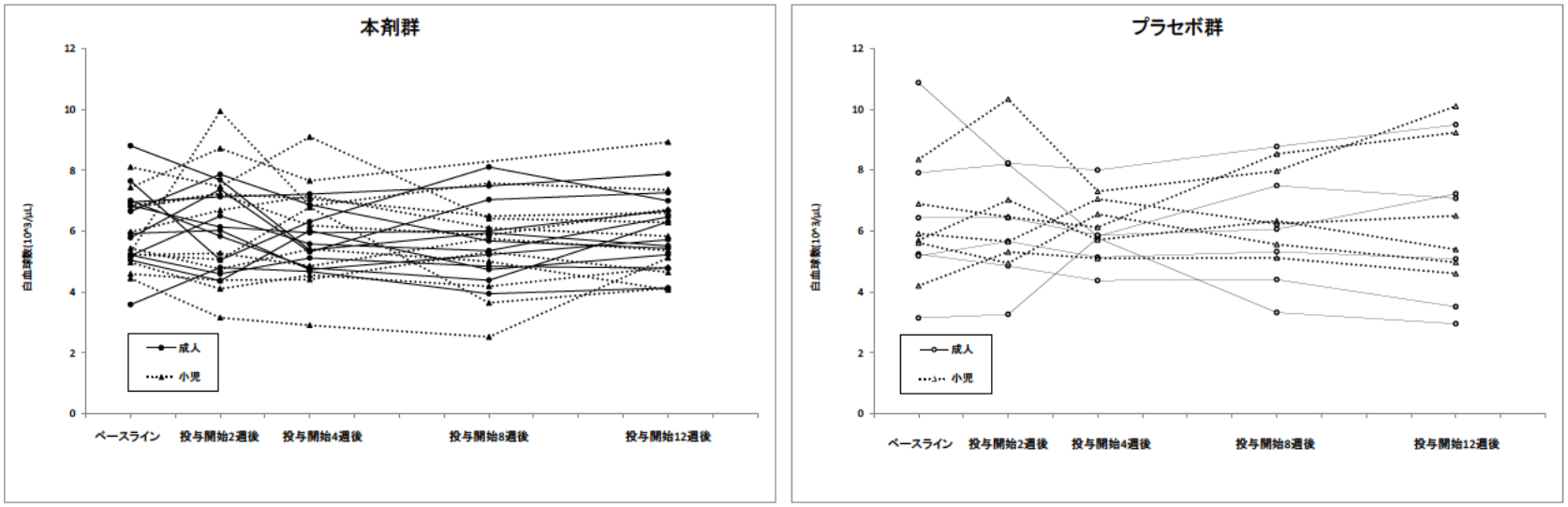


図 2.7.4.7-1 白血球数（×10^3/μL）の推移（第 I/II 相試験）

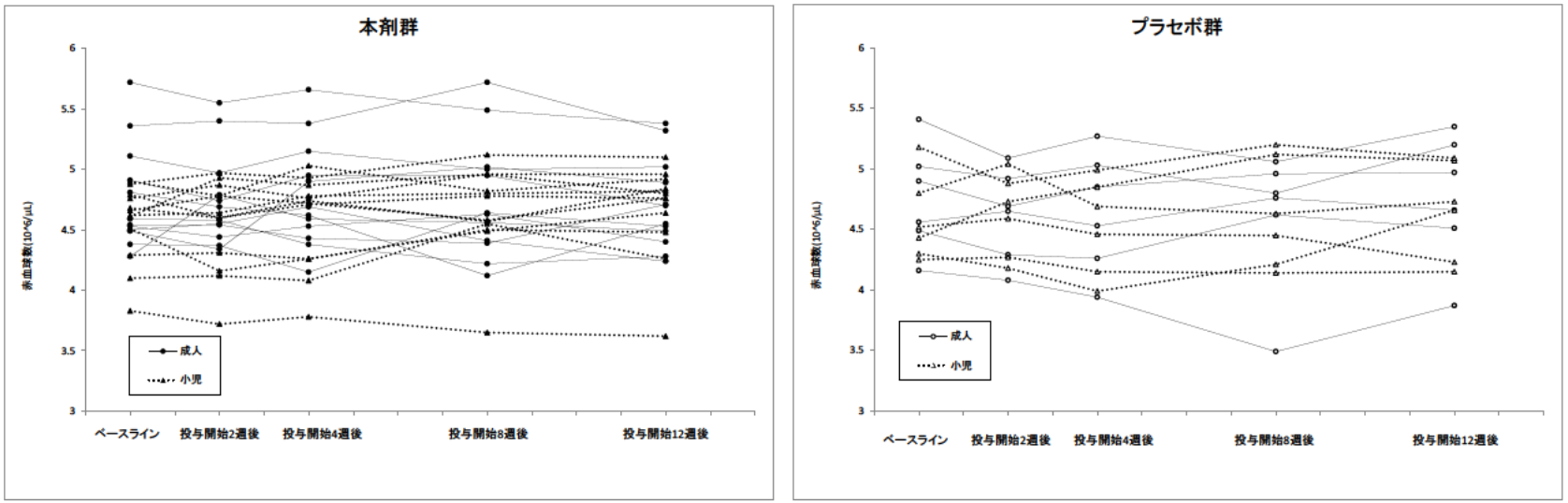


図 2.7.4.7-2 赤血球数（×10^6/μL）の推移（第 I/II 相試験）

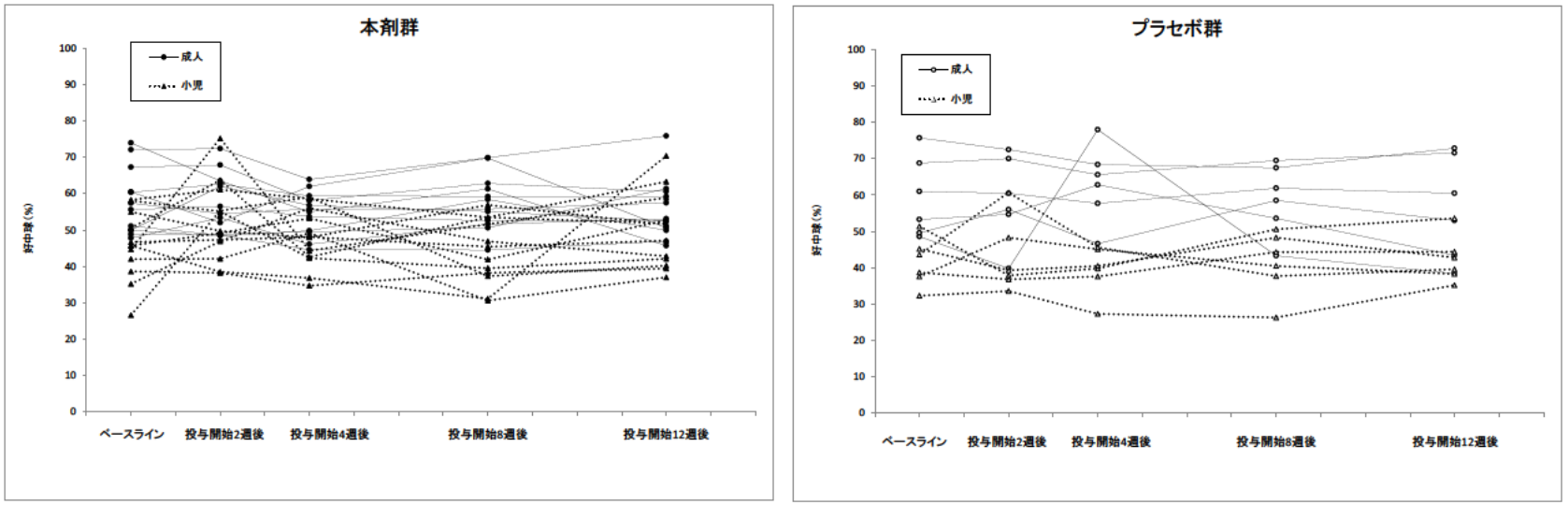


図 2.7.4.7-3 好中球（%）の推移（第 I/II 相試験）

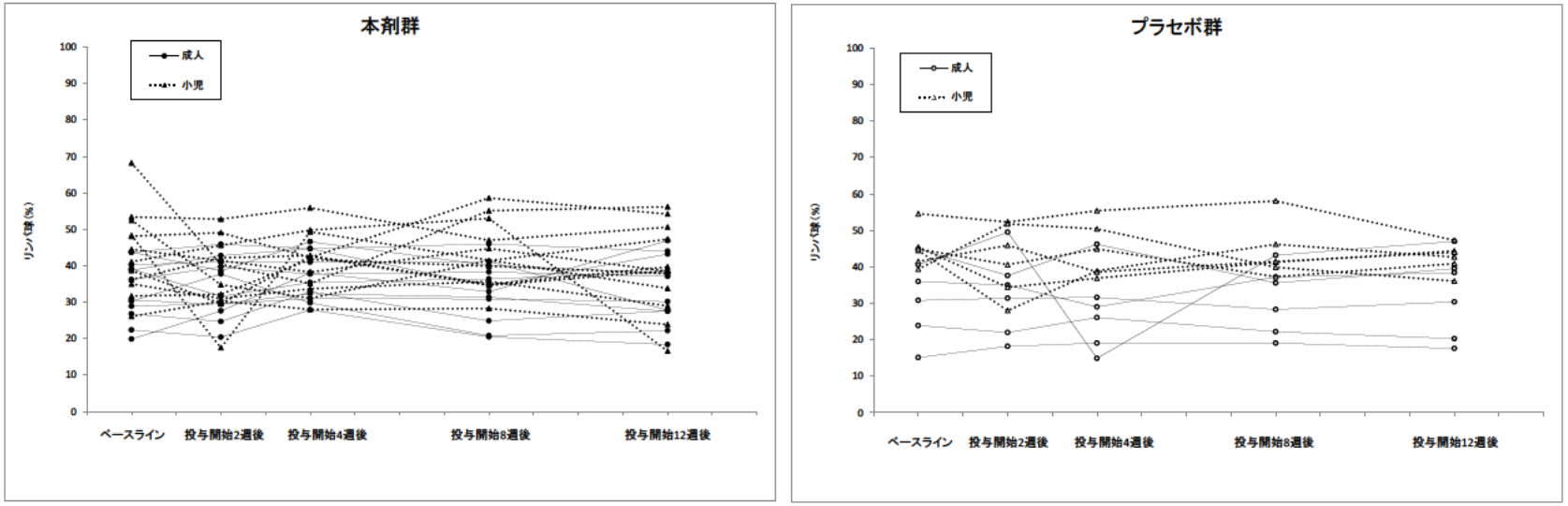


図 2.7.4.7-4 リンパ球（%）の推移（第 I/II 相試験）

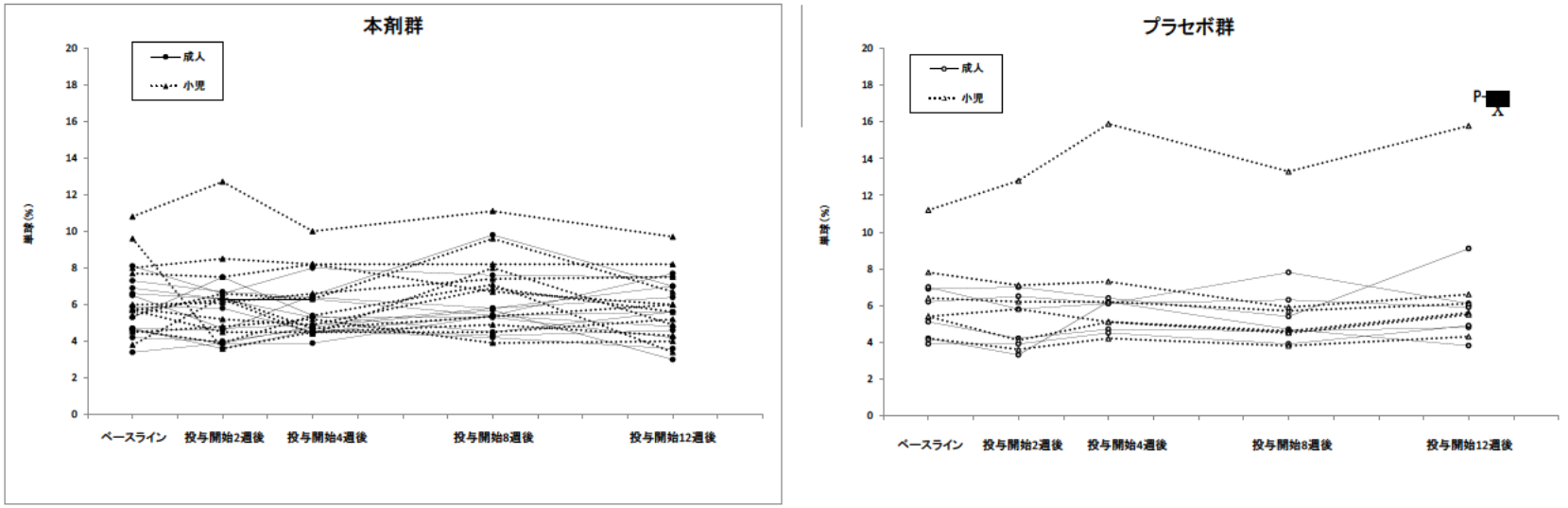


図 2.7.4.7-5 単球（%）の推移（第 I/II 相試験）

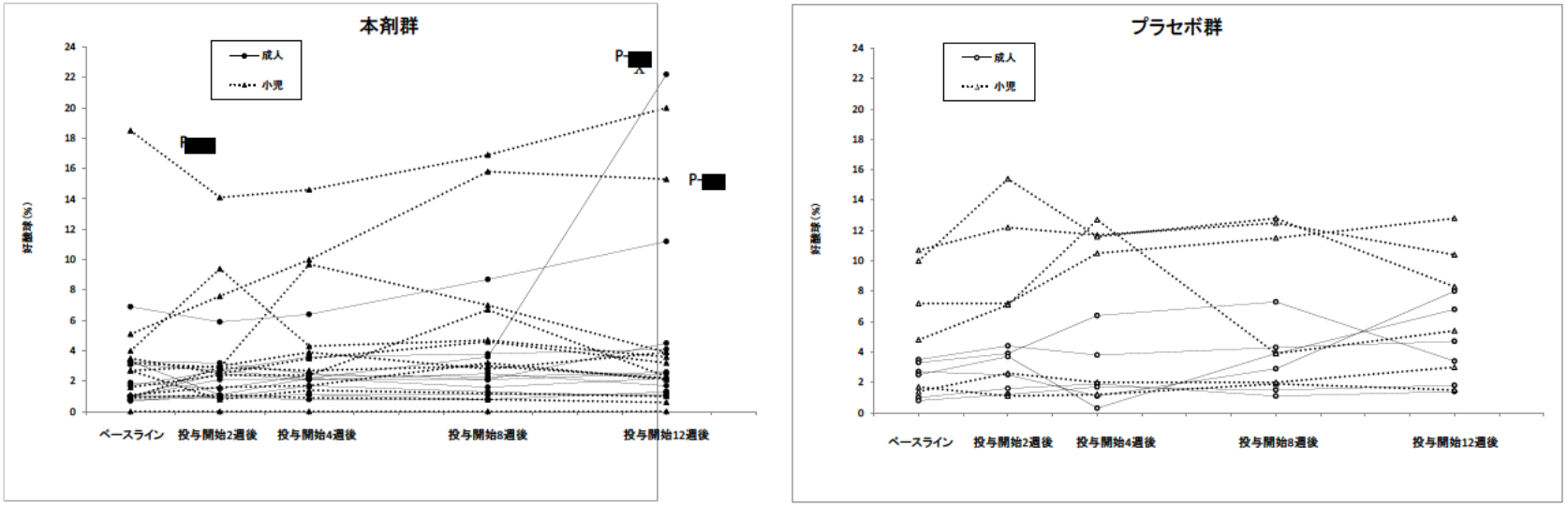


図 2.7.4.7-6 好酸球（%）の推移（第 I/II 相試験）

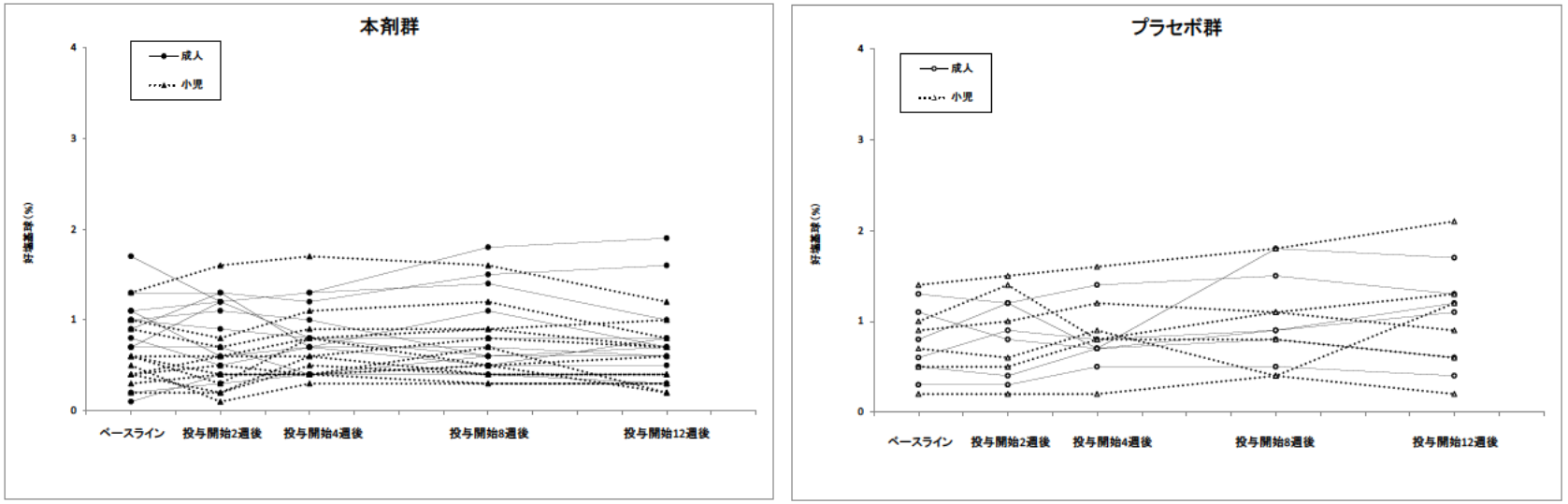


図 2.7.4.7-7 好塩基球（%）の推移（第 I/II 相試験）

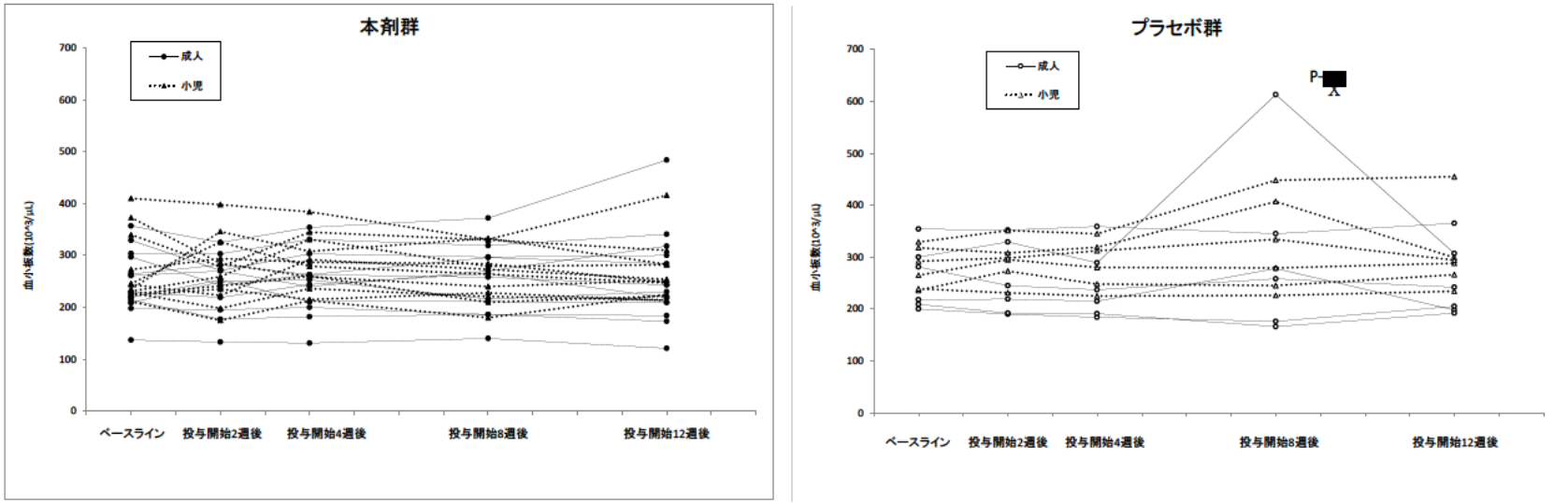


図 2.7.4.7-8 血小板数（$\times 10^4/\mu L$）の推移（第 I/II 相試験）