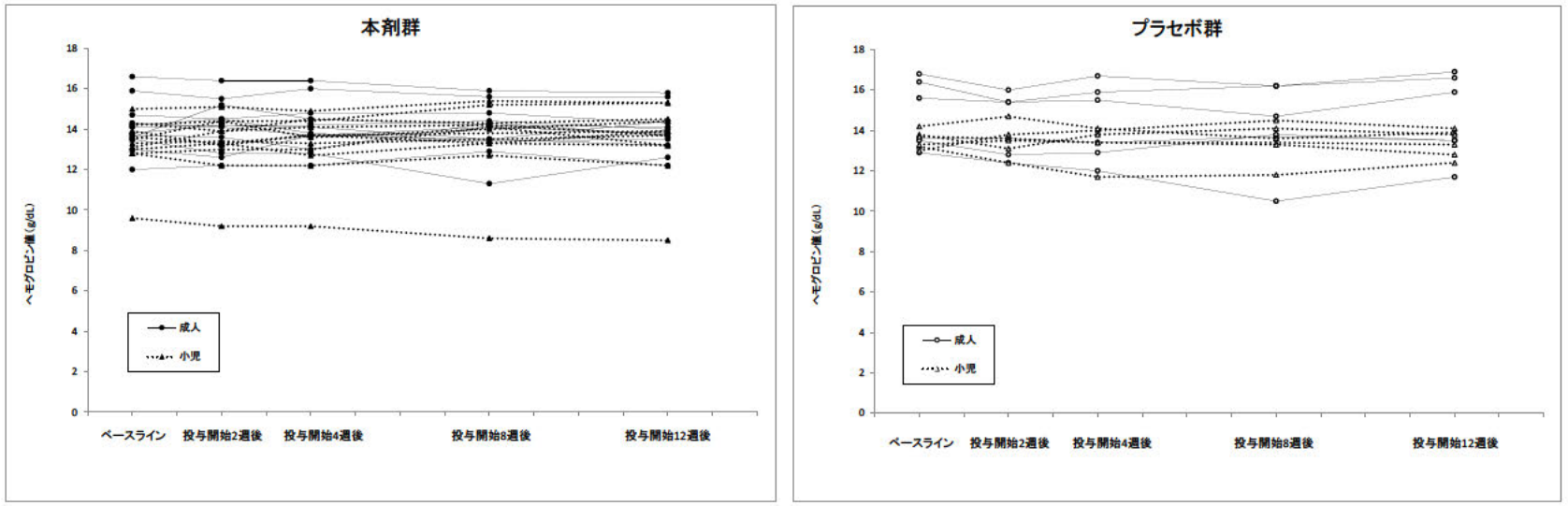


図 2.7.4.7-9 ヘモグロビン値（g/dL）の推移（第 I/II 相試験）

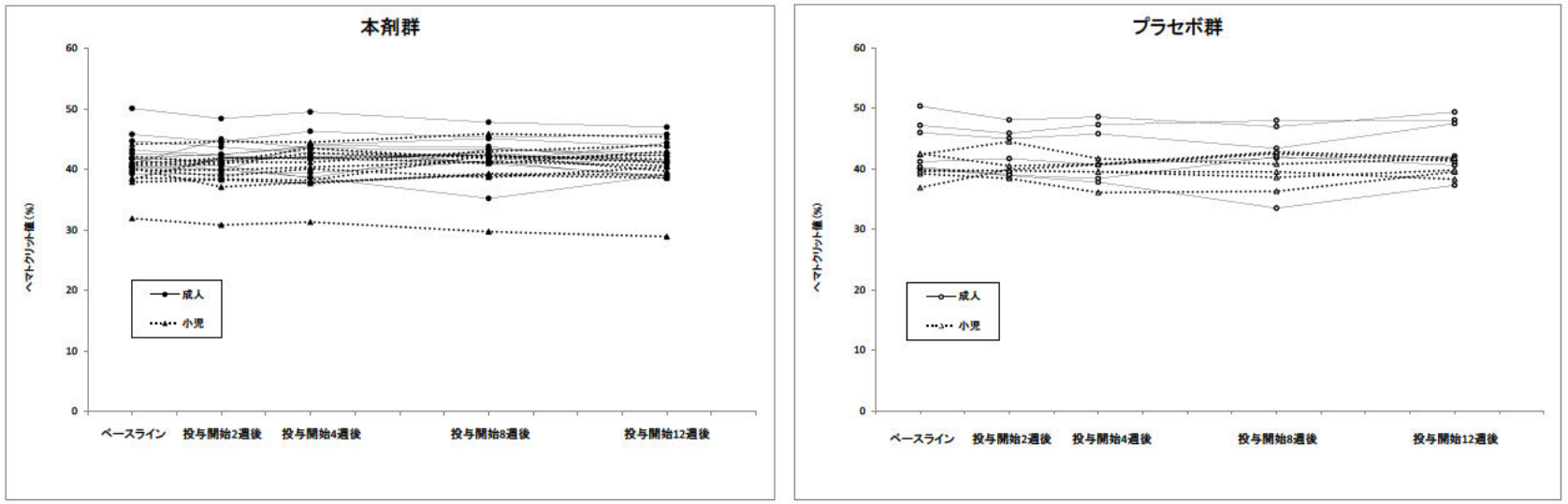


図 2.7.4.7-10 ヘマトクリット値（%）の推移（第 I/II 相試験）

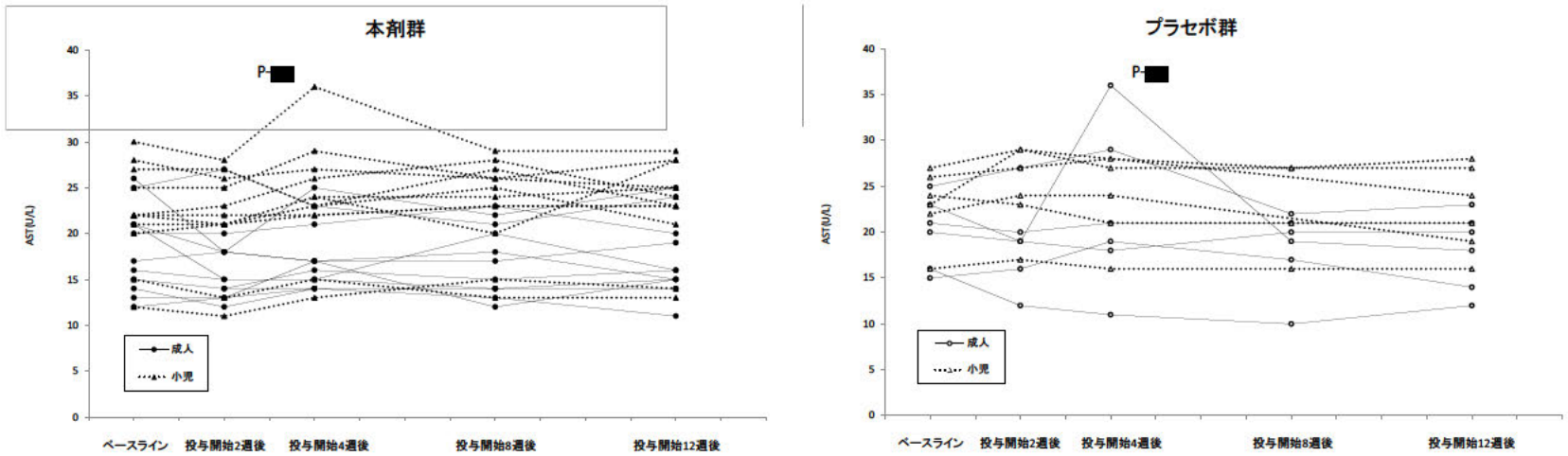


図 2.7.4.7-11 AST（GOT）（U/L）の推移（第 I/II 相試験）

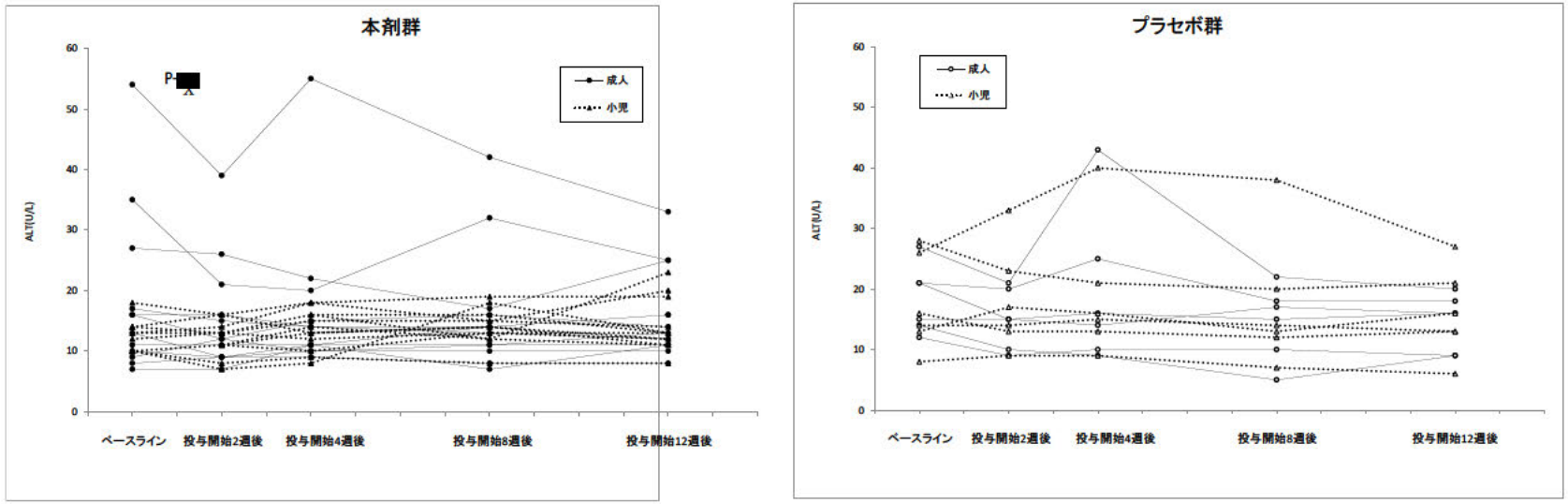


図 2.7.4.7-12 ALT（GPT）（U/L）の推移（第 I/II 相試験）

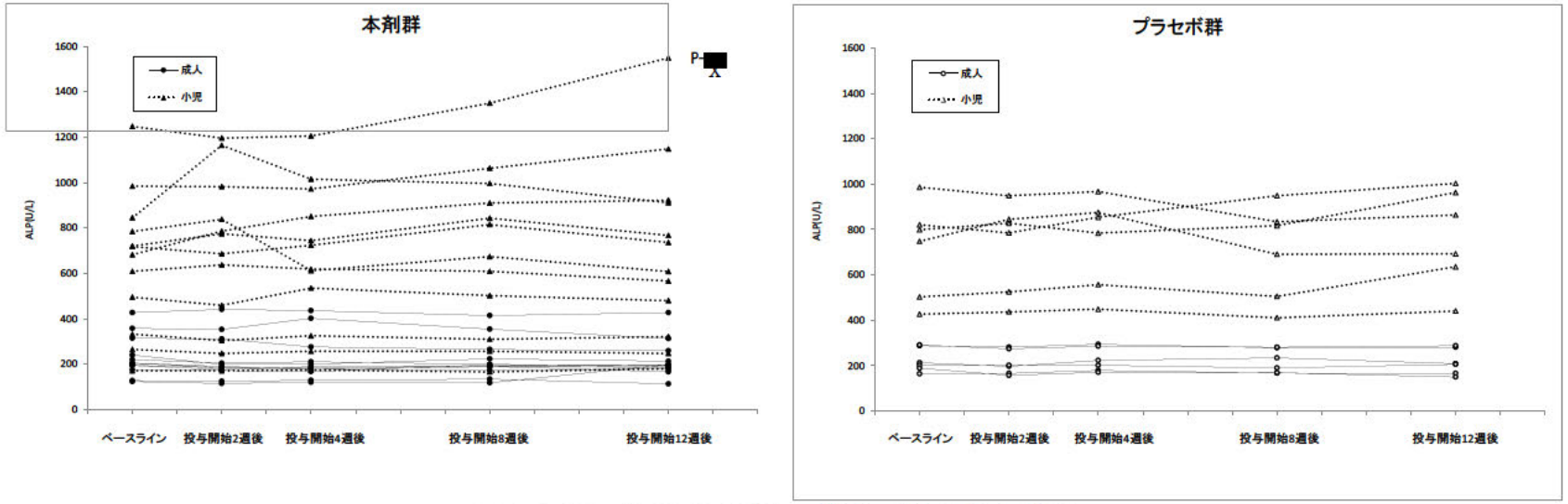


図 2.7.4.7-13 Al-P（U/L）の推移（第 I/II 相試験）

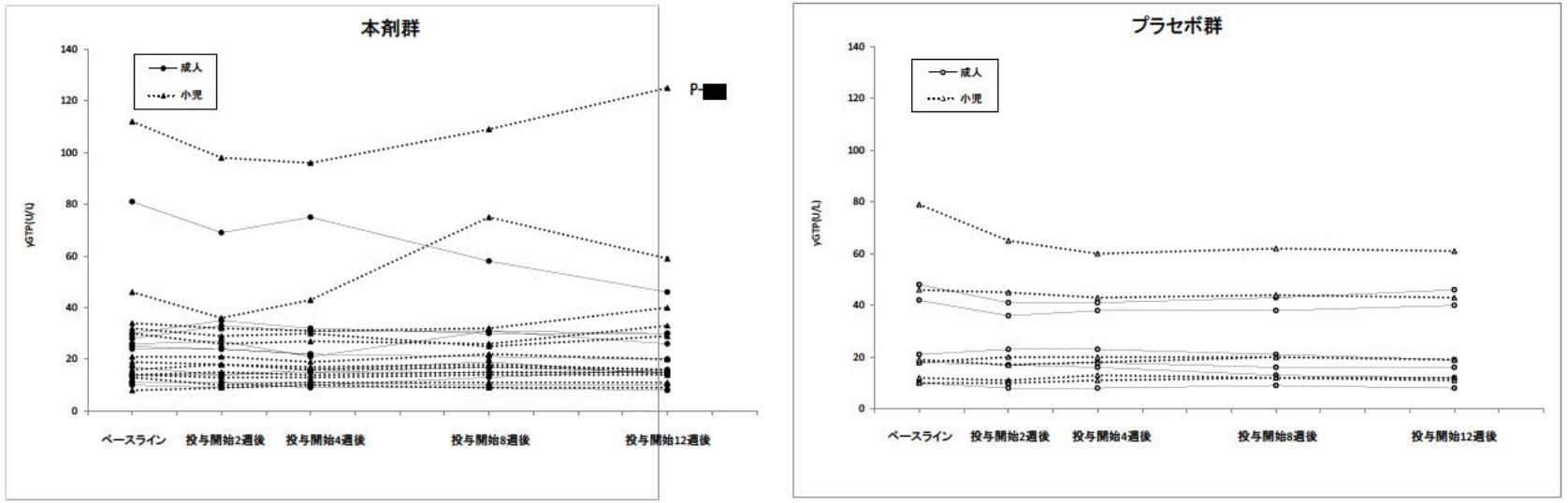


図 2.7.4.7-14 γ-GTP（U/L）の推移（第 I/II 相試験）

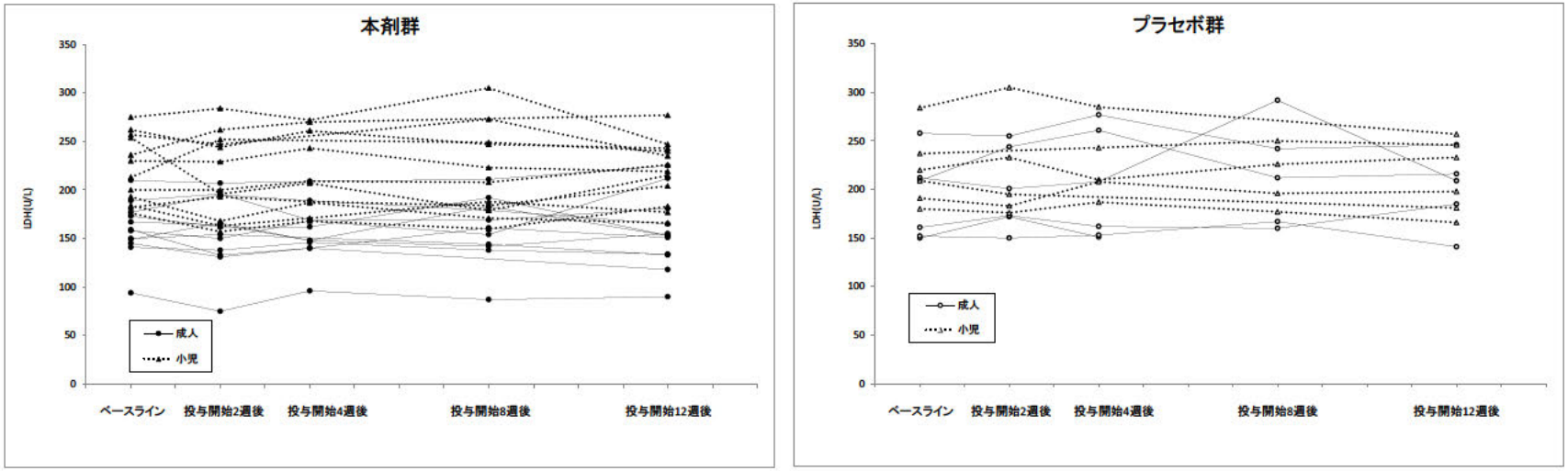


図 2.7.4.7-15 LDH（U/L）の推移（第 I/II 相試験）

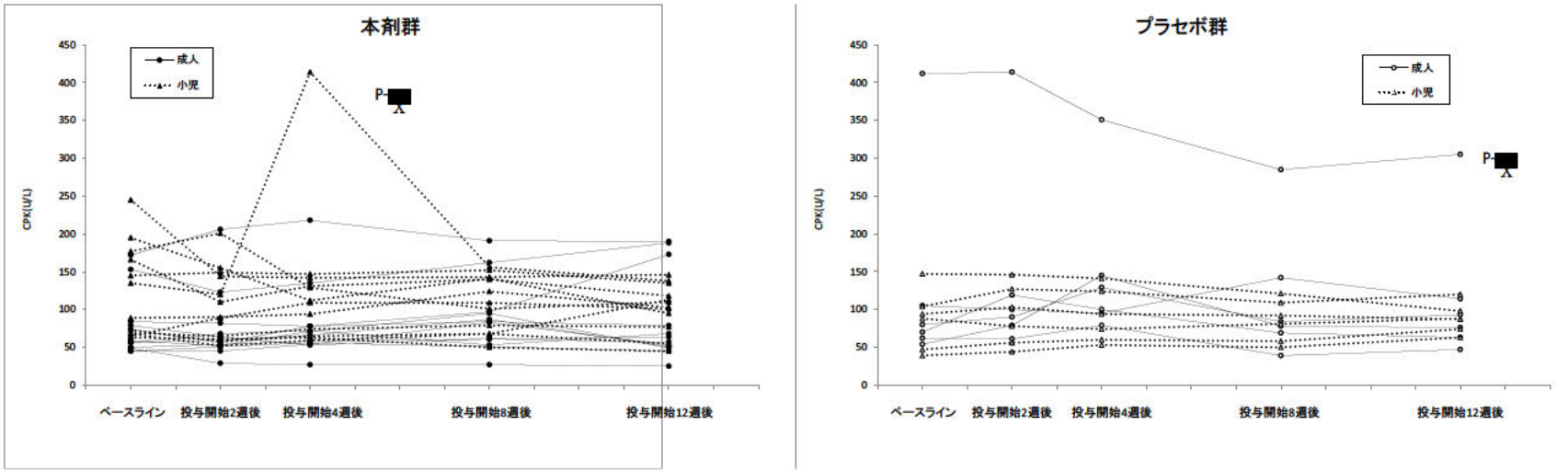


図 2.7.4.7-16 CK（CPK）（U/L）　の推移（第 I/II 相試験）

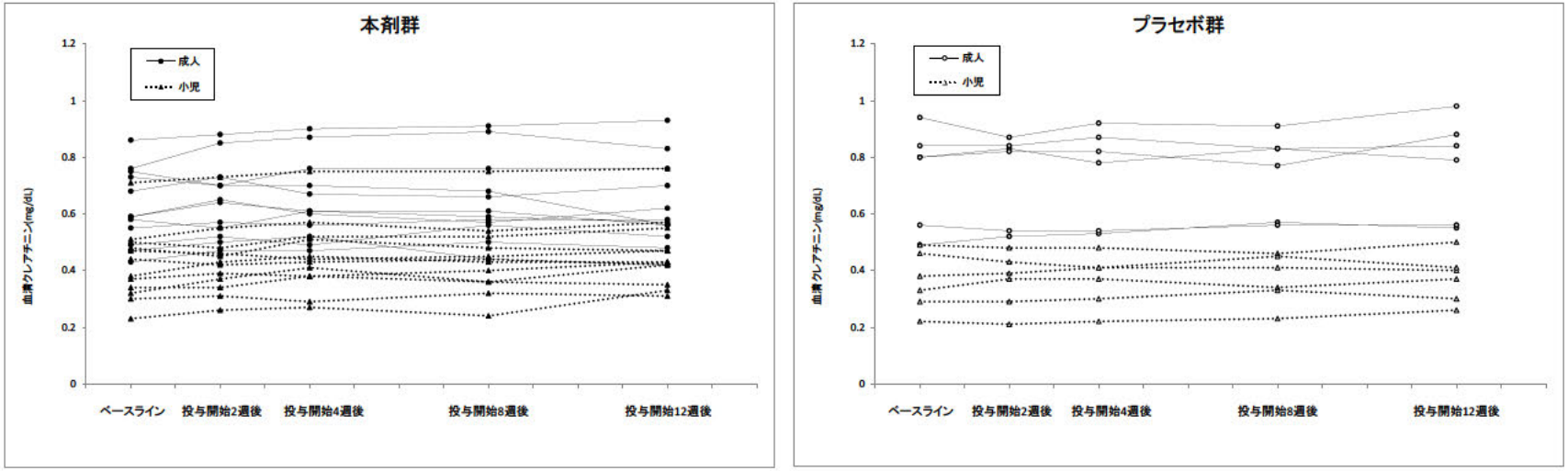


図 2.7.4.7-17 クレアチニン（mg/dL）の推移（第 I/II 相試験）

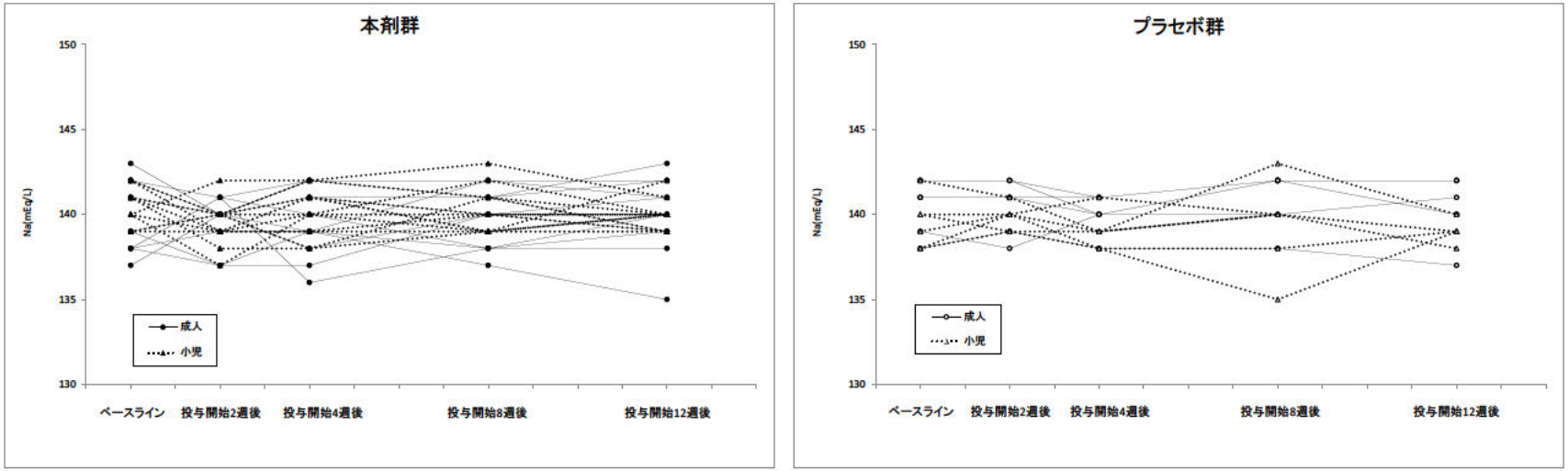


図 2.7.4.7-18 Na（mEq/L）の推移（第 I/II 相試験）

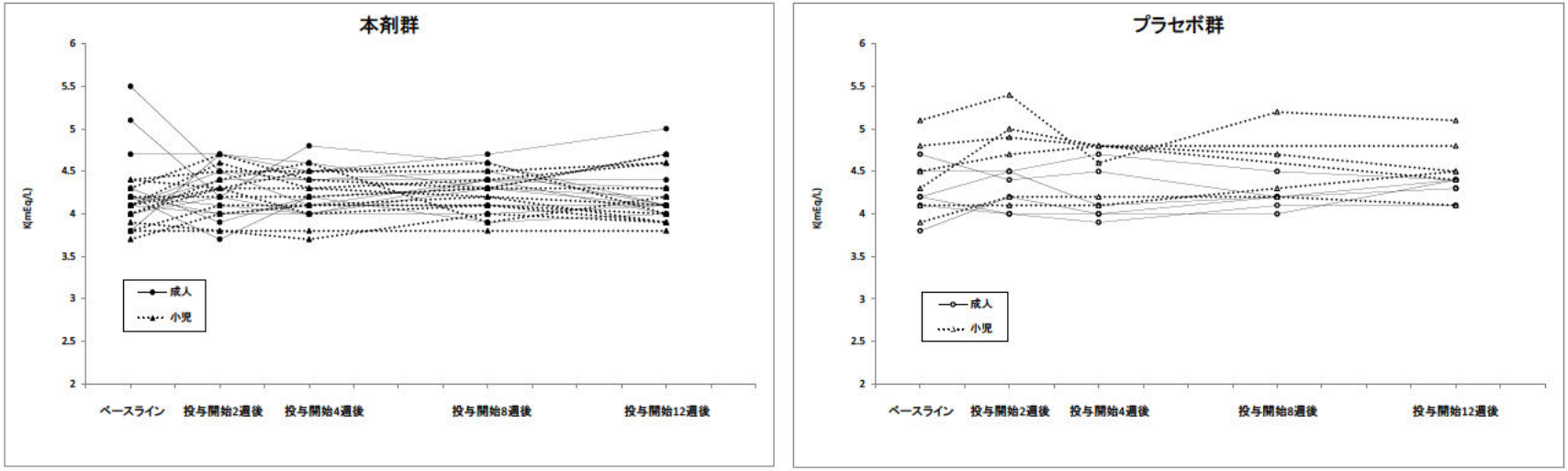


図 2.7.4.7-19 K（mEq/L）の推移（第 I/II 相試験）

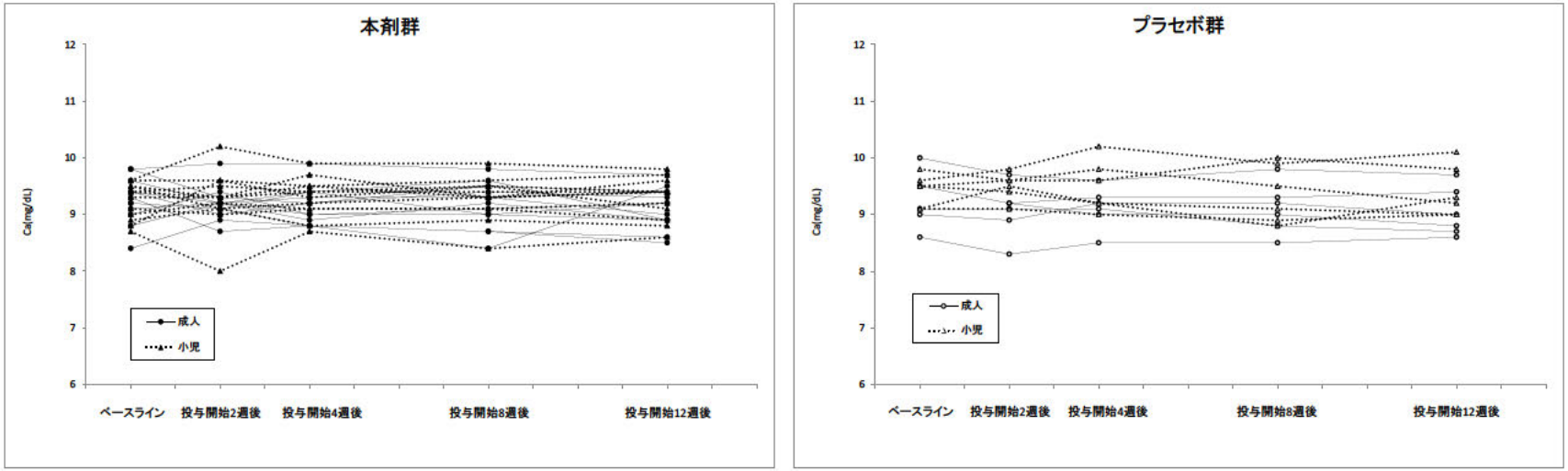


図 2.7.4.7-20 Ca（mg/dL）の推移（第 I/II 相試験）

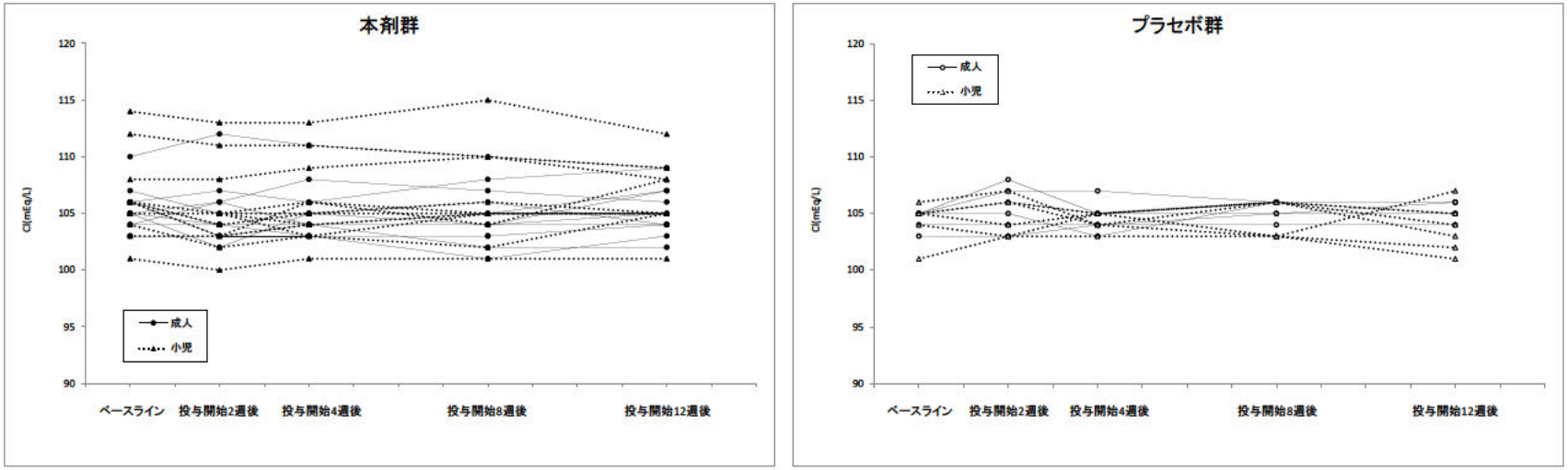


図 2.7.4.7-21 Cl（mEq/L）の推移（第 I/II 相試験）

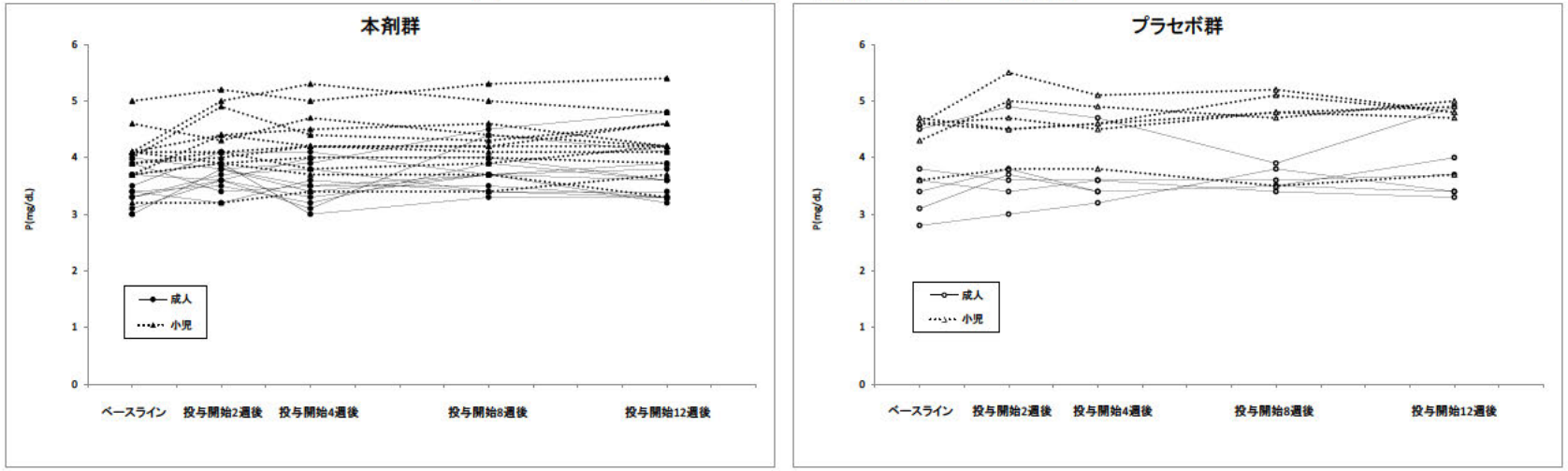


図 2.7.4.7-22 P（mg/dL）の推移（第 I/II 相試験）

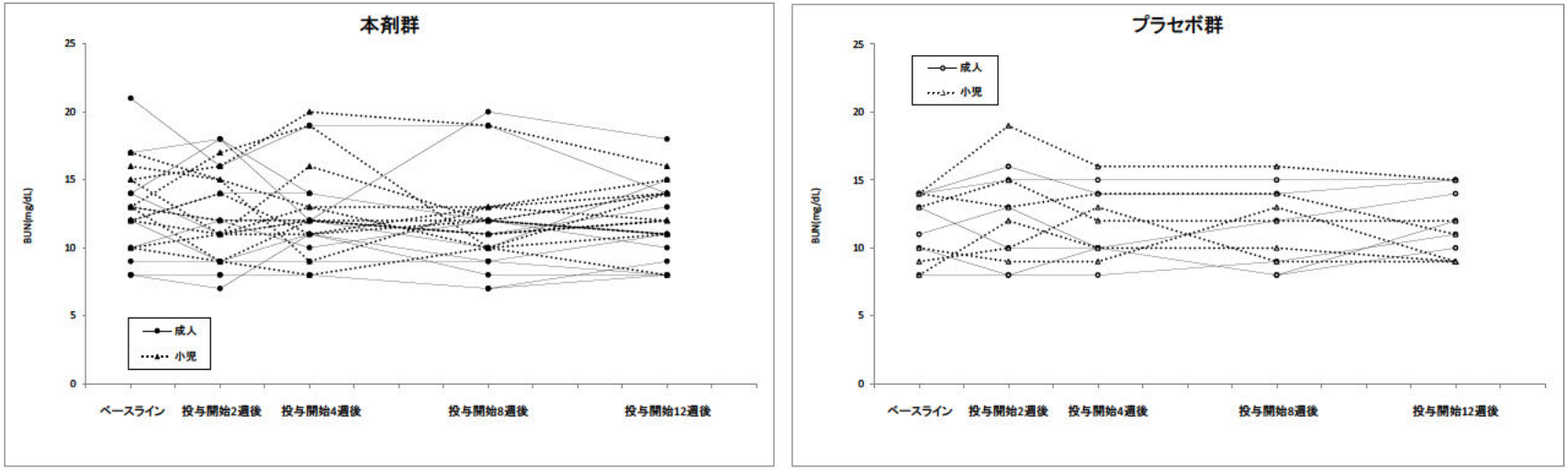


図 2.7.4.7-23 BUN（mg/dL）の推移（第 I/II 相試験）

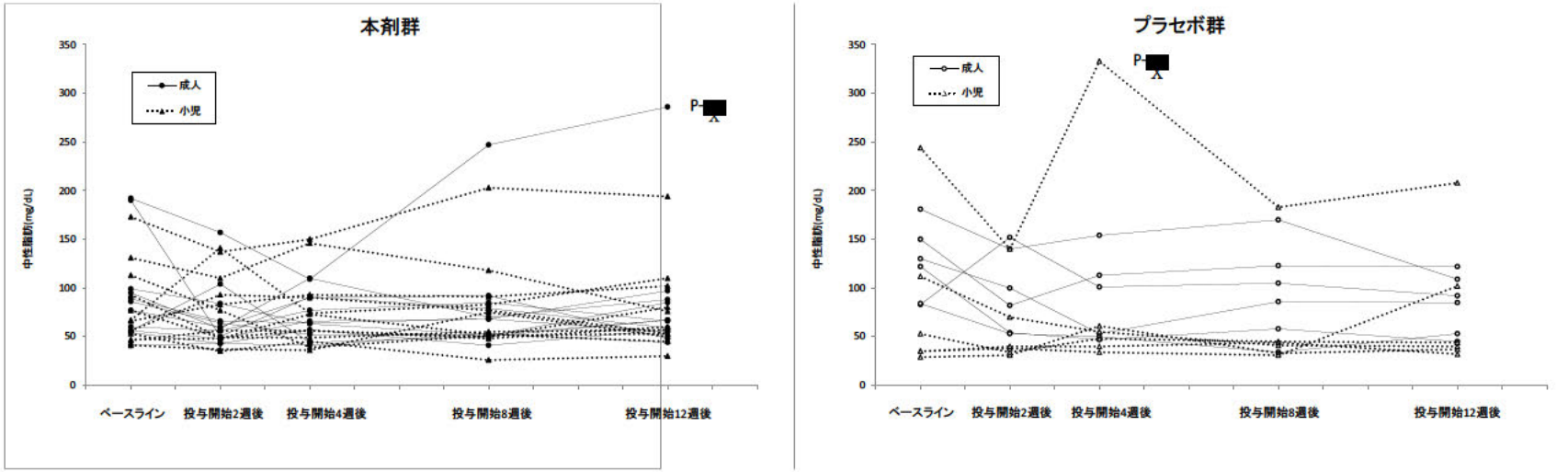


図 2.7.4.7-24 中性脂肪（TG）（mg/dL）の推移（第 I/II 相試験）

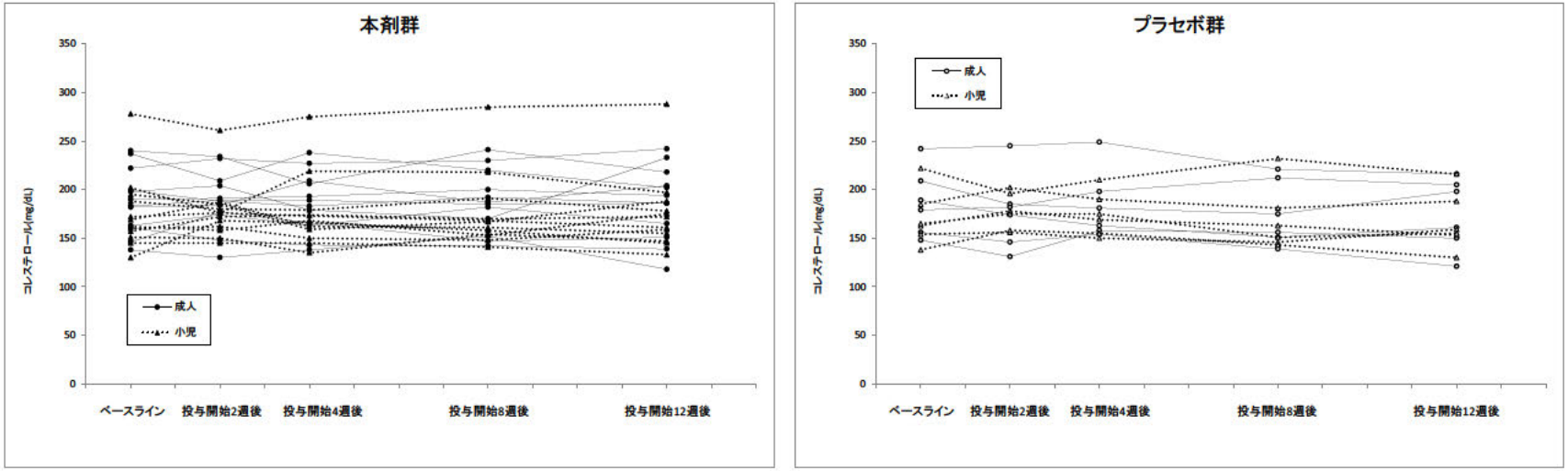


図 2.7.4.7-25 総コレステロール（mg/dL）の推移（第 I/II 相試験）

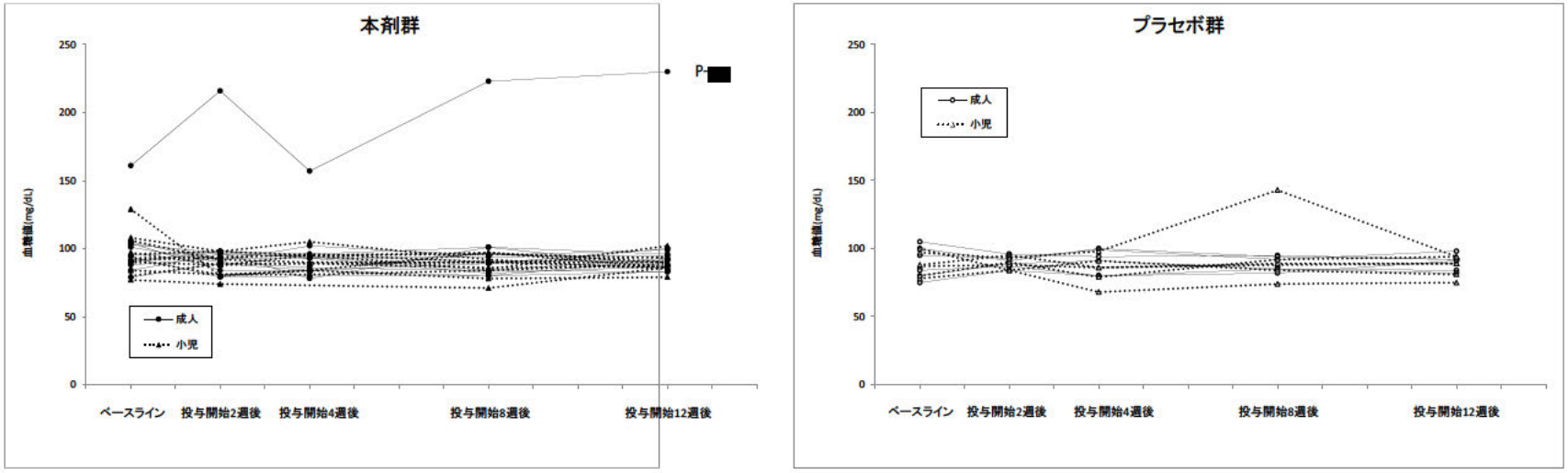


図 2.7.4.7-26 血糖（mg/dL）の推移（第 I/II 相試験）

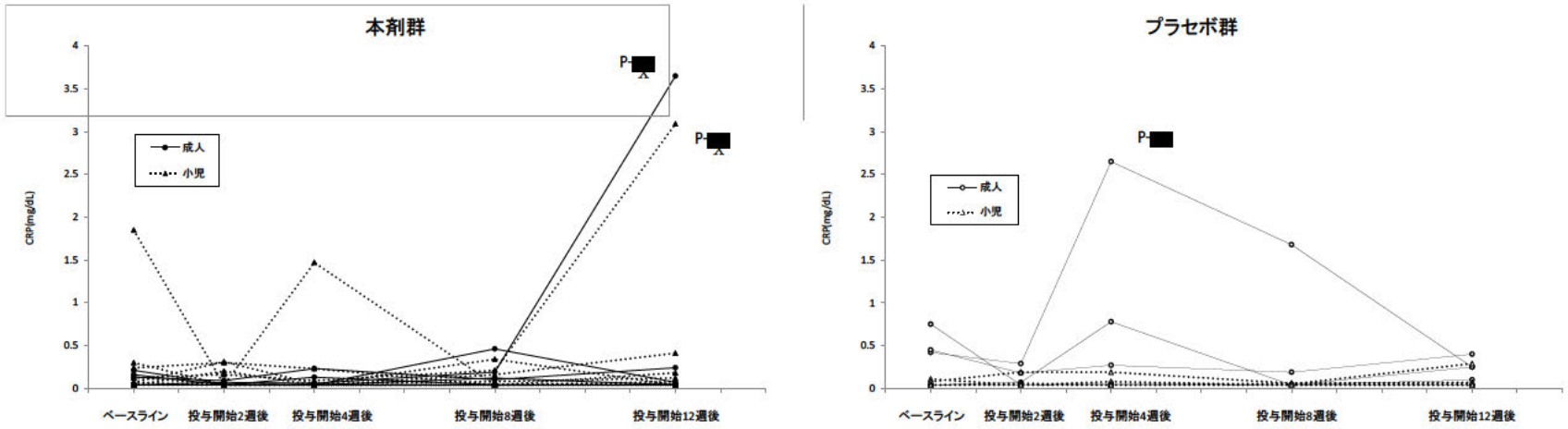


図 2.7.4.7-27 CRP（mg/dL）の推移（第 I/II 相試験）

2.7.4.7.1.2 検証試験における臨床検査項目の要約統計量及び推移図

2.7.4.3.2 項の付録として、検証試験における血液学的検査の要約統計量を表 2.7.4.7-4 に、検査項目ごとの推移図を図 2.7.4.7-28～37 に示し、血液生化学的検査項目の要約統計量を表 2.7.4.7-5 に、検査項目ごとの推移図を図 2.7.4.7-38～58 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 2.7.4.7-6 に示した。

表 2.7.4.7-4 血液学的検査の要約統計量（検証試験）

検査項目	集団	群	時期	要約統計量								ベースライン t検定
				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	95%信頼区間 上限	
赤血球数 $\times 10^4/\mu L$	全体	NPC-12G群	ベースライン	30	485.4	47.07	390	486.0	572	467.86	503.01	P=0.125
			投与開始4週後	30	484.9	48.36	387	480.0	583	466.81	502.93	
			投与開始12週後	30	479.4	41.80	389	479.5	552	463.82	495.04	
		プラセボ群	ベースライン	32	469.4	33.09	393	468.0	521	457.51	481.37	
			投与開始4週後	32	473.0	39.29	379	476.0	538	458.87	487.20	
			投与開始12週後	32	473.2	36.88	383	479.5	529	459.86	486.45	
	成人	NPC-12G群	ベースライン	17	488.9	50.69	390	488.0	572	462.88	515.01	P=0.063
			投与開始4週後	17	485.4	57.89	387	498.0	583	455.59	515.12	
			投与開始12週後	17	479.1	48.14	389	485.0	552	454.37	503.87	
		プラセボ群	ベースライン	18	460.9	34.23	393	460.0	521	443.92	477.97	
			投与開始4週後	18	463.0	44.00	379	468.0	537	441.12	484.88	
			投与開始12週後	18	466.4	39.96	383	467.0	529	446.57	486.32	
	小児	NPC-12G群	ベースライン	13	480.8	43.45	419	481.0	542	454.59	507.10	P=0.973
			投与開始4週後	13	484.2	34.40	434	473.0	540	463.44	505.02	
			投与開始12週後	13	479.8	33.65	419	469.0	534	459.51	500.18	
		プラセボ群	ベースライン	14	480.4	29.16	427	483.0	520	463.52	497.19	
			投与開始4週後	14	485.9	28.82	429	484.0	538	469.29	502.57	
			投与開始12週後	14	481.8	31.82	400	489.5	512	463.42	500.16	
白血球数 /μL	全体	NPC-12G群	ベースライン	30	6080.0	1500.57	4200	5995.0	10290	5519.68	6640.32	P=0.866
			投与開始4週後	30	5670.0	1541.84	3300	5630.0	10680	5094.27	6245.73	
			投与開始12週後	30	5662.7	1493.84	3100	5410.0	10020	5104.86	6220.48	
		プラセボ群	ベースライン	32	6012.2	1631.41	3200	5950.0	10900	5424.00	6600.37	
			投与開始4週後	32	5740.9	1572.20	3420	5500.0	8800	5174.10	6307.78	
			投与開始12週後	32	6374.1	2023.72	3140	5950.0	13850	5644.43	7103.69	
	成人	NPC-12G群	ベースライン	17	6217.1	1729.33	4200	6270.0	10290	5327.92	7106.20	P=0.504
			投与開始4週後	17	5802.9	1815.75	3300	5570.0	10680	4869.37	6736.51	
			投与開始12週後	17	5589.4	1469.90	3100	5400.0	10020	4833.66	6345.16	
		プラセボ群	ベースライン	18	5880.0	1189.86	3700	5940.0	8360	5288.30	6471.70	
			投与開始4週後	18	5776.1	1626.55	3600	5270.0	8400	4967.25	6584.97	
			投与開始12週後	18	6622.2	2495.91	3140	6255.0	13850	5381.04	7863.41	
	小児	NPC-12G群	ベースライン	13	5900.8	1180.17	4250	5720.0	7700	5187.60	6613.94	P=0.676
			投与開始4週後	13	5496.2	1136.37	4100	5760.0	7900	4809.45	6182.86	
			投与開始12週後	13	5758.5	1579.43	3900	5600.0	9430	4804.02	6712.90	
		プラセボ群	ベースライン	14	6182.1	2107.13	3200	5950.0	10900	4965.52	7398.76	
			投与開始4週後	14	5695.7	1559.07	3420	5750.0	8800	4795.53	6595.90	
			投与開始12週後	14	6055.0	1193.67	3900	5910.0	8000	5365.79	6744.21	
好中球 %	全体	NPC-12G群	ベースライン	30	54.05	8.581	38.0	51.00	73.9	50.846	57.254	P=0.418
			投与開始4週後	30	53.28	10.168	33.0	52.65	69.4	49.486	57.080	
			投与開始12週後	30	52.98	9.083	34.1	52.30	75.7	49.585	56.368	
		プラセボ群	ベースライン	32	52.10	10.110	35.3	52.45	72.6	48.458	55.748	
			投与開始4週後	32	52.98	9.932	31.8	54.65	72.1	49.404	56.565	
			投与開始12週後	32	55.47	10.735	36.0	56.10	86.6	51.595	59.336	
	成人	NPC-12G群	ベースライン	17	54.94	9.560	38.0	51.20	73.9	50.026	59.856	P=0.725
			投与開始4週後	17	53.72	10.126	33.0	53.00	69.4	48.517	58.930	
			投与開始12週後	17	53.22	9.635	34.1	52.20	75.7	48.269	58.178	
		プラセボ群	ベースライン	18	56.09	9.669	36.9	57.20	72.6	51.286	60.903	
			投与開始4週後	18	57.23	8.965	31.8	57.55	72.1	52.775	61.692	
			投与開始12週後	18	59.51	10.705	38.6	58.65	86.6	54.187	64.835	
	小児	NPC-12G群	ベースライン	13	52.88	7.315	42.1	49.40	62.9	48.464	57.305	P=0.064
			投与開始4週後	13	52.71	10.607	38.9	49.30	69.4	46.298	59.118	
			投与開始12週後	13	52.65	8.684	41.4	54.60	67.4	47.406	57.901	
		プラセボ群	ベースライン	14	46.97	8.430	35.3	48.75	63.9	42.104	51.839	
			投与開始4週後	14	47.52	8.543	34.6	46.50	64.3	42.589	52.454	
			投与開始12週後	14	50.26	8.551	36.0	52.60	60.5	45.327	55.201	

表 2.7.4.7-4 血液学的検査の要約統計量（検証試験）（続き）

検査項目	集団	群	時期	要約統計量								ベースライン
				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	t検定
リンパ球 %	全体	NPC-12G群	ベースライン	30	35.82	7.933	18.7	38.20	46.8	32.858	38.782	P=0.753
			投与開始4週後	30	35.90	9.162	20.2	35.15	52.0	32.479	39.321	
			投与開始12週後	30	36.20	7.582	17.5	36.85	48.9	33.369	39.031	
		プラセボ群	ベースライン	32	36.57	10.355	14.5	37.50	55.7	32.832	40.299	
			投与開始4週後	32	35.87	9.163	17.7	35.25	54.6	32.565	39.172	
			投与開始12週後	32	33.92	9.892	9.0	34.35	52.6	30.349	37.482	
	成人	NPC-12G群	ベースライン	17	35.33	7.720	18.7	37.30	43.6	31.360	39.299	P=0.298
			投与開始4週後	17	35.61	8.828	20.2	35.60	46.6	31.073	40.151	
			投与開始12週後	17	35.88	7.796	17.5	36.30	48.9	31.868	39.885	
		プラセボ群	ベースライン	18	32.13	9.939	14.5	32.85	49.9	27.191	37.076	
			投与開始4週後	18	31.96	8.267	17.7	31.55	54.6	27.845	36.067	
			投与開始12週後	18	29.92	9.763	9.0	31.15	47.4	25.067	34.777	
	小児	NPC-12G群	ベースライン	13	36.46	8.476	25.1	39.10	46.8	31.339	41.584	P=0.080
			投与開始4週後	13	36.28	9.933	21.4	34.70	52.0	30.275	42.279	
			投与開始12週後	13	36.62	7.585	22.6	37.10	47.8	32.040	41.207	
		プラセボ群	ベースライン	14	42.26	8.022	27.9	40.20	55.7	37.632	46.896	
			投与開始4週後	14	40.90	7.897	26.2	42.95	53.4	36.340	45.460	
			投与開始12週後	14	39.05	7.629	26.3	37.35	52.6	34.645	43.455	
単球 %	全体	NPC-12G群	ベースライン	30	5.69	1.194	3.9	5.25	8.5	5.244	6.136	P=0.820
			投与開始4週後	30	5.65	1.170	4.1	5.25	8.4	5.213	6.087	
			投与開始12週後	30	5.61	1.144	3.9	5.25	8.0	5.183	6.037	
		プラセボ群	ベースライン	32	5.77	1.585	3.9	5.40	12.6	5.200	6.343	
			投与開始4週後	32	5.42	1.092	3.4	5.35	8.0	5.028	5.816	
			投与開始12週後	32	5.29	1.312	3.3	4.90	8.4	4.815	5.760	
	成人	NPC-12G群	ベースライン	17	5.60	1.107	4.2	5.20	7.8	5.031	6.169	P=0.356
			投与開始4週後	17	5.65	1.238	4.1	5.20	8.4	5.011	6.284	
			投与開始12週後	17	5.74	1.059	4.5	5.30	8.0	5.191	6.280	
		プラセボ群	ベースライン	18	6.09	1.893	4.1	5.75	12.6	5.153	7.036	
			投与開始4週後	18	5.41	1.040	3.9	5.35	7.4	4.894	5.928	
			投与開始12週後	18	5.42	1.353	3.7	4.95	8.4	4.749	6.095	
	小児	NPC-12G群	ベースライン	13	5.81	1.335	3.9	5.50	8.5	5.001	6.614	P=0.326
			投与開始4週後	13	5.65	1.124	4.3	5.30	7.7	4.975	6.333	
			投与開始12週後	13	5.45	1.272	3.9	4.80	7.6	4.678	6.215	
		プラセボ群	ベースライン	14	5.36	0.988	3.9	5.30	7.3	4.787	5.928	
			投与開始4週後	14	5.44	1.196	3.4	5.35	8.0	4.745	6.126	
			投与開始12週後	14	5.11	1.285	3.3	4.65	7.8	4.372	5.856	
好酸球 %	全体	NPC-12G群	ベースライン	30	3.44	3.084	0.0	2.25	14.0	2.285	4.588	P=0.308
			投与開始4週後	30	3.89	3.747	0.0	2.70	15.3	2.494	5.292	
			投与開始12週後	30	4.07	3.069	0.0	3.15	12.8	2.927	5.219	
		プラセボ群	ベースライン	32	4.30	3.493	0.5	3.35	17.6	3.041	5.559	
			投与開始4週後	32	4.44	3.638	0.1	3.40	18.2	3.132	5.755	
			投与開始12週後	32	4.11	2.807	0.1	3.40	12.0	3.094	5.118	
	成人	NPC-12G群	ベースライン	17	3.28	3.290	1.0	2.20	14.0	1.585	4.968	P=0.430
			投与開始4週後	17	3.88	3.790	0.7	2.60	15.0	1.928	5.825	
			投与開始12週後	17	4.16	2.864	1.1	3.30	10.0	2.686	5.631	
		プラセボ群	ベースライン	18	4.27	4.018	0.5	3.10	17.6	2.274	6.270	
			投与開始4週後	18	3.84	2.598	0.1	3.30	8.1	2.552	5.137	
			投与開始12週後	18	3.72	2.564	0.1	3.40	8.3	2.447	4.997	
	小児	NPC-12G群	ベースライン	13	3.65	2.911	0.0	2.80	9.1	1.887	5.405	P=0.538
			投与開始4週後	13	3.92	3.843	0.0	3.20	15.3	1.593	6.238	
			投与開始12週後	13	3.96	3.436	0.0	3.10	12.8	1.885	6.038	
		プラセボ群	ベースライン	14	4.34	2.823	1.4	3.70	12.0	2.706	5.966	
			投与開始4週後	14	5.21	4.647	1.7	3.75	18.2	2.531	7.897	
			投与開始12週後	14	4.60	3.118	0.6	3.40	12.0	2.800	6.400	

表 2.7.4.7-4 血液学的検査の要約統計量（検証試験）（続き）

検査項目	集団	群	時期	要約統計量								ベースライン
				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	t検定
好塩基球 %	全体	NPC-12G群	ベースライン	30	0.56	0.255	0.0	0.60	1.0	0.468	0.659	P=0.333
			投与開始4週後	30	0.75	0.414	0.2	0.75	2.0	0.595	0.905	
			投与開始12週後	30	0.70	0.340	0.0	0.65	1.4	0.576	0.830	
		プラセボ群	ベースライン	32	0.66	0.499	0.0	0.55	2.5	0.483	0.842	
			投与開始4週後	32	0.70	0.696	0.0	0.55	4.0	0.446	0.948	
			投与開始12週後	32	0.68	0.497	0.0	0.60	2.4	0.502	0.861	
	成人	NPC-12G群	ベースライン	17	0.56	0.267	0.0	0.60	0.9	0.422	0.696	P=0.243
			投与開始4週後	17	0.85	0.384	0.2	0.80	2.0	0.649	1.045	
			投与開始12週後	17	0.73	0.333	0.0	0.70	1.3	0.558	0.901	
		プラセボ群	ベースライン	18	0.74	0.589	0.0	0.60	2.5	0.451	1.038	
			投与開始4週後	18	0.83	0.860	0.2	0.65	4.0	0.406	1.261	
			投与開始12週後	18	0.72	0.548	0.0	0.60	2.4	0.444	0.989	
	小児	NPC-12G群	ベースライン	13	0.57	0.250	0.2	0.50	1.0	0.418	0.720	P=0.918
			投与開始4週後	13	0.62	0.432	0.2	0.60	1.7	0.362	0.884	
			投与開始12週後	13	0.67	0.359	0.2	0.60	1.4	0.452	0.886	
		プラセボ群	ベースライン	14	0.56	0.344	0.0	0.50	1.5	0.359	0.755	
			投与開始4週後	14	0.52	0.360	0.0	0.50	1.4	0.314	0.729	
			投与開始12週後	14	0.64	0.440	0.1	0.55	1.8	0.382	0.890	
血小板数 $\times 10^4/\mu L$	全体	NPC-12G群	ベースライン	30	25.34	5.118	13.0	26.35	37.8	23.432	27.254	P=0.992
			投与開始4週後	30	25.76	5.901	12.9	25.95	35.3	23.557	27.963	
			投与開始12週後	30	25.13	5.515	12.8	25.25	38.5	23.071	27.189	
		プラセボ群	ベースライン	32	25.36	7.116	12.7	24.75	41.8	22.794	27.925	
			投与開始4週後	32	25.53	6.547	10.0	25.85	37.4	23.168	27.889	
			投与開始12週後	32	25.28	6.921	10.0	24.65	39.1	22.789	27.780	
	成人	NPC-12G群	ベースライン	17	24.24	5.335	13.0	26.10	32.0	21.498	26.984	P=0.799
			投与開始4週後	17	24.10	6.338	12.9	23.80	34.8	20.841	27.359	
			投与開始12週後	17	23.57	5.731	12.8	24.00	34.3	20.624	26.517	
		プラセボ群	ベースライン	18	23.79	5.076	15.3	23.85	34.4	21.264	26.313	
			投与開始4週後	18	24.16	6.297	14.2	23.75	37.4	21.030	27.292	
			投与開始12週後	18	25.12	6.805	13.9	24.65	39.1	21.738	28.506	
	小児	NPC-12G群	ベースライン	13	26.78	4.624	19.4	26.40	37.8	23.991	29.579	P=0.832
			投与開始4週後	13	27.93	4.645	20.3	26.60	35.3	25.124	30.738	
			投与開始12週後	13	27.17	4.665	21.2	28.10	38.5	24.350	29.988	
		プラセボ群	ベースライン	14	27.38	8.903	12.7	26.30	41.8	22.238	32.519	
			投与開始4週後	14	27.29	6.668	10.0	29.15	36.0	23.436	31.136	
			投与開始12週後	14	25.49	7.320	10.0	24.60	37.8	21.267	29.719	
ヘモグロビン値 g/dL	全体	NPC-12G群	ベースライン	30	14.25	1.519	10.4	14.10	17.2	13.686	14.821	P=0.116
			投与開始4週後	30	14.23	1.513	9.8	14.05	17.0	13.665	14.795	
			投与開始12週後	30	13.96	1.389	9.9	13.75	16.2	13.441	14.479	
		プラセボ群	ベースライン	32	13.74	0.949	11.1	13.80	16.0	13.402	14.086	
			投与開始4週後	32	13.90	1.071	11.5	14.00	16.6	13.514	14.286	
			投与開始12週後	32	13.86	0.991	11.6	13.90	15.7	13.505	14.220	
	成人	NPC-12G群	ベースライン	17	14.42	1.706	10.4	14.20	17.2	13.541	15.295	P=0.150
			投与開始4週後	17	14.35	1.832	9.8	14.20	17.0	13.411	15.295	
			投与開始12週後	17	14.01	1.642	9.9	14.00	16.2	13.168	14.856	
		プラセボ群	ベースライン	18	13.72	1.045	11.1	13.70	16.0	13.197	14.236	
			投与開始4週後	18	13.83	1.225	11.5	13.65	16.6	13.219	14.437	
			投与開始12週後	18	13.91	1.000	11.8	13.90	15.7	13.408	14.403	
	小児	NPC-12G群	ベースライン	13	14.04	1.269	12.1	13.90	16.9	13.271	14.805	P=0.534
			投与開始4週後	13	14.07	1.004	13.1	13.70	16.6	13.463	14.676	
			投与開始12週後	13	13.89	1.030	12.2	13.70	15.9	13.270	14.515	
		プラセボ群	ベースライン	14	13.78	0.846	12.1	13.95	15.3	13.290	14.267	
			投与開始4週後	14	13.99	0.870	12.2	14.25	15.0	13.491	14.495	
			投与開始12週後	14	13.81	1.013	11.6	14.00	14.9	13.222	14.392	

表 2.7.4.7-4 血液学的検査の要約統計量（検証試験）（続き）

検査項目	集団	群	時期	要約統計量								ベースライン
				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	t検定
ヘマトクリット値 %	全体	NPC-12G群	ベースライン	30	42.81	4.149	33.1	43.15	51.1	41.257	44.356	P=0.182
			投与開始4週後	30	42.97	4.141	31.1	42.60	50.9	41.420	44.513	
			投与開始12週後	30	42.14	3.655	32.5	42.10	48.2	40.772	43.502	
		プラセボ群	ベースライン	32	41.65	2.396	37.0	41.40	48.1	40.789	42.517	
			投与開始4週後	32	41.88	2.809	37.3	41.80	47.9	40.862	42.888	
			投与開始12週後	32	41.77	2.273	35.9	41.95	46.7	40.949	42.588	
	成人	NPC-12G群	ベースライン	17	43.61	4.546	33.1	43.50	51.1	41.268	45.943	P=0.093
			投与開始4週後	17	43.39	5.068	31.1	44.60	50.9	40.788	46.000	
			投与開始12週後	17	42.61	4.426	32.5	43.30	48.2	40.330	44.882	
		プラセボ群	ベースライン	18	41.47	2.537	37.0	41.40	48.1	40.205	42.728	
			投与開始4週後	18	41.47	3.133	37.3	41.05	47.9	39.909	43.025	
			投与開始12週後	18	41.89	2.286	37.3	41.90	46.7	40.758	43.031	
	小児	NPC-12G群	ベースライン	13	41.76	3.457	36.1	41.30	48.3	39.672	43.851	P=0.907
			投与開始4週後	13	42.41	2.568	38.6	41.90	46.6	40.856	43.959	
			投与開始12週後	13	41.52	2.334	37.4	41.20	45.7	40.113	42.934	
		プラセボ群	ベースライン	14	41.89	2.273	38.6	41.55	46.6	40.580	43.205	
			投与開始4週後	14	42.40	2.334	38.4	42.75	45.3	41.052	43.748	
			投与開始12週後	14	41.61	2.332	35.9	41.95	45.1	40.261	42.954	

表 2.7.4.7-5 血液生化学的検査の要約統計量（検証試験）

検査項目	集団	群	時期	要約統計量								ベースライン
				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	t検定
総蛋白 g/dL	全体	NPC-12G群	ベースライン	30	7.31	0.502	6.4	7.30	8.7	7.126	7.501	P=0.571
			投与開始4週後	30	7.24	0.432	6.2	7.20	8.1	7.075	7.398	
			投与開始12週後	30	7.22	0.381	6.7	7.25	8.1	7.075	7.359	
		プラセボ群	ベースライン	32	7.25	0.414	6.5	7.25	8.4	7.098	7.396	
			投与開始4週後	32	7.27	0.375	6.6	7.20	8.0	7.133	7.404	
			投与開始12週後	32	7.23	0.415	6.1	7.30	7.9	7.082	7.381	
	成人	NPC-12G群	ベースライン	17	7.39	0.557	6.8	7.20	8.7	7.102	7.674	P=0.317
			投与開始4週後	17	7.29	0.415	6.8	7.20	8.1	7.075	7.502	
			投与開始12週後	17	7.21	0.407	6.7	7.00	8.1	6.997	7.415	
		プラセボ群	ベースライン	18	7.22	0.401	6.5	7.35	8.0	7.023	7.422	
			投与開始4週後	18	7.32	0.393	6.8	7.35	8.0	7.127	7.518	
			投与開始12週後	18	7.32	0.367	6.7	7.35	7.9	7.140	7.505	
	小児	NPC-12G群	ベースライン	13	7.22	0.422	6.4	7.30	7.8	6.960	7.470	P=0.708
			投与開始4週後	13	7.17	0.461	6.2	7.20	7.8	6.891	7.448	
			投与開始12週後	13	7.23	0.359	6.7	7.30	7.7	7.014	7.448	
		プラセボ群	ベースライン	14	7.28	0.444	6.7	7.15	8.4	7.022	7.535	
			投与開始4週後	14	7.20	0.353	6.6	7.10	7.8	6.996	7.404	
			投与開始12週後	14	7.11	0.455	6.1	7.00	7.8	6.851	7.377	
アルブミン g/dL	全体	NPC-12G群	ベースライン	30	4.59	0.322	3.9	4.65	5.1	4.473	4.713	P=0.031
			投与開始4週後	30	4.51	0.254	4.0	4.55	4.9	4.415	4.605	
			投与開始12週後	30	4.50	0.308	3.6	4.60	5.1	4.388	4.618	
		プラセボ群	ベースライン	32	4.42	0.288	3.7	4.45	5.1	4.318	4.526	
			投与開始4週後	32	4.43	0.254	3.9	4.40	4.8	4.343	4.526	
			投与開始12週後	32	4.44	0.264	3.9	4.50	5.2	4.349	4.539	
	成人	NPC-12G群	ベースライン	17	4.56	0.353	3.9	4.60	5.1	4.383	4.746	P=0.029
			投与開始4週後	17	4.49	0.239	4.0	4.50	4.8	4.365	4.611	
			投与開始12週後	17	4.46	0.326	3.6	4.60	4.9	4.291	4.626	
		プラセボ群	ベースライン	18	4.31	0.303	3.7	4.35	4.8	4.161	4.462	
			投与開始4週後	18	4.37	0.263	3.9	4.35	4.8	4.236	4.498	
			投与開始12週後	18	4.38	0.241	3.9	4.45	4.8	4.264	4.503	
	小児	NPC-12G群	ベースライン	13	4.63	0.284	4.1	4.70	5.0	4.459	4.802	P=0.485
			投与開始4週後	13	4.54	0.279	4.0	4.60	4.9	4.370	4.707	
			投与開始12週後	13	4.56	0.284	4.1	4.60	5.1	4.390	4.733	
		プラセボ群	ベースライン	14	4.56	0.198	4.3	4.50	5.1	4.450	4.679	
			投与開始4週後	14	4.52	0.219	4.1	4.55	4.8	4.395	4.648	
			投与開始12週後	14	4.52	0.281	3.9	4.50	5.2	4.359	4.683	
AST (GOT) U/L	全体	NPC-12G群	ベースライン	30	19.8	4.73	11	19.5	30	18.00	21.53	P=0.336
			投与開始4週後	30	19.8	5.04	12	18.5	32	17.95	21.71	
			投与開始12週後	30	19.3	5.23	12	18.0	33	17.32	21.22	
		プラセボ群	ベースライン	32	21.1	5.92	12	20.0	33	18.96	23.23	
			投与開始4週後	32	20.5	6.02	12	19.0	35	18.30	22.64	
			投与開始12週後	32	20.3	6.92	13	19.0	48	17.85	22.84	
	成人	NPC-12G群	ベースライン	17	19.0	4.53	11	19.0	27	16.67	21.33	P=0.228
			投与開始4週後	17	19.0	4.33	14	17.0	28	16.77	21.23	
			投与開始12週後	17	17.8	3.29	13	18.0	24	16.07	19.46	
		プラセボ群	ベースライン	18	21.4	6.70	12	20.0	33	18.06	24.72	
			投与開始4週後	18	20.4	6.27	13	19.0	35	17.27	23.51	
			投与開始12週後	18	20.5	8.37	13	19.0	48	16.34	24.66	
	小児	NPC-12G群	ベースライン	13	20.8	4.99	13	21.0	30	17.76	23.78	P=0.977
			投与開始4週後	13	20.9	5.84	12	21.0	32	17.40	24.45	
			投与開始12週後	13	21.2	6.65	12	20.0	33	17.21	25.25	
		プラセボ群	ベースライン	14	20.7	4.97	14	20.5	29	17.85	23.58	
			投与開始4週後	14	20.6	5.92	12	19.5	31	17.15	23.99	
			投与開始12週後	14	20.1	4.75	13	21.0	30	17.40	22.89	
ALT (GPT) U/L	全体	NPC-12G群	ベースライン	30	17.7	14.22	7	14.5	75	12.42	23.04	P=0.587
			投与開始4週後	30	16.9	11.42	7	14.0	68	12.63	21.17	
			投与開始12週後	30	15.9	10.46	7	14.0	62	11.96	19.77	
		プラセボ群	ベースライン	32	19.6	12.09	6	16.5	56	15.20	23.92	
			投与開始4週後	32	18.7	11.40	7	15.5	52	14.58	22.80	
			投与開始12週後	32	19.5	14.16	6	15.0	78	14.40	24.60	
	成人	NPC-12G群	ベースライン	17	20.4	17.99	8	15.0	75	11.16	29.66	P=0.530
			投与開始4週後	17	19.5	14.10	8	15.0	68	12.22	26.72	
			投与開始12週後	17	17.6	12.89	7	15.0	62	11.02	24.28	
		プラセボ群	ベースライン	18	23.9	14.32	7	20.0	56	16.77	31.01	
			投与開始4週後	18	22.4	13.54	7	17.5	52	15.71	29.18	
			投与開始12週後	18	23.8	17.42	6	18.0	78	15.12	32.44	
	小児	NPC-12G群	ベースライン	13	14.2	5.82	7	14.0	28	10.71	17.75	P=0.909
			投与開始4週後	13	13.5	5.35	7	13.0	27	10.31	16.77	
			投与開始12週後	13	13.5	5.70	7	14.0	26	10.10	16.98	
		プラセボ群	ベースライン	14	14.0	4.59	6	13.0	22	11.35	16.65	
			投与開始4週後	14	13.9	5.05	9	11.5	24	10.94	16.77	
			投与開始12週後	14	14.0	4.84	9	12.0	26	11.21	16.79	

表 2.7.4.7-5 血液生化学的検査の要約統計量（検証試験）（続き）

検査項目	集団	群	時期	要約統計量								ベースライン
				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	t検定
γ-GTP U/L	全体	NPC-12G群	ベースライン	30	51.9	64.73	8	30.0	277	27.73	76.07	P=0.068
			投与開始4週後	30	49.0	59.40	9	26.5	251	26.85	71.21	
			投与開始12週後	30	48.0	59.76	8	24.5	263	25.72	70.35	
		プラセボ群	ベースライン	32	28.8	27.15	10	19.0	130	18.96	38.54	
			投与開始4週後	32	28.4	25.37	8	20.0	117	19.23	37.52	
			投与開始12週後	32	29.2	27.62	9	19.5	125	19.20	39.11	
	成人	NPC-12G群	ベースライン	17	60.1	59.70	10	38.0	204	29.36	90.76	P=0.134
			投与開始4週後	17	56.8	55.71	12	33.0	189	28.18	85.47	
			投与開始12週後	17	54.5	53.58	11	31.0	175	26.92	82.02	
		プラセボ群	ベースライン	18	35.0	33.97	10	21.5	130	18.11	51.89	
			投与開始4週後	18	34.7	31.35	8	24.5	117	19.13	50.31	
			投与開始12週後	18	36.9	34.12	9	21.5	125	19.92	53.86	
	小児	NPC-12G群	ベースライン	13	41.2	71.79	8	17.0	277	-2.15	84.61	P=0.301
			投与開始4週後	13	38.8	64.74	9	18.0	251	-0.28	77.97	
			投与開始12週後	13	39.6	68.32	8	17.0	263	-1.67	80.90	
		プラセボ群	ベースライン	14	20.7	11.15	10	16.0	42	14.28	27.15	
			投与開始4週後	14	20.2	11.01	9	15.5	44	13.86	26.57	
			投与開始12週後	14	19.2	10.33	9	15.5	44	13.25	25.18	
Al-P U/L	全体	NPC-12G群	ベースライン	30	474.1	309.08	163	281.5	1264	358.69	589.51	P=0.941
			投与開始4週後	30	464.6	298.00	167	316.0	1135	353.36	575.91	
			投与開始12週後	30	443.5	291.75	153	288.5	1104	334.59	552.47	
		プラセボ群	ベースライン	32	480.6	377.27	109	358.0	1405	344.60	616.65	
			投与開始4週後	32	480.5	370.12	103	366.5	1312	347.03	613.91	
			投与開始12週後	32	477.4	381.89	97	374.5	1320	339.69	615.06	
	成人	NPC-12G群	ベースライン	17	248.1	60.40	163	238.0	383	217.00	279.11	P=0.867
			投与開始4週後	17	246.7	60.50	167	240.0	346	215.60	277.81	
			投与開始12週後	17	233.1	59.07	153	221.0	365	202.75	263.49	
		プラセボ群	ベースライン	18	242.8	114.81	109	222.5	465	185.68	299.87	
			投与開始4週後	18	248.2	123.30	103	224.5	447	186.85	309.48	
			投与開始12週後	18	242.6	118.18	97	220.0	451	183.79	301.32	
	小児	NPC-12G群	ベースライン	13	769.7	242.82	252	772.0	1264	622.96	916.43	P=0.893
			投与開始4週後	13	749.6	233.38	260	744.0	1135	608.58	890.65	
			投与開始12週後	13	718.7	237.28	269	689.0	1104	575.30	862.08	
		プラセボ群	ベースライン	14	786.4	378.33	176	826.5	1405	567.99	1004.87	
			投与開始4週後	14	779.1	368.78	184	822.0	1312	566.22	992.07	
			投与開始12週後	14	779.3	393.70	163	836.5	1320	551.97	1006.60	
LDH U/L	全体	NPC-12G群	ベースライン	30	191.3	77.62	130	173.5	572	162.32	220.28	P=0.684
			投与開始4週後	30	191.6	72.74	138	176.5	538	164.40	218.73	
			投与開始12週後	30	190.4	81.01	138	175.0	587	160.18	220.68	
		プラセボ群	ベースライン	32	198.2	52.81	88	189.0	352	179.12	217.20	
			投与開始4週後	32	194.9	45.68	85	186.5	281	178.47	211.41	
			投与開始12週後	32	197.1	46.53	93	187.0	306	180.35	213.90	
	成人	NPC-12G群	ベースライン	17	197.0	100.31	130	172.0	572	145.42	248.58	P=0.788
			投与開始4週後	17	191.6	93.49	138	166.0	538	143.52	239.65	
			投与開始12週後	17	194.1	104.36	138	167.0	587	140.40	247.72	
		プラセボ群	ベースライン	18	189.5	59.28	88	183.0	352	160.02	218.98	
			投与開始4週後	18	182.8	45.77	85	180.5	275	160.07	205.59	
			投与開始12週後	18	185.4	42.75	93	184.5	278	164.19	206.70	
	小児	NPC-12G群	ベースライン	13	183.8	32.22	141	176.0	241	164.38	203.32	P=0.094
			投与開始4週後	13	191.5	33.70	138	185.0	249	171.17	211.90	
			投与開始12週後	13	185.7	35.98	144	181.0	260	163.95	207.43	
		プラセボ群	ベースライン	14	209.3	42.64	156	214.5	309	184.66	233.91	
			投与開始4週後	14	210.5	42.11	146	206.5	281	186.19	234.81	
			投与開始12週後	14	212.1	48.38	155	209.5	306	184.21	240.07	
CK (CPK) U/L	全体	NPC-12G群	ベースライン	30	103.2	63.29	37	95.0	388	79.57	126.83	P=0.978
			投与開始4週後	30	99.7	36.36	51	93.5	182	86.16	113.31	
			投与開始12週後	30	102.9	59.04	44	87.0	348	80.89	124.98	
		プラセボ群	ベースライン	32	103.6	50.09	37	84.0	229	85.53	121.65	
			投与開始4週後	32	111.6	97.52	32	87.0	573	76.47	146.78	
			投与開始12週後	32	104.6	70.89	23	89.5	404	79.00	130.12	
	成人	NPC-12G群	ベースライン	17	82.6	35.99	37	71.0	182	64.14	101.15	P=0.573
			投与開始4週後	17	85.6	31.20	51	72.0	152	69.55	101.63	
			投与開始12週後	17	94.5	44.81	44	77.0	194	71.43	117.51	
		プラセボ群	ベースライン	18	90.7	46.78	37	77.0	196	67.46	113.99	
			投与開始4週後	18	86.1	55.29	32	75.5	280	58.62	113.60	
			投与開始12週後	18	96.2	88.66	23	66.5	404	52.08	140.26	
	小児	NPC-12G群	ベースライン	13	130.1	81.07	60	104.0	388	81.09	179.06	P=0.704
			投与開始4週後	13	118.2	35.26	70	108.0	182	96.92	139.54	
			投与開始12週後	13	114.0	74.25	51	97.0	348	69.13	158.87	
		プラセボ群	ベースライン	14	120.1	50.96	57	105.5	229	90.72	149.57	
			投与開始4週後	14	144.4	128.92	59	112.5	573	69.99	218.87	
			投与開始12週後	14	115.4	38.50	57	111.5	190	93.13	137.59	

表 2.7.4.7-5 血液生化学的検査の要約統計量（検証試験）（続き）

検査項目	集団	群	時期	要約統計量								ベースライン
				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	t検定
総ビリルビン mg/dL	全体	NPC-12G群	ベースライン	30	0.56	0.362	0.2	0.50	1.9	0.424	0.694	P=0.258
			投与開始4週後	30	0.54	0.308	0.2	0.50	1.7	0.423	0.653	
			投与開始12週後	30	0.55	0.340	0.2	0.47	1.7	0.421	0.675	
		プラセボ群	ベースライン	32	0.48	0.156	0.2	0.40	0.8	0.423	0.535	
			投与開始4週後	32	0.48	0.161	0.2	0.50	0.9	0.427	0.543	
			投与開始12週後	32	0.53	0.180	0.3	0.50	1.0	0.468	0.597	
	成人	NPC-12G群	ベースライン	17	0.65	0.453	0.2	0.60	1.9	0.420	0.886	P=0.103
			投与開始4週後	17	0.59	0.347	0.2	0.50	1.7	0.416	0.773	
			投与開始12週後	17	0.65	0.414	0.2	0.50	1.7	0.434	0.860	
		プラセボ群	ベースライン	18	0.46	0.156	0.2	0.40	0.7	0.386	0.541	
			投与開始4週後	18	0.48	0.180	0.2	0.48	0.9	0.389	0.568	
			投与開始12週後	18	0.51	0.180	0.3	0.42	0.9	0.424	0.603	
	小児	NPC-12G群	ベースライン	13	0.44	0.118	0.2	0.46	0.6	0.364	0.507	P=0.257
			投与開始4週後	13	0.46	0.240	0.2	0.40	1.0	0.319	0.609	
			投与開始12週後	13	0.42	0.134	0.2	0.40	0.7	0.336	0.499	
		プラセボ群	ベースライン	14	0.50	0.160	0.2	0.45	0.8	0.406	0.591	
			投与開始4週後	14	0.49	0.138	0.2	0.50	0.7	0.413	0.573	
			投与開始12週後	14	0.56	0.183	0.3	0.50	1.0	0.452	0.663	
総コレステロール mg/dL	全体	NPC-12G群	ベースライン	30	188.0	39.72	119	190.0	285	173.13	202.80	P=0.511
			投与開始4週後	30	183.8	42.51	125	175.5	307	167.96	199.71	
			投与開始12週後	30	179.2	39.20	127	176.5	301	164.53	193.80	
		プラセボ群	ベースライン	32	181.6	35.78	95	180.0	245	168.73	194.52	
			投与開始4週後	32	180.7	39.59	86	173.5	259	166.45	194.99	
			投与開始12週後	32	179.7	33.67	102	179.5	246	167.52	191.80	
	成人	NPC-12G群	ベースライン	17	195.7	35.84	119	199.0	254	177.28	214.13	P=0.381
			投与開始4週後	17	191.5	38.14	129	186.0	268	171.92	211.14	
			投与開始12週後	17	186.3	34.62	133	185.0	271	168.49	204.09	
		プラセボ群	ベースライン	18	184.3	40.06	104	180.0	245	164.36	204.20	
			投与開始4週後	18	185.0	41.92	128	171.0	259	164.15	205.85	
			投与開始12週後	18	186.2	35.75	123	180.0	246	168.44	204.00	
	小児	NPC-12G群	ベースライン	13	177.8	43.65	132	164.0	285	151.47	204.22	P=0.980
			投与開始4週後	13	173.8	47.26	125	160.0	307	145.21	202.33	
			投与開始12週後	13	169.8	44.15	127	162.0	301	143.17	196.52	
		プラセボ群	ベースライン	14	178.2	30.52	95	179.0	230	160.59	195.83	
			投与開始4週後	14	175.2	37.16	86	187.5	242	153.76	196.67	
			投与開始12週後	14	171.2	29.94	102	177.5	229	153.93	188.50	
HDL-コレステロール mg/dL	全体	NPC-12G群	ベースライン	30	66.0	13.60	36	65.0	92	60.90	71.05	P=0.894
			投与開始4週後	30	65.1	15.88	36	66.0	102	59.21	71.07	
			投与開始12週後	30	61.9	13.94	38	62.5	98	56.72	67.13	
		プラセボ群	ベースライン	32	66.5	18.76	26	65.5	117	59.77	73.29	
			投与開始4週後	32	66.8	18.85	28	65.5	122	60.03	73.62	
			投与開始12週後	32	66.4	19.43	28	63.5	117	59.41	73.42	
	成人	NPC-12G群	ベースライン	17	65.1	13.06	36	63.0	92	58.34	71.77	P=0.306
			投与開始4週後	17	65.1	15.06	43	65.0	95	57.31	72.80	
			投与開始12週後	17	61.1	13.40	38	57.0	91	54.22	68.00	
		プラセボ群	ベースライン	18	59.8	16.65	26	62.0	88	51.49	68.05	
			投与開始4週後	18	60.2	14.90	28	61.5	92	52.77	67.59	
			投与開始12週後	18	59.6	16.47	28	58.0	88	51.45	67.82	
	小児	NPC-12G群	ベースライン	13	67.2	14.73	43	66.0	92	58.28	76.08	P=0.221
			投与開始4週後	13	65.3	17.53	36	67.0	102	54.66	75.85	
			投与開始12週後	13	63.0	15.11	38	64.0	98	53.86	72.12	
		プラセボ群	ベースライン	14	75.2	18.21	50	70.5	117	64.71	85.74	
			投与開始4週後	14	75.4	20.42	46	73.5	122	63.57	87.15	
			投与開始12週後	14	75.1	20.00	48	71.5	117	63.58	86.68	
LDL-コレステロール mg/dL	全体	NPC-12G群	ベースライン	30	108.1	32.16	46	109.0	160	96.06	120.07	P=0.136
			投与開始4週後	30	103.8	31.89	52	103.0	175	91.92	115.74	
			投与開始12週後	30	100.5	29.93	45	95.5	169	89.36	111.71	
		プラセボ群	ベースライン	32	96.3	29.00	27	95.5	160	85.86	106.77	
			投与開始4週後	32	96.5	33.79	22	92.0	174	84.32	108.68	
			投与開始12週後	32	95.2	30.06	26	94.0	166	84.35	106.03	
	成人	NPC-12G群	ベースライン	17	116.6	31.25	63	116.0	160	100.58	132.71	P=0.316
			投与開始4週後	17	110.8	31.12	58	112.0	168	94.76	126.77	
			投与開始12週後	17	107.6	27.37	59	107.0	169	93.57	121.72	
		プラセボ群	ベースライン	18	106.0	30.59	52	106.0	160	90.79	121.21	
			投与開始4週後	18	107.2	35.78	59	98.5	174	89.37	124.96	
			投与開始12週後	18	106.7	29.50	58	106.5	166	92.00	121.34	
	小児	NPC-12G群	ベースライン	13	96.8	30.92	46	97.0	159	78.16	115.53	P=0.218
			投与開始4週後	13	94.8	31.78	52	91.0	175	75.57	113.97	
			投与開始12週後	13	91.2	31.64	45	85.0	167	72.11	110.35	
		プラセボ群	ベースライン	14	83.9	22.03	27	87.0	109	71.14	96.58	
			投与開始4週後	14	82.8	26.22	22	92.0	118	67.64	97.93	
			投与開始12週後	14	80.4	24.50	26	88.5	121	66.28	94.58	

表 2.7.4.7-5 血液生化学的検査の要約統計量（検証試験）（続き）

検査項目	集団	群	時期	要約統計量								ベースライン
				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	t検定
中性脂肪（TG）mg/dL	全体	NPC-12G群	ベースライン	30	66.5	26.40	31	59.0	127	56.68	76.39	P=0.014
			投与開始4週後	30	76.2	44.35	28	62.5	213	59.61	92.73	
			投与開始12週後	30	86.4	53.26	32	76.0	257	66.48	106.25	
		プラセボ群	ベースライン	32	91.9	48.88	39	80.0	219	74.28	109.53	
			投与開始4週後	32	90.7	69.14	31	69.5	365	65.76	115.61	
			投与開始12週後	32	89.9	63.61	31	76.0	362	67.00	112.87	
	成人	NPC-12G群	ベースライン	17	72.5	22.93	44	66.0	121	60.74	84.32	P=0.090
			投与開始4週後	17	86.8	52.95	33	62.0	213	59.54	113.99	
			投与開始12週後	17	89.6	43.64	40	78.0	185	67.15	112.02	
		プラセボ群	ベースライン	18	96.6	52.24	41	83.0	219	70.63	122.59	
			投与開始4週後	18	95.8	74.18	32	74.0	365	58.94	132.72	
			投与開始12週後	18	107.9	78.01	36	86.5	362	69.15	146.74	
	小児	NPC-12G群	ベースライン	13	58.7	29.41	31	53.0	127	40.92	76.47	P=0.079
			投与開始4週後	13	62.3	25.46	28	64.0	103	46.92	77.69	
			投与開始12週後	13	82.2	65.43	32	50.0	257	42.61	121.69	
		プラセボ群	ベースライン	14	85.9	45.38	39	69.0	192	59.66	112.06	
			投与開始4週後	14	84.1	64.17	31	59.0	251	47.02	121.12	
			投与開始12週後	14	66.8	25.79	31	66.5	111	51.90	81.68	
BUN mg/dL	全体	NPC-12G群	ベースライン	30	12.62	3.247	6.0	13.00	20.0	11.411	13.836	P=0.478
			投与開始4週後	30	12.38	2.610	6.0	12.30	19.6	11.402	13.351	
			投与開始12週後	30	12.60	3.329	7.8	12.00	23.4	11.360	13.846	
		プラセボ群	ベースライン	32	13.28	3.882	8.0	13.15	30.0	11.875	14.675	
			投与開始4週後	32	11.94	2.822	6.7	12.00	17.0	10.926	12.961	
			投与開始12週後	32	12.06	2.822	7.0	12.00	19.0	11.042	13.077	
	成人	NPC-12G群	ベースライン	17	13.18	3.510	6.0	13.00	20.0	11.378	14.987	P=0.575
			投与開始4週後	17	12.87	3.019	6.0	13.00	19.6	11.318	14.423	
			投与開始12週後	17	12.63	3.726	8.0	12.00	23.4	10.714	14.545	
		プラセボ群	ベースライン	18	13.98	4.728	8.0	14.05	30.0	11.632	16.334	
			投与開始4週後	18	12.42	2.832	8.0	12.20	17.0	11.014	13.831	
			投与開始12週後	18	11.94	2.882	7.0	12.65	16.9	10.506	13.372	
	小児	NPC-12G群	ベースライン	13	11.89	2.832	7.0	12.00	15.6	10.181	13.604	P=0.635
			投与開始4週後	13	11.73	1.874	8.0	12.00	14.0	10.599	12.863	
			投与開始12週後	13	12.57	2.874	7.8	13.00	16.1	10.832	14.306	
		プラセボ群	ベースライン	14	12.36	2.262	8.0	12.45	16.0	11.058	13.670	
			投与開始4週後	14	11.33	2.787	6.7	11.50	16.0	9.719	12.938	
			投与開始12週後	14	12.21	2.842	9.0	11.10	19.0	10.574	13.855	
クレアチニン mg/dL	全体	NPC-12G群	ベースライン	30	0.629	0.1573	0.32	0.665	0.88	0.5706	0.6881	P=0.760
			投与開始4週後	30	0.645	0.1528	0.30	0.665	0.93	0.5876	0.7017	
			投与開始12週後	30	0.647	0.1575	0.32	0.670	0.94	0.5882	0.7058	
		プラセボ群	ベースライン	32	0.617	0.1700	0.25	0.605	0.92	0.5553	0.6778	
			投与開始4週後	32	0.625	0.1717	0.26	0.605	0.92	0.5628	0.6866	
			投与開始12週後	32	0.620	0.1757	0.22	0.590	1.03	0.5570	0.6837	
	成人	NPC-12G群	ベースライン	17	0.721	0.1040	0.56	0.690	0.88	0.6671	0.7741	P=0.574
			投与開始4週後	17	0.722	0.1177	0.56	0.700	0.93	0.6619	0.7828	
			投与開始12週後	17	0.728	0.1053	0.54	0.720	0.94	0.6741	0.7824	
		プラセボ群	ベースライン	18	0.695	0.1556	0.39	0.730	0.92	0.6176	0.7724	
			投与開始4週後	18	0.703	0.1611	0.35	0.725	0.92	0.6227	0.7829	
			投与開始12週後	18	0.700	0.1689	0.36	0.760	1.03	0.6160	0.7840	
	小児	NPC-12G群	ベースライン	13	0.510	0.1346	0.32	0.460	0.76	0.4287	0.5913	P=0.913
			投与開始4週後	13	0.543	0.1351	0.30	0.520	0.78	0.4614	0.6247	
			投与開始12週後	13	0.541	0.1537	0.32	0.500	0.85	0.4479	0.6337	
		プラセボ群	ベースライン	14	0.516	0.1332	0.25	0.510	0.79	0.4388	0.5926	
			投与開始4週後	14	0.524	0.1305	0.26	0.525	0.80	0.4489	0.5997	
			投与開始12週後	14	0.518	0.1274	0.22	0.510	0.69	0.4443	0.5914	
血糖 mg/dL	全体	NPC-12G群	ベースライン	30	89.4	7.63	77	89.5	109	86.55	92.25	P=0.079
			投与開始4週後	30	87.8	5.85	76	87.5	104	85.58	89.95	
			投与開始12週後	30	90.3	6.02	77	89.0	103	88.02	92.52	
		プラセボ群	ベースライン	32	93.2	8.84	76	92.0	118	89.97	96.34	
			投与開始4週後	32	90.9	7.08	77	91.0	107	88.38	93.49	
			投与開始12週後	32	92.5	8.32	80	91.0	116	89.47	95.47	
	成人	NPC-12G群	ベースライン	17	89.4	7.54	77	90.0	109	85.53	93.29	P=0.261
			投与開始4週後	17	87.1	6.07	76	87.0	101	84.00	90.24	
			投与開始12週後	17	90.0	7.01	77	89.0	103	86.40	93.60	
		プラセボ群	ベースライン	18	93.1	11.15	76	91.5	118	87.57	98.66	
			投与開始4週後	18	90.7	7.68	77	91.0	107	86.91	94.54	
			投与開始12週後	18	92.3	8.79	80	92.5	116	87.91	96.65	
	小児	NPC-12G群	ベースライン	13	89.4	8.05	79	89.0	105	84.52	94.25	P=0.144
			投与開始4週後	13	88.6	5.68	83	88.0	104	85.18	92.05	
			投与開始12週後	13	90.6	4.68	83	90.0	99	87.79	93.44	
		プラセボ群	ベースライン	14	93.2	4.89	87	93.0	104	90.39	96.04	
			投与開始4週後	14	91.2	6.51	82	90.5	101	87.46	94.97	
			投与開始12週後	14	92.7	7.99	83	90.5	112	88.10	97.33	

表 2.7.4.7-5 血液生化学的検査の要約統計量（検証試験）（続き）

検査項目	集団	群	時期	要約統計量								ベースライン
				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	t検定
Ca mg/dL	全体	NPC-12G群	ベースライン	30	9.48	0.407	8.7	9.50	10.3	9.325	9.628	P=0.105
			投与開始4週後	30	9.35	0.406	8.8	9.25	10.3	9.202	9.505	
			投与開始12週後	30	9.41	0.350	8.8	9.35	10.2	9.283	9.544	
		プラセボ群	ベースライン	32	9.28	0.506	8.5	9.30	10.8	9.102	9.467	
			投与開始4週後	32	9.27	0.464	8.5	9.30	10.1	9.098	9.433	
			投与開始12週後	32	9.26	0.446	8.6	9.20	10.2	9.099	9.420	
	成人	NPC-12G群	ベースライン	17	9.39	0.362	8.7	9.40	10.0	9.202	9.574	P=0.039
			投与開始4週後	17	9.22	0.286	8.8	9.20	9.8	9.071	9.364	
			投与開始12週後	17	9.25	0.212	8.8	9.30	9.7	9.138	9.356	
		プラセボ群	ベースライン	18	9.10	0.427	8.5	9.05	9.9	8.888	9.312	
			投与開始4週後	18	9.10	0.431	8.5	8.95	9.7	8.886	9.314	
			投与開始12週後	18	9.13	0.394	8.7	9.05	10.0	8.932	9.324	
	小児	NPC-12G群	ベースライン	13	9.59	0.446	8.8	9.60	10.3	9.323	9.862	P=0.706
			投与開始4週後	13	9.53	0.479	8.8	9.40	10.3	9.242	9.820	
			投与開始12週後	13	9.63	0.382	9.0	9.70	10.2	9.400	9.861	
		プラセボ群	ベースライン	14	9.52	0.513	8.8	9.50	10.8	9.225	9.818	
			投与開始4週後	14	9.48	0.428	8.7	9.50	10.1	9.231	9.726	
			投与開始12週後	14	9.43	0.465	8.6	9.50	10.2	9.160	9.697	
Na mEq/L	全体	NPC-12G群	ベースライン	30	139.6	1.73	135	139.5	144	138.99	140.28	P=0.650
			投与開始4週後	30	139.6	1.94	135	140.0	144	138.84	140.29	
			投与開始12週後	30	139.4	1.50	137	139.0	142	138.84	139.96	
		プラセボ群	ベースライン	32	139.8	1.89	135	140.0	143	139.16	140.52	
			投与開始4週後	32	139.3	1.38	136	139.0	143	138.82	139.81	
			投与開始12週後	32	139.1	1.55	135	139.0	142	138.53	139.65	
	成人	NPC-12G群	ベースライン	17	139.6	1.91	135	139.0	144	138.61	140.57	P=0.972
			投与開始4週後	17	139.5	1.66	135	140.0	142	138.62	140.33	
			投与開始12週後	17	139.4	1.62	137	139.0	142	138.58	140.25	
		プラセボ群	ベースライン	18	139.6	1.94	135	140.0	143	138.64	140.58	
			投与開始4週後	18	139.6	1.34	137	139.5	143	138.89	140.22	
			投与開始12週後	18	139.2	1.77	135	139.0	142	138.34	140.10	
	小児	NPC-12G群	ベースライン	13	139.7	1.55	137	140.0	142	138.76	140.63	P=0.498
			投与開始4週後	13	139.7	2.32	136	140.0	144	138.29	141.10	
			投与開始12週後	13	139.4	1.39	138	139.0	142	138.55	140.22	
		プラセボ群	ベースライン	14	140.1	1.83	137	140.0	143	139.08	141.20	
			投与開始4週後	14	139.0	1.41	136	139.0	142	138.18	139.82	
			投与開始12週後	14	138.9	1.27	137	139.0	141	138.20	139.66	
K mEq/L	全体	NPC-12G群	ベースライン	30	4.16	0.289	3.4	4.20	4.7	4.055	4.271	P=0.067
			投与開始4週後	30	4.14	0.227	3.7	4.10	4.6	4.052	4.221	
			投与開始12週後	30	4.16	0.345	3.6	4.20	5.1	4.028	4.286	
		プラセボ群	ベースライン	32	4.29	0.247	3.9	4.20	4.8	4.202	4.380	
			投与開始4週後	32	4.25	0.318	3.7	4.20	4.9	4.132	4.362	
			投与開始12週後	32	4.22	0.269	3.7	4.10	4.8	4.122	4.316	
	成人	NPC-12G群	ベースライン	17	4.15	0.245	3.7	4.10	4.5	4.021	4.273	P=0.039
			投与開始4週後	17	4.14	0.253	3.7	4.10	4.6	4.011	4.271	
			投与開始12週後	17	4.18	0.415	3.6	4.00	5.1	3.963	4.390	
		プラセボ群	ベースライン	18	4.31	0.189	4.1	4.30	4.7	4.211	4.400	
			投与開始4週後	18	4.24	0.316	3.8	4.20	4.8	4.082	4.396	
			投与開始12週後	18	4.20	0.228	3.9	4.10	4.7	4.087	4.313	
	小児	NPC-12G群	ベースライン	13	4.18	0.348	3.4	4.20	4.7	3.974	4.395	P=0.501
			投与開始4週後	13	4.13	0.197	3.9	4.10	4.5	4.011	4.250	
			投与開始12週後	13	4.13	0.239	3.6	4.20	4.5	3.986	4.275	
		プラセボ群	ベースライン	14	4.27	0.312	3.9	4.15	4.8	4.091	4.452	
			投与開始4週後	14	4.26	0.332	3.7	4.20	4.9	4.065	4.449	
			投与開始12週後	14	4.24	0.323	3.7	4.15	4.8	4.056	4.429	
Cl mEq/L	全体	NPC-12G群	ベースライン	30	104.3	2.77	99	104.0	110	103.27	105.33	P=0.106
			投与開始4週後	30	104.6	2.69	100	104.0	111	103.56	105.57	
			投与開始12週後	30	104.9	2.58	100	105.0	109	103.94	105.86	
		プラセボ群	ベースライン	32	105.2	1.50	102	106.0	108	104.68	105.76	
			投与開始4週後	32	105.0	1.86	102	105.0	110	104.36	105.70	
			投与開始12週後	32	104.9	1.68	102	105.0	109	104.27	105.48	
	成人	NPC-12G群	ベースライン	17	103.5	2.67	99	104.0	108	102.16	104.90	P=0.040
			投与開始4週後	17	104.0	2.18	100	103.0	108	102.88	105.12	
			投与開始12週後	17	104.3	2.37	100	104.0	109	103.08	105.51	
		プラセボ群	ベースライン	18	105.1	1.60	102	105.5	108	104.31	105.91	
			投与開始4週後	18	105.2	1.80	102	105.0	108	104.33	106.12	
			投与開始12週後	18	104.7	1.64	102	105.0	108	103.91	105.54	
	小児	NPC-12G群	ベースライン	13	105.3	2.66	101	105.0	110	103.70	106.91	P=0.952
			投与開始4週後	13	105.3	3.17	101	105.0	111	103.39	107.22	
			投与開始12週後	13	105.7	2.72	100	106.0	109	104.05	107.34	
		プラセボ群	ベースライン	14	105.4	1.39	103	106.0	108	104.55	106.16	
			投与開始4週後	14	104.8	1.97	102	104.5	110	103.65	105.92	
			投与開始12週後	14	105.1	1.77	102	105.0	109	104.05	106.10	

表 2.7.4.7-5 血液生化学的検査の要約統計量（検証試験）（続き）

検査項目	集団	群	時期	要約統計量								ベースライン
				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	t検定
P mg/dL	全体	NPC-12G群	ベースライン	30	3.81	0.562	2.9	3.70	5.3	3.597	4.017	P=0.213
			投与開始4週後	30	3.82	0.563	2.9	3.80	5.1	3.606	4.027	
			投与開始12週後	30	3.84	0.536	2.9	3.85	4.9	3.637	4.037	
		プラセボ群	ベースライン	32	4.01	0.712	2.9	3.85	5.3	3.756	4.269	
			投与開始4週後	32	3.94	0.627	2.6	4.05	5.0	3.718	4.170	
			投与開始12週後	32	3.91	0.676	3.0	3.85	5.5	3.666	4.153	
	成人	NPC-12G群	ベースライン	17	3.52	0.299	2.9	3.50	4.0	3.370	3.677	P=0.592
			投与開始4週後	17	3.49	0.367	2.9	3.50	4.2	3.306	3.683	
			投与開始12週後	17	3.59	0.374	3.0	3.70	4.2	3.396	3.781	
		プラセボ群	ベースライン	18	3.61	0.554	2.9	3.50	4.7	3.330	3.881	
			投与開始4週後	18	3.62	0.540	2.6	3.50	4.4	3.354	3.891	
			投与開始12週後	18	3.48	0.445	3.0	3.40	4.3	3.256	3.699	
	小児	NPC-12G群	ベースライン	13	4.18	0.618	3.3	4.10	5.3	3.803	4.550	P=0.118
			投与開始4週後	13	4.24	0.498	3.4	4.20	5.1	3.938	4.539	
			投与開始12週後	13	4.16	0.553	2.9	4.20	4.9	3.827	4.496	
		プラセボ群	ベースライン	14	4.54	0.531	3.8	4.65	5.3	4.229	4.843	
			投与開始4週後	14	4.36	0.478	3.6	4.35	5.0	4.081	4.633	
			投与開始12週後	14	4.46	0.489	3.8	4.50	5.5	4.182	4.747	

表 2.7.4.7-6 尿検査の投与前後のクロステーブル（検証試験）

項目	群	時期		ベースライン							ベースラインの群間比較
				−	±	1+	2+	3+	4+	合計	
尿潜血	NPC-12G群	投与開始4週後	−	24(85.7%)	1(3.6%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.6%)	0(0.0%)	26(92.9%)	P=0.196
			±	2(7.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(7.1%)	
			1+	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			2+	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			3+	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			4+	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			合計	26(92.9%)	1(3.6%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.6%)	0(0.0%)	28(100.0%)	
		投与開始12週後	−	25(89.3%)	1(3.6%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.6%)	0(0.0%)	27(96.4%)	
			±	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			1+	1(3.6%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.6%)	
			2+	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			3+	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			4+	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			合計	26(92.9%)	1(3.6%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.6%)	0(0.0%)	28(100.0%)	
	プラセボ群	投与開始4週後	−	22(68.8%)	2(6.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(6.3%)	0(0.0%)	26(81.3%)	
			±	2(6.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(6.3%)	
			1+	0(0.0%)	1(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.1%)	
			2+	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			3+	2(6.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.1%)	0(0.0%)	3(9.4%)	
			4+	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			合計	26(81.3%)	3(9.4%)	0(0.0%)	0(0.0%)	3(9.4%)	0(0.0%)	32(100.0%)	
		投与開始12週後	−	22(68.8%)	1(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.1%)	0(0.0%)	24(75.0%)	
			±	2(6.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(6.3%)	
			1+	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.1%)	0(0.0%)	1(3.1%)	
			2+	0(0.0%)	1(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.1%)	
			3+	2(6.3%)	1(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.1%)	0(0.0%)	4(12.5%)	
			4+	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			合計	26(81.3%)	3(9.4%)	0(0.0%)	0(0.0%)	3(9.4%)	0(0.0%)	32(100.0%)	
蛋白	NPC-12G群	投与開始4週後	−	17(60.7%)	3(10.7%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	20(71.4%)	P=0.569
			±	3(10.7%)	2(7.1%)	1(3.6%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	6(21.4%)	
			1+	0(0.0%)	1(3.6%)	1(3.6%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(7.1%)	
			2+	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			3+	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			4+	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			合計	20(71.4%)	6(21.4%)	2(7.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	28(100.0%)	
		投与開始12週後	−	16(57.1%)	2(7.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	18(64.3%)	
			±	4(14.3%)	2(7.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	6(21.4%)	
			1+	0(0.0%)	2(7.1%)	1(3.6%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	3(10.7%)	
			2+	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.6%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.6%)	
			3+	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			4+	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			合計	20(71.4%)	6(21.4%)	2(7.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	28(100.0%)	
	プラセボ群	投与開始4週後	−	16(50.0%)	4(12.5%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	20(62.5%)	
			±	5(15.6%)	3(9.4%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	8(25.0%)	
			1+	0(0.0%)	0(0.0%)	2(6.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(6.3%)	
			2+	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.1%)	
			3+	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.1%)	
			4+	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			合計	21(65.6%)	7(21.9%)	3(9.4%)	1(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	32(100.0%)	
		投与開始12週後	−	19(59.4%)	3(9.4%)	1(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	23(71.9%)	
			±	1(3.1%)	4(12.5%)	1(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	6(18.8%)	
			1+	1(3.1%)	0(0.0%)	1(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(6.3%)	
			2+	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.1%)	
			3+	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			4+	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			合計	21(65.6%)	7(21.9%)	3(9.4%)	1(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	32(100.0%)	
糖	NPC-12G群	投与開始4週後	−	28(100.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	28(100.0%)	P=0.367
			±	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			1+	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			2+	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			3+	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			4+	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			合計	28(100.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	28(100.0%)	
		投与開始12週後	−	28(100.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	28(100.0%)	
			±	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			1+	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			2+	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			3+	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			4+	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			合計	28(100.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	28(100.0%)	
	プラセボ群	投与開始4週後	−	31(96.9%)	0(0.0%)	1(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	32(100.0%)	
			±	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			1+	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			2+	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			3+	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			4+	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			合計	31(96.9%)	0(0.0%)	1(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	32(100.0%)	
		投与開始12週後	−	31(96.9%)	0(0.0%)	1(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	32(100.0%)	
			±	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			1+	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			2+	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			3+	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			4+	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			合計	31(96.9%)	0(0.0%)	1(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	32(100.0%)	

表 2.7.4.7-6 尿検査の投与前後のクロステーブル（検証試験）（続き）

項目	群	時期		ベースライン							ベースラインの群間比較
				−	±	1+	2+	3+	4+	合計	
ウロビリノーゲン	NPC-12G群	投与開始4週後	−	5(17.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	5(17.9%)	P=0.665
			±	0(0.0%)	22(78.6%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	22(78.6%)	
			1+	0(0.0%)	1(3.6%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.6%)	
			2+	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			3+	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			4+	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			合計	5(17.9%)	23(82.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	28(100.0%)	
		投与開始12週後	−	5(17.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	5(17.9%)	
			±	0(0.0%)	22(78.6%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	22(78.6%)	
			1+	0(0.0%)	1(3.6%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.6%)	
			2+	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			3+	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			4+	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			合計	5(17.9%)	23(82.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	28(100.0%)	
	プラセボ群	投与開始4週後	−	9(28.1%)	0(0.0%)	1(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	10(31.3%)	
			±	0(0.0%)	20(62.5%)	1(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	21(65.6%)	
			1+	0(0.0%)	1(3.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(3.1%)	
			2+	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			3+	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			4+	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			合計	9(28.1%)	21(65.6%)	2(6.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	32(100.0%)	
		投与開始12週後	−	9(28.1%)	0(0.0%)	2(6.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	11(34.4%)	
			±	0(0.0%)	21(65.6%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	21(65.6%)	
			1+	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			2+	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			3+	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			4+	−	−	−	−	−	−	0(−)	
			合計	9(28.1%)	21(65.6%)	2(6.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	32(100.0%)	

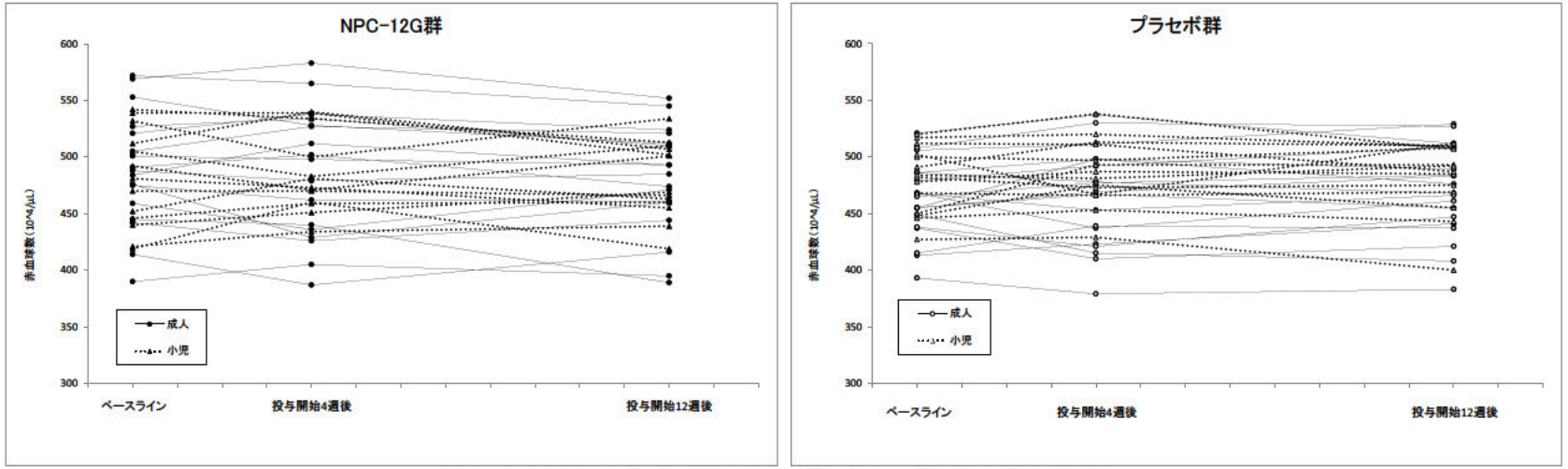


図 2.7.4.7-28 赤血球数（×10^4/μL）の推移（検証試験）

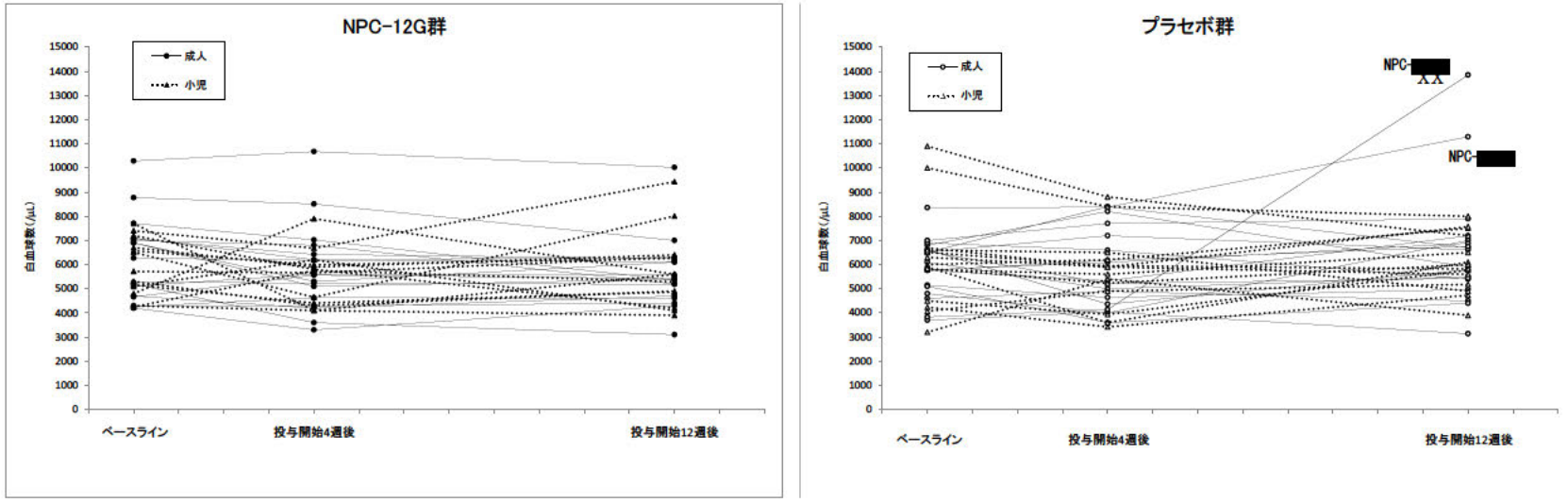


図 2.7.4.7-29 白血球数（/μL）の推移（検証試験）

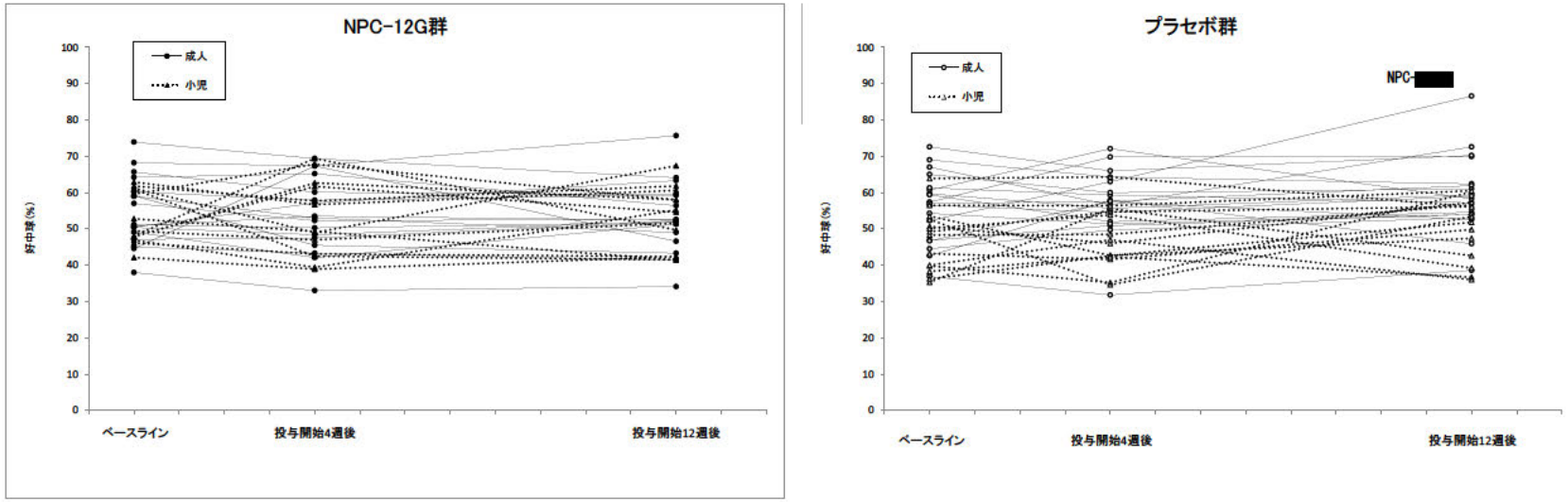


図 2.7.4.7-30 好中球（%）の推移（検証試験）

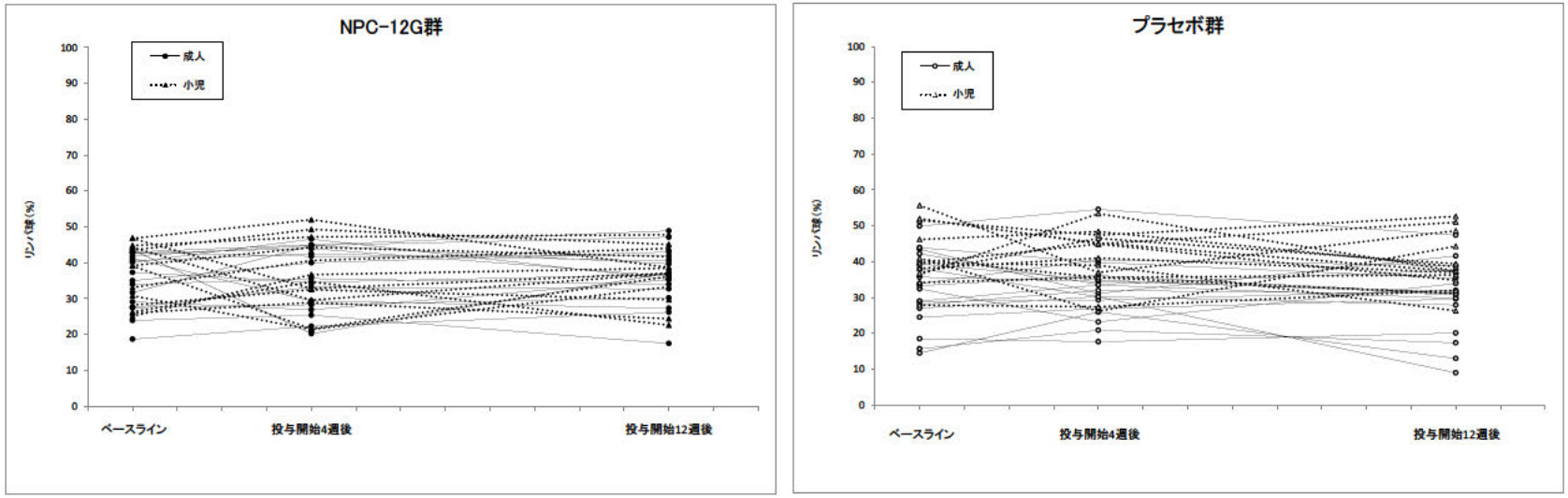


図 2.7.4.7-31 リンパ球（%）の推移（検証試験）

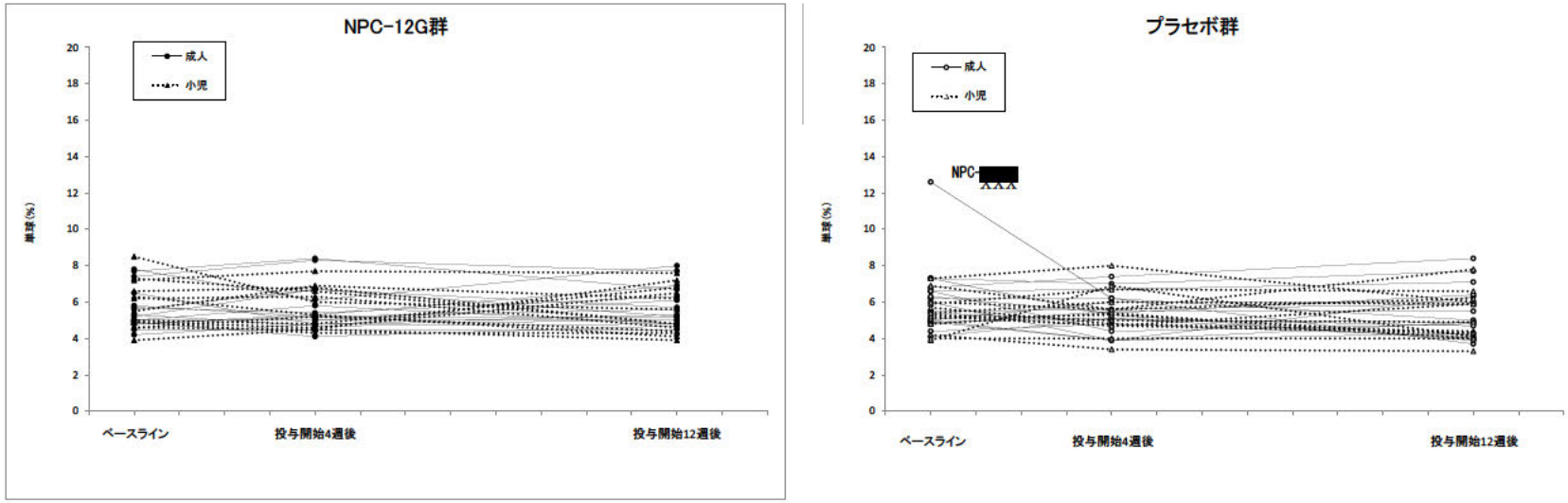


図 2.7.4.7-32 単球（%）の推移（検証試験）

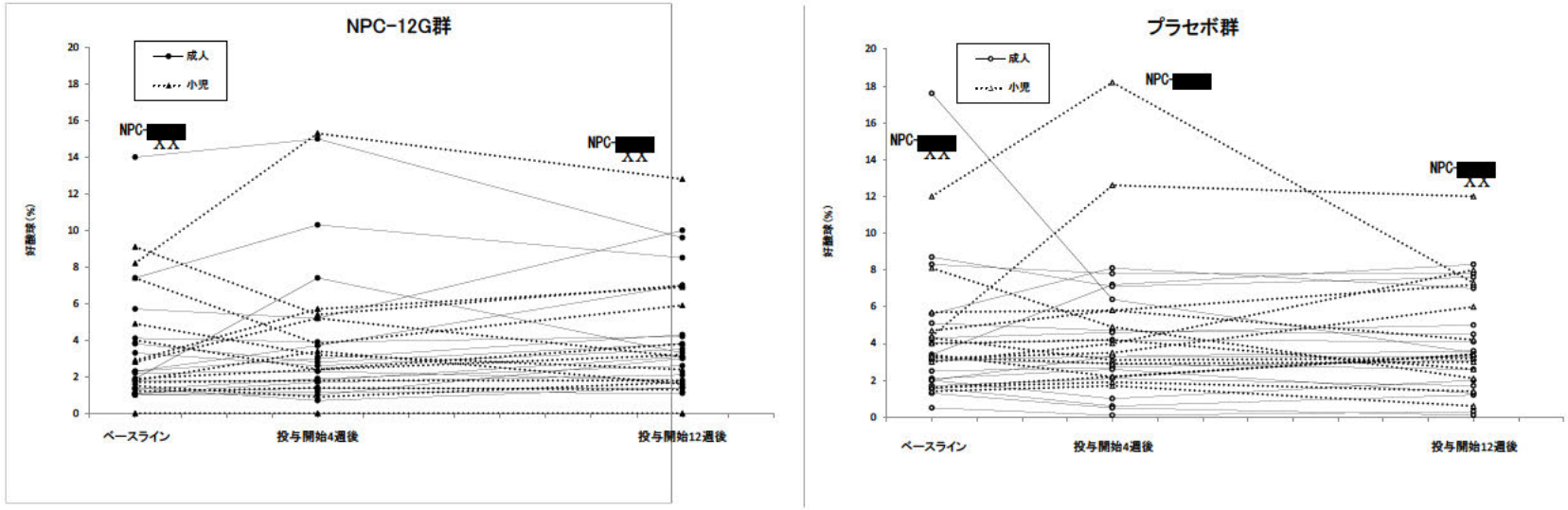


図 2.7.4.7-33 好酸球（%）の推移（検証試験）

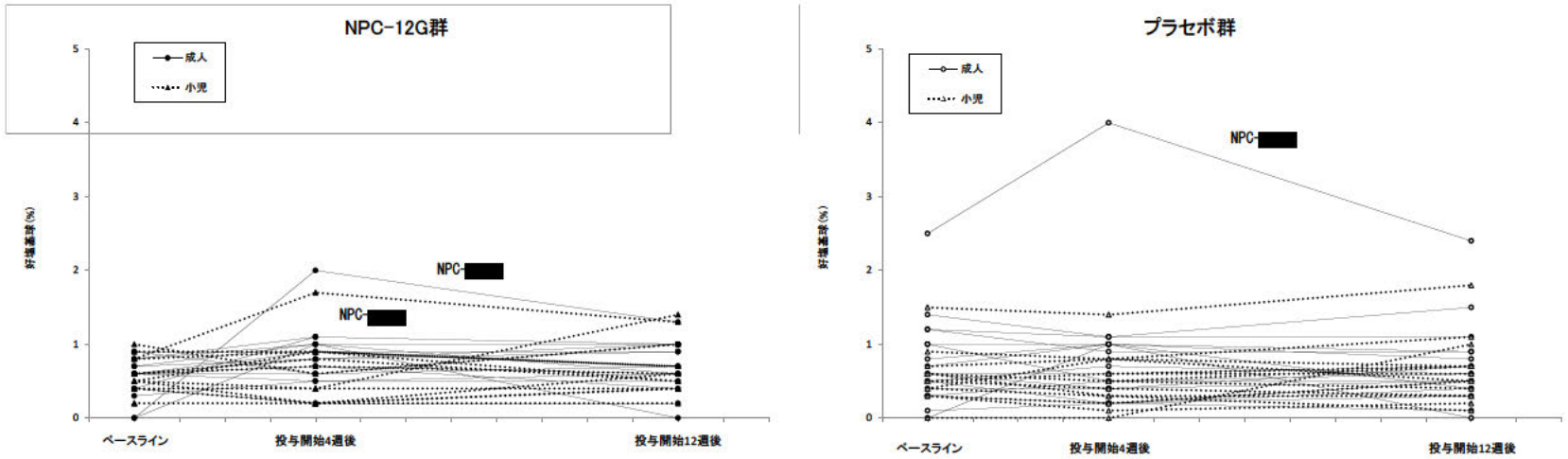


図 2.7.4.7-34 好塩基球（%）の推移（検証試験）

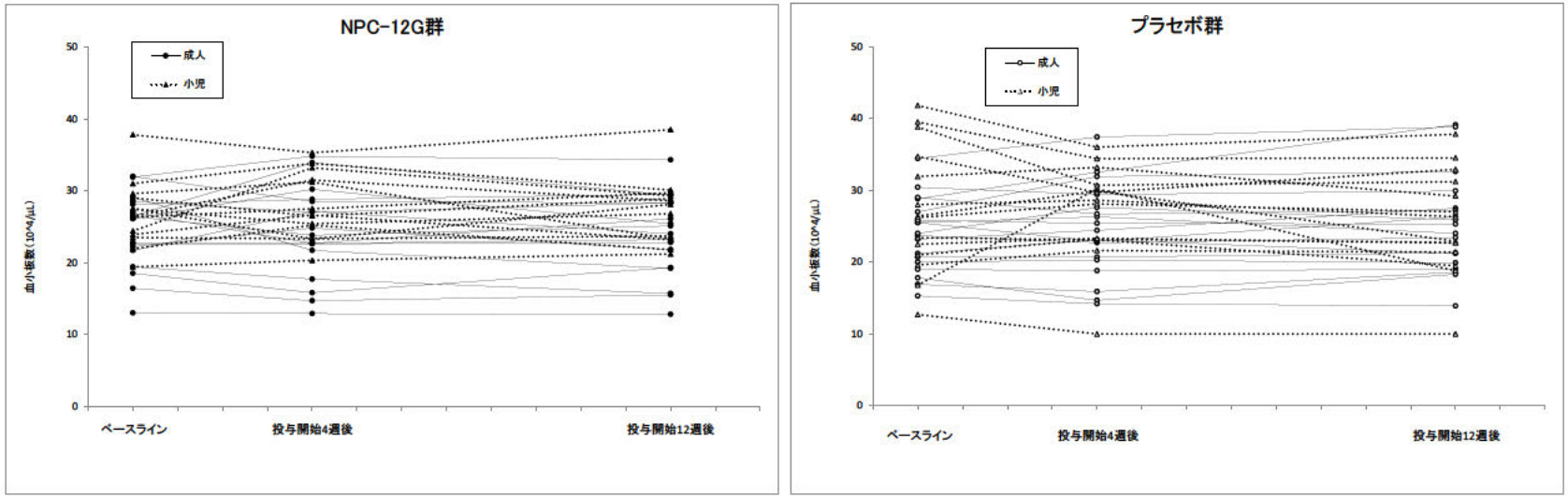


図 2.7.4.7-35 血小板数（×10^4/μL）の推移（検証試験）

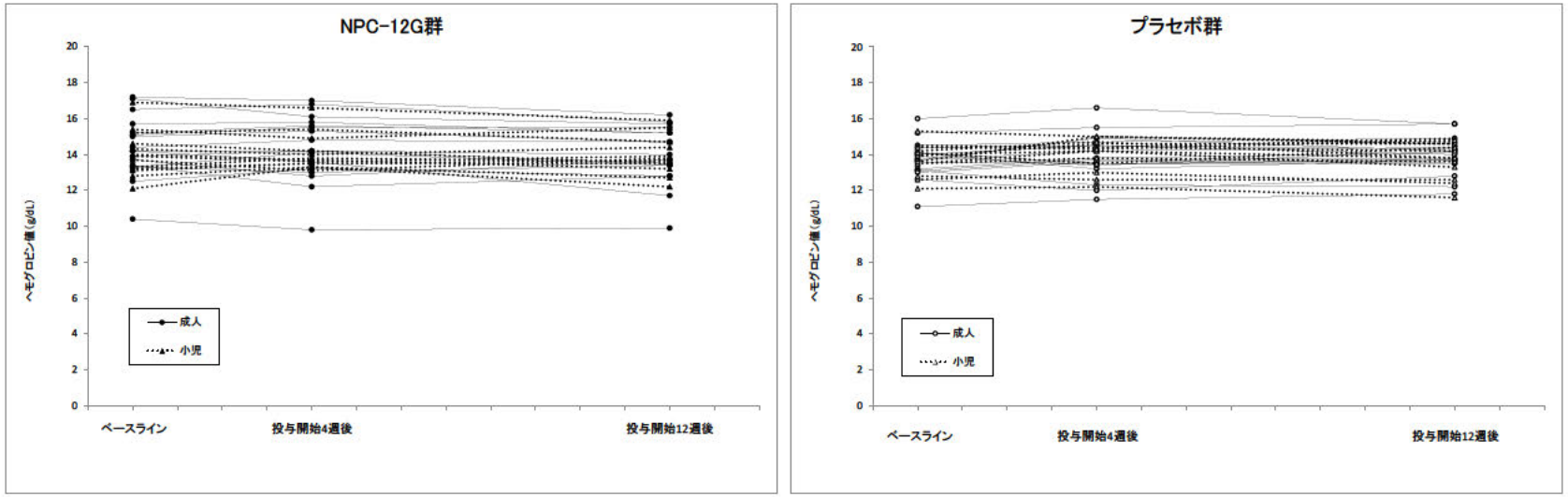


図 2.7.4.7-36 ヘモグロビン値（g/dL）の推移（検証試験）

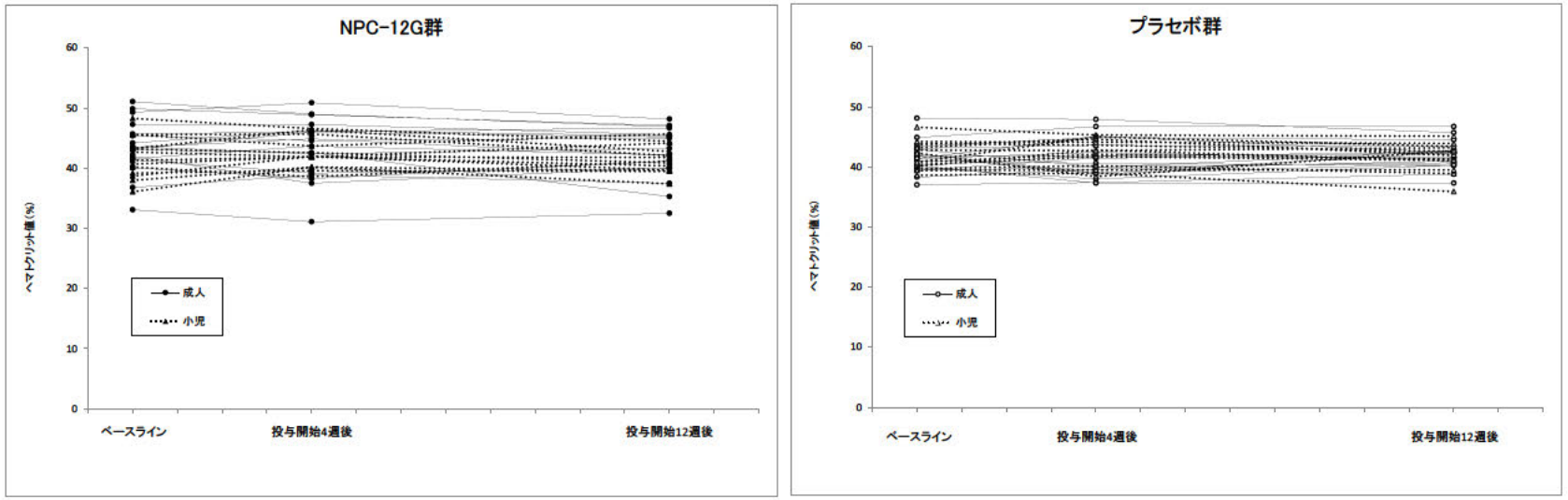


図 2.7.4.7-37 ヘマトクリット値（%）の推移（検証試験）

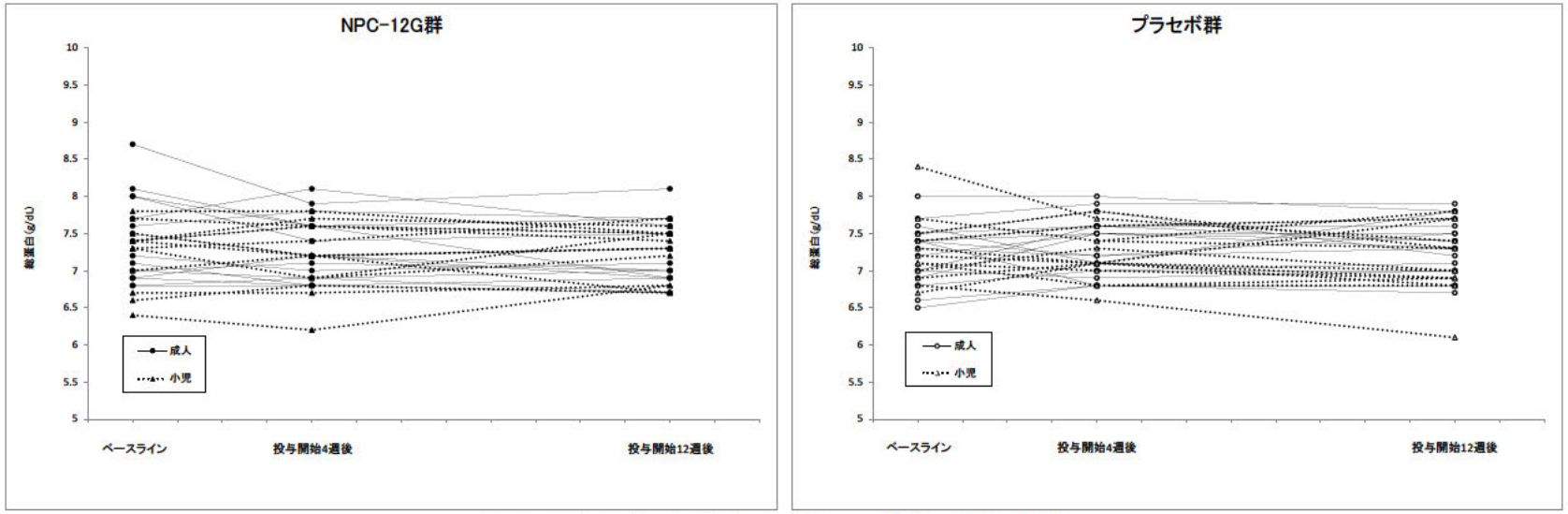


図 2.7.4.7-38 総蛋白（g/dL）の推移（検証試験）

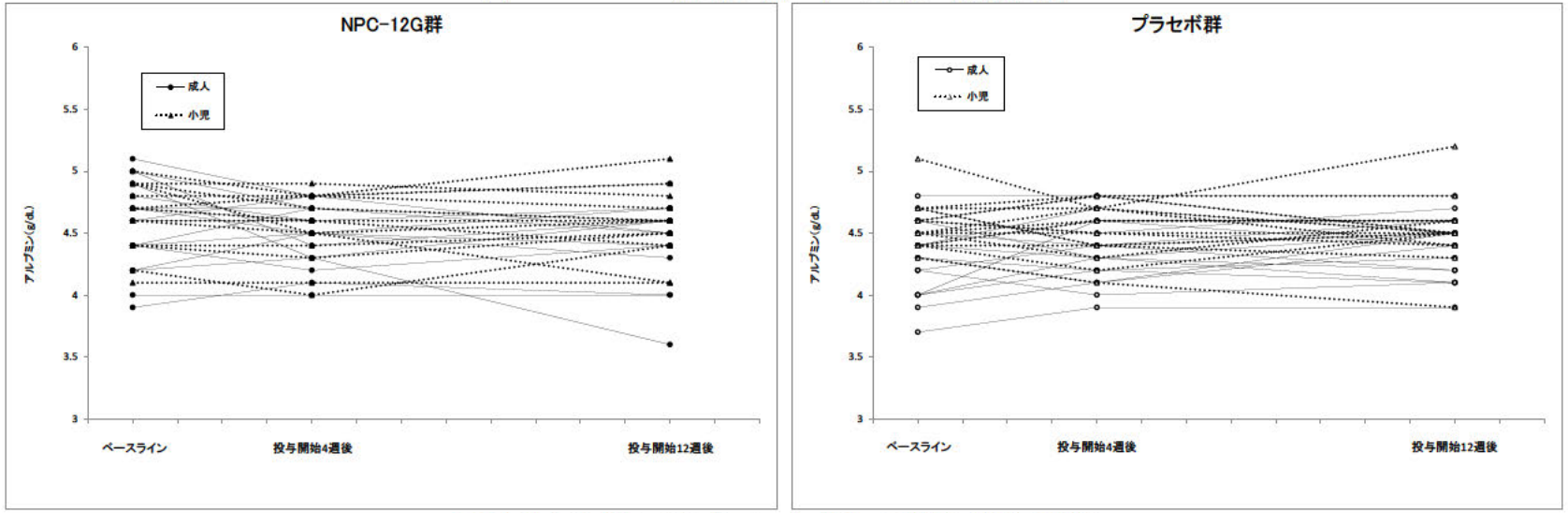


図 2.7.4.7-39 アルブミン（g/dL）の推移（検証試験）

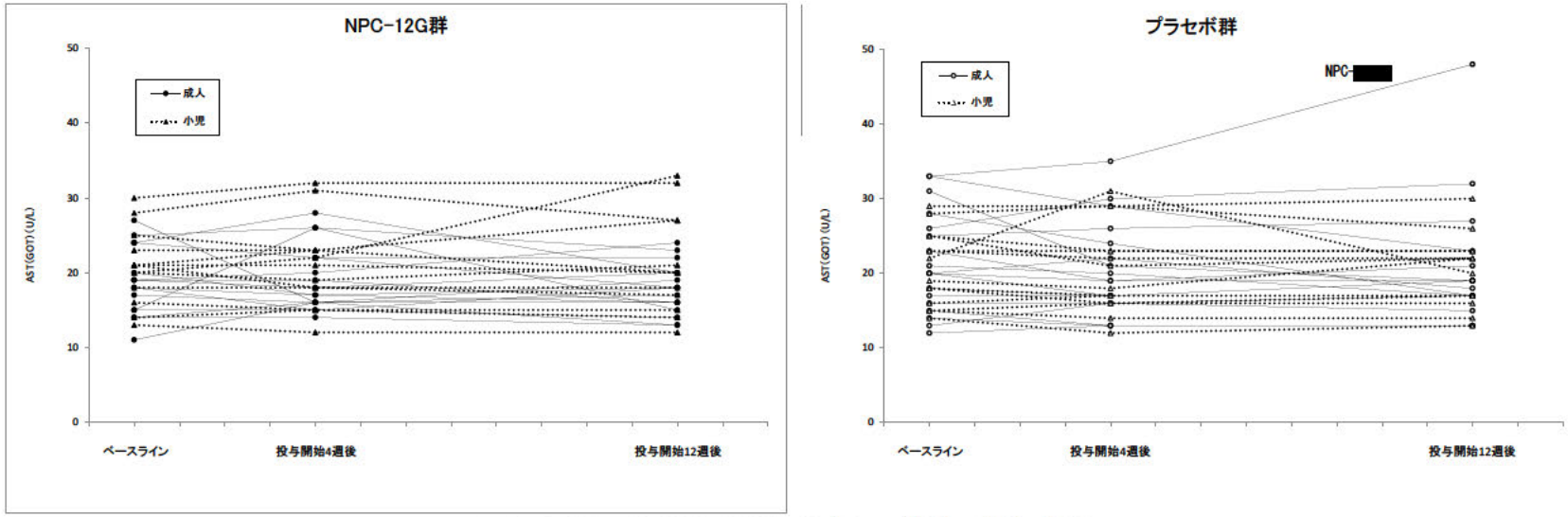


図 2.7.4.7-40 AST（GOT）(U/L）の推移（検証試験）

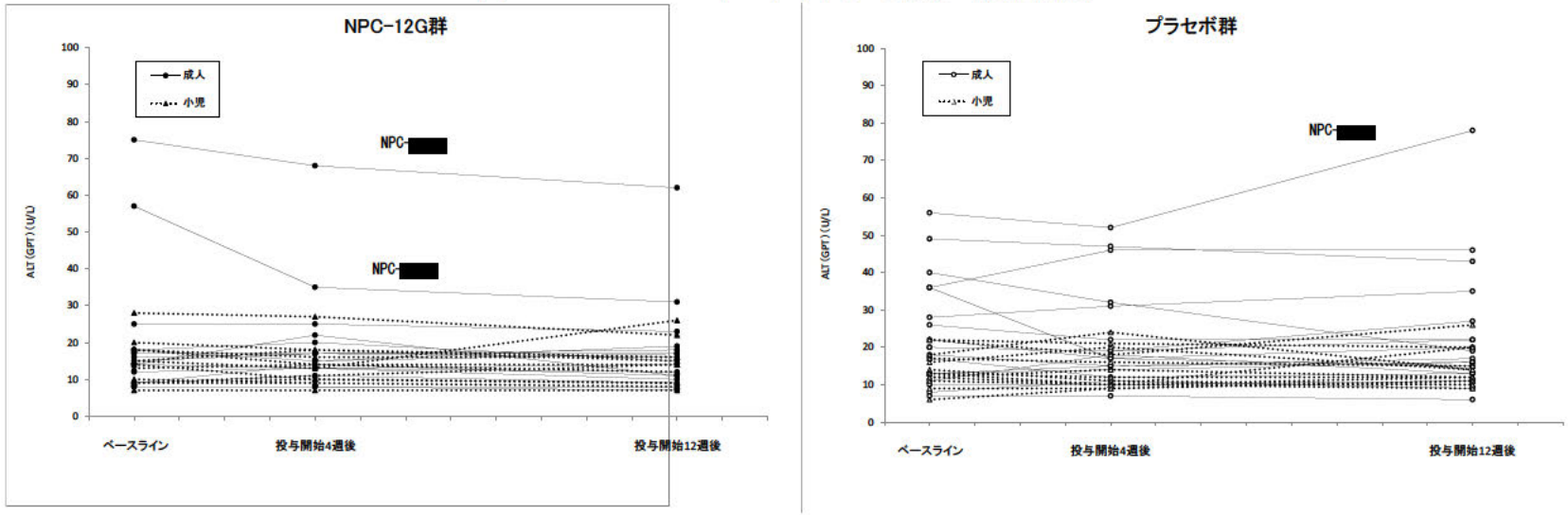


図 2.7.4.7-41 ALT（GPT）(U/L）の推移（検証試験）

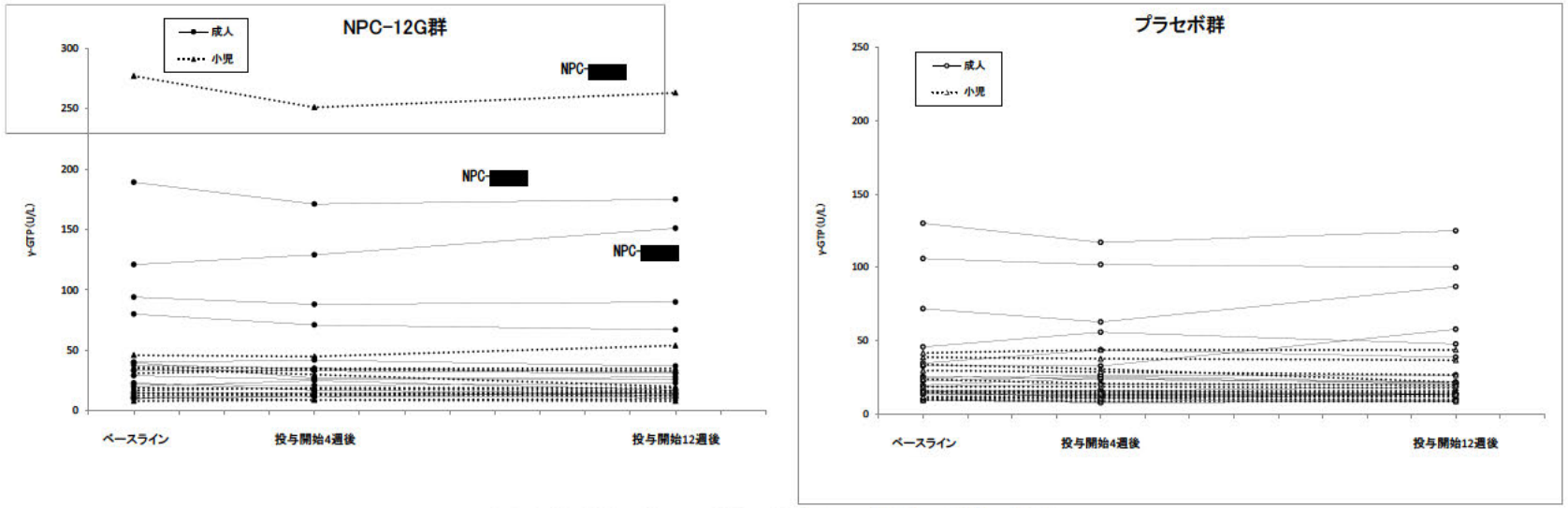


図 2.7.4.7-42 γ-GTP（U/L）の推移（検証試験）

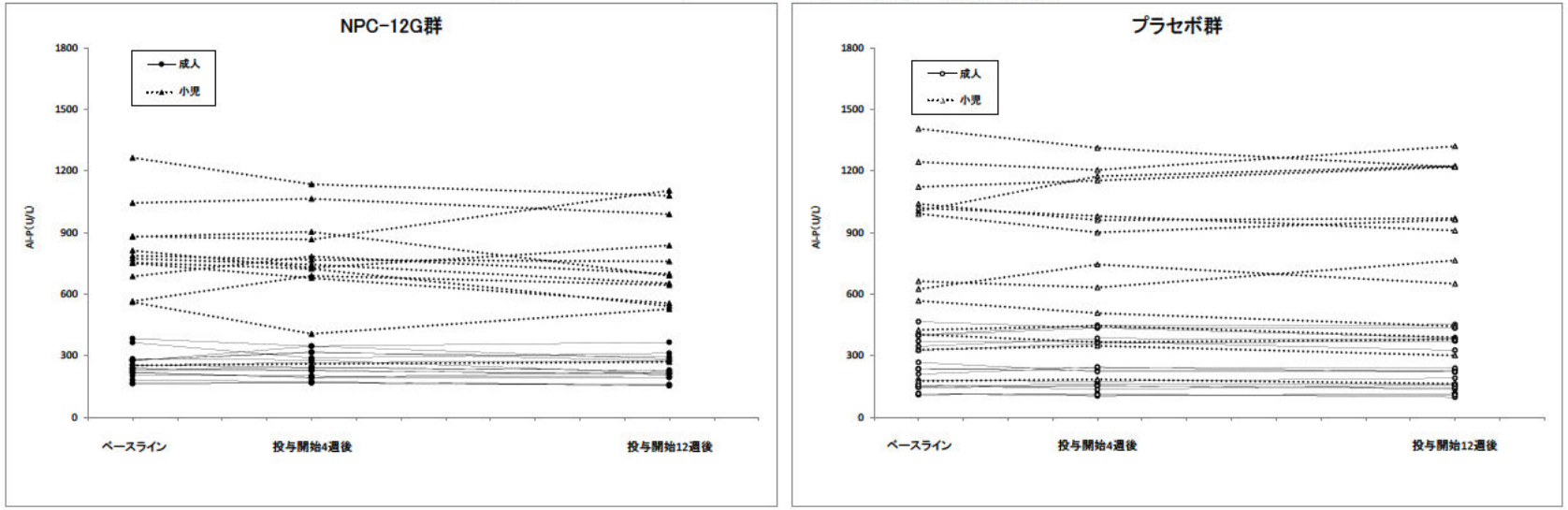


図 2.7.4.7-43 Al-P（U/L）の推移（検証試験）

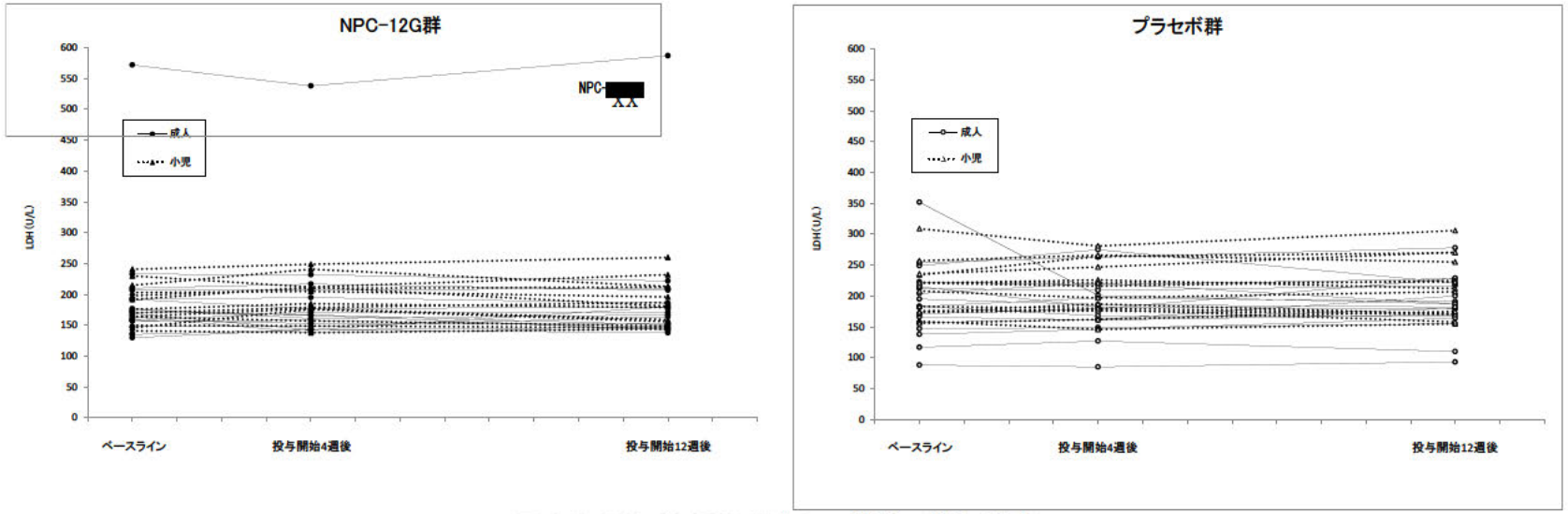


図 2.7.4.7-44 LDH（U/L）の推移（検証試験）

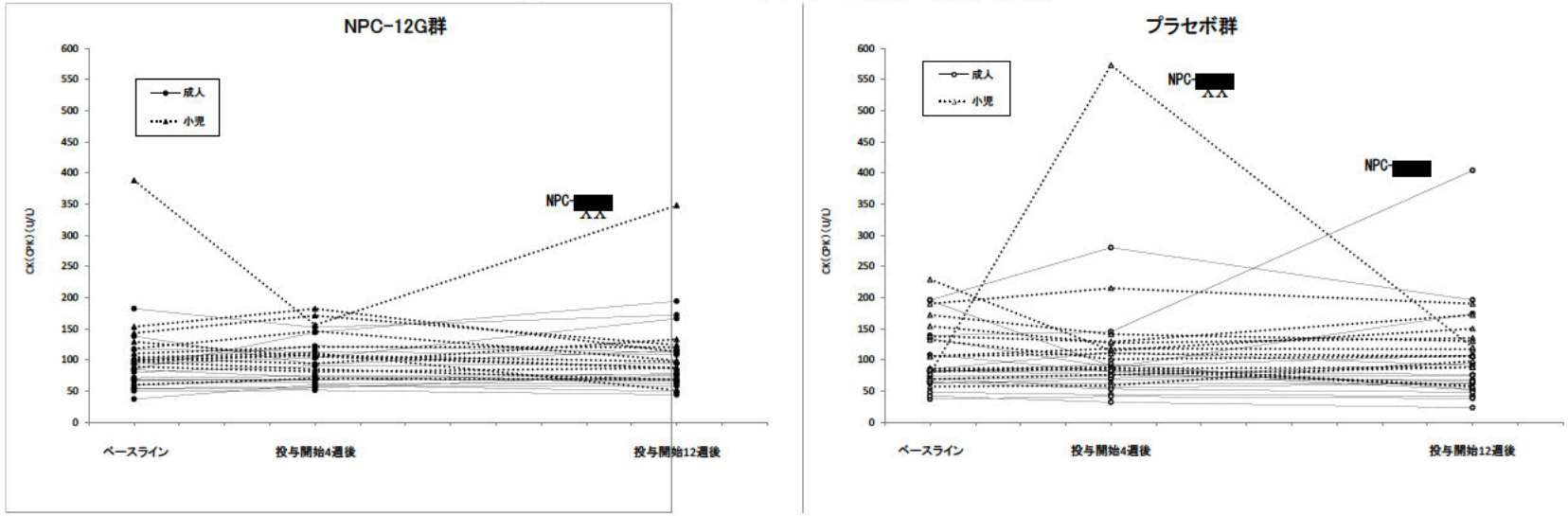


図 2.7.4.7-45 CK（CPK）（U/L）　の推移（検証試験）

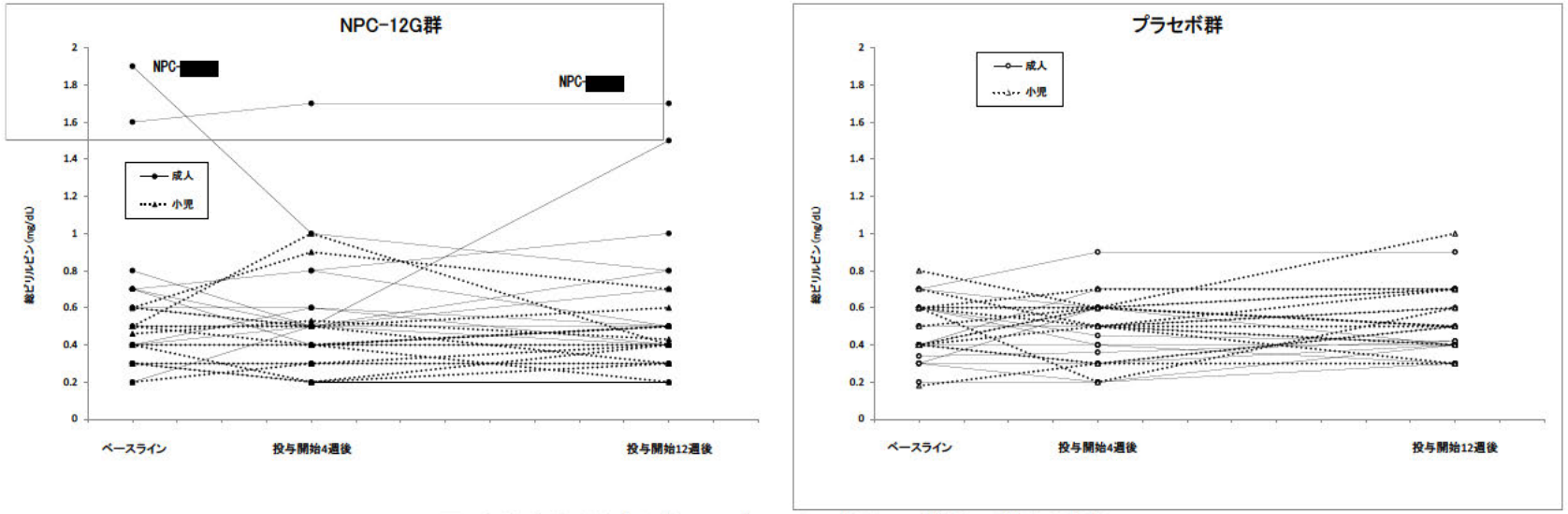


図 2.7.4.7-46 総ビリルビン（mg/dL）の推移（検証試験）

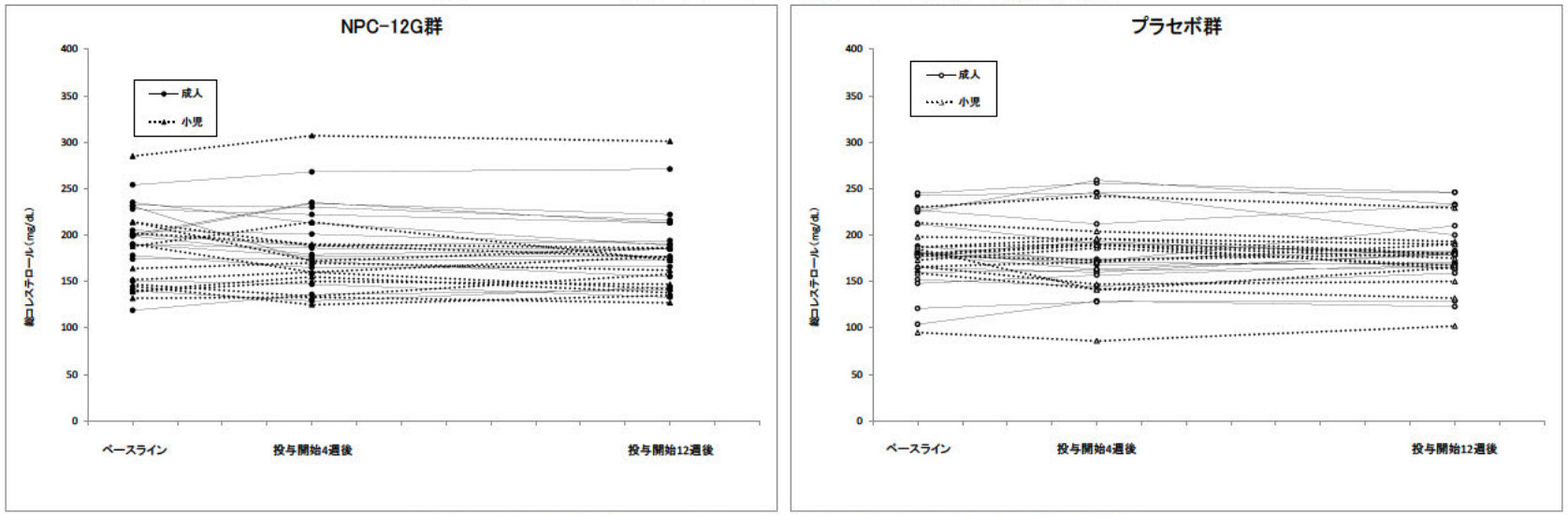


図 2.7.4.7-47 総コレステロール（mg/dL）の推移（検証試験）

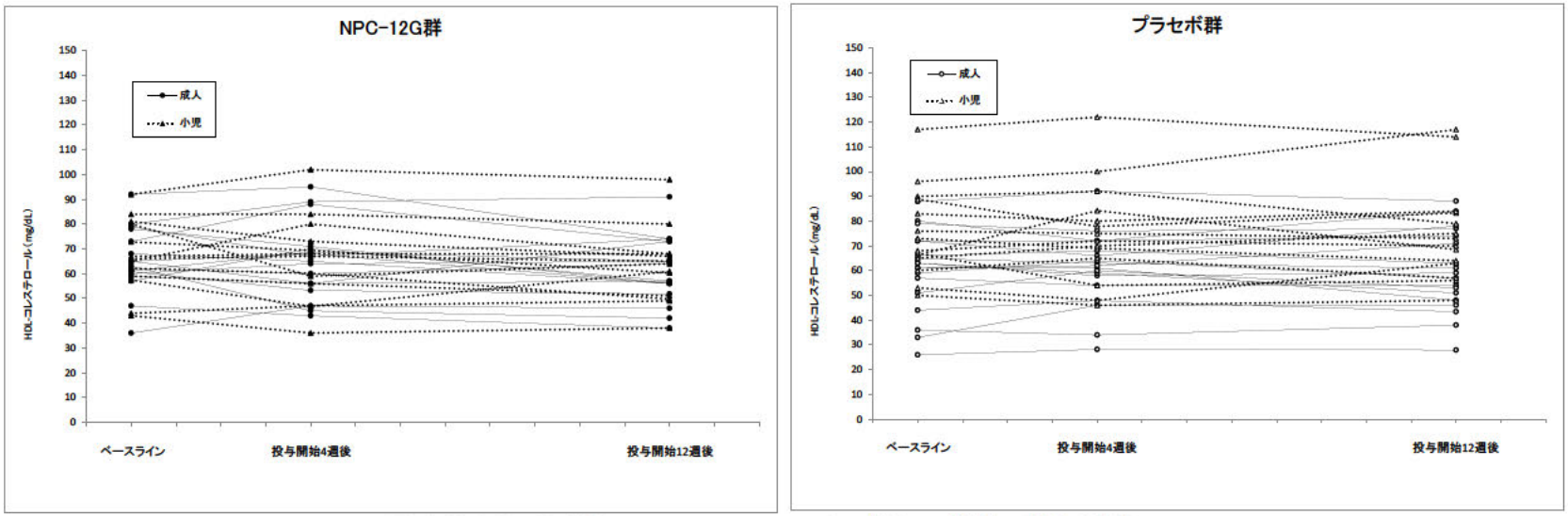


図 2.7.4.7-48 HDL-コレステロール（mg/dL）の推移（検証試験）

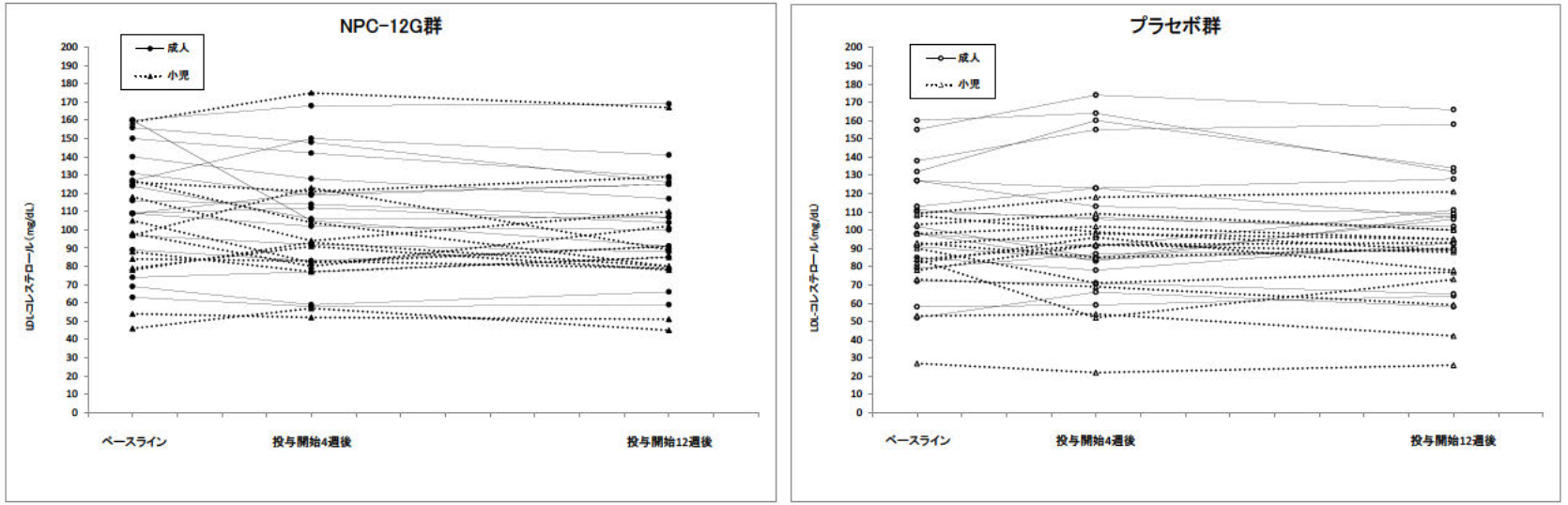


図 2.7.4.7-49 LDL-コレステロール（mg/dL）の推移（検証試験）

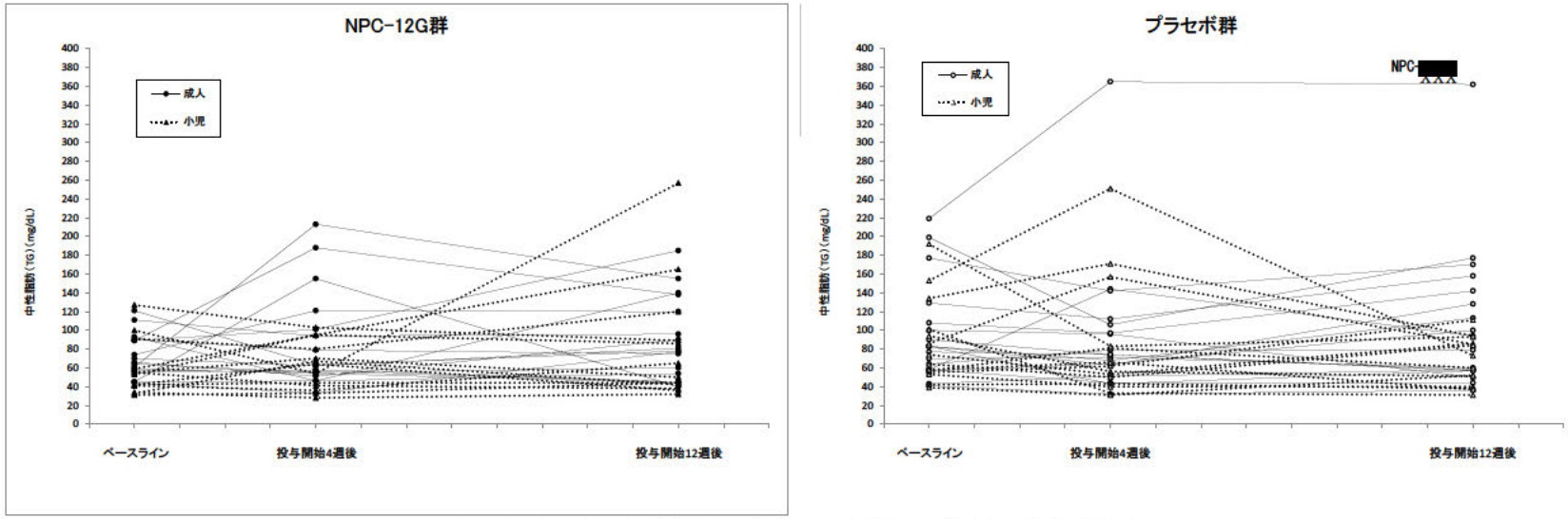


図 2.7.4.7-50 中性脂肪（TG）（mg/dL）の推移（検証試験）

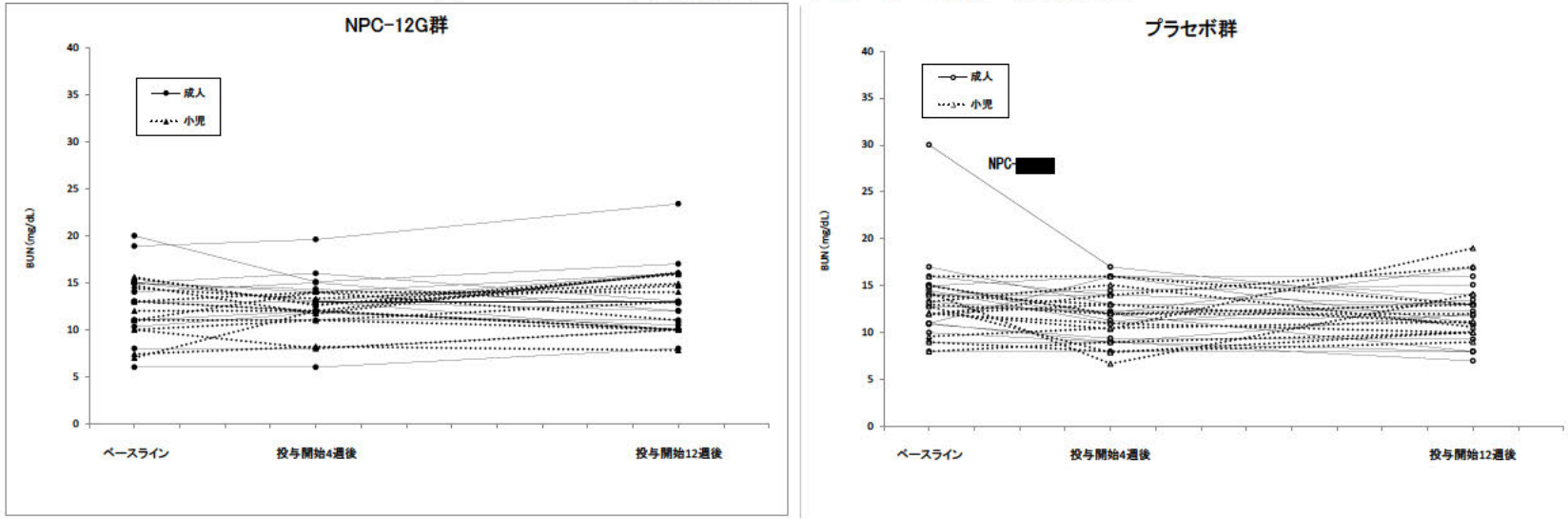


図 2.7.4.7-51 BUN（mg/dL）の推移（検証試験）

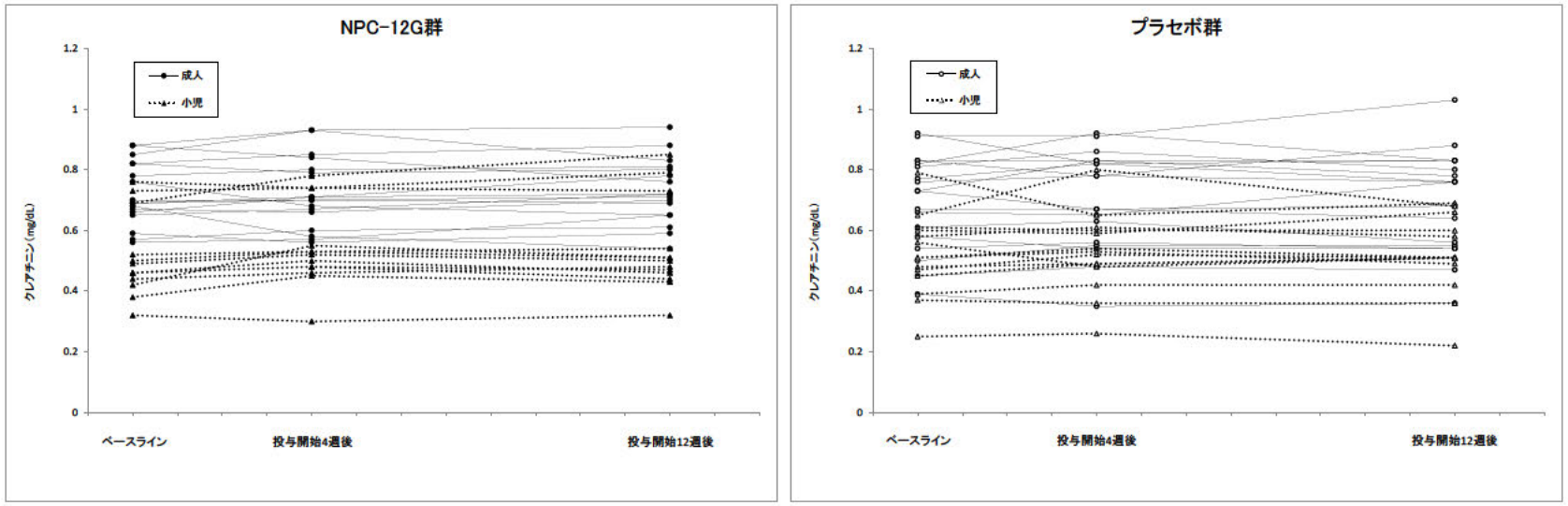


図 2.7.4.7-52 クレアチニン（mg/dL）の推移（検証試験）

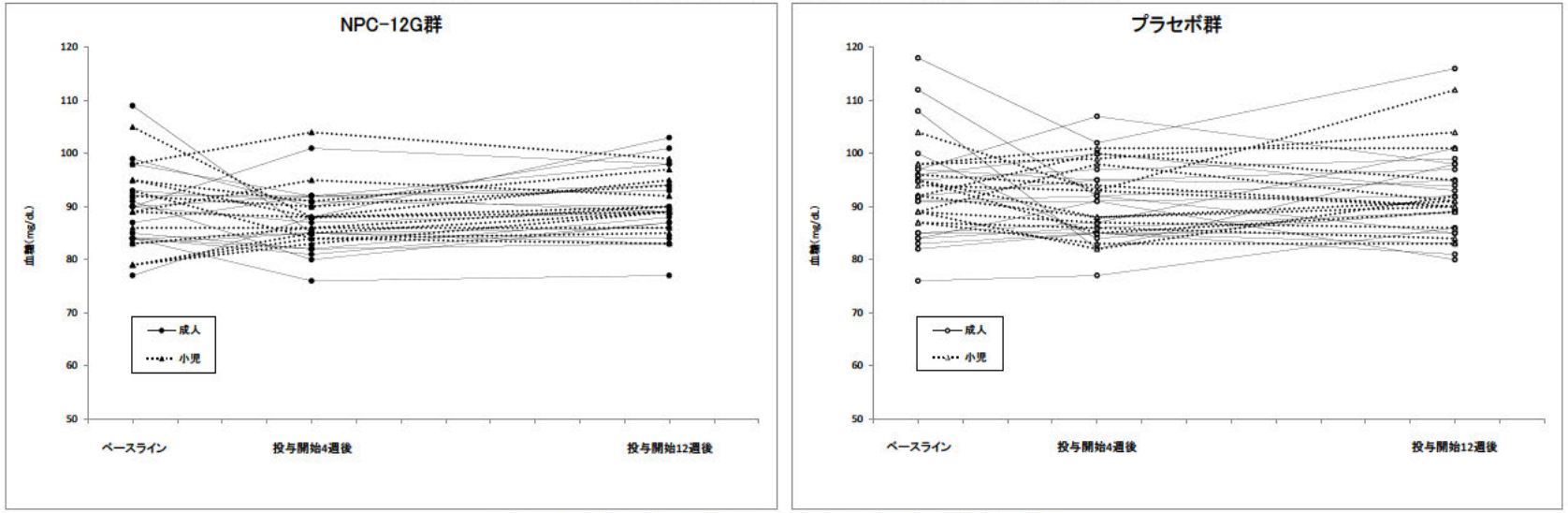


図 2.7.4.7-53 血糖（mg/dL）の推移（検証試験）

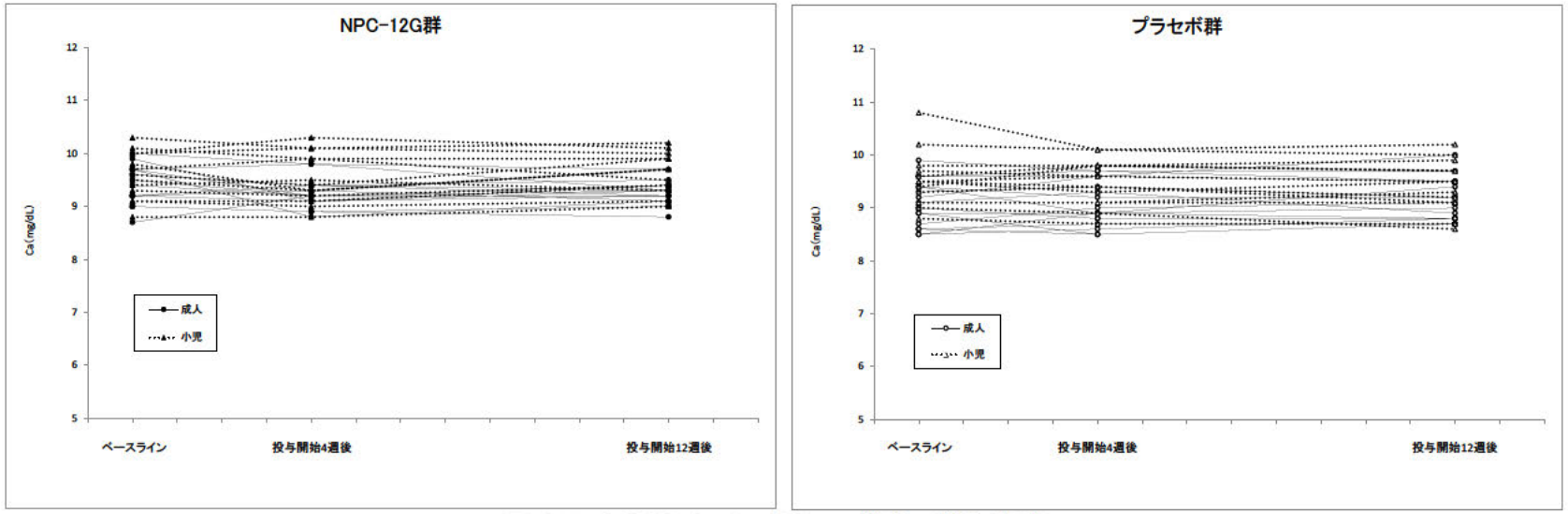


図 2.7.4.7-54 Ca（mg/dL）の推移（検証試験）

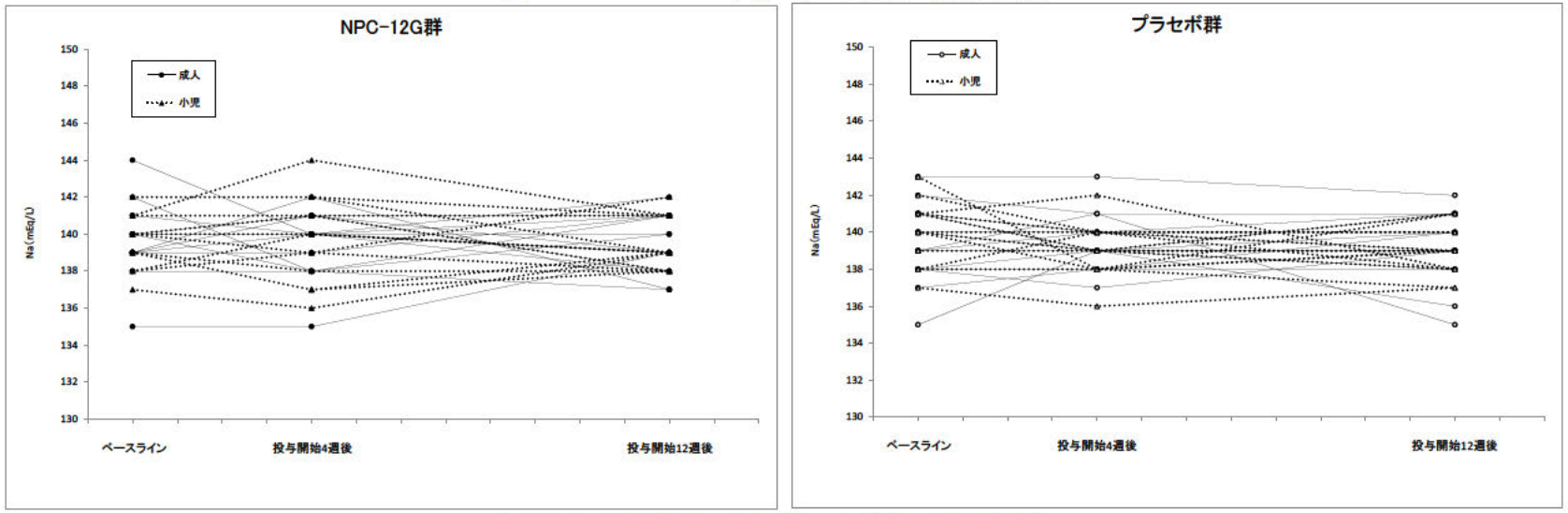


図 2.7.4.7-55 Na（mEq/L）の推移（検証試験）

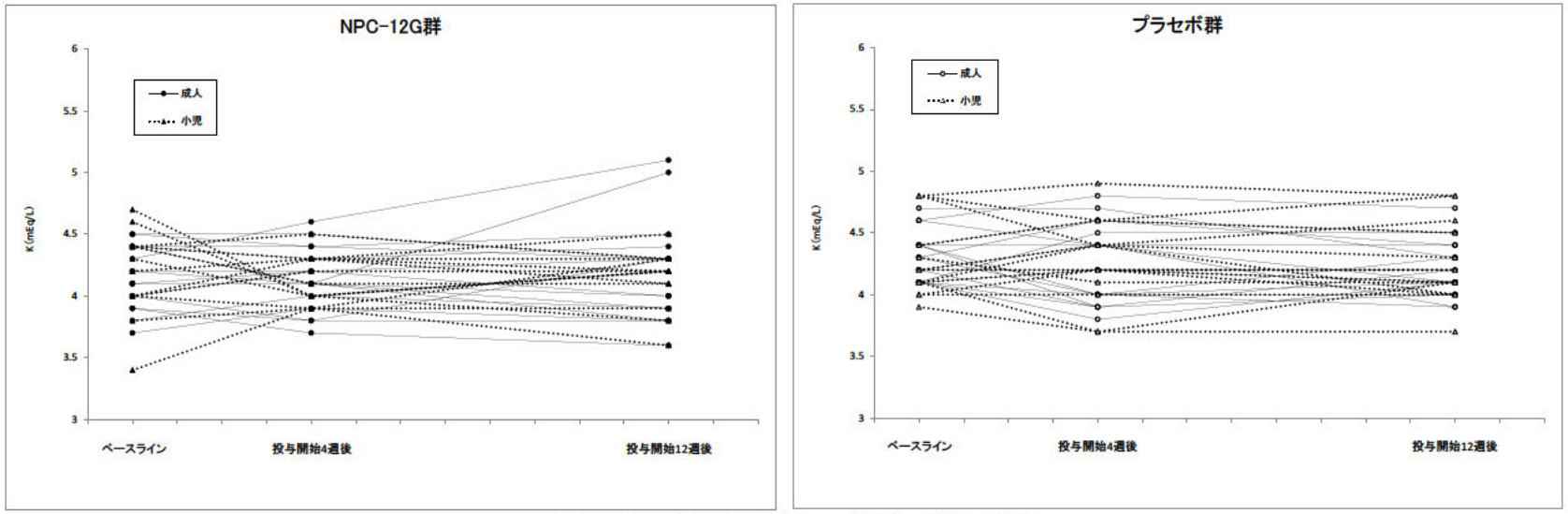


図 2.7.4.7-56 K（mEq/L）の推移（検証試験）

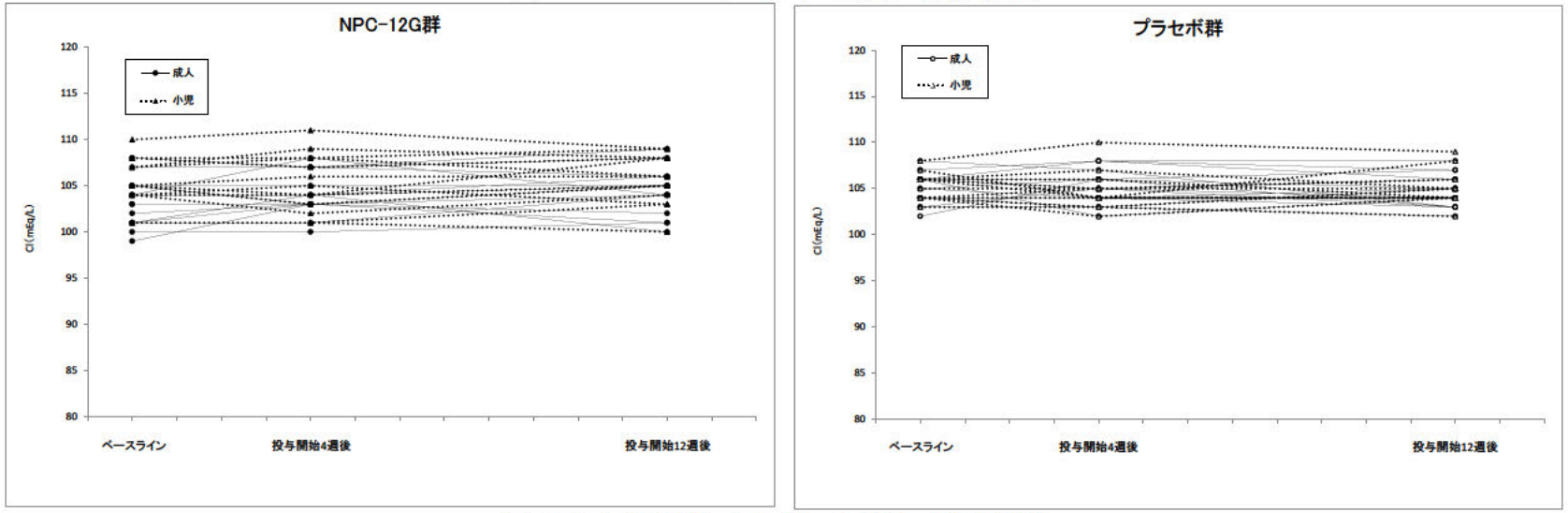


図 2.7.4.7-57 Cl（mEq/L）の推移（検証試験）

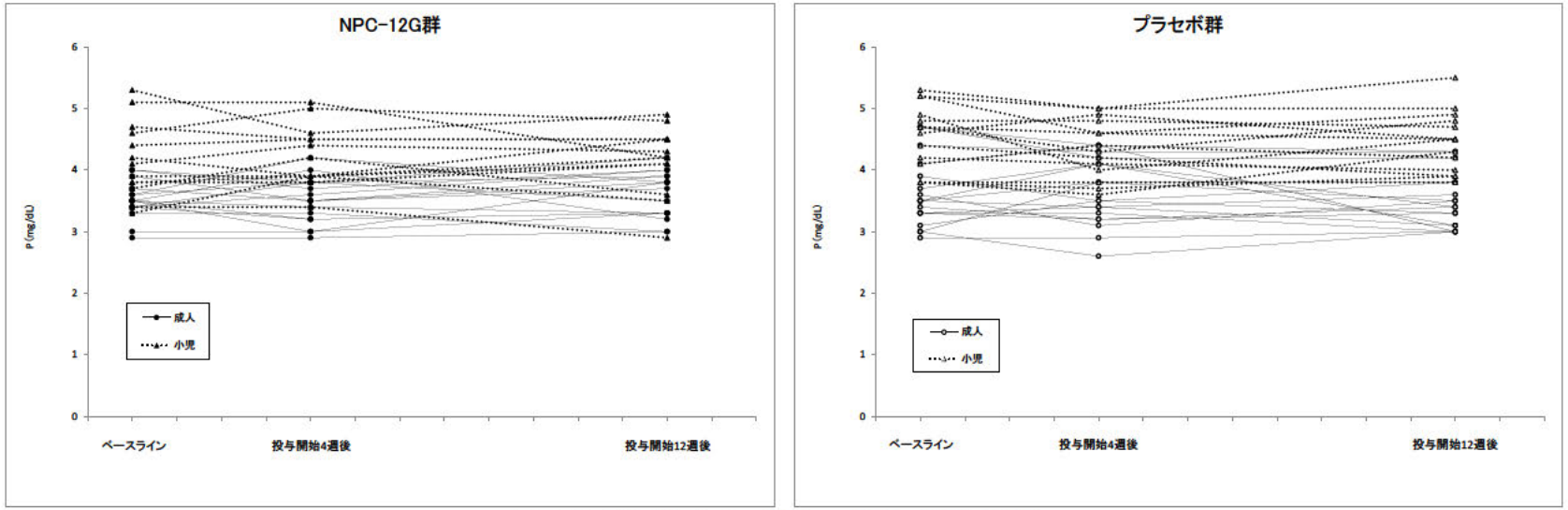


図 2.7.4.7-58 P（mg/dL）の推移（検証試験）

2.7.4.7.1.3 長期試験における臨床検査項目の要約統計量及び推移図

2.7.4.3.3 項の付録として、長期試験における血液学的検査の要約統計量を表 2.7.4.7-7 に、検査項目ごとの推移図を図 2.7.4.7-59～68 に示し、血液生化学的検査項目の要約統計量を表 2.7.4.7-8 に、検査項目ごとの推移図を図 2.7.4.7-69～89 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 2.7.4.7-9 に示した。

表 2.7.4.7-7 血液学的検査の要約統計量（長期試験）

検査項目	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
赤血球数	全体	ベースライン	94	470.6	40.90	368	469.0	569	-	-	-	-	-	-
10^4/μL		投与開始12週後	90	471.3	43.69	379	471.0	574	2.2	24.73	-83	2.5	55	p=0.411
		投与開始26週後	89	476.4	43.00	376	478.0	567	6.1	24.75	-56	3.0	66	p=0.021
		投与開始39週後	89	474.8	43.64	384	472.0	560	4.5	23.13	-59	5.0	61	p=0.071
		投与開始52週後	88	471.8	42.14	383	467.0	586	1.2	22.30	-52	0.0	44	p=0.607
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	成人	ベースライン	44	471.8	45.48	377	461.5	569	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	42	469.9	47.25	383	461.0	574	-0.5	21.22	-83	-1.0	37	p=0.885
		投与開始26週後	40	475.2	48.34	376	472.5	567	3.3	23.45	-39	0.0	59	p=0.375
		投与開始39週後	40	473.3	49.24	384	471.0	560	1.4	22.52	-44	-2.0	54	p=0.691
		投与開始52週後	39	472.2	47.97	386	470.0	586	-0.4	23.16	-52	0.0	44	p=0.923
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	小児	ベースライン	50	469.5	36.85	368	472.5	536	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	48	472.5	40.79	379	475.5	550	4.5	27.45	-56	6.5	55	p=0.266
		投与開始26週後	49	477.4	38.58	388	482.0	554	8.4	25.77	-56	13.0	66	p=0.026
		投与開始39週後	49	476.0	38.97	398	474.0	558	7.0	23.55	-59	9.0	61	p=0.043
		投与開始52週後	49	471.5	37.38	383	466.0	548	2.5	21.75	-47	1.0	44	p=0.427
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
白血球数	全体	ベースライン	94	5930.5	1636.90	3170	5600.0	10700	-	-	-	-	-	-
/μL		投与開始12週後	90	6001.0	1541.83	2800	5970.0	10440	87.3	1362.22	-4360	85.0	4800	p=0.545
		投与開始26週後	89	6303.8	1833.94	3100	6000.0	12390	314.4	1734.41	-4380	220.0	5290	p=0.091
		投与開始39週後	89	6049.2	1612.69	3160	6010.0	11600	59.8	1483.34	-3500	40.0	4600	p=0.705
		投与開始52週後	88	5844.2	1471.81	2590	5705.0	10900	-144.0	1346.49	-4350	-75.0	3700	p=0.319
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	成人	ベースライン	44	5749.5	1681.30	3170	5495.0	10700	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	42	5827.1	1630.80	2800	6070.0	10440	22.9	1201.41	-2510	-40.0	4800	p=0.902
		投与開始26週後	40	5983.3	2002.88	3100	5600.0	12390	104.0	1514.48	-4380	-25.0	4410	p=0.666
		投与開始39週後	40	5908.8	1839.41	3160	5520.0	11600	29.5	1251.73	-3400	50.0	2820	p=0.882
		投与開始52週後	39	5856.9	1740.86	2590	5500.0	10900	-16.7	1215.95	-4350	-100.0	3320	p=0.932
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	小児	ベースライン	50	6089.8	1596.72	3900	5840.0	9800	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	48	6153.1	1459.78	4000	5850.0	9900	143.8	1499.27	-4360	450.0	3080	p=0.510
		投与開始26週後	49	6565.5	1658.67	3150	6400.0	12140	486.1	1893.25	-3140	400.0	5290	p=0.079
		投与開始39週後	49	6163.9	1410.39	3670	6290.0	10400	84.5	1661.15	-3500	40.0	4600	p=0.723
		投与開始52週後	49	5834.1	1235.66	3440	5810.0	9200	-245.3	1446.36	-4100	-50.0	3700	p=0.241
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球	全体	ベースライン	94	51.44	11.611	25.3	51.00	78.1	-	-	-	-	-	-
%		投与開始12週後	90	51.82	11.200	23.0	52.30	79.4	0.63	9.959	-28.3	1.40	34.0	p=0.552
		投与開始26週後	89	52.92	12.304	21.7	53.80	76.7	1.36	11.498	-44.3	1.70	31.2	p=0.268
		投与開始39週後	89	54.01	10.073	29.0	54.80	74.9	2.46	10.253	-24.9	2.00	33.3	p=0.026
		投与開始52週後	88	51.57	10.557	27.0	51.10	75.3	0.13	8.675	-25.0	0.85	23.5	p=0.888
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	成人	ベースライン	44	55.77	11.228	25.5	57.70	78.1	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	42	55.31	11.233	25.2	55.15	79.4	-0.50	9.839	-19.9	-1.15	34.0	p=0.742
		投与開始26週後	40	56.13	10.903	30.5	56.35	76.2	-0.67	9.396	-19.9	-0.20	18.5	p=0.654
		投与開始39週後	40	57.99	8.865	32.0	58.10	74.9	1.19	8.571	-17.2	1.05	25.1	p=0.387
		投与開始52週後	39	55.62	9.987	27.0	56.10	75.3	-1.04	8.326	-24.2	0.40	13.6	p=0.441
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	小児	ベースライン	50	47.64	10.664	25.3	47.15	68.7	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	48	48.76	10.342	23.0	47.90	68.8	1.61	10.061	-28.3	2.55	26.6	p=0.272
		投与開始26週後	49	50.30	12.859	21.7	48.70	76.7	3.02	12.823	-44.3	3.10	31.2	p=0.106
		投与開始39週後	49	50.77	9.915	29.0	50.40	68.3	3.49	11.429	-24.9	3.70	33.3	p=0.038
		投与開始52週後	49	48.34	9.956	28.9	48.60	73.7	1.06	8.917	-25.0	1.10	23.5	p=0.409
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
リンパ球	全体	ベースライン	94	38.01	11.238	12.8	38.40	63.8	-	-	-	-	-	-
%		投与開始12週後	90	37.00	10.450	15.5	36.15	69.0	-1.19	8.346	-23.5	-0.30	27.9	p=0.178
		投与開始26週後	89	36.53	11.923	12.8	33.90	66.6	-1.34	11.115	-31.1	-2.00	44.5	p=0.259
		投与開始39週後	89	35.60	9.751	16.1	35.20	62.0	-2.27	9.813	-32.2	-2.00	25.1	p=0.032
		投与開始52週後	88	37.24	9.645	15.8	36.80	59.8	-0.78	8.064	-18.5	-1.65	20.4	p=0.367
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	成人	ベースライン	44	33.56	10.530	12.8	31.75	58.2	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	42	33.66	9.570	15.5	33.00	57.3	0.15	8.125	-23.5	0.60	18.2	p=0.907
		投与開始26週後	40	33.02	10.426	12.8	32.35	64.0	0.49	9.327	-21.3	-0.75	31.4	p=0.740
		投与開始39週後	40	31.61	7.839	16.1	30.10	45.0	-0.92	8.364	-24.4	0.05	14.8	p=0.491
		投与開始52週後	39	33.24	8.517	15.8	32.60	54.0	0.51	7.578	-14.7	-0.20	20.4	p=0.678
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	小児	ベースライン	50	41.93	10.437	22.0	41.00	63.8	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	48	39.91	10.406	19.0	39.30	69.0	-2.37	8.443	-21.6	-2.70	27.9	p=0.058
		投与開始26週後	49	39.40	12.397	14.6	39.90	66.6	-2.83	12.277	-31.1	-3.10	44.5	p=0.113
		投与開始39週後	49	38.86	10.013	17.0	38.90	62.0	-3.37	10.814	-32.2	-3.50	25.1	p=0.034
		投与開始52週後	49	40.42	9.372	20.7	40.00	59.8	-1.80	8.366	-18.5	-2.60	19.0	p=0.138
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4.7-7 血液学的検査の要約統計量（長期試験）（続き）

検査項目	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
単球 %	全体	ベースライン	94	5.58	1.172	3.3	5.35	10.0	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	90	5.48	1.241	3.3	5.35	9.2	-0.08	1.158	-3.4	-0.30	2.2	p=0.491
		投与開始26週後	89	5.59	1.647	2.0	5.40	11.3	0.03	1.603	-3.3	-0.10	3.9	p=0.843
		投与開始39週後	89	5.53	1.289	3.5	5.20	10.0	-0.02	1.161	-2.4	-0.10	3.5	p=0.856
		投与開始52週後	88	5.76	1.500	3.2	5.50	11.0	0.20	1.406	-2.5	-0.10	6.0	p=0.188
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	成人	ベースライン	44	5.75	1.219	3.5	5.35	10.0	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	42	5.47	1.247	3.3	5.25	9.2	-0.19	1.088	-3.1	-0.45	1.8	p=0.263
		投与開始26週後	40	5.61	1.663	2.0	5.85	11.3	-0.07	1.626	-3.3	-0.30	3.7	p=0.794
		投与開始39週後	40	5.51	1.208	3.8	5.30	10.0	-0.17	1.126	-2.4	-0.30	3.5	p=0.345
		投与開始52週後	39	5.67	1.254	3.9	5.30	9.7	-0.02	1.140	-1.5	-0.40	2.6	p=0.911
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	小児	ベースライン	50	5.43	1.119	3.3	5.35	7.8	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	48	5.49	1.249	3.5	5.40	9.1	0.01	1.219	-3.4	0.00	2.2	p=0.962
		投与開始26週後	49	5.57	1.652	3.0	5.20	10.3	0.12	1.596	-3.1	0.00	3.9	p=0.612
		投与開始39週後	49	5.55	1.364	3.5	5.20	8.8	0.10	1.188	-1.8	0.00	3.1	p=0.566
		投与開始52週後	49	5.83	1.679	3.2	5.60	11.0	0.37	1.576	-2.5	0.40	6.0	p=0.104
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好酸球 %	全体	ベースライン	94	3.91	3.177	0.0	3.05	20.0	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	90	4.63	3.473	0.0	3.70	19.8	0.63	2.952	-12.3	0.40	11.5	p=0.047
		投与開始26週後	89	3.92	2.872	0.0	3.00	11.6	-0.04	2.138	-8.4	0.00	5.8	p=0.874
		投与開始39週後	89	3.78	2.763	0.0	3.10	15.8	-0.18	2.361	-13.9	-0.10	7.5	p=0.485
		投与開始52週後	88	4.29	3.449	0.0	3.30	13.8	0.37	2.595	-10.4	0.10	10.1	p=0.187
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	成人	ベースライン	44	3.72	2.284	0.2	3.25	8.8	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	42	4.34	3.039	0.9	3.45	11.9	0.53	1.948	-6.3	0.15	5.0	p=0.083
		投与開始26週後	40	4.05	2.784	1.0	3.30	10.3	0.29	2.126	-5.6	0.05	4.4	p=0.394
		投与開始39週後	40	3.70	2.313	0.5	3.10	12.0	-0.06	1.645	-4.3	0.00	3.6	p=0.819
		投与開始52週後	39	4.15	2.710	0.8	3.30	12.0	0.47	1.906	-6.4	0.10	3.6	p=0.130
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	小児	ベースライン	50	4.07	3.810	0.0	2.80	20.0	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	48	4.89	3.827	0.0	4.00	19.8	0.71	3.630	-12.3	0.50	11.5	p=0.182
		投与開始26週後	49	3.82	2.967	0.0	2.80	11.6	-0.30	2.133	-8.4	-0.20	5.8	p=0.327
		投与開始39週後	49	3.86	3.105	0.0	2.80	15.8	-0.27	2.828	-13.9	-0.10	7.5	p=0.508
		投与開始52週後	49	4.41	3.964	0.0	3.30	13.8	0.29	3.052	-10.4	0.10	10.1	p=0.515
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好塩基球 %	全体	ベースライン	94	0.66	0.428	0.0	0.60	2.3	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	90	0.72	0.487	0.0	0.60	3.0	0.06	0.416	-1.1	0.00	2.2	p=0.199
		投与開始26週後	89	0.68	0.444	0.0	0.60	2.9	0.01	0.346	-0.8	0.00	1.2	p=0.714
		投与開始39週後	89	0.67	0.423	0.0	0.60	2.7	0.01	0.298	-0.8	0.00	1.0	p=0.750
		投与開始52週後	88	0.74	0.487	0.0	0.60	2.8	0.08	0.356	-0.7	0.00	1.3	p=0.042
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	成人	ベースライン	44	0.73	0.475	0.0	0.70	2.3	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	42	0.79	0.445	0.3	0.80	2.9	0.05	0.400	-1.1	0.00	1.0	p=0.400
		投与開始26週後	40	0.80	0.497	0.0	0.80	2.9	0.05	0.337	-0.8	0.00	1.0	p=0.404
		投与開始39週後	40	0.79	0.465	0.0	0.70	2.7	0.04	0.294	-0.6	0.00	0.7	p=0.456
		投与開始52週後	39	0.84	0.535	0.0	0.70	2.8	0.09	0.308	-0.4	0.00	1.0	p=0.077
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	小児	ベースライン	50	0.59	0.375	0.0	0.50	1.9	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	48	0.66	0.517	0.0	0.50	3.0	0.06	0.434	-1.0	0.00	2.2	p=0.339
		投与開始26週後	49	0.58	0.375	0.0	0.50	1.6	-0.01	0.355	-0.8	0.00	1.2	p=0.810
		投与開始39週後	49	0.58	0.366	0.1	0.50	2.0	-0.01	0.303	-0.8	0.00	1.0	p=0.815
		投与開始52週後	49	0.66	0.434	0.0	0.60	1.9	0.07	0.393	-0.7	0.00	1.3	p=0.222
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血小板数 $10^4/\mu L$	全体	ベースライン	94	24.99	5.978	11.0	24.90	40.7	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	90	25.11	6.057	12.8	23.80	39.4	0.24	3.365	-9.7	0.35	10.6	p=0.502
		投与開始26週後	89	25.86	5.997	13.3	25.30	42.4	0.81	3.181	-9.6	0.80	11.4	p=0.018
		投与開始39週後	89	26.35	6.719	12.1	26.60	43.8	1.31	2.990	-4.9	0.70	12.0	p<0.001
		投与開始52週後	88	25.86	6.046	13.0	25.45	38.3	0.73	2.969	-5.1	0.95	8.8	p=0.024
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	成人	ベースライン	44	23.37	5.385	11.0	23.65	34.6	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	42	23.45	5.680	12.8	22.20	39.3	0.12	2.822	-4.9	0.05	6.7	p=0.790
		投与開始26週後	40	24.50	5.416	14.1	24.65	36.6	1.08	2.330	-4.6	1.00	5.2	p=0.006
		投与開始39週後	40	24.90	6.354	12.7	25.50	43.8	1.48	2.933	-4.0	0.90	10.1	p=0.003
		投与開始52週後	39	24.68	5.568	13.0	24.30	36.2	1.11	2.813	-5.1	1.10	8.8	p=0.019
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	小児	ベースライン	50	26.41	6.162	12.1	26.00	40.7	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	48	26.56	6.059	13.6	25.40	39.4	0.35	3.805	-9.7	0.65	10.6	p=0.532
		投与開始26週後	49	26.96	6.271	13.3	25.50	42.4	0.59	3.746	-9.6	0.30	11.4	p=0.276
		投与開始39週後	49	27.54	6.837	12.1	27.20	43.6	1.17	3.058	-4.9	0.60	12.0	p=0.010
		投与開始52週後	49	26.80	6.300	15.9	25.90	38.3	0.42	3.084	-5.0	0.10	8.8	p=0.340
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4.7-7 血液学的検査の要約統計量（長期試験）（続き）

検査項目	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
ヘモグロビン値 g/dL	全体	ベースライン	94	13.68	1.214	10.0	13.50	16.7	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	90	13.69	1.203	10.6	13.55	17.0	0.04	0.700	-1.5	0.00	2.0	p=0.589
		投与開始26週後	89	13.81	1.265	10.4	13.70	17.1	0.17	0.737	-1.3	0.20	2.2	p=0.035
		投与開始39週後	89	13.73	1.263	10.5	13.70	17.0	0.09	0.728	-1.8	0.10	1.5	p=0.230
		投与開始52週後	88	13.68	1.278	9.9	13.70	17.1	0.03	0.685	-1.8	0.00	1.4	p=0.687
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	成人	ベースライン	44	14.01	1.350	10.0	13.85	16.7	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	42	13.97	1.179	11.1	13.75	16.2	0.00	0.666	-1.5	0.00	2.0	p=0.982
		投与開始26週後	40	14.17	1.297	11.3	14.25	16.8	0.18	0.753	-0.8	0.05	2.2	p=0.133
		投与開始39週後	40	14.08	1.397	10.9	14.00	17.0	0.09	0.776	-1.2	0.10	1.5	p=0.468
		投与開始52週後	39	14.02	1.345	10.1	13.90	16.2	0.00	0.708	-1.6	-0.10	1.4	p=1.000
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	小児	ベースライン	50	13.38	1.003	10.8	13.40	16.2	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	48	13.44	1.180	10.6	13.35	17.0	0.07	0.733	-1.4	0.10	1.8	p=0.494
		投与開始26週後	49	13.51	1.169	10.4	13.50	17.1	0.16	0.732	-1.3	0.40	1.7	p=0.145
		投与開始39週後	49	13.45	1.075	10.5	13.40	16.8	0.10	0.695	-1.8	0.10	1.5	p=0.339
		投与開始52週後	49	13.40	1.167	9.9	13.30	17.1	0.05	0.673	-1.8	0.00	1.2	p=0.584
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヘマトクリット値 %	全体	ベースライン	94	41.20	3.254	32.1	40.95	49.5	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	90	41.26	3.113	33.9	41.05	47.9	0.11	2.141	-4.8	0.15	4.4	p=0.641
		投与開始26週後	89	41.79	3.237	33.5	41.70	47.9	0.66	2.192	-4.5	0.70	5.6	p=0.006
		投与開始39週後	89	41.74	3.289	33.8	41.70	49.0	0.60	2.074	-4.3	0.90	5.0	p=0.007
		投与開始52週後	88	41.34	3.339	32.0	41.40	49.4	0.19	1.855	-4.1	0.15	3.8	p=0.331
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	成人	ベースライン	44	42.21	3.525	32.1	41.60	49.5	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	42	42.01	3.106	35.7	41.70	47.6	-0.12	1.950	-4.8	-0.25	4.2	p=0.700
		投与開始26週後	40	42.76	3.383	36.3	42.80	47.9	0.55	2.205	-3.0	0.05	5.6	p=0.124
		投与開始39週後	40	42.62	3.589	34.0	42.00	49.0	0.42	2.129	-3.8	0.65	5.0	p=0.225
		投与開始52週後	39	42.38	3.550	32.6	42.10	49.4	0.11	1.910	-4.1	0.10	3.8	p=0.714
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	小児	ベースライン	50	40.31	2.731	34.7	40.35	45.9	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	48	40.61	3.000	33.9	40.30	47.9	0.30	2.298	-4.5	0.45	4.4	p=0.370
		投与開始26週後	49	41.01	2.918	33.5	41.20	47.7	0.75	2.200	-4.5	1.10	5.6	p=0.021
		投与開始39週後	49	41.02	2.861	33.8	41.00	47.6	0.76	2.038	-4.3	1.00	4.6	p=0.013
		投与開始52週後	49	40.52	2.944	32.0	41.10	47.6	0.26	1.827	-4.0	0.30	3.8	p=0.329
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4.7-8 血液生化学的検査の要約統計量（長期試験）

検査項目	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
総蛋白 g/dL	全体	ベースライン	94	7.17	0.437	5.9	7.20	8.1	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	90	7.22	0.446	6.1	7.20	8.1	0.03	0.336	-0.8	0.00	0.9	p=0.400
		投与開始26週後	89	7.33	0.463	5.9	7.30	8.7	0.15	0.385	-0.7	0.10	1.3	p<0.001
		投与開始39週後	89	7.27	0.444	6.4	7.30	8.2	0.09	0.298	-0.7	0.10	0.7	p=0.004
		投与開始52週後	88	7.23	0.443	6.3	7.20	8.5	0.06	0.331	-0.7	0.05	0.7	p=0.111
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	成人	ベースライン	44	7.28	0.406	6.4	7.30	8.1	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	42	7.27	0.413	6.3	7.30	8.1	-0.03	0.276	-0.8	0.00	0.5	p=0.472
		投与開始26週後	40	7.39	0.402	6.7	7.35	8.7	0.09	0.362	-0.7	0.00	1.3	p=0.124
		投与開始39週後	40	7.35	0.418	6.4	7.40	8.1	0.05	0.264	-0.5	0.00	0.7	p=0.238
		投与開始52週後	39	7.32	0.428	6.5	7.30	8.1	0.01	0.326	-0.7	0.10	0.7	p=0.807
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	小児	ベースライン	50	7.07	0.443	5.9	7.00	8.0	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	48	7.17	0.472	6.1	7.20	8.1	0.08	0.376	-0.7	0.10	0.9	p=0.131
		投与開始26週後	49	7.28	0.506	5.9	7.30	8.4	0.20	0.399	-0.6	0.10	1.2	p<0.001
		投与開始39週後	49	7.21	0.459	6.4	7.20	8.2	0.13	0.321	-0.7	0.20	0.7	p=0.006
		投与開始52週後	49	7.17	0.448	6.3	7.20	8.5	0.09	0.333	-0.6	0.00	0.7	p=0.060
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
アルブミン g/dL	全体	ベースライン	94	4.43	0.281	3.7	4.50	5.2	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	90	4.43	0.302	3.3	4.40	5.1	0.00	0.233	-0.6	0.00	0.6	p=0.892
		投与開始26週後	89	4.49	0.341	3.1	4.50	5.4	0.06	0.261	-0.6	0.00	0.7	p=0.023
		投与開始39週後	89	4.46	0.286	3.5	4.50	5.1	0.03	0.215	-0.6	0.10	0.5	p=0.187
		投与開始52週後	88	4.43	0.281	3.5	4.40	5.0	0.00	0.249	-0.6	0.00	0.4	p=0.932
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	成人	ベースライン	44	4.42	0.288	3.7	4.40	5.0	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	42	4.41	0.321	3.3	4.40	4.9	0.00	0.215	-0.6	0.00	0.6	p=0.887
		投与開始26週後	40	4.46	0.360	3.1	4.50	5.1	0.06	0.270	-0.6	0.00	0.6	p=0.185
		投与開始39週後	40	4.44	0.318	3.5	4.50	5.0	0.04	0.218	-0.5	0.10	0.5	p=0.316
		投与開始52週後	39	4.42	0.269	3.5	4.40	4.9	0.01	0.228	-0.6	0.00	0.4	p=0.728
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	小児	ベースライン	50	4.45	0.277	3.8	4.50	5.2	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	48	4.45	0.287	3.8	4.45	5.1	0.00	0.250	-0.6	0.00	0.6	p=0.954
		投与開始26週後	49	4.52	0.327	3.9	4.50	5.4	0.07	0.257	-0.6	0.00	0.7	p=0.065
		投与開始39週後	49	4.47	0.260	4.0	4.50	5.1	0.03	0.215	-0.6	0.10	0.4	p=0.392
		投与開始52週後	49	4.44	0.292	3.9	4.40	5.0	-0.01	0.266	-0.6	0.10	0.4	p=0.873
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
AST (GOT) U/L	全体	ベースライン	94	20.5	5.46	11	20.0	45	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	90	19.9	4.98	12	19.0	34	-0.5	3.25	-13	0.0	7	p=0.123
		投与開始26週後	89	21.2	6.29	11	20.0	50	0.6	5.50	-18	0.0	31	p=0.329
		投与開始39週後	89	20.2	5.27	11	19.0	35	-0.4	3.84	-18	0.0	11	p=0.310
		投与開始52週後	88	20.6	7.31	11	20.0	63	0.0	6.13	-16	0.0	42	p=0.972
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	成人	ベースライン	44	19.4	5.84	12	18.0	45	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	42	19.4	5.21	12	19.0	34	0.0	3.76	-13	0.0	7	p=0.935
		投与開始26週後	40	20.4	6.21	13	19.0	40	0.9	5.88	-18	1.0	15	p=0.339
		投与開始39週後	40	19.2	5.17	11	18.0	34	-0.4	4.59	-18	0.0	9	p=0.632
		投与開始52週後	39	20.6	9.55	11	19.0	63	1.1	8.41	-16	1.0	42	p=0.418
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	小児	ベースライン	50	21.5	4.97	11	21.0	33	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	48	20.4	4.77	13	20.0	33	-1.0	2.70	-6	-1.0	4	p=0.018
		投与開始26週後	49	21.9	6.34	11	21.0	50	0.3	5.22	-6	0.0	31	p=0.683
		投与開始39週後	49	21.1	5.25	12	20.0	35	-0.5	3.16	-7	-1.0	11	p=0.303
		投与開始52週後	49	20.7	4.97	12	20.0	36	-0.9	3.21	-6	-1.0	12	p=0.051
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ALT (GPT) U/L	全体	ベースライン	94	17.2	11.02	3	15.0	80	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	90	16.7	10.22	3	14.0	65	-0.4	6.30	-38	0.0	16	p=0.515
		投与開始26週後	89	18.5	14.43	3	15.0	86	1.4	11.00	-43	0.0	59	p=0.243
		投与開始39週後	89	16.6	9.67	6	15.0	58	-0.5	6.87	-43	0.0	23	p=0.480
		投与開始52週後	88	17.4	11.50	5	14.0	83	0.3	7.82	-36	0.0	37	p=0.744
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	成人	ベースライン	44	19.9	14.61	6	16.0	80	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	42	20.1	12.63	6	17.5	65	0.2	7.73	-38	1.0	16	p=0.843
		投与開始26週後	40	21.7	17.09	7	15.5	86	1.7	12.47	-43	1.0	42	p=0.387
		投与開始39週後	40	19.1	12.83	7	14.0	58	-0.9	8.90	-43	0.0	23	p=0.549
		投与開始52週後	39	20.5	15.54	5	15.0	83	0.4	9.70	-36	1.0	37	p=0.806
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	小児	ベースライン	50	14.8	5.56	3	14.0	25	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	48	13.7	6.24	3	12.0	36	-1.0	4.73	-17	-1.0	13	p=0.140
		投与開始26週後	49	15.9	11.37	3	14.0	82	1.1	9.75	-15	0.0	59	p=0.442
		投与開始39週後	49	14.6	5.31	6	15.0	34	-0.2	4.70	-16	0.0	14	p=0.717
		投与開始52週後	49	15.0	5.92	6	13.0	29	0.2	6.02	-14	0.0	24	p=0.832
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4.7-8 血液生化学的検査の要約統計量（長期試験）（続き）

検査項目	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
γGTP U/L	全体	ベースライン	94	37.0	46.23	8	19.0	293	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	90	35.2	42.10	7	19.0	250	-1.7	13.17	-85	0.0	26	p=0.218
		投与開始26週後	89	35.9	43.52	8	20.0	266	0.7	16.69	-95	0.0	96	p=0.704
		投与開始39週後	89	34.2	41.02	7	20.0	265	-1.0	12.07	-90	0.0	26	p=0.421
		投与開始52週後	88	36.0	44.86	8	20.5	305	0.5	13.05	-94	0.0	39	p=0.732
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	成人	ベースライン	44	45.8	48.29	9	25.5	186	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	42	44.5	46.23	8	25.5	204	-0.6	12.05	-54	0.0	26	p=0.741
		投与開始26週後	40	43.1	43.13	9	27.5	204	0.9	10.85	-28	0.0	25	p=0.593
		投与開始39週後	40	42.3	42.49	9	26.0	182	0.1	8.30	-29	0.5	15	p=0.925
		投与開始52週後	39	44.3	44.97	9	27.0	201	1.4	9.45	-29	1.0	23	p=0.366
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	小児	ベースライン	50	29.3	43.34	8	17.0	293	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	48	27.2	36.73	7	16.0	250	-2.7	14.12	-85	0.0	14	p=0.194
		投与開始26週後	49	30.1	43.38	8	16.0	266	0.5	20.37	-95	1.0	96	p=0.873
		投与開始39週後	49	27.6	38.98	7	15.0	265	-2.0	14.46	-90	0.0	26	p=0.343
		投与開始52週後	49	29.4	44.11	8	16.0	305	-0.2	15.40	-94	0.0	39	p=0.912
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ALP U/L	全体	ベースライン	94	496.2	338.34	96	369.5	1266	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	90	485.0	339.17	96	366.5	1546	-13.8	97.72	-416	-6.5	287	p=0.185
		投与開始26週後	89	509.3	349.74	97	371.0	1637	2.7	113.74	-263	5.0	416	p=0.822
		投与開始39週後	89	501.9	359.74	102	370.0	1656	-4.6	122.33	-333	-2.0	390	p=0.723
		投与開始52週後	88	499.2	355.07	100	344.0	1582	-12.0	136.00	-399	-4.5	335	p=0.411
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	成人	ベースライン	44	231.0	87.86	96	202.0	431	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	42	233.3	91.37	96	217.5	458	3.8	24.01	-51	3.5	66	p=0.307
		投与開始26週後	40	233.8	88.40	97	210.5	445	4.0	25.70	-57	7.0	103	p=0.331
		投与開始39週後	40	233.9	92.69	102	213.5	464	4.1	29.73	-54	2.5	92	p=0.391
		投与開始52週後	39	239.5	92.52	100	211.0	461	6.4	32.58	-53	1.0	119	p=0.225
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	小児	ベースライン	50	729.7	302.86	162	751.5	1266	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	48	705.2	323.19	155	697.0	1546	-29.1	130.63	-416	-50.0	287	p=0.129
		投与開始26週後	49	734.2	320.96	163	768.0	1637	1.7	152.25	-263	-9.0	416	p=0.939
		投与開始39週後	49	720.8	348.55	150	668.0	1656	-11.7	163.10	-333	-25.0	390	p=0.617
		投与開始52週後	49	705.9	351.23	161	750.0	1582	-26.7	179.41	-399	-40.0	335	p=0.304
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LDH U/L	全体	ベースライン	94	199.6	56.62	84	186.0	523	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	90	198.4	52.35	89	193.5	521	-1.1	22.59	-52	2.0	64	p=0.659
		投与開始26週後	89	202.9	52.16	98	195.0	507	1.9	20.95	-49	3.0	63	p=0.387
		投与開始39週後	89	200.5	53.39	111	194.0	486	-0.4	19.97	-48	1.0	39	p=0.836
		投与開始52週後	88	201.0	61.04	99	188.5	584	-0.2	26.05	-56	1.0	130	p=0.948
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	成人	ベースライン	44	187.3	65.51	84	172.5	523	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	42	191.0	65.81	89	179.0	521	2.1	21.27	-40	5.0	64	p=0.531
		投与開始26週後	40	191.4	61.58	98	184.0	507	3.3	19.47	-49	7.0	44	p=0.290
		投与開始39週後	40	189.2	61.81	111	181.0	486	1.1	21.67	-45	1.0	39	p=0.761
		投与開始52週後	39	196.3	78.35	99	181.0	584	8.1	27.56	-37	5.0	130	p=0.076
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	小児	ベースライン	50	210.5	45.38	133	208.0	340	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	48	204.9	36.31	136	199.5	285	-3.8	23.57	-52	-3.0	64	p=0.271
		投与開始26週後	49	212.2	41.32	138	200.0	329	0.8	22.23	-47	1.0	63	p=0.798
		投与開始39週後	49	209.8	43.89	124	204.0	331	-1.7	18.60	-48	-1.0	35	p=0.537
		投与開始52週後	49	204.7	43.14	108	202.0	325	-6.7	23.01	-56	-6.0	58	p=0.046
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CK (CPK) U/L	全体	ベースライン	94	131.4	173.01	34	98.0	1622	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	90	107.7	68.92	32	92.5	539	-24.1	174.54	-1548	-5.0	407	p=0.193
		投与開始26週後	89	118.9	70.58	26	99.0	514	-12.3	178.99	-1550	3.0	438	p=0.517
		投与開始39週後	89	111.3	63.81	35	96.0	447	-19.9	172.24	-1545	-2.0	185	p=0.278
		投与開始52週後	88	164.9	487.70	24	94.5	4617	33.0	512.87	-1554	-4.0	4491	p=0.547
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	成人	ベースライン	44	128.7	236.40	34	78.5	1622	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	42	102.7	84.51	32	78.5	539	-29.7	249.67	-1548	-1.5	407	p=0.445
		投与開始26週後	40	90.8	47.69	26	84.5	320	-37.3	248.21	-1550	2.5	137	p=0.347
		投与開始39週後	40	85.4	41.13	35	73.0	266	-42.8	244.92	-1545	0.0	83	p=0.276
		投与開始52週後	39	204.9	726.33	24	81.0	4617	75.3	767.71	-1554	2.0	4491	p=0.544
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	小児	ベースライン	50	133.8	88.08	56	112.0	618	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	48	112.1	52.17	35	97.5	317	-19.2	57.07	-301	-10.0	143	p=0.024
		投与開始26週後	49	141.8	78.04	47	119.0	514	8.1	87.95	-265	5.0	438	p=0.524
		投与開始39週後	49	132.5	71.20	44	115.0	447	-1.3	69.72	-314	-6.0	185	p=0.899
		投与開始52週後	49	133.1	105.54	41	101.0	752	-0.6	86.91	-294	-11.0	453	p=0.960
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4.7-8 血液生化学的検査の要約統計量（長期試験）（続き）

検査項目	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
総ビリルビン mg/dL	全体	ベースライン	94	0.54	0.346	0.2	0.50	2.0	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	90	0.51	0.279	0.2	0.50	2.0	-0.02	0.197	-1.2	0.00	0.4	p=0.298
		投与開始26週後	89	0.50	0.300	0.1	0.40	2.5	-0.04	0.222	-1.2	0.00	0.5	p=0.140
		投与開始39週後	89	0.53	0.303	0.2	0.50	2.4	-0.01	0.205	-0.9	0.00	0.5	p=0.800
		投与開始52週後	88	0.52	0.300	0.1	0.50	2.2	-0.02	0.196	-1.2	0.00	0.3	p=0.446
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	成人	ベースライン	44	0.63	0.430	0.2	0.50	2.0	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	42	0.59	0.342	0.2	0.50	2.0	-0.03	0.248	-1.2	0.00	0.3	p=0.498
		投与開始26週後	40	0.59	0.385	0.1	0.50	2.5	-0.04	0.281	-1.2	0.00	0.5	p=0.406
		投与開始39週後	40	0.62	0.378	0.2	0.60	2.4	-0.01	0.255	-0.9	0.00	0.5	p=0.877
		投与開始52週後	39	0.60	0.375	0.1	0.50	2.2	-0.03	0.269	-1.2	0.00	0.3	p=0.559
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	小児	ベースライン	50	0.46	0.225	0.2	0.40	1.0	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	48	0.45	0.188	0.2	0.40	0.9	-0.02	0.141	-0.5	0.00	0.4	p=0.384
		投与開始26週後	49	0.42	0.182	0.2	0.40	0.9	-0.03	0.163	-0.4	0.00	0.4	p=0.159
		投与開始39週後	49	0.45	0.201	0.2	0.40	1.0	0.00	0.155	-0.5	0.00	0.4	p=0.826
		投与開始52週後	49	0.45	0.204	0.2	0.40	1.1	-0.01	0.112	-0.3	0.00	0.2	p=0.593
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
総コレステロール mg/dL	全体	ベースライン	94	182.3	33.98	102	180.0	299	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	90	184.7	35.42	103	183.0	281	2.2	16.55	-38	1.0	59	p=0.206
		投与開始26週後	89	187.0	36.76	100	186.0	276	3.9	21.76	-58	4.0	68	p=0.094
		投与開始39週後	89	186.5	35.16	99	185.0	273	3.5	17.26	-50	5.0	42	p=0.062
		投与開始52週後	88	186.1	35.79	102	184.5	276	2.9	18.80	-70	4.5	55	p=0.150
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	成人	ベースライン	44	188.6	34.94	119	187.5	277	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	42	194.8	38.45	117	194.0	281	5.3	18.19	-33	3.0	59	p=0.066
		投与開始26週後	40	200.0	39.06	119	198.5	276	9.4	23.31	-44	7.5	68	p=0.015
		投与開始39週後	40	197.3	36.57	129	201.0	267	6.7	17.41	-30	8.0	42	p=0.020
		投与開始52週後	39	199.8	37.01	137	204.0	270	8.7	17.81	-39	8.0	55	p=0.004
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	小児	ベースライン	50	176.8	32.46	102	178.5	299	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	48	175.8	30.25	103	174.0	279	-0.5	14.63	-38	0.0	28	p=0.821
		投与開始26週後	49	176.3	31.33	100	179.0	255	-0.6	19.52	-58	2.0	49	p=0.844
		投与開始39週後	49	177.7	31.66	99	176.0	273	0.8	16.86	-50	3.0	30	p=0.736
		投与開始52週後	49	175.2	31.00	102	177.0	276	-1.7	18.45	-70	-1.0	32	p=0.519
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HDL-コレステロール mg/dL	全体	ベースライン	94	64.2	16.59	29	63.0	125	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	90	62.9	14.63	32	62.5	106	-1.2	8.98	-41	-1.0	30	p=0.196
		投与開始26週後	89	65.3	16.18	33	63.0	117	0.9	9.68	-27	2.0	27	p=0.377
		投与開始39週後	89	65.7	16.74	27	66.0	117	1.4	8.78	-24	2.0	26	p=0.147
		投与開始52週後	88	64.4	16.09	30	63.5	117	0.1	7.95	-24	1.0	29	p=0.951
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	成人	ベースライン	44	60.5	14.51	29	60.7	93	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	42	60.0	13.36	32	60.5	88	0.0	7.09	-19	0.0	17	p=0.997
		投与開始26週後	40	62.2	14.41	33	60.0	102	2.0	8.37	-15	2.5	24	p=0.145
		投与開始39週後	40	60.8	15.03	27	60.0	94	0.5	8.08	-24	1.5	19	p=0.682
		投与開始52週後	39	60.1	13.67	30	60.0	89	0.0	5.26	-14	0.2	10	p=0.978
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	小児	ベースライン	50	67.6	17.71	31	63.5	125	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	48	65.4	15.34	37	64.0	106	-2.3	10.31	-41	-2.0	30	p=0.126
		投与開始26週後	49	67.8	17.24	37	66.0	117	0.0	10.64	-27	1.0	27	p=0.975
		投与開始39週後	49	69.8	17.12	36	69.0	117	2.0	9.35	-22	2.0	26	p=0.133
		投与開始52週後	49	67.8	17.16	37	67.0	117	0.1	9.63	-24	1.0	29	p=0.956
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LDL-コレステロール mg/dL	全体	ベースライン	94	101.0	28.62	27	98.5	188	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	90	104.9	29.97	29	105.0	188	3.8	13.20	-22	2.0	55	p=0.008
		投与開始26週後	89	105.0	30.66	26	103.0	183	3.6	16.83	-51	4.0	57	p=0.047
		投与開始39週後	89	104.2	30.94	26	102.0	188	2.8	14.37	-38	2.0	40	p=0.067
		投与開始52週後	88	105.1	30.19	27	101.5	185	3.6	16.10	-69	3.0	42	p=0.040
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	成人	ベースライン	44	110.3	29.37	58	109.0	188	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	42	117.3	31.74	64	115.0	188	6.0	15.93	-22	4.5	55	p=0.019
		投与開始26週後	40	121.3	31.30	60	120.0	183	9.2	18.37	-29	8.5	57	p=0.003
		投与開始39週後	40	118.8	31.15	66	114.5	188	6.7	15.68	-22	5.0	40	p=0.010
		投与開始52週後	39	121.1	30.84	61	119.0	185	8.6	15.20	-24	10.0	42	p=0.001
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	小児	ベースライン	50	92.8	25.52	27	92.0	167	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	48	94.0	23.76	29	94.5	166	1.9	10.00	-19	0.0	20	p=0.205
		投与開始26週後	49	91.7	22.91	26	93.0	141	-1.0	14.04	-51	3.0	30	p=0.620
		投与開始39週後	49	92.3	25.40	26	90.0	172	-0.4	12.48	-38	0.0	22	p=0.838
		投与開始52週後	49	92.3	22.87	27	93.0	165	-0.4	15.84	-69	0.0	27	p=0.865
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4.7-8 血液生化学的検査の要約統計量（長期試験）（続き）

検査項目	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
中性脂肪（TG）mg/dL	全体	ベースライン	94	83.4	41.49	28	79.0	251	－	－	－	－	－	－
		投与開始12週後	90	82.1	37.12	34	77.5	227	-0.9	35.21	-137	0.5	76	p=0.811
		投与開始26週後	89	88.6	48.80	31	78.0	266	4.8	51.46	-131	-1.0	210	p=0.386
		投与開始39週後	89	80.2	43.27	28	68.0	308	-3.7	36.14	-131	-1.0	81	p=0.339
		投与開始52週後	88	84.5	52.29	31	74.0	426	0.0	41.83	-126	3.0	175	p=0.992
		投与開始78週後	0	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		投与開始104週後	0	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	成人	ベースライン	44	88.0	43.81	35	79.5	251	－	－	－	－	－	－
		投与開始12週後	42	88.3	43.68	38	84.0	227	0.2	26.06	-64	-3.5	61	p=0.958
		投与開始26週後	40	91.6	47.49	41	82.5	266	2.0	40.23	-76	1.0	173	p=0.761
		投与開始39週後	40	96.3	52.56	41	80.0	308	6.6	35.33	-59	5.5	81	p=0.246
		投与開始52週後	39	101.0	68.86	31	80.0	426	9.9	45.29	-66	7.0	175	p=0.178
		投与開始78週後	0	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		投与開始104週後	0	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	小児	ベースライン	50	79.2	39.33	28	77.0	192	－	－	－	－	－	－
		投与開始12週後	48	76.6	29.67	34	76.0	180	-1.9	41.87	-137	3.0	76	p=0.760
		投与開始26週後	49	86.2	50.19	31	75.0	265	7.0	59.40	-131	-2.0	210	p=0.411
		投与開始39週後	49	67.1	28.23	28	63.0	150	-12.1	34.93	-131	-6.0	71	p=0.019
		投与開始52週後	49	71.3	28.32	31	65.0	129	-7.8	37.48	-126	-1.0	59	p=0.150
		投与開始78週後	0	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		投与開始104週後	0	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
BUN mg/dL	全体	ベースライン	94	12.30	3.246	5.0	12.00	21.6	－	－	－	－	－	－
		投与開始12週後	90	12.23	2.878	5.3	12.15	21.3	0.01	2.468	-7.0	0.00	6.0	p=0.963
		投与開始26週後	89	12.49	3.198	6.0	12.00	23.1	0.16	2.231	-6.0	0.00	6.8	p=0.496
		投与開始39週後	89	12.40	3.114	6.9	12.00	23.0	0.07	2.702	-7.0	0.00	6.7	p=0.821
		投与開始52週後	88	12.35	3.376	6.2	12.00	22.0	0.01	2.649	-6.0	-0.30	7.3	p=0.971
		投与開始78週後	0	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		投与開始104週後	0	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	成人	ベースライン	44	12.66	3.100	6.0	12.85	20.0	－	－	－	－	－	－
		投与開始12週後	42	12.60	3.171	6.0	12.75	21.3	-0.03	2.166	-5.7	0.00	5.0	p=0.921
		投与開始26週後	40	13.17	3.075	7.0	12.00	23.1	0.38	2.423	-3.6	0.00	6.8	p=0.324
		投与開始39週後	40	12.74	2.864	7.0	12.05	21.0	-0.05	2.527	-5.0	-0.55	6.1	p=0.901
		投与開始52週後	39	12.71	3.236	7.0	13.00	21.0	-0.10	2.587	-5.0	-0.30	7.3	p=0.811
		投与開始78週後	0	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		投与開始104週後	0	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	小児	ベースライン	50	11.99	3.368	5.0	11.30	21.6	－	－	－	－	－	－
		投与開始12週後	48	11.91	2.587	5.3	12.00	17.6	0.05	2.727	-7.0	0.00	6.0	p=0.895
		投与開始26週後	49	11.94	3.221	6.0	11.90	21.6	-0.02	2.070	-6.0	0.00	4.0	p=0.951
		投与開始39週後	49	12.12	3.308	6.9	12.00	23.0	0.16	2.859	-7.0	0.00	6.7	p=0.698
		投与開始52週後	49	12.06	3.490	6.2	12.00	22.0	0.10	2.721	-6.0	-0.30	7.0	p=0.802
		投与開始78週後	0	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		投与開始104週後	0	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
クレアチニン mg/dL	全体	ベースライン	94	0.595	0.1822	0.23	0.585	1.03	－	－	－	－	－	－
		投与開始12週後	90	0.588	0.1703	0.20	0.580	0.97	-0.005	0.0493	-0.17	0.000	0.09	p=0.297
		投与開始26週後	89	0.581	0.1712	0.22	0.570	0.98	-0.004	0.0587	-0.14	-0.010	0.18	p=0.506
		投与開始39週後	89	0.585	0.1624	0.25	0.600	0.94	-0.001	0.0589	-0.15	0.010	0.14	p=0.886
		投与開始52週後	88	0.592	0.1689	0.22	0.575	0.96	0.007	0.0553	-0.15	0.010	0.16	p=0.221
		投与開始78週後	0	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		投与開始104週後	0	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	成人	ベースライン	44	0.718	0.1435	0.36	0.705	1.03	－	－	－	－	－	－
		投与開始12週後	42	0.709	0.1207	0.44	0.705	0.97	-0.015	0.0565	-0.17	-0.015	0.08	p=0.104
		投与開始26週後	40	0.697	0.1311	0.44	0.700	0.98	-0.020	0.0542	-0.14	-0.015	0.09	p=0.028
		投与開始39週後	40	0.703	0.1247	0.42	0.705	0.94	-0.014	0.0565	-0.13	-0.010	0.09	p=0.139
		投与開始52週後	39	0.713	0.1284	0.43	0.740	0.96	-0.004	0.0609	-0.15	0.000	0.14	p=0.677
		投与開始78週後	0	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		投与開始104週後	0	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	小児	ベースライン	50	0.487	0.1389	0.23	0.495	0.86	－	－	－	－	－	－
		投与開始12週後	48	0.483	0.1332	0.20	0.510	0.80	0.003	0.0409	-0.11	0.000	0.09	p=0.674
		投与開始26週後	49	0.487	0.1401	0.22	0.500	0.89	0.008	0.0597	-0.12	0.010	0.18	p=0.332
		投与開始39週後	49	0.488	0.1209	0.25	0.500	0.77	0.009	0.0594	-0.15	0.010	0.14	p=0.274
		投与開始52週後	49	0.495	0.1309	0.22	0.520	0.77	0.016	0.0491	-0.08	0.020	0.16	p=0.024
		投与開始78週後	0	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		投与開始104週後	0	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
血糖 mg/dL	全体	ベースライン	94	90.8	8.04	65	90.5	126	－	－	－	－	－	－
		投与開始12週後	90	91.7	7.58	74	91.0	118	0.9	7.17	-34	1.0	28	p=0.215
		投与開始26週後	89	92.6	8.65	71	91.0	131	1.8	9.20	-35	1.0	27	p=0.076
		投与開始39週後	89	92.4	9.95	78	90.0	132	1.6	8.45	-14	0.0	42	p=0.085
		投与開始52週後	88	91.6	7.24	69	91.0	116	0.7	7.92	-32	1.0	38	p=0.407
		投与開始78週後	0	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		投与開始104週後	0	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	成人	ベースライン	44	90.1	5.82	76	91.0	101	－	－	－	－	－	－
		投与開始12週後	42	90.4	6.68	74	90.5	107	0.4	5.21	-11	0.5	11	p=0.597
		投与開始26週後	40	90.8	7.86	71	90.0	108	0.9	6.67	-16	1.5	14	p=0.412
		投与開始39週後	40	91.4	8.14	79	89.5	122	1.4	5.72	-7	0.0	21	p=0.130
		投与開始52週後	39	92.3	5.49	81	92.0	102	2.1	4.04	-4	2.0	11	p=0.003
		投与開始78週後	0	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		投与開始104週後	0	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
	小児	ベースライン	50	91.4	9.60	65	90.0	126	－	－	－	－	－	－
		投与開始12週後	48	92.8	8.20	76	93.0	118	1.4	8.56	-34	2.0	28	p=0.265
		投与開始26週後	49	94.0	9.09	80	92.0	131	2.5	10.85	-35	1.0	27	p=0.118
		投与開始39週後	49	93.2	11.23	78	90.0	132	1.7	10.21	-14	0.0	42	p=0.251
		投与開始52週後	49	91.1	8.40	69	90.0	116	-0.4	9.91	-32	0.0	38	p=0.785
		投与開始78週後	0	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
		投与開始104週後	0	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－

表 2.7.4.7-8 血液生化学的検査の要約統計量（長期試験）（続き）

検査項目	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
Ca mg/dL	全体	ベースライン	94	9.33	0.403	8.5	9.30	10.2	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	90	9.36	0.447	8.5	9.30	10.6	0.02	0.251	-0.4	0.00	0.6	p=0.357
		投与開始26週後	89	9.41	0.430	8.5	9.40	10.6	0.07	0.309	-0.7	0.10	0.9	p=0.033
		投与開始39週後	89	9.38	0.394	8.5	9.40	10.3	0.05	0.299	-0.6	0.10	0.8	p=0.123
		投与開始52週後	88	9.38	0.373	8.6	9.40	10.4	0.03	0.269	-0.8	0.10	0.7	p=0.288
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	成人	ベースライン	44	9.20	0.372	8.5	9.20	10.0	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	42	9.20	0.355	8.5	9.20	10.1	0.01	0.232	-0.4	0.00	0.6	p=0.843
		投与開始26週後	40	9.26	0.321	8.5	9.30	10.0	0.08	0.281	-0.5	0.10	0.7	p=0.099
		投与開始39週後	40	9.25	0.352	8.5	9.25	10.2	0.07	0.313	-0.6	0.10	0.8	p=0.196
		投与開始52週後	39	9.23	0.292	8.6	9.20	9.9	0.03	0.294	-0.8	0.10	0.7	p=0.589
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	小児	ベースライン	50	9.46	0.393	8.8	9.40	10.2	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	48	9.50	0.477	8.5	9.50	10.6	0.04	0.267	-0.4	0.05	0.6	p=0.310
		投与開始26週後	49	9.52	0.472	8.8	9.50	10.6	0.07	0.333	-0.7	0.10	0.9	p=0.164
		投与開始39週後	49	9.49	0.397	8.7	9.50	10.3	0.04	0.291	-0.6	0.10	0.6	p=0.381
		投与開始52週後	49	9.49	0.392	8.7	9.50	10.4	0.03	0.251	-0.5	0.10	0.7	p=0.339
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Na mEq/L	全体	ベースライン	94	139.5	1.76	135	139.0	143	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	90	139.7	1.73	135	140.0	143	0.2	1.72	-5	0.0	4	p=0.362
		投与開始26週後	89	139.7	1.50	135	140.0	144	0.1	1.74	-3	0.0	4	p=0.429
		投与開始39週後	89	139.8	1.70	136	140.0	145	0.2	1.85	-4	0.0	7	p=0.392
		投与開始52週後	88	139.4	1.66	135	139.0	144	-0.2	1.89	-4	0.0	5	p=0.314
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	成人	ベースライン	44	139.5	1.90	135	139.0	143	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	42	139.7	1.75	135	140.0	143	0.1	1.75	-3	0.0	4	p=0.599
		投与開始26週後	40	139.7	1.58	136	140.0	143	0.1	1.92	-3	0.0	4	p=0.683
		投与開始39週後	40	139.8	1.79	136	140.0	144	0.2	1.96	-4	0.0	5	p=0.630
		投与開始52週後	39	139.1	1.54	136	139.0	142	-0.5	2.08	-4	0.0	5	p=0.131
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	小児	ベースライン	50	139.6	1.64	135	139.5	142	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	48	139.7	1.72	135	140.0	143	0.2	1.72	-5	0.0	4	p=0.454
		投与開始26週後	49	139.7	1.44	135	140.0	144	0.2	1.59	-3	0.0	4	p=0.475
		投与開始39週後	49	139.8	1.64	137	139.0	145	0.2	1.78	-3	0.0	7	p=0.473
		投与開始52週後	49	139.6	1.73	135	139.0	144	0.0	1.72	-3	0.0	4	p=0.869
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
K mEq/L	全体	ベースライン	94	4.21	0.243	3.4	4.20	4.9	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	90	4.17	0.283	3.6	4.20	5.3	-0.04	0.278	-0.9	-0.10	0.8	p=0.134
		投与開始26週後	89	4.21	0.286	3.6	4.20	5.1	0.00	0.230	-0.5	0.00	0.5	p=0.963
		投与開始39週後	89	4.20	0.332	2.9	4.20	5.1	-0.02	0.306	-1.0	0.00	0.7	p=0.581
		投与開始52週後	88	4.19	0.327	3.3	4.20	5.1	-0.02	0.314	-1.1	0.00	0.8	p=0.477
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	成人	ベースライン	44	4.24	0.231	3.9	4.20	4.9	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	42	4.17	0.207	3.7	4.20	4.7	-0.06	0.221	-0.9	-0.05	0.4	p=0.101
		投与開始26週後	40	4.22	0.271	3.8	4.20	5.1	-0.02	0.178	-0.3	-0.05	0.4	p=0.596
		投与開始39週後	40	4.19	0.339	2.9	4.20	5.1	-0.05	0.334	-1.0	-0.10	0.7	p=0.374
		投与開始52週後	39	4.17	0.351	3.3	4.10	5.0	-0.06	0.344	-1.1	0.00	0.6	p=0.251
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	小児	ベースライン	50	4.20	0.253	3.4	4.20	4.8	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	48	4.17	0.339	3.6	4.20	5.3	-0.03	0.322	-0.9	-0.10	0.8	p=0.477
		投与開始26週後	49	4.21	0.301	3.6	4.20	5.0	0.01	0.267	-0.5	0.00	0.5	p=0.710
		投与開始39週後	49	4.20	0.329	3.3	4.20	4.9	0.01	0.282	-0.9	0.10	0.6	p=0.880
		投与開始52週後	49	4.20	0.310	3.5	4.20	5.1	0.01	0.287	-0.9	0.00	0.8	p=0.843
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
P mg/dL	全体	ベースライン	94	3.97	0.595	3.0	4.00	5.4	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	90	3.90	0.663	2.3	3.80	5.3	-0.07	0.437	-1.7	-0.10	1.2	p=0.158
		投与開始26週後	89	3.96	0.634	2.5	3.90	5.7	-0.02	0.392	-1.5	0.00	1.2	p=0.628
		投与開始39週後	89	3.94	0.710	2.5	3.80	5.9	-0.04	0.509	-1.3	0.00	1.7	p=0.455
		投与開始52週後	88	3.94	0.671	2.2	3.90	6.1	-0.04	0.454	-1.4	0.00	1.1	p=0.387
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	成人	ベースライン	44	3.60	0.386	3.0	3.55	4.5	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	42	3.51	0.473	2.7	3.40	4.7	-0.08	0.411	-0.9	-0.10	1.2	p=0.237
		投与開始26週後	40	3.56	0.423	2.7	3.50	4.7	-0.02	0.320	-0.8	0.00	0.9	p=0.694
		投与開始39週後	40	3.48	0.408	2.6	3.55	4.4	-0.10	0.461	-1.0	-0.05	0.9	p=0.178
		投与開始52週後	39	3.50	0.370	2.9	3.40	4.4	-0.07	0.348	-0.8	-0.10	0.8	p=0.205
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	小児	ベースライン	50	4.30	0.550	3.0	4.20	5.4	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	48	4.25	0.618	2.3	4.30	5.3	-0.06	0.462	-1.7	-0.05	0.8	p=0.403
		投与開始26週後	49	4.29	0.588	2.5	4.30	5.7	-0.02	0.446	-1.5	0.00	1.2	p=0.750
		投与開始39週後	49	4.32	0.682	2.5	4.40	5.9	0.01	0.544	-1.3	0.00	1.7	p=0.917
		投与開始52週後	49	4.29	0.651	2.2	4.20	6.1	-0.02	0.525	-1.4	0.00	1.1	p=0.808
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4.7-8 血液生化学的検査の要約統計量（長期試験）（続き）

検査項目	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
Cl mEq/L	全体	ベースライン	94	105.4	2.28	99	105.0	111	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	90	105.5	2.37	100	106.0	110	0.2	2.14	-5	0.0	6	p=0.434
		投与開始26週後	89	105.0	2.25	99	105.0	110	-0.4	2.00	-6	0.0	6	p=0.042
		投与開始39週後	89	105.1	2.35	98	105.0	111	-0.3	2.22	-7	0.0	5	p=0.156
		投与開始52週後	88	105.3	2.28	101	105.0	112	-0.2	2.19	-7	0.0	5	p=0.498
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	成人	ベースライン	44	104.9	2.10	99	105.0	109	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	42	104.9	2.43	100	105.0	110	0.0	2.10	-5	0.0	5	p=0.942
		投与開始26週後	40	104.3	2.00	99	104.0	108	-0.7	1.98	-5	-1.0	3	p=0.045
		投与開始39週後	40	104.5	2.31	98	105.0	108	-0.4	2.25	-7	0.0	5	p=0.268
		投与開始52週後	39	104.5	2.11	101	104.0	111	-0.4	2.22	-4	-1.0	5	p=0.319
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	小児	ベースライン	50	105.8	2.38	102	105.0	111	-	-	-	-	-	-
		投与開始12週後	48	106.1	2.16	101	106.0	110	0.4	2.19	-4	0.0	6	p=0.268
		投与開始26週後	49	105.6	2.30	101	105.0	110	-0.3	2.02	-6	0.0	6	p=0.362
		投与開始39週後	49	105.5	2.30	102	105.0	111	-0.3	2.22	-7	0.0	5	p=0.372
		投与開始52週後	49	105.8	2.26	101	106.0	112	0.0	2.18	-7	0.0	4	p=1.000
		投与開始78週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		投与開始104週後	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4.7-9 尿検査の投与前後のクロステーブル（長期試験）

項目	時期		ベースライン							Wilcoxon符号付順位検定
			−	±	1+	2+	3+	4+	合計	
尿潜血	投与開始12週後	−	56(68.3%)	0(0.0%)	3(3.7%)	1(1.2%)	3(3.7%)	0(0.0%)	63(76.8%)	P=0.016
		±	4(4.9%)	1(1.2%)	1(1.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	6(7.3%)	P=0.375
		1+	2(2.4%)	0(0.0%)	2(2.4%)	1(1.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	5(6.1%)	P=0.500
		2+	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.2%)	−
		3+	6(7.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	7(8.5%)	P=0.016
		4+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		合計	68(82.9%)	1(1.2%)	6(7.3%)	4(4.9%)	3(3.7%)	0(0.0%)	82(100.0%)	P=0.492
	投与開始26週後	−	63(76.8%)	1(1.2%)	3(3.7%)	4(4.9%)	2(2.4%)	0(0.0%)	73(89.0%)	P=0.002
		±	1(1.2%)	0(0.0%)	1(1.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(2.4%)	P=1.000
		1+	1(1.2%)	0(0.0%)	1(1.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(2.4%)	P=1.000
		2+	2(2.4%)	0(0.0%)	1(1.2%)	0(0.0%)	1(1.2%)	0(0.0%)	4(4.9%)	P=0.375
		3+	1(1.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.2%)	P=1.000
		4+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		合計	68(82.9%)	1(1.2%)	6(7.3%)	4(4.9%)	3(3.7%)	0(0.0%)	82(100.0%)	P=0.203
	投与開始39週後	−	60(74.1%)	1(1.2%)	1(1.2%)	1(1.2%)	3(3.7%)	0(0.0%)	66(81.5%)	P=0.031
		±	2(2.5%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	3(3.7%)	P=1.000
		1+	2(2.5%)	0(0.0%)	2(2.5%)	1(1.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	5(6.2%)	P=0.500
		2+	1(1.2%)	0(0.0%)	2(2.5%)	1(1.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	4(4.9%)	P=0.250
		3+	2(2.5%)	0(0.0%)	1(1.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	3(3.7%)	P=0.250
		4+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		合計	67(82.7%)	1(1.2%)	6(7.4%)	4(4.9%)	3(3.7%)	0(0.0%)	81(100.0%)	P=1.000
	投与開始52週後	−	58(73.4%)	0(0.0%)	1(1.3%)	0(0.0%)	2(2.5%)	0(0.0%)	61(77.2%)	P=0.250
		±	4(5.1%)	0(0.0%)	2(2.5%)	1(1.3%)	1(1.3%)	0(0.0%)	8(10.1%)	P=0.672
		1+	3(3.8%)	0(0.0%)	1(1.3%)	3(3.8%)	0(0.0%)	0(0.0%)	7(8.9%)	P=0.344
		2+	0(0.0%)	1(1.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.3%)	P=1.000
		3+	1(1.3%)	0(0.0%)	1(1.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(2.5%)	P=0.500
		4+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		合計	66(83.5%)	1(1.3%)	5(6.3%)	4(5.1%)	3(3.8%)	0(0.0%)	79(100.0%)	P=0.982
	投与開始78週後	−	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		±	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		1+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		2+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		3+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		4+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		合計	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
	投与開始104週後	−	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		±	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		1+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		2+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		3+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		4+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		合計	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
蛋白	投与開始12週後	−	41(50.0%)	11(13.4%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	52(63.4%)	P<0.001
		±	11(13.4%)	5(6.1%)	1(1.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	17(20.7%)	P=0.006
		1+	3(3.7%)	4(4.9%)	2(2.4%)	1(1.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	10(12.2%)	P=0.047
		2+	1(1.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(2.4%)	P=1.000
		3+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		4+	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.2%)	1(1.2%)	−
		合計	56(68.3%)	20(24.4%)	3(3.7%)	2(2.4%)	0(0.0%)	1(1.2%)	82(100.0%)	P=0.125
	投与開始26週後	−	48(58.5%)	11(13.4%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	59(72.0%)	P<0.001
		±	5(6.1%)	7(8.5%)	1(1.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	13(15.9%)	P=0.219
		1+	1(1.2%)	4(4.9%)	1(1.2%)	1(1.2%)	0(0.0%)	1(1.2%)	8(9.8%)	P=0.594
		2+	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.2%)	P=1.000
		3+	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.2%)	P=1.000
		4+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		合計	54(65.9%)	22(26.8%)	3(3.7%)	2(2.4%)	0(0.0%)	1(1.2%)	82(100.0%)	P=0.722
	投与開始39週後	−	43(53.1%)	6(7.4%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	49(60.5%)	P=0.031
		±	10(12.3%)	11(13.6%)	2(2.5%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	23(28.4%)	P=0.039
		1+	1(1.2%)	4(4.9%)	0(0.0%)	1(1.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	6(7.4%)	P=0.188
		2+	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.2%)	2(2.5%)	P=1.000
		3+	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.2%)	P=1.000
		4+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		合計	54(66.7%)	21(25.9%)	3(3.7%)	2(2.5%)	0(0.0%)	1(1.2%)	81(100.0%)	P=0.232
	投与開始52週後	−	43(54.4%)	9(11.4%)	1(1.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	53(67.1%)	P=0.002
		±	10(12.7%)	5(6.3%)	0(0.0%)	1(1.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	16(20.3%)	P=0.056
		1+	1(1.3%)	4(5.1%)	1(1.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	6(7.6%)	P=0.063
		2+	0(0.0%)	1(1.3%)	0(0.0%)	1(1.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(2.5%)	P=1.000
		3+	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.3%)	2(2.5%)	P=1.000
		4+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		合計	54(68.4%)	19(24.1%)	3(3.8%)	2(2.5%)	0(0.0%)	1(1.3%)	79(100.0%)	P=0.380
	投与開始78週後	−	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		±	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		1+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		2+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		3+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		4+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		合計	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
	投与開始104週後	−	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		±	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		1+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		2+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		3+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		4+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		合計	−	−	−	−	−	−	0(−)	−

表 2.7.4.7-9 尿検査の投与前後のクロステーブル（長期試験）（続き）

項目	時期		ベースライン							Wilcoxon符号付順位検定
			−	±	1+	2+	3+	4+	合計	
糖	投与開始12週後	−	82(100.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	82(100.0%)	−
		±	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		1+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		2+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		3+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		4+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		合計	82(100.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	82(100.0%)	−
	投与開始26週後	−	82(100.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	82(100.0%)	−
		±	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		1+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		2+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		3+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		4+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		合計	82(100.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	82(100.0%)	−
	投与開始39週後	−	81(100.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	81(100.0%)	−
		±	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		1+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		2+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		3+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		4+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		合計	81(100.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	81(100.0%)	−
	投与開始52週後	−	79(100.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	79(100.0%)	−
		±	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		1+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		2+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		3+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		4+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		合計	79(100.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	79(100.0%)	−
	投与開始78週後	−	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		±	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		1+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		2+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		3+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		4+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		合計	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
	投与開始104週後	−	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		±	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		1+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		2+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		3+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		4+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		合計	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
ウロビリノーゲン	投与開始12週後	−	18(22.0%)	0(0.0%)	1(1.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	19(23.2%)	P=1.000
		±	0(0.0%)	61(74.4%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	61(74.4%)	−
		1+	0(0.0%)	2(2.4%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	2(2.4%)	P=0.500
		2+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		3+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		4+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		合計	18(22.0%)	63(76.8%)	1(1.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	82(100.0%)	P=1.000
	投与開始26週後	−	18(22.0%)	0(0.0%)	1(1.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	19(23.2%)	P=1.000
		±	0(0.0%)	62(75.6%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	62(75.6%)	−
		1+	0(0.0%)	1(1.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.2%)	P=1.000
		2+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		3+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		4+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		合計	18(22.0%)	63(76.8%)	1(1.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	82(100.0%)	P=1.000
	投与開始39週後	−	17(21.0%)	1(1.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	18(22.2%)	P=1.000
		±	0(0.0%)	60(74.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	60(74.1%)	−
		1+	0(0.0%)	2(2.5%)	1(1.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	3(3.7%)	P=0.500
		2+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		3+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		4+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		合計	17(21.0%)	63(77.8%)	1(1.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	81(100.0%)	P=1.000
	投与開始52週後	−	18(22.8%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	18(22.8%)	−
		±	0(0.0%)	60(75.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	60(75.9%)	−
		1+	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.3%)	−
		2+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		3+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		4+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		合計	18(22.8%)	60(75.9%)	1(1.3%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	79(100.0%)	−
	投与開始78週後	−	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		±	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		1+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		2+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		3+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		4+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		合計	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
	投与開始104週後	−	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		±	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		1+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		2+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		3+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		4+	−	−	−	−	−	−	0(−)	−
		合計	−	−	−	−	−	−	0(−)	−

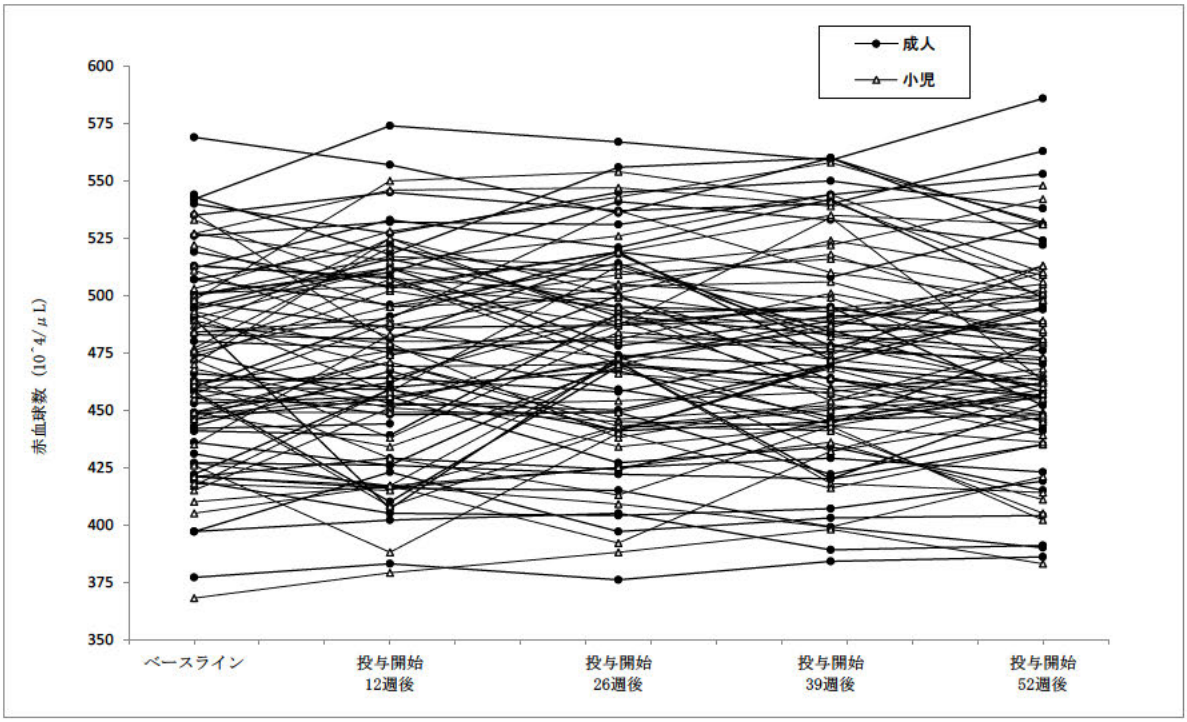


図 2.7.4.7-59 赤血球数（×10⁴/μL）の推移（長期試験）

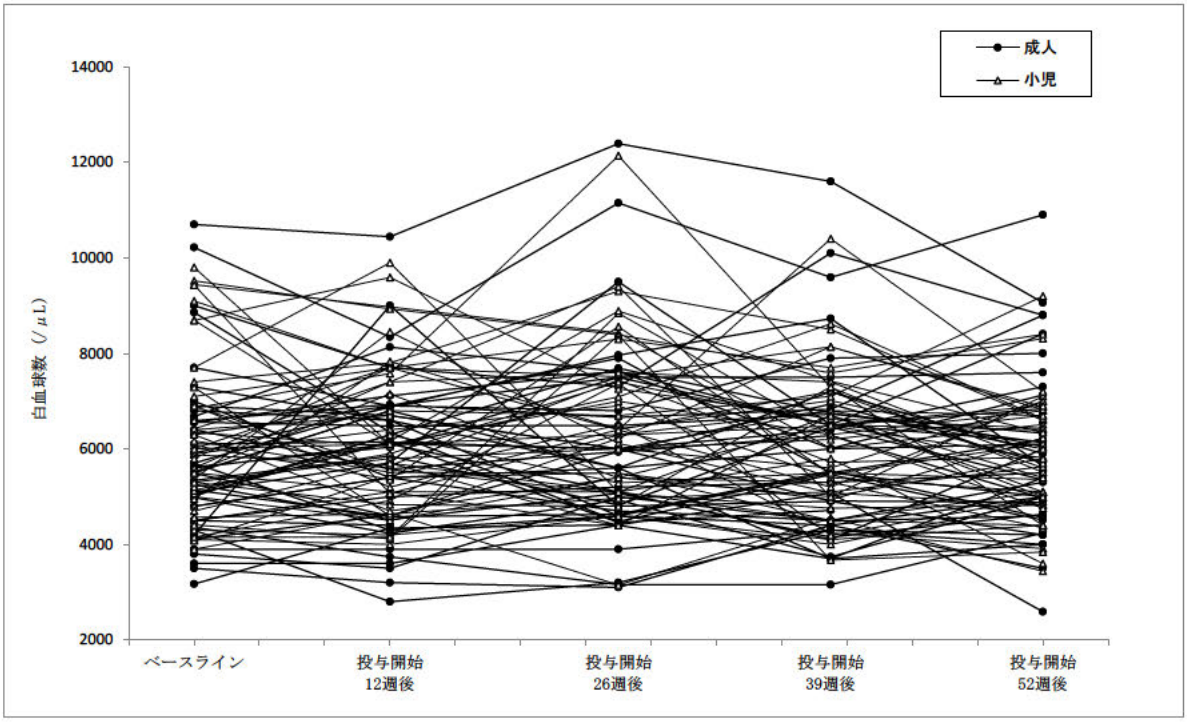


図 2.7.4.7-60 白血球数（/μL）の推移（長期試験）

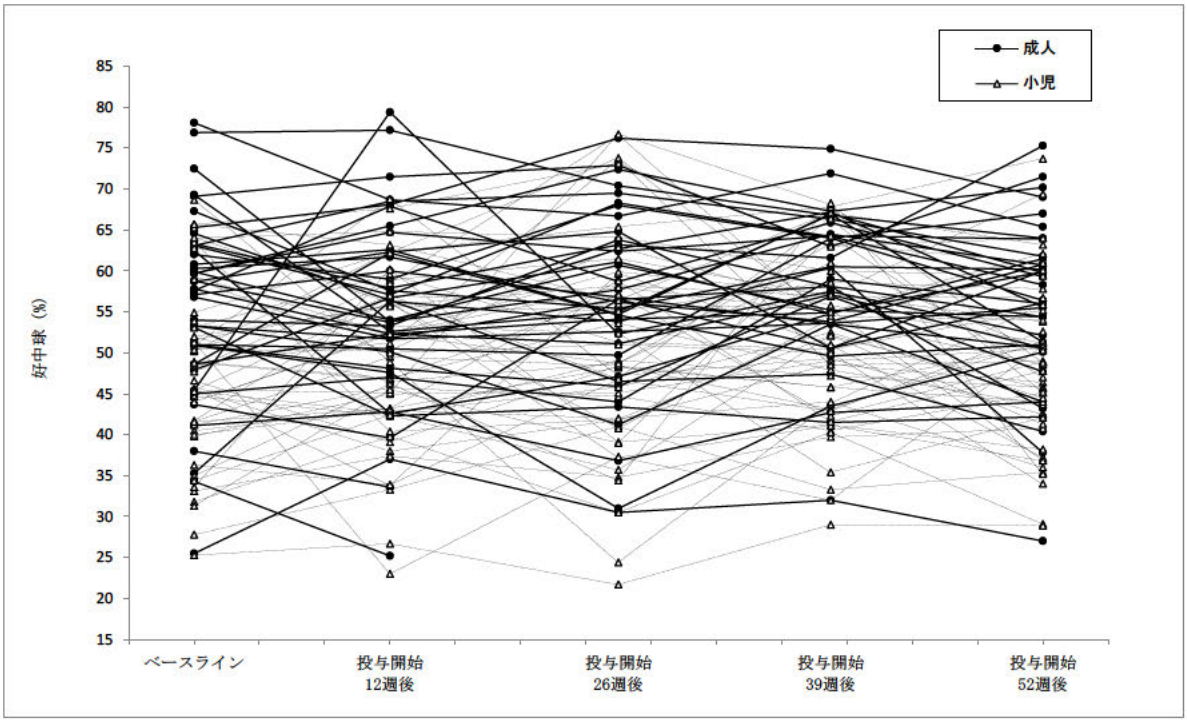


図 2.7.4.7-61 好中球（%）の推移（長期試験）

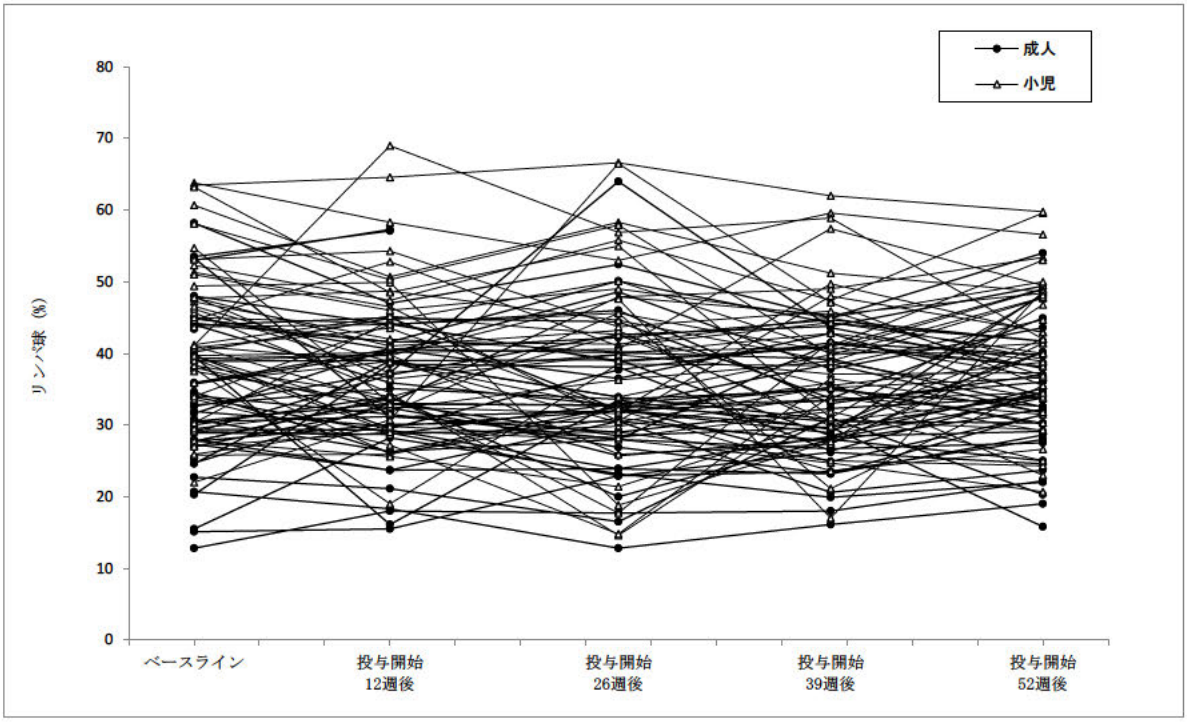


図 2.7.4.7-62 リンパ球（%）の推移（長期試験）

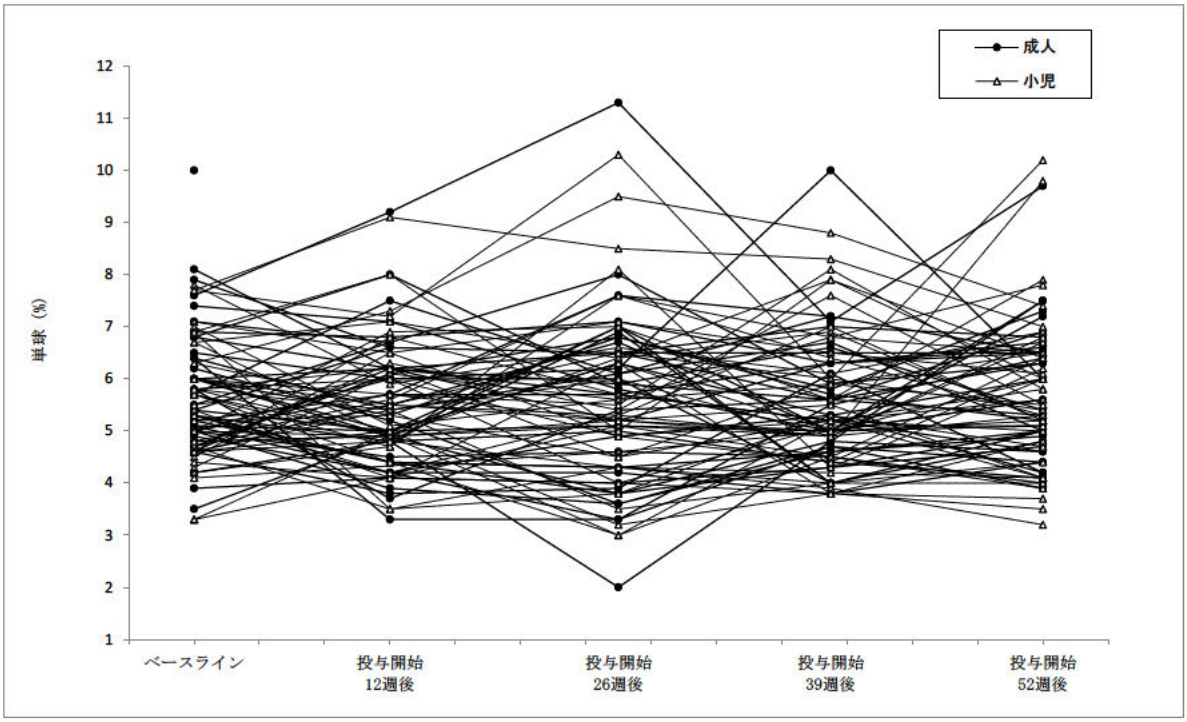


図 2.7.4.7-63 単球（%）の推移（長期試験）

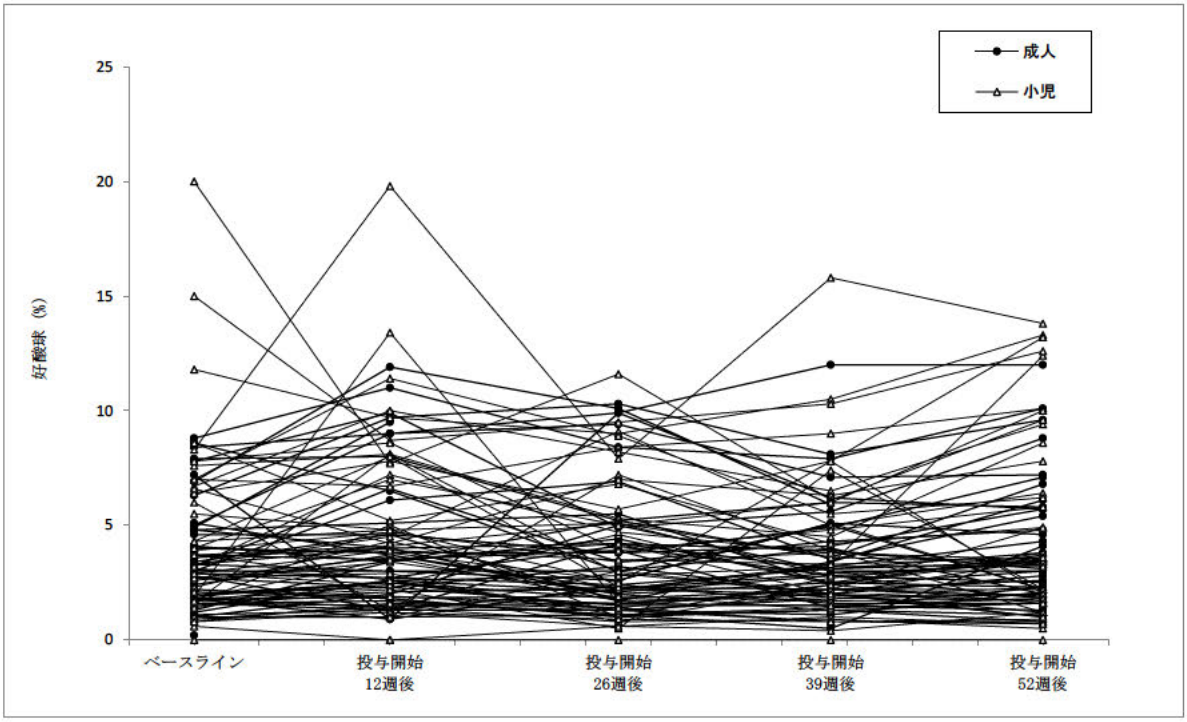


図 2.7.4.7-64 好酸球（%）の推移（長期試験）

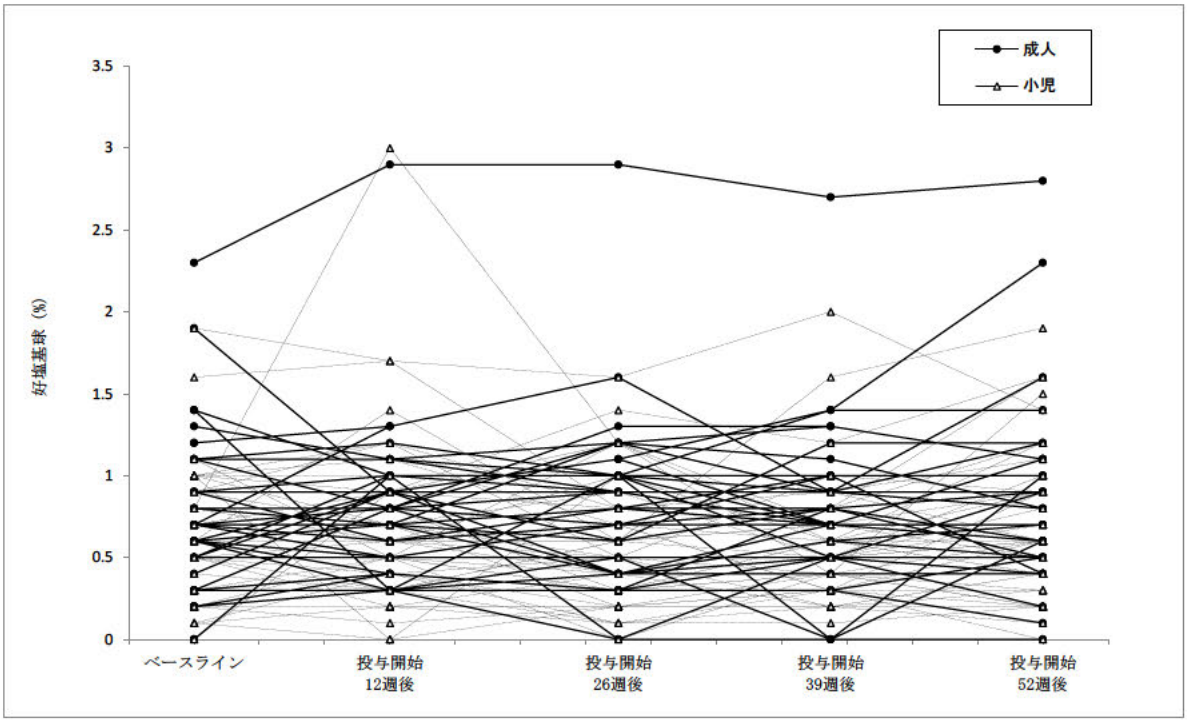


図 2.7.4.7-65 好塩基球（%）の推移（長期試験）

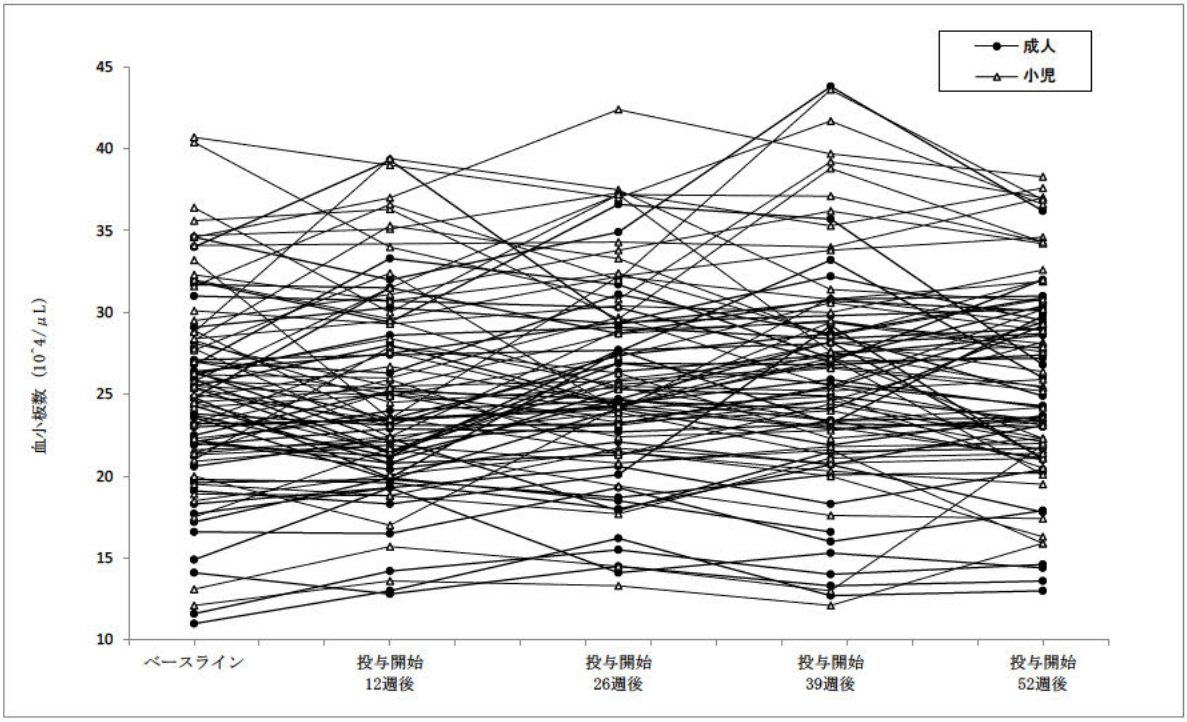


図 2.7.4.7-66 血小板数（×10⁴/μL）の推移(長期試験)

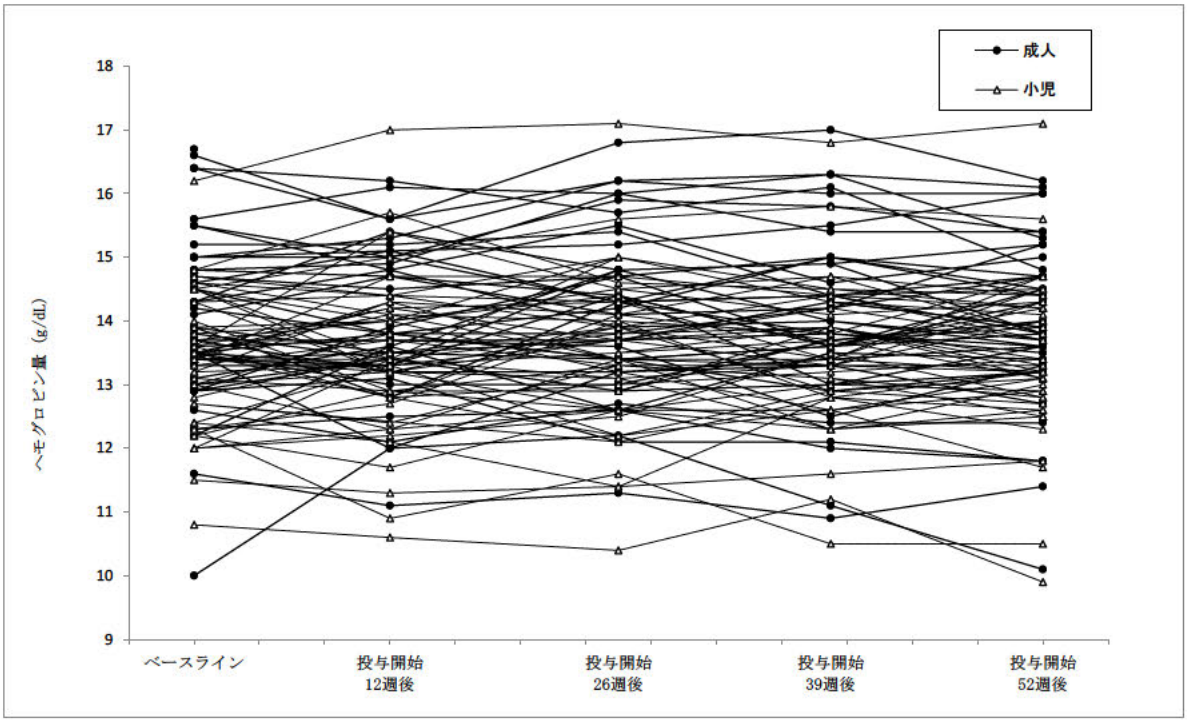


図 2.7.4.7-67 ヘモグロビン値（g/dL）の推移（長期試験）

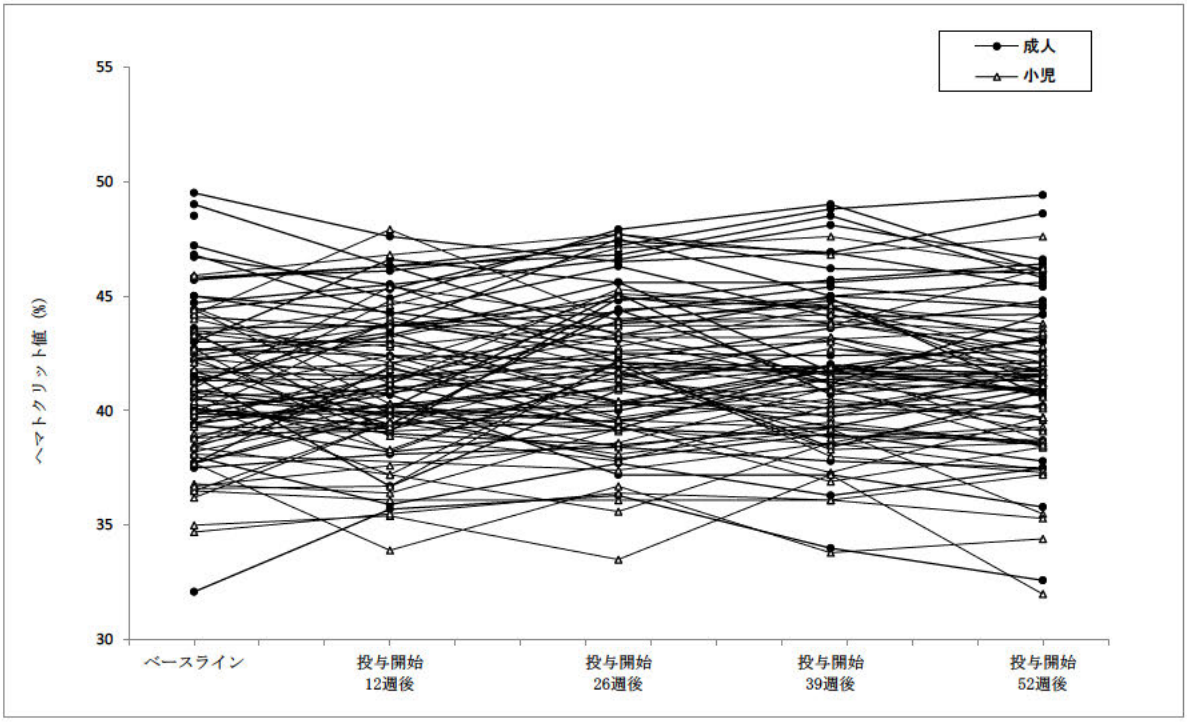


図 2.7.4.7-68 ヘマトクリット値（%）の推移（長期試験）

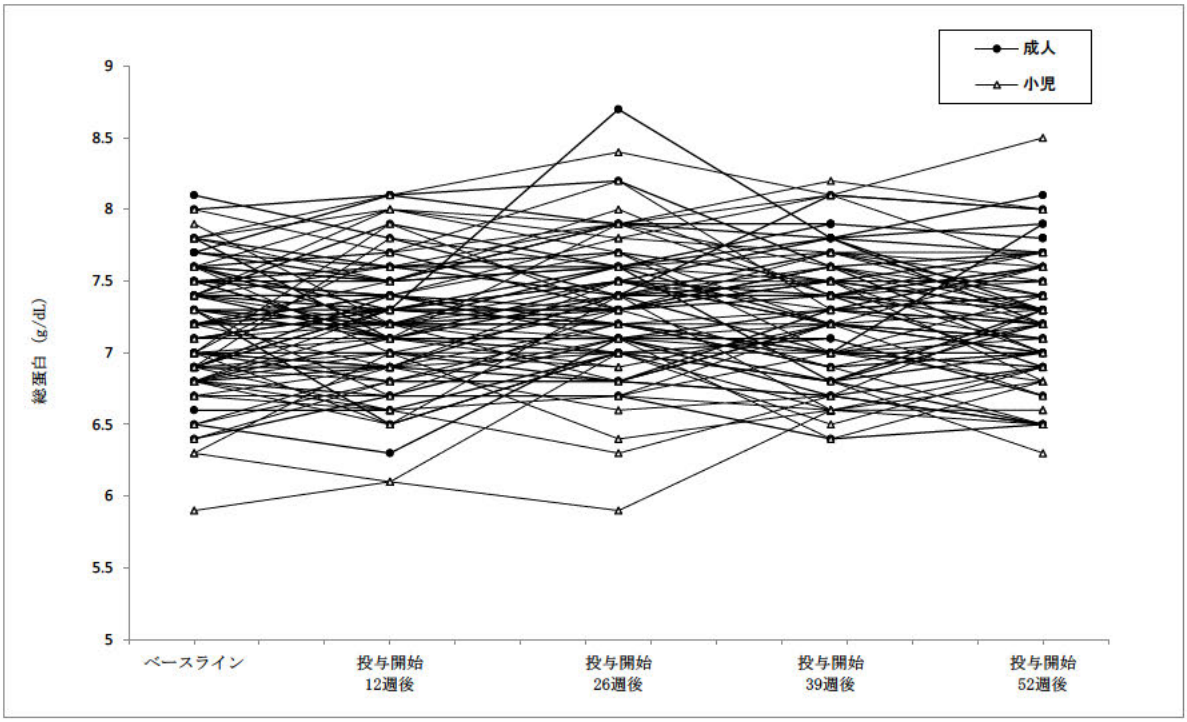


図 2.7.4.7-69 総蛋白（g/dL）の推移（長期試験）

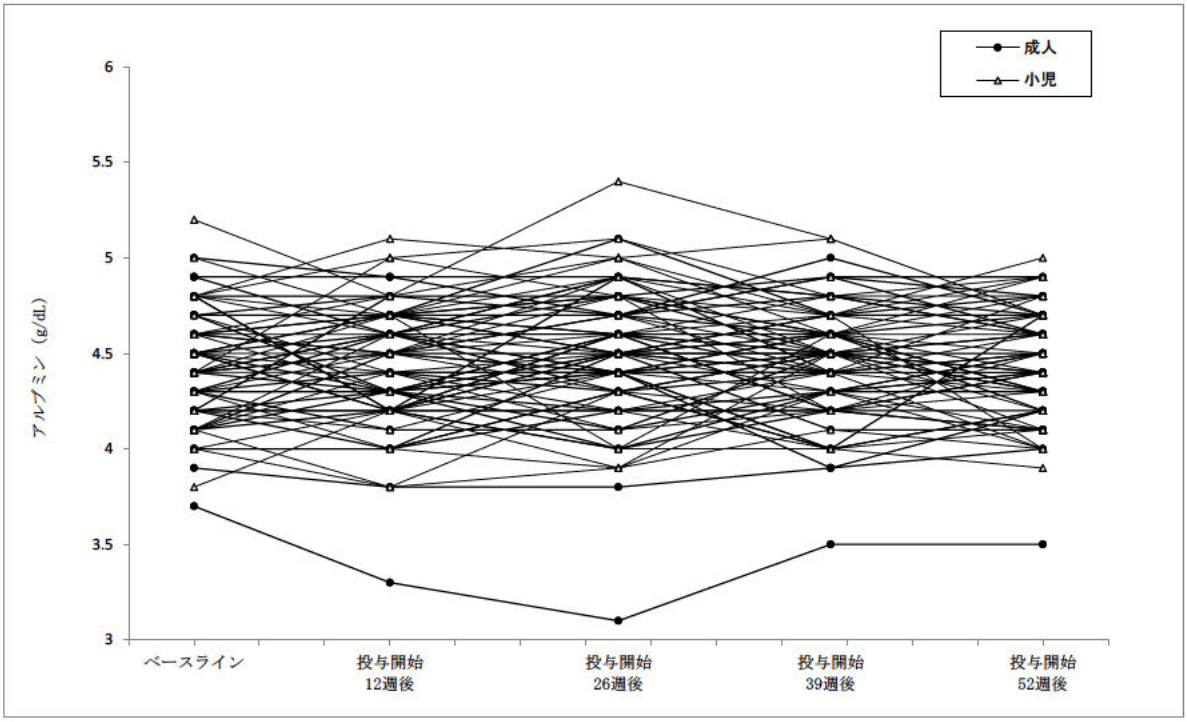


図 2.7.4.7-70 アルブミン（g/dL）の推移（長期試験）

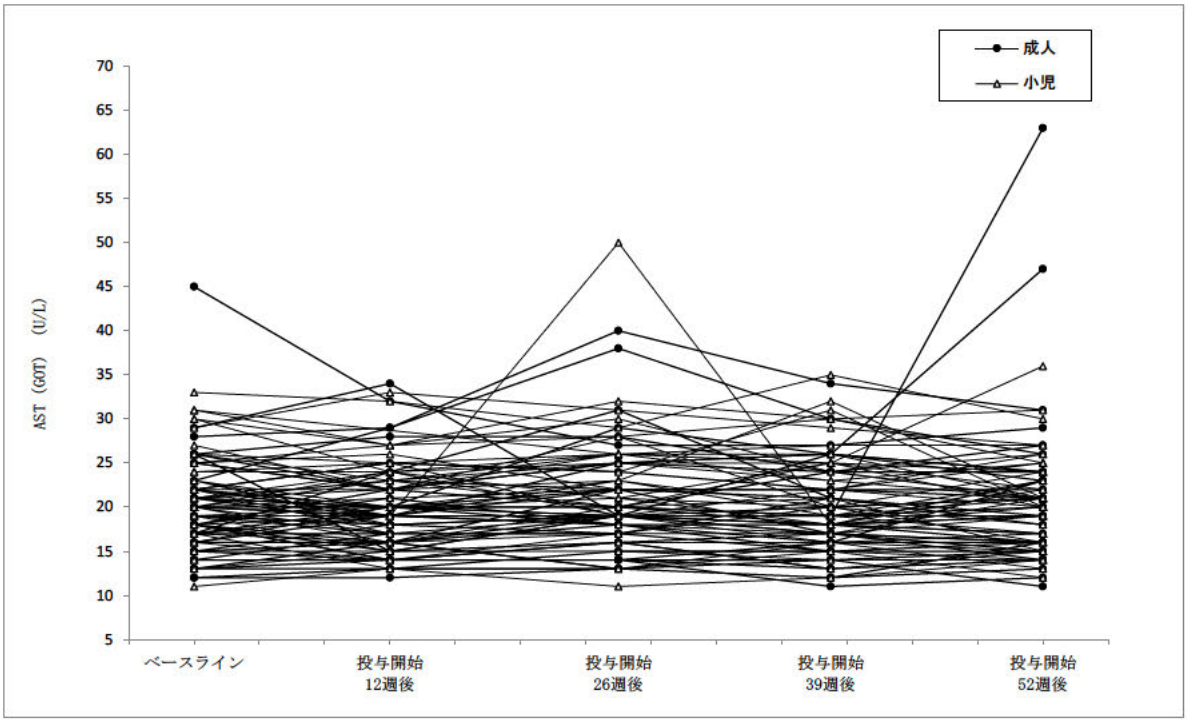


図 2.7.4.7-71 AST（GOT）（U/L）の推移（長期試験）

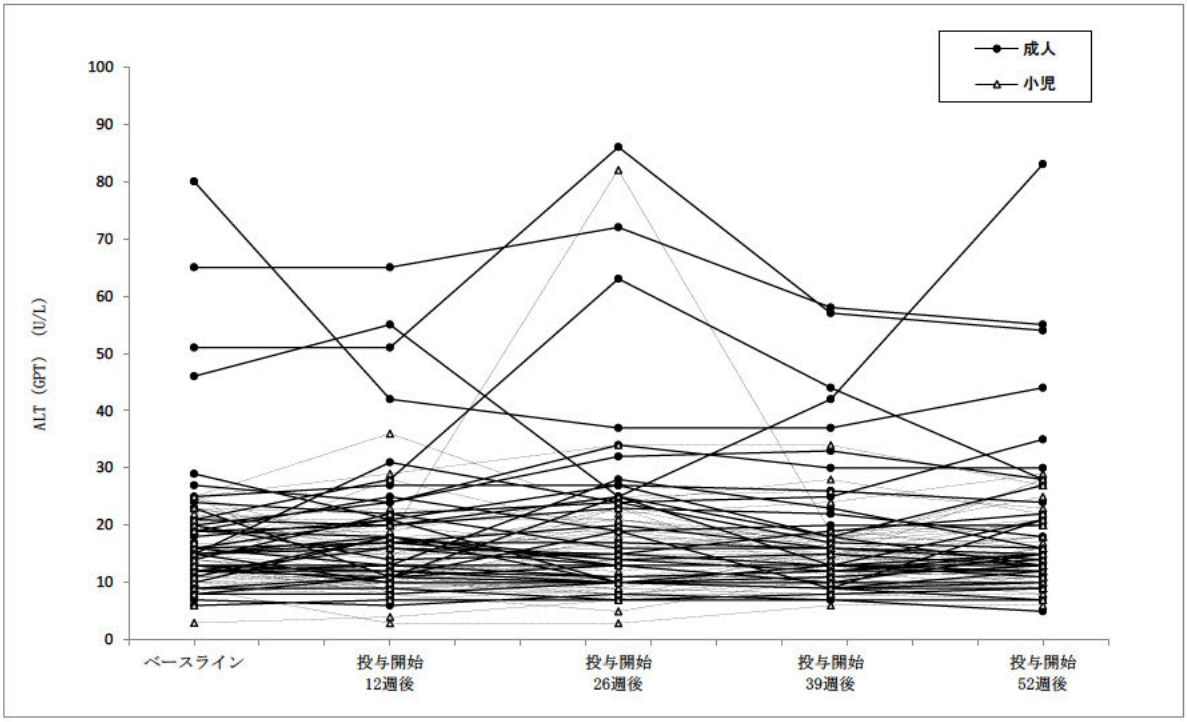


図 2.7.4.7-72 ALT（GPT）（U/L）の推移（長期試験）

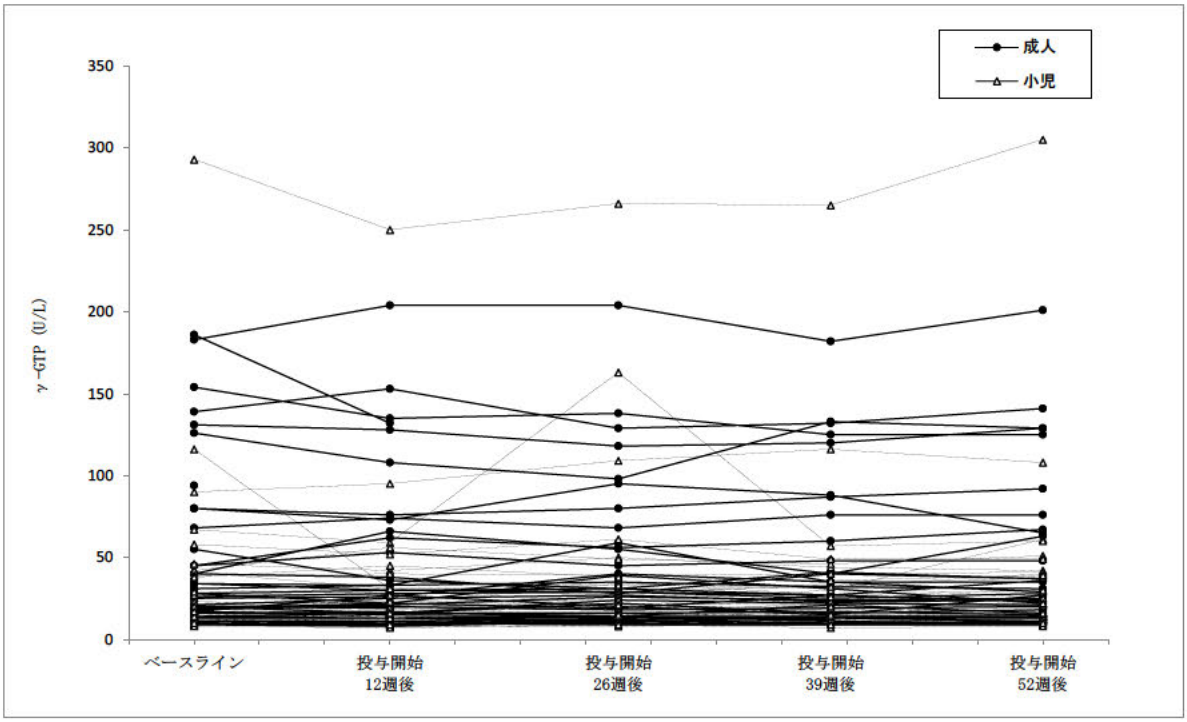


図 2.7.4.7-73 γ-GTP（U/L）の推移（長期試験）

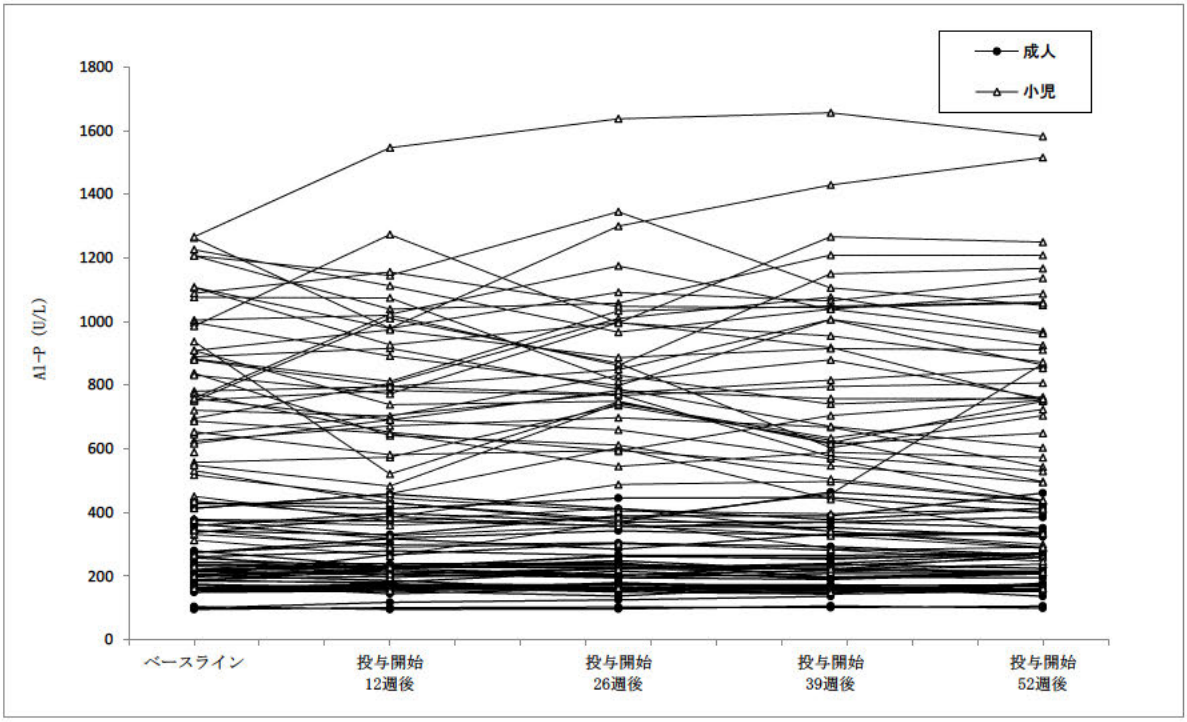


図 2.7.4.7-74 Al-P（U/L）の推移（長期試験）

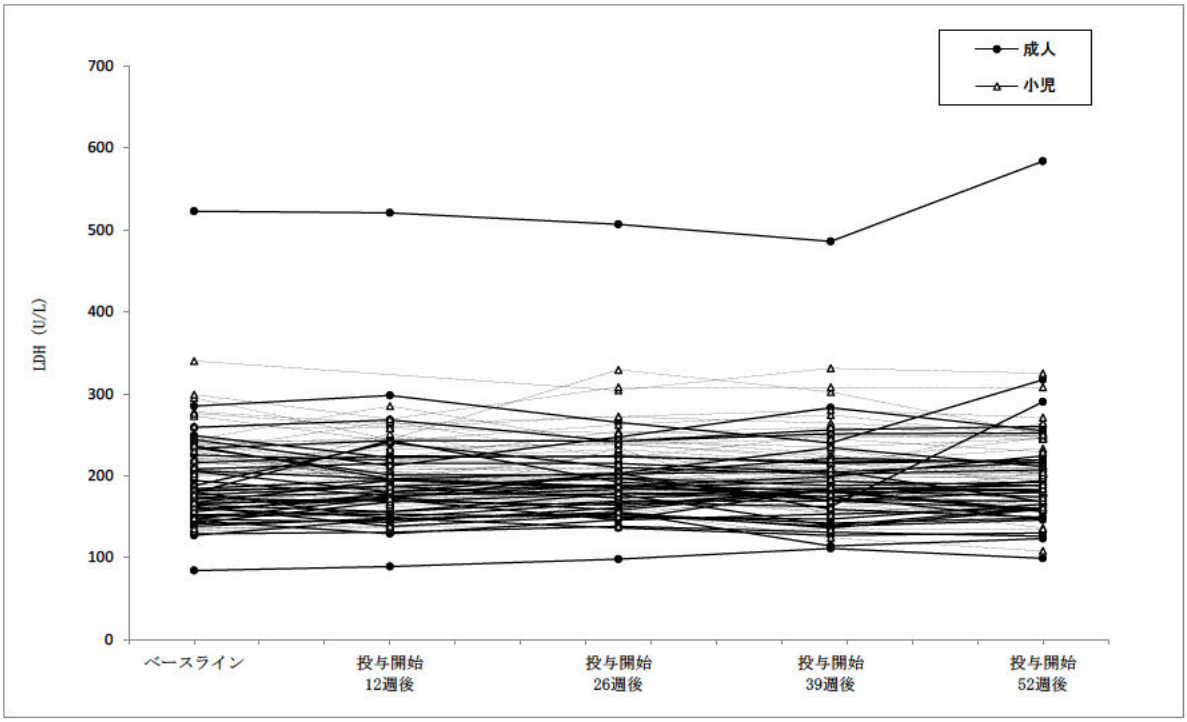


図 2.7.4.7-75 LDH（U/L）の推移（長期試験）

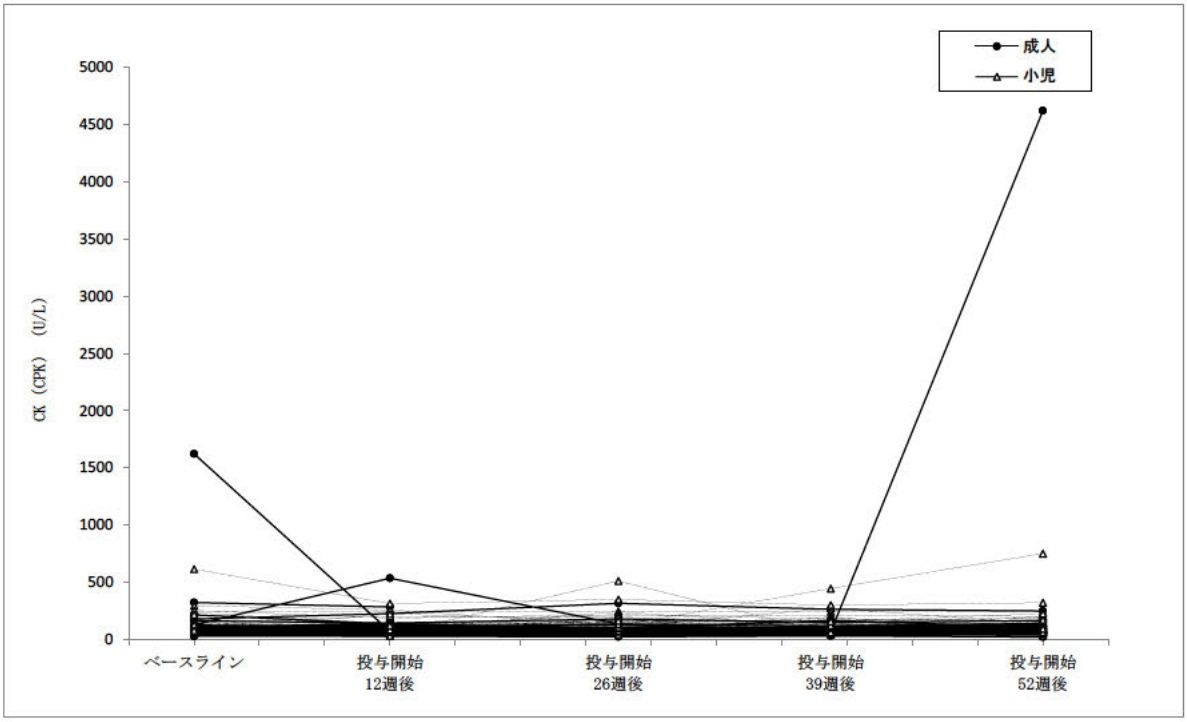


図 2.7.4.7-76 CK（CPK）（U/L）の推移（長期試験）

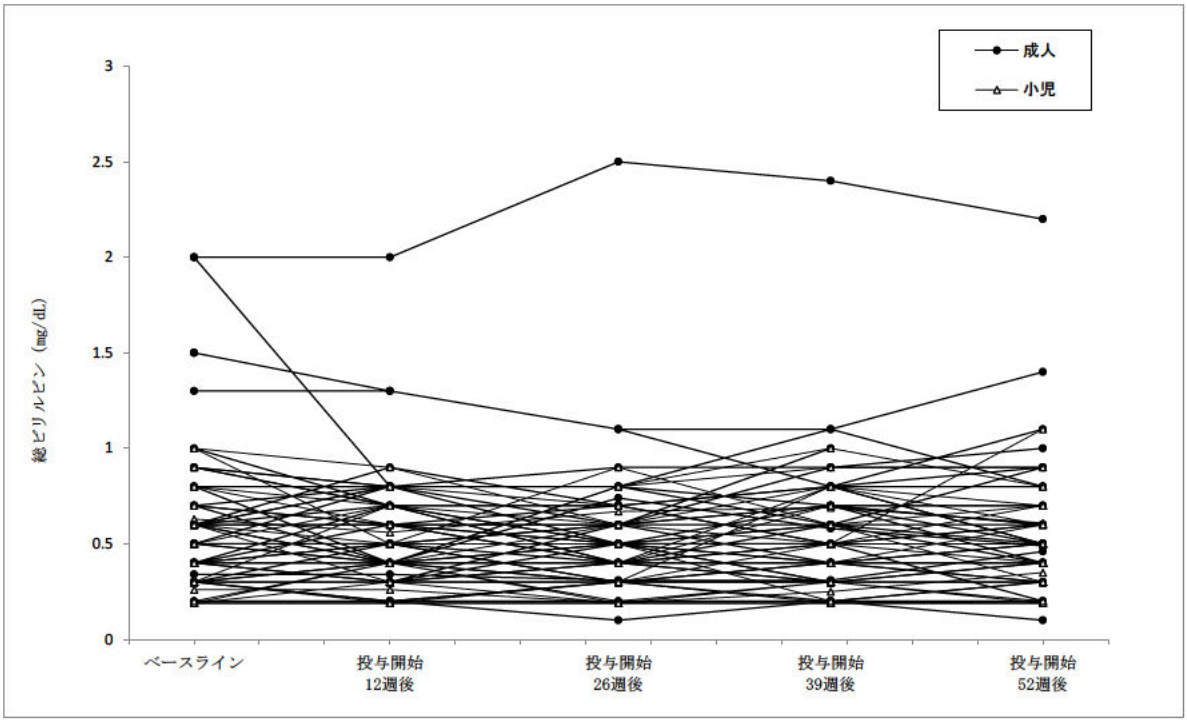


図 2.7.4.7-77 総ビリルビン（mg/dL）の推移（長期試験）

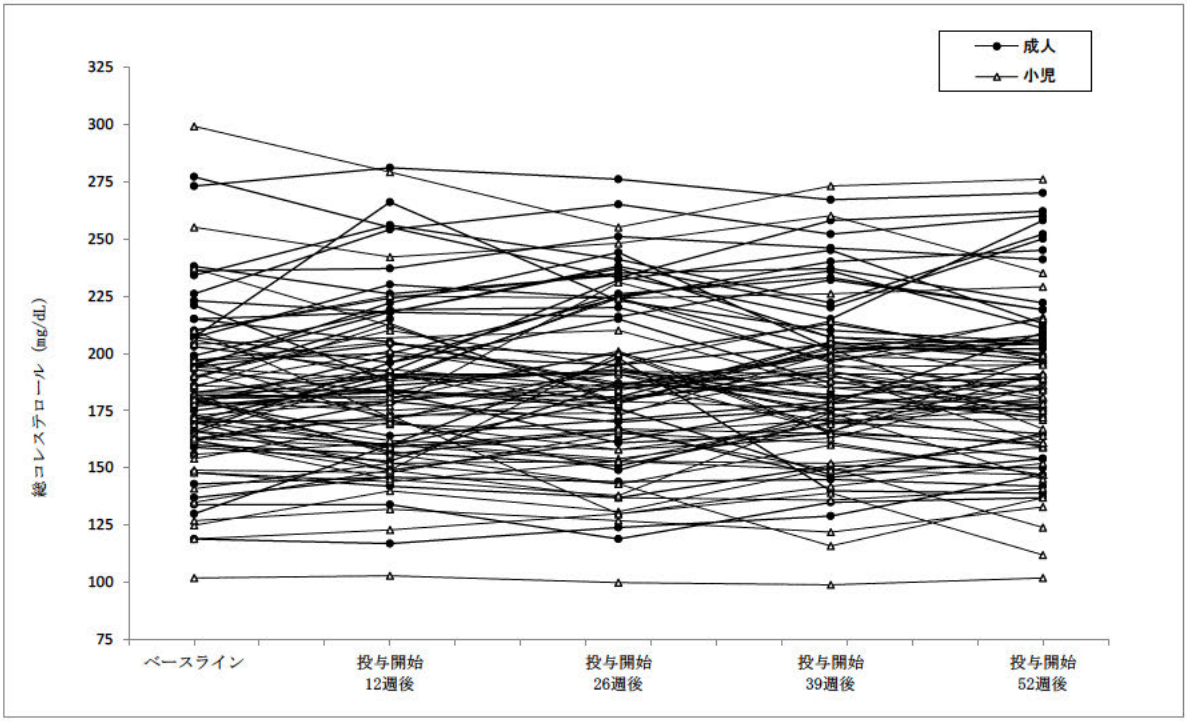


図 2.7.4.7-78 総コレステロール（mg/dL）の推移（長期試験）

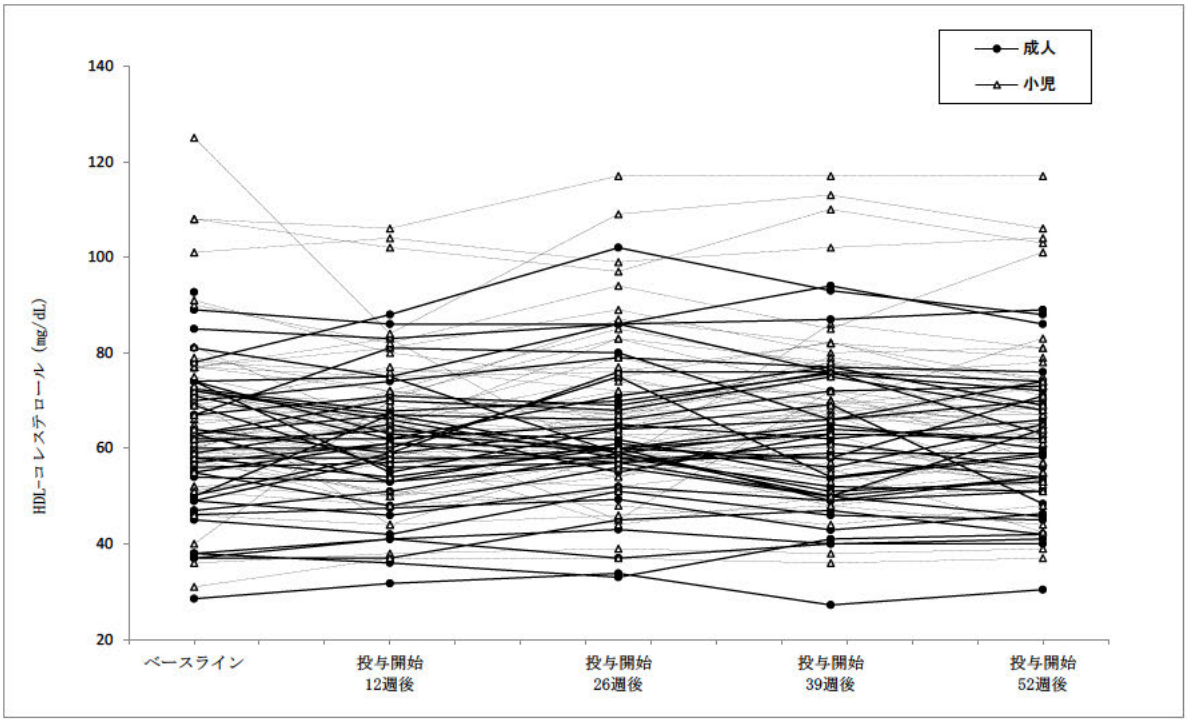


図 2.7.4.7-79 HDL-コレステロール（mg/dL）の推移（長期試験）

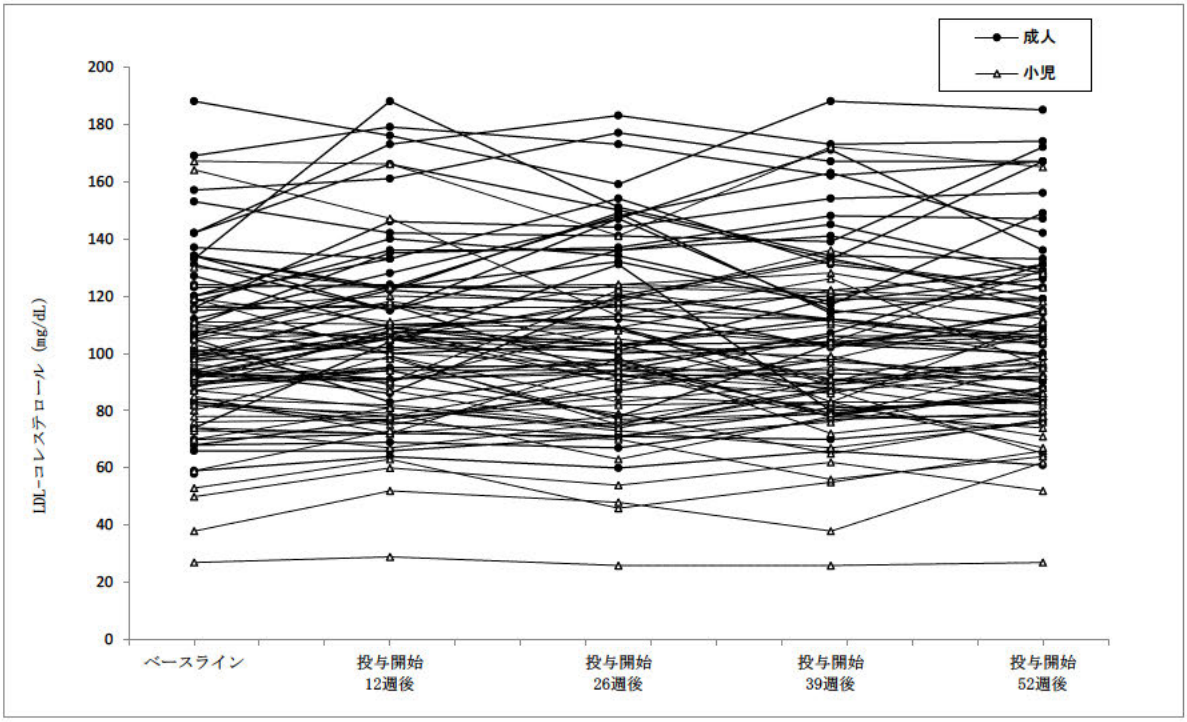


図 2.7.4.7-80 LDL-コレステロール（mg/dL）の推移（長期試験）

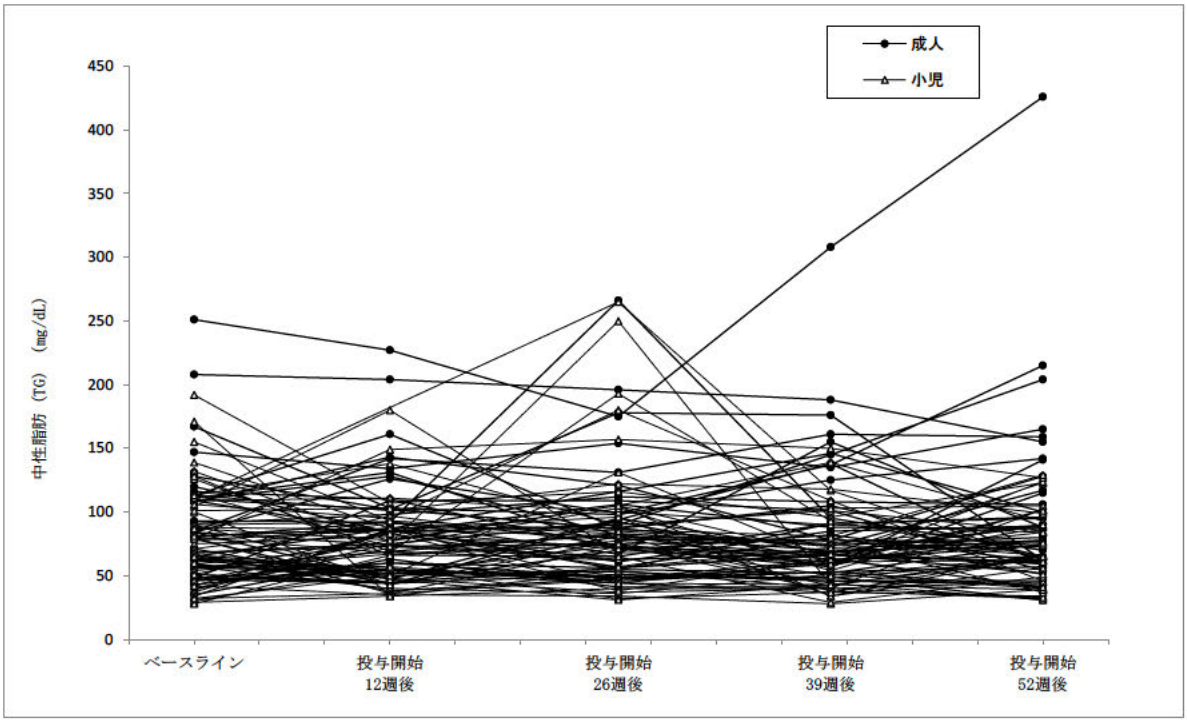


図 2.7.4.7-81 中性脂肪（TG）（mg/dL）の推移（長期試験）

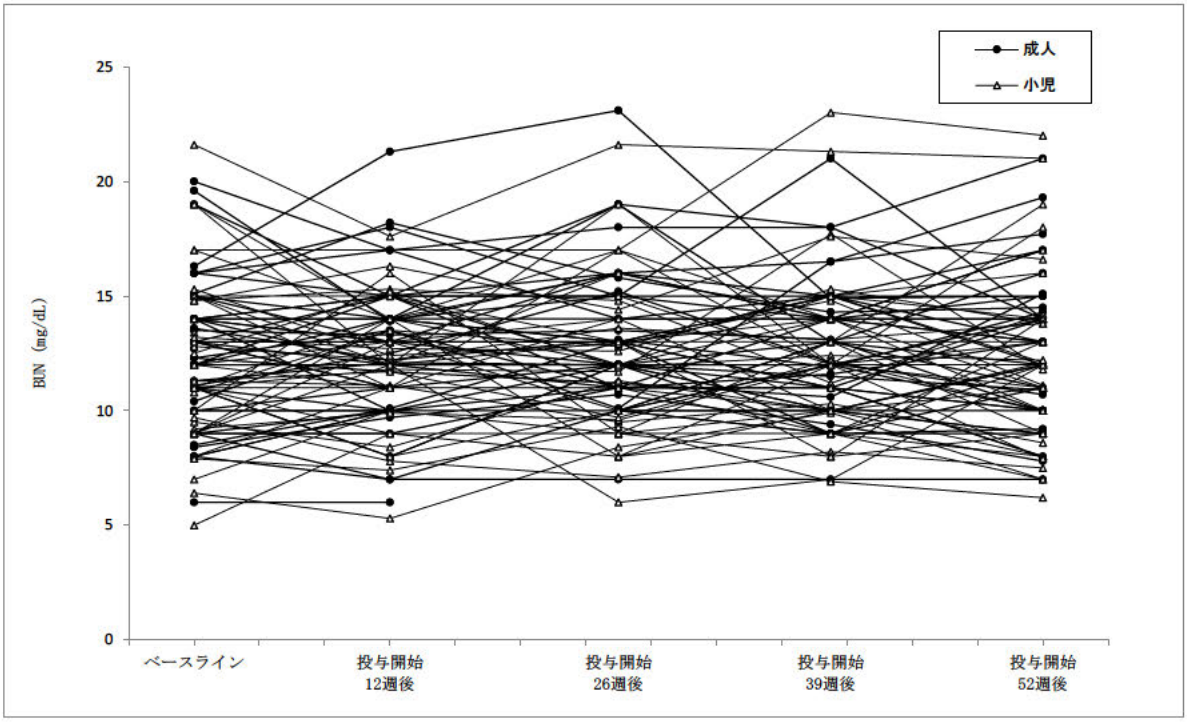


図 2.7.4.7-82 BUN（mg/dL）の推移（長期試験）

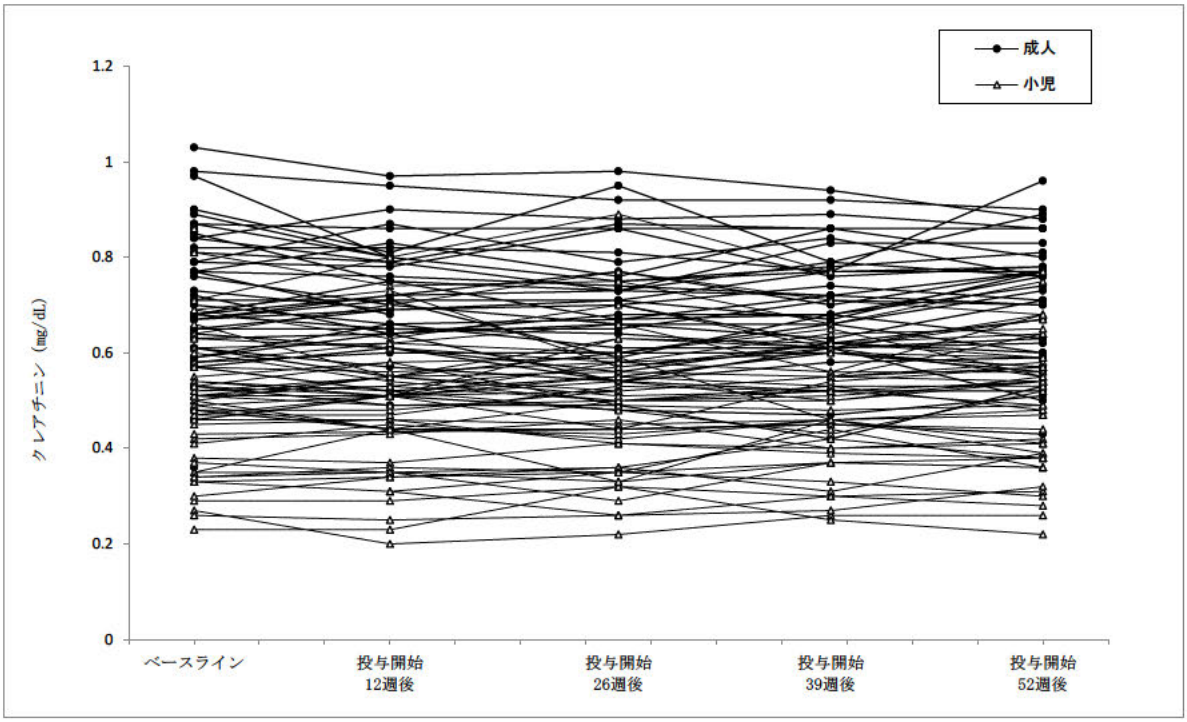


図 2.7.4.7-83 クレアチニン（mg/dL）の推移（長期試験）

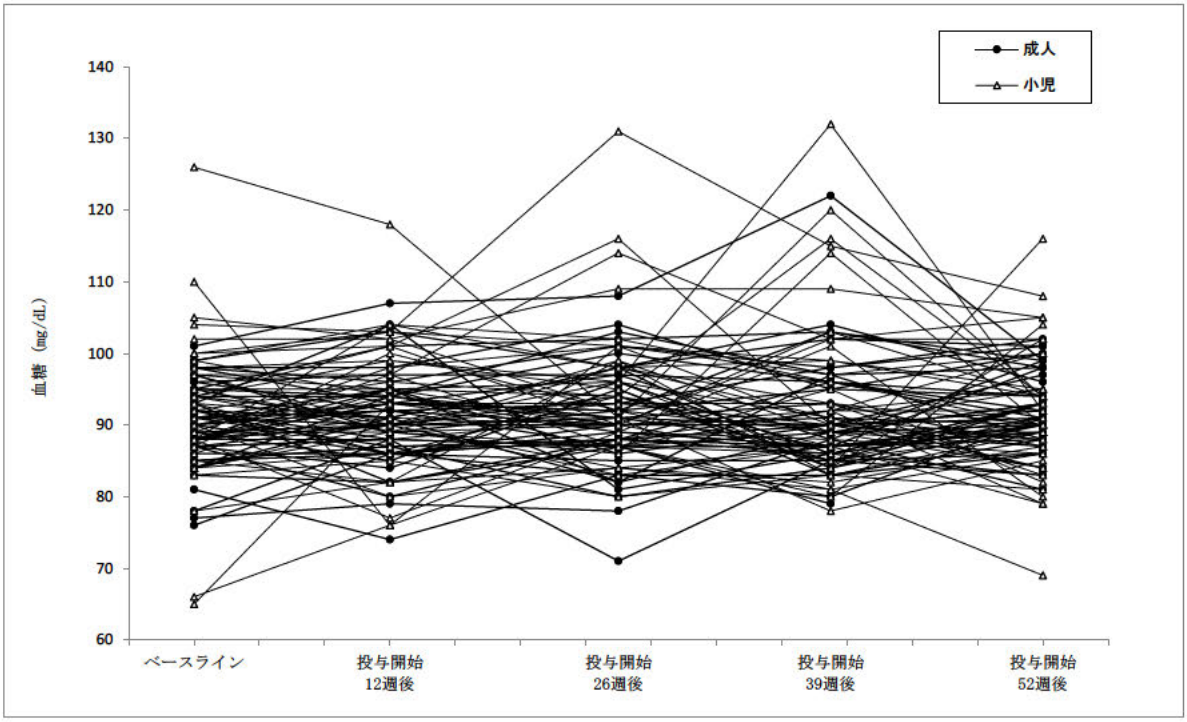


図 2.7.4.7-84 血糖（mg/dL）の推移（長期試験）

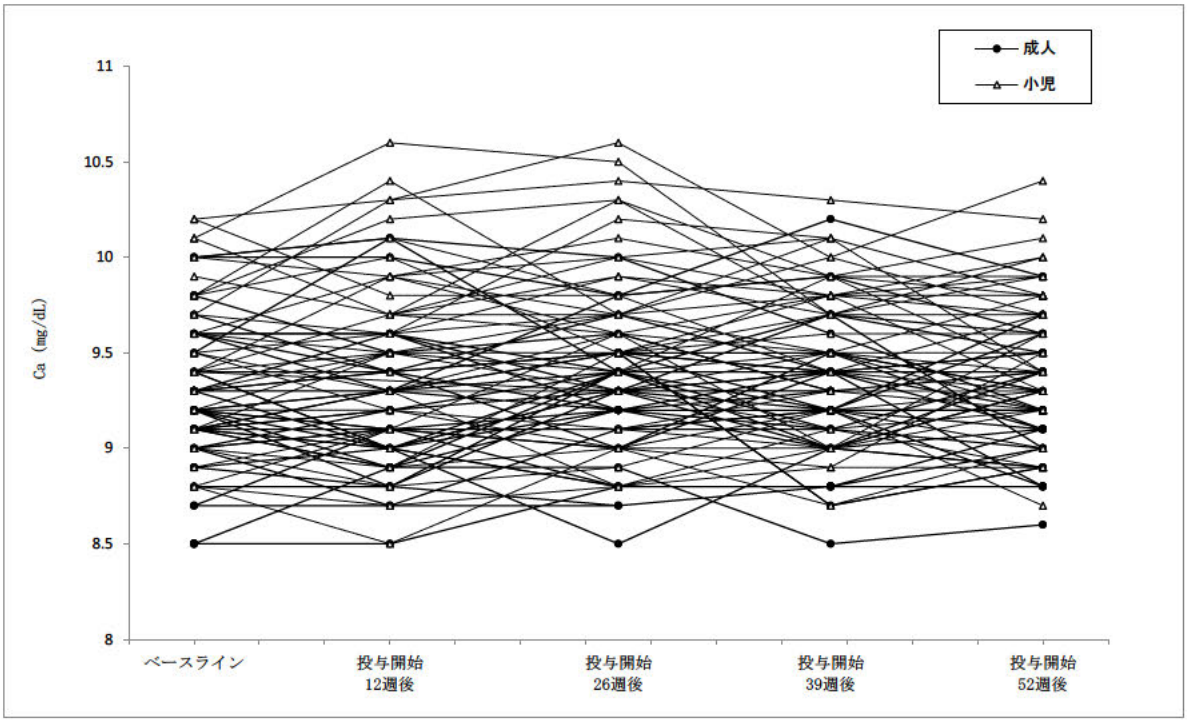


図 2.7.4.7-85 Ca（mg/dL）の推移（長期試験）

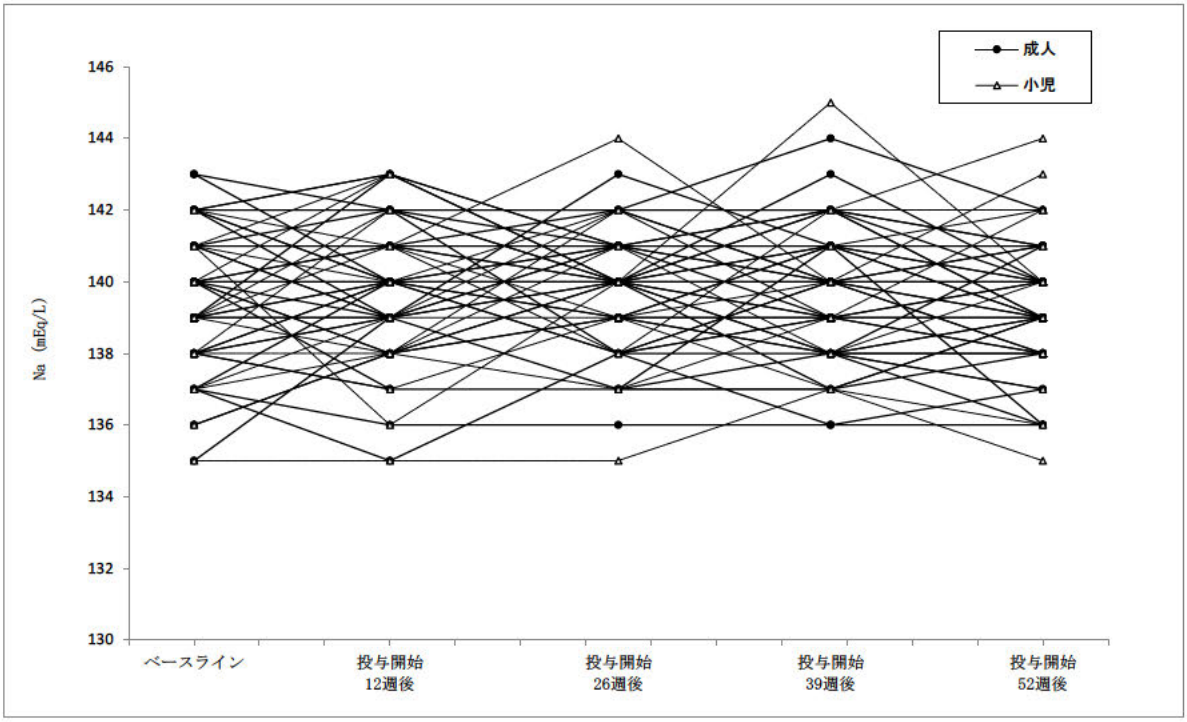


図 2.7.4.7-86 Na（mEq/L）の推移（長期試験）

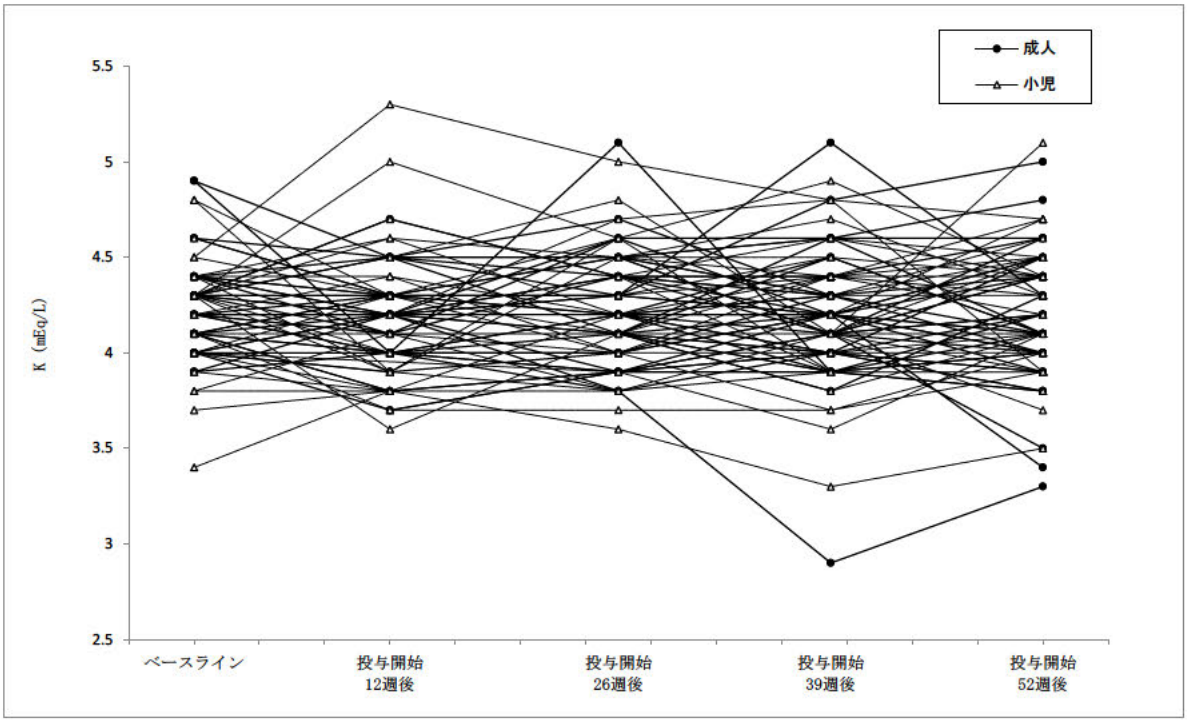


図 2.7.4.7-87 K（mEq/L）の推移（長期試験）

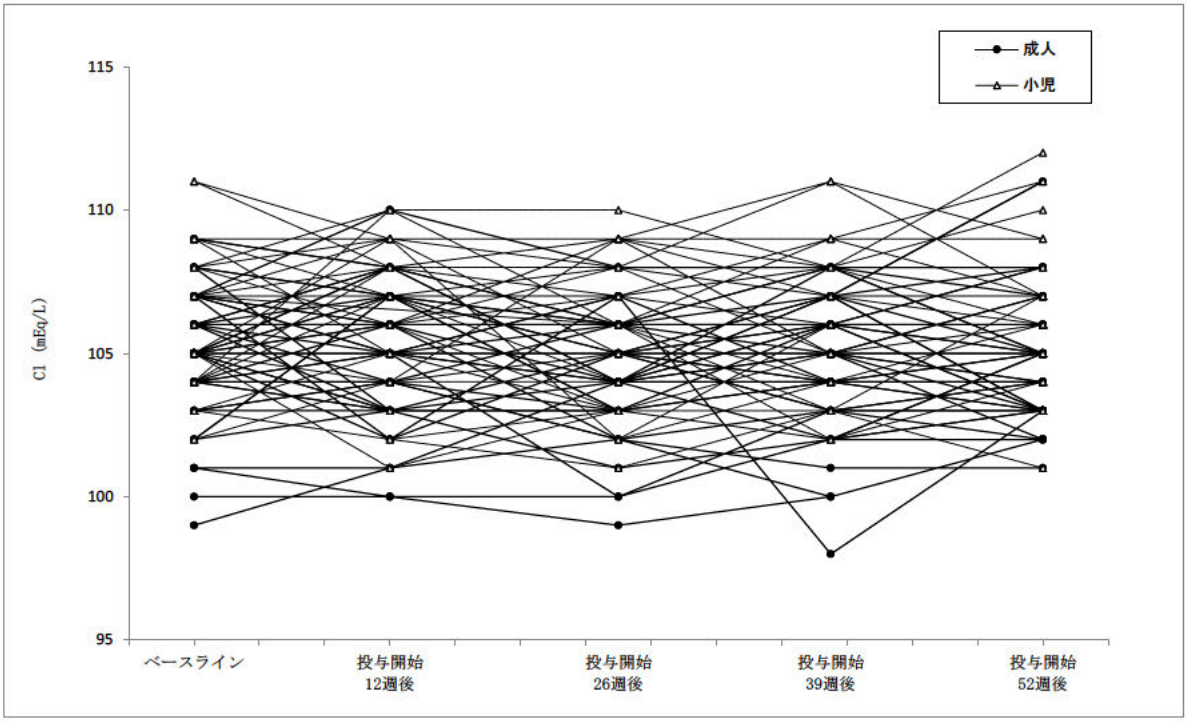


図 2.7.4.7-88 Cl（mEq/L）の推移（長期試験）

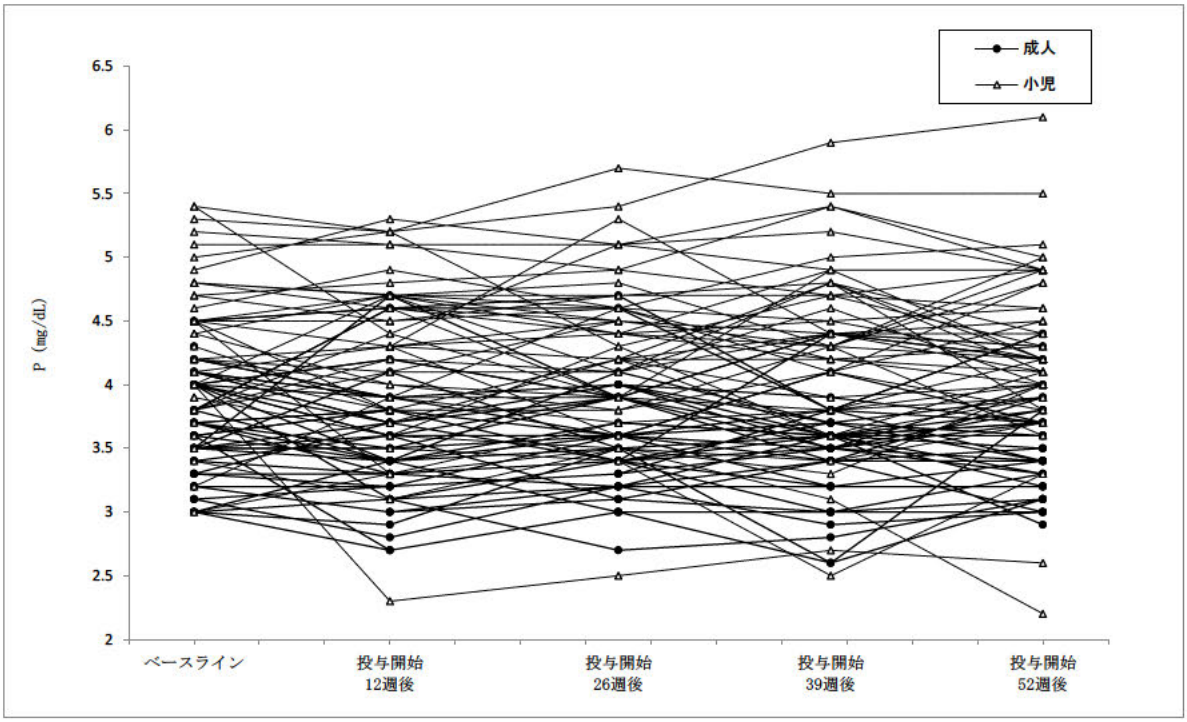


図 2.7.4.7-89 P（mg/dL）の推移（長期試験）

2.7.4.7.2 有害事象の読替え

合併症名及び有害事象名は、第 I/II 相試験では MedDRA 16.1 版を用いており、検証試験及び長期試験の 6 ヵ月カットオフでは MedDRA 19.0 版を、長期試験の 12 ヵ月カットオフでは MedDRA 20.1 版を用いた。2.7.4 項においては、すべての合併症名及び有害事象名を 20.1 版に読み替えた。版数の違いにより、読み替えた MedDRA PT を表 2.7.4.7-10 及び表 2.7.4.7-11 に示す。

表 2.7.4.7-10 合併症及び有害事象名の読替え表（MedDRA 16.1 版→19.0 版）

MedDRA PT（16.1 版）	MedDRA PT（19.0 版）
精神遅滞	知的能力障害
易刺激性	適用部位刺激感
アフタ性口内炎	アフタ性潰瘍

表 2.7.4.7-11 合併症及び有害事象名の読替え表（MedDRA 19.0 版→20.1 版）

MedDRA PT（19.0 版）	MedDRA PT（20.1 版）
鼻咽頭炎	上咽頭炎
自閉症	自閉症スペクトラム障害
接触性皮膚炎	接触皮膚炎

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

2.7.5　参考文献

ノーベルファーマ株式会社

目次

2.7.5 参考文献 3
2.7.5.1 「2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要」の参考文献 3
2.7.5.2 「2.7.2 臨床薬理の概要」の参考文献 3
2.7.5.3 「2.7.3 臨床的有効性の概要」の参考文献 3
2.7.5.4 「2.7.4 臨床的安全性の概要」の参考文献 5

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 「2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要」の参考文献

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. ＜5.4.1-2 参＞

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. ＜5.4.1-3 参＞

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）

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)

2.7.5.2 「2.7.2 臨床薬理の概要」の参考文献

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 参＞

2) Sirolimus IMX Package insert (EIA) ＜5.4.2-2 参＞

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. ＜5.4.2-3 参＞

2.7.5.3 「2.7.3 臨床的有効性の概要」の参考文献

1) Wataya-Kaneda M, Nakamura A, Tanaka M, Hayashi M, Matsumoto S, Yamamoto K, 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，土田哲也，松永佳代子，中川秀己 他.　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;118:1667-1676 ＜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, 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;165(4):912-6. ＜5.4.1-2 参＞

5) 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;169(6):1314-8. ＜5.4.1-3 参＞

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. 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. ＜5.4.5-32 参＞

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. 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, Yang F, Tsuruta D, Nakamura A, 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, Matsumoto S, Katayama I. 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, Hervás JA. 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, Zdrojewski Z, Rutkowski B. 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, Yildiz I. 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, Cowen EW, Haughey M, Moss J, 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, Canpolat M, Borlu M, Ferahbas A, et al. Topical sirolimus for the treatment of angiofibromas in tuberous sclerosis. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2017;83(1):27-32. ＜5.4.5-19 参＞

2.7.5.4 「2.7.4 臨床的安全性の概要」の参考文献

該当なし

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

2.7.6　個々の試験のまとめ

ノーベルファーマ株式会社

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 4
2.7.6.1 第 I/II 相試験 6
2.7.6.1.1 第 I/II 相試験の方法 6
2.7.6.1.2 第 I/II 相試験の結果 9
2.7.6.2 検証試験 30
2.7.6.2.1 検証試験の方法 30
2.7.6.2.2 検証試験の結果 34
2.7.6.3 長期試験 52
2.7.6.3.1 長期試験の方法 52
2.7.6.3.2 長期試験の結果（12 ヵ月データ） 57

略語・略号一覧

略語・略号	内容
BQL	Below Quantifiable Limit（定量下限値未満）
CDLQI	Children’s Dermatology Life Quality Index（小児の皮膚の状態に関するアンケート）
CV	Coefficient of Variation（変動係数）
DLQI	Dermatology Life Quality Index（皮膚の状態に関するアンケート）
FAS	Full Analysis Set（最大の解析対象集団）
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）
SD	Standard Deviation（標準偏差）
SOC	System Organ Class（MedDRA 用語「器官別大分類」）
SP	Safety Population（安全性解析対象集団）
TSC	Tuberous Sclerosis Complex（結節性硬化症）

2.7.6 個々の試験のまとめ

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%（以下、「本剤」）の有効性及び安全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（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、症例数及び主な評価項目を表 2.7.6-1 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 2.7.6-1 臨床試験の一覧

試験の種類 試験番号	実施時期 （現状）	目的	試験デザイン	使用製剤 及び症例数	用法・用量 投与期間	主な有効性評価項目	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）	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	・有害事象の内容、重篤度、重症度、転帰及び臨床検査所見 ・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）	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 ・	・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）	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 52 週間 （12 ヵ月 カットオフ）	・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	・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＞

2.7.6.1 第 I/II 相試験

＜添付資料 5.3.5.1-1＞

2.7.6.1.1 第 I/II 相試験の方法

第 I/II 相試験の方法を、表 2.7.6.1-1 に示す。

表 2.7.6.1-1 第 I/II 相試験の方法

試験番号	OSD-001-001
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 （図 2.7.6.1-1 を参照）
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

表 2.7.6.1-1 第 I/II 相試験の方法（続き）

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 当たり 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 本剤群（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	表 2.7.6.1-2 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） 【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
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。 【有効性の主要評価項目】 ・ 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。

表 2.7.6.1-1 第 I/II 相試験の方法（続き）

解析方法	【有効性の副次評価項目】 ・ 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。 ・ 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。 ・ 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。 【安全性解析対象集団】 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安全性評価項目が収集されていない患者を除いた集団とした。 【安全性の主要評価項目】 ・ 治験薬投与開始より 4 週以内の治験薬投与の中止又は治験の中止に至った有害事象を発生した患者数 ・ 有害事象ごとの発生患者者数 ・ 重篤な有害事象を発生した患者数 【安全性の副次評価項目】 ・ 有害事象の事象別及び重症度別の発現例数、発現件数及び発現割合 ・ 治験薬との因果関係が否定できない有害事象及び重篤な有害事象の事象別及び重症度別の発現例数、発現件数及び発現割合 ・ 検査値異常及び自覚症状の発現例数及び発現割合 ・ 血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、血中シロリムス濃度の検査値の推移
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

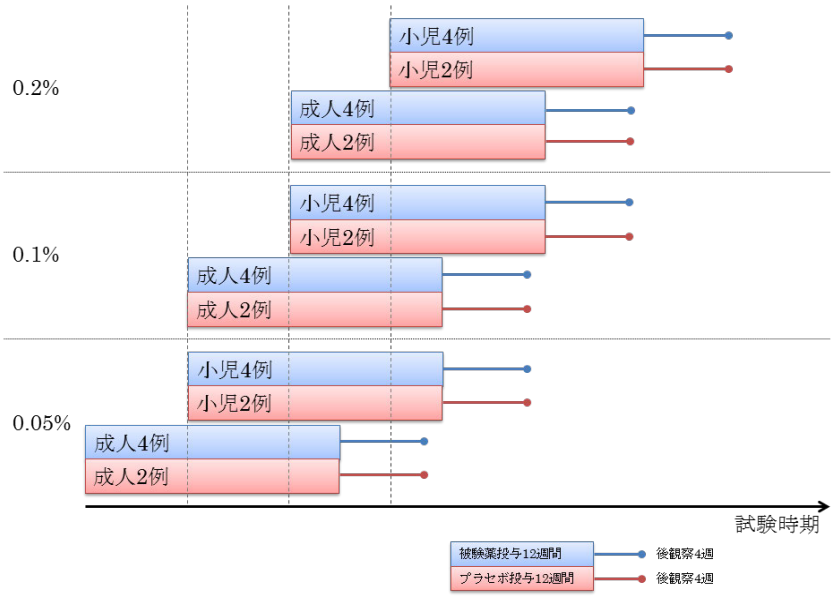


図 2.7.6.1-1 第 I/II 相試験のデザイン

表 2.7.6.1-2 試験スケジュール

観察・検査日		同意取得	登録前検査	登録・割付	治験薬塗布期					後観察期	中止時
					0 日	2 週後	4 週後	8 週後	12 週後	16 週後	
許容範囲		登録前 4 週間以内		3 日前～開始直前	塗布開始日	±3 日	±3 日	±5 日	±5 日	±5 日	
同意取得		○									
治験薬投与（塗布状況の確認）					(1 日 2 回)						〈○〉
患者背景			○								
身長・体重測定			○						○#	○#	○#
バイタルサイン			○		○###	○	○	○	○	○	○
診察	自覚所見		○		○###	○	○	○	○	○	○
	他覚所見		○		○###	○	○	○	○	○	○
血液学的検査			○			○	○	○	○		〈○〉
血液生化学的検査			○			○	○	○	○		〈○〉
尿検査			○			○	○	○	○		〈○〉
妊娠検査## （尿中 hCG 又は血清 hCG）			○		○###	○	○	○	○		○
血中シロリムス濃度*)					○**)	○***)	○***)	○***)	○**)		〈○〉
皮膚組織検査（同意者のみ）			(○)						(○)		〈(○)〉
全般改善度									○		〈○〉
患者満足度									○		〈○〉
有害事象の確認					◀	―	―	―	―	―	▶
併用薬の確認			◀	―	―	―	―	―	―	―	▶

#：19 歳未満の患者に対して実施する
##：妊娠可能な女性の患者の場合に実施する
###：登録前検査のデータが塗布開始日より 1 週間以内のデータの場合は、そのデータを採用しても良い
*：血中シロリムス濃度測定のため、採血時に約 1.5 mL 多く採取する
**：塗布開始直前と初回塗布 1 時間後に採血する
***：塗布直前に採血する
〈○〉：治験薬塗布期に中止となった場合に、可能な限り実施する
(○)：皮膚組織検査について同意を得られた者のみ実施する
引用先：5.3.5.1-1　表 9.5-1

2.7.6.1.2 第 I/II 相試験の結果

2.7.6.1.2.1 患者背景

(1) 患者の内訳

第 I/II 相試験の患者の内訳を、図 2.7.6.1-2 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）がそれぞれ 18 例であった。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 例ずつ割り付けられた（プラセボ群 2 例、本剤群 4 例）。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。登録された 36 例すべてが有効性及び安全性の解析対象集団に採用された。

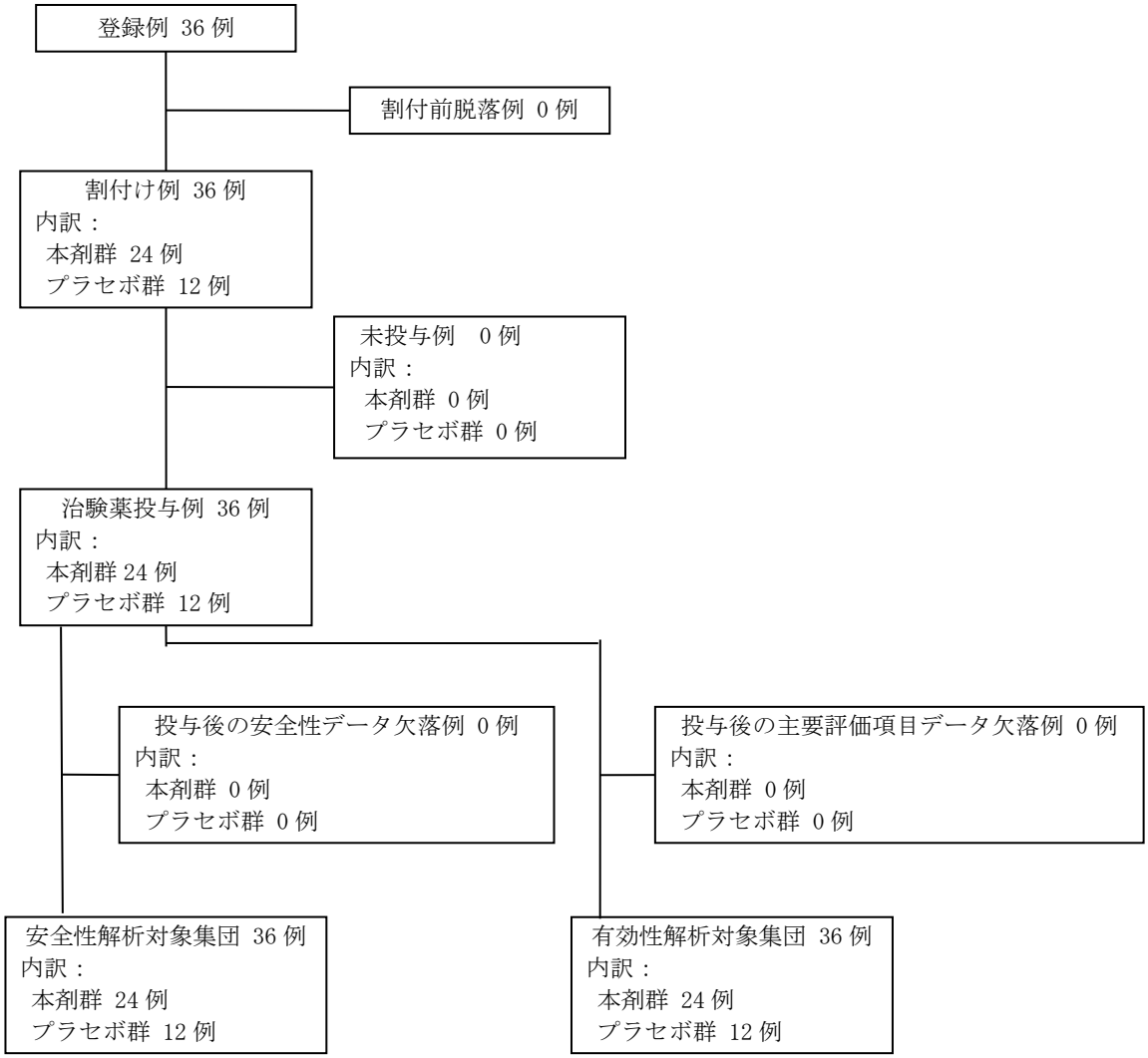


図 2.7.6.1-2 患者の内訳

引用先：5.3.5.1-1　図 10.1-1

(2) 人口統計学的特性

成人小児全体、成人及び小児の各集団における人口統計学的特性を、それぞれ表 2.7.6.1-3、表 2.7.6.1-4 及び表 2.7.6.1-5 に示す。

成人小児全体では、性別はプラセボ群（12 例）で男性 6 例（50.0%）、女性 6 例（50.0%）、本剤群（24 例）で男性 7 例（29.2%）、女性 17 例（70.8%）と女性が多かった。特に 0.05%群では男性 2 例(25.0%)、女性 6 例(75.0%)、0.2%群では男性 1 例(12.5%)、女性 7 例(87.5%)であった。年齢（平均値±SD）は、プラセボ群 19.0±12.7 歳、本剤群 20.0±11.3 歳、身長はプラセボ群 147±20 cm、本剤群 149±18 cm、体重はプラセボ群 42.2±16.1 kg、本剤群 44.9±16.5 kg であった。合併症は、知的能力障害ありがプラセボ群 6 例(50.0%)、本剤群 10 例(41.7%)、てんかんありがプラセボ群 9 例（75.0%）、本剤群 16 例（66.7%）であった。

成人（19 歳以上）では、性別はプラセボ群（6 例）で男性 3 例（50.0%）、女性 3 例（50.0%）、本剤群（12 例）で男性 3 例（25.0%）、女性 9 例（75.0%）と女性が多く、特に 0.1%群では男

性 1 例（25.0%）、女性 3 例（75.0%）、0.2%群では全例（4 例）が女性であった。年齢（平均値±SD、以下同様）は、プラセボ群 29.0±10.2 歳、本剤群 28.7±9.1 歳、身長はプラセボ群 161±12 cm、本剤群 161±8 cm、体重はプラセボ群 53.9±7.1 kg、本剤群 53.2±11.7 kg であった。合併症は、知的能力障害ありがプラセボ群 3 例（50.0%）、本剤群 4 例（33.3%）、てんかんありがプラセボ群 3 例（50.0%）、本剤群 6 例（50.0%）であった。

小児（18 歳以下）では、性別はプラセボ群（6 例）で男性 3 例（50.0%）、女性 3 例（50.0%）、本剤群（12 例）で男性 4 例（33.3%）、女性 8 例（66.7%）と女性が多かった。年齢は、プラセボ群 9.0±2.9 歳、本剤群 11.3±4.8 歳、身長はプラセボ群 133±17 cm、本剤群 138±18 cm、体重はプラセボ群 30.5±13.7 kg、本剤群 36.5±16.7 kg であった。合併症は、知的能力障害ありがプラセボ群 3 例(50.0%)、本剤群 6 例(50.0%)、てんかんありがプラセボ群 6 例(100.0%)、本剤群 10 例（83.3%）に認められた。

表 2.7.6.1-3 人口統計学的特性（成人小児全体）

項目	カテゴリー/要約統計量	PLA 群 n=12	本剤群併合 n=24	0.05%群 n=8	0.1%群 n=8	0.2%群 n=8
性別	男性	6 (50.0)	7 (29.2)	2 (25.0)	4 (50.0)	1 (12.5)
	女性	6 (50.0)	17 (70.8)	6 (75.0)	4 (50.0)	7 (87.5)
年齢(歳)	3～5 歳	0	0	0	0	0
	6～11 歳	4 (33.3)	7 (29.2)	2 (25.0)	2 (25.0)	3 (37.5)
	12～18 歳	2 (16.7)	5 (20.8)	2 (25.0)	2 (25.0)	1 (12.5)
	19 歳以上	6 (50.0)	12 (50.0)	4 (50.0)	4 (50.0)	4 (50.0)
	小児（18 歳以下）	6 (50.0)	12 (50.0)	4 (50.0)	4 (50.0)	4 (50.0)
	成人（19 歳以上）	6 (50.0)	12 (50.0)	4 (50.0)	4 (50.0)	4 (50.0)
	平均値（標準偏差）	19.0 (12.65)	20.0 (11.34)	20.9 (13.58)	20.0 (10.80)	19.1 (10.95)
	中央値（最小値，最大値）	16 (6，42)	18.5 (6，47)	19 (6，47)	18 (8，42)	18 (6，37)
身長(cm)	平均値（標準偏差）	146.93 (20.138)	149.41 (18.037)	148.04 (23.486)	153.78 (14.375)	146.43 (16.633)
	中央値（最小値，最大値）	150.05 (115.0，175.0)	153.55 (109.3，175.0)	153.00 (109.3，175.0)	156.60 (133.0，170.0)	148.05 (120.2，165.8)
体重(kg)	平均値（標準偏差）	42.18 (16.052)	44.86 (16.511)	49.03 (19.279)	47.15 (16.537)	38.40 (13.308)
	中央値（最小値，最大値）	46.90 (17.8，62.0)	47.55 (21.2，75.4)	47.75 (23.4，75.4)	52.50 (25.6，65.2)	39.80 (21.2，55.0)
合併症「知的能力障害」	有	6 (50.0)	10 (41.7)	4 (50.0)	4 (50.0)	2 (25.0)
	無	6 (50.0)	14 (58.3)	4 (50.0)	4 (50.0)	6 (75.0)
合併症「てんかん」	有	9 (75.0)	16 (66.7)	6 (75.0)	5 (62.5)	5 (62.5)
	無	3 (25.0)	8 (33.3)	2 (25.0)	3 (37.5)	3 (37.5)

合併症「知的能力障害」：PT 名「知的能力障害」「自閉症」「２１トリソミー」
合併症「てんかん」：PT 名「てんかん」
PLA 群：プラセボ群

表 2.7.6.1-4 人口統計学的特性（成人）

項目	カテゴリー/要約統計量	PLA 群 n=6	本剤群併合 n=12	0.05%群 n=4	0.1%群 n=4	0.2%群 n=4
性別	男性	3 (50.0)	3 (25.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	0
	女性	3 (50.0)	9 (75.0)	2 (50.0)	3 (75.0)	4 (100.0)
年齢(歳)	平均値（標準偏差）	29.0 (10.18)	28.7 (9.07)	30.8 (11.59)	27.5 (10.02)	27.8 (7.63)
	中央値（最小値，最大値）	28.5 (19, 42)	25.5 (19, 47)	28.0 (20, 47)	24.5 (19, 42)	27.5 (19, 37)
身長(cm)	平均値（標準偏差）	160.93 (12.008)	160.91 (8.237)	163.13 (11.375)	159.25 (9.287)	160.35 (4.740)
	中央値（最小値，最大値）	163.50 (144.0, 175.0)	161.00 (149.0, 175.0)	164.25 (149.0, 175.0)	158.00 (151.0, 170.0)	160.25 (155.1, 165.8)
体重(kg)	平均値（標準偏差）	53.90 (7.068)	53.24 (11.708)	58.60 (13.562)	50.85 (15.743)	50.28 (3.629)
	中央値（最小値，最大値）	54.30 (41.7, 62.0)	50.50 (29.5, 75.4)	56.75 (45.5, 75.4)	54.35 (29.5, 65.2)	49.75 (46.6, 55.0)
合併症「知的能力障害」	有	3 (50.0)	4 (33.3)	1 (25.0)	2 (50.0)	1 (25.0)
	無	3 (50.0)	8 (66.7)	3 (75.0)	2 (50.0)	3 (75.0)
合併症「てんかん」	有	3 (50.0)	6 (50.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	2 (50.0)
	無	3 (50.0)	6 (50.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	2 (50.0)

合併症「知的能力障害」：PT 名「知的能力障害」「自閉症」「２１トリソミー」
合併症「てんかん」：PT 名「てんかん」
PLA 群：プラセボ群

表 2.7.6.1-5 人口統計学的特性（小児）

項目	カテゴリー/要約統計量	PLA 群 n=6	本剤群併合 n=12	0.05%群 n=4	0.1%群 n=4	0.2%群 n=4
性別	男性	3 (50.0)	4 (33.3)	0	3 (75.0)	1 (25.0)
	女性	3 (50.0)	8 (66.7)	4 (100.0)	1 (25.0)	3 (75.0)
年齢(歳)	3～5 歳	0	0	0	0	0
	6～11 歳	4 (66.7)	7 (58.3)	2 (50.0)	2 (50.0)	3 (75.0)
	12～18 歳	2 (33.3)	5 (41.7)	2 (50.0)	2 (50.0)	1 (25.0)
	平均値（標準偏差）	9.0 (2.90)	11.3 (4.77)	11.0 (6.00)	12.5 (4.65)	10.5 (4.80)
	中央値（最小値，最大値）	8.0 (6, 13)	10.0 (6, 18)	10.0 (6, 18)	12.5 (8, 17)	9.5 (6, 17)
身長(cm)	平均値（標準偏差）	132.92 (16.645)	137.92 (18.002)	132.95 (23.466)	148.30 (17.775)	132.50 (10.294)
	中央値（最小値，最大値）	131.35 (115.0, 153.0)	137.00 (109.3, 166.0)	133.25 (109.3, 156.0)	147.10 (133.0, 166.0)	134.40 (120.2, 141.0)
体重(kg)	平均値（標準偏差）	30.45 (13.672)	36.48 (16.722)	39.45 (20.948)	43.45 (18.809)	26.53 (4.901)
	中央値（最小値，最大値）	26.65 (17.8, 53.0)	27.95 (21.2, 68.0)	33.20 (23.4, 68.0)	42.60 (25.6, 63.0)	25.95 (21.2, 33.0)
合併症 「知的能力障害」	有	3 (50.0)	6 (50.0)	3 (75.0)	2 (50.0)	1 (25.0)
	無	3 (50.0)	6 (50.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	3 (75.0)
合併症 「てんかん」	有	6 (100.0)	10 (83.3)	4 (100.0)	3 (75.0)	3 (75.0)
	無	0	2 (16.7)	0	1 (25.0)	1 (25.0)

合併症「知的能力障害」：PT 名「知的能力障害」「自閉症」「２１トリソミー」
合併症「てんかん」：PT 名「てんかん」
PLA 群：プラセボ群

(3) その他の基準値の特性

有効性の評価対象皮膚病変のベースライン値として、対象腫瘤の体積和、局面の高さの評価（評価基準：著明隆起、中等度隆起、軽度隆起、隆起なしの 4 段階）、白斑の程度（顔面白斑部と近接した正常部それぞれにおいて分光測色計で測定した L 値の差）及び紅斑の程度（分光測色計で測定した紅斑部の a 値）をまとめた。

成人のベースライン値を表 2.7.6.1-6 に、小児のベースライン値を表 2.7.6.1-7 にそれぞれ示す。

1）成人

対象腫瘤の腫瘤体積の積和（平均値±SD）は、プラセボ群が 104.630±90.2161 mm^3、本剤群が 83.562±85.4477 mm^3、(0.05%群 48.595±19.6834 mm^3、0.1%群 108.230±138.7991 mm^3、0.2%群 93.860±67.3486 mm^3）であった。腫瘤体積和は、プラセボ群、0.1%群及び 0.2%群と比較して 0.05%群で小さかった。また、腫瘤体積和はいずれの投与群においてもバラつきが大きかった。

局面の高さ（著明隆起、中等度隆起、軽度隆起、隆起なし）は、プラセボ群がそれぞれ 0 例、3 例（50.0%）、1 例（16.7%）、2 例（33.3%）、本剤群が 0 例、3 例（25.0%）、3 例（25.0%）、6 例（50.0%）であった。

白斑は、いずれの投与群にも認められなかった。

紅斑の程度は、プラセボ群では 4 例で測定し、15.438±1.8248、0.05%群は 3 例で測定し、13.313±2.6414、0.1%群及び 0.2%群は各 1 例のみの測定でそれぞれ 15.070、11.640 であった。

2）小児

対象腫瘤の体積和（平均値±SD）は、プラセボ群が 29.132±23.4478 mm^3、本剤群が 62.759±70.1389 mm^3、(0.05%群 103.283±108.8961 mm^3、0.1%群 58.750±45.7047 mm^3、0.2%群 26.245±10.1047 mm^3）であった。腫瘤体積和はプラセボ群及び 0.2%群で小さく、0.05%群で大きかった。いずれの投与群においてもバラつきが大きかった。

局面の高さ（著明隆起、中等度隆起、軽度隆起、隆起なし）は、プラセボ群がそれぞれ 0 例、4 例（66.7%）、1 例（16.7%）、1 例（16.7%）、本剤群が 0 例、6 例（50.0%）、1 例（8.3%）、5 例（41.7%）であった。

白斑の程度は、プラセボ群では 3 例で測定し、0.370±0.1277、0.1%群、0.2%群では各 1 例のみで測定し、それぞれ 6.280、2.140 であった。

紅斑の程度は、プラセボ群では 2 例で測定し、9.240±4.8790、0.05%群では 2 例で測定し、11.375±4.2497 であった。

表 2.7.6.1-6 有効性の評価対象皮膚病変のベースライン値（成人）

シロリムス濃度		プラセボ	0.05%	0.1%	0.2%	本剤併合
患者総数		6	4	4	4	12
腫瘤体積和 (mm^3)	患者数	6	4	4	4	12
	平均値	104.630	48.595	108.230	93.860	83.562
	標準偏差	90.2161	19.6834	138.7991	67.3486	85.4477
	中央値	71.250	45.750	42.210	104.000	55.030
	最小値	26.28	31.38	32.50	9.06	9.06
	最大値	262.00	71.50	316.00	158.38	316.00
局面の高さ	著明隆起	0	0	0	0	0
	中等度隆起	3 (50.0%)	1 (25.0%)	1 (25.0%)	1 (25.0%)	3 (25.0%)
	軽度隆起	1 (16.7%)	1 (25.0%)	1 (25.0%)	1 (25.0%)	3 (25.0%)
	隆起なし	2 (33.3%)	2 (50.0%)	2 (50.0%)	2 (50.0%)	6 (50.0%)
白斑の程度	患者数	0	0	0	0	0
	平均値	-	-	-	-	-
	標準偏差	-	-	-	-	-
	中央値	-	-	-	-	-
	最小値	-	-	-	-	-
	最大値	-	-	-	-	-
紅斑の程度	患者数	4	3	1	1	5
	平均値	15.438	13.313	15.070	11.640	13.330
	標準偏差	1.8248	2.6414	-	-	2.2270
	中央値	15.675	14.660	15.070	11.640	14.660
	最小値	13.00	10.27	15.07	11.64	10.27
	最大値	17.40	15.01	15.07	11.64	15.07

引用先：5.3.5.1-1　表 11.2-3

表 2.7.6.1-7 有効性の評価対象皮膚病変のベースライン値（小児）

シロリムス濃度		プラセボ	0.05%	0.1%	0.2%	本剤併合
患者総数		6	4	4	4	12
腫瘤体積和 (mm^3)	患者数	6	4	4	4	12
	平均値	29.132	103.283	58.750	26.245	62.759
	標準偏差	23.4478	108.8961	45.7047	10.1047	70.1389
	中央値	20.750	70.065	47.500	24.660	32.750
	最小値	9.00	16.00	20.00	15.66	15.66
	最大値	67.50	257.00	120.00	40.00	257.00
局面の高さ	著明隆起	0	0	0	0	0
	中等度隆起	4 (66.7%)	3 (75.0%)	1 (25.0%)	2 (50.0%)	6 (50.0%)
	軽度隆起	1 (16.7%)	0	1 (25.0%)	0	1 (8.3%)
	隆起なし	1 (16.7%)	1 (25.0%)	2 (50.0%)	2 (50.0%)	5 (41.7%)
白斑の程度	患者数	3	0	1	1	2
	平均値	0.370	-	6.280	2.140	4.210
	標準偏差	0.1277	-	-	-	2.9274
	中央値	0.340	-	6.280	2.140	4.210
	最小値	0.26	-	6.28	2.14	2.14
	最大値	0.51	-	6.28	2.14	6.28
紅斑の程度	患者数	2	2	0	0	2
	平均値	9.240	11.375	-	-	11.375
	標準偏差	4.8790	4.2497	-	-	4.2497
	中央値	9.240	11.375	-	-	11.375
	最小値	5.79	8.37	-	-	8.37
	最大値	12.69	14.38	-	-	14.38

引用先：5.3.5.1-1　表 11.2-4

2.7.6.1.2.2 有効性に関する結果

(1) 主要評価項目

投与開始 12 週後の合成変数について、評価値の頻度分布を投与量群ごとに示し、本剤群とプラセボ群の分布の差を Wilcoxon 順位和検定で解析した。成人小児全体、成人及び小児における結果を、それぞれ表 2.7.6.1-8、表 2.7.6.1-9 及び表 2.7.6.1-10 に示す。

成人小児全体では本剤群併合、0.05%群及び 0.2%群、成人では本剤群併合及び 0.2%群、小児では本剤群併合、0.05%群、0.1%群及び 0.2%群において、プラセボ群に比べて有意な改善（有意水準片側 5%、以下同様）が認められた（Wilcoxon 順位和検定）。

Shirley-Williams の多重比較検定では、成人小児全体（表 2.7.6.1-11）では 0.05%以上の群、成人（表 2.7.6.1-12）では 0.2%群のみ、小児（表 2.7.6.1-13）では 0.05%以上の群で有意な改善が認められた。

表 2.7.6.1-8 投与開始 12 週後の合成変数の分布（成人小児全体）

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
引用先：5.3.5.1-1　表 11.4-5

表 2.7.6.1-9 投与開始 12 週後の合成変数の分布（成人）

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 2.7.6.1-10 投与開始 12 週後の合成変数の分布（小児）

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

表 2.7.6.1-11 投与開始 12 週後の合成変数の Shirley-Williams 検定（成人小児全体）

比較	棄却限界値	Z	P 値*
0.2%	1.739	3.343	P<0.001
0.1%	1.716	1.968	P=0.028
0.05%	1.645	2.297	P=0.011

*：Shirley-Williams 検定
引用先：5.3.5.1-1　表 11.4-6

表 2.7.6.1-12 投与開始 12 週後の合成変数の Shirley-Williams 検定（成人）

比較	棄却限界値	Z	P 値*
0.2%	1.739	1.942	P=0.031
0.1%	1.716	1.036	P=0.179
0.05%	1.645	1.399	-

*：Shirley-Williams 検定
-：下降手順のため検定せず
引用先：5.3.5.1-1　表 11.4-2

表 2.7.6.1-13 投与開始 12 週後の合成変数の Shirley-Williams 検定（小児）

比較	棄却限界値	Z	P 値*
0.2%	1.739	2.808	P=0.003
0.1%	1.716	1.867	P=0.036
0.05%	1.645	1.931	P=0.027

*：Shirley-Williams 検定
引用先：　5.3.5.1-1　表 11.4-4

(2) 副次評価項目

1) 投与終了 4 週後における合成変数

投与終了4週後(投与開始16週後)の合成変数は、成人(表 2.7.6.1-15)、小児(表 2.7.6.1-16)ともにいずれの本剤群もプラセボ群に対して有意差はみられなかったが、成人小児全体（表 2.7.6.1-14）ではすべての本剤群で有意な改善が認められた（Wilcoxon 順位和検定)。

Shirley-Williams の多重比較検定では、成人小児全体のみ 0.05%以上の群で有意な改善が認められた。

表 2.7.6.1-14 投与終了 4 週後の合成変数の分布（成人小児全体）

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
引用先：5.3.5.1-1　表 11.4-11

表 2.7.6.1-15 投与終了 4 週後の合成変数の分布（成人）

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	1	0	1	2	1	1	0	0	0	0	0	-
0.05%	4	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0	P=0.067
0.1%	4	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	P=0.100
0.2%	4	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	0	P=0.105
本剤併合	12	0	0	0	0	0	2	5	2	2	0	1	0	0	P=0.021

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

表 2.7.6.1-16 投与終了 4 週後の合成変数の分布（小児）

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	0	1	1	2	0	1	0	1	0	0	0	-
0.05%	4	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	P=0.195
0.1%	4	0	0	0	0	0	1	1	2	0	0	0	0	0	P=0.257
0.2%	4	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	P=0.195
本剤併合	12	0	0	0	0	0	3	3	4	2	0	0	0	0	P=0.118

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

ベースラインからの合成変数の変化量の経時推移を、図 2.7.6.1-3（成人小児全体）と図 2.7.6.1-4（成人及び小児）に示す。

成人小児全体では、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（投与開始 16 週後）まで合成変数の上昇は認められなかった。

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。成人、小児のいずれにおいても、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。

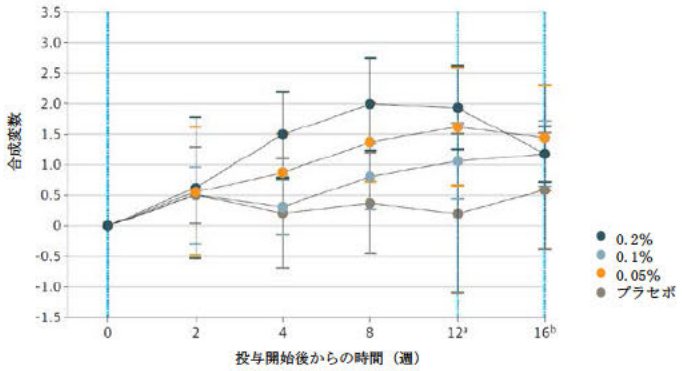


図 2.7.6.1-3 合成変数の経時推移（成人小児全体）

引用先：<5.4.3-1 参>　Figure 2A

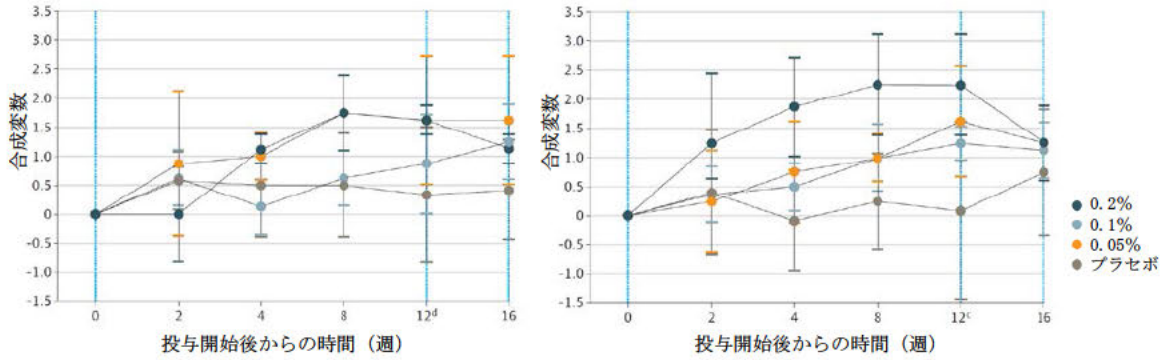


図 2.7.6.1-4 成人及び小児における合成変数の経時推移（左：成人、右：小児）

引用先：<5.4.3-1 参>　Figure 2B 及び 2C

2）投与開始 12 週後における腫瘤体積の改善度

投与開始 12 週後における腫瘤体積の改善度の分布は、成人小児全体（表 2.7.6.1-17）の本剤群併合、0.2%及び 0.05%群、小児（表 2.7.6.1-19）の本剤群併合及び 0.2%群で、プラセボ群に対して有意な改善が認められた（Wilcoxon 順位和検定）。成人（表 2.7.6.1-18）では、いずれ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。

Shirley-Williams の多重比較検定では、成人小児全体及び小児では 0.05%以上の群で、成人では 0.2%群でそれぞれ有意な改善が認められた。

表 2.7.6.1-17 投与開始 12 週後の腫瘤体積の改善度の分布（成人小児全体）

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

引用先：5.3.5.1-1　表 11.4-17

表 2.7.6.1-18 投与開始 12 週後の腫瘤体積の改善度の分布（成人）

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 2.7.6.1-19 投与開始 12 週後の腫瘤体積の改善度の分布（小児）

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

3) 投与開始 12 週後における腫瘤紅色調の改善度

投与開始 12 週後における腫瘤紅色調の改善度の分布は、成人小児全体（表 2.7.6.1-20）及び小児（表 2.7.6.1-22）の本剤群併合、0.2%及び 0.05%群、成人（表 2.7.6.1-21）の 0.2%群で有意な改善が認められた（Wilcoxon 順位和検定）。

Shirley-Williams の多重比較検定では、成人小児全体と小児では 0.05%以上の群で、成人では 0.2%群で有意な改善が認められた。

表 2.7.6.1-20 投与開始 12 週後の紅色調の改善度の分布（成人小児全体）

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
引用先：5.3.5.1-1　表 11.4-23

表 2.7.6.1-21 投与開始 12 週後の紅色調の改善度の分布（成人）

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 2.7.6.1-22 投与開始 12 週後の紅色調の改善度の分布（小児）

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

4）腫瘤体積和のベースラインからの変化率と紅色調評価値和のベースラインからの変化量

腫瘤体積和のベースラインからの変化率と紅色調評価値和のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の経時推移を、それぞれ図 2.7.6.1-5（成人小児全体）、図 2.7.6.1-6（成人）及び図 2.7.6.1-7（小児）に示す。

繰り返し分散分析の結果、腫瘤体積和及び腫瘤の紅色調の評価値とも Slope（投与量×評価時期）に有意差が認められた（体積和 P=0.010、紅色調 P<0.001）。

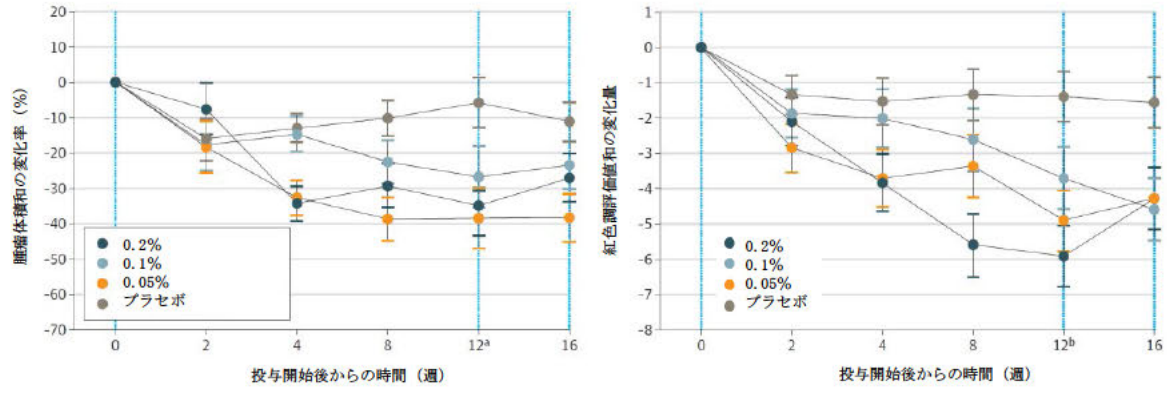


図 2.7.6.1-5 腫瘤体積和の変化率と紅色調評価値和の変化量の経時推移（成人小児全体）
（左：腫瘤体積、右：紅色調評価値和）
引用先：<5.4.3-1 参>　Figure 3A、3B

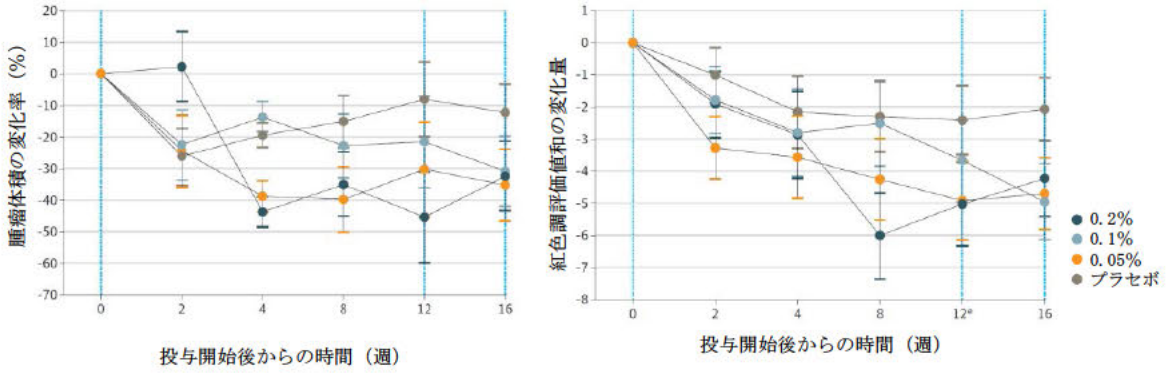


図 2.7.6.1-6 腫瘤体積和の変化率と紅色調評価値和の変化量の経時推移（成人）
（左：腫瘤体積、右：紅色調評価値和）
引用先：<5.4.3-1 参>　Figure 3E、3F

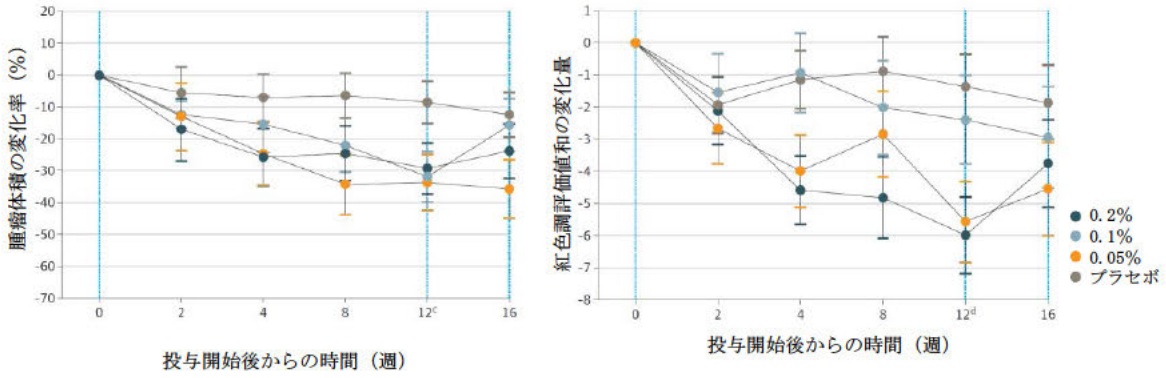


図 2.7.6.1-7 腫瘤体積和の変化率と紅色調評価値和の変化量の経時推移（小児）
（左：腫瘤体積、右：紅色調評価値和）
引用先：<5.4.3-1 参>　Figure 3C、3D

5）局面の改善度

投与開始 12 週後の局面の改善度スコアの分布は、成人小児全体（表 2.7.6.1-23）、成人及び小児のいずれについても、いずれ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 2.7.6.1-23 投与開始 12 週後の局面の改善度スコアの分布（成人小児全体）

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

6) 白斑測定値の変化

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) であり、評価対象例数が少なく、十分な検討はできなかった。

7) 紅斑測定値の変化

繰り返し分散分析の結果、紅斑測定値の Slope (投与量×評価時期) に有意差が認められた (P=0.017)。

8) 組織所見

評価対象はプラセボ群の 1 例のみであり、十分な検討はできなかった。

9) 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 週後における顔面病変の全般改善度の分布は、成人小児全体 (表 2.7.6.1-24) ではすべての本剤群で、小児(表 2.7.6.1-26)では 0.05%群と 0.2%群で、成人(表 2.7.6.1-25)では 0.2%群で、それぞれ有意な改善が認められた。

Shirley-Williams の多重比較検定では、成人小児全体と小児では 0.05%以上の群で、成人では 0.2%群で有意な改善が認められた。

表 2.7.6.1-24 全般改善度の分布 (成人小児全体)

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

表 2.7.6.1-25 全般改善度の分布 (成人)

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 2.7.6.1-26 全般改善度の分布（小児）

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

10）投与開始 12 週後の患者満足度

投与開始 12 週後の患者満足度について、成人小児全体、成人及び小児の結果を、それぞれ表 2.7.6.1-27、表 2.7.6.1-28 及び表 2.7.6.1-29 に示す。

成人小児全体集団では、本剤群併合及び 0.05%群においてプラセボ群に対し有意に高い満足度が認められた（Wilcoxon 順位和検定）。成人では、いずれの本剤群においてもプラセボ群に対し有意差は認められなかったが、小児では、すべての本剤群で有意に高い満足度が認められた。

Shirley-Williams の多重比較検定では、小児の 0.05%以上の群で有意な改善が認められた。

表 2.7.6.1-27 患者満足度（成人小児全体）

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

表 2.7.6.1-28 患者満足度（成人）

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 2.7.6.1-29 患者満足度（小児）

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

2.7.6.1.2.3 安全性に関する結果

有害事象の発現状況を、表 2.7.6.1-30 に示す。

有害事象の発現率は、それぞれプラセボ群で 58.3%（7/12 例、11 件）、0.05%群で 75.0%（6/8 例、11 件）、0.1%群で 87.5%（7/8 例、10 件）、0.2%群で 87.5%（7/8 例、25 件）であり、プラセボ群に比べて本剤群での発現率が高かった。

治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

重篤な有害事象は、成人のプラセボ群でてんかんが 1 例に、成人の 0.2%群で気胸が 1 例（2 件）に発現した。いずれも、治験薬との因果関係は否定された。

すべての有害事象のうち、重症度が高度の事象は、上記の気胸 1 例のみであった。

重要な有害事象として定義した皮膚刺激症状については、検証試験における各事象の取扱いと MedDRA 19.0 版での読み替えをふまえて再集計した。その結果、皮膚刺激症状に該当する有害事象は、プラセボ群で 3/12 例、本剤群で 17/24 例に認められ、プラセボ群に比べて本剤群に多かった。皮膚乾燥が本剤群で、ざ瘡様皮膚炎が 0.2%群でそれぞれ多く認められたが、いずれも治験期間中に回復した。なお、ざ瘡様皮膚炎はすべて軽度であった。

血中シロリムス濃度の測定結果の一覧を、表 2.7.6.1-31 に示す。血中シロリムス濃度は、本剤の濃度が高くなるほど検出される症例数が多くなり、測定値もやや高くなったが、いずれも定量限界値付近であり、シロリムス経口剤投与時に比べると極めて低い値であった。

表 2.7.6.1-30 有害事象の発現状況

SOC 名 PT 名	プラセボ群 n=12		0.05%群 n=8		0.1%群 n=8		0.2%群 n=8	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
合計	7	(58.3)	6	(75.0)	7	(87.5)	7	(87.5)
感染症および寄生虫症	2	(16.7)	3	(37.5)	3	(37.5)	1	(12.5)
帯状疱疹	0		0		1	(12.5)	0	
インフルエンザ	1	(8.3)	0		0		0	
鼻咽頭炎	2	(16.7)	3	(37.5)	2	(25.0)	1	(12.5)
副鼻腔炎	1	(8.3)	0		0		0	
口腔ヘルペス	0		1	(12.5)	0		0	
神経系障害	1	(8.3)	0		0		0	
てんかん	1	(8.3)	0		0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0		0		0		1	(12.5)
鼻乾燥	0		0		0		1	(12.5)
気胸	0		0		0		1	(12.5)
口腔咽頭痛	0		0		0		1	(12.5)
胃腸障害	0		1	(12.5)	0		2	(25.0)
アフタ性潰瘍*1	0		1	(12.5)	0		0	
便秘	0		0		0		1	(12.5)
口内炎	0		0		0		1	(12.5)
嘔吐	0		0		0		1	(12.5)
皮膚および皮下組織障害	1	(8.3)	4	(50.0)	4	(50.0)	7	(87.5)
ざ瘡	0		0		1	(12.5)	0	
ざ瘡様皮膚炎	0		0		0		3	(37.5)
アトピー性皮膚炎	0		0		1	(12.5)	0	
皮膚乾燥	1	(8.3)	3	(37.5)	3	(37.5)	4	(50.0)
皮脂欠乏性湿疹	0		1	(12.5)	0		0	
皮膚びらん	1	(8.3)	0		0		1	(12.5)
皮下気腫	0		0		0		1	(12.5)
蕁麻疹	0		0		0		1	(12.5)
乾皮症	0		0		0		1	(12.5)
筋骨格系および結合組織障害	0		1	(12.5)	0		0	
筋肉痛	0		1	(12.5)	0		0	
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	
適用部位刺激感*2	2	(16.7)	1	(12.5)	1	(12.5)	0	
臨床検査	1	(8.3)	0		0		0	
Ｃ－反応性蛋白増加	1	(8.3)	0		0		0	
傷害、中毒および処置合併症	1	(8.3)	0		1	(12.5)	1	(12.5)
節足動物刺傷	1	(8.3)	0		0		0	
処置による低血圧	0		0		0		1	(12.5)
処置による疼痛	0		0		1	(12.5)	1	(12.5)

MedDRA/J Ver.19.0

同一症例の同一 PT は 1 例とカウントした。

＊1：添付資料 5.3.5.1-1 における「アフタ性口内炎」(MedDRA/J 17.0 版) を MedDRA/J 19.0 版で読み替え

＊2：添付資料 5.3.5.1-1 における「易刺激性」(MedDRA/J 17.0 版) を MedDRA/J 19.0 版で読み替え

表 2.7.6.1-31 血中シロリムス濃度一覧

集団	シロリムス投与濃度	識別コード	シロリムス濃度（ng/mL）						
			0 日		2 週後	4 週後	8 週後	12 週後	
			投与開始前	投与1時間後	トラフ	トラフ	トラフ	投与開始前	投与1時間後
成人	0.05%	P-[redacted]	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
		P-[redacted]	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
		P-[redacted]	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
		P-[redacted]	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
	0.1%	P-[redacted]	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
		P-[redacted]	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
		P-[redacted]	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0.1481	0.1888
		P-[redacted]	BQL	BQL	0.1252	BQL	BQL	BQL	BQL
	0.2%	P-[redacted]	BQL	BQL	-	BQL	-	BQL	BQL
		P-[redacted]	BQL	BQL	0.1499	0.1667	0.1454	0.1952	0.1045
		P-[redacted]	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0.1259
		P-[redacted]	BQL	BQL	-	BQL	0.1196	0.1088	0.1362
小児	0.05%	P-[redacted]	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
		P-[redacted]	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0.1066	BQL
		P-[redacted]	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
		P-[redacted]	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
	0.1%	P-[redacted]	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL
		P-[redacted]	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0.1066
		P-[redacted]	BQL	BQL	BQL	BQL	BQL	0.1661	0.1626
		P-[redacted]	BQL	BQL	BQL	BQL	0.1359	0.1039	0.1343
	0.2%	P-[redacted]	BQL	BQL	BQL	0.1686	0.1441	0.1523	0.1271
		P-[redacted]	BQL	BQL	BQL	BQL	0.1248	0.1103	BQL
		P-[redacted]	BQL	BQL	BQL	0.1357	0.154	0.1541	0.222
		P-[redacted]	BQL	BQL	0.1571	0.1986	0.199	0.2118	0.2462

BQL：定量限界値(0.1 ng/mL)未満
－：欠測
引用先：5.3.5.1-1　表 13-1

2.7.6.1.2.4 結論

結節性硬化症の顔面皮膚病変を有する患者 36 例（成人及び小児が各 18 例）に対し、本剤 0.05%、0.1%、0.02%又はプラセボを 1 日 2 回、12 週間投与した。

その結果、有効性の主要評価項目とした投与開始 12 週後における合成変数の分布について、成人小児全体では本剤 0.05%群及び 0.2%群、成人では 0.2%群、小児では 0.05%～0.2%のすべての本剤群がプラセボ群に比べて有意に優れた。

また、有効性の副次評価項目とした腫瘤体積の改善度、紅色調の改善度及び全般改善度のそれぞれにおいて、成人における腫瘤体積の改善度を除くすべての項目で、成人小児全体、成人及び小児のいずれにおいても、本剤 0.2%群がプラセボ群に比べて有意に優れた。

有害事象は、本剤群における皮膚乾燥及び 0.2%群におけるざ瘡様皮膚炎を主とする皮膚症状が多く認められたが、いずれも治験期間中に回復し、治験継続が可能であった。また、高度の有害事象、投与中止に至る有害事象及び重篤な副作用は認められなかった。

以上より、本剤はプラセボと比べて血管線維腫を有意に改善させ、シロリムス濃度として0.2%までの忍容性は良好であることが示唆された。

2.7.6.2 検証試験

＜添付資料 5.3.5.1-2＞

2.7.6.2.1 検証試験の方法

検証試験の方法を、表 2.7.6.2-1 に示す。

表 2.7.6.2-1 検証試験の方法

試験番号	NPC-12G-1
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 2.7.6.2-1 検証試験の方法（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>表 2.7.6.2-2 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>
</table>

表 2.7.6.2-1 検証試験の方法（続き）

解析方法	【有効性解析対象集団】 本登録された症例のうち、治験薬未投与症例及び投与開始後の有効性に関する情報が得られなかった症例を除いた症例を最大の解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）とした。 【有効性の主要評価項目】 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。 【有効性の副次評価項目】 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。 【安全性解析対象集団】 治験薬が投与されたすべての症例を、安全性解析対象集団（Safety Population：SP）とした。 【安全性の評価項目】 (1) 有害事象 有害事象（副作用）は、MedDRA/J の Version 19.0 を用いて、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）に読み替えたのち、以下の集計、解析を行った。 SOC 別、PT 別の有害事象（副作用）について、適宜グループ別（全体、成人、小児）、投与群別、重症度別、重篤／非重篤別、投与部位／非投与部位別等に、発現例数を求め、発現率を算出した。有害事象の発現率は、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。 (2) 重篤な有害事象 発現症例ごとに、事象発現の経緯、経過、転帰、治験薬との因果関係等を叙述した。 (3) 重要な有害事象 投与中止に至った有害事象、皮膚刺激症状について、発現例数を求め、発現率を算出することとした。皮膚刺激症状の発現率は、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) 臨床検査、バイタルサイン 各検査項目では、グループ別（成人、小児）、投与群別、測定時期別等の連続量については、要約統計量（評価例数、平均値、SD、最小値、中央値、最大値、95%信頼区間）を算出し、カテゴリーデータ及び臨床検査値異常値の頻度については、度数集計をした。ベースライン値の群間の偏りを検証するためにカテゴリーデータに関しては、Wilcoxon 順位和検定、連続量に関しては t 検定を行った。また、連続量については検査値の変動図、散布図を作成し、カテゴリーデータについては投与前後のクロステーブルを作成した。

表 2.7.6.2-1 検証試験の方法（続き）

解析方法 （続き）	(5) 血中シロリムス濃度 本剤群で検出された濃度（定量下限値：0.1 ng/mL）について、グループ別（成人、小児）、投与群別、測定時期別等に要約統計量（例数、検出例数及び割合、平均値、SD、CV%、最小値、中央値、最大値、95%信頼区間）を算出した。 本剤群の血中濃度-時間プロット図および患者ごとの全測定時点にわたる経時測定推移図を作成した。ただし、全時点「BQL」の症例については経時測定推移図に表示しなかった。
実施施設	9 施設（日本）
実施期間	2015 年 12 月～2016 年 10 月

表 2.7.6.2-2 検査・観察項目と試験スケジュール

来院時期	同意	スクリーニング期	二重盲検期				後観察期	中止時	中止後のフォロー[d]
		来院 1	来院 2	来院 3	来院 4	来院 5	来院 6		
		スクリーニング	ベースライン	W4	W8	W12	投与終了 4 W 後	中止日	中止 4 W 後
検査観察の許容範囲		-4 W～0[a]	-1 W ～ 0[a]	±1 W	±1 W	±1 W	±1 W	+1 W	-1 ～ +2 W
同意取得	●								
仮登録		●							
本登録・割付			●						
治験薬の塗布			←―――	―――	―――	―――→			
TSC 診断		●							
適格性確認		●	●						
患者背景 身長		●							
妊娠検査[b]		●				●		●	
体重		●				●		●	
診察		●	●[c]	●	●	●	●	●	●
バイタルサイン		●	●[c]	●	●	●	●	●	●[d]
臨床検査 尿検査		●	●[c]	●		●		●	
有効性評価[e]			●	●	●	●	●	△	
血中濃度測定[f]			●	●		●		▲	
塗布状況調査[f]				●	●	●		●	
併用薬・併用療法の確認									
有害事象の確認				←―――	―――	―――	―――	―――	―――→

W ：week（週）
△ ：二重盲検期の規定来院時に中止となった場合に、可能な限り実施する。
▲ ：二重盲検期に中止となった場合に、可能な限り実施する。
a ：治験薬塗布開始日を 0 とし、許容範囲の 1 W は 7 日に相当するものとする。
b ：妊娠検査は妊娠可能な女性患者のみ実施する。
c ：スクリーニング検査が治験薬塗布開始日の 1 週間前以降のデータの場合は、そのデータを採用することも可能とする。
d ：中止後のフォロー来院が不可能な場合、電話等での確認を行うこととし、バイタルサインは測定不要とする。
e ：各病変部の写真撮影、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改善度、DLQI／CDLQI の各有効性評価
f ：血中シロリムス濃度測定時は、直前の塗布日時を確認する。塗布状況は患者日誌でも確認する。
引用先：5.3.5.1-2　表 9-3

2.7.6.2.2 検証試験の結果

2.7.6.2.2.1 患者背景

(1) 患者の内訳

検証試験の患者の内訳を、図 2.7.6.2-1 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）が割り付けられた。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。

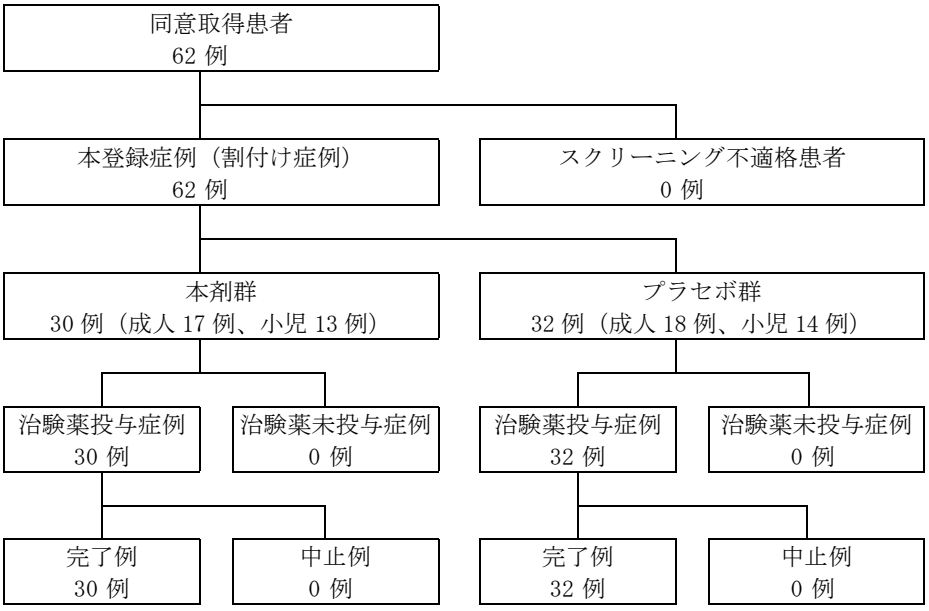


図 2.7.6.2-1 患者の内訳

引用先：5.3.5.1-2　図 10-1

(2) 人口統計学的特性

検証試験の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を、表 2.7.6.2-3 に示す。

性別は、本剤群で男性が 17 例（56.7%）、女性が 13 例（43.3%）であるのに対し、プラセボ群で男性が 11 例（34.4%）、女性が 21 例（65.6%）であり、両群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）。

てんかんの合併の有無についても、本剤群で「有」が 21 例(70.0%)、「無」が 9 例(30.0%)であったが、プラセボ群で「有」及び「無」がともに 16 例（50.0%）であり、両群間にわずかに偏りがみられた（Fisher 直接確率検定：P=0.128）。

年齢、身長、体重、遺伝子診断の有無、知的能力障害の合併の有無、mTOR 阻害剤及びタクロリムス外用剤の前治療の有無は、両群間で偏りは認められなかった。

表 2.7.6.2-3 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

項目	カテゴリー	本剤群 (n=30)	プラセボ群 (n=32)	検定結果 a)
性別	男	17(56.7%)	11(34.4%)	P=0.125
	女	13(43.3%)	21(65.6%)	
年齢(歳)	3～5 歳	0(0.0%)	0(0.0%)	P=1.000
	6～11 歳	6(20.0%)	6(18.8%)	
	12～18 歳	7(23.3%)	8(25.0%)	
	19 歳以上	17(56.7%)	18(56.3%)	
	小児（18 歳以下）	13(43.3%)	14(43.8%)	P=1.000
	成人（19 歳以上）	17(56.7%)	18(56.3%)	
	平均値（標準偏差）	21.6(11.15)	23.3(12.61)	P=0.574
	中央値（最小値,最大値）	20.5(7,48)	20.0(6,53)	
身長(cm)	平均値（標準偏差）	156.83(14.652)	156.21(14.002)	P=0.865
	中央値（最小値,最大値）	160.50 (120.8,175.8)	158.55 (111.9,174.0)	
体重(kg)	平均値（標準偏差）	49.34(14.646)	53.67(17.394)	P=0.294
	中央値（最小値,最大値）	52.15(20.6,79.7)	53.30(22.0,88.8)	
遺伝子診断の有無	有	0(0.0%)	1(3.1%)	P=1.000
	無	30(100.0%)	31(96.9%)	
TSC1 変異の有無	有	該当なし	0(0.0%)	-
	無	該当なし	1(100.0%)	
TSC2 変異の有無	有	該当なし	0(0.0%)	-
	無	該当なし	1(100.0%)	
合併症（知的能力障害）b)	有	14(46.7%)	12(37.5%)	P=0.607
	無	16(53.3%)	20(62.5%)	
合併症（てんかん）c)	有	21(70.0%)	16(50.0%)	P=0.128
	無	9(30.0%)	16(50.0%)	
前治療薬 mTOR 阻害剤の有無	有	7(23.3%)	11(34.4%)	P=0.408
	無	23(76.7%)	21(65.6%)	
前治療薬 タクロリムス外用剤の有無	有	0(0.0%)	0(0.0%)	-
	無	30(100.0%)	32(100.0%)	

a) Fisher 直接確率検定又は t 検定（α=0.15）
b) 合併症「知的能力障害」：PT 名「知的能力障害」「重度精神遅滞」「自閉症」
c) 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」
引用先：5.3.5.1-2　表 11-2

(3) 結節性硬化症の臨床症状の有無

スクリーニング時点における結節性硬化症の大症状及び小症状の有無を、表 2.7.6.2-4 に示す。

表 2.7.6.2-4 結節性硬化症の臨床症状の有無

項目		有無	NPC-12G 群 (n=30)	プラセボ群 (n=32)	P 値*
大症状	低色素性白斑(3 個以上、直径 5mm 以上)	有	17(56.7%)	22(68.8%)	P=0.431
		無	13(43.3%)	10(31.3%)	
	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%)	-
		無	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
		無	16(53.3%)	20(62.5%)	
	シャグリンパッチ(隆起革様皮)	有	19(63.3%)	20(62.5%)	P=1.000
		無	11(36.7%)	12(37.5%)	
	多発性網膜過誤腫	有	5(16.7%)	9(28.1%)	P=0.367
		無	25(83.3%)	23(71.9%)	
	皮質異形成	有	16(53.3%)	21(65.6%)	P=0.438
		無	14(46.7%)	11(34.4%)	
	上衣下結節	有	19(63.3%)	24(75.0%)	P=0.411
		無	11(36.7%)	8(25.0%)	
	上衣下巨細胞性星細胞腫	有	4(13.3%)	2(6.3%)	P=0.418
		無	26(86.7%)	30(93.8%)	
	心横紋筋腫	有	3(10.0%)	6(18.8%)	P=0.475
		無	27(90.0%)	26(81.3%)	
	リンパ脈管筋腫症(LAM)	有	5(16.7%)	7(21.9%)	P=0.751
		無	25(83.3%)	25(78.1%)	
	血管筋脂肪腫(2 個以上)	有	18(60.0%)	16(50.0%)	P=0.456
		無	12(40.0%)	16(50.0%)	
小症状	散在性(Confetti)皮膚病変	有	1(3.3%)	3(9.4%)	P=0.613
		無	29(96.7%)	29(90.6%)	
	歯エナメル陥凹(3 ヵ所以上)	有	11(36.7%)	5(15.6%)	P=0.083
		無	19(63.3%)	27(84.4%)	
	口腔内線維腫(2 個以上)	有	5(16.7%)	3(9.4%)	P=0.467
		無	25(83.3%)	29(90.6%)	
	網膜無色斑	有	2(6.7%)	1(3.1%)	P=0.607
		無	28(93.3%)	31(96.9%)	
	多発性腎嚢胞	有	6(20.0%)	5(15.6%)	P=0.746
		無	24(80.0%)	27(84.4%)	
	非腎臓性過誤腫	有	5(16.7%)	7(21.9%)	P=0.751
		無	25(83.3%)	25(78.1%)	

*：Fisher 直接確率検定
引用先：5.3.5.1-2　表 14.1.6

2.7.6.2.2.2 有効性に関する結果

有効性の解析対象は、治験薬未投与症例及び投与開始後の有効性に関する情報が得られなかった症例を除いた最大の解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）とした。解析対象集団及び有効性評価項目別の解析対象例数を、表 2.7.6.2-5 に示す。

本登録症例数は 62 例であり、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）が割り付けられた。治験薬未投与症例及び投与開始後の有効性に関する情報が得られなかった症例はなく、FAS は 62 例（本剤群 30 例、プラセボ群 32 例）であった。血管線維腫の評価対象例は、FAS と同一であった。

頭部の白斑及び局面の改善度の評価対象例数は、各々9 例（本剤群 4 例：成人 1 例、小児 3 例、プラセボ群 5 例：成人 0 例、小児 5 例）及び 29 例（本剤群 13 例：成人 5 例、小児 8 例、プラセボ群 16 例：成人 7 例、小児 9 例）であった。

DLQI 及び CDLQI の評価対象例数は、本剤群 26 例（成人 15 例、小児 11 例）、プラセボ群 28 例（成人 15 例、小児 13 例）であった。

表 2.7.6.2-5 解析対象集団及び有効性評価項目別の解析対象例数

評価項目	群	全体	成人	小児
安全性解析対象	本剤	30	17	13
	プラセボ	32	18	14
FAS	本剤	30	17	13
	プラセボ	32	18	14
血管線維腫	本剤	30	17	13
	プラセボ	32	18	14
頭部の白斑	本剤	4	1	3
	プラセボ	5	0	5
頭部の局面	本剤	13	5	8
	プラセボ	16	7	9
DLQI 及び CDLQI	本剤	26	15	11
	プラセボ	28	15	13

引用先：5.3.5.1-2　表 11-1

(1) 主要評価項目

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 2.7.6.2-6 に示す。

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 2.7.6.2-6 投与開始 12 週後の血管線維腫の改善度（中央写真判定）

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	検定結果[a)]
全体	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

引用先：5.3.5.1-2　表 11-3

(2) 副次評価項目

1) 血管線維腫の改善度（中央写真判定）

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の分布を、表 2.7.6.2-7 に示す。

血管線維腫の改善度は、投与開始 4、8、12 週後及び投与終了 4 週後のいずれの時点においても、また、全体、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（Wilcoxon 順位和検定：投与終了 4 週後の小児集団では P=0.004、他はいずれも P<0.001）。

表 2.7.6.2-7 血管線維腫の改善度の分布（中央写真判定）

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	検定結果 a)
全体	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)	
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

2) 血管線維腫の改善度（治験責任医師等の判定）

治験責任医師等の判定による投与開始 12 週後の血管線維腫の改善度は、全体、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（Wilcoxon 順位和検定：各々P=0.002、P=0.039、P=0.025）。

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、成人では有意差が認められなかったが、全体及び小児では、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が認められた（Wilcoxon 順位和検定、各々全体：P=0.012、P=0.008、P=0.014、小児：P=0.001、P=0.008、P=0.013）。

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）

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度の分布を、表 2.7.6.2-8 に示す。

血管線維腫の大きさの改善度は、全体、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：投与終了 4 週後の成人集団では 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の分布は、全体で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（Wilcoxon 順位和検定：各々 P=0.003、P=0.014、P<0.001、P=0.005）。成人では、投与開始 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（Wilcoxon 順位和検定：P=0.037）、小児ではいずれの評価時点においても両群間に有意差が認められた（Wilcoxon 順位和検定：各々P=0.002、P=0.019、P=0.008、P=0.009）。

なお、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、中央写真判定と治験責任医師等の判定にはおおむね一致性が認められた。

表 2.7.6.2-8 血管線維腫の大きさの改善度の分布（中央写真判定）

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	検定結果 a)
全体	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)	
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

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）

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度の分布を、表 2.7.6.2-9 に示す。

血管線維腫の紅色調の改善度は、全体、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：投与開始 8 週後の成人集団及び投与開始 4 週後の小児集団では P=0.001、投与終了 4 週後の小児集団では P=0.032、他はいずれも P<0.001）。

治験責任医師等の判定に関しては、全体では、投与開始 8 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（Wilcoxon 順位和検定：P=0.046）。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 4 及び 8 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（Wilcoxon 順位和検定：各々 P=0.013、P=0.016）。

表 2.7.6.2-9 血管線維腫の紅色調の改善度の分布（中央写真判定）

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	検定結果 a)
全体	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)	
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

5）頭部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）

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（首から上）の白斑及び局面の改善度の分布を、それぞれ表 2.7.6.2-10 及び表 2.7.6.2-11 に示す。

頭部白斑の改善度は、全体及び小児では、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。成人では、頭部の白斑を有する患者は本剤群の 1 例のみであり、プラセボ群と比較できなかった。治験責任医師等による判定も同様であった。

頭部局面の改善度は、全体では投与開始 4、8 及び 12 週後で本剤群とプラセボ群との間に有意差が認められた（Wilcoxon 順位和検定：各々P=0.003、P=0.004、P=0.002）。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。小児では、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(Wilcoxon 順位和検定：各々P=0.017、P=0.014、P=0.016)。

治験責任医師等の判定に関しては、全体では投与開始 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（Wilcoxon 順位和検定：各々P=0.035、P=0.026、P=0.021）。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 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（Wilcoxon 順位和検定：各々P=0.023、P=0.008、P=0.024）。

表 2.7.6.2-10 頭部の白斑の改善度の分布（中央写真判定）

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	検定結果 a)
全体	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)	
成人	投与開始4週後	本剤	1	0(0.0)	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	-
		プラセボ	0	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	
	投与開始8週後	本剤	1	0(0.0)	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	-
		プラセボ	0	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	
	投与開始12週後	本剤	1	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	-
		プラセボ	0	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	
	投与終了4週後	本剤	1	0(0.0)	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	-
		プラセボ	0	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	
小児	投与開始4週後	本剤	3	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)	2(66.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.608
		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	3	0(0.0)	0(0.0)	2(66.7)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.693
		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	3	0(0.0)	0(0.0)	3(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.731
		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	3	0(0.0)	1(33.3)	2(66.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	P=0.168
		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 2.7.6.2-11 頭部の局面の改善度の分布（中央写真判定）

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	検定結果 a)
全体	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)	
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

6）主要評価項目及び副次評価項目(1)～(5)における改善率

投与開始 4、8、12 週後及び投与終了 4 週後における上記の各種改善度評価において、「改善」又は「著明改善」と判定された患者の割合を「改善率」として評価した。

a）血管線維腫

中央写真判定による血管線維腫の改善率を、表 2.7.6.2-12 に示す。

全体では、本剤群の投与開始 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率は、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、プラセボ群はいずれの評価時点においても 0.0%（0/32 例）であり、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：各々P=0.010、P<0.001、P<0.001）。

成人では、本剤群は各々23.5%（4/17 例）、29.4%（5/17 例）、41.2%（7/17 例）及び 11.8%（2/17 例）であり、全体と同様に投与開始 12 週後に最も高い改善率を示した。一方、プラセボ群はいずれも 0.0%（0/18 例）であり、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：各々P=0.045、P=0.019、P=0.003）。

小児では、本剤群は各々15.4%（2/13 例）、61.5%（8/13 例）、84.6%（11/13 例）及び 7.7%（1/13 例）であり、全体と同様に投与開始 12 週後に最も高い改善率を示した。一方、プラセボ群はいずれも 0.0%（0/14 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：ともに P<0.001）。

治験責任医師等の判定では、血管線維腫の改善率は全体、成人及び小児のいずれについても、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 2.7.6.2-12 血管線維腫の改善率（中央写真判定）

集団	時期	群	例数	改善 a)	非改善 b)	検定結果 c)
全体	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)	
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

b）血管線維腫の大きさ

中央写真判定による血管線維腫の大きさの改善率を、表 2.7.6.2-13 に示す。

全体では、本剤群の投与開始 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率は、各々23.3%（7/30 例）、43.3%（13/30 例）、60.0%（18/30 例）及び 10.0%（3/30 例）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）であった。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：各々 P=0.004、P<0.001、P<0.001）。

成人でも、本剤群は各々23.5%（4/17 例）、35.3%（6/17 例）、41.2%（7/17 例）及び 5.9%（1/17 例）と投与開始 12 週後に最も高い改善率を示した。一方、プラセボ群はいずれも 0.0%（0/18 例）であった。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：各々P=0.045、P=0.008 及び P=0.003）。

小児でも、本剤群は各々23.1%（3/13 例）、53.8%（7/13 例）、84.6%（11/13 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、プラセボ群は各々0.0%（0/14 例）、7.1%（1/14 例）、7.1%（1/14 例）及び 0.0%（0/14 例）であった。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：各々P=0.013、P<0.001）。

治験責任医師等の判定では、全体では投与開始 8 及び 12 週後において、本剤群がプラセボ群と比較して有意に高く（各々P=0.050、P=0.040）、本剤群では投与開始 12 週後に最も高い改善率を示した。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=0.041）。

表 2.7.6.2-13 血管線維腫の大きさの改善率（中央写真判定）

集団	時期	群	例数	改善 a)	非改善 b)	検定結果 c)
全体	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)	
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

c）血管線維腫の紅色調

中央写真判定による血管線維腫の紅色調の改善率を、表 2.7.6.2-14 に示す。

全体では、本剤群の投与開始 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率は、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、プラセボ群はいずれも 0.0%（0/32 例）であった。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：ともに P<0.001）。

成人でも、本剤群は各々17.6%（3/17 例）、23.5%（4/17 例）、35.3%（6/17 例）及び 11.8%（2/17 例）と投与開始 12 週後に最も高い改善率を示した。一方、プラセボ群はいずれも 0.0%（0/18 例）であった。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：各々P=0.045、P=0.008）。

小児でも、本剤群は各々0.0%（0/13 例）、38.5%（5/13 例）、46.2%（6/13 例）及び 7.7%（1/13 例）と投与開始 12 週後に最も高い改善率を示した。一方、プラセボ群はいずれも 0.0%（0/14 例）であった。投与開始 8 及び 12 週後で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：各々P=0.016、P=0.006）。

治験責任医師等の判定では、全体では投与開始 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）。成人及び小児については、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。

表 2.7.6.2-14 血管線維腫の紅色調の改善率（中央写真判定）

集団	時期	群	例数	改善 a)	非改善 b)	検定結果 c)
全体	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)	
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

d）頭部の白斑

中央写真判定による頭部の白斑の改善率を、表 2.7.6.2-15 に示す。

全体では、本剤群の投与開始 4、8、12 週後及び投与終了 4 週後における白斑の改善率は、各々 0.0%（0/4 例）、0.0%（0/4 例）、25.0%（1/4 例）及び 25.0%（1/4 例）であった。一方、プラセボ群は各々0.0%（0/5 例）、20.0%（1/5 例）、40.0%（2/5 例）及び 0.0%（0/5 例）であった。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。

成人では、症例数が本剤群の 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、本剤群は各々0.0%（0/3 例）、0.0%（0/3 例）、0.0%（0/3 例）及び 33.3%（1/3 例）であった。一方、プラセボ群は各々0.0%（0/5 例）、20.0%（1/5 例）、40.0%（2/5 例）及び 0.0%（0/5 例）であった。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。

治験責任医師等の判定では、全体及び小児で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 2.7.6.2-15 頭部の白斑の改善率（中央写真判定）

集団	時期	群	例数	改善 a)	非改善 b)	検定結果 c)
全体	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)	
成人	投与開始 4 週後	本剤	1	0(0.0)	1(100.0)	-
		プラセボ	0	0(-)	0(-)	
	投与開始 8 週後	本剤	1	0(0.0)	1(100.0)	-
		プラセボ	0	0(-)	0(-)	
	投与開始 12 週後	本剤	1	1(100.0)	0(0.0)	-
		プラセボ	0	0(-)	0(-)	
	投与終了 4 週後	本剤	1	0(0.0)	1(100.0)	-
		プラセボ	0	0(-)	0(-)	
小児	投与開始 4 週後	本剤	3	0(0.0)	3(100.0)	-
		プラセボ	5	0(0.0)	5(100.0)	
	投与開始 8 週後	本剤	3	0(0.0)	3(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	3	0(0.0)	3(100.0)	P=0.464
		プラセボ	5	2(40.0)	3(60.0)	
	投与終了 4 週後	本剤	3	1(33.3)	2(66.7)	P=0.375
		プラセボ	5	0(0.0)	5(100.0)	

例数（%）
a）改善率：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

e）頭部の局面

中央写真判定による頭部の局面の改善率を、表 2.7.6.2-16 に示す。

全体では、本剤群の投与開始 4、8、12 週後及び投与終了 4 週後における局面の改善率は、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）であった。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：各々P=0.030、P=0.026）。

成人では、本剤群は各々0.0%（0/5 例）、60.0%（3/5 例）、40.0%（2/5 例）及び 20.0%（1/5 例）と投与開始 8 週後に最も高い改善率を示した。一方、プラセボ群はいずれも 0.0%（0/7 例）であり、投与開始 8 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：P=0.045）。

小児では、本剤群は各々12.5%（1/8 例）、12.5%（1/8 例）、50.0%（4/8 例）及び 12.5%（1/8 例）、プラセボ群は各々0.0%（0/8 例）、0.0%（0/9 例）、11.1%（1/9 例）及び 11.1%（1/9 例）であったが、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。

治験責任医師等の判定では、全体、成人及び小児のいずれについても、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 2.7.6.2-16 頭部の局面の改善率（中央写真判定）

集団	時期	群	例数	改善 a)	非改善 b)	検定結果 c)
全体	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)	
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

7）DLQI 及び CDLQI の合計スコアの変化量

投与開始 4、8、12 週後及び投与終了 4 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を、表 2.7.6.2-17 に示す。

16 歳未満の患者を対象に実施した CDLQI 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。

16 歳以上の患者を対象に実施した DLQI 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 2.7.6.2-17 DLQI 及び CDLQI の合計スコアのベースラインからの変化量

集団	時期	項目	本剤群 (n=30)	プラセボ群 (n=32)	検定結果 a)
16 歳未満* CDLQI を使用	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
16 歳以上* DLQI を使用	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

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

2.7.6.2.2.3 安全性に関する結果

安全性の解析対象は、治験薬が投与されたすべての症例とした。安全性の解析対象集団は、最大の解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）及び有効性の解析対象集団と同一の集団であった。

有害事象は、事象名を「MedDRA/J の Version 19.0」を用いて、器官別大分類（SOC）、基本語（PT）別に読み替えて集計した。有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断された事象を、副作用として取り扱った。

発現した有害事象及び副作用の一覧を、表 2.7.6.2-18 に示す。

有害事象の発現率は、本剤群で 90.0%（27/30 例、66 件）、プラセボ群で 68.8%（22/32 例、50 件）であった。副作用の発現率は、本剤群で 73.3%（22/30 例、39 件）、プラセボ群で 46.9%（15/32 例、26 件）であった。

主な有害事象は、本剤群では、皮膚乾燥及び適用部位刺激感が各 11 例（36.7%）、そう痒症が 7 例（23.3%）、インフルエンザが 3 例（10.0%）、ざ瘡が 2 例（6.7%）、プラセボ群では、適用部位刺激感が 9 例（28.1%）、そう痒症及び皮膚乾燥が各 4 例（12.5%）、鼻咽頭炎が 3 例（9.4%）、眼刺激、上気道の炎症、口内炎及び皮膚擦過傷が各 2 例（6.3%）であった。いずれの事象も、重症度は軽度又は中等度であり、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。

主な副作用は、本剤群では、皮膚乾燥及び適用部位刺激感が各 11 例（36.7%）、そう痒症が 5 例（16.7%）、ざ瘡が 2 例（6.7%）、一方、プラセボ群では、適用部位刺激感が 9 例（28.1%）、皮膚乾燥及びそう痒症が各 4 例（12.5%）、眼刺激が 2 例（6.3%）であった。

重篤な有害事象は、本剤群で 1 例 2 件（急性膵炎、胃出血）認められた。胃出血は本剤との因果関係が否定されたが、急性膵炎は本剤との因果関係は否定されなかった。死亡例の報告はなかった。

投与中止に至った有害事象は、両群ともに認められなかった。

皮膚刺激症状に該当する有害事象の発現率は、本剤群で 80.0%（24/30 例、37 件）、プラセボ群で 46.9%（15/32 例、27 件）であり、両群間に有意差が認められた（Fisher 直接確率検定：P=0.009）。また、皮膚乾燥の発現率は、本剤群（36.7%）とプラセボ群（12.5%）との間に有意差が認められた（Fisher 直接確率検定：P=0.038）。皮膚刺激症状に該当する副作用の発現率は、本剤群で 70.0%（21/30 例、33 件）、プラセボ群で 46.9%（15/32 例、24 件）であった。

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。

本剤群における血中シロリムス濃度の要約統計量を、表 2.7.6.2-19 に示す。投与開始 4 及び 12 週後の血中シロリムス濃度の平均値（検出例数／測定例数）は、成人では各々0.241 ng/mL（15/17 例）及び 0.269 ng/mL（11/17 例）、小児では各々0.193 ng/mL（12/13 例）及び 0.207 ng/mL（10/13 例）であり、成人と小児との間に大きな差はなかった。検出された濃度は、シロリムス錠剤（ラパリムス®錠）を経口投与した際の血中濃度と比較すると、極めて低値であった。

表 2.7.6.2-18 有害事象及び副作用発現一覧

SOC 名 PT 名	有害事象					副作用			
	本剤群 (n=30)		プラセボ群 (n=32)		検定結果 [a)]	本剤群 (n=30)		プラセボ群 (n=32)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)		件数	例数(%)	件数	例数(%)
合計	66	27(90.0)	50	22(68.8)	P=0.061	39	22(73.3)	26	15(46.9)
感染症および寄生虫症	**7**	**7(23.3)**	**7**	**7(21.9)**	**P=1.000**	**0**	**0(0.0)**	**1**	**1(3.1)**
胃腸炎	1	1(3.3)	0	0(0.0)	P=0.484	0	0(0.0)	0	0(0.0)
麦粒腫	1	1(3.3)	0	0(0.0)	P=0.484	0	0(0.0)	0	0(0.0)
膿痂疹	0	0(0.0)	1	1(3.1)	P=1.000	0	0(0.0)	0	0(0.0)
インフルエンザ	3	3(10.0)	0	0(0.0)	P=0.107	0	0(0.0)	0	0(0.0)
鼻咽頭炎	1	1(3.3)	3	3(9.4)	P=0.613	0	0(0.0)	0	0(0.0)
副鼻腔炎	0	0(0.0)	1	1(3.1)	P=1.000	0	0(0.0)	1	1(3.1)
扁桃炎	0	0(0.0)	1	1(3.1)	P=1.000	0	0(0.0)	0	0(0.0)
外陰部腟カンジダ症	1	1(3.3)	0	0(0.0)	P=0.484	0	0(0.0)	0	0(0.0)
口腔ヘルペス	0	0(0.0)	1	1(3.1)	P=1.000	0	0(0.0)	0	0(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**2**	**2(6.7)**	**0**	**0(0.0)**	**P=0.230**	**0**	**0(0.0)**	**0**	**0(0.0)**
リンパ管腫	1	1(3.3)	0	0(0.0)	P=0.484	0	0(0.0)	0	0(0.0)
腎血管筋脂肪腫	1	1(3.3)	0	0(0.0)	P=0.484	0	0(0.0)	0	0(0.0)
免疫系障害	**1**	**1(3.3)**	**0**	**0(0.0)**	**P=0.484**	**0**	**0(0.0)**	**0**	**0(0.0)**
季節性アレルギー	1	1(3.3)	0	0(0.0)	P=0.484	0	0(0.0)	0	0(0.0)
精神障害	**0**	**0(0.0)**	**1**	**1(3.1)**	**P=1.000**	**0**	**0(0.0)**	**0**	**0(0.0)**
不眠症	0	0(0.0)	1	1(3.1)	P=1.000	0	0(0.0)	0	0(0.0)
神経系障害	**0**	**0(0.0)**	**2**	**2(6.3)**	**P=0.492**	**0**	**0(0.0)**	**1**	**1(3.1)**
てんかん	0	0(0.0)	1	1(3.1)	P=1.000	0	0(0.0)	0	0(0.0)
錯感覚	0	0(0.0)	1	1(3.1)	P=1.000	0	0(0.0)	1	1(3.1)
眼障害	**2**	**2(6.7)**	**2**	**2(6.3)**	**P=1.000**	**2**	**2(6.7)**	**2**	**2(6.3)**
眼刺激	1	1(3.3)	2	2(6.3)	P=1.000	1	1(3.3)	2	2(6.3)
眼充血	1	1(3.3)	0	0(0.0)	P=0.484	1	1(3.3)	0	0(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2**	**1(3.3)**	**2**	**2(6.3)**	**P=1.000**	**0**	**0(0.0)**	**0**	**0(0.0)**
鼻出血	2	1(3.3)	0	0(0.0)	P=0.484	0	0(0.0)	0	0(0.0)
上気道の炎症	0	0(0.0)	2	2(6.3)	P=0.492	0	0(0.0)	0	0(0.0)
胃腸障害	**5**	**4(13.3)**	**5**	**4(12.5)**	**P=1.000**	**1**	**1(3.3)**	**0**	**0(0.0)**
腹痛	1	1(3.3)	0	0(0.0)	P=0.484	0	0(0.0)	0	0(0.0)
下痢	0	0(0.0)	1	1(3.1)	P=1.000	0	0(0.0)	0	0(0.0)
腸炎	1	1(3.3)	0	0(0.0)	P=0.484	0	0(0.0)	0	0(0.0)
胃出血	1	1(3.3)	0	0(0.0)	P=0.484	0	0(0.0)	0	0(0.0)
急性膵炎	1	1(3.3)	0	0(0.0)	P=0.484	1	1(3.3)	0	0(0.0)
口内炎	1	1(3.3)	2	2(6.3)	P=1.000	0	0(0.0)	0	0(0.0)
嘔吐	0	0(0.0)	1	1(3.1)	P=1.000	0	0(0.0)	0	0(0.0)
口の錯感覚	0	0(0.0)	1	1(3.1)	P=1.000	0	0(0.0)	0	0(0.0)
皮膚および皮下組織障害	**29**	**19(63.3)**	**13**	**8(25.0)**	**P=0.004**	**24**	**16(53.3)**	**10**	**7(21.9)**
ざ瘡	2	2(6.7)	0	0(0.0)	P=0.230	2	2(6.7)	0	0(0.0)
脱毛症	0	0(0.0)	1	1(3.1)	P=1.000	0	0(0.0)	0	0(0.0)
円形脱毛症	1	1(3.3)	0	0(0.0)	P=0.484	0	0(0.0)	0	0(0.0)
ざ瘡様皮膚炎	1	1(3.3)	0	0(0.0)	P=0.484	1	1(3.3)	0	0(0.0)
アトピー性皮膚炎	0	0(0.0)	1	1(3.1)	P=1.000	0	0(0.0)	0	0(0.0)
接触性皮膚炎	1	1(3.3)	0	0(0.0)	P=0.484	0	0(0.0)	0	0(0.0)
皮膚乾燥	12	11(36.7)	5	4(12.5)	P=0.038	12	11(36.7)	5	4(12.5)
紅斑	1	1(3.3)	0	0(0.0)	P=0.484	0	0(0.0)	0	0(0.0)
そう痒症	7	7(23.3)	6	4(12.5)	P=0.329	5	5(16.7)	5	4(12.5)
皮膚刺激	1	1(3.3)	0	0(0.0)	P=0.484	1	1(3.3)	0	0(0.0)
皮脂欠乏症	1	1(3.3)	0	0(0.0)	P=0.484	1	1(3.3)	0	0(0.0)
皮膚出血	2	1(3.3)	0	0(0.0)	P=0.484	2	1(3.3)	0	0(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**1**	**1(3.3)**	**0**	**0(0.0)**	**P=0.484**	**0**	**0(0.0)**	**0**	**0(0.0)**
背部痛	1	1(3.3)	0	0(0.0)	P=0.484	0	0(0.0)	0	0(0.0)
腎および尿路障害	**1**	**1(3.3)**	**0**	**0(0.0)**	**P=0.484**	**1**	**1(3.3)**	**0**	**0(0.0)**
蛋白尿	1	1(3.3)	0	0(0.0)	P=0.484	1	1(3.3)	0	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**13**	**13(43.3)**	**12**	**11(34.4)**	**P=0.603**	**11**	**11(36.7)**	**11**	**10(31.3)**
適用部位刺激感	11	11(36.7)	9	9(28.1)	P=0.589	11	11(36.7)	9	9(28.1)
異常感	0	0(0.0)	2	1(3.1)	P=1.000	0	0(0.0)	2	1(3.1)
発熱	1	1(3.3)	1	1(3.1)	P=1.000	0	0(0.0)	0	0(0.0)
腫脹	1	1(3.3)	0	0(0.0)	P=0.484	0	0(0.0)	0	0(0.0)

表 2.7.6.2-18 有害事象及び副作用発現一覧（続き）

SOC 名 PT 名	有害事象					副作用			
	本剤群 (n=30)		プラセボ群 (n=32)		検定結果 a)	本剤群 (n=30)		プラセボ群 (n=32)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)		件数	例数(%)	件数	例数(%)
臨床検査	1	1(3.3)	2	2(6.3)	P=1.000	0	0(0.0)	0	0(0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0(0.0)	1	1(3.1)	P=1.000	0	0(0.0)	0	0(0.0)
血圧低下	1	1(3.3)	0	0(0.0)	P=0.484	0	0(0.0)	0	0(0.0)
血中トリグリセリド増加	0	0(0.0)	1	1(3.1)	P=1.000	0	0(0.0)	0	0(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2	2(6.7)	4	4(12.5)	P=0.672	0	0(0.0)	1	1(3.1)
節足動物刺傷	1	1(3.3)	0	0(0.0)	P=0.484	0	0(0.0)	0	0(0.0)
引っかき傷	0	0(0.0)	1	1(3.1)	P=1.000	0	0(0.0)	0	0(0.0)
挫傷	0	0(0.0)	1	1(3.1)	P=1.000	0	0(0.0)	0	0(0.0)
皮膚擦過傷	0	0(0.0)	2	2(6.3)	P=0.492	0	0(0.0)	1	1(3.1)
皮膚創傷	1	1(3.3)	0	0(0.0)	P=0.484	0	0(0.0)	0	0(0.0)

MedDRA/J Ver.19.0
同一症例の同一 PT は 1 例とカウントした。
a) Fisher 直接確率検定
引用先：5.3.5.1-2　表 12-3

表 2.7.6.2-19 血中シロリムス濃度の要約統計量（本剤群）

項目		ベースライン (ng/mL)	投与開始 4 週後 (ng/mL)	投与開始 12 週後 (ng/mL)
全体	測定例数	30	30	30
	検出例数（%）	0(-)	27(90.0)	21(70.0)
	平均値（標準偏差）	-	0.220（0.0751）	0.239（0.1083）
	中央値	-	0.218	0.212
	最小値，最大値	-	0.10, 0.39	0.11, 0.50
成人	測定例数	17	17	17
	検出例数（%）	0(-)	15(88.2)	11(64.7)
	平均値（標準偏差）	-	0.241（0.0766）	0.269（0.1183）
	中央値	-	0.222	0.265
	最小値,最大値	-	0.14, 0.39	0.12, 0.50
小児	測定例数	13	13	13
	検出例数（%）	0(-)	12(92.3)	10(76.9)
	平均値（標準偏差）	-	0.193（0.0666）	0.207（0.0911）
	中央値	-	0.180	0.185
	最小値,最大値	-	0.10, 0.29	0.11, 0.41

引用先：5.3.5.1-2　表 12-10

2.7.6.2.2.4 結論

本剤 0.2%の 1 日 2 回の 12 週間投与は、結節性硬化症に伴う血管線維腫及び局面に対して有効であり、忍容性も良好であったことから、結節性硬化症に伴う皮膚病変に対する局所治療として有用であると考えられた。

2.7.6.3 長期試験

＜添付資料 5.3.5.2-1＞
＜添付資料 5.3.5.2-2＞

2.7.6.3.1 長期試験の方法

長期試験の方法を、表 2.7.6.3-1 に示す。

表 2.7.6.3-1 長期試験の方法

試験番号	NPC-12G-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 50 cm^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。

表 2.7.6.3-1 長期試験の方法（続き）

<table>
<tr><td>投与量（続き）</td><td>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。
<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 rowspan="2">5 歳以下</td><td rowspan="2">0.8 m²未満</td><td rowspan="2">400 mg</td><td>①約 2～3 cm 分</td><td rowspan="2">10g チューブ 2 本</td></tr>
<tr><td>②約 1 cm 分</td></tr>
<tr><td rowspan="2">6～11 歳</td><td rowspan="2">0.8 m²以上
1.3 m²未満</td><td rowspan="2">600 mg</td><td>①約 3～4 cm 分</td><td rowspan="2">10g チューブ 2 本</td></tr>
<tr><td>②約 1.5～2 cm 分</td></tr>
<tr><td rowspan="2">12 歳以上</td><td rowspan="2">1.3 m²以上</td><td rowspan="2">800 mg</td><td>①約 4～5 cm 分</td><td rowspan="2">10g チューブ 3 本</td></tr>
<tr><td>②約 2.5 cm 分</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>表 2.7.6.3-2、表 2.7.6.3-3 を参照</td></tr>
<tr><td>評価項目及び
解析方法</td><td>【安全性解析対象集団】
治験薬が投与されたすべての症例を、安全性解析対象集団（Safety Population：SP）とした。
【主要評価項目（安全性）及び解析方法】
(1) 有害事象に伴う中止率（Kaplan-Meier 曲線）
有害事象に伴う中止率を Kaplan-Meier 法により推定した。
(2) 中止に至る有害事象
適宜グループ別（全体、成人、小児等）、発現時期別、重症度別等に、発現例数を求め、発現率を算出するとともに、その内容を個別に検討した。
【副次評価項目（安全性）及び解析方法】
(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
いずれも適宜グループ別（全体、成人、小児等）、発現時期別、重症度別等に、発現例数を求め、発現率を算出した。
(7) 臨床検査、バイタルサイン
各検査項目について、連続量データに関しては実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量並びにベースラインからの変化量に対する対応のある t 検定結果を算出し、カテゴリーデータに関しては度数集計及び投与前後の検査値に対して Wilcoxon 符号付順位検定を実施した。また、検査値の変動図、異常値の集計、散布図又は投与前後のクロステーブルを作成した。
(8) 血中シロリムス濃度
検出された症例を対象とし、グループ別（全体、成人、小児等）、測定時期別に要約統計量を算出した。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.3-1 長期試験の方法（続き）

評価項目及び解析方法（続き）	【有効性解析対象集団】 本登録された症例のうち、治験薬未投与症例及び投与開始後の有効性に関する情報が得られなかった症例を除いた症例を最大の解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）とした。 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、本報告（12 ヵ月報告）においては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い。 【副次評価項目（有効性）及び解析方法】 投与開始 4、8、12、26、39、52 週後における (1) 血管線維腫の改善度（中央写真判定及び治験責任医師等） (2) 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） (3) 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） (4) 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） いずれもグループごと（全体、成人、小児等）に時期別、改善度別に、症例数、割合及び正確な 95%信頼区間を算出した。また、改善度の順序データに対して要約統計量を算出した。 (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） グループごと（全体、成人、小児等）に、時期別に「改善」以上（「著明改善」又は「改善」）の症例数、割合（改善率）及び正確な 95%信頼区間を算出した。また、すべての改善率に対して、経時推移図を作成した。 (6) DLQI／CDLQI 合計スコアのベースラインからの変化量 グループごと（全体、成人、小児等）に合計スコアの実測値及びベースラインからの変化量について、評価時期別に要約統計量を算出した。また、ベースラインからの変化量に対して対応のある t 検定を実施した。 投与開始 12、26、39、52 週後における (7) 患者満足度 グループごと（全体、成人、小児等）に時期別、患者満足度別に症例数及び割合を算出した。 各症例が投与開始 52 週後（12 ヵ月後）の観察を終了した日までのデータで、12 ヵ月中間解析を実施した。ただし、6 ヵ月中間解析時のデータに有害事象等の投与開始 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。

表 2.7.6.3-2 検査・観察項目と試験スケジュール（治験開始 12 ヵ月後時点まで）

SCR：スクリーニング、BL:ベースライン、TEL：電話連絡、W:week（週）、M：month（月）

来院/TEL 時期	同意	非盲検投与期														中止時	中止後のフォロー
		0	1	2	3	4	5	6	7	TEL 1	TEL 2	8	TEL 3	TEL 4	9		
		SCR	BL	W4	W8	W12 M3	W16	W21	W26 M6	W30	W34	W39 M9	W43	W47	W52 M12	中止日 ～＋1W	中止後 3～6W
検査観察の許容範囲[a]		−4W ～0[a]	−1W ～0[a]	±1W	±1W	±1W	±1W	±2W	±1W	±2W	±2W	±2W	±2W	±2W	±2W		
同意取得	●																
登録		○	●														
治験薬塗布			←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→		
TSC 診断		○															
適格性確認		○	●														
患者背景		○	△														
身長		○	△						□						□		
妊娠検査[b]		○	△						●						●	●[d]	
体重		○	△			●			●			●			●	●[d]	
診察		○	●[c]	●	●	●	●	●	●	▲	▲	●	▲	▲	●	●	●
バイタルサイン		○	●[c]	●	●	●	●	●	●			●			●	●[d]	●[d]
臨床検査・尿検査		○	●[c]			●			●			●			●	●[d]	
有効性評価			●	●	●	●			●			●			●		
患者満足度						●			●			●			●		
継続の適否									●						●		
血中シロリムス濃度			●			●[e]			●[e]			●[e]			●[e]	●[d, e]	
塗布状況の調査				●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
併用薬・併用療法確認	←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→
有害事象の確認			←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→

○：本剤の検証試験（NPC-12G-1）に参加していない患者のみ実施する。
△：本剤の検証試験（NPC-12G-1）に参加した患者のみ実施する。
□：小児患者（18 歳以下）に対してのみ実施する。
▲：問診のみ実施する。
a：治験薬塗布開始日を 0 とし、許容範囲の 1W は 7 日に相当するものとする。
b：妊娠検査は妊娠可能な女性患者のみを対象に実施する。
c：スクリーニング検査が治験薬塗布開始日の 1 週間前以降のデータの場合は、そのデータを採用することも可能とする。
d：中止時及び中止後のフォローアップの来院が困難である場合は、電話等で実施することも可とし、当該項目は実施不要とする。診察は問診のみ実施する。
e：治験薬の休薬期間中に該当する場合は実施不要とする。

表 2.7.6.3-3 検査・観察項目と試験スケジュール（治験開始 12 ヵ月後以降）

TEL：電話連絡、W:week（週）、M：month（月）

	非盲検投与期								終了時/中止時	中止後のフォロー
来院／TEL 時期	TEL 5	10	TEL 6	11	TEL 7	12	TEL 8	13		
	W58	W65 M15	W71	W78 M18	W84	W91 M21	W97	W104 M24	塗布終了日[d]～+4W 中止日～＋1W	中止後 3～6W
検査観察の許容範囲[a]	±4W	±4W	±4W	±4W	±4W	±4W	±4W	±4W		
治験薬塗布	←	―	―	―	―	―	―	→		
診察	▲	●	▲	●	▲	●	▲	●	●	●
バイタルサイン		●		●		●		●	●[c]	●[c]
体重		●		●		●		●	●[c]	
身長				□				□		
妊娠検査[b]				●				●	●[c]	
臨床検査、尿検査				●				●	●[c]	
継続の適否				●				●		
塗布状況調査	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
併用薬・併用療法の確認	←	―	―	―	―	―	―	―	―	→
有害事象の確認	←	―	―	―	―	―	―	―	―	→

以降も同様の間隔で検査・観察を実施する

□：小児患者（同意取得時点で 18 歳以下）に対してのみ実施する。

▲：問診のみ実施する。

a：治験薬塗布開始日を 0 とし、許容範囲の 1W は 7 日に相当するものとする。

b：妊娠検査は妊娠可能な女性患者のみを対象に実施する。

c：終了時、中止時及び中止後のフォローアップの検査・観察については、可能な限り来院して実施するものとするが、来院が困難である場合は、電話等で実施することも可とし、当該項目は実施不要とする。診察は問診のみ実施する。

d：製造販売後臨床試験に参加する被験者では製造販売後臨床試験の塗布終了日、製造販売後臨床試験に参加しない被験者では長期投与試験の塗布終了日

2.7.6.3.2 長期試験の結果（12 ヵ月データ）

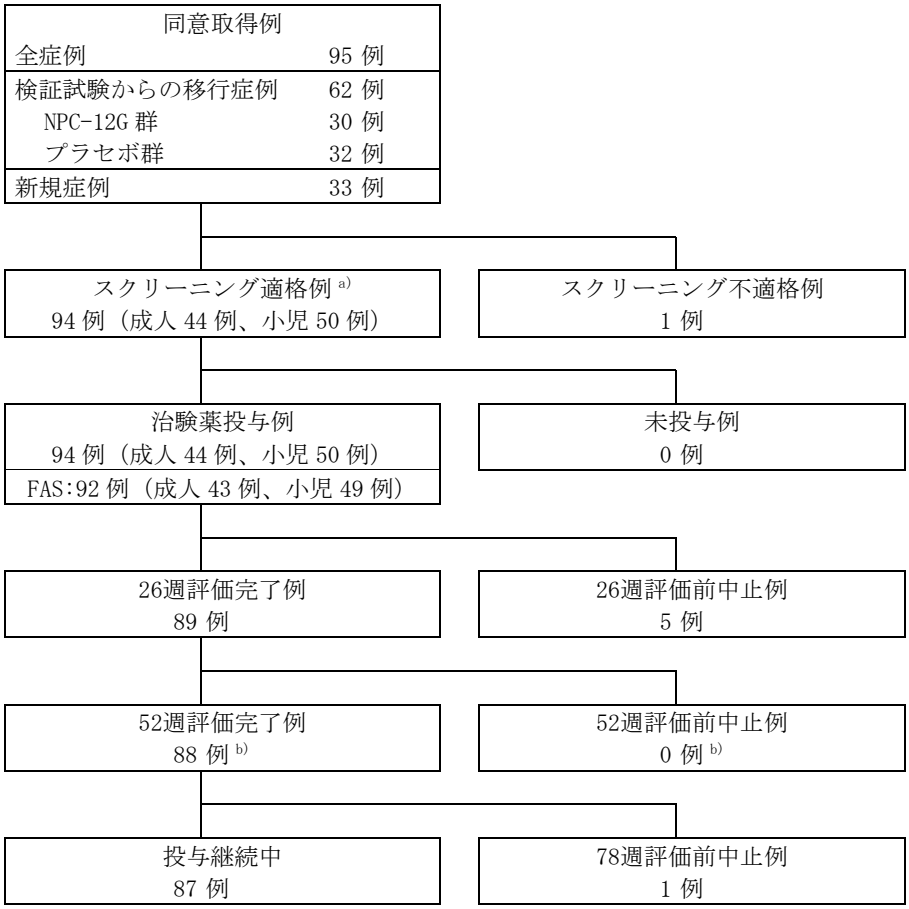
2.7.6.3.2.1 患者背景

(1) 患者の内訳

長期試験（12 ヵ月データ）の患者の内訳を、図 2.7.6.3-1 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、そのうち、88 例が投与開始 52 週後時点の評価を完了し、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、52 及び 78 週後時点の評価前中止例は、それぞれ 5 例、0 例及び 1 例であった。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、投与開始 52 週後時点の来院がなく、評価完了及び中止のいずれも確認されていないため、投与開始 52 週後時点の評価完了例及び中止例のいずれにも含まれていない。



a）：検証試験からの移行症例のベースライン検査例を含む
b）：1 例は投与開始 52 週後時点の来院がなく、評価完了及び中止のいずれも確認されていない

図 2.7.6.3-1 患者の内訳

引用先：5.3.5.2-2 図 10-1

(2) 人口統計学的特性

安全性解析対象集団の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を、表 2.7.6.3-4 に示す。

各背景因子の基準値は検証試験と同様であったが、検証試験で併用禁止としていた mTOR 阻害剤を併用している症例が 14/94 例（14.9%）であった。

表 2.7.6.3-4 人口統計学的特性及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

項目	カテゴリー/要約統計量	解析対象(n=94)
性別	男	41(43.6%)
	女	53(56.4%)
年齢(歳)	3～5 歳	4(4.3%)
	6～11 歳	22(23.4%)
	12～18 歳	24(25.5%)
	19 歳以上	44(46.8%)
	小児（18 歳以下）	50(53.2%)
	成人（19 歳以上）	44(46.8%)
	平均値（標準偏差）	21.0（12.45）
	中央値（最小値,最大値）	17.0（3 , 53）
身長(cm)	平均値（標準偏差）	151.86（17.933）
	中央値（最小値,最大値）	156.70（95.0 , 175.7）
体重(kg)	平均値（標準偏差）	47.55（16.957）
	中央値（最小値,最大値）	49.00（14.5 , 90.1）
遺伝子診断の有無	有	4(4.3%)
	無	90(95.7%)
TSC1 変異の有無	有	0(0.0%)
	無	4(100.0%)
TSC2 変異の有無	有	1(25.0%)
	無	3(75.0%)
合併症（知的能力障害）[a)]	有	44(46.8%)
	無	50(53.2%)
合併症（てんかん）[b)]	有	60(63.8%)
	無	34(36.2%)
併用薬（mTOR 阻害剤）の有無	有	14(14.9%)
	無	80(85.1%)
前治療薬（タクロリムス外用剤）の有無	有	3(3.2%)
	無	91(96.8%)
併用薬（タクロリムス外用剤）の有無	有	2(2.1%)
	無	92(97.9%)

a) 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」
b) 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」
引用先：5.3.5.2-2　表 14.1.3

(3) 結節性硬化症の臨床症状の有無

安全性解析対象集団について、スクリーニング時点（検証試験からの移行症例はベースライン時点）における結節性硬化症の大症状及び小症状の有無を、表 2.7.6.3-5 に示す。

表 2.7.6.3-5 結節性硬化症の臨床症状の有無（安全性解析対象集団）

項目		有無	解析対象 (n=94)
大症状	低色素性白斑(3 個以上、直径 5mm 以上)	有	61(64.9)
		無	33(35.1)
	顔面血管線維腫(3 個以上)あるいは前額線維隆起斑	有	94(100.0)
		無	0(0.0)
	爪囲線維腫(2 個以上)	有	32(34.0)
		無	62(66.0)
	シャグリンパッチ(粒起革様皮)	有	57(60.6)
		無	37(39.4)
	多発性網膜過誤腫	有	28(29.8)
		無	66(70.2)
	皮質異形成	有	57(60.6)
		無	37(39.4)
	上衣下結節	有	68(72.3)
		無	26(27.7)
	上衣下巨細胞性星細胞腫	有	10(10.6)
		無	84(89.4)
	心横紋筋腫	有	19(20.2)
		無	75(79.8)
	リンパ脈管筋腫症(LAM)	有	16(17.0)
		無	78(83.0)
	血管筋脂肪腫(2 個以上)	有	56(59.6)
		無	38(40.4)
小症状	散在性(Confetti)皮膚病変	有	6(6.4)
		無	88(93.6)
	歯エナメル陥凹(3 ヵ所以上)	有	23(24.5)
		無	71(75.5)
	口腔内線維腫(2 個以上)	有	13(13.8)
		無	81(86.2)
	網膜無色斑	有	3(3.2)
		無	91(96.8)
	多発性腎嚢胞	有	18(19.1)
		無	76(80.9)
	非腎臓性過誤腫	有	14(14.9)
		無	80(85.1)

例数 (%)
引用先：5.3.5.2-2　表 14.1.5

2.7.6.3.2.2 有効性に関する結果

有効性の解析対象集団は、最大の解析対象集団である FAS とした。なお、FAS は、治験薬未投与症例及び投与開始後の有効性に関する情報が得られなかった症例を除いた症例とした。解析対象集団及び有効性評価項目別の解析対象例数を、表 2.7.6.3-6 に示す。

登録症例数は 94 例(成人 44 例、小児 50 例)であった。そのうち、2 例(NPC-[redacted]、NPC-[redacted])が第 2 回来院時点（投与開始 4 週後）以前に中止となったため、FAS は 92 例（成人 43 例、小児 49 例）となった。

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、血管線維腫の大きさ及び紅色調の改善度の評価対象例数は、それぞれ 68 例（成人 30 例、小児 38 例）及び 91 例（成人 43 例、小児 48 例）であった。中央写真判定並びに治験責任医師等の判定による頭部の白斑の評価対象例数は、それぞれ 17 例（成人 0 例、小児 17 例）及び 18 例（成人 1 例、小児 17 例)、局面の評価対象例数はそれぞれ 30 例（成人 7 例、小児 23 例）及び 47 例（成人 16 例、小児 31 例）であった。DLQI 及び CDLQI の合計スコア及び患者満足度の評価対象例数は、それぞれ 82 例（成人 38 例、小児 44 例）及び 91 例（成人 42 例、小児 49 例）であった。

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、本報告（12 ヵ月報告）においては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 2.7.6.3-6 解析対象集団及び有効性評価項目別の解析対象例数

評価項目	全体		成人		小児	
	中央写真判定	治験責任医師等の判定	中央写真判定	治験責任医師等の判定	中央写真判定	治験責任医師等の判定
治験薬投与例数	94		44		50	
有効性解析対象（FAS）	92		43		49	
血管線維腫の改善度	68	91	30	43	38	48
血管線維腫の大きさの改善度	68	91	30	43	38	48
血管線維腫の紅色調の改善度	68	91	30	43	38	48
頭部の白斑の改善度	17	18	0	1	17	17
頭部の局面の改善度	30	47	7	16	23	31
DLQI 及び CDLQI	82		38		44	
患者満足度	91		42		49	

引用先：5.3.5.2-2 表 11-1

(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」及び「治験責任医師等の判定による血管線維腫の改善度」の分布を、それぞれ表 2.7.6.3-7 及び表 2.7.6.3-8 に示す。

表 2.7.6.3-7 血管線維腫の改善度の分布（中央写真判定）

集団	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
全体	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)
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 2.7.6.3-8 血管線維腫の改善度の分布（治験責任医師等の判定）

集団	時期	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化
全体	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)
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(5.0)	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」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 2.7.6.3-9 及び表 2.7.6.3-10 に示す。

表 2.7.6.3-9 血管線維腫の大きさの改善度の分布（中央写真判定）

集団	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
全体	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)
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 2.7.6.3-10 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）

集団	時期	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化
全体	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)
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

(3) 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」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 2.7.6.3-11 及び表 2.7.6.3-12 に示す。

表 2.7.6.3-11 血管線維腫の紅色調の改善度の分布（中央写真判定）

集団	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
全体	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)
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 2.7.6.3-12 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）

集団	時期	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化
全体	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)
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

(4) 頭部の白斑及び局面の改善度

1) 頭部白斑の改善度

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白斑の改善度」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 2.7.6.3-13 及び表 2.7.6.3-14 に示す。

表 2.7.6.3-13 頭部白斑の改善度の分布（中央写真判定）

集団	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
全体	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)
成人	投与開始 4 週後	0	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)
	投与開始 8 週後	0	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)
	投与開始 12 週後	0	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)
	投与開始 26 週後	0	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)
	投与開始 39 週後	0	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)
	投与開始 52 週後	0	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)	0(-)
小児	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 2.7.6.3-14 頭部白斑の改善度の分布（治験責任医師等の判定）

集団	時期	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化
全体	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)
成人	投与開始 4 週後	1	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 8 週後	1	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 12 週後	1	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 26 週後	1	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 39 週後	1	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 52 週後	1	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)
小児	投与開始 4 週後	17	0(0.0)	0(0.0)	2(11.8)	15(88.2)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 8 週後	17	0(0.0)	3(17.6)	3(17.6)	11(64.7)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 12 週後	16	1(6.3)	3(18.8)	5(31.3)	7(43.8)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 26 週後	17	1(5.9)	4(23.5)	9(52.9)	3(17.6)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 39 週後	17	4(23.5)	7(41.2)	2(11.8)	4(23.5)	0(0.0)	0(0.0)
	投与開始 52 週後	17	4(23.5)	7(41.2)	3(17.6)	3(17.6)	0(0.0)	0(0.0)

例数（%）
引用先：5.3.5.2-2　表 14.2.10.1

2)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」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 2.7.6.3-15 及び表 2.7.6.3-16 に示す。

表 2.7.6.3-15 頭部局面の改善度の分布（中央写真判定）

集団	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
全体	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)
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 2.7.6.3-16 頭部局面の改善度の分布（治験責任医師等の判定）

集団	時期	例数	著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化
全体	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)
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

(5) 副次評価項目(1)～(4)における改善率

1) 血管線維腫の改善率

中央写真判定による投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後における「血管線維腫の改善率」を、表 2.7.6.3-17 に示す。

全体における投与開始 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。また、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。

表 2.7.6.3-17 血管線維腫の改善率（中央写真判定）

集団	時期	例数	改善 a)	非改善 b)
全体	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)
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

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 週後における「血管線維腫の改善率」を、表 2.7.6.3-18 に示す。

全体における投与開始 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。また、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 2.7.6.3-18 血管線維腫の改善率（治験責任医師等の判定）

集団	時期	例数	改善 a)	非改善 b)
全体	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)
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

2）血管線維腫の大きさの改善率

中央写真判定による投与開始 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率」を、表 2.7.6.3-19 に示す。

全体における投与開始 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。また、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。

表 2.7.6.3-19 血管線維腫の大きさの改善率（中央写真判定）

集団	時期	例数	改善 a)	非改善 b)
全体	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）
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

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 週後における「血管線維腫の大きさの改善率」を、表 2.7.6.3-20 に示す。

全体における投与開始 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。また、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 2.7.6.3-20 血管線維腫の大きさの改善率（治験責任医師等の判定）

集団	時期	例数	改善 a)	非改善 b)
全体	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)
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

3）血管線維腫の紅色調の改善率

中央写真判定による投与開始 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率」を、表 2.7.6.3-21 に示す。

全体における投与開始 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。また、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。

表 2.7.6.3-21 血管線維腫の紅色調の改善率（中央写真判定）

集団	時期	例数	改善 a)	非改善 b)
全体	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)
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

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 週後における「血管線維腫の紅色調の改善率」を、表 2.7.6.3-22 に示す。

全体における投与開始 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。また、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 2.7.6.3-22 血管線維腫の紅色調の改善率（治験責任医師等の判定）

集団	時期	例数	改善 a)	非改善 b)
全体	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)
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）頭部白斑の改善率

中央写真判定による投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後における「頭部白斑の改善率」を、表 2.7.6.3-23 に示す。

全体における投与開始 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。

成人で解析対象例はなく、小児の頭部白斑の改善率は、全体の結果と同一であった。

表 2.7.6.3-23 頭部白斑の改善率（中央写真判定）

集団	時期	例数	改善 a)	非改善 b)
全体	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)
成人	投与開始 4 週後	0	-	-
	投与開始 8 週後	0	-	-
	投与開始 12 週後	0	-	-
	投与開始 26 週後	0	-	-
	投与開始 39 週後	0	-	-
	投与開始 52 週後	0	-	-
小児	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

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 週後における「頭部白斑の改善率」を、表 2.7.6.3-24 に示す。

全体における投与開始 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、その後は同値で推移した。成人の解析対象例は 1 例のみであった。小児では、それぞれ 0.0%（0/17 例）、17.6%（3/17 例）、25.0%（4/16 例）、29.4%（5/17 例）、64.7%（11/17 例）及び 64.7%（11/17 例）であり、全体と同様に推移した。

表 2.7.6.3-24 頭部白斑の改善率（治験責任医師等の判定）

集団	時期	例数	改善 a)	非改善 b)
全体	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)
成人	投与開始 4 週後	1	0(0.0)	1(100.0)
	投与開始 8 週後	1	0(0.0)	1(100.0)
	投与開始 12 週後	1	0(0.0)	1(100.0)
	投与開始 26 週後	1	0(0.0)	1(100.0)
	投与開始 39 週後	1	0(0.0)	1(100.0)
	投与開始 52 週後	1	0(0.0)	1(100.0)
小児	投与開始 4 週後	17	0(0.0)	17(100.0)
	投与開始 8 週後	17	3(17.6)	14(82.4)
	投与開始 12 週後	16	4(25.0)	12(75.0)
	投与開始 26 週後	17	5(29.4)	12(70.6)
	投与開始 39 週後	17	11(64.7)	6(35.3)
	投与開始 52 週後	17	11(64.7)	6(35.3)

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 14.2.11.1

5）頭部局面の改善率

中央写真判定による投与開始 4、8、12、26、39 及び 52 週後における「頭部局面の改善率」を、表 2.7.6.3-25 に示す。

全体における投与開始 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。また、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。

表 2.7.6.3-25 頭部局面の改善率（中央写真判定）

集団	時期	例数	改善 a)	非改善 b)
全体	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)
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

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 週後における「頭部局面の改善率」を、表 2.7.6.3-26 に示す。

全体における投与開始 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。また、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 2.7.6.3-26 頭部局面の改善率（治験責任医師等の判定）

集団	時期	例数	改善 a)	非改善 b)
全体	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)
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

(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 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を、表 2.7.6.3-27 に示す。

DLQI 及び CDLQI の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 と非常に低かった。また、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。

表 2.7.6.3-27 DLQI 及び CDLQI の合計スコアのベースラインからの変化量

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

(7) 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 2.7.6.3-28 に示す。

全体における投与開始 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）であった。また、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）、小児では、各々 89.6%（43/48 例）、89.8%（44/49 例）、91.8%（45/49 例）及び 91.8%（45/49 例）であった。時期によって満足度に大きな変動はなく、総じて成人に比べて小児の方が満足度はやや高かった。なお、「非常に不満」と回答した症例はなかった。

表 2.7.6.3-28 患者満足度の分布

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
全体	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)
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

2.7.6.3.2.3 安全性に関する結果

治験薬は 94 例に投与され、全例を安全性解析対象集団とした。

有害事象は、事象名を「MedDRA/J の Version 20.1」を用いて、SOC、PT 別に読み替えて集計した。有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できないと判断した事象を、副作用として取り扱った。

(1) 主要評価項目

1) 有害事象に伴う中止率（Kaplan-Meier 曲線）

有害事象に伴う中止がない症例の割合の推移（Kaplan-Meier 曲線）を図 2.7.6.3-2 に示す。

投与開始から 12 ヵ月カットオフ日までの追跡期間（最大 444 日間追跡）で Kaplan-Meier 法による推定を行った結果、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。

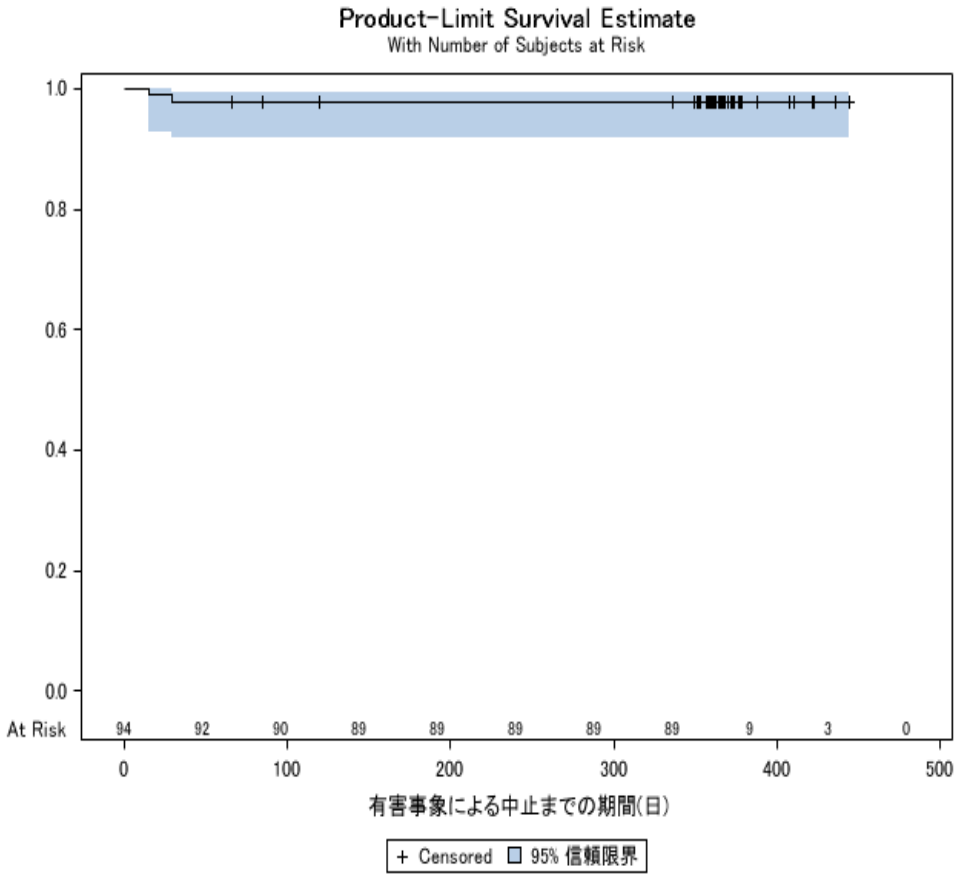


図 2.7.6.3-2 有害事象に伴う中止がない症例の割合の推移

引用先：5.3.5.2-2　図 12-1

2）中止に至る有害事象

グループ別、発現時期別、重症度別の中止に至った有害事象の発現状況を、表 2.7.6.3-29 に示す。また、中止に至った有害事象の一覧を、表 2.7.6.3-30 に示す。

中止に至った有害事象の発現率は、全体で 2.1%（2/94 例）、成人で 2.3%（1/44 例）、小児で 2.0%（1/50 例）であった。

発現時期別では、「投与開始日以降 1 週以内」に 2/94 例（2.1%）認められたが、「2 週以降」には発現しなかった。

中止に至った有害事象の内訳は、眼刺激、紅斑及び接触性皮膚炎が各 1 件であり、眼刺激と紅斑は同一症例に発現した。なお、いずれの事象も治験薬との因果関係が否定されなかったが、重症度はいずれも軽度と判定された。

表 2.7.6.3-29 中止に至った有害事象の発現状況

項目		解析対象	有害事象 発現例数（%）	中止に至る有害事象 発現例数（%）
全体		94	91(96.8)	2(2.1)
年齢区分	成人	44	42(95.5)	1(2.3)
	小児	50	49(98.0)	1(2.0)
	3～5 歳	4	4(100.0)	0(0.0)
	6～11 歳	22	21(95.5)	0(0.0)
	12～18 歳	24	24(100.0)	1(4.2)
発現時期	投与開始日以降 1 週以内	94	34(36.2)	2(2.1)
	2 週以降 4 週以内	94	35(37.2)	0(0.0)
	5 週以降 8 週以内	93	30(32.3)	0(0.0)
	9 週以降 12 週以内	92	41(44.6)	0(0.0)
	13 週以降 26 週以内	91	65(71.4)	0(0.0)
	27 週以降 52 週以内	89	63(70.8)	0(0.0)
	53 週以降 78 週以内	48	11(22.9)	0(0.0)
	79 週以降 104 週以内	0	0(-)	0(-)
	105 週以降	0	0(-)	0(-)
	投与終了後	6	2(33.3)	0(0.0)
重症度	軽度	94	87(92.6)	2(2.1)
	中等度	94	39(41.5)	0(0.0)
	高度	94	6(6.4)	0(0.0)

引用先：5.3.5.2-2 表 12-5

表 2.7.6.3-30 中止に至った有害事象一覧

被験者識別コード	年齢 性別	発現時直近のシロリムス濃度(ng/mL)	事象名／PT 名	発現日 日数 a)	転帰日	転帰	治験薬投与に関する処置	重篤度	重症度	治験薬との因果関係	発生個所 病変部 皮膚刺激症状の有無
NPC-[redacted]	3[redacted] 歳 女性	ND b)	眼の刺激／ 眼刺激	[redacted] 1	発現から8日目	回復	投与中止	非重篤	軽度	関連あり	その他 - 有
		ND b)	皮膚発赤／ 紅斑	[redacted] 7	発現から30日目	回復	投与中止	非重篤	軽度	関連あり	皮膚 治験薬塗布部位 有
NPC-[redacted]	1[redacted] 歳 男性	ND b)	接触皮膚炎／ 接触皮膚炎	[redacted] 5	発現から25日目	回復	投与中止	非重篤	軽度	関連あり	皮膚 治験薬塗布部位 有

a) 治験薬投与開始日から発現日までの日数

b) ND: <0.1000 ng/mL

MedDRA/J Ver.19.0

引用先：5.3.5.2-2 表 12-6

*情報提供時に転帰日は有害事象発現からの日数に置き換えを行った。

(2) 副次評価項目

1) 有害事象及び副作用

発現した有害事象及び副作用の一覧を、表 2.7.6.3-31 に示す。

有害事象は、全体では 91/94 例（96.8%）で 554 件、成人では 42/44 例（95.5%）で 253 件、小児では 49/50 例(98.0%)で 301 件認められた。そのうち、副作用は、全体では 68/94 例(72.3%)で 143 件、成人では 30/44 例（68.2%）で 72 件、小児では 38/50 例（76.0%）で 71 件認められた。

主な（発現率が 5%以上の）有害事象の内訳は、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。

主な副作用の内訳は、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。

表 2.7.6.3-31 有害事象及び副作用の発現状況

	有害事象						副作用					
	全体 (n=94)		成人 (n=44)		小児 (n=50)		全体 (n=94)		成人 (n=44)		小児 (n=50)	
SOC 名　　PT 名	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
合計	554	91(96.8)	253	42(95.5)	301	49(98.0)	143	68(72.3)	72	30(68.2)	71	38(76.0)
感染症および寄生虫症	137	55(58.5)	45	22(50.0)	92	33(66.0)	6	4(4.3)	0	0(0.0)	6	4(8.0)
口角口唇炎	7	6(6.4)	5	4(9.1)	2	2(4.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
気管支炎	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
蜂巣炎	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
結膜炎	3	3(3.2)	1	1(2.3)	2	2(4.0)	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)
膀胱炎	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
毛包炎	10	8(8.5)	5	5(11.4)	5	3(6.0)	3	3(3.2)	0	0(0.0)	3	3(6.0)
せつ	2	1(1.1)	0	0(0.0)	2	1(2.0)	2	1(1.1)	0	0(0.0)	2	1(2.0)
胃腸炎	7	6(6.4)	2	2(4.5)	5	4(8.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
歯肉炎	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
インフルエンザ	12	11(11.7)	1	1(2.3)	11	10(20.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
伝染性軟属腫	2	2(2.1)	0	0(0.0)	2	2(4.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
上咽頭炎	76	42(44.7)	22	16(36.4)	54	26(52.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
外耳炎	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
爪囲炎	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
マイコプラズマ性肺炎	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
副鼻腔炎	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
扁桃炎	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
上気道感染	3	3(3.2)	2	2(4.5)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
尿路感染	2	1(1.1)	2	1(2.3)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
口腔ヘルペス	2	2(2.1)	1	1(2.3)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
ノロウイルス性胃腸炎	2	2(2.1)	1	1(2.3)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3	3(3.2)	0	0(0.0)	3	3(6.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
皮膚の新生物	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
皮膚乳頭腫	2	2(2.1)	0	0(0.0)	2	2(4.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
血液およびリンパ系障害	2	2(2.1)	1	1(2.3)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
貧血	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
鉄欠乏性貧血	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
免疫系障害	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
季節性アレルギー	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)

表 2.7.6.3-31 有害事象及び副作用の発現状況（続き）

SOC 名　PT 名	有害事象						副作用					
	全体（n=94）		成人（n=44）		小児（n=50）		全体（n=94）		成人（n=44）		小児（n=50）	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）	件数	例数（%）
合計	554	91（ 96.8）	253	42（ 95.5）	301	49（ 98.0）	143	68（ 72.3）	72	30（ 68.2）	71	38（ 76.0）
代謝および栄養障害	6	5（ 5.3）	3	3（ 6.8）	3	2（ 4.0）	1	1（ 1.1）	1	1（ 2.3）	0	0（ 0.0）
高コレステロール血症	1	1（ 1.1）	1	1（ 2.3）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）
高トリグリセリド血症	2	2（ 2.1）	2	2（ 4.5）	0	0（ 0.0）	1	1（ 1.1）	1	1（ 2.3）	0	0（ 0.0）
食欲減退	3	2（ 2.1）	0	0（ 0.0）	3	2（ 4.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）
精神障害	5	4（ 4.3）	1	1（ 2.3）	4	3（ 6.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）
攻撃性	1	1（ 1.1）	0	0（ 0.0）	1	1（ 2.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）
激越	1	1（ 1.1）	0	0（ 0.0）	1	1（ 2.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）
摂食障害	1	1（ 1.1）	1	1（ 2.3）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）
不眠症	1	1（ 1.1）	0	0（ 0.0）	1	1（ 2.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）
社交不安障害	1	1（ 1.1）	0	0（ 0.0）	1	1（ 2.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）
神経系障害	27	14（ 14.9）	12	6（ 13.6）	15	8（ 16.0）	1	1（ 1.1）	0	0（ 0.0）	1	1（ 2.0）
意識変容状態	1	1（ 1.1）	0	0（ 0.0）	1	1（ 2.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）
運動失調	1	1（ 1.1）	0	0（ 0.0）	1	1（ 2.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）
浮動性めまい	3	2（ 2.1）	0	0（ 0.0）	3	2（ 4.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）
てんかん	6	5（ 5.3）	3	3（ 6.8）	3	2（ 4.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）
頭痛	8	4（ 4.3）	6	2（ 4.5）	2	2（ 4.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）
意識消失	1	1（ 1.1）	1	1（ 2.3）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）
錯感覚	1	1（ 1.1）	0	0（ 0.0）	1	1（ 2.0）	1	1（ 1.1）	0	0（ 0.0）	1	1（ 2.0）
痙攣発作	1	1（ 1.1）	0	0（ 0.0）	1	1（ 2.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）
傾眠	3	3（ 3.2）	1	1（ 2.3）	2	2（ 4.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）
脳浮腫	1	1（ 1.1）	0	0（ 0.0）	1	1（ 2.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）
白質病変	1	1（ 1.1）	1	1（ 2.3）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）
眼障害	18	14（ 14.9）	9	7（ 15.9）	9	7（ 14.0）	8	7（ 7.4）	3	3（ 6.8）	5	4（ 8.0）
眼瞼炎	1	1（ 1.1）	0	0（ 0.0）	1	1（ 2.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）
アレルギー性結膜炎	2	2（ 2.1）	2	2（ 4.5）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）
眼瞼紅斑	2	1（ 1.1）	0	0（ 0.0）	2	1（ 2.0）	1	1（ 1.1）	0	0（ 0.0）	1	1（ 2.0）
眼刺激	7	7（ 7.4）	3	3（ 6.8）	4	4（ 8.0）	7	7（ 7.4）	3	3（ 6.8）	4	4（ 8.0）
眼瞼浮腫	4	2（ 2.1）	4	2（ 4.5）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）
角膜落屑	1	1（ 1.1）	0	0（ 0.0）	1	1（ 2.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）
仮性近視	1	1（ 1.1）	0	0（ 0.0）	1	1（ 2.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）
心臓障害	1	1（ 1.1）	0	0（ 0.0）	1	1（ 2.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）
心室性期外収縮	1	1（ 1.1）	0	0（ 0.0）	1	1（ 2.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）	0	0（ 0.0）

表 2.7.6.3-31 有害事象及び副作用の発現状況（続き）

SOC 名　PT 名	有害事象						副作用					
	全体 (n=94)		成人 (n=44)		小児 (n=50)		全体 (n=94)		成人 (n=44)		小児 (n=50)	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
合計	554	91(96.8)	253	42(95.5)	301	49(98.0)	143	68(72.3)	72	30(68.2)	71	38(76.0)
血管障害	3	3(3.2)	2	2(4.5)	1	1(2.0)	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)
血腫	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
起立性低血圧	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
ほてり	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20	17(18.1)	9	7(15.9)	11	10(20.0)	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)
咳嗽	3	3(3.2)	0	0(0.0)	3	3(6.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
労作性呼吸困難	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
鼻出血	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
気胸	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
アレルギー性鼻炎	3	3(3.2)	1	1(2.3)	2	2(4.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
鼻漏	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
くしゃみ	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
上気道の炎症	5	5(5.3)	2	2(4.5)	3	3(6.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
鼻部不快感	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)
口腔咽頭痛	3	3(3.2)	2	2(4.5)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
胃腸障害	35	24(25.5)	21	14(31.8)	14	10(20.0)	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)
腹部不快感	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
腹痛	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
下腹部痛	2	2(2.1)	2	2(4.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
口唇炎	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
便秘	3	3(3.2)	1	1(2.3)	2	2(4.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
齲歯	2	2(2.1)	0	0(0.0)	2	2(4.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
下痢	2	2(2.1)	0	0(0.0)	2	2(4.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
腸炎	2	2(2.1)	1	1(2.3)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
食中毒	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
胃炎	2	2(2.1)	2	2(4.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
胃食道逆流性疾患	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
悪心	2	1(1.1)	2	1(2.3)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
口内炎	12	11(11.7)	5	5(11.4)	7	6(12.0)	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)
嘔吐	2	2(2.1)	2	2(4.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
心窩部不快感	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
肝胆道系障害	2	2(2.1)	0	0(0.0)	2	2(4.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
肝機能異常	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
薬物性肝障害	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)

表 2.7.6.3-31 有害事象及び副作用の発現状況（続き）

SOC 名　PT 名	有害事象						副作用					
	全体 (n=94)		成人 (n=44)		小児 (n=50)		全体 (n=94)		成人 (n=44)		小児 (n=50)	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
合計	554	91(96.8)	253	42(95.5)	301	49(98.0)	143	68(72.3)	72	30(68.2)	71	38(76.0)
皮膚および皮下組織障害	172	76(80.9)	81	35(79.5)	91	41(82.0)	77	56(59.6)	34	25(56.8)	43	31(62.0)
ざ瘡	26	22(23.4)	16	12(27.3)	10	10(20.0)	13	12(12.8)	7	6(13.6)	6	6(12.0)
脱毛症	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
寒冷蕁麻疹	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
皮膚嚢腫	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)
皮膚炎	3	3(3.2)	2	2(4.5)	1	1(2.0)	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)
ざ瘡様皮膚炎	10	9(9.6)	4	4(9.1)	6	5(10.0)	6	6(6.4)	2	2(4.5)	4	4(8.0)
アレルギー性皮膚炎	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
アトピー性皮膚炎	2	2(2.1)	0	0(0.0)	2	2(4.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
接触皮膚炎	15	11(11.7)	6	6(13.6)	9	5(10.0)	7	5(5.3)	1	1(2.3)	6	4(8.0)
薬疹	4	3(3.2)	1	1(2.3)	3	2(4.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
皮膚乾燥	39	30(31.9)	16	15(34.1)	23	15(30.0)	29	24(25.5)	12	11(25.0)	17	13(26.0)
湿疹	14	11(11.7)	4	4(9.1)	10	7(14.0)	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)
皮脂欠乏性湿疹	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
貨幣状湿疹	2	1(1.1)	2	1(2.3)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
紅斑	10	9(9.6)	5	5(11.4)	5	4(8.0)	6	6(6.4)	3	3(6.8)	3	3(6.0)
結節性紅斑	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
嵌入爪	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
汗疹	2	2(2.1)	0	0(0.0)	2	2(4.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
爪甲剥離症	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
丘疹	2	1(1.1)	0	0(0.0)	2	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
粃糠疹	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
痒疹	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
そう痒症	9	9(9.6)	6	6(13.6)	3	3(6.0)	8	8(8.5)	5	5(11.4)	3	3(6.0)
発疹	6	3(3.2)	5	2(4.5)	1	1(2.0)	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)
そう痒性皮疹	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)
脂漏性皮膚炎	4	4(4.3)	2	2(4.5)	2	2(4.0)	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)
皮膚刺激	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
日光皮膚炎	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
蕁麻疹	6	6(6.4)	3	3(6.8)	3	3(6.0)	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)
全身紅斑	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
皮膚出血	4	3(3.2)	4	3(6.8)	0	0(0.0)	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)

表 2.7.6.3-31 有害事象及び副作用の発現状況（続き）

SOC 名　PT 名	有害事象						副作用					
	全体 (n=94)		成人 (n=44)		小児 (n=50)		全体 (n=94)		成人 (n=44)		小児 (n=50)	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
合計	554	91(96.8)	253	42(95.5)	301	49(98.0)	143	68(72.3)	72	30(68.2)	71	38(76.0)
筋骨格系および結合組織障害	11	8(8.5)	8	5(11.4)	3	3(6.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
関節痛	3	2(2.1)	2	1(2.3)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
背部痛	4	3(3.2)	4	3(6.8)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
側腹部痛	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
骨端症	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
椎間板突出	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
足変形	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
腎および尿路障害	5	4(4.3)	3	2(4.5)	2	2(4.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
排尿困難	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
血尿	2	2(2.1)	2	2(4.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
失禁	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
尿失禁	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
生殖系および乳房障害	3	3(3.2)	1	1(2.3)	2	2(4.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
月経困難症	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
卵巣出血	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
外陰腟発疹	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	57	37(39.4)	37	19(43.2)	20	18(36.0)	44	31(33.0)	30	17(38.6)	14	14(28.0)
適用部位刺激感	30	27(28.7)	17	14(31.8)	13	13(26.0)	29	27(28.7)	16	14(31.8)	13	13(26.0)
異常感	7	2(2.1)	6	1(2.3)	1	1(2.0)	6	1(1.1)	6	1(2.3)	0	0(0.0)
インフルエンザ様疾患	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
倦怠感	3	3(3.2)	2	2(4.5)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
末梢性浮腫	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
発熱	5	5(5.3)	2	2(4.5)	3	3(6.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
口渇	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
適用部位異常感覚	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)
適用部位腫脹	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)
適用部位出血	7	3(3.2)	6	2(4.5)	1	1(2.0)	7	3(3.2)	6	2(4.5)	1	1(2.0)
臨床検査	17	13(13.8)	11	7(15.9)	6	6(12.0)	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	3(3.2)	1	1(2.3)	2	2(4.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
血中カリウム減少	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
血中トリグリセリド増加	3	3(3.2)	0	0(0.0)	3	3(6.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)

表 2.7.6.3-31 有害事象及び副作用の発現状況（続き）

SOC 名　PT 名	有害事象						副作用					
	全体 (n=94)		成人 (n=44)		小児 (n=50)		全体 (n=94)		成人 (n=44)		小児 (n=50)	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
合計	554	91(96.8)	253	42(95.5)	301	49(98.0)	143	68(72.3)	72	30(68.2)	71	38(76.0)
好酸球数増加	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
尿中血陽性	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
低比重リポ蛋白増加	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
体重減少	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
白血球数減少	2	2(2.1)	2	2(4.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
血小板数増加	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)
尿中蛋白陽性	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	26	20(21.3)	8	8(18.2)	18	12(24.0)	2	2(2.1)	1	1(2.3)	1	1(2.0)
節足動物刺傷	6	6(6.4)	1	1(2.3)	5	5(10.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
鎖骨骨折	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
凍傷	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
靭帯捻挫	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
引っかき傷	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
擦過傷	2	2(2.1)	1	1(2.3)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
挫傷	4	4(4.3)	0	0(0.0)	4	4(8.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
創傷	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
四肢損傷	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
誤った投与経路	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
皮膚擦過傷	7	7(7.4)	3	3(6.8)	4	4(8.0)	2	2(2.1)	1	1(2.3)	1	1(2.0)
外科および内科処置	3	3(3.2)	1	1(2.3)	2	2(4.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
治療的塞栓術	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
脳梁離断	2	2(2.1)	0	0(0.0)	2	2(4.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)

MedDRA/J Ver.20.1
引用先：5.3.5.2-2　表 12-3

2）休薬（中断）に至る有害事象及び副作用

休薬（中断）に至った有害事象（一部の病変に対する部分休薬を含む）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、副作用は、全体では 12/94 例（12.8%）、成人では 5/44 例（11.4%）、小児では 7/50 例（14.0%）に認められた。

休薬（中断）に至った有害事象のうち、中等度の事象が 7 例 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）に認められたが、いずれも回復した。その他の事象はすべて軽度であり、高度の事象は認められなかった。

休薬（中断）に至った有害事象及び一部の病変に対する部分休薬（部分中断）に至った有害事象の一覧は、それぞれ＜2.7.4.2.1.4.3＞及び＜2.7.4.2.1.4.4＞に示した。

3）中止に至る副作用

表 2.7.6.3-30 に記載した中止に至った有害事象は、すべて治験薬との因果関係が否定されなかったことから、中止に至った副作用の発現状況は、中止に至った有害事象と同様であった。

4）重篤な有害事象及び副作用

重篤な有害事象の一覧を、表 2.7.6.3-32 に示す。

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。そのうち、「誤った投与経路」と「脳梁離断」の各 1 件は同一症例に発現した。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定され、治験期間中に回復し、治験の継続が可能と判断された。死亡例は、認められなかった。

表 2.7.6.3-32 重篤な有害事象一覧

被験者識別コード	性別 年齢	事象名／PT 名	発現日 日数 a)	持続期間	治験薬との因果関係	重症度	重篤度詳細 b)	処置	転帰	発生個所 病変部 皮膚刺激症状の有無
NPC-[redacted]	女性 3[redacted]	左肺気胸／気胸	[redacted] 142	47	関連なし	高度	3, 6	投与量変更せず	回復	その他 － 無
NPC-[redacted]	男性 3[redacted]	治療的塞栓術／治療的塞栓術	[redacted] 104	3	関連なし	高度	3	該当せず	回復	その他 － 無
NPC-[redacted]	男性 1[redacted]	マイコプラズマ肺炎／マイコプラズマ性肺炎	[redacted] 78	25	関連なし	高度	3	投与量変更せず	回復	その他 － 無
NPC-[redacted]	男性 [redacted]	脳梁離断／脳梁離断	[redacted] 132	15	関連なし	中等度	3	投与量変更せず	回復	その他 － 無
NPC-[redacted]	男性 [redacted]	誤った投与経路／誤った投与経路	[redacted] 117	1	関連なし	軽度	6	投与量変更せず	回復	その他 － 無
		脳梁離断／脳梁離断	[redacted] 300	61	関連なし	高度	3	投与量変更せず	回復	その他 － 無
NPC-[redacted]	男性 [redacted]	痙攣発作／痙攣発作	[redacted] 136	2	関連なし	中等度	3	投与量変更せず	回復	その他 － 無
NPC-[redacted]	女性 [redacted]	脳浮腫／脳浮腫	[redacted] 136	7	関連なし	高度	3	投与量変更せず	回復	その他 － 無

a) 治験薬投与開始日から発現日までの日数
b) 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、6:1～5 に準じて重篤であるもの、
7:後世代における先天性の疾病又は異常
引用先：5.3.5.2-2　表 12-10

5) 用法・用量の変更に至る有害事象及び副作用

用法・用量の変更（1 日 1 回投与への減量）に至った有害事象は、2/94 例（2.1%）に認められ、いずれも成人の症例であった。1 例では、ほてりと適用部位異常感覚が各 1 件、もう 1 例では、適用部位出血が 2 件、それぞれ発現し、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った。

6) 重要な有害事象及び副作用

重要な有害事象として、皮膚刺激症状に該当する有害事象及び副作用の一覧を、表 2.7.6.3-33 に示す。

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。そのうち、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（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（6.4%）、接触皮膚炎（5.3%）であった。

なお、SOC で「眼障害」に分類される「眼刺激」7 件、「感染症および寄生虫症」に分類される「結膜炎」のうち治験薬との因果関係ありと判断された 1 件、及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に分類される「鼻部不快感」1 件は、いずれも皮膚における有害事象ではないが、治験薬投与に伴う局所刺激であることを踏まえ、医学専門家の見解に従って皮膚刺激症状に該当する有害事象として集計した。

表 2.7.6.3-33 皮膚刺激症状に該当する有害事象及び副作用の一覧

SOC 名	有害事象						副作用					
	全体 (n=94)		成人 (n=44)		小児 (n=50)		全体 (n=94)		成人 (n=44)		小児 (n=50)	
PT 名	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
合計	189	78(83.0)	90	35(79.5)	99	43(86.0)	112	62(66.0)	55	27(61.4)	57	35(70.0)
感染症および寄生虫症	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)
結膜炎	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)
神経系障害	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)
錯感覚	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)
眼障害	13	9(9.6)	7	5(11.4)	6	4(8.0)	8	7(7.4)	3	3(6.8)	5	4(8.0)
眼瞼紅斑	2	1(1.1)	0	0(0.0)	2	1(2.0)	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)
眼刺激	7	7(7.4)	3	3(6.8)	4	4(8.0)	7	7(7.4)	3	3(6.8)	4	4(8.0)
眼瞼浮腫	4	2(2.1)	4	2(4.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
血管障害	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)
ほてり	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)
鼻部不快感	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)
皮膚および皮下組織障害	133	70(74.5)	56	32(72.7)	77	38(76.0)	63	48(51.1)	26	22(50.0)	37	26(52.0)
皮膚嚢腫	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)
皮膚炎	3	3(3.2)	2	2(4.5)	1	1(2.0)	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)
ざ瘡様皮膚炎	10	9(9.6)	4	4(9.1)	6	5(10.0)	6	6(6.4)	2	2(4.5)	4	4(8.0)
アレルギー性皮膚炎	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
アトピー性皮膚炎	2	2(2.1)	0	0(0.0)	2	2(4.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
接触皮膚炎	13	9(9.6)	5	5(11.4)	8	4(8.0)	7	5(5.3)	1	1(2.3)	6	4(8.0)
薬疹	4	3(3.2)	1	1(2.3)	3	2(4.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
皮膚乾燥	39	30(31.9)	16	15(34.1)	23	15(30.0)	29	24(25.5)	12	11(25.0)	17	13(26.0)
湿疹	13	10(10.6)	3	3(6.8)	10	7(14.0)	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)
皮脂欠乏性湿疹	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
貨幣状湿疹	2	1(1.1)	2	1(2.3)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
紅斑	10	9(9.6)	5	5(11.4)	5	4(8.0)	6	6(6.4)	3	3(6.8)	3	3(6.0)
結節性紅斑	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
汗疹	2	2(2.1)	0	0(0.0)	2	2(4.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
粃糠疹	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
痒疹	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
そう痒症	9	9(9.6)	6	6(13.6)	3	3(6.0)	8	8(8.5)	5	5(11.4)	3	3(6.0)
発疹	6	3(3.2)	5	2(4.5)	1	1(2.0)	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)
そう痒性皮疹	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)
脂漏性皮膚炎	4	4(4.3)	2	2(4.5)	2	2(4.0)	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)
皮膚刺激	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
日光皮膚炎	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
蕁麻疹	6	6(6.4)	3	3(6.8)	3	3(6.0)	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)
全身紅斑	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
生殖系および乳房障害	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
外陰膣発疹	1	1(1.1)	0	0(0.0)	1	1(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	38	28(29.8)	25	15(34.1)	13	13(26.0)	37	28(29.8)	24	15(34.1)	13	13(26.0)
適用部位刺激感	30	27(28.7)	17	14(31.8)	13	13(26.0)	29	27(28.7)	16	14(31.8)	13	13(26.0)
異常感	6	1(1.1)	6	1(2.3)	0	0(0.0)	6	1(1.1)	6	1(2.3)	0	0(0.0)
適用部位異常感覚	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)
適用部位腫脹	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)	1	1(1.1)	1	1(2.3)	0	0(0.0)

引用先：5.3.5.2-2　表 12-11

7) 臨床検査、バイタルサイン

臨床検査項目に関する副作用として、1 例において、「血小板数増加」が 1 件認められた。ただし、治験薬投与開始前からの変動幅（$319\times10^3/\mu L\rightarrow366\times10^3/\mu L$）は大きいものではなく、軽度の事象であり、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。

バイタルサイン及び他の観察項目に関する有害事象として、起立性低血圧と体重減少が各 1 例 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。その他、臨床検査やバイタルサイン、他の観察項目について、臨床上問題となる所見は認められなかった。

8) 血中シロリムス濃度

血中濃度が検出された症例の血中シロリムス濃度の要約統計量を、表 2.7.6.3-34 に示す。

血中濃度が検出された症例における投与開始 12 週後の血中シロリムス濃度の平均値（範囲、検出/測定例数）は、全体では 0.343 ng/mL (0.11～3.27 ng/mL、69/89 例)、成人では 0.431 ng/mL (0.11～3.27 ng/mL、32/41 例)、小児では 0.266 ng/mL (0.11～1.32 ng/mL、37/48 例) であった。また、投与開始 26 週後については、全体では 0.278 ng/mL (0.10～1.79 ng/mL、64/88 例)、成人では 0.276 ng/mL (0.11～1.21 ng/mL、29/39 例)、小児では 0.280 ng/mL (0.10～1.79 ng/mL、35/49 例) であった。投与開始 39 週後については、全体では 0.263 ng/mL (0.10～1.80 ng/mL、60/89 例)、成人では 0.239 ng/mL (0.11～0.85 ng/mL、25/40 例)、小児では 0.280 ng/mL (0.10～1.80 ng/mL、35/49 例) であった。投与開始 52 週後においては、全体では 0.267 ng/mL (0.10～0.68 ng/mL、46/88 例)、成人では 0.291 ng/mL (0.11～0.68 ng/mL、17/39 例)、小児では 0.253 ng/mL (0.10～0.61 ng/mL、29/49 例) であった。

ベースライン時点を含め、1 ng/mL を超える血中濃度が検出された症例が散見されたものの、いずれの測定時点においても、その他の大部分の症例における検出濃度は極めて低値であり、成人と小児との間に大きな差はなかった。

表 2.7.6.3-34 血中シロリムス濃度の要約統計量

項目		ベースライン (ng/mL)	投与開始 12 週後 (ng/mL)	投与開始 26 週後 (ng/mL)	投与開始 39 週後 (ng/mL)	投与開始 52 週後 (ng/mL)
全体	測定例数	94	89	88	89	88
	検出例数	9	69	64	60	46
	平均値	0.576	0.343	0.278	0.263	0.267
	標準偏差	0.3568	0.4591	0.2708	0.2478	0.1435
	最小値	0.15	0.11	0.10	0.10	0.10
	中央値	0.427	0.223	0.201	0.203	0.225
	最大値	1.19	3.27	1.79	1.80	0.68
成人	測定例数	44	41	39	40	39
	検出例数	3	32	29	25	17
	平均値	0.569	0.431	0.276	0.239	0.291
	標準偏差	0.3525	0.6308	0.2550	0.1626	0.1504
	最小値	0.31	0.11	0.11	0.11	0.11
	中央値	0.425	0.219	0.199	0.178	0.248
	最大値	0.97	3.27	1.21	0.85	0.68
小児	測定例数	50	48	49	49	49
	検出例数	6	37	35	35	29
	平均値	0.580	0.266	0.280	0.280	0.253
	標準偏差	0.3923	0.2063	0.2870	0.2953	0.1400
	最小値	0.15	0.11	0.10	0.10	0.10
	中央値	0.512	0.223	0.205	0.208	0.213
	最大値	1.19	1.32	1.79	1.80	0.61

引用先：5.3.5.2-2　表 12-13

2.7.6.3.2.4 結論

結節性硬化症に伴う皮膚病変に対して、本剤を 1 日 2 回、12 ヵ月間投与した結果、臨床上問題となる有害事象は認められず、忍容性は良好であった。また、血管線維腫、頭部局面及び頭部白斑に対する有効性が認められ、その効果は 12 ヵ月間持続したことから、本剤は結節性硬化症に伴う皮膚病変に対して有効性を維持しつつ、安全に長期間使用可能であると考えられた。